

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.15.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190428.1329.044.html> (2019-04-30)

PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 对非小细胞肺癌治疗的研究进展*

张 佳 综述, 安昌善[△] 审校

(延边大学附属医院呼吸内科, 吉林延吉 133000)

[摘要] 近年来, 靶向治疗和免疫治疗在非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗中发挥了重要作用。表皮生长因子受体(EGFR)突变的药物是最常用的靶向药物, 尽管其显示了卓越的功效, 但大多数患者仍不可避免地经历耐药而死亡。程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)的免疫疗法现已被批准用于晚期 NSCLC 患者的一线治疗, 然而只有少数患者最终受益。本文讨论了 EGFR-TKIs 在诱导抗肿瘤免疫方面的潜力, 以及与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用于 NSCLC 的可行性及相关的临床挑战。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; 受体, 表皮生长因子; 酪氨酸激酶抑制剂; 程序性死亡

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)15-2650-04

Research progress in the treatment of non-small cell lung cancer with PD-1/

PD-L1 inhibitor combined with EGFR-TKIs*

ZHANG Jia, AN Changshan[△]

(Department of Respiratory, Yanbian University Hospital, Yanji, Jilin 133000, China)

[Abstract] In recent years, targeted therapy and immunotherapy have played an important role in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Mutations in epidermal growth factor receptor (EGFR) drugs are the most commonly used targeted drugs, although they show superior efficacy, most patients inevitably experience drug resistance and die. Immunotherapy of programmed death receptor 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) has been approved for first-line treatment of patients with advanced NSCLC, while only a few patients finally benefited. This review discussed the potential of EGFR-TKIs to induce anti-tumor immunity, as well as the feasibility of EGFR-TKIs combining with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC and the related clinical challenges.

[Key words] carcinoma, non-small-cell lung; receptor, epidermal growth factor; tyrosine kinase inhibitors; programmed death

肺癌是全世界范围内癌症死亡的主要原因之一, 非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的 85%, 大部分患者发现时已是晚期, 预后较差^[1]。表皮生长因子受体(EGFR)与其配体结合后磷酸化形成二聚体, 激活下游信号并通过 Ras/Raf/MEK 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(P13K/Akt)通路将信号传递至细胞核, 控制细胞增殖、分化、凋亡、侵袭和血管生成^[2-3]。EGFR 在许多肿瘤中过表达, 如肺癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌、头颈部癌等^[2-5]。在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中, 第 1、2 代 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)相较于以铂类为基础的化疗治疗显示出较高的应答率(response rates, RR)和较长的无进展生存期(progression free survival,

PFS)^[6]。大多数接受 EGFR-TKIs 治疗的患者最终不可避免地会产生获得性耐药, 疗效受到限制, 因此迫切需要采取新的治疗策略。

目前研究和应用最广泛的免疫检查点抑制剂, 包括抗程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1(PD-1/PD-L1)抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4), 通过抑制免疫检查点来重新激活 T 淋巴细胞介导的对肿瘤细胞的免疫应答, 从而产生抗肿瘤作用, 重新定义了晚期 NSCLC 的治疗方法。利用 PD-1/PD-L1 抑制剂阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 在多种实体肿瘤中均显示出良好的效果。目前, 美国食品与药品管理局(FDA)已批准多种 PD-1/PD-L1 抑制剂用于晚期 NSCLC 患者的一线和二线治疗, 可显著改善临床

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81160291)。 作者简介: 张佳(1986—), 主治医师, 在读博士研究生, 主要从事肺癌方面的研究。

[△] 通信作者, E-mail: cs_ac2003@aliyun.com.

预后^[7-11]。然而,免疫治疗只对少数患者有效,一些最初有效的患者随后表现出疾病的快速进展。

NSCLC 突变负荷可影响肿瘤的免疫原性。靶向治疗可以通过释放新的抗原来增强抗肿瘤的免疫应答^[12],这为免疫治疗与靶向治疗相结合提供了理论依据。目前,NSCLC 患者的免疫治疗联合靶向治疗仍处于不成熟阶段,其有效性和安全性主要通过临床前研究和早期临床试验进行评估。本文总结了关于 PD-1/PD-L1 抑制剂和 EGFR-TKIs 治疗晚期 NSCLC 的初期发现,概述了迄今为止在这一领域所取得的进展和尚存的挑战。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 在 NSCLC 中的临床前研究

临床前研究表明,激活的 EGFR 通路可通过磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(p-ERK1/2)及磷酸化 c-Jun(p-c-Jun)上调 PD-1、PD-L1 的表达,导致肿瘤微环境中 T 淋巴细胞凋亡,介导肿瘤细胞从宿主免疫应答中逃逸。AKBAY 等^[13]研究表明,激活的 EGFR 通路上调 PD-L1 表达及其他免疫抑制因子,提示免疫微环境重构,而 EGFR 抑制剂在 EGFR 突变的 NSCLC 细胞系中下调 PD-L1 表达。AZUMA 等^[14]用免疫组织化学的方法分析了 164 例患者手术切除的 NSCLC 标本中 PD-L1 的表达,多因素分析表明,EGFR 突变和腺癌是导致 PD-L1 表达增加的独立因素。

EGFR-TKIs 既能直接靶向杀灭肿瘤,又能增强免疫系统的反应能力。在 EGFR 突变的 NSCLC 中,EGFR-TKIs 通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号传导降低 PD-1 和 PD-L1 的表达^[13-15]。EGFR-TKIs 和 PD-1 抗体联合治疗未观察到协同杀伤肿瘤细胞的作用^[16]。回顾性分析表明,EGFR 突变患者在 EGFR-TKI 使用前和获得性耐药时 PD-L1 表达相对较低^[17]。此外,EGFR 突变患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂的 RR 相对较低。为了阐明这些与临床前研究中的不一致,需要进一步探索 EGFR-TKIs 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床研究。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 在 NSCLC 中的临床研究

尽管 EGFR-TKIs 和免疫治疗在体外或动物模型中具有抑制肿瘤生长和提高存活率的潜力,但在 EGFR 突变的患者中,PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 的研究非常少。对 3 项临床试验(CheckMate 057、KEYNOTE-010 和 POPLAR 研究)进行荟萃分析,结果提示 EGFR 突变患者与多西他赛治疗组相比没有从 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中获益^[18]。NCT02013219 报道了厄洛替尼联合阿特朱单抗治疗 NSCLC 患者在临

床疗效方面客观缓解率(ORR)达到 75%,中位生存期为 9.7 个月;NCT02088112 评估了吉非替尼联合德瓦鲁单抗对 NSCLC 患者的疗效,第 1 组为德瓦鲁单抗(10 mg/kg,每 2 周 1 次)联合吉非替尼(250 mg/d),第 2 组为先接受吉非替尼单药治疗 28 d,随后吉非替尼和德瓦鲁单抗联合治疗,两组患者的 ORR 分别为 77.8%和 80.0%^[19],对参与此试验患者的肿瘤活检标本进行磷酸化 EGFR(pEGFR)抑制分析,在治疗开始后 10 d,第 1 组和第 2 组的大多数活检标本显示 pEGFR 抑制^[20]。这表明在吉非替尼中加入德瓦鲁单抗并不能消除吉非替尼对 pEGFR 的抑制作用^[21]。CheckMate 012 评估了厄洛替尼联合纳武单抗对 21 例 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效,方案为纳武单抗(3 mg/kg,每 2 周 1 次)+厄洛替尼(150 mg,每天 1 次),直至疾病进展或出现无法耐受的毒性^[21],24 周时 ORR 为 19%,PFS 为 51%,18 个月时生存期(OS)为 64%。I b 期 TATTON 研究评估了奥希替尼联合德瓦鲁单抗治疗 EGFR 突变 NSCLC 的疗效,患者分为 EGFR-TKIs 耐药组(A 组)和 EGFR-TKIs 初始治疗组(B 组),治疗方案为奥希替尼(80 mg/d)+德瓦鲁单抗(3 mg/kg 或 10 mg/kg,每 2 周 1 次),使用 EGFR-TKIs 治疗的 T790M 阳性和 T790M 阴性患者的 ORR 分别为 67%和 21%,而 EGFR-TKIs 初始治疗组患者的 ORR 为 70%^[22]。HARATAN 等^[23]报道了一项对 25 例 EGFR 突变型 NSCLC 患者的研究结果,提示在 EGFR-TKIs 治疗进展后接受纳武单抗治疗,T790M 阴性患者的 PFS(2.1 个月)比 T790M 阳性患者(1.3 个月)长。尽管这些数据比较令人满意,但考虑到随访周期短,样本量小,需进一步探索 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 的真实效应。

此外,PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 的毒性叠加也是一个关注点。NCT02013219 报道了厄洛替尼联合阿特朱单抗在 ORR 或 OS 没有明显改善的情况下,不良反应增加^[24]。39%的患者有 3~4 级不良反应,主要为发热和丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,但未见肺炎和间质性肺病的报道。NCT02088112 由于普遍的 3~4 级不良反应,在第 2 组中 4 例患者停止治疗,其中 3 例患者 ALT/天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性升高,1 例患者发生肺炎^[20]。CheckMate 012 研究中最常见的不良反应包括皮疹、疲劳、甲亢、腹泻和皮肤破裂,19%的患者出现 3 级毒性,未见 4 级毒性^[22]。TATTON 与间质性肺疾病(ILD)高发病率相关,相比之下,奥希替尼或德瓦鲁单抗单独用药相关的 ILD 发生率分别为 2%~3%和 2%;ILD 发生的中位时间为 69 d,13 例 ILD 患者中 3~4 级 5 例,无死亡病例,其中大部分患者停用靶向药物并服用大剂量糖皮质

激素得到缓解。由于与 ILD 高发病率相关的潜在机制尚不清楚,因此该试验已停止招募。OSHIMA 等^[25]分析了接受或未接受纳武单抗治疗的患者中 EGFR-TKIs 相关间质性肺炎(IP)的发生率,结果显示所有患者的 IP 发生率为 4.8%,EGFR-TKIs 和 EGFR-TKIs 联合纳武单抗治疗患者的 IP 发生率分别为 4.59%和 25.7%。EGFR-TKI 与纳武单抗相互作用调整后的 OR 为 4.31(95%CI:2.37~7.86),提示纳武单抗联合 EGFR-TKIs 治疗与单药治疗相比,IP 发病率更高。因此,晚期 EGFR 突变 NSCLC 患者建议尽量应用靶向药物、放射治疗及抗血管生成药物,不推荐 PD-1/PD-L1 抑制剂和 EGFR-TKIs 联合应用。

3 影响 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 成功的潜在因素

目前临床研究表明,EGFR-TKIs 联合 PD-1/PD-L1 抑制剂不具有协同杀伤肿瘤细胞的作用。肿瘤基因突变负荷、上皮间质转化、转化生长因子 β 均影响肿瘤的免疫原性^[26-27]。此外,PD-L1 单独表达并不能准确预测 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 患者的预后。吸烟者肿瘤突变的发生率是不吸烟者的 10 倍,吸烟史与 NSCLC 免疫治疗的临床预后密切相关^[28]。然而,大多数携带 EGFR 突变基因的患者是轻度吸烟者或不吸烟者,肿瘤突变负荷较低。外显子组测序分析显示,EGFR 突变的 NSCLC 患者突变负荷较低,这可能与免疫治疗 RR 较低有关。此外,只有小部分 EGFR 突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因重排的患者同时具有 PD-L1 表达阳性和高水平的 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞,提示缺乏炎症微环境可能限制 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效^[29-30]。PD-L1 可由致癌信号诱导,也可以通过干扰素- γ (IFN- γ)以转录激活因子-1(STAT-1)和 NF- κ B 依赖的方式上调。最近一项评估晚期 NSCLC 患者治疗前肿瘤标本中 IFN- γ 的研究表明,即使 PD-L1 表达较低,中、高水平的 IFN- γ 微 RNA(microRNA)表达与较长的 PFS、OS 及较高的疾病控制率有关,低水平的 IFN- γ 与预后不良有关^[31]。总体而言,EGFR 突变 NSCLC 介导的免疫逃逸似乎主要通过上调 PD-L1 表达而发生。因此,EGFR-TKIs 和 PD-1 单克隆抗体在靶向这种机制时可能具有相似但不协同的作用^[16]。

4 小结

本综述总结了 PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 在 NSCLC 患者中的潜在益处和面临的问题。在临床前研究中,EGFR 信号通路诱导 PD-L1 等免疫抑制因子的表达,提示 EGFR 致癌基因能够有效重塑免疫微环境。临床研究也证实了 PD-1/PD-L1 抑制

剂对 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效,然而由于不良事件(如 ILD 发生率升高、ALT/AST 水平升高)导致治疗失败。几项大型随机 III 期临床试验尚未证实 PD-1/PD-L1 抑制剂在 EGFR 突变 NSCLC 患者中的临床疗效,这可能是由于患者肿瘤突变负担较低,CD8⁺ 肿瘤浸润细胞较少及 IFN- γ 表达较低所致。

纳米技术能提高癌症诊断和治疗效率,同时降低毒性。纳米粒通常衍生自聚合物,脂质或金属可以与治疗药物结合并通过与正常组织的生物物理差异来靶向肿瘤。纳米粒还可以是特异性靶向配体,与肿瘤细胞或基质细胞过表达的受体结合,促进药物传递并在作用部位释放^[32],因此纳米药物可提供高水平的控制效果、生物相容性、多功能性和表面积体积比率^[33],为靶向肿瘤提供机会,在肿瘤微环境中特异性释放药物载体并增加药物循环半衰期^[34-35]。此外,纳米粒还可以提供更复杂的治疗药物,如与抗血管生成抗体或多肽或其他免疫治疗抗体共同递送抗肿瘤药物^[36-39]。因此,将常用的 EGFR-TKIs 与免疫检查点抑制剂联合应用于纳米粒,将会进一步改善 NSCLC 患者的治疗效果。PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 的研究尚处于起步阶段,尽管有学者不建议联合应用,但仍有必要进一步评估此类组合疗法相关的不同药物剂量、给药顺序和不良反应,需要更深入地探究免疫和肿瘤细胞之间的相互作用,发现预后生物标志物以选择指导可能受益的患者人群。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [2] FEINER R C, MUELLER K M. Recent progress in protein-protein interaction study for EGFR-targeted therapeutics[J]. Expert Rev Proteomics, 2016, 13(9):817-832.
- [3] SUN X L, LI S W, SHEN B Z. Identification of disease states and response to therapy in humans by utilizing the biomarker EGFR for targeted molecular imaging[J]. Curr Protein Pept Sci, 2016, 17(6):534-542.
- [4] TAN A C, VYSE S, HUANG P H. Exploiting receptor tyrosine kinase co-activation for cancer therapy[J]. Drug Discov Today, 2017, 22(1):72-84.
- [5] VERLINGUE L, HOLLEBECQUE A, LACROIX L, et al. Human epidermal receptor family inhibitors in patients with ERBB3 mutated cancers: entering the back door[J]. Eur J Cancer, 2018, 92:1-10.
- [6] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27):3327-3334.
- [7] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et

- al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1823-1833.
- [8] BORGHAEI H, PAZ-ARES 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.
- [9] 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.
- [10] 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(127):1540-1550.
- [11] RITTMAYER 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(10066):255-265.
- [12] PILOTTO S, MOLINA-VILA M A, KARACHALIOU N, et al. Integrating the molecular background of targeted therapy and immunotherapy in lung cancer; a way to explore the impact of mutational landscape on tumor immunogenicity[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(6):721-727.
- [13] AKBAY E A, KOYAMA S, CARRETERO J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12):1355-1363.
- [14] AZUMA K, OTA K, KAWAHARA A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10):1935-1940.
- [15] OTA K, AZUMA K, KAWAHARA A, et al. Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and downstream signaling pathways in Non-Small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17):4014-4021.
- [16] CHEN N, FANG W, ZHAN J, et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-Driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6):910-923.
- [17] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. Associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18):4585-4593.
- [18] LEE C K, MAN J, LORD S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-Mutated Non-Small cell lung cancer a Meta-Analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2):403-407.
- [19] GIBBONS D L, CHOW L Q, KIM D W, et al. 570 Efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab [D]), a human IgG1 antiprogrammed 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):S79-91.
- [20] YEH T, JACOBS V, ANGELL H, et al. Inhibition of pEGFR in paired tumour biopsies from TKI treatment-naive EGFR mutant NSCLC patients treated with gefitinib (EGFR inhibitor) or gefitinib in combination with durvalumab (anti-PD-L1)[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl):S80-81.
- [21] ANTONIA S J, BRAHMER J R, GETTINGER S N, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 90(5 Suppl):S2.
- [22] AHN M J, YANG J, YU H, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase I b trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl):S115.
- [23] HARATANI K, HAYASHI H, TANAKA T, et al. Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7):1532-1539.
- [24] MA B, RUDIN C M, CERVANTES A, et al. Preliminary safety and clinical activity of erlotinib plus atezolizumab from a Phase I b study in advanced NSCLC[J/OL]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 9). (2016-12-20)[2019-04-18]. https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_9/mdw594.005/2919927.
- [25] OSHIMA Y, TANIMOTO T, YUJI K, et al. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8):1112-1115.
- [26] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):124-128.
- [27] SANTARPIA M, GONZALEZ-CAO M, VITERI S, et al. Programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand-1 pathway inhibition and predictive biomarkers: understanding transforming growth factor-beta role[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(6):728-742.
- [28] GOVINDAN R, DING L, GRIFFITH M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers[J]. *Cell*, 2012, 150(6):1121-1134.
- [29] GAINOR J F, SEQUIST L V, SHAW A T, et al. Clinical correlation and frequency of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in EGFR-mutant(下转第 2657 页)

- [16] BRYK A H, PIRÓG M, PLENS K, et al. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 87: 242-247.
- [17] BEYER-WESTENDORF J, MICHALSKI F, TITTL L A, et al. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): e480-488.
- [18] HUISMAN M V, FERREIRA M, FEURING M, et al. Less abnormal uterine bleeding with dabigatran than warfarin in women treated for acute venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9): 1775-1778.
- [19] BAGLIN T, BAUER K, DOUKETIS J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(4): 698-702.
- [20] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(11): 801-806.
- [21] BATES S M, GREER I A, HIRSH J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy; the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): S627-644.
- [22] van Der HULLE T, KOOIMAN J, Den EXTER P L, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(3): 320-328.
- [23] World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study[J]. *Lancet*, 1995, 346(8990): 1575-1582.
- [24] MANNUCCI P M, LEVI M. Prevention and treatment of major blood loss[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2301-2311.
- [25] KADIR R A, CHI C. Levonorgestrel intrauterine system; bleeding disorders and anticoagulant therapy[J]. *Contraception*, 2007, 75(6 Suppl): S123-129.
- [26] ENDRIKAT J, SHAPIRO H, LUKKARI-LAX E, et al. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31(4): 340-347.

(收稿日期: 2019-03-07 修回日期: 2019-04-15)

(上接第 2653 页)

- and ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): S8012.
- [30] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer; a retrospective analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-4593.
- [31] KARACHALIOU N, GONZALEZ-CAO M, CRESPO G, et al. Interferon-gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade (ICB) in non-small cell lung cancer and melanoma patients[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1-23.
- [32] CHOW E H, HO D. Cancer nanomedicine: from drug delivery to imaging [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(216): 216rv4.
- [33] RYOU S M, KIM S, JANG H H, et al. Delivery of shRNA using gold nanoparticle-DNA oligonucleotide conjugates as a universal carrier [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(3): 542-546.
- [34] DANHIER F, FERON O, PRÉAT V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery [J]. *J Control Release*, 2010, 148(2): 135-146.
- [35] KIEVIT F M, ZHANG M. Cancer nanotheranostics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers [J]. *Adv Mater*, 2011, 23(36): H217-247.
- [36] HATAKEYAMA H, AKITA H, ISHIDA E, et al. Tumor targeting of doxorubicin by anti-MT1-MMP antibody-modified PEG liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(1/2): 194-200.
- [37] PASTORINO F, BRIGNOLE C, di PAOLO D, et al. Targeting liposomal chemotherapy via both tumor cell-specific and tumor vasculature-specific ligands potentiates therapeutic efficacy [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(20): 10073-10082.
- [38] CORSI F, FIANDRA L, de PALMA C, et al. HER2 expression in breast cancer cells is downregulated upon active targeting by antibody-engineered multifunctional nanoparticles in mice [J]. *ACS Nano*, 2011, 5(8): 6383-6393.
- [39] CHEN J, WU H, HAN D, et al. Using anti-VEGF McAb and magnetic nanoparticles as double-targeting vector for the radioimmunotherapy of liver cancer [J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(2): 169-175.

(收稿日期: 2019-03-13 修回日期: 2019-04-22)