

基于抗 PD-1/PD-L1 单抗免疫阻断治疗以及疗效相关标志物的研究进展

杜飞, 高春芳

(第二军医大学第三附属医院 实验诊断科, 上海 200438)

摘要: 肿瘤的免疫疗法是肿瘤治疗的重大突破, 基于抗 PD-1/PD-L1 单抗的肿瘤免疫阻断治疗在临床上取得了越来越广泛的应用。在多种类型肿瘤治疗中, 抗 PD-1/PD-L1 单抗药物在部分患者中获得了持续而明显的效果, 多种药物相继上市。文章就抗 PD-1/PD-L1 单抗免疫阻断治疗以及疗效标志物的研究进展进行综述。

关键词: 程序性死亡受体 1; 程序性死亡受体配体 1; 疗效标志物; 免疫检查点; 肿瘤

中图分类号: R392.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)04-0322-05

肿瘤严重威胁着人类健康, 人们一直在探索治疗肿瘤的方法。近年来, 随着对肿瘤免疫和肿瘤免疫耐受机制的研究与认识的加深, 免疫检查点阻断治疗成为治疗甚至治愈肿瘤的新方法。PD-1/PD-L1 正是在肿瘤免疫和免疫耐受中的一个重要的免疫抑制点通路。

1 PD-1/PD-L1 通路

PD-1 于 1992 年由 Tasuku Honjo 首次发现, 陈列平在 1999 年发现 B7 家族的第 3 个成员 B7-H1 (即 PD-L1)^[1]。2018 年, Tasuku Honjo 和 James P. Allison 因发现 PD-1 和 CTLA-4 作为 T 细胞“刹车”而获得诺贝尔生理学或医学奖。

PD-1 属于 B7/CD28 家族的共刺激受体, 表达于活化的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等免疫细胞以及一些肿瘤细胞表面, 通过与受体 PD-L1 和 PD-L2 结合来抑制 T 细胞的活化, 维持免疫平衡。其中 PD-L1 在造血细胞和非造血组织细胞上都有表达, 并且可以通过炎性细胞因子或内在致瘤途径在多种细胞上诱导表达; PD-L2 主要在被激活的 DC 和单核细胞上表达, 在肿瘤细胞上表达相对罕见^[2]。

PD-1/PD-L1 通路主要作用于外周免疫的效应

T 细胞, 在肿瘤的免疫耐受发生过程中, 肿瘤细胞过度激活 PD-1/PD-L1 通路, PD-1 与 PD-L1 在激活的 T 细胞中结合后, 通过以下 4 种方式抑制 T 细胞免疫: (1) 募集 SHP-2 蛋白到 TCR 周围, 从而抑制 TCR 近端激酶的激活, 抑制 Lck 介导的 ZAP-70 蛋白的磷酸化以及下游信号通路的启动。(2) 通过 CK2 蛋白抑制 TCR 激活的 PI3-Akt 信号通路。(3) 抑制 PLC- γ 1 和 Ras 的激活进而抑制 Ras-MEK-ERK 信号通路。(4) 促进碱性亮氨酸拉链样转录激活因子的表达, 进而影响免疫细胞分化。同时, PD-1 通路阻止 T 细胞新陈代谢模式的转变, 改变 T 细胞的分化结果^[2-3]。

PD-L1 还可与活化的 T 细胞上的 CD80 结合抑制 T 细胞的活性; PD-L2 可以与第二受体 RGMb 结合, 产生激活 T 细胞的效应, 这可能是抗 PD-1 单抗与抗 PD-L1 单抗药效和不良反应不同的重要原因^[4]。

2 抗 PD-1/PD-L1 单抗的临床应用情况

目前美国 FDA 批准上市的抗 PD-1/PD-L1 单抗药物有 6 种, 其中抗 PD-1 单抗有 Pembrolizumab、Nivolumab、Cemiplimab, 分别于 2014 年 9 月 4 日、2014 年 12 月 22 日、2018 年 9 月 28 日获批上市, 抗 PD-L1 单抗有 Atezolizumab、Durvalumab、Avelumab, 分别于 2016 年 5 月 18 日、2017 年 5 月 1 日、2017 年 3 月 23 日获批上市。

2.1 临床试验结果

2.1.1 黑色素瘤 黑色素瘤是最早获批应用抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗的癌种, Nivolumab 和

收稿日期: 2019-04-18

基金项目: 上海市卫健委协同创新集群(2019CXJQ03); 上海市科委重点项目(17JC1404500)

作者简介: 杜飞(1995-), 男, 硕士生, 主要从事临床检验诊断学研究

通信作者: 高春芳(E-mail: gaocf1115@163.com)

Pembrolizumab 获批用于黑色素瘤的治疗。在 CheckMate-037 试验中, 631 例黑色素瘤患者被随机分配 272 例接受 Nivolumab 治疗, 133 例接受化疗, 在 Nivolumab 组的前 120 例患者中, 38 例 (31.7%) 病情好转, 而化疗组中相应的 47 例患者只有 5 例 (10.6%) 病情好转^[5]。

2.1.2 肺癌 在肺癌中, 非小细胞肺癌和小细胞肺癌都是抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗的适应症。在一项针对非小细胞肺癌的研究中, 292 例接受 Nivolumab 治疗的患者与 290 例采用多西紫杉醇治疗的患者相比, 中位总生存期 (overall survival, OS) [95% 可信区间 (confidence interval, CI)] 分别为 12.2 (9.7~15.0)、9.4 (8.1~10.7) 个月, 客观反应率 (objective response rate, ORR) 分别为 19%、12% ($P=0.02$)^[6]。在小细胞肺癌的 IMpower133 试验中, 接受 Atezolizumab 治疗的患者中位 OS 为 12.3 个月, 安慰剂组为 10.3 个月 [疾病进展或死亡的危险比 (hazard ratio, HR) (95% CI) 为 0.70 (0.54~0.91), $P < 0.01$]; 同时, Atezolizumab 组中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 5.2 个月, 而安慰剂组只有 4.3 个月 [HR (95% CI) 为 0.77 (0.62~0.96), $P=0.02$]^[7]。

2.1.3 泌尿系统肿瘤 肾癌、尿路上皮癌是目前已批准用抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗的泌尿系统肿瘤。在尿路上皮癌的 IMvigor 210 试验中, 接受 Atezolizumab 治疗的 119 例晚期或转移性尿路上皮癌患者 ORR (95% CI) 为 23% (16%~31%), 完全缓解比率 (complete response rate, CRR) 为 9% ($n=11$), 中位 PFS (95% CI) 为 2.7 (2.1~4.2) 个月, 中位 OS (95% CI) 为 15.9 (10.4~不可预估) 个月^[8]。在肾癌的研究中, 821 例晚期肾细胞癌患者被随机分配 (1:1) 分别接受 Nivolumab 和靶向药依维莫司 (Everolimus) 治疗, Nivolumab 与依维莫司的中位 OS (95% CI) 分别为 25.0 (21.8~不可预估)、19.6 (17.6~23.1) 个月, Nivolumab 的 ORR (25%) 明显高于依维莫司 (5%), $P < 0.001$ ^[9]。

2.1.4 头颈部鳞癌 Pembrolizumab 和 Nivolumab 是目前获批用于头颈部鳞癌治疗的免疫阻断类药物, 在关于 Pembrolizumab 的 KEYNOTE-012 试验中, 174 例含铂化疗期间或之后疾病进展的复发或转移性头颈部鳞癌患者 Pembrolizumab 治疗后 ORR (95% CI) 为 16% (11%~22%), CRR 达 5%, 持续有效时间为 2.4~27.7 个月, 且在 28 例

病情缓解患者中有 23 例 (82%) 病情缓解持续时间 ≥ 6 个月^[10]。

2.1.5 皮肤鳞癌 Cemiplimab 是最近获批用于晚期皮肤鳞癌的药物, 在对其开展的一项 I 期临床试验中, 26 例晚期或转移性皮肤鳞癌患者有 13 例 (50%) 病情缓解; 在随后的 II 期临床试验中, 59 例转移性皮肤鳞癌患者有 28 例 (47%) 病情缓解, 并且在这 28 例患者中有 57% 的患者病情缓解持续时间 > 6 个月^[11]。

2.1.6 其他 梅克尔细胞癌、三阴性乳腺癌、肝细胞癌、霍奇金淋巴瘤、宫颈癌等都被美国 FDA 批准可以使用抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗, 更多的癌种都在陆续的临床试验中, 未来将会有更多的肿瘤可以接受抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗。此外, 抗 PD-1/PD-L1 单抗联合抗 CTLA-4 抗体以及联合化疗、靶向治疗也显现出了更好的治疗效果^[12]。

总之, 随着抗 PD-1/PD-L1 单抗在肿瘤领域获批的适应症越来越多, 肿瘤免疫治疗将是肿瘤治疗甚至治愈肿瘤的重要手段。不过在绝大多数未经挑选的实体瘤中, 单独使用 PD-1 抑制剂的有效率只有 10%~30%。因此, 找到一种或多种疗效标志物来筛选出可能对药物起效的患者是临床上一个迫切需要解决的问题。

3 疗效相关标志物

3.1 肿瘤以及肿瘤微环境相关标志物

3.1.1 肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 以及肿瘤抗原相关特征 TMB 指肿瘤基因编码区体系突变的数量, 临床试验表明 TMB 与抗 PD-1 单抗药物的疗效在多种肿瘤中呈正相关关系。在 Checkmate 227 研究中, 以 TMB 10 mut/mb (突变/兆碱基) 为 cutoff 值, 在高 TMB 患者中免疫检查点阻断治疗与化疗相比, PFS 得到显著改善 (分别为 7.1 和 3.2 个月), ORR 也得到了提高 (分别为 45.3% 和 24.6%)^[13]。TMB 与免疫药物疗效具有相关性的本质, 是肿瘤因为突变导致了肿瘤新生抗原的产生, TMB 越高, 产生的肿瘤新抗原越多, 即肿瘤新生抗原负荷 (tumor neoantigen burden, TNB) 越高, 肿瘤免疫原性越高以及 T 细胞反应和肿瘤免疫应答就越强^[14]。目前对于 TMB 的检测方法主要是针对肿瘤组织的全外显子测序和针对性基因组测序以及针对血液的 ctDNA 检测^[15]。TMB 作为疗效预测标志物仍存在一些不足之处,

TMB并不能体现突变基因类型以及驱动基因等因素在肿瘤抗原形成中的作用,如在肾细胞癌中,尽管TMB较低,但其存在较多的插入缺失突变,使其对药物反应较好^[16];另外,由于缺乏标准的检测规范,在具体检测过程中组合的基因群大小、肿瘤组织预处理、生物信息系统以及cutoff值等都会影响最终的TMB结果^[15]。

微卫星不稳定错配修复缺失(defects of mismatch repair, dMMR)造成错配的微卫星序列得不到及时修复,出现微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI),增加基因组的不稳定性,是肿瘤发生的重要机制。MSI/dMMR类似于TMB的一个子集,在MSI-H的患者中,97%的患者TMB \geq 10 mut/mb,83%的患者 \geq 20 mut/mb;相反,只有16%TMB高的患者存在MSI/dMMR^[17]。关于抗PD-1/PD-L1单抗药物治疗的一项研究表明,MSI/dMMR结直肠癌的OS长于错配修复正常的结直肠癌,在随后的扩大试验中(12种存在MSI/dMMR的肿瘤),总体客观的影像学缓解率达53%,完全的影像学缓解率达21%^[18]。对于MSI/dMMR检测,目前主要有对dMMR表达蛋白检测的免疫荧光法以及检测MSI状态的PCR^[19]。虽然MSI/dMMR是一个很好的预测标志物,但MSI/dMMR在肿瘤中的占比却不高,MSI/dMMR $>$ 2%的只有子宫内膜腺癌、胃癌、小肠癌、结直肠癌、子宫颈癌、前列腺癌、胆肝肿瘤,以及神经内分泌肿瘤、子宫肉瘤和甲状腺癌,并且很少 $>$ 10%^[18]。

3.1.2 PD-L1表达水平和TIL PD-L1是一个较早被研究的疗效标志物,可通过免疫组化检测表达PD-L1的肿瘤细胞和/或免疫细胞的比例来判断PD-L1表达的状态(阳性/阴性),PD-L1阳性群体对药物的应答可能更好。在II期研究K-052中,PD-L1表达 $>$ 10%的亚组ORR(39%)高于PD-L1表达 $<$ 1%的亚组(11%)^[20]。然而针对不同瘤种的研究其结果却有所不同,在CheckMate 032研究中,PD-L1表达阳性亚组(\geq 1%)ORR(24.09%)与阴性亚组($<$ 1%)(26.2%)无显著差异^[21]。这样的结果可能与肿瘤微环境中多种调控因素、PD-L1表达的动力学不同、缺乏统一的检测标准抗体、cutoff值不同以及肿瘤类型不同有关^[22-23]。

TIL是肿瘤微环境中参与肿瘤相关抗原宿主免疫应答的主要效应细胞。TIL的“质量”和“数量”影响免疫阻断治疗的效果。研究表明,TIL中CD8⁺

TCR、CD8⁺CD103⁺、肿瘤反应性T细胞受体数量越高,越有可能对治疗起效^[24-25]。根据TIL状态可以将肿瘤划分为免疫热型、免疫可变型(免疫抑制型和免疫阻隔型)以及免疫冷型来预测治疗效果,其中免疫热型的疗效最好^[26]。另外,TIL联合PD-L1的肿瘤四分类也是一个很好的疗效预测模型,其中I型肿瘤(TIL⁺/PD-L1⁺)是最具免疫原性的肿瘤,且最可能对免疫检查点阻断治疗有反应,II型肿瘤(TIL⁻/PD-L1⁻)最不可能对免疫阻断治疗有反应,III型肿瘤(TIL⁻/PD-L1⁺)可能具有功能性PD-1/PD-L1途径,但需要联合治疗以将淋巴细胞募集到肿瘤床中,IV型肿瘤(TIL⁺/PD-L1⁻)可能需要接受其他免疫抑制治疗^[27]。进一步研究提出,以免疫评分[基于肿瘤中心和浸润边缘区域的2个淋巴细胞群密度(CD3⁺T细胞和CD8⁺T细胞)的定量评估]来预测抗PD-1/PD-L1单抗免疫阻断治疗效果,该评分由免疫得分0分(2个区域的2种细胞类型缺乏)到免疫得分4分(2个区域的2种细胞类型都是高密度),得分越高则疗效越好^[28]。随着对肿瘤免疫以及免疫逃逸认识的加深,TIL状态(“热”或“冷”)联合TMB(高或低)四分类的方法也可以用来预测抗PD-1单抗的治疗效果,其中TIL⁺和TMB高的群体免疫阻断治疗效果最好^[29]。

3.1.3 致癌突变特征 特定基因发生体系突变可能影响肿瘤细胞免疫进而影响免疫阻断治疗效果。在一项非小细胞肺癌的抗PD-1单抗治疗中,存在KRAS和LKB1突变亚型的患者ORR降低^[30];在黑色素瘤治疗中,PTEN基因失活被报道与存在免疫阻断治疗抵抗相关^[31];在肾细胞癌中,一项研究发现PBRM1基因功能缺失突变发生率在对治疗有反应的人群中较高^[32]。不同瘤种中存在的特定基因突变也是一个重要的疗效预测标志物。

3.2 宿主免疫系统特征

3.2.1 外周血相关指标 多项研究表明,外周血中的循环免疫细胞亚群、血清细胞因子和可溶性PD-L1等相关特征是免疫阻断治疗效果的重要预测指标。Fujisawa等^[33]发现外周血中中性粒细胞/淋巴细胞比例和乳酸脱氢酶水平与黑色素瘤患者对Nivolumab治疗的疗效有关,升高的中性粒细胞/淋巴细胞比率($>$ 2.2)预示治疗效果差($P <$ 0.01),同时外周乳酸脱氢酶升高预示更可能与不良反应相关,但差异尚无统计学意义($P = 0.08$)。

Zhou 等^[34]发现, 治疗前可溶性 PD-L1 水平升高与预后不良有关, 但免疫检查点阻断治疗后可溶性 PD-L1 水平迅速升高, 提示治疗有效果。使用质谱和生物信息学分析, Krieg 等^[35]观察到存在基线水平的 CD14⁺CD16⁻HLA-DR^{hi}单核细胞高丰度的患者, 有可能对治疗有效。Kamphorst 等^[36]注意到抗 PD-1 单抗治疗后外周血 PD-1⁺Ki-67⁺CD8⁺T 细胞增加, 预示有好的治疗效果。

3.2.2 肠道微生物 共生微生物对于 T 细胞的发育、诱导和功能以及维持宿主免疫稳态是必需的。有研究表明, 肠道微生物群种类和数量影响免疫阻断治疗的抗肿瘤作用。在一项关于转移性黑色素瘤的抗 PD-1 单抗治疗研究中发现, 治疗有效的患者和治疗无效的患者之间粪便中微生物的种类以及数量存在着明显差异, 并且用移植治疗有效患者的粪便来重建无菌肿瘤小鼠的肠道微生物群落可以改善小鼠抗 PD-1/PD-L1 单抗药物的治疗效果^[37]。在对小鼠模型以及临床患者的一些研究中发现, 一些肠道微生物的数量和种类变化可以影响宿主免疫功能, 进而影响免疫阻断治疗效果, 如拟杆菌可以通过增加外周 Treg 和髓系抑制性细胞降低药物的 ORR^[38], 希拉肠球菌可以通过增加 DC 分泌的 IL-12 提高药物 ORR^[39]等。

3.2.3 其它 HLA-I 类分子将肿瘤抗原呈递给 CD8⁺T 细胞, 是 T 细胞应答的先决条件。有研究表明, 在用抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗的晚期黑色素瘤和非小细胞肺癌患者中, 与纯合子相比, 在 HLA-I 基因座处杂合的患者 OS 得到了改善, HLA-I 基因丰度可能对免疫治疗的效果有影响^[40]; T 细胞表面免疫衰老标志物 CD27 和 CD28 的缺失或 Tim-3 和 CD57 的表达也预示着存在药物抵抗^[41]。此外, 患者的病史、年龄等因素都会对疗效产生影响。

4 结语

肿瘤免疫是一个复杂的过程, 单一指标并不能将这一过程完全体现并指导用药。联合大数据应用, 建立多因素联合预测模型是一个发展方向。但目前, 即使是单因素指标用于指导用药, 仍存在不能完全解决清晰阐明机制、统一检测标准和确定 cutoff 值等实际应用中的问题。所以, 进一步明确并完善适用于临床标志物的检测流程、规范以及解释是一个急需解决的问题。在完善单因素指标应用

的前提下, 探究新的标志物并整合多指标建立相应算法来指导用药在未来将会给医生和患者带来更多帮助。

参考文献

- [1] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, *et al.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704.
- [2] Bousiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [3] 徐圣杰, 王亚男, 王士玉, 等. 阻断 PD-1/PD-L1 通路的免疫疗法在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2018, 38(6): 493-497.
- [4] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328): 328rv4.
- [5] Weber JS, D'angelo SP, Minor D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384.
- [6] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [7] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, *et al.* First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229.
- [8] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, *et al.* Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 67-76.
- [9] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, *et al.* Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [10] Larkins E, Blumenthal GM, Yuan W, *et al.* FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2017, 22(7): 873-878.
- [11] Migden MR, Rischin D, Schmults CD, *et al.* PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(4): 341-351.
- [12] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [13] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104.
- [14] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immuno-

- therapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74.
- [15] Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, *et al.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: Utility for the oncology clinic[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 44-56.
- [16] Turajlic S, Litchfield K, Xu H, *et al.* Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: A pan-cancer analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1009-1021.
- [17] Chalmers ZR, Connelly CF, 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.
- [18] Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413.
- [19] Dudley JC, Lin MT, Le DT, *et al.* Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 813-820.
- [20] Balar AV, Castellano D, Odonnell PH, *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1483-1492.
- [21] Sharma P, Callahan MK, Bono P, *et al.* Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1590-1598.
- [22] Cottrell TR, Taube JM. PD-L1 and emerging biomarkers in immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer J*, 2018, 24(1): 41-46.
- [23] Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): e542-e551.
- [24] Scheper W, Kelderman S, Fanchi LF, *et al.* Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 89-94.
- [25] Amsen D, Hombrink P, van Lier RAW. Tumor immunity requires border patrol to fight the enemy within[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 870-872.
- [26] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218.
- [27] Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, *et al.* Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2139-2145.
- [28] Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218.
- [29] Maleki Vareki S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 157.
- [30] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawald DM, *et al.* STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822-835.
- [31] Peng W, Chen JQ, Liu C, *et al.* Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 202-216.
- [32] Nam SJ, Lee C, Park JH, *et al.* Decreased PBRM1 expression predicts unfavorable prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(8): 340.e9-344.e16.
- [33] Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, *et al.* Baseline neutrophil to lymphocyte ratio combined with serum lactate dehydrogenase level associated with outcome of nivolumab immunotherapy in a Japanese advanced melanoma population[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(1): 213-215.
- [34] Zhou J, Mahoney KM, Giobbie-Hurder A, *et al.* Soluble PD-L1 as a biomarker in malignant melanoma treated with checkpoint blockade[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(6): 480-492.
- [35] Krieg C, Nowicka M, Guglietta S, *et al.* High-dimensional single-cell analysis predicts response to anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 144-153.
- [36] Kamphorst AO, Pillai RN, Yang S, *et al.* Proliferation of PD-1 + CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(19): 4993-4998.
- [37] Matson V, Fessler J, Bao R, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108.
- [38] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103.
- [39] 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): 91-97.
- [40] Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, *et al.* Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6375): 582-587.
- [41] Moreira A, Gross S, Kirchberger MC, *et al.* Senescence markers: Predictive for response to checkpoint inhibitors[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(5): 1147-1150.