

DOI: 10.13376/j.cbls/2016060

文章编号: 1004-0374(2016)04-0475-05

## PD-1/PD-L1抗体在肿瘤临床治疗中的应用

魏木兰, 王艳林, 秦 烨\*

(三峡大学医学院肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 443002)

**摘要:** PD-1 是主要表达在活化 T 细胞上的免疫抑制性受体, 与表达在肿瘤细胞表面的配体 PD-L1 结合, 通过降低 T 细胞的免疫应答, 使肿瘤免疫逃逸。靶向 PD-1/PD-L1 这一信号通路的单克隆抗体类药物的研发是当前抗肿瘤治疗领域的研究热点。目前, 已有多项临床研究提示, PD-1 及 PD-L1 抗体药物治疗肿瘤的疗效显著且不良反应较小, 有望改善部分晚期肿瘤患者的预后。

**关键词:** PD-1 抗体; PD-L1 抗体; 肿瘤临床治疗

中图分类号: R730.53; R979.1 文献标志码: A

## PD-1 and PD-L1 antibody in clinical cancer therapy

WEI Mu-Lan, WANG Yan-Lin, QIN Ye\*

(Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Medical College,  
Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract:** Programmed cell death-1(PD-1) is an immuno-inhibitory receptor mainly expressed in activated T cells. When binding to its ligand PD-L1 which is expressed on the surface of tumor cells, PD-1 could transduce a signal that inhibits T cell-mediated immune response and contributes to tumor immune evasion. Recently, the development of monoclonal antibodies targeting the pathway of PD-1/PD-L1 is the focus of antitumor treatment. And many clinical trials have shown that PD-1/PD-L1 antibodies have profound effects on antitumor treatment with low toxicity, expecting to improve the prognosis of patients with advanced tumors.

**Key words:** PD-1 antibody; PD-L1 antibody; tumor clinical therapy

数十年来, 研究者们希望从抗肿瘤免疫应答方面来治疗肿瘤, 然而, 由于肿瘤的免疫逃避和免疫抑制机制, 使得这些抗肿瘤免疫治疗方法难以成功。肿瘤细胞可通过一些免疫抑制信号通路降低肿瘤毒性 T 淋巴细胞活性, 这些免疫抑制信号通路不仅在正常机体控制过度的免疫反应, 而且也是肿瘤逃避免疫系统攻击的主要方式, 阻断这些免疫抑制信号, 如 CTLA-4、PD-1 及其配体等对于一些实体瘤的治疗有较好临床价值。最近, 一系列临床研究结果表明, PD-1/PD-L1 抗体对多种肿瘤具有较好的抗瘤活性, 本文将在此方面进行综述。

### 1 PD-1/PD-L1抗体作用机制

PD-1 与 CTLA-4 同属于免疫抑制性受体, 目前, 已证实 PD-1 的配体有 PD-L1 和 PD-L2。PD-1 与

PD-L1/PD-L2 结合后可通过免疫受体酪氨酸转化基序 ITSM 募集酪氨酸磷酸酶 SHP-2, 进而去磷酸化 TCR 信号通路上的多个关键分子, 抑制初始 T 细胞的活化和效应 T 细胞的功能, 诱导调节 T 细胞的产生及维持调节 T 细胞的抑制功能。另外, 抗原提呈细胞表面的 PD-L1 可与 T 细胞上的 CD80 结合, 抑制免疫应答<sup>[1-2]</sup>。在肿瘤局部微环境中, PD-1/PD-L1 信号通路激活可使肿瘤特异性 T 细胞免疫效应降低, 从而介导肿瘤免疫逃逸, 促进肿瘤生长<sup>[3]</sup>,

收稿日期: 2015-12-04; 修回日期: 2016-01-19

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(815-02366); 研究生创新基金项目(2015CX092)

\*通信作者: E-mail: ycqinye@163.com; Tel: 18871728845

其具体机制可能有以下几个方面：(1) 肿瘤细胞表面的 PD-L1 与肿瘤特异性 T 细胞表面的 PD-1 结合后能诱导 T 细胞耐受、凋亡和耗竭<sup>[4]</sup>；(2) 活化的 PD-1 可以通过选择性抑制 RAS/MEK/ERK 及 PI3K/AKT 信号通路，进而抑制细胞周期相关基因转录和蛋白质表达，阻碍细胞周期，由此抑制 T 细胞增殖<sup>[5]</sup>；(3) 抗原提呈细胞表面的 PD-L1 能通过下调 CD4 T 细胞中信号分子 mTOR、AKT、S6 和 ERK2 的磷酸化水平及上调 PTEN 表达，促进 CD4 T 细胞向诱导性 Treg (iTreg) 转化并维持其抑制功能，继而抑制效应性 T 细胞活性<sup>[6]</sup>。另外，Duraiswamy 等<sup>[7]</sup>的研究也发现：肿瘤微环境中的 TILs (肿瘤浸润性淋巴细胞) 的耗竭与肿瘤细胞和髓系来源的抑制性细胞 (肿瘤相关巨噬细胞、树突细胞等) 所表达的 PD-L1 密切相关。阻断 PD-1/PD-L1 信号通路，可以增强效应性 CD8 T 细胞的功能，同时抑制 Treg 细胞和髓系来源抑制细胞的功能，由此加强免疫系统的抗肿瘤效应。

PD-1 抗体和 PD-L1 抗体通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，恢复 T 细胞活性，从而发挥抗肿瘤作用。需要注意的是，PD-1 与 CTLA-4 虽然都是免疫抑制性受体，但 CTLA-4 主要在淋巴结内抗原提呈细胞诱导 T 细胞活化阶段发挥作用，而 PD-1 是在肿瘤部位 T 细胞的效应阶段发挥作用<sup>[8]</sup>。以上研究表明，PD-1/PD-L1 抗体的抗瘤活性可能优于 CTLA-4 抗体，且副作用更小。

## 2 PD-1/PD-L1 抗体种类

目前一些阻断 PD-1/PD-L1 信号通路的抗体已经在临床多种肿瘤中有所研究 (表 1)。针对不同抗原，这些抗体大体上可分为两大类：PD-1 抗体和

PD-L1 抗体。现已研发并进入临床试验的 PD-1 抗体有 Nivolumab、Pembrolizumab 和 Pidilizumab，PD-L1 抗体有 BMS-936559、MPDL3280A 和 MEDI4736。

## 3 PD-1/PD-L1 抗体在临床肿瘤中的应用

### 3.1 黑色素瘤

在有关黑色素瘤的 I 期临床试验中，Topalian 等<sup>[9]</sup>招募了 107 例晚期黑色素瘤患者，分别每隔 2 周给予 1、3 和 10 mg·kg<sup>-1</sup> Nivolumab 治疗。全部患者中位生存期为 16.8 个月，1 年生存率和 2 年生存率分别为 62% 和 43%；中位无进展生存期为 3.7 个月，1 年和 2 年中位无进展生存率分别为 36% 和 27%。总体客观缓解率为 31% (33/107 例)，7% (7/107 例) 的患者疾病稳定持续时间长达 24 周或更长。在具有客观反应的 33 例患者中，客观肿瘤消退率为 31%，中间反应持续时间为 2 年。在该试验中 Nivolumab 的最大耐受剂量没有达到，24 例患者发生 3~4 度治疗相关不良反应，没有药物治疗相关的死亡发生。Hamid 等<sup>[10]</sup>招募了 135 例晚期黑色素瘤患者，给予 Lambrolizumab 的剂量分别是 10 mg·kg<sup>-1</sup>·(2W)<sup>-1</sup>、2 mg·kg<sup>-1</sup>·(3W)<sup>-1</sup> 和 10 mg·kg<sup>-1</sup>·(3W)<sup>-1</sup>。试验中发现所有患者的明确客观缓解率为 38%，10 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组的患者客观缓解率为 52%，患者的总体平均无进展生存期长达 7 个月，77% 的患者肿瘤体积有所缩小，且截止到试验最终分析时仍有 42 例 (52%) 患者还在进行该项治疗。另外，Robert 等<sup>[11]</sup>研究表明，对于经 Ipilimumab 治疗后，疾病仍有进展且不可切除或转移性黑色素瘤患者，Lambrolizumab 也有较好的疗效。这说明黑色素瘤患者对 PD-1 抗体的治疗有着合适的耐受性和长期的安全性。

针对 Pembrolizumab 的 411 例黑色素瘤患者的

表1 PD-1/PD-L1抗体在肿瘤中的临床研究

Target	Antibody	Alias	Class	t <sub>1/2</sub> (days)	Clinic phase	Tumor type in evaluation	Ref.
PD-1	Nivolumab	Opdivo	Fully human IgG4	26.7	III	Melanoma	[16,21]
		MDX-1106	RCC				[23,29]
		BMS-936558	NSCLC				
		ONO-4538	Lymphoma				
	Lambrolizumab	Pembrolizumab	Humanized IgG4	14~22	II	Melanoma, NSCLC	[30]
		MK-3475					
	Pidizumab	CT-011	Humanized IgG1κ	9~17	II	Advanced hematologic malignancies	[24,31]
PD-L1	BMS-936559	MDX1105	Fully human IgG4	15	I	Advanced solid tumors	[32]
	MPDL3280A	RG7446	Fully human IgG1	~21	I	Urothelium carcinoma	[17,33]
	MEDI4736	---	Fully human IgG1	---	I	Advanced solid tumors NSCLC	[34]

注：“---”表示未出现报道

II 期临床试验结果表明, 未经 Ipilimumab 治疗的患者与经 Ipilimumab 治疗的患者客观缓解率分别为 40% 和 28%, 中位无进展生存期分别为 24 和 23 周; 表明 Ipilimumab 治疗和未治疗黑色素瘤患者均对 Pembrolizumab 的治疗有持久的反应, 这说明 Pembrolizumab 对所有黑色素瘤患者有一定的治疗作用<sup>[12]</sup>; 另外, 一项随后的 II 期临床试验 (NCT01704287) 结果表明: 与化疗组相比, Pembrolizumab 能明显提高患者的无进展生存期, 使客观反应更持久<sup>[13]</sup>。

在有关黑色素瘤的 III 期临床试验中, Robert 等<sup>[14]</sup> 招募了 418 例未经任何治疗无 BRAF 突变的转移性黑色素瘤患者, 分为两组, 即 Nivolumab 组 ( $n=210$ ) 和 Dacarbazine 组 ( $n=208$ ), 其中 Nivolumab 组的 1 年总体存活率 (72.9%)、中位无进展生存期 (5.1 个月)、客观缓解率 (40%) 均比 Dacarbazine 组的 1 年总体存活率 (42.1%)、中位无进展生存期 (2.2 个月)、客观缓解率 (13.9%) 高; 且前者的 3~4 度药物相关不良反应率 (11.7%) 相对后者 (17.6%) 较低。而在 405 例无法切除或转移性黑色素瘤以及 Ipilimumab 或 BRAF 抑制剂难治性晚期黑色素瘤患者的 III 期临床试验<sup>[15]</sup> 中, 有 272 例患者接受 Nivolumab 治疗, 133 例接受化疗药治疗; 两者的客观缓解率分别为 31.7% 和 10.6%, 两者 3~4 度药物相关不良反应发生率相同。这说明与化疗方案相比, Nivolumab 对晚期黑色素瘤的治疗更加安全有效。

### 3.2 肺癌

在肺癌的 I 期临床试验中, Gettinger 等<sup>[16]</sup> 招募了 129 例晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者, 每隔 2 周给予 1、3 和 10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的 Nivolumab 治疗, 全部患者的中位无进展生存期达 2.3 个月, 中位生存期达 9.9 个月, 其剂量 1、3、10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的中位生存期分别达 9.2、14.9、9.2 个月; 所有剂量 1、2、3 年的存活率分别为 42%、24%、18%, 所有剂量的总体反应率为 17%; 在 22 例具有客观反应的患者中, 持续中位反应期达 17 个月, 中位无进展期达 20.6 个月; 9 (50%) 例患者在其最后一次给药后的客观反应持续时间大于 9 个月; 鳞癌和非鳞癌患者的总体反应率、中位生存期和存活率基本相似。71% 的患者发生治疗相关不良反应, 最常见的是疲劳, 14% 的患者发生 3~4 级治疗相关不良反应。这项研究说明 Nivolumab 在晚期 NSCLC 的治疗过程中持续反应时间较长并能促进患者的生存。此外, 抗 PD-L1 抗体也被用于 NSCLC 患者的临床试验。在 Herbst 等<sup>[17]</sup> 用 MPDL3280A 治疗晚期癌症患者

的临床试验中, 有 53 例 NSCLC 患者参加, 该组患者对 MPDL3280A 治疗的客观反应率为 21%, 45% 的患者无进展生存期长达 24 周, 疗效与患者是否吸烟无关, 与 NSCLC 患者肿瘤细胞表达的 PD-L1 无关, 而与肿瘤浸润免疫细胞 PD-L1 表达有关。MEDI4736 的 I 期研究证实, 13 例 NSCLC 患者中 3 例部分缓解, 2 例接近部分缓解, 毒性可接受, 未出现 3~4 级肺炎, 说明该药具有一定的安全性<sup>[18]</sup>。

在 II 期临床试验中, 117 例难治性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者每 2 周给予 Nivolumab 3  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 17 (14.5%) 例患者具有客观反应, 平均响应时间为 3.3 个月, 平均持续反应时间 (95% CI, 8.3) 没有达到, 客观反应的 17 例患者中仍有 13 例截止到试验数据分析时仍在进行试验。117 例患者中有 30 例在治疗过程中疾病稳定, 平均持续时间为 6 个月; 20 例患者被报道有 3~4 度治疗相关不良反应, 包括疲劳、肺炎和腹泻, 表明 Nivolumab 对 NSCLC 患者的治疗价值显著且毒性小<sup>[19]</sup>。

### 3.3 肾癌

Cho 等<sup>[20]</sup> 展开的 I 期临床研究中, 有 53 例肾癌 (RCC) 患者在使用 MPDL3280A 治疗的过程中参与 MPDL3280A 药物治疗安全性和有效性的评估, RCC 全组客观缓解率为 13%, 透明细胞组客观缓解率为 13%, 32% 的患者疾病稳定持续时间达 24 周或更久, 在整个 RCC 组中 53% 的患者无进展生存期长达 24 周, 更重要的是, 尽管 PD-L1 阳性肿瘤更可能有治疗效果, 一些 PD-L1 阴性的肿瘤对 MPDL3280A 的治疗也有效果; 而在 Nivolumab 的 I 期研究中, 33 例肾癌患者的客观缓解率为 27%, 其中 1  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  和 10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组的客观缓解率分别为 24% 和 31%, 在 8 例客观缓解的患者中有 5 例患者的病情缓解持续 1 年及以上, 另有 9 (27%) 例患者的疾病稳定时间长达 24 周及以上<sup>[21]</sup>。

随后进行的 II 期研究中, 168 例酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗失败的晚期肾透明细胞癌患者被随机分为 Nivolumab 的 3 个剂量组: 0.3、2 和 10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组, 每 3 周给药一次。3 组的中位无进展生存期分别为 2.7 个月、4.0 个月和 4.2 个月, 客观反应率分别为 20%、22% 和 35%, 中位生存期分别为 18.2 个月、25.5 个月和 24.7 个月。3~4 度毒性总发生率为 11%, 而在以上 3 组中分别为 5%、17%、13%, 最常见药物相关不良反应是疲劳。免疫组化分析发现, PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性肾癌患者的中位无进展生存期、客观反应率和中位生存期是相似的<sup>[22]</sup>。



### 3.4 血液恶性肿瘤

一项关于 23 例复发性或难治性霍奇金淋巴瘤患者接受 Nivolumab 治疗的 I 期临床试验研究结果显示, 4 例患者完全缓解、16 例患者部分缓解、3 例患者保持疾病稳定; 有 86% 的患者无进展生存期长达 24 周, 11 例患者截止到最终数据分析时仍可继续进行该项试验; 12 例发生 3~4 度不良反应, 没有药物相关的 4~5 度不良反应<sup>[23]</sup>。可见, Nivolumab 在恶性霍奇金淋巴瘤的治疗中具有一定的安全性和治疗价值。而 66 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者自体干细胞移植后接受 Pidilizumab 治疗的 II 期临床试验结果显示, 72% 的患者疾病无进展长达 16 个月, 85% 的患者生存期达 16 个月, 最常见的 3~4 度不良反应是中性粒细胞减少 (19%) 和血小板减少 (8%), 没有发生明显自身免疫毒性、输液感染和治疗相关死亡, 表明弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者在自体干细胞移植后接受 PD-1 阻断剂 Pidilizumab 治疗有一定的临床价值<sup>[24]</sup>。

### 4 PD-1/PD-L1 抗体联合应用的临床研究

鉴于 PD-1/PD-L1 抗体的耐受性, PD-1/PD-L1 抗体联合治疗方案将可能在未来肿瘤免疫抑制通路治疗上起重要作用。目前, 已有多项 PD-1/PD-L1 抗体联合治疗方案在研究中, 如 PD-1 抗体联合 CTLA-4 抑制剂治疗方案、PD-1/PD-L1 抗体联合化疗等。

Wolchok 等<sup>[25]</sup>在 I 期临床试验中招募了 86 例晚期黑色素瘤患者并分为两大组, 其中一组给予 Nivolumab 和 Ipilimumab 联合治疗, 另一组只给予 Nivolumab 单一治疗。联合治疗组和单一治疗组的客观缓解率分别为 40% 和 20%, 其中联合治疗组中有 65% 的患者在治疗的过程中疾病缓解, 而单一治疗组则有 43%; 联合组中的最大剂量组 (Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg) 中有 53% 的患者病情客观缓解, 肿瘤消退达 80% 或更多, 联合治疗组中 3~4 度治疗相关不良反应与已报道的 Nivolumab 单一治疗试验中的相似并基本上可逆转。这一研究说明 Nivolumab 和 Ipilimumab 联合治疗有较好控制的安全范围, 能使大部分患者的肿瘤消除得更快更多, 与已公布的单一治疗相比似乎具有更明显的临床治疗价值。

2014 年, ASCO 年会上, Amin 等<sup>[26]</sup>提供了一项关于 Nivolumab 和 Sunitinib 或 Pazopanib 联合

治疗肾癌患者的 I 期临床研究 (NCT01472081), 两药联合应用的剂量有一个可控的安全范围, Nivolumab 和 Sunitinib 联合以及 Nivolumab 和 Pazopanib 联合的无进展生存期达 24 周的发生率分别为 78% 和 55%, 这一试验也预示着 PD-1/PD-L1 抗体与抗血管新生药物联合应用已进入了前临床和临床试验。另外, Westin 等<sup>[27]</sup>在 II 期临床试验中招募了 32 例 Rituximab 敏感性的滤泡淋巴瘤患者, 发现 Pidilizumab 联合 Rituximab 治疗具有较显著的治疗价值: 19 例病情客观缓解的患者中有 15 例完全缓解, 4 例部分缓解。

### 5 总结与展望

抑制受体 PD-1 及其信号通路传递负信号, 在调节 T 细胞活性及维持外周耐受性方面具有重要作用, 为抗癌治疗提供了新策略。阻断抑制通路的 PD-1 抗体和 PD-L1 抗体由于对多种肿瘤具有高活性、低毒性, 可使晚期肿瘤患者达到长期带瘤生存, 已应用于临床; 这些抗体可恢复肿瘤的免疫治疗, 在临床上具有重要意义。近年来, 通过联合使用各种免疫抑制通路抗体如 PD-1/PD-L1 抗体、靶点治疗及化疗等, 来研究各种可能的协同机制, 已有一些联合 PD-1/PD-L1 抗体的治疗策略走进了临床试验, 为以后的肿瘤治疗提供了新思路。另外, Muenst 等<sup>[28]</sup>研究表明, 肿瘤细胞表面 PD-L1 的表达与肿瘤患者的预后呈一定的负性关系, 但接受抗 PD-L1 单克隆抗体治疗的肿瘤患者最终预后具有明显的不均一性, 这种不均一性是否与患者前期接受的预治疗有关有待研究。PD-L1 是否可以作为生物标志物筛选抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体治疗有效的患者, 以及如何可靠地阻断该途径的信号转导, 并尽可能减少免疫相关不良反应, 均需要进一步探讨。

#### [参 考 文 献]

- [1] McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med*, 2013, 2: 662-73
- [2] 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 Exp Med*, 2012, 209: 1201-17
- [3] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 252-64
- [4] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumor microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 467-77
- [5] 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. *Sci Signal*, 2012, 5: ra46
- [6] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*, 2009, 206: 3015-29
- [7] 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. *Cancer Res*, 2013, 73: 6900-12
- [8] Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2517-9
- [9] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 1020-30
- [10] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab(anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013, 369: 134-44
- [11] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014, 384: 1109-17
- [12] Ribas A, Hodi FS, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody mk-3475 in 411 patients (PTS) with melanoma (MEL). *J Clin Oncol*, 2014, 32: 5s
- [13] Dummer R, Daud A, Puzanov L, et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med*, 2015, 13: 1-2
- [14] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med*, 2015, 372: 320-30
- [15] Weber JS, D'angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment(CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 375-84
- [16] Gettinger SN, Hom 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 Clin Oncol*, 2015, 33: 2004-12
- [17] Herbst RS, Soria JC, Kowanzetm, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, 2014, 515: 563-7
- [18] Brahmer JR, Rizvi NA, Lutzky J, et al. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 8021
- [19] Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immunecheckpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 257-65
- [20] Cho DC, Sosman JA, Sznol M, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*, 2013, 31: 4505
- [21] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2443-54
- [22] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1430-7
- [23] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2015, 372: 311-9
- [24] Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 4199-206
- [25] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013, 369: 122-33
- [26] Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*, 2014, 32: 5010
- [27] Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 69-77
- [28] Muenst S, Schaerli AR, Gao F, et al. Expression of programmed death ligand 1(PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146: 15-24
- [29] 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 Clin Oncol*, 2010, 28: 3167-75
- [30] Patnaik A, Kang SP, Tolcher AW, et al. Phase I study of MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 4286-93
- [31] Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 3044-51
- [32] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2455-65
- [33] Thomas P, Vogelzang NJ, Gregg DF, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer(UBC). *J Clin Oncol*, 2014, 32: 5011
- [34] Ibrahim R, Stewart R, Shalabi A. PD-L1 blockade for cancer treatment: MEDI4736. *Semin Oncol*, 2015, 42: 474-83