

肿瘤免疫治疗：回顾与展望

李汉忠，张玉石，郑国洋

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院泌尿外科，北京 100730

通信作者：李汉忠 电话：010-69152510，E-mail：hzlipumch@163.com

【摘要】随着肿瘤免疫学的迅速发展，免疫治疗逐渐引起肿瘤治疗领域专家的重视，相关研究为晚期肿瘤患者提供了新的治疗机会。以程序性死亡受体 1 及其配体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 为代表的免疫检查点抑制剂是目前晚期肿瘤临床治疗的研究热点，已有多种免疫检查点抑制剂获得美国食品药品监督管理局批准用于晚期肿瘤免疫治疗，其不仅安全性高，且在晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、尿路上皮癌、非霍奇金淋巴瘤中展现出令人振奋的治疗效果，有效延长了患者生存期。嵌合抗原受体 T 细胞疗法也是目前免疫治疗领域的明星产品之一，对急性白血病、非霍奇金淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤展现出强大持久的治疗效果，以 Simpuleucel-T 为代表的肿瘤疫苗曾一度成为肿瘤免疫治疗里程碑式的成功范例。肿瘤免疫治疗已取得了突破性进展，研究前景不可估量。

【关键词】肿瘤；免疫治疗；程序性死亡受体 1；程序性死亡受体配体 1；嵌合抗原受体 T 细胞疗法

【中图分类号】 R730. 51 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2018)04-0289-06

DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-9081. 2018. 04. 001

Commentary on and Expectation of Tumor Immunotherapy

LI Han-zhong, ZHANG Yu-shi, ZHENG Guo-yang

Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences &
Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Han-zhong Tel: 010-69152510, E-mail: hzlipumch@163.com

【Abstract】 With the rapid development of tumor immunology, immunotherapy for malignant tumors is becoming a research focus, offering an effective opportunity for the treatment of patients with advanced tumors. Immune checkpoint inhibitors, such as programmed cell death 1 receptor/programmed cell death 1 ligand 1 antibody and CTLA-4 antibody, are an important research hotspot of immunotherapy for advanced cancers. FDA has approved some immune checkpoint antibodies for the treatment of advanced metastatic melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, uroepithelium carcinoma, and non-Hodgkin's lymphoma, and the efficacy and safety for above tumors has been confirmed. In addition, chemiric antigen receptor T-cell therapy treatment showed a strong and persistent therapeutic effect for hematologic malignancy, as another successful case of immunotherapy. Cancer vaccine such as Simpuleucel-T was also another milestone in the development of tumor immunotherapy. Currently, immunotherapy for malignant tumors is presenting a promising future.

【Key words】 neoplasms; immunotherapy; programmed cell death 1 receptor; programmed cell death 1 ligand 1; chimeric antigen receptor T-cell

Med J PUMCH, 2018,9(4):289-294

肿瘤，尤其是复发或转移的晚期恶性肿瘤，严重威胁人类健康。尽管临床有手术、放疗、化疗、靶向

治疗等多种治疗方法可供选择，大部分肿瘤仍会继续进展。免疫治疗的发展历程曲折而漫长，曾一度陷入

低谷,随着肿瘤学、免疫学、细胞生物学、分子生物学等相关学科的迅速崛起,肿瘤免疫治疗在多种肿瘤治疗领域取得了重大突破,其在晚期肿瘤治疗中的价值和地位日益凸显,目前主要作为晚期肿瘤的二线治疗。本文回顾免疫治疗的重大研究成果并对未来发展进行展望。

1 历史沿革

肿瘤免疫学的发展历程已有百年,20世纪初即有学者认为肿瘤细胞具备启动免疫反应的免疫原性,通过建立针对肿瘤的特异免疫效应尝试达到治疗肿瘤的目的^[1],但进展一度极为缓慢。直至20世纪50年代,才有学者发现了对宿主免疫系统具有免疫原性的肿瘤特异抗原,并提出了免疫监视学说理论^[2],但主动诱导产生抗肿瘤免疫反应的研究收效甚微。20世纪90年代,研究发现肿瘤相关免疫反应是由T细胞介导的细胞免疫反应,抗原递呈、抗原识别、免疫激活等具体机制逐渐被阐明,肿瘤抗原被抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)识别、加工成的多肽分子与主要组织相容性复合体分子结合后递呈至细胞表面,与T细胞表面的T细胞受体结合形成抗原识别的第一信号,在共刺激分子形成的第二活化信号作用下,T细胞被激活并增殖分化,发挥针对肿瘤的免疫反应^[3-4]。这一过程及相关信号通路的研究,为肿瘤免疫治疗的繁荣发展奠定了理论基础。多种恶性肿瘤的免疫治疗研究如雨后春笋般出现,根据作用机制不同,肿瘤免疫治疗方法主要包括非特异性免疫调节剂治疗、肿瘤疫苗相关免疫治疗、过继免疫治疗以及近年来成为研究热点的免疫检查点抑制剂相关免疫治疗。

2 免疫检查点抑制剂及相关免疫治疗

2.1 免疫检查点抑制剂作用机制

参与抗肿瘤免疫反应的T细胞活化后,其表面多种抑制性调节受体表达上调,与肿瘤细胞表面高表达的相应配体结合,对免疫反应产生抑制作用,下调肿瘤相关免疫反应的强度。这些在免疫反应过程中具有抑制性免疫调节作用的位点,被称为免疫检查点(immune checkpoint),目前研究较多的是程序性死亡受体1(programmed cell death 1 receptor, PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等^[5]。免疫检查点在正

常情况下可以保护机体,避免过度免疫反应和自身免疫反应的伤害,但在恶性肿瘤组织中可能会被肿瘤细胞利用,成为免疫逃逸的机制之一。

PD-1于1992年被发现并命名,是2号染色体Pdcd1基因编码具有抑制性免疫调节作用的I型跨膜糖蛋白^[6-7]。PD-1主要高表达于活化的T淋巴细胞表面,在未活化的初始T细胞表面几乎不表达^[6],此外在B淋巴细胞、NK细胞以及活化的树突状细胞表面也可检测到PD-1表达。PD-1主要有两种配体,目前认为发挥主要作用的是PD-L1(programmed cell death 1 ligand 1)^[8],其是9号染色体CD274基因编码的由290个氨基酸构成的I型跨膜糖蛋白,在多种肿瘤细胞表面均被发现表达上调。另一种配体是PD-L2(programmed cell death 1 ligand 2)^[9],在骨髓来源的树突状细胞、巨噬细胞等表面表达上调,但目前其相关肿瘤免疫治疗的研究有限。CTLA-4亦是表达于活化T细胞表面的具有抑制性免疫调节作用的受体,其通路的作用机制与PD-1/PD-L1通路类似^[10]。

PD-1与PD-L1相结合,可缩短T细胞与APC的接触时间从而减少T细胞的活化,降低干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-2等细胞因子的分泌从而抑制T细胞的增殖分化,下调相关转录因子的表达从而抑制细胞毒性T细胞杀伤肿瘤细胞的能力,并可缩短T细胞的存活时间,最终抑制T细胞介导的细胞免疫反应^[11-13]。这一过程需要通过复杂的信号通路来实现,PD-1胞质区域内免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)的酪氨酸残基磷酸化起关键作用,参与细胞增殖、分化、凋亡和细胞功能调节的PI3K-AKT-mTOR通路被抑制,也是PD-1发挥抑制性免疫调节作用的机制之一^[14]。

传统意义上的免疫治疗主要通过诱导产生或强化抗肿瘤免疫反应进行治疗,但由于免疫检查点等抑制性免疫调节作用的存在,往往不能产生持久有效的抗肿瘤免疫效应,相当于“开车过程中踩油门的同时也在踩刹车”。如能有效阻断PD-1/PD-L1、CTLA-4等免疫检查点的抑制性免疫调节作用,相当于“松开刹车后汽车行进更快”,从而间接强化抗肿瘤免疫反应,提高免疫治疗效果。因此免疫检查点抑制剂的免疫治疗作用机制也被俗称为“刹车理论”。

2.2 程序性死亡受体1及其配体相关免疫治疗

由于在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、霍奇金

淋巴瘤等多种晚期肿瘤的治疗上取得了令人振奋的效果，目前美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）已批准以下几种 PD-1/PD-L1 抑制剂用于多种肿瘤的免疫治疗^[15]：（1）纳武单抗克隆抗体（nivolumab, 商品名 Opdivo, 美国百时美施贵宝公司），为 PD-1 抑制剂，被批准用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌等，胃癌、结直肠癌、恶性胶质瘤的Ⅲ期临床试验也在进行中；（2）帕母单抗克隆抗体（pembrolizumab, 商品名 Keytruda, 美国默沙东公司），为 PD-1 抑制剂，被批准用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌；（3）阿特朱单抗克隆抗体（atezolizumab, 商品名 Tecentriq, 瑞士罗氏制药公司），为 PD-L1 抑制剂，被批准用于治疗尿路上皮癌和非小细胞肺癌。

肾癌和膀胱尿路上皮癌是泌尿系统肿瘤中应用 PD-1/PD-L1 抑制剂较为成功的范例。目前晚期肾癌常用的 PD-1 抑制剂是 nivolumab，研究已证实其治疗晚期肾癌的客观缓解率为 21%，41% 的患者病情稳定，且治疗效果稳定持久，50% 以上客观缓解的患者治疗持续有效超过 12 个月^[16]；另外，其安全性好，多数副作用通常是轻微、可控的，大多是 T 细胞免疫反应增强导致的类似自身免疫相关疾病的器官损害^[16-17]，但现有研究并未建立明确的剂量-效应关系。一项Ⅲ期临床研究比较了 nivolumab 和依维莫司对靶向治疗后仍继续进展的晚期肾癌的治疗效果，nivolumab 剂量为 3mg/kg（静脉注射），每 2 周 1 次^[18]。nivolumab 组患者中位总生存期（overall survival, OS）为 25.0 个月，依维莫司组为 19.6 个月，提示 nivolumab 较依维莫司有生存获益，客观缓解率和安全性亦优于依维莫司。一项关于 atezolizumab 治疗膀胱癌的非双盲临床研究纳入了 310 例对铂类联合化疗无效的局灶性晚期或转移性尿路上皮癌患者，总体客观缓解率为 15%，中位 OS 为 7.9 个月，但 PD-L1 高表达的患者可获得更好的总体客观缓解率和 OS^[19]，该研究结果于 2016 年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）年会上公布，并促使 atezolizumab 获得 FDA 批准用于尿路上皮癌的免疫治疗。

关于 PD-L1 表达与治疗效果的相关性，目前多数学者认为肿瘤组织中 PD-L1 表达阳性与抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的有效性相关，尤其对于转移性黑色素瘤和非鳞状非小细胞肺癌，PD-L1 表达阳性的患者接受 PD-1 抑制剂相关免疫治疗的客观缓解率更高^[20]。To-

palian 等^[17]研究发现，在 25 例 PD-L1 表达阳性的肿瘤患者中，9 例（36%）对 nivolumab 治疗有客观反应，而 17 例 PD-L1 表达阴性的肿瘤患者均对 nivolumab 治疗无客观反应。McDermott 等^[21]于 2014 发表的研究纳入了 70 例接受 atezolizumab 治疗的转移性肾细胞癌患者，包括 63 例透明细胞癌和 7 例非透明细胞癌，结果显示总体客观反应率为 15%，其中 PD-L1 表达阳性的患者客观缓解率为 18%，PD-L1 表达阴性的患者为 9%，中位 OS 为 28.9 个月，中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）为 5.6 个月。也有研究认为只有在转移性黑色素瘤和非鳞状非小细胞肺癌，可以观察到肿瘤组织 PD-L1 表达阳性能够提高 nivolumab 的治疗效果，而对于肾癌等其它类型肿瘤来说，肿瘤组织的 PD-L1 表达并不足以预测 nivolumab 的治疗效果，但 PD-L1 的高表达的确提示预后不良和更短的 OS^[18,22-23]。

2.3 联合治疗

目前多数研究显示，PD-1/PD-L1 相关肿瘤免疫的客观缓解率通常不超过 30%，有学者尝试 PD-1/PD-L1 相关免疫治疗联合其它方法治疗晚期肿瘤，以提高治疗效果。联合应用 PD-1 抑制剂 nivolumab 和 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 治疗晚期肾癌的客观缓解率为 42.1% ~ 36.8%，2 年存活率为 69.6% ~ 67.3%，提示联合治疗效果可能优于单药治疗，但联合治疗的毒副反应较单药治疗严重^[24]。目前 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗与舒尼替尼单药治疗分别用于晚期肾癌一线治疗的Ⅲ期临床研究正在进行中，结果令人期待。PD-1 抑制剂联合血管内皮生长因子抑制剂靶向药物治疗肾癌的研究也显示了联合治疗的优越性^[25]，nivolumab（2 或 5 mg/kg）联合舒尼替尼（50 mg×1 次/d，用药满 4 周后，停药 2 周再继续用药）治疗转移性肾透明细胞癌的客观缓解率为 52%，30% 的患者疾病稳定，甚至有少数患者可获得完全缓解，提示治疗效果可能优于单药治疗。但联合治疗的不良反应发生率亦高，nivolumab（2 mg/kg）和 nivolumab（5 mg/kg）分别联合舒尼替尼治疗的 3、4 级不良反应发生率分别为 71.4% 和 84.6%，甚至有患者出现肾功能衰竭和肺炎。而 nivolumab 联合帕唑帕尼方案的不良反应更严重，从而导致研究中止，但其依然显示出优于单药治疗的客观缓解率。总而言之，免疫检查点抑制剂联合其它药物治疗的效果优于单药治疗，但同时副反应可能会更大，临床需密切关注。

3 肿瘤疫苗相关临床研究

2010年4月美国FDA批准Simpuleucel-T (Provenge, 普罗文奇)为首个治疗无症状或微症状转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 的肿瘤疫苗。其作用机制是采集患者的外周血单核细胞,将前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP) 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子构成重组蛋白作为肿瘤抗原,与采集到的细胞在适宜的环境下共同培养36~44 h,制备出的产物即为Simpuleucel-T,制备的疫苗中含有将PAP作为靶抗原的活化的APC,回输至患者体内后,可诱导产生特异性针对前列腺癌细胞表面酸性磷酸酶的活化CD4⁺和CD8⁺T细胞,激活抗肿瘤免疫反应而达到治疗目的^[26-27]。

一项发表于2006年的Ⅲ期临床研究应用Simpuleucel-T治疗了82例CRPC患者,安慰剂对照组45例,研究表明Simpuleucel-T组中位OS为25.9个月,与对照组(21.4个月)相比有生存获益,随访36个月後Simpuleucel-T组的存活率是对照组的3倍^[28];且免疫反应分析结果发现,Simpuleucel-T治疗的患者体内T细胞增殖是对照组的8倍,表明Simpuleucel-T确实增强了患者体内的抗肿瘤细胞免疫反应,但对于Gleason评分≥7分的患者,Simpuleucel-T并不能延缓疾病进展。另一项Ⅲ期临床研究纳入了512例mCRPC患者,进一步验证了Simpuleucel-T免疫治疗的有效性和安全性^[29],结果表明Simpuleucel-T组中位OS为25.8个月,较对照组延长4.1个月,有生存获益,且免疫反应分析表明Simpuleucel-T组患者PAP抗体滴度和T细胞对PAP的反应性增殖均明显高于对照组,进一步验证了Simpuleucel-T诱导抗前列腺癌细胞免疫反应的有效性。安全性分析表明大部分患者对治疗耐受良好,寒战、发热、头痛、乏力、呕吐、流感样症状等不良反应多数较轻微,且一般在1~2 d缓解,严重并发症的发生率与对照组并无明显差异。

以上临床研究结果促使Simpuleucel-T获得了FDA批准,并被多部指南推荐用于无症状或微症状mCRPC患者的治疗。尽管由于包括商业运作在内的种种原因,Simpuleucel-T作为美国Dendreon公司的产品时间不长,但并不妨碍其成为前列腺癌免疫治疗历程中里程碑式的重要成功案例,也为以后其他自体细胞肿瘤疫苗的研究提供了宝贵经验和教训。除了细胞性肿瘤,仍有一些其他种类的肿瘤疫苗正在研究中,例如

基于胞外体的肿瘤疫苗、多肽类疫苗、DNA疫苗、RNA疫苗等。但由于临床有效性、安全性、疫苗稳定性等限制因素,多数疫苗仍处于进一步研究中。

4 其他免疫治疗

嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法属于过继性免疫治疗,于1989年首次被提出^[30],将抗原抗体的高亲和力与T细胞的杀伤作用相结合,构建特异性嵌合抗原受体,通过基因转导技术对T细胞进行体外改造,使T细胞表面表达特异性嵌合抗原受体,扩增后回输患者体内后诱导产生抗肿瘤免疫反应,特异性识别肿瘤细胞表面的靶抗原,从而杀伤肿瘤细胞而达到治疗目的。CAR-T疗法在急性白血病、非霍奇金淋巴瘤等多种血液系统肿瘤治疗方面取得了显著成效,对特定肿瘤细胞表现出强大持久的杀伤力^[31]。CAR-T的基础结构组成主要包括识别肿瘤抗原的抗原结合区,由CD3、CD4等二聚体膜蛋白构成的跨膜区,包含免疫受体酪氨酸活化基序的胞内信号转导区。目前CAR-T技术已发展至第4代,主要体现在胞内信号转导区的设计整合了免疫表达因子、协同刺激分子结构域,能更有效激活CAR信号通路、识别肿瘤抗原、激活免疫反应、杀伤肿瘤细胞^[32]。比较有代表性的CAR-T疗法是靶向CD19的CAR-T细胞免疫治疗,对B细胞急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤表现出较为稳定且有效的治疗效果^[33]。

肾癌患者应用白细胞介素-2、α-干扰素进行细胞因子治疗,其曾作为晚期肾癌的一线治疗方案,客观缓解率约为15%左右^[34]。但随着索拉非尼、舒尼替尼等靶向药物的出现,细胞因子与之相比对OS、PFS等生存获益改善有限,逐渐退出晚期肾癌的一线治疗药物行列。该治疗方法简单,但不具备特异性,治疗效果有限,属于较为初级阶段的免疫治疗。

其他类型的免疫治疗方法尚处于研究阶段,但与PD-1/PD-L1抑制剂、CAR-T等目前肿瘤免疫治疗领域的明星产品相比,仍有待进一步发展。

5 小结与展望

肿瘤免疫治疗毫无疑问取得了里程碑式的突破性

进展，笔者对肿瘤免疫治疗未来发展前景寄予厚望，尤其是以 PD-1/PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂相关治疗，具有不可估量的研究价值，具体表现在以下几个方面：（1）免疫治疗地位仍有提升空间：目前尚有很多恶性肿瘤并未获得明确的免疫治疗获益证据和 FDA 的批准，而且很多免疫治疗达到最大治疗效果的剂量-反应关系尚未建立，免疫治疗的应用范围和治疗有效性仍有很大研究空间，再者目前免疫治疗主要应用于一线治疗失败后的恶性肿瘤治疗，已有学者尝试将其用于晚期肿瘤的一线治疗，结果令人期待；（2）免疫治疗效果的预测指标尚需探索：多数学者认为肿瘤组织中 PD-L1 表达率能预测 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗效果，但亦有大样本研究认为 PD-L1 的表达状态仅与黑色素瘤及部分肺癌的治疗效果有关，与其他肿瘤的相关性有待进一步研究证实；（3）联合治疗和免疫治疗的安全性有待改善：免疫检查点抑制剂联合其他治疗用于晚期肿瘤的治疗可以获得优于单药的治疗效果，但联合治疗的免疫相关毒副反应风险亦明显增加，其安全性有待进一步研究改善；（4）新型免疫治疗靶点研究尚不充分：目前免疫治疗研究涉及的靶点只是沧海一粟，随着免疫学研究的进展，与肿瘤免疫相关的分子靶点及通路仍有很大的研究空间，相信在不久的将来，会有更多更有效的免疫治疗方法问世。

参 考 文 献

- [1] Panaccio M, Zalceberg JR, Thompson CH, et al. Heterogeneity of the human transferrin receptor and use of anti-transferrin receptor antibodies to detect tumours in vivo [J]. Immunol Cell Biol, 1987, 65: 461-472.
- [2] Burnet FM. The concept of immunological surveillance [J]. Prog Exp Tumor Res, 1970, 13: 1-27.
- [3] Traversari C, van der Bruggen P, Luescher IF, et al. A non-peptide encoded by human gene MAGE-1 is recognized on HLA-A1 by cytolytic T lymphocytes directed against tumor antigen MZ2-E [J]. J Exp Med, 1992, 176: 1453-1457.
- [4] Jensen PE. Recent advances in antigen processing and presentation [J]. Nat Immunol, 2007, 8: 1041-1048.
- [5] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity [J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24: 207-212.
- [6] 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: 3887-3895.
- [7] 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.
- [8] 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: 1365-1369.
- [9] 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: 261-268.
- [10] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition [J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39: 98-106.
- [11] Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, et al. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal [J]. Nat Immunol, 2009, 10: 1185-1192.
- [12] Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance [J]. J Exp Med, 2006, 203: 883-895.
- [13] Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation [J]. J Immunol, 2004, 173: 945-954.
- [14] Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25: 9543-9553.
- [15] Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers [J]. Br J Cancer, 2015, 112: 1421-1427.
- [16] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2015, 33: 1430-1437.
- [17] 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: 2443-2454.
- [18] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2015, 373: 1803-1813.
- [19] 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, phase 2 trial

- [J]. Lancet, 2016, 387: 1909-1920.
- [20] Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 100: 88-98.
- [21] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates from a Phase Ia Study [J]. J Clin Oncol, 2016, 34: 833-842.
- [22] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. N Engl J Med, 2015, 372: 320-330.
- [23] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373: 123-135.
- [24] Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study [J]. J Clin Oncol, 2017, 35: 3851-3858.
- [25] Weinstock M, McDermott D. Targeting PD-1/PD-L1 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma [J]. Ther Adv Urol, 2015, 7: 365-377.
- [26] Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer [J]. P T, 2011, 36: 197-202.
- [27] Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17: 3520-3526.
- [28] Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 3089-3094.
- [29] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. N Engl Med, 2010, 363: 411-422.
- [30] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989, 86: 10024-10028.
- [31] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2011, 365: 725-733.
- [32] Cheadle EJ, Gornall H, Baldan V, et al. CAR-T cells: Driving the road from the laboratory to the clinic [J]. Immunol Rev, 2014, 257: 91-106.
- [33] Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering [J]. Nature, 2017, 545: 423-431.
- [34] Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2 [J]. Cancer, 1997, 80: 1198-1220.

(收稿日期: 2018-04-11)