

PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌中的作用及研究进展

余新民

(浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,
浙江 杭州 310022)

摘要:近年来,免疫治疗在非小细胞肺癌中的价值引起了大量的关注。2012年首个证实PD-1/PD-L1阻断剂对既往反复治疗过的晚期非小细胞肺癌有疗效的报道激发了后续大量的相关研究。MPDL3280a、MEDI-4736、BMS-936559、Nivolumab、Pembrolizumab等PD-1/PD-L1抗体在I期临床试验中显示出较好的疗效及良好的耐受性,治疗前景值得期待,III期临床试验亦在进一步探索其临床应用价值。文章对PD-1/PD-L1在非小细胞肺癌中的作用机制、研究进展及今后研究方向作一综述。

关键词:非小细胞肺癌;程序性死亡受体-1;配体;免疫疗法

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)03-0246-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.03.B017

Research Progress and the Role of PD-1/PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer

YU Xin-min

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: In recent years, there has been a mounting enthusiasm in immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). Since the first report about the response of previously treated NSCLC patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitor had been published in 2012, a mount of researches were promoted. Several PD-1/PD-L1 antibodies, including MPDL3280a, MEDI-4736, BMS-936559, Nivolumab and Pembrolizumab, etc. have shown considerable responses and well tolerance in phase I studies. Phase III clinical trials are ongoing to explore their clinical values. This review summarizes the role of PD-1/PD-L1 in NSCLC as well as its current status and future direction.

Subject words: non-small cell lung cancer; programmed death-1 (PD-1); ligand; immunotherapy

含铂两药化疗方案是晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的主要治疗选择,患者中位生存期大约10个月。尽管新的细胞毒药物及分子靶向药物不断被研发,但NSCLC患者的总生存期仍不理想,5年生存率低于15%^[1]。因此,我们急需开发一种新的治疗手段以改善NSCLC患者的生存预后。近年来,免疫治疗在癌症研究中备受关注,为患者提供了一种新的治疗思路。肿瘤细胞可以通过多种机制逃避机体的免疫攻击,如肿瘤细胞MHC-1分子表达异常,分泌抑制性细胞因子,以及T细胞共刺激分子如B7家族分子的异常表达等,均可抑制肿瘤细胞的免疫

应答反应,导致肿瘤的发生与发展。程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)及程序性死亡配体-1(programmed death-1-ligand 1, PD-L1)的相互作用在抑制肿瘤免疫应答、诱导肿瘤特异性T细胞凋亡及肿瘤免疫逃逸过程中发挥着不可替代的作用^[2]。阻断PD-1/PD-L1的靶向免疫治疗成为了2013年肿瘤学领域改变治疗决策的重要研究进展之一,两种新的PD-1/PD-L1抗体被批准用于不能手术或者转移性黑色素瘤的治疗^[3]。除了恶性黑色素瘤,PD-1/PD-L1抗体在肺癌中也显示出令人惊喜的疗效。2012年首个证实PD-1/PD-L1阻断剂对既往反复治疗过的晚期NSCLC有治疗疗效的报道^[4]激发了后续大量的相关研究。一些PD-1/PD-L1抗体在I期临

通讯作者:余新民,副主任医师;浙江省肿瘤医院化疗科,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路38号(310022);E-mail:yu_xinm@sina.cn
收稿日期:2014-11-03; **修回日期:**2014-12-20

床试验中显示出较好的疗效及良好的耐受性,治疗前景值得期待,Ⅲ期临床试验亦在进一步探索其临床应用价值。本文对 PD-L1/PD-1 在肺癌中的作用机制、研究进展及今后研究方向作一概述。

1 PD-1/PD-L1 的结构和生物特性

PD-1 是 1992 年由日本学者 Ishida 等^[5]发现并命名的。该受体是免疫球蛋白超家族 I 型跨膜糖蛋白,含胞外 IgV 结构域、跨膜结构域和胞浆区尾部。其胞浆区尾部含有两个酪氨酸残基,一个参与构成免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM),一个参与构成免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM),与其它负性调节类似,ITIM 酪氨酸残基可发生磷酸化,并因此获得结合蛋白酪氨酸磷酸酶 Src 同源蛋白 2(SHP-2)的能力,导致其去磷酸化,从而使 T 细胞受体(TCR)及 B 细胞受体(BCR)信号途径对效应分子的激活受到抑制,最终抑制淋巴细胞增殖及细胞因子的产生^[6]。

PD-1 广泛地表达于 CD4⁺/CD8⁻向 CD4⁺/CD8⁺转变阶段的胸腺细胞、活化的成熟 T 细胞和 B 细胞,而在静息 T 细胞中无表达。除了上述细胞,其在活化的髓系细胞如单核细胞、树突状细胞和 NK 细胞中也有表达^[7,8]。PD-1 敲除小鼠会自发表达淋巴组织增生性自身免疫疾病表型,同时伴随受累器官的炎性细胞聚集。一旦同源抗原暴露,T 淋巴细胞表面的 PD-1 表达迅速上调,其表达水平受到包括 IFN- γ 、IL-2、IL-7、IL-15 及 IL-21 等细胞因子的调控。一旦抗原被清除,PD-1 的表达也相应减弱^[9]。

PD-1 受体的两个配体,PD-L1 及 PD-L2 已经被鉴定,同属 B7 家族成员。PD-L1 和 PD-L2 均是含 IgC 和 IgV 胞外结构域的 I 型跨膜糖蛋白,具有 40% 的氨基酸同源性^[10]。PD-L1 是 B7 家族的第 3 个成员,是不可或缺的 T 细胞活化的共刺激分子^[11]。

尽管人 PD-L1 mRNA 广泛表达于健康组织和细胞中(PD-L1 mRNA 主要表达于心脏、胎盘、肝和肺组织,胸腺、脾脏、淋巴结等组织表达较少,脑组织、结肠、小肠和外周血单核细胞没有表达),但 PD-L1 蛋白在正常组织中的表达少得多。目前认为,PD-L1 蛋白广泛表达于活化的 T 和 B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、胸腺内皮细胞等,并能被包括 IFN 在内的多种炎性细胞因子诱导表达^[12]。除此之外,Iwai 等^[13]分析了鼠肿瘤细胞系中 PD-L1 的表达情况,结

果表明 T 淋巴瘤细胞系、B 淋巴细胞系、骨髓瘤细胞系、肾癌细胞系、黑色素瘤细胞系、纤维肉瘤细胞系等均有表达,提示肿瘤细胞可能广泛表达该分子。

PD-1/PD-L1 相互作用可以抑制 T 淋巴细胞增殖、存活及发挥效应,诱导抗原特异性 T 细胞凋亡,并促进 CD4⁺ T 细胞向 Foxp3⁺调节性 T 细胞分化。近年来,PD-1/PD-L1 信号通路已引起临床肿瘤学科的广泛关注。

2 PD-1/PD-L1 与恶性肿瘤的关系

研究显示,无论是 mRNA 转录水平还是蛋白表达水平,PD-L1 在多种恶性肿瘤组织中的表达均高于正常对照组织,包括肺癌^[14]、黑色素瘤^[15]、卵巢癌^[16]、肾透明细胞癌^[17]、尿路上皮癌^[18]、头颈鳞癌^[19]等。2004 年,日本学者对 52 例手术切除的 NSCLC 组织标本进行免疫组化染色分析显示,所有肿瘤组织均表达 PD-L1,且 PD-L1 阳性表达区域的肿瘤特异性 T 淋巴细胞表达 PD-1 的百分率显著低于 PD-L1 阴性表达区域,提示 PD-1/PD-L1 在 NSCLC 的抗肿瘤免疫中发挥着负性调节作用^[20]。肿瘤细胞中 PD-L1 的过表达被证实与包括乳腺癌、胃癌、食管癌、肝癌、恶性黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌在内的恶性肿瘤患者的预后呈负相关^[21]。马薇等^[22]收集了 47 例 NSCLC 标本,运用免疫组化方法检测 PD-L1 及 PD-1 的表达,并分析其与患者各项临床指标及预后的关系,结果显示:PD-L1 在癌细胞及癌间质淋巴细胞和巨噬细胞的表达阳性率分别为 48.93% 和 61.70%,两者表达水平与肿瘤临床分期及淋巴结转移呈正相关,与患者预后呈负相关;PD-1 蛋白主要定位在癌间质淋巴细胞,PD-1 阳性淋巴细胞数量与 PD-L1 在癌细胞及癌间质的表达均呈正相关。在对一项个体化肽疫苗治疗晚期 NSCLC Ⅱ期临床试验中的 78 例患者外周血标本进行分析后发现,大部分标本的淋巴细胞上都有 PD-1 的表达,治疗前及治疗后 PD-1⁺CD4⁺T 细胞在所有淋巴细胞中所占的比例与总生存期显著相关;治疗 1 周期后 PD-1⁺CD8⁺T 细胞的下降也与总生存期呈正相关。提示 NSCLC 患者外周血中 PD-1 阳性表达的 T 细胞亚群可以作为个体化肽疫苗治疗的预后及预测指标^[23]。

此外,研究表明,PD-1 在对癌症中效应 T 细胞的功能抑制中发挥着重要作用。PD-1 在肿瘤特异性

T 淋巴细胞表面的表达显著高于循环淋巴细胞,肿瘤细胞分化越差,PD-1 表达越高,T 细胞功能受到的抑制越明显^[24]。陈成等^[25]在实验中证实细胞毒性 T 淋巴细胞对低表达 PD-L1 的肺癌细胞株 A549 具有高效特异的杀伤力,而对高表达 PD-L1 的肺癌细胞株 H1299 不能高效杀伤;联合应用 PD-L1 单抗可促进细胞毒性 T 淋巴细胞对 H1299 的杀伤作用。该研究显示肺癌细胞株上表达的 PD-L1 分子可降低细胞毒性 T 淋巴细胞对肺癌细胞的杀伤效应。进一步研究发现,使用 PD-L1 单抗阻断 PD-1/PD-L1 通路可以上调 IFN- γ 、IL-2、IL-10 的分泌,从而逆转 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞的增殖抑制,使 T 细胞的活化程度和杀伤能力增强。因此,PD-L1 与 PD-1 的相互作用,可能与抑制肿瘤免疫反应,促进肿瘤的发生发展密切相关。阻断 PD-L1 与 PD-1 相互作用,为恶性肿瘤的免疫治疗提供了新的思路。

3 抗 PD-L1 抗体与肺癌

3.1 MPDL3280a

MPDL3280a 是一种人源化拮抗 PD-L1 的 IgG1 抗体,在最初设计时是为了消除 Fc-效应功能,意外发现该抗体可以拮抗表达 PD-L1 的免疫细胞。在剂量爬坡 I 期临床试验中,MPDL3280a 未显示出最大耐受剂量^[26,27]。该试验所招募的患者中包含了几种不同的肿瘤类型,其中包括既往治疗过的晚期 NSCLC 患者。2013 年世界肺癌大会上公布了该研究安全性及有效性的最新数据^[28]。值得注意的是,所有患者中有 55% 是既往接受过三线或更多线治疗的晚期 NSCLC 患者。患者耐受性良好,11% 的患者出现了 3~4 度治疗相关不良反应。总体有效率为 23%,有效时间均超过 24 周,截止至数据分析时,只有 1 例患者出现疾病进展。随后,几项评估 MPDL3280a 治疗晚期 NSCLC 的临床试验相继被启动,目前正在进行中。其中包括一项 III 期随机对照临床试验,研究人群为既往治疗过的 NSCLC 患者,实验组使用 MPDL3280a,对照组使用多西他赛治疗^[29]。其中还包括一些评估 MPDL3280a 单药或联合化疗/靶向药物在既往治疗/未治疗过的 NSCLC 疗效的研究^[30-34]。

3.2 MEDI-4736

MEDI-4736 是一种人源化拮抗 PD-L1 的 IgG1

抗体。在一项 MEDI-4736 的 I 期剂量递增研究中,多种类型的肿瘤患者被纳入研究^[35]。2014 年 ASCO 年会上公布了该研究中肺癌患者安全性及有效性的最新数据^[36]。其中,48% 的患者既往接受过三线或更多线的治疗,所有入组的 155 例肺癌患者中只有 5 例(3%)发生了 3~4 度治疗相关不良反应。58 例可评价疗效的患者中,9 例(16%)患者达到了部分或完全缓解。其中 49 例患者可进行 PD-L1 表达分析,PD-L1 阳性患者有效率达 25%(5/20),PD-L1 阴性患者有效率仅为 3%(1/29)。提示患者肿瘤组织中 PD-L1 表达可以作为 MEDI-4736 治疗的疗效预测指标。其他一些评估 MEDI-4736 治疗 NSCLC 疗效的临床试验也正在开展,包括 MEDI-4736 单药治疗既往接受过二线或更多线治疗的晚期 NSCLC^[37],与抗 CTLA-4 抗体联合治疗既往治疗过的晚期 NSCLC^[38,39],与吉非替尼联合治疗 EGFR 突变的 NSCLC^[40]。

3.3 BMS-936559

BMS-936559 是一种人源化拮抗 PD-L1 的 IgG4 抗体。2012 年公布了一项 BMS-936559 治疗晚期实体瘤的 I 期剂量递增研究^[41]。BMS-936559 静脉滴注,每 2 周 1 次,直至 96 周或出现不可耐受的不良反应。研究中没有达到最大耐受剂量,另一批既往治疗过的晚期 NSCLC 患者接受了剂量扩增研究,包含 3 个剂量值(1、3、10mg/kg)。207 例所有类型肿瘤患者中,9% 出现了 3~4 度药物相关不良反应。49 例可评价疗效的 NSCLC 患者中,有效率达 10%,另有 6 例(12%)患者疗效为病情稳定(SD),24 周无病生存率达 31%。

4 抗 PD-1 抗体与肺癌

4.1 Nivolumab (BMS-936558)

Nivolumab(BMS-936558)是一种人源化拮抗 PD-1 的 IgG4 抗体,可以阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合。一项 I 期剂量爬坡试验得到了令人振奋的初步结果,最早于 2012 年报道,随后在 2013 及 2014 年的 ASCO 会议上进一步更新^[42,43]。试验中 Nivolumab 每 2 周给药 1 次,最长给药时间为 96 周,试验中该药物没有达到最大耐受剂量^[44]。129 例晚期治疗后 NSCLC 患者入组使用 Nivolumab,54% 的患者之前都接受了 3 线及以上的系统治疗。NSCLC 组受试者的总生存期(OS)是 9.6 个月,1 年及 2 年生存率分别

为 42% 和 24%。试验中有 36 例患者接受 3mg/kg 剂量 Nivolumab, 反应率为 24%, 中位生存期 14.9 个月。治疗总体耐受良好, 14% 的 NSCLC 患者出现 3~4 级药物反应。然而, 试验中有 9% (11 例) 的患者出现治疗相关性肺炎 (4 例为 3~5 级肺炎), 3 例死亡。鳞癌及非鳞癌患者的反应率和生存情况类似, 而患者之前接受的治疗差异并不会影响疗效。EGFR 和 K-ras 突变及野生型患者均有疗效, 然而由于样本量限制, 未能观察基因型与疗效及生存的关系。其他一些探索 Nivolumab 单药和联合治疗疗效的试验已经被启动。有两项 III 期临床试验旨在比较 Nivolumab 和标准多西他赛治疗晚期治疗后 NSCLC 的疗效, 均已完成入组, 其中一项入组非鳞癌患者 (主要终点 OS), 另一项入组鳞癌 (并列主要终点 OS 和总有效率 ORR)^[45,46]。一项 II 期临床试验准备评估 Nivolumab 对接受 2 种及以上治疗的肺鳞癌患者的疗效, 同样已完成入组^[47]。期待这些研究的结果可以影响临床诊治。

4.2 Pembrolizumab (MK-3475)

Pembrolizumab 是一种人源化拮抗 PD-1 的 IgG4 抗体, 可以阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合。Pembrolizumab 目前正处于 I 期临床试验阶段^[48], 患者每 2~3 周接受不同剂量的 Pembrolizumab 直至进展或出现不能耐受的不良反应。试验的开始部分没有达到最大耐受剂量, 随后增加纳入了曾接受或未接受治疗的晚期 NSCLC 患者。根据入组要求, 38 例治疗后晚期 NSCLC 患者接受了每 3 周 1 次 Pembrolizumab 10mg/kg 治疗, 直到根据免疫相关反应标准 (immunerelated response criteria, irRC) 出现疾病进展^[49]。39 例患者中 61% 为 PD-L1 阳性肿瘤, 26% 为 PD-L1 阴性, 13% 未评估。全部患者的 irRC ORR 和无进展生存期 (PFS) 分别为 24% 和 9.1 周。免疫反应表现为可持续的, 9 例出现反应者中仅有 2 例在评估时出现进展。中位生存为 51 周, 有 33 例患者按照 RECISTv1.1 标准进行了疗效评估, ORR 和 PFS 分别为 21% 和 9.7 周。在肿瘤 PD-L1 高表达的患者中, irRC ORR 为 67% (6/9 例患者); 24 例 PD-L1 阴性或低表达患者中仅有 1 例 (4%) 出现免疫反应。依据 RECIST 标准, PD-L1 高表达 NSCLC 患者中, 有 4 例 (57%, 共 7 例) 患者治疗有效, 而 PD-L1 阴性及低表达患者中仅 2 例 (9%, 共 22 例) 治疗有效。

后续扩增病例中共 262 例患者纳入了晚期

NSCLC 组, 45 例之前未经治疗, 217 例曾接受过治疗, 安全性和反应性数据发表在 2014 ASCO 年会上^[50,51]。患者治疗的耐受性良好, 既往接受过治疗的患者中有 10% 出现了 3~4 级药物相关不良反应, 包括 4 例 3~4 级肺炎。既往未接受过治疗的患者中有 7% 出现了 3~4 级药物相关不良反应, 包括 1 例 3 级心包积液, 1 例 3 级肺炎, 1 例 4 级血清肌酐升高。患者总反应率 (根据 irRC/RECIST 判断) 在曾接受治疗的 NSCLC 组为 18%/20%。在 177 例肿瘤 PD-L1 阳性患者中 (定义为肿瘤或机制细胞至少有 1% 以上 PD-L1 着色), 根据 irRC /RECIST, ORR 为 19%/23%, 中位 PFS 为 16/11 周。在 40 例 PD-L1 阴性患者中, ORR 和中位 PFS (根据 irRC /RECIST) 分别为 13% 和 9%, 以及 16 和 10 周。在未经治疗的晚期 NSCLC 后患者组中, PD-L1 阳性患者 ORR 和中位 PFS 分别为 47% (n=45)/26% (n=42), 以及 37/27 周 (根据 irRC /RECIST)。

根据试验中 NSCLC 组良好的反应, 后期相关研究也已启动, 包括随机的 II/III 期临床试验, 比较 2 个剂量 Pembrolizumab 3 周疗法与多西他赛对之前接受治疗的 PD-L1 阳性 NSCLC 的疗效差异^[52]。一项 III 期临床试验纳入未经治疗的 NSCLC 患者, 以期比较 Pembrolizumab 与标准铂类双联合化疗的疗效差异^[53]。其它还包括 Pembrolizumab 联合化疗、Erlotinib、Gefitinib 或 Ipilimumab 疗效的研究^[54]。

综上所述, 几种 PD-1/PD-L1 抗体在晚期/复发性 NSCLC 中均取得了可喜的疗效。目前很多临床试验旨在进一步探讨 PD-1/PD-L1 抗体联合其它标准治疗方案 (化疗、靶向药物、放疗) 用于治疗 NSCLC 的疗效。这种联合治疗策略试图克服 PD-1/PD-L1 抗体的原发耐药及发挥药物的协同抗肿瘤作用。设计联合治疗方案时, 药物的剂量、用药顺序及给药疗程等都是需要仔细考虑的问题。

5 结 语

通过免疫治疗来激活患者自身免疫系统从而杀灭癌细胞是一种非常具有前景的治疗实体瘤的手段, 即使是在侵袭性高、预后差的晚期肺癌中也显示出可喜的疗效。PD-1/PD-L1 通路是近年来研究最热的免疫靶点之一, 如我们所知, PD-1/PD-L1 通路在肺癌的发生发展中都起着至关重要的作用。然而目前

在临床实际应用中,它还未作为一个有效的靶点来治疗肺癌患者。现阶段有很多 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床研究正在进行中,部分研究结果大大超出了我们的预期,对于先前接受过治疗的晚期 NSCLC, PD-1/PD-L1 抑制剂疗效持续,部分患者可能有长期生存获益。当前最大的挑战在于,免疫系统是一个复杂且完整的免疫通路,而非单个突变或抗原。因此,如何寻找可以预测疗效的分子标志物是一个关键问题,PD-1/PD-L1 在肿瘤组织中的表达能否作为预测指标目前仍不明确。基于我们对 PD-1/PD-L1 在肺癌中作用机制的研究,PD-1/PD-L1 抑制剂或许可以为肺癌患者的治疗带来新的福音,我们还需要进行更深入的研究来验证 PD-1/PD-L1 抑制剂与其他治疗方法联合应用的临床价值。

参考文献:

- [1] Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, Suppl 3: iii27-39.
- [2] Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 197.
- [3] Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5300-5309.
- [4] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [5] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death [J]. *EMBO J*, 1992, 11(11): 3887-3895.
- [6] Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(24): 13866-13871.
- [7] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-1034.
- [8] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 515-548.
- [9] Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, et al. The common γ -chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands [J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 6738-6746.
- [10] Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 261-268.
- [11] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion [J]. *Nat Med*, 1999, 5(12): 1365-1369.
- [12] Saresella M, Rainone V, Al-Daghri NM, et al. The PD-1/PD-L1 pathway in human pathology [J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(3): 259-267.
- [13] Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 99(19): 12293-12297.
- [14] Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(15): 5094-5100.
- [15] Hino R, Kabashima K, Kato Y, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(7): 1757-1766.
- [16] Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(9): 3360-3365.
- [17] Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(49): 17174-17179.
- [18] Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(8): 1173-1182.
- [19] Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, et al. Evidence for a role of the PD-1/PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1733-1741.
- [20] Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(15): 5094-5100.
- [21] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 467-477.
- [22] Ma W, Luo DZ, Chen Y, et al. Expression and clinical significance of PD-L1 and PD-1 in non-small cell lung can-

- cer [J].The Journal of Practical Medicine,2011,27(9):1551-1554.[马薇,罗殿中,陈源,等.PD-L1 和 PD-1 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J].实用医学杂志,2011,27(9):1551-1554.]
- [23] Thompson RH,Kuntz SM,Leibovich BC,et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up [J]. Cancer Res, 2006,66(7):3381-3385.
- [24] Dinesh RK,Hahn BH,Singh RP. PD-1,gender,and autoimmunity[J]. Autoimmun Rev,2010,9(8):583-587.
- [25] Chen C,Mu CY,Zhai QX,et al.The expression and biological significance of PD-L1 on lung cancer cell lines[J]. Chinese Journal of Lung Cancer,2009,12(8):859-863.[陈成,穆传勇,翟秋霞,等. PD-L1 分子在肺癌细胞株上的表达及其生物学意义 [J]. 中国肺癌杂志,2009,12(8):859-863.]
- [26] US National Library of Medicine.NCT01375842[EB/OL]. [http:// clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov),2014-06-11.
- [27] Herbst RS,Gordon MS,Fine GD,et al. A study of MPDL3280A,an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced metastatic tumors [J]. J Clin Oncol, 2013,31(Suppl):abstr 3000.
- [28] Horn L,Herbst R,Spiegel D,et al. An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status,PD-L1 expression and prior treatment history in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) following PD-L1 blockade with MPDL3280A (anti-PDL1)[R]. Amsterdam: IASLC 14th World Conference on Lung Cancer,2012.
- [29] US National Library of Medicine. NCT02008227[EB/OL]. [http://www. clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov),2014-06-11.
- [30] US National Library of Medicine. NCT02031458[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [31] US National Library of Medicine. NCT01846416[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [32] US National Library of Medicine. NCT02013219[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [33] US National Library of Medicine. NCT01633970[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [34] US National Library of Medicine. NCT01988896[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [35] US National Library of Medicine. NCT01693562[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [36] Brahmer JB,Rizvi NA,Lutzky J,et al. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736,an anti-PD-L1 antibody,in patients with NSCLC [R]. Chicago:2014 ASCO Annual Meeting,2014.
- [37] US National Library of Medicine. NCT02087423[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [38] US National Library of Medicine. NCT02000947[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [39] US National Library of Medicine. NCT01975831[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [40] US National Library of Medicine. NCT02088112[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [41] Brahmer JR,Tykodi SS,Chow LQ,et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. N Engl J Med,2012,366(26):2455-2465.
- [42] Topalian SL,Hodi FS,Brahmer JR,et al. Safety,activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med,2012,366(26):2443-2454.
- [43] Brahmer JR,Horn L,Gandhi L,et al. Nivolumab (anti-PD-1,BMS-936558,ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer[R]. Chicago:2014 ASCO Annual Meeting,2014.
- [44] Wolchok JD,Hoos A,O'Day S,et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors:immune-related response criteria [J]. Clin Cancer Res, 2009,15(23):7412-7420.
- [45] US National Library of Medicine. NCT01673867[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [46] US National Library of Medicine. NCT01642004[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [47] US National Library of Medicine. NCT01721759[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [48] US National Library of Medicine. NCT01295827[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [49] Garon E,Balmanoukian A,Hamid O,et al. Preliminary clinical safety and activity of MK-3475 monotherapy for the treatment of previously treated patients with non-small cell lung cancer [R]. Sydney:IASLC 15th World Conference on Lung Cancer,2013.
- [50] Rizvi NA,Garon EB,Patnaik A,et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[R]. Chicago: 2014 ASCO Annual Meeting,2014.
- [51] Garon EB,Leighl NB,Rizvi NA,et al. Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC)[R]. Chicago: 2014 ASCO Meeting,2014.
- [52] US National Library of Medicine. NCT01905657[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [53] US National Library of Medicine. NCT02142738[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.
- [54] US National Library of Medicine. NCT02039674[EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov>,2014-06-11.