



彭柔君, 中山大学博士, 中山大学肿瘤防治中心主任医师。主持或参与国家自然科学基金和省市科研基金多项。以第一作者或通讯作者身份在*Leukemia*、*Nat Commun*、*Adv Sci*等杂志上发表研究论文多篇。主要研究方向: 肿瘤微环境和肿瘤免疫治疗。

免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的应用进展

罗卫 权琦 林达丰 徐子豪 彭柔君*

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 免疫治疗已成为肿瘤治疗的重要组成部分, 其中免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的地位举足轻重。目前临床上广泛应用的ICIs包括针对细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)的抗体和针对程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)及其配体PD-L1的抗体。这些ICIs获批用于治疗多种恶性肿瘤, 并展现出了前所未有的延长患者生存期的能力。该文回顾了CTLA-4抗体和PD-1/PD-L1抗体的作用机制、在不同肿瘤中的临床应用、耐药机制、逆转耐药的策略以及不良反应。

关键词 CTLA-4; PD-1; PD-L1; 临床应用; 耐药机制; 不良反应

Advancements in the Application of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment

LUO Wei, QUAN Qi, LIN Dafeng, XU Zihao, PENG Roujun*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract Immunotherapy has become a crucial component of cancer treatment, particularly through the use of ICIs (immune checkpoint inhibitors). Widely used ICIs in clinical practice include antibodies against CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4) and antibodies against PD-1 (programmed death receptor 1) and its ligand PD-L1. These ICIs have been approved for the treatment of various malignant tumors, showing unprecedented capabilities to extend patients' survival time. This article reviews the mechanisms of action, clinical applications in different tumors, drug resistance mechanisms, strategies for reversing resistance, and side-effects of CTLA-4 antibodies and PD-1/PD-L1 antibodies.

Keywords CTLA-4; PD-1; PD-L1; clinical application; drug resistance mechanisms; adverse events

尽管化疗和放疗仍是大多数恶性肿瘤的主要治疗方式, 但免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint

inhibitors, ICIs) 现在已成为各种恶性肿瘤治疗方案的重要组成部分。在恶性肿瘤发展的过程中, 抗肿瘤免疫处于被抑制的状态。ICIs主要的作用机制是通过解除T细胞抑制, 激活免疫系统的抗肿瘤免疫反应。ICIs也能够激活先天和适应性免疫系统的其他细胞,

收稿日期: 2023-11-13 接受日期: 2023-12-08

*通讯作者。Tel: 15217333096, E-mail: pengrj@susucc.org.cn

Received: November 13, 2023 Accepted: December 8, 2023

*Corresponding author. Tel: +86-15217333096, E-mail: pengrj@susucc.org.cn

这些细胞协同合作以组织有效的抗肿瘤免疫反应。在肿瘤内部以及外周组织和器官(如引流淋巴结和外周血)中都可以观察到ICIs驱动的免疫反应变化。外周免疫反应对于获得有利的临床结果至关重要。目前已经批准了三种针对不同分子的ICIs应用于临床。第一种是针对细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)的抗体伊匹单抗(Ipilimumab), 它首先被批准用于治疗转移性黑色素瘤。第二种是针对程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)的单抗, 它可阻断PD-1与其配体PD-L1和PD-L2的相互作用。帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、纳武单抗(Nivolumab)和西米普利单抗(Cemiplimab)是获美国FDA批准的PD-1单抗药物, 我国自主研发的特瑞普利单抗(Toripalimab)、替雷利珠单抗(Tislelizumab)、信迪利单抗(Sintilimab)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)也都获得了国家食品药品监督管理局的批准用于不同瘤种的治疗。第三种是针对PD-L1的抗体, 例如阿特珠单抗(Atezolizumab)、德瓦鲁单抗(Durvalumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)和舒格利单抗(Sugemalimab)。由于PD-1单抗和PD-L1单抗较CTLA-4单抗具有更好的临床疗效和耐受性, 因而被更加广泛地应用于临床。虽然ICIs在部分患者中取得了良好的疗效, 但大部分患者对ICIs治疗无反应。这主要是因为肿瘤对ICIs的原发性耐药和获得性耐药。尽管我们现在还并未完全搞清楚ICIs耐药的机制, 但对ICIs耐药机制的研究将能为我们找到更好的预测指标并为逆转耐药提供思路。ICIs应用过程中的另一个问题是其不良反应。ICIs作为免疫调节药物, 能显著增强免疫系统对癌症的防御能力, 同时也增加了免疫系统损伤人体正常组织的可能性。在本文中, 我们将围绕上述内容进行讨论。

1 ICIs作用机制

1.1 CTLA-4抑制剂作用机制

免疫系统的激活和抑制受到严格的控制, 免疫激活信号使免疫系统活化, 随后免疫抑制信号也随之增强。CTLA-4是一种仅表达于T细胞的抑制性受体, 能够抑制T细胞功能, 并在T细胞活化时上调^[1]。在T细胞激活的过程中, 抗原首先与初始T细胞的T细胞受体(T-cell receptor, TCR)结合提供第一信号, 随后T细胞上的CD28与抗原提呈细胞上的CD80和CD86结

合提供第二信号, 最后共刺激信号诱导TCR信号通路活化, 激活T细胞^[2]。一旦TCR信号通路被激活, 细胞内储存的CTLA-4分子就会被转移到细胞表面, 并与CD28竞争相同的配体。CTLA-4具有更强的亲和力, 能够抑制CD28提供的共刺激信号^[3]。此外, CTLA-4信号能够抑制与T细胞活动相关的转录因子, 如核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、钙调磷酸酶-活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)和激活蛋白1(activator protein-1, AP-1), 并激活泛素连接酶, 从而抑制T细胞活化^[4]。CTLA-4也表达于调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs), 调节Tregs的功能和生成, 而这些T细胞在抑制免疫反应中发挥着重要作用^[5]。在动物实验中, *Ctla-4*^{-/-}小鼠会发生广泛的T细胞异常激活和增殖, 进而发生严重的自身免疫性炎症反应^[6]。基于这些理论基础, CTLA-4被认为是具有潜力的免疫治疗靶点(图1)。

1.2 PD-1/PD-L1抑制剂作用机制

PD-1最早在1992年被鉴定为涉及调控程序性T细胞死亡的蛋白质^[7]。近年来, 对于它的表达模式、结构和功能的认识已经十分充分。虽然PD-1在大多数激活的免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞、朗格汉斯细胞、B细胞和T细胞)表面表达, 但它在耗竭T细胞上的表达上调最为显著^[8]。与CTLA-4类似, PD-1与其配体PD-L1和PD-L2的结合导致T细胞免疫应答的抑制^[9-10]。

PD-1作为共抑制信号表达于T细胞上, 与肿瘤细胞或者抗原提呈细胞表达的PD-L1相互作用可有效抑制T细胞激活, 减少细胞因子产生, 甚至诱导T细胞凋亡, 使肿瘤逃避免疫监视^[11]。PD-1/PD-L1抑制剂分别结合到PD-1或PD-L1阻断了PD-1和PD-L1之间的相互作用, 然后恢复了免疫细胞的识别和杀伤作用, 避免了肿瘤细胞的免疫逃逸(图2)。最新的研究证实, PD-1与其配体PD-L1结合后被蛋白酪氨酸激酶Lck磷酸化而激活, 随后招募酪氨酸磷酸酶Shp2介导TCR和CD28去磷酸化, 抑制T细胞相关信号^[12]。PD-1/PD-L1与PD-1/PD-L1抑制剂结合后阻断PD-1磷酸化, 使Shp2不能被有效招募, 抑制TCR和CD28去磷酸化, 最终刺激T细胞增殖和分化^[13]。

2 ICIs的临床应用

2.1 PD-1抑制剂的临床应用

目前FDA批准的PD-1单抗包括帕博利珠单

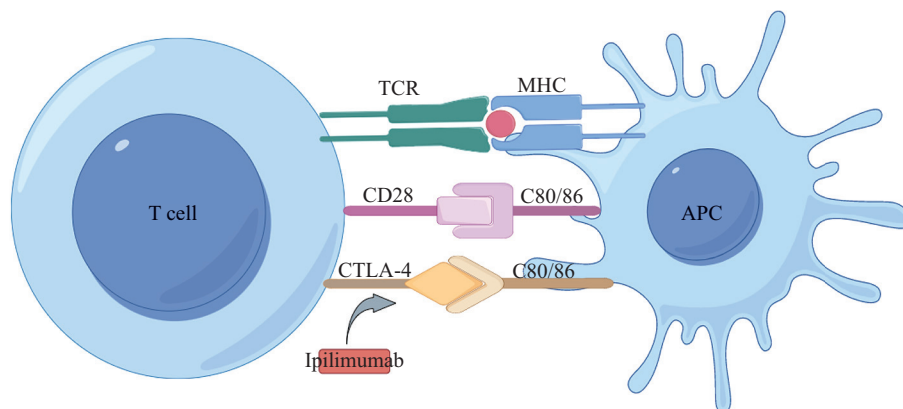


图1 CTLA-4抑制剂的作用机制
Fig.1 The mechanism of CTLA-4 inhibitor

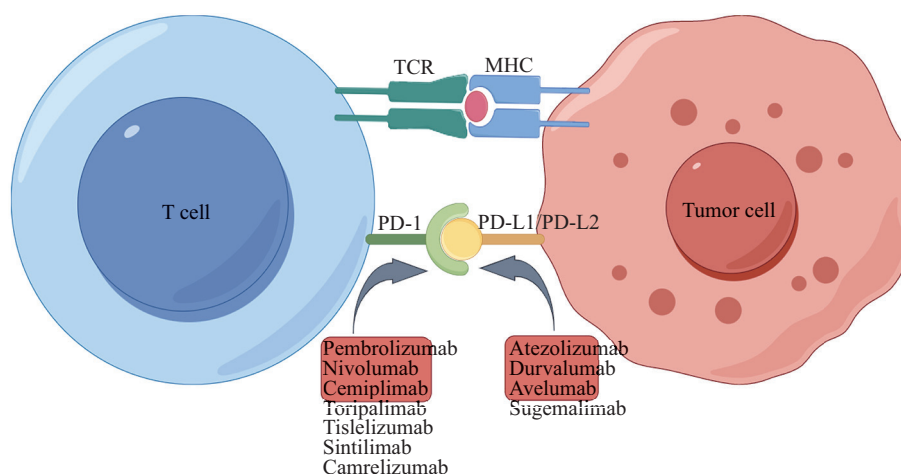


图2 PD-1/PD-L1抑制剂的作用机制
Fig.2 The mechanism of PD-1/PD-L1 inhibitors

抗、纳武单抗和西米普利单抗。帕博利珠单抗是一种人源化的IgG4单克隆抗体,首先被批准用于转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[14-15],随后又被批准用于头颈部鳞状细胞癌^[16]、晚期胃癌^[17-18]、高度微卫星不稳定的实体瘤^[19]、宫颈癌^[20-21]、尿路上皮癌^[22]、三阴性乳腺癌及具有高肿瘤突变负荷的肿瘤^[23-24]。近些年,基于KEYNOTE-158研究,FDA批准了帕博利珠单抗应用于微卫星高度不稳定或者错配修复缺陷的晚期子宫内膜癌^[25]。纳武单抗是一种全人源的IgG4单抗,于2014年被FDA批准用于治疗黑色素瘤^[26],随后在NSCLC^[27]、肾细胞癌^[28]、霍奇金淋巴瘤^[29]、头颈部鳞癌^[30]、肝细胞癌^[31]、错配修复缺陷或微卫星高度不稳定的结肠癌中先后获批使用^[32]。2022年,FDA再次批准了纳武单抗的多个适应症。基于RELATIVITY-047研究结果,纳武单抗被批准联合

LAG-3抑制剂用于治疗不可切除或远处转移的黑色
素瘤患者^[33]。基于CheckMate-816研究,纳武单抗被批准联合化疗用于早期NSCLC的新辅助治疗^[34]。基于CheckMate-648研究,纳武单抗联合化疗或伊匹单抗被批准应用于不可切除或远处转移的食管鳞状细胞癌^[35]。西米普利单抗是一种完全人源化的IgG4单抗,是2018年FDA批准的第一个用于治疗皮肤鳞状细胞癌的药物^[36]。与EGFR抑制剂和化疗相比,西米普利单抗治疗显示出了更长的总生存期和无进展生存期,且安全性良好^[37]。

2.2 PD-L1抑制剂的临床应用

阿特珠单抗、德瓦鲁单抗和阿维鲁单抗是目前FDA批准的三个PD-L1抑制剂。阿特珠单抗是一种人源化的IgG1抗PD-L1单抗,于2016年被批准用于尿路上皮癌的治疗^[38]。随后,阿特珠单抗在NSCLC^[39]、小细胞肺癌(small cell lung cancer,

SCLC)^[40]、黑色素瘤^[41]和肝细胞癌^[42]中也取得了良好的临床疗效,并获批应用于临床。值得注意的是,阿特珠单抗之前被推荐用于三阴性乳腺癌,但由于IMpassion130研究未能获得预期结果,目前已不再被推荐。德瓦鲁单抗是一种IgG1单抗,首次被FDA批准用于治疗尿路上皮性膀胱癌^[43]。一年后,该药物被批准用于III期NSCLC和广泛期SCLC^[44]。2022年,FDA根据TOPAZ-1研究批准德瓦单抗联合化疗治疗胆道癌患者^[45]。阿维鲁单抗是另一种全人源IgG1抗PD-L1单抗,于2017年获得FDA批准,成为转移性默克尔细胞癌的第一个治疗方案^[46]。阿维鲁单抗随后被批准用于治疗尿路上皮癌和肾细胞癌^[47]。

2.3 CTLA-4抑制剂的临床应用

Ipilimumab是一种人源化IgG1单克隆抗体,能抑制CTLA-4的功能。Ipilimumab于2011年首次获批并被推荐用于治疗黑色素瘤^[48]。2020年,FDA批准Ipilimumab联合Nivolumab用于成人不可切除的恶性胸膜间皮瘤以及PD-L1表达水平 $\geq 1\%$ 且不伴有EGFR/ALK基因异常的NSCLC的一线治疗^[49]。Ipilimumab还被批准与Nivolumab联合,用于治疗晚期肾细胞癌、MSI-H/dMMR转移性结直肠癌和肝细胞癌^[50]。

3 ICI的耐药机制

尽管ICIs改善了大多数恶性肿瘤的预后,但仅有少数患者能从中获益。即使在对免疫治疗反应最大的黑色素瘤患者中,仍有60%~70%的患者对PD-1单抗治疗无反应;而在治疗有效的患者中,20%~30%的患者最终会出现肿瘤复发和进展^[51]。前者被称为原发性耐药,后者被称为获得性耐药。

3.1 原发性耐药的机制

不同恶性肿瘤对ICIs的反应率差距非常大,例如有80%的霍奇金淋巴瘤患者对ICIs治疗有反应,但错配修复功能完好的结直肠癌患者则几乎均无反应^[52]。最近的癌症统计数据显示,在符合ICIs使用条件的患者中,估计只有12.5%的患者能够获益^[53]。PD-L1表达强度与肿瘤对ICIs的治疗反应存在显著的相关性,是预测免疫治疗效果最常用的指标之一^[54]。PD-L1的高表达意味着有更多的PD-L1与PD-1相互作用,PD-1/PD-L1介入抗肿瘤免疫抑制的程度越深,那么抑制PD-1/PDL1就越可能获益。相反地,PD-L1的低表达或缺失可能意味着PD-1/PD-L1配受体相互作用不是导致免疫抑制微环境的主要因素,因此抑制这

种配受体相互作用难以带来临床收益。这一推测得到了临床研究的支持。在PD-L1低表达的黑色素瘤和NSCLC患者中,PD-1单抗的有效率只有10%,而在PD-L1高表达的患者中,有效率为40%~50%^[54]。不过需要注意的是,即使是PD-L1表达阴性,也有少数的患者对PD-1单抗有治疗反应;而在PD-L1高表达的患者中,也有患者对PD-1单抗耐药^[55]。这提示了可以通过PD-L1外的其他配体来激活PD-1介导的抑制信号,此外,PD-1/PD-L1相互作用并不是唯一的能诱导免疫抑制微环境的机制。

肿瘤突变负荷广泛应用于预测免疫治疗效果,相对于肿瘤突变负荷低的患者,肿瘤突变负荷高的患者更可能从CTLA-4和PD-1/PD-L1单抗治疗中获益^[56]。高肿瘤突变负荷通常意味着肿瘤表达更多的新抗原,因此肿瘤在发展的过程中需要进化出更强的免疫逃逸机制。在这种情况下,肿瘤发展对免疫抑制信号的依赖会更强烈,因而在免疫抑制机制被解除后可能获得较好的临床疗效。因而,像前列腺癌、胰腺癌和激素受体阳性乳腺癌这些突变负荷低的肿瘤,免疫治疗的疗效通常较差^[57]。不过也有例外,例如转移性肾细胞癌和多瘤病毒阳性的默克尔细胞癌,虽然肿瘤突变负荷低,但通常对PD-1/PD-L1单抗治疗有反应^[58]。这可能是除了抗原数量外,单个抗原提供的识别信号强度也是影响免疫治疗效果的重要因素。无论如何,过少的新抗原是ICIs的原发耐药的原因之一。

ICIs抵抗的另一个原因是肿瘤免疫相关关键信号通路的异常。干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)通过提升CD8⁺细胞毒T细胞的活性,促进Th1反应,同时通过抗增殖、促进凋亡效应和诱导肿瘤细胞中主要组织相容性复合体I(major histocompatibility complex I, MHC I)的上调,启动和维持强大的抗肿瘤反应^[59]。在临床上,高水平IFN- γ 被认为与PD-1单抗治疗反应良好相关^[60]。在对CTLA-4和PD-1单抗耐药的患者中,存在JAK1/2和IFNGR1/2等基因突变,而上述基因介导了IFN- γ 信号转导,这提示IFN- γ 信号对于免疫治疗至关重要^[61]。MHC分子对于抗肿瘤免疫也具有重要作用。MEX3B(Mex-3 RNA binding family member B)基因能使肿瘤MHC I基因表达下调,免疫治疗敏感的患者中MEX3B基因表达量显著高于免疫治疗耐药的患者^[62]。研究证实,MHC I表达下调能够诱导肿瘤对CTLA-4单抗耐药,而PD-1单抗疗效的发挥则更依

赖于MHC II的表达^[62]。IFN- γ 和抗原呈递等关键信号通路相关基因突变是ICIs原发性抗药性的一个来源。

近年来,肠道微生物对肿瘤免疫治疗的影响受到很大关注^[63]。有研究显示,CTLA-4单抗的治疗反应依赖于多形杆菌属,无菌小鼠或经过抗生素处理的小鼠对CTLA-4单抗治疗无反应,而通过灌注脆弱拟杆菌可以恢复治疗反应^[64]。在PD-1单抗治疗中也观察到类似现象,尽管涉及的菌种不同^[65]。相关临床试验也证实,接受抗生素治疗可能缩短免疫治疗患者的总生存期和无进展生存期^[66]。因此,患者肠道微生物缺乏或失调可能是原发性免疫治疗耐药的重要机制。

其他的特征,例如肿瘤表观遗传学改变,也可能带来免疫治疗原发耐药。有研究显示,表观遗传调节剂治疗可以通过促进CD8⁺T细胞相关趋化因子生成,增强ICIs抗肿瘤反应^[67]。表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)重排也能导致PD-1/PD-L1单抗原发耐药^[68]。实际上不只是*EGFR*和*ALK*基因,肿瘤驱动基因都可能有这样的能力,一个可能的解释是诱导肿瘤免疫抵抗的能力是驱动基因从其他突变基因中脱颖而出的基础之一。

3.2 获得性耐药的机制

目前对ICIs获得性耐药的机制所知不多。对这一现象的一种理解是,肿瘤在免疫治疗过程中发生了进化,肿瘤中ICIs依赖的重要信号通路发生了突变。有研究对帕博利珠单抗获得性耐药的黑色素瘤患者的基线肿瘤和复发肿瘤进行全外显子测序,发现有复发的患者出现了*JAK1*和*JAK2*突变,并丧失了对IFN- γ 的反应^[69]。在这个研究中,另一名复发患者的肿瘤细胞中出现了 $\beta 2$ -微球蛋白的移码突变, $\beta 2$ -微球蛋白的缺失导致MHC I不能向细胞表面转运,最终影响CD8⁺T细胞对肿瘤细胞的识别。在肺癌患者中也有类似的报道,提示MHC I介导的抗原提呈功能缺失是获得性免疫耐药的重要机制。另一个获得性免疫耐药的机制是新抗原在免疫治疗过程中减少。在一项NSCLC研究中,研究人员通过全外显子测序检测了PD-1/PD-L1单抗或CTLA-4单抗治疗之前和复发后的肿瘤组织,证实复发肿瘤中新抗原缺失^[70]。我们从上面的例子中可以看到获得性耐药与原发性耐药在机制上可能有一些表面的联系。不过

由于引发耐药机制的原因完全不同,逆转上述过程所能带来的收益可能也是完全不同的。

4 逆转ICIs耐药的策略

由于癌症免疫治疗耐药是肿瘤微环境、宿主相关因素和肿瘤内部细胞因素相互作用的结果,因此需要全面评估患者的耐药情况和免疫状态,分析耐药原因,并针对具体的耐药机制进行个体化治疗。

4.1 化疗联合免疫治疗

化疗联合免疫治疗是提高免疫治疗临床疗效的方式之一。其理论假设是,化疗可以使肿瘤细胞相关抗原表达上调,进而促进T细胞对肿瘤的识别和浸润。CheckMate-012、IMpower130和IMpower133研究证实,相对于单独使用化疗,化疗联合免疫治疗能够显著提高治疗效果^[71-72]。这提示了化疗和免疫治疗之间具有协同作用。不过在一项NSCLC的II期临床研究中,化疗后进展的患者在二线或者三线接受化疗联合免疫治疗并未较单纯化疗获得更长的生存期。出现这一状况的原因可能是,化疗导致的骨髓抑制使肿瘤浸润T细胞的数量下降,而这诱导了免疫治疗耐药^[73]。这一现象在免疫治疗敏感的肿瘤中有可能更加明显。例如在Imvigor130研究中,PD-L1 IC评分2/3且TMB-H的尿路上皮癌患者,阿特珠单抗组的总生存期明显长于化疗组和免疫联合化疗组,而化疗组和免疫联合化疗组间则没有显著差异,这提示化疗在这个免疫敏感的人群中起到了反作用^[74]。化疗对于免疫治疗来说似乎是一把双刃剑,一方面能够诱导新抗原的表达,另一方面也能带来骨髓抑制。在这个过程中,合适的化疗剂量强度和对骨髓抑制的预防显得非常重要。

4.2 放疗联合免疫治疗

早在1953年MOLE就提出了放疗的远隔效应。2012年纪念斯隆-凯特林癌症中心报道了一例晚期黑色素瘤病例,患者在免疫治疗进展后接受了胸部转移病灶的姑息性放疗,结果放疗靶病灶和未经放疗的远处转移灶均出现缩小,这一效应被认为与抗肿瘤免疫相关^[75]。研究显示放疗能够诱导MHC I表达,进而活化T细胞,同时使抗原提呈细胞更容易吞噬放疗损伤的肿瘤细胞。放疗也能够诱导新抗原的产生^[76]。此外,放疗可以改变肿瘤微环境,尤其是改变血管生成状态,促进淋巴细胞浸润,从而提高

免疫治疗的效果^[77]。PEMBO-RT研究表明, Pembrolizumab联合放疗可以提高NSCLC患者的客观缓解率^[78]。一项回顾性研究分析了208例免疫治疗耐药的NSCLC患者, 结果显示相较于化疗和抗血管生成等治疗, 放疗联合免疫治疗具有最好的临床疗效^[79]。放疗与免疫治疗的联合为逆转免疫治疗耐药提供了思路。

4.3 联合阻断免疫抑制相关信号

基于免疫介导的耐药机制, 通过阻断共抑制受体、免疫抑制因子信号转导或干扰素持续激活信号能够提高免疫治疗效果。PD-1抑制剂与CTLA-4抑制剂具有不同的作用机制, 其联合应用具有协同作用, 是最常见的双重免疫联合治疗方案^[80]。除了CTLA-4外, LAG-3、TIM-3和TIGIT免疫检查点也受到广泛关注^[81]。TIGIT表达与T细胞浸润减少关系密切, 通过抑制TIGIT来逆转免疫耐药是很有前景的策略, 目前有关TIGIT单抗的临床试验正在进行中^[82]。在CITYSCAPE研究中, TIGIT单抗联合阿特殊单抗在PD-L1高表达的NSCLC患者中相较于阿特殊单抗单药具有更长的PFS和更高的总反应率。LAG3抗体通过结合抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)表面的MHC II样分子, 激活APCs, 并引发抗肿瘤免疫反应。在TACTI-002研究中, 对于*EFGR/ALK*突变阴性的晚期或转移性NSCLC患者, LAG3抗体联合帕博利珠单抗治疗的客观缓解率为38.6%, 在PD-L1高表达的患者中达到52.6%^[83]。因此, 有理由认为, 值得进一步研究LAG3抗体联合ICIs治疗在免疫耐药性情况下的表现。抗血管生成可促进肿瘤免疫环境中的T细胞浸润, 与ICIs联合使用时, 在临床研究中显示出比单用ICIs更好的疗效, 可进一步研究抗血管生成联合免疫治疗在免疫耐药患者中的临床疗效^[84]。由于延长IFN- γ 信号的激活导致JAK/STAT1通路介导的多个共抑制受体的配体高表达, 导致T细胞浸润减少, 并可能诱导肿瘤表观遗传和转录组改变, 具有显著的免疫抑制作用, 介导免疫耐药, 因此抑制JAK1可能逆转免疫治疗耐药^[85]。腺苷在肿瘤微环境中大量表达, 支持Tregs和髓源性抑制细胞的生长和分化, 促进肿瘤的增殖和转移^[86]。此外, 抗肿瘤治疗也会导致肿瘤细胞死亡, 伴随大量ATP的释放, 产生高浓度的腺苷, 促进免疫抑制性肿瘤微环境的形成, 进而抑制免疫活性^[87]。A2aR抑制剂仍在研究中, 解决腺苷途径有可能为克服免疫耐药性提供新希望。

其他逆转免疫治疗耐药的策略还包括: 靶向代谢途径、靶向表观遗传途径、调节肠道微生物群等。

4.4 CAR-T疗法

CAR-T疗法是一种突破性的免疫治疗方法。在CAR-T治疗过程中, 技术人员首先从患者体内分离出T细胞, 然后设计针对肿瘤抗原的嵌合抗原受体来靶向癌细胞, 最后将改造后的T细胞回输至患者体内。然而, 由于CAR-T细胞被招募进入实体肿瘤的细胞数有限, 目前的临床研究仅在血液瘤中显示出显著的优势^[88]。溶瘤病毒有可能有利于解决CAR-T不能浸润实体肿瘤微环境的问题^[89]。研究发现, 溶瘤病毒可以在杀死肿瘤细胞之前诱导CD19在细胞表面的表达, 增强CD19⁺CAR-T的细胞毒性, 并获得更好的治疗效果^[90]。重新引入能有效作用于肿瘤细胞的T细胞, 有望逆转肿瘤的免疫耐药。

4.5 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是最近研究的一个焦点。肿瘤疫苗是指以不同的形式(包括肿瘤细胞、肿瘤相关的蛋白质或多肽、表达肿瘤抗原的基因、外泌体和其他类似形式)将肿瘤抗原引入患者体内^[91], 增加体内肿瘤抗原水平, 激活先天免疫系统, 并触发细胞和体液免疫反应。

4.6 ICIs的再挑战

一项回顾性分析发现, 患者对纳武单抗治疗的耐药性程度与首次使用时的效果成正比。在随后的给药中, 使用其他PD-1/PDL1抑制剂仍显示了一定的治疗效果^[92]。然而, 仍需要进一步的研究来阐明这一现象的机制, 证明ICIs再挑战的有效性, 从而为临床策略的制定提供指导。

5 免疫相关性副反应

ICIs在大多数肿瘤的治疗中都获得了成功, 但免疫系统的过度激活可能导致免疫系统对自身组织的攻击, 导致免疫相关性副反应的发生。这些免疫相关副反应可以发生在任何组织中, 可以是较为轻微的免疫治疗相关性皮炎, 也可以是危及生命的免疫治疗相关性肺炎和心肌炎^[93]。有30%~60%的患者在接受免疫治疗后出现免疫相关性副反应, 其中10%~20%的患者会出现3~4级不良反应^[94]。相对于PD-1/PD-L1抑制剂, CTLA-4抑制剂的不良反应发生率更高。在初治的黑色素瘤患者中, 使用抗CTLA-4治疗导致27.3%的患者出现3~4级不良反应, 而使用

抗PD-1治疗这一比例则只有16.3%^[95]。在黑色素瘤患者中,联合使用CTLA-4单抗和PD-1单抗,3~4级不良反应发生概率高达55%^[95]。不同的ICIs在不同的器官组织中引发的副反应也有差异,CTLA-4单抗导致更多的垂体炎和结肠炎,而PD-1更容易导致肺炎、甲状腺炎和肾炎^[96]。这种差异可能与CTLA-4和PD-1对T细胞的抑制机制有关。CTLA-4介导的信号在T细胞激活的早期阶段发挥作用,而PD-1介导的信号在外周T细胞激活的后期阶段起作用^[97]。

当出现副反应时,通常需要根据严重程度来决定是否停止免疫治疗并进行副反应的治疗。一般3~4级的副反应需要停用免疫治疗,并给予免疫抑制剂或免疫调节剂。但在这个过程中一个有争议的问题是,使用免疫抑制剂是否会影响免疫治疗效果。目前相关的研究并未得出一致的结论,ICIs与免疫抑制剂之间的相互作用仍有待研究^[98]。关于免疫相关性副反应的另一个讨论是其是否与免疫治疗效果相关。有研究显示黑色素瘤患者中白癜风的发展与更高的客观反应率和更长的总生存期之间存在相关性,但考虑到黑色素瘤细胞和正常黑色素细胞之间有相同的抗原,因此这一相关性不具备普遍性意义^[99]。

6 总结

ICIs已成为抗肿瘤治疗的重要组成部分。在这里,我们回顾了ICIs药物机制、临床应用以及应用中所面临的挑战(如免疫耐药和免疫相关不良事件)。通过回顾既往研究,我们能了解挑战背后的基本问题以及潜在的解决路径。同时,尽管ICIs是最广泛使用的免疫疗法,但它们并不是唯一获得FDA批准的免疫疗法。例如,用于治疗晚期前列腺癌的树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗和用于治疗多种血液系统恶性肿瘤的嵌合抗原受体T细胞等其他免疫疗法也已获得FDA批准。这些疗法有可能与ICIs相互协同,这为逆转免疫耐药和增强疗效提供了思路。

参考文献 (References)

- [1] VALK E, RUDD C E, SCHNEIDER H. CTLA-4 trafficking and surface expression [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(6): 272-9.
- [2] LINSLEY P S, BRADY W, GROSMIRE L, et al. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation [J]. *J Exp Med*, 1991, 173(3): 721-30.
- [3] VALK E, LEUNG R, KANG H, et al. T cell receptor-interacting molecule acts as a chaperone to modulate surface expression of the CTLA-4 coreceptor [J]. *Immunity*, 2006, 25(5): 807-21.
- [4] CHUANG E, FISHER T S, MORGAN R W, et al. The CD28 and CTLA-4 receptors associate with the serine/threonine phosphatase PP2A [J]. *Immunity*, 2000, 13(3): 313-22.
- [5] WING K, ONISHI Y, PRIETO-MARTIN P, et al. CTLA-4 control over Foxp3⁺ regulatory T cell function [J]. *Science*, 2008, 322(5899): 271-5.
- [6] CHAMBERS C A, SULLIVAN T J, ALLISON J P. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4⁺ T cells [J]. *Immunity*, 1997, 7(6): 885-95.
- [7] 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): 3887-95.
- [8] SALMANINEJAD A, VALILOU S F, SHABGAH A G, et al. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16824-37.
- [9] FREEMAN G J, LONG A J, IWAI Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-34.
- [10] LATCHMAN Y, WOOD C R, CHERNOVA T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 261-8.
- [11] SCHUTZ F, STEFANOVIC S, MAYER L, et al. PD-1/PD-L1 pathway in breast cancer [J]. *Oncol Res Treat*, 2017, 40(5): 294-7.
- [12] XIA L, LIU Y, WANG Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S31-S41.
- [13] WANG Z, WU X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 8086-121.
- [14] RAEDLER L A. Keytruda (pembrolizumab): first PD-1 inhibitor approved for previously treated unresectable or metastatic melanoma [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2015, 8(Spec Feature): 96-100.
- [15] KANG S P, GERGICH K, LUBINIECKI G M, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1388-98.
- [16] BURTNESSE B, HARRINGTON K J, GREIL R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1915-28.
- [17] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5): e180013.
- [18] BANG Y J, KANG Y K, CATENACCI D V, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 828-

- 37.
- [19] MARCUS L, LEMERY S J, KEEGAN P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3753-8.
- [20] 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): 1470-8.
- [21] BORCOMAN E, LE TOURNEAU C. Keynote-158 study, FDA granted accelerated approval of pembrolizumab for the treatment of patients with advanced PD-L1-positive cervical cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(23): 1611.
- [22] VUKY J, BALAR A V, CASTELLANO D, et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23): 2658-66.
- [23] SCHMID P, SALGADO R, PARK Y H, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 569-81.
- [24] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353-65.
- [25] O'MALLEY D M, BARIANI G M, CASSIER P A, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7): 752-61.
- [26] RAEDLER L A. Opdivo (nivolumab): second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2015, 8(Spec Feature): 180-3.
- [27] RIZVI N A, MAZIERES J, PLANCHARD D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257-65.
- [28] MOTZER R J, RINI B I, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): 1370-85.
- [29] RAMCHANDREN R, DOMINGO-DOMENECH E, RUEDA A, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(23): 1997-2007.
- [30] BOREL C, JUNG A C, BURG Y M. Immunotherapy breakthroughs in the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2691.
- [31] YAU T, KANG Y K, KIM T Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204564.
- [32] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-91.
- [33] TAWBI H A, SCHADENDORF D, LIPSON E J, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(1): 24-34.
- [34] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973-85.
- [35] DOKI Y, AJANI J A, KATO K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 449-62.
- [36] MIGDEN M R, RISCHIN D, SCHMULTS C D, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(4): 341-51.
- [37] KEEPING S, XU Y, CHEN C I, et al. Comparative efficacy of cemiplimab versus other systemic treatments for advanced cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(5): 611-27.
- [38] MARKHAM A. Atezolizumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(12): 1227-32.
- [39] HERBST R S, GIACCONE G, DE MARINIS F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1328-39.
- [40] MATHIEU L, SHAH S, PAI-SCHERF L, et al. FDA approval summary: atezolizumab and durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer [J]. *Oncologist*, 2021, 26(5): 433-8.
- [41] GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1835-44.
- [42] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-905.
- [43] SYED Y Y. Durvalumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(12): 1369-76.
- [44] RIZVI N A, CHO B C, REINMUTH N, et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5): 661-74.
- [45] RIMINI M, FORNARO L, LONARDI S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: an early exploratory analysis of real-world data [J]. *Liver Int*, 2023, 43(8): 1803-12.
- [46] WALKER J W, LEBBE C, GRIGNANI G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000313.
- [47] APOLO A B, ELLERTON J A, INFANTE J R, et al. Avelumab as second-line therapy for metastatic, platinum-treated urothelial carcinoma in the phase Ib JAVELIN solid tumor study: 2-year

- updated efficacy and safety analysis [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001246.
- [48] CALLAHAN M K, WOLCHOK J D. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(1): 41-53.
- [49] LISI L, LACAL P M, MARTIRE M, et al. Clinical experience with CTLA-4 blockade for cancer immunotherapy: from the monospecific monoclonal antibody ipilimumab to probodies and bispecific molecules targeting the tumor microenvironment [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105997.
- [50] NIKOO M, RABIEE F, MOHEBBI H, et al. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in cancer: current evidence to date [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109881.
- [51] OTT P A, BANG Y J, PIHA-PAUL S A, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 318-27.
- [52] NAYAK L, IWAMOTO F M, LACASCE A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(23): 3071-3.
- [53] HASLAM A, PRASAD V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5): e192535.
- [54] DAUD A I, WOLCHOK J D, ROBERT C, et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34): 4102-9.
- [55] STENEHJEM D D, TRAN D, NKRUMAH M A, et al. PD1/PDL1 inhibitors for the treatment of advanced urothelial bladder cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5973-89.
- [56] CRISTESCU R, MOGG R, AYERS M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy [J]. *Science*, 2018, 362(6411): eaar3593.
- [57] MALEKI VAREKI S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 157.
- [58] KAUFMAN H L, RUSSELL J S, HAMID O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 7.
- [59] GARRIS C S, ARLAUCKAS S P, KOHLER R H, et al. Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN-gamma and IL-12 [J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1749.
- [60] KARACHALIOU N, GONZALEZ-CAO M, CRESPO G, et al. Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758834017749748.
- [61] SHIN D S, ZARETSKY J M, ESCUIN-ORDINAS H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 188-201.
- [62] RODIG S J, GUSENLEITNER D, JACKSON D G, et al. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(450): eaar3342.
- [63] NOWICKI T S, HU-LIESKOVAN S, RIBAS A. Mechanisms of resistance to PD-1 and PD-L1 blockade [J]. *Cancer J*, 2018, 24(1): 47-53.
- [64] VETIZOU M, PITT J M, DAILLIERE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-84.
- [65] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-7.
- [66] TINSLEY N, ZHOU C, TAN G, et al. Cumulative antibiotic use significantly decreases efficacy of checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer [J]. *Oncologist*, 2020, 25(1): 55-63.
- [67] KEENAN T E, BURKE K P, VAN ALLEN E M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade [J]. *Nat Med*, 2019, 25(3): 389-402.
- [68] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-93.
- [69] ZARETSKY J M, GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-29.
- [70] GETTINGER S, CHOI J, HASTINGS K, et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1420-35.
- [71] NEGRAO M V, LAM V K, REUBEN A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and cancer gene mutations are stronger predictors of benefit from immune checkpoint blockade than HLA class I genotype in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6): 1021-31.
- [72] MANSFIELD A S, KAZARNOWICZ A, KARASEVA N, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 310-7.
- [73] CHENG B, DING K, CHEN P, et al. Anti-PD-L1/TGF-betaR fusion protein (SHR-1701) overcomes disrupted lymphocyte recovery-induced resistance to PD-1/PD-L1 inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(1): 17-36.
- [74] GALSKEY M D, ARIJA J A A, BAMIAS A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1547-57.
- [75] POSTOW M A, CALLAHAN M K, BARKER C A, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 925-31.
- [76] THEELEN W, PEULEN H M U, LALEZARI F, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9): 1276-82.
- [77] WILKINS A C, PATIN E C, HARRINGTON K J, et al. The immunological consequences of radiation-induced DNA damage [J].

- J Pathol, 2019, 247(5): 606-14.
- [78] THEELEN W, CHEN D, VERMA V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 467-75.
- [79] XU Y, LI H, FAN Y. Progression patterns, treatment, and prognosis beyond resistance of responders to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642883.
- [80] ROTTE A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 255.
- [81] ANDERSON A C, JOLLER N, KUCHROO V K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 989-1004.
- [82] ROUSSEAU A, PARISI C, BARLESI F. Anti-TIGIT therapies for solid tumors: a systematic review [J]. *ESMO Open*, 2023, 8(2): 101184.
- [83] SHI A P, TANG X Y, XIONG Y L, et al. Immune checkpoint LAG3 and its ligand FGL1 in cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785091.
- [84] RAHMA O E, HODI F S. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5449-57.
- [85] KURDI M, BOOZ G W. Jak inhibition, but not Stat1 knockdown, blocks the synergistic effect of IFN-gamma on Fas-induced apoptosis of A549 human non-small cell lung cancer cells [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2007, 27(1): 23-31.
- [86] MAO C, YE H S, FU J, et al. Delivery of an ectonucleotidase inhibitor with ROS-responsive nanoparticles overcomes adenosine-mediated cancer immunosuppression [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(648): eabh1261.
- [87] XIA C, YIN S, TO K K W, et al. CD39/CD73/A2AR pathway and cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 44.
- [88] STERNER R C, STERNER R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 69.
- [89] EVGIN L, KOTTKE T, TONNE J, et al. Oncolytic virus-mediated expansion of dual-specific CAR T cells improves efficacy against solid tumors in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(640): eabn2231.
- [90] PARK A K, FONG Y, KIM S I, et al. Effective combination immunotherapy using oncolytic viruses to deliver CAR targets to solid tumors [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(559): eaaz1863.
- [91] XU Z, ZENG S, GONG Z, et al. Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 160.
- [92] GIAJ LEVRA M, COTTE F E, CORRE R, et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: a national data base analysis [J]. *Lung Cancer*, 2020, 140: 99-106.
- [93] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-80.
- [94] BAJWA R, CHEEMA A, KHAN T, et al. Adverse effects of immune checkpoint inhibitors (programmed death-1 inhibitors and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 inhibitors): results of a retrospective study [J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11(4): 225-36.
- [95] 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): 1270-1.
- [96] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-68.
- [97] 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.
- [98] ESFAHANI K, MILLER W H, JR. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1989-91.
- [99] FREEMAN-KELLER M, KIM Y, CRONIN H, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 886-94.