



· 专家述评与论著 ·



王洁，中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科主任医师，教授，博士研究生导师。多年来一直致力于肺癌规范化、个体化的多学科综合治疗及相关转化研究。对肺癌、胸腺肿瘤、胸膜间皮瘤等胸部肿瘤的内科治疗有丰富的临床经验，在肺癌基因分型的个体化诊治方面做出了重要贡献。2014年入选国家“百千万”人才工程并获“中国有突出贡献中青年专家”称号，是国家杰出青年基金获得者，荣获中国抗癌协会科技进步一等奖、教育部科技进步二等奖，2020年10月27日，荣获2020年度吴阶平医药创新奖。现兼任中国抗癌协会肺癌专业委员会副主任委员，中国临床肿瘤学会执行委员，北京医学会肿瘤学分会副主任委员。担任《中华结核与呼吸杂志》、《中国肺癌杂志》、*Lung Cancer*、*Clin Lung Cancer*等杂志编委。作为课题负责人承担多项国家自然科学基金重点及面上项目、国家863科技支撑项目等；在*J Clin Oncol*、*Cancer Res*、*Clin Cancer Res*等杂志发表学术论文百余篇。

免疫检查点抑制剂在肺癌治疗应用中的挑战与方向

王 洁

国家癌症中心，国家肿瘤临床医学研究中心，中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科，北京100021

[摘要] 近年来，随着对免疫检查点研究的逐渐深入，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）的研究也不断取得突破性进展，这使得肺癌的诊疗发生了革命性的变化。但是ICI在临床应用中仍存在获益人群有限、缺乏有效的生物标志物、治疗耐药及缺乏精准联合治疗方案等诸多问题和挑战。就程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）、肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）作为常用ICI标志物的价值、局限性、其他潜在的新型生物标志物、免疫耐药的监测及应对、如何实现精准化免疫治疗以及新近取得的新药研发成果进行综述。

[关键词] 肺癌；免疫检查点抑制剂；生物标志物；耐药；联合治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.004

中图分类号：R734.2 文献标志码：A 文章编号：1007-3639(2020)10-0744-06

Challenges and directions of immune checkpoint inhibitors in the treatment of lung cancer WANG Jie (Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Correspondence to: WANG Jie E-mail: zlhuxi@163.com

[Abstract] In recent years, with the gradual in-depth research on immune checkpoints, breakthroughs have been made in the research of immune checkpoint inhibitors (ICI), which has revolutionized the diagnosis and treatment of lung cancer. However, there are still many problems and challenges in the clinical application, such as the limited benefit population, the lack of effective biomarkers, treatment resistance, and the lack of precise combination treatment programs. This article summarized the value and limitations of programmed death ligand-1 (PD-L1) and tumor mutation burden (TMB) as common biomarkers of ICI, as well as other potential new biomarkers, the monitoring and responses to immunological resistance, how to achieve precise immunotherapy and the development results of new drugs.

[Key words] Lung neoplasms; Immune checkpoint inhibitors; Biomarkers; Resistance; Combined treatment

通信作者：王 洁 E-mail: zlhuxi@163.com

肺癌是中国乃至全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。大部分患者确诊时已处于晚期，传统化放疗等治疗5年生存率仅约5%^[2]。近年来，随着肿瘤诊疗水平不断提高，肺癌的治疗模式已逐渐从经验性的单一放化疗转变为基于患者基因组特征的精细化的多学科综合诊疗模式^[3-4]。以抗程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡[蛋白]配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 单抗为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 可使20%~30%的患者出现长期缓解乃至治愈可能，是肺癌治疗领域又一革命性进展^[5-6]。然而并非所有患者都能从免疫治疗中获益，患者总体有效率偏低，且容易诱导免疫相关的不良事件等问题都限制了ICI的临床应用。ICI仍面临缺乏原发或继发耐药的监测与应对，以及有效的生物标志物等瓶颈，如何实现免疫联合治疗的精准化及研发新的药物等挑战仍亟待克服。本文就ICI面临的临床挑战和发展前景进行系统阐述。

1 生物标志物

探索行之有效的疗效预测生物标志物以区分免疫应答者和无应答者，并筛选潜在获益人群，对预测免疫治疗效果和监测免疫相关不良事件具有指导意义。PD-L1表达、肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 是目前常用的免疫疗效标志物，此外，微卫星高度不稳定性或错配修复基因缺陷、肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)、肠道微生物菌群等也显示出一定的预测价值，虽研究结果不断更新，但仍存在很多问题。

PD-L1表达是首选的ICI疗效预测生物标志物，检测肿瘤组织中PD-L1的表达水平是预测患者对PD-1/PD-L1抑制剂反应的直接方法，并且PD-L1检测已经写入美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南，其表达对疗效预测具有一定指导意义^[7-8]，但仍不完全准确^[9]。基于CheckMate-024研究结果，美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准帕

博利珠单抗用于PD-L1表达 $\geq 50\%$ 的转移性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的一线治疗，同时也彰显了PD-L1检测的重要性^[10]。但是PD-L1的表达和判断受多方面因素的影响，PD-L1作为生物标志物在预测免疫疗效的临床实践中仍存在挑战和问题：

① 生物学异质性：PD-L1既可以由肿瘤微环境中的肿瘤细胞表达，也可由免疫细胞和部分炎性细胞表达；不同肿瘤或组织学类型PD-L1表达水平不同；PD-L1在疾病不同时期表达也不同；瘤间对比瘤内组织的PD-L1表达亦存在差异；并且PD-L1表达会随着治疗而变化^[11]，因此，空间和时间的异质性显示，PD-L1表达并不是临床实践中完美的生物标志物。② 检测技术的挑战：何时用何种手段检测PD-L1表达情况均尚无统一标准，并且目前针对不同PD-1/PD-L1抑制剂的PD-L1表达检测平台和试剂各不相同。Dako28-8、22C3用于纳武利尤单抗、帕博利珠单抗的检测；而VENTANA SP142和SP263则用于阿特利珠单抗和度伐单抗的临床实践中。此外，PD-L1表达也受到免疫组织化学、流式细胞术等不同检测方法的影响。判定肿瘤中PD-L1的阳性率会受到肿瘤的分布、细胞类型、有效截断值等因素的影响，并且判读具有较强的主观性，这些都限制了PD-L1作为患者免疫疗效预测生物标志物的有效性。③ PD-L1表达与疗效的相关性的对应程度并不完全一致：在OAK研究中，发现无论PD-L1表达水平如何，阿特利珠单抗免疫治疗组生存率改善均优于多西他赛单纯化疗组^[12]。同时也有研究显示，PD-L1的表达既不能预测预后，也不能监测临床获益^[13]。因此，PD-L1表达对疗效的预测作用并不完全可靠。有研究认为克服这些问题的一种可能的方法是对患者外周血中循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 进行PD-L1表达分析，但CTC中PD-L1阳性表达较肿瘤组织中PD-L1表达高 (83% vs 41%)，而且两者之间没有显著相关性^[14]，因此仍需要更多研究进一步证实这种方法的可行性。

TMB是肿瘤基因组去除胚系突变后的体细胞

突变数量,是另一个具有潜力的免疫治疗效果预测生物标志物^[15]。PD-1/PD-L1抑制剂在各瘤种的疗效均与TMB呈正相关^[16]。CheckMate-026研究中,高TMB者应用纳武利尤单抗治疗较单纯化疗组无进展生存期(progression-free survival, PFS)有更长的临床获益(9.7个月 vs 5.8个月)^[17]。CheckMate-227研究中亦显示,高TMB的NSCLC患者,无论PD-L1表达如何,纳武利尤单抗联合伊匹单抗的PFS长于含铂药物的化疗^[18]。KEYNOTE 001研究结果提示,79%的高TMB患者具有持久临床获益^[6]。总体来看,TMB作为生物标志物可在多个肿瘤类型中进行评估,并可识别特殊突变类型、检测罕见体细胞突变、推断新抗原负荷,更有可能识别免疫治疗获益患者。然而,TMB作为免疫治疗效果预测生物标志物也存在一定局限性,如检测技术复杂费时、费用昂贵,且需要生物信息学专业人员进行数据分析,阈值的界定也尚无明确定义等,因此其实用价值需要进一步的前瞻性研究来证实。

此外,T细胞功能、T细胞浸润状况及相应趋化因子^[19],还有肿瘤微环境中其他具有相应激活性免疫功能或抑制性免疫功能的免疫细胞数量^[20],肠道菌群等多个新型生物标志物也在不断探索中。已有多项研究支持TIL作为ICI的生物标志物,尤其是对于TIL联合PD-L1阳性的患者,更容易从PD-1/PD-L1抑制剂中获益^[8]。肠道菌群是近年来研究的热点,虽然有关机制尚未阐明,但越来越多的研究显示,菌群在机体免疫和癌变中发挥着重要作用,部分菌群可作为潜在的生物标志物^[21]。另外,具有表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶等突变的患者免疫治疗可能无效,有些会出现严重的不良反应,甚至超进展^[7]。但总体看来,免疫反应的调控机制非常复杂,仅凭某一生物标志物并不能完全预测免疫治疗的效果及不良事件。在免疫治疗中最终能起到决定作用的可能是代表免疫微环境的一组标志物。因此在临床实践中联合多项关键生物标志物的综合分析可能在未来的临床应用中更加可行。

2 ICI的耐药监测及应对

尽管ICI可显著改善肺癌患者的生存,但遗

憾的是,仍有不少患者对免疫治疗无应答,且相当一部分有效应答者在数月或数年后存在肿瘤复发的现象,并伴有致命的耐药性疾病^[22]。因此,研究认为ICI的耐药问题为现阶段肿瘤免疫治疗面临的十大关键挑战之一^[23]。根据ICI耐药发生时间的不同,ICI耐药模式可细分为原发性耐药、适应性耐药及获得性耐药。原发性耐药指原发肿瘤对ICI无任何应答,且肿瘤将迅速进展。适应性耐药则指肿瘤可被免疫系统识别,但又可通过适应免疫攻击来保护自己。而获得性耐药指患者对ICI治疗有一段时间的初始反应,但随后也不可避免地出现临床和(或)影像学上的进展。鉴于单一生物标志物不足以筛选出ICI获益人群,因此在临床应用中应联合多种生物标志物作为预测因子,并研究开发出量化的预测模型来监测疗效。此外,高通量DNA测序、RNA测序、CRISPR/Cas9基因编辑技术也是未来应用于临床监测的方向。

肿瘤免疫治疗耐药是宿主、肿瘤细胞和免疫微环境共同作用的结果,因此应对方案也需要综合评估患者的肿瘤情况、免疫状态,全面分析耐药机制,进而考虑耐药后的治疗策略。为应对ICI治疗后耐药,需要优化治疗组合,以促进免疫激活和T细胞启动,阻断免疫抑制,并维持肿瘤组织中T细胞的存在。目前临床上应对耐药的治疗策略主要分为3种,首先,联合治疗策略是延缓或逆转免疫耐药最重要也是最有效的措施,包括各种联合治疗,如联合其他类型免疫治疗药物、化疗、抗血管生成治疗药物以及放疗等,也可以通过联合调节肠道菌群消除耐药原因,进而提高ICI的疗效。KEYNOTE-189研究将帕博利珠单抗与化疗联用可显著改善晚期肺癌患者的客观缓解率^[24]。肿瘤T细胞表面存在细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、PD-1等多重T细胞抑制性受体,在应用PD-1/PD-L1抑制剂后,其他通路可被激活并导致耐药^[25],因此双免疫联合治疗也是应对免疫耐药的又一可行措施。CheckMate-227研究显示,PD-1抑制剂纳武利尤单抗联合CTLA-4抑制剂伊匹单抗在治疗PD-L1

TPS $\geq 1\%$ 的晚期NSCLC患者中显著延长总生存期(overall survival, OS) (17.1个月 vs 14.9个月), 此外, 在PD-L1 TPS $< 1\%$ 的患者中OS也获益显著(17.2个月 vs 12.2个月)^[26]。然而在CheckMate-227研究中仍有部分患者在治疗初期无法从双免疫治疗中获益, 所以如何寻找降低早期疾病进展风险的治疗策略是临床研究的重点, 在此基础上开展的CheckMate-9LA研究对纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗及2个周期同步化疗对比单纯化疗患者的OS数据分析显示, 在随访最少8.1个月时, 双免疫联合治疗联合化疗较单纯化疗可降低患者31%的死亡风险; 在最少12.7个月的随访期时, 联合治疗方式较单纯化疗的OS分别为15.6和10.9个月, 并且无论患者PD-L1表达情况如何, 纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗及有限疗程化疗均可为患者带来持续的OS获益。这些研究结果支持加入有限疗程化疗可降低疾病早期进展的风险, 随着数据的越来越成熟, 生存获益将有望进一步提高。虽然目前的研究显示, 双免疫联合治疗方案的毒性是可控的, 但是在探索双免疫治疗的路途中, 仍必须严格关注双免疫治疗引发的不良反应, 及时预估药物不良反应带来的风险, 防患于未然。其次, 促进内源性T细胞的功能可以达到免疫协同增效的目的, 如BRAF靶向抑制剂可以通过此途径进一步扭转耐药并协同增效, 也是未来有前景的研究方向。最后, 个体化肿瘤新抗原疫苗或通过过继性细胞疗法将体外扩增的免疫细胞重新输入肿瘤患者体内, 有助于杀伤肿瘤细胞并清除免疫抑制细胞, 进而改善患者的生存期。目前, 通过体外过继输注抗原特异性T淋巴细胞或回输嵌合抗原受体T淋巴细胞疗法等多项临床试验均正在进行, 值得期待。基于耐药机制的全面研究并结合生物标志物的免疫疗效预测, 为患者提供个性化应对策略, 才能促使肿瘤免疫编辑向免疫促进方向转化, 并真正克服免疫耐药, 改善癌症患者预后。

3 如何实现联合治疗的精准化

ICI联合多种药物治疗能更好地实现提呈抗原、解除免疫抑制的目的, 从而增加免疫细胞浸

润并维持T细胞杀伤和记忆功能, 最终实现肿瘤的长期控制。但如何筛选合适人群、确定联合用药方式, 实现精准化的联合免疫治疗仍是临床实践中面临的巨大困难。在精准医疗时代, 生物标志物检测是精准治疗的基石。虽然免疫治疗至今仍未找到灵敏度和特异度均为100%的生物标志物, 但是基于PD-L1、TMB及驱动基因等的精准化治疗研究仍在不断进行。根据不同PD-L1表达水平的精准治疗已经得到众多临床研究的验证。KEYNOTE 024研究显示帕博利珠单抗对于PD-L1 $\geq 50\%$ 的肺癌患者的一线治疗获益^[10]; KEYNOTE 042研究进一步证实了PD-L1 $\geq 1\%$ 的患者的免疫治疗获益^[27]; KEYNOTE 010研究则将帕博利珠单抗扩大到PD-L1 $\geq 1\%$ 的NSCLC的二线治疗^[28]; KEYNOTE 189研究则证实了无论PD-L1表达情况如何, 患者均可以从帕博利珠单抗联合化疗中获益^[24]。TMB作为一个新的标志物, KEYNOTE 158的探索性研究显示, TMB状态可预测帕博利珠单抗后线治疗实体瘤的疗效^[29]。2020年6月16日, 美国FDA批准帕博利珠单抗单药治疗TMB ≥ 10 mut/Mb且既往治疗失败后进展的实体瘤。未来免疫治疗的研究将继续集中于更精细化的分层, 旨在从年龄、肿瘤分期、治疗线数及生物标志物等方面确定免疫治疗的最佳获益人群和最佳搭配用药, 以达到对患者疗效最佳、不良反应最小的目的。

4 新的药物研究

免疫治疗新药研究方兴未艾, 成果也层出不穷。免疫治疗主要通过激活人体自身免疫系统达到对抗肿瘤的目的, 其疗效取决于效应T淋巴细胞能否穿透进入肿瘤以对抗癌细胞。部分患者对免疫治疗无应答的原因是淋巴细胞无法进入肿瘤组织而导致淋巴细胞无法发挥作用。而肿瘤患者体内存在一类特殊的正常细胞, 受到癌细胞破坏时会变成肿瘤相关成纤维细胞, 进而使肿瘤免受淋巴细胞侵袭并阻止免疫疗法发挥作用, 而此过程中需要一种关键的NOX4酶。Setanaxib可以阻断NOX4并预防和逆转肿瘤相关成纤维细胞的形成, 从而使淋巴细胞浸润穿透肿瘤并杀死癌细胞^[30]。将免疫治疗与setanaxib联合使用有望

显著提高免疫疗效,提升患者生存率。此外,2020年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)上还公布了一系列新型免疫药物的研究结果。TIGIT单抗tiragolumab与阿替利珠单抗的联合应用治疗PD-L1阳性的NSCLC,可显著提高患者客观缓解率及PFS。Bintrafusp alfa(M7824)双靶单抗可以同时阻断PD-L1和TGF- β 靶点,用于NSCLC的二线治疗可使患者2年生存率达39.7%。Eftilagimod alpha是一种可溶性LAG-3蛋白,可以介导CD8阳性T淋巴细胞的激活,刺激更强的抗肿瘤反应,其与K药的联合可以增强患者的客观缓解率。Tomivosertib是一种口服多靶点免疫药物,不仅可以同时阻断PD-1、PD-L1和LAG-3靶点,还可以阻断免疫抑制细胞因子IL-6和IL-8的表达,有望用于PD-1/PD-L1抑制剂耐药后实体瘤患者的治疗。另外,国产个性化新抗原/癌症睾丸抗原纳米疫苗可诱导新抗原特异性T淋巴细胞反应,联合PD-1抑制剂可增加疾病缓解率,同样亦期待在肺癌领域中相关新抗原疫苗的探究及研发,进一步改善患者预后。

5 小结与展望

肿瘤精准医学发展日新月异,以ICI为主的免疫治疗已全面改变了肺癌患者的治疗格局,但对ICI的耐药机制及生物标志物的探索仍充满挑战。展望未来,应该通过全基因组测序和表观遗传学分析确定预测ICI疗效的生物标志物,并构建多种生物标志物的综合预测模型及各种监测技术和手段,对患者的肿瘤免疫状态进行全面的评估,制定个性化及精准的联合治疗策略。应利用连续外周血的高通量分析平台监测疗效及预测继发性耐药,真正改善癌症患者的预后,提高抗癌治疗的效率和成本效益。今后还需要不断探索ICI的耐药机制及新靶点和研发新药物,以期实现肺癌患者的精准免疫治疗。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] LU T, YANG X, HUANG Y, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 943-953.
- [3] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [4] LI B, CHAN H L, CHEN P. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(17): 3009-3025.
- [5] GARASSINO M C, GADGEEL S, ESTEBAN E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 387-397.
- [6] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527.
- [7] BLONS H, GARINET S, LAURENT-PUIG P, et al. Molecular markers and prediction of response to immunotherapy in non-small cell lung cancer, an update [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 1): S25-S36.
- [8] DARVIN P, TOOR S M, SASIDHARAN NAIR V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1-11.
- [9] DEMPKE W C M, FENCHEL K, DALE S P. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) as a biomarker for non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment—are we barking up the wrong tree? [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(Suppl 3): S275-S279.
- [10] RECK M, RODRÍGUEZ-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.
- [11] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567.
- [12] RITTMEYER 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.
- [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] GUIBERT N, DELAUNAY M, LUSQUE A, et al. PD-L1 expression in circulating tumor cells of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab [J]. *Lung Cancer*, 2018, 120: 108-112.
- [15] GREILLIER L, TOMASINI P, BARLESI F. The clinical utility of tumor mutational burden in non-small cell lung cancer [J].

- Transl Lung Cancer Res, 2018, 7(6): 639–646.
- [16] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE E M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J] . N Engl J Med, 2017, 377(25): 2500–2501.
- [17] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES 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] RECK M, SCHENKER M, LEE K H, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial [J] . Eur J Cancer, 2019, 116: 137–147.
- [19] COGDILL A P, ANDREWS M C, WARGO J A. Hallmarks of response to immune checkpoint blockade [J] . Br J Cancer, 2017, 117(1): 1–7.
- [20] SIMONI Y, BECHT E, FEHLINGS M, et al. Bystander CD8(+) T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates [J] . Nature, 2018, 557(7706): 575–579.
- [21] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J] . Science, 2018, 359(6371): 97–103.
- [22] SYN N L, TENG M W L, MOK T S K, et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting [J] . Lancet Oncol, 2017, 18(12): e731–e41.
- [23] HEGDE P S, CHEN D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J] . Immunity, 2020, 52(1): 17–35.
- [24] GANDHI L, RODRÍGUEZ-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.
- [25] KOYAMA S, AKBAY E A, LI Y Y, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints [J] . Nature Commun, 2016, 7: 10501.
- [26] 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.
- [27] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J] . Lancet, 2019, 393(10183): 1819–1830.
- [28] 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(10027): 1540–1550.
- [29] CHUNG H C, ROS W, DELORD J P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(17): 1470–1478.
- [30] FORD K, HANLEY C J, MELLONE M, et al. NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer-associated fibroblast-mediated CD8 T-cell exclusion from tumors [J] . Cancer Res, 2020, 80(9): 1846–1860.

(收稿日期: 2020-10-09 修回日期: 2020-10-11)