

综述

程序性死亡蛋白 1/ 程序性死亡配体 1 抑制剂在晚期胃癌治疗中的应用

李夏伊, 郑磊贞

上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科, 上海 200092

【摘要】 在肿瘤微环境中, 程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 与程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的结合可促进肿瘤细胞的免疫逃逸; 而 PD-1/PD-L1 抑制剂的应用可重塑机体免疫功能, 从而有效识别并杀伤肿瘤细胞。近年来, PD-1/PD-L1 抑制剂已在多种肿瘤的治疗中展现出可观的临床效应, PD-1 抑制剂纳武单抗、派姆单抗已获美国食品药品监督管理局批准用于不可切除/转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌等肿瘤的临床治疗。而 PD-1/PD-L1 抑制剂用于晚期胃癌治疗的临床研究也越来越多, 其中多数研究的总生存期和客观缓解率等结果均显示其具有一定效果。该文就 PD-1/PD-L1 信号通路, PD-L1 表达与胃癌分型、预后的关系, 以及 PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期胃癌治疗中的最新临床研究进展展开综述。

【关键词】 胃癌; 程序性死亡蛋白 1; 程序性死亡配体 1; 免疫治疗

【DOI】 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.022 **【中图分类号】** R735.2 **【文献标志码】** A

Application of programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1 blockade in advanced gastric cancer treatment

Li Xia-yi, ZHENG Lei-zhen

Department of Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

【Abstract】 In the tumor microenvironment, the interaction of programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) can promote the immune escape of tumor cells. The application of PD-1/PD-L1 blockade can restore host immune function to efficiently identify and kill tumor cells. In recent years, PD-1/PD-L1 blockade has shown remarkable clinical effects in a variety of tumors and U.S. Food and Drug Administration has approved nivolumab and pembrolizumab for the treatment of unresectable/metastatic melanoma, non-small cell lung cancer and etc. Hence, a growing number of clinical trials on PD-1/PD-L1 blockade for advanced gastric cancer have been carried out, and the overall survival and objective response rate of most trials are promising. This paper reviewed PD-1/PD-L1 signaling pathway, the relationship between the expression of PD-L1 and the classification and prognosis of gastric cancer, and the clinical results of PD-1/PD-L1 blockade in advanced gastric cancer.

【Key words】 gastric cancer; programmed cell death protein 1 (PD-1); programmed death-ligand 1 (PD-L1); immunotherapy

全球范围内, 胃癌年新发病例数近 100 万, 居恶性肿瘤的第 5 位。胃癌发病率具有地区差异, 超过 70% 的病例位于发展中国家, 东亚、东南亚是胃癌发病率最高的地区^[1]。现阶段, 铂类联合氟尿嘧啶的化学治疗 (简称化疗) 方案已成为晚期胃癌的一线治疗方案; 虽然按一线标准方案治疗的患者生存期较最佳支持治疗 (best supportive care, BSC) 患者有所延长, 但其中位生存期 (overall survival, OS) 仍仅有 10 ~ 12 个月^[2]。基于一项由 24 个国家的 122 个医疗中心共同参与的 III 期开放随机对照试验 (ToGA 临床试验) 的数据, 曲妥珠单抗 (trastuzumab)

被加入人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阳性胃癌患者的一线治疗方案中; 此项试验中, trastuzumab 的加入使 HER2 阳性胃癌患者的中位 OS 达到 16 个月^[3]。然而, 对于那些 HER2 阴性的胃癌患者, 仍没有标准的一线靶向治疗方案。2014 年, 靶向血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的药物雷莫芦单抗 (ramucirumab) 被批准用于一线标准方案治疗失败的晚期胃癌患者。这一靶向药物的应用延长了胃癌患者的 OS, 但胃癌患者总的 5 年生存率仍仅有 20% ~ 30%^[4]。

【基金项目】 上海市卫生和计划生育委员会项目 (201540271); 上海交通大学医学院附属新华医院院级课题 (15LC05) (Program of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201540271; Foundation of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 15LC05)。

【作者简介】 李夏伊 (1993—), 女, 硕士生; 电子信箱: lixiayi0724@163.com。

【通信作者】 郑磊贞, 电子信箱: zhengleizhen2006@126.com。



因此,寻求新的、更加有效的治疗方案成为胃癌研究的热点。随着靶向程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 及程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的治疗策略在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌等肿瘤中展现出较好的临床疗效^[5-7],将 PD-1/PD-L1 抑制剂应用于胃癌的临床研究也越来越多;部分研究结果显示 PD-1/PD-L1 抑制剂应用于晚期胃癌患者有着可观的有效性和安全性,这为改善胃癌预后带来了新的希望。

1 PD-1/PD-L1 结构与功能

1.1 PD-1

PD-1 又称 CD279,由 Ishida 等^[8]首次从凋亡的小鼠 T 细胞中发现。*PD-1* 基因位于人染色体 2q37,蛋白由 288 个氨基酸残基构成,相对分子质量约为 55 000,属 CD28 家族成员,是免疫球蛋白超家族的一员^[9]。

PD-1 是一种免疫抑制性受体,主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞 (natural killer, NK)、自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cell, NKT) 上^[10]。PD-1 由胞外区、跨膜区、胞内区 3 个区域组成,其胞外区由免疫球蛋白可变区样 (Ig variable-like, IgV-like) 结构域组成,可与相应配体结合;胞内区存在 2 个酪氨酸残基,即免疫受体酪氨酸抑制基序 (immune tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) 和免疫受体酪氨酸转换基序 (immune receptor inhibitory tyrosine-based switch motif, ITSM)^[9],其中 ITSM 的激活与 PD-1 的免疫抑制功能密切相关^[11]。

1.2 PD-L1

PD-L1 和 PD-L2 是 PD-1 的 2 个配体,两者有 37% 的同源序列^[12]。PD-L1 又称 CD274 或 B7-H1,PD-L2 又称 CD273 或 B7-DC,两者基因位于人染色体 9p24,蛋白均属于 I 型跨膜蛋白,由胞外区、跨膜区、胞内区组成^[9]。

尽管 PD-L1 与 PD-L2 的编码基因和蛋白结构相似,但两者具有不同的特点。PD-L1 表达广泛,不仅可表达于 B 细胞、T 细胞、单核细胞、DC、巨噬细胞等免疫细胞表面,也可表达于心、肺、肝等组织细胞表面;PD-L1 的广泛表达提示其与自身免疫耐受有关,可保护外周组织免受炎症和自身免疫反应的伤害。而 PD-L2 则限制性表达于抗原提呈细胞 (如巨噬细胞、DC)^[13]。免疫抑制主要由 PD-L1 与 PD-1 结合发挥作用^[14]。

PD-L1 的表达受多种细胞因子的调控,辅助 T 细胞分泌的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α) 以及肿瘤基质细胞分泌的 VEGF 等均可诱导 PD-L1 的表达^[15]。

1.3 PD-1/PD-L1 信号通路

T 细胞介导的免疫反应在肿瘤免疫中发挥着重要作用。初始 T 细胞的激活需要双信号通路的介导,第一信号来自抗原肽、主要组织相容性复合体、T 细胞受体三元复合体 (peptide, major histocompatibility complex, T cell receptor, pMHC-TCR) 的形成所传递的抗原识别信号,第二信号来自 B7 与 CD28 的相互作用所传递的共刺激信号^[16]。与 CD28 传递的激活信号不同,PD-1 与 PD-L1 的结合使 PD-1 胞内区 ITSM 发生磷酸化,通过招募蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2,使下游的 CD3 ζ 、ZAP-70、PKC- θ 等分子去磷酸化,从而抑制 T 细胞的活化^[17]。PD-1/PD-L1 信号通路可通过以下多种途径使肿瘤细胞逃脱机体免疫监视。

1.3.1 PD-1/PD-L1 通路抑制 T 细胞增殖 PD-1 可通过抑制 mTOR-AKT 信号通路,进而调控周期素依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase2, Cdk2) 的活化,抑制周期素 E 蛋白表达,使 T 细胞生长停留在 G1 期。PD-1 也可通过抑制 Ras-MEK-ERK 信号通路,阻断细胞周期,从而抑制 T 细胞增殖^[18]。

1.3.2 PD-1/PD-L1 通路与免疫抑制 研究发现,PD-1/PD-L1 通路激活后,可通过 mTOR、AKT、S6 和 ERK2 的去磷酸化以及上调同源性磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homologue, PTEN) 表达,诱导初始 CD4⁺ T 细胞向调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 分化,并维持、增强 Treg 的功能,从而起到免疫抑制的作用^[19]。

1.3.3 PD-1/PD-L1 通路与细胞代谢 PD-1 可以通过刺激脂肪三酰甘油脂肪酶 (ATGL)、碱棕榈酰转移酶 (CPT1A) 的表达,促进脂肪酸降解及脂肪酸 β 氧化 (FAO),改变 T 细胞的代谢途径,抑制 T 细胞增殖,促进 Treg 细胞的产生^[20-21]。

1.3.4 PD-1/PD-L1 通路促进上皮间质转化 Cao 等^[22]的研究表明,PD-L1 的表达可降低肿瘤细胞上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达,促进肿瘤细胞的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而增强肿瘤侵袭、转移的能力。

1.3.5 PD-1/PD-L1 通路与效应 T 细胞 PD-1/PD-L1 信号通路可上调 Fas 配体 (FasL) 在肿瘤细胞上的表达,FasL 与效应 T 细胞上的 Fas 结合后可激活效应 T 细胞内的 caspase 家族、灭活抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族,从而诱导效应 T 细胞凋亡^[23]。PD-1/PD-L1 通路亦可使效应 T 细胞失去细胞增殖能力、分泌细胞因子能力和细胞毒能力,从而变

为功能耗竭型 T 细胞^[24]。有研究^[25]显示效应 T 细胞的功能耗竭与 PD-L1 的表达有关。

2 PD-L1 表达与胃癌分型、预后

2.1 胃癌分型

胃癌最常见的组织学分型是胃腺癌。目前对胃腺癌的分型包括 Lauren 分型及 WHO 分型, Lauren 分型将胃腺癌分为肠型和弥漫型^[26], WHO 分型将胃腺癌分为管状腺癌、乳头状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌。这些分型对于胃癌治疗策略的制定是必不可少,但其对预后判断、疗效预测以及个体化治疗缺乏有效的指导意义,临床实用价值不高。因此,优化胃癌分型以更好地指导临床治疗具有重要意义。

随着高通量测序技术的发展,涵盖全基因组测序、DNA 甲基化分析、体细胞拷贝数分析、mRNA 测序等的综合基因组分析使胃癌的基因异质性得以显现^[27]。2014 年,癌症基因组图谱计划的研究者们将胃癌分为 4 个亚型,即 EB 病毒感染型 (Epstein-Barr virus infection, EBV+)、微卫星不稳定型 (microsatellite instability, MSI)、染色体不稳定型 (chromosomally unstable, CIN)、基因组稳定型 (genomically stable, GS)^[28]。

2.2 PD-L1 表达与胃癌分子分型

研究^[29]表明 PD-L1 的表达与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的客观缓解率有关。因此,在使用相应治疗时,应筛选出 PD-L1 高表达的患者以期得到更好的临床疗效。Ma 等^[30]的研究数据显示,相较于 EB 病毒阴性 (EBV-)、微卫星稳定型 (microsatellite stability, MSS) 的胃癌患者,PD-L1 主要表达于 EBV+、MSI 患者 (EBV-/MSS 11/21, 52%; EBV+ 7/7, 100%; MSI 14/16, 87%; $P=0.013$)。Gu 等^[31]的研究也同样表明 PD-L1 主要表达于 EBV+ 和 MSI 胃癌患者 (EBV+ 94/171, EBV- 223/1 136, $P<0.000 1$; MSI 36/61, MSS 176/876, $P=0.000 1$)。上述结果提示,EBV+、MSI 胃癌患者可能是 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的重要候选者。

胃癌的分子分型以及 PD-L1 表达的检测有利于筛选出对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗敏感的患者,对指导个体化免疫治疗、进一步延长胃癌患者 OS 以及改善胃癌预后具有重要的意义。

2.3 PD-L1 表达与胃癌预后

研究^[32]显示 PD-L1 在多种实体瘤中均有过表达,且

与预后不良有关。而对于胃癌患者,PD-L1 的表达与预后的关系仍存在较大争议。一些研究^[33-34]认为,PD-L1 高表达与胃癌患者预后良好有关;相反,另一些研究^[31, 35-36]则得出了完全不同的结论,即 PD-L1 高表达提示预后不良;而 Kawazoe 等^[37]的研究结果提示,PD-L1 的表达不能作为判断胃癌患者预后的指标。

造成上述结果差异的主要原因包括不同研究对 PD-L1 表达阳性的界定标准不同,检测 PD-L1 表达所用的抗体不同以及研究所用标本类型的不同^[38]。此外, Lin 等^[39]研究显示亚裔与非亚裔胃癌患者免疫特征存在差异,这种差异也使得针对不同人种的研究得出不同的结论。因此,规范界定标准,统一抗体、标本类型的大样本研究分析将有助于我们得出更准确、更可信的结论;与此同时,我们也应关注不同人种的免疫特征差异,从而更精确地指导临床治疗。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗胃癌的临床研究

3.1 PD-1 抑制剂

3.1.1 纳武单抗 纳武单抗 (nivolumab) 是针对 PD-1 受体的完全人源性 IgG4 单克隆抗体,通过与 PD-1 结合,阻断其与 PD-L1 的相互作用,从而阻断 PD-1/PD-L1 通路,逆转肿瘤免疫微环境,恢复 T 细胞介导的抗肿瘤活性^[40]。Nivolumab 现已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于不可切除 / 转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌的治疗,而 nivolumab 用于胃癌患者的临床试验多在进行中,多项 I、II 期试验已显示出 nivolumab 用于胃癌患者治疗的有效性和安全性。

Kang 等^[41]关于 nivolumab 用于晚期胃癌 / 胃食管交界癌患者标准化疗方案失败后补救治疗的一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究 (临床试验注册号为 NCT02267343),共入组 493 人,以 2:1 的比例随机分为试验组 ($n=330$)、对照组 ($n=163$)。试验组 nivolumab 的给药方案为 3 mg/kg,每 2 周重复;对照组给予安慰剂,治疗直到疾病进展或出现不可接受的不良反应,主要终点是 OS。截至 2016 年 8 月,试验组中位 OS 为 5.26 个月,对照组为 4.14 个月 ($HR=0.63$, 95% CI 0.51 ~ 0.78, $P<0.000 1$);试验组、对照组的 12 个月生存率分别为 26.2% 和 10.9%。试验组客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 11.2% (95% CI 7.7% ~ 15.6%),对照组 ORR 为 0% (95% CI 0% ~ 2.8%) ($P<0.000 1$);试验组、对照组中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 分别为 1.61 个月和 1.45 个月 ($HR=0.60$, 95% CI 0.49 ~ 0.75, $P<0.000 1$);试验组、对照组三级及以上治

疗相关不良反应 (treatment-related adverse events, TRAEs) 的发生率分别为 10% 和 4%。治疗相关死亡在试验组、对照组中分别为 5 人 (2%) 和 2 人 (1%)。该试验数据显示, 相比于对照组, 接受 nivolumab 治疗的患者 OS、ORR、PFS 均有明显改善, nivolumab 作为晚期胃癌/胃食管交界癌患者标准化疗方案失败后的补救治疗是有效的。

2017 年美国临床肿瘤协会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会上报道了 CheckMate 032 研究^[42]的一份长期随访数据。CheckMate 032 试验以研究 nivolumab 单药或联合依匹单抗 (ipilimumab) 治疗晚期胃癌/食管癌/胃食管交界癌的有效性和安全性为目的。该试验分为 3 个剂量组: nivolumab 3 mg/kg, 每 2 周给药 1 次 (N3 组); nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg, 每 3 周给药 1 次 (N1+I3 组); nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg, 每 3 周给药 1 次 (N3+I1 组)。此次试验共入组 160 人, N3 组 59 人, N1+I3 组 49 人, N3+I1 组 52 人。主要终点为 ORR, 次要终点为缓解持续时间 (duration of response, DOR)、OS、PFS、安全性。N3 组、N1+I3 组、N3+I1 组的 ORR 分别为 12%、24%、8%, 中位 OS 分别为 6.2、6.9、4.8 个月; N3 组、N1+I3 组的中位 DOR 分别为 7.1、7.9 个月, N3+I1 组的中位 DOR 未提及。3 级及以上 TRAEs 主要包括腹泻、谷草转氨酶/谷丙转氨酶水平升高。该项研究提示, nivolumab 单药或联合 ipilimumab 治疗在既往接受过治疗的胃癌/食管癌/胃食管交界癌患者中耐受性良好, 且有较好的抗肿瘤活性。

3.1.2 派姆单抗 派姆单抗 (pembrolizumab) 是人源性的 IgG4 单克隆抗体, 通过与 PD-1 结合抑制 PD-1/PD-L1 通路。Pembrolizumab 已被 FDA 批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、经典霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、任何高频微卫星不稳定型 (high-frequency microsatellite instability, MSI-H) 肿瘤患者的治疗。2017 年 9 月, FDA 基于一项 II 期、开放、多中心、多队列的临床试验 (KEYNOTE 059, 临床试验注册号为 NCT02335411), 批准 pembrolizumab 用于 PD-L1 阳性、局部复发的晚期/转移性胃癌/胃食管交界癌患者^[43]。

KEYNOTE-059 队列 1 试验^[44]共入组 259 名已接受 2 种及以上化疗方案的胃癌/胃食管交界癌患者。Pembrolizumab 的给药方案为 200 mg/次, 每 3 周给药 1 次, 治疗终点为 24 个月, 或出现疾病进展、不可接受的不良反应。截至 2017 年 4 月 21 日, 总 ORR 为 12% (95% CI 8% ~ 17%), PD-L1 阳性患者 ORR 为 16% (95% CI 11% ~ 23%), 而在 PD-L1 阴性患者中, ORR

为 6% (95% CI 2% ~ 12%)。入组患者中, 43 名患者 (16.6%) 发生 3 级及以上 TRAEs, 2 名患者因治疗相关肝功能异常、胆管狭窄而中止试验, 2 名患者因治疗相关急性肾损伤、胸腔积液死亡。基于上述结果, pembrolizumab 现已被 FDA 批准为 PD-L1 阳性胃癌患者的三线治疗药物。

KEYNOTE-059 队列 3 试验^[45]旨在评估 pembrolizumab 单药作为 PD-L1 阳性晚期胃癌/胃食管交界癌患者一线治疗药物的有效性和安全性。该试验共入组 31 人, pembrolizumab 给药方案同 KEYNOTE-059 队列 1 试验, 直至疾病进展或出现不可接受的不良反应。主要终点为 ORR, 次要终点为 DOR、PFS、OS。截至 2017 年 1 月 16 日, 总 ORR 为 25.8% (95% CI 11.9% ~ 44.6%), 中位 PFS 为 3.3 个月 (95% CI 2.0 ~ 6.0), 6 个月、12 个月生存率分别为 72.9% 和 61.7%, 中位 DOR、中位 OS 均未达到。7 名患者 (22.6%) 发生 3 级及以上 TRAEs, 其中 1 名患者因治疗相关肺炎死亡。该数据提示, pembrolizumab 用于 PD-L1 阳性晚期胃癌/胃食管交界癌患者的一线治疗有着较好的临床疗效和可控的安全性。

3.2 PD-L1 抑制剂

阿维单抗 (avelumab) 是完全人源性的 IgG1 抗体, 通过与 PD-L1 结合阻断 PD-1/PD-L1 通路。关于 avelumab 应用于胃癌患者的临床研究多在进行中, 目前发布的研究结果显示 avelumab 用于胃癌患者治疗是有效的、安全的。

一项 I b 期临床试验^[46] (临床试验注册号为 NCT01772004) 以评估 avelumab 作为晚期胃癌/胃食管交界癌患者一线维持治疗或二线治疗药物的有效性和安全性为目标。截至 2015 年 11 月 23 日, 该试验共入组 151 人, 其中 89 人在一线维持治疗组, 62 人在二线治疗组。一线维持治疗组中, 8 名患者 (9.0%) 获得缓解 (2 名为完全缓解, 6 名为部分缓解), 疾病控制率为 57.3%, 中位 PFS 为 12.0 周 (95% CI 9.9 ~ 17.6); 二线治疗组中, 6 名患者 (9.7%) 部分缓解, 疾病控制率为 29.0%, 中位 PFS 为 6.0 周 (95% CI 5.7 ~ 6.4)。接受 PD-L1 表达检测的 74 名患者中, PD-L1 阳性患者 ORR 在 2 组中均高于 PD-L1 阴性患者。治疗过程中, 89 名患者 (58.9%) 发生 TRAEs, 常见不良反应包括乏力、输液相关反应, 15 名患者 (9.9%) 发生 3 级及以上 TRAEs, 其中 1 名患者因治疗相关肝衰竭/自身免疫性肝炎死亡。

另一项 I b 期临床试验^[47] (临床试验注册号为 NCT01943461) 同样旨在评估 avelumab 单药治疗晚期胃癌/胃食管癌患者的有效性和安全性。截至 2015 年 5 月 11 日, 该试验共入组 20 名患者, 3 名患者部分缓解, 疾

病控制率为 65.0%。在 PD-L1 表达阳性的 6 名患者中, ORR 为 50.0%, 中位 PFS 为 12.3 周 (95% CI 3.1 ~ ne, ne 表示无法估量), 12 周无进展生存率为 66.7% (95% CI 19.5% ~ 90.4%)。而 PD-L1 表达阴性患者中, ORR 为 0%, 中位 PFS 为 11.1 周 (95% CI 6.0 ~ 12.1), 12 周无进展生存率为 32.1% (95% CI 10.2 ~ 56.9)。治疗过程中, 1 名患者发生 3 级 TRAEs (谷丙转氨酶升高), 无治疗相关死亡。

上述 2 项研究表明, avelumab 作为单药治疗晚期胃癌/胃食管交界癌有一定的安全性和有效性, 且提示 PD-L1 表达阳性患者对 avelumab 治疗的反应性更高。另 2 项 avelumab 用于晚期胃癌患者的 III 期临床试验 (临床试验注册号为 NCT02625623、NCT02625610) 已开展^[48-49]。

4 总结与展望

近年来, 肿瘤免疫治疗的研究取得了快速发展, 已成为国际上肿瘤治疗的研究热点。其中, 免疫检查点被认为是目前最有前景的治疗靶点之一。免疫检查点可促进肿瘤细胞的免疫逃逸, 从而促进肿瘤发生发展, 通过单克隆抗体阻断免疫检查点可重塑机体免疫功能, 从而杀伤肿瘤细

胞。目前的研究数据表明, PD-1/PD-L1 抑制剂应用于胃癌患者是有效的、安全的。虽然这一治疗的临床疗效令人鼓舞, 但 ORR 并未达到期望值。因此继续寻找可靠的生物标志物以评估患者对 PD-1/PD-L1 抑制剂的反应性, 筛选出对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗敏感的患者, 对提高这一治疗策略的有效率具有积极的临床意义。同样重要的是深入探索不同个体对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗反应各不相同的分子、基因机制, 从而为评估不同个体的治疗反应性制定出统一的标准。上述策略有利于实现个体化精准治疗, 从而使胃癌患者得到更大的生存获益。在 PD-1/PD-L1 抑制剂单药用于胃癌治疗并获得较好临床疗效的同时, 多项临床研究正将 PD-1/PD-L1 抑制剂与放射治疗、化学治疗、靶向治疗以及其他免疫检查点抑制剂联合应用, 以期获得更好的临床疗效。这种联合应用在带来更好临床疗效的同时, 也可能带来更严重的不良反应。因此, 应熟知各种治疗方法的治疗范围、主要作用机制、可能的不良反应, 不断优化联合治疗策略, 在追求临床疗效的同时更应关注治疗的安全性。此外, 肿瘤细胞还可通过不断进化克服免疫检查点的阻断, 因此探寻肿瘤免疫耐受的机制并克服这种免疫耐受对免疫检查点抑制剂的临床应用具有重要意义。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012[J]. Gut, 2015, 64(12): 1881-1888.
- [2] Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8: CD004064.
- [3] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
- [4] Yazici O, Sendur MA, Ozdemir N, et al. Targeted therapies in gastric cancer and future perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2): 471-489.
- [5] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [6] Ramos-Esquivel A, Van Der Laet A, Rojas-Vigott R, et al. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. ESMO Open, 2017, 2(3): e000236.
- [7] Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)[J]. Lancet, 2017, 390(10105): 1853-1862.
- [8] 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(11): 3887-3895.
- [9] 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.
- [10] Ceeraz S, Nowak EC, Noelle RJ. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease[J]. Trends Immunol, 2013, 34(11): 556-563.
- [11] 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(2): 945-954.
- [12] 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(3): 261-268.
- [13] Chakravarti N, Prieto VG. Predictive factors of activity of anti-programmed death-1/programmed death ligand-1 drugs: immunohistochemistry analysis[J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(6): 743-751.
- [14] Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1[J]. Int Immunol, 2010, 22(8): 651-660.
- [15] Spranger S, Spaepen RM, Zha Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T_{regs} in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8⁺ T cells[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(200): 200ra116.
- [16] Saito T, Yokosuka T, Hashimoto-Tane A. Dynamic regulation of T cell activation and co-stimulation through TCR-microclusters[J]. FEBS Lett, 2010, 584(24): 4865-4871.
- [17] Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2[J]. J Exp Med, 2012, 209(6): 1201-1217.
- [18] 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.
- [19] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. J Exp Med, 2009, 206(13): 3015-3029.
- [20] Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets[J]. J Immunol, 2011, 186(6): 3299-3303.
- [21] Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6692.
- [22] Cao Y, Zhang L, Kamimura Y, et al. B7-H1 overexpression regulates epithelial-mesenchymal transition and accelerates carcinogenesis in skin[J]. Cancer Res, 2011, 71(4): 1235-1243.



- [23] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 793-800.
- [24] Lee J, Ahn E, Kissick HT, et al. Reinvigorating exhausted T cells by blockade of the PD-1 pathway[J]. *For Immunopathol Dis Therap*, 2015, 6(1-2): 7-17.
- [25] Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 6900-6912.
- [26] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64: 31-49.
- [27] Wang K, Yuen ST, Xu J, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 573-582.
- [28] Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209.
- [29] Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-L1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19): 5064-5074.
- [30] Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(11): 1496-1506.
- [31] Gu L, Chen M, Guo D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182692.
- [32] Jin Y, Zhao J, Shi X, et al. Prognostic value of programmed death ligand 1 in patients with solid tumors: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(Suppl 1): C38-C43.
- [33] Kim JW, Nam KH, Ahn SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 42-52.
- [34] Böger C, Behrens HM, Mathiak M, et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24269-24283.
- [35] Liu YX, Wang XS, Wang YF, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression in patients with gastric cancer in East Asia: a meta-analysis[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 2649-2654.
- [36] Eto S, Yoshikawa K, Nishi M, et al. Programmed cell death protein 1 expression is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 466-471.
- [37] Kawazoe A, Kuwata T, Kuboki Y, et al. Clinicopathological features of programmed death ligand 1 expression with tumor-infiltrating lymphocyte, mismatch repair, and Epstein-Barr virus status in a large cohort of gastric cancer patients[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(3): 407-415.
- [38] Zhang M, Dong Y, Liu H, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37933.
- [39] Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas[J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1721-1731.
- [40] Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity[J]. *Future Oncol*, 2015, 11(9): 1307-1326.
- [41] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471.
- [42] Jaeger D, Janjigian YY, Ott PA, et al. Nivolumab ± ipilimumab in patients (pts) with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: CheckMate 032 study[J]. *Oncol Res Treat*, 2017, 40(Suppl 3): 209.
- [43] U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer[EB/OL]. (2017-09-22) [2018-02-27]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577093.htm>.
- [44] Muro K, Fuchs CS, Jang RW, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: pembrolizumab (Pembro) monotherapy in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer in patients (pts) with PD-L1⁺ tumors and Asian subgroup analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 4S): abstr 723.
- [45] Catenacci DV, Zev W, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 3): iii153.
- [46] Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase 1b trial: analysis of safety and clinical activity[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl): abstr 4009.
- [47] Hironaka S, Shitara K, Iwasa S, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1), in Japanese patients with advanced gastric cancer: results from phase 1b trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 7): vii85.
- [48] Julien T, Maria DB, Antonio C, et al. JAVELIN Gastric 100: phase 3 trial of avelumab (anti-PD-L1 antibody) maintenance therapy vs continuation of first-line chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 2): ii81-ii82.
- [49] Eric VC, Lucjan W, Keun-Wook L, et al. JAVELIN gastric 300: phase 3 trial of avelumab (anti-PD-L1 antibody) + best supportive care (BSC) vs BSC ± chemotherapy as third-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 2): ii82.

[收稿日期] 2018-01-19

[本文编辑] 瞿麟平