

免疫检查点抑制剂在复发/转移性鼻咽癌中的应用

高 洋, 孙 昭, 白春梅

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 白春梅 电话: 010-69158315, E-mail: baichunmei1964@163.com

【摘要】鼻咽癌多与EB病毒感染相关,早期患者及时治疗预后良好,但复发/转移性鼻咽癌治疗方式有限,预后不佳。近年来,免疫治疗在复发/转移性鼻咽癌中的研究十分广泛,其中免疫检查点抑制剂药物具有较好的疗效和良好的耐受性,引起临床广泛关注。程序性死亡受体-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达状态、肿瘤突变负荷、循环EB病毒-DNA水平可能成为免疫检查点抑制剂疗效预测的生物标志物。本文将对免疫检查点抑制剂及其在复发/转移性鼻咽癌中的应用进行综述。

【关键词】鼻咽癌;免疫检查点抑制剂;生物标志物

【中图分类号】R246.5; R730.3 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)05-0626-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.021

Application of Immune-checkpoint Inhibitors in Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma

GAO Yang, SUN Zhao, BAI Chun-mei

Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: BAI Chun-mei Tel: 86-10-69158315, E-mail: baichunmei1964@163.com

【Abstract】 Nasopharyngeal carcinoma is mainly associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection. The treatment of early nasopharyngeal carcinoma has a good prognosis, but the treatment options for recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma are limited and the prognosis is poor. In recent years, there have been extensive studies on immunotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma, among which immune-checkpoint inhibitors are effective and causing clinical concern. Programmed death-ligand 1 expression status, tumor mutation burden and circulating EBV-DNA level may be biomarkers for predicting the efficacy of immune-checkpoint inhibitors. The applications of immune-checkpoint inhibitors in recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma will be reviewed in this article.

【Key words】 nasopharyngeal carcinoma; immune-checkpoint inhibitor; biomarker

Med J PUMCH, 2020, 11(5): 626-630

鼻咽癌是指发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,好发于中国、日本、新加坡等东方国家,发病率在20/10万以上,但在欧美等西方国家较罕见^[1-2]。在鼻

咽癌流行地区,大多数鼻咽癌与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染有关^[2],人乳头瘤病毒感染相关的鼻咽癌仅见于少数报道,且可能与世界卫生组织(World

Health Organization, WHO) I型鼻咽癌有关^[3]。

根据美国癌症联合会 (American Journal of Critical Care, AJCC) TNM 分期 (2017 年第 8 版), 临床将鼻咽癌分为早期 (T1-N0M0)、局部晚期 (T2-N0~T4-N3M0)、复发/转移性鼻咽癌, 不同分期在治疗策略上也有所不同。早期及局部晚期鼻咽癌首选调强放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) 联合/不联合化疗, 预后较好, 5 年生存率可达 85%~90%^[4-5], 但约 8%~10% 的患者会出现疾病复发, 其中大部分为远处转移, 较少出现局部复发^[6]。复发/转移性鼻咽癌治疗方案的选择十分有限, 患者预后不佳, 中位总生存期约 20 个月^[2]。

近年来, 免疫治疗为各种恶性肿瘤提供了新的治疗方案。随着对 EBV、鼻咽癌和宿主免疫系统之间复杂相互作用关系研究的不断深入, 发现鼻咽癌具有免疫细胞丰富间质浸润和 EBV 抗原表达的特性^[7], 为免疫治疗提供了极具前景的治疗靶点。鼻咽癌的免疫治疗主要包括过继免疫疗法、治疗性疫苗、免疫检查点抑制剂, 本文主要就免疫检查点抑制剂在复发/转移性鼻咽癌中的应用进行综述。

1 免疫检查点及免疫检查点抑制剂

免疫检查点是特定配对的受体-配体分子, 肿瘤可以利用免疫检查点使自身免受宿主免疫系统的攻击, 免疫检查点抑制剂在鼻咽癌中的应用已成为近年来研究的热点。免疫检查点主要包括程序性死亡受体-1 (programmed death 1, PD-1)、程序性死亡受体-配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)。PD-1 可表达于 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞表面, 其激活后能下调 T 细胞内信号传导, 发挥免疫抑制作用。PD-L1 是 PD-1 的配体, 表达于多种细胞表面, 包括肿瘤细胞, 可帮助肿瘤细胞逃避免疫清除^[8]。CTLA-4 表达于 T 细胞表面, 与 T 细胞的共刺激因子 CD28 具有较高的结构同源性, 与抗原递呈细胞表面的 B7 分子结合后能抑制 T 细胞的激活^[9]。PD-1/PD-L1 抑制剂可解除 T 细胞杀灭肿瘤细胞的抑制信号, 而 CTLA-4 抑制剂能促进 T 细胞激活。

研究表明, 89%~95% 的鼻咽癌表达 PD-L1, 其可导致 T 细胞衰竭^[10-11], 且 PD-L1 的表达水平与鼻咽癌的复发、转移及临床进展密切相关^[12]。CTLA-4 的基因多态性与中国人鼻咽癌的易感性有关^[13]。因此, 理论上 PD-1/PD-L1 抑制剂及 CTLA-4 抑制剂可

用于鼻咽癌的治疗, 且部分 PD-1/PD-L1 抑制剂在 I/II 期临床试验中显示了良好的临床效果。

2 免疫检查点抑制剂在鼻咽癌中的应用

KEYNOTE 028^[14] 是一项非随机、多队列 I b 期临床试验, 共纳入了 27 例晚期不可切除或转移性、先前标准治疗失败、PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的鼻咽癌患者, 患者每 2 周接受 1 次帕博利珠单抗 (PD-1 抑制剂, 10 mg/kg) 治疗, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应, 主要终点是客观应答率 (objective response rate, ORR)。结果显示, 7 例患者部分缓解, 14 例病情稳定, 6 例病情进展, ORR 为 25.9%, 中位反应持续时间为 17.1 个月, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 3.7 个月; 共 20 例 (74.1%) 发生药物相关不良反应, 其中发生率 $\geq 15\%$ 的不良反应包括: 皮疹 (25.9%)、瘙痒 (25.9%)、疼痛 (22.2%)、疲劳 (18.5%) 和甲状腺功能减退 (18.5%)。8 例 (29.6%) 发生 3 级及以上的严重药物相关不良反应, 其中 1 例发生药物相关死亡 (Sepsis)。以上结果表明, 帕博利珠单抗对复发/转移性鼻咽癌具有良好的抗肿瘤活性及较高的安全性。NCI-9742 试验^[15] 评价了纳武利尤单抗 (PD-1 抑制剂) 治疗复发/转移性鼻咽癌的有效性, 该研究共纳入 44 例鼻咽癌患者, 每 2 周给予 3 mg/kg 纳武利尤单抗治疗直至疾病进展停药, 结果表明患者整体 ORR 为 20.5%, 1 年总生存率为 59%, 1 年无进展生存率为 19.3%。其中, 人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) -1 类蛋白表达缺失与 PFS 呈正相关, 但 PD-L1 表达水平、血浆 EBV-DNA 清除率与总生存期无关。

Camrelizumab (SHR-1210) 是一种人源化的抗 PD-1 抗体。Fang 等^[16] 报道了 2 项复发/转移性鼻咽癌的单臂 I 期临床试验 (NCT02721589、NCT03121716), 分别评价了 SHR-1210 二线治疗 (单药治疗)、SHR-1210 联合吉西他滨及顺铂一线治疗 (联合治疗) 的安全性和抗肿瘤活性。单药治疗以 1、3、10 mg/kg 进行剂量递增, 最终给予 200 mg 每 2 周 1 次的桥接剂量。联合治疗者方案为 SHR-1210 200 mg (第 1 天), 吉西他滨 1 g/m² (第 1、8 天), 顺铂 80 mg/m² (第 1 天), 每 3 周 1 次, 直至疾病进展或出现无法忍受的不良反应时停药。结果显示, 6 个疗程时单药治疗组 ORR 为 34%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 59%, 中位 PFS 为 5.6 个月; 联合治

疗组 ORR 达 91%，6 个月无进展生存率为 86%，12 个月无进展生存率为 61%。该试验证实了 SHR-1210 在鼻咽癌治疗中的耐受性和有效性，但仍需随机对照试验进一步明确免疫检查点抑制在鼻咽癌治疗中的作用。目前多个免疫检查点抑制剂单药及联合治疗的临床试验正在招募（NCT03558191、NCT03121716、NCT03707509）（表 1）。

3 免疫检查点抑制剂的疗效预测因子

不同于传统的治疗方法，免疫治疗受复杂的免疫网络、肿瘤生物学等多种机制的影响，需新型的预测性生物标志物来识别更有可能从免疫治疗中获益的患者亚群，指导免疫检查点抑制剂治疗人群的选择。研究较为深入的潜在预测性标志物包括 PD-L1 表达状态、循环 EBV-DNA、肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）。

3.1 程序性死亡受体-配体 1 表达状态

近年来，越来越多的研究评估了 PD-L1 作为肿瘤预后标志物的功能。既往曾认为 PD-L1 高表达与鼻咽癌不良预后相关^[17-18]。但近年来多项研究表

明，PD-L1 高表达与免疫治疗高反应率相关^[19-21]。CheckMate141 试验对复发/转移性头颈部肿瘤患者给予纳武利尤单抗治疗并进行长期随访，结果显示 PD-L1 高表达（>1%）患者临床应答率更高^[19-20]。KEYNOTE012 试验提示 PD-L1 高表达的复发/转移性头颈部肿瘤患者生存期更长^[21]。

近年来，部分临床试验中使用肿瘤比例评分（tumor proportion score, TPS）及联合阳性评分（combined positive score, CPS）来评估 PD-L1 表达状态。TPS 是指细胞膜部分或完全染色的肿瘤细胞的百分比，而 CPS 为 PD-L1 阳性细胞，如肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞与肿瘤细胞总数的比值^[22-23]。KEYNOTE040 试验对比了帕博利珠单抗与标准化疗治疗复发/转移性头颈部鳞癌的疗效，结果表明 CPS \geq 1、TPS \geq 50% 的患者中，帕博利珠单抗治疗组 PFS 更长；CPS<1、TPS<50% 患者中，标准化疗疗效更优，但 TPS、CPS 在鼻咽癌中的疗效预测作用仍需更多的试验与数据支持^[23]。

3.2 循环 EB 病毒-DNA

多项研究表明，鼻咽癌患者接受治疗后循环 EBV-DNA 状态与其预后相关，其中循环 EBV-DNA 阳性者

表 1 正在进行的鼻咽癌免疫检查点抑制剂相关临床研究汇总

试验编号	肿瘤类别	肿瘤期别	干预措施	治疗地位	纳入人数 (n)	试验阶段	目前状态
NCT03558191	鼻咽癌	IV 期	SHR-1210	三线及以上	155	II 期	招募中
NCT03427827	鼻咽癌	III ~ IV A 期	SHR-1210	辅助治疗	400	III 期	招募中
NCT03707509	鼻咽癌	IV 期	吉西他滨+顺铂 \pm SHR-1210	一线	250	III 期	招募中
NCT03121716	鼻咽癌	IV 期	SHR-1210+吉西他滨+顺铂	一线	20	I 期	开启, 尚未招募
NCT02875613	鼻咽癌	IV 期	Avelumab	二线及以上	39	II 期	开启, 尚未招募
NCT02611960	鼻咽癌	IV 期	Avelumab	二线及以上	39	II 期	开启, 尚未招募
NCT03769467	鼻咽癌	IV 期	帕博利珠单抗+CTL (Tabelecleucel)	一线	60	I / II 期	招募中
NCT03082534	头颈部鳞癌、鼻咽癌等	IV 期	帕博利珠单抗+西妥昔单抗	分一线/二线及以上亚组	83	II 期	招募中
NCT02538510	头颈部肿瘤、唾液腺癌	IV 期	帕博利珠单抗+伏立诺他	不限	49	I / II 期	开启, 尚未招募
NCT03267498	鼻咽癌	II ~ IV B 期	纳武利尤单抗+顺铂+放疗	辅助治疗	40	II 期	招募中
NCT03097939	鼻咽癌	IV 期	纳武利尤单抗+伊匹单抗	一线或二线	40	II 期	招募中
NCT02834013	鼻咽癌等多种罕见肿瘤	IV 期	纳武利尤单抗+伊匹单抗	二线及以上	707	II 期	招募中
NCT03619824	鼻咽癌	III ~ IV A 期	Sintilimab (IBI308) +吉西他滨+顺铂+放疗	诱导治疗	40	II 期	尚未招募
NCT03700476	鼻咽癌	III ~ IV A 期	吉西他滨+顺铂+放疗 \pm Sintilimab	诱导治疗	420	III 期	尚未招募
NCT02605967	鼻咽癌	IV 期	PDR001 或化疗	二线及三线	122	II 期	招募中
NCT03866967	鼻咽癌	IV 期	AK105	三线及以上	153	II 期	招募中
NCT03474640	晚期恶性肿瘤	IV 期	Toripalimab	二线及以上	258	I 期	招募中
NCT03752398	晚期实体瘤	IV 期	XmAb [®] 23104	二线及以上	144	I 期	尚未招募

预后不佳, 阴性者预后良好^[16,24-26]。上述 SHR-1210 相关试验中 (NCT02721589), 研究者检测了复发/转移性鼻咽癌患者循环 EBV-DNA 的动态变化, 基线血浆 EBV-DNA 检出率为 97.8%, 以 30 000 copies/mL 为界值, EBV-DNA 水平 >30 000 copies/mL 的患者中位 PFS 为 2.1 个月, EBV-DNA 水平 ≤30 000 copies/mL 者为 5.3 个月^[16]。Wang 等^[25] 对行根治性放疗的鼻咽癌患者持续检测血浆 EBV-DNA, 结果发现 39 例高病毒载量 (EBV-DNA ≥100 copies/mL) 患者中有 32 例 (82.1%) 肿瘤复发, 而 57.0% (49/86) 低病毒载量 (EBV-DNA <100 copies/mL) 患者出现肿瘤复发 ($P=0.0065$)。EBV-DNA ≥100 copies/mL 及 <100 copies/mL 患者的 5 年总生存率分别为 20.5% 和 62.9%, 中位生存期分别为 20 个月和 100 个月 ($P<0.0001$)。表明 EBV-DNA 水平可预测复发性/转移性鼻咽癌患者的长期预后, 未来可能用于指导鼻咽癌免疫治疗。

3.3 肿瘤突变负荷

TMB 是指肿瘤基因组每个编码区的突变总数, 在黑色素瘤、非小细胞肺癌和尿路上皮癌中, 已证实高 TMB 与免疫检查点抑制剂高应答率、长生存期有关^[27-30]。其机制可能为高 TMB 与高水平的新抗原相关, 后者是一种癌症特异性抗原, 可产生更强的免疫反应, 从而对免疫治疗产生更持久的反应^[31]。目前国内主要开展泛肿瘤 TMB 与生存相关研究, 其中包括头颈部肿瘤^[30], 期待后续对鼻咽癌进行亚组分析, 明确其能否作为预测鼻咽癌预后的标志物, 并进一步探索其具体临界值。

4 小结与展望

近年来, 复发/转移性鼻咽癌的治疗取得了较大进展, 其中免疫检查点抑制剂显示出了其有效性和良好的耐受性, 备受临床瞩目。PD-L1 表达状态、TMB、循环 EBV-DNA 等有望成为免疫检查点抑制剂疗效的预测因子, 但仍需更长期的临床试验、随访数据支持。近期鼻咽癌相关的临床试验在如火如荼地开展, 部分免疫检查点抑制剂在早期临床试验显示出了临床获益, 有待更多 III 期、随机对照临床试验加以验证。随着研究的深入, 基于肿瘤微环境可将肿瘤分为炎症性 (热肿瘤) 和非炎症性肿瘤 (冷肿瘤), 前者主要表现为肿瘤浸润淋巴细胞、干扰素 γ 阳性 T 细胞和 PD-L1 高表达的抗肿瘤免疫反应, 后者包括免疫排斥型和免疫荒漠型, 几乎不含任何肿瘤浸润淋巴细胞, 少有 PD-L1 表达^[32]。针对不同的免疫分型, 后

续临床试验可能需要采取相应的临床研究策略。与此同时, 免疫治疗相关副作用亦应引起临床关注, 部分患者治疗过程中显示出了原发性或获得性耐药, 对免疫检查点抑制剂治疗效果不佳, 这也是鼻咽癌治疗需面对与解决的临床挑战。提高对 EB 病毒诱发鼻咽癌发生的免疫学机制及其与宿主免疫系统相互作用的认知, 将有助于改进免疫治疗策略。

作者贡献: 高洋查阅文献、撰写论文; 孙昭指导、修改论文; 白春梅确立研究方向、提出修改意见。

参 考 文 献

- [1] Wei KR, Zheng RS, Zhang SW, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China, 2013 [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36: 90.
- [2] Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2016, 387: 1012-1024.
- [3] Ruuskanen M, Irjala H, Minn H, et al. Epstein-Barr virus and human papillomaviruses as favorable prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma: A nationwide study in Finland [J]. *Head Neck*, 2019, 41: 349-357.
- [4] Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 645-655.
- [5] Yang L, Hong SD, Wang Y, et al. Development and External Validation of Nomograms for Predicting Survival in Nasopharyngeal Carcinoma Patients after Definitive Radiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15638.
- [6] Perri F, Della VSG, Caponigro F, et al. Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: current perspectives [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1583-1591.
- [7] Le QT, Colevas AD, O'Sullivan B, et al. Current Treatment Landscape of Nasopharyngeal Carcinoma and Potential Trials Evaluating the Value of Immunotherapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111: 655-663.
- [8] Larbcharoensub N, Mahaprom K, Jiarpinitun C, et al. Characterization of PD-L1 and PD-1 Expression and CD8⁺ Tumor-infiltrating Lymphocyte in Epstein-Barr Virus-associated Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41: 1204-1210.
- [9] Walker LSK, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 852-863.
- [10] Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2013,

- 19; 3462-3473.
- [11] Fang WF, Zhang JW, Hong SD, et al. EBV-driven LMP1 and IFN-gamma up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 12189-12202.
- [12] Hsu MC, Hsiao JR, Chang KC, et al. Increase of programmed death-1-expressing intratumoral CD8 T cells predicts a poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23: 1393-1403.
- [13] Xiao M, Qi F, Chen X, et al. Functional polymorphism of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and nasopharyngeal carcinoma susceptibility in a Chinese population [J]. *Int J Immunogenet*, 2010, 37: 27-32.
- [14] Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 4050-4056.
- [15] Ma B, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 1412-1418.
- [16] Fang WF, Yang YP, Ma YX, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 1338-1350.
- [17] Zhou YJ, Shi DB, Miao JJ, et al. PD-L1 predicts poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma irrespective of PD-1 and EBV-DNA load [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43627.
- [18] Fang WF, Zhang JW, Hong SD, et al. EBV-driven LMP1 and IFN-gamma up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 12189-12202.
- [19] Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression [J]. *Oral Oncol*, 2018, 81: 45-51.
- [20] Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein GJ, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18: 1104-1115.
- [21] Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 956-965.
- [22] Liu MB, Han SJ, Zheng B, et al. Cost-Effectiveness Analysis Of Pembrolizumab In The Treatment Of Advanced Recurrent Metastatic Head And Neck Squamous Cell Carcinoma In China And The United States [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9483-9493.
- [23] Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 393: 156-167.
- [24] Kim KY, Le QT, Yom SS, et al. Clinical Utility of Epstein-Barr Virus DNA Testing in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98: 996-1001.
- [25] Wang WY, Lin TY, Twu CW, et al. Long-term clinical outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with post-radiation persistently detectable plasma EBV DNA [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 42608-42616.
- [26] Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7847.
- [27] Johnson DB, Frampton GM, Rieth MJ, et al. Targeted Next Generation Sequencing Identifies Markers of Response to PD-1 Blockade [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4: 959-967.
- [28] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348: 124-128.
- [29] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387: 1909-1920.
- [30] Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types [J]. *Nat Genet*, 2019, 51: 202-206.
- [31] Brown SD, Warren RL, Gibb EA, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival [J]. *Genome Res*, 2014, 24: 743-750.
- [32] Cesano A, Warren S. Bringing the next Generation of Immuno-Oncology Biomarkers to the Clinic [J]. *Biomedicines*, 2018, 6: 14.

(收稿日期: 2020-01-10)