



· 综述 ·

免疫检查点抑制剂疗效相关的生物标志物研究进展

赵海云, 吉 芃, 李小光, 胡 欣

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 肿瘤免疫治疗因其显著的生存获益已成为除手术、化疗、放疗及靶向治疗之外有效的新型肿瘤治疗手段。免疫检查点抑制剂作为肿瘤免疫治疗的方法之一, 目前已被批准用于多种晚期肿瘤的治疗。尽管部分肿瘤患者能从中获益, 但该抑制剂临床使用过程中的免疫相关不良反应、原发性耐药和继发性耐药等问题限制了其在临床上的广泛应用。免疫检查点抑制剂疗效相关的生物标志物研究有助于患者筛查及个体化治疗, 对规范免疫抑制剂单药治疗或联合治疗具有重要意义。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; PD-L1; 肿瘤突变负荷; 肠道微生物菌群; 血液学标志物
DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.11.009

中图分类号: R730.51 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)11-0852-06

Research progress of biomarkers associated with efficacy of immune checkpoint blockade ZHAO Haiyun, JI Peng, LI Xiaoguang, HU Xin (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HU Xin E-mail: xinhu@fudan.edu.cn

[Abstract] Cancer immunotherapy has been a novel and efficient cancer therapeutic strategy besides surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy for its durable clinical benefit. Immune checkpoint blockade, as one of the cancer immunotherapy strategies, has been approved for the treatment of many advanced cancers. However, the immune adverse effects and drug resistance are the main challenges limiting its clinical applications. It will be of great significance to explore biomarkers associated with efficacy of immune checkpoint blockade.

[Key words] Immune checkpoint blockade; PD-L1; Tumor mutational burden; Commensal bacteria; Haematological biomarker

随着肿瘤免疫基础研究的深入, 研究者发现免疫系统不仅可以识别并清除肿瘤细胞, 还可以帮助肿瘤避免免疫攻击^[1]。免疫逃逸是肿瘤的基本特征之一^[2]。肿瘤通过自身的基因、表观遗传的改变及周围环境的驯化逐步获得了免疫逃逸的能力, 其中免疫检查点的配体受体结合抑制活化的T淋巴细胞是造成免疫逃逸的关键原因^[3]。因此, 研究者开始尝试阻断免疫检查点的配体受体结合进而激活免疫细胞以达到抗肿瘤的目的^[4], 从而揭开了肿瘤免疫治疗的新

篇章。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint blockade, ICB) 以抗溶细胞性T淋巴细胞相关抗原4 (cytolytic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 和程序性死亡受体1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抗体为代表, 已被批准用于晚期或转移性的黑色素瘤^[5]、非小细胞肺癌^[6]、肾癌^[7]、经典型霍奇金淋巴瘤^[8]、尿路上皮癌^[9]、头颈部鳞癌^[10]、默克

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81672601); 上海市科委国际合作项目 (15410724000); 科技部“精准医学”国家重点研发计划 (MOST2016YFC0900302)。
通信作者: 胡 欣 E-mail: xinhu@fudan.edu.cn

尔细胞癌^[11]及微卫星不稳定性高(microsatellite instability-high, MSI-H)或错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的实体肿瘤^[12]的治疗。但是在临床应用过程中存在两个问题:①25%~30%的患者会发生免疫相关的不良反应包括皮肤反应、结肠炎、内分泌疾病及肝功能损害等,3~4级不良反应的发生率为6%~10%,更严重者会导致患者死亡^[13-14];②60%~80%的癌种适应证患者出现原发性耐药,临床试验随访结果显示,30%的患者出现继发性耐药^[15-16]。ICB相关的生物标志物研究能够帮助我们实现患者筛查及个体化治疗,规避无效人群的过度用药,减少不良反应的发生,最终改善患者生活质量,延长患者生存。因此,研究并鉴定ICB疗效相关的生物标志物尤为迫切和重要。

1 ICB的作用机制

免疫检查点是生理情况下一类负向调节机体免疫应答的分子,能够维持机体免疫耐受和减少免疫应答过程中自身组织的损伤^[4]。从肿瘤抗原的摄取、加工和呈递,到T淋巴细胞的活化、迁移、浸润和杀伤肿瘤细胞,肿瘤免疫循环过程的每一步都受到免疫检查点的调控^[17]。肿瘤逃避免疫攻击的机制之一便是利用免疫检查点下调免疫应答。以美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的两类ICB靶点举例说明:①CTLA-4表达于中央淋巴器官的T淋巴细胞,在肿瘤免疫循环的早期阶段调节T淋巴细胞的活化。T淋巴细胞活化的信号一是T淋巴细胞表面的受体特异性结合抗原;二是共刺激分子即可与白细胞分化抗原28(CD28)结合的抗原提呈细胞表面的配体白细胞分化抗原80/86(CD80/CD86)。CTLA-4竞争性结合其同源类似物CD28的配体从而负向调节T淋巴细胞的活化。②PD-1分子主要表达于外周组织中尤其是肿瘤微环境中的免疫细胞表面。T淋巴细胞表面的PD-1分子与肿瘤细胞表面的PD-L1分子结合使免疫应答信号减弱,最终抑制瘤床中T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤^[18]。因此抗CTLA-4抗体、抗PD-1/PD-L1抗体能够有效地解除免疫检查点对T淋巴细胞抗肿瘤免疫应答的刹车作用,从而达到治疗肿瘤

的作用。新的免疫检查点分子如吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、淋巴细胞激活基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG3)及T细胞膜蛋白3(T cell membrane protein 3, TIM-3)等也被发现参与肿瘤免疫逃逸,其抑制剂实际临床疗效有待于大样本前瞻性临床试验结果的检验^[19]。

2 ICB疗效相关的生物标志物

2.1 免疫相关生物标志物

针对抗PD-1/PD-L1抗体的疗效预测,肿瘤组织中PD-L1的表达成为首要研究对象,临床试验结果证实肿瘤组织中PD-L1的表达与肿瘤对ICB的疗效密切相关^[20]。此外研究发现,肿瘤微环境中浸润的CD8⁺T细胞增多、 γ -干扰素的分泌常提示肿瘤引起了机体活跃的免疫应答,此时ICB治疗肿瘤常有更好的应答率^[21];而肿瘤微环境中调节性T细胞的浸润,其他免疫检查点分子如TIM-3、LAG3和IDO的过表达提示肿瘤可能存在除PD-1/PD-L1信号通路以外的其他免疫逃逸机制^[22],此时单用ICB治疗反应可能较差。研究发现,CC族趋化因子配体9[chemokine(C-X-C motif)ligand 9, CXCL9]被表观遗传学修饰后其生物学功能受到抑制,最终阻断效应T细胞浸润到瘤床中发挥其免疫功能^[20]。为此单一的ICB不足以抑制肿瘤生长时,联用其他ICB及表观遗传学修饰抑制剂等可能会增强肿瘤杀伤效果。

虽然上述免疫分子的确与ICB疗效相关,但作为生物标志物也存在不足。以研究较多的PD-L1分子为例,首先,肿瘤微环境中PD-L1分子表达呈现动态多样性^[25]:一是由染色体改变如9p24.1基因转位、扩增引起的;二是由癌基因信号通路如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)激活引起的;三是其他免疫细胞分子如 γ -干扰素引起的诱导性表达。为此单一时间点的PD-L1表达检测并不能评估肿瘤对ICB的反应^[26]。其次,PD-L1检测方法的分歧和表达的临界值设定及肿瘤异质性问题使其尚不能成为可靠的ICB疗效预测生物标志

物^[27]。此外,其预测ICB疗效的灵敏度和特异性都有一定的不足,亚组分析表明,PD-L1表达阳性的肿瘤ICB反应率为36%~100%,而PD-L1表达阴性的肿瘤反应率为0~17%^[28]。所以为减少单一的免疫分子检测的不准确性,联合检测多个免疫分子可能更有价值。

2.2 基因组学相关生物标志物

随着基因测序及生物信息学的发展,利用基因组学技术深入分析对ICB敏感或耐药的肿瘤组织样本,已成为发现ICB疗效相关生物标志物的重要方法。临床研究表明,MSI-H或dMMR可能与ICB反应率有关,ICB已被美国FDA批准用于此类基因组异常的实体瘤治疗^[12, 29]。研究者报道了1例对ICB敏感的子宫内膜癌患者,通过分析肿瘤原发灶和转移灶的基因组学数据发现,DNA聚合酶ε (polymerase epsilon, *POLE*) 基因突变可能与这一生物学表型相关,其原因可能是*POLE*基因的突变影响了微卫星的稳定^[30]。此外研究发现,非小细胞肺癌*TP53*、*KRAS*基因突变的患者对ICB治疗反应较好,可能是因为*TP53*、*KRAS*基因突变改变了包括细胞周期调控及DNA复制、损伤修复在内的一系列基因的表达,并能协同激活PD-L1的表达^[31]。此外研究发现,人类白细胞抗原I类(Human leukocyte antigen I, *HLA-I*)基因位点A、B和C的全部杂合相比至少单一位点纯合的患者对ICB治疗有更好的临床获益^[23]。

单个基因或一类基因的发现促使研究者对肿瘤样本进行更系统的分析。研究者通过对ICB治疗的非小细胞肺癌患者进行肿瘤组织样本的全外显子测序,发现对ICB反应较好的患者肿瘤组织样本常有较高的非同义突变^[32]。研究者对黑色素瘤ICB治疗前活检标本及配对的癌旁组织标本进行基因组测序,发现肿瘤体细胞突变的数量与ICB疗效呈正相关^[33]。此外,对ICB反应较好的肾癌患者相比对ICB治疗不敏感的肾癌患者肿瘤组织往往有更多的基因插入、缺失等突变^[34]。为此,肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)相比单基因与ICB的疗效关系得到了更为广泛的研究。基于大数据库的不同肿瘤类型的

TMB分析发现,较高TMB的癌种如黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌及膀胱癌对ICB反应率也较高,而那些TMB较低的癌种如胰腺癌、前列腺癌对ICB反应率较差^[35]。研究者推测这一发现与肿瘤新生抗原有着密切的联系,肿瘤新生抗原是肿瘤细胞基因突变或重排、插入及缺失等基因改变特异性表达在肿瘤细胞表面的抗原,也是机体免疫应答T细胞特异性识别和攻击的靶标。TMB越高,其越有可能表达可被免疫细胞识别攻击的特异性抗原,此时运用ICB往往具有较好的抗肿瘤疗效^[36-37]。

然而,关于TMB作为ICB疗效预测生物标志物也有以下几点问题值得关注:首先,并没有确切的TMB临界值可以明确哪些人群可以从ICB治疗中获益^[33, 38];其次,引起免疫应答攻击的肿瘤新生抗原可能只是小部分的基因突变产生,在蛋白层面直接检测肿瘤细胞表面抗原呈递情况的肿瘤抗原负荷可能更能准确预测肿瘤对ICB的疗效^[27];此外,低TMB的肿瘤可能通过表观遗传学修饰提高了其肿瘤新生抗原的免疫原性,此时ICB的治疗反应反而较好^[7, 39],而那些具有高TMB的癌种其肿瘤免疫微环境中也可能存在其他免疫抑制分子如白细胞介素10、代谢相关酶IDO等影响ICB的疗效^[4, 40]。因此,单一采用TMB来预测ICB疗效可能存在一定的不足。

2.3 肠道微生物菌群

既往研究发现,肠道微生物菌群可以通过改变机体免疫系统功能、调节机体细胞代谢而最终影响癌症的发生、发展过程^[41]。破坏小鼠模型肠道微生物菌群如B族多型拟杆菌、脆弱类杆菌及双歧杆菌属等会降低肿瘤对ICB的疗效^[42]。临床回顾性研究发现,ICB治疗前后2个月使用抗生素的患者的临床获益明显少于未使用抗生素的患者^[43],可能是因为抗生素破坏了患者肠道微生物菌群的稳态及某些优势肠道菌群。近期研究发现,肠道微生物菌群的组分、多样性与ICB疗效相关,有效患者肠道微生物菌群常有较高的多样性和瘤胃球菌科^[44]。通过移植那些显著临床获益的患者肠道微生物菌群给无菌培养的小鼠,可以提高ICB的抗肿瘤效应^[43-44]。因此,肠道微

生物菌群的组分、多样性有望成为预测ICB疗效的生物标志物。

2.4 血液学标志物

外周血液检测技术因其非侵入性、操作简便等特点引起了研究者对ICB疗效相关血液学标志物研究的兴趣。研究人员通过分析接受ICB治疗患者的血液细胞计数结果发现,绝对淋巴细胞及嗜酸性粒细胞数量的早期升高可能提示ICB较好的疗效,疾病预后相对较好^[45-47]。然而,基线的绝对中性粒细胞数量及中性粒细胞与淋巴细胞的比值较高可能意味着患者对ICB的治疗反应较差^[48]。此外,通过流式细胞检测方法,研究者发现,那些对ICB反应较好的患者基线血液检测中有较高的CD45RO⁺CD8⁺记忆性T淋巴细胞及调节性T淋巴细胞的比例^[24, 49],而ICB治疗过程中CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞比例的增加也与ICB较好的疗效相关^[50],可能是因为这些T淋巴细胞在血液中的分布比例影响了机体抗肿瘤免疫的应答程度。通过对20例接受ICB治疗的患者和20位年龄、性别与患者匹配的健康人群的外周血样本检测结果进行分析,研究人员发现,治疗前的CD14⁺CD16⁻HLA-DR^{hi}经典型单核细胞在外周血中的比例能够很好地预测患者对ICB的反应,并且在随后的验证集中得到了很好的证实,可能是因为这类单核细胞维持了机体抗肿瘤免疫的有效应答状态^[51]。

此外,研究人员对66例接受ICB治疗的黑色素瘤患者进行血液检测,发现治疗前血清乳酸脱氢酶的基线值、ICB治疗过程中乳酸脱氢酶的变化与患者对ICB治疗的反应及生存结局相关,较高的血清乳酸脱氢酶基线值及治疗过程中较基线增加10%可能意味着ICB疗效较差^[52]。研究发现,在黑色素瘤和非小细胞肺癌患者血浆外泌体中PD-L1的mRNA表达量与ICB的疗效相关,血浆中的外泌体常携带了肿瘤细胞的DNA、RNA及蛋白质信息,当外泌体中PD-L1的mRNA表达量升高时,可能会向参与抗肿瘤免疫的效应细胞如巨噬细胞、T淋巴细胞传递抑制免疫应答的信号,此时使用ICB抗肿瘤疗效就较差^[53]。

虽然研究发现上述血液学标志物与ICB的疗

效甚至是疾病的预后相关,但仍存在几点不足。首先,ICB治疗过程中血液检测的细胞计数结果及流式细胞术分析结果,很难辨别是ICB本身药效学的体现还是机体自身抗肿瘤免疫状态的表现;其次,这些研究大部分是基于小样本人群的回顾性分析,研究结果有待大型临床前瞻性试验的验证;此外,利用这些血液学检测指标及流式细胞术分析结果研究ICB的疗效时,可能会有其他如肿瘤组织中PD-L1表达量或患者本身基因组改变等混杂因素的干扰。

3 结论

目前,免疫检查点抑制剂治疗能有效延长部分肿瘤患者的总生存期,为了提高疗效,寻找合适的生物标志物来预测ICB疗效是亟待解决的重要问题。虽然现有研究发现了一批与ICB疗效相关的标志物,但具体的机制和预测的准确性有待大规模的前瞻性临床试验的验证。鉴于机体免疫应答是动态的过程,深入研究ICB抗肿瘤免疫的具体机制,从而选择合适的时机进行目标分子的联合检测也许更能准确地预测ICB的疗效。高通量测序技术、多重免疫组织化学等技术将会有效助力于新型免疫检查点疗效生物标志物的发现,从而为ICB的精准应用提供指导。

[参 考 文 献]

- [1] DUNN G P, BRUCE A T, IKEDA H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998.
- [2] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [3] ZOU W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 263-274.
- [4] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450-461.
- [5] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [6] RECK M, RODRIGUEZ-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.
- [7] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma

- [J] . *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803–1813.
- [8] 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): 3733–3739.
- [9] POWLES T, O'DONNELL P H, MASSARD C, et al. Updated efficacy and tolerability of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35 (6 suppl): 286–286.
- [10] HARRINGTON K J, FERRIS R L, BLUMENSCHN G JR, 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(8): 1104–1115.
- [11] NGHIEM P T, BHATIA S, LIPSON E J, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma [J] . *N Engl J Med*, 2016, 374(26): 2542–2552.
- [12] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J] . *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [13] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J] . *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443–2454.
- [14] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J] . *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455–2465.
- [15] WANG Q, WU X. Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment [J] . *Int Immunopharmacol*, 2017, 46: 210–219.
- [16] RESTIFO N P, SMYTH M J, SNYDER A. Acquired resistance to immunotherapy and future challenges [J] . *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2): 121–126.
- [17] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle [J] . *Immunity*, 2013, 39(1): 1–10.
- [18] POSTOW M A, CALLAHAN M K, WOLCHOK J D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J] . *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974–1982.
- [19] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J] . *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252–264.
- [20] 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] . *Nature*, 2014, 515(7528): 563–567.
- [21] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance [J] . *Nature*, 2014, 515(7528): 568–571.
- [22] THOMMEN D S, SCHREINER J, MÜLLER P, et al. Progression of lung cancer is associated with increased dysfunction of T cells defined by co-expression of multiple inhibitory receptors [J] . *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(12): 1344–1355.
- [23] CHOWELL D, MORRIS L G T, GRIGG C M, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy [J] . *Science*, 2018, 359(6375): 582–587.
- [24] MARTENS A, WISTUBA-HAMPRECHT K, GEUKES FOPPEN M, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab [J] . *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 2908–2918.
- [25] KIM J, MYERS A C, CHEN L, et al. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells [J] . *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(3): 280–289.
- [26] MENG X, HUANG Z, TENG F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy [J] . *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 868–876.
- [27] TOPALIAN S L, TAUBE J M, ANDERS R A, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy [J] . *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275–287.
- [28] PATEL S P, KURZROCK R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy [J] . *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 847–856.
- [29] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J] . *Science*, 2017, 357(6349): 409–413.
- [30] MEHNERT J M, PANDA A, ZHONG H, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer [J] . *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2334–2340.
- [31] DONG Z Y, ZHONG W Z, ZHANG X C, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma [J] . *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3012–3024.
- [32] 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] . *Science*, 2015, 348(6230): 124–128.
- [33] VAN ALLEN E M, MIAO D, SCHILLING B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma [J] . *Science*, 2015, 350(6257): 207–211.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy [J] . *Science*, 2015, 348(6230): 69–74.
- [37] GUBIN M M, ZHANG X, SCHUSTER H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens [J] . *Nature*, 2014, 515(7528): 577–581.
- [38] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOUB T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma [J] . *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189–2199.
- [39] LAWRENCE M S, STOJANOV P, POLAK P, et al. Mutational

- heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes [J]. *Nature*, 2013, 499(7457): 214–218.
- [40] PARDOLL D. Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention [J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(4): 523–538.
- [41] GARRETT W S. Cancer and the microbiota [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 80–86.
- [42] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota [J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079–1084.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] DELYON J, MATEUS C, LEFEUVRE D, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1697–1703.
- [46] GEBHARDT C, SEVKO A, JIANG H, et al. Myeloid cells and related chronic inflammatory factors as novel predictive markers in melanoma treatment with ipilimumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5453–5459.
- [47] WEIDE B, MARTENS A, HASSEL J C, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22): 5487–5496.
- [48] FERRUCCI P F, ASCIERTO P A, PIGOZZO J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 732–738.
- [49] TIETZE J K, ANGELOVA D, HEPPT M V, et al. The proportion of circulating CD45RO+ CD8+ memory T cells is correlated with clinical response in melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 268–279.
- [50] MARTENS A, WISTUBA-HAMPRECHT K, YUAN J, et al. Increases in absolute lymphocytes and circulating CD4+ and CD8+ T cells are associated with positive clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(19): 4848–4858.
- [51] 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.
- [52] DIEM S, KASENDA B, SPAIN L, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(3): 256–261.
- [53] DEL RE M, MARCONCINI R, PASQUINI G, et al. PD-L1 mRNA expression in plasma-derived exosomes is associated with response to anti-PD-1 antibodies in melanoma and NSCLC [J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(6): 820–824.

(收稿日期: 2018-04-28 修回日期: 2018-06-10)