PD-1 信号通路在非小细胞肺癌中的研究进展

闵　茜，彭　敏，宋启斌
（武汉大学人民医院肿瘤中心，湖北 武汉 430060）

摘　要：近年来，对于程序性死亡因子-1（programmed death-1，PD-1）与肿瘤免疫逃逸关系的研究已越来越深入，尤其是对以 PD-1 信号通路为靶点的临床肿瘤治疗研究取得了令人瞩目的进步。全文对 PD-1 及其信号通路的理论基础、临床前证据及以 PD-1 通路为靶点在 NSCLC 中治疗研究进展进行综述，并对其应用前景进行展望。
关键词：PD-1 信号通路；非小细胞肺癌；免疫逃逸
中图分类号：R734.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1004-0242(2015)11-0928-06
doi：10.11735/j.issn.1004-0242.2015.11.A009

Research Progress of PD-1 Signal Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer

MIN Qian，PENG Min，SONG Qi-bin
（Department of Oncology，Renmin Hospital of Wuhan University，Wuhan 430060，China）

Abstract：Recently，the research between programmed death-1 pathway and tumor immune escape has been more and more deeply，especially for PD-1 signal pathway of clinical cancer research has made remarkable progress. This article reviewed the rationale，preclinical evidence，and clinical pharmacology of blockade of PD-1 or its ligands as therapy for NSCLC and provides an overview of agents in development. The clinical evidence to date is reviewed in this article.
Key words：PD-1 signal pathway；non-small cell lung cancer；immune escape

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是当前的常见恶性肿瘤，其发病率呈逐年增加的趋势。晚期非小细胞肺癌占所有肺癌的 85%，其标准一线治疗仍为含铂两药联合方案化疗，一些突变阳性的患者亦可选择有效的靶向药物。但是，这些治疗大多都会在完全缓解（CR）或部分缓解（PR）后再次出现耐药，从而导致复发或进展。近年来，一些早期临床试验证明：PD-1 信号通路可以被相应抑制剂所阻断，从而阻断 T 细胞下调，促进抗肿瘤免疫应答。本文对 PD-1 及其信号通路的理论基础、临床前证据及以 PD-1 通路为靶点在肺癌中治疗研究进展进行综述，并对其应用前景进行展望。

收稿日期：2015-03-27；修回日期：2015-07-15
基金项目：国家自然科学基金（81372407）
通讯作者：宋启斌，E-mail：qibinsong@163.cn.

1　PD-1 信号通路的作用

1.1　PD-1 信号通路在免疫应答中的作用

PD-1 是一种 50~55kD 的Ⅰ型跨膜糖蛋白，属于 B7-CD28 家族成员，主要以细胞表面共受体形式表达于 T 细胞、B 细胞、单核细胞及自然杀伤细胞（natural killer cell，NK 细胞）。目前已知 PD-1 有 PD-L1 和 PD-L2 两个配体，它们主要表达于抗原提呈细胞（antigen-presenting cell，APC）上[1]。PD-1 与其结合可抑制信号传递至 T 细胞受体；可通过增加 p15 的表达和抑制 SKP2（泛素连接酶成分，降低 p27）转录，使细胞停留于 G_1 期。在非造血细胞中 PD-L1 的表达可以抑制免疫介导的组织损伤。此外，PD-1 通路参与慢性感染的免疫调节，高表达 PD-1 功能耗尽持续活化的 T 细胞，使 T 细胞丧失增殖和杀灭侵入

机体微生物的功能,导致感染持续存在。另一方面,这些丧失活性的T细胞也间接减少了免疫相关的自身损害[2]。

1.2 PD-1信号通路在肿瘤中的作用

在肿瘤细胞中,PD-L1可作为抗凋亡因子存在,表达于APC上的PD-L1也可与T细胞的CD80结合,从而降低T细胞活性和细胞因子的产生。此外,尚可上调PD-L1表达,促使T细胞释放IFN-r,从而使失去活性的T细胞表达PD-1,进一步使肿瘤细胞获得逃避免疫清除的能力[3]。

临床证据表明:PD-L1多在肺癌、肾癌、恶性黑色素瘤及一些克隆肿瘤细胞表达,而在正常组织中缺如。因此,PD-1信号通路可能在肿瘤细胞与自身免疫应答间起着关键作用,特别是高表达的PD-L1可能为适应性免疫耐受机制所在[4]。换言之,如果PD-L1参与下调抗肿瘤免疫应答,那么它们很可能会在肿瘤特异性T细胞表面表达。随后实验证实,NSCLC患者肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes,TILs)PD-L1表达水平远远高于外周淋巴细胞[5]。而后的许多证据也表明,PD-L1不仅有助于免疫耐受,还与一些肿瘤的不良预后有关。

另外,肿瘤细胞亦被检测到PD-L2的表达,如:非小细胞肺癌相关的纤维母细胞同时表达两种配体,和PD-L2(–)患者对比,PD-L2(+)患者生存期更短。一些学者认为,就肿瘤的发生发展而言,PD-1与PD-L2的结合较PD-L1具有一些差异,然而这些差异是否会形成T细胞不同刺激信号从而导致不同抗肿瘤效应尚不清楚[6]。

目前,PD-1通路降低肿瘤局部微环境T细胞免疫效应,介导肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤生长具体机制尚不完全清楚,但可能有如下几方面:①通过诱导、扩增增加效应T细胞数量;②增强肿瘤特异性细胞杀伤活性;③促进促炎因子的产生;④招募效应T细胞聚集;⑤减少Tregs活性或数量;⑥下调潜在的抑制性细胞因子[7~10]。

2 PD-1信号通路阻断的临床前研究

大量的临床前研究表明[11],PD-1信号通路确实参与了肿瘤细胞的免疫逃逸,通过各种方法阻断通路后抗肿瘤免疫应答得以恢复。表达PD-L1的肿瘤细胞具有更强的抗T细胞介导的细胞凋亡活性及侵袭性,给予抗PD-L1抗体后这一现象可以得到逆转。PD-1缺陷小鼠体内肿瘤细胞生长受到抑制,表明PD-1与PD-L1的阻断引发强抗肿瘤免疫应答。更进一步,给予致瘤小鼠抗PD-1/PD-L1抗体可观察到肿瘤负荷减轻,生存期延长。另外,PD-1通路阻断可协同并加强其他免疫疗法效果,无论是其他免疫控制点通路,或是固有免疫调节、ILs、相关疫苗[12]。

从NSCLC中分离得到的$CD8^+$ TILs PD-1表达增加(与健康志愿者$CD8^+$T细胞相比),并且其体外增殖和促炎症因子产生的功能应答受损,而加入抗PD-L1抗体后$CD8^+$ TILs增殖和产生IL-r的能力有效提高[13]。

基于PD-1、PD-L1在NSCLC中一些有前景的临床前证据,相关临床试验也开始逐步深入。

3 PD-1通路抑制剂的临床研究进展

鉴于PD-1通路主要涉及PD-1与PD-L1/PD-L2/CD80间相互作用,因此,PD-1抑制剂大致有两个方向:阻断PD-1与PD-L1/PD-L2结合;阻断PD-L1与PD-1/CD80结合。

在目前临床试验中,针对PD-1通路有前景的靶向药主要有:AMP-224、BMS-936559、MEDI4736、nivolumab、MK-3475 (pembrolizumab)及CT-011 (pidilizumab)。其中,AMP-224和CT-011尚未投入肺癌治疗临床试验中。

3.1 抗PD-L1抗体

PD-L1阻断剂主要阻断PD-1与PD-L1结合及PD-L1与T细胞上的CD80结合(Table 1)[14~16]。

3.1.1 BMS-936559

第一个率先被报道的在NSCLC中有效的BMS-936559,是一种全人源化IgG4、抗PD-L1单克隆抗体,在晚期非小细胞患者中可达到10%(5/49)的客观缓解率(ORR),细分其组织学亚型发现,13例鳞癌患者中,1例获得客观缓解,3例SD≥24个月,6例获得24个月的无进展生存期(PFS);36例非鳞癌患者,4例获得客观缓解,3例SD≥24个月,9例获得24个月PFS[17]。

3.1.2 MPDL3280A

MPDL3280A,另外一种抗PD-L1单克隆抗体,

在一组有55%接受过至少3种化疗方案的转移性NSCLC患者(81%吸烟者或既往吸烟者,19%从未吸烟者)试验中，中位治疗维持时间是48周，获得23%的ORR,应答者的17%保持稳定超过24周,在NSCLC鳞状细胞中24周PFS为44%，非鳞状细胞为46%。大部分不良事件是轻度的,无剂量-限制毒性发生,目前尚无3~5级肺炎或腹泻的病例报告[17]。该项试验中，研究人员通过免疫组化（IHC）发现MPDL3280A治疗的患者,ORR随着PD-L1表达增加而增加,反之亦然;在分析预测吸烟情况是否影响治疗效果时发现既往/当前吸烟者ORR为26%,从未吸烟者为10%,一定程度说明了吸烟者的治疗效果更好。因此,这些初步而又有前景的数据,也开启了吸烟史和对抑制PD-1通路响应之间潜在关系的研究。

除此之外,两个Ⅱ期临床试验正在进行中,一个是观察PD-L1 (+) 的晚期或有转移的NSCLC对于MPDL3280A单药治疗的客观缓解情况;另一个试验是以铂类治疗失败的晚期或有转移的NSCLC为对象，评估MPDL3280A对照多西他赛的总生存期差异。除此之外,尚有一些联合其他药物(厄洛替尼、贝伐单抗、MEK抑制剂)的Ⅰ期临床试验正在被评估。2015年2月MPDL3280A获得FDA的突破性治疗认定,将用于治疗PD-L1(+)的NSCLC,主要针对人群为正在进行以铂类为基础化疗过程中或治疗后进展的,同时也是针对EGFR或ALK阳性肿瘤患者的一种靶向治疗[14]。

3.1.3 MEDI4736

MEDI4736是一种全人源化单克隆抗PD-L1抗体,Ⅰ期临床试验中,入组的晚期实体瘤中,NSCLC组12个月ORR 12%，另一方面也显示出良好的耐受性,无治疗中断、药物性肠炎及3/4级肺毒性[18]。目前MEDI4736单药或联合tremelimumab、吉非替尼等多项临床试验正在进行中。

3.2 抗PD-1抗体

抗PD-1抗体可同时阻断PD-L1、PD-L2 (Table

Table 1 Ongoing clinical trials of PD-L1 inhibitors in NSCLC

Agent	Phase	Design and description	Study population	Primary endpoint	Enrollment	NCT
MP DL-3280A	Ⅱ	Single-arm study evaluating safety and efficacy of MPDL-3280A	PD-L1 (+) locally advanced or metastatic NSCLC	ORR	128	NCT01846416
	Ⅱ	MPDL-3280A *vs.* docetaxel after failure of platinum-based chemotherapy	Advanced or metastatic NSCLC	OS	287	NCT01903993
	Ⅲ	MPDL-3280A *vs.* docetaxel after failure of platinum-based chemotherapy	Advanced or metastatic NSCLC	OS	850	NCT02008227
	Ⅱ	Single-arm study evaluating safety and efficacy of MPDL-3280A	PD-L1 (+) locally advanced or metastatic NSCLC	ORR	128	NCT018464416
	Ⅰb	Safety and tolerability of MPDL-3280A +erlotinib	EGFR TKI treatment -naive advanced NSCLC	Rate of dose-limiting toxicities	32	NCT02013219
	Ⅰb	Safety and efficacy of MPDL-3280A+bevacizumab and /or +chemotherapy	Stage Ⅲ B/ Ⅳ or recurrent NSCLC	Rate of AEs, MTD	180	NCT01633970
	Ⅰb	Safety and tolerability of MPDL-3280A+cobimetinib	Locally advanced or metastatic NSCLC	Rate of toxicities, AEs	90	NCT01988896
ME-DI4736	Ⅲ	MEDI4736 vs. Placebo following concurrent chemoradiotherapy	Stage Ⅲ unresectable NSCLC	OS, PFS	702	NCT02125461
	Ⅱ	MEDI4736 after failure or >2 prior systemic treatment regiments	Locally advanced or metastatic NSCLC	ORR	210	NCT02087423
	Ⅰb	Safety and tolerability of MEDI4736+tremelimumab	Advanced NSCLC	Rate of AEs and SAEs, MTD	208	NCT02000947
	Ⅰ	Safety, tolerability, and antitumor activity of MEDI4736+gefitinib after failure of standard treatment	Advanced or metastatic NSCLC	Safety based on rate of AEs, sAEs, and laboratory abnormalities	47	NCT02088112

Note: Abbreviations: AE, adverse event; ORR, objective response; sAE, serious adverse event; PFS, Progression-Free-Survival; OS, overall survival.

2)[19-27]。

3.2.1 MK-3475

MK-3475(Lambrolizumab、pembrolizumab),人类单克隆免疫球蛋白 G4 抗 PD-1 抗体,已于 2014 年9月被 FDA 批准用于复治黑色素瘤。在针对 NSCLC 研究中,Ⅰ期临床试验,在既往接受过两种治疗方案失败的 NSCLC 患者中,根据标准实体瘤的疗效评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.0 评估标准,ORR 为 24%,OS 和 PFS 分别为 51 周和 9.7 周[28]。一项关于治疗过的 NSCLC 患者Ⅱ/Ⅲ期临床试验正在进行中,主要评估 MK-3475(低剂量/高剂量)对照多西他赛的 OS、PFS 及安全性。另外,入组 PD (+) 复治和转移性初治 NSCLC,进行 MK-3475 对照铂类为基础的双药化疗正在Ⅲ期试验中。目前 MK-3475 用于未治的 NSCLC 脑转移患者或联合化疗、靶向药或 ipllimumab 运用于特定 NSCLC 人群的相关临床试验也在Ⅰ期或Ⅱ期试验中。

3.2.2 Nivolumab

Nivolumab (MDX-1106,BMS-936558,ONO-4538),全人源化 IgG4、抗 PD-1 单克隆抗体,是所有应用于 NSCLC 的 PD-1 通路抑制剂中经历了最广泛临床评估的一种。自Ⅰ期临床试验显示在 NSCLC 中有效后,随后一系列研究进一步验证了 PD-1 通路阻断带来的持久肿瘤应答。Nivolumab 的活性,无论是单药还是联合化疗都已经在所有 NSCLC 组织亚型患者中被证实。在既往接受过治疗的 NSCLC 患者中,Nivolumab 单药 ORR 17%(22/129),55%患者获得持续应答,1 年、2 年生存率分别提高至 42%、14%。在肿瘤初次评估(第 8 周)时即有 50%(11/22)获得缓

Table 2 Ongoing and recently completed clinical trails of PD-1 immune checkpoint inhibitors in NSCLC

Agent	Phase	Design and description	Study population	Primary endpoint	Enroll–ment	NCT
Nivolumab	Ⅱ	Single-arm nivolumab after failure of >2prior systemic regimens	Squamous cell,advanced or metastatic NSCLC	ORR	100	NCT01721759
	Ⅲ	Nivolumab vs. docetaxel	Squamous cell, previously treated or metastatic NSCLC	OS	264	NCT01642004
	Ⅲ	Nivolumab vs. docetaxel	Nonsquamous previously treated metastatic NSCLC	OS	574	NCT01673867
	Ⅲ	Nivolumab vs. investigator's choice chemotherapy	Stage Ⅳ or recurrent PD-L1 (+) NSCLC	PFS	495	NCT02041533
	Ⅰ	Multiarm safety study of nivolumab +gemcitabine/cisplati-n, pemetrexed/cisplati-n,erlotinib, carboplati-n/paclitaxel,ipilimu-mab or bevacizumab maintenance	Stage Ⅲb/Ⅳ NSCLC	Safety based on rate of AEs, sAEs, and laboratory abnormali-ties	412	NCT01454102
	Ⅰ	Dose-escalation study of safety and efficacy of nivolumab+ anti-LAG-3 mAb (BMS-986016)	NSCLC progressing while on- or after receiving anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibodies	Safety based on rate of AEs,sAEs, death and laboratory	168	NCT01968109
Pembrolizumab	Ⅱ/Ⅲ	Low-dose or high-dose pembrolizumab vs. docetaxel	Previously treated NSCLC	PFS,OS.r-ate of AEs,and study discontin-uation	920	NCT01968109
	Ⅲ	Pembrolizumab vs.platinum-based chemotherapy	Treatment-naive PD-L1 (+) metastatic NSCLC	PFS	300	NCT02142738
	Ⅲ	Single-agent pembrolizumab vs. Platinum-based chemotherapy	Treatment-naive PD-L1 (+) advanced or metastatic NSCLC	OS	1240	NCT0220894
	Ⅱ	Single-agent pembrolizumab	NSCLC with brain metastases	ORR	54	NCT02085070
	Ⅰ/Ⅱ	Safety,tolerability,and efficacy of pembrolizumab + chemotherapy or immunotherapy	Stage Ⅲb/Ⅳ treatment -naive or recurrent (>1 year after adjuvant therapy)stage Ⅰ~ⅢA NSCLC	PFS,ORR, recommen-ded phase Ⅱ dose for pembroliz-umab	320	NCT02039674

解，而且中位持续达 74.0 周(6.1 周~133.9 周)。常见毒性为乏力、食欲下降、腹泻，治疗相关 3/4 级毒性 14%，7%并发肺炎，3 例患者因此死亡[29]。正在进行的Ⅲ期临床试验主要评价 Nivolumab 单药对照多西他赛在二线治疗中效果。另一项Ⅲ期临床试验，关于 Nivolumab 单药对照标准化疗在 PD（+）转移性 NSCLC 治疗效果研究也正在招募中。

4 小 结

虽然抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体均作用于 PD-1/PD-L1 信号通路，但两者的作用靶点不同：抗 PD-1 抗体能阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 结合，却不能阻断 PD-L1 与 CD80 相互作用；抗 PD-L1 抗体能阻断 PD-L1 与 PD-1、CD-80 结合，却不能阻断 PD-1 与 PD-L2 的结合；其次，两者的亲和力、抗体亚型都不尽相同，因此，哪个靶点更有效，如何选择适用人群仍有待进一步研究[30]。另外，研究显示[31]，PD-1(+)患者使用上述药物效果优于阴性患者，但是在阴性患者仍有一定效果，因此探索出恰当生物标志物指导用药及疗效预测指标也将是未来研究方向。除此之外，治疗模式、持续时间等也亟待探索。

如今，肿瘤个体化、最优化治疗日益被重视，NSCLC 中免疫治疗扮演着不可忽视的角色，PD-1 信号通路已有的试验结果能否最终使更多患者获益，从而使得 NSCLC 治疗得到新突破，尚需大规模、多中心的研究进行验证。

参考文献：

[1] Keir ME，Butte MJ，Freeman GJ，et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Ann Rev Immunol，2008，26：677-704.

[2] Jadus MR，Natividad J，Mai A，et al. Lung cancer：a classic example of tumor escape and progression while providing opportunities for immunological intervention [J]. Clin Dev Immunol，2012，2012：160724.

[3] Patsoukis N，Brown J，Petkova V，et al. Selective effects of PD-1 on Akt and Ras pathways regulate molecular components of the cell cycle and inhibit T cell proliferation[J]. Sci Signal，2012，5(230)：ra46.

[4] Taube JM，Anders RA，Young GD，et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape[J]. Sci Transl Med，2012，4(127)：127ra37.

[5] Benson DM Jr，Bakan CE，Mishra A，et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect：a therapeutic target for CT-011，a novel monoclonal anti-PD-1 antibody [J]. Blood，2010，116(13)：2286-2294.

[6] Rozali EN，Hato SV，Robinson BW，et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression[J]. Clin Dev Immunol，2012，2012：656340.

[7] Blank C，Kuball J，Voelkl S，et al. Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro[J]. Int J Cancer，2006，119(2)：317-327.

[8] Wang W，Lau R，Yu D，et al. PD1 blockade reverses the suppression of melanoma antigen-specific CTL by CD4+ CD25(Hi) regulatory T cells[J]. Int Immunol，2009，21(9)：1065-1077.

[9] Iwai Y，Terawaki S，Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells [J]. Int Immunol，2005，17(2)：133-144.

[10] Nomi T，Sho M，Akahori T，et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer [J].Clin Cancer Res，2007，13(7)：2151-2157.

[11] Ohaegbulam KC，Assal A，Lazar-Molnar E，et al.Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J] .Trends Mol Med，2015，21(1)：24-33.

[12] Okudaira K，Hokari R，Tsuzuki Y，et al. Blockade of B7-H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model[J]. Int J Oncol，2009，35(4)：741-749.

[13] Zhang Y，Huang S，Gong D，et al. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer[J]. Cell Mol Immunol，2010，7(5)：389-395.

[14] Brahmer JR，Tykodi SS，Chow LQ，et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. N Engl J Med，2012，366(26)：2455-2465.

[15] Lee SM，Chow LQ.A new addition to the PD-1 checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer-the anti-PDL1 antibody-MEDI4736 [J].Transl Lung Cancer Res，2014，3(6)：408-410.

[16] Cha E，Wallin J，Kowanetz M.PD-L1 inhibition with MPDL3280A for solid tumors [J]. Semin Oncol，2015，42(3)：484-487.

[17] Herbst RS,Soria JC,Kowanetz M,et al.Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibodyMPDL3280A in cancer patients[J]. Nature,2014,515(7528):563-567.
[18] Ibrahim R,Stewart R,Shalabi A.PD-L1 blockade for cancer treatment:MEDI4736 [J]. Semin Oncol,2015,42(3):474-483.
[19] Brahmer JR,Drake CG,Wollner I,et al. Phase Ⅰ study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors:safety,clinical activity,pharmacodynamics,and immunologic correlates [J]. J Clin Oncol,2010,28(19):3167-3175.
[20] 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.
[21] 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(2):123-135.
[22] Curran MA,Montalvo W,Yagita H,et al.PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2010,107(9):4275-4280.
[23] Wolchok JD,Kluger H,Callahan MK,et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. N Engl J Med,2013,369(2):122-133.
[24] Yaqub F.Nivolumab for squamous-cell non-small-cell lung cancer[J].Lancet Oncol,2015,16(7):e319.
[25] Gettinger SN,Horn L,Gandhi L,et al. Overall survival and long-term safety of Nivolumab (anti-programmed death 1 antibody,BMS-936558,ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J].J Clin Oncol,2015,33(18):2004-2012.
[26] Antonia SJ,Larkin J,Ascierto PA.Immuno-oncology combinations:a review of clinical experience and future prospects[J].Clin Cancer Res,20(24):6258-6268.
[27] Garon EB,Rizvi NA,Hui R,et al.Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J].N Engl J Med,2015,372(21):2018-2028.
[28] Carbognin L,Pilotto S,Milella M,et al. Differential activity of Nivolumab,Pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1):sensitivity analysis of trials in melanoma,lung and genitourinary cancers [J].PLoS One,2015,10 (6):e0130142.
[29] Schmid-Bindert G,Jiang T.First-line nivolumab (anti-PD-1) monotherapy in advanced NSCLC:the story of immune checkpoint inhibitors and "the sorcerers apprentice"[J]. Transl Lung Cancer Res,2015,4(3):215-216.
[30] 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(2):207-212.
[31] Sznol M,Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer [J]. Clin Cancer Res,2013,19(5):1021-1034.