

2017 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.22.001

从免疫单药到多药联合——PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 的优选之路

郝帅,何勇[△]

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科,重庆 400042)

[中图法分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)22-2885-04



何勇

近年来,免疫治疗是继化疗、靶向治疗、抗血管生成治疗后又一新兴的肿瘤治疗方式,发展极为迅速。按照机体抗肿瘤免疫应答的方式,肿瘤免疫治疗分主动免疫和被动免疫。其中,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)作为主动免疫治疗方向的一个分支,因其令人瞩目的疗效和长期持久的应答,已用于黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌等多个瘤种。在晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂已获 FDA 批准进入临床应用,包括 Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab 和 Durvalumab^[1]。随着更多临床试验数据的刷新及疗效预测标志物、耐药机制的深入研究,免疫治疗在晚期 NSCLC 一线、二线的的应用模式逐渐清晰,弥补了肺癌精准个体化全程管理的空白。

1 免疫治疗开启晚期 NSCLC 治疗新时代

自 EGFR 驱动基因发现以来,NSCLC 治疗进入驱动基因指导下的靶向治疗时代。驱动基因 EGFR、AKL、ROS 等的发现,给驱动基因阳性患者带来无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)上的明显获益^[2]。然而,NSCLC 中驱动基因阳性患者所占比例并不高:在西方人群中仅占约 30%^[3];中国人群腺癌的占比高于西方人群,但其中仍有约 40% 的患者驱动基因阴性,再排除鳞癌患者,驱动基因阳性患者比例总共约 50%^[4]。

何勇(1972-):教授、主任医师,博士研究生导师。现任陆军军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科主任,中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会委员,中华医学会呼吸分会肺癌学组委员,中西医结合学会重庆分会呼吸专委会主任委员,中华医学会重庆分会呼吸专委会副主任委员,中国医师协会重庆呼吸医师分会副会长,中国肺癌防治联盟重庆分联盟常务委员,《Clinical Respiratory Journal》、《重庆医学》杂志编委,《Cancer Letter》等 SCI 杂志评阅人,美国癌症研究协会(AACR)会员。获得国家自然科学基金课题 5 项、863 重大项目分题等课题,在《Clinic Cancer Research》等杂志发表多篇 SCI 论文。

作者简介:郝帅(1987-),在读硕士,主要从事肺癌靶向药物耐药机制的研究。

IPASS^[5]、TAILOR^[6]等研究已明确提示驱动基因阴性的患者不能从靶向治疗中获益,此类人群能够接受的大多是传统化疗,带给患者生存获益有限^[7]。NSCLC 患者生存率的改善仍是一个巨大难题。

庆幸的是,NSCLC 免疫原性强,其肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)较高,仅次于膀胱癌和黑色素瘤,产生肿瘤新生抗原多,可导致较强的 T 细胞反应和抗肿瘤免疫反应。另外,NSCLC 的 PD-L1 表达水平较高,已有研究表明约 70% 的患者呈 PD-L1 阳性表达(PD-L1 \geq 1%),强阳性表达(PD-L1 \geq 50%)的也有 30% 左右^[8]。这提示 NSCLC 患者可能会从免疫治疗中获益。事实证明,自 2012 年发表在新英格兰杂志的 CA209-003 研究^[9]首次证实 Nivolumab 在 NSCLC 具有抗肿瘤活性,到 2015 年短短 3 年时间,以 Nivolumab 为代表的 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂都被证实实在 NSCLC 的二线治疗中疗效远远超过多西他赛^[2]。之后更有临床试验证明:通过恰当的人群筛选或与其他治疗方式灵活的联合应用,免疫治疗也可以在一线使 NSCLC 患者获益。这不仅使驱动基因阴性 NSCLC 患者治疗前景“峰回路转”,更是对肺癌个体化精准治疗蓝图的完善。较之其他瘤种,目前免疫治疗在 NSCLC 中应用最为成熟,开启了晚期 NSCLC 治疗新时代。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂引起 NSCLC 二线治疗巨大变革

随着 NSCLC 一线治疗和支持治疗的改善,进入二线治疗的患者不断增加。一项日本的医院数据库分析显示:分别有 50%~70% 非鳞癌、40%~60% 鳞癌患者能够进入二线治疗阶段^[10]。二线治疗已成为 NSCLC 患者全程管理中的重要组成部分。然而,传统的标准二线治疗方式化疗能够给患者带来的获益非常有限:客观缓解率(objective response rate, ORR)约 10%、中位生存时间(median overall survival, mOS

2~6 个月、1 年生存率 15%~30%^[11-12],除化疗外其他可供选择的方案不多。免疫治疗出现后首先尝试用于二线或后线的 NSCLC 治疗。

CheckMate-017^[13] 和 CheckMate-057^[14] 是二线应用 PD-1 抑制剂 Nivolumab 分别针对鳞癌和非鳞癌的 III 期临床试验研究。结果显示,无论 PD-L1 表达与否,二线使用 Nivolumab 后 2 年 OS 率鳞癌患者达 23%、非鳞癌患者达 29%,3 年生存率也达到 16% 和 18%,明显优于多西他赛化疗方案。Keynote-010^[15] 是二线比较 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 和多西他赛的 III 期临床研究,入组 PD-L1 $\geq 1\%$ 人群,结果显示 Pembrolizumab 组患者 2.5 年生存率达 22%,完胜多西他赛。比较 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 和化疗的 OAK 研究^[16] 同样获得类似结果。2018 年 AACR 会议上公布中国的 CheckMate-078 研究也提示在二线使用免疫治疗效果明显优于多西他赛化疗,5 年生存率甚至达到 20%。基于上述试验,NCCN 指南推荐 PD-1/PD-L1 抑制剂包括 Nivolumab(无论 PD-L1 表达与否)、Atezolizumab(无论 PD-L1 表达与否)、Pembrolizumab(PD-L1 $\geq 1\%$) 成为包括鳞癌和非鳞癌患者在内的 NSCLC 首选二线治疗方案。值得一提的是,PD-1/PD-L1 抑制剂二线治疗 NSCLC 不仅在 mOS、缓解持续时间(duration of response, DOR) 等最终疗效指标上优于化疗,在安全性上同样有其优势。数据显示,PD-1/PD-L1 抑制剂 3~5 级不良反应发生率明显低于多西他赛,患者的生活质量评分明显较高。

免疫治疗引起 NSCLC 二线治疗巨大变革:PD-1/PD-L1 抑制剂单药就可以给患者带来超过化疗的持久获益和长期生存,而且 PD-L1 表达水平的检查并非必须,即使 PD-L1 阴性的患者同样有可能从免疫治疗获益。遗憾的是,使用 PD-1/PD-L1 抑制剂后 NSCLC 二线治疗的有效率仍只有 20% 左右,明显低于一线治疗的效果。而且进入二线的 NSCLC 患者身体状况相对较差,往往不能耐受联合治疗的方案,这也是二线治疗没有联合治疗研究的原因之一。PD-1/PD-L1 抑制剂在二线应用优于化疗的结果,鼓舞人们尝试将其用于 NSCLC 的一线治疗以扩大受益人群。另外,初治患者更优的 PS 评分或将使更灵活的免疫治疗应用策略成为可能。

3 联合治疗成为 PD-1/PD-L1 生成治疗在 NSCLC 一线应用的可行之策

CheckMate-026^[17] 是一项对比 Nivolumab 和含铂标准化疗方案一线治疗晚期 NSCLC 患者的 III 期临床研究,入组人群为驱动基因阴性、PD-L1 $\geq 5\%$ 的患者。结果显示 Nivolumab 组的 PFS 和 OS 并没有显著优于化疗组患者,结果不尽如人意。Keynote-024^[18] 是另一项对比 PD-1/PD-L1 抑制剂单药和化疗

一线治疗晚期 NSCLC 患者的临床研究,与 CheckMate-026 相比除了药物选择 Pembrolizumab 之外,最明显的区别是入组人群 PD-L1 $\geq 50\%$ 。结果显示与化疗组相比,Pembrolizumab 组患者有更好的 PFS、OS 和 ORR,提示在一线治疗中或许只有 PD-L1 $\geq 50\%$ 这样高度选择的人群才能从 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫单药治疗中获益。众所周知,EGFR 或 ALK 等驱动基因阳性的患者约占所有晚期 NSCLC 患者的 40%,排除这些患者后 PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者约占剩余人群的 30%。所以,在全组人群中 PD-L1 $\geq 50\%$ 且能够采用免疫治疗的患者可能只占到 15% 左右,真正能够从免疫单药中获益的人群占比非常少。尽管 NCCN 指南已经指出对于 PD-L1 $\geq 50\%$ 的人群一线可以首选 Pembrolizumab 单药治疗,但离免疫治疗一线应用的获益期望相差甚远,如何使更多的人群获益成为目前亟待解决的问题。

研究表明,如果某种方式能够使弱免疫原性肿瘤变成对免疫治疗敏感的强免疫原性肿瘤,即将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,或能进一步加强免疫治疗的功效^[19]。基于这一理论基础,免疫联合治疗策略应运而生,包括免疫联合免疫、免疫联合化疗、免疫联合抗血管生成治疗在内的多种临床试验相继展开。

3.1 双免疫检查点抑制剂联合治疗 双免疫检查点抑制剂联合是指细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4,CTLA-4)免疫检查点抑制剂和 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的联合。CTLA-4 主要在肿瘤免疫反应早期活化阶段调节初始 T 细胞和记忆 T 细胞的活化,作用场所淋巴结;PD-1 在肿瘤免疫反应晚期效应阶段限制 T 细胞在炎症环境中的免疫应答,作用场所是肿瘤微环境。抗 PD-1 只作用于肿瘤浸润耗竭样 CD8⁺ 的 T 细胞,而抗 CTLA-4 同时作用于耗竭样 CD8⁺ 和 CD4⁺ 的 T 细胞。通过对 CTLA-4 和 PD-1 的双重抑制在时间和空间上可对肿瘤产生更强的抗肿瘤免疫反应^[20]。

CheckMate-012^[21] 是一项 II 期临床研究,将 CTLA-4 抑制剂 Ipilimumab 联合 Nivolumab 方案和 Nivolumab 单药方案进行对比。结果显示:对于 PD-L1 $< 1\%$ 的人群联合用药组 ORR 有一定的提高但不显著,对于 PD-L1 $\geq 1\%$ 和 PD-L1 $\geq 50\%$ 的人群联合用药组较单药组 ORR 显著提高且数值几乎翻倍;从 2 年 PFS 率来看,PD-L1 $\geq 1\%$ 和 PD-L1 $\geq 50\%$ 的人群免疫联合组也较单药组获益明显增加;从安全性来看,联合治疗组人群不良反应较单药组有一定提高,但尚在可耐受范围之内。这就提示将 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 抑制剂进行联合或许是免疫治疗一线应用的良好方式,将获益人群从 PD-L1 $\geq 50\%$ 推广到 PD-L1 $\geq 1\%$,较之免疫单药明显扩大了一线治疗的适应范围。

CheckMate-227^[22] 是一项 III 期临床研究,对 PD-L1 阴性和阳性表达的人群均有入组,将 Nivolumab 联合 Ipilimumab、Nivolumab 单药、化疗进行比较。特别值得说明的是,这一研究较既往研究的不同点在于入组人群并非通过 PD-L1 表达水平或肿瘤组织学类型进行区分,而是应用 Foundation One CDxTM 筛选出 TMB \geq 10 mut/Mb 的患者进行分析。这一人群约占所有入组人群的 44%,显著高于 PD-L1 \geq 50% 的人群比例。2018 年 AACR 会议公布了 Nivolumab 联合 Ipilimumab 方案和化疗比较的结果:联合治疗较化疗显著提高高 TMB(\geq 10 mut/Mb) 患者的 PFS、OS、DOR 和 ORR,进一步在高 TMB 人群中按照鳞癌或非鳞癌、PD-L1 阳性或阴性表达进行亚组分析发现上述指标没有显著区别。这一研究一方面确立了双免疫检查点抑制剂联合治疗优于传统化疗的一线地位,另一方面提供了更为合理有效的疗效预测标志物、扩大了免疫治疗的受益人群。

综合上述临床研究可以得出结论:对于驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者,应进行 TMB 或 PD-L1 检测,对于高 TMB(\geq 10 mut/Mb) 或 PD-L1 \geq 1% 的患者可以首选 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂的双免疫检查点抑制剂联合治疗策略。

3.2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗 化疗对抗肿瘤免疫反应的影响如“双刃剑”:一方面它可以暴露肿瘤抗原,激活固有免疫,使抗肿瘤免疫反应增强;另一方面它又可以减少循环血中淋巴细胞数量,使骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)增多。而抗 PD-1 治疗恰恰对上述反应起双向的调节作用,既可以增强化疗的正向免疫调节作用,又可以抑制化疗的负向免疫调节作用^[23-24]。所以,将 PD-1/PD-L1 抑制剂和化疗联合或许是一种可行的治疗方式。

Keynote-189^[25] 同样是在 2018 年 AACR 会议上公布的一项 III 期临床研究,将 Pembrolizumab 联合含铂标准双药化疗方案与单纯化疗方案进行比较,入组人群为晚期初治驱动基因阴性的非鳞 NSCLC 患者。结果显示:就 PFS 和 OS 来看,无论 PD-L1 表达如何联合用药组均优于单纯化疗组,而且随着 PD-L1 表达自 $<$ 1%到 \geq 50%逐渐升高,联合用药组获益逐渐增大。将 Keynote-189 研究与 Keynote-024 研究进行对比进一步发现:在 PD-L1 \geq 50% 的人群中,Pembrolizumab 联合化疗较之 Pembrolizumab 单药一定程度提高 PFS 和 ORR,但从 OS 来看两种方案区别不大。2018 年 ASCO 会议上公布的 Keynote-407 研究则是在鳞癌患者中观察 Pembrolizumab 联合化疗对比单纯化疗用于一线,结果同样显示:无论 PD-L1 表达水平如何,联用方案在 ORR、PFS、OS 上完胜单纯化疗方案。

这些研究提示:虽然对于 PD-L1 \geq 50% 的人群免疫联合化疗较免疫单药提升获益不是特别明显,但是对于 PD-L1 $<$ 50% 的患者,联合化疗无疑大大增加了 PD-1/PD-L1 抑制剂一线应用的适用人群。通过与化疗联合的方式,可以不筛选 PD-L1 表达水平而将 PD-1/PD-L1 抑制剂直接用于一线,而且 PD-L1 表达越高患者获益程度越大。当然,两种治疗方式联用后不良反应也会一定程度的增加,尤其是急性肾损伤和肾炎的发生率增加较为明显,在选择适用患者及治疗过程中需注意。

3.3 PD-1/PD-L1 抑制剂与抗血管生成治疗的联合 肿瘤的形成跟肿瘤微环境中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的增加是密切相关的。VEGF 表达增加可以使得肿瘤微环境中的 T 淋巴细胞功能下降,进而抑制抗肿瘤免疫反应。抗血管生成治疗使 T 淋巴细胞转运增加、浸润增强,使肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫反应得到增强^[26-27]。所以,联合抗血管生成治疗有可能增加 NSCLC 患者对一线免疫治疗的敏感性。IMpower-150 就是一个探索 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成治疗、化疗一线治疗晚期非鳞 NSCLC 疗效和安全性的 III 期研究。患者 1:1:1 随机分配至接受 Atezolizumab 加卡铂加紫杉醇(A 组)、Atezolizumab 加卡铂加紫杉醇加贝伐珠单抗(B 组)、卡铂加紫杉醇加贝伐珠单抗(C 组)。入组人群包括任意 PD-L1 表达水平的患者、有肝转移的患者,以及存在 EGFR 或 ALK 基因突变既往接受过至少一次 TKI 治疗进展后的患者。2018 年 AACR 会议公布了部分结果,B 组和 C 组比较:B 组中位 PFS、PFS 率、mOS 显著优于 C 组。另外,对一些特殊的人群,比如 EGFR、ALK 驱动基因阳性的患者和基线已经有明显肝转移的患者同样是 B 组较 C 组获益更明显。这就提示我们:联合抗血管生成治疗确实能够让免疫治疗在一线使 NSCLC 患者获益更大,甚至包括驱动基因阳性和基线伴有肝转移在内的特殊人群同样可以获益。

4 结 语

自美国外科医师 William Coley 首次尝试应用“Coley 毒素”激活非特异性免疫反应治疗肿瘤,免疫治疗在肿瘤中的应用已逾百年。然而直到免疫检查点抑制剂的诞生,免疫治疗才真正实现在肺癌临床应用中的长足进展。回望从免疫单药到多药联合的整个过程,PD-1/PD-L1 抑制剂已开始了其治疗 NSCLC 的优先选择之路,充实了晚期 NSCLC 精准个体化治疗的蓝图:对于驱动基因阳性的患者,一线选用针对性的 TKI 药物;对于驱动基因阴性的患者,进一步筛选 PD-L1 或 TMB,PD-L1 \geq 50% 人群一线选用 PD-1/PD-L1 抑制剂单药,PD-L1 $<$ 50% 或高 TMB 人群一线可视情选用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 Ipilimumab、

化疗或贝伐珠单抗;对于一线采用其他治疗策略耐药的患者,免疫治疗可以直接作为二线治疗方案采用。与此同时,探索新联合模式的脚步从未停止:已有研究试图通过将靶向药物与免疫治疗联合以增加驱动基因阳性 NSCLC 患者的受益^[28-29];放疗与免疫治疗联合对肺癌局部或远处转移灶的改善有巨大的潜力^[30],探索新的联合治疗必将成为未来免疫治疗的重要研究方向。

在免疫治疗高歌猛进的同时,仍有许多问题需要思考:PD-1/PD-L1 抑制剂单药取代化疗在 NSCLC 治疗中的二线地位,是否意味着化疗将会完全退出肺癌二线乃至后线治疗的舞台?联合治疗策略导致毒副反应的增强,是否会影响免疫治疗进一步的应用?在二线采用联合治疗的方式,是否能够增加患者的受益?如果一线采用联合治疗后患者对多种治疗方式都耐药,又该采取什么措施实现后续治疗?我们必须清醒地认识到,人类目前对免疫治疗的认识只是冰山一角,真正用其战胜肿瘤的探索才刚刚开始……

参考文献

- [1] GONG J, CHEHRAZI-RAFFLE A, REDDI S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations[J]. *J Immun Cancer*, 2018, 6(1): 8.
- [2] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [3] LI T H, KUNG H J, MACK P C, et al. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer; implications for current and future therapies[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8): 1039-1049.
- [4] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162.
- [5] TONY S W, TONG C, BENJAMIN M D, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 21(4): 372.
- [6] GARASSINO M C, MARTELLI O, BROGGINI M A, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 981-988.
- [7] SCAGLIOTTI G, HANNA N, FOSSELLA F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies[J]. *Oncologist*, 2009, 14(3): 253-263.
- [8] ZEHIR A, BENAYED R, SHAH R H, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 703-713.
- [9] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, et al. Five-Year Follow-Up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer; results from the CA209-003 study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675-1684.
- [10] WANG F, MISHINA S, TAKAI S, et al. Systemic treatment patterns with advanced or recurrent non-small cell lung cancer in Japan; a retrospective hospital administrative database study[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(6): 1146-1160.
- [11] FOSSELLA F V, DEVORE R, KERR R N, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12): 2354-2362.
- [12] HANNA N, SHEPHERD F A, FOSSELLA F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1589-1597.
- [13] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- [14] BORGHAEI H, PAZARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [15] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10243): 1540-1550.
- [16] RITTMMEYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 255-265.
- [17] CARBONE D P, RECK M, PAZARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426.
- [18] BRAHMER J R, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1600-1609.
- [19] SHARMA P, ALLISON J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 205-214. (下转第 2904 页)

- 瘤关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(17): 1737-1740.
- [7] NEDELCO T, KUBISTA B, KOLLER A, et al. Livin and Bcl-2 expression in high-grade osteosarcoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 134(2): 237-244.
- [8] KEMPENSTEFFEN C, HINZ S, KRAUSE H, et al. Expression of splicing variants of the inhibitor of apoptosis Livin in testicular germ cell tumors[J]. *Tumor Biol*, 2014, 29(2): 76-82.
- [9] KITAMURA H, HONMA I, TORIGOE T, et al. Expression of Livin in renal cell carcinoma and detection of anti-livin autoantibody in patients[J]. *Urology*, 2007, 70(1): 38-42.
- [10] 武延格, 孙学峰. HIF-1 与 Livin 蛋白在肺腺癌及鳞癌组织中的表达及其临床意义[J]. *江苏大学学报·医学版*, 2017, 27(5): 445-448.
- [11] 郭亚荣, 柴宝, 贾军梅. 沉默 Livin 基因表达对人肝癌 HepG2 细胞生物学特性的影响[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(2): 176-178.
- [12] 孙炯, 杨留才, 李仕红, 等. Livin 与 Caspase-3 在子宫内膜癌组织中的表达水平及相关性研究[J]. *医学综述*, 2014, 20(9): 1708-1710.
- [13] 王晓华, 张玉娟. 靶向抑制 Livin 表达对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭及迁移能力的影响[J]. *山东医药*, 2018, 58(10): 39-41.
- [14] 秦燕, 王肖力. Livin、Beclin-1 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. *肿瘤学杂志*, 2015, (2): 128-132.
- [15] GYRD-HANSEN M, MEIER P. IAPs: from caspase inhibitors to modulators of NF-KappaB, inflammation and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(8): 561-574.
- [16] SRINIVASULA S M, ASHWELL J D. IAPs; what's in a name? [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2): 123-135.
- [17] LIU F, CHANG H, XU W, et al. The effects of Livin shRNA on the response to cisplatin in HepG2 cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(5): 2957-2961.
- [18] ZHAO C L, HAN S N, WANG Z J, et al. Concomitant modulation of PTEN and Livin in gastric cancer treatment[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2901-2908.
- [19] CHEN F, YANG D, WANG S, et al. Livin regulates prostate cancer cell invasion by impacting the NF- κ B signaling pathway and the expression of FN and CXCR4[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(3): 274-283.
- (收稿日期: 2017-11-24 修回日期: 2018-05-12)
- (上接第 2888 页)
- [20] WEI S C, LEVINE J H, COGDILL A P, et al. Distinct cellular mechanisms underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133.
- [21] HELLMANN M D, RIZVI N A, GOLDMAN J W, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 31-41.
- [22] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104.
- [23] MEDLER T R, COTECHINI T, COUSSENS L M. Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance [J]. *Trend Cancer*, 2015, 1(1): 66-75.
- [24] GALLUZZI L, BUQUE A, KEPP O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anti-cancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 690-714.
- [25] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [26] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [27] OTT P A, HODI F S, BUCHBINDER E I. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data[J]. *Front Oncol*, 2015(5): 202.
- [28] AHN M J, YANG J, YU H, et al. 136O: osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer; results from the TATTON phase Ib trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S115.
- [29] GIBBONS D L, CHOW L Q, KIM D W, et al. 57O efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab [D]), a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody, combined with gefitinib (G): A phase I expansion in TKI-naive patients (pts) with EGFR mutant NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S79.
- [30] GONG J, LE T Q, MASSARELLI E, et al. Radiation therapy and PD-1/PD-L1 blockade: the clinical development of an evolving anticancer combination[J]. *J Immunol Cancer*, 2018, 6(1): 46.
- (收稿日期: 2018-06-18 修回日期: 2018-07-13)