

PD - 1/PD - L1 抑制剂在血液肿瘤中的应用

徐亚文^{1,2} 黄 萍³ 周玉兰^{1,2} 李 菲^{1,2}

摘要 程序性死亡蛋白-1 (PD-1) 及其配体-1 (PD-L1) 信号通路是参与肿瘤免疫逃逸的重要途径之一, 针对该通路的 PD-1/PD-L1 抑制剂已经成为抗肿瘤治疗的新选择。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已经批准 PD-1 抑制剂 Nivolumab 用于治疗复发难治性经典霍奇金淋巴瘤 (RRcHL), PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 用于治疗 RRcHL 和复发难治性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (rrPMBCL)。并且, 一些基础和临床研究表明 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗其他血液恶性肿瘤具有一定的疗效。该文就 PD-1/PD-L1 抑制剂在血液肿瘤中的作用机制和研究进展做一综述。

关键词 PD-1/PD-L1; 抑制剂; 肿瘤免疫治疗; 血液肿瘤

中图分类号 R 733

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2020)01 - 0150 - 05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2020.01.032

肿瘤细胞在肿瘤微环境中通过多种途径抑制免疫反应, 从而在体内生存和增殖, 这种现象被称为肿瘤免疫逃逸。程序性死亡蛋白-1 (PD-1) 及其配体-1 (PD-L1) 信号通路可以作为肿瘤免疫逃逸途径之一。随着 PD-1/PD-L1 通路在血液肿瘤中的深入研究, 淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 等均存在 PD-1/PD-L1 通路异常^[1], 提示 PD-1/PD-L1 抑制剂可能成为治疗这些疾病的新方法。其中 PD-1 抑制剂 Nivolumab 已经被美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于治疗复发难治性经典霍奇金淋巴瘤 (relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma, RRcHL), PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 被批准用于治

疗 RRcHL 和复发难治性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (relapsed or refractory classical primary mediastinal large B cell lymphoma, rrPMBCL)。该文就 PD-1/PD-L1 抑制剂在血液肿瘤中的研究进展做一综述。

1 PD-1/PD-L1 信号通路和 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 是 CD28 受体家族的一员, 属于 I 型跨膜糖蛋白, 由胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域组成, 主要在活化的 T 细胞表面上正常表达。PD-1 结合两个配体, 分别是 PD-L1 和 PD-L2, 主要表达于巨噬细胞和树突状细胞。PD-L1 是 PD-1 的主要配体, 也属于 I 型跨膜糖蛋白^[2]。生理条件下, PD-1/PD-L1 信号通路通过抑制 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 信号的传递, 在自身免疫耐受及预防自身免疫性疾病中发挥重要作用。然而, PD-1 和 PD-L1 可在多种肿瘤及肿瘤微环境中过度表达, 促使肿瘤细胞发生免疫逃逸。过度激活的 PD-1/PD-L1 通路通过多种机制发挥负性抗肿瘤作用。PD-1 与 PD-L1 结合后, PD-1 的胞内结构近端免疫受体酪氨酸抑制基序和远端免疫受体酪氨酸转换基序发生磷酸化, 然后与蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-1 和 SHP-2 结合。激活的 PD-1/PD-L1 通路通过募集 SHP-1 和 SHP-2, 导致磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 等下游 TCR 信号通路分子去磷酸化, 进而抑制 T 细胞增殖、活化和细胞因子分泌; 通过募集 SHP-2, 导致 ERK1/2、PI3K 等 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 信号通路分子去磷酸化, 抑制 B 细胞的增殖和活性。PD-1/PD-L1 通路还可以促进调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 的分化, 抑制肿瘤相关巨噬细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞的活性, 发挥负性免疫调节作用^[3-4]。因此, 通过 PD-1/PD-L1 抑制剂阻断其信号通路, 抑制肿瘤细胞免疫逃逸和恢复 T 细胞抗肿瘤活性, 已成为肿瘤治疗的一个研究热点。

2019 - 06 - 24 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81360353、81560036); 江西省科技厅对外合作项目 (编号: 20151BDH80043); 江西省卫计委科技计划 (编号: 20165171、20175137、20171044)

作者单位: 南昌大学第一附属医院¹ 血液科、³ 营养科, 南昌 330006

² 江西省临床医学科学研究所血液病研究所, 南昌 330006

作者简介: 徐亚文, 女, 硕士研究生;

李 菲, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: yx021021@sina.com

2 PD-1/PD-L1 抑制剂在经典霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin lymphoma, cHL) 中的应用

在血液肿瘤中,RRcHL 是第一个获得 FDA 批准的 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗适应证。这项批准是基于 PD-1 抑制剂 Nivolumab 和 Pembrolizumab 在 cHL 中的良好表现。

JapicCTI-142755 试验^[5] 是一项评估 Nivolumab 在 RRcHL 中疗效和安全性的临床 II 期试验,共纳入 17 例抗 CD30 单克隆抗体 (brentuximab vedotin, BV) 治疗失败的 RRcHL 患者,给药剂量为 3 mg/kg,每 2 周 1 次。结果显示,总有效率 (overall response rate, ORR) 为 81.3%、6 个月总生存 (overall survival, OS) 率和无进展生存 (progression free survival, PFS) 率分别为 100% 和 60.0%。Nivolumab 在缩小肿块体积、改善全身症状和延长 OS 方面使患者受益,且安全性较好。另一项 II 期临床研究^[6] 则在更大的患者队列中证明了 Nivolumab 在 RRcHL 中的有效性和安全性,共纳入 80 例自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 和/或 BV 治疗后复发的患者,均接受标准剂量 Nivolumab 治疗。结果显示 ORR 和 6 个月 PFS 率分别为 72.5% 和 76.9%。Nivolumab 在减少肿瘤负荷、提高生活质量和提高 PFS 上使患者获益。一项 I b 期临床研究评估了 PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 在 BV 治疗失败的 cHL 患者中的临床反应。该研究共纳入 31 例 RRcHL 患者,给药剂量为 10 mg/kg,每 2 周 1 次。结果显示主要指标完全缓解 (complete remission, CR) 率仅为 16%。但在次要指标方面,ORR 可达 65%、6 个月 PFS 率为 69%、1 年 PFS 率为 46%,没有发生与治疗相关的 4 级不良反应 (adverse event, AE) 或死亡。虽然缓解深度不高,但 Pembrolizumab 具有疗效持久、安全的益处^[7]。Chen et al^[8] 公布了 Pembrolizumab 治疗 RRcHL 患者的 II 期临床试验结果。该研究共纳入 210 例患者,研究表明 6 个月 OS 率和 PFS 率分别为 99.5% 和 72.4%。Pembrolizumab 在减少肿瘤负荷和延长 OS 方面使患者受益。亚组分析表明 ASCT 后 BV 治疗失败组、化疗后 BV 治疗失败组、ASCT 后失败未行 BV 治疗组患者均可获得较高 ORR (73.9% vs 64.2% vs 70.0%)。Pembrolizumab 对多种治疗失败后的 RRcHL 均表现出较高的抗肿瘤活性。

目前,PD-L1 抑制剂治疗 cHL 的临床试验还在进行中 (表 1),仅一项 I b 期临床试验 NCT02603419 公布了阶段性研究结果。31 例 RRcHL 患者接受 PD-L1 抑制剂 Avelumab 治疗,现阶段数据表明 ORR 和 CR 率分别为 54.8% 和 6.8%^[9]。

3 PD-1/PD-L1 抑制剂在非霍奇金淋巴瘤中的应用

在 PMBCL、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL)、慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 中已经发现 PD-1/PD-L1 通路异常激活。类似于 cHL、非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的一些特定的子集 (如 PMBCL、原发性睾丸淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤) 可以检测到 9p24.1 的变异,该变异与 PD-L1 的过度表达高度相关^[10-11]。目前,已有大量临床试验评估 PD-1/PD-L1 抑制剂在 NHL 中的疗效和安全性,结果表明,PD-1 抑制剂治疗在 PMBCL 中取得突破性进展,而在大多数 NHL 中,PD-1 抑制剂的疗效不如预期,联合治疗可能使患者受益。在 PD-L1 抑制剂方面,包括 Atezolizumab、Durvalumab 和 Avelumab 在内的多种抑制剂仍处于研究阶段 (表 1)。

3.1 在 PMBCL 中的应用 在 NHL 中,rrPMBCL 是唯一获得 FDA 批准的 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗适应证,这项批准是基于 Pembrolizumab 单药治疗 rrPMBCL 的两项临床研究。

KEYNOTE-013 研究^[12] 是一项评估单药 Pembrolizumab 在 rrPMBCL 中的安全性和抗肿瘤活性的临床 I b 期试验。18 例 rrPMBCL 患者曾接受过多种治疗方案,包括 ASCT、利妥昔单抗、传统放疗。结果显示,与既往回顾性分析相比,Pembrolizumab 可以显著提高 ORR [(0% ~ 25%) vs 40%] 和减少肿瘤病灶。AE 发生率为 61%,均可控。全球多中心、开放式、单臂临床 II 期试验 KEYNOTE-170^[13] 是 KEYNOTE-013 的扩大研究。在进行中期分析时,该试验共纳入 49 例 ASCT 失败或至少 2 种治疗方案失败的 rrPMBCL 患者。中期结果与 I 期研究结果相似,主要指标 ORR 为 41%,次要指标 CR 率和 12 个月 OS 率为 14% 和 62%。安全性方面,53% 的患

表1 PD-L1 抑制剂在血液肿瘤中的临床应用

疾病	试验名称	状态	试验内容
淋巴瘤			
NHL	NCT02733042	进行	分析 Durvalumab 单药或联合方案治疗 NHL 的推荐剂量、疗效和安全性
复发难治性 DLBCL	NCT02549651	完成	分析 Durvalumab 单药或联合其它抑制剂(CTLA-4 抗体、STAT3 抑制剂)在复发难治性 DLBCL 中的最大耐受剂量临床 I b 期试验
	NCT02951156	进行	评估基于 Atezolizumab 的三药联合方案在复发难治性 DLBCL 中的安全性和疗效
	NCT03003520	进行	评估 Durvalumab 单药或联合标准疗法(R-CHOP 或 R2-CHOP)在复发难治性 DLBCL 中的安全性和疗效
难治性 DLBCL	NCT02926833	进行	评估 Atezolizumab 联合 CAR-T 疗法在难治性 DLBCL 的安全性和疗效
复发难治性 T 细胞淋巴瘤	NCT03161223	招募	分析 Durvalumab 联合方案在复发难治性 T 细胞淋巴瘤中的最大耐受剂量临床 I/Ia 期试验
	NCT03357224	招募	评估 Atezolizumab 单药在复发难治性 T 细胞淋巴瘤中的疗效
AML/MDS			
复发难治性 AML	NCT02953561	招募	分析 Avelumab 联合阿扎胞苷治疗复发难治性 AML 的推荐剂量、安全性和疗效
复发难治性 MDS	NCT02117219	完成	评估 Durvalumab 单药或联合 CTLA-4 抗体在复发难治性 MDS 中的安全性和疗效
	NCT02935361	招募	分析 Atezolizumab 联合 DNA 甲基转移酶抑制剂 Guadecitabine 在复发难治性 MDS 中的推荐剂量
AML/高危 MDS	NCT03066648	招募	评估 PDR001 联合地西他滨在 AML/高危 MDS 的安全性和耐受性
老年 AML/高危 MDS	NCT02775903	进行	评估 Durvalumab 联合阿扎胞苷在老年 AML/高危 MDS 中的安全性和疗效
老年 AML	NCT03395873	招募	评估 Durvalumab 联合地西他滨在老年 AML 中的安全性
MM			
MM(初发)	NCT02685826	进行	分析 Durvalumab 联合方案治疗 MM 的推荐剂量和最佳方案
RRMM	NCT02431208	招募	评估 Atezolizumab 单药或联合方案在 RRMM 中的安全性和疗效
RRMM	NCT02616640	进行	分析 Durvalumab 单药或联合方案治疗 MM 的推荐剂量和最佳方案
RRMM	NCT02807454	进行	评估 Durvalumab 联合抗 CD38 单克隆抗体 Daratumumab 在 RRMM 中的安全性和疗效
RRMM	NCT03000452	完成	评估 Durvalumab 联合抗 CD38 单克隆抗体 Daratumumab 在 RRMM 中的安全性和疗效

者发生了与治疗相关的 AE 均可控。虽然 Pembrolizumab AE 发生率较高,但在缺乏有效替代方案的情况下,Pembrolizumab 可以使 rPMBCL 患者获益。

3.2 在 DLBCL 中的应用 DLBCL 细胞(主要为非生发中心来源)可以检测出 PD-L1 的过度表达^[14],另有文献报道,PD-L1 的过度表达是 DLBCL 预后不良的独立因素^[15]。提示阻断 PD-1/PD-L1 通路可能有益于 DLBCL 患者(特别是具有更强侵袭性的非生发中心来源 DLBCL)。目前,PD-1 抑制剂在 DLBCL 未取得显著疗效。一项 I b 期临床试验评价了 Nivolumab 单药治疗 11 例复发难治性 DLBCL 的疗效,结果显示虽然耐受性良好,但疗效不如预期,ORR 和 CR 率分别为 36% 和 18%^[16]。Younes et al^[17] 近期公布了伊鲁替尼联合 Nivolumab 治疗复发难治性 NHL 的研究结果,纳入患者包括 45 例复发难治性 DLBCL。结果显示虽然药物安全性可控,但与历史单药伊鲁替尼相比,Nivolumab 的加用不能提高疗效。PD-L1 抑制剂方面,I 期临床试验 NCT02926833^[18] 结果显示,CAR-T 联合 Atezolizumab 治疗难治性 DLBCL 效果显著,ORR 为 90% (CR 为 30%; PR 为 60%) 且安全性可控。

3.3 在 CLL 中的应用 研究^[19]表明,PD-1/PD-L1

通路异常通过阻碍糖酵解、吞噬功能和 BTK 信号传导参与 CLL 患者免疫代谢功能障碍。CLL 小鼠模型证明,阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可以成功逆转 T 细胞和髓系细胞的免疫功能障碍^[20]。目前,PD-1 抑制剂仅在 CLL 转化 Richter 综合征(RT) 中显示出一定的临床疗效。一项临床 II 期试验纳入了 16 例复发 CLL 和 9 例 CLL 转化 RT 患者,均接受 Pembrolizumab 单药治疗。结果显示 CLL 组和 RT 组 ORR 分别为 0% 和 44%,两组患者 OS 无差别,PD-1 抑制剂在 RT 患者中的显著疗效不能转化为 OS 获益^[21]。CLL 与 RT 患者对 Pembrolizumab 反应差异的原因尚不清楚,需进一步研究。

4 PD-1/PD-L1 抑制剂在其他血液肿瘤中的应用

4.1 在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia , AML) 中的应用 PD-1 在 AML 细胞上的过表达与肿瘤侵袭性成正相关。对于异基因干细胞移植后 AML 患者,PD-1 高表达与白血病复发有关,PD-1 可预测白血病复发^[22]。AML 小鼠模型^[23] 证实,细胞毒性 T 细胞输注联合 PD-1 抑制剂治疗效果优于单种免疫治疗。联合两种免疫治疗显著抑制了 PD-1/PD-L1 信号和 Tregs 细胞功能,并促进 CD8⁺ T 细胞

增殖,进而诱导肿瘤细胞减少^[23]。已知去甲基化药物(阿扎胞苷、地西他滨)诱导上调 PD-1/PD-L1 信号通路,这可能是去甲基化药物耐药的机制之一^[24]。提示 PD-1/PD-L1 抑制剂有望克服部分 AML 耐药问题。一项全球多中心、开放式临床 II 期试验研究了阿扎胞苷联合 Nivolumab 在复发性 AML 中的疗效,共纳入 70 例患者,结果显示,与历史去甲基化(包括单药与基于去甲基化药物的联合方案)治疗复发难治性 AML 相比,阿扎胞苷联合 Nivolumab 可以提高缓解率(33% vs 20%)且转化为 OS 获益(6.3 个月 vs 4.6 个月, $P=0.013$)^[25]。该研究支持阿扎胞苷联合 Nivolumab 用到部分复发难治性 AML 患者中,特别是应用于既往对去甲基化药物敏感的挽救治疗患者。

4.2 在 MM 中的应用 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗 MM 疗效不佳,临床 I 期试验的最佳临床反应仅为疾病稳定,联合治疗可能提高疗效^[16]。II 期临床试验 NCT02289222^[26]是针对 MM 的三联免疫治疗方案(Pembrolizumab 联合泊马度胺及地塞米松)研究,共纳入 48 例复发难治性 MM(relapsed or refractory MM, RRMM)患者,这些患者之前接受过至少 2 种方案治疗,包括硼替佐米、卡非佐米、来那度胺和沙利度胺,结果获得的缓解率和缓解深度均较好,ORR 为 60%,CR 率和非常好的部分缓解率分别为 8% 和 19%,且 AE 均可控。该试验表明,Pembrolizumab 联合泊马度胺及地塞米松具有显著的临床疗效和可接受的安全性。与该结论相反的是,Pembrolizumab 联合泊马度胺/来那度胺及地塞米松治疗 MM 的两项 III 期临床研究 KEYNOTE-183 和 KEYNOTE-185 提示联合用药组患者死亡高于对照组,提示联合治疗的风险大于对患者的潜在益处。因此,含 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合治疗方案在 MM 患者中的疗效和安全性仍待进一步探索。

5 寻找生物标志物预测疗效

临床上,选择最有可能对 PD-1/PD-L1 抑制剂有反应的个体对提高疗效至关重要。PD-L1 的检测是目前最常用的生物标志物,但并不能完全预测受益患者。PD-1 抑制剂治疗恶性肿瘤疗效最为明显的的特点是存在浸润的效应细胞,例如黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤。并且,PD-1/PD-L1 抑制剂治疗疗效与肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)成正相关,该线性相关是由突变产生的新抗原与 T 细胞高亲和力和造成的^[27-28]。这些研究支持 TMB 作为 PD-

1/PD-L1 抑制剂治疗的生物标志物。令人感兴趣的是,肠道微生物群的组成影响包括 PD-1/PD-L1 阻断在内的免疫疗法的有效性。良好、平衡的肠道微生物群(如有益菌的组成多样性和丰度高)通过增加抗原呈递介导的抗肿瘤免疫应答可以改善周围和肿瘤微环境中的效应 T 细胞功能。相反,肠道菌群组成的失衡则会导致免疫细胞活性的受损^[29-30]。一方面,通过检测患者粪便标本可以预测可能从 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中获益的患者。另一方面,进行粪菌移植辅助治疗和避免滥用抗生素可能有利于患者进行免疫疗法。

6 总结与展望

综上,PD-1/PD-L1 抑制剂为血液肿瘤免疫治疗提供了新的选择,并已经在 cHL 和 PMBCL 中取得了突破。而对于其他类型淋巴瘤、白血病、MM 等血液肿瘤,联合治疗可能带来希望。期待更多的研究数据优化 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的适应证、生物标志物和联合用药,为 PD-1/PD-L1 抑制剂在血液肿瘤的应用提供更多依据。

参考文献

- [1] Kroemer G, Galluzzi L. Immunotherapy of hematological cancers: PD-1 blockade for the treatment of Hodgkin's lymphoma [J]. *Oncoimmunology* 2015, 4(6): e1008853.
- [2] Assi R, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Immune therapies in acute myeloid leukemia: a focus on monoclonal antibodies and immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(2): 136-45.
- [3] Gordon S R, Maute R L, Dulken B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity [J]. *Nature* 2017, 545(7655): 495-9.
- [4] Solito S, Pinton L, Damuzzo V, et al. Highlights on molecular mechanisms of MDSC-mediated immune suppression: paving the way for new working hypotheses [J]. *Immunol Invest* 2012, 41(6/7): 722-37.
- [5] Maruyama D, Hatake K, Kinoshita T, et al. Multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(5): 1007-12.
- [6] Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol* 2016, 17(9): 1283-94.
- [7] Armand P, Shipp M A, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure [J]. *J Clin Oncol*,

- 2016 ,34(31) :3733 – 9.
- [8] Chen R ,Zinzani P L ,Fanale M A , et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol* ,2017 ,35(19) : 2125 – 32.
- [9] Wang Y ,Wu L ,Tian C , et al. PD-1/PD-L1 immune-checkpoint blockade in malignant lymphomas [J]. *Ann Hematol* ,2018 ,97(2) :229 – 37.
- [10] Twa D D ,Chan F C ,Ben-Neriah S , et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Blood* ,2014 ,123(13) : 2062 – 5.
- [11] Chapuy B ,Roemer M G ,Stewart C , et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas [J]. *Blood* ,2016 ,127(7) :869 – 81.
- [12] Zinzani P L ,Ribrag V ,Moskowitz C H , et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Blood* ,2017 ,130(3) :267 – 70.
- [13] Tomassetti S ,Chen R ,Dandapani S. The role of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B – cell lymphoma [J]. *Ther Adv Hematol* ,2019 ,doi: 1177/2040620719841591.
- [14] Georgiou K ,Chen L ,Berglund M , et al. Genetic basis of PD-L1 overexpression in diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood* ,2016 ,127(24) :3026 – 34.
- [15] Kiyasu J ,Miyoshi H ,Hirata A , et al. Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood* ,2015 ,126(19) :2193 – 201.
- [16] Lesokhin A M ,Ansell S M ,Armand P , et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study [J]. *J Clin Oncol* ,2016 ,34(23) : 2698 – 704.
- [17] Younes A ,Brody J ,Carpio C , et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study [J]. *Lancet Haematol* ,2019 ,6(2) :e67 – 78.
- [18] Jacobson C A ,Locke F L ,Miklos D B , et al. End of Phase 1 results from zuma-6: axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in combination with atezolizumab for the treatment of patients with refractory diffuse large B cell lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow TR* ,2019 ,25(3 Supplement) :S173.
- [19] Qorraj M ,Bruns H ,Bottcher M , et al. The PD-1/PD-L1 axis contributes to immune metabolic dysfunctions of monocytes in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia* ,2017 ,31(2) :470 – 8.
- [20] Mcclanahan F ,Hanna B ,Miller S , et al. PD-L1 checkpoint blockade prevents immune dysfunction and leukemia development in a mouse model of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood* ,2015 ,126(2) :203 – 11.
- [21] Ding W ,Laplant B R ,Call T G , et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL [J]. *Blood* ,2017 ,129(26) :3419 – 27.
- [22] Kong Y ,Zhang J ,Claxton D F , et al. PD-1 (hi) TIM-3 (+) T cells associate with and predict leukemia relapse in AML patients post allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood Cancer J* ,2015 ,5: e330.
- [23] Deng R ,Fan F Y ,Yi H , et al. PD-1 blockade potentially enhances adoptive cytotoxic T cell potency in a human acute myeloid leukaemia animal model [J]. *Hematology* ,2018 ,23(10) :740 – 6.
- [24] Heninger E ,Krueger T E ,Lang J M. Augmenting antitumor immune responses with epigenetic modifying agents [J]. *Front Immunol* ,2015 ,6:29.
- [25] Daver N ,Garcia-Manero G ,Basu S , et al. Efficacy , safety , and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized , open-label , phase 2 study [J]. *Cancer Discov* ,2019 ,9(3) :370 – 83.
- [26] Badros A ,Hyjek E ,Ma N , et al. Pembrolizumab , pomalidomide , and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood* ,2017 ,130(10) :1189 – 97.
- [27] Goodman A M ,Kato S ,Bazhenova L , et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers [J]. *Mol Cancer Ther* ,2017 ,16(11) :2598 – 608.
- [28] Chalmers Z R ,Connelly C F ,Fabrizio D , et al. Analysis of 100 , 000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Med* ,2017 ,9(1) :34.
- [29] 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.
- [30] Gopalakrishnan V ,Spencer C N ,Nezi L , et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science* ,2018 ,359(6371) :97 – 103.