

肿瘤治疗的各类靶向药物

恶性肿瘤的发病率和死亡率呈上升趋势，已成为世界上第二大死因。目前，抗肿瘤药物是治疗癌症最常用的方法之一。近年来，随着对肿瘤生物学及相关学科的深入研究，研究人员逐渐发现细胞癌变的本质是细胞信号转导途径紊乱引起的细胞无限增殖，随后抗肿瘤药物研发理念发生重大转变。研究和开发的重点正在从传统的细胞毒性药物转向针对肿瘤细胞中异常信号转导的新一代抗肿瘤药物，并在临床治疗上获得了更好的疗效以及安全性。本文就抗肿瘤药物的靶点，以及其应用于临床治疗的新进展做一综述，以供医药相关人员参考。

目前肿瘤的主要治疗手段

肿瘤已成为全球发病率和死亡率的主要原因[1]。目前，肿瘤的主要治疗方法包括手术、放疗和化疗，但这些常规肿瘤治疗方法一般有较强的不良反应。例如，放疗和化疗可以杀死肿瘤细胞，但它们也会杀死体内的正常细胞。为了减少肿瘤治疗过程中的不良反应，靶向抗肿瘤药物在肿瘤的临床治疗中发挥着越来越重要的作用。它不同于传统的细胞毒性药物，选择性差，毒性副作用强，易产生耐药性等[2, 3]。靶向特异性抗肿瘤药物针对的是正常细胞和肿瘤细胞之间的差异，达到了高选择性和低毒性的治疗效果。

由于传统细胞毒性药物的非特异性阻断细胞分裂，易引起治疗相关毒性。因此，开发能够选择性杀死或抑制肿瘤细胞新机制的抗癌药物已成为肿瘤研究领域的主要目标[4, 5]。随着分子生物学和细胞生物学的快速发展，揭示了肿瘤细胞生长、增殖和调亡的分子机制[6, 7]。基于此，已发现多种新的抗肿瘤药物靶点，这些靶点可特异性地阻断肿瘤生长或转移，降低对正常细胞的影响，其毒性相对较轻[8, 9]。目前，已经有许多靶向药物应用于临床的肿瘤治疗，包括酪氨酸激酶抑制剂，细胞周期蛋白，组蛋白去乙酰化酶抑制剂，免疫检查点抑制剂等，现将不同靶点的靶向药物及其疗效综述如下。

酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶是细胞信号转导途径中的重要因子，参与调节细胞生长，分化和调亡等一系列生理生化过程[10]。酪氨酸激酶根据其结构可分为两大类：受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶[11]。其中，受体酪氨酸蛋白激酶一般位于细胞膜上，能与相应的配体结合，并通过自磷酸化激活其酪氨酸激酶活性，包括血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）、血小板生长因子受体（PDGFR）、表皮生长因子受体（EGFR）、成纤维细胞生长因子受体（FGFR）等；非受体酪氨酸蛋白激酶一般位于细胞质内，与激活的受体结合后激活其酪氨酸激酶活性，包括 Abl、Src 等激酶。酪氨酸激酶的功能与肿瘤的发生发展密切相关。超过一半的原癌基因和癌基因产物具有蛋白酪氨酸激酶活性，其异常表达导致细胞增殖调节紊乱，引起肿瘤的发生[12, 13]。研究表明，在肿瘤组织中，酪氨酸激酶常被激活，继而激活下游的信号传导通路，促进细胞增殖、抑制细胞调亡，促使肿瘤发展[14]。由于

酪氨酸激酶在肿瘤发生中的关键作用，因此酪氨酸激酶抑制剂（TKI）通过特异性阻断细胞增殖信号，成为了肿瘤治疗的重要靶向药物[15]。2001年，首个酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼上市用于慢性粒细胞白血病和恶性胃肠道间质肿瘤的治疗，截至目前，已有20多种酪氨酸激酶抑制剂被FDA批准上市，此外还有上百种候选药物处于临床（前）研究阶段。

第一代TKIs多为单靶点，代表药物有伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、索拉非尼、舒尼替尼、克唑替尼等。研究表明，吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼用于治疗非小细胞肺癌，其1年无进展生存率为42.9%，客观缓解率（ORR）为66.6%，且不良反应及生活质量要显著优于化疗[16]，但患者通常在接受治疗9.2~14.7个月后会出现获得性耐药，疾病往往出现迅速进展[17]。同样地，在接受伊马替尼治疗5年后的慢性髓细胞白血病患者中，有24%出现继发耐药，其中80%的耐药原因是由于BCR-ABL1激酶区的位点突变，造成伊马替尼不能与其结合[18]。另外，在一项索拉非尼和舒尼替尼治疗转移性肾癌的研究中，结果显示，索拉非尼和舒尼替尼疾病控制率分别为85.1%和88.6%，无进展生存（PFS）均为12个月，总生存（OS）分别为25个月和23个月，疗效均优于常规化疗[19]，但是其局限性主要是获得性耐药的发生[20]。

由于第一代TKIs耐药性的出现，以及受激酶通路交叉和代偿机制的影响，酪氨酸激酶抑制剂的研发向纵深发展。于是第二代TKIs的靶点更为广谱，代表药物有拉帕替尼、阿法替尼、达克替尼、阿西替尼、色瑞替尼等。其中，拉帕替尼、阿法替尼、达克替尼在抑制EGFR突变表达的同时还能抑制T790M耐药突变；色瑞替尼还可抑制ALK基因，其用于治疗合并ALK融合突变的肺癌患者，显示出较好的客观缓解率[21]。阿西替尼可抑制EGFR，KIT，PDGFR- β ，在一项III期临床试验中，能够显著改善转移性肾细胞癌（mRCC）患者的ORR（32%）、PFS（8.3个月）和OS（16.4个月）[22]。

相较于前两代，第三代TKIs的选择性更高，临床效果更佳且毒性更小，代表药物有奥希替尼、劳拉替尼、来那替尼等。AURA3 III期研究数据显示，奥希替尼作为二线疗法相比含铂类药物的二联标准化疗可使PFS显著延长5.7个月（10.1 vs 4.4个月）；对于发生中枢神经系统转移患者，奥希替尼治疗组的PFS相比含铂类药物的二联标准化疗也有显著改善（8.5 vs 4.2个月）[23]。在一项劳拉替尼的I/II期临床试验中，数据显示，劳拉替尼一线用于未经治疗的ALK阳性非小细胞肺癌患者，其ORR为90%，疾病控制率为97%；二线或三线治疗使用过克唑替尼或者克唑替尼加化疗无效的患者，ORR高达69%，颅内总缓解率为68%；对于使用过2~3种ALK抑制剂外加化疗无效的患者，劳拉替尼作为三线甚至五线药物使用，ORR依然可以达到39%，颅内总缓解率为48%，且毒副反应较小[24]。除了上述用于临床治疗的药物，目前处于临床（前）研究阶段的酪氨酸激酶抑制剂包括布加替尼（Brigatinib）、恩沙替尼（Ensartinib）、AZD8186、GSK2636771、LOXO-292等。

细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂

细胞生长和分裂必须通过间期和有丝分裂。间期（包括 G1，S 和 G2 期）的生命活动保证了有丝分裂时所需的细胞中组分的复制，细胞从上一个有丝分裂结束到下一个有丝分裂完成的过程称为细胞周期。细胞周期是由一组细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）调节，CDK 的催化活性受与细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂（CKIs）相互作用的调节[25]。因此，通过抑制肿瘤细胞的 CDK，可有效阻止肿瘤细胞周期进程从而控制肿瘤细胞增殖，达到治疗肿瘤的目的。目前，CDK 抑制剂（Palbociclib，Ribociclib 和 Abemaciclib）已被 FDA 批准用于乳腺癌的一线治疗。

相比于单独用药，CDK 抑制剂在联合用药治疗肿瘤的前景更被看好。Palbociclib 为首个批准的 CDK 抑制剂，在一项 II 期研究中，666 例绝经后、既往未接受系统性治疗的 ER+/Her2 阴性的晚期乳腺癌患者，按照 2:1 随机分配到 Palbociclib+来曲唑组与安慰剂+来曲唑组，结果显示 Palbociclib+来曲唑组与安慰剂+来曲唑组相比中位 PFS 显著延长（24.8 vs 14.5 个月）[26]。Ribociclib 显示出与 Palbociclib 相似的疗效，在一项 Ribociclib+来曲唑晚期乳腺癌 III 期试验中，Ribociclib+来曲唑组较安慰剂+来曲唑组的 PFS 显著延长，ORR 也相应增加（53% vs 37%）。Abemaciclib 是第三个被批准的 CDK 抑制剂，在一项 III 期研究中，669 名既往接受治疗后进展的乳腺癌患者，按照 2:1 随机分配到 Abemaciclib+氟维司群组与安慰剂+氟维司群组，结果显示 Abemaciclib+氟维司群组较安慰剂+氟维司群组患者的中位 PFS（16.4 个月 vs 9.3 个月）和 ORR（48.1% vs 21.3%）显著增加[27]。除了上述药物，目前处于临床前以及临床研究阶段的 CDK 抑制剂包括 Voruciclib、AT7519M、P276-00 等。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂

肿瘤的发生与许多基因，特别是异常表达的癌基因密切相关，染色体结构是调控基因表达的重要因素[28]。染色体的基本单元核由组蛋白和 DNA 组成，其中组蛋白可以影响染色体的高级结构以及基因的转录调控[29]。组蛋白乙酰转移酶（HATs）和组蛋白去乙酰化酶（HDACs）共同决定了组蛋白的调控机制[30]。研究发现，HDACs 作为调节基因转录的关键蛋白酶，与肿瘤的发生和发展有直接关系[31]。抑制 HDACs 活性可导致组蛋白高度乙酰化，重新激活某些肿瘤抑制基因的转录并引起许多下游效应，包括促进肿瘤细胞分化，阻止肿瘤细胞进入 G1 期或 G2 期，并诱导肿瘤细胞凋亡，以此实现其抗肿瘤作用[32, 33]。目前，HDACs 抑制剂（Vorinostat、Belinostat、Romidepsin、和 Panobinostat）已被 FDA 批准用于临床淋巴瘤和多发性骨髓瘤的治疗。

Vorinostat 是第一个被批准用于治疗皮肤 T 淋巴瘤的 HDACs 抑制剂（HDACi）。在一项多中心 II 期临床试验中，Vorinostat 用于治疗滤泡淋巴瘤（患者的 ORR 为 49%，中位 PFS 为 20 个月），表现出持续的抗肿瘤活性，具有可接受的安全性[34]。Belinostat 被批准用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤，在一项 II 期临床试验中，招募的 129 例 T 细胞淋巴瘤患者的 ORR 为 25.8%，中位 PFS 和 OS 分别为 1.6 个月和 7.9 个月[35]。

Romidepsin 被批准用于皮肤和外周 T 细胞淋巴瘤的治疗，在一项回顾性多中心研究中，数据显示 Romidepsin 在单药治疗复发/难治性 T 细胞淋巴瘤时，33 例患者的 ORR 为 24.2%，其中皮肤 T 细胞淋巴瘤患者的 ORR 为 35.7%，患者的 PFS 明显延长[36]。Panobinostat 被批准用于多发性骨髓瘤的治疗，联合用药多显示出更好的疗效，在一项卡非佐米与 Panobinostat 治疗多发性骨髓瘤的 I 期研究中，患者的 ORR 和临床受益率分别为 63%和 68%，中位 PFS 和总生存期分别为 8 个月和 23 个月，显示出协同活性[37]。除了上述药物，目前处于临床前以及临床研究阶段的 HDAC 包括 Ricolinostat、Entinostat、CUDC-907 等。

免疫检查点抑制剂

免疫疗法是继分子靶向治疗后改善恶性肿瘤患者存活的又一疗法。其中，靶向 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 的免疫检查点抑制剂通过共抑制性 T 细胞信号传导来重新激活抗肿瘤免疫应答，从而达到抗肿瘤的作用，已经在多种肿瘤中已经显示出前所未有的临床疗效[38, 39]。目前，FDA 批准用于肿瘤临床治疗的免疫检查点抑制剂，包括 PD-1 抑制剂（Nivolumab、Pembrolizumab 和 Cemiplimab-rwlc），PD-L1 抑制剂（Atezolizumab、Avelumab 和 Durvalumab）以及 CTLA-4 抑制剂（Ipilimumab 和 Tremelimumab）主要用于黑色素瘤和肺癌的治疗。在国内批准上市的有 Nivolumab 和 Pembrolizumab。

免疫检查点抑制剂多为人源化的 IgG 单克隆抗体。在一项针对未经治疗的 BRAF 野生型黑色素瘤患者的 III 期临床试验中，418 例患者随机分为两组，Nivolumab 组和达卡巴嗪组的 1 年生存率分别为 72.9%、42.1%，ORR 分别为 40.0%、13.9%，中位 PFS 分别为 5.1 个月、2.2 个月[40]；此外，在一项 Nivolumab 治疗鳞状非小细胞肺癌的 III 期临床试验中，患者随机分为两组，分别接受 Nivolumab 和多西他赛的治疗，两组的中位生存期分别为 9.2 个月、6.0 个月，中位 PFS 分别为 3.5 个月、2.8 个月，总生存率分别为 42%和 24%[41]，Nivolumab 的疗效明显优于传统化疗药物。

CTLA-4 抑制剂被批准用于晚期黑色素瘤的治疗：在一项 III 期临床试验中，502 例黑色素瘤患者被随机分为两组，分别接受 Ipilimumab+达卡巴嗪和安慰剂+达卡巴嗪治疗，结果显示 Ipilimumab+达卡巴嗪组的 OS 显著延长（11.2 vs 9.1 个月），1 年、2 年、3 年的生存率（47.3%、28.5%、20.8% vs 36.3%、17.9%、12.2%）明显增高[42]。

随后，在一项 Pembrolizumab 和 Ipilimumab 治疗晚期黑色素瘤疗效对比的 III 期临床试验中，接受 Pembrolizumab 治疗的两组的 PFS 和总生存率更优于接受 Ipilimumab 治疗组（5.5 vs 4.0 vs 2.8 个月和 74% vs 68% vs 58.2%）[43]，结论进一步支持 Pembrolizumab 可作为晚期黑色素瘤的标准治疗。PD-L1 抑制剂被批准用于肺癌，在一项 Atezolizumab 治疗非小细胞肺癌患者 III 期临床试验中，数据显示 Atezolizumab 对照多西他赛治疗总体生存期有显著改善（13.8 个月 vs 9.6 个月）[44]。除了上述药物，目前处于临床前以及临床研究阶段的免疫检查点抑制剂包括 MPDL3280A、BMS-936559、MSB0010718 等。

总结与展望

综上所述,靶向药物在临床肿瘤治疗中,治疗效果明显优于传统治疗,且毒副作用也明显减小;它与化疗或者放疗药物联合使用不仅可以提高临床治疗效果,甚至可以逆转耐药性的产生。但由于大多数靶向药物应用于临床时间不长,药物潜在不良反应和毒副作用还需长期观察随访,以使患者受益最大化。随着肿瘤发生发展分子机制的深入研究,以及生物分子技术快速发展,越来越多新靶点的发现,抗肿瘤靶向药物的研发,合成以及临床的应用会日趋成熟,患者以实现更精准的个体化治疗。

参考文献

- [1]FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [2]OGAWARA D, FUKUDA M, UENO S, et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4 [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2):615-619.
- [3]EGRON A, OLIVIER-ABBAL P, GOURAUD A, et al. Preventable and potentially preventable serious adverse reactions induced by oral protein kinase inhibitors through a database of adverse drug reaction reports [J]. *Target Oncol*, 2015, 10(2):229-234.
- [4]ARRONDEAU. J, GAN. H K, RAZAK. A R A, et al. Development of Anti-cancer Drugs [J]. *Discovery Medicine*, 2010, 10:355-362.
- [5]ZHUANG X, LV M, ZHONG Z, et al. Interplay between integrin-linked kinase and ribonuclease inhibitor affects growth and metastasis of bladder cancer through signaling ILK pathways [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1):130.
- [6]LIN A, PIAO HL, ZHUANG L, et al. FoxO transcription factors promote AKT Ser473 phosphorylation and renal tumor growth in response to pharmacologic inhibition of the PI3K-AKT pathway [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6):1682-1693.
- [7]AKALU YT, ROTHLIN CV, GHOSH S. TAM receptor tyrosine kinases as emerging targets of innate immune checkpoint blockade for cancer therapy [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1):165-177.
- [8]SZABO C, PAPAPETROPOULOS A. International union of Basic and Clinical Pharmacology. CII: Pharmacological Modulation of H₂S Levels: H₂S Donors and H₂S Biosynthesis Inhibitors [J]. *Pharmacol Rev*, 2017, 69(4):497-564.
- [9]XU YY, GAO P, SUNY, et al. Development of targeted therapies in treatment of glioblastoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(3):223-237.
- [10]JIAO Q, BI L, REN Y, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):36.
- [11]GIANSANTI P, PREISINGER C, HUBER KV, et al. Evaluating the promiscuous nature of tyrosine kinase inhibitors assessed in A431 epidermoid

carcinoma cells by both chemical- and phosphoproteomics [J]. ACS Chem Biol, 2014, 9(7):1490-1498.

[12]DRAKE J M, LEE JK, WITTE ON. Clinical targeting of mutated and wild-type protein tyrosine kinases in cancer [J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(10):1722-1732.

[13]ZHANG Y, XIA M, JIN K, et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):45.

[14]WU S, FU L. Tyrosine kinase inhibitors enhanced the efficacy of conventional chemotherapeutic agent in multidrug resistant cancer cells [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):25.

[15]HOJJAT-FARSANGI M. Targeting non-receptor tyrosine kinases using small molecule inhibitors: an overview of recent advances [J]. J Drug Target, 2016, 24(3):192-211.

[16]LIANG W, WU X, FANG W, et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations [J]. PLoS One, 2014, 9(2):e85245.

[17]WESTOVER D, ZUGAZAGOITIA J, CHO BC, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl_1):i10-i19.

[18]XIA J, ZHU P. Imatinib Resistance Mechanism on Chronic Myeloid Leukemia [J]. World Journal of Cancer Research, 2012, 02(03):15-19.

[19]蔡文, 袁易初, 李明阳, 等. 索拉非尼和舒尼替尼一线治疗转移性肾癌的疗效比较及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(5):384-389.

[20]KUCZYNSKI EA, LEE CR, MAN S, et al. Effects of Sorafenib Dose on Acquired Reversible Resistance and Toxicity in Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancer Res, 2015, 75(12):2510-2519.

[21]LI S, QI X, HUANG Y, et al. Ceritinib (LDK378): a potent alternative to crizotinib for ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(2):86-91.

[22]MATIAS M, LE TEUFF G, ALBIGES L, et al. Real world prospective experience of axitinib in metastatic renal cell carcinoma in a large comprehensive cancer centre [J]. Eur J Cancer, 2017, 79:185-192.

[23]TAN CS, KUMARAKULASINGHE NB, HUANG YQ, et al. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):29.

[24]AKAMINE T, TOYOKAWA G, TAGAWA T, et al. Spotlight on lorlatinib and its potential in the treatment of NSCLC: the evidence to date [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11:5093-5101.

[25]LIM S, KALDIS P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation [J]. Development, 2013, 140(15):3079-3093.

[26]FINN RS, CROWN JP, LANG I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive,

HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(1):25-35.

[27]GEORGEW SLEDGE, MASAKAZU TOI, PATRICK NEVEN, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy [J]. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 2017, 35(25):2875-2884.

[28]SCHUIJERS J, MANTEIGA JC, WEINTRAUB AS, et al. Translational Dysregulation of MYC Reveals Common Enhancer-Docking Mechanism [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(2):349-360.

[29]SHEN J, XIANG X, CHEN L, et al. JMJD5 cleaves monomethylated histone H3 N-tail under DNA damaging stress [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(12):2131-2143.

[30]SHEN Y, WEI W, ZHOU DX. Histone Acetylation Enzymes Coordinate Metabolism and Gene Expression [J]. *Trends Plant Sci*, 2015, 20(10):614-621.

[31]ZHANG X, XIONG G, ZHOU Y, et al. Expression of HDAC4 in hepatocellular carcinoma and its correlation with prognosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(11):12171-12177.

[32]FUJIKI R, SATO A, FUJITANI M, et al. A proapoptotic effect of valproic acid on progenitors of embryonic stem cell-derived glutamatergic neurons [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e677.

[33]VANCUROVA I, UDDIN MM, ZOU Y, et al. Combination Therapies Targeting HDAC and IKK in Solid Tumors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(3):295-306.

[34]OGURA M, ANDO K, SUZUKI T, et al. A multicentre phase II study of vorinostat in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6):768-776.

[35]O'CONNOR OA, HORWITZ S, MASSZI T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23):2492-2499.

[36]ZINZANI PL, PELLEGRINI C, CERCIELLO G, et al. Romidepsin in relapsed/refractory T-cell lymphomas: Italian experience and results of a named patient program [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(10):2370-2374.

[37]KAUFMAN JL, MINA R, JAKUBOWIAK AJ, et al. Combining carfilzomib and panobinostat to treat relapsed/refractory multiple myeloma: results of a Multiple Myeloma Research Consortium Phase I Study [J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(1):3.

[38]HAMANISHI J, MANDAI M, KONISHI I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer [J]. *Int Immunol*, 2016, 28(7):339-348.

[39]XU F, JIN T, ZHU Y, et al. Immune checkpoint therapy in liver cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):110.

[40]ROBERT C, LONG GV, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):320-330.

- [41]BRAHMER J, RECKAMP KL, BAAS P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(2):123-135.
- [42]CAROLINE ROBERT, LUC THOMAS, IGOR BONDARENKO, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma [J]. N Engl J Med, 2011, 364:2517-2526.
- [43]ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(26):2521-2532.
- [44]RITTMEYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. The Lancet, 2017, 389(10066):255-265.