

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.015

· 综述 ·

## 肿瘤免疫治疗疗效和预后相关生物标志物的研究进展

### Research progress on biomarkers related to the efficacy and prognosis of tumor immunotherapy

刘丹丹 综述; 韩雷, 于津浦 审阅(天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室 肿瘤分子诊断中心 天津 300060)

**[摘要]** 免疫治疗是继传统的手术、化疗、放疗和靶向治疗后的一种新兴的肿瘤治疗手段。以免疫检查点抑制剂(ICP)疗法为代表的免疫治疗在肿瘤临床治疗中取得了突破性进展。随着ICP在临床的应用,用于肿瘤诊断、疗效及预后的生物标志物的探索也成为肿瘤免疫治疗研究的热点。在当前精准医疗的背景下,多项临床研究证实程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)表达、肿瘤突变负荷、微卫星不稳定性以及肿瘤微环境相关的生物标志物与免疫治疗的疗效密切相关。然而,许多患者并不能从这些疗法中受益,缺乏有效的疗效和预后生物标志物在很大程度上限制了其临床应用。本文总结了有关免疫治疗生物标志物的相关研究文献,重点关注免疫治疗疗效和预后生物标志物在临床应用的相关研究进展,阐述可能有助于指导临床决策及治疗方案选择的潜在生物标志物。

**[关键词]** 肿瘤; 免疫治疗; 生物标志物; 肿瘤突变负荷; 微卫星不稳定性; 肿瘤微环境

**[中图分类号]** R730.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)10-1148-08

近几十年来,肿瘤的治疗除了手术、放化疗等传统治疗手段外,又出现了靶向治疗、免疫治疗等新兴疗法。免疫疗法的出现彻底改变了癌症治疗方法。随着肿瘤免疫相关理论研究的深入,基于特异、高效免疫应答的新疗法逐渐成为肿瘤研究的热点,特别是肿瘤免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICP)的出现,使肿瘤治疗发生了革命性的转变。针对细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)和程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)的ICP药物可通过阻断相关免疫检查点,激活肿瘤特异性T细胞免疫应答<sup>[1-2]</sup>,达到依靠自身免疫系统杀伤肿瘤细胞的目的。尽管ICP疗法已在多种恶性肿瘤中被证实有效<sup>[3-7]</sup>,但不同类型的肿瘤的疗效差异很大,即使是同一种癌种的患者反应也有所不同<sup>[8]</sup>。自肿瘤免疫治疗进入人们的视野以来,寻找有效的生物标志物一直都显得至关重要,其能够筛选出从免疫治疗中获益的部分人群,监测免疫治疗的疗效及预后。本文重点阐述近年来免疫治疗的疗效和预后相关的标志物。

#### 1 免疫治疗疗效相关的生物标志物

##### 1.1 肿瘤免疫源性生物标志物

针对肿瘤自身的免疫源性,出现了如DNA损伤

修复(DNA damage repair, DDR)<sup>[9]</sup>及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)<sup>[10-11]</sup>、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)<sup>[12-13]</sup>和肿瘤新抗原(neoantigen)<sup>[14]</sup>、HLA对肿瘤新抗原的提呈<sup>[15-17]</sup>等方面的免疫治疗生物标志物,其中MSI和TMB作为高效的肿瘤免疫治疗生物标志物,受到研究者和临床的密切关注。

1.1.1 MSI 是遍布于基因组中的短串联重复序列,以(CA/GT)<sub>n</sub>最为常见,n通常为15~60次。与正常细胞相比,MSI表现在肿瘤中微卫星简单重复序列的插入或缺失而造成其长度改变,从而出现新微卫星等位基因的现象。

基于NCT01876511临床试验<sup>[10]</sup>对派姆单抗(pembrolizumab)治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的结果,高度微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)的mCRC对PD-1单抗治疗表现出较高的缓解率。派姆单抗用于

**[基金项目]** 示范性抗肿瘤新药临床评价技术平台建设资助项目(No. 2018ZX09201015)。Project supported by the Exemplary Anti-tumor New Drug Clinical Evaluation Technology Platform (No. 2018ZX09201015)

**[作者简介]** 刘丹丹(1989-),女,硕士生,主要从事肿瘤的免疫治疗研究,E-mail:liudandan2017@qq.com

**[通信作者]** 于津浦(YU Jinpu, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫和肿瘤分子标志物研究,E-mail:yujinpu@tjmuch.com

DNA 错配修复功能缺陷 (mismatch repair-deficient, dMMR) 或 MSI-H 的实体瘤患者已被美国 FDA 批准, 这是 FDA 首次批准的仅依据生物标志物, 而不以肿瘤发生部位为参考的治疗方案选择。MSI-H 在临床已被认为是 CRC 制定辅助治疗方案和反应预后的重要分子标志物<sup>[18-20]</sup>。就 MSI-H 实体瘤而言, 有研究<sup>[11, 21]</sup>表明, ICP 治疗的有效率达 53%, 但除 CRC 和胃腺癌外, MSI-H 在其他实体瘤所占比例较低, 所获益的患者也十分有限。

**1.1.2 TMB** 所谓 TMB 即是每 Mb 编码基因组中基因变异的总数。患者具有高突变负荷 (tumor mutation burden-high, TMB-H) 常常预示着较好的免疫治疗客观缓解率 (objective response rate, ORR), 较持久的临床生存期<sup>[12, 22-23]</sup>。值得注意的是, 尽管临床多将 MSI-H 这类患者区别看待, 但 MSI-H 其实是高 TMB 的一个亚组<sup>[21, 24]</sup>。基因损伤修复系统出现问题会导致基因突变的积累, 即 TMB 升高。

TMB 作为黑色素瘤患者免疫治疗的指标在 2014 年被首次提出<sup>[25]</sup>后, 就一直备受关注。CHECKMATE-026<sup>[23]</sup> 是一项肺癌的 III 期临床研究, 旨在以 PD-L1 表达为生物标志物考察一线使用纳武单抗 (nivolumab) 单药治疗与化疗方案在 IV 期或复发性 PD-L1<sup>+</sup> 非小细胞肺癌患者中的疗效差异。结果显示, 纳武单抗组与化疗组相比较, 在 PD-L1 表达  $\geq 5\%$  的患者的中位无进展生存期 (mPFS) 分别为 4.2 和 5.9 个月 ( $HR=1.15, 95\%CI: 0.91\sim 1.45$ ), 总生存期 (OS) 为 14.4 和 13.2 个月 ( $HR=1.02, 95\%CI: 0.80\sim 1.30$ ), 无明显优势。将 TMB 选为纳武单抗治疗的标志物时, 可以得到更显著的临床获益: TMB-H 组纳武单抗的 PFS 较化疗组明显延长 (9.7 vs 5.8 个月)。约 55% 肿瘤类型的 ORR 差异是可以由 TMB 来解释的, 并通过 TMB 能够对未经过 ICP 治疗的肿瘤类型的客观缓解率进行预测<sup>[13]</sup>。2019 最新肺癌 NCCN V.1 也正式将 TMB 列入指南, 用于筛选能够接受纳武单抗+伊匹单抗 (ipilimumab) 双药联合<sup>[22]</sup>和纳武单抗单药<sup>[23]</sup>治疗的肺癌患者。能够在免疫治疗中获益的 TMB-H 患者, 可能是由于 TMB-H 的肿瘤细胞其产生新抗原的可能性也较高, 通过突变形成“非己”的异常蛋白, 并含有能够被免疫系统识别的 T 细胞新表位<sup>[26]</sup>。新抗原可作为 T 细胞的肿瘤特异性靶点<sup>[27]</sup>, ICP 可增强 T 细胞反应性和抗肿瘤活性<sup>[28-30]</sup>。2017 年, Nature 已发表 2 篇恶性黑色素瘤疫苗治疗的 I 期临床试验结果, 其中一项研究<sup>[31]</sup>为每例患者预测了近 20 种的肿瘤突变抗原, 据此合成了相应多肽疫苗。在接种疫苗后, 4 例患者 2 年内未出现复发, 另有 2 例患者虽然出现复发, 但在进一步 PD-1 抗体治疗后取得了完全缓解。

另一项<sup>[32]</sup>则利用新抗原开发相应的 RNA 疫苗, 13 例入组的患者中 8 例在接种后 1 年内未出现复发; 5 例患者在接种前已出现扩散, 其中 2 例在接种后出现肿瘤缩小, 1 例在接受 PD-1 抗体治疗后完全缓解。

但 TMB 作为免疫治疗生物标志物还在不断发展中, 作为单一标志物进行免疫治疗疗效的预测具有一定风险。首先, TMB 理论上是对肿瘤组织进行全外显子测序 (whole-exome sequencing, WES) 计算获得的, 然而目前临床试验中应用的 TMB 多是通过大 panel (较大的基因组) 进行拟合计算获得, 这就导致了出现了不同的 TMB 计算方式。在 2017 年 FDA 批准的应用于基因检测的两款大 panel [FoundationOne CDx (F1CDx)<sup>[21]</sup>和 MSK-IMPACT<sup>[24]</sup>] 就分别给出了不同的突变负荷计算方法。其次, 根据不同的测序平台及计算方式, 用于定义肿瘤 TMB-H 的阈值 (cut-off 值) 也有所差异。在 CheckMate 026<sup>[23]</sup>和 CheckMate 227<sup>[22]</sup> 临床试验中, TMB-H 分别定义为  $TMB \geq 13$  mut/Mb 和  $\geq 10$  mut/Mb, 两种分层中 TMB-H 患者均表现出较长的 OS。此外, 对含有特定基因突变的 TMB-H 肿瘤患者来说, 免疫治疗疗效也可能是不一致的。如 EGFR/ALK<sup>+</sup> 以及携带 JAK1 或 JAK2 基因突变的患者与免疫治疗的低响应率有关<sup>[33-37]</sup>, KRAS<sup>+</sup> 则具有较好的 ICP 响应率<sup>[33]</sup>, 而 STK11 突变则被认为是 KRAS<sup>+</sup> 肺腺癌中 PD-1 抑制剂耐药的主要因素<sup>[38]</sup>。尽管 TMB 尚处于发展阶段, 存在有较多问题, 但就预测肿瘤免疫治疗临床疗效和新抗原应用方面而言, TMB 作为一个全新的标志物具有良好的临床应用前景。

**1.1.3 DDR** DNA 不断得受到内源性和外源性因素的损伤, 需要多种基因修复途径的协同作用以维持正常的基因组完整性<sup>[39]</sup>。不能精确、及时地修复 DNA 损伤就可能引起不同类型 DNA 损伤<sup>[40]</sup>。常见的 DNA 损伤修复方式有 O<sub>6</sub>-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (O<sub>6</sub>-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)、DNA 错配修复 (MMR)、同源重组 (homologous recombination, HR)、聚合酶校正 [polymerase (POLE/POLD1) proofreading]、核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 和碱基切除修复 (base excision repair, BER)。肿瘤 DNA 修复通路相关基因的突变或表达的变化与临床靶向治疗、免疫治疗疗效相关<sup>[9]</sup>。例如, MGMT 启动子甲基化与多形性胶质细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 对替莫唑胺 (temozolomide) 的反应有关<sup>[41]</sup>。dMMR 导致的 MSI 表型在 CRC 和子宫内膜肿瘤中常见, 其与免疫治疗患者预后反应相关<sup>[42-43]</sup>。

肿瘤的发生发展常伴随一种或多种 DNA 修复通路的功能丧失。2017 年, TEO 等<sup>[44]</sup> 纳入 60 例接受阿

特殊单抗(atenzolizumab)或纳武单抗治疗的转移性尿路上皮癌患者,并在免疫治疗前进行外显子测序(34个DDR通路相关基因)。在28例患者中检测到DDR损伤,其中已知或可能有害的DDR突变患者有15例。与DDR基因野生型患者及未知意义DDR突变的患者相比较,存在可能或已知有害的DDR突变的肿瘤患者具有更高的免疫治疗反应率。DDR通路共突变检测能够从低TMB或低PD-L1表达的人群中筛选出潜在获益人群。当然,DDR能否作为普遍认同的免疫治疗标志物应用于临床中,还需在更大的随机研究数据集中进一步验证。

## 1.2 肿瘤微环境相关的生物标志物

过去肿瘤研究重点在肿瘤细胞自身。直到1989年,PAGET<sup>[45]</sup>提出“种子与土壤”学说,由此肿瘤微环境进入研究者的视线。实际上,肿瘤并不是一大团肿瘤细胞无规则、单纯地聚集在一起,而是一个有序的、复杂的“生态系统”<sup>[46]</sup>。肿瘤微环境主要包括肿瘤细胞、炎症细胞、髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)、血管内皮细胞等<sup>[47]</sup>,这些细胞相互作用和影响,使肿瘤细胞逃逸免疫,出现肿瘤进展和转移。这使得肿瘤的治疗策略从单纯针对肿瘤细胞逐步转向同时干预肿瘤微环境。

1.2.1 PD-L1 肿瘤细胞可以通过表达PD-L1抑制细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)参与的抗肿瘤免疫<sup>[48]</sup>,PD-L1的表达也是最早被认为可以预测PD-1/PD-L1抑制剂临床疗效的生物标志物<sup>[49]</sup>。在很多肿瘤中已显示出PD-L1过表达与PD-1/PD-L1抑制剂疗效显著相关<sup>[50-52]</sup>。一项针对20项临床研究<sup>[53]</sup>共计1475例患者的Meta分析结果显示,肿瘤PD-L1表达情况与ORR是显著相关的,PD-L1<sup>+</sup>组ORR为34.1%,PD-L1<sup>-</sup>组仅为19.9%。在纳武单抗和派姆单抗治疗的患者中,PD-L1<sup>+</sup>组的ORR也高于PD-L1<sup>-</sup>组(19.5% vs 16.4%)。与传统化疗药的抗肿瘤机制不同,PD-1/PD-L1单抗能够阻断T细胞表面PD-1与肿瘤表面的PD-L1结合,从而在一定程度上恢复T细胞识别和杀伤肿瘤细胞的功能。虽然PD-1/PD-L1单抗在临床抗肿瘤应用中取得可喜的成果,但在大部分肿瘤中接受ICP单药治疗的患者总体ORR仅为20%~40%<sup>[54]</sup>。因此在临床应用中,也亟需挖掘高敏感性、特异性的生物标志物来预测免疫抑制剂的疗效,选择潜在临床获益人群。

1.2.2 TIL和肿瘤相关免疫细胞 PD-L1的表达与肿

瘤微环境中的TIL存在有关<sup>[55]</sup>,肿瘤内TIL是许多实体瘤的有利预后因素<sup>[56]</sup>。通过对晚期黑色素瘤患者派姆单抗治疗前和治疗期间的肿瘤标本检测,TUMEH等<sup>[57]</sup>在基于CD8<sup>+</sup>T细胞浸润的PD-1单抗疗效预测模型中发现,与派姆单抗治疗无效患者相比较,在治疗有效的患者肿瘤边缘有更高密度浸润的CD8<sup>+</sup>T细胞。治疗有效患者在治疗过程中的连续肿瘤活检标本检测结果显示,在肿瘤侵袭边缘和瘤体内的CD8<sup>+</sup>T细胞是平行增加的,且瘤内CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖与肿瘤消退有直接相关关系,而在治疗无效患者则无此种现象。目前研究<sup>[55, 58-59]</sup>认为,肿瘤细胞PD-L1的表达水平联合TIL有望能更有效地筛选出潜在的治疗获益人群。

依据TIL存在与否,可将肿瘤分为“热肿瘤”和“冷肿瘤”,对应的有免疫源性的肿瘤和无免疫源性的肿瘤<sup>[60]</sup>,即是否有淋巴细胞浸润的肿瘤。CD8<sup>+</sup>TIL一直被认为是杀伤肿瘤细胞和维持免疫监视的重要角色,高度浸润CD8<sup>+</sup>TIL与较长的OS显著相关<sup>[61-62]</sup>。普遍认为,PD-1/PD-L1抑制剂对“热肿瘤”更有效,对“冷肿瘤”患者则不太容易获益于单药治疗,需要结合其他治疗使肿瘤组织中汇集免疫细胞(“冷肿瘤”变成“热肿瘤”)<sup>[47]</sup>。“冷肿瘤”中缺乏T细胞浸润的机制可能是由于存在抑制T细胞浸润肿瘤的抑制性细胞<sup>[63-64]</sup>。为此,刘小乐教授团队<sup>[65]</sup>开发了一种TIDE方法来判断“冷肿瘤”中是否有抑制T细胞浸润的细胞,即CAF、MDSC和TAMM2亚型,并通过对TCGA黑色素瘤表达谱分析,发现与MDSC、TAM或CAF相关性较高的肿瘤其CTL水平明显较低。其实PD-L1抑制剂只是解除了“T细胞枷锁”,疾病的控制最终还要由T细胞的杀伤来完成。因此,凡影响T细胞招募、激活、杀伤等过程的因素,最终均能影响PD-1/PD-L1抗体的临床收益,需要引起重视。

1.2.3 T细胞炎性基因表达谱(T cell-inflamed gene expression profile, T细胞炎性GEP) 肿瘤炎性微环境中有多炎症因子和细胞,是影响肿瘤转移和复发的关键因素之一。T细胞炎性GEP<sup>[66]</sup>是T细胞炎性肿瘤微环境的生物标志物,其含有与抗原提呈、趋化因子表达、细胞毒性及IFN- $\gamma$ 应答等相关的基因。2018年来自KEYNOTE的4项临床试验<sup>[28]</sup>,在300多例22种晚期实体瘤患者样本中,评估了利用TMB和T细胞炎性GEP联合标志物对派姆单抗临床疗效预测的潜力。GEP是指示肿瘤T细胞炎性微环境的生物标志物,而TMB是体细胞突变产生的肿瘤抗原性的间接评估指标。患者根据TMB和GEP这两个维度分成4个象限:GEP高TMB高(GEP<sup>hi</sup>TMB<sup>hi</sup>)和GEP低TMB低(GEP<sup>lo</sup>TMB<sup>lo</sup>),GEP高TMB

低(GEP<sup>hi</sup>TMB<sup>lo</sup>)和GEP低TMB高(GEP<sup>lo</sup>TMB<sup>hi</sup>)。研究发现,在GEP<sup>hi</sup>TMB<sup>hi</sup>(37%~57%)与GEP<sup>lo</sup>TMB<sup>lo</sup>(0~9%)群组中观察到最大差异的肿瘤免疫治疗ORR,在TMB或GEP较高的患者(TMB<sup>hi</sup>或GEP<sup>hi</sup>)中观察到更长的无进展生存期(progression free survival, PFS)。该研究反映了肿瘤微环境中生物学特征的特定基因表达与TMB、GEP或这两者存在着明显相关性。

## 2 免疫治疗预后的生物标志物

免疫治疗已经逐渐成为多种晚期实体瘤新的治疗标准,部分患者甚至能取得长期缓解,但是PD-1/PD-L1单抗的毒副反应也是不能忽视的,比如免疫相关性肺炎和免疫相关性肝炎<sup>[23]</sup>,并且还有部分患者(9%~29%)在接受PD-1/PD-L1单抗治疗后还出现了超进展(hyperprogressive disease, HPD),即患者在接受PD-1/PD-L1单抗治疗后2个月内肿瘤体积增加>50%、肿瘤生长速度(tumor growth rate, TGR)是治疗前的2倍以上<sup>[67-68]</sup>。

### 2.1 免疫不良事件相关标志物

ICP在增强免疫系统的同时会出现炎症性的反作用,即所谓的“免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)”。POSTOW等<sup>[69]</sup>就irAE发表了综述。虽然机体任何的系统或器官都可能受到影响,但irAE最常发生在皮肤(皮疹和瘙痒为13.9%)、胃肠道(AST升高为6.5%;结肠炎为2.3%)、肺(肺炎为2.6%)、内分泌(甲状腺功能减退症为5.1%)等<sup>[70]</sup>。有时也会波及中枢神经系统、血液系统、肺和骨骼等。

有研究<sup>[71]</sup>分析了随机II/III期试验中接受纳武单抗和伊匹单抗(ipilimumab)联合治疗的409例黑色素瘤患者的数据,176例患者因irAE而中断治疗,其中96例在诱导期间中断治疗。在诱导期间因irAE而中断治疗的患者的ORR为58.3%,而未中断治疗者为50.2%。结果表明,ICP介导的irAE与疾病应答之间可能存在关联。针对免疫不良事件生物标志物的筛选,KHAN等<sup>[72]</sup>对65例接受免疫治疗的肿瘤患者和13例健康人群评估了40种细胞因子在治疗前、治疗2~3周后和6周后的改变,并分析了这些细胞因子与irAE发生发展的相关性。结果显示,肿瘤患者ICP治疗前,irAE组中有较低水平的CXCL9、CXCL10、CXCL11和CCL19;而ICP治疗后,irAE组中细胞因子/趋化因子(特别是CXCL9和CXCL10)水平明显增高。而这些标志物或许可以帮助临床筛选出治疗中可能发生自身免疫副作用风险的患者,从而避免不必要的治疗风险。

### 2.2 免疫治疗HPD的生物标志物

HPD是对于“进展”的一个概念,为治疗后肿瘤的生长速度是治疗前的2倍以上<sup>[73]</sup>。HPD现象可发生在免疫治疗过程中,也可发生在化疗和靶向治疗中。然而,其发生率远不及在免疫治疗中这样普遍。

CHAMPIAT等<sup>[67]</sup>指出HPD的发生与年龄(>65岁)存在显著相关性,即老年患者更容易出现HPD,这可能与老年患者机体特有的免疫特征有关。另有研究<sup>[74-75]</sup>表明,发生HPD的患者往往具有EGFR突变及MDM2扩增,可能成为预测HPD发生的潜在标志物。HPD机制涉及到肿瘤细胞自身及肿瘤微环境的多个方面<sup>[76-77]</sup>,比如免疫抑制细胞(Treg等)的浸润、肿瘤相关抗原表达的缺失等,可以视作是对免疫治疗的原发性耐药的一种。与肿瘤细胞一样,Treg细胞表面也表达CTLA-4、PD-1及刺激受体(OX40等),当PD-1/PD-L1被阻断后,可能会导致Treg细胞增殖与激活,导致免疫系统的进一步抑制,加快肿瘤发生发展<sup>[78]</sup>。目前已有文献<sup>[73-77,79]</sup>对HPD现象及其生物标志物进行了初步探讨,但同时也存在一些问题。首先TGR不是现在公认的疗效评估方法;其次,最近几项研究都是回顾性的小样本研究,所得到的结论还需要在大规模随机临床试验中去验证。虽然免疫治疗中的HPD已经引起临床医生和研究者的高度重视,但是完全弄清楚其发生机制还尚待时日。

## 3 其他疗效预测生物标志物

为了更加精确地进行个体化肿瘤的精准治疗,越来越多的研究已不再局限于单一的生物标志物。有研究<sup>[80]</sup>(IMpower 150)以Teff基因特征作为免疫治疗的潜在标志物,剖析了“Teff”基因标签(PD-L1、IFN- $\gamma$ 和CXCL9)与免疫治疗疗效的相关性:虽然Teff-high和Teff-low的野生型人群都取得了PFS的获益,但Teff-high人群获益更多。此外,如吡哆胺2,3-双加氧化酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、宿主整体环境(如肠道微生物)等均显示对ICP疗效有一定的预测能力,如肠道微生物种群的多样化可以影响肿瘤患者对免疫治疗的响应率。肠道中含大量梭菌目细菌的患者更有可能对免疫治疗做出响应,而含有更多拟杆菌目细菌的患者则对治疗响应率较差<sup>[81]</sup>。另一项同类研究<sup>[82]</sup>显示,接受抗生素治疗的患者(破坏肠道微生物组)的PFS及OS均明显缩短。

## 4 结语

肿瘤精准免疫治疗的目标是能够筛选出从免疫治疗中获益的潜在人群。随着肿瘤免疫相关理论研

究的深入, 临床医生可基于其特定的遗传和分子特征更有效地治疗患者。但是人体免疫系统的复杂性和动态变化给免疫治疗标志物的发展带来巨大的挑战, 虽然已经有一些标志物被发现, 但是尚没有一种标志物能取得令人满意的效果。目前, 仍然急需探索有关疗效和预后的生物标志物, 以便深入理解肿瘤与免疫系统之间的相互作用关系, 从而进一步确定疾病各个阶段的正确个体化治疗方案, 以便肿瘤患者获得更加有效的治疗。新的检测技术、精准的分子分型和密切、完整的免疫监测将给寻找免疫治疗和联合免疫治疗预测标志物带来新的希望。

### [参考文献]

- [1] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10. DOI:10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [2] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856023/>. DOI:10.1038/nrc3239.
- [3] ROBERT C, LONG G V, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320-330. DOI:10.1056/NEJMoa1412082.
- [4] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [5] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348009/>. DOI:10.1056/NEJMoa1411087.
- [6] FERRIS R L, BLUMENSCHNEIN G Jr, FAYETTE J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1856-1867[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564292/>. DOI:10.1056/NEJMoa1602252.
- [7] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [8] KELDERSMAN S, SCHUMACHER T N, HAANEN J B. Acquired and intrinsic resistance in cancer immunotherapy[J/OL]. *Mol Oncol*, 2014, 8(6): 1132-1139[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5528612/>. DOI:10.1016/j.molonc.2014.07.011.
- [9] MOUW K W, GOLDBERG M S, KONSTANTINOPOULOS P A, et al. DNA damage and repair biomarkers of immunotherapy response [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7): 675-693. DOI:10.1158/2159-8290.cd-17-0226.
- [10] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136/>. DOI:10.1056/NEJMoa1500596.
- [11] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J/OL]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576142/>. DOI:10.1126/science.aan6733.
- [12] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993154/>. DOI:10.1126/science.aaa1348.
- [13] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE E M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549688/>. DOI:10.1056/NEJMc1713444.
- [14] MCGRANAHAN N, FURNESS A J, ROSENTHAL R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade[J/OL]. *Science*, 2016, 351(6280): 1463-1469[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984254/>. DOI:10.1126/science.aaf1490.
- [15] CHOWELL D, MORRIS L G T, GRIGG C M, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2018, 359(6375): 582-587[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057471/>. DOI:10.1126/science.aao4572.
- [16] TRAN E, AHMADZADEH M, LU Y C, et al. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers[J/OL]. *Science*, 2015, 350(6266): 1387-1390[2019-04-25]. <https://science.sciencemag.org/content/350/6266/1387.long>. DOI:10.1126/science.aad1253.
- [17] STRØNEN E, TOEBES M, KELDERSMAN S, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires[J/OL]. *Science*, 2016, 352(6291): 1337-1341[2019-04-25]. <https://science.sciencemag.org/content/352/6291/1337.long>. DOI:10.1126/science.aaf2288.
- [18] NOJADEH J N, BEHROUZ SHARIF S, SAKHINIA E. Microsatellite instability in colorectal cancer[J/OL]. *Excli J*, 2018, 17: 159-168[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938532/>. DOI:10.17179/excli2017-948.
- [19] COLLE R, COHEN R, COCHEREAU D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability[J]. *Bull Cancer*, 2017, 104(1): 42-51. DOI:10.1016/j.bulcan.2016.11.006.
- [20] GREENSON J K, BONNER J D, BEN-YZHAK O, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: well-differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(5): 563-570.
- [21] 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/OL]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 34[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395719/>. DOI:10.1186/s13073-017-0424-2.
- [22] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutation-

- al burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946.
- [23] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487310/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493.
- [24] STADLER Z K, BATTAGLIN F, MIDDHA S, et al. Reliable detection of mismatch repair deficiency in colorectal cancers using mutational load in next-generation sequencing panels[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2141-2147[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962706/>. DOI:10.1200/JCO.2015.65.1067.
- [25] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOU B T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189-2199[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315319/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1406498.
- [26] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74[2019-04-25]. <https://science.sciencemag.org/content/348/6230/69.long>. DOI: 10.1126/science.aaa4971.
- [27] YADAV M, JHUNJHUNWALA S, PHUNG Q T, et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing[J/OL]. *Nature*, 2014, 515(7528): 572-576[2019-04-25]. DOI:10.1038/nature14001.
- [28] CRISTESCU R, MOGG R, AYERS M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy[J/OL]. *Science*, 2018, 362(6411): eaar3593[2019-04-25]. <https://science.sciencemag.org/content/362/6411/eaar3593.long>. DOI:10.1126/science.aar3593.
- [29] LEE C H, YELENSKY R, JOOSS K, et al. Update on tumor neoantigens and their utility: why it is good to be different[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(7): 536-548. DOI:10.1016/j.it.2018.04.005.
- [30] GUBIN M M, ZHANG X L, SCHUSTER H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J/OL]. *Nature*, 2014, 515(7528): 577-581[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279952/>. DOI:10.1038/nature13988.
- [31] OTT P A, HU Z, KESKIN D B, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J/OL]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5577644/>. DOI: 10.1038/nature22991.
- [32] SAHIN U, DERHOVANESSIAN E, MILLER M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226. DOI:10.1038/nature23003.
- [33] MIURA Y, SUNAGA N. Role of immunotherapy for oncogene-driven non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(8): E245[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6115923/>. DOI:10.3390/cancers10080245.
- [34] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-4593[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5026567/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
- [35] GARASSINO M C, CHO B C, KIM J H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 521-536. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30144-X.
- [36] SHIN D S, ZARETSKY J M, ESCUIN-ORDINAS H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 188-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296316/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1223.
- [37] SKOULIDIS F, GOLDBERG M E, GREENAWALT D M, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J/OL]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822-835[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030433/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0099.
- [38] ROOS W P, THOMAS A D, KAINA B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(1): 20-33. DOI:10.1038/nrc.2015.2.
- [39] BURRELL R A, MCGRANAHAN N, BARTEK J, et al. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 338-345. DOI:10.1038/nature12625.
- [40] HEGI M E, DISERENS A C, GORLIA T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 997-1003. DOI:10.1056/NEJMoa043331.
- [41] DIAZ-PADILLA I, ROMERO N, AMIR E, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1): 154-167. DOI:10.1016/j.critrevonc.2013.03.002.
- [42] RIBIC C M, SARGENT D J, MOORE M J, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3): 247-257[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584639/>. DOI:10.1056/NEJMoa022289.
- [43] TEO M Y, SEIER K, OSTROVNAYA I, et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1685-1694[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366295/>. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740.
- [44] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast[J]. *Lancet*, 1889, 133(3421): 571-573. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)49915-0.
- [45] JUNTILA M R, DE SAUVAGE F J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354. DOI:10.1038/nature12626.
- [46] HAANEN J B A G. Converting cold into hot tumors by combining immunotherapies[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1055-1056. DOI:10.1016/j.cell.2017.08.031.
- [47] BLANK C, GAJEWSKI T F, MACKENSEN A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(4): 307-314. DOI:10.1007/s00262-004-0593-x.
- [48] PATEL S P, KURZROCK R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 847-856. DOI:10.1158/1535-7163.mct-14-0983.

- [50] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544539/>. DOI:10.1056/NEJMoa1200690.
- [51] BRAHMER J R, DRAKE C G, WOLLNER I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19): 3167-3175 [2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4834717/>. DOI:10.1200/JCO.2009.26.7609.
- [52] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J/OL]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836193/>. DOI:10.1038/nature14011.
- [53] CARBOGNIN L, PILOTTO S, MILELLA M, et al. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130142[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472786/>. DOI:10.1371/journal.pone.0130142.
- [54] IWAI Y, HAMANISHI J, CHAMOTO K, et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24: 26. DOI:10.1186/s12929-017-0329-9.
- [55] JIANG Y B, LO A W I, WONG A, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating immune cells and PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30175-30189[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444735/>. DOI:10.18632/oncotarget.15621.
- [56] RUFFINI E, ASIOLI S, FILOSSO P L, et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in lung neoplasms[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(2): 365-372. DOI:10.1016/j.athoracsur.2008.10.067.
- [57] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J/OL]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246418/>. DOI:10.1038/nature13954.
- [58] KEFFORD R, RIBAS A, HAMID O, et al. Clinical efficacy and correlation with tumor PD-L1 expression in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15\_suppl): 3005. DOI:10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.3005.
- [59] MADORE J, VILAIN R E, MENZIES A M, et al. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1 / PD-L1 clinical trials[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(3): 245-253. DOI:10.1111/pcmr.12340.
- [60] SHARMA P, ALLISON J P. The future of immune checkpoint therapy[J/OL]. *Science*, 2015, 348(6230): 56-61[2019-04-25]. <https://science.sciencemag.org/content/348/6230/56.long>. DOI:10.1126/science.aaa8172.
- [61] SCHALPER K A, BROWN J, CARVAJAL-HAUSDORF D, et al. Objective measurement and clinical significance of TILs in non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(3): dju435[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565530/>. DOI:10.1093/jnci/dju435.
- [62] TENG M W, NGIOW S F, RIBAS A, et al. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1[J/OL]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2139-2145[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452411/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.
- [63] GAJEWSKI T F, SCHREIBER H, FU Y X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J/OL]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 1014-1022[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118725/>. DOI:10.1038/ni.2703.
- [64] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J/OL]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80[2019-04-25]. <https://science.sciencemag.org/content/348/6230/74.long>. DOI:10.1126/science.aaa6204.
- [65] JIANG P, GU S Q, PAN D, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1550-1558[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487502/>. DOI:10.1038/s41591-018-0136-1.
- [66] AYERS M, LUNCEFORD J, NEBOZHYN M, et al. IFN- $\gamma$ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade[J/OL]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 2930-2940[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531419/>. DOI:10.1172/JCI91190.
- [67] CHAMPIAT S, DERCLE L, AMMARI S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1 / PD-L1[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920-1928. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-16-1741.
- [68] SAÂDA-BOUZID E, DEFAUCHEUX C, KARABAJAKIAN A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1 / PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1605-1611. DOI:10.1093/annonc/mdx178.
- [69] 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.
- [70] DE VELASCO G, JE Y, BOSSÉ D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1 / PD-L1 inhibitors in cancer patients[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(4): 312-318[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418853/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.
- [71] SCHADENDORF D, WOLCHOK J D, HODI F S, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3807-3814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791828/>. DOI:10.1200/JCO.2017.73.2289.
- [72] KHAN S, KHAN S A, LUO X, et al. Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events[J/OL]. *Br J Cancer*, 2019, 120(1): 63-68[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325132/>. DOI:10.1038/s41416-018-0155-1.
- [73] FERRARA R, MEZQUITA L, TEXIER M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated

- with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1543-1552[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248085/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3676.
- [74] KATO S, GOODMAN A, WALAVALKAR V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4242-4250[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647162/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3133.
- [75] FUENTES-ANTRÁS J, PROVENCIO M, DÍAZ-RUBIO E. Hyperprogression as a distinct outcome after immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 16-21. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.07.006.
- [76] CHAMPIAT S, FERRARA R, MASSARD C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 748-762. DOI:10.1038/s41571-018-0111-2.
- [77] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J/OL]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391692/>. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.017.
- [78] ASANO T, MEGURI Y, YOSHIOKA T, et al. PD-1 modulates regulatory T-cell homeostasis during low-dose interleukin-2 therapy[J/OL]. *Blood*, 2017, 129(15): 2186-2197[2019-04-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391624/>. DOI:10.1182/blood-2016-09-741629.
- [79] LO RUSSO G, MORO M, SOMMARIVA M, et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 989-99. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1390.
- [80] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301. DOI:10.1056/nejmoa1716948.
- [81] PITT J M, VÉTIZOU M, DAILLÈRE R, et al. Resistance mechanisms to immune-checkpoint blockade in cancer: tumor-intrinsic and -extrinsic factors[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1255-1269. DOI:10.1016/j.immuni.2016.06.001.
- [82] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J/OL]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089[2019-04-25]. <https://science.sciencemag.org/content/350/6264/1084.long>. DOI:10.1126/science.aac4255.

[收稿日期] 2019-04-28

[修回日期] 2019-07-22

[本文编辑] 党瑞山