

癌症免疫治疗相关的 PD1-PDL1 通路作用机制及其研究进展

武传强,周旋综述,张仑审校

(天津医科大学肿瘤医院颌面耳鼻喉头颈肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 PD1-PDL1 免疫检查点通路阻滞在癌症患者中引发了持久客观的反应,是一种非常有前景的治疗方法,然而部分患者对抗 PD1 治疗缺乏阳性反应,如何才能合理地应用免疫检查点阻断剂,成为一个亟待解决的问题。本文将从免疫学、基因学、病毒学角度讨论抗 PD1 治疗生物标志物,以促进免疫检查点阻滞联合治疗方案的优化,指导抗 PD1 药物的临床应用。

关键词 程序性凋亡蛋白 1;程序性凋亡蛋白 1 配体;肿瘤微环境;变异负荷

中图分类号 R730

文献标志码 A

免疫系统与恶性肿瘤之间存在复杂的生物调控网络。尽管我们希望免疫系统自动将癌细胞视为“异物”,但是由于肿瘤细胞独特广泛的变异特点,免疫系统和肿瘤之间经常达到平衡—肿瘤耐受,免疫检查点失调成为肿瘤耐受的主要原因之一。免疫检查点是一类免疫抑制性分子,可以调节免疫的强度和力度,其中 PD1 (programmed cell death protein 1)-PDL1 (PD1 ligand)是一条重要的免疫检查点通路,癌细胞可以利用其逃避免疫攻击^[1-2]。进展期黑色素瘤^[3]、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[4]、肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)^[5]应用单克隆抗体阻断该通路引起了持久客观的反应,与传统治疗相比,患者生存期显著延长。但是抗 PD1-PDL1 药物并非适用于所有的癌症类型,也并非在所有“反应性”癌症类型中起作用^[6]。另外,罕见的反应模式如延迟或混合性肿瘤抑制使药物的临床应用受到限制。因此,寻找指导病人选择治疗方式和反映治疗过程中疗效的生物标志物显得尤为重要。

1 基于 MOA 的生物标志物的理解

生物标志物的研究需要在对靶向药物与 MOAs (mechanisms of action) 理解的基础上进行。PD1-PDL1 通路的主要作用位点似乎存在于肿瘤本身,主要效应细胞似乎是 CD8+毒性 T 细胞^[7]。然而,肿瘤-免疫相互作用之前,肿瘤特异性免疫细胞需要在抗原引发部位被活化,随后通过一定方式到达肿瘤组织,最后识别杀伤肿瘤细胞。癌症发展过程中,肿瘤细胞经常会阻碍 T 细胞完成上述任意一个或多个

步骤,导致免疫逃逸现象的出现。对于 antigen priming,关键是肿瘤抗原的特性(变异或非变异的)与差异性(决定能否产生足够的抗肿瘤免疫反应)。其次,活化的 T 细胞是否真正到达肿瘤特异性靶点很难在人体内验证,黑素瘤中曾经将抗 PD1-PDL1 治疗后新的或增加的 T 细胞浸润与肿瘤抑制相关^[3,7]。肿瘤特异性淋巴细胞和自然杀伤细胞的活化通常伴随着 PD1 受体的显示,一旦免疫反应完成,作为正常机制的一部分下调免疫反应,避免发展为副反应或失控的反应。该机制使 PDL1 在 TME (tumour microenvironment) 聚集,成为治疗反应的潜在生物标志物。但也有研究显示抗 PD1 治疗与肿瘤缺乏 PDL1 表达没有必然联系^[6]。即使 PD1 及配体存在时,许多平行的免疫检查点通路也会引起抗 PD1-PDL1 治疗耐受^[1]。因此,全面掌握 TME 免疫检查点通路,有助于发现更有效的药物相关性生物标志物。

2 免疫学标志

2.1 瘤内淋巴细胞浸润 免疫系统是一个复杂的生物调控网络,可对肿瘤产生抑制与促进双重作用。实验室模型已经证明适应性免疫系统,尤其是 CD8+毒性 T 淋巴细胞,可以抑制或消除肿瘤。研究显示侵袭性肿瘤边缘 CD8+T 细胞密度与抗 PD1 治疗反应相关^[8]。另外,对无病生存期和总生存率预测分析时,结合瘤内 CD3+T 细胞密度的病理学分析优于国际上公认的临床分期标准^[9]。文献调查不同肿瘤类型中 CD8+CD45RO+T 细胞浸润与预后的关系,97%的文献认为 CD8+CD45RO+T (其记忆 T 细胞的性质)细胞浸润与预后改善有关^[10]。

2.2 肿瘤内 PDL1 表达 除肿瘤浸润性免疫细胞之外,防止免疫攻击的特定防御机制也可以作为

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81572492,81872495,81872206)

作者简介 武传强(1992-),男,硕士在读,研究方向:头颈部肿瘤;

通信作者:张仑,E-mail:zhanglunsubmission@163.com。

PD1-PDL1 治疗的生物标志物。PDL1 表达于多种癌细胞和肿瘤浸润性免疫细胞,肿瘤细胞可以通过该分子抑制 T effector (T eff) cells 发挥功能。由于异常的信号通路或者染色质变异,一些肿瘤细胞持续表达 PDL1。例如,PTEN 变异导致 PI3K-AKT 通路持续激活的子宫平滑肌瘤患者^[11]与 9p24.1 基因异位或扩增的淋巴瘤患者^[12]肿瘤细胞表面都存在 PDL1 的大量表达。此外,肿瘤细胞也可以通过称为适应性免疫耐受的机制表达^[1],该现象首先在黑色素瘤中被发现。比较 PDL1+细胞浸润与 PDL1-细胞浸润黑色素瘤 mRNA 表达谱发现 PDL1+黑色素瘤中以干扰素- γ (IFN γ) 表达为特征的 CD8+T 细胞-T 辅助 1 (T H 1) 细胞因子特征^[13]。但是,与 PDL1 已知功能相反,瘤内 PDL1 表达的黑色素瘤患者总生存期提高^[13]。这可以解释为当肿瘤浸润的细胞毒 T 淋巴细胞识别肿瘤抗原时,T 细胞上调 PD1 表达并分泌 IFN γ ,随后对 IFN γ 产生适应性反应,周围的免疫细胞及肿瘤细胞上调 PDL1 表达,TME 这种 PDL1 表达模式产生了一个“庇护所”,避免激活的 PD1+ T effector (T eff) cells 被攻击。该条件下 PDL1 表达可以认为是患者抗肿瘤免疫反应的标志。其他肿瘤类型如 Merkel 细胞癌、NSCLC 和乳腺癌中也有对 PDL1 表达适应性反应模式的描述^[14]。

然而,最近的研究显示肿瘤内 PDL1 表达形式并非如此简单。例如头颈鳞状细胞恶性肿瘤中,同一肿瘤 PDL1 表达可由致癌性和适应性免疫机制共同驱动^[15]。致癌性驱动突变和 PDL1 表达的潜在关联也已被检测。例如与野生型肺腺癌相比,携带 KRAS 突变的肺腺癌表现出更高的 PDL1 表达^[16]。然而,黑色素瘤中常见的 BRAF-V600E 突变与 PDL1 表达并未表现出相关性^[17]。或许,肿瘤总的变异负荷在塑造 TME 方面可能比单个变异具有更为明显的作用,尤其是致癌物诱导的肿瘤如黑色素瘤和吸烟相关的肺癌以及 DNA 损伤反应缺陷的肿瘤表现尤为明显^[18]。PDL1 表达的细胞类型也越来越复杂。一些恶性肿瘤如头颈鳞状细胞恶性肿瘤、黑色素瘤和 RCC,肿瘤细胞表面以及浸润性免疫细胞常出现 PDL1 表达^[13,15,19]。然而另外一些肿瘤如 CRC 和胃癌,PDL1 几乎只在肿瘤浸润性免疫细胞上表达,很少在肿瘤细胞上表达^[18,20]。这种表达差异可能与肿瘤细胞和浸润性免疫细胞对 TME 细胞因子和其它因子的易感性不同有关。

2.3 PDL1 的临床应用 由于抗肿瘤免疫反应的动态性,基于免疫的生物标志物研究以预测免疫检查点阻滞效用,显得十分困难。研究发现黑色素瘤、头颈鳞状细胞恶性肿瘤、RCC 预处理组织中 PDL1+患者

产生对 PD1-PDL1 治疗反应的可能性更大^[21-22]。但是,也有研究发现同一患者不同时空收集的肿瘤组织标本 PDL1 表达存在较大差异,所以将患者单个肿瘤标本 PDL1 表达作为绝对标准并不合理^[6]。此外,也有研究表明 PDL1-患者对抗 PD1 治疗也可以产生微弱的反应^[21],因此,目前对于使用该标志物作为治疗选择的绝对指标持质疑态度。对不同实体瘤研究分析发现,PD1 通路阻滞的客观反应率约为 29%,结合 PDL1 分析时,PDL1+患者的反应率高达 48%,而 PDL1-反应率仅为 15%^[22]。尽管 PDL1 表达与抗 PD1 治疗患者的长期预后关系还没有完全被确定,但有研究表明 PDL1+肿瘤患者接受抗 PD1 治疗后生存期延长^[4-5]。因此,面临多种治疗方案选择时,PDL1 表达可作为治疗方案选择的参考。2015 年 10 月,FDA 批准将 PDL1 IHC 检测作为 pembrolizumab 治疗晚期 NSCLC 的辅助诊断实验。获批的主要依据是基于一项二期临床试验,包括鳞状和非鳞状 NSCLC 患者,研究显示与 PDL1 表达水平较低的患者相比,PDL1 表达水平 $\geq 50\%$ (约占 NSCLC 病例的 20%) 的患者对抗 PD1 治疗的反应率更高,无进展生存期和总体生存期延长^[4]。随后,在 2015 年 10 月,FDA 批准 PDL1 IHC 28-8 pharmDx 测定法作为接受 nivolumab 治疗肺癌的补充性诊断试验。随着更多临床相关性随机试验信息的获得,PDL1 作为诊断性实验的使用将不断发展完善。

3 基因学标志

3.1 致癌突变 随着癌症遗传学和基因组学的发展,一些突变靶点特异性药物成功研制,为癌症基因学标志物驱动的治疗塑造了一个典范。特异性致癌途径激活对基因表达产生广泛影响,癌细胞基因构成可通过驱动特异性免疫耐受通路对 TME 产生影响。该过程可通过诱导免疫检查点表达、产生和或募集抑制性细胞因子实现。例如,约 50% 的黑色素瘤含有组成型 BRAF 信号,可分泌抑制树突状细胞活化的因子,沉默突变的 BRAF 这些因子的分泌消除^[23]。其它一些肿瘤,如存在 PTEN 变异的胶质母细胞瘤,PDL1 表达上调,提示与 PI3K-AKT 通路失调有关^[11]。如存在 JAK2 扩增变异的肺腺癌和鳞癌患者中,与非扩增变异患者相比 PDL1 表达上调^[24]。最近一项关于 NSCLC 的临床研究发现 EGFR 突变型和 EGFR 野生型肿瘤之间 PDL1 表达并没有明显差异,但是 KRAS 突变型与 KRAS 野生型 NSCLC 相比表达更高水平的 PDL1^[4]。另外,抗 PD1 治疗反应在 BRAF-V600E 和 BRAF 野生型黑色素瘤中似乎并无差别^[25],这些都需要进一步的研究阐述。

目前为止,还没有发现特异性的肿瘤驱动基因或肿瘤抑制基因可以作为独立变量反应抗 PD1 治疗效果。因此,关于免疫检查点阻滞临床反应与致癌突变的关系仍须进一步研究阐释。

3.2 变异负荷 PD1-PDL1 单药治疗研究首先发现了变异负荷对免疫检查点阻滞的预测作用。对癌症变异负荷大型数据库分析发现,具有相对较低变异负荷的恶性肿瘤如胰腺癌和前列腺癌对抗 PD1 的反应率极低;相反,中度变异负荷以上的恶性肿瘤如黑色素瘤、NSCLC、头颈鳞状细胞恶性肿瘤,抗 PD1 治疗的反应率在 15% 以上^[6],黑色素瘤,在人类恶性肿瘤中拥有最高的变异负荷,抗 PD1 治疗反应率在 30%~40% 左右。

从生物标志物的观点来看,需要确定变异负荷本身对 PD1-PDL1 治疗反应具有预测作用,而不依赖于特殊的致癌突变。由于吸烟相关性肺癌比非吸烟相关性肺癌拥有更高的突变负荷,PD1-PDL1 治疗在吸烟相关性 NSCLC 有较高的反应率,对此具有提示作用^[4]。对接受抗 PD1 治疗的一组肺癌患者进行分析发现,与临床未获益患者相比,临床获益患者存在较高的突变密度^[26]。关于黑色素瘤的研究发现临床获益患者的肿瘤同样具有较高的变异负荷^[27]。虽然很多研究表明变异负荷与肿瘤的抗 PD1 治疗反应相关,但是判断病人接受治疗的变异负荷的阈值目前还没有明确。

变异负荷与免疫检查点治疗的关系没有被直接证明,但将两者相关联可为免疫检查点阻滞提供更可靠的依据。有研究表明,常规的变异诱导治疗(如化疗和放射治疗)后,免疫检查点阻滞疗法会取得更好的效果^[28]。理论上讲,变异负荷越大,肿瘤具有的新抗原越多,患者体内包含的肿瘤特异性 T 细胞谱系越多,由于免疫检查点阻滞释放内源性抗肿瘤 T 细胞,产生抗肿瘤免疫应答,因此,具有较高变异负荷的肿瘤,从免疫检查点阻滞中的获益越多。然而,变异负荷与临床反应的关联并不如此完美,可能存在以下几种原因。恶性肿瘤中,随机突变随机产生一种新抗原表位。目前的计算机算法在预测突变产生可被宿主 T 细胞识别的表位时存在缺陷。例如,根据目前的算法在高变异负荷的癌症(如黑色素瘤和吸烟相关性肺癌)中预测了数百种可能的新生抗原肽,然而却只有极少引发 T 细胞参与反应^[29]。将结合肿瘤 MHC I 分子的洗脱肽进行质谱分析显示,仅有一小部分预测的肽表位结合在 MHC I 凹槽中,这表明在肽的加工和提呈过程中还有其他尚未被发现的因素。另一个变量是宿主 T 细胞种类。如

果突变的新抗原肽模拟 T 细胞已经耐受的自身抗原,即使免疫检查点被阻滞,也不会释放具有功能活性的 T 细胞。而且,自身抗原的过表达与突变产生新抗原在肿瘤患者中都会引起抗肿瘤免疫应答,而后者所占比例是未知的^[30]。虽然存在极少的突变,引起非突变性抗原表达升高的表观遗传学机制也可以赋予肿瘤高的抗原性,如仅包含极低突变的 RCC,也可以对免疫检查点阻滞产生反应^[9]。最后,影响免疫效应分子功能的局部 TME 也具有重要作用。TME 存在许多局部免疫抑制机制,包括细胞因子、免疫检查点配体以及一些代谢酶^[2]。因此,如果 TME 是高度免疫抑制的,即使免疫检查点被阻断,大量肿瘤新生抗原特异性 T 细胞也不能发挥作用。

3.3 DNA 错配修复复合体缺陷 DNA 错配修复复合物(DNA mismatch repair complex, MMR complex)缺陷产生与多种癌症相关的基因集,引起变异负荷成倍的增加。该基因集最初是在家族性癌症综合征(Lynch syndrome)中被发现。除了 CRC 中,还在许多恶性肿瘤中存在缺失或表观遗传学改变,如胃癌、十二指肠癌、前列腺癌。确定该缺陷可以通过检测微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI, MMR 缺陷型癌症的标志)或检测出一种 MMR 蛋白不存在。MMR 缺陷型癌症的变异负荷是 MMR 功能型癌症的 10 至 100 倍,MMR 缺陷赋予肿瘤如此巨大的变异负荷,尽管存在许多混杂变量,我们仍然有理由认为该因素将对抗肿瘤免疫产生重要影响。对 MSI 与微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)结肠癌 TME 分析支持该观点。相对于 MSS 结肠癌,MSI 结肠癌存在更多的 T 细胞浸润,尤其是 CD8+T 细胞^[31]。与适应性抵抗一致,MSI 肿瘤表达多种免疫检查点分子,包括 PD1、PDL1。此外,它们还表达高水平的由 IFN γ 诱导产生的免疫抑制代谢酶 IDO1^[32]。这种类型的 TME 极有可能对抗 PD1 治疗产生反应。

关于 CRC 一项研究首先提示 MSI 可以作为预测抗 PD1 治疗临床反应的生物标志物,尽管 CRC 抗 PD1 治疗的反应率普遍较低,但在 CRC 反应型患者中观察到持久完全的反应,分析患者的肿瘤显示为 MSI hi 表型。pembrolizumab 三臂临床试验正式证实 MSI 的生物标志物功能^[33]。MSI CRC 中存在约 60% 的客观反应率,而 MSS CRC 患者无反应;在非 CRC MSI 肿瘤中,抗 PD1 治疗的反应率也约为 60%^[33],包括化疗难治性子宫内膜癌、十二指肠癌和壶腹癌。抗 PD1 治疗产生临床反应的 MMR 型肿瘤与组织学无关,为尽早采用 MSI 作为生物标志物以从大量的不同癌症类型中筛选出接受抗 PD1 治疗

的患者带来了可能。

4 病毒学标志

除突变外,病毒癌基因整合也可使恶性肿瘤细胞发生遗传学改变,赋予肿瘤新生抗原性,因此恶性肿瘤相关的病毒也有望成为预测检查点阻滞反应的生物标志物。致癌病毒如 EBV、HPV、HTLV-1、SHV 的癌基因可以通过整合到宿主基因组促进肿瘤发生发展。与点突变或重排仅能产生少量的可被 T 细胞识别的抗原肽不同,病毒癌基因表达的整个蛋白产物都属于异种蛋白,因此可以形成许多可被 T 细胞识别的抗原表位。肿瘤中绝大多数突变属于伴随性突变(相对于驱动突变而言),对肿瘤的生长与转移并无作用,与之相反,病毒癌基因产物可以促进肿瘤发生,并且存在不被沉默或删失的逃避机制。

某些癌症类型几乎所有的患者都与病毒相关,如鼻咽癌、宫颈癌、成人 T 细胞白血病、卡波西肉瘤。还有一些癌症只有一小部分病例与病毒相关,例如胃癌、霍奇金淋巴瘤、Merkel 细胞癌和头颈鳞状细胞恶性肿瘤,对于这类肿瘤,致癌病毒的存在与否,可以作为预测免疫检查点阻滞反应的生物标志物。目前针对病毒相关的癌症 PD1 通路阻断效用的临床试验正在进行之中。

5 联合疗法

免疫检查点阻滞治疗联合或与其它治疗联合,存在巨大的优势。在前临床证据的基础上,抗 PD1 治疗有效联合对象可以是放射治疗、某些化学疗法、激酶抑制剂或表观遗传学药物^[34]。考虑到靶点及 MOA 的不同,还可以联合免疫检查点阻滞药物进行治疗。已经有研究表明黑色素瘤中抗 CTLA4 和抗 PD1 联合治疗可以增加反应率,但是与单一治疗相比,副反应也明显增加^[35]。PDL1-肿瘤患者中,与接受 nivolumab 单药治疗相比,接受 ipilimumab 和 nivolumab 联合治疗的患者无进展生存期延长,对于 PDL1+肿瘤患者,单一治疗与联合治疗并无明显差异^[35]。尽管没有对总体生存率进行比较的研究报道,但一些研究表明,PDL1 IHC 检测可能有助于选择 nivolumab 单一疗法的患者,从而避免 nivolumab 和 ipilimumab 联合治疗的毒性反应。预计在不久的将来,大量的免疫治疗联合试验将产生众多的新方案,因此探索生物标志物十分有必要。免疫细胞和或肿瘤细胞表达的靶向分子或肿瘤抗原是最具潜力的生物标志物候选物。除了 PD1 外,其它临床靶向检查点受体和配体的数量也正在不断增长,如 LAG3、TIM3、B7H3、CD39、CD73 和 adenosineA2a receptor,此外还包括抑制性代谢酶 IDO1,其中一些检

查点与 PDL1 共同表达,为联合治疗提供基础。然而,由于临床试验处于早期阶段,尚未有证据显示哪些患者在这些分子的双重阻断中获益更多。最终,临床预后(例如肿瘤消退、无进展生存期或总体生存期)是验证标志物最可靠的指标。

6 结论与展望

PD1-PDL1 药物阻断治疗具有较广的适用范围,如肺、头颈部、乳腺、肝和胃肠道的恶性肿瘤,以及某些淋巴瘤。然而,已经证明其他癌症类型,如前列腺癌和 CRC 对抗 PD1 治疗具有耐受性,提示需要发展新的生物标志物以指导治疗。众多的研究表明,肿瘤本身及其周围的环境含有抗 PD1 治疗生物标志物研究的最重要线索,已经成为生物标志物研究的主要来源,涉及免疫调节分子、致癌驱动突变、变异负荷和癌症相关病毒。

随着对 TME 以及对癌症免疫调节研究的深入,其它生物标志物将会不断出现。例如,关于代谢的研究发现肿瘤和 T 细胞存在对葡萄糖的竞争现象,这种竞争可能影响 TILs 对糖酵解有依赖性的一些功能^[36]。有研究发现,肠道内双歧杆菌高的小鼠对抗 PD1-PDL1 治疗的反应性较高^[37]。尽管这些微生物增强抗肿瘤免疫的具体机制目前尚不清楚,但这些研究表明,微生物群来源的生物标志物可以进一步发展以指导免疫治疗。免疫系统的动态性使生物标志物的研究劣势与优势并存,免疫系统随着肿瘤的变化不断做出调整,可以提供持久有效的治疗反应,这正是其他癌症治疗方式无法实现的。

参考文献:

- [1] Pardoll D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4):252
- [2] Pardoll D. Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention[J]. Semin Oncol, 2015, 42(4): 523
- [3] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2): 134
- [4] Garon E B, Rizvi N A, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018
- [5] Motzer R J, Rini B I, McDermott D F, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II Trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(13): 1430
- [6] Topalian S L, Hodi F S, Brahmer J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443
- [7] Tumeh P C, Harview C L, Yearley J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. Nature, 2014, 515(7528): 568
- [8] Kondou R, Iizuka A, Nonomura C, et al. Classification of tumor microenvironment immune types based on immune response -

- associated gene expression[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 219
- [9] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. *Science*, 2006, 313(5795):1960
- [10] Fridman W H, Pagès F, Sautès-Fridman C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298
- [11] George S, Miao D, Demetri G D, et al. Loss of PTEN is associated with resistance to anti-PD-1 checkpoint blockade therapy in metastatic uterine leiomyosarcoma[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 197
- [12] Ansell S M, Lesokhin A M, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311
- [13] Taube J M, Anders R A, Young G D, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(127):127
- [14] Velcheti V, Schalper K A, Carvajal D E, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(1):107
- [15] Lyford-Pike S, Peng S, Young G D, 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
- [16] Dong Z Y, Zhong W Z, Zhang X C, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3012
- [17] Rodić N, Anders R A, Eshleman J R, et al. PD-L1 expression in melanocytic lesions does not correlate with the BRAF V600E mutation[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(2):110
- [18] Lloa N J, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(1):43
- [19] Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube J M, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 52
- [20] Thompson E D, Zahurak M, Murphy A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma[J]. *Gut*, 2017, 66(5):794
- [21] Lipson E J, Forde P M, Hammers H J, et al. Antagonists of PD-1 and PD-L1 in Cancer Treatment[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(4): 587
- [22] Sunshine J, Taube J M. PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 32
- [23] Sumimoto H, Imabayashi F, Iwata T, et al. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1651
- [24] Clavé S, Pijuan L, Casadevall D, et al. CD274 (PDL1) and JAK2 genomic amplifications in pulmonary squamous-cell and adenocarcinoma patients[J]. *Histopathology*, 2018, 72(2): 259
- [25] Larkin J, Lao C D, Urban W J, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: A pooled analysis of 4 clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 433
- [26] Rizvi N A, Hellmann M D, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):124
- [27] Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189
- [28] Twyman-Saint V C, Rech A J, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373
- [29] Gubin M M, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 577
- [30] Coulie P G, van den Eynde B J, van der Bruggen P, et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(2): 135
- [31] Drescher K M, Sharma P, Watson P, et al. Lymphocyte recruitment into the tumor site is altered in patients with MSI-H colon cancer[J]. *Fam Cancer*, 2009, 8(3): 231
- [32] Vétizou M, Pitt J M, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1079
- [33] Le D T, Uram J N, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509
- [34] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *CancerCell*, 2015, 28(6): 690
- [35] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23
- [36] Ho P C, Bihuniak J D, Macintyre A N, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses[J]. *Cell*, 2015, 162(6):1217
- [37] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084

(2018-07-10 收稿)

(上接第 291 页)

- 肿瘤死亡分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2010, 18(6): 620
- [12] 刘明法, 田薇, 李博闻, 等. 2010-2012 年天津市塘沽居民恶性肿瘤死亡及减寿分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2014, 22(3): 377
- [13] 纪颖. 中国大城市居民主要死因对死亡性别差异的影响[J]. *人口与发展*, 2004, 10(1): 55
- [14] 张国强, 刘博, 敬文, 等. 新疆生产建设兵团 2008-2012 年居民死因分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(6): 522
- [15] 天津市卫生和计划生育委员会. 天津市居民健康状况报告-2016 年[R]. 2017
- [16] 徐忠良, 张辉, 王德征, 等. 2014 年天津市户籍居民死亡及去死因期望寿命分析[J]. *天津医药*, 2016, 44(12): 1510

(2018-07-10 收稿)