

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2021.05.013

抗 CTLA-4 和 PD-1 免疫疗法在肿瘤治疗中的应用*

任公卿 综述 姚 静[△]审校
(济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

摘 要 免疫疗法是肿瘤学中发展最快的治疗策略之一,尤其是以抑制性受体为靶点的治疗手段。阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4,CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白 1(programmed death-1,PD-1)可以增强抗肿瘤免疫疗法。易普利姆玛(ipilimumab,商标名称为 Yervoy)是一种 CTLA-4 抑制剂,已被 FDA 批准用于治疗晚期黑色素瘤;纳武单抗(nivolumab,商标名称为 OPDIVO)是一种 PD-1 抑制剂,主要用于有过既往治疗的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)患者。联合使用以 CTLA-4 与 PD-1 为靶点的抑制剂相比于单一抑制剂,效果相对较好且肿瘤患者的存活率更高。本文系统总结了在肿瘤治疗中,CTLA-4 和 PD-1 抑制剂的相关作用及联合应用的最新进展,为靶点抑制剂免疫疗法提供参考。

关键词 肿瘤免疫疗法;细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4;程序性细胞死亡蛋白 1;联合治疗

中图分类号:R967 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2021)10-356-06

The application of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 immunotherapy in tumor treatment

REN Gongqing, YAO Jing[△]
(College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective Immunotherapy is one of the fastest-growing therapeutic strategies in oncology, especially those that target inhibitory receptors. Clinical studies have confirmed that blocking cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4(CTLA-4) and programmed death-1(PD-1) can enhance anti-tumor immunotherapy. For example, ipilimumab (brand name Yervoy) is a CTLA-4 inhibitor that has been approved by the FDA for the treatment of advanced melanoma; nivolumab (brand name OPDIVO) is a PD-1 inhibitor, mainly used for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with previous treatments. Compared with a single inhibitor, the combined use of inhibitors targeting CTLA-4 and PD-1 has a relatively better effect and a higher survival rate for cancer patients. This article systematically summarizes the latest developments in the related effects and combined application of CTLA-4 and PD-1 inhibitors in tumor treatment and provides reference for target inhibitor immunotherapy.

Keywords: Tumor immunotherapy; CTLA-4; PD-1; Combination therapy

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白 1(programmed death-1, PD-1)对 T 细胞的免疫反应起着负向调控作用,CTLA-4 和 PD-1 的抑制剂通过促进 T 细胞浸润发挥作用。通

过阻断人体抗肿瘤反应的抑制信号来增强患者对肿瘤的免疫应答被认为是当前最有希望的新型肿瘤免疫疗法。已有研究报道,CTLA-4 和 PD-1 抑制剂的联合应用在黑色素瘤、卵巢癌、结肠癌、晚期软组织肉瘤、淋巴瘤、血管瘤等肿瘤治疗中是有效的,对还有一定免疫功能的患者的治疗效果尤为明显。尽管如此,抗 CTLA-4 与 PD-1 组合免疫疗法应用过程中,如何选择联合用药的种类和剂量以及应用时机尚需进一步研究。

*[基金项目]大学生创新训练计划项目(S201910443010);
济宁医学院教师科研扶持基金(JYFC2018KJ038)

[△][通信作者]姚静, E-mail: yjing_87@163.com

1 CTLA-4 及其抑制剂

CTLA-4 是免疫球蛋白超家族的一员,作为一种跨膜糖蛋白,主要定位于细胞内囊泡,起负性调节作用,在不同类型的非 T 细胞中均有表达,包括正常细胞和肿瘤细胞,在静息 T 细胞中仅有少量表达。初始 T 细胞中,CTLA-4 存储在细胞内,细胞表面上不表达。抗原与 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)结合后,CTLA-4 易位至细胞表面,抑制 T 细胞活化。抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)能够在肿瘤部位收集嵌入在主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子上的抗原肽,还能通过其表面受体(如 Cluster of Differentiation 28, CD28)和细胞因子[如白细胞介素 interleukin (IL)-12]提供共刺激信号,刺激 T 细胞活化^[1]。T 细胞运动增加致使其与 APC 接触时间缩短会抑制 T 细胞增殖,减少细胞因子产生,而 CTLA-4 能够增加 T 细胞运动,阻止 TCR 诱导的停止信号^[2]。CTLA-4 能够促进 Cistitis B 谱系淋巴瘤原癌基因-b 的表达,抑制 zeta 链相关蛋白(zeta-associated protein)70 的产生,增强 T 调节细胞(T regulatory cell, Treg)的免疫抑制活性。此外,CTLA-4 还可以抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶/丝苏氨酸蛋白激酶通路、细胞周期蛋白 D3、细胞周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)/CDK6 和核转录因子- κ B(Nuclear factor-kappaB, NF- κ B)共同发挥免疫抑制作用(图 1)。

叉头翼状螺旋转录因子(forkhead/winged helix transcription factor p3, Foxp3)是决定 Treg 细胞分化及功能的关键性转录调控蛋白。TCR 刺激下, T 细胞中 Foxp3 稳定增加 CTLA-4 的表达,也就是说 CTLA-4 是 Foxp3 的靶基因,其在 Treg 细胞表面都有基础性表达,在其他 T 细胞亚群中也有上调,尤其是 CD4⁺T 细胞。肿瘤早期,CTLA-4 产生抑制信号减少 T 细胞活化,从而减弱机体的免疫应答。CTLA-4 的持续表达有助于血液系统肿瘤和实体肿瘤的生长。CTLA-4 mRNA 水平较高的乳腺癌患者有明显的腋窝淋巴结转移和更高的临床分期,尤其对于三阴乳腺癌更具有针对性^[3-4]。CTLA-4 mRNA 的高表达与慢性淋巴细胞白血病患者的临床预后密切相关^[5]。NSCLC 患者 CTLA4 过度表达,与患者年龄和组织学分化有关^[6]。CTLA-4 高表达的非小细胞肺癌患者预后比较差,提示 CTLA-4 可

以作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点^[6]。阻断 CTLA-4 对增强效应 T 细胞作用,抑制 Treg 细胞介导的免疫抑制作用尤其重要。CTLA-4 在调节免疫反应中有重要作用,是肿瘤免疫靶点。阻断 CTLA-4 可以增强抗肿瘤免疫疗法^[7]。目前,已经开发两种完全人源化的抗 CTLA-4 单克隆抗体 ipilimumab 和曲美莫单抗(tremelimumab)。Ipilimumab 是第一种人源抗 CTLA-4 单克隆抗体(IgG1 κ)。在晚期黑色素瘤患者的临床试验表明,使用 ipilimumab 治疗后患者的总生存期有显著改善^[8]。与单独的使用 dacarbazine 相比,联合使用 DNA-烷化剂达卡巴嗪(dacarbazine)和 ipilimumab,黑色素瘤患者的生存率明显延长^[9]。基于以上临床研究,ipilimumab 于 2011 年被 FDA 批准用于治疗转移性黑色素瘤患者。

ipilimumab 治疗后的黑色素瘤患者血液中低乳酸脱氢酶、绝对单核细胞计数、单核细胞性 MD-SCs、相对淋巴细胞计数和 Treg 细胞数等都是总生存期的相关因素^[10-11]。ipilimumab 治疗的黑色素瘤患者较好的临床效果与肿瘤组织中高表达的 IDO 具有一定的相关性。进一步的研究证明,阻断 CTLA-4 会导致肿瘤浸润性 CD8⁺T 细胞数量显著增加^[11]。ipilimumab 治疗后肿瘤组织的坏死程度与肿瘤浸润性 CD8⁺效应 T 细胞和 Treg 细胞的比率的自然对数呈线性相关,这也证明了 ipilimumab 可调节效应 T 细胞和 Treg 细胞的平衡^[12]。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和 ipilimumab 联合治疗晚期前列腺癌,患者体内 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞中人白细胞抗原 DR(HLA-DR)和血液循环中 CD1c⁺树突状细胞的表面标志物 CD40 均有所上调^[13]。抗 CTLA-4 抗体治疗的癌症患者外周血和肿瘤组织中浸润性诱导型 T 细胞共刺激分子(inducible T cell costimulator, ICOS)阳性的 1 型 T 辅助细胞(T Helper 1, Th1)样 CD4⁺T 细胞和耗竭样 CD8⁺T 细胞都增加,并且 ICOS⁺CD4⁺T 细胞的数量与黑色素瘤患者总生存率的改善呈正相关^[11]。抗 CTLA-4 抗体治疗的黑色素瘤患者血液中 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞中 Ki67、ICOS 和 GATA3 的表达均有上调^[14-15]。抗 CTLA-4 抗体治疗的黑色素瘤患者外周血 T 细胞中 PD-L1 表达可以作为总生存率和无进展生存期的预兆性指标^[15]。阻断 CTLA-4 后 TCR 多样性增加,使免疫系统恢复,与总生存率的提高具有一定相关性。血清中高水平的可溶性 CD25 与抗 CTLA-4 治疗的黑色素瘤患者的临床效果呈负相关,

这说明可溶性 CD25 可以作为肿瘤细胞对阻断 CTLA-4 疗法产生耐药性的一个指标^[16]。

抗 CTLA-4 免疫治疗相比传统肿瘤治疗有着很大的优势,值得进一步研究。

2 PD-1 及其抑制剂

PD-1 是免疫球蛋白超家族的跨膜受体,在 T 细胞群中均有基础性表达,在 B 细胞、骨髓树突细胞、肥大细胞、朗格汉斯细胞和自然杀伤细胞上也有表达。PD-1 主要参与适应性免疫应答调节,介导抑制性免疫信号传递^[1]。程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 有两种类型: PD-L1 (B7-H1; CD274) 和 PD-L2 (B7-DC; CD273),两者均可在 APC 表面表达。TCR 刺激下,CD28 促进 Treg 细胞活化。干扰早期 TCR/CD28 信号传导和相关的 IL-2 依赖性正反馈调节,PD-1 信号传导会减少细胞因子[如 IL-2、干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]的产生,抑制细胞周期蛋白的表达。见图 1。

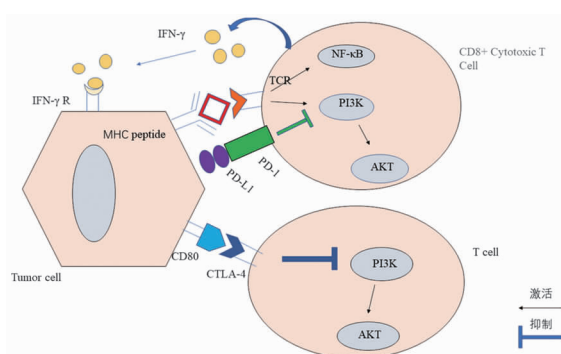


图 1 CTLA-4 和 PD-1 的细胞内信号传导^[1,21]

与 CTLA-4 不同,PD-1 主要是调节外周组织效应 T 细胞的免疫应答阶段,而不是 T 细胞活化的初始阶段^[17]。活化的 T 细胞中 PD-1 表达会上调,在外周组织中持续存在。炎症诱导下,PD-1 配体表达也会增加。PD-1 信号传导的活化会抑制 T 细胞的增殖和细胞因子产生。与 CTLA-4 相同的是,PD-1 可以缩短 T 细胞与靶细胞之间的接触时间,抑制 TCR 介导的停止信号。PD-1 信号传导还可以通过多种靶向抑制 T 细胞免疫应答的方式调节 T 细胞,这也是肿瘤细胞阻止自身免疫攻击的机制。在小鼠肿瘤模型中,通过阻断 PD-1 或其配体 PD-L1 的方式可以增强抗肿瘤免疫效应^[18]。2010

年,人 IgG4 抗 PD-1 抗体在多个实体瘤患者中进行了临床 I 期试验^[19],患者治疗耐受性和临床反应良好。进一步临床试验显示,在肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 和膀胱癌等转移性尿路上皮癌的患者中进行了抗 PD-1 治疗,临床效果均较好^[20]。因此,FDA 批准了针对这些适应症的抗 PD-1 治疗。

抗 PD-1 治疗患者肿瘤组织中浸润的 CD8⁺T 细胞数量明显增多,也就是说 CD8⁺T 细胞数量可以预测抗 PD-1 治疗的临床效果。抗 PD-1 治疗后,肿瘤浸润性 B 细胞和单核细胞性 MDSC 的细胞密度都有所减少。活化的肿瘤浸润性 T 淋巴细胞 (tumor-infiltrating T-lymphocytes, TILs) 能够识别肿瘤抗原,上调 PD-1 的表达和 IFN- γ 的分泌^[19]。另外,肿瘤细胞会增加 PD-L1 的表达,保护肿瘤细胞不受 PD-1⁺效应 T 细胞的攻击。基于这些发现,PD-L1 表达被认为是具有活性的抗肿瘤免疫应答的标志物。PD-L1 表达在肿瘤细胞和浸润性免疫细胞中有显著差异,在黑色素瘤、NSCLC、HCC 和 RCC 中表达量较高^[8,22-23]。肿瘤细胞或者肿瘤浸润性免疫细胞内 PD-L1 表达量与抗 PD-1/PD-L1 治疗效果之间存在相关性,即 PD-L1 表达越高,治疗效率越好。

肿瘤患者的肠道微生物菌群很大程度上影响抗 PD-1 免疫治疗的功效。临床效果较好的癌症患者的肠道微生物菌群表现出更高的 α 多样性和相对丰富瘤胃菌科细菌^[14]。

抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗效果及预后都更好,这也为相应的肿瘤治疗提供了更多选择。

3 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂在肿瘤治疗中的联合应用

3.1 联合治疗的基础

CTLA-4 和 PD-1 共抑制信号可以抑制浸润肿瘤的 T 细胞。联合应用 PD-1 和 CTLA-4 阻断剂后,肿瘤组织中 CD4⁺效应 T 细胞与 Treg 细胞比率以及 CD8⁺T 细胞与 Treg 细胞比率大大增加,并与抗肿瘤的作用效果呈正相关^[24]。联合治疗还可以降低了 Treg 细胞的数量,并能通过抑制 Treg 细胞的功能标志物(如糖皮质激素联合诱导的肿瘤坏死因子受体)减弱其功能。2015 年 10 月,FDA 批准了 PD1 抗体 Opdivo 联合 CTLA-4 抗体 Yervoy 一线用于晚期恶性黑色素瘤患者,有效率达 50% ~

60%,而单用 PD1 抗体的有效率一般只有 40%。在 PD-1 抗体疗法主要会触发线粒体氧化磷酸化途径,而 CTLA4 抗体疗法却能触发胞内大多数信号途径,其中还包括细胞周期调控途径,这也是为什么联合治疗要比单药治疗更有效的原因^[25]。

3.2 临床应用

3.2.1 肾癌 一项入组了 1096 名患者的 III 期临床试验 (CheckMate 214) 表明,在未经治疗的晚期肾细胞癌中,Nivolumab 和 Ipilimumab 联合治疗的总生存率和客观缓解率显著高于一线治疗方案舒尼替尼^[26]。

3.2.2 黑色素瘤 PD1 抗体联合 CTLA-4 抗体对于黑色素瘤有较好的疗效^[27]。在小鼠临床前实验同样发现,预先植入黑色素瘤细胞的同时注射 B16-Flt-3 配体 (Fvax) 和 CTLA-4 抗体,有 10% 小鼠会表现出肿瘤抑制;Fvax 联合 PD-1 阻断剂在 25% 的小鼠中表现出肿瘤抑制效果;联合应用 CTLA-4 和 PD-1 检查点阻断剂会导致 50% 的实验动物发生肿瘤抑制,再另外添加 PD-L1 阻断剂后,65% 的小鼠显示出肿瘤抑制^[24]。

3.2.3 卵巢癌 抗 PD-1 抗体和抗 CTLA-4 抗体联合治疗卵巢癌可逆转肿瘤浸润性淋巴细胞功能障碍并诱导肿瘤消退^[28]。将 ipilimumab 加入检测点抑制剂 nivolumab 治疗复发性上皮性卵巢癌,可以提高肿瘤反应和无进展生存危险率的比例。

3.2.4 结直肠癌 基于一项正在开展的 II 期临床研究 CheckMate-142 的数据,该研究中包括一个 Opdivo 联合 Yervoy 组合队列,该队列入组了 119 例携带 DNA 错配修复缺陷或微卫星高度不稳定的转移性结直肠癌患者,Opdivo+Yervoy 治疗的客观缓解率为 49% (95% 可信区间: 39 ~ 58, n = 58/119),其中完全缓解率为 4.2% (n = 5/119),部分缓解率为 45% (n = 53/119)。

3.2.5 晚期软组织肉瘤 Ipilimumab 联合 nivolumab 治疗,对晚期软组织肉瘤患者的治疗效果和耐受性均良好^[29]。

3.2.6 不良反应及应对方法 尽管联合治疗方案的效果和可行性已经得到了肯定,但是其产生的不良反应也应加以考虑,主要表现为发热、寒战、皮肤瘙痒、关节炎等,与过度免疫有关^[30-32]。联合治疗的效果较好,但其毒性也会增加。在联合治疗应用中,阻断 CTLA-4 的副作用相对更大,因为肿瘤细胞等靶细胞在被 T 淋巴细胞杀伤的同时,其它

组织器官也会受到不同程度的损伤。有研究得出,对转移性肾细胞癌患者联合应用 nivolumab 和 ipilimumab 治疗的不良发生率较低^[33]。因此,研究人员正在努力研究抗 CTLA-4 与其他疗法组合的方法或通过适当调整双抗法之间的用量比例以减少副作用。例如,在 NSCLC 患者中使用 nivolumab 和 ipilimumab 低剂量组合抑制效果更显著;在黑色素瘤患者中在给予 ipilimumab 前加入 nivolumab 效果更显著^[34]。如何应用抗 CTLA-4 和 PD-1 组合疗法与其他治疗方法联合应用也需要进一步探索。罗氏公司的 PD-L1 联合白蛋白紫杉醇的治疗方案已被 FDA 批准用于联合治疗三阴性乳腺癌;恒瑞 PD-1 联合阿帕替尼在美国开展 III 期临床。在靶向治疗或新辅助治疗的基础上应用免疫治疗用于黑色素瘤较传统治疗来说效果更好^[35-36]。另外可将 PD-1、CTLA-4 与非特异性免疫细胞治疗 (如 LAK 疗法)^[37]、特异性免疫细胞治疗 (如 CAR-T)^[38]、肿瘤疫苗等肿瘤免疫方法联合使用。因此,如何找到不良反应和作用效果之间的平衡,找到相应特异标记物对不良反应进行检测,均需要进一步探索。

4 小结及展望

免疫治疗作为充满前景的治疗肿瘤的手段,对于晚期患者的治疗效果更好、副作用更小、作用更持久。免疫系统是十分复杂的,不同的人群免疫系统的强弱不同,如何筛选最可能因此受益的适宜人群及预测疗效就显得尤为重要。免疫抑制剂的作用有赖于自身免疫系统,PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 的表达可作为筛选适宜患者的标志物^[39]。但是,免疫治疗的机制是十分复杂的,只检测某一种可能的标志物是不够的。

在常规的内外科治疗的基础上,免疫治疗如何作为辅助治疗长期应用于临床,需要进一步的临床研究。其中一个热点问题就是,抗 CTLA-4 和 PD-1 组合免疫疗法与化疗及抗血管生成相结合,是否可以实现 1+1+1>3 的效果。另外,免疫抑制剂如何保存、运输,以降低成本,也是未来需要考虑的经济方面的问题。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-

- CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations [J]. *Front Oncol*, 2018, 8; 86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086.
- [2] Schneider H, Downey J, Smith A, et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4 [J]. *Science*, 2006, 313 (5795): 1972-1975. DOI: 10.1126/science.1131078.
- [3] Pack CD, Bommireddy R, Munoz LE, et al. Tumor membrane-based vaccine immunotherapy in combination with anti-CTLA-4 antibody confers protection against immune checkpoint resistant murine triple-negative breast cancer [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16 (12): 3184-3193. DOI: 10.1080/21645515.2020.1754691.
- [4] Peng Z, Su P, Yang Y, et al. Identification of CTLA-4 associated with tumor microenvironment and competing interactions in triple negative breast cancer by co-expression network analysis [J]. *J Cancer*, 2020, 11 (21): 6365-6375. DOI: 10.7150/jca.46301.
- [5] Karabon L, Partyka A, Ciszak L, et al. Abnormal expression of BTLA and CTLA-4 immune checkpoint molecules in chronic lymphocytic leukemia patients [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 6545921. DOI: 10.1155/2020/6545921.
- [6] Horvath L, Thienpont B, Zhao L, et al. Overcoming immunotherapy resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC)-novel approaches and future outlook [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 141. DOI: 10.1186/s12943-020-01260-z.
- [7] Saito T. Molecular Dynamics of Co-signal molecules in T-cell activation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1189: 135-152. DOI: 10.1007/978-981-32-9717-3_5.
- [8] Blank C, Brown I, Peterson AC, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (3): 1140-1145.
- [9] 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]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (19): 3167-3175. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
- [10] Pandey Y, Matin A, Broadfoot B, et al. Clinical and histological response to combination nivolumab and ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2020, 33 (2): 258-260. DOI: 10.1080/08998280.2020.1717264.
- [11] Andre P, Denis C, Soulas C, et al. Anti-NKG2A mAb Is a Checkpoint Inhibitor that Promotes Anti-tumor Immunity by Unleashing Both T and NK Cells [J]. *Cell*, 2018, 175 (7): 1731-1743. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.014.
- [12] Dorta-Estremera S, Hegde VL, Slay SB, et al. Targeting interferon signaling and CTLA-4 enhance the therapeutic efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in preclinical model of HPV (+) oral cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1): 252. DOI: 10.1186/s40425-019-0728-4.
- [13] Patrinely JR, Baker LX, Davis EJ, et al. Outcomes after progression of disease with anti-PD-1/PD-L1 therapy for patients with advanced melanoma [J]. *Cancer*, 2020, 126 (15): 3448-3455. DOI: 10.1002/cncr.32984.
- [14] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- [15] Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, et al. Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients-Real world evidence [J]. *Adv Med Sci*, 2020, 65 (2): 316-323. DOI: 10.1016/j.advms.2020.05.005.
- [16] Boutros C, Chaput-Gras N, Lanoy E, et al. Dose escalation phase 1 study of radiotherapy in combination with anti-cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2). DOI: 10.1136/jitc-2020-000627.
- [17] Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (8): 3005-3010. DOI: 10.1073/pnas.0712237105.
- [18] van den Eertwegh AJ, Versluis J, van den Berg HP, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (5): 509-517. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70007-4.
- [19] Wang W, Yu D, Sarnaik AA, et al. Biomarkers on melanoma patient T cells associated with ipilimumab treatment [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 146. DOI: 10.1186/1479-5876-10-146.
- [20] Jacquilot N, Roberti MP, Enot DP, et al. Predictors of responses to immune checkpoint blockade in advanced melanoma [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 592. DOI: 10.1038/s41467-017-00608-2.

- [21] Hannani D, Vetizou M, Enot D, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade; obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25 [J]. *Cell Res*, 2015, 25 (2) : 208-224. DOI: 10. 1038/cr. 2015. 3.
- [22] Lamberti G, Sisi M, Andrini E, et al. The mechanisms of PD-L1 regulation in non-small-cell lung cancer (NSCLC); which are the involved players? [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (11). DOI: 10. 3390/cancers12113129.
- [23] Xu GL, Ni CF, Liang HS, et al. Upregulation of PD-L1 expression promotes epithelial-to-mesenchymal transition in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2020, 8 (5) : 390-398. DOI: 10. 1093/gastro/goaa049.
- [24] Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9) : 4275-4280. DOI: 10. 1073/pnas. 0915174107.
- [25] Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2017, 170 (6) : 1120-1133. e17. DOI: 10. 1016/j. cell. 2017. 07. 024
- [26] Kansara RR, Speziali C. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (14) : 1277-1290. DOI: 10. 1056/NEJMoa1712126.
- [27] Takahashi A, Namikawa K, Ogata D, et al. Real-world efficacy and safety data of nivolumab and ipilimumab combination therapy in Japanese patients with advanced melanoma [J]. *J Dermatol*, 2020, 47 (11) : 1267-1275. DOI: 10. 1111/1346-8138. 15521.
- [28] Farghaly SA. Combination therapy of cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen 4 (ctla-4) and programmed death 1 (pd 1) blocker, check point inhibitors for treatment of patients with advanced and recurrent epithelial ovarian cancer [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2017, 38 (1) : 7-9.
- [29] Zhou M, Bui N, Bolleddu S, et al. Nivolumab plus ipilimumab for soft tissue sarcoma; a single institution retrospective review [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12 (18) : 1303-1312. DOI: 10. 2217/imt-2020-0155.
- [30] Angelopoulou F, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced musculoskeletal manifestations [J]. *Rheumatol Int*, 2021, 41 (1) : 33-42. DOI: 10. 1007/s00296-020-04665-7.
- [31] Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, et al. Cutaneous immune-related adverse events (irAEs) to immune checkpoint inhibitors: A dermatology perspective on management [J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25 (1) : 59-76. DOI: 10. 1177/1203475420943260.
- [32] Patel AB, Pacha O. Skin reactions to immune checkpoint inhibitors [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244 : 235-246. DOI: 10. 1007/978-3-030-41008-7_11.
- [33] Tanaka T, Hatakeyama S, Numakura K, et al. Efficacy and safety of first-line nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic renal cell carcinoma; A multicenter retrospective study [J]. *Int J Urol*, 2020, 27 (12) : 1095-1100. DOI: 10. 1111/iju. 14363.
- [34] Chae YK, Arya A, Iams W, et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1) : 39. DOI: 10. 1186/s40425-018-0349-310.
- [35] Albittar AA, Alhalabi O, Glitza OIC. Immunotherapy for Melanoma [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244 : 51-68. DOI: 10. 1007/978-3-030-41008-7_3.
- [36] Kelly ZR, Gorantla VC, Davar D. The role of neoadjuvant therapy in melanoma [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22 (8) : 80. DOI: 10. 1007/s11912-020-00944-5.
- [37] Hamilton DH, McCampbell KK, Palena C. Loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor 1 in the context of brachyury-mediated phenotypic plasticity drives tumor resistance to immune attack [J]. *Front Oncol*, 2018, 8 : 143. DOI: 10. 3389/fonc. 2018. 00143.
- [38] Srivastava S, Furlan SN, Jaeger-Ruckstuhl CA, et al. Immunogenic chemotherapy enhances recruitment of CAR-T cells to lung tumors and improves antitumor efficacy when combined with checkpoint blockade [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39 (2) : 193-208. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2020. 11. 005.
- [39] Sangro B, Melero I, Wadhawan S, et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 73 (6) : 1460-1469. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2020. 07. 026.

(收稿日期 2020-10-10)

(本文编辑: 石俊强)