

先锋·新锐

免疫检查点抑制剂相关生物标志物的研究及临床应用^{*}

陈彦青, 曹 炬[△]

重庆医科大学附属第一医院医学检验科, 重庆 400016

摘 要:免疫检查点抑制剂(ICIs)虽然已被写入各种复发性恶性肿瘤和中晚期癌症的临床应用指南中,但其仅在一部分人群中长期有效,在另一部分人群中会发生耐药或免疫相关不良事件(irAEs)。ICIs 主要包括靶向细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 的抗体以及靶向程序性细胞死亡蛋白-1 及其配体程序性死亡受体配体-1 的抗体。在本文中,笔者总结了 ICIs 作用、耐药和 irAEs 的机制及其相关生物标志物与临床应用,以期今后的 ICIs 研究和临床应用提供参考。

关键词:免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.001 **中图法分类号:**R730.51

文章编号:1673-4130(2021)14-1665-06 **文献标志码:**A

Research and clinical application of biomarkers related to immune checkpoint inhibitors^{*}

CHEN Yanqing, CAO Ju[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Although Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) have been recommended in the clinical practice guidelines for various recurrent malignancies and advanced cancers, they were only effective in a part of the population for a long time, and drug resistance or immune related adverse events (irAEs) occur in another part of the population. ICIs mainly include antibodies targeting cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and antibodies targeting programmed cell death protein-1 and its ligand programmed death receptor ligand-1. In this review, we summarized the mechanisms of ICIs, its drug resistance, irAEs, as well as the related biomarkers and clinical application, in order to provide reference for the future research and clinical application of ICIs.

Key words: immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; biomarkers



曹 炬

随着 2011 年美国食品及药物管理局(FDA)批准的首个免疫检查点抑制剂(ICIs)Ipilimumab 的上市,医学界开启了 ICIs 用于临床抗肿瘤治疗的新纪元,是肿瘤免疫治疗的革命性里程碑。免疫检查点指免疫细胞在维持免疫耐受过程中为调节和控制免疫应答的持久性而具有的一系列抑制

通路^[1]。而肿瘤细胞又恰好可以通过激活免疫检查点通路抑制抗肿瘤免疫应答^[2]。因此,ICIs 主要通过抑制 T 细胞介导的这种抑制性免疫应答,促进免疫介导的肿瘤细胞清除。目前,ICIs 主要分为两类:一类是靶向细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)的抗体;另一类是靶向程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)及其配体程序性死亡受体配体-1(PD-L1)的抗体。尽管 ICIs 疗法可以为一部分患者提供持久的治疗效果,但一部分患者会发生耐药,还有一部分患者会出现自身

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82070014)。

作者简介:曹炬,临床检验诊断学研究员,二级教授,博导,重庆医科大学附属第一医院医学检验科副主任,中共中央组织部国家万人计划科技创新领军人才,科技部中青年科技创新领军人才,国家优秀青年基金获得者,重庆市高层次人才特支计划青年拔尖人才,重庆市杰出青年基金获得者,重庆市抗击新冠肺炎疫情先进个人。现任中华医学会微生物与免疫学分会青年委员,中国医师协会检验医师分会青年委员会委员;中国生物物理学会临床分子诊断分会委员;重庆市医院协会临床检验专业委员会主任委员;重庆市医学会检验专业委员会副主任委员;国家自然科学基金委员会会议评审专家;英文学术期刊《Clin Respir J》编委;《Lancet Respir Med》等国际著名期刊学术审稿人。临床擅长感染性疾病和器官损伤的实验诊断工作,长期从事呼吸危重症相关感染的生物标志物与干预新策略研究,先后主持 5 项国家自然科学基金,获授权国家发明专利 7 项,以通信或第一作者在《Am J Respir Crit Care Med》《EMBO Mol Med》《Chest》《Eur Respir J》和《Thorax》等期刊发表 SCI 论文 30 余篇,引用 1 000 余次,获重庆市自然科学二等奖 1 项。 [△] 通信作者, E-mail: caoju723@163.com。

本文引用格式:陈彦青,曹炬.免疫检查点抑制剂相关生物标志物的研究及临床应用[J].国际检验医学杂志,2021,42(14):1665-1670.

免疫样毒性,也就是免疫相关不良事件(irAEs)。耐药可以分为两大类:一类是原发性耐药,患者对 ICI 没有任何反应并且肿瘤进展迅速;另一类是获得性耐药,患者最初对 ICI 治疗有反应,但最终出现临床和/或放射学上的疾病进展^[3]。而 irAEs 可以发生在皮肤、甲状腺、胃肠道、肝、肺等任何器官,根据恶性肿瘤的类别、ICI 的种类和易感性而存在个体差异^[4-9],严重者会出现肿瘤暴发性进展甚至死亡。ICI 相关生物标志物的研究可以避免上述耐药、不良反应的发生,帮助临床实现个体化精准治疗,选择合适的方法进行治疗,延缓患者疾病的进展,提高患者的疗效,减少不必要的经济负担,早期识别不良反应,避免不良反应的发生,延长患者的生存期。因此,寻找能够判断 ICI 疗效、耐药,预测和诊断 irAEs 的生物标志物亟不可待。

1 ICI 及其相关反应的机制

1.1 ICI 的作用机制 CTLA-4 通路 PD-1 通路有许多相似之处,两者都在活化的 T 细胞中有表达,均是 B7/CD28 共刺激受体家族中的成员,且均能抑制 T 细胞增殖、葡萄糖代谢、细胞因子表达和 T 细胞存活^[10]。但两者也有许多不同之处,其反应时间、反应场所、具体表达细胞、配体表达细胞及具体作用机制均有不同,具体如下。

1.1.1 CTLA-4 类抗体的作用机制 首个被美国 FDA 批准上市的 ICI Ipilimumab 就是靶向 CTLA-4 的抗体,主要用于黑色素瘤的治疗^[11-12]。CTLA-4,又名 CD152,仅由 T 细胞表达。在静止的 T 细胞中,CTLA-4 是一种胞内蛋白,当主要组织相容性复合物(MHCs)与 T 细胞受体(TCRs)结合,共刺激受体 CD28 与配体 CD80(B7.1)和 CD86(B7.2)结合后,CTLA-4 转移到细胞表面,竞争性地与共刺激因子 CD80/CD86 结合,介导抑制性信号进入 T 细胞,从而阻止 T 细胞增殖和活化。与 CD28 相比,CTLA-4 与 CD80/86 配体的亲和力更高^[13]。因此,CTLA-4 可以在淋巴结免疫应答的早期控制 T 细胞的增殖和活化。不同于效应 T 细胞(Teff),调节性 T 细胞(Treg)构成性表达 CTLA-4^[14],在炎症反应刺激下,抗原提呈细胞(APCs)上调 CD80/CD86 的表达,减弱 Treg 表面 CTLA-4 对 CD28 的竞争性抑制,从而激活共刺激信号,促进 T 细胞增殖,增强炎症免疫应答。而在肿瘤微环境(TME)中,CD80/CD86 受 Treg 的控制,大量的 Treg 抑制免疫应答。而 CTLA-4 抗体具有比 CD80/CD86 更高的 CTLA-4 亲和力,其与 CTLA-4 结合可使 Treg 耗竭或功能性阻断。CTLA-4 抗体还可以防止 APCs 跨内吞作用,增加其表面 CD80/CD86

的表达,并通过表达 FcR-IV 肿瘤内巨噬细胞介导的直接 Treg 毒性和抗体依赖性细胞毒性,增强 T 细胞活化和抗肿瘤免疫应答^[15-16]。

1.1.2 PD-1/PD-L1 类抗体的作用机制 PD-1 在活化的 T 细胞、B 细胞和自然杀伤(NK)细胞上均有表达,并且是外周组织后期抗肿瘤免疫的重要组成部分之一^[17-18]。PD-1,又名 CD274,是 B7/CD28 共刺激受体家族中的成员,通过与配体 PD-L1 和 PD-L2 结合来抑制 T 细胞活化^[19],维持免疫稳态。PD-L1 在多种肿瘤细胞中高表达^[20],并且在 TME 中,宿主树突状细胞(DC)、巨噬细胞、成纤维细胞及 T 细胞中也表达 PD-L1,从而抑制抗肿瘤免疫^[21-22]。此外,PD-L1 的表达还受 JAK2、STAT 等基因转录信号通路^[23-24],转录后和翻译后修饰^[25-26]及外泌体转运^[27]等的调控。用抗体阻断 PD-1 受体或其配体 PD-L1 可重新激活 TME 中耗竭的免疫细胞并消除癌细胞,增强抗肿瘤免疫活性,还能降低 PD-L1 驱动的非免疫检查点功能,减弱 DNA 损伤反应和修复^[28-29]。并且,通过抗体下调 APC 和 DC 上的 PD-L1 表达还可以提高对 ICI 联合疗法的反应率^[30-31]。

1.2 ICI 耐药的机制 目前,对 ICI 耐药机制的研究依赖于临床前研究和相关的临床数据^[32]。而由于缺乏对 ICI 长期疗效和临床反应相关的临床、分子、免疫学因素的认识,ICI 治疗相关的原发性和获得性耐药机制也尚未完全阐明。但已经明确的是,ICI 耐药往往与抗原加工和呈递中的体细胞突变,与细胞黏附、血管生成^[33]和细胞外基质重塑有关的基因上调^[34],以及一些信号通路的改变有关。其中,原发性耐药的机制包括抗原突变、肿瘤抗原表达缺失^[35]、HLA 表达缺失、抗原加工机制改变^[36],以及 T 细胞功能不全。T 细胞功能不全包括与 MAPK、PTEN/PI3K^[37]、WNT/ β -catenin^[38]和 BRAF^[39]等致癌基因信号和组成性 PD-L1 表达^[40]改变有关的遗传性 T 细胞抵抗,与干扰素- γ (IFN- γ)信号通路突变有关的 T 细胞不敏感,由 Treg/Teff 比例失调引起的 T 细胞抑制功能失调和肿瘤特异性 TCRs 缺乏的 T 细胞缺乏。而目前对继发性耐药机制的研究还较少,但类似于原发性耐药,其机制同样也包括靶抗原、HLA 丧失,干扰素信号改变及 T 细胞功能丧失。但又不同于原发性耐药患者中 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)缺失引起的 MHC I 类抗原提呈缺失,大多数具有 β_2 -MG 突变和蛋白表达缺失的患者仍然对 ICI 敏感,不表现为继发性耐药,提示虽然原发性耐药和继发性耐药的表型机制相似,但其根本机制有本质区别,有待进一步探索。

1.3 irAEs 的机制 irAEs 的机制尚未完全明确,但

可以肯定其机制与其相应药物的治疗机制基本一致。其潜在机制主要包括针对肿瘤和健康组织中抗原的 T 细胞活性增加,之前存在的自身抗体水平增加以及炎症细胞因子表达上升。有研究发现,在 1 例患者的心肌和肿瘤组织中有类似的 T 细胞克隆^[41],提示在正常组织中,针对肿瘤的 T 细胞与针对相关抗原的 T 细胞之间存在交叉反应^[42],T 细胞抗肿瘤活性增加的同时可能也会攻击正常的组织细胞,导致细胞介导的组织损伤。同时,ICIs 可能重新激活原本处于休眠状态的自身反应性 T 细胞,导致 T 细胞对肿瘤抗原和自身抗原的耐受性下降,自身反应性 B 细胞活化并最终形成自身抗体,引起 irAEs,但目前仍缺乏 irAEs 患者自身抗体表达差异的前后对照研究。T 细胞活化必然会引起炎症因子表达增加,炎症因子的级联放大效应在 irAEs 的发生、发展中也发挥了重要作用。虽然 CTLA-4 通路 PD-1/PD-L1 通路存在一些相似之处,但其本质不同。因此,其机制也因 ICIs 种类而各有侧重。CTLA-4 抗体侧重于破坏稳态外周的阴性选择,促进了新的自我反应性 T 细胞的发育,而 PD-1 主要激活转录因子,改变耗竭 T 细胞的表观基因,导致其重新激活并增加了攻击自身组织的可能性。并且,CTLA-4 抗体可以直接与垂体等正常组织的 CTLA-4 结合,增强补体介导的细胞毒副作用^[43]。特定 irAEs 可能涉及不同的病理学、生理学机制,需要具体问题具体分析。而遗传学、免疫系统状态,以及如宿主微生物组学、肠道菌群等的其他环境因素在 irAEs 中的作用仍不清楚,还有待进一步了解。

2 ICIs 相关生物标志物

2.1 评估 ICIs 疗效的生物标志物 ICIs 疗效与肿瘤基因组学、宿主遗传学,及免疫微环境(IME)有关的 PD-L1 表达、淋巴细胞表型、炎症因子表达等有关。肿瘤种类不同,免疫检查点的应用不同,ICIs 引起的免疫应答也不同。并且 ICIs 药物史会影响生物标志物的预测效力,但并不会影响药物的疗效。

肿瘤基因组学的生物标志物主要通过基因突变影响 T 细胞对肿瘤细胞的识别来评估 ICIs 的疗效。与 ICIs 疗效呈正相关的潜在肿瘤基因组学相关的生物标志物包括肿瘤突变负荷(TMB)、MHCs 特异的亲和力指数(DAI)、错配修复缺陷(MMRd)和插入缺失突变。与 ICIs 疗效呈负相关的潜在肿瘤基因组学相关的生物标志物包括 CTLA-4 抗体耐药相关的黑色素瘤相关抗原(CRMA)、肿瘤内的异质性(ITH)和体细胞拷贝数(SCNAs)。另外,有研究表明 BRAF^[44]、PBRM1^[45] 缺失突变与 PD-1 抗体疗效呈正相关关系,KRAS 突变合并 LKB1 缺陷与 PD-1 疗效

呈负相关关系^[46];SERPINB3 和 SERPINB4 突变与 CTLA-4 抗体疗效呈正相关关系^[47-48]。

宿主遗传学相关的生物标志物主要与宿主免疫基因多态性有关,包括 HLA-I 多样性和 FcγR 单核苷酸多态性,均与 ICIs 疗效呈正相关关系。HLA-I 多样性主要表现在 HLAB 和 HLAC 位点:HLAB 编码的 MHCs 能够与更多样化的 TCRs 结合,HLAC 在 APCs 中的表达高于其他细胞。并且,从 TMB 和 TCRs 的角度考虑,HLA-I 多样性也能促进 ICIs 疗效提高。研究表明,在黑色素瘤中,等位基因 CD16AV158F 编码的 FcγR 与 IgG 免疫球蛋白的亲和力增加,与 CTLA-4 抗体疗效呈正相关关系^[49]。

与 IME 有关的生物标志物包括免疫细胞、细胞因子及 PD-L1。免疫细胞包括肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ 记忆 T 细胞和骨髓源性抑制细胞(MDSCs)。细胞因子主要是 TGF-β,其可以促进 CD8⁺ T 细胞排斥。而 PD-L1 作为 PD-1/PD-L1 抗体的作用靶点,和 TMB 都是 ICIs 治疗的独立预测因子。其中,与 ICIs 疗效呈正相关的是 TILs、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ 记忆 T 细胞和 PD-L1。其余与 ICIs 疗效呈负相关关系。

此外,还有一些全身性的生物标志物也与 ICIs 疗效有关,如淋巴细胞计数、单核细胞计数、Treg 水平、嗜酸性粒细胞计数、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10 表达及乳酸脱氢酶活性等。值得注意的是,MMRd 实际上会表现出微卫星不稳定性(MSI),MSI 阳性肿瘤实质是一种特殊的高 TMB 肿瘤,其会高表达 PD-1、PD-L1、CTLA-4、LAG3 及 IDO1。因此,除 PD-L1 之外,PD-1、CTLA-4、LAG3 及 IDO1 也可能成为与 ICIs 治疗的潜在生物标志物。

2.2 ICIs 耐药的生物标志物 由于缺乏 MHC I 类分子,抗原加工和提呈受干扰,上文提到的 CRMA,也是 CTLA-4 抗体治疗耐药的生物标志物。而 SCNAs 会干扰肿瘤抗原与 MHCs 的装配,也是耐药的生物标志物之一。另外,PTEN 失活^[37]、IFN-γ 信号通路相关的基因突变,以及 WNT/β-catenin 信号通路也是 ICIs 耐药的生物标志物^[38]。

2.3 预测和诊断 irAEs 的生物标志物 目前,普遍认为女性、身体机能状态较差及少肌性肥胖均是 irAEs 的危险因素。而 irAEs 诊断主要通过排除其他感染、药物等原因,依赖常规的实验室指标、影像学表征及病理学分析确定的终末器官功能障碍。若诊断不足可能会导致不适当的毒性治疗的持续及不良反应的加剧;相反,若过度诊断则可能导致不适当的 ICIs 使用的永久保留或终止,以及不适当的糖皮质激素

素或其他免疫抑制剂的使用。因此,急需一些生物标志物来早预测、早预防、早诊断、早治疗 irAEs。

预测和诊断 irAEs 的潜在生物标志物可分为细胞、内分泌激素、自身免疫抗体、细胞因子及趋化因子、微生物、遗传及影像学指标几大类。细胞类包括上文提到的 Treg,低基础 Treg 水平可能增加 ICI 引起的结肠炎发生的风险,而 CD4⁺ T 细胞则恰恰相反,高基础水平反而会增加 ICI 引起的结肠炎发生的风险,但两者对于预测 irAEs 均缺乏特异度,无法将其与预测 ICI 疗效区分开。还有淋巴细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值、嗜酸性粒细胞计数、T 细胞多样性和 CD8⁺ T 细胞均与 irAEs 的发生、发展呈正相关关系。前 3 者虽然便宜、常用,但缺乏灵敏度和特异度;后两者价格昂贵,且对于 irAEs 患者个体的提示意义尚不明确,可用性有限。内分泌激素中唯一能预测和诊断 irAEs 的促甲状腺激素(TSH)和自身免疫抗体中的抗甲状腺球蛋白是与 ICI 引起的甲状腺炎呈正相关的生物标志物,且具有特异度。其他的自身免疫抗体类生物标志物还包括 GAD65 抗体、胰岛素抗原-2 抗体、锌转运体 8 抗体、胰岛素抗体和抗核抗体,前 4 者是诊断 ICI 引起的糖尿病的生物标志物,价格昂贵,可用度有限;后者与 irAEs 发展有关,但对 irAEs 患者个体缺乏特异度。

能够预测和诊断 irAEs 的细胞因子和趋化因子类的生物标志物有很多,可以独立应用作为 irAEs 生物标志物的包括 IFN- γ 、IL-6、IL-17、瘦素、可溶性 CD163 和 CRP。治疗后的 IFN- γ 低水平提示 ICI 引起的肺炎,是其特异性指标。低基础水平的 IL-6 提示 ICI 引起的结肠炎,而出现 irAEs 后的 IL-6 升高提示银屑病加重。高基础水平的 IL-17 提示结肠炎,但其检测试剂价格昂贵,且受目前临床细胞因子检测水平的限制。治疗后的瘦素低水平、可溶性 CD163 高水平及 CRP 表达上升均提示出现 irAEs 风险增加。细胞因子中 IL-8 和可溶性 CD25 同时低基础水平提示 ICI 引起的结肠炎风险增加,而 TNF- α 和 IFN- α 2 同时表达升高提示严重的 irAEs。当趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CXCL19 联用,其低基线水平提示 irAEs 风险增加;而 ICI 治疗后趋化因子 CXCL9、CXCL10、CCL5 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)均升高提示 irAEs 风险增加。将 G-CSF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、分型趋化因子、成纤维细胞生长因子-2、IFN- α 2、IL-12p70、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-2 和 IL-13 联用,进行综合评分,高基础水平评分和治疗后评分均提示出现 irAEs 风险增加。

微生物组学方面的标志物包括厚壁菌门粪杆菌

属、拟杆菌和与多胺转运系统、硫胺素、核黄素、泛酸盐合成有关的微生物代谢产物,其相关指标的基线水平上升均会增加出现 irAEs 的风险,而拟杆菌和微生物代谢产物相关指标是提示 ICI 引起的结肠炎的特异性指标。遗传学标志物包括 HLA-DR4 表型、CD177 和癌胚抗原细胞黏附因子 1(CEACAM1),HLA-DR4 与 ICI 引起的糖尿病有关,治疗后的 CD177 和 CEACAM1 升高,提示 irAEs 风险增加。最后是影像学指标胸部 CT,其评分升高与 ICI 引起的肺炎有关,具有良好的灵敏度和特异度。

3 ICI 相关生物标志物的临床应用

目前,经过 III 期临床试验验证的生物标志物仅有 TMB 和 PD-L1,虽然它们已是临床应用 ICI 的常规监测指标,但其仍有一些缺陷。在非小细胞肺癌中,帕博利珠单抗的应答率在高水平 PD-L1 表达的情况下为 45%~50%,但在无 PD-L1 表达的情况下其应答率仍有 10%~15%。并且在两个独立的 CTLA4 抗体治疗黑色素瘤患者的队列研究中发现,当 SCNAs 与 TMB 联用时,其对 ICI 疗效的预测效果优于 TMB^[50]。可见,将潜在的生物标志物最终应用于临床还有很长的路要走。

而因功能障碍的终末器官不同,目前用于监测和诊断 irAE 的常规临床实验室检测方法包括用于肾炎的血清肌酐,用于肝炎的天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和胆红素,用于心肌炎或肌炎的肌钙蛋白和肌酸激酶,用于胰腺炎的脂肪酶及用于垂体炎和甲状腺炎等内分泌疾病的肾上腺皮质营养激素、皮质醇、促黄体生成激素、促卵泡激素、胰岛素样生长因子 1、生长激素、TSH 和游离甲状腺素等。但是,它们都无法为有关毒性的病理学、生理学机制提供有意义的见解或预测价值。且癌症患者治疗中常发生的肝肾功能障碍并不是 ICI 诱导的宿主免疫增强所特有的。目前,虽然将这些常规的临床实验室检测指标作为一般推荐,但实际上支持这些参数的最佳筛查频率的证据也是缺乏的,而 irAEs 的其他生物标志物还处于早期探索阶段。

4 总结与展望

目前,ICI 治疗已被写入各种复发性恶性肿瘤和中晚期癌症的临床应用指南中,甚至能够跻身于 I 级推荐。但由于在我国,一些 ICI 尚未获得肿瘤治疗的适应证,且相关诊断试剂获批较晚,目前仍缺乏基于我国人群的相关研究及循证医学证据。虽然已有研究表明^[50] ICI 确实对肿瘤有效且能延长患者的总生存期,但其具体机制尚未完全阐明,对其相关生物标志物的研究也处于早期探索阶段。随着检测技术的

快速发展、相关医学技术的突飞猛进,相信在不久的将来,ICIs 的作用机制将会进一步明确,其相关生物标志物的研究会进一步发展,早日应用到临床以指导癌症患者用药,延长患者生存期,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] ABRIL-RODRIGUEZ G, RIBAS A. SnapShot: immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Cell, 2017, 31(6): 841-848.
- [2] 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.
- [3] SCHOENFELD A J, HELLMANN M D. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Cell, 2020, 37(4): 443-455.
- [4] NAIDOO J, PAGE D B, LI B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. Ann Oncol, 2015, 26(12): 2375-2391.
- [5] LARKIN J, HODI F S, WOLCHOK J D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13): 1270-1271.
- [6] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95.
- [7] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 Therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7): 709-717.
- [8] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(2): 173-182.
- [9] MARIN-ACEVEDO J A, CHIRILA R M, DRONCA R S. Immune checkpoint inhibitor toxicities[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(7): 1321-1329.
- [10] BUCHBINDER E I, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: similarities, differences, and implications of their Inhibition[J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(1): 98-106.
- [11] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711-723.
- [12] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [13] COLLINS A V, BRODIE D W, Gilbert R J, et al. The interaction properties of costimulatory molecules revisited [J]. Immunity, 2002, 17(2): 201-210.
- [14] TAKAHASHI T, TAGAMI T, YAMAZAKI S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+) CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4[J]. J Exp Med, 2000, 192(2): 303-310.
- [15] QURESHI O S, ZHENG Y, NAKAMURA K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 [J]. Science, 2011, 332(6029): 600-603.
- [16] ROWSHANRAVAN B, HALLIDAY N, SANSOM D M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy [J]. Blood, 2018, 131(1): 58-67.
- [17] DONG H, STROME S E, SALOMAO D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. Nat Med, 2002, 8(8): 793-800.
- [18] BOUSSIOTIS V A. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [19] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704.
- [20] OHAEBGULAM K C, 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.
- [21] CURIEL T J, WEI S, DONG H, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity[J]. Nat Med, 2003, 9(5): 562-567.
- [22] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(328): 324-328.
- [23] PRESTIPINO A, EMHARDT A J, AUMANN K, et al. Oncogenic JAK2(V617F) causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(429): 7729.
- [24] SUN L L, YANG R Y, LI C W, et al. Inhibition of ATR downregulates PD-L1 and sensitizes tumor cells to T cell-mediated killing[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(7): 1307-1316.
- [25] KATAOKA K, SHIRAISHI Y, TAKEDA Y, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers[J]. Nature, 2016, 534(7607): 402-406.
- [26] DENG S, HU Q, ZHANG H, et al. HDAC3 inhibition up-regulates PD-L1 expression in B-Cell lymphomas and aug-

- ments the efficacy of anti-PD-L1 therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(5):900-908.
- [27] THEODORAKI M N, YERNENI S S, HOFFMANN T K, et al. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4):896-905.
- [28] TU X, QIN B, ZHANG Y, et al. PD-L1 (B7-H1) competes with the RNA exosome to regulate the DNA damage response and can be targeted to sensitize to radiation or chemotherapy[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(6):1215-1226.
- [29] CHA J H, CHAN L C, LI C W, et al. Mechanisms controlling PD-L1 expression in cancer[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(3):359-370.
- [30] LIN H, WEI S, HURT E M, et al. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2):805-815.
- [31] TANG H, LIANG Y, ANDERS R A, et al. PD-L1 on host cells is essential for PD-L1 blockade-mediated tumor regression[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2):580-588.
- [32] JENKINS R W, BARBIE D A, FLAHERTY K T. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(1):9-16.
- [33] OTT P A, HODI F S, BUCHBINDER E I. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data[J]. *Front Oncol*, 2015, 5:202.
- [34] ROONEY M S, SHUKLA S A, WU C J, et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2):48-61.
- [35] GUBIN M M, ZHANG X, SCHUSTER H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):577-581.
- [36] SUCKER A, ZHAO F, REAL B, et al. Genetic evolution of T-cell resistance in the course of melanoma progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6593-6604.
- [37] PENG W, CHEN J Q, LIU C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2):202-216.
- [38] SPRANGER S, BAO R, GAJEWSKI T F. Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2015, 523(7559):231-235.
- [39] LIU C, PENG W, XU C, et al. BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(2):393-403.
- [40] 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):311-319.
- [41] JOHNSON D B, BALKO J M, Compton M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med* 2016, 375(18):1749-1755.
- [42] BYRNE E H, FISHER D E. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade[J]. *Cancer*, 2017, 123(S11):2143-2153.
- [43] IWAMA S, D E REMIGIS A, CALLAHAN M K, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(230):230-245.
- [44] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1345-1356.
- [45] MIAO D, MARGOLIS CA, GAO W, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Science*, 2018, 359(6377):801-806.
- [46] SKOULIDIS F, GOLDBERG M E, GREENAWALT D M, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7):822-835.
- [47] CANCER GENOME ATLAS N. Genomic classification of cutaneous melanoma[J]. *Cell*, 2015, 161(7):1681-1696.
- [48] RIAZ N, HAVEL J J, KENDALL S M, et al. Recurrent SERPINB3 and SERPINB4 mutations in patients who respond to anti-CTLA4 immunotherapy[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(11):1327-1329.
- [49] ARCE VARGAS F, FURNESS AJS, LITCHFIELD K, et al. Fc effector function contributes to the activity of human Anti-CTLA-4 antibodies[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4):649-663.
- [50] DAVOLI T, UNO H, WOOTEN E C, et al. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy[J]. *Science*, 2017, 355(6322):8399.

(收稿日期:2021-05-09 修回日期:2021-05-25)