DOI:10.16016/j.1000-5404.202103060

非小细胞肺癌免疫治疗抗药物抗体对临床疗效及不良反应的影响

赵先兰[1],李吉茜[1],杨 峤[2],李世勋[3],余永新[1],李 奉[1],李梦侠[3],孙建国[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院肿瘤科[1];810007 西宁,解放军第 941 医院超声诊断科[2];400042 重庆,陆军特色医学中心肿瘤科[3]

[摘要] **目的** 探索非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者接受免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗后产生的抗药物抗体(anti-drug antibody,ADA)对患者临床疗效及不良反应的影响。**方法** 从陆军军医大学第二附属医院及陆军特色医疗中心收集 2016 年 4 月至 2019 年 9 月使用帕博利珠单抗或纳武利尤单抗的Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC 患者共 26 例,在首次输注后 2 个月左右采集血样,使用酶联免疫法检测血浆中 ADA 水平,并分析 ADA 对 ICIs 的临床疗效、疾病进展及免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)的影响。**结果** 12 例接受纳武利尤单抗治疗的患者,ADA 检测结果均为阴性,最佳总体反应率(best overall response, bOR)为 25.0%,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 4.1(1.9~26.9)个月,中位总生存期(median overall survival, mOS)为 12.4 个(4.8~26.9)月。14 例接受帕博利珠单抗治疗的患者,bOR 为 50.0%,mPFS 为 10.9(2.2~15.3)个月,mOS 为 19.0(3.5~29.6)个月;其中 3 例 ADA 阳性,11 例 ADA 阴性,ADA 阳性患者的 mPFS(9.9 *vs* 12.4 个月,$P=0.280$)、mOS(19.0 *vs* 29.6 个月,$P=0.874$)以及采血后至出现影像进展的中位时间(7.5 *vs* 8.6 个月,$P=0.365$)均短于 ADA 阴性患者;ADA 阳性和阴性患者 2 级以上 irAEs 的发生率分别为 66.7%和 23.7%。**结论** ADA 监测对于接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者有一定临床价值。帕博利珠单抗 ADA 阳性患者生存时间较短,但 ADA 状态对其 bOR 和 irAEs 的影响不显著。

[关键词] 非小细胞肺癌;抗药物抗体;免疫检查点抑制剂;免疫相关不良反应
[中图法分类号] R446.62; R730.53; R734.2 [文献标志码] A

Effects of anti-drug antibody on clinical efficacy and adverse reactions of immunotherapy for non-small cell lung cancer

ZHAO Xianlan[1], LI Jixi[1], YANG Qiao[2], LI Shixun[3], YU Yongxin[1], LI Feng[1], LI Mengxia[3], SUN Jianguo[1]
[1]Department of Oncology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medial University), Chongqing, 400037; [2]Department of Ultrasonography, No. 941 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Xining, Qinghai Province, 810007; [3]Department of Oncology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medial University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the effects of anti-drug antibody (ADA) on clinical efficacy and adverse reactions in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods** A total of 26 patients with stage Ⅲ/Ⅳ NSCLC undergoing pembrolizumab or nivolumab treatment from April 2016 to September 2019 were collected from the Second Affiliated Hospital and Daping Hospital of Army Medical University. Blood samples were collected about 2 months after the first infusion of ICIs. The level of ADA in plasma were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The effects of ADA on the clinical efficacy, disease progression and immune-related adverse events (irAEs) of ICIs were analyzed. **Results** In 12 patients treated with nivolumab, the results of ADA test were negative, the best overall response rate (bOR) was 25.0%, the median progression-free survival (mPFS) was 4.1 (1.9~26.9) months, and the median overall survival (mOS) was 12.4 (4.8~26.9) months. In 14 patients

[基金项目] 陆军军医大学临床科研项目(2018XLC1010);重庆市科技创新领军人才支持计划(cstccxljrc201910)
[通信作者] 孙建国,E-mail: sunjg09@aliyun.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

treated with pembrolizumab, bOR was 50.0%, mPFS was 10.9 (2.2~25.3) months, and mOS was 19.0 (5.2~29.6) months; 3 of 14 patients were ADA-positive, 11 were ADA-negative. mPFS (9.9 *vs* 12.4 months, $P=0.280$), mOS (19.0 *vs* 29.6 months, $P=0.874$) and median time to radiographic progression after blood sampling (7.5 *vs* 8.6 months, $P=0.365$) were significantly shorter in the ADA-positive patients than the ADA-negative patients. irAEs occurred in 2 (66.7%) ADA positive patients and 3 (27.3%) ADA negative patients. **Conclusion** ADA monitoring in NSCLC patients has certain clinical value for the treatment of ICIs, and ADA positive of pembrolizumab has an effect on the shorter survival time of patients. However, the effect of ADA status is not significant on bOR and irAEs.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; anti-drug antibody; immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events

Supported by the Clinical Fund of Army Medical University (2018XLC1010) and the Chongqing Excellent Talent Training Program (cstccxljrc201910).
Corresponding author: SUN Jianguo, E-mail: sunjg09@aliyun.com

近年,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)如 PD-1 单抗(帕博利珠单抗和纳武利尤单抗)或 PD-L1 单抗(度伐利尤单抗和阿替利珠单抗)等为代表的免疫治疗在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗中取得了巨大的进展,改变了 NSCLC 治疗的格局[1]。但仍有许多患者不能从这些药物中获益,且免疫相关不良反应(immune-related adverse events,irAEs)的发生率在不同个体之间也存在一定差异。由于 ICIs 药物本身具有免疫原性,输注后可能产生抗药物抗体(anti-drug antibody, ADA)。ADA 可能与药物形成的免疫复合物(immune complex,IC)结合,从而阻断药物与靶点的结合,使抗体失去与 PD-1 或 PD-L1 结合的位点,从而使临床疗效不佳;或者 Fc 受体识别 IC 使清除率增强,可产生免疫应答诱导毒性。总之,这些机制可能导致药物有效性丧失、药代动力学改变及输注过程中的过敏反应[2-3]。

OAK 研究回顾性分析显示 ADA 阳性的阿替利珠单抗病例临床获益减少[4-5]。在需要增强免疫治疗的患者中,ADA 的滴度及在治疗期间是否一直存在对疾病的疗效有影响[6]。不同免疫检查点抑制剂诱导 ADA 的发生率差异较大,有研究显示阿替利珠单抗、帕博利珠单抗、度伐利尤单抗和阿维单抗的 ADA 阳性率分别为 54.1%、2.1%、2.9%和 5.9%[7-9]。在Ⅲ期 KEYNOTE-006 研究中,帕博利珠单抗相比依匹单抗在既往未经治疗的黑色素瘤患者中有更优的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)[10]。在晚期尿路上皮癌的二线治疗中,帕博利珠单抗治疗的 OS 长于阿替利珠单抗[11-12],既往研究结果提示 ADA 可能是导致其临床疗效及不良反应差异的原因。

目前,国内尚无关于帕博利珠单抗或纳武利尤单抗在晚期 NSCLC 中 ADA 检测及其临床意义的相关研究,国外文献多是基于随机对照临床研究的回顾性分析,真实世界临床应用中极为缺乏 ADA 与 ICIs 疗效、疾病进展及 irAEs 的相关性研究。本研究选取真实世界中两个中心使用帕博利珠单抗或纳武利尤单抗治疗的Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC 患者,检测血清中 ADA 的产生并分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 患者及血样采集

本研究分别通过陆军军医大学第二附属医院(2019-研第 127-02)和陆军特色医学中心[伦理审批药字(2019)第 02-01 号]伦理委员会批准,经患者签署知情同意书后采集其血液样本,将血样采集到有肝素的采血管中,2 000 r/min 离心 10 min 分离血浆,液氮冷冻保存。收集 2016 年 4 月至 2019 年 9 月在上述 2 家医院进行 ICIs 治疗的Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC 患者的预存血样标本,采血时间为首次输注后 2 个月左右,其中 12 例患者使用纳武利尤单抗治疗(每次 3 mg/kg,输注 60 min,2 次输注间隔时间约 2 周);14 例患者使用帕博利珠单抗治疗(每次 2 mg/kg,输注 30 min,2 次输注间隔时间约 3 周)。

1.2 方法

1.2.1 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的 ADA 检测

使用酶联免疫法测定血浆中 ADA 水平。Matriks Biotek 品牌的 Shikari® (S-ATN)和 Shikari® (S-ATP)试剂盒用于定量测定血浆中抗纳武利尤单抗和抗帕博利珠单抗抗体。取预先包被好纳武利尤单抗或帕博利珠单抗的 96 孔板,将 100 μL 检测缓冲液加入要使用的孔中,再加入 10 μL 即用型阴性对照、阳性对照和样品到微量滴定板的相应孔中,分别为:孔 A1(阴性对照)、B1(阴性对照)、C1(阳性对照)、D1~F1(均为同一样品),其余样品标记顺序类推。用封板膜覆盖 96 孔板,轻轻摇晃使孔中的液体混匀,在室温下孵育 60 min。移除封板膜,移除孵育溶液,用 300 μL 清洗缓冲液清

洗微孔 3 次,最后一次置于厚吸水纸上排干多余的溶液。每孔加入 100 μL 的辣根过氧化物酶,用封板膜覆盖,在室温下孵育 60 min。移除封板膜,移除孵育溶液,用 300 μL 清洗缓冲液清洗微孔 3 次,最后一次置于厚吸水纸上排干多余的溶液。将 100 μL TMB 底物缓冲液加入每孔中,在室温下避光孵育 20 min(无须封板膜覆盖)。将 100 μL 的终止液加入每孔中使反应停止,轻轻摇晃使液体混匀,此时孔中液体从蓝色变为黄色。用分光光度计在 30 min 内测量各个样品孔在波长 450 nm 处的光密度值(optical density, OD)。

1.2.2 ADA 结果判读 为使运行有效,设置阳性对照和阴性对照。阳性对照的 OD 值应≥1.000,阴性对照的 OD 值应<0.200,否则,为技术不正确或者怀疑试剂可能变质,应重复运行。通过临界值评估结果,临界值为阴性对照的平均光密度(mean optical density, MOD)乘以 3 来估计。

1.2.3 临床评价标准 治疗前 28 d 内有影像学基线评价,基线评价尽量接近第一次输注药物的时间,间隔 8~12 周再次对患者行影像学检查,依据 RECIST 1.1 标准[13]评估患者疗效,肿瘤负荷完全消失为完全缓解(complete response,CR),肿瘤长径缩小≥30%评价为部分缓解(partial response,PR),出现新病灶或肿瘤长径增加≥20%评价为疾病进展(progressive disease, PD),靶病灶长径缩小未达 PR 或增大未达 PD 则评价为疾病稳定(stable disease,SD)。irAEs 的判定及分级参照 2019 年中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南。其严重程度分为 4 级,从低到高分别为 G1、G2、G3 和 G4 级。

1.2.4 生存随访 对 NSCLC 患者进行随访,以查阅病例及电话随访为主。记录患者的最佳总体反应率(best overall response, bOR;在首次免疫治疗至疾病出现进展或任何原因死亡,期间疾病出现的单次最佳反映状态,包括 CR+PR)、PFS(从首次用药的时间到第一次肿瘤进展或者死亡时间)和 OS(从首次用药的时间开始至任何原因引起死亡随访的时间)。

1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 版本进行作图并统计分析,使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并进行生存分析。通过描述性统计呈现患者临床基本特征,连续性变量采用中位数及范围表示;计量资料采用 t 检验、计数资料采用卡方检验进行统计分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

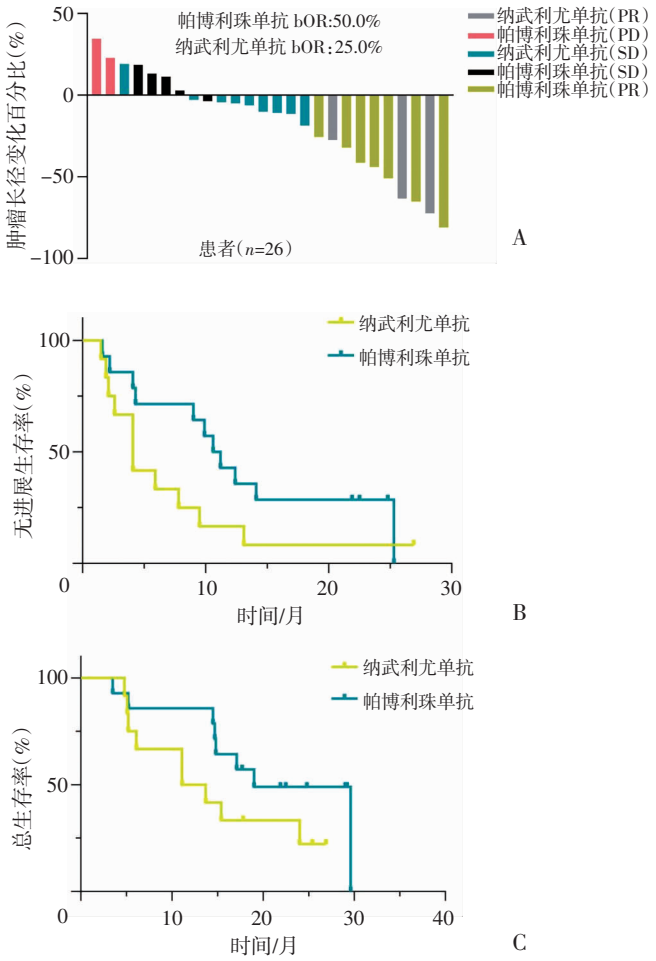
纳入使用纳武利尤单抗及帕博利珠单抗的患者分别为 12 例和 14 例,PS 评分 1 分占比较多,分别为 58.3%及 78.6%;病例类型分为肺腺癌和肺鳞癌,其中肺腺癌较多,分别为 66.7%及 64.3%;未吸烟者较多,分别为 58.3%及 57.1%,其余为肺鳞癌病例。使用纳武利尤单抗及帕博利珠单抗的临床分期分为Ⅲ期及Ⅳ期,Ⅳ期病例占比较多,分别为 75.0%及 78.6%。使用纳武利尤单抗的治疗中,二线单药方案治疗病例较多;使用帕博利珠单抗的治疗中,二线联合治疗方案病例较多,见表 1。

表 1 患者临床特征[M(范围),例(%)]

临床特征	纳武利尤单抗(n=12)	帕博利珠单抗(n=14)	总计(n=26)
年龄/岁	64(52~85)	63(54~75)	64(52~85)
性别			
男	10(83.3)	10(71.4)	20
女	2(16.7)	4(28.6)	6
PS 评分			
0	1(8.3)	1(7.1)	2
1	7(58.3)	11(78.6)	18
2	4(33.4)	2(14.3)	6
病理类型			
肺腺癌	8(66.7)	9(64.3)	17
肺鳞癌	4(33.3)	5(35.7)	9
吸烟(是/否)	5(41.7)/7(58.3)	6(42.9)/8(57.1)	11/15
临床分期(Ⅲ/Ⅳ期)	3(25.0)/9(75.0)	3(21.4)/11(78.6)	6/20
免疫治疗			
一线	3(25.0)	5(35.7)	8
二线	9(75.0)	9(64.3)	18
联合	3(25.0)	12(85.7)	15
单药	9(75.0)	2(14.3)	11

2.2 临床疗效

在首次用药后2个月左右采血,随访时间3.5~29.6个月。12例使用纳武利尤单抗治疗的患者,3例PR,9例SD,bOR为25.0%,mPFS为4.1(1.9~26.9)个月,mOS为12.4(4.8~26.9)个月。14例使用帕博利珠单抗治疗的患者,7例PR,5例SD,2例PD,bOR为50.0%,mPFS为10.9(2.2~25.3)个月,mOS为19.0(3.5~29.6)个月(图1)。

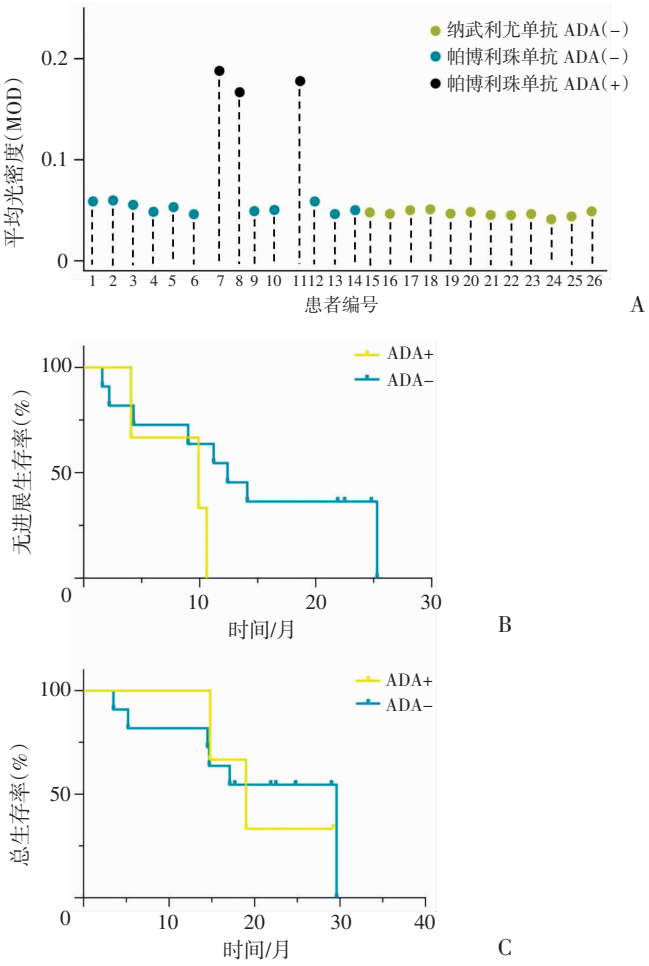


A:最佳总体反应率(bOR);B:无进展生存期;C:总生存期

图1 NSCLC患者免疫治疗临床效果评估

2.3 ADA状态与临床疗效的关系

接受纳武利尤单抗治疗的12例患者中,阴性对照的MOD为0.046 7,阳性OD为1.188 1,ADA检测结果全部为阴性。接受帕博利珠单抗治疗的14例患者中,阴性对照的MOD为0.045 6,阳性OD为1.371 2,ADA检测阴性11例,阳性3例;3例ADA阳性患者的bOR为100.0%,mPFS为9.9(4.1~10.6)个月、mOS为19.0(14.8~29.2)个月,11例ADA阴性患者的bOR为36.4%,mPFS为12.4(2.2~25.3)个月、mOS为29.6(3.5~29.6)个月。生存曲线分析显示,帕博利珠单抗治疗的ADA阳性患者,mPFS和mOS在数值上均显著短于ADA阴性患者,mPFS($P=0.280$)及mOS($P=0.874$)差异无统计学意义(图2)。

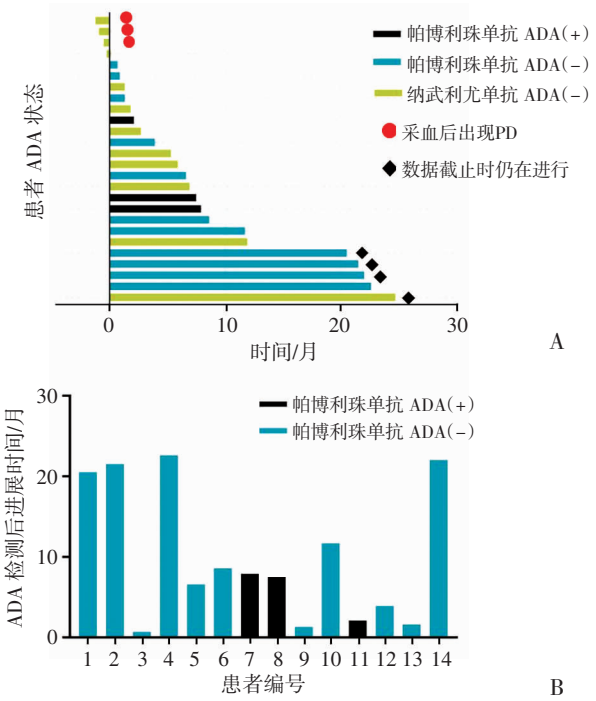


A:ADA状态;B、C:分别为使用帕博利珠单抗ADA阳性患者及ADA阴性患者的mPFS及mOS

图2 ADA状态与临床疗效的关系

2.4 ADA的检测状态对临床进展的影响

使用纳武利尤单抗的12例患者,采血时影像进展有3例,未进展有9例,12例ADA检测均为阴性;采血后6个月内出现影像进展9例,6个月后进展3例。使用帕博利珠单抗的14例患者,采血时均未出现影像进展,其中3例ADA检测为阳性;采血后出现影像进展时间大于6个月的病例有9例,小于6个月病例有5例(图3A);ADA阳性患者采血后出现临床进展中位数为7.5个月,短于ADA阴性患者的8.6个月,但差异无统计学意义($P=0.365$),见图3B。



A:ADA 状态与临床进展的关系;B:使用帕博利珠单抗病例采血后出现疾病进展时间

图 3 ADA 检测状态对临床进展的影响

2.5 ADA 状态与 irAEs 的关系

使用纳武利尤单抗治疗的 12 例患者,5 例发生 irAEs,其中 3 例为 G2 级,发生在采血前,2 例为 G3 级,发生在采血后。使用帕博利珠单抗治疗的 14 例患者,3 例 ADA 阳性患者中,2 例在采血前发生 irAEs,分别为 G2 和 G3 级,irAEs 发生比例为 66.7%;11 例 ADA 阴性患者中,3 例在采血前发生 irAEs,分别 G2、G2、G3 级,irAEs 发生比例为 27.3%。大多数 irAEs 表现为皮疹、腹泻、甲状腺功能异常、肝损伤等。

3 讨论

既往大量研究证明,对于肿瘤细胞上 PD-L1 表达≥50%的 NSCLC 患者,帕博利珠单抗治疗较含铂化疗方案显著改善了患者的 PFS 及 OS[14]。关于其产生的抗肿瘤作用、使用过程中的输注反应及使用后的免疫相关不良反应机制目前已有较为深入的研究,期望在临床获益最大化的同时降低 irAEs 的发生。但关于 NSCLC 患者使用纳武利尤单抗或帕博利珠单抗产生 ADA 对临床疗效及 irAEs 的影响研究报道较少,真实世界的数据更为缺乏。在 12 项临床试验中,对 3 655 例晚期或转移性癌症患者进行了帕博利珠单抗免疫原性评估,在不同癌种中 ADA 发生率存在差异,在 NSCLC 患者中的发生率最高,头颈部鳞状细胞癌、结直肠癌和溃疡性结肠炎的发生率相当,白血病和黑色素瘤的发生率最低[15];ADA 阳性及 ADA 阴性的 irAEs 发生率相当。此研究收集了大量数据,但未探究 ADA 的产生对临床疗效以及 irAEs 的影响,这是前瞻性临床试验中符合方案的临床数据,未能反映临床实践中的整体人群数据。因此,ICIs 产生 ADA 对临床疗效及 irAEs 的影响是值得探讨的领域。

由于不同 ICIs 产生的 ADA 不同,所采用的检测试剂盒不同,只能针对不同 ICIs 分别进行检测。本研究回顾性收集了 12 例纳武利尤单抗及 14 例帕博利珠单抗治疗的 NSCLC 患者血浆样本,通过酶联免疫法对血浆进行 ADA 定量分析,通过电话及病例随访对患者的疾病进展、使用免疫治疗期间是否产生 irAEs 及生存情况进行评估确定,验证 ADA 状态对临床疗效、疾病进展及 irAEs 的产生及其程度的影响。ADA 可能与药物靶向结合,从而导致药物被清除或中和,致使治疗效果降低或者丧失[16]。在 CTLA-4 阻断剂的研究中,结果表明 ADA 阳性状态与 OS 显著缩短及风险比显著增加相关[17-18]。本研究中使用纳武利尤单抗或帕博利珠单抗的 NSCLC 患者,其 bOR、mPFS 和 mOS 与既往研究结果一致[19-20]。在 12 例使用纳武利尤单抗的患者 ADA 检测为全阴性,无法判断 ADA 状态与临床疗效的相关性。14 例使用帕博利珠单抗的患者中检测到 3 例 ADA 阳性病例,其 mPFS 和 mOS 在数值上显著小于 ADA 阴性患者,采血后出现 PD 的 ADA 阳性病例较 ADA 阴性病例也更早出现进展,即 ADA 阳性对疾病进展具有一定的预测作用。关于 ADA 与 irAEs 的相关性,有研究报道,ADA 形成的免疫复合物除了可诱导强效的免疫调节作用,激活补体系统、单核细胞及 NK 细胞等的活化,还可能会诱导更多的 irAEs 产生[21]。irAEs 涉及的靶器官范围广,有时甚至威胁生命,及时的诊断及临床干预能避免病情恶化[22-23]。然而,本研究中 irAEs 的发生及分级与 ADA 状态无明显相关性,帕博利珠单抗的 ADA 阳性患者发生≥2 级 irAEs 为 66.7%,均为采血前发生,难以判断 ADA 对 irAEs 的影响。本研究具有一定的局限性,由于样本量较小,ADA 对临床疗效、疾病进展及 irAEs 的影响有待将来更多研究证实。尽管存在局限性,但本研究揭示了真实世界中病例的 ADA 状态与临床疗效、疾病进展及 irAEs 的初步关系。随着精准治疗的到来,将更需要观测对药物有反应的个体之间的差异,以及出现的不良反应的表现形式,在治疗过程中多角度的对疾病进行观测,可使患者从治疗中获益最大。

参考文献:

[1] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI:10.1126/science.aar4060.

[2] SATHISH J G, SETHU S, BIELSKY M C, *et al*. Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics[J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(4): 306-324. DOI:10.1038/nrd3974.

[3] MANEIRO J R, SALGADO E, GOMEZ-REINO J J. Immuno-genicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(15): 1416-1428. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.7430.

[4] DIEGO E, ANGELO P, NATHALIE C, *et al*. Antidrug antibodies against immune checkpoint blockers: impairment of drug efficacy or indication of immune activation? [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(4): 787-792. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2337.

[5] 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]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265. DOI:10.1016/s0140-6736(16)32517-x.

[6] VAN SCHOUWENBURG P A, RISPENS T, WOLBINK G J. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(3): 164-172. DOI:10.1038/nrrheum.2013.4.

[7] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for Bavencio (avelumab). [2021-05-06]. https:// www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public assessment-report_en.pdf.

[8] U.S. Food and Drug Administration. IMFINZI (durvalumab)-FDA. [2021-05-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/ 761069s002lbl.pdf.

[9] U.S. Food and Drug Administration. KEYTRUDA (pembrolizumab)-FDA. [2021-05-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf.

[10] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG G V, *et al*. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)[J]. Lancet, 2017, 390(10105): 1853-1862. DOI:10.1016/s0140-6736(17)31601-x.

[11] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN D J, *et al*. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2017, 376(11): 1015-1026. DOI:10.1056/nejmoa1613683.

[12] POWLES T, DURÁN I, VAN DER HEIJDEN M S, *et al*. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10122): 748-757. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33297-X.

[13] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, *et al*. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143-e152. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30074-8.

[14] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI:10.1056/nejmoa1606774.

[15] VAN VUGT M J H, STONE J A, DE GREEF R H J M M, *et al*. Immunogenicity of pembrolizumab in patients with advanced tumors[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 212. DOI:10.1186/s40425-019-0663-4.

[16] 陈明镜, 杨峤, 许子寒, 等. 基于 iRECIST 标准的晚期 NSCLC 免疫治疗的真实世界研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(5): 480-486. DOI:10.16016/j.1000-5404.201910122.
CHEN M J, YANG Q, XU Z H, *et al*. Real-world research of advanced NSCLC immunotherapy based on iRECIST criteria[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(5): 480-486. DOI:10.16016/j.1000-5404.201910122.

[17] WOLBINK G J, AARDEN L A, DIJKMANS B A C. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance[J]. Curr Opin Rheumatol, 2009, 21(3): 211-215. DOI:10.1097/bor.0b013e328329ed8b.

[18] KRISHNA M, NADLER S G. Immunogenicity to biotherapeutics- the role of anti-drug immune complexes[J]. Front Immunol, 2016, 7: 21. DOI:10.3389/fimmu.2016.00021.

[19] GADGEEL S, RODRÍGUEZ-ABREU D, SPERANZA G, *et al*. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14): 1505-1517. DOI:10.1200/jco.19.03136.

[20] GETTINGER S, RIZVI N A, CHOW L Q, *et al*. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 2980-2987. DOI:10.1200/JCO.2016.66.9929.

[21] KVERNELAND A H, ENEVOLD C, DONIA M, *et al*. Development of anti-drug antibodies is associated with shortened survival in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(5): e1424674. DOI:10.1080/2162402X.2018.1424674.

[22] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, *et al*. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923.

[23] 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): 158-168. DOI:10.1056/NEJMra1703481.

(收稿:2021-03-06;修回:2021-05-13)

(编辑 汪勤俭)