

PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期尿路上皮癌中的研究进展

董丽娜, 王静萱

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨, 150081)

摘要:含顺铂方案的化疗是晚期尿路上皮癌的一线治疗方式, 不耐受顺铂化疗的及一线标准化疗后发生疾病进展的患者可选择的有效治疗有限, 平均生存期约 5~10 个月。程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 抑制剂在大型临床试验中显示出持久的抗肿瘤效应和可耐受的安全性, 为改善晚期尿路上皮癌患者预后带来了希望。PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 是第一个获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的治疗晚期尿路上皮癌的一线免疫治疗药物。2 种 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 和 Nivolumab, 3 种 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab, Durvalumab 和 Avelumab, 先后获得美国 FDA 批准作为含铂方案化疗进展的晚期尿路上皮癌患者的二线治疗药物。全文就 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期尿路上皮癌中的研究进展作一综述。

关键词:尿路上皮癌; 免疫治疗; 程序性死亡受体 1; 程序性死亡配体 1

中图分类号: R737.15 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)02-0140-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B012

Research Progress of PD-1/PD-L1 Inhibitor Immunotherapy in Advanced Urothelial Cancer

DONG Li-na, WANG Jing-xuan

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: First-line standard care for patients with advanced urothelial cancer is platinum-containing chemotherapy. Alternative effective therapy regimens are limited in platinum-intolerant patients or patients with disease progression during or after platinum-containing chemotherapy, whose survival time averages 5~10 months. Programmed death 1 (PD-1) / Programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor has demonstrated durable anti-tumor efficacy and tolerable safety in clinical trials, bringing hope of better prognosis to patients having advanced urothelial cancer. Pembrolizumab, a PD-1-blocked antibody, has become the first immunotherapy medicine approved by Food and Drug Administration (FDA) for first-line advanced urothelial cancer therapy. FDA has also approved two PD-1-blocked inhibitors (Pembrolizumab and Nivolumab) and three PD-L1-blocked inhibitors (Atezolizumab, Durvalumab, and Avelumab) as second-line treatment for patients with advanced urothelial cancer. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitor immunotherapy in advanced urothelial cancer was summarized in this article.

Subject words: urothelial cancer; immunotherapy; programmed death 1; programmed death ligand 1

尿路上皮癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤^[1,2]。大多数患者诊断时为非肌层浸润性尿路上皮癌, 可经手术切除和/或膀胱内灌注治疗有效地清除病灶, 但仍有约 10%~15% 的患者发展为肌层浸润性、转移

性疾病^[3], 另外约 10% 的患者发现时已经是局部晚期或发生转移^[1]。含顺铂方案的化疗是晚期尿路上皮癌的一线标准治疗^[2], 由于肾损害、神经或听力损害不适宜顺铂化疗的患者, 以及一线化疗后疾病进展的患者预后较差, 平均生存期 5~10 个月。目前没有标准的二线治疗方案。临床试验中如长春氟宁等新型抗肿瘤药物显示出一定的疗效, 但在延长生存期方面获益有限^[4-8]。因此, 迫切需要新的治疗方案

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81472490)

通讯作者: 王静萱, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号 (150081); E-mail: wjxilywendy@126.com

收稿日期: 2017-05-02

来改善晚期尿路上皮癌患者的预后。

免疫治疗为改善多种恶性肿瘤患者的生存带来了希望。针对晚期尿路上皮癌的大型临床试验亦显示出程序性死亡受体 1(programmed death 1,PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂良好的疗效和安全性。近期美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)先后批准了 5 种 PD-1/PD-L1 抑制剂用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌,其中包括 2 种 PD-1 抑制剂:Nivolumab 和 Pembrolizumab,3 种 PD-L1 抑制剂:Atezolizumab、Durvalumab 和 Avelumab。本文总结以上 5 种 PD-1/PD-L1 抑制剂最新的临床试验结果,及与免疫治疗效果相关的潜在生物标志物。

1 PD-1/PD-L1 通路与肿瘤

PD-1 和 PD-L1 是一对负性共刺激因子,它们的相互作用在肿瘤免疫逃逸机制中发挥关键作用^[9,10]。PD-1 受体是免疫球蛋白超家族 B7-CD28 家族成员之一,主要在活化 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 T 细胞、单核细胞、树突状细胞中表达。PD-1 受体有两个配体,分别是 PD-L1 和 PD-L2。前者主要在活化 T 细胞中表达,后者主要在树突状细胞及巨噬细胞中表达^[10]。正常机体内,T 细胞表面的 PD-1 结合 PD-L1 可抑制 T 细胞活化及克隆增殖,减少对周围组织造成的免疫损伤,避免发生自身免疫性疾病^[10,11]。然而,PD-L1 还在多种恶性肿瘤细胞及肿瘤周围浸润免疫细胞中高度表达,其中包括尿路上皮癌^[10,15]。肿瘤微环境 PD-L1 的表达可受干扰素 γ 等促炎因子作用上调表达^[10]。肿瘤微环境的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合,激活 PI3K/AKT 信号通路,抑制细胞因子的产生和 T 细胞的增殖,诱导 T 细胞凋亡,导致肿瘤细胞免疫逃逸及肿瘤生长^[12,13]。B7-1 蛋白是 PD-L1 的另一个配体,主要在抗原呈递细胞和 T 细胞表达,B7-1 与 PD-L1 结合具有双向免疫抑制的作用^[10]。

近年来,临床试验中 PD-1/PD-L1 通路抑制剂治疗多种恶性肿瘤显示出良好的疗效和安全性。PD-1/PD-L1 抑制剂已获得 FDA 批准用于治疗恶性黑色素瘤、典型霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞癌、肾癌、默克尔细胞癌等肿瘤^[14]。在临床试验也展开了针对既往含铂方案一线化疗进展的局部晚期或转移

性尿路上皮癌 PD-1/PD-L1 抑制剂二线探索,以及对不适宜顺铂化疗患者的一线探索。

2 含顺铂方案化疗进展的二线治疗探索

2.1 Atezolizumab

Atezolizumab 是第一个通过 FDA 批准用于晚期治疗尿路上皮癌的 PD-L1 抑制剂。Atezolizumab 是特异性结合 PD-L1 的单克隆抗体,它抑制 PD-L1 与受体 PD-1 和 B7-1 结合,增强机体抗肿瘤免疫反应^[15]。推荐 Atezolizumab 用法为 1200mg,3 周 1 次,静脉注射时间大于 60min^[16]。

一项包括 310 例经含铂类方案化疗进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的国际多中心、开放、单臂 II 期临床试验 IMvigor 210(NCT02108652)^[16]结果显示,Atezolizumab 治疗的客观有效率(objective response rate,ORR)为 14.8%,46 例有效缓解者中,6 例患者持续缓解超过 12 个月,37 例持续缓解超过 6 个月。该试验使用诊断试剂 SP142 Ventana 检测肿瘤周围浸润免疫细胞 PD-L1 表达。100 例 PD-L1 高表达(PD-L1 $\geq$ 5%)患者的 ORR 高达 26%,12%的患者肿瘤完全缓解;210 例 PD-L1 低表达或阴性表达(PD-L1<5%)患者 ORR 仅为 9.5%,仅 2.4%的患者肿瘤完全缓解。这提示了 PD-L1 高表达没有降低完全缓解率反而增加了完全缓解的可能性。虽然不同 PD-L1 表达患者的 ORR 有明显差异,但 Atezolizumab 均可诱导持久的缓解时间^[15]。基于这项研究结果,2016 年 5 月 18 日,FDA 通过快速审批途径批准 Atezolizumab 用于治疗含铂化疗期间或化疗后疾病进展的,或含铂新辅助化疗或辅助化疗后 12 个月内疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。

2.2 Nivolumab

Nivolumab 是一种全人源化 IgG4 同型的 PD-1 单克隆抗体,抑制表达于活化的 T 细胞 PD-1 受体与肿瘤细胞中表达的 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用,恢复 T 细胞驱动的抗肿瘤反应^[17]。推荐 Nivolumab 用法为 240mg,2 周 1 次^[18]。

一项招募 270 例既往含铂化疗进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者 II 期临床研究 Checkmate275(NCT02387996)^[18]结果显示,Nivolumab 治疗的 ORR 为 19.6%,6 例患者肿瘤完全缓解,估计

中位有效持续时间是 10.3 个月。中位随访时间 7.0 个月, 中位无疾病进展时间 (progression free survival, PFS) 2 个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 8.74 个月。根据肿瘤细胞 PD-L1 表达水平以 1% 和 5% 为临界值分析显示, 122 例 PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者 ORR 为 23.8%, 而 143 例 PD-L1 $< 1\%$ 的患者 ORR 为 16.1%; 81 例 PD-L1 $\geq 5\%$ 的患者 ORR 为 28.4%, 184 例 PD-L1 $< 5\%$ 的患者 ORR 为 15.8%。PD-L1 $\geq 1\%$ 患者中位 OS 明显较 PD-L1 $< 1\%$ 患者长 (11.3 个月 vs 5.95 个月)^[17]。基于此项研究结果, 2017 年 2 月 2 日, Nivolumab 成为继 Atezolizumab 之后获 FDA 快速审批通过治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌免疫检查点抑制剂。

2.3 Durvalumab

Durvalumab 是一种高亲和力的阻断 PD-L1 的人源化 IgG1k 单克隆抗体, 阻断 PD-L1 与受体 PD-1 和 B7-1 特异性的相互作用^[19,20]。推荐 Durvalumab 用法是 10mg/kg, 2 周 1 次, 静脉注射超过 60min^[21]。

一项 182 例含铂类方案化疗进展的晚期尿路上皮癌患者参加的多中心、开放、I / II 期临床试验 (NCT01693562)^[22] 结果显示, Durvalumab 治疗的 ORR 为 17.6%, 46.9% 的患者持续缓解超过 6 个月。中位随访时间 5.78 个月, 中位 PFS 和 OS 分别为 1.5 个月和 18.2 个月, 1 年 OS 率达 55%。根据肿瘤细胞及浸润免疫细胞 PD-L1 表达水平分析, PD-L1 $\geq 25\%$ 患者 95 例, ORR 为 27.4%, 而 PD-L1 $< 25\%$ 的患者 73 例, ORR 仅为 4.1%。基于此项研究结果, FDA 于 2017 年 5 月 1 日也通过快速审批途径批准 Durvalumab 用于治疗含铂化疗期间或化疗后疾病进展的, 或含铂新辅助化疗或辅助化疗后 12 个月内疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者^[21]。

2.4 Avelumab

Avelumab 是一种结合 PD-L1 IgG1 抗体药物, 推荐用法为 10mg/kg, 2 周 1 次, 静脉注射大于 60min^[23]。

一项 242 例经含铂方案化疗疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者参加的 Ib 期试验 JAVELIN (NCT01772004)^[24] 对 Avelumab 的安全性和有效性进行了评价。随访 ≥ 6 个月, ORR 为 16.1%, 6.2% 的患者肿瘤完全缓解。患者中位 PFS 和中位 OS 分别是 6.6 周和 7.4 个月, 6 个月 OS 率 54.9%。

2017 年 5 月 9 日, FDA 通过快速审批途径批准 Avelumab 用于治疗含铂化疗期间或化疗后疾病进展的, 或含铂新辅助化疗或辅助化疗后 12 个月内疾病进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者^[23]。

2.5 Pembrolizumab

Pembrolizumab 是一种高选择性、人源化 IgG4-k 同型 PD-1 单克隆抗体, 抑制其与 PD-L1、PD-L2 的相互作用^[25,26]。推荐 Pembrolizumab 用法为 200mg, 3 周 1 次, 静脉注射大于 30min^[26]。

一项多中心、开放、III 期临床试验 KEYNOTE-045 (NCT02256436)^[27] 直接比较 PD-1/PD-L1 抑制剂和二线化疗治疗尿路上皮癌的疗效。542 例一线含铂方案化疗进展的晚期尿路上皮癌患者按照 1:1 比例随机分组, 分别给予 Pembrolizumab 治疗或二线化疗 (紫杉醇、多西紫杉醇或长春氟宁)。结果发现, Pembrolizumab 治疗组患者生存期比化疗组更长, 中位 OS 分别是 10.3 个月和 7.4 个月 ($P=0.002$), 降低死亡风险 17%, ORR 更高 (21.1% vs 11.4%, $P=0.001$), 3~5 级治疗相关的严重不良反应更少 (15% vs 49.4%), 安全性和有效性更佳。研究者根据 PD-L1 在肿瘤细胞和周围免疫细胞的表达 (CPS) 亚组分析, 对于 CPS $\geq 10\%$ 的患者, 与经化疗相比, 经 Pembrolizumab 治疗者总生存期明显延长 (8.0 个月 vs 5.2 个月), 死亡风险降低 43%。然而, 无论化疗还是 Pembrolizumab 治疗, 不同 PD-L1 表达水平者 PFS 均无明显差异。这是第一个治疗晚期尿路上皮癌患者比化疗明显获益的免疫抑制剂。基于此项结果, 2017 年 5 月 18 日, FDA 正式批准 Pembrolizumab 作为二线药物治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌接受含顺铂化疗过程中或化疗后疾病进展, 或含铂类新辅助化疗或辅助化疗后 12 个月内疾病进展的患者^[26]。

3 不适合顺铂化疗的一线治疗探索

2017 年 5 月 18 日, FDA 通过了“Pembrolizumab 用于一线药物治疗不适宜顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者”的快速审批^[26]。该批准基于一项 370 例不适宜顺铂化疗的晚期尿路上皮癌患者参加的 II 期临床试验 KEYNOTE-052 (NCT02335424)^[28] 结果。不适宜顺铂化疗是指合并以下几种情况: 肌酐

清除率 ≤ 60 ml/min, ECOG 评分 ≥ 2 分、 ≥ 2 级的神经病变或听力损失,或 NYHA III级心力衰竭。中位随访时间 7.8 个月,370 例经 Pembrolizumab 治疗患者的 ORR 为 28.6%,有 78% 的患者的反应持续时间超过 6 个月,6 个月 PFS 率和 OS 率分别为 31% 和 67%。

IMvigor 210 试验中也招募了 119 例不适宜顺铂治疗的晚期尿路上皮癌患者进行 Atezolizumab 单药治疗。中位随访 17.2 个月,119 例患者的 ORR 23%,中位 PFS 2.7 月,中位 OS 15.9 月。接受一线含铂方案标准化疗的患者生存期约 15.2~15.8 个月,相比之下,Atezolizumab 治疗也明显改善不耐受顺铂化疗患者的预后^[29,30]。该试验检测肿瘤周围免疫细胞(immune cell, IC)PD-L1 表达,以 1% 和 5% 为临界点,分为 3 组:IC 0(PD-L1 $<1\%$),IC 1($1\% \leq$ PD-L1 $<5\%$)和 IC 2/3(PD-L1 $\geq 5\%$)。IC 2/3 的患者 ORR 为 28%,IC 0 和 IC 1 患者的 ORR 均为 21%。IC 2/3 患者 PFS 4.1 个月,IC 0 和 IC 1 患者的 PFS 分别为 2.1 个月和 2.6 个月。IC 2/3 患者 OS 12.3 个月,IC 0 和 IC 1 患者的 OS 分别为 2.1 个月和 19.7 个月^[31]。显示 Atezolizumab 治疗可明显改善不适宜顺铂化疗患者预后,未来或许将批准作为一线治疗药物。

4 生物标志物

PD-1/PD-L1 抑制剂的有效性和安全性表明,这些药物将是尿路上皮癌有效的替代方案。但并不是所有患者都对免疫治疗有效,寻找可预测免疫抑制剂疗效的生物标志物成为最主要的问题。本文总结临床研究中与疗效相关的几种潜在生物标志物。

4.1 PD-L1 表达

目前预测 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗尿路上皮癌有效性的最常用的生物标志物是肿瘤组织 PD-L1 的表达。对 160 例化疗的转移性尿路上皮癌患者的肿瘤组织免疫组化分析发现,肿瘤周围浸润的单个核细胞 PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 的患者生存期延长。PD-L1 $\geq 5\%$ 患者 OS 为 23 个月,而 PD-L1 $<5\%$ 患者 OS 仅为 12 个月($P=0.007$);但肿瘤细胞膜 PD-L1 表达与患者 OS 无明显相关性($P=0.45$)^[32]。

由于不同的临床试验中肿瘤组织中 PD-L1 检测方法、临界点,与患者生存及疗效的相关性不同,

目前仍不能确定 PD-L1 表达作为预测尿路上皮癌患者的预后的生物学标志物。例如,IMvigor 试验^[15]使用诊断性试剂 SP142 Ventana 测定肿瘤周围浸润免疫细胞(不是肿瘤细胞)PD-L1 的表达,PD-L1 $\geq 5\%$ 定义为高表达,研究发现高表达患者 ORR 高。Checkmate 275 试验^[17]同样使用诊断试剂 SP142 Ventana 和 5%临界点检测肿瘤周围浸润免疫细胞 PD-L1 表达,但未发现 PD-L1 表达与治疗反应之间的相关性。一项 Durvalumab 的 I/II 试验(NCT01693562)^[22],通过诊断试剂 SP263 Ventana 检测肿瘤细胞及周围浸润免疫细胞,PD-L1 $\geq 25\%$ 定义为高表达,结果显示 PD-L1 高表达患者 ORR 明显比低表达或阴性表达者高。KEYNOTE045 试验^[17]也检测肿瘤细胞及肿瘤周围浸润免疫细胞 PD-L1 表达,结果发现 PD-L1 高表达提示预后不佳。各项研究检测的方法及临界点不同,PD-L1 表达与预后的关系不同。

4.2 高突变负荷

患者癌基因的高突变负荷,可能免疫治疗效果更好。PD-1 抑制剂治疗非小细胞肺癌患者试验发现高基因突变负荷患者疗效较好,PFS 也较长^[33]。类似地,IMvigor210 试验研究也发现高突变负荷可影响 Atezolizumab 疗效,119 例不适宜顺铂化疗的患者中,高突变负荷患者 ORR 更高,OS 更长^[31];310 例含顺铂方案化疗后进展的患者,高突变负荷患者,Atezolizumab 治疗效果好^[15]。

4.3 信使 RNA 亚型

癌症基因组图谱研究(The Cancer Genome Atlas, TCGA)确定了膀胱癌四种不同的信使 RNA(messenger RNA, mRNA)的亚型。I 型和 II 型与 Luminal A 型乳腺癌类似, I 型显示乳头形态, III 型和 IV 型与头颈部鳞状细胞癌和基底样乳腺癌类似^[34]。

IMvigor 210 研究采用 TCGA 模型检测肿瘤标本中四种 mRNA 亚型表达。研究根据形态定义 I 型和 II 型为“Luminal I 型和 II 型”, III 型和 IV 型为“基底样 I 型和 II 型”。195 例含铂化疗进展的尿路上皮癌患者中, Luminal 型的患者 73 例,基底样型的患者 22 例。Luminal II 型患者经 Atezolizumab 治疗的 ORR 高达 34%,明显比 Luminal I 型、基底样 I 型和 II 型高($P=0.017$)^[15]。在 IMvigor 试验不适宜顺铂化疗的晚期患者同样发现 Luminal II 型患者的

ORR 比其他类型高^[31]。

4.4 基因特征

Ribas 等^[35]从参加 KEYNOTE-001 试验的 51 例恶性黑色素瘤的患者肿瘤组织中提取 RNA 检测基因特征, 研究经 Pembrolizumab 治疗患者的临床预后与基因特征之间的关系。结果发现, 干扰素 γ (10 个基因) 和扩增免疫 (28 个基因), 明显与 ORR 和 PFS 相关。此外, 发现 TCR 信号和 Denovo 这两个新发现的基因特征在 T 细胞标记基因和主要组织相容性复合物 I 和 II 基因扩增。在 KEYNOTE-012 试验中发现 TCR 信号与 Pembrolizumab 临床获益和 PFS 相关^[36]。

研究黑色素瘤患者 Nivolumab 耐药机制发现干扰素 γ 信号的重要性^[37,38]。Sharma 等^[17]发现高干扰素 γ 基因表达与膀胱癌分子亚型, 与 Nivolumab 治疗反应相关。TCR 信号和干扰素 γ 信号可能提示免疫检查点治疗效果良好。

5 小 结

免疫治疗改变了晚期尿路上皮癌患者的治疗模式。PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 ORR 约 15%~30%, PD-L1 高表达者 ORR 增高。目前面临最重要的问题是缺乏有效预测免疫治疗疗效的生物标志物, 临床研究发现 PD-L1 的表达、高突变负荷、信使 RNA 亚型及基因特征与疗效相关。因此, 仍需要大量试验研究有效的生物学标志物, 以指导临床精准治疗, 同时也有必要进行关于免疫检测点抑制剂联合治疗、免疫检测点联合化疗等治疗的临床试验以提高患者生存。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [2] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder cancer, version 1 [EB/OL]. <https://NCCN.org>, 2017-05-10.
- [3] Park JC, Citrin DE, Agarwal PK, et al. Multimodal management of muscle invasive bladder cancer [J]. Curr Probl Cancer, 2014, 38(3):80-108.
- [4] Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(27):4454-4461.
- [5] Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(21):3451-3457.
- [6] Choueiri TK, Ross RW, Jacobus S, et al. Doubleblind, randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus placebo in platinumpretreated metastatic urothelial cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 30(5):507-512.
- [7] Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: A single group, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(8):769-776.
- [8] Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, et al. Docetaxel as monotherapy or combined with ramucirumab or icrucumab in second-line treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: An open-label, three-arm, randomized controlled phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13):1500-1509.
- [9] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4):252-264.
- [10] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26:677-704.
- [11] Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance [J]. J Exp Med, 2006, 203(4):883-895.
- [12] Yokosuka T, Tskamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2[J]. J Exp Med, 2012, 209(6):1201-1207.
- [13] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. Nat Med, 2002, 8(8):793-800.
- [14] Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications [EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm279174.htm>, 2017-06-02.
- [15] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet, 2016, 387(10031):1909-1920.

- [16] Atezolizumab for Urothelial Carcinoma[EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501878.htm>, 2017-05-19.
- [17] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 312-322.
- [18] Nivolumab for Treatment of Urothelial Carcinoma[EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/Approved-Drugs/ucm539646.htm>, 2017-02-02.
- [19] Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26): 3119-3125.
- [20] Stewart R, Morrow M, Hammond SA, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(9): 1052-1062.
- [21] Durvalumab (Imfinzi) [EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm555930.htm>, 2017-05-01.
- [22] Hahn NM, Powles T, Massard C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) [abstract no. 4525 plus poster][J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl): 286.
- [23] FDA grants accelerated approval to avelumab for urothelial carcinoma[EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm557162.htm>, 2017-05-09.
- [24] Apolo AB, Ellerton JA, Infante JR, et al. Updated efficacy and safety of avelumab in metastatic urothelial carcinoma (mUC): Pooled analysis from 2 cohorts of phase 1b Javelin solid tumor study.[abstract no. 4528 plus poster][J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl): 289.
- [25] O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: results of a phase I B study. [abstract no. 296 plus poster][J]. *J Clin Oncol*, 2017, 33(Suppl): 296.
- [26] Pembrolizumab(Keytruda): Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma[EB/OL]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm559300.htm>, 2017-05-18.
- [27] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as secondline therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- [28] Balar AV, Castellano DE, O'Donnell PH, et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: results from the total KEYNOTE-052 study population. [abstract no. 284][J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl): 284.
- [29] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Longterm survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin patients with bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21): 4602-4608.
- [30] Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1107-1113.
- [31] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 67-76.
- [32] Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4): 812-817.
- [33] Campesato LF, Barroso-Sousa R, Jimenez L, et al. Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34221-34227.
- [34] Weinstein JN, Akbani R, Broom BM, et al. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma [J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 315-322.
- [35] Ribas A, Robert C, Hodi FS, et al. Association of response to programmed death receptor1 (PD-1) blockade with pembrolizumab(MK-3475) with an interferon-inflammatory immune gene signature. [supplement; abstract no. 3001][J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl): 3001
- [36] Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. [supplement; abstract no.4502][J]. *J Clin Oncol*, 2015, 35(Suppl): 502
- [37] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829.
- [38] Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ signaling in tumor cells as a mechanism of primary resistance to anti-CTLA-4 therapy[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404.