(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115698717 A
(43)申请公布日 2023.02.03

(21)申请号 202180037888.4
(22)申请日 2021.04.02
(30)优先权数据
63/005,063 2020.04.03 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/025511 2021.04.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/202959 EN 2021.10.07
(71)申请人 基因泰克公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 L·F·刘 S·马里亚萨桑
K·C·元 M·胡塞尼
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
*G01N 33/574*(2006.01)
*C12Q 1/6886*(2006.01)

权利要求书14页 说明书176页
序列表16页 附图46页

(54)发明名称

癌症的治疗和诊断方法

(57)摘要

本发明提供了癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的治疗和诊断方法以及组合物。本发明提供了基于本发明的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的表达水平,鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法、用于为患有癌症的个体选择疗法的方法、鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法、监测患有癌症的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法以及治疗患有癌症的个体的方法。




CN 115698717 A

1.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)确定来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由总存活期(OS)或总应答率(ORR)指示;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平,向所述个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

2.一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于低于IL8参考水平的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平将所述个体确定为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法,其中所述应答由OS或ORR指示。

3.一种鉴别可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示。

4.一种为患有癌症的个体选择疗法的方法,所述方法包括:

(a)确定来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平,为所述个体选择包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

5.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)确定来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平,向所述个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

6.一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于等于或高于IL8参考水平的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平将所述个体确定为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,所述方法包括向所述个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中所述应答由OS或ORR指示。

7.一种鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8的参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中所述应答由OS或ORR指示。

8.一种为患有癌症的个体选择疗法的方法,所述方法包括:

(a)确定来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗

法的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平,为所述个体选择不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

9.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平低于IL8的参考水平,则继续向所述个体施用所述抗癌疗法。

10.一种鉴别可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

11.一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法,所述方法包括:

(a)确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平;

(b)将所述样品中的IL8的所述表达水平与IL8的参考水平进行比较;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平低于所述参考水平,则继续向所述个体施用所述抗癌疗法。

12.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用所述包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向所述个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

13.一种鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

14.一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法,所述方法包括:

(a)确定在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平;

(b)将所述样品中的IL8的所述表达水平与IL8的参考水平进行比较;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平等于或高于所述参考水平,则向所述个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

15.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含外周血单核细胞(PBMC)的样品;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平低于IL8的参考水平,则继续向所述个体施用所述抗癌疗法。

16.一种鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品,并且其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

17.一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法,所述方法包括:

(a)确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;

(b)将所述样品中的IL8的所述表达水平与IL8的参考水平进行比较;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平低于所述参考水平,则继续向所述个体施用所述抗癌疗法。

18.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用所述包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向所述个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

19.一种鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品,并且其中等于或高于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

20.一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法,所述方法包括:

(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;

(b)将所述样品中的IL8的所述表达水平与IL8的参考水平进行比较;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平等于或高于所述参考水平,则向所述个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌

疗法。

21.根据权利要求9至20中任一项所述的方法,其中施用所述抗癌疗法后的所述时间点为施用所述抗癌疗法后约4周至约8周。

22.根据权利要求21所述的方法,其中施用所述抗癌疗法后的所述时间点为施用所述抗癌疗法后约6周。

23.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平,向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

24.一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于低于IL8参考水平的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平将所述个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法,其中所述应答由OS或ORR指示,并且其中已在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得所述样品。

25.一种鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示。

26.一种为患有癌症的个体选择疗法的方法,所述方法包括:

(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平,为所述个体选择包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

27.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平,向所述个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

28.一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于等于或高于IL8参考水平的来自所述个体

的样品中的IL8的表达水平将所述个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，所述方法包括向所述个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中所述应答由OS或ORR指示，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得所述样品。

29.一种鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，所述方法包括确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，并且其中所述应答由OS或ORR指示。

30.一种为患有癌症的个体选择疗法的方法，所述方法包括：

(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的所述样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，其中所述应答由OS或ORR指示；以及

(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的所述表达水平，为所述个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

31.根据权利要求1至14和21至30中任一项所述的方法，其中所述样品为血浆样品、组织样品、细胞样品、全血样品、血清样品或它们的组合。

32.根据权利要求31所述的方法，其中所述样品为血浆样品。

33.根据权利要求31所述的方法，其中所述组织样品为肿瘤组织样品。

34.根据权利要求15至20和33中任一项所述的方法，其中所述肿瘤组织样品包含肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、基质细胞或它们的组合。

35.根据权利要求34所述的方法，其中所述肿瘤浸润免疫细胞包括肿瘤浸润髓样细胞。

36.根据权利要求15至20和33至35中任一项所述的方法，其中所述肿瘤组织样品为福尔马林固定和石蜡包埋(FFPE)样品、存档样品、新鲜样品或冷冻样品。

37.根据权利要求31所述的方法，其中所述细胞样品包含外周血单核细胞(PBMC)。

38.一种治疗患有癌症的个体的方法，所述方法包括：

(a)确定来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，其中低于IL8参考水平的所述血浆样品中或所述包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及

(b)基于在步骤(a)中确定的所述血浆样品中或所述包含PBMC的样品中的IL8的所述表达水平，向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

39.一种治疗患有癌症的个体的方法，已基于低于IL8参考水平的来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，所述方法包括向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

40.一种鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述血浆样品或所述包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

41.一种为患有癌症的个体选择疗法的方法,所述方法包括:

(a)确定来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的所述血浆样品或所述包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的所述血浆样品中或所述包含PBMC的样品中的IL8的所述表达水平,为所述个体选择包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

42.一种治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括:

(a)确定来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的所述血浆样品中或所述包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的所述血浆样品中或所述包含PBMC的样品中的IL8的所述表达水平,向所述个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

43.一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于等于或高于IL8的参考水平的来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,所述方法包括向所述个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

44.一种鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,所述方法包括确定来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的所述血浆样品或所述包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

45.一种为患有癌症的个体选择疗法的方法,所述方法包括:

(a)确定来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的所述血浆样品或所述包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及

(b)基于在步骤(a)中确定的所述血浆样品中或所述包含PBMC的样品中的IL8的所述表达水平,为所述个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

46.根据权利要求10或11所述的方法,其中所述应答由OS或ORR指示。

47.根据权利要求1至4、10和11中任一项所述的方法,其中所述应答由OS指示。

48.根据权利要求47所述的方法,其中与用不包含所述PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗相比,所述个体可能由于用包含所述PD-L1结合拮抗剂的所述抗癌疗法治疗而具有延长的OS。

49.根据权利要求16、17和38至41中任一项所述的方法，其中所述应答由OS或ORR指示。

50.根据权利要求23至26和49中任一项所述的方法，其中所述应答由OS指示。

51.根据权利要求50所述的方法，其中与用不包含所述PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗相比，所述个体可能由于用包含所述PD-L1轴结合拮抗剂的所述抗癌疗法治疗而具有延长的OS。

52.根据权利要求13或14所述的方法，其中所述应答由OS或ORR指示。

53.根据权利要求5至8和52中任一项所述的方法，其中所述应答由OS指示。

54.根据权利要求53所述的方法，其中与用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，所述个体可能由于用包含所述PD-L1结合拮抗剂单一疗法的所述抗癌疗法治疗而具有缩短的OS。

55.根据权利要求19、20和42至45中任一项所述的方法，其中所述应答由OS或ORR指示。

56.根据权利要求27至30和55中任一项所述的方法，其中所述应答由OS指示。

57.根据权利要求56所述的方法，其中与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，所述个体可能由于用包含所述PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的所述抗癌疗法治疗而具有缩短的OS。

58.根据权利要求1至57中任一项所述的方法，其中IL8的所述参考水平从患有癌症的个体的群体来确定。

59.根据权利要求58所述的方法，其中IL8的所述参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平、三分位数表达水平或最大选择对数秩参考水平。

60.根据权利要求59所述的方法，其中IL8的所述参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平。

61.根据权利要求59所述的方法，其中所述最大选择对数秩参考水平为12pg/mL的IL8。

62.根据权利要求9至14、21和22中任一项所述的方法，其中所述参考水平是在施用所述包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法之前的时间点或在施用所述包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从所述个体获得的样品中的IL8的水平。

63.根据权利要求15至22中任一项所述的方法，其中所述参考水平为在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从所述个体获得的样品中的IL8的水平。

64.根据权利要求1至63中任一项所述的方法，其中IL8的所述表达水平为核酸表达水平。

65.根据权利要求64所述的方法，其中所述核酸表达水平为mRNA表达水平。

66.根据权利要求65所述的方法，其中利用RNA测序(RNA-seq)、实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)、定量PCR(qPCR)、多重qPCR或RT-qPCR、微阵列分析、基因表达系列分析(SAGE)、MassARRAY技术、原位杂交(ISH)或它们的组合来确定所述mRNA表达水平。

67.根据权利要求66所述的方法，其中所述RNA-seq为单细胞RNA测序(scRNA-seq)。

68.根据权利要求1至63中任一项所述的方法，其中IL8的所述表达水平为蛋白质表达水平。

69.根据权利要求68所述的方法，其中利用免疫组织化学(IHC)、蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀、免疫荧光、放射免疫测定或质谱法来确定所述蛋白质表达水

平。

70.根据权利要求5至8、12至14、18至22、27至37、42至45和52至69中任一项所述的方法，其中所述个体在肿瘤样品中的T效应子($T_{eff}$)特征的表达水平等于或高于所述$T_{eff}$特征的参考水平。

71.根据权利要求70所述的方法，其中所述$T_{eff}$特征包括一种或多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。

72.根据权利要求71所述的方法，其中所述$T_{eff}$特征包括两种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。

73.根据权利要求72所述的方法，其中所述$T_{eff}$特征包括三种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。

74.根据权利要求73所述的方法，其中所述$T_{eff}$特征包括CD8A、GZMA、GZMB和PRF1。

75.根据权利要求1至74中任一项所述的方法，其中所述个体既往未治疗过所述癌症。

76.根据权利要求1至74中任一项所述的方法，其中所述个体既往治疗过所述癌症。

77.根据权利要求1至76中任一项所述的方法，其中所述癌症为膀胱癌、肾癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、淋巴瘤、前列腺癌、肝癌、头颈部癌、黑素瘤、卵巢癌、间皮瘤或骨髓瘤。

78.根据权利要求77所述的方法，其中所述膀胱癌为尿路上皮癌(UC)。

79.根据权利要求78所述的方法，其中所述UC为局部晚期或转移性UC。

80.根据权利要求79所述的方法，其中所述个体已经接受过在先的基于铂的化学疗法。

81.根据权利要求80所述的方法，其中所述个体在所述在先的基于铂的化学疗法之后已经发生进展。

82.根据权利要求79所述的方法，其中所述个体既往未治疗过所述局部晚期或转移性UC。

83.根据权利要求82所述的方法，其中所述个体不符合使用基于铂的化学疗法的条件。

84.根据权利要求83所述的方法，其中所述个体不符合使用顺铂的条件。

85.根据权利要求77所述的方法，其中所述肾癌为肾细胞癌(RCC)。

86.根据权利要求85所述的方法，其中所述RCC为转移性RCC(mRCC)。

87.根据权利要求86所述的方法，其中所述个体既往未治疗过所述mRCC。

88.根据权利要求77所述的方法，其中所述肺癌为非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

89.根据权利要求77所述的方法，其中所述乳腺癌为三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阳性乳腺癌。

90.根据权利要求89所述的方法，其中所述乳腺癌为TNBC。

91.根据权利要求3、4和11中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括向所述个体施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

92.根据权利要求16、17、25、26、40和41中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括向所述个体施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

93.根据权利要求7、8、13和14中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括向所述个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

94.根据权利要求19、20、29、30、44和45中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括向所述个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还

有的抗癌疗法。

95.根据权利要求5、6、8、12和14中任一项所述的方法，其中不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的所述抗癌疗法包括VEGF拮抗剂、IL8拮抗剂、IL1B拮抗剂、IL1R拮抗剂或它们的组合。

96.根据权利要求18、20、27、28、30、42、43和45中任一项所述的方法，其中不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的所述抗癌疗法包括VEGF拮抗剂、IL1B拮抗剂、IL1R拮抗剂或它们的组合。

97.根据权利要求95或96所述的方法，其中所述抗癌疗法包含VEGF拮抗剂和PD-L1结合拮抗剂。

98.根据权利要求95至97中任一项所述的方法，其中所述VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体或VEGF受体(VEGFR)抑制剂。

99.根据权利要求98所述的方法，其中所述VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体。

100.根据权利要求99所述的方法，其中所述抗VEGF抗体为贝伐单抗。

101.根据权利要求95至100中任一项所述的方法，其中所述IL8拮抗剂为抗IL8抗体或小分子IL8抑制剂。

102.根据权利要求95至101中任一项所述的方法，其中所述IL1B拮抗剂为抗IL1B抗体或小分子IL1B抑制剂。

103.根据权利要求95至102中任一项所述的方法，其中所述IL1R拮抗剂为抗IL1R抗体或小分子IL1R抑制剂。

104.根据权利要求15至90、92、94和96中任一项所述的方法，其中所述PD-L1轴结合拮抗剂选自由PD-L1结合拮抗剂、PD-1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂组成的组。

105.根据权利要求104所述的方法，其中所述PD-L1轴结合拮抗剂为PD-L1结合拮抗剂。

106.根据权利要求1至14、21、22、31至37、46至48、52至54、58至62、64至91、93、95和97至103中任一项所述的方法，其中所述PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与其配体结合配偶体中的一个或多个的结合。

107.根据权利要求106所述的方法，其中所述PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1的结合。

108.根据权利要求106所述的方法，其中所述PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与B7-1的结合。

109.根据权利要求106至108中任一项所述的方法，其中所述PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1和B7-1两者的结合。

110.根据权利要求104至109中任一项所述的方法，其中所述PD-L1结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。

111.根据权利要求110所述的方法，其中所述抗PD-L1抗体选自由以下项组成的组:阿特珠单抗、MDX-1105、德瓦鲁单抗和阿维单抗。

112.根据权利要求110或111所述的方法，其中所述抗PD-L1抗体包含以下高变区(HVR)：

(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列；

(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的HVR-H2序列；

(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列;

(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列;

(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列;和

(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列。

113.根据权利要求110至112中任一项所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)重链可变(VH)结构域,其包含与

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:25)的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;

(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:4)的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;或

(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

114.根据权利要求113所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;

(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或

(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

115.根据权利要求114所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列;

(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列;或

(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

116.根据权利要求115所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列;

(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列;或

(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

117.根据权利要求116所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列;

(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列;或

(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

118.根据权利要求117所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列;

(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列;或

(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

119.根据权利要求118所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;

(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;或

(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

120.根据权利要求119所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体包含:

(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和

(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

121.根据权利要求120所述的方法,其中所述抗PD-L1抗体为阿特珠单抗。

122.根据权利要求1至121中任一项所述的方法,其进一步包括向所述个体施用另外的治疗剂。

123.根据权利要求122所述的方法,其中所述另外的治疗剂选自由以下项组成的组:免疫治疗剂、细胞毒性剂、生长抑制剂、放疗剂、抗血管生成剂以及它们的组合。

124.根据权利要求1至123中任一项所述的方法,其中所述个体为人。

125.一种用于鉴别可能受益于用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)用于确定IL8的表达水平的试剂;以及,任选地,

(b)用于使用所述试剂按照根据权利要求3或10所述的方法鉴别可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的说明书。

126.一种用于鉴别可能受益于用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)用于确定IL8的表达水平的试剂;以及,任选地,

(b)用于使用所述试剂按照根据权利要求7或13所述的方法鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体,从而将所述个体鉴别为可能受益于用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的个体的说明书。

127.一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)PD-L1结合拮抗剂;以及,任选地,

(b)用于向已按照根据权利要求3或10所述的方法被鉴别为可能对包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用所述PD-L1结合拮抗剂的说明书。

128.一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法;以及,任选地,

(b)用于向已按照根据权利要求7或13所述的方法被鉴别为不太可能对包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗

癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的所述抗癌疗法的说明书。

129.一种用于鉴别可能受益于用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)用于确定IL8的表达水平的试剂;以及,任选地,

(b)用于使用所述试剂按照根据权利要求16、25和40中任一项所述的方法鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的说明书。

130.一种用于鉴别可能受益于用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)用于确定IL8的表达水平的试剂;以及,任选地,

(b)用于使用所述试剂按照根据权利要求19、29和44中任一项所述的方法鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体,从而将所述个体鉴别为可能受益于用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的个体的说明书。

131.一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)PD-L1轴结合拮抗剂;以及,任选地,

(b)用于向已按照根据权利要求16、25和40中任一项所述的方法被鉴别为可能对包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用所述PD-L1轴结合拮抗剂的说明书。

132.一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒,所述试剂盒包括:

(a)不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法;以及,任选地,

(b)用于向已按照根据权利要求19、29和44中任一项所述的方法被鉴别为不太可能对包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的所述抗癌疗法的说明书。

133.一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1结合拮抗剂,其中已基于低于IL8参考水平的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示。

134.一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述应答由OS或ORR指示。

135.一种在治疗患有癌症的个体的方法中使用的PD-L1结合拮抗剂,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平低于IL8的参考水平,则继续向所述个体施用所述抗癌疗法。

136.一种在治疗患有癌症的个体的方法中使用的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用所述包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向所述个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的所述抗癌疗法。

137.一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1结合拮抗剂,其中在施用所述PD-L1结合拮抗剂后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL-8的所述表达水平已被确定低于IL8的参考水平。

138.一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中在施用PD-L1结合拮抗剂后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL-8的所述表达水平已被确定等于或高于IL8的参考水平。

139.一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中已基于低于IL8参考水平的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述样品是在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从所述个体获得的,并且其中所述应答由OS或ORR指示。

140.一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自所述个体的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中所述样品是在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用所述包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从所述个体获得的,并且其中所述应答由OS或ORR指示。

141.一种在治疗患有癌症的个体的方法中使用的PD-L1轴结合拮抗剂,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用所述抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平低于IL8的参考水平,则继续向所述个体施用所述抗癌疗法。

142.一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中在施用所述PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL-8的表达水平已被确定低于IL8的参考水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品。

143.一种在治疗患有癌症的个体的方法中使用的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,所述方法包括:

(a)向所述个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;

(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及

(c)如果所述个体的样品中的IL8的所述表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向所

述个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的所述抗癌疗法。

144.一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从所述个体获得的样品中的IL-8的表达水平已被确定等于或高于IL8的参考水平,其中所述样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品。

145.一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中已基于低于IL8参考水平的来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

146.一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自所述个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平将所述个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

# 癌症的治疗和诊断方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请含有序列表,所述序列表已经以ASCII格式以电子方式提交并且以全文引用的方式并入本文中。所述ASCII副本创建于2021年3月30日,命名为50474-202WO2_Sequence_Listing_3.30.21_ST25,并且大小为23,551个字节。

## 技术领域

[0003] 本文提供了病理性病症诸如癌症的治疗和诊断方法以及组合物。特别地,本发明提供了用于患者鉴别、选择和诊断的生物标志物;治疗方法;制品;以及诊断试剂盒。

## 背景技术

[0004] 癌症仍然是对人类健康最致命的威胁之一。癌症或恶性肿瘤以不受控制的方式转移并迅速生长,这使得及时检测和治疗极为困难。在美国,癌症每年影响近130万新患者,是仅次于心脏病的第二大死亡原因,每4例死亡大约有1例由癌症造成。实体肿瘤是造成这些死亡的主要原因。例如,膀胱癌是全球第五大常见恶性肿瘤,每年报告近400,000例新诊断病例,约有150,000例与死亡相关。特别地,转移性尿路上皮癌(UC)与不良的预后相关,并且代表了尚未满足的主要医疗需求,迄今为止几乎没有有效的疗法。在另一示例中,肾细胞癌(RCC)是最常见的肾癌类型并且具有多种组织学亚型。

[0005] 程序性死亡配体1(PD-L1)是一种蛋白质,它牵涉到在慢性感染、妊娠、组织同种异体移植、自身免疫性疾病和癌症期间对免疫系统响应的抑制中。PD-L1通过与抑制性受体(称为程序性死亡1(PD-1))结合来调节免疫应答,该受体在T细胞、B细胞和单核细胞的表面表达。PD-L1还通过与另一种受体B7-1相互作用,对T细胞功能产生负调节。PD-L1/PD-1与PD-L1/B7-1复合物的形成对T细胞受体信号传导产生负调节,从而导致T细胞活化的下调以及抗肿瘤免疫活性的抑制。

[0006] 尽管在癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的治疗方面取得了显著进步,但仍在寻求改善的疗法和诊断方法。

## 发明内容

[0007] 本发明提供了癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的治疗和诊断方法以及组合物。

[0008] 在一个方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由总存活期(OS)或总应答率(ORR)指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0009] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平该个体确定为可能对用包含PD-L1结合

拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法，其中应答由OS或ORR指示。

[0010] 在另一方面，本发明的特征在于一种鉴别可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示。

[0011] 在另一方面，本公开提供了一种为患有癌症的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，为该个体选择包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0012] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0013] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体被确定为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中应答由OS或ORR指示。

[0014] 在另一方面，本发明的特征在于一种鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，并且其中应答由OS或ORR指示。

[0015] 在另一方面，本公开提供了一种为患有癌症的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，为该个体选择不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0016] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0017] 在另一方面，本发明的特征在于一种鉴别可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时

间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0018] 在另一方面，本发明的特征在于一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法，该方法包括：(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平；(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进行比较；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0019] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0020] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1结合拮抗剂，其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示。

[0021] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示。

[0022] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的方法中的PD-L1结合拮抗剂，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0023] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0024] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1结合拮抗剂，其中在施用PD-L1结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL-8的表达水平已被确定为低于IL8的参考水平。

[0025] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中在施用PD-L1结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL-8的表达水平已被确定为等于或高于IL8的参考水平。

[0026] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1轴结合拮抗剂，其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别

为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0027] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法的治疗产生结合拮抗剂应答,其中在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0028] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的方法中的PD-L1轴结合拮抗剂,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0029] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL-8的表达水平已被确定为低于IL8的参考水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品。

[0030] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0031] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL-8的表达水平已被确定为等于或高于IL8的参考水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品。

[0032] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0033] 在另一方面,本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0034] 在另一方面,本发明的特征在于一种鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其

中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0035] 在另一方面，本发明的特征在于一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法，该方法包括：(a)确定在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平；(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进行比较；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0036] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含外周血单核细胞(PBMC)的样品；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0037] 在另一方面，本发明的特征在于一种鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品，并且其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0038] 在另一方面，本发明的特征在于一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法，该方法包括：(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进行比较；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0039] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0040] 在另一方面，本发明的特征在于一种鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，该方法包括确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品，并且其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0041] 在另一方面，本发明的特征在于一种监测患有癌症的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法，该方法包括：(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进

行比较;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0042] 在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。

[0043] 在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0044] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0045] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示,并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0046] 在另一方面,本发明的特征在于一种鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0047] 在另一方面,本公开提供了一种为患有癌症的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0048] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0049] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗

法,其中应答由OS或ORR指示,并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0050] 在另一方面,本发明的特征在于一种鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0051] 在另一方面,本公开提供了一种为患有癌症的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0052] 在一些方面,样品为血浆样品、组织样品、细胞样品、全血样品、血清样品或它们的组合。

[0053] 在一些方面,样品为血浆样品。

[0054] 在一些方面,组织样品为肿瘤组织样品。

[0055] 在一些方面,肿瘤组织样品包含肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、基质细胞或它们的组合。

[0056] 在一些方面,肿瘤浸润免疫细胞包括肿瘤浸润髓样细胞。

[0057] 在一些方面,肿瘤组织样品为福尔马林固定和石蜡包埋(FFPE)样品、存档样品、新鲜样品或冷冻样品。

[0058] 在一些方面,细胞样品包含外周血单核细胞(PBMC)。

[0059] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在血浆样品中或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0060] 在另一方面,本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法,已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0061] 在另一方面,本发明的特征在于一种鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌

疗法治疗产生应答。

[0062] 在另一方面，本公开提供了一种为患有癌症的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，其中在血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，为该个体选择包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0063] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，其中在血浆样品中或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0064] 在另一方面，本发明的特征在于一种治疗患有癌症的个体的方法，已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0065] 在另一方面，本发明的特征在于一种鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，其中在血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0066] 在另一方面，本公开提供了一种为患有癌症的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，其中在血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平，为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0067] 在一些方面，应答由OS或ORR指示。

[0068] 在一些方面，应答由OS指示。

[0069] 在一些方面，与用不包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗相比，个体可能由于用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗而具有延长的OS。

[0070] 在一些方面，应答由OS或ORR指示。

[0071] 在一些方面，应答由OS指示。

[0072] 在一些方面，与用不包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的治疗相比，个体可能由于用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗而具有延长的OS。

[0073] 在一些方面，应答由OS或ORR指示。

[0074] 在一些方面，应答由OS指示。

[0075] 在一些方面，与用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能由于用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗而具有缩短的OS。

[0076] 在一些方面，应答由OS或ORR指示。

[0077] 在一些方面，应答由OS指示。

[0078] 在一些方面，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能由于用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗而具有缩短的OS。

[0079] 在一些方面，IL8的参考水平从患有癌症的个体的群体来确定。

[0080] 在一些方面，IL8的参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平、三分位数表达水平或最大选择对数秩参考水平。

[0081] 在一些方面，IL8的参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平。

[0082] 在一些方面，最大选择对数秩参考水平为12pg/mL的IL8。

[0083] 在一些方面，参考水平为在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从个体获得的样品中的IL8的水平。

[0084] 在一些方面，参考水平为在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从个体获得的样品中的IL8的水平。

[0085] 在一些方面，IL8的表达水平为核酸表达水平。

[0086] 在一些方面，核酸表达水平为mRNA表达水平。

[0087] 在一些方面，利用RNA测序(RNA-seq)、实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)、定量PCR(qPCR)、多重qPCR或RT-qPCR、微阵列分析、基因表达系列分析(SAGE)、MassARRAY技术、原位杂交(ISH)或它们的组合来确定mRNA表达水平。

[0088] 在一些方面，RNA-seq为单细胞RNA测序(scRNA-seq)。

[0089] 在一些方面，IL8的表达水平为蛋白质表达水平。

[0090] 在一些方面，利用免疫组织化学(IHC)、蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀、免疫荧光、放射免疫测定或质谱法来确定蛋白质表达水平。

[0091] 在一些方面，个体在肿瘤样品中的T效应子($T_{eff}$)特征的表达水平等于或高于$T_{eff}$特征的参考水平。

[0092] 在一些方面，$T_{eff}$特征包括一种或多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。

[0093] 在一些方面，$T_{eff}$特征包括两种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。

[0094] 在一些方面，$T_{eff}$特征包括三种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。

[0095] 在一些方面，$T_{eff}$特征包括CD8A、GZMA、GZMB和PRF1。

[0096] 在一些方面，个体既往未治疗过所述癌症。

[0097] 在一些方面，个体既往治疗过癌症。

[0098] 在一些方面，癌症为膀胱癌、肾癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、淋巴瘤、前列腺癌、肝癌、头颈部癌、黑素瘤、卵巢癌、间皮瘤或骨髓瘤。

[0099] 在一些方面，膀胱癌为尿路上皮癌(UC)。

[0100] 在一些方面，UC为局部晚期或转移性UC。

[0101] 在一些方面,个体已经接受过在先的基于铂的化学疗法。

[0102] 在一些方面,个体在在先的基于铂的化学疗法之后已经发生进展。

[0103] 在一些方面,个体既往未治疗过局部晚期或转移性UC。

[0104] 在一些方面,个体不符合使用基于铂的化学疗法的条件。

[0105] 在一些方面,个体不符合使用顺铂的条件。

[0106] 在一些方面,肾癌为肾细胞癌(RCC)。

[0107] 在一些方面,RCC为转移性RCC(mRCC)。

[0108] 在一些方面,个体既往未治疗过mRCC。

[0109] 在一些方面,肺癌为非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[0110] 在一些方面,乳腺癌为三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阳性乳腺癌。

[0111] 在一些方面,乳腺癌为TNBC。

[0112] 在一些方面,该方法进一步包括向个体施用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0113] 在一些方面,该方法进一步包括向个体施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0114] 在一些方面,该方法进一步包括向个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0115] 在一些方面,该方法进一步包括向个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0116] 在一些方面,不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法包括VEGF拮抗剂、IL8拮抗剂、IL1B拮抗剂、IL1R拮抗剂或它们的组合。

[0117] 在一些方面,不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法包括VEGF拮抗剂、IL1B拮抗剂、IL1R拮抗剂或它们的组合。

[0118] 在一些方面,抗癌疗法包括VEGF拮抗剂和PD-L1结合拮抗剂。

[0119] 在一些方面,VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体或VEGF受体(VEGFR)抑制剂。

[0120] 在一些方面,VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体。

[0121] 在一些方面,抗VEGF抗体为贝伐单抗。

[0122] 在一些方面,IL8拮抗剂为抗IL8抗体或小分子IL8抑制剂。

[0123] 在一些方面,IL1B拮抗剂为抗IL1B抗体或小分子IL1B抑制剂。

[0124] 在一些方面,IL1R拮抗剂为抗IL1R抗体或小分子IL1R抑制剂。

[0125] 在一些方面,PD-L1轴结合拮抗剂选自由PD-L1结合拮抗剂、PD-1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂组成的组。

[0126] 在一些方面,PD-L1轴结合拮抗剂为PD-L1结合拮抗剂。

[0127] 在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与其配体结合配偶体中的一个或多个的结合。

[0128] 在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1的结合。

[0129] 在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与B7-1的结合。

[0130] 在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1和B-1两者的结合。

[0131] 在一些方面,PD-L1结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。

[0132] 在一些方面,抗PD-L1抗体选自由以下项组成的组:阿特珠单抗、MDX-1105、德瓦鲁单抗和阿维单抗。

[0133] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含以下高变区(HVR):(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列;(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的HVR-H2序列;(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列;(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列;(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列;和(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列。

[0134] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 4)的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0135] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0136] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0137] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0138] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0139] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0140] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。

[0141] 在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列,和(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

[0142] 在一些方面，抗PD-L1抗体为阿特珠单抗。

[0143] 在一些方面，该方法进一步包括向个体施用另外的治疗剂。

[0144] 在一些方面，该另外的治疗剂选自由以下项组成的组：免疫治疗剂、细胞毒性剂、生长抑制剂、放疗剂、抗血管生成剂以及它们的组合。

[0145] 在一些方面，该个体为人。

[0146] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于鉴别可能受益于用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定IL8的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所述的任何一种方法鉴别可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的说明书。

[0147] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于鉴别可能受益于用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定IL8的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所述的任何一种方法鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体，从而将个体鉴别为可能受益于用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的个体的说明书。

[0148] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包含：(a)PD-L1结合拮抗剂；以及，任选地，(b)用于向已按照本文所述的任何一种方法被鉴别为可能对包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用PD-L1结合拮抗剂的说明书。

[0149] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包含：(a)不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法；以及，任选地，(b)用于向已按照本文所述的任何一种方法被鉴别为不太可能对包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法的说明书。

[0150] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于鉴别可能受益于用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定IL8的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所述的任何一种方法鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的说明书。

[0151] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于鉴别可能受益于用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定IL8的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所述的任何一种方法鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体，从而将个体鉴别为可能受益于用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的个体的说明书。

[0152] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包含：(a)PD-L1轴结合拮抗剂；以及，任选地，(b)用于向已按照本文所述的任何一种方法被鉴别为可能对包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用PD-L1轴结合拮抗剂的说明书。

[0153] 在另一方面，本发明的特征在于一种用于治疗患有癌症的个体的试剂盒，该试剂盒包含：(a)不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法；以及，任选地，(b)用于向已按照本文所述的任何一种方法被鉴别为不太可能对包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂或除该PD-L1轴结合拮抗剂以外的抗癌疗法的说明书。

## 附图说明

[0154] 图1为汇总评估IL8表达与临床结果的关联的临床试验的示意图。Atezo，阿特珠单抗；BEP，生物标志物可评估群体。

[0155] 图2为显示IMvigor210(包括队列1和2)和IMvigor211(包括接受阿特珠单抗治疗和化疗治疗的患者)临床试验中生物标志物可评估患者的人口统计学和基线特征以及低IL8和高IL8亚组的表格。

[0156] 图3为显示IMmotion150临床试验中生物标志物可评估患者的人口统计学和基线特征以及低IL8和高IL8亚组的表格。

[0157] 图4A至图4E为显示高血浆IL8与转移性UC(mUC)和转移性RCC(mRCC)的不良结果相关联的一系列图。在图4A中，在IMvigor210的队列2中，高基线血浆IL8(pIL8)水平(中值截止值：15pg/mL)与较差的总存活期(OS)显著相关(HR＝1.90，95％CI：1.31，2.74，P＜0.0001)。在图4B中，根据实体瘤临床疗效评价标准(RECIST)2.1，高基线IL8血浆水平与较高数量的无应答者(SD和PD)显著相关(P＝0.01，双侧Fisher精确检验)。CR，完全缓解；PR，部分缓解；SD，稳定疾病；PD，进展性疾病。在图4C中，即使在IMvigor210队列2的mUC患者中具有$T_{eff}$特征表达的肿瘤中，高基线血浆IL8也与较差的OS相关联。与低血浆IL8表达相比，升高的血浆IL8表达与较差的OS相关联，即使在$T_{eff}$高肿瘤中也是如此(HR：1.71；95％CI：1.12，3.26，P＝0.017)。在图4D中，在一项随机mUC 3期试验(IMvigor211)中，高基线血浆IL8水平与较差的OS显著相关，在阿特珠单抗组(HR：1.83；95％CI：1.48，2.26，P＜0.0001)和化疗组(HR：1.67；95％CI：1.38，2.03，P＜0.0001)中均如此。但是，与化疗组相比，低基线血浆IL8显著改善了阿特珠单抗组的OS(HR：0.76；95％CI：0.61，0.94，P＝0.01)。图4E显示，在随机mRCC 2期试验(IMmotion150)中，高基线血浆IL8与阿特珠单抗组(HR 1.98；95％CI：1.12，3.5，P＝0.018)和阿特珠单抗+贝伐单抗组(HR 1.89，95％CI：1.08，3.3，P＝0.025)中较差的无进展存活期(PFS)显著相关，但在舒尼替尼组中则非如此(HR 1.29，95％CI：0.73，2.3，P＝0.377)。

[0158] 图5A和5B是一系列图，显示在IMvigor 210的队列1中mUC患者中的高血浆IL8表达与较差的OS(图5A)和ORR(图5B)的关联。

[0159] 图6A和6B是一系列图，显示在IMvigor210(图6A)和IMmotion150(图6B)临床试验中，血浆IL8表达与嗜中性粒细胞/淋巴样细胞比率(NLR)具有中度相关性。

[0160] 图7A和7B是一系列图，显示血浆IL8水平与高肿瘤免疫水平存在的标志物诸如肿瘤T效应子($T_{eff}$)基因表达(图7A)或肿瘤突变负荷(图7B)无关。

[0161] 图8A和8B是一系列图，显示在阿特珠单抗组中，治疗中血浆IL8表达增加与mUC中较差的OS相关联。在图8A中，治疗中血浆IL8的变化被称为治疗中第3周期第1天(C3D1)和基线第1周期第1天(C1D1)之间血浆IL8水平的比率。在IMvigor210队列2中，治疗中血浆IL8水

平的大幅增加(中值截止值:1.09pg/mL)与较差的OS显著相关(HR:0.48;95%CI:0.31,0.76,P＜0.01)。如图8B所示,在IMvigor211临床试验中观察到类似的趋势,其中仅在阿特珠单抗组中治疗中血浆IL8水平的大幅增加与较差的OS显著相关(HR:0.49,95%CI:0.36;0.66,P<0.001),但在化疗组中则非如此(HR:0.83,95%CI:0.63;1.1,P＝0.19)。

[0162] 图9A至9E是一系列图,显示治疗中血浆IL8表达的升高与mUC中在ORR和OS方面的不良结果相关联。图9A和9B分别显示,在IMvigor210的队列1和队列2中,治疗中血浆IL8水平的升高与较差的ORR相关联。图9C显示,在IMvigor211中,在阿特珠单抗组中治疗中血浆IL8水平的升高与较差的ORR相关联,但在化疗组中则非如此。图9D显示,在IMvigor210队列1中,治疗中血浆IL8水平的升高与较差的OS显著相关。图9E显示,在IMvigor211中,在接受阿特珠单抗治疗的患者中,绝对淋巴样和髓样细胞计数无显著差异,而在接受化疗的患者中,绝对淋巴样和髓样细胞计数有所增加。因此,在低血浆IL8情况下的化疗相关联的不良反应并非由于淋巴样和髓样细胞的减少。

[0163] 图10A至10H是一系列图,显示与髓样细胞亚群中高IL8基因表达相关联的不良临床结果与包括抗原呈递基因在内的基因的下调相关。在图10A中,通过分离自mUC IMvigor210研究中的五例应答者和五例无应答者的外周血单核细胞(PBMC)的单细胞RNA-seq(scRNA-seq)揭示了不同的髓样和淋巴样细胞簇的亚群。通过图10B中所示的淋巴细胞(上图)和髓样(下图)细胞特异性标志物的表达来鉴别这些簇。图10C示出了髓样细胞簇亚群的高IL8基因表达。在图10D中,高IL8髓样细胞与低髓样细胞之间的不同基因表达分析显示,高IL8髓样细胞中的髓样炎症反应基因(浅灰色)显著富集,而在低IL8髓样细胞中观察到抗原呈递机制基因(深灰色)的显著富集。图10E显示,与应答者相比,无应答者的髓样细胞簇中的IL8基因表达有所升高,其中在无应答者中髓样细胞簇的亚群具有显著更高的IL8表达,如图10F所示(***错误发现率(FDR)＜0.001;**FDR＜0.01)。在图10G中,在mUC IMvigor210试验中,PBMC中的高IL8基因表达与较差的OS显著相关(HR:1.36,95%CI:1.07,1.73,P＝0.013)。在图10H中,仅在RCC IMmotion150试验的阿特珠单抗组中PBMC中的高IL8基因表达与较差的PFS显著相关(HR 2.52;95%CI:1.29,4.9,P＝0.007),但在阿特珠单抗+贝伐单抗组(HR 1.11;95%CI:0.64,1.9,P＝0.708)或舒尼替尼组(HR 0.81;95%CI:0.47,1.4,P＝0.436)中则非如此。

[0164] 图11A至11F是一系列图,显示了来自IMvigor210研究的五例应答者和五例无应答者的PBMC的scRNA-seq结果。图11A示出scRNA-seq的可视化,显示了通过统一流形逼近与投影评估的应答者与无应答者之间的细胞分布(每个点代表一个细胞)。图11B示出scRNA-seq的可视化,显示了通过UMAP评估的指定组的细胞分布(每个点代表一个细胞)。R1-5代表应答者1至5,NR1-5代表无应答者1至5。图11C示出在每个细胞中检测到的RNA转录本的数量(基于log10标度进行颜色编码)。图11D示出属于应答者和无应答者的指定簇的细胞分数。图11E示出属于指定簇的指定组的细胞分数。图11F示出指定簇的细胞数量。

[0165] 图12为显示所有髓样细胞簇中的高IL8细胞与低IL8细胞(中值截止值)之间的基因集富集途径分析的图。

[0166] 图13A和13B是一系列图,示出在单核细胞簇中应答者与无应答者之间的差异基因表达分析。在无应答者中存在髓样炎症反应基因的显著富集,而应答者中存在抗原呈递机制基因诸如人类白细胞抗原(HLA)基因和干扰素γ(IFNg)诱导的基因显著富集。

[0167] 图14A至14H是一系列图，示出在RCC中通过scRNA-seq分析对来自肿瘤和血液的免疫亚群中的IL8基因表达的评估以及在RCC和mUC中IL8基因表达与临床结果的关联。在图14A中，scRNA-seq在匹配的血液和肿瘤中鉴别出白细胞中的免疫亚群。在图14B中，示出来自RCC的肿瘤和血液的免疫亚群中选定淋巴样和骨髓样相关基因的表达。图14C显示报告选定基因集的比例表达(对数表达计数值)的热图。基因表达着色方案基于比例对数计数表达分布(范围为-2.0至2.0)。右页边中的彩条突出显示目标示例性细胞亚群。图14D示出高IL8肿瘤髓样细胞与低IL8肿瘤髓样细胞之间的差异基因表达分析，并且显示，在肿瘤样品中，在高IL8肿瘤髓样细胞中观察到髓样炎症反应基因(深灰色)显著富集，而在低IL8髓样细胞中则观察到抗原呈递机制基因(浅灰色)显著富集。图14E显示，在阿特珠单抗单一疗法组中，与低肿瘤IL8基因表达相比，高肿瘤IL8基因表达与缩短的OS相关联(HR:3.97,95%CI:1.83,8.6,P＜0.001)，但在阿特珠单抗+贝伐单抗组(HR:1.78,95%CI:0.92,3.4,P＝0.088)和舒尼替尼组(HR:1.75,95%CI:0.83,3.7,P＝0.144)中则非如此。图14F显示，在IMvigor210试验的阿特珠单抗单一疗法组中，与低肿瘤IL8基因表达相比，高肿瘤IL8基因表达与较差的OS相关联(HR:1.34,95%CI:1.03,1.74,P＝0.026)。图14G显示，在阿特珠单抗单一疗法组中，与低肿瘤IL8表达相比，高肿瘤IL8基因表达与T效应子($T_{eff}$)高的患者的缩短的OS相关联(HR:15.6,95%CI:3.15,77.6,P＜0.001)，但在阿特珠单抗+贝伐单抗组(HR:0.96,95%CI:0.29,3.2,P＝0.945)和舒尼替尼组(HR:1.94,95%CI:0.67,5.6,P＝0.225)中则非如此。图14H显示，在IMvigor210中接受阿特珠单抗单一疗法治疗的患者中，高肿瘤IL8基因表达与$T_{eff}$高的患者的较差的OS相关联(HR:1.67,95%CI:1.12,2.49,P＝0.012)。

[0168] 图15为概述使用Seurat的示例性RCC scRNA数据分析工作流程的示意图。简而言之，利用Seurat(3.0版)对Cell Ranger 2.2.1输出的原始50基因表达(GEX)矩阵进行基本质量控制，然后进行样品解复用、比对、筛选和UMI(通用分子标识符)计数。将RCC血液和肿瘤单细胞数据整合在一起以实现归一化。利用前20个主成分进行聚类(分辨率＝0.6)和UMAP可视化。基于特定簇中富集的基因来标识簇。

[0169] 图16A和16B是一系列图，显示来自淋巴样细胞和髓样细胞的UMAP可视化的结果。图16A显示了针对指定簇绘制的来自血液或肿瘤的细胞的分数(参见图15)。图16B显示了指定簇中指定血液或肿瘤组的细胞的比例。

[0170] 图17为示出mRCC肿瘤的单细胞RNAseq中细胞类型特异性标志物的比例平均基因表达的图。Tcm，中央记忆T细胞；Tem，效应记忆；M1样，M1样巨噬细胞；M2样，M2样巨噬细胞。

[0171] 图18为示出高IL8瘤内髓样细胞与低IL8瘤内髓样细胞(簇7)的差异基因表达分析的图，显示在高IL8细胞中炎症基因(例如，IL1B、PTGS2、IL1RN和NLRP3)的表达较高，并且除其他基因外，参与抗原加工和呈递的基因(例如，HLA-DR5、HLA-DRB6、HLA-C和B2M)的表达下降。

[0172] 图19为示出mRCC中外周血白细胞中高IL8与低IL8单细胞之间的基因集富集途径分析的图。富含低IL8细胞的途径以深灰色显示(负富集分数)，而富含高IL8细胞的途径以浅灰色显示(正富集分数)。

[0173] 图20是一系列图，显示通过组织学评估发现，升高的IL8基因表达与较高的嗜中性粒细胞存在相关。

## 具体实施方式

[0174] I.前言

[0175] 本发明提供了癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的治疗和诊断方法以及组合物。本发明至少部分地基于以下发现:确定从(例如)从个体获得的样品中的本发明的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的任何生物标志物,例如IL8)的表达水平,可用于治疗患有癌症的个体,用于诊断患有癌症的个体,用于确定患有癌症的个体是否可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体(例如,阿特珠单抗))的抗癌疗法治疗产生应答,用于优化包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体(例如,阿特珠单抗))的抗癌疗法的疗效,和/或用于为患者选择包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体(例如,阿特珠单抗))的抗癌疗法。

[0176] 例如,本文提供的数据证明外周和瘤内IL8和/或相关的髓样炎症赋予对检查点阻断的抗性。此外,IL8的表达可用作对检查点抑制剂疗法(包括与包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法一起使用的疗法)的治疗反应的预测性生物标志物。特别地,具有低IL8表达或治疗中IL8表达降低的个体可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。相比之下,具有高IL8表达或治疗中IL8表达升高的患者可能受益于不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如,包括PD-L1轴结合拮抗剂与一种或多种另外的抗癌治疗剂的联合疗法,或不包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)。本文提供的数据还提供了在高IL8癌症的背景下上调或下调的基因,这些基因可用作IL8表达的代表。参见例如表2至4(上调的基因)和表5至7(下调的基因)。

[0177] II.定义

[0178] 应当理解,本文所述的发明的方面和实施例包括"包含"、"由以下组成"及"基本上由以下组成"所指的方面和实施例。除非另外指出,否则如本文所用,单数形式"-(a/an)"及"该/所述"包括复数个所指物。

[0179] 如本文所用的术语"约"是指为此技术领域中的技术人员容易知晓的相应值的常见误差范围。在本文中提及"约"值或参数包括(且描述)涉及该值或参数本身的实施例。例如,提及"约X"的描述包括"X"的描述。

[0180] 除非另外指明,否则术语"白介素8"与"IL8"在本文中可互换使用,是指来自任何脊椎动物来源的任何天然IL8(也称为CXCL8(趋化因子(C-X-C基序)配体8)),该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。该术语包括"全长"的未加工IL8,以及通过细胞中加工产生的任何形式的IL8。该术语还涵盖IL8的天然存在变体,例如剪接变体或等位基因变体。示例性人IL8的核酸序列示出于NCBI Entrez Gene ID No.3576下。由人IL8编码的示例性蛋白质的氨基酸序列示出于UniProt登录号P10145下。

[0181] 除非另外指明,否则如本文所用的术语"CD8A"是指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD8A,该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。该术语包括"全长"的未加工CD8A,以及通过细胞中加工产生的任何形式的CD8A。该术语还涵盖CD8A的天然存在变体,例如剪接变体或等位基因变体。示例性的人CD8A的核酸序列示于UniProt登录号M12824下。由人CD8A编码的示例性蛋白质的氨基酸序列示

于UniProt登录号P01732-1下。

[0182] 除非另外指明，否则如本文所用的术语"GZMA"是指来自任何脊椎动物来源的任何天然GZMA(颗粒酶A)，该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如，人)和啮齿动物(例如，小鼠和大鼠)。该术语包括"全长"的未加工GZMA，以及通过细胞中加工产生的任何形式的GZMA。该术语还涵盖GZMA的天然存在变体，例如剪接变体或等位基因变体。示例性的人GZMA的核酸序列示于UniProt登录号M18737下。由人GZMA编码的示例性蛋白质的氨基酸序列示于UniProt登录号P12544-1下。

[0183] 除非另外指明，否则如本文所用的术语"GZMB"是指来自任何脊椎动物来源的任何天然GZMB(颗粒酶B)，该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如，人)和啮齿动物(例如，小鼠和大鼠)。该术语包括"全长"的未加工GZMB，以及通过细胞中加工产生的任何形式的GZMB。该术语还涵盖GZMB的天然存在变体，例如剪接变体或等位基因变体。示例性的人GZMB的核酸序列示于UniProt登录号M17016下。由人GZMB编码的示例性蛋白质的氨基酸序列示于UniProt登录号P10144-1下。

[0184] 除非另外指明，否则如本文所用的术语"PRF1"是指来自任何脊椎动物来源的任何天然PRF1(穿孔素1;也称为成孔蛋白)，该脊椎动物来源包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如，人)和啮齿动物(例如，小鼠和大鼠)。该术语包括"全长"的未加工PRF1，以及通过细胞中加工产生的任何形式的PRF1。该术语还涵盖PRF1的天然存在变体，例如剪接变体或等位基因变体。人PRF1的示例性核酸序列示于UniProt登录号X13224和X12940下。由人PRF1编码的示例性蛋白质的氨基酸序列示于UniProt登录号P14222-1下。

[0185] 术语"检测"包括任何检测手段，包括直接检测和间接检测。

[0186] 如本文所用的术语"生物标志物"是指一种可在样品中检测到的指示物，例如表1至7中任一者所示的任何基因，例如IL8。生物标志物可用作个体应答或受益于治疗(例如，包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)的可能性的指示物和/或用作以某些分子、病理学、组织学和/或临床表现为特征的疾病或疾患(例如，癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)和肾癌(例如，RCC)))特定亚型的指示物。在一些实施例中，生物标记物为基因。生物标志物包括但不限于多核苷酸(例如DNA和/或RNA)、多核苷酸拷贝数改变(例如，DNA拷贝数)、多肽、多肽和多核苷酸修饰(例如，翻译后修饰)、碳水化合物和/或基于糖脂的分子标记。

[0187] 如本文所用，术语"样品"是指获自或衍生自目标受试者和/或个体的组合物，其含有例如基于物理、生化、化学和/或生理特征待进行表征和/或鉴定的细胞和/或其他分子实体。例如，短语"疾病样品"及其变型是指从目标受试者获得的任何样品，其预期或已知含有待表征的细胞和/或分子实体。样品包括但不限于，组织样品、原代或培养的细胞或细胞系、细胞上清液、细胞裂解液、血小板、血清、血浆、玻璃体液、淋巴液、滑液、卵泡液、精液、羊水、乳汁、全血、血液来源的细胞、尿液、脑脊液、唾液、痰、眼泪、汗液、粘液、肿瘤溶解产物和组织培养基、组织提取物诸如均质化的组织、肿瘤组织、细胞提取物及其组合。

[0188] "组织样品"或"细胞样品"是指从受试者或个体的组织获得的相似细胞的集合。组织或细胞样品的来源可以是来自新鲜的、冷冻的和/或保存的器官、组织样品、活组织检查和/或吸出物的实体组织;血液或任何血液成分，例如血浆;体液，例如脑脊髓液、羊水、腹膜液或间质液;受试者妊娠或发育中任何时候的细胞。细胞样品可以包括例如PBMC。组织样品也可以是原代或培养的细胞或细胞系。任选地，组织或细胞样品获自疾病组织/器官。例

如,"肿瘤样品"是从肿瘤或其他癌性组织获得的组织样品。组织样品可以包含细胞类型的混合群体(例如,肿瘤细胞和非肿瘤细胞,癌细胞和非癌细胞)。组织样品可以包含在自然环境天然不与组织混合的化合物,例如防腐剂、抗凝剂、缓冲剂、固定剂、营养物、抗生素等。

[0189] 如本文所用,"肿瘤浸润免疫细胞"是指存在于肿瘤或其样品中的任何免疫细胞。肿瘤浸润免疫细胞包括但不限于肿瘤内免疫细胞、肿瘤周围免疫细胞、其他肿瘤基质细胞(例如,成纤维细胞)或其任何组合。此类肿瘤浸润免疫细胞可以是例如T淋巴细胞(诸如CD8+ T淋巴细胞和/或CD4+ T淋巴细胞)、B淋巴细胞或其他骨髓谱系细胞,包括粒细胞(例如,嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞)、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞(例如,指状树突细胞)、组织细胞和自然杀伤细胞。

[0190] 如本文所用,"肿瘤细胞"是指存在于肿瘤或其样品中的任何肿瘤细胞。使用本领域已知的和/或本文所述的方法,可以将肿瘤细胞与可能存在于肿瘤样品中的其他细胞,例如基质细胞和肿瘤浸润免疫细胞区分开来。

[0191] 为了本文的目的,组织样品的"切片"是指组织样品的单个部分或片,例如,从组织样品(例如,肿瘤样品)切下的组织或细胞的薄片。应当理解,可以获取组织样品的多个部分并进行分析,条件是可以理解,可以在形态和分子水平上对组织样品的同一部分进行分析,或者可以针对多肽(例如,通过免疫组织化学)和/或多核苷酸(例如,通过原位杂交)进行分析。

[0192] 与对个体的临床益处增加相关的生物标志物的"量"或"水平"是生物样品中可检测的水平。这些可以通过本领域技术人员已知并且在本文中公开的方法来测量。所评估的生物标志物的表达水平或数量可用于确定对治疗的响应。

[0193] 一般而言,术语"表达的水平"或"表达水平"可互换使用,并且通常是指生物样品中生物标记物的量。"表达"通常是指将信息(例如,基因编码和/或表观遗传信息)转化为细胞中存在并运行的结构的过程。因此,如本文所用,"表达"可以指转录成多核苷酸、翻译成多肽,或者甚至是多核苷酸和/或多肽修饰(例如,多肽的翻译后修饰)。转录的多核苷酸、翻译的多肽或多核苷酸和/或多肽修饰(例如,多肽的翻译后修饰)的片段也应视为已表达,无论它们源自通过选择性剪接或降解的转录本生成的转录本,还是源自多肽的翻译后加工(例如,通过蛋白水解)。"表达的基因"包括转录为多核苷酸如mRNA,然后翻译为多肽的那些,以及还有转录为RNA但不翻译成多肽的(例如,转运RNA和核糖体RNA)那些。

[0194] 如本文所用,术语"参考表达水平"与"参考水平"可互换地指一种表达水平,将该表达水平与另一种表达水平(例如来自该个体的样品中的本文所述的一种或多种基因(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的表达水平)进行比较,以例如做出预测、诊断、预后和/或治疗决定。例如,参考表达水平可以源自参考群体中的表达水平(例如,参考群体(例如,患有癌症的患者)中的中值表达水平、三分位数表达水平或最大选择对数秩参考水平)、参考样品和/或预先指定的值(例如,先前确定的截止值,该截止值能够基于个体对用抗癌疗法治疗的应答性与个体对不同抗癌疗法治疗的应答性高于截止值和/或低于截止值之间的显著差异,将参考群体中已经用抗癌疗法(例如,包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法)治疗的个体的第一子集与同一参考群体中已接受不同抗癌疗法治疗(或未接受抗癌疗法治疗)的个体的第二子集明显(例如,统计学上显著)区分开)。

在一些实施例中，最大选择对数秩参考水平为12pg/mL的IL8。在一些情况下，参考水平可以为向个体施用疗法(例如，包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)之前、同时或之后从该个体获得的样品中的参考水平。在一些实施例中，截止值可以为参考群体中的中值或平均表达水平。在其他实施例中，参考水平可以为参考群体中前40％、前30％、前20％、前10％、前5％或前1％的表达水平。在特定实施例中，截止值可以为参考群体中的中值表达水平。本领域的技术人员将认识到，参考表达水平的数值可以因适应症(例如，癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)和肾癌(例如，RCC))、用于检测表达水平的方法(例如，RNA-seq(例如scRNA-seq)或RT-qPCR)、用于生成免疫评分的统计方法和/或所检查的基因的具体组合而改变。

[0195] 表达"高于"某一水平(例如，高于参考水平)、"增加的表达"、"增加的表达水平"、"增加的水平"、"升高的表达"、"升高的表达水平"或"升高的水平"是指个体中的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达或水平相对于对照(例如，未患有疾病或疾患(例如，癌症)的一例或多例个体、内部对照(例如，管家生物标志物)或在施用某疗法(例如，包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)之前获得的样品中的生物标志物水平)中的生物标志物的表达水平或相对于参考水平(例如，来自患者组/群体的样品中的生物标志物的中值表达水平，例如，正在接受对PD-L1轴结合拮抗剂的应答性测试的患有癌症的患者；来自患者组/群体的样品中的生物标志物的表达水平，例如，已确定对PD-L1轴结合拮抗剂无应答的患有癌症的患者；或先前从个体获得的样品中的水平)有所增加。

[0196] 表达"低于"某一水平(例如，低于参考水平)、"降低的表达"、"降低的表达水平"、"降低的水平"、"下降的表达"、"下降的表达水平"或"下降的水平"是指个体中的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达或水平相对于对照(例如，未患有疾病或疾患(例如，癌症)的一例或多例个体、内部对照(例如，管家生物标志物)或在施用某疗法(例如，包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)之前获得的样品中的生物标志物水平)中的生物标志物的表达水平或相对于参考水平(例如，来自患者组/群体的样品中的生物标志物的中值表达水平，例如，正在接受对PD-L1轴结合拮抗剂的应答性测试的患有癌症的患者；来自患者组/群体的样品中的生物标志物的表达水平，例如，已确定对PD-L1轴结合拮抗剂无应答的患有癌症的患者；或先前从个体获得的样品中的水平)有所降低。在一些实施例中，降低的表达为表达很少或不表达。

[0197] 如本文所用，"参考样品"、"参考细胞"、"参考组织"、"对照样品"、"对照细胞"或"对照组织"是指用于比较目的的样品、细胞、组织或标准品。在一个实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织从同一患者或个体身体的健康和/或未患病的部位(例如，组织或细胞)获得。例如，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织可以是与患病细胞或组织相邻的健康和/或未患病的细胞或组织(例如，与肿瘤相邻的细胞或组织)。在另一个实施例中，参考样品从同一患者或个体的未经处理的身体组织和/或细胞获得。在又一个实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织从并非患者或研究个体的个体的健康和/或未患病的身体部位(例如，组织或细胞)获得。在另一个实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织从并非患者或研究个体的个体的未经处理的身体组织和/或细胞获得。在另一个实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织在施用某疗法(例如，包括PD-L1轴结合的抗癌疗法)之前从患者获得。

[0198] 术语"管家生物标志物"是指通常类似地存在于所有细胞类型中的一种生物标志物或生物标志物组(例如,多核苷酸和/或多肽)。在一些实施例中,管家生物标志物是"管家基因"。"管家基因"在本文中是指编码蛋白质的一个基因或一组基因,这些蛋白质的活性对于维持细胞功能是必不可少的,并且管家基因通常在所有细胞类型中相似地存在。

[0199] 如本文所用的"扩增"通常是指产生所需序列的多个拷贝的过程。"多拷贝"意指至少两个拷贝。"拷贝"不一定意指与模板序列具有完美的序列互补性或同一性。例如,拷贝可包括核苷酸类似物,例如脱氧肌苷、有意的序列改变(例如通过包含与模板可杂交但不互补的序列的引物所引入的序列改变)和/或扩增过程中发生的序列错误。

[0200] 术语"多重PCR"是指使用一种以上引物组对从单一来源(例如,个体)获得的核酸进行的单一PCR反应,目的是在单一反应中扩增两个或更多个DNA序列。

[0201] 如本文所用,"聚合酶链反应"或"PCR"技术通常是指这样的程序,其中如例如美国专利号4,683,195中所述扩增微量的特定核酸、RNA和/或DNA片段。通常,需要从目的区域的末端或以外的区域获得序列信息,以便可以设计寡核苷酸引物;这些引物在序列上与待扩增模板的相反链相同或相似。两条引物的5′末端核苷酸可能与扩增材料的末端一致。PCR可用于扩增具体的RNA序列,来自总基因组DNA的具体DNA序列,和从总的细胞RNA、噬菌体或质粒序列转录的cDNA等。通常参见Mullis et al.,Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol.51:263(1987)和Erlich,编,PCR Technology,(Stockton Press,NY,1989)。如本文所用,PCR被认为是用于扩增核酸测试样品的核酸聚合酶反应方法的一种,但不是唯一的示例,包括使用已知的核酸(DNA或RNA)作为引物并利用核酸聚合酶扩增或产生特定的核酸片段,或扩增或产生与特定核酸互补的特定核酸片段。

[0202] "定量实时聚合酶链反应"或"qRT-PCR"是指PCR的一种形式,其中在PCR反应的每个步骤中测量PCR产物的量。该技术已经在各种出版物中进行了描述,包括例如Cronin等人,Am.J.Pathol.164(1):35-42(2004)和Ma等人,Cancer Cell 5:607-616(2004)。

[0203] 术语"微阵列"是指可杂交的阵列元件,优选多核苷酸探针,在基板上的有序排列。

[0204] 本文使用的术语"诊断"是指分子或病理状态、疾病或病症(例如,癌症)的鉴定或分类。例如,"诊断"可以指特定类型的癌症的鉴定。"诊断"还可以指癌症的特定亚型的分类,例如,通过组织病理学标准或分子特征(例如,以一种生物标志物或生物标志物组合的表达为特征的亚型(例如,特定基因或由所述基因编码的蛋白质))进行。

[0205] 本文使用的术语"辅助诊断"是指有助于做出关于疾病或疾患(例如,癌症)的特定类型的症状或状况的存在或性质的临床确定的方法。例如,辅助诊断疾病或病症(例如,癌症)的方法可以包括测量来自该个体的生物样品中的某些生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)。

[0206] "关联"或"相关"是指以任何方式将第一分析或方案的性能和/或结果与第二分析或方案的性能和/或结果进行比较。例如,可以在执行第二方案时使用第一分析或方案的结果,和/或可以使用第一分析或方案的结果来确定是否应该执行第二分析或方案。关于多肽分析或方案的实施例,可以使用多肽表达分析或方案的结果来确定是否应进行具体的治疗方案。关于多核苷酸分析或方案的实施例,可以使用多核苷酸表达分析或方案的结果来确定是否应进行具体的治疗方案。

[0207] 可以使用表明对个体有益的任何终点来评估"对治疗的应答"、"对治疗的应答性"

或"从治疗中受益",包括但不限于:(1)在一定程度上抑制疾病进展(例如,癌症进展),包括减缓和完全阻止;(2)减小肿瘤大小(例如,客观缓解,包括完全缓解或部分缓解或此类应答的比率或可能性);(3)抑制(即,减少、减缓或完全停止)癌细胞浸润到邻近的周围器官和/或组织中;(4)抑制(即,减少、减慢或完全停止)转移;(5)在某种程度上减轻与该疾病或病症(例如,癌症)有关的一种或多种症状;(6)增加或延长存活期,包括总存活期(例如,OS风险比(HR)<1)和无进展存活期(例如,PFS HR<1);和/或(9)在治疗(例如,用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗,或用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗)后的给定时间点降低死亡率。在一个实施例中,使用生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)来鉴别预计相对于不表达该生物标志物的患者对用药物治疗(例如,用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗,或用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗)产生应答的可能性增加的个体。

[0208] "客观应答"是指可测量的应答,包括完全应答(CR)或部分应答(PR)。如本文所用,"客观缓解率(ORR)"是指完全缓解(CR)率与部分缓解(PR)率之和。

[0209] 通过"完全应答"或"CR"是指所有癌症迹象(例如,所有靶病灶的消失)对治疗应答而消失。这并不总意味着癌症已经治愈。

[0210] "持续应答"是指在停止治疗后对减少肿瘤生长的持续效果。例如,与施用药物阶段开始时的尺寸相比,肿瘤大小可以为相同尺寸或更小。在一些实施例中,持续缓解的持续时间至少与治疗持续时间相同,为治疗持续时间的至少1.5x、2.0x、2.5x或3.0x长或更久。

[0211] 如本文所用,"减少或抑制癌症复发"是指减少或抑制肿瘤或癌症复发或肿瘤或癌症进展。如本文所公开,癌症复发和/或癌症进展包括但不限于癌症转移。

[0212] 如本文所用,"部分应答"或"PR"是指应答于治疗的一个或多个肿瘤或病灶的大小的减少或体内癌症程度的减少。例如,在一些实施例中,PR是指以基线最长直径之和(SLD)为基准,靶标病变的SLD降低至少30%。

[0213] 如本文所用,"稳定性疾病"或"SD"是指以自治疗开始以来的最小SLD作为参考,靶病灶既没有充分缩小以符合PR,也没有充分增加以符合PD。

[0214] 如本文所用,"进展性疾病"或"PD"是指靶病灶的SLD增加至少20%,以自治疗开始或出现一个或多个新病灶以来记录的最小SLD作为参考。

[0215] 术语"存活期"是指患者还活着,包括总存活期和无进展存活期

[0216] 如本文所用,"无进展存活期(PFS)"是指在治疗期间和治疗后,被治疗的疾病(例如,癌症)不恶化的时间长度。无进展存活可包括患者经历完全应答或部分应答的时间量,以及患者经历稳定疾病的时间量。

[0217] 如本文所用,"总存活率(OS)"是指一组个体在特定时间段后可能存活的个体的百分比。

[0218] "延长存活期"是指相对于未治疗的患者(即,相对于未用药物治疗的患者),或相对于不以指定水平表达生物标志物的患者和/或相对于使用抗肿瘤剂治疗的患者,增加了治疗患者的总存活期或无进展存活期。

[0219] 免疫功能障碍中的"功能障碍"一词是指对抗原刺激的免疫应答降低的状态。该术语包括耗竭和/或无能这两个共同要素,其中可能发生抗原识别,但随后的免疫应答对控制

感染或肿瘤生长无效。

[0220] 如本文所用的术语"功能障碍"还包括对抗原识别的不应性(refractory)或无应答性,具体而言,将抗原识别转化为下游T细胞效应功能(诸如增殖、细胞因子(例如,IL-2)的产生和/或靶标细胞杀伤)的能力受损。

[0221] 术语"无反应性"(anergy)是指通过T细胞受体传递的信号不完全或不充分导致的对抗原刺激的无应答状态(例如,在缺少Ras活化的情况下细胞内$Ca^{2+}$增加)。在缺少共同刺激的情况下,抗原的刺激也会导致产生T细胞无能,导致即使在共同刺激的情况下细胞对随后的抗原活化仍然变得不应。白细胞介素-2的存在常常可以克服这种无应答状态。无能T细胞不会发生克隆扩增和/或获得效应功能。

[0222] 术语"耗竭"(exhaustion)是指T细胞耗竭,即在许多慢性感染和癌症过程中,由于持续的TCR信号传导而产生的一种T细胞功能障碍状态。耗竭与无能的区别在于,耗竭不是通过不完全或不充分的信号传导而产生,而是由持续的信号传导而引起的。耗竭的定义是效应功能不佳、抑制性受体持续表达以及转录状态不同于功能性效应子或记忆T细胞的转录状态。耗竭使感染和肿瘤得不到最佳控制。耗竭既可由外在的负调控途径(例如,免疫调节细胞因子),也可由细胞内在的负调控(共刺激)途径(PD-1、B7-H3、B7-H4等)造成。

[0223] "增强T细胞功能"是指诱导、引起或刺激T细胞具有持续或增加的生物功能,或恢复或重新激活耗竭的或无活性的T细胞。增强T细胞功能的示例包括:相对于干预前的水平,γ干扰素从CD8+T细胞的分泌增加、增殖增加、抗原反应性(例如,病毒、病原体或肿瘤清除率)增加。在一个实施例中,增强的水平为至少50%,或者60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%或200%增强。衡量这种增强的方式是本领域普通技术人员已知的。

[0224] "肿瘤免疫"是指肿瘤逃避免疫识别和清除的过程。因此,作为治疗概念,当这种逃避被减弱,并且肿瘤被免疫系统识别和攻击时,肿瘤免疫被"治疗"。肿瘤识别的示例包括肿瘤结合(tumor binding)、肿瘤收缩和肿瘤清除。

[0225] "免疫原性"是指特定物质引发免疫应答的能力。肿瘤是免疫原性的,并且提高肿瘤免疫原性有助于通过免疫应答清除肿瘤细胞。增强肿瘤免疫原性的示例包括用PD-L1轴结合拮抗剂治疗。

[0226] 术语"程序性死亡配体1"和"PD-L1"在本文中指天然序列PD-L1多肽、多肽变体以及天然序列多肽和多肽变体的片段(如本文所进一步定义的)。本文所述的PD-L1多肽可分离自多种来源,诸如分离自人类组织类型或其他来源,或者通过重组或合成方法制得。

[0227] "天然序列PD-L1多肽"包含与来源于自然的相应的PD-L1多肽具有相同的氨基酸序列的多肽。

[0228] "PD-L1多肽变体"或其变体是指PD-L1多肽,通常是活性PD-L1多肽,如本文所定义,与本文公开的任何天然序列PD-L1多肽序列具有至少约80%氨基酸序列一致性。此类PD-L1多肽变体包括例如PD-L1多肽,其中在天然氨基酸序列的N末端或C末端添加或缺失一个或多个氨基酸残基。通常,PD-L1多肽变体将与本文所公开的天然序列PD-L1多肽序列具有至少约80%的氨基酸序列同一性,或者至少约81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%氨基酸序列同一性。通常,PD-L1变体多肽的长度为至少约10个氨基酸,可选地至少约20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、

280、281、282、283、284、285、286、287、288或289个氨基酸或更多。任选地，与天然PD-L1多肽序列相比，PD-L1变体多肽将具有不超过一个保守氨基酸置换，可选地，与天然PD-L1多肽序列相比，具有不超过2、3、4、5、6、7、8、9或10个保守氨基酸置换。

[0229] 术语"血管内皮生长因子"或"VEGF"是指血管内皮生长因子蛋白A(VEGFA)，如Swiss Prot登录号P15692、基因ID(NCBI):7422所举例说明的。术语"VEGF"涵盖具有Swiss Prot登录号P15692、基因ID(NCBI):7422的氨基酸序列的蛋白质及其同源物和同种型。术语"VEGF"还涵盖已知的同种型，例如VEGF的剪接同种型，例如$VEGF_{111}$、$VEGF_{121}$、$VEGF_{145}$、$VEGF_{165}$、$VEGF_{189}$和$VEGF_{206}$，连同其天然存在的等位基因和加工形式，包括由$VEGF_{165}$的纤溶酶切割所产生的由110个氨基酸组成的人血管内皮细胞生长因子，如Ferrara Mol.Biol.Cell.21:687,2010;Leung等人Science,246:1306,1989;以及Houck等人Mol.Endocrin.,5:1806,1991所述。术语"VEGF"还指来自非人类物种诸如小鼠、大鼠或灵长类动物的VEGF。有时，来自特定物种的VEGF用诸如hVEGF(对于人VEGF)、mVEGF(对于鼠VEGF)等术语表示。术语"VEGF"还用于指包含由165个氨基酸组成的人血管内皮细胞生长因子的氨基酸8至109或1至109的多肽的截短形式。在本申请中，可以将提到的任何此类形式的VEGF标识为"$VEGF_{109}$"、"VEGF(8-109)"、"VEGF(1-109)"或"$VEGF_{165}$"。"截短的"天然VEGF的氨基酸位置如天然VEGF序列所示进行编号。例如，截短的天然VEGF中氨基酸位置17(甲硫氨酸)在天然VEGF中也是位置17(甲硫氨酸)。截短的天然VEGF对KDR和Flt-1受体具有与天然VEGF相当的结合亲和力。如本文所用，术语"VEGF变体"是指在天然VEGF序列中包括一个或多个氨基酸突变的VEGF多肽。任选地，所述一个或多个氨基酸突变包括氨基酸取代。出于对本文所述的VEGF变体的简写命名的目的，应当注意，数字是指沿假定的天然VEGF的氨基酸序列的氨基酸残基位置(提供于:Leung等人，在上述引文中;以及Houck等人，在上述引文中)。除非另有说明，否则本文使用的术语"VEGF"表示VEGF-A。

[0230] 本文可互换使用的"多核苷酸"或"核酸"是指任何长度的核苷酸的聚合物，并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基，和/或其类似物，或可以通过DNA或RNA聚合酶或通过合成反应纳入聚合物中的任何底物。因此，例如，本文所定义的多核苷酸包括但不限于:单链和双链DNA;包含单链和双链区域的DNA;单链和双链RNA;包含单链和双链区域的RNA;以及包含DNA和RNA(其可以是单链的，或更通常为双链的，或包含单链和双链区域)的杂交分子。另外，本文所用的术语"多核苷酸"是指包含RNA或DNA或RNA和DNA两者的三链区域。此类区域中的链可来自相同的分子或来自不同的分子。区域可包含分子中的一个或多个的全部，但通常仅包含分子的一部分的一个区域。具有三螺旋区的分子之一通常为寡核苷酸。术语"多核苷酸"具体地包括cDNA。

[0231] 多核苷酸可以包含修饰的核苷酸，诸如甲基化的核苷酸及其类似物。如果存在的话，可以在聚合物组装之前或之后对核苷酸结构进行修饰。核苷酸的序列可以被非核苷酸成分中断。多核苷酸可在合成后进一步修饰，例如通过与标记缀合。其他类型的修饰包括，例如，"帽"、一个或多个天然出现的核苷酸被取代为类似物、核苷酸间修饰例如那些具有不带电连接的(例如，磷酸甲酯、磷酸三酯、磷酰胺酯(phosphoamidate)、氨基甲酸酯等)和具有带电连接的(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)、那些含有悬垂部分(pendant moiety)的例如蛋白质(例如，核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等)、那些具有嵌入剂的(例如，吖啶、补骨脂素等)、那些含有螯合剂的(例如，金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)、那

些含有烷化剂的、那些具有经修饰的连接的(例如,α端基异构核酸(alpha anomeric nucleic acid))以及未经修饰形式的多核苷酸。此外,糖中通常存在的任何羟基基团可以被(例如,磷酸酯基团、磷酸基团)取代,受标准保护基团保护,或者被活化以制备与另外的核苷酸的另外的连接,或者可以与固体或半固体支持物缀合。5′和3′末端的OH可被磷酸化或被1-20个碳原子的胺或有机封端基团部分取代。其他羟基也可以被衍生为标准保护基团。多核苷酸还可以包含本领域通常已知的核糖或脱氧核糖的类似形式,包括例如2′-O-甲基-、′-O-烯丙基-、2′-氟-或2′-叠氮核糖;碳环糖类似物;α-端基异构糖;差向异构糖,诸如阿拉伯糖、木糖或来苏糖;吡喃糖;呋喃糖;景天庚酮糖(sedoheptulose);无环类似物和无碱基核苷类似物诸如甲基核糖核苷。一个或多个磷酸二酯键可以被可替代的连接基团取代。这些替代的连接基团包括但不限于,其中磷酸盐被P(O)S(″硫代酸酯″)、P(S)S(″二硫代酸酯″)、″(O)$NR_2$(″酰胺酸酯″)、P(O)R、P(O)OR′、CO或$CH_2$(″甲缩醛″)替换的方面,其中每个R或R′独立地为H或经取代或未取代的烷基(1-20C),任选地包含醚(-O-)连接、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)。并非多核苷酸中的所有连接都需要相同。多核苷酸可以包含一种或多种本文所述的不同类型的修饰和/或相同类型的多种修饰。先前的描述适用于本文所指的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0232] 如本文所用,″寡核苷酸″通常是指短的单链多核苷酸,其长度为(但不一定)小于约250个核苷酸。寡核苷酸可以是合成的。术语″寡核苷酸″和″多核苷酸″不是互相排斥的。上面对多核苷酸的描述同样且完全适用于寡核苷酸。

[0233] 术语″引物″是指单链多核苷酸,其通常能够通过提供游离的3′-OH基团与核酸杂交并允许互补核酸的聚合。

[0234] 术语″小分子″是指分子量为约2000道尔顿或更小,优选为约500道尔顿或更小的任何分子。

[0235] 术语″宿主细胞″、″宿主细胞系″和″宿主细胞培养物″可互换使用,并且是指外源核酸已被引入其中的细胞,包括此类细胞的子代。宿主细胞包括″转化体″和″转化细胞″,其包括原代转化细胞和来源于所述原代转化细胞的子代,不考虑传代次数。子代可能不与亲本细胞的核酸内容物完全一致,而是可能含有突变。本文包括如在原始转化细胞中筛选或选择的具有相同功能或生物活性的突变子代。

[0236] 如本文所用的术语″载体″是指能够载运与其相连的另一核酸的核酸分子。该术语包括作为自我复制核酸结构的载体,以及整合入其已被引入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为″表达载体″。

[0237] ″分离的″核酸是指已经从其自然环境的组分中分离的核酸分子。分离的核酸包括这样的核酸分子,其包含在通常含有所述核酸分子的细胞中,但所述核酸分子存在于染色体外或与其天然染色体位置不同的染色体位置处。

[0238] ″疾患″是将从治疗获益的任何病症,包括但不限于慢性和急性疾患或疾病,包括那些使哺乳动物易患所述疾患的病理性病症。

[0239] 术语″癌症″和″癌性″是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。癌症的实例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症的更具体的实例包括但不限于:肾脏或肾癌(例如,肾细胞癌(RCC));肺癌,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞癌;膀胱癌(例如,尿路上皮癌(UC)、肌层浸润

性膀胱癌(MIBC)和BCG难治性非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC));尿路癌;乳腺癌(例如,HER2+乳腺癌和三阴性乳腺癌(TNBC),该TNBC是指雌激素受体(ER-)、孕激素受体(PR-)和HER2(HER2-)呈阴性);前列腺癌,诸如去势抵抗性前列腺癌(CRPC);腹膜癌;肝细胞癌;胃癌(gastric/stomach cancer),包括胃肠道癌和胃肠道间质癌;胰腺癌;胶质母细胞瘤;宫颈癌;卵巢癌;肝癌(例如,肝细胞癌(HCC));肝细胞瘤;结肠癌;直肠癌;大肠癌;子宫内膜癌或子宫癌;唾液腺癌;前列腺癌;外阴癌;甲状腺癌;肝癌;肛门癌;阴茎癌;黑素瘤,包括浅表扩散性黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、末梢型斑状恶性黑色素瘤,以及结节性黑素瘤;多发性骨髓瘤和B细胞淋巴瘤(包括低度/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞性(SL)NHL;中度/滤泡性NHL;中度弥漫性NHL;高度免疫母细胞性NHL;高度淋巴细胞性NHL;高度小型非裂解细胞NHL;巨大肿块NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;以及瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia));慢性淋巴细胞白血病(CLL);急性淋巴细胞白血病(ALL);急性粒细胞性白血病(AML);毛细胞白血病;慢性粒细胞白血病(CML);移植后淋巴增生性疾病(PTLD);以及骨髓增生异常综合征(MDS),以及与斑痣性错构瘤病、水肿(诸如与脑肿瘤有关的疾病)、梅格斯综合征(Meigs'syndrome)、脑癌、头颈部癌和相关转移瘤相关的异常血管增生。在一个实施例中,癌症是膀胱癌。在特定实施例中,膀胱癌为UC(例如,晚期UC或转移性UC(mUC))。在一些实施例中,癌症为肾癌。在特定实施例中,肾癌为RCC(例如,晚期RCC或转移性RCC(mRCC),包括先前未治疗的RCC)。

[0240] "早期癌症"或"早期肿瘤"意指非浸润性或转移性或分类为0、I或II期癌症的癌症。

[0241] "晚期"癌症是指由于局部侵袭或转移而扩散到原发部位或器官之外的癌症。

[0242] "难治性"癌症是指即使向癌症患者施用抗癌剂诸如化疗剂,仍发生进展的癌症。难治性癌症的一个实例是铂难治性癌症。

[0243] "复发性"癌症是指对初始疗法产生应答后,在初始部位或远处复发的癌症。

[0244] 术语"细胞增殖性疾病"和"增殖性疾病"是指与某种程度的异常细胞增殖相关的病症。在一个实施例中,所述细胞增殖性病症为癌症。

[0245] 如本文所用,术语"肿瘤"是指所有赘生性细胞生长和增殖,无论是恶性还是良性,以及所有前癌性和癌性细胞和组织。

[0246] 术语"癌症"、"癌性"、"细胞增生性疾患"、"增生性疾患"和"肿瘤"在本文中并不互相排斥。

[0247] 术语"药物制剂"是指处于允许包含在其中的活性成分的生物活性有效的形式,并且不含对于将被施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的另外组分的制剂。

[0248] "药用载体"是指药物制剂中除活性成分外的对受试者无毒的成分。药用载体包括但不限于缓冲剂、赋形剂、稳定剂,或防腐剂。

[0249] 如本文所用,"治疗(treatment)"(及其语法变型,诸如"治疗(treat)"或"治疗(treating)")是指试图改变所治疗个体的自然进程的临床干预,并且可以是为了预防或在临床病理学的进程中进行。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、减轻症状、削弱疾病的任何直接或间接病理学后果、预防转移、降低疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态,以及缓解或改善预后。在一些实施例中,抗体(例如,抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体)用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0250] 术语"抗癌疗法"是指可用于治疗癌症的疗法。抗癌治疗剂的实例包括但不限于检查点抑制剂(例如,PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))、细胞毒性剂、化疗剂、生长抑制剂、放疗中使用的药剂、抗血管生成剂(例如,VEGF拮抗剂(例如,抗VEGF抗体(例如,贝伐单抗))、凋亡剂、抗微管蛋白剂和其他治疗癌症的药剂(例如,抗-CD20抗体)、血小板衍生生长因子抑制剂(例如,GLEEVEC™(甲磺酸伊马替尼))、COX-2抑制剂(例如,塞来昔布)、干扰素、细胞因子、与以下靶标PDGFR-β、BlyS、APRIL、一种或多种BCMA受体、TRAIL/Apo2中的一个或多个结合的拮抗剂(例如,中和性抗体)、其他生物活性和有机化学制剂等。它们的组合也包括在本发明中。

[0251] "单一疗法"是指使用一种治疗(例如,治疗剂或其他治疗方式(例如,放射))来治疗疾患(例如,癌症)的疗法(例如,抗癌疗法)。例如,单一疗法可以指使用单一治疗剂来治疗疾患。例如,PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法是涉及施用PD-L1轴结合拮抗剂而不施用任何另外的抗癌治疗剂的疗法。在另一个实例中,PD-L1结合拮抗剂单一疗法是涉及施用PD-L1结合拮抗剂而不施用任何另外的抗癌治疗剂的疗法。

[0252] 术语"PD-L1轴结合拮抗剂"是指抑制PD-L1轴结合配偶体与其一个或多个结合配偶体的相互作用,从而消除由PD-1信号传导轴上的信号传导引起的T细胞功能障碍,从而恢复或提高T细胞功能。如本文所用,PD-L1轴结合拮抗剂包括PD-L1结合拮抗剂和PD-1结合拮抗剂以及干扰PD-L1与PD-1之间的相互作用的分子(例如,PD-L2-Fc融合物)。

[0253] 如本文所用,"PD-L1结合拮抗剂"为减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L1与其一种或多种其结合配偶体(诸如PD-1和/或B7-1)的相互作用产生的信号传导的分子。在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1与其结合配偶体结合的分子。在具体方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1至PD-1和/或B7-1的结合。在一些方面,PD-L1结合拮抗剂包括抗PD-L1抗体及其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白、寡肽、小分子拮抗剂、多核苷酸拮抗剂以及其他减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-L1与一种或多种其结合配偶体(诸如PD-1和/或B7-1)相互作用产生的信号传导。在一个实施例中,PD-L1结合拮抗剂减少由PD-L1或PD-1在T淋巴细胞和其他细胞上表达的细胞表面蛋白介导的或通过其表达的负信号,从而使功能障碍的T细胞的功能障碍较少。在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在具体方面,抗PD-L1抗体为本文所述的YW243.55.S70。在另一具体方面,抗PD-L1抗体为本文所述的MDX-1105。在还又一具体方面,抗PD-L1抗体为本文所述的阿特珠单抗。在还又一具体方面,抗PD-L1抗体为本文所述的MEDI4736(德瓦鲁单抗)。在还又一具体方面,抗PD-L1抗体为本文所述的MSB0010718C(阿维鲁单抗)。

[0254] 如本文所用,术语"PD-1结合拮抗剂"是指减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-1与其一种或多种结合配偶体(诸如PD-L1和/或PD-L2)相互作用产生的信号传导的分子。在一些实施例中,PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1与其结合配偶体结合的分子。在具体方面,PD-1结合拮抗剂抑制PD-1与PD-L1和/或PD-L2的结合。例如,PD-1结合拮抗剂包括抗-PD-1抗体及其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白、寡肽、小分子拮抗剂、多核苷酸拮抗剂以及其他减少、阻断、抑制、消除或干扰由PD-1与PD-L1和/或PD-L2相互作用产生的信号传导。在一个实施例中,PD-1结合拮抗剂减少由PD-1或PD-L1在T淋巴细胞和其他细胞上表达的细胞表面蛋白介导的或通过其表达的负信号,从而使功能障碍的T细胞的功能障碍较少。在一些实施例

中,PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体。在具体方面,PD-1结合拮抗剂为MDX-1106(纳武单抗)。在另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的MK-3475(帕博利珠单抗)。在另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的MEDI-0680(AMP-514)。另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的PDR001。另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的REGN2810。另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的BGB-108。另一具体方面,PD-1结合拮抗剂为本文所述的AMP-224。

[0255] "VEGF拮抗剂"或"VEGF特异性拮抗剂"是指能够与VEGF结合、降低VEGF表达水平或者中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF生物活性的分子,包括但不限于VEGF与一种或多种VEGF受体的结合、VEGF信号传导以及VEGF介导的血管生成和内皮细胞存活或增殖。例如,能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF生物活性的分子可通过与一种或多种VEGF受体(VEGFR)(例如,VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、膜结合VEGF受体(mbVEGFR)或可溶性VEGF受体(sVEGFR))来发挥其作用。此类拮抗剂在本文中也称为"VEGFR抑制剂"。作为可用于本发明的方法中的VEGF特异性拮抗剂,包括与VEGF特异性结合的多肽、抗VEGF抗体及其抗原结合片段、与VEGF特异性结合从而隔绝其与一种或多种受体的受体分子和衍生物、融合蛋白(例如,VEGF-Trap(Regeneron))以及$VEGF_{121}$-多花白树毒蛋白(Peregrine))。VEGF特异性拮抗剂还包括VEGF多肽的拮抗剂变体、与编码VEGF多肽的核酸分子的至少一个片段互补的反义核碱基寡聚体;与编码VEGF多肽的核酸分子的至少一个片段互补的小RNA;靶向VEGF的核酶;针对VEGF的肽体;以及VEGF适体。VEGF拮抗剂还包括与VEGFR结合的多肽、抗VEGFR抗体及其抗原结合片段,以及与VEGFR结合从而阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF生物活性(例如,VEGF信号传导)的衍生物,或融合蛋白。VEGF特异性拮抗剂还包括与VEGF或VEGFR结合并且能够阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF生物活性的非肽小分子。因此,术语"VEGF活性"具体包括VEGF介导的VEGF生物活性。在某些实施例中,VEGF拮抗剂降低或抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多的VEGF的表达水平或生物活性。在一些实施例中,受VEGF特异性拮抗剂抑制的VEGF为VEGF(8-109)、VEGF(1-109)或$VEGF_{165}$。

[0256] 如本文所用,VEGF拮抗剂可包括但不限于:抗VEGFR2抗体及相关分子(例如,雷莫芦单抗(ramucirumab)、他尼比鲁单抗(tanibirumab)、阿柏西普(阿柏西普));抗VEGFR1抗体及相关分子(例如,伊克鲁单抗(icrucumab)、阿柏西普(VEGF Trap-Eye;EYLEA®)和ziv-阿柏西普(VEGF Trap;ZALTRAP®));双特异性VEGF抗体(例如MP-0250、伐努赛珠单抗(vanucizumab)(VEGF-ANG2)和US 2001/0236388中公开的双特异性抗体);包括抗VEGF、抗VEGFR1和抗VEGFR2臂中的两者的组合的双特异性抗体;抗VEGFA抗体(例如,贝伐单抗(bevacizumab)、赛伐珠单抗(sevacizumab));抗VEGFB抗体、抗VEGFC抗体(例如,VGX-100)、抗VEGFD抗体以及非肽小分子VEGF拮抗剂(例如,帕唑帕尼(pazopanib)、阿西替尼(axitinib)、凡德他尼(vandetanib)、Stivarga、卡博替尼(cabozantinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、尼达尼布(nintedanib)、奥兰替尼(orantinib)、替拉替尼(telatinib)、多韦替尼(dovitinig)、西地尼布(cediranib)、莫特塞尼(motesanib)、索凡替尼(sulfatinib)、阿帕替尼(apatinib)、氟瑞替尼(foretinib)、法米替尼(famitinib)和替肟扎尼(tivozanib))。

[0257] "抗VEGF抗体"是以足够的亲和力和特异性与VEGF结合的抗体。在某些实施例中,抗体将对VEGF具有足够高的结合亲和力,例如,抗体可以以100nM至1pM之间的Kd值结合

hVEGF。抗体亲和力可例如通过基于表面等离子共振的测定法(诸如PCT申请公开号WO2005/012359中所述的BIAcore®测定法)、酶联免疫吸附试验(ELISA)和竞争测定法(例如放射免疫测定(RIA))来确定。

[0258] 在某些实施例中,抗VEGF抗体可用作靶向和干扰VEGF活性参与其中的疾病或病症的治疗剂。而且,可以对抗体进行其他生物活性测定,例如,以评价其作为治疗剂的有效性。此类测定是本领域已知的,并且取决于靶抗原和抗体的预期用途。实例包括HUVEC抑制测定;肿瘤细胞生长抑制测定(例如,如WO 89/06692中所述);抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和补体介导的细胞毒性(CDC)测定(美国专利号5,500,362);以及激动活性或造血作用测定(参见WO 95/27062)。抗VEGF抗体通常不会与其他VEGF同源物(诸如VEGF-B或VEGF-C)结合,也不会与其他生长因子(诸如P1GF、PDGF或bFGF)结合。在一个实施例中,抗VEGF抗体是与由杂交瘤ATCC HB 10709产生的单克隆抗VEGF抗体A4.6.1结合至相同表位的单克隆抗体。在另一个实施例中,抗VEGF抗体为根据Presta等人(Cancer Res.57:4593-4599,1997)产生的重组人源化抗VEGF单克隆抗体,包括但不限于称为贝伐单抗(BV;AVASTIN®)的抗体。

[0259] 抗VEGF抗体"贝伐单抗(BV)"也称为"rhuMAb VEGF"或"AVASTIN®",为根据Presta等人(Cancer Res.57:4593-4599,1997)产生的重组人源化抗VEGF单克隆抗体。它包含突变的人IgG1框架区和来自鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1的阻断人VEGF与其受体结合的抗原结合互补决定区。贝伐珠单抗的约93%的氨基酸序列,包括大部分框架区,来源于人IgG1,并且约7%的序列来源于鼠抗体A4.6.1。贝伐单抗具有约149,000道尔顿的分子量并且经糖基化。贝伐单抗和其他人源化抗VEGF抗体进一步描述2005年2月26日授权的美国专利号6,884,879,其全部公开内容通过引用明确并入本文。其他优选的抗体包括G6或B20系列抗体(例如,G6-31、B20-4.1),如PCT申请公开号WO 2005/012359中所述。关于另外优选的抗体,参见美国专利号7,060,269、6,582,959、6,703,020、6,054,297;WO98/45332;WO 96/30046;WO94/10202;EP 0666868B1;美国专利申请公布号2006009360、20050186208、20030206899、20030190317、20030203409和20050112126;以及Popkov等人(Journal of Immunological Methods 288:149-164,2004)。其他优选抗体包括与人VEGF上的功能表位结合的抗体,该表位包含残基F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、191、K101、E103和C104,或者替代地,包含残基F17、Y21、Q22、Y25、D63、183和Q89。

[0260] "IL8拮抗剂"是指能够与IL8结合、降低IL8表达水平或中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL8生物活性(包括但不限于IL8与一种或多种IL8受体结合和IL8信号传导)的分子。例如,能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL8生物活性的分子可通过与一种或多种IL8受体(例如,IL8RA和/或IL8RB)结合来发挥其作用。在一些情况下,IL8拮抗剂为抗IL8抗体。示例性非限制性抗IL8抗体包括HuMax-IL8(也称为BMS-986253)。在其他情况下,IL8拮抗剂为小分子IL8抑制剂。示例性非限制性小分子IL8抑制剂包括瑞帕利辛(reparixin)(参见例如,Leitner等人Int.J.Immunopathol.Pharmacol.20(1):25-36,2007)。

[0261] "抗IL8抗体"是以足够的亲和力和特异性与IL8结合的抗体。在某些实施例中,抗体将对IL8具有足够高的结合亲和力,例如,抗体可以以100nM至1pM之间的Kd值结合IL8。抗体亲和力可例如通过基于表面等离子共振的测定法(诸如PCT申请公开号WO2005/012359中所述的BIAcore®测定法)、酶联免疫吸附试验(ELISA)和竞争测定法(例如放射免疫测定(RIA))来确定。抗IL8抗体可以为中和抗IL8抗体。示例性抗IL8抗体包括HuMax-IL8(也称为

BMS-986253)。

[0262] "IL1B拮抗剂"是指能够与IL1B结合、降低IL1B表达水平或中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL1B生物活性(包括但不限于IL1B与一种或多种IL1B受体结合和IL1B信号传导)的分子。例如,能够中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL1B生物活性的分子可以通过与一种或多种IL1B受体(例如,IL1R1、IL1R2和/或IL-1RAcP)来发挥其作用,也称为"IL1R拮抗剂"(见下文)。在一些情况下,IL1B拮抗剂为抗IL1B抗体。示例性的非限制性抗IL1B抗体包括卡那单抗(canakinumab)、吉伏组单抗(gevokizumab)、LY2189102、XOMA 052和2H(参见例如,Goh等人MAbs 6(3):764-772,2014)。在其他情况下,IL1B拮抗剂为小分子IL2B抑制剂(例如,抑制IL1B释放的小分子,例如半胱天冬酶1抑制剂(例如,普拉纳卡生(pralnacasan;VX-740)和VX-765)。示例性IL1B拮抗剂描述于例如Dinarello等人Nat.Rev.Drug Discov.11(8):633-652,2012中。

[0263] "抗IL1B抗体"是以足够的亲和力和特异性与IL1B结合的抗体。在某些实施例中,抗体将对IL1B具有足够高的结合亲和力,例如,抗体可以以100nM至1pM之间的Kd值结合IL1B。抗体亲和力可例如通过基于表面等离子共振的测定法(诸如PCT申请公开号WO2005/012359中所述的BIAcore®测定法)、酶联免疫吸附试验(ELISA)和竞争测定法(例如放射免疫测定(RIA))来确定。抗IL1B抗体可以为中和抗IL1B抗体。示例性的非限制性抗IL1B抗体包括卡那单抗(canakinumab)、吉伏组单抗(gevokizumab)、LY2189102、XOMA 052和2H(参见例如,Goh等人MAbs 6(3):764-772,2014)。

[0264] "IL1R拮抗剂"是指能够与IL1R结合、降低IL1R表达水平或中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL1R生物活性(包括但不限于IL1R与一种或多种配体结合)的分子。在一些情况下,IL1R拮抗剂为抗IL1R抗体。示例性非限制性抗IL1R抗体包括AMG108。在其他情况下,IL1R拮抗剂为重组IL-1RA蛋白质或其工程化版本,例如阿那白滞素(anakinra;KINERET®)。在其他情况下,IL1R拮抗剂为可溶性诱饵受体,例如利纳西普(rilonacept;ARCALYST®),它是一种二聚体融合蛋白,包括人IL1R(IL1R1)的细胞外部分的配体结合结构域以及与人IgG1的Fc区串联连接IL1受体辅助蛋白(IL-1RAcP)。在其他情况下,IL1B拮抗剂为小分子IL1B抑制剂。示例性IL1R拮抗剂描述于例如Dinarello等人Nat.Rev.Drug Discov.11(8):633-652,2012中。

[0265] "抗IL1R抗体"是以足够的亲和力和特异性与IL1R结合的抗体。在某些实施例中,抗体将对IL1R具有足够高的结合亲和力,例如,抗体可以以100nM至1pM之间的Kd值结合IL1R。抗体亲和力可例如通过基于表面等离子共振的测定法(诸如PCT申请公开号WO2005/012359中所述的BIAcore®测定法)、酶联免疫吸附试验(ELISA)和竞争测定法(例如放射免疫测定(RIA))来确定。抗IL1R抗体可以为中和抗IL1R抗体。示例性非限制性抗IL1R抗体包括AMG108。

[0266] 如本文所用,术语"细胞毒性剂"是指抑制或阻止细胞功能和/或导致细胞破坏的物质。该术语旨在包括放射性同位素(例如、$At^{211}$、$I^{131}$、$I^{125}$、$Y^{90}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$、$Sm^{153}$、$Bi^{212}$、$P^{32}$和Lu的放射性同位素);化学治疗剂,例如,甲氨蝶呤、阿德里亚霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、柔红霉素或其他嵌入剂;酶及其片段,诸如核酸酶;抗生素;和毒素,诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体,以及以下公开的各种抗肿瘤或抗癌剂。其他细胞

毒剂描述如下。杀肿瘤剂引起肿瘤细胞的破坏。

[0267] ″化疗剂″是用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的示例包括烷基化剂，诸如噻替派和CYTOXAN® 环磷酰胺；烷基磺酸酯类，诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶类，诸如苯佐替派(benzodopa)、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa)；乙烯亚胺和甲基三聚氰胺类，包括六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺；多聚乙酰(acetogenins)(特别是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone))；δ-9-四氢大麻酚(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)；β-拉帕醌；拉帕醇；秋水仙素；桦木酸；喜树碱(包括合成类似物拓扑替康(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康，CAMPTOSAR®)、乙酰基喜树碱、东莨菪内酯和9-氨基喜树碱)；苔藓抑素；卡利司他丁(callystatin)；CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物)；鬼臼毒素；鬼臼酸；替尼泊苷；念珠藻素(特别是念珠藻素1和念珠藻素8)；尾海兔素(dolastatin)；倍癌霉素(包括合成类似物，KW-2189和CB1-TM1)；五加素(eleutherobin)；水鬼蕉碱；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海绵抑制素(spongistatin)；氮芥类，诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、氮芥氧化物盐酸盐、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺、乌拉莫司汀；亚硝基脲类，诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀；抗生素，诸如烯二炔类抗生素(例如，卡奇霉素(calicheamicin)，特别是卡奇霉素γ1I和卡奇霉素ω1I(参见，例如，Nicolaou等人，Angew.Chem Intl.Ed.Engl.,33:183-186(1994))；达内霉素(dynemicin)，包括达内霉素(dynemicin A)；埃斯佩拉霉素(esperamicin)；以及新制癌菌素发色团和相关的色蛋白烯二炔类抗生素发色团、阿克那霉素、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉比辛(carabicin)、洋红霉素、嗜癌素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星、6-重氮基-5-氧代-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®阿霉素(doxorubicin)(包括吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、2-吡咯啉-阿霉素和脱氧阿霉素(deoxydoxorubicin))、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素诸如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素、泊非霉素(potfromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲菌素、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物，诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物，诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤类似物，诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物，诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖孢苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨和氟尿苷；雄激素，诸如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾上腺素类，诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；叶酸补充剂，诸如亚叶酸(frolinic acid)；醋葡醛内酯(aceglatone)；醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；阿莫司汀(bestrabucil)；比生群；依达曲沙；地佛法明(defofamine)；秋水仙胺；地吖醌(diaziquone)；依洛尼塞(elfornithine)；醋酸羟吡咔唑(elliptinium acetate)；埃博霉素(epothilone)；依托格鲁(etoglucid)；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼达明(lonidainine)；美登木素类化合物，诸如美登素和安丝菌素；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌达醇(mopidamol)；二胺硝吖啶

(nitraceine)；喷司他丁(pentostatin)；蛋氨氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；2-乙基酰肼；甲苄肼(procarbazine)；PSK® 多糖络合物(JHS Natural Products，Eugene，OR)；雷佐生(razoxane)；根霉素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；锗螺胺(spirogermanium)；细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亚胺醌(triaziquone)；2，2′，2″-三氯三乙胺；单端孢霉烯族毒素类(trichothecene)(特别是T-2毒素、疣孢菌素(verrucarin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine))；乌拉坦(urethan)；长春地辛(ELDISINE®，FILDESIN®)；达卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴卫矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；格塞图辛(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside)(″Ara-C″)；三胺硫磷；紫杉烷类，例如紫杉烷，包括TAXOL® 紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.)、ABRAXANE™紫杉醇的不含氢化蓖麻油(Cremophor)的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners，Schaumberg，Illinois)和TAXOTERE® 多西他赛(Rhône-Poulenc Rorer，Antony，France)；苯丁酸氮芥；吉西他滨(GEMZAR®)；6-硫鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂或基于铂的化疗剂以及铂类似物，诸如顺铂、卡铂、奥沙利铂(ELOXATIN™)、沙铂(satraplatin)、吡铂(picoplatin)、奈达铂(nedaplatin)、三铂(triplatin)和脂质铂(lipoplatin)；长春花碱(VELBAN®)；铂；依托泊苷(VP-16)；异磷酰胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；长春新碱(ONCOVIN®)；奥沙利铂(oxaliplatin)；亚叶酸(leucovovin)；长春瑞滨(NAVELBINE®)；诺消灵(novantrone)；依达曲沙(edatrexate)；道诺霉素；氨蝶呤；伊班膦酸盐(ibandronate)；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMFO)；类视色素(retinoids)，例如视黄酸；卡培他滨(XELODA®)；上述任何化疗剂的药用盐、酸或衍生物；以及上述两种或更多种化疗剂的组合，诸如CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松龙联合疗法的缩写)和FOLFOX(奥沙利铂(ELOXATIN™)联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写)。另外的化疗剂包括可用作抗体药物缀合物的细胞毒剂，诸如美登木素生物碱(例如，DM1)以及奥瑞他汀类(auristatins)药物MMAE和MMAF。

[0268] ″化疗剂″还包括″抗激素剂″或″内分泌治疗剂″，其作用是调控、减少、阻断或抑制可促进癌症生长的激素的作用，且通常是系统性或全身治疗的形式。它们可能是激素本身。示例包括：抗雌激素药和选择性雌激素受体调节剂(SERM)，包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX® 他莫昔芬)、EVISTA® 雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY117018、奥那司酮和FARESTON® 托瑞米芬；抗孕酮药物；雌激素受体下调剂(ERD)；对于卵巢抑制或关闭有作用的药物，例如促黄体素释放激素(LHRH)拮抗剂，诸如LUPRON® 和ELIGARD® 醋酸亮丙瑞林)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸布舍瑞林(buserelin acetate)和曲普瑞林(tripterelin)；其他抗雄激素药，诸如氟他胺、尼鲁米特和比卡鲁胺；以及可抑制芳香酶进而调节肾上腺中雌激素产生的芳香酶抑制剂，例如4(5)-咪唑类、氨鲁米特、MEGASE® 醋酸甲地孕酮、AROMASIN® 依西美坦、福美司坦(formestanie)、法曲唑(fadrozole)、RIVISOR® 伏氯唑、FEMARA® 来曲唑和ARIMIDEX® 阿那曲唑。另外，这种化疗剂的定义包括双膦酸盐，诸如氯膦酸盐(例如，

BONEFOS® 或OSTAC®)、DIDROCAL® 依替膦酸盐、NE-58095、ZOMETA® 唑来膦酸/唑来膦酸盐、FOSAMAX® 阿仑膦酸盐、AREDIA® 帕米膦酸盐、SKELID® 替鲁膦酸盐或ACTONEL® 利塞膦酸盐;以及曲沙他滨(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸,特别是那些抑制与异常细胞增殖有关的信号通路中的基因表达的寡核苷酸,例如,PKC-α、Raf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGFR);疫苗,诸如THERATOPE® 疫苗和基因疗法疫苗,例如,ALLOVECTIN® 疫苗、LEUVECTIN® 疫苗和VAXID® 疫苗;LURTOTECAN® 拓扑异构酶1抑制剂;ABARELIX® rmRH;拉帕替尼二甲苯磺酸盐(一种ErbB-2和EGFR双重酪氨酸激酶小分子抑制剂,也称为GW572016);以及上述任何物质的药用盐、酸或衍生物。

[0269] 化疗剂还包括抗体,例如阿仑单抗(Campath)、贝伐单抗(AVASTIN®,Genentech);西妥昔单抗(ERBITUX®,Imclone);帕尼单抗(VECTIBIX®,Amgen)、利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN®,Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单抗(OMNITARG®,2C4,Genentech)、曲妥珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®,Genentech)、托西莫单抗(tositumomab)(Bexxar,Corixia)和抗体药缀合物、吉妥珠单抗奥佐米星(MYLOTARG®,Wyeth)。与本发明的化合物联用作为试剂具有治疗潜力的另外的人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗(aselizumab)、阿替珠单抗(atlizumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、莫比伐珠单抗(bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)、西地珠单抗(cedelizumab)、聚乙二醇结合赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、cidfusituzumab、cidtuzumab、达利珠单抗(daclizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄立珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、奥英妥珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗(ipilimumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美泊利单抗(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗、pecfusituzumab、帕妥珠单抗(pectuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、ralivizumab、兰尼单抗(ranibizumab)、reslivizumab、瑞利珠单抗(reslizumab)、resyvizumab、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、西利珠单抗(siplizumab)、索土珠单抗(sontuzumab)、tacatuzumab tetraxetan、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab celmoleukin)、tucusituzumab、乌玛珠单抗(umavizumab)、乌珠单抗(urtoxazumab)、优特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗(visilizumab)和抗白介素12(ABT-874/J695,Wyeth Research and Abbott Laboratories),这是一种经基因修饰以识别白介素12p40蛋白的重组的专门用于人类序列的全长IgG1λ抗体。

[0270] 化疗剂还包括"EGFR抑制剂",是指与EGFR结合或直接相互作用并且阻止或降低其信号传导活性的化合物,并且替代地称为"EGFR拮抗剂"。此类试剂的实例包括与EGFR结合的抗体和小分子。与EGFR结合的抗体的示例包括MAb 579(ATCC CRL HB 8506)、MAb 455

(ATCC CRL HB8507)、MAb 225(ATCC CRL 8508)、MAb 528(ATCC CRL 8509)(参见,美国专利号4,943,533,Mendelsohn等人)及其变体,例如嵌合的225(C225或西妥昔单抗;ERBUTIX®)和重塑的人225(H225)(参见,WO 96/40210,Imclone Systems Inc.);IMC-11F8,一种靶向EGFR的完全人抗体(Imclone);结合II型突变EGFR的抗体(美国专利号5,212,290);如美国专利号5,891,996中所述结合EGFR的人源化和嵌合抗体;以及结合EGFR的人抗体,卡诺如ABX-EGF或帕尼单抗(参见WO98/50433,安尼克斯(Abgenix)/Amgen);EMD 55900(Stragliotto等人Eur.J.Cancer 32A:636-640(1996));EMD7200(马妥珠单抗),一种针对EGFR的人源化EGFR抗体,与EGF和TGF-α竞争而与EGFR结合(EMD/默克公司(Merck));人EGFR抗体,HuMax-EGFR(GenMab);完全人抗体,称为E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3,并在US 6,235,883中进行了描述;MDX-447(梅达雷克斯公司(Medarex Inc));以及mAb806或人源化mAb 806(Johns等人,J.Biol.Chem.279(29):30375-30384(2004))。可以将抗EGFR抗体与细胞毒性剂缀合,从而产生免疫缀合物(参见,例如,EP 659,439A2,默克专利公司(Merck Patent GmbH))。EGFR拮抗剂包括小分子,例如美国专利号5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008和5,747,498,以及以下PCT出版物:WO 98/14451、WO 98/50038、WO 99/09016和WO 99/24037。特定的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774(CP-358774,厄洛替尼,TARCEVA® ,基因泰克/OSI Pharmaceuticals);PD 183805(CI 1033,2-丙烯酰胺,N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-,二盐酸盐,辉瑞公司);ZD1839,吉非替尼(IRESSA®,4-(3′-氯-4′-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,阿斯利康);ZM 105180((6-氨基-4-(3-甲基苯基-氨基)-喹唑啉,捷利康公司(Zeneca));BIBX-1382(N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶基[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺,勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim));PKI-166((R)-4-[4-[(1-苯乙基)氨基]-1H-吡咯烷酮[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚);(R)-6-(4-羟苯基)-4-[(1-苯乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶);CL-387785(N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺);EKB-569(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺)(惠氏);AG1478(辉瑞);AG1571(SU 5271;辉瑞);以及双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如拉帕替尼(TYKERB®,GSK572016或N-[3-氯-4-[(3氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2甲基磺酰基)乙基]氨基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

[0271] 化疗剂还包括"酪氨酸激酶抑制剂",包括上段所述的EGFR靶向药物;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如可从武田制药公司(Takeda)获得的TAK165;CP-724714,一种ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂(辉瑞和OSI);双重HER抑制剂,诸如EKB-569(可从惠氏获得),其可优先结合EGFR但同时抑制过表达HER2和EGFR的细胞;拉帕替尼(GSK572016;可从葛兰素史克公司获得),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(可从诺华公司获得);泛HER抑制剂,诸如卡奈替尼(canertinib)(CI-1033;法玛西亚公司(Pharmacia));Raf-1抑制剂,诸如可从ISIS制药公司获得的抑制Raf-1信号传导的反义剂ISIS-5132;非HER靶向的TK抑制剂,诸如甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,可从葛兰素史克公司获得);多靶向酪氨酸激酶抑制剂,诸如舒尼替尼(SUTENT®,可从辉瑞获得);VEGF

受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如瓦他拉尼(PTK787/ZK222584,可从诺华/先灵公司(Schering AG)获得);MAPK细胞外调节的激酶I抑制剂CI-1040(可从法玛西亚公司获得);喹唑啉类,诸如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶类;嘧啶并嘧啶类;吡咯并嘧啶类,诸如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706;吡唑并嘧啶类,4-(苯氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二氟甲酰甲烷,4,5-双(4-氟苯胺基)邻苯二甲酰亚胺);含有硝基噻吩部分的酪氨酸酪氨酸;PD-0183805(华纳-兰伯特公司(Warner-Lamber));反义分子(例如与HER编码核酸结合的分子);喹噁啉类(美国专利号5,804,396);酪氨酸磷酸化抑制剂(美国专利号5,804,396);ZD6474(阿斯利康);PTK-787(诺华/先灵公司);泛HER抑制剂,诸如CI-1033(辉瑞);Affinitac(ISIS 3521;Isis/礼来制药公司(Lilly));甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®);PKI 166(诺华公司);GW2016(葛兰素史克公司);CI-1033(辉瑞);EKB-569(惠氏);塞马替尼(辉瑞);ZD6474(阿斯利康);PTK-787(诺华/先灵公司);INC-1C11(Imclone),、雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE®);或以下任何专利出版物中所述:美国专利号5,804,396、WO 1999/09016(American Cyanamid)、WO 1998/43960(American Cyanamid)、WO 1997/38983(Warner Lambert)、WO 1999/06378(Warner Lambert)、WO 1999/06396(Warner Lambert)、WO 1996/30347(Pfizer,Inc)、WO 1996/33978(Zeneca)、WO 1996/3397(Zeneca)和WO 1996/33980(Zeneca)。

[0272] 化疗剂还包括地塞米松、干扰素、秋水仙碱、氯苯氨啶(metoprine)、环孢菌素、两性霉素、甲硝唑、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维甲酸(alitretinoin)、别嘌醇(allopurinol)、氨磷汀(amifostine)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、活BCG、贝伐珠单抗、贝沙罗汀(bexarotene)、克拉屈滨(cladribine)、克罗拉滨(clofarabine)、达依泊汀α(darbepoetin alfa)、地尼白介素(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、依泊汀α(epoetin alfa)、厄洛替尼(elotinib)、非格司亭(filgrastim)、醋酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab)、干扰素α-2a、干扰素α-2b、来那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑、美司钠(mesna)、甲氧沙林、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非妥莫单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸钠(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、光辉霉素(plicamycin)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑来膦酸盐(zoledronate)和唑来膦酸(zoledronic acid)及其药用盐。

[0273] 化疗剂还包括氢化可的松(hydrocortisone)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、醋酸可的松(cortisone acetate)、替可的松匹伐酯(tixocortol pivalate)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、曲安奈德醇(triamcinolone alcohol)、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、氟轻松(fluocinonide)、醋酸氟轻松(fluocinolone acetonide)、倍他米松(betamethasone)、倍他米松磷酸钠(betamethasone sodium phosphate)、地塞米松(dexamethasone)、地塞美松磷酸钠(dexamethasone sodium phosphate)、氟可龙(fluocortolone)、氢化可的松-17-丁酸酯(hydrocortisone-17-butyrate)、氢化可的松-17-戊酸酯(hydrocortisone-17-

valerate)、阿氯米松双丙酸酯(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、倍他米松二丙酸酯(betamethasone dipropionate)、泼尼卡酯(prednicarbate)、氯倍他酮-17-丁酸酯(clobetasone-17-butyrate)、氯倍他索-17-丙酸酯(clobetasol-17-propionate)、氟可龙己酸酯(fluocortolone caproate)、氟可龙新戊酸酯(fluocortolone pivalate)和醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate);免疫选择性抗炎肽(ImSAID),例如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸(FEG)及其D-异构体(feG)(IMULAN BioTherapeutics,LLC);抗风湿药,例如硫唑嘌呤、环孢菌素(环孢菌素A)、D-青霉胺、金盐、羟氯喹、来氟米特(leflunomide)、米诺环素(leflunomideminocycline)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine),肿瘤坏死因子α(TNFα)阻断剂,例如依那西普(ENBREL®)、英夫利昔单抗(REMICADE®)、阿达木单抗(HUMIRA®)、赛妥珠单抗(CIMZIA®)、戈利木单抗(SIMPONI®)、白介素1(IL-1)阻滞剂例如阿那白滞素(KINERET®)、T细胞共刺激阻滞剂例如阿巴西普(ORENCIA®)、白介素6(IL-6)阻滞剂例如托珠单抗(ACTEMERA®);白介素13(IL-13)阻滞剂例如来瑞珠单抗(lebrikizumab);干扰素α(IFN)阻滞剂,例如罗利珠单抗(Rontalizumab);β7整联蛋白阻滞剂,例如rhuMAbβ7;IgE途径阻滞剂,例如抗M1引物;分泌的同源三聚体LTa3和膜结合异源三聚体LTa1/β2阻滞剂,例如抗淋巴毒素α(LTa);各种研究试剂,例如硫铂、PS-341、苯丁酸酯(phenylbutyrate)、ET-18-OCH3和法尼基转移酶抑制剂(L-739749,L-744832);多酚,例如槲皮素、白藜芦醇、白皮杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechine gallate)、茶黄素、黄烷醇、原花青素、桦木酸及其衍生物;自噬抑制剂,例如氯喹;δ-9-四氢大麻酚(dronabinol,MARINOL®);β-拉帕醌(beta-lapachone);拉帕醇;秋水仙碱;桦木酸;乙酰喜树碱、莨菪亭和9-氨基喜树碱;鬼臼毒素;替加氟(UFTORAL®);贝沙罗汀(TARGRETIN®);双膦酸盐,例如氯膦酸盐(诸如BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸盐(DIDROCAL®)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(ZOMETA®)、阿仑膦酸盐(FOSAMAX®)、帕米膦酸盐(AREDIA®)、替鲁膦酸盐(tiludronate)(SKELID®)或利塞膦酸盐(ACTONEL®);和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗,例如THERATOPE®疫苗;哌立福辛(perifosine)、COX-2抑制剂(例如塞来昔布或依托昔布)、蛋白体抑制剂(例如PS341);CCI-779;替吡法尼(Tipifarnib)(R11577);奥拉非尼(orafenib)、ABT510;Bcl-2抑制剂,例如奥利默森钠(oblimersen sodium)(GENASENSE®);匹杉琼(pixantrone);法尼基转移酶抑制剂,例如洛那法尼(l0nafarnib)(SCH 6636,SARASAR™);以及上述任何的药用盐、酸或衍生物;以及上述两个或多个的组合。

[0274] 如本文所用,术语"前药"是指药物活性物质的前体或衍生物形式,与母体药物相比对肿瘤细胞的细胞毒性较低,并且能够被酶活化或转化为活性更高的母体形式。参见例如,Wilman,"Prodrugs in Cancer Chemotherapy",Biochemical Society Transactions,14,第375-382页,615th Meeting Belfast(1986);以及Stella等人,"Prodrugs:A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery,"Directed Drug Delivery,Borchardt et al.,(ed.),pp.247-267,Humana Press(1985)。本发明的前药包括但不限于含磷酸盐的

前药、含硫代磷酸盐的前药、含硫酸盐的前药、含肽的前药、D-氨基酸修饰的前药、糖基化的前药、含β-内酰胺的前药、任选取代的含苯氧基乙酰胺的前药或任选取代的含苯乙酰胺的前药,5-氟胞嘧啶和其他5-氟尿苷前药,其可转化为更具活性的无细胞毒性游离药物。可以衍生为本发明的前药形式的细胞毒性药物的示例包括但不限于上述那些化学治疗剂。

[0275] 当在本文中使用时,"生长抑制剂"是指在体外或体内抑制细胞(例如,其生长依赖于PD-L1表达的细胞)的生长和/或增殖的化合物或组合物。因此,生长抑制剂可以是显著降低S期细胞百分比的抑制剂。生长抑制剂的实例包括阻断细胞周期进程(在S期以外的地方)的试剂,例如诱导G1停滞和M期停滞的试剂。经典的M期阻滞剂包括长春花生物碱类(长春新碱和长春碱)、紫杉烷类和拓扑异构酶II抑制剂,诸如蒽环类抗生素多柔比星((8S-顺式)-10-[(3-氨基-2,3,6-三区氧-α-L-来苏-吡喃己糖基)氧]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-1-甲氧基-5,12-并四苯二酮)、表柔比星、道诺霉素、依托泊苷和博来霉素。那些阻滞G1的试剂也溢出到S期阻滞中,例如DNA烷基化剂,诸如他莫昔芬、泼尼松、达卡巴嗪、氮芥、顺铂、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和ara-C。进一步的信息可见于Mendelsohn和Israel编辑的《癌症的分子基础》(The Molecular Basis of Cancer)中Murakami等人所著的第1章,标题为"细胞周期调节,癌基因和抗肿瘤药"(WB Saunders:Philadelphia,1995),尤其是第13页。紫杉烷类(紫杉醇和多西他赛)都是抗癌药,均来源于紫杉。多西他赛(TAXOTERE®,Rhone-Poulenc Rorer)源自欧洲紫杉,是紫杉醇的半合成类似物(TAXOL®,Bristol-Myers Squibb)。紫杉醇和多西他赛促进微管蛋白二聚体的微管装配,并通过防止解聚作用稳定微管,从而抑制细胞的有丝分裂。

[0276] "放疗"是指使用定向γ射线或β射线以诱导对细胞的足够损害,从而限制细胞正常发挥功能或完全破坏细胞的能力。将理解的是,在本领域中将有许多已知方法可以确定治疗的剂量和持续时间。典型治疗为一次施用,典型剂量范围为每天10到200单位(Gray)。

[0277] 如本文所用,术语"个体"、"患者"和"受试者"可互换使用并且是指任何需要治疗的单一动物,更优选哺乳动物(包括诸如非人类动物,例如,狗、猫、马、兔子、动物园动物、牛、猪、绵羊和非人类灵长类动物)。在特定实施例中,本文中的个体是人。

[0278] 如本文所用,"施用"意指向个体(例如,患者)给予一定剂量的化合物(例如,PD-L1轴结合拮抗剂、VEGF拮抗剂或任何其他抗癌治疗剂)或药物组合物(例如,包括PD-L1轴结合拮抗剂、VEGF拮抗剂或任何其他抗癌治疗剂的药物组合物)。在本文所述的方法中利用的组合物可经例如肌内、静脉内、皮内、经皮、动脉内、病灶内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鞘内、鼻内、阴道内、直肠内、局部、瘤内、腹膜、皮下、结膜下、囊内、粘膜、心包内、脐内、眼内、眶内、玻璃体内(例如,通过玻璃体内注射)、通过滴眼液、口服、局部、透皮、肠胃外、通过吸入、通过注射、通过植入、通过输注、通过连续输注、通过局部灌注直接浸浴靶细胞、通过导管、通过灌洗、以乳霜或脂质组合物形式施用。本文所述方法中使用的组合物也可以全身或局部施用。施用方法可以根据多种因素而变化(例如,待施用的化合物或组合物以及待治疗的病症、疾病或疾患的严重程度)。本文考虑了各种投配时间安排,包括但不限于在各个时间点处的单次或多次施用、推注施用,以及脉冲输注。

[0279] "治疗有效量"或"有效量"是指用于治疗或预防哺乳动物的疾病或疾患的治疗剂的量。在癌症的情况下,治疗剂的治疗有效量可以减少癌细胞数;减小原发性肿瘤尺寸;抑制(即,在一定程度上减缓和优选地停止)癌细胞浸润周围器官;抑制(即,在一定程度上减

缓和优选地停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上缓解疾患相关的一种或多种症状。在某种程度上,药物可阻止生长和/或杀死既存癌细胞,它可以抑制细胞生长和/或具有细胞毒性。对于癌症疗法,可以例如通过评估存活持续时间、到疾病进展的时间(TTP)、缓解率(例如,ORR、CR和/或PR)、缓解持续时间和/或生活质量来测量体内功效。

[0280] 本文所用的术语"同时"是指两种或更多种治疗剂的施用,其中至少部分施用在时间上重叠。因此,同时施用包括当中止一种或多种药剂的施用后继续一种或多种其他药剂施用的给药方案。

[0281] "减少或抑制"是指引起整体降低20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多的能力。减少或抑制可以指例如被治疗的疾患的症状、转移瘤的存在或大小、或原发性肿瘤的大小。

[0282] 术语"包装插页"用于指治疗用产品的商业包装中通常包括的说明书,其含有涉及此类治疗用产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、联合疗法、禁忌症和/或警告的信息。

[0283] "无菌"制剂是无菌的或不含所有活微生物及其孢子。

[0284] "制造件"是包含至少一种试剂的任何制品(例如,包装或容器)或试剂盒,该试剂为例如本文所述的用于治疗疾病或疾患(例如,癌症)的药物或用于特异性地检测生物标志物(例如,IL8)的探针。在某些实施例中,制品或试剂盒作为用于执行本文所述方法的单元来推销、分发或贩售。

[0285] 本文中使用的短语"基于"意指有关一种或多种生物标记物的信息用于告知治疗决策、包装插页或市场营销/促销指南等上提供的信息。

[0286] 本文的术语"抗体"以最广泛的含义使用,并且包括各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性即可。

[0287] "经分离的"抗体是已经鉴定并且自其自然环境的组分中分离和/或回收的抗体。其自然环境的污染物组分是会干扰抗体研究、诊断和/或治疗用途的材料,并且可以包括酶、激素和其它蛋白质或非蛋白质溶质。在一些实施例中,将抗体纯化至(1)大于抗体重量的95%(例如通过Lowry方法测定),在一些实施例中,大于99%重量;(2)足以获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度(例如通过使用旋转杯测序仪),或(3)均质(在还原或非还原条件下进行SDS-PAGE,使用例如考马斯蓝或银染)。经分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为不会存在抗体天然环境的至少一种成分。然而,通常,经分离的抗体将通过至少一个纯化步骤来制备。

[0288] "天然抗体"通常是约150,000道尔顿的异源四聚体糖蛋白,由两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链组成。每条轻链通过一个共价二硫键与重链相连,而二硫键的数目在不同免疫球蛋白同种型的重链之间变化。每条重链和轻链还具有规则间隔的链内二硫键。每条重链在一末端具有可变结构域(VH),其后是多个恒定结构域。每条轻链在一末端(VL)具有可变结构域,在另一末端具有恒定结构域;轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对齐,并且轻链可变结构域与重链的可变结构域对齐。据信特定的氨基酸残基在轻链和重链可变结构域之间形成界面。

[0289] 来自任何哺乳动物物种抗体(免疫球蛋白)的"轻链"基于其恒定结构域的氨基酸序列,可以配属为两种明显不同的类型中的一种,这两种类型分别称为卡帕("κ")和兰姆达("λ")。

[0290] 术语"恒定结构域"是指免疫球蛋白分子的一部分,该部分相对于免疫球蛋白的另一部分(即可变结构域,其包含抗原结合位点)具有更保守的氨基酸序列。恒定结构域包含重链的CH1、CH2和CH3结构域(统称为CH)和轻链的CHL(或CL)结构域。

[0291] 抗体的"可变区"或"可变结构域"是指抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。重链的可变结构域可称为"VH"。轻链的可变结构域可称为"VL"。这些结构域通常是抗体中变化最大的部分,并且包含抗原结合位点。

[0292] 术语"可变的"是指以下事实:可变结构域的某些部分在抗体之间的序列差异很大,并用于每种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。然而,可变性并非在抗体的可变结构域中均匀分布。它集中在轻链和重链可变结构域中的三个称为高变区(HVR)的区段中。可变结构域中保守性更高的部分称为框架区(FR)。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个FR区,其主要采用β折叠结构,由三个HVR连接,这三个HVR形成连接β折叠结构的环并且在一些情况下形成β折叠结构的一部分。每条链中的HVR通过FR区紧密保持在一起,并且与另一条链中的HVR一起,有助于抗体的抗原结合位点的形成(参见Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,美国卫生与公众服务部,国立卫生研究院,马里兰州贝塞斯达(1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合,但具有各自效应物功能,诸如抗体参与抗体依赖性细胞毒性作用。

[0293] 如本文所用的术语"高变区"、"HVR"或"HV"是指在序列上高变和/或形成结构上限定的环的抗体可变结构域的区域。通常,抗体包含六个HVR;三个在VH中(H1、H2、H3),并且三个在VL中(L1、L2、L3)。在天然抗体中,H3和L3在六个HVR中表现出最多的多样性,尤其是H3被认为在赋予抗体精细特异性方面起着独特的作用。参见,例如,Xu等人,Immunity13:37-45(2000);Johnson和Wu,Methods in Molecular Biology 248:1-25(Lo编,Human Press,Totowa,N.J.,2003)。实际上,仅由重链组成的天然存在的骆驼科动物抗体在不存在轻链的情况下是有功能并稳定的。参见,例如,Hamers-Casterman等人,Nature 363:446-448(1993);Sheriff等人,Nature Struct.Biol.3:733-736(1996)。

[0294] 许多HVR描述得到应用,并且包含于本文中。Kabat互补决定区(CDR)基于序列变异性并且是最常用的(Kabat等人,《具有免疫学意义的蛋白质序列》(Sequences of Proteins of Immunologicall Interest),第5版,美国卫生与公众服务部,国立卫生研究院,马里兰州贝塞斯达(1991))。相反,Chothia指的是结构环的位置(Chothia和Lesk J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。AbM HVR表示Kabat HVR和Chothia结构环之间的折衷,并且被牛津分子公司(Oxford Molecular)的AbM抗体建模软件采用。"接触"HVR基于可用的复杂晶体结构的分析结果。这些HVR中的每个的残基如下文所述。

[0295]

| *环* | *Kabat* | *AbM* | *Chothia* | *接触* |
|---|---|---|---|---|
| L1 | L24-L34 | L24-L34 | L26-L32 | L30-L36 |
| L2 | L50-L56 | L50-L56 | L50-L52 | L46-L55 |
| L3 | L89-L97 | L89-L97 | L91-L96 | L89-L96 |
| H1 | H31-H35b | H26-H35b | H26-H32 | H30-H35b (Kabat 编号) |
| H1 | H31-H35 | H26-H35 | H26-H32 | H30-H35 (Chothia 编号) |
| H2 | H50-H65 | H50-H58 | H53-H55 | H47-H58 |
| H3 | H95-H102 | H95-H102 | H96-H101 | H93-H101 |

[0296] HVR可以包括以下"扩展HVR":VL中的24-36或24-34(L1)、46-56或50-56(L2)和89-97或89-96(L3),以及VH中的26-35(H1)、50-65或49-65(H2)和93-102、94-102或95-102(H3)。对于这些定义中的每一个,可变结构域残基均根据上述Kabat等人的方法进行编号。

[0297] "框架"或"FR"残基是除本文定义的HVR残基以外的那些可变结构域残基。

[0298] 术语"Kabat所述的可变结构域残基编号"或"Kabat所述的氨基酸位置编号"及其变型是指在上述Kabat等人的文献中提出的用于重链可变结构域或轻链可变结构域的编号系统。使用该编号系统,实际线性氨基酸序列可能包含较少或附加的氨基酸,其对应于可变结构域的FR或HVR的缩短或插入。例如,重链可变结构域可包括在H2的残基52之后的单个氨基酸插入残基(根据Kabat的残基52a)和在重链FR残基82之后的插入残基(例如,根据Kabat的残基82a、82b和82c等)。可通过将抗体序列与"标准"Kabat编号序列的同源性区域进行比对来确定给定抗体的残基的Kabat编号。

[0299] 当提及可变结构域中的残基(大约是轻链的残基1-107和重链的残基1-113)时,通常使用Kabat编号系统(例如,Kabat.等人,Sequences of Immunological Interest.第5版,美国卫生与公众服务部,国立卫生研究院,马里兰州贝塞斯达(1991))。当提及免疫球蛋白重链恒定区中的残基时,通常使用"EU编号系统"或"EU索引"(例如,上述Kabat等人所报道的EU索引)。"Kabat所述的EU索引"是指人类IgG1 EU抗体的残基编号。

[0300] 术语"全长抗体"、"完整抗体"和"全抗体"在本文中可互换使用,是指其基本上完整形式的抗体而不是如下文定义的抗体片段。该术语特别是指具有包含Fc区的重链的抗体。

[0301] "抗体片段"包含完整抗体的一部分,优选包含其抗原结合区。在一些实施例中,本文所述的抗体片段是抗原结合片段。抗体片段的实例包括Fab、Fab′、$F(ab')_2$和Fv片段;双体抗体;线性抗体;单链抗体分子;和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0302] 木瓜蛋白酶消化抗体产生两个相同抗原结合片段,称为"Fab"片段,每个片段都有单个抗原结合位点和残留的"Fc"片段,其名称反映其容易结晶的能力。胃蛋白酶处理产生的$F(ab')_2$片段具有两个抗原结合位点并且仍能与抗原交联。

[0303] "Fv"是包含完全的抗原结合位点的最小抗体片段。在一个实施例中,双链Fv物类由紧密和非共价缔合的一个重链和一个轻链可变结构域的二聚体组成。在单链Fv(scFv)物类中,一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域可通过柔性肽接头共价连接,使得轻链和重链可缔合成类似于在双链Fv物类中的"二聚体"结构。以此构型,每个可变结构域的三

个HVR相互作用以在VH-VL二聚体的表面上限定抗原结合位点。六个HVR共同对抗体赋予抗原结合特异性。但是,即使单个可变结构域(或仅包含三个对抗原具有特异性的HVR的Fv的一半)也具有识别和结合抗原的能力,尽管其亲和力低于完整结合位点。

[0304] Fab片段含有重链可变结构域和轻链可变结构域且亦含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH1)。Fab′片段与Fab片段的不同之处在于Fab′片段在重链CH1结构域的羧基末端添加了一些残基,这些残基包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab′-SH是本文中关于其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离硫醇基的Fab′的命名。$F(ab')_2$抗体片段最初是作为在其间具有铰链半胱氨酸的成对Fab′片段而产生的。抗体片段的其他化学偶联也是已知的。

[0305] ″单链Fy″或″scFv″抗体片段包含抗体的VH和VL结构域,其中这些结构域存在于单个多肽链中。一般地,scFv多肽在VH和VL结构域之间进一步包含多肽接头,使scFv形成所需的抗原结合结构。有关scFv的综述,参见例如Pluckthun的《单克隆抗体的药理学》(The Pharmacology of Monoclonal Antibodies),第113卷,Rosenburg和Moore主编,(Springer-Verlag,New York,1994),第269-315页。

[0306] 术语″双体抗体″是指具有两个抗原结合位点的抗体片段,其片段包含连接至与同一多肽链(VH-VL)中的轻链可变结构域(VL)的重链可变结构域(VH)。通过使用太短以至于不允许同一条链上两个结构域之间配对的接头,这些结构域被迫与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点。双体抗体可为二价抗体或双特异性抗体。双体抗体更全面地描述于例如:EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003);以及Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。在Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)中也描述了三体抗体和四体抗体。

[0307] 抗体的″类别″是指抗体的重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五大类抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且它们中的一些可以进一步分为亚类(同型),例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别的抗体的重链恒定结构域分别称为α、δ、ε、γ和μ。

[0308] 本文所使用的术语″单克隆抗体″是指从基本上同源的抗体群中获得的抗体,例如,除了可能以少量存在的可能的突变(例如天然存在的突变)外,构成群体的单个抗体是相同的。因此,修饰语″单克隆的″表明抗体的特征不是离散抗体的混合物。在某些实施例中,这样的单克隆抗体通常包括含有结合靶标的多肽序列的抗体,其中靶标结合多肽序列通过包括从多个多肽序列中选择单个靶标结合多肽序列的过程获得。例如,选择过程可以是从多个克隆,例如杂交瘤克隆、噬菌体克隆或重组DNA克隆的集合中选择独特的克隆。应当理解,可以进一步改变选择的靶标结合序列,例如,以提高对靶标的亲和力、使靶标结合序列人源化、提高其在细胞培养物中的产生、降低其在体内的免疫原性、产生多特异性抗体等,并且包含改变的靶标结合序列的抗体也是本发明的单克隆抗体。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂中的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除其特异性外,单克隆抗体制剂的优势还在于其通常不受其他免疫球蛋白的污染。

[0309] 修饰语″单克隆″表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过多种

技术制备,包括例如杂交瘤方法(例如,Kohler和Milstein,Nature,256:495-97(1975);Hongo等人,Hybridoma,14(3):253-260(1995),Harlow等人,Antibodies:ALaboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press,第2版1988);Hammerling等人,于:Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681(Elsevier,N.Y.,1981))、重组DNA方法(参见例如美国专利号4,816,567)、噬菌体展示技术(参见例如Clackson等人,Nature,352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);和Lee等人,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)、以及用于在动物中生产具有部分或全部编码人类免疫球蛋白序列的人类免疫球蛋白基因座或基因的人类或类人抗体的技术(参见例如WO 1998/24893;WO 1996/34096;WO 1996/33735;WO 1991/10741;Jakobovits等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551(1993);Jakobovits等人,Nature 362:255-258(1993);Bruggemann等人,Year in Immunol.7:33(1993);美国专利号5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;和5,661,016;Marks等人,Bio/Technology 10:779-783(1992);Lonberg等人,Nature 368:856-859(1994);Morrison,Nature 368:812-813(1994);Fishwild等人,Nature Biotechnol.14:845-851(1996);Neuberger,Nature Biotechnol.14:826(1996);以及Lonberg等人,Intern.Rev.Immunol.13:65-93(1995))。

[0310] 本文中的单克隆抗体具体地包括"嵌合"抗体,其中重链和/或轻链的一部分与来自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而一条或多条链的其余部分与来自另一物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体中的相应序列以及这些抗体的片段相同或同源,只要它们表现出所需的生物活性即可(参见,例如,美国专利号4,816,567;和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855(1984))。嵌合抗体包括PRIMATIZED®抗体,其中抗体的抗原结合区源自通过例如用目标抗原免疫猕猴产生的抗体。

[0311] "人抗体"是这样的抗体,该抗体具有的氨基酸序列对应于由人或人细胞产生的抗体的氨基酸序列,或来源于利用人抗体库或其他人抗体编码序列的非人源的抗体的氨基酸序列。人抗体的该定义特别地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0312] "人源化"抗体是指这样的嵌合抗体,所述嵌合抗体包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人框架区(FR)的氨基酸残基。在某些实施例中,人源化抗体将基本上包含所有的至少一个,通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有HVR(例如CDR)对应于非人抗体的HVR,并且所有或基本上所有的FR对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地可以包含来源于人抗体的抗体恒定区的至少一部分。"人源化形式"的抗体,例如非人抗体,是指已经进行过人源化的抗体。

[0313] 术语"抗PD-L1抗体"和"结合PD-L1的抗体"是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合PD-L1,使得所述抗体可用作靶向PD-L1的诊断和/或治疗剂。在一个实施例中,例如,通过放射免疫测定(RIA)所测量的,抗PD-L1抗体与不相关的非PD-L1蛋白的结合程度小于该抗体与PD-L1的结合程度的约10%。在某些实施例中,抗PD-L1抗体与PD-L1的表位结合,该表位在来自不同物种的PD-L1中是保守的。

[0314] 术语"抗PD-1抗体"和"结合PD-1的抗体"是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力

结合PD-1，使得所述抗体可用作靶向PD-1的诊断和/或治疗剂。在一个实施例中，例如，通过放射免疫测定(RIA)所测量的，抗PD-1抗体与不相关的非PD-1蛋白的结合程度小于该抗体与PD-1的结合程度的约10％。在某些实施例中，抗PD-1抗体与PD-1的表位结合，该表位在来自不同物种的PD-1中是保守的。

[0315] ″阻断性″抗体或″拮抗剂″抗体是抑制或降低其所结合的抗原的生物学活性的抗体。优选的阻断性抗体或拮抗剂抗体基本上或完全抑制抗原的生物活性。

[0316] ″亲和力″是指分子(例如，抗体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如，抗原)之间的非共价交互作用的总和的强度。除非另有说明，否则如本文所用，″结合亲和力″是指内在结合亲和力，其反映了结合对的成员(例如抗体和抗原)之间的1:1交互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可由解离常数(Kd)表示。亲和力可以通过本领域已知的常规方法测量，包括本文所述的那些方法。下文描述用于测量结合亲和力的具体说明性和示例性实施例。

[0317] 如本文所用，术语″结合″、″特异性结合″或″具有特异性″是指可测量和可再现的相互作用，诸如靶与抗体之间的结合，在分子(包括生物分子)的异质群体的存在下，其确定靶的存在。例如，与靶标(其可以是表位)结合或特异性结合的抗体是与其结合其他靶标相比具有更大亲和力、亲合力、更容易和/或持续时间更长的结合该靶标的抗体。在一个实施例中，抗体与无关靶标的结合程度为该抗体与抗原结合的小于约10％，例如，通过放射免疫分析(RIA)所测量。在某些实施例中，与靶特异性结合的抗体的解离常数(Kd)为≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤1nM或≤0.1nM。在某些实施例中，抗体与蛋白上的表位特异性地结合，该表位在不同物类的蛋白之间具有保守性。在另一个实施例中，特异性结合可以包括但不要求排他结合。

[0318] ″亲和力成熟的″的抗体是指在一个或多个高变区(HVR)中具有一个或多个改变的抗体，与不具有此类改变的亲本抗体相比，此类改变导致了抗体对抗原的亲和力的改善。

[0319] 与参考抗体″结合至相同表位的抗体″是指在竞争测定中阻断参考抗体与其抗原的结合达50％或更高的抗体，反之，参考抗体在竞争测定中阻断该抗体与其抗原的结合达50％或更高。

[0320] ″免疫缀合物″是与一种或多种异源分子(包括但不限于细胞毒性剂)缀合的抗体。

[0321] 如本文所用，术语″免疫粘附素″表示将异源蛋白(″粘附素″)的结合特异性与免疫球蛋白恒定域的效应子功能组合的抗体样分子。在结构上，免疫粘附素包含具有所需结合特异性的氨基酸序列与免疫球蛋白恒定结构域序列的融合，该氨基酸序列具有除抗体的抗原识别和结合位点以外的其他结合特异性(即″异源″)。免疫粘附素分子的粘附素部分通常是至少包含受体或配体的结合位点的接续氨基酸序列。免疫粘附素中的免疫球蛋白恒定域序列可以获自任何免疫球蛋白，诸如IgG1、IgG2(包括IgG2A和IgG2B)、IgG3或IgG4亚型、IgA(包括IgA1和IgA2)、IgE、IgD或IgM。Ig融合体优选包括在Ig分子内的至少一个可变区的位置上取代本文所述的多肽或抗体的结构域。在一个特别优选的实施例中，免疫球蛋白融合体包括IgG1分子的铰链区、CH2区和CH3区，或铰链区、CH1区、CH2区和CH3区分子。关于免疫球蛋白融合体的产生，还参见美国专利号5,428,130。例如，可作为药物用于本文所述治疗的有用的免疫粘附素包括多肽，其包含PD-L1或PD-L2的细胞外结构域(ECD)或PD-1结合部分，或PD-1的细胞外或PD-L1结合部分或PD-L2结合部分，其与免疫球蛋白序列的恒定结构

域融合,诸如分别为PD-L1 ECD-Fc、PD-L2 ECD-Fc和PD-1ECD-Fc。Ig Fc和细胞表面受体的ECD的免疫粘附素组合有时被称为可溶性受体。

[0322] "融合蛋白"和"融合多肽"是指具有两个共价连接在一起的部分的多肽,其中每个部分是具有不同特性的多肽。该特性可以是生物学特性,诸如体外或体内活性。该特性也可以是简单的化学或物理性质,诸如与靶标分子的结合、反应的催化等。这两个部分可以通过单个肽键或通过肽连接子直接连接彼此,但均处于阅读框中。

[0323] 相对于本文所鉴定多肽序列的"氨基酸序列同一性百分比(%)"被定义为在比对候选序列与被比较多肽序列并引入缺口(如有必要)以实现最大的序列同一性百分比之后,并且在不考虑将任何保守取代作为序列同一性的组成部分的情况下,候选序列中的氨基酸残基与被比较多肽序列中的氨基酸残基相同的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于测量比对的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,为了本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来生成氨基酸序列同一性%的值。ALIGN-2序列比较计算机程序由基因泰克公司编写,并且源代码已经与用户文档一起提交到U.S.Copyright Office,Washington D.C.,20559,在那里以美国版权登记号TXU510087注册。ALIGN-2程序可通过位于加利福尼亚州南旧金山的基因泰克公司公开获得。ALIGN-2程序应经编译以在UNIX操作系统上使用,所述UNIX操作系统优选数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置并且不变。

[0324] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(其可以另选地表达为给定氨基酸序列A具有或包含与给定氨基酸序列B的某一氨基酸序列同一性%)计算如下:

[0325] 100乘以分数X/Y

[0326] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序对A和B的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基的数目,而其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另外特别指明,否则本文所使用的所有氨基酸序列同一性%的值是如前一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0327] 如本文所用,术语"基本上相同"表示两个数值之间具有足够高的相似度,由此使得本领域的技术人员将认为在由所述值(例如,Kd值或表达水平)衡量的生物学特性的上下文中,两个值之间的差异几乎没有生物学和/或统计学意义。根据参考/对比物的值,例如,所述两个值之间的差异小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%和/或小于约10%。

[0328] 如本文所用,术语"基本上不同"表示两个数值之间具有足够高的差异,由此使得本领域的技术人员将认为在由所述值(例如,Kd值或表达水平)衡量的生物学特性的上下文中,两个值之间的差异具有统计学意义。根据参考/对比分子的值,例如,所述两个值之间的差异大于约10%、大于约20%、大于约30%、大于约40%和/或大于约50%。

[0329] 本文所用的"标记"一词是指直接或间接缀合或融合至试剂(诸如多核苷酸探针或抗体),并有助于对其缀合或融合的试剂进行检测的化合物或组合物。标记本身可以是可检

测的(例如,放射性同位素标记或荧光标记),或者在酶标记的情况下,可以催化可检测的底物化合物或组合物的化学变化。该术语旨在涵盖通过将可检测物质偶联(即物理连接)到探针或抗体来直接标记探针或抗体,以及通过与直接标记的另一种试剂反应来间接标记探针或抗体。间接标记的实例包括使用荧光标记的二级抗体来检测一级抗体以及用生物素对DNA探针进行末端标记,使得它可用荧光标记的链霉亲和素进行检测。

[0330] III.方法

[0331] A.诊断、鉴别、预测和选择的方法

[0332] 本公开尤其提供了鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法、用于为患有癌症的个体选择疗法的方法以及鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法。任何前述方法均可基于从个体获得的样品中的本文所提供的生物标志物(例如表1至7中任一者中所示的任何基因)的表达水平,例如IL8的表达水平。如本文所述,例如在实例1中,从个体获得的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平,或治疗时IL8的表达水平相对于IL8的参考水平有所降低,与从包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法得到的改善的治疗反应相关联。相比之下,同样如本文所述,例如在实例1中,从个体获得的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平,或治疗中IL8的表达水平相对于IL8的参考水平有所升高,与从包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法得到的降低的治疗反应相关联,这可以将该个体鉴别为可能受益于不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法的个体。同样如本文所述,本发明还提供了在高IL8癌症的背景下(例如在肿瘤样品和/或PBMC中)上调或下调的基因。参见例如实例1。在高IL8癌症的背景下上调或下调的一种或多种基因(例如表2至7任一者中所示的一种或多种基因)的表达水平可用作IL8表达的代表,例如用于鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法、用于为患有癌症的个体选择疗法的方法以及鉴别不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法中。这些方法中的任一者可进一步包括向患者施用对个体施用的抗癌疗法,例如,包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法(例如,如下文第IV部分所述)或不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。这些方法中的任一者可进一步包括向个体施用有效量的一种或多种另外的治疗剂。

[0333] 表1:本发明的示例性生物标志物

[0334]

| IL8 | DONSON | MIR155HG | ZNF331 | FGR | NPM1 |
|---|---|---|---|---|---|
| ALOX5AP | DUSP2 | NAMPT | ATP5E | FKBP1A | PF4 |
| AMFR | DUSP6 | NCF1C | AIF1 | GLRX | PFN1 |
| ANKRD28 | EGR1 | NFKBIA | ANXA2 | HES4 | PLAC8 |
| AREG | ELL2 | NFKBIZ | ANXA5 | HLA-DMA | POU2F2 |
| ARL5B | EREG | NLRP3 | ARHGDIB | HLA-DMB | PPA1 |
| ATF3 | FOS | NR4A2 | ARPC1B | HLA-DQB1 | PPBP |
| B4GALT1 | FPR1 | NR4A3 | ARPC3 | HLA-DRB1 | PPIA |
| B4GALT5 | FTH1 | NRG1 | ATP5G3 | HLA-DRB5 | PRELID1 |
| BCL2A1 | FTH1P3 | OSM | ATP6 | HLA-DRB6 | PRKCB |
| BID | FTL | PHLDA1 | BIN2 | HLA-L | PSMB10 |

[0335]

| C15orf48 | G0S2 | PLAUR | C1orf162 | HN1 | PSMB9 |
|---|---|---|---|---|---|
| C1orf56 | GLUL | PLIN2 | C1QA | HNRNPA1 | PYCARD |
| C5AR1 | GNLY | PLSCR1 | C4orf48 | HSPA8 | RAC2 |
| CCL20 | GPR183 | PPP1R15A | CAPNS1 | ID2 | RETN |
| CCL3 | GPX1 | PTGES | CCR1 | IER5 | RGS10 |
| CCL3L1 | GYPC | PTGS2 | CD36 | IFITM1 | RHOC |
| CCL4 | H1F0 | RASGEF1B | CD52 | IFITM2 | RNR2 |
| CCL4L1 | H1FX | RBP7 | CD68 | IFITM3 | RNVU1-19 |
| CCL4L2 | H3F3A | RGCC | CD74 | ITGAL | RPL7A |
| CD14 | HBB | RGS2 | CDA | JUNB | RPS24 |
| CD69 | HBEGF | RPS4Y1 | CFL1 | LGALS9 | RPS26 |
| CD83 | HCAR3 | S100A12 | CFP | LILRB2 | RPS4X |
| CD93 | HILPDA | S100A8 | CLEC12A | LINC01272 | RPSA |
| CDA | HIST1H1C | S100A9 | CLU | LOC100509457 | RPSAP58 |
| CDC42SE1 | HSPA5 | SBDS | CORO1A | LOC101929876 | S100A12 |
| CDKN1A | ICAM1 | SEMA6B | COTL1 | LOC606724 | S100A6 |
| CEBPD | IDS | SERPINB2 | CRIP1 | LST1 | S100A8 |
| CH25H | IER3 | SGK1 | CST3 | LY6E | S100A9 |
| CLDND1 | IL10 | SLC25A37 | CSTB | MPEG1 | SLC25A5 |
| CLEC7A | IL1B | SOD2 | CTSC | MS4A7 | SLC7A7 |
| CSF3R | INSIG1 | SPI1 | CXCL13 | MT2A | SNHG5 |
| CSRNP1 | IRF2BP2 | SRGN | CYTB | NAP1L1 | TCF7L2 |
| CTNNB1 | LGALS1 | THBD | DUSP6 | NCF2 | TPT1 |
| CTSD | LGALS2 | THBS1 | EEF1A1 | ND1 | TSC22D3 |
| CXCL1 | LINC00936 | TIMP1 | EEF1B2 | ND2 | TUBA1B |
| CXCL16 | LOC101930114 | TNF | EEF1G | ND3 | UCP2 |
| CXCL2 | LYZ | TNFAIP3 | FAM110A | ND4 | UQCRB |
| CXCL3 | MAFB | TRAF1 | FAM26F | ND5 | VCAN |
| CXCL8 | MARCKS | TSPYL2 | FAM65B | NDUFB1 | WFDC2 |
| CYP1B1 | MCEMP1 | VNN2 | FCGR3A | NDUFB5 | YBX1 |

[0336] 1.IL8

[0337] 在本公开的若干方面,降低的IL8水平或低IL8水平可用于鉴别和/或选择可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的个体。例如,降低的基线或治疗中IL8表达水平或低基线或治疗中IL8表达水平(例如,相对于IL8的参考水平)可用

于鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的个体。

[0338] 例如,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0339] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0340] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0341] 例如,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0342] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0343] 在又一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0344] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1

结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0345] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。在一些情况下,样品为血浆样品。在其他情况下,样品包括PBMC。

[0346] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在该血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的疗法。在一些情况下,样品为血浆样品。在其他情况下,样品包括PBMC。

[0347] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0348] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0349] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0350] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括

PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0351] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下,施用抗癌疗法后的时

间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如,在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0352] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0353] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0354] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0355] 例如,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0356] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0357] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、

约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0358] 在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的应答。在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR、改善的CR率、改善的PR率、延长的PFS和/或延长的OS。在一些特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗

癌疗法治疗中得到改善的ORR。在其他特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的PFS。在其他特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的OS。

[0359] 在本公开的其他方面，升高的IL8水平或高IL8水平可用于鉴别和/或选择不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的个体。例如，升高或高的基线或治疗中IL8的表达水平(例如，相对于IL8的参考水平)可用于鉴别不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的个体。此类患者可能是用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如，PD-L1轴结合拮抗剂与一种或多种另外的治疗剂(例如，VEGF拮抗剂(例如，抗VEGF抗体，诸如贝伐单抗))的联合疗法，或不包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)治疗的候选者。

[0360] 例如，本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0361] 在另一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0362] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PF S指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0363] 例如，本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，并且其中应答由OS或ORR指示。

[0364] 在另一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)

或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0365] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0366] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0367] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0368] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在该血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的疗法。

[0369] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0370] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中等

于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0371] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0372] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0373] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约

15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如，在一些方面，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0374] 在另一个实例中，本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0375] 在又一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0376] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PFS指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0377] 例如，本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结

合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0378] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0379] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、

约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0380] 在任何前述方法中，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的应答。例如，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR、下降的CR率、下降的PR率、缩短的PFS和/或缩短的OS。在一些特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR。在其他特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的PFS。在其他特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的OS。

[0381] 2.在高IL8癌症中上调的基因

[0382] 在本公开的若干方面，在高IL8的癌症中上调的一种或多种基因的降低的水平或低水平可用于鉴别和/或选择可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的个体。例如，表2至4任一者所示的一种或多种基因的降低的基线或治疗中表达水平或低基线或治疗中表达水平(例如，相对于表2至4任一者所示的一种或多种基因的参考水平)可用于鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的个体。

[0383] 表2:在高IL8癌症中上调的基因

[0384]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALOX5AP | CCL4L2 | CXCL2 | GPR183 | IRF2BP2 | OSM | SERPINB2 |
| AMFR | CD14 | CXCL3 | GPX1 | LGALS1 | PHLDA1 | SGK1 |
| ANKRD28 | CD69 | CXCL8 | GYPC | LGALS2 | PLAUR | SLC25A37 |
| AREG | CD83 | CYP1B1 | H1F0 | LINC00936 | PLIN2 | SOD2 |
| ARL5B | CD93 | DONSON | H1FX | LOC101930114 | PLSCR1 | SPI1 |
| ATF3 | CDA | DUSP2 | H3F3A | LYZ | PPP1R15A | SRGN |

[0385]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B4GALT1 | CDC42SE1 | DUSP6 | HBB | MAFB | PTGES | THBD |
| B4GALT5 | CDKN1A | EGR1 | HBEGF | MARCKS | PTGS2 | THBS1 |
| BCL2A1 | CEBPD | ELL2 | HCAR3 | MCEMP1 | RASGEF1B | TIMP1 |
| BID | CH25H | EREG | HILPDA | MIR155HG | RBP7 | TNF |
| C15orf48 | CLDND1 | FOS | HIST1H1C | NAMPT | RGCC | TNFAIP3 |
| C1orf56 | CLEC7A | FPR1 | HSPA5 | NCF1C | RGS2 | TRAF1 |
| C5AR1 | CSF3R | FTH1 | ICAM1 | NFKBIA | RPS4Y1 | TSPYL2 |
| CCL20 | CSRNP1 | FTH1P3 | IDS | NFKBIZ | S100A12 | VNN2 |
| CCL3 | CTNNB1 | FTL | IER3 | NLRP3 | S100A8 | ZNF331 |
| CCL3L1 | CTSD | G0S2 | IL10 | NR4A2 | S100A9 | |
| CCL4 | CXCL1 | GLUL | IL1B | NR4A3 | SBDS | |
| CCL4L1 | CXCL16 | GNLY | INSIG1 | NRG1 | SEMA6B | |

[0386] 表3:在高IL8 RCC肿瘤中上调的基因

[0387]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AREG | CCL4 | CXCL2 | ICAM1 | NLRP3 | RASGEF1B |
| ARL5B | CCL4L1 | CXCL3 | IER3 | NR4A2 | SOD2 |
| ATF3 | CCL4L2 | CXCL8 | IL10 | NR4A3 | THBS1 |
| BCL2A1 | CD83 | DUSP2 | IL1B | PHLDA1 | TNF |
| C15orf48 | CDKN1A | ELL2 | INSIG1 | PLAUR | TNFAIP3 |
| CCL20 | CH25H | EREG | MIR155HG | PLIN2 | TRAF1 |
| CCL3 | CSRNP1 | G0S2 | NFKBIA | PPP1R15A | ZNF331 |
| CCL3L1 | CXCL1 | GPR183 | NFKBIZ | PTGS2 | |

[0388] 表4:在高IL8膀胱癌PBMC中上调的基因

[0389]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ALOX5AP | CEBPD | FPR1 | HILPDA | NCF1C | SEMA6B |
| AMFR | CLDND1 | FTH1 | HIST1H1C | NRG1 | SERPINB2 |
| ANKRD28 | CLEC7A | FTH1P3 | HSPA5 | OSM | SGK1 |
| B4GALT1 | CSF3R | FTL | IDS | PHLDA1 | SLC25A37 |
| B4GALT5 | CTNNB1 | G0S2 | IER3 | PLAUR | SOD2 |
| BCL2A1 | CTSD | GLUL | IL1B | PLIN2 | SPI1 |
| BID | CXCL16 | GNLY | IRF2BP2 | PLSCR1 | SRGN |
| C15orf48 | CXCL2 | GPR183 | LGALS1 | PTGES | THBD |
| C1orf56 | CXCL3 | GPX1 | LGALS2 | RBP7 | THBS1 |
| C5AR1 | CXCL8 | GYPC | LINC00936 | RGCC | TIMP1 |
| CCL3 | CYP1B1 | H1F0 | LOC101930114 | RGS2 | TSPYL2 |
| CD14 | DONSON | H1FX | LYZ | RPS4Y1 | VNN2 |
| CD69 | DUSP6 | H3F3A | MAFB | S100A12 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| CD93 | EGR1 | HBB | MARCKS | S100A8 | |
| CDA | EREG | HBEGF | MCEMP1 | S100A9 | |
| CDC42SE1 | FOS | HCAR3 | NAMPT | SBDS | |

[0390] 例如,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0391] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0392] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0393] 例如,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0394] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0395] 在又一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,

UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0396] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0397] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。在一些情况下,样品为血浆样品。在其他情况下,样品包括PBMC。

[0398] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的疗法。在一些情况下,样品为血浆样品。在其他情况下,样品包括PBMC。

[0399] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0400] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从

该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0401] 在另一个实例中，本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品，并且其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0402] 在又一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品，并且其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0403] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如，约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16

周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如，在一些方面，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0404] 在另一个实例中，本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0405] 在又一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0406] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PFS指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0407] 例如，本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示。

[0408] 在另一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0409] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如，约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如，施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至

约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0410] 在任何前述方法中，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的应答。在任何前述方法中，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR、改善的CR率、改善的PR率、延长的PFS和/或延长的OS。在一些特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR。在其他特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的PFS。在其他特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的OS。

[0411] 在本公开的其他方面，表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的升高的水平或高水平可用于鉴别和/或选择不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的个体。例如，表2至4任一者所示的一种或多种基因的升高的或高基线或治疗中表达水平(例如，相对于表2至4任一者所示的一种或多种基因的参考水平)可用于鉴别不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的个体。此类患者可能是用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如，PD-L1轴结合拮抗剂与一种或多种另外的治疗剂(例如，VEGF拮抗剂(例如，抗VEGF抗体，诸如贝伐单抗))的联合疗法，或不包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)治疗的候选

者。

[0412] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0413] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0414] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0415] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0416] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0417] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗

体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0418] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0419] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0420] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的疗法。

[0421] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗

癌疗法治疗产生应答。

[0422] 在另一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0423] 在另一个实例中，本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法，该方法包括确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品，并且其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0424] 在又一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品，并且其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0425] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、

约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如,在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0426] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0427] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例

如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0428] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0429] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0430] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0431] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约

10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0432] 在任何前述方法中,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的应答。例如,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR、下降的CR率、下降的PR率、缩短的PFS和/或缩短的OS。在一些特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR。在其他特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌

疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的PFS。在其他特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的OS。

[0433] 3.在高IL8癌症中下调的基因

[0434] 在本公开的若干方面，在高IL8癌症中下调的一种或多种基因的升高的水平或高水平可用于鉴别和/或选择可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的个体。例如，表5至7任一者所示的一种或多种基因的升高的或高基线或治疗中表达水平(例如，相对于表5至7任一者所示的一种或多种基因的参考水平)可用于鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的个体。

[0435] 表5:在高IL8癌症中下调的基因

[0436]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ATP5E | CD74 | FAM110A | ID2 | NAP1L1 | PRKCB | S100A8 |
| AIF1 | CDA | FAM26F | IER5 | NCF2 | PSMB10 | S100A9 |

[0437]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ANXA2 | CFL1 | FAM65B | IFITM1 | ND1 | PSMB9 | SLC25A5 |
| ANXA5 | CFP | FCGR3A | IFITM2 | ND2 | PYCARD | SLC7A7 |
| ARHGDIB | CLEC12A | FGR | IFITM3 | ND3 | RAC2 | SNHG5 |
| ARPC1B | CLU | FKBP1A | ITGAL | ND4 | RETN | TCF7L2 |
| ARPC3 | CORO1A | GLRX | JUNB | ND5 | RGS10 | TPT1 |
| ATP5G3 | COTL1 | HES4 | LGALS9 | NDUFB1 | RHOC | TSC22D3 |
| ATP6 | CRIP1 | HLA-DMA | LILRB2 | NDUFB5 | RNR2 | TUBA1B |
| BIN2 | CST3 | HLA-DMB | LINC01272 | NPM1 | RNVU1-19 | UCP2 |
| C1orf162 | CSTB | HLA-DQB1 | LOC100509457 | PF4 | RPL7A | UQCRB |
| C1QA | CTSC | HLA-DRB1 | LOC101929876 | PFN1 | RPS24 | VCAN |
| C4orf48 | CXCL13 | HLA-DRB5 | LOC606724 | PLAC8 | RPS26 | WFDC2 |
| CAPNS1 | CYTB | HLA-DRB6 | LST1 | POU2F2 | RPS4X | YBX1 |
| CCR1 | DUSP6 | HLA-L | LY6E | PPA1 | RPSA | |
| CD36 | EEF1A1 | HN1 | MPEG1 | PPBP | RPSAP58 | |
| CD52 | EEF1B2 | HNRNPA1 | MS4A7 | PPIA | S100A12 | |
| CD68 | EEF1G | HSPA8 | MT2A | PRELID1 | S100A6 | |

[0438] 表6:在高IL8 RCC肿瘤中下调的基因

[0439]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ATP5E | CDA | CXCL13 | ITGAL | PLAC8 | S100A6 |
| C4orf48 | CFP | DUSP6 | LINC01272 | POU2F2 | S100A8 |
| CAPNS1 | CLEC12A | FAM110A | LOC101929876 | PRKCB | S100A9 |
| CCR1 | CLU | FAM65B | LST1 | RETN | TCF7L2 |
| CD36 | COTL1 | HLA-DRB6 | MPEG1 | RPS26 | VCAN |
| CD52 | CRIP1 | HLA-L | NDUFB1 | S100A12 | WFDC2 |

[0440] 表7:在高IL8膀胱癌PBMC中下调的基因

[0441]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AIF1 | CD74 | FCGR3A | ID2 | MT2A | PPBP | RPS26 |
| ANXA2 | CFL1 | FGR | IER5 | NAP1L1 | PPIA | RPS4X |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ANXA5 | CFP | FKBP1A | IFITM1 | NCF2 | PRELID1 | RPSA |
| ARHGDIB | CORO1A | GLRX | IFITM2 | ND1 | PSMB10 | RPSAP58 |
| ARPC1B | COTL1 | HES4 | IFITM3 | ND2 | PSMB9 | SLC25A5 |
| ARPC3 | CST3 | HLA-DQB1 | JUNB | ND3 | PYCARD | SLC7A7 |
| ATP5G3 | CSTB | HLA-DRB1 | LGALS9 | ND4 | RAC2 | SNHG5 |
| ATP6 | CTSC | HLA-DRB5 | LILRB2 | ND5 | RGS10 | TPT1 |
| BIN2 | CYTB | HLA-DMB | LOC100509457 | NDUFB5 | RHOC | TSC22D3 |
| Clorf162 | EEF1A1 | HLA-DMA | LOC606724 | NPM1 | RNR2 | TUBA1B |
| C1QA | EEF1B2 | HN1 | LST1 | PF4 | RNVU1-19 | UCP2 |
| CD52 | EEF1G | HNRNPA1 | LY6E | PFN1 | RPL7A | UQCRB |
| CD68 | FAM26F | HSPA8 | MS4A7 | PPA1 | RPS24 | YBX1 |

[0442] 例如,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0443] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0444] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0445] 例如,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0446] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任

一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0447] 在又一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0448] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0449] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。在一些情况下,样品为血浆样品。在其他情况下,样品包括PBMC。

[0450] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的疗法。在一些情况下,样品为血浆样品。在其他情况下,样品包括PBMC。

[0451] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,

抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0452] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0453] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0454] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0455] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、

约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如,在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0456] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0457] 在又一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0458] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PFS指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0459] 例如，本文提供了一种鉴别可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示。

[0460] 在另一个实例中，本文提供了一种为患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体选择疗法的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，为该个体选择包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0461] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约

21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0462] 在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的应答。在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR、改善的CR率、改善的PR率、延长的PFS和/或延长的OS。在一些特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR。在其他特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的PFS。在其他特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合

拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的OS。

[0463] 在本公开的其他方面,表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的下降的水平或低水平可用于鉴别和/或选择不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的个体。例如,表5至7任一者所示的一种或多种基因的下降的或低的基线或治疗中表达水平(例如,相对于表5至7任一者所示的一种或多种基因的参考水平)可用于鉴别不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的个体。此类患者可能是用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如,PD-L1轴结合拮抗剂与一种或多种另外的治疗剂(例如,VEGF拮抗剂(例如,抗VEGF抗体,诸如贝伐单抗))的联合疗法,或不包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)治疗的候选者。

[0464] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0465] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0466] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PF S指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0467] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0468] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例

如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0469] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0470] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0471] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0472] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表

达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的疗法。

[0473] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0474] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0475] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法,该方法包括确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0476] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品,并且其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0477] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6

小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如,在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0478] 在另一个实例中,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例

如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。

[0479] 在又一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0480] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0481] 例如,本文提供了一种鉴别不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0482] 在另一个实例中,本文提供了一种为患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体选择疗法的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,为该个体选择不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0483] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法之前的时

间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0484] 在任何前述方法中,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的应答。例如,与用不同

于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR、下降的CR率、下降的PR率、缩短的PFS和/或缩短的OS。在一些特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR。在其他特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的PFS。在其他特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的OS。

[0485] 4.样品和参考水平

[0486] 在本文所述的任何方法中可以使用任何合适的样品。示例性非限制性样品包括血浆样品、组织样品、细胞样品、全血样品、血清样品或它们的组合。例如,在一些情况下,样品为血浆样品。在另一个实例中,在一些情况下,组织样品为肿瘤组织样品。在一些情况下,肿瘤组织样品包括肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、基质细胞或它们的组合。在一些情况下,肿瘤浸润免疫细胞包括肿瘤浸润髓样细胞。在一些情况下,肿瘤组织样品为福尔马林固定和石蜡包埋(FFPE)样品、存档样品、新鲜样品或冷冻样品。在一些情况下,细胞样品包括外周血单核细胞(PBMC)。

[0487] 在本文所述的任何方法中可以使用任何合适的参考水平。例如,在一些情况下,本文所述的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的参考水平从患有癌症的个体的群体中来确定。例如,在一些情况下,本文所述的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平、三分位数表达水平或最大选择对数秩参考水平。在一些实施例中,最大选择对数秩参考水平为12pg/mL的IL8。在一些情况下,本文所述的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平。在一个特定实例中,参考水平可以为在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时从个体获得的样品中的本文所述的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的水平。在另一个特定实例中,参考水平可以为在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从个体获得的样品中的本文所述的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的水平。

[0488] 在某些情况下,第一样品中生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的存在和/或表达水平/量与第二样品中的存在/不存在和/或表达水平/量相比有所增加或升高。在某些情况下,第一样品中生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)

的存在/不存在和/或表达水平/量与第二样品中的存在和/或表达水平/量相比有所减少或降低。在某些情况下，第二样品是参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织。本文描述了确定基因的存在/不存在和/或表达水平/量的其他公开内容。

[0489] 在某些情况下，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自相同受试者或个体的单个样品或多个样品的组合，其是在与获得测试样品不同的一个或多个时间点获得的。例如，在比获得测试样品时更早的时间点从相同受试者或个体获得参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织。如果参考样品是在癌症的初步诊断期间获得的，而后来在癌症转移时获得测试样品，则这种参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织可能是有用的。

[0490] 在某些情况下，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自不是该患者的一个或多个健康个体的多个样品的组合。在某些实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是多个样品的组合，其来自不是该受试者或个体的一个或多个患有疾病或病症(例如癌症)的个体。在某些实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自不是该患者的一个或多个个体的正常组织或合并的血浆或血清样品的合并的RNA样品。在某些实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自肿瘤组织的混合RNA样品，或者是来自不是该患者的一个或多个患有疾病或病症(例如癌症)个体的混合血浆或血清样品。

[0491] 在任何方法的一些实例中，表达升高或增加是指，采用标准技术已知方法(诸如本文所述的方法)检测到的生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)(例如蛋白质或核酸(例如基因或mRNA))水平比参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织总体增加约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或更高中的任一者。在某些实施例中，表达升高是指样品中生物标志物的表达水平/量的增加，其中该增加至少为参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织中相应生物标志物的表达水平/量的约1.5x、1.75x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、25x、50x、75x或100x中的任何一个。在一些实施例中，表达升高是指，与参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞、对照组织或内部对照物(例如管家基因)相比，总增加大于约1.5倍、约1.75倍、约2倍、约2.25倍、约2.5倍、约2.75倍、约3.0倍或约3.25倍。

[0492] 在任何这些方法的一些实例中，表达降低是指，采用标准技术已知方法(诸如本文所述的方法)检测到的生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)(例如蛋白质或核酸(例如基因或mRNA))水平比参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织总体减少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或更高。在某些实施例中，表达降低是指样品中的生物标志物的表达水平/量的减少，其中该降低至少为参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织中的生物标志物的表达水平/量的约0.9x、0.8x、0.7x、0.6x、0.5x、0.4x、0.3x、0.2x、0.1x、0.05x或0.01x中的任何一个。

[0493] 5.确定生物标志物的存在和/或表达水平

[0494] 可以基于本领域中已知的任何合适的标准来定性和/或定量地确定生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的

存在和/或表达水平/量，判据包括但不限于DNA、mRNA、cDNA、蛋白质、蛋白质片段和/或基因拷贝数。样品中本文所述各种生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的存在和/或表达水平/量可以通过多种方法进行分析，其中许多方法是本领域已知的并且是技术人员所理解的，包括但不限于免疫组织化学("IHC")、蛋白质印迹分析、免疫沉淀、分子结合测定、ELISA、ELIFA、荧光活化细胞分选("FACS")、MassARRAY、蛋白质组学、基于血液的定量测定(例如，血清ELISA)、生化酶活性测定、原位杂交、荧光原位杂交(FISH)、DNA印迹分析、RNA印迹分析、全基因组测序、聚合酶链式反应(PCR)(包括定量实时PCR(qRT-PCR)和其他扩增类型检测方法，例如分支DNA、SISBA、TMA)、RNA-seq(例如，scRNA-seq)、微阵列分析、基因表达谱分析和/或基因表达的系列分析("SAGE")，以及可以通过蛋白质、基因和/或组织分析执行的多种测定中的任何一种。用于评价基因和基因产物的状态的典型方案可见于例如Ausubel等人编辑，1995，《分子生物学最新方案》(Current Protocols In Molecular Biology)，第2单元(RNA印迹法)、第4单元(DNA印迹法)、第15单元(免疫印迹法)和第18单元(PCR分析)。也可以使用多重免疫测定，诸如可从Rules Based Medicine或Meso Scale Discovery("MSD")获得的那些。

[0495] 在本文所述的任何方法中，生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平可以为核酸表达水平。在一些情况下，使用qPCR、rtPCR、RNA-seq(例如，scRNA-seq)、多重qPCR或RT-qPCR、微阵列分析、SAGE、MassARRAY技术或原位杂交(例如，FISH)来确定核酸表达水平。在一些情况下，确定生物标志物(例如，IL8)在肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、PBMC、基质细胞或其组合中的表达水平。在一些情况下，在肿瘤浸润免疫细胞中确定生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平。在一些情况下，在肿瘤细胞中确定生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平。在特定情况下，在PBMC中确定生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平。

[0496] 评价细胞中的mRNA的方法是众所周知的，包括例如使用互补DNA探针的杂交测定(例如使用对一个或多个基因具有特异性的标记核糖核蛋白的原位杂交、Northern印迹和相关技术)和各种核酸扩增测定(例如使用对一个或多个基因具有特异性的互补引物的RT-PCR，以及其它扩增类型检测方法，例如分枝DNA、SISBA、TMA等)。另外，此类方法可以包括一个或多个步骤，该步骤允许一个人确定生物样品中靶mRNA的水平(例如，通过同时检查"管家"基因诸如肌动蛋白家族成员的比较性对照mRNA序列的水平)。任选地，可以确定扩增的靶标cDNA的序列。任选的方法包括通过微阵列技术检查或检测组织或细胞样品中的mRNA(例如靶标mRNA)的方案。使用核酸微阵列，将来自测试和对照组织样品的测试和对照mRNA样品反转录并标记以产生cDNA探针。然后将探针与固定在固体支持物上的核酸阵列杂交。配置该阵列，以便知道该阵列每个部件的顺序和位置。例如，可以选择基因(其表达与包含PD-L1轴结合拮抗剂的治疗的临床益处的增加或减少相关)排列在固体支持物上。标记的探针与特定阵列部件的杂交表明衍生出该探针的样品表达该基因。

[0497] 在特定情况下，利用RNA测序(RNA-seq)、实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)、定量PCR(qPCR)、多重qPCR或RT-qPCR、微阵列分析、基因表达系列分析(SAGE)、MassARRAY技术、原位杂交(ISH)或它们的组合来确定mRNA表达水平。在一些特定情况下，RNA-seq为单细

胞RNA-seq(scRNA-seq)。

[0498] 在本文所述的任何方法中,生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的存在和/或表达水平/量通过确定该生物标志物的蛋白质表达水平来测量。在某些情况下,该方法包括在允许结合生物标志物的条件下使生物样品与特异性结合至生物标志物(例如,特异性结合至本文所述的任何生物标志物(例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因)的抗体,例如抗IL8抗体)接触以及检测抗体与生物标志物之间是否形成复合物。此类方法可以是体外或体内方法。在一些情况下,抗体用于选择适合用PD-L1轴结合拮抗剂进行治疗的受试者,例如用于进行个体选择的生物标志物。可以使用本领域已知的或本文提供的任何测量蛋白质表达水平的方法。例如,在一些情况下,使用选自流式细胞术(例如,荧光活化细胞分选(FACS™))、蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀、免疫组织化学(IHC)、免疫荧光、放射免疫测定、斑点印迹、免疫检测方法、HPLC、表面等离振子共振、光谱、质谱法和HPLC的方法确定生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的蛋白质表达水平。在一些情况下,在肿瘤浸润免疫细胞中确定生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的蛋白质表达水平。在一些情况下,在肿瘤细胞中确定生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的蛋白质表达水平。在一些情况下,在肿瘤浸润免疫细胞和/或在肿瘤细胞中确定生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的蛋白质表达水平。在一些情况下,利用免疫组织化学(IHC)、蛋白质印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫沉淀、免疫荧光、放射免疫测定或质谱法来确定蛋白质表达水平。

[0499] 在某些情况下,使用IHC和染色方案来检查样品中的生物标志物蛋白质(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的存在和/或表达水平/量。组织切片的IHC染色已被证明是确定或检测样品中蛋白质存在的可靠方法。在任何这些方法、测定法和/或试剂盒的一些情况下,生物标志物是IL8。在一种情况下,使用包括以下的方法来确定生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的表达水平:(a)用抗体对样品(诸如从患者获得的样品)进行IHC分析;和(b)确定样品中生物标志物的表达水平。在一些实情况下,相对于参考确定IHC染色强度。在一些情况下,参考是参考值。在一些情况下,参考为参考样品(例如,对照细胞系染色样品、来自非癌患者的组织样品、或生物标志物阴性(例如,IL8阴性)肿瘤样品)。

[0500] IHC可以与其他技术联合使用,诸如形态学染色和/或原位杂交(例如,FISH)。有两种通用的IHC方法可用:直接和间接测定。根据第一测定,直接确定抗体与靶标抗原的结合。这种直接测定使用标记的试剂,例如荧光标签或酶标记的第一抗体,无需进一步的抗体相互作用即可可视化。在典型的间接测定中,未缀合的第一抗体与抗原结合,然后标记的第二抗体与第一抗体结合。当第二抗体与酶标记物偶联时,添加生色或发荧光底物以提供抗原的可视化。发生信号放大是因为几种第二抗体可能与第一抗体上的不同表位反应。

[0501] 用于IHC的第一抗体和/或第二抗体通常会用可检测的部分标记。许多标记是可获得的,其通常划分成以下类别:(a)放射性同位素,例如$^{35}S$、$^{14}C$、$^{125}I$、$^{3}H$和$^{131}I$;(b)胶体金颗

粒;(c)荧光标记,包括但不限于稀土螯合物(铕螯合物)、德克萨斯红(Texas Red)、罗丹明、荧光素、丹磺酰基、丽丝胺、伞形酮、藻红蛋白、藻蓝蛋白,或市售荧光团(例如SPECTRUM ORANGE7和SPECTRUM GREEN7)和/或以上任何一个或多个的衍生物;(d)各种酶-底物标记可获得,并且美国专利号4,275,149提供了其中一些的综述。酶标记的示例包括荧光素酶(例如,荧光虫荧光素酶和细菌荧光素酶;参见,例如,美国专利号4,737,456)、荧光素、2,3-二氢双酮酞嗪(2,3-dihydrophthalazinediones)、苹果酸脱氢酶、脲酶、过氧化酶诸如辣根过氧化物酶(HRPO)、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、葡糖淀粉酶、溶菌酶、糖氧化酶(例如,葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)、杂环氧化酶(诸如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶)、乳过氧化物酶、微过氧化物酶等。

[0502] 酶-底物组合的示例包括:例如,辣根过氧化物酶(HRPO)和作为底物的过氧化氢酶;碱性磷酸酶(AP)和作为生色底物的磷酸对硝基苯酯;以及β-D-半乳糖苷酶(β-D-Gal)和生色底物(例如对硝基苯基-β-D-半乳糖苷酶)或荧光底物(例如4-甲基伞形酮基-β-D-半乳糖苷酶)。有关这些内容的一般评论,请参见,例如,美国专利号4,275,149和4,318,980。

[0503] 标本可以例如手动地或使用自动染色仪器(例如,Ventana BenchMark XT或Benchmark ULTRA仪器)来制备。这样制备的标本可以被安装并盖上盖玻片。然后例如使用显微镜确定载玻片估值,并且可以采用本领域常规使用的染色强度标准。在一种情况下,应理解,当使用IHC检查来自肿瘤的细胞和/或组织时,通常在肿瘤细胞和/或组织中确定或评估染色(与样品中可能存在的基质或周围组织相反)。在一些情况下,应理解,当使用IHC检查来自肿瘤的细胞和/或组织时,染色包括确定或评估肿瘤浸润免疫细胞,包括肿瘤内或肿瘤周围的免疫细胞。在一些情况下,利用IHC在>0%的样品中、在至少1%的样品中、在至少5%的样品中、在至少10%的样品中、在至少15%的样品中、在至少15%的样品中、在至少20%的样品中、在至少25%的样品中、在至少30%的样品中、在至少35%的样品中、在至少40%的样品中、在至少45%的样品中、在至少50%的样品中、在至少55%的样品中、在至少60%的样品中、在至少65%的样品中、在至少70%的样品中、在至少75%的样品中、在至少80%的样品中、在至少85%的样品中、在至少90%的样品中、在至少95%或更多的样品中检测到生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的存在。可以使用本文所述的任何标准对样品进行评分,例如,通过病理学家或自动图像分析。

[0504] 在本文所述的任何方法的一些情况下,使用诊断抗体(即一抗)通过免疫组织化学检测生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)。在一些情况下,诊断抗体特异性结合至人生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)。在一些情况下,诊断抗体是非人抗体。在一些情况下,诊断抗体是大鼠、小鼠或兔抗体。在一些情况下,诊断抗体是兔抗体。在一些情况下,诊断抗体是单克隆抗体。在一些情况下,诊断抗体被直接标记。在一些情况下,诊断抗体被间接标记。

[0505] 例如,在本文所述任何方法的一些情况下,使用抗IL8诊断性抗体(即,一抗)通过免疫组织化学检测IL8。在一些情况下,IL8诊断抗体特异性结合人IL8。在一些情况下,IL8诊断抗体是非人抗体。在一些情况下,IL8诊断抗体是大鼠、小鼠或兔抗体。在一些情况下,IL8诊断抗体是兔抗体。在一些情况下,IL8诊断抗体是单克隆抗体。在一些情况下,IL8诊断

抗体被直接标记。在一些情况下，IL8诊断抗体被间接标记。

[0506] 在任何前述方法的一些情况下，使用IHC在肿瘤浸润免疫细胞、肿瘤细胞、PBMC或它们的组合中检测生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平。肿瘤浸润免疫细胞包括但不限于肿瘤内免疫细胞、肿瘤周围免疫细胞或其任何组合，或其他肿瘤基质细胞(例如，成纤维细胞)。此类肿瘤浸润免疫细胞可以是T淋巴细胞(诸如CD8+ T淋巴细胞和/或CD4+ T淋巴细胞)、B淋巴细胞或其他骨髓谱系细胞，包括粒细胞(嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞(例如，指状树突细胞)、组织细胞和自然杀伤细胞。在一些情况下，利用样品中染色(例如，膜染色、细胞质染色以及它们的组合)的存在来检测生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的染色。在其他情况下，将不存在生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)检测为样品中不存在染色或无染色。

[0507] 在本文所述的任何方法的一些实例中，个体在肿瘤样品中的T效应子($T_{eff}$)特征的表达水平可以等于或高于$T_{eff}$特征的参考水平。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括一种或多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括两种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括三种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括CD8A、GZMA、GZMB和PRF1。

[0508] 在本文所述的任何方法的一些实例中，个体既往没有治疗过癌症。

[0509] 在本文所述的任何方法的其他实例中，个体既往治疗过癌症。

[0510] 个体可能患有任何合适类型的癌症。示例性非限制性癌症包括膀胱癌、肾癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、淋巴瘤、前列腺癌、肝癌、头颈部癌、黑素瘤、卵巢癌、间皮瘤或骨髓瘤。在一些方面，膀胱癌为尿路上皮癌(UC)。在一些方面，UC为局部晚期或转移性UC。在一些方面，个体已经接受过在先的基于铂的化学疗法。在一些方面，个体在在先的基于铂的化学疗法之后已经发生进展。在一些方面，个体既往未治疗过局部晚期或转移性UC。在一些方面，个体不符合使用基于铂的化学疗法的条件。在一些方面，个体不符合使用顺铂的条件。在一些方面，肾癌为肾细胞癌(RCC)。在一些方面，RCC为转移性RCC(mRCC)。在一些方面，个体既往未治疗过mRCC。在一些方面，肺癌为非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在一些方面，乳腺癌为三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阳性乳腺癌。

[0511] 5.基于对生物标志物的存在和/或表达水平的确定的患者选择和疗法

[0512] 本文所述的任何方法可进一步包括向个体施用抗癌疗法。例如，在一些情况下，抗癌疗法基于确定来自个体的样品中的本文所述的生物标志物(例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平来选择。例如，在一些情况下，抗癌疗法基于对来自个体的样品中IL8表达水平的确定来选择。

[0513] 例如，在一些情况下，该方法进一步包括向个体施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法。

[0514] 在其他情况下，该方法进一步包括向个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。在一些情况下，不同于PD-L1轴结合

拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法包括VEGF拮抗剂(例如,抗VEGF抗体)、IL8拮抗剂(例如,抗IL-8抗体或小分子IL8抑制剂)、IL1B拮抗剂(例如,抗IL1B抗体或小分子IL1B抑制剂)、IL1R拮抗剂(例如,抗IL2R抗体或小分子IL1R抑制剂)或它们的组合。可以使用任何合适的VEGF拮抗剂、IL8拮抗剂、IL1B拮抗剂或IL1R拮抗剂(参见例如,下文第IV部分)。在一些情况下,抗癌疗法包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))。在一些情况下,VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体或VEGF受体(VEGFR)抑制剂。在一些方面,VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体。在一些方面,抗VEGF抗体为贝伐单抗。

[0515] 可以使用任何合适的PD-L1轴结合拮抗剂(参见例如下文第IV部分)。例如,在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂选自由PD-L1结合拮抗剂、PD-1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂组成的组。

[0516] 在一些实例中,PD-L1轴结合拮抗剂为PD-L1结合拮抗剂。可以使用任何合适的PD-L1结合拮抗剂(参见例如下文第IV部分)。在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与其配体结合配偶体中的一个或多个的结合。在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1的结合。在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与B7-1的结合。在一些方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1和B7-1两者的结合。在一些方面,PD-L1结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-L1抗体选自由以下项组成的组:阿特珠单抗、MDX-1105、德瓦鲁单抗和阿维单抗。

[0517] 在本文所述的任何方法的一些方面,抗PD-L1抗体包含以下高变区(HVR)中的一个、两个、三个、四个、五个或所有六个:(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列;(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的HVR-H2序列;(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列;(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列;(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列;和(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列,或与以下序列具有至少90%(例如,至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)序列同一性的一个、两个、三个、四个、五个或六个HVR:(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列;(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的HVR-H2序列;(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列;(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列;(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列;和(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列。

[0518] 在本文所述的任何方法的一些特定方面,抗PD-L1抗体包含以下高变区(HVR):(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列;(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的HVR-H2序列;(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列;(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列;(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列;和(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列。

[0519] 在本文所述的任何方法的一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV
AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
RRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)的氨基酸序列具有至少90％(例如,至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％)序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS
ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG
TKVEIKR (SEQ ID NO: 4)的氨基酸序列具有至少90％(例如,至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％)序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少95％序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少95％序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少96％序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少96％序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少97％序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少97％序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少98％序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少98％序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少99％序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少99％序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些方面,抗PD-L1抗体为阿特珠单抗。

[0520] 本文所述的任何方法可进一步包括向个体施用另外的治疗剂。在一些方面,该另外的治疗剂选自由以下项组成的组:免疫治疗剂、细胞毒性剂、生长抑制剂、放疗剂、抗血管生成剂以及它们的组合。

[0521] 在本文所述的任何方法的一些方面,个体是人。

[0522] B.治疗方法和供使用的组合物

[0523] 本公开提供了治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法。在一些情况下,本公开的方法包括向患者施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗

体))的抗癌疗法。在这些方法中可以使用本文所述的(参见例如,下文第IV部分)或本领域已知的任何PD-L1轴结合拮抗剂。在一些情况下,方法包括确定从个体获得的样品中的本文所述的生物标志物(例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的存在和/或表达水平以及基于样品中生物标志物的存在和/或表达水平向患者施用抗癌疗法,例如,使用本文所述的(例如,第III部分、上文第A部分B小节或下文实例中描述的那些)或本领域已知的任何方法来实施。例如,本文提供了治疗患有癌症的个体的方法,其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。本文还提供了治疗患有癌症的个体的方法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答。同样如本文所述,本发明还提供了在高IL8癌症的背景下(例如在肿瘤样品和/或PBMC中)上调或下调的基因。参见例如实例1。在高IL8癌症的背景下上调或下调的一种或多种基因(例如表2至7中任一者中列出的一种或多种基因)的表达水平可在例如以下方法中用作IL8表达的代表:在治疗已基于来自个体的样品中的表2至7中任一者中列出的一种或多种基因的表达水平低于所述一种或多种基因的参考水平而确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法中;以及在治疗已基于来自个体的样品中的表2至7中任一者中列出的一种或多种基因的表达水平等于或高于所述一种或多种基因的参考水平而确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的方法中。本文还提供了监测患有癌症的个体对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答的方法。还提供了供使用的相关组合物。

[0524] 1.IL8

[0525] 在本公开的若干方面,具有降低的IL8水平或低IL8水平的个体可以用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法进行治疗。例如,具有降低的基线或治疗中IL8表达水平或低基线或治疗中IL8表达水平(例如,相对于IL8的参考水平)的个体可以用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法进行治疗。

[0526] 在一个方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0527] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0528] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的

样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌治疗产生应答。

[0529] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、CR率、PR率、PFS、OS和/或DOR指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0530] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由总存活期(OS)或总体应答率(ORR)指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0531] 在另一个实例中,本发明提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0532] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0533] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由总存活期(OS)或总应答率(ORR)指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0534] 在另一个实例中,本发明提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0535] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)),其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0536] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品中或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在该血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的

参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0537] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0538] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中已基于来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平将该个体确定为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0539] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0540] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平;(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0541] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0542] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平已被确定为低于IL8的参考水平。

[0543] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法;

(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含外周血单核细胞(PBMC)的样品;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0544] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0545] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品;以及(b)如果该个体的样品中的IL8的表达水平低于IL8的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0546] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平已被确定为低于IL8的参考水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品。

[0547] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16

周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如，在一些方面，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0548] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0549] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得该样品。

[0550] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂，其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌治疗产生应答，其中在

施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0551] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PFS指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0552] 例如，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中低于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0553] 在另一个实例中，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法，其中应答由OS或ORR指示，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0554] 在另一个实例中，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂，其中已基于低于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品，并且其中应答由OS或ORR指示。

[0555] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如，约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、

约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0556] 在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的应答。在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR、改善的CR率、改善的PR率、延长的PFS和/或延长的OS。在一些特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR。在其他特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的PFS。在其他特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的OS。

[0557] 在本公开的其他方面,具有升高的IL8水平或高IL8水平的个体可以用抗癌疗法(例如,不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法)进行治疗。例如,具有升高的基线或治疗中IL8表达水平或高基线或治疗中IL8表达水平(例如,相对于IL8的参考水平)的个体可以用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在

PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如,PD-L1轴结合拮抗剂与一种或多种另外的治疗剂(例如,VEGF拮抗剂(例如,抗VEGF抗体,诸如贝伐单抗))的联合疗法,或不包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)进行治疗。

[0558] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0559] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0560] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌治疗产生应答。

[0561] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0562] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0563] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0564] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0565] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0566] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0567] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0568] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,其中在该血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0569] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0570] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外

还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌治疗产生应答。

[0571] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法;(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0572] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平;(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0573] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法;(b)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0574] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平已被确定为等于或高于IL8的参考水平。

[0575] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法;(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0576] 在另一方面，本文提供了一种监测患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的应答的方法，该方法包括：(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；(b)将样品中的IL8的表达水平与IL8的参考水平进行比较；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L.1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0577] 在另一方面，本文提供了一种在治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法中使用的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，该方法包括：(a)向个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点获得自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品；以及(c)如果该个体的样品中的IL8的表达水平等于或高于IL8的参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0578] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的IL8的表达水平已被确定为等于或高于IL8的参考水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品。

[0579] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如，约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16

周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如，在一些方面，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0580] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平，其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平，向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0581] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0582] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌

(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品。

[0583] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PF S指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0584] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的IL8的表达水平,其中等于或高于IL8参考水平的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的IL8的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0585] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示,并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0586] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于等于或高于IL8参考水平的来自该个体的样品中的IL8的表达水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0587] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、

约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0588] 在任何前述方法中,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的应答。例如,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR、下降的CR率、下降的PR率、缩短的PFS和/或缩短的OS。在一些特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结

合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR。在其他特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的PFS。在其他特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的OS。

[0589] 2.在高IL8癌症中上调的基因

[0590] 在本公开的若干方面，具有降低的水平或低水平的在高IL8癌症中上调的一种或多种基因的个体可以用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法进行治疗。例如，具有表2至4任一者所示的一种或多种基因的降低的基线或治疗中表达水平或低基线或治疗中表达水平(例如，相对于表2至4任一者所示的一种或多种基因的参考水平)的个体可以用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法进行治疗。

[0591] 在一个方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0592] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0593] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂，其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌治疗产生应答。

[0594] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、CR率、PR率、PFS、OS和/或DOR指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PFS指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0595] 例如，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种

或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由总存活期(OS)或总应答率(ORR)指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0596] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0597] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0598] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由总存活期(OS)或总应答率(ORR)指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0599] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0600] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗),其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0601] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中

的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品中或包含PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0602] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0603] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中已基于来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0604] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0605] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;(b)将样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0606] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;以及(c)如果该个体的样

品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0607] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)，其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平。

[0608] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法；(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含外周血单核细胞(PBMC)的样品；以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0609] 在另一方面，本文提供了一种监测患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗的应答的方法，该方法包括：(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；(b)将样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平进行比较；以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0610] 在另一方面，本文提供了一种在治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法中使用的PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；以及(b)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平，则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0611] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)，其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品。

[0612] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6

小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如,在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0613] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗

PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0614] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法,并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得该样品。

[0615] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌治疗产生应答,其中在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0616] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0617] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0618] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示,并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结

合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0619] 在另一个实例中，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂，其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品，并且其中应答由OS或ORR指示。

[0620] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如，约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如，施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约

8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0621] 在任何前述方法中，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的应答。在任何前述方法中，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR、改善的CR率、改善的PR率、延长的PFS和/或延长的OS。在一些特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR。在其他特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的PFS。在其他特定情况下，与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的OS。

[0622] 在本公开的其他方面，具有升高的水平或高水平的在高IL8癌症中上调的一种或多种基因(例如，表2至4中任一者中所示的一种或多种基因)的个体可以用包括抗癌疗法(例如，不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法)进行治疗。例如，具有表2至4中任一者中所示的一种或多种基因升高的基线或治疗中表达水平或高基线或治疗中表达水平(例如，相对于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平)的个体可以用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如，PD-L1轴结合拮抗剂与一种或多种另外的治疗剂(例如，VEGF拮抗剂(例如，抗VEGF抗体，诸如贝伐单抗))的联合疗法，或不包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)进行治疗。

[0623] 例如，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0624] 在另一个实例中，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗

PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0625] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌治疗产生应答。

[0626] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0627] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0628] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0629] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0630] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种

或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0631] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0632] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0633] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品中或包含PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0634] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0635] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表2至4中任一

者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌治疗产生应答。

[0636] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法;(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0637] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;(b)将样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0638] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法;(b)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0639] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平。

[0640] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1

抗体))的抗癌疗法;(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0641] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;(b)将样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0642] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,该方法包括:(a)向个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点获得自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品;以及(c)如果该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0643] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品。

[0644] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20

天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如,在一些方面,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0645] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种

基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0646] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0647] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品。

[0648] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0649] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0650] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗

PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中应答由OS或ORR指示，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0651] 在又一个实例中，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中已基于来自该个体的样品中的表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表2至4中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品，并且其中应答由OS或ORR指示。

[0652] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如，约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如，施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至

约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0653] 在任何前述方法中，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的应答。例如，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR、下降的CR率、下降的PR率、缩短的PFS和/或缩短的OS。在一些特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR。在其他特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的PFS。在其他特定情况下，与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比，个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的OS。

[0654] 3.在高IL8癌症中下调的基因

[0655] 在本公开的若干方面，具有升高的水平或高水平的在高IL8癌症中下调的一种或多种基因的个体可以用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法进行治疗。例如，具有表5至7任一者所示的一种或多种基因的升高的基线或治疗中表达水平或高基线或治疗中表达水平(例如，相对于表5至7任一者所示的一种或多种基因的参考水平)的个体可以用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法进行治疗。

[0656] 在一个方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，向该个体施用

有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0657] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0658] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂,其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌治疗产生应答。

[0659] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、CR率、PR率、PFS、OS和/或DOR指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0660] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由总存活期(OS)或总应答率(ORR)指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0661] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0662] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0663] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达

水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由总存活期(OS)或总应答率(ORR)指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0664] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示。

[0665] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗),其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1结合拮抗剂的抗癌治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示。

[0666] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在血浆样品中或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0667] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法。

[0668] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中已基于来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答。

[0669] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂

(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0670] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;(b)将样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0671] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0672] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平。

[0673] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含外周血单核细胞(PBMC)的样品;以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0674] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;(b)将样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表5至7中任一者中所示的一种

或多种基因的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0675] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法;(b)确定在施用抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品;以及(b)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则继续向该个体施用该抗癌疗法。

[0676] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体),其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品。

[0677] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约

13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如，在一些方面，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0678] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0679] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得该样品。

[0680] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂，其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对包括PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌治疗产生应答，其中在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0681] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PFS指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0682] 例如，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为可能对用包含PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。

[0683] 在另一个实例中，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法，其中应答由OS或ORR指示，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0684] 在另一个实例中，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的PD-L1轴结合拮抗剂，其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平等于或高于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品，并且其中应答由OS或ORR指示。

[0685] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约

10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0686] 在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的应答。在任何前述方法中,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR、改善的CR率、改善的PR率、延长的PFS和/或延长的OS。在一些特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到改善的ORR。在其他特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的PFS。在其他特定情况下,与用不包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)的抗癌疗法治疗中得到延长的OS。

[0687] 在本公开的其他方面,具有降低的水平或低水平的在高IL8癌症中下调的一种或多种基因(例如,表5至7中任一者中所示的一种或多种基因)的个体可以用包括抗癌疗法(例如,不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗

法)进行治疗。例如,具有表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的降低的基线或治疗中表达水平或低基线或治疗中表达水平(例如,相对于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平)的个体可以用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如,PD-L1轴结合拮抗剂与一种或多种另外的治疗剂(例如,VEGF拮抗剂(例如,抗VEGF抗体,诸如贝伐单抗))的联合疗法,或不包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)进行治疗。

[0688] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0689] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0690] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌治疗产生应答。

[0691] 应答可以为任何合适的应答。例如,在一些方面,应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下,应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下,应答由ORR指示。在其他特定情况下,应答由PFS指示。在又一些特定情况下,应答由OS指示。

[0692] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向

该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0693] 在另一个实例中，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中应答由OS或ORR指示。

[0694] 在又一个实例中，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体)单一疗法的抗癌治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示。

[0695] 例如，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0696] 在另一个实例中，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中应答由OS或ORR指示。

[0697] 在又一个实例中，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)单一疗法的抗癌治疗产生应答，其中应答由OS或ORR指示。

[0698] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在血浆样品中或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所

示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答;以及(b)基于在步骤(a)中确定的血浆样品中或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0699] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的血浆样品或包含PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0700] 在另一方面,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的血浆样品或包括PBMC的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌治疗产生应答。

[0701] 在另一方面,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法;(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0702] 在另一方面,本文提供了一种监测患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的应答的方法,该方法包括:(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平;(b)将样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平进行比较;以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于参考水平,则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0703] 在另一方面,本文提供了一种在治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法中使用的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合

拮抗剂以外还有的抗癌疗法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法；(b)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平；以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0704] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平。

[0705] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)向该个体施用有效量的包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法；(b)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0706] 在另一方面，本文提供了一种监测患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的应答的方法，该方法包括：(a)确定在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包含PBMC的样品；(b)将样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平与表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平进行比较；以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于参考水平，则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0707] 在另一方面，本文提供了一种在治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法中使用的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，该方法包括：(a)向个体施用有效量的包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法；(b)确定在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法后的某个时间点获得自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品；以及(c)如果该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参

考水平，则向该个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0708] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中在施用PD-L1轴结合拮抗剂后的某个时间点从该个体获得的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平已被确定为低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平，其中样品为血浆样品、肿瘤组织样品或包括PBMC的样品。

[0709] 可以使用施用抗癌疗法后的任何合适的时间点。例如，施用抗癌疗法后的时间点可以为施用该抗癌疗法后数小时(例如，约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如，约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如，约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例如，约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如，约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至

约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。在一些情况下，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约4周至约8周。例如，在一些方面，施用抗癌疗法后的时间点为施用该抗癌疗法后约6周。

[0710] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，该方法包括：(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下，将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答；以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平，向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0711] 在另一方面，本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的方法，已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答，该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0712] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法，其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答，其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品。

[0713] 应答可以为任何合适的应答。例如，在一些方面，应答由ORR、完全缓解(CR)率、部分缓解(PR)率、PFS、OS和/或缓解持续时间(DOR)指示。在一些情况下，应答由ORR或OS指示。在一些特定情况下，应答由ORR指示。在其他特定情况下，应答由PFS指示。在又一些特定情况下，应答由OS指示。

[0714] 例如,本文提供了一种治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,该方法包括:(a)确定已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时获得的来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,其中在样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平的情况下,将该个体鉴别为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,其中应答由OS或ORR指示;以及(b)基于在步骤(a)中确定的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平,向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。

[0715] 在另一个实例中,本文提供了一种治疗患有癌症(例如膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的方法,已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体确定为不太可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答,该方法包括向该个体施用有效量的不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中应答由OS或ORR指示,并且其中已在施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包含该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时获得该样品。

[0716] 在又一个实例中,本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)或肾癌(例如,RCC))的个体的不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法,其中已基于来自该个体的样品中的表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的表达水平低于表5至7中任一者中所示的一种或多种基因的参考水平将该个体鉴别为不太可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,其中在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用包括该PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的同时从该个体获得该样品,并且其中应答由OS或ORR指示。

[0717] 可以使用施用抗癌疗法之前的任何合适的时间点。例如,施用抗癌疗法之前的时间点可以为施用该抗癌疗法之前数小时(例如,约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时或约24小时)、数天(例如,约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天、约30天或约31天)、数周(例如,约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约14周、约15周、约16周、约17周、约18周、约19周、约20周、约21周、约22周、约23周、约24周、约25周、约26周、约27周、约28周、约29周、约30周、约31周、约32周、约33周、约34周、约35周、约36周、约37周、约38周、约39周、约40周、约41周、约42周、约43周、约44周、约45周、约46周、约47周、约48周、约49周、约50周、约51周或约52周)、数月(例

如,约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12月)、数年(例如,约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年)。例如,施用抗癌疗法之前的时间点为施用该抗癌疗法之前约1周至约16周、约2周至约16周、约3周至约16周、约4周至约16周、约5周至约16周、约6周至约16周、约7周至约16周、约8周至约16周、约9周至约16周、约10周至约16周、约11周至约16周、约12周至约16周、约13周至约16周、约14周至约16周、约15周至约16周、约1周至约15周、约2周至约15周、约3周至约15周、约4周至约15周、约5周至约15周、约6周至约15周、约7周至约15周、约8周至约15周、约9周至约15周、约10周至约15周、约11周至约15周、约12周至约15周、约13周至约15周、约14周至约15周、约1周至约14周、约2周至约14周、约3周至约14周、约4周至约14周、约5周至约14周、约6周至约14周、约7周至约14周、约8周至约14周、约9周至约14周、约10周至约14周、约11周至约14周、约12周至约14周、约13周至约14周、约1周至约13周、约2周至约13周、约3周至约13周、约4周至约13周、约5周至约13周、约6周至约13周、约7周至约13周、约8周至约13周、约9周至约13周、约10周至约13周、约11周至约13周、约12周至约13周、约1周至约12周、约2周至约12周、约3周至约12周、约4周至约12周、约5周至约12周、约6周至约12周、约7周至约12周、约8周至约12周、约9周至约12周、约10周至约12周、约11周至约12周、约1周至约11周、约2周至约11周、约3周至约11周、约4周至约11周、约5周至约11周、约6周至约11周、约7周至约11周、约8周至约11周、约9周至约11周、约10周至约11周、约1周至约10周、约2周至约10周、约3周至约10周、约4周至约10周、约5周至约10周、约6周至约10周、约7周至约10周、约8周至约10周、约9周至约10周、约1周至约9周、约2周至约9周、约3周至约9周、约4周至约9周、约5周至约9周、约6周至约9周、约7周至约9周、约8周至约9周、约1周至约8周、约2周至约8周、约3周至约8周、约4周至约8周、约5周至约8周、约6周至约8周、约7周至约8周、约1周至约7周、约2周至约7周、约3周至约7周、约4周至约7周、约5周至约7周、约6周至约7周、约1周至约6周、约2周至约6周、约3周至约6周、约4周至约6周、约5周至约6周、约1周至约5周、约2周至约5周、约3周至约5周、约4周至约5周、约1周至约4周、约2周至约4周、约3周至约4周、约1周至约3周、约2周至约3周或约1周至约2周。

[0718] 在任何前述方法中,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的应答。例如,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR、下降的CR率、下降的PR率、缩短的PFS和/或缩短的OS。在一些特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到下降的ORR。在其他特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短的PFS。在其他特定情况下,与用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗相比,个体可能从用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如,PD-L1结合拮抗剂)单一疗法的抗癌疗法治疗中得到缩短

的OS。

[0719] 4.样品和参考水平

[0720] 在本文所述的任何方法中可以使用任何合适的样品。示例性非限制性样品包括血浆样品、组织样品、细胞样品、全血样品、血清样品或它们的组合。例如，在一些情况下，样品为血浆样品。在另一个实例中，在一些情况下，组织样品为肿瘤组织样品。在一些情况下，肿瘤组织样品包括肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、基质细胞或它们的组合。在一些情况下，肿瘤浸润免疫细胞包括肿瘤浸润髓样细胞。在一些情况下，肿瘤组织样品为福尔马林固定和石蜡包埋(FFPE)样品、存档样品、新鲜样品或冷冻样品。在一些情况下，细胞样品包括外周血单核细胞(PBMC)。

[0721] 在本文所述的任何方法中可以使用任何合适的参考水平。例如，在一些情况下，本文所述的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的参考水平从患有癌症的个体的群体中来确定。例如，在一些情况下，本文所述的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平、三分位数表达水平或最大选择对数秩参考水平。在一些实施例中，最大选择对数秩参考水平为12pg/mL的IL8。在一些情况下，本文所述的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的参考水平为在患有癌症的患者的群体中确定的中值表达水平。在一个特定实例中，参考水平可以为在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法之前的某个时间点或在施用该抗癌疗法的同时从个体获得的样品中的本文所述的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的水平。在另一个特定实例中，参考水平可以为在施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法后的某个时间点从个体获得的样品中的本文所述的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的水平。

[0722] 在某些情况下，第一样品中生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的存在和/或表达水平/量与第二样品中的存在/不存在和/或表达水平/量相比有所增加或升高。在某些情况下，第一样品中生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的存在/不存在和/或表达水平/量与第二样品中的存在和/或表达水平/量相比有所减少或降低。在某些情况下，第二样品是参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织。本文描述了确定基因的存在/不存在和/或表达水平/量的其他公开内容。

[0723] 在某些情况下，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自相同受试者或个体的单个样品或多个样品的组合，其是在与获得测试样品不同的一个或多个时间点获得的。例如，在比获得测试样品时更早的时间点从相同受试者或个体获得参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织。如果参考样品是在癌症的初步诊断期间获得的，而后来在癌症转移时获得测试样品，则这种参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织可能是有用的。

[0724] 在某些情况下，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自不是该患者的一个或多个健康个体的多个样品的组合。在某些实施例中，参考样品、参

考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是多个样品的组合，其来自不是该受试者或个体的一个或多个患有疾病或病症(例如癌症)的个体。在某些实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自不是该患者的一个或多个个体的正常组织或合并的血浆或血清样品的合并的RNA样品。在某些实施例中，参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织是来自肿瘤组织的混合RNA样品，或者是来自不是该患者的一个或多个患有疾病或病症(例如癌症)个体的混合血浆或血清样品。

[0725] 在任何方法的一些实例中，表达升高或增加是指，采用标准技术已知方法(诸如本文所述的方法)检测到的生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)(例如蛋白质或核酸(例如基因或mRNA))水平比参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织总体增加约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或更高中的任一者。在某些实施例中，表达升高是指样品中生物标志物的表达水平/量的增加，其中该增加至少为参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织中相应生物标志物的表达水平/量的约1.5x、1.75x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x、10x、25x、50x、75x或100x中的任何一个。在一些实施例中，表达升高是指，与参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞、对照组织或内部对照物(例如管家基因)相比，总增加大于约1.5倍、约1.75倍、约2倍、约2.25倍、约2.5倍、约2.75倍、约3.0倍或约3.25倍。

[0726] 在任何这些方法的一些实例中，表达降低是指，采用标准技术已知方法(诸如本文所述的方法)检测到的生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)(例如蛋白质或核酸(例如基因或mRNA))水平比参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织总体减少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或更高。在某些实施例中，表达降低是指样品中的生物标志物的表达水平/量的减少，其中该降低至少为参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织中的生物标志物的表达水平/量的约0.9x、0.8x、0.7x、0.6x、0.5x、0.4x、0.3x、0.2x、0.1x、0.05x或0.01x中的任何一个。

[0727] 在本文所述的任何方法的一些实例中，个体在肿瘤样品中的T效应子($T_{eff}$)特征的表达水平可以等于或高于$T_{eff}$特征的参考水平。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括一种或多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括两种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括三种或更多种选自CD8A、GZMA、GZMB和PRF1的基因。在一些情况下，$T_{eff}$特征包括CD8A、GZMA、GZMB和PRF1。

[0728] 在本文所述的任何方法的一些实例中，个体既往没有治疗过癌症。

[0729] 在本文所述的任何方法的其他实例中，个体既往治疗过癌症。

[0730] 个体可能患有任何合适类型的癌症。示例性非限制性癌症包括膀胱癌、肾癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、淋巴瘤、前列腺癌、肝癌、头颈部癌、黑素瘤、卵巢癌、间皮瘤或骨髓瘤。在一些方面，膀胱癌为尿路上皮癌(UC)。在一些方面，UC为局部晚期或转移性UC。在一些方面，个体已经接受过在先的基于铂的化学疗法。在一些方面，个体在在先的基于铂的化学疗法之后已经发生进展。在一些方面，个体既往未治疗过局部晚期或转移性UC。在一些方面，个体不符合使用基于铂的化学疗法的条件。在一些方面，个体不符合使用顺铂的条件。在一些方面，肾癌为肾细胞癌(RCC)。在一些方面，RCC为转移性RCC(mRCC)。在一些方面，个体既

往未治疗过mRCC。在一些方面，肺癌为非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在一些方面，乳腺癌为三阴性乳腺癌TNBC或HER2阳性乳腺癌。

[0731] 5.示例性治疗剂、施用途径、联合疗法和给药方案

[0732] 本文所述的任何方法可进一步包括向个体施用抗癌疗法。例如，在一些情况下，抗癌疗法基于确定来自个体的样品中的本文所述的生物标志物(例如，表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平来选择。

[0733] 例如，在一些情况下，该方法进一步包括向个体施用包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法。

[0734] 在其他情况下，该方法进一步包括向个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。在一些情况下，不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法包括VEGF拮抗剂(例如，抗VEGF抗体)、IL8拮抗剂(例如，抗IL-8抗体或小分子IL8抑制剂)、IL1B拮抗剂(例如，抗IL1B抗体或小分子IL1B抑制剂)、IL1R拮抗剂(例如，抗IL2R抗体或小分子IL1R抑制剂)或它们的组合。可以使用任何合适的VEGF拮抗剂、IL8拮抗剂、IL1B拮抗剂或IL1R拮抗剂(参见例如，下文第IV部分)。在一些情况下，抗癌疗法包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))。在一些情况下，VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体或VEGF受体(VEGFR)抑制剂。在一些方面，VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体。在一些方面，抗VEGF抗体为贝伐单抗。

[0735] 可以使用任何合适的PD-L1轴结合拮抗剂(参见例如下文第1V部分)。例如，在一些情况下，PD-L1轴结合拮抗剂选自由PD-L1结合拮抗剂、PD-1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂组成的组。

[0736] 在一些实例中，PD-L1轴结合拮抗剂为PD-L1结合拮抗剂。可以使用任何合适的PD-L1结合拮抗剂(参见例如下文第IV部分)。在一些方面，PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与其配体结合配偶体中的一个或多个的结合。在一些方面，PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1的结合。在一些方面，PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与B7-1的结合。在一些方面，PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1与PD-1和B7-1两者的结合。在一些方面，PD-L1结合拮抗剂为抗PD-L1抗体。在一些方面，抗PD-L1抗体选自由以下项组成的组：阿特珠单抗、MDX-1105、德瓦鲁单抗和阿维单抗。

[0737] 在本文所述的任何方法的一些方面，抗PD-L1抗体包含以下高变区(HVR)中的一个、两个、三个、四个、五个或所有六个：(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列；(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的HVR-H2序列；(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列；(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列；(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列；和(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列，或与以下序列具有至少90％(例如，至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％)序列同一性的一个、两个、三个、四个、五个或六个HVR：(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列；(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的

HVR-H2序列;(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列;(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列;(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列;和/或(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列。

[0738] 在本文所述的任何方法的一些特定方面,抗PD-L1抗体包含以下高变区(HVR):(a)GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)的HVR-H1序列;(b)AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)的HVR-H2序列;(c)RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)的HVR-H3序列;(d)RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)的HVR-L1序列;(e)SASFLYS(SEQ ID NO:23)的HVR-L2序列;和(f)QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)的HVR-L3序列。

[0739] 在本文所述的任何方法的一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)重链可变(VH)结构域,其包含与

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV
AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
RRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 25)

的氨基酸序列具有至少90%(例如,至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)序列同一性的氨基酸序列;(b)轻链可变(VL)结构域,其包含与

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS
ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG
TKVEIKR (SEQ ID NO: 4)

的氨基酸序列具有至少90%(例如,至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%)序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;或(c)如(a)中的VH结构域和如(b)中的VL结构域。在一些方面,抗PD-L1抗体包含:(a)VH

结构域,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些方面,抗PD-L1抗体为阿特珠单抗。

[0740] 本文所述的任何方法可进一步包括向个体施用另外的治疗剂。在一些方面,该另外的治疗剂选自由以下项组成的组:免疫治疗剂、细胞毒性剂、生长抑制剂、放疗剂、抗血管生成剂以及它们的组合。在一些情况下,第二治疗剂是针对活化的共刺激分子的激动剂。在一些情况下,第二治疗剂是针对抑制性共刺激分子的拮抗剂。

[0741] 在本文所述的任何方法的一些方面,个体是人。

[0742] 本文所述方法中利用的组合物(例如,PD-L1轴结合拮抗剂、VEGF拮抗剂和其他抗癌治疗剂)可以通过任何合适的方法施用,包括例如静脉内、肌肉内、皮下、皮内、经皮、动脉内、腹膜内、病灶内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鞘内、鼻内、阴道内、直肠内、局部、瘤内、腹膜、结膜下、囊内、粘膜、心包内、脐内、眼内、眶内、口服、局部、透皮、玻璃体内(例如,通过玻璃体内注射)、通过滴眼液、通过吸入、通过注射、通过植入、通过输注、通过连续输注、通过局部灌注直接浸浴靶细胞、通过导管、通过灌洗、以乳霜或脂质组合物形式施用。本文所述的组合物也可以全身或局部施用。施用方法可以根据多种因素而变化(例如,待施用的化合物或组合物以及待治疗的病症、疾病或疾患的严重程度)。在一些情况下,通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、植入、吸入、鞘内、心室内或鼻内施用PD-L1轴结合拮抗剂。给药可以通过任何合适的途径进行,例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射,部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文考虑了各种投配时间安排,包括但不限于在各个时间点处的单次或多次施用、推注施用,以及脉冲输注。

[0743] 治疗剂(包括例如本文所述的PD-L1轴结合拮抗剂、VEGF拮抗剂和其他抗癌治疗剂(或任何另外的治疗剂,例如抗体、结合多肽和/或小分子))可以符合良好医学实践的方式配制、给药和施用。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。治疗剂不是必须地,而是任选地将其与目前用于预防或治疗所讨论疾患的一种或多种药剂同时配制和/或施用。此类其他药剂的有效量取决于所用制剂中存在的治疗剂的量、疾患或治疗的类型,以及上面讨论的其他因素。这些通常以与本文所述相同的剂量和施用途径使用,或以本文所述剂量的约1%至99%使用,或以任何剂量且通过经验/临床上确定为合适的任何途径使用。

[0744] 为预防或治疗癌症(例如,膀胱癌(例如,尿路上皮膀胱癌)),本文所述的治疗剂(例如,PD-L1轴结合拮抗剂、VEGF拮抗剂或任何其他抗癌治疗剂)当单独使用或与一种或多种其他另外的治疗剂组合使用时的适当剂量将取决于待治疗的疾病的类型、疾病的严重程度和病程、治疗剂出于预防目的还是治疗目的施用、之前的治疗、患者的临床病史与对PD治疗剂的应答以及主治医师的判断。治疗剂适当地一次或在一系列治疗中施用于患者。取决于上述因素,一种典型的日剂量的范围可以为约1μg/kg至100mg/kg或更多。对于数天或更长时间的重复施用,取决于病症,治疗通常会持续直至发生所需的疾病症状抑制。此类剂量可以间歇地施用,例如每周或每三周施用(例如,使得患者接受例如从约2剂至约20剂或例如约6剂治疗剂)。可施用初始更高负荷剂量,然后施用一次或多次更低剂量。然而,其他剂量方案可能有用。通过常规技术和测定可以容易地监测该疗法的进展。

[0745] 例如,作为一般性提议,向人施用的抗体(例如,PD-L1轴结合拮抗剂或VEGF拮抗剂

抗体)的治疗有效量将在约0.01mg/kg患者体重至约50mg/kg患者体重的范围内,无论通过一次或多次施用。在一些情况下,所用的抗体以例如约0.01mg/kg至约45mg/kg、约0.01mg/kg至约40mg/kg、约0.01mg/kg至约35mg/kg、约0.01mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约25mg/kg、约0.01mg/kg至约20mg/kg、约0.01mg/kg至约15mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.01mg/kg至约5mg/kg或约0.01mg/kg至约1mg/kg来每日、每周、每两周、每三周或每月施用。在一些情况下,抗体以15mg/kg施用。然而,其他剂量方案可能有用。在一种情况下,将本文所述的抗PD-L1抗体在21天周期的第1天(每三周,q3w)以约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg或约1800mg的剂量施用于人。在一些情况下,每三周(q3w)静脉注射1200mg抗PD-L1抗体阿特珠单抗。在一些情况下,每两周(q2w)以840mg静脉内施用抗PD-L1抗体阿特珠单抗。在一些情况下,每四周(q4w)以1680mg静脉内施用抗PD-L1抗体阿特珠单抗。该剂量可以以单剂量或以多剂量(例如,2个或3个剂量)诸如输注的形式施用。与单次治疗相比,可减少组合治疗中抗体的剂量。疗法的进展可以通过常规技术容易地监测。

[0746] 在一些情况下,该方法进一步涉及向患者施用有效量的另外的治疗剂。在一些情况下,第二治疗剂选自由细胞毒性剂、化疗剂、生长抑制剂、放射治疗剂、抗血管生成剂及其组合所组成的组。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与化学疗法或化疗剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与放疗剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向疗法或靶向治疗剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与免疫疗法或免疫治疗剂(例如单克隆抗体)联合施用。在一些情况下,第二治疗剂是针对活化的共刺激分子的激动剂。在一些情况下,第二治疗剂是针对抑制性共刺激分子的拮抗剂。

[0747] 上述此类组合疗法涵盖组合施用(其中两种或更多种治疗剂包括在相同或单独的制剂中)和单独施用,在单独施用的情况下,PD-L1轴结合拮抗剂的施用可以在施用另外的治疗剂或药剂之前、同时和/或之后进行。在一个情况下,PD-L1轴结合拮抗剂的施用和另外治疗剂的施用在彼此相距约一个月内,或在约一周、两周或三周内,或在约一天、二天、三天、四天、五天或六天内进行。

[0748] 不希望受理论的束缚,据认为通过促进活化共刺激分子或抑制负共刺激分子来增强T细胞刺激可促进肿瘤细胞死亡,从而治疗或延缓癌症的发展。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对活化共刺激分子的激动剂联合施用。在一些情况下,活化共刺激分子可包括CD40,CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM或CD127。在一些情况下,靶向活化共刺激分子的激动剂是与CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM或CD127结合的激动剂抗体。在一些方面,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对抑制性共刺激分子的拮抗剂联合施用。在一些情况下,抑制性共刺激分子可包括CTLA-4(也称为CD152)、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B或精氨酸酶。在一些情况下,靶向抑制性共刺激分子的拮抗剂是与CTLA-4、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B或精氨酸酶结合的拮抗剂抗体。

[0749] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对CTLA-4(也称为CD152)的拮抗剂(例如阻断抗体)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可与伊匹单抗(也称为MDX-010、MDX-101或YERVOY®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与

tremelimumab(也称为ticilimumab或CP-675,206)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对B7-H3(也称为CD276)的拮抗剂(例如阻断抗体)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与MGA271联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对TGF-β的拮抗剂(例如,metelimumab(也称为CAT-192)、fresolimumab(也称为GC1008)或LY2157299)联合施用。

[0750] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与包括过继转移表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞(例如,细胞毒性T细胞或CTL)的治疗联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与包括过继转移包含显性阴性TGFβ受体例如显性阴性TGFβII型受体的T细胞的治疗联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与包含HERCREEM方案的治疗联合施用(参见,例如,ClinicalTrials.gov标识符NCT00889954)。

[0751] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对CD137(也称为TNFRSF9、4-1BB或ILA)的激动剂例如活化抗体联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与乌瑞鲁单抗(urelumab)(也称为BMS-663513)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对CD40的激动剂例如活化抗体联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与CP-870893联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对OX40的激动剂(也称为CD134)例如活化抗体联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与抗OX40抗体(例如,AgonOX)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对CD27的激动剂例如活化抗体联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与CDX-1127联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO)的拮抗剂联合施用。在一些情况下,IDO拮抗剂为1-甲基-D-色氨酸(也称为1-D-MT)。

[0752] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与抗体-药物缀合物联合施用。在一些情况下,抗体药物缀合物包含mertansine或单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与抗NaPi2b抗体-MMAE缀合物(也称为DNIB0600A或RG7599)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与曲妥珠单抗美坦新偶联物(trastuzumab emtansine)(也称为T-DM1、曲妥珠单抗美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)或KADCYLA®,Genentech)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与DMUC5754A联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与的抗体-药物缀合物联合施用,该抗体-药物缀合物靶向内皮素B受体(EDNBR),例如,针对EDNBR的抗体与MMAE的缀合物。

[0753] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与抗血管生成剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对VEGF的抗体例如VEGF-A联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与贝伐单抗(也称为AVASTIN®,Genentech)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与针对血管生成素2(也称为Ang2)的抗体联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与MEDI3617联合施用。

[0754] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与抗肿瘤药物联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向CSF-1R(也称为M-CSFR或CD115)的药物联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与抗CSF-1R(也称为IMC-CS4)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与干扰素例如干扰素α或干扰素γ联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与Roferon-A(也称为重组干扰素α-2a)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与GM-CSF(也称为重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、rhu GM-CSF、沙格

司亭或LEUKINE®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与IL-2(也称为阿地白介素或PROLEUKIN®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与IL-12联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向CD20的抗体联合施用。在一些情况下,靶向CD20的抗体为奥滨尤妥珠单抗(也称为GA101或GAZYVA®)或利妥昔单抗。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向GITR的抗体联合施用。在一些情况下,靶向GITR的抗体为TRX518。

[0755] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与癌症疫苗联合施用。在一些情况下,癌症疫苗为肽癌症疫苗,其在一些情况下为个性化肽疫苗。在一些方面,肽癌症疫苗为多价长肽、多肽、肽混合物、杂合肽或肽负载树突状细胞疫苗(参见例如,Yamada等人,Cancer Sci.104:14-21,2013)。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与佐剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与包含TLR激动剂例如Poly-ICLC(也称为HILTONOL®)、LPS、MPL或CpG ODN的治疗联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与肿瘤坏死因子(TNF)α联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与IL-1联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与HMGB1联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与IL-10拮抗剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与IL-4拮抗剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与IL-13拮抗剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与HVEM拮抗剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与ICOS激动剂联合施用,例如,通过施用ICOS-L或针对ICOS的激动性抗体。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向CX3CL1的治疗联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向CXCL9的治疗联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向CXCL10的治疗联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向CCL5的治疗联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与LFA-1或ICAM 1激动剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与选择素激动剂联合施用。

[0756] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与靶向疗法联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与B-Raf抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与维拉非尼(也称为ZELBORAF®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与达拉非尼(也称为TAFINLAR®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与厄洛替尼(也称为TARCEVA®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与MEK例如MEK1(也称为MAP2K1)或MEK2(也称为MAP2K2)的抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与考比替尼(也称为GDC-0973或XL-518)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与曲美替尼(也称为MEKINIST®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与K-Ras抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与c-Met抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与奥纳妥珠单抗(onartuzumab)(也称为MetMAb)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与Alk抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与AF802(也称为CH5424802或阿来替尼)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与BKM120联合施用。在某些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与艾代拉里斯(idelalisib)(也称为GS-1101或CAL-101)联合施用。在一些实施例中,PD-

L1轴结合拮抗剂可以与哌立福辛(也称为KRX-0401)联合施用。在一些实施例中,PD-L1轴结合拮抗剂可以与Akt的抑制剂联合施用。在一些实施例中,PD-L1轴结合拮抗剂可以与MK2206联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与GSK690693联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与GDC-0941联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与mTOR的抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与西罗莫司(也称为雷帕霉素)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与西罗莫司(也称为CCI-779或TORISEL®)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与依维莫司(也称为RAD001)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与地磷莫司(ridaforolimus)(也称为AP-23573、MK-8669或地磷莫司(deforolimus))联用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与OSI-027联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与AZD8055联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与INK128联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与双重PI3K/mTOR抑制剂联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与XL765联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与GDC-0980联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与BEZ235(也称为NVP-BEZ235)联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与BGT226联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与GSK2126458联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与PF-04691502联合施用。在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂可以与PF-05212384(也称为PKI-587)联合施用。

[0757] IV.组合物和药物制剂

[0758] 本文提供了用于治疗个体的癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))或延缓其进展的方法,这些方法包括向个体施用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法。本文还提供了用于鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的个体的方法。本文进一步提供了用于确定罹患癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的患者是否可能对用与包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法联合治疗的疗法产生应答。本文提供了用于预测罹患癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的患者对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗的应答性的方法。本文提供了用于为罹患癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的患者选择疗法的方法。任何方法均可以基于来自患有癌症或疑似患有癌症的个体的样品中的本文所提供的生物标志物的表达水平,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因的表达水平,例如IL8表达。例如,治疗中IL8表达相对于IL8的参考水平有所降低或IL8表达相对于IL8的参考水平有所降低的个体可能是用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法进行治疗的候选者。在另一个实例中,表2至4中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所降低或治疗中表2至4中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所降低的个体可能是用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法进行治疗的候选者。在又一个实例中,表5至7中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所升高或治疗中表5至7中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所升高的个体可能是用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法进行治疗的候选者。

[0759] 在其他方面,本文提供了用于治疗个体的癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))或延缓其进展的方法,这些方法包括向个体施用治疗有效量的不同于PD-L1轴结

合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法。本文还提供了用于鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的个体的方法。本文提供了用于确定罹患癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的患者是否可能对用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗产生应答。本文提供了用于预测罹患癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的患者对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗的应答性的方法。本文提供了为罹患癌症(例如,膀胱癌(例如,UC)和肾癌(例如,RCC))的患者选择疗法的方法,例如,用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法进行治疗。任何前述方法均可以基于来自患有癌症或疑似患有癌症的个体的样品中的本文所提供的生物标志物的表达水平,例如,表1至7中任一者所示的一种或多种基因的表达水平,例如IL8表达。例如,治疗中IL8表达相对于IL8的参考水平有所升高或IL8表达相对于IL8的参考水平有所升高的个体可能是用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法进行治疗的候选者。在另一个实例中,表2至4中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所升高或治疗中表2至4中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所升高的个体可能是用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法进行治疗的候选者。在又一个实例中,表5至7中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所降低或治疗中表5至7中任一者所示的一种或多种基因的表达相对于一种或多种基因的参考水平有所降低的个体可能是用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法进行治疗的候选者。

[0760] 这些药剂以及它们的组合可用于治疗癌症,例如,作为本公开的任何方法、供使用的组合物或用途的一部分。在本文所述的方法和测定中可使用任何合适的PD-L1轴结合拮抗剂、VEGF拮抗剂和/或另外的抗癌剂。适用于本公开的方法、供使用的组合物和用途的非限制性实例在下文进一步描述。这些实例中的任一者均可用于例如制备药物,例如用于治疗个体的癌症的药物。

[0761] A.示例性PD-L1轴结合拮抗剂

[0762] 可以使用任何合适的PD-L1轴结合拮抗剂。例如,PD-L1轴结合拮抗剂包括PD-1结合拮抗剂、PD-L1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂。PD-1(程序性死亡1)在本领域中也称为"程序性细胞死亡1"、"PDCD1"、"CD279"和"SLEB2"。示例性人PD-1示出在UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q15116中。PD-L1(程序性死亡配体1)在本领域中也称为"程序性细胞死亡1配体1"、"PDCD1LG1"、"CD274"、"B7-H"和"PDL1"。示例性人PD-L1示出在UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9NZQ7.1中。PD-L2(程序性死亡配体2)在本领域中也称为"程序性细胞死亡1配体2"、"PDCD1LG2"、"CD273"、"B7-DC"、"Btdc"和"PDL2"。示例性人PD-L2示出在UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9BQ51中。在一些情况下,PD-1、PD-L1和PD-L2是人PD-1、PD-L1和PD-L2。

[0763] 1.示例性PD-L1结合拮抗剂

[0764] 可使用本文所述或本领域已知的任何合适的PD-L1结合拮抗剂。在一些情况下,例如,如下所述,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一些情况下,抗PD-L1抗体能够抑制PD-L1与PD-1之间和/或PD-L1与B7-1之间的结合。在一些情况下,抗PD-L1抗体是单克隆抗体。

在一些情况下，抗PD-L1抗体是选自由Fab、Fab′-SH、Fv、scFv和$(Fab')_2$片段组成的组的抗体片段。在一些情况下，抗PD-L1抗体是人源化抗体。在一些情况下，抗PD-L1抗体是人抗体。在一些方面，抗PD-L1抗体选自由阿特珠单抗、YW243.55.S70、阿特珠单抗、MDX-1105和MEDI4736(德瓦鲁单抗)和MSB0010718C(阿维单抗)所组成的组。抗体YW243.55.S70为WO 2010/077634中所述的抗PD-L1。MDX-1105，也称为BMS-936559，是WO2007/005874中所述的抗PD-L1抗体。MEDI4736(德瓦鲁单抗)是WO2011/066389和US2013/034559中描述的抗PD-L1单克隆抗体。可用于本发明的方法中的抗PD-L1抗体的实例及其制备方法描述于WO 2010/077634、WO 2007/005874、WO 2011/066389、美国专利号8,217,149和US 2013/034559中，这些专利文献以引用方式并入本文。

[0765] WO 2010/077634A1和US 8,217,149中描述的抗PD-L1抗体可用于本文描述的方法中。在一些情况下，抗PD-L1抗体包含SEQ ID NO:3的重链可变区序列和/或SEQ ID NO:4的轻链可变区序列。在更进一步的情况下，提供分离的抗PD-L1抗体，其包含重链可变区和/或轻链可变区序列，其中：

[0766] (a)重链序列与以下重链序列具有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性：

[0767] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:3)，和

[0768] (b)轻链序列与以下轻链序列具有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性：

[0769] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG TKVEIKR (SEQ ID NO:4)。

[0770] 在一种情况下，抗PD-L1抗体包含重链可变区，该重链可变区包含HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3序列，其中：

[0771] (a)HVR-H1序列是$GFTFSX_1SWIH$ (SEQ ID NO:5)；

[0772] (b)HVR-H2序列是$AWIX_2PYGGSX_3YYADSVKG$ (SEQ ID NO:6)；

[0773] (c)HVR-H3序列是RHWPGGFDY (SEQ ID NO:7)；

[0774] 进一步其中：$X_1$是D或G；$X_2$是S或L；$X_3$是T或S。在一个具体方面，$X_1$是D；$X_2$是S并且$X_3$是T。在另一方面，该多肽进一步包含根据下式并列在HVR之间的可变区重链框架序列：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)。在再另一方面，框架序列源自人共有框架序列。在进一步方面，框架序列是VH亚组III共有框架。在更进一步方面，框架序列中的至少一个如下：

[0775]
FR-H1 是 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:8)
FR-H2 是 WVRQAPGKGLEWV (SEQ ID NO:9)
FR-H3 是 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:10)
FR-H4 是 WGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:11)。

[0776] 在更进一步方面，重链多肽进一步与包含HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3的可变区轻链组合，其中：

[0777] (a)HVR-L1序列是$RASQX_4X_5X_6TX_7X_8A$ (SEQ ID NO:12)；

[0778] (b)HVR-L2序列是$SASX_9LX_{10}S$，(SEQ ID NO:13)；

[0779] (c)HVR-L3序列是$QQX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}PX_{15}T$ (SEQ ID NO:14)；

[0780] 其中：$X_4$是D或V；$X_5$是V或I；$X_6$是S或N；$X_7$是A或F；$X_8$是V或L；$X_9$是F或T；$X_{10}$是Y或A；$X_{11}$是Y、G、F或S；$X_{12}$是L、Y、F或W；$X_{13}$是Y、N、A、T、G、F或I；$X_{14}$是H、V、P、T或I；$X_{15}$是A、W、R、P或T。在更进一步方面，$X_4$是D；$X_5$是V；$X_6$是S；$X_7$是A；$X_8$是V；$X_9$是F；$X_{10}$是Y；$X_{11}$是Y；$X_{12}$是L；$X_{13}$是Y；$X_{14}$是H；$X_{15}$是A。

[0781] 在更进一步方面，轻链进一步包含根据下式并列在HVR之间的可变区轻链框架序列：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在更进一步方面，框架序列源自人共有框架序列。在更进一步方面，框架序列是VLκI共有框架。在更进一步方面，框架序列中的至少一个如下：

[0782]
FR-L1 是 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO:15)
FR-L2 是 WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO:16)
FR-L3 是 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:17)
FR-L4 是 FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:18)。

[0783] 在另一种情况下，提供了分离的抗PD-L1抗体或抗原结合片段，其包含重链和轻链可变区序列，其中：

[0784] (a)重链包含HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3，其中进一步：

[0785] (i)HVR-H1序列是$GFTFSX_1SWIH$；(SEQ ID NO:5)

[0786] (ii)HVR-H2序列是$AWIX_2PYGGSX_3YYADSVKG$ (SEQ ID NO:6)

[0787] (iii)HVR-H3序列是RHWPGGFDY，以及 (SEQ ID NO:7)

[0788] (b)轻链包含HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3，其中进一步：

[0789] (i)HVR-L1序列是$RASQX_4X_5X_6TX_7X_8A$ (SEQ ID NO:12)

[0790] (ii)HVR-L2序列是$SASX_9LX_{10}S$；以及 (SEQ ID NO:13)

[0791] (iii)HVR-L3序列是$QQX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}PX_{15}T$；(SEQ ID NO:14)

[0792] 其中：$X_1$是D或G；$X_2$是S或L；$X_3$是T或5；$X_4$是D或V；$X_5$是V或I；$X_6$是S或N；$X_7$是A或F；$X_8$是V或L；$X_9$是F或T；$X_{10}$是Y或A；$X_{11}$是Y、G、F、或S；$X_{12}$是L、Y、F或W；$X_{13}$是Y、N、A、T、G、F或I；$X_{14}$是H、V、P、T或I；$X_{15}$是A、W、R、P或T。在某一具体方面，$X_1$是D；$X_2$是S以及$X_3$是T。在另一方面，$X_4$是D；$X_5$是V；$X_6$是S；$X_7$是A；$X_8$是V；$X_9$是F；$X_{10}$是Y；$X_{11}$是Y；$X_{12}$是L；$X_{13}$是Y；$X_{14}$是H；$X_{15}$是A。在再另一方面，$X_1$是D；$X_2$是S以及$X_3$是T、$X_4$是D；$X_5$是V；$X_6$是S；$X_7$是A；$X_8$是V；$X_9$是F；$X_{10}$是Y；$X_{11}$是Y；$X_{12}$是L；$X_{13}$是Y；$X_{14}$是H以及$X_{15}$是A。

[0793] 在进一步方面，重链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列，如下所示：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)，以及轻链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列，如下所示：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)一(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在更进一步方面，框架序列源自人共有框架序列。在更进一步方面，重链框架序列源自Kabat亚组I、II或III序列。在更进一步方面，重链框架序列是VH亚组III共有框架。在更进一步的方面，一个或多个重链框架序列如SEQ ID NO:8、9、10和11所示。在更进一步方面，轻链框架序列源自KabatκI、II、II或IV亚组序列。在更进一步方面，轻链框架序列是VLκI共有框架。在更进一步的方面，一个或多个轻链框架序列如SEQ ID NO:15、16、17和18所示。

[0794] 在更进一步具体方面，抗体进一步包含人或鼠恒定区。在更进一步方面，人恒定区选自由IgG1、IgG2、IgG2、IgG3和IgG4组成的组。在更进一步具体方面，人恒定区是IgG1。在更进一步方面，鼠恒定区选自由IgG1、IgG2A、IgG2B和IgG3组成的组。在更进一步方面，鼠恒定区为IgG2A。在更进一步具体方面，抗体具有降低的或最小的效应子功能。在更进一步具体方面，最小的效应子功能来自"无效应子的Fc突变"或无糖基化。在更进一步的情况下，无效应子Fc突变是恒定区中的N297A或D265A/N297A取代。

[0795] 在又另一种情况下，提供了包含重链和轻链可变区序列的抗PD-L1抗体，其中：

[0796] (a)重链进一步包含分别与GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)、AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)和RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)具有至少85％序列同一性的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3，或

[0797] (b)所述轻链进一步包含分别与RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)、SASFLYS(SEQ ID NO:23)和QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)具有至少85％序列一致性的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。

[0798] 在具体方面，序列同一性是86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％。

[0799] 在另一方面，重链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列，如下所示：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)，以及轻链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列，如下所示：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在再另一方面，框架序列源自人共有框架序列。在更进一步方面，重链框架序列源自Kabat亚组I、II或III序列。在更进一步方面，重链框架序列是VH亚组III共有框架。在更进一步的方面，一个或多个重链框架序列如SEQ ID NO:8、9、10和11所示。在更进一步方面，轻链框架序列源自KabatκI、II、II或IV亚组序列。在更进一步方面，轻链框架序列是VLκI共有框架。在更进一步的方面，一个或多个轻链框架序列如SEQ ID NO:15、16、17和18所示。

[0800] 在更进一步具体方面，抗体进一步包含人或鼠恒定区。在更进一步方面，人恒定区选自由IgG1、IgG2、IgG2、IgG3和IgG4组成的组。在更进一步具体方面，人恒定区是IgG1。在更进一步方面，鼠恒定区选自由IgG1、IgG2A、IgG2B和IgG3组成的组。在更进一步方面，鼠恒定区为IgG2A。在更进一步具体方面，抗体具有降低的或最小的效应子功能。在更进一步具体方面，最小的效应子功能来自"无效应子的Fc突变"或无糖基化。在更进一步的情况下，无效应子Fc突变是恒定区中的N297A或D265A/N297A取代。

[0801] 在另一种进一步的情况下，提供了一种分离的抗PD-L1抗体，其包含重链和轻链可

变区序列,其中:

[0802] (a)重链序列与重链序列具有至少85%的序列同一性:

[0803] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:25),并且/或

[0804] (b)轻链序列与轻链序列具有至少85%的序列同一性:

[0805] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG TKVEIKR (SEQ ID NO:4)。

[0806] 在具体方面,序列同一性为86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在另一方面,重链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列,如下所示:(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4),以及轻链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列,如下所示:(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在再另一方面,框架序列源自人共有框架序列。在进一步的方面,重链框架序列衍生自Kabat亚组I、II或III序列。在更进一步方面,重链框架序列是VH亚组III共有框架。在更进一步的方面,一个或多个重链框架序列如SEQ ID NO:8、9、10和WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:27)所示。

[0807] 在更进一步方面,轻链框架序列源自KabatκI、II、II或IV亚组序列。在更进一步方面,轻链框架序列是VLκI共有框架。在更进一步的方面,一个或多个轻链框架序列如SEQ ID NO:15、16、17和18所示。

[0808] 在更进一步具体方面,抗体进一步包含人或鼠恒定区。在更进一步方面,人恒定区选自由IgG1、IgG2、IgG2、IgG3和IgG4组成的组。在更进一步具体方面,人恒定区是IgG1。在更进一步方面,鼠恒定区选自由IgG1、IgG2A、IgG2B和IgG3组成的组。在更进一步方面,鼠恒定区为IgG2A。在更进一步具体方面,抗体具有降低的或最小的效应子功能。在更进一步的具体方面,最小的效应子功能是由原核细胞产生的。在更进一步具体方面,最小的效应子功能来自"无效应子的Fc突变"或无糖基化。在更进一步的情况下,无效应子Fc突变是恒定区中的N297A或D265A/N297A取代。

[0809] 在进一步方面,重链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列,如下所示:(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4),以及轻链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列,如下所示:(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在更进一步方面,框架序列源自人共有框架序列。在更进一步方面,重链框架序列源自Kabat亚组I、II或III序列。在更进一步方面,重链框架序列是VH亚组III共有框架。在更进一步方面,一个或多个重链框架序列如下:

[0810]

| | | |
|---|---|---|
| FR-H1 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS | (SEQ ID NO:29) |
| FR-H2 | WVRQAPGKGLEWVA | (SEQ ID NO:30) |
| FR-H3 | RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR | (SEQ ID NO:10) |
| FR-H4 | WGQGTLVTVSS | (SEQ ID NO:27)。 |

[0811] 在更进一步方面，轻链框架序列源自KabatκI、II、II或IV亚组序列。在更进一步方面，轻链框架序列是VL K I共有框架。在更进一步方面，一个或多个轻链框架序列如下：

[0812]

| | | |
|---|---|---|
| FR-L1 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC | (SEQ ID NO:15) |
| FR-L2 | WYQQKPGKAPKLLIY | (SEQ ID NO:16) |
| FR-L3 | GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC | (SEQ ID NO:17) |
| FR-L4 | FGQGTKVEIK | (SEQ ID NO:28)。 |

[0813] 在更进一步具体方面，抗体进一步包含人或鼠恒定区。在更进一步方面，人恒定区选自由IgG1、IgG2、IgG2、IgG3和IgG4组成的组。在更进一步具体方面，人恒定区是IgG1。在更进一步方面，鼠恒定区选自由IgG1、IgG2A、IgG2B和IgG3组成的组。在更进一步方面，鼠恒定区为IgG2A。在更进一步具体方面，抗体具有降低的或最小的效应子功能。在更进一步具体方面，最小的效应子功能来自"无效应子的Fc突变"或无糖基化。在更进一步的情况下，无效应子Fc突变是恒定区中的N297A或D265A/N297A取代。

[0814] 在又另一种情况下，提供了包含重链和轻链可变区序列的抗PD-L1抗体，其中：

[0815] (c)重链进一步包含分别与GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:19)、AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:20)和RHWPGGFDY(SEQ ID NO:21)具有至少85％序列同一性的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3，和/或

[0816] (d)轻链进一步包含分别与RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:22)、SASFLYS(SEQ ID NO:23)和QQYLYHPAT(SEQ ID NO:24)具有至少85％序列同一性的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。

[0817] 在具体方面，序列同一性是86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％。

[0818] 在另一方面，重链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列，如下所示：(FR-H1)-(HVR-H1)-(FR-H2)-(HVR-H2)-(FR-H3)-(HVR-H3)-(FR-H4)，以及轻链可变区包含并列在HVR之间的一个或多个框架序列，如下所示：(FR-L1)-(HVR-L1)-(FR-L2)-(HVR-L2)-(FR-L3)-(HVR-L3)-(FR-L4)。在再另一方面，框架序列源自人共有框架序列。在更进一步方面，重链框架序列源自Kabat亚组I、II或III序列。在更进一步方面，重链框架序列是VH亚组III共有框架。在更进一步的方面，一个或多个重链框架序列如SEQ ID NO:8、9、10和WGQGTLVTVSSASTK(SEQ ID NO:31)所示。

[0819] 在更进一步方面，轻链框架序列源自KabatκI、II、II或IV亚组序列。在更进一步方面，轻链框架序列是VLκI共有框架。在更进一步的方面，一个或多个轻链框架序列如SEQ ID NO:15、16、17和18所示。在更进一步具体方面，抗体进一步包含人或鼠恒定区。在更进一步方面，人恒定区选自由IgG1、IgG2、IgG2、IgG3和IgG4组成的组。在更进一步具体方面，人恒定区是IgG1。在更进一步方面，鼠恒定区选自由IgG1、IgG2A、IgG2B和IgG3组成的组。在更进一步方面，鼠恒定区为IgG2A。在更进一步具体方面，抗体具有降低的或最小的效应子功能。在更进一步具体方面，最小的效应子功能来自"无效应子的Fc突变"或无糖基化。在更进一步的情况下，无效应子Fc突变是恒定区中的N297A或D265A/N297A取代。

[0820] 在更进一步的情况下，提供了一种分离的抗PD-L1抗体，其包含重链和轻链可变区序列，其中：

[0821] (a)重链序列与重链序列具有至少85％的序列同一性：

[0822] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTK (SEQ ID NO:26),或

[0823] (b)轻链序列与轻链序列具有至少85%的序列同一性：

[0824] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG TKVEIKR (SEQ ID NO:4)。

[0825] 在一些情况下，提供了分离的抗PD-L1抗体，其包含重链和轻链可变区序列，其中轻链可变区序列与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性。在一些情况下，提供了分离的抗PD-L1抗体，其包含重链和轻链可变区序列，其中重链可变区序列与SEQ ID NO:26的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性。在一些情况下，提供了分离的抗PD-L1抗体，其包含重链和轻链可变区序列，其中轻链可变区序列与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性，并且重链可变区序列与SEQ ID NO:26的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性。在一些情况下，在重和/或轻链的N末端的1、2、3、4或5个氨基酸残基可以缺失、取代或修饰。

[0826] 在更进一步的情况下，提供分离的抗PD-L1抗体，其包含重链和轻链序列，其中：

[0827] (a)重链序列与重链序列具有至少85%的序列同一性：

[0828] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWV AWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA RRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID NO:32),并且/或

[0829] (b)轻链序列与轻链序列具有至少85%的序列同一性：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS
ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQG
[0830] TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:33)。

[0831] 在一些情况下,提供了分离的抗PD-L1抗体,其包含重链和轻链序列,其中轻链序列与SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性。在一些情况下,提供了分离的抗PD-L1抗体,其包含重链和轻链序列,其中重链序列与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性。在一些情况下,提供了分离的抗PD-L1抗体,其包含重链和轻链序列,其中轻链序列与SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性,并且重链序列与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性。

[0832] 在一些情况下,分离的抗PD-L1抗体是无糖基化的。抗体的糖基化通常是N-连接或O-连接的。N-连接是指碳水化合物部分连接至天冬酰胺残基的侧链。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸,其中X是脯氨酸以外的任何氨基酸,是将碳水化合物部分酶促连接至天冬酰胺侧链的识别序列。因此,多肽中这些三肽序列中任一个的存在产生潜在的糖基化位点。O-连接的糖基化是指糖N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖中的一种连接至羟基氨基酸,该羟基氨基酸最通常为丝氨酸或苏氨酸,但也可以使用5-羟脯氨酸或5-羟基赖氨酸。通过改变氨基酸序列以除去上述三肽序列之一(对于N-连接的糖基化位点),可以方便地从抗体上除去糖基化位点。可以通过将糖基化位点内的天冬酰胺、丝氨酸或苏氨酸残基取代为另一个氨基酸残基(例如,甘氨酸、丙氨酸或保守取代)来进行变异。

[0833] 在本文的任何情况下,分离的抗PD-L1抗体可以结合人PD-L1,例如UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9NZQ7.1中所示的人PD-L1,或其变体。

[0834] 明确预期在上面列举的任何实施例中使用的此类PD-L1拮抗剂抗体或本文所述的其他抗体(例如,用于检测PD-L1表达水平的抗PD-L1抗体)可能具有在下文第1节至第7节的小节F中所述的单独或组合的任何特征。

[0835] 2.示例性PD-1结合拮抗剂

[0836] 可使用本文所述或本领域已知的任何合适的PD-1结合拮抗剂。在一些情况下,PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1与其配体结合配偶体结合的分子。在具体方面,PD-1配体结合配偶体是PD-L1和/或PD-L2。在另一情况下,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1与其结合配体结合的分子。在具体方面,PD-L1结合配偶体是PD-1和/或B7-1。在另一情况下,PD-L2结合拮抗剂是抑制PD-L2与其配体结合配偶体结合的分子。在具体方面,PD-L2结合配体配偶体是PD-1。拮

抗剂可以是抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白或寡肽。

[0837] 在一些情况下,PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体),例如,如下文所述。在一些情况下,抗PD-1抗体选自由MDX-1106(纳武单抗)、MK-3475(派姆单抗)、MEDI-0680(AMP-514)、PDR001、,REGN2810和BGB-108所组成的组。MDX-1106也称为MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或纳武单抗,为WO2006/121168中所述的抗PD-1抗体。MK-3475也称为派姆单抗或Lambrolizumab,为WO 2009/114335中所述的抗PD-1抗体。在一些情况下,PD-1结合拮抗剂是免疫粘附素(例如,包含与恒定区(例如,免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在一些情况下,PD-1结合拮抗剂是AMP-224。AMP-224也称为B7-DCIg,为WO 2010/027827和WO 201I/066342中所述的PD-L2-Fc融合可溶性受体。

[0838] 在一些情况下,抗PD-1抗体是MDX-1106。"MDX-1106"的替代名称包括MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558和纳武单抗。在一些情况下,抗PD-1抗体是纳武单抗(CAS登记号:946414-94-4)。在更进一步的情况下,提供了分离的抗PD-1抗体,其包含重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区包含来自SEQ ID NO:1的重链可变区氨基酸序列,所述轻链可变区包含来自SEQ ID NO:2的轻链可变区氨基酸序列。在更进一步的情况下,提供分离的抗PD-1抗体,其包含重链和/或轻链序列,其中:

[0839] (a)重链序列与以下重链序列具有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWV
AVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA

[0840] TNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ
ID NO:1),和

[0841] (b)轻链序列与以下轻链序列具有至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的序列同一性:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDA
SNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT

[0842] KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:2)。

[0843] 明确预期在上面列举的任何实施例中使用的此类PD-1拮抗剂抗体或本文所述的其他抗体(例如,用于检测PD-1表达水平的抗PD-1抗体)可能具有在下文第1节至第7节的小节F中所述的单独或组合的任何特征。

[0844] 3.示例性PD-L2结合拮抗剂

[0845] 在一些情况下,PD-L1轴结合拮抗剂为PD-L2结合拮抗剂。可使用本文所述或本领域已知的任何合适的PD-L2结合拮抗剂。在一些情况下,PD-L2结合拮抗剂是抗PD-L2抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体)。在一些情况下,PD-L2结合拮抗剂是免疫粘附素。

[0846] 明确预期在上面列举的任何实施例中使用的此类PD-L2拮抗剂抗体或本文所述的其他抗体(例如,用于检测PD-L2表达水平的抗PD-L2抗体)可能具有在下文第1节至第7节的小节F中所述的单独或组合的任何特征。

[0847] B.示例性VEGF拮抗剂

[0848] VEGF拮抗剂包括能够与VEGF结合、降低VEGF表达水平或中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰VEGF生物活性的任何分子。示例性的人VEGF在UniProtKB/Swiss-Prot登录号P15692,基因ID(NCBI):7422下显示。

[0849] 可以使用任何合适的VEGF拮抗剂。在一些情况下,VEGF拮抗剂为抗VEGF抗体。在一些实施例中,抗VEGF抗体为贝伐单抗,也称为"rhuMab VEGF"或"AVASTIN®"。贝伐单抗为重组人源化抗VEGF单克隆抗体,其根据Presta等人(Cancer Res.57:4593-4599,1997)产生。贝伐单抗包含突变的人IgG1框架区和来自鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1的阻断人VEGF与其受体结合的抗原结合互补决定区。贝伐珠单抗的约93%的氨基酸序列,包括大部分框架区,来源于人IgG1,并且约7%的序列来源于鼠抗体A4.6.1。贝伐单抗具有约149,000道尔顿的分子量并且经糖基化。贝伐单抗及其他人源化抗VEGF抗体进一步描述于美国专利号6,884,879中,其全部公开内容通过引用明确并入本文。其他优选的抗体包括G6或B20系列抗体(例如,G6-31、B20-4.1),如PCT申请公开号WO 205/012359中所述。关于其他优选的抗体,参见美国专利号7,060,269、6,582,959、6,703,020、6,054,297;WO98/45332;WO 96/30046;WO94/10202;EP 0666868B1;美国专利申请公布号2006009360、20050186208、20030206899、20030190317、20030203409和20050112126;以及Popkov等人(Journal of Immunological Methods 288:149-164,2004)。其他优选抗体包括与人VEGF上的功能表位结合的抗体,该表位包含残基F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、191、K101、E103和C104,或者替代地,包含残基F17、Y21、Q22、Y25、D63、183和Q89。

[0850] 在其他情况下,VEGF拮抗剂为抗VEGFR2抗体或相关分子(例如,雷莫芦单抗(ramucirumab)、tanibirumab、阿柏西普(aflibercept));抗VEGFR1抗体或相关分子(例如,艾芦库单抗(icrucumab)、阿柏西普(VEGF Trap-Eye;EYLEA®)或ziv-阿柏西普(VEGF Trap;ZALTRAP®));双特异性VEGF抗体(例如MP-0250、伐努赛珠单(vanucizumab)(VEGF-ANG2)或US 2001/0236388中公开的双特异性抗体);双特异性抗体,其包括抗VEGF、抗VEGFR1和抗VEGFR2臂中的两者的组合;抗VEGFA抗体(例如,贝伐单抗、塞伐单抗(sevacizumab));抗VEGFB抗体;抗VEGFC抗体(例如,VGX-100);抗VEGFD抗体;或非肽小分子VEGF拮抗剂(例如,帕唑帕尼(pazopanib)、阿西替尼(axitinib)、凡德他尼(vandetanib)、瑞戈非尼(stivarga)、卡博替尼(cabozantinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、尼达尼布

(nintedanib)、奥兰替尼(orantinib)、泰拉替尼(telatinib)、多维替尼(dovitinig)、西地拉尼(cediranib)、莫特塞尼(motesanib)、磺胺替尼(sulfatinib)、阿帕替尼(apatinib)、福瑞替尼(foretinib)、法米替尼(famitinib)或替沃扎尼(tivozanib))。

[0851] 明确预期在上面列举的任何实施例中使用的此类VEGF拮抗剂抗体或本文所述的其他抗体(例如,用于检测VEGF表达水平的抗VEGF抗体)可能具有在下文第1节至第7节的小节F中所述的单独或组合的任何特征。

[0852] C.示例性IL8拮抗剂

[0853] IL8拮抗剂包括能够与IL8结合、降低IL8表达水平或中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL8生物活性的任何分子。示例性人IL8示出于UniProtKB/Swiss-Prot登录号P10145下。

[0854] 可以使用任何合适的IL8拮抗剂。在一些情况下,IL8拮抗剂为抗IL8抗体。示例性非限制性抗IL8抗体包括HuMax-IL8(也称为BMS-986253)。在其他情况下,IL8拮抗剂为小分子IL8抑制剂。示例性非限制性小分子IL8抑制剂包括瑞帕利辛(reparixin)(参见例如,Leitner等人Int.J.Immunopathol.Pharmacol.20(1):25-36,2007)。

[0855] D.示例性IL1B拮抗剂

[0856] IL1B拮抗剂包括能够与IL1B结合、降低IL1B表达水平或中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL1B生物活性的任何分子。示例性人IL1B示出于UniProtKB/Swiss-Prot登录号P01584下。

[0857] 可以使用任何合适的IL1B拮抗剂。在一些情况下,IL1B拮抗剂为抗IL1B抗体。示例性的非限制性抗IL1B抗体包括卡那单抗(canakinumab)、吉伏组单抗(gevokizumab)、LY2189102、XOMA 052和2H(参见例如,Goh等人MAbs 6(3):764-772,2014)。在其他情况下,IL1B拮抗剂为小分子IL1B抑制剂(例如,抑制IL1B释放的小分子,例如半胱天冬酶1抑制剂(例如,普拉纳卡生(pralnacasan;VX-740)和VX-765)。示例性IL1B拮抗剂描述于例如Dinarello等人Nat.Rev.Drug Discov.11(8):633-652,2012中。

[0858] E.示例性IL1R拮抗剂

[0859] IL1R拮抗剂包括能够与IL1R结合、降低IL1R表达水平或中和、阻断、抑制、消除、降低或干扰IL1R生物活性的任何分子。示例性人IL1R 1型示出于UniProtKB/Swiss-Prot登录号P14778下。示例性人IL1R 2型示出于UniProtKB/Swiss-Prot登录号P27930下。

[0860] 可以使用任何合适的IL1R拮抗剂。在一些情况下,IL1R拮抗剂为抗IL1R抗体。示例性非限制性抗IL1R抗体包括AMG108。在其他情况下,IL1R拮抗剂为重组IL-1RA蛋白质或其工程化版本,例如阿那白滞素(anakinra;KINERET®)。在其他情况下,IL1R拮抗剂为可溶性诱饵受体,例如利纳西普(rilonacept;ARCALYST®),它是一种二聚体融合蛋白,包括人IL1R(IL1R1)的细胞外部分的配体结合结构域以及与人IgG1的Fc区串联连接IL1受体辅助蛋白(IL-1RAcP)。在其他情况下,IL1B拮抗剂为小分子IL1B抑制剂。示例性IL1R拮抗剂描述于例如Dinarello等人Nat.Rev.Drug Discov.11(8):633-652,2012中。

[0861] F.抗体

[0862] 本文提供了抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体和抗IL1R抗体)。在更进一步的情况下,本文提供了编码本文所述的任何抗体的分离的核酸。在一些情况下,核酸进一步包含适用于表达编码本文所述的任何抗体的核酸的

载体。在更进一步具体方面，载体在适用于表达核酸的宿主细胞中。在更进一步具体方面，宿主细胞是真核细胞或原核细胞。在更进一步具体方面，真核细胞是哺乳动物细胞，例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。

[0863] 抗体或其抗原结合片段可以使用本领域已知的方法来制备；例如，通过包括以下步骤的方法制备：在适用于产生此类抗体或片段的条件下，培养适用于表达的形式的含有编码本文所述或本领域已知的抗体或抗原结合片段中任一者的核酸的宿主细胞，并且回收抗体或片段。

[0864] 明确预期在上面列举的任何情况下使用的此类抗体(例如，PD-L1轴结合拮抗剂抗体(例如，抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体和抗PD-L2抗体)、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体和抗IL1R抗体或本文所述的其他抗体可能具有下文第1至7部分所述的单独或组合的任何特征。

[0865] 1.抗体亲和力

[0866] 在某些情况下，本文所提供的抗体(例如，抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体和抗IL1R抗体)的解离常数(Kd)为≤1μ M、≤100 nM、≤10nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM(例如$10^{-8}$M或更低，例如$10^{-8}$M至$10^{-13}$M，例如$10^{-9}$M至$10^{-13}$M)。

[0867] 在一种情况下，通过放射性标记的抗原结合测定法(RIA)测量Kd。在一个实例中，采用目的抗体的Fab形式及其抗原进行RIA。例如，通过在一系列未标记的抗原滴定存在下用最小浓度($^{125}$I)标记的抗原平衡Fab，然后用抗Fab抗体包被的板捕获结合的抗原，来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(参见，例如，Chen等人，J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了确定用于测定的条件，用在50mM碳酸钠(pH 9.6)中5μg/ml捕获抗Fab抗体(Cappel Labs)包被MICROTITER® 微孔板(Thermo Scientific)过夜，随后在室温(大约23℃)下用磷酸盐缓冲溶液(PBS)中的2％(w/v)牛血清白蛋白阻断二至五小时。在非吸附板(Nunc#269620)中，将100pM或26pM[$^{125}$I]-抗原与目的Fab的连续稀释液(例如，遵循在Presta等人，Cancer Res.57:4593-4599(1997)中抗VEGF抗体(Fab-12)的评定)混合。然后将目的Fab孵育过夜；然而，孵育可以持续更长时间(例如，约65小时)以确保达到平衡。此后，将混合物转移至捕获板以在室温下孵育(例如，一小时)。随后移除溶液并且用在PBS中的0.1％聚山梨酯20(TWEEN-20®)洗涤该板八次。当板已干燥时，添加150μl/孔的闪烁体(MICROSCINT-20™；Packard)，并且在TOPCOUNT™ γ计数器(Packard)上对板计数十分钟。选择给出小于或等于20％最大结合的各Fab的浓度以用于竞争性结合测定中。

[0868] 根据另一种情况，使用BIACORE® 表面等离子体共振测定法测量Kd。例如，使用BIACORE®-2000 或BIACORE®-3000 (BIAcore，Inc.)在25℃下用固定的抗原CM5芯片以约10个响应单位(RU)进行测定。在一种情况下，根据供应商说明书，用N-乙基-N′-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐(EDC)及N--羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化羧甲基化的葡聚糖生物感测器芯片(CM5，BIACORE，Inc.)。将抗原用10mM乙酸钠，pH 4.8稀释至5μg/ml(约0.2μM)，之后以5μL/分钟的流速进行注射以获得大约10响应单位(RU)的偶联蛋白质。注射抗原之后，注射1M乙醇胺以阻断未反应的基团。关于动力学测量，在25℃，以大约25μL/min的流量，注射在含有0.05％聚山梨酯20(TWEEN 20™)表面活性剂(PBST)的PBS中的Fab的两

倍连续稀释液(0.78nM至500nM)。使用简单的一对一Langmuir结合模型(BIACORE® Evaluation Software 3.2版),通过同时拟合缔合与解离感测器图来计算缔合速率($k_{on}$)与解离速率($k_{off}$)。平衡解离常数(Kd)被计算为比率$k_{off}/k_{on}$。参见,例如,Chen等人,J.Mol.Biol.293:865-881(1999)。若通过上述表面等离子体共振测定得出缔合速率超过$10^6M^{-1}s^{-1}$,则可通过使用荧光淬灭技术测定缔合速率,即如在分光计诸如配备止流装置的分光光度计(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO™分光光度计(ThermoSpectronic)中用搅拌比色杯所测得的,在浓度渐增的抗原存在下,测量在25℃下PBS pH 7.2中的20nM抗抗原抗体(Fab形式)的荧光发射强度(激发=295nm;发射=340nm,16nm带通)的增加或减少。

[0869] 2.抗体片段

[0870] 在某些情况下,本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)为抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab′、Fab′-SH、$F(ab')_2$、Fv、和scFv片段,以及下文描述的其他片段。关于某些抗体片段的综述,参见Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)。关于scFv片段的综述,参见,例如,Pluckthün在The harmacology of Monoclonal Antibodies,vol.113,Rosenburg and Moore eds,(Springer-Verlag,New York),第269-315页(1994)中所述;还可参见WO 93/16185;以及美国专利号5,571,894和5,587,458。关于对包含补救受体结合表位残基并具有增加的体内半衰期的Fab片段和$F(ab')_2$片段的讨论,参见美国专利号5,869,046。

[0871] 双体抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价或双特异性的。参见,例如,EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003);以及Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。在Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)中也描述了三体抗体和四体抗体。

[0872] 单结构域抗体为包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变结构域的抗体片段。在某些情况下,单结构域抗体为人单结构域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;参见,例如,美国专利号6,248,516B1)。

[0873] 抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及由重组宿主细胞(例如,大肠杆菌或噬菌体)产生,如本文所述。

[0874] 3.嵌合和人源化抗体

[0875] 在某些情况下,本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)为嵌合片段。某些嵌合抗体描述于,例如,美国专利号4,816,567;和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984)中。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,源自小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物(诸如猴)的可变区)和人恒定区。在另一个实例中,嵌合抗体为其中类别或亚类已经与亲本抗体的类别或亚类改变的"类别转换"抗体。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0876] 在某些情况下,嵌合抗体是人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以减少对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR,例如CDR(或其部分)源自非人抗体,而FR(或其部分)源自人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实例中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基所来源于的抗体)的相应残基置换,例如以恢复或改善

抗体特异性或亲和力。

[0877] 人源化抗体及其制备方法在例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008)中综述,并且进一步描述于例如Riechmann等人,Nature 332:323-329(1988);Queen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:10029-10033(1989);美国专利号5,821,337、7,527,791、6,982,321和7,087,409;Kashmiri等人,Methods 36:25-34(2005)(描述了特异性决定区(SDR)移植);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述了"表面再塑");Dall'Acqua等人,Methods 36:43-60(2005)(描述了"FR改组");以及Osbourn等人,Methods 36:61-68(2005)和Klimka等人,Br.J.Cancer,83:252-260(2000)(描述了用于FR改组的"指导选择"方法)中。

[0878] 可用于人源化的人框架区包括但不限于:使用"最佳拟合"方法选择的框架区(参见,例如,Sims等人J.Immunol.151:2296(1993));来源于轻链或重链可变区的特定亚组的人抗体的共有序列的框架区(参见,例如,Carter等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);以及Presta等人J.Immunol.,151:2623(1993));人成熟(体细胞突变)框架区或人种系框架区(参见,例如,Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));以及来源于筛选FR文库的框架区(参见,例如,Baca等人,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)和Rosok等人,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[0879] 4.人抗体

[0880] 在某些情况下,本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)为人抗体。可以使用本领域已知的各种技术来产生人抗体。人抗体一般描述于van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74(2001)以及Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459(2008)中。

[0881] 可以通过以下方式来制备人抗体:将免疫原施用于转基因动物,所述转基因动物已被修饰以响应于抗原激发而产生具有人可变区的完整人抗体或完整抗体。此类动物通常含有全部或部分人免疫球蛋白基因座,所述全部或部分人免疫球蛋白基因座替代内源性免疫球蛋白基因座,或者在动物的染色体外存在或随机整合至动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,内源性免疫球蛋白基因座通常已被灭活。关于从转基因动物获得人抗体的方法的综述,参见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125(2005)。另参见,例如,描述XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584;描述HUMAB®技术的美国专利号5,770,429;描述K-M MOUSE®技术的美国专利号7,041,870,以及描述VELOCIMOUSE®技术的美国专利申请公开号US 2007/0061900。可以进一步修饰来自由此类动物产生的完整抗体的人可变区,例如通过与不同的人恒定区组合。

[0882] 人抗体也可以通过基于杂交瘤的方法制备。已经描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人杂交骨髓瘤细胞系。(参见例如Kozbor J.Immunol.,133:3001(1984);Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,第51-63页(Marcel Dekker,Inc.,New York,1987);以及Boerner等人,J.Immunol.,147:86(1991)。)经由人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体也如Li等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562(2006)所述。另外的方法包括例如在美国专利号7,189,826(描述了从杂交瘤细胞系产生单克隆人IgM抗体)和Ni,Xiandai Mianyixue,26(4):265-268(2006)(描述了人-人杂交瘤)中描述的那些方法。人类杂交瘤技术(Trioma技术)也描述于Vollmers和

Brandlein,Histology and Histopathology,20(3):927-937(2005)和Vollmers和Brandlein,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,27(3):185-91(2005)中。

[0883] 人抗体还可以通过分离选自人源噬菌体展示文库的Fv克隆可变结构域序列产生。然后可以将此类可变结构域序列与预期的人恒定结构域结合。从抗体文库中选择人抗体的技术描述如下。

[0884] 5.源自文库的抗体

[0885] 可以通过筛选组合文库中具有一种或多种所需活性的抗体来分离本发明的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)。例如,本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库以获得具有所需结合特征的抗体。此类方法在,例如,Hoogenboom等人,Methods in Molecular Biology 178:1-37(O′Brien等人,编,Human Press,Totowa,NJ,2001)中综述并且进一步描述于,例如,在McCafferty等人,Nature 348:552-554;Clackson等人,Nature 352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Marks和Bradbury,in Methods in Molecular Biology 248:161-175(Lo,ed.,Human Press,Totowa,NJ,2003);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34);12467-12472(2004);和Lee等人,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)中。

[0886] 在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的所有组成成分通过聚合酶链式反应(PCR)单独克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以从该噬菌体文库中筛选抗原结合噬菌体,如在Winter等人,Ann.Rev.Immunol.,12:433-455(1994)中所描述的。噬菌体通常将抗体片段展示为单链Fv(scFv)片段或Fab片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而无需构建杂交瘤。可选地,可以克隆所有天然组成成分(例如,来自人的所有天然组成成分)以提供针对广泛的非自身抗原和自身抗原的抗体的单一来源,而无需任何免疫,如Griffiths等人,EMBO J,12:725-734(1993)所描述的。最后,还可通过以下方式来制得天然文库:克隆来自干细胞的未重排的V基因区段;以及使用含有随机序列的PCR引物来编码高度可变的CDR3区域并完成体外重排,如由Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)所述。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括,例如:美国专利号5,750,373,和美国公开号2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936和2009/0002360。

[0887] 在本文中从人抗体文库分离出的抗体或抗体片段被认为是人抗体或人抗体片段。

[0888] 6.多特异性抗体

[0889] 在上述任一方面,本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)可以是多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些情况下,本文提供的抗体是多特异性抗体,例如双特异性抗体。双特异性抗体可以制备为全长抗体或抗体片段。

[0890] 制备多特异性抗体的技术包括但不限于,具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(参见,Milstein和Cuello,Nature 305:537(1983)、WO 93/08829和Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991))和"杵臼"工程化(参见,例如,美国专利号5,

731,168)。多特异性抗体也可以通过以下技术制造:工程化静电操纵效应以制造抗体Fc-异二聚体分子(参见,例如,WO 2009/089004A1);将两种或更多种抗体或片段交联(参见,例如,美国专利号4,676,980和Brennan等人,Science 229:81(1985));使用亮氨酸拉链来产生双特异性抗体(参见,例如,Kostelny等人,J.Immunol.148(5):1547-1553(1992));使用"双抗体"技术制造双特异性抗体片段(参见,例如,Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993));使用单链Fv(sFv)二聚体(参见,例如,Gruber等人,J.Immunol.152:5368(1994));以及按照例如Tutt等人J.Immunol.147:60(1991)的描述制备三特异性抗体。

[0891] 本文还包括具有三个或更多个功能性抗原结合位点的工程化抗体,包括"章鱼抗体"(参见,例如,US 2006/0025576A1)。

[0892] 本文的抗体或片段还包括"双重作用FAb"或"DAF",其包含与PD-L1以及另一种不同抗原结合的抗原结合位点。

[0893] 7.抗体变体

[0894] 在某些情况下,设想到本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)的氨基酸序列变体。例如,可能期望改善抗体的结合亲和力和/或其他生物特性。抗体的氨基酸序列变体可以通过向编码抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如抗体氨基酸序列内残基的缺失、和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和置换的任何组合以实现最终构建体,前提条件为最终构建体具有所需特征,例如,抗原结合。

[0895] I.取代、插入和缺失变体

[0896] 在某些情况下,提供了具有一或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代突变的目的位点包括HVR和FR。保守置换在表8中的"优选置换"标题下示出。更多实质性改变提供于表8的"示例性取代"标题下,并且在下文参考氨基酸侧链类别进行了进一步描述。可以将氨基酸置换引入目的抗体中,并对产物进行预期活性(例如,保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性,或改善的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体依赖性细胞毒性(CDC))筛选。

[0897] 表8.示例性和优选的氨基酸取代

[0898]

| 原始的残基 | 示例性取代 | 优选的取代 |
|---|---|---|
| Ala (A) | Val; Leu; Ile | Val |

[0899]

| 原始的残基 | 示例性取代 | 优选的取代 |
|---|---|---|
| Arg (R) | Lys; Gln; Asn | Lys |
| Asn (N) | Gln; His; Asp、Lys; Arg | Gln |
| Asp (D) | Glu; Asn | Glu |
| Cys (C) | Ser; Ala | Ser |
| Gln (Q) | Asn; Glu | Asn |
| Glu (E) | Asp; Gln | Asp |
| Gly (G) | Ala | Ala |
| His (H) | Asn; Gln; Lys; Arg | Arg |
| Ile (I) | Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸 | Leu |
| Leu (L) | 正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe | Ile |
| Lys (K) | Arg; Gln; Asn | Arg |
| Met (M) | Leu; Phe; Ile | Leu |
| Phe (F) | Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr | Tyr |
| Pro (P) | Ala | Ala |
| Ser (S) | Thr | Thr |
| Thr (T) | Val; Ser | Ser |
| Trp (W) | Tyr; Phe | Tyr |
| Tyr (Y) | Trp; Phe; Thr; Ser | Phe |
| Val (V) | Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸 | Leu |

[0900] 可根据共同的侧链特性将氨基酸分组：

[0901] (1)疏水性:正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

[0902] (2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

[0903] (3)酸性:Asp、Glu；

[0904] (4)碱性:His、Lys、Arg；

[0905] (5)影响链取向的残基:Gly,Pro；

[0906] (6)芳族:Trp、Tyr、Phe。

[0907] 非保守性取代将需要用这些类别中的一个的成员交换另一类别。

[0908] 一种类型的取代变体涉及取代亲本抗体(例如人源化或人抗体)的一个或多个高变区残基。通常,为进一步研究而选择的一种或多种所得变体相对于亲本抗体将在某些生物特性(例如,提高的亲和力和/或降低的免疫原性)上具有修饰(例如,改善)和/或将具有亲本抗体的基本上保留的某些生物特性。示例性置换变体为亲和力成熟抗体,例如,其可使用诸如本文所述的那些基于噬菌体展示的亲和力成熟技术方便地生成。简言之,将一个或多个HVR残基突变并且将变体抗体展示在噬菌体上并针对特定生物活性(例如结合亲和力)

进行筛选。

[0909] 例如,可改变(例如,取代)HVR,以改善抗体亲和力。此类改变可发生于HVR"热点"中,即由体细胞成熟过程中发生高频突变的密码子编码的残基(参见例如:Chowdhury,Methods Mol.Biol.207:179-196(2008))和/或与抗原接触的残基(检测所得变体VH或VL的结合亲和力)。通过构建并自二级文库重新选择而实现的亲和力成熟已描述于例如Hoogenboom等人,Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等人编,Human Press,Totowa,NJ,(2001))中。在亲和力成熟的一些实例中,通过多种方法(例如,易错PCR、链改组或寡核苷酸定向突变)中的任一者将多样性引入出于成熟目的而挑选的可变基因中。然后创建一个二级文库。然后筛选该文库以鉴定具有所需亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向方法,其中将若干HVR残基(例如,每次4-6个残基)随机化。参与抗原结合的HVR残基可例如使用丙氨酸扫描突变或建模来特异性地鉴定。特别是CDR-H3和CDR-L3经常成为目标。

[0910] 在某些实例中,置换、插入或缺失可出现在一个或多个HVR内,只要此类改变基本上不降低抗体结合抗原的能力。例如,可在HVR中进行基本上不降低结合亲和力的保守性改变(例如,如本文提供的保守性取代)。此类改变可以例如在HVR中的抗原接触残基之外。在以上提供的变体VH及VL序列的某些实例中,各HVR未改变,或含有不超过一个、两个或三个氨基酸置换。

[0911] 可用于鉴别可被靶向诱变的抗体残基或区域的方法称作"丙氨酸扫描诱变",如Cunningham和Wells(1989)Science,244:1081-1085所描述。在此方法中,鉴别残基或一组靶残基(例如,带电残基,诸如Arg、Asp、His、Lys和Glu)并用中性或带负电的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替换以确定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可在对初始取代展示功能敏感性的氨基酸位置引入其他取代。可替代地或另外地,利用抗原-抗体复合物的晶体结构鉴定抗体与抗原之间的接触点。可靶向或消除作为取代的候选的此类接触残基和相邻残基。可筛选变体以确定它们是否具备期望的特性。

[0912] 氨基酸序列插入包括长度范围为一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合,以及一个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括与增加抗体的血清半衰期的酶(例如,对于ADEPT)或多肽的抗体的N末端或C末端的融合。

[0913] II糖基化变体

[0914] 在某些情况下,可改变本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)以增加或降低抗体糖基化的程度。糖基化位点向本文提供的抗体的添加或缺失可通过改变氨基酸序列以产生或去除一个或多个糖基化位点而方便地实现。

[0915] 当抗体包含Fc区时,附接于其上的碳水化合物可以被改变。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含具有支链的双触角寡糖,所述双触角寡糖通常通过N-键结附接于Fc区的CH2结构域的Asn297。参见,例如,Wright等人TIBTECH 15:26-32(1997)。寡糖可包括各种碳水化合物,例如,甘露糖、N-乙酰基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及附接于双触角寡糖结构的"茎"中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实例中,可对本发明的抗体中的寡糖进行修饰,以产生具有某些改善特性的抗体变体。

[0916] 在一种情况下,提供了抗体变体,其具有缺乏附接(直接或间接)于Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如,此类抗体中岩藻糖的含量可以为1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖的量为通过计算相对于通过MALDI-TOF质谱测得的与Asn 297附接的所有糖结构(例如,复合、杂合和高甘露糖结构)的总和,糖链中在Asn297处的岩藻糖的平均量,确定,如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中约297位的天冬酰胺残基(Fc区残基的EU编号);然而,由于抗体中的微小序列变化,Asn297也可以位于297位上游或下游大约±3个氨基酸,即在294位和300位之间。此类岩藻糖基化变体可具有改善的ADCC功能。参见,例如,美国专利公开号US 2003/0157108和US 2004/0093621。有关"去岩藻糖化"或"岩藻糖缺陷型"抗体变体包括:US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等人,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的实例包括蛋白岩藻糖基化缺陷的Lec13 CHO细胞(Ripka等人,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请号US 2003/0157108 A1;和WO 2004/056312 A1,Adams等人,特别是实施例11),和敲除细胞系,诸如α-1,6-岩藻糖基转移酶基因,FUT8敲除CHO细胞(参见,例如,Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);和WO2003/085107)。

[0917] 抗体还提供有二等分的寡糖,例如,其中附接于抗体的Fc区的双触角寡糖被GlcNAc二等分。此类抗体变体可具有减少的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的实例描述于例如WO 2003/011878;美国专利号6,602,684;和US 2005/0123546中。还提供了在连接于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。这样的抗体变体可以具有改善的CDC功能。这样的抗体变体描述于例如WO 1997/30087;WO 1998/58964;和WO 1999/22764。

[0918] III.Fc区变体

[0919] 在某些情况下,可以将一个或多个氨基酸修饰引入本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体)中,从而产生Fc区变体。Fc区变体可包含人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),其在一个或多个氨基酸位置上包含氨基酸修饰(例如取代)。

[0920] 在某些情况下,本公开考虑了具有一些但不是全部效应子功能的抗体变体,这使其成为应用的期望候选物,其中体内的抗体的半衰期为重要的而某些效应子功能(诸如补体和ADCC)为不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定,以确认CDC和/或ADCC活性的降低/耗尽。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏FcγR结合(因此可能缺乏ADCC活性),但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达FcγRIII,而单核细胞表达FcγRI、FcγRII和FcγRIII。造血细胞上的FcR表达总结在Ravetch和Kinet,Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)的第464页的表3中。用于评定目的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利号5,500,362(参见,例如,Hellstrom,I.等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985);美国专利号5,821,337(参见

Bruggemann,M.等人,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))中。可选地,可以采用非放射性测定方法(参见,例如,用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA);以及CYTOTOX 96®非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI)。用于此类测定的有用效应物细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。可选地或另外地,目的分子的ADCC活性可以在体内评估,例如,在动物模型(诸如在Clynes等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)中所公开的)中评估。也可以进行C1q结合测定以确认抗体不能结合C1q,因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体激活,可以进行CDC测定(参见,例如,Gazzano-Santoro等人,J.Immunol.Methods 202:163(1996);Cragg等人,Blood.101:1045-1052(2003);和Cragg等人,Blood.103:2738-2743(2004))。FcRn结合和体内清除/半衰期测定也可以使用本领域已知的方法执行(参见例如Petkova等人,Int'l.Immunol.18(12):1759-1769(2006))。

[0921] 具有降低的效应子功能的抗体包括具有一个或多个Fc区残基238、265、269、270、297、327和329的取代的那些(美国专利号6,737,056和8,219,149)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265、269、270、297和327中的两个或更多个氨基酸位置处具有置换的Fc突变体,包括具有对残基265和297的丙氨酸置换的所谓"DANA"Fc突变体(美国专利号7,332,581和8,219,149)。

[0922] 描述了具有改善的或降低的与FcR的结合的某些抗体变体。(参见例如美国专利号6,737,056;WO 2004/056312,以及Shields.等人,J.Biol.Chem 9(2):6591-6604(2001))。

[0923] 在某些实例中,抗体变体包含具有一个或多个氨基酸置换的Fc区,其改善ADCC,例如,在Fc区的298、333和/或334位处的置换(残基的EU编号)。

[0924] 在一些情况下,例如,如美国专利号6,194,551、WO 99/51642和Idusogie等人J.Immunol.164:4178-4184(2000)中所述,在Fc区中进行改变,导致改变(即,改善或减少)的C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0925] 具有延长的半衰期和改善的新生儿Fc受体(FcRn)结合、负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等人,J.Immunol.117:587(1976);以及Kim等人,J.Immunol.24:249(1994))的抗体描述于US2005/0014934A1(Hinton等人)中。那些抗体包含这样的Fc区,所述Fc区中具有改善Fc区与FcRn的结合的一个或多个取代。此类Fc变体包括在以下Fc区残基中的一处或多处具有取代的Fc变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如对Fc区残基434的取代(美国专利号7,371,826)。

[0926] 关于Fc区变体的其他实例还参见Duncan&Winter,Nature 322:738-40(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;和WO 94/29351。

[0927] IV.经半胱氨酸工程改造的抗体变体

[0928] 在某些实例中,可期望产生半胱氨酸工程化的抗体,例如,"thioMAb",其中抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基置换。在具体实例中,置换的残基存在于抗体的可接近位点处。如本文进一步描述的,通过用半胱氨酸取代那些残基,从而将反应性硫醇基团定位于抗体的可接近位点,并且可用于将抗体与其他部分(诸如药物部分或连接基-药物部分)缀合,以产生免疫缀合物。在某些实例中,可用半胱氨酸置换下列残基中的任何一个或多个:

轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);以及重链Fc区的S400(EU编号)。可如例如美国专利号7,521,541中所述生成半胱氨酸工程化的抗体。

[0929] V.抗体衍生物

[0930] 在某些实例中,可进一步修饰本文提供的抗体以使其含有本领域已知且易于获得的附加的非蛋白质性部分。适合于抗体衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性示例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)和葡聚糖或聚(正乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇以及它们的混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制造中可具有优势。聚合物可具有任何分子量,并且可以具有支链或不具有支链。附接于抗体的聚合物的数目可变化,并且如果附接了多于一个聚合物,那么它们可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素测定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能、抗体衍生物是否将用于限定条件下的疗法等。

[0931] 在另一个实例中,提供了抗体和可通过暴露于辐射而选择性地加热的非蛋白质性部分的缀合物。在一个实例中,非蛋白质性部分为碳纳米管(Kam等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任何波长,并且包括但不限于对普通细胞没有伤害、但是将非蛋白质性部分加热至抗体-非蛋白质性部分近端的细胞被杀死的温度的波长。

[0932] VI.免疫缀合物

[0933] 本发明还提供免疫缀合物,其包含与一种或多种细胞毒性剂缀合的本文提供的抗体(例如,抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体、抗VEGF抗体、抗IL8抗体、抗IL1B抗体或抗IL1R抗体),所述一种或多种细胞毒性剂为诸如化学治疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例如细菌、真菌、植物或动物来源的蛋白质毒素、酶活性毒素或其片段)或放射性同位素。

[0934] 在一种情况下,免疫缀合物为抗体-药物缀合物(ADC),其中抗体缀合至一种或多种药物,包括但不限于美登木素类(参见美国专利号5,208,020、5,416,064和欧洲专利EP 0 425 235 B1);奥瑞他汀(auristatin),诸如单甲基奥瑞他汀药物部分DE和DF(MMAE和MMAF)(参见美国专利号5,635,483和5,780,588以及7,498,298);多拉司他汀;卡奇霉素或其衍生物(参见美国专利号5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001和5,877,296;Hinman等人,Cancer Res.53:3336-3342(1993);和Lode等人,Cancer Res.58:2925-2928(1998));蒽环类药物,诸如柔红霉素或多柔比星(参见Kratz等人,Current Med.Chem.13:477-523(2006);Jeffrey等人,Bioorganic&Med.Chem.Letters 16:358-362(2006);Torgov等人,Bioconj.Chem.16:717-721(2005);Nagy等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834(2000);Dubowchik等人,Bioorg.&Med.Chem.Letters 12:1529-1532(2002);King等人,J.Med.Chem.45:4336-4343(2002);以及美国专利号6,630,579);甲氨蝶呤;长春地碱;紫杉烷,诸如多西他赛、紫杉醇、拉罗他赛、替塞他赛和奥他他赛;单端孢菌素和CC1065。

[0935] 在另一种情况下,免疫缀合物包含与酶活性毒素或其片段缀合的本文所述的抗体,所述酶活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A

链(来自铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白A链、蒴莲根毒素A链、α-帚曲霉素、油桐(Aleurites fordii)蛋白、石竹黄素蛋白、美洲商陆抗病毒(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜(Momordica charantia)抑制剂、麻疯树毒蛋白(curcin)、巴豆毒蛋白(crotin)、肥皂草(Saponaria officinalis)抑制剂、多花白树毒蛋白(gelonin)、米托菌素(mitogellin)、局限曲菌素(restrictocin)、酚霉素(phenomycin)、依诺霉素(enomycin)和单端孢霉烯(tricothecene)。

[0936] 在另一个实例中,免疫缀合物包括与放射性原子缀合以形成放射性缀合物的本文所述的抗体。多种放射性同位素可用于制备放射性缀合物。实例包括$At^{211}$、$I^{131}$、$I^{125}$、$Y^{90}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$、$Sm^{153}$、$Bi^{212}$、$p^{32}$、$Pb^{212}$和Lu的放射性同位素。当放射性缀合物用于检测时,它可能包含用于闪烁显像研究的放射性原子,例如,tc99m或1123,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,mri)的自旋标记物,诸如碘-123、碘-131、铟-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。可以使用多种双功能蛋白偶联剂,诸如N-琥珀酰亚氨基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(SMCC)、亚氨基硫杂环戊烷(IT)、亚氨基酯的双官能衍生物(诸如己二酸二甲酯盐酸盐)、活性酯(诸如辛二酸二琥珀酰亚胺基酯)、醛(诸如戊二醛)、双叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双-(对重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)制备抗体和细胞毒剂的缀合物。例如,可以如Vitetta等人,Science 238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14标记的1-异硫氰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)为一种示例性螯合剂,用于将放射性核苷酸缀合至抗体。参见WO94/11026。连接基可以为促进细胞中细胞毒性药物释放的"可切割连接基"。例如,可以使用对酸不稳定的连接基、肽酶敏感的连接基、对光不稳定的连接基、二甲基连接基或含二硫键的连接基(Chari等人,Cancer Res.52:127-131(1992);美国专利号5,208,020)。

[0937] 本文的免疫缀合物或ADC明确考虑但不限于用交联剂制备的此类缀合物,包括但不限于市售的(例如,来自Pierce Biotechnology,Inc.,Rockford,IL.,U.S.A)BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC、磺基-SMPB和SVSB(琥珀酰亚氨基-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯)。

[0938] D.药物制剂

[0939] 本文提供的一种或多种治疗剂(例如,PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体(例如,阿特珠单抗)或抗PD-1抗体)、VEGF拮抗剂、IL8拮抗剂、IL1B拮抗剂、IL1R拮抗剂或任何其他抗癌治疗剂)的治疗制剂通过将具有所需纯度的一种或多种治疗剂与任选的药用载体、赋形剂或稳定剂混合以制成冻干制剂或水溶液的形式用于储存。有关制剂的一般信息,参见,例如,Gilman等人(编)The Pharmacological Bases of Therapeutics,第8版,Pergamon Press,1990;A.Gennaro(编),Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Co.,Pennsylvania,1990;Avis等(编)Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications Dekker,New York,1993;Lieberman等人(编)Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets Dekker,New York,1990;Lieberman等人(编),Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems Dekker,New York,1990;和Walters(编)

Dermatological and Transdermal Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences),Vol 119,Marcel Dekker,2002。

[0940] 可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受体无毒,包括缓冲液,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,锌蛋白络合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[0941] 本文的制剂还可含有多于一种以上的活性化合物,优选为具有不会彼此不利地影响的互补活性的那些活性化合物。此类药物的类型和有效量取决于例如制剂中存在的拮抗剂的量和类型以及受试者的临床参数。

[0942] 活性成分可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,被包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)中或粗滴乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编(1980)。

[0943] 可以制备缓释制备物。持续释放制剂的合适实例包括含有拮抗剂的固体疏水聚合物的半透性基质,该基质为成型制品的形式,例如,膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)或聚乙烯醇)、聚丙交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和γ-L-谷氨酸的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0944] 待用于体内施用的制剂必须为无菌的。这通过无菌过滤膜过滤很容易实现。

[0945] 应当理解,任何上述制品可以包括本文所述的免疫缀合物来代替PD-L1轴结合拮抗剂,或除了包括PD-L1轴结合拮抗剂之外还包括本文所述的免疫缀合物。

[0946] V.试剂盒和制品

[0947] 本文提供了试剂盒,其包含用于确定在来自患有疾病或病症(例如癌症,包括UC和RCC)的个体的样品中是否存在生物标志物(例如,本文所述的生物标志物,例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因,例如IL8)的一种或多种试剂。在一些情况下,当用PD-L1轴结合拮抗剂治疗患有疾病的个体时,样品中不存在生物标志物或生物标志物的表达水平相对于参考水平有所降低表明产生功效的可能性较高。在一些情况下,当用PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法治疗个体时,样品中存在生物标志物或生物标志物的表达水平相对于参考水平有所升高表明产生功效的可能性较低。任选地,该试剂盒可进一步包括用于使用该试剂盒选择药物(例如,PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如,抗PD-1抗体)或不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法))治疗疾病或疾患(例如癌症(例如膀胱癌(例如UC)或肾癌症(例如,RCC)))的说明书。

[0948] 本文还提供了制品，其包括包装在一起的药用载体中的PD-L1轴结合拮抗剂以及指明该PD-L1轴结合拮抗剂用于基于生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达来治疗患有疾病或疾患(例如，癌症)的患者的药品说明书。本文还提供了制品，其包括包装在一起的药用载体中的不同于PD-L1轴结合拮抗剂或除该PD-L1轴结合拮抗剂以外的抗癌疗法以及指明所述不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法用于基于生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达来治疗患有疾病或疾患(例如，癌症)的患者的药品说明书。治疗方法包括本文公开的任何治疗方法。本公开还涉及制造制品的方法，该方法包括将包含PD-L1轴结合拮抗剂或不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法的药物组合物以及指明该药物组合物用于基于生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达来治疗患有疾病或疾患的患者的药品说明书组合在包装中。

[0949] 试剂盒或制品可以包括例如容器和在所述容器上或与所述容器相关的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器等。容器可以由多种材料形成诸如玻璃或塑料。容器容纳或含有包含该癌症药物作为活性剂的组合物，并且可具有无菌进入口(例如，该容器可以是静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。

[0950] 试剂盒或制品可以进一步包括第二容器，该第二容器包括药用稀释缓冲液，诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和/或葡萄糖溶液。制品可以进一步包括从商业和用户角度所需的其他物质，包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0951] 本发明的试剂盒或制品还包括信息，例如以药品说明书的形式，其指明该组合物用于基于本文的一种或多种生物标志物(例如，本文所述的生物标志物，例如表1至7中任一者所示的一种或多种基因，例如IL8)的表达水平来治疗癌症。插页或标签可以采用任何形式诸如纸，或在电子介质诸如磁记录介质(例如软盘)、CD-ROM、通用串行总线(USB)闪存驱动器等上。标签或插页还可以包括试剂盒或制品中有关药物组合物和剂型的其他信息。

[0952] 在另一方面，本文提供了一种用于鉴别可能受益于用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定IL8的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所提供的任何一种方法鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的说明书。

[0953] 在另一方面，本文提供了一种用于鉴别可能受益于用不同于包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定IL8的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所提供的任何一种方法鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体，从而将个体鉴别为可能受益于用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的个体的说明书。

[0954] 在另一个实例中，本文提供了一种用于鉴别可能受益于用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定表2至4中任一者所示的一种或多种基因的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所提供的任何一种方法鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的说明书。

[0955] 在又一个实例中，本文提供了一种用于鉴别可能受益于用不同于包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定表2至4中任一者所示的一种或多种基因的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所提供的任何一种方法鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体，从而将个体鉴别为可能受益于用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的个体的说明书。

[0956] 在又一个实例中，本文提供了一种用于鉴别可能受益于用包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))的抗癌疗法治疗的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定表5至7中任一者所示的一种或多种基因的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所提供的任何一种方法鉴别可能对用包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体的说明书。

[0957] 在另一个实例中，本文提供了一种用于鉴别可能受益于用不同于包含PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)用于确定表5至7中任一者所示的一种或多种基因的表达水平的试剂；以及，任选地，(b)用于使用所述试剂按照本文所提供的任何一种方法鉴别不太可能对用包含PD-L1结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法治疗产生应答的患有癌症的个体，从而将个体鉴别为可能受益于用不同于PD-L1结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法治疗的个体的说明书。

[0958] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如，抗PD-1抗体))；以及，任选地，(b)用于向已按照本文所提供的任何一种方法被鉴别为可能对包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用PD-L1轴结合拮抗剂的说明书。

[0959] 在另一方面，本文提供了一种用于治疗患有癌症(例如，膀胱癌(例如，UC)或肾癌(例如，RCC))的个体的试剂盒，该试剂盒包括：(a)不同于PD-L1轴结合拮抗剂(例如，PD-L1结合拮抗剂(例如，抗PD-L1抗体，诸如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂))或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法；以及，任选地，(b)用于向已按照本文所提供的任何一种方法被鉴别为不太可能对包含PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的抗癌疗法产生应答的患有癌症的个体施用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌

疗法的说明书。

[0960] 实例

[0961] 提供以下实施例以说明本发明,但不限制受权利要求书保护的本发明。

[0962] 实例1:全身性和肿瘤相关性IL8与PD-L1检查点抑制缺乏临床益处相关

[0963] 白介素8(IL8),也称为CXCL8,是一种促炎性多功能半胱氨酸-X-半胱氨酸(CXC)趋化因子,其用作嗜中性粒细胞和髓样白细胞的化学引诱物因子并且诱导嗜中性粒细胞脱粒。IL8与检查点抑制(例如,用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗)的临床结果的关联尚未在随机研究中得到全面评估。此外,IL8的来源和影响对免疫检查点抑制剂的抗性的基础生物学机制仍然未知。本研究分析了来自多项代表1581例转移性尿路上皮癌(mUC)和转移性肾细胞癌(mRCC)患者的随机试验的接受阿特珠单抗(抗PD-L1单克隆抗体(mAb))治疗的患者的IL8表达,包括血浆中的循环IL8蛋白质以及外周血单核细胞(PBMC)和肿瘤中的IL8基因表达。

[0964] A.结果

[0965] 在评估PD-L1阻断单克隆抗体阿特珠单抗在mUC和mRCC中的临床活性的大型临床研究中考察了血浆、PBMC和瘤内IL8表达与临床结果的关联(图1)。IMvigor210(NCT02108652)是一项针对mUC的单组II期研究,包括两个队列:队列2入组患有局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者(n=254),其疾病在在先的基于铂的化疗之后已经发生进展,而队列1(n=91)则入组在转移情形下未接受过治疗并且被认为不符合使用顺铂的条件的患者。IMvigor211是一项随机3期mUC试验(NCT02302807)(n=1068),其中用化疗(紫杉烷或长春氟宁)或阿特珠单抗治疗在先接受过铂治疗的患者。IMmotion150(NCT01984242)是一项随机II期试验,研究了在未治疗过mRCC的患者(n=248)中阿特珠单抗联合或不联合贝伐单抗(抗VEGF mAb)相比于抗血管生成护理标准酪氨酸激酶抑制剂(TKI)舒尼替尼的临床活性。高血浆IL8水平和低血浆IL8水平组之间的生物标志物可评估患者的人口统计学和基线特征如图2和3所示。对与临床结果的关联进行了多变量分析,并且在mUC中根据东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态、肝转移的存在和肿瘤负荷(最长直径总和,SLD)进行了调整;并且在mRCC数据集中根据纪念斯隆·凯特琳癌症风险(MSKCC)预后风险评分、既往肾切除术和SLD进行了调整。

[0966] 在IMvigor 210队列2中,高基线血浆IL8(中值截止值)与较差的总存活期(OS)(风险比(HR)=1.90,95%CI:1.31,2.74,P<0.0001)和客观缓解率(ORR)显著相关(图4A和4B)。在多变量分析(MVA)中,高血浆IL8仍与较差的OS显著相关,表明血浆IL8与较差的OS的关联与临床预后因素无关。与队列2类似,在IMvigor 210队列1中的mUC患者中也观察到高血浆IL8与较差的OS和ORR相关(图5A和5B)。

[0967] 血浆IL8与嗜中性粒细胞/淋巴样细胞比率(NLR)具有中度相关性(图6A和6B)。血浆IL8与存在高肿瘤免疫水平的标志物诸如肿瘤T效应子($T_{eff}$)基因表达($T_{eff}$特征包括CD8A、GZMA、GZMB和PRF1)或肿瘤突变负荷无关(图7A和7B)。但出乎意料的是,高血浆IL8对检查点抑制剂(CPI)的治疗结果具有负面影响。与低血浆IL8的患者相比,血浆IL8升高的患者具有较差的OS,尽管其肿瘤具有与对CPI的应答广泛相关的高$T_{eff}$特征(图4C)(HR:1.71;95%CI:1.12,3.26,P=0.017)。

[0968] 为确认上述发现的稳定性,随后评估了IMvigor211中的血浆IL8。MVA显示,阿特珠

单抗和化疗组中高血浆IL8的患者均具有明显较差的OS(图4D),表明高血浆IL8在mUC中具有预后作用。但是,在低血浆IL8的患者中,与化疗相比,阿特珠单抗改善了OS(HR:0.76,95%CI:0.61,0.84,P=0.01)(图4D)。在IMmotion150研究中,在用阿特珠单抗治疗的患者中,高血浆IL8水平与OS降低相关联(HR:2.55,95%CI:1.18,5.5,P=0.017),并且在接受阿特珠单抗+贝伐单抗(HR:1.25,95%CI:0.61,2.60,P=0.535)和舒尼替尼治疗(HR:1.48,95%CI:0.69,3.20,P=0.314)的患者中表现出OS较差的趋势(图4E)。

[0969] 然后,在IMvigor210和IMvigor211试验中评估了治疗中(用阿特珠单抗或化疗治疗后6周)血浆IL8的水平相比于基线的变化。治疗中血浆IL8的降低与显著改善的OS(HR:0.48;95%CI:0.31,0.76,P<0.01)和ORR相关联,在IMvigor210的队列2(图8A和图9A至9E)和队列1(图9A至9E)中均如此。在IMvigor211试验中,在用阿特珠单抗治疗的患者中观察到类似的趋势(HR:0.49,95%CI:0.36;0.66,P<0.001),但在化疗组中则非如此,表明治疗中血浆IL8的降低预示阿特珠单抗具有更好的临床结果(图8B)。

[0970] 评估了循环外周血单核细胞(PBMC)特定亚群上的IL8表达与功效是否相关。对来自IMvigor210研究的五例应答者和五例无应答者的PBMC进行了单细胞RNA测序(scRNA-seq)(图10A和11A-11F)。利用统一流形逼近与投影(UMAP)通过谱系特异性标记基因鉴别髓样细胞和淋巴细胞(图10B)。与淋巴样簇相比,单核细胞类簇(簇0、1、3、4和13)和巨核细胞(MK)簇(簇14)中的IL8表达水平高,在簇1中的表达水平最高(图10C)。高IL8与低IL8髓样细胞之间的差异基因表达分析揭示髓样炎症基因在高IL8细胞中富集(图10D和12)。同时,与低IL8细胞相比,在高IL8细胞中存在与抗原呈递机制相关联的基因诸如人白细胞抗原(HLA)基因和干扰素γ(IFNg)诱导的基因的下调(图10D、12、13A和13B)。

[0971] 与应答者相比,无应答者中产生IL8的髓样细胞的比例以及髓样细胞上IL8的相对表达更高(图10E和10F)。将针对PBMC中IL8基因表达的分析扩展至IMvigor210和IMmotion150中的整个患者队列。实际上,在IMvigor210中的mUC患者中,利用NanoString平台进行的基因表达分析证实,在PBMC中的高IL8基因表达与较差的OS显著相关(HR:1.36,95%CI:1.07,1.73,P=0.013)(图10G)。类似地,在阿特珠单抗单一疗法组中,mRCC患者中的高PBMC IL8基因表达也与较差的PFS相关联(HR 2.52;95%CI,1.29,4.90,p=0.007),但在阿特珠单抗+贝伐单抗或舒尼替尼组中则非如此。(图10H)。在膀胱癌(例如,局部晚期或转移性尿路上皮癌)中,在高IL8 PBMC中上调的基因如表4所示。在膀胱癌(例如,局部晚期或转移性尿路上皮癌)中,在高IL8 PBMC中下调的基因如表7所示。表4或表7所示的一种或多种基因的表达水平可用作IL8表达的代表。

[0972] 髓样细胞可在肿瘤微环境(TME)内获得不同的表型。因此,从4例RCC患者获取新鲜的肿瘤和外周血,并且通过瘤内和匹配的PBMC的scRNA-seq评估了基因表达谱。UMAP可视化显示,淋巴样细胞和髓样细胞分别聚集成13个亚群(图14A、15、16A和16B)。相对于血液,肿瘤在髓样细胞中富集,在B细胞和T细胞亚群中同时减少(图14B)。与mUC PBMC中的观察结果类似,IL8表达对髓样细胞具有特异性,并且与外周血髓样细胞相比,IL8在肿瘤浸润髓样细胞中的表达更高,尤其是在簇7肿瘤特异性髓样细胞亚群中(图14B和17)。高IL8与低IL8肿瘤内髓样细胞的差异基因表达分析显示,在高IL8细胞中,炎症基因(例如,IL1B、PTGS2、IL1RN和NLRP3)及其他基因的表达较高,参与抗原加工和呈递的基因(例如,HLA-DR5、HLA-DRB6、HLA-C和B2M)的表达降低(图14C和18)。在来自RCC患者的血液中,高IL8与低IL8髓样

细胞群的scRNA-seq分析也显示出类似的趋势(图14D和19),与从mUC患者中的PBMC分析得到的观察结果一致。在肾癌(例如,RCC)中,在高IL8肿瘤中上调的基因如表3所示。在肾癌(例如,RCC)中,在高IL8肿瘤中下调的基因如表6所示。表3或表6所示的一种或多种基因的表达水平可用作IL8表达的代表。

[0973] 进一步考察了mUC(IMvigor 210)和mRCC(IMmotion 150)肿瘤中的IL8基因表达,并且通过组织学评估发现升高的IL8基因表达与较高的嗜中性粒细胞存在相关(图20)。肿瘤中高IL8基因表达与用阿特珠单抗治疗的mRCC患者中的较差的PFS相关联(HR:2.73,95%CI:1.49,5.0,p=0.0001,图14E)并且与mUC患者中的较差的OS相关联(HR:1.34,95%CI:1.03,1.74,P=0.026,图14F)。还评估了IL8表达对$T_{eff}$高亚群中的临床结果的影响,并且发现高肿瘤IL8表达仍与用阿特珠单抗治疗的mRCC患者中的这些免疫浸润肿瘤中的较差的PFS相关联(HR:4.33,95%CI:1.75,10.7,P=0.001,图14G)并且与mUC患者中的较差的OS相关联(HR:1.67,95%CI:1.12,2.49,P=0.011)(图14H),但在用阿特珠单抗+贝伐单抗或舒尼替尼治疗的mRCC患者中则非如此(图14G)。

[0974] 总之,我们的数据表明,外周和瘤内IL8以及相关的髓样炎症可能赋予对检查点阻断的抗性。此外,IL8的表达可用作对CPI疗法(包括包含PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)的治疗应答的预测性生物标志物。特别地,具有低IL8表达的个体可能对用包括PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法治疗产生应答,而具有高IL8表达的患者可能受益于用不同于PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法或在PD-L1轴结合拮抗剂以外还有的抗癌疗法(例如,包括PD-L1轴结合拮抗剂和一种或多种另外抗癌治疗剂的联合疗法)治疗。

[0975] B.材料和方法

[0976] 1.临床样品采集

[0977] 用于该分析的样品采集自IMvigor210(在转移性尿路上皮癌患者中考察阿特珠单抗的单组2期研究(NCT02951767,NCT02108652))以及3期mUC试验IMvigor211(NCT02302807)(其中患者接受化疗(紫杉烷或长春氟宁)或阿特珠单抗作为二线或二线以上的治疗。在进入研究之前2年,从所有患者采集肿瘤组织。利用RECIST v1.1评估对疗法的应答。

[0978] 2.mRCC样品采集

[0979] 在我们的研究中,在scRNA分析中总共包括来自5例确诊为透明细胞肾癌(ccRCC)的患者的十四份样品、五份肿瘤和四份匹配的邻近正常组织和全血。在择期根治性切除时采集新鲜的残余肿瘤和邻近正常组织。

[0980] 3.肿瘤组织解离和单细胞RNA测序

[0981] 采集来自患有RCC并且未接受过治疗的患者的手术切除物(Discovery Life Sciences、iSpecimen Inc、Avaden BioSciences和TriMetis Life Sciences),并且连夜运送至我们机构。在单细胞RNA分析中总共包括来自四例确诊为透明细胞肾癌(ccRCC)的患者的八份新鲜样品(四份肿瘤和四份匹配全血)。到达后,将样品用PBS冲洗,直至肉眼看不到任何血迹为止。随后,在轻轻振摇的条件下,在37℃用胶原酶D(0.5mg/ml)和DNA酶(0.1mg/ml)的组合将样品消化15min。随后,将样品置于gentleMACS™解离器(Miltenyi Biotec)中,然后在37℃额外孵育10min。在24小时内,使用人类肿瘤分离试剂盒和gentleMACS™方案将组织处理成单细胞悬液。在组织经过酶解后,将细胞用抗CD45(Biolegend,San Diego,CA)

染色,并且在配备有四个激光器(405nm,488nm,561nm,638nm)的Becton Dickinson FACSARIA™细胞分选仪上通过荧光活化细胞分选(FACS®)对CD45+细胞进行纯化。每个分选阶段使用一个70μm喷嘴,该喷嘴在70psi和90kHz下运行。基于钙黄绿素蓝AM+和碘化丙啶-(Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA),吸出FACS®门以仅包括单个活细胞。

[0982] 将从RCC血液和肿瘤中分离出的活CD45+细胞加载到10X CHROMIUM™单细胞捕获芯片的孔中,目标细胞回收率为2000至4000个细胞。在CHROMIUM™ Single Cell Controller上创建乳液中的单细胞凝胶珠(GEM),并且并根据制造商的方案(10X Genomics)使用CHROMIUM™单细胞5′文库和凝胶珠试剂盒制备scRNA-seq文库。将测序文库以1.3pM加载到ILLUMINA®NextSeq500和高输出150循环试剂盒(Illumina)上,使用以下读段长度进行双末端测序:26bp Read1、8bp i7 Index、0bp i5 Index和98bp Read2。

[0983] 4.预富集和*FACS*®分选

[0984] 在组织经过酶解后,使用磁珠分离法对单细胞悬液进行一轮活细胞或CD45+富集,然后使用抗CD45和抗CD3混合物进行抗体染色以鉴定T细胞,使用抗EPCAM排除上皮细胞,并且使用抗CD56、抗CD14、抗CD16、抗CD11b和抗CD19从分选门中排除非T细胞。在配备4个激光器(405nm,488nm,561nm,638nm)的Becton Dickinson FACSAria™细胞分选仪上通过荧光活化细胞分选(FACS®)对细胞进行纯化。每个分选阶段使用一个70μm喷嘴,该喷嘴在70psi和90kHz下运行。基于钙黄绿素蓝AM+和碘化丙啶-(Thermo Fisher Scientific),吸出FACS®门以仅包括单个活细胞。吸出更多门以获得CD3+CD45+EpCAM-或CD45+EpCAM-细胞。

[0985] 5.单细胞悬液的制备-使用10x Genomics CHROMIUM™平台构建CHROMIUM™单细胞5′RNA-seq测序文库

[0986] 将细胞浮液加载到CHROMIUM™Single Cell Controller仪器(10x Genomics)上以生成乳液中的单细胞凝胶珠(GEM)。使用Chromium单细胞5′文库和凝胶珠试剂盒(部件号(P/N)1000006和P/N 220112,10x Genomics)制备单细胞RNA-Seq文库。GEM-RT在具有96深孔反应模块(Bio-Rad;P/N 1851197)的C1000 TOUCH™热循环仪中进行:在53℃保持45min,在85℃保持5min;保持在4℃,并且储存于-20℃。将GEM干冰上运送至10x Genomics,然后破碎并且用DYNABEADS®MyOne™硅烷微珠(Thermo Fisher Scientific;P/N 2000048)净化单链cDNA。使用具有96深孔反应模块的C1000 TOUCH™热循环仪扩增带有条码标记的全长cDNA:在98℃保持45s;循环133次:在98℃保持20s,在67℃保持30s,并且在72℃保持1min;在72℃保持1min;保持在4℃。用SPRIselect®试剂盒(0.63SPRI;Beckman Coulter;P/N B23318)净化扩增的cDNA产物。

[0987] 使用CHROMIUM™单细胞30/50文库构建试剂盒(P/N 1000020)中的试剂构建5′基因表达。对于5′基因表达文库的构建,遵循以下步骤:(1)片段化、端修复和A加尾;(2)使用SPRIselect®试剂进行后片段化、端修复和A加尾清除;(3)接头连接;(4)使用SPRIselect®试剂进行连接后清除;(5)使用SPRIselect®试剂进行样品索引(sample index)PCR双侧清除;(5)后文库构建质量控制(QC)。

[0988] 对于富集的文库构建,遵循以下步骤:(1)片段化、端修复和A加尾;(2)接头连接;

(3)使用SPRIselect®试剂进行连接后清除;(4)样品索引PCR和清除。条码测序文库通过定量PCR(用于ILLUMINA®平台的KAPA Biosystems文库定量试剂盒,P/N KK4824)进行定量。

[0989] 6.软件Cell Ranger 2.2.0

[0990] 利用Cell Ranger单细胞软件套装v.2.2.1进行样品解复用、比对、筛选和通用分子标识符(UMI)计数。汇总各相应亚群的数据,以直接比较单细胞转录组。从4对肿瘤样品中总共捕获了52,671个单细胞,每个通道回收的细胞数量在3695至9809的范围内。每个细胞的平均读数从91,346到33,789不等,每个细胞的中值UMI为1408至4187。如果具有表达的基因的细胞数量少于200,则弃去低质量细胞。如果细胞的线粒体基因表达比例大于40%,也将去除这些细胞。来自4对患者的最终细胞数量为25,459。利用Seurat的"SCTtransform"功能去除由组织位置(即邻近的正常组织和肿瘤)引起的变化。

[0991] 7.技术数据的单维胞分析

[0992] 利用Seurat(Butler等人Nature Biotechnol.36:411-420,2018)(3.0版)分析图10A至10H和图14A至14G中的基因表达(GEX)数据。使用在至少5个细胞中检测到表达的基因以及检测到至少10个基因的细胞。可变基因用x.low.cutoff=0.05和y.cutoff=0.1进行鉴别。利用前20个主成分进行聚类(分辨率=0.6)和UMAP可视化。利用SingleR(1.0.1版)标注免疫细胞类型(Aran等人,Nat.Immunol.20,163-172,2019)。SingleR使用参考数据集中的可变基因计算相关性,通过与利用RNA测序(RNA-seq)进行测序的纯细胞类型的参考数据集进行比较,为单细胞转录组分配细胞特性。此处使用SingleR来鉴别RCC肿瘤细胞中的单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。此外,将基于SingleR标记相关性的Seurat聚类方法应用于子簇M1和M2巨噬细胞。PBMC和RCC肿瘤的免疫表型由簇特异性基因的注释中推断得知;CD3 T细胞(CD3D,CD3E)、CD8 T细胞(CD3E,CD8A)、B细胞(CD79A)、CD14单核细胞(CD14,S100A8)和自然杀伤(NK)细胞(NKG7和CD3E阴性)。

[0993] 8.RCC肿瘤的单维胞分析

[0994] 利用Seurat(Butler等人,同上)(3.0版)对来自Cell Ranger的原始5OGEX矩阵输出进行基本质量控制。在Seurat分析之前,滤除具有少于30个基因或多于3000个基因的细胞,并且去除在少于5个细胞中表达的基因。然后,利用在Seurat中实施的基因分散分析选择高度可变的基因,保留对数平均表达在0.0至3.0之间并且对数离散度小于0.5的基因。

[0995] 对于5′GEX数据的无偏可视化,使用在Seurat中实施的主成分分析(PCA)UMAP:为所有样品选择前20个主成分,并且在使用更多数量的主成分时未见重大差异。鉴于通过UMAP实现的2D可视化,通过显示表达CXCL8基因和特定基因的细胞(CD3 T(CD3D,CD3E)、CD8 T(CD3E、CD8A)、B细胞(CD79A)、CD14单核细胞(CD14)和NK细胞(NKG7+和CD3E阴性))。然后,基于其表达,将UMAP图中显示的各细胞标注为M(巨噬细胞)细胞、NK细胞或B细胞之一。单个细胞通过细胞类型标志物的富集进行分类:髓样亚群(CD14,S100A8,IL1B,CXCL8)、NK(NKG7)、B细胞(CD79A)或T细胞(CD3D,CD8A)。

[0996] 为了将细胞归类为某种类型,要求所有阳性标志物的总UMI计数总和至少为4(巨噬细胞除外,由于使用更多标志物,因此需要8个UMI)。

[0997] 9.试剂和抗体

[0998] 下面列出了用于FACS分选的抗体:

[0999] CD45:Biolegend,2D1、B237418、368512、APC或368516 APC/CY®7

[1000] CD3:Biolegend,HIT3a,B256208,300308,PE。

[1001] EpCAM:Biolegend,9C4、B255542、324222、PE/CY®7。

[1002] CD56:Biolegend,5.1H11,B263355,362546,FITC。

[1003] CD14:Biolegend,63D3,B257234,367116,FITC。

[1004] CD11b:Biolegend,ICRF44,B218669,301330,FITC。

[1005] CD16:Biolegend,B73.1,B238206,360716,FITC。

[1006] CD19:Biolegend,HIB19,B2448329,302206,FITC。

[1007] 10.软件版本

[1008] 使用Cell Ranger软件(10x Genomics)2.2.0版、Perl 5.18.4版、R 3.6.0版以及R中的以下软件包和版本进行分析:Seurat,3.0.0[2];edgeR,3.26.0;cluster,2.0.8;dynamicTreeCut,1.63-1;UMAP,WGCNA,1.66[53];和survival,2.42-6。

[1009] 11.PBMC分离

[1010] 将采集到含枸橼酸-枸橼酸盐-葡萄糖(ACD)的采血管中的全血连夜运送,然后用不含钙或镁的Dulbecco磷酸盐缓冲盐水(DPBS)(Lonza)稀释3倍以上。在50ml或15ml锥形管中,将稀释的细胞悬液小心地铺在FICOLL-PAQUE™PLUS(GE Healthcare)上。然后将锥形管在室温(RT)以900x g离心30分钟,松开制动器。收获含有PBMC的中间相并且用PBS洗涤,随后在室温以500x g离心10分钟,然后对细胞沉淀进行进一步处理。

[1011] 12.PBMC RNA提取

[1012] 在ACD真空采血管(Becton,Dickinson and Company)中,从患者样品中分离出来PBMC。然后将PBMC细胞沉淀储存在RNAlater®(Qiagen)中并且在4℃下储存1至5天,直至冷冻储存于-20℃以供提取。使用PureLink® RNA小量试剂盒(Thermo Fisher Scientific)进行提取,并且使用NanoDrop™分光光度计(Thermo Fisher Scientific)进行定量。

[1013] 13.PBMC NanoString基因表达分析

[1014] 利用NanoString免疫组合测得的中值mRNA表达水平作为截止值,并且通过t检验确定P值,将患者分为高IL8表达与低IL8表达类别。使用R/Bioconductor包NanoStringQCPro处理PBMC NanoString基因表达数据。在基于阴性对照和空白测量结果计算探针和泳道特异性背景之前,通过阳性对照计数调整原始计数。在背景校正后,计数通过管家基因表达(TMEM55B、VPS33B、TBP和TUBB)进行log2转换和归一化。

[1015] 14.血浆IL8测定

[1016] 在治疗前后从患者采集乙二胺四乙酸(EDTA)血浆样品(基线期和治疗期第3周期第1天(C3D1))并储存于-80℃。IL8水平通过先前在SIMPLEPLEX® Ella多分析物平台上经认证的免疫测定法进行监测。将样品用样品稀释剂稀释2倍,然后加载到小柱上进行数据采集。

[1017] 15.RNA-seq基因表达谱

[1018] 使用TruSeq® RNA Access技术生成所有298个样品的完整转录组图谱。首先将RNA读段与核糖体RNA序列进行比对以去除核糖体读段。使用GSNAP比对工具对剩余的读段

与人类参考基因组(GRCh38)进行比对,使用以下参数允许最多两个错配:-M 2 -n 10 -B 2 -i 1 -N 1 -w 200000 -E 1--pairmax-rna＝200000--clip-overlap。为定量分析基因表达水平,使用R/Bioconductor包GenomicAlignments提供的功能,以链特异性方式计算映射到每个RefSeq基因外显子的读段数量。

[1019] 16.基因表达分析

[1020] 为计算每个特征的评分,首先使用edgeR的归一化因子(Robinson等人Bioinformatics 26(1):139-140,2010)对计数进行归一化,然后滤除覆盖率低的基因(即在至少十分之一的可用样品中未达到0.25CPM(每百万计数))并且使用limma′s voom(Ritchie等人Nucl.Acids Res.43(7):e47,2015)进行log2转换。每个PPI的基因表达评分按照所述方法进行计算(Mariathasan等人Nature 554(7693):544-548,2018)。对每个基因的z评分转换的表达进行主成分分析,提取主成分1作为基因特征评分。

[1021] 17.途径分析

[1022] 通过评估在给定基因总数(N)的情况下途径内表达存在显著差异的基因数量(S)是否超过预期来评估单个REACOME途径的显著富集。使用超几何检验确定p值(P),然后使用Benjamini和Hochberg(1995)的方法对多个途径的检验进行校正,以得到调整后的p值(Padj.)。

[1023] 18.统计分析

[1024] 使用Kaplan-Meier方法估计事件发生时间结果,该方法用于估计OS的概率并且估计IMvigor210和IMvigor211队列的中值OS或IMmotion150队列的PFS,并且得到Kaplan-Meier曲线。通过对数秩检验比较OS或PFS。对于OS和PFS分析,存活患者的数据在最后一次联系时删失。通过Cox回归模型估计OS和PFS的风险比和95％置信区间。在单变量和多变量分析中,利用Cox比例风险和线性回归模型分析确定预后因素。

[1025] 其他实施例

[1026] 尽管为了清楚理解的目的既往已经通过说明和实例相当详细地描述了发明,但是所述说明和实例不应解释为限制本发明的范围。本文引用的所有专利和科学文献的公开内容的全部内容以引用方式明确地并入。

序列表

<110> 基因泰克公司 (Genentech, Inc.)

<120> 癌症的治疗和诊断方法

<130> 50474-202WO2

<150> US 63/005,063

<151> 2020-04-03

<160> 33

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 440

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 1

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
        115                 120                 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
    130                 135                 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145                 150                 155                 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
```

180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala

210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 2

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 为 Asp 或 Gly
<400> 5
Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Ser Trp Ile His
1 5 10
<210> 6
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 为 Ser 或 Leu
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 为 Thr 或 Ser
<400> 6
Ala Trp Ile Xaa Pro Tyr Gly Gly Ser Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 7
Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5
<210> 8
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽
<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25
<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 9
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
1 5 10
<210> 10
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 10
Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 11
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
1 5 10
<210> 12
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 为 Asp 或 Val
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 为 Val 或 Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 为 Ser 或 Asn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 为 Ala 或 Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 为 Val 或 Leu
<400> 12
Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala
1 5 10
<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 为 Phe 或 Thr
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)

<223> Xaa 为 Tyr 或 Ala
<400> 13
Ser Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5
<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 为 Tyr、Gly、Phe 或 Ser
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 为 Leu、Tyr、Phe 或 Trp
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 为 Tyr、Asn、Ala、Thr、Gly、Phe 或 Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 为 His、Val、Pro、Thr 或 Ile
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 为 Ala、Trp、Arg、Pro 或 Thr
<400> 14
Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5
<210> 15
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽

<400> 15
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20
<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 16
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 17
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 17
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 18
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10
<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成多肽
<400> 19
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
1 5 10
<210> 20
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 20
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 21
Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5
<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 22
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10
<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 23

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 24
Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
1 5

<210> 25
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 25
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成多肽
<400> 26
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120
<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 27
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 28
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 29
<211> 30
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 29
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30
<210> 30
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 30
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10
<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 31
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
1 5 10 15
<210> 32
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 33
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<400> 33
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

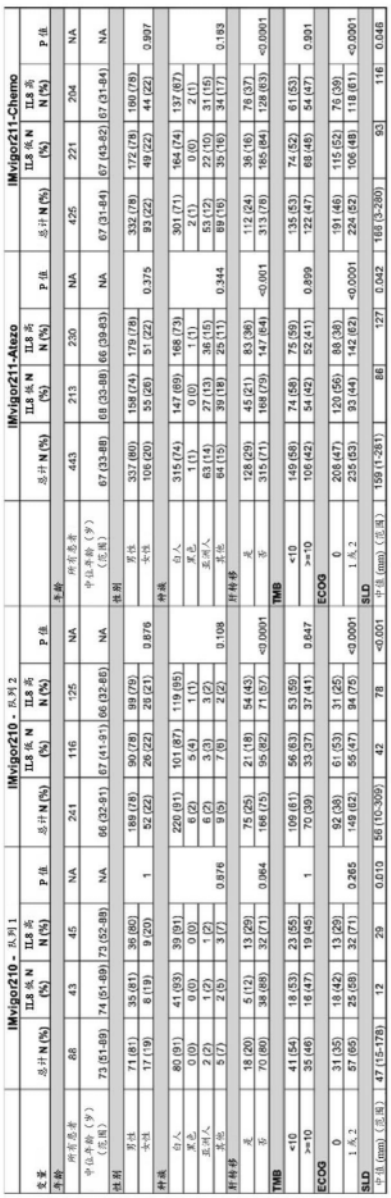
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210


III 期
IMvigor211
ITT (N=931)
Atezo 与化疗（紫杉烷或铂基二联）相比在转移性尿路上皮癌 (mUC) 中的随机试验（2+ 线治疗）
Atezo 血浆
N=443
Chemo 血浆
N=425
II 期
IMvigor210 队列 1
ITT (N=119)
Atezo 在局部晚期或转移性尿路上皮癌 (mUC) 中的单组试验（一线治疗）
IMvigor210 队列 1 血浆
N=88
IMvigor210 队列 1 PBMC
N=115
IMvigor210 队列 1 RNAseq
N=91
IMvigor210 队列 2
ITT (N=310)
Atezo 在局部晚期或转移性尿路上皮癌 (mUC) 中的单组试验（2+ 线治疗）
IMvigor210 队列 2 血浆
N=241
IMvigor210 队列 2 PBMC
N=296
IMvigor210 队列 2 RNAseq
N=257
IMmotion150
ITT (N=305)
Atezo 或 Atezo + 贝伐单抗与舒尼替尼相比在转移性肾细胞癌 (mRCC) 中的随机试验
IMmotion150 血浆
N=248
IMmotion150 PBMC
N=266
IMmotion150 RNAseq
N=263

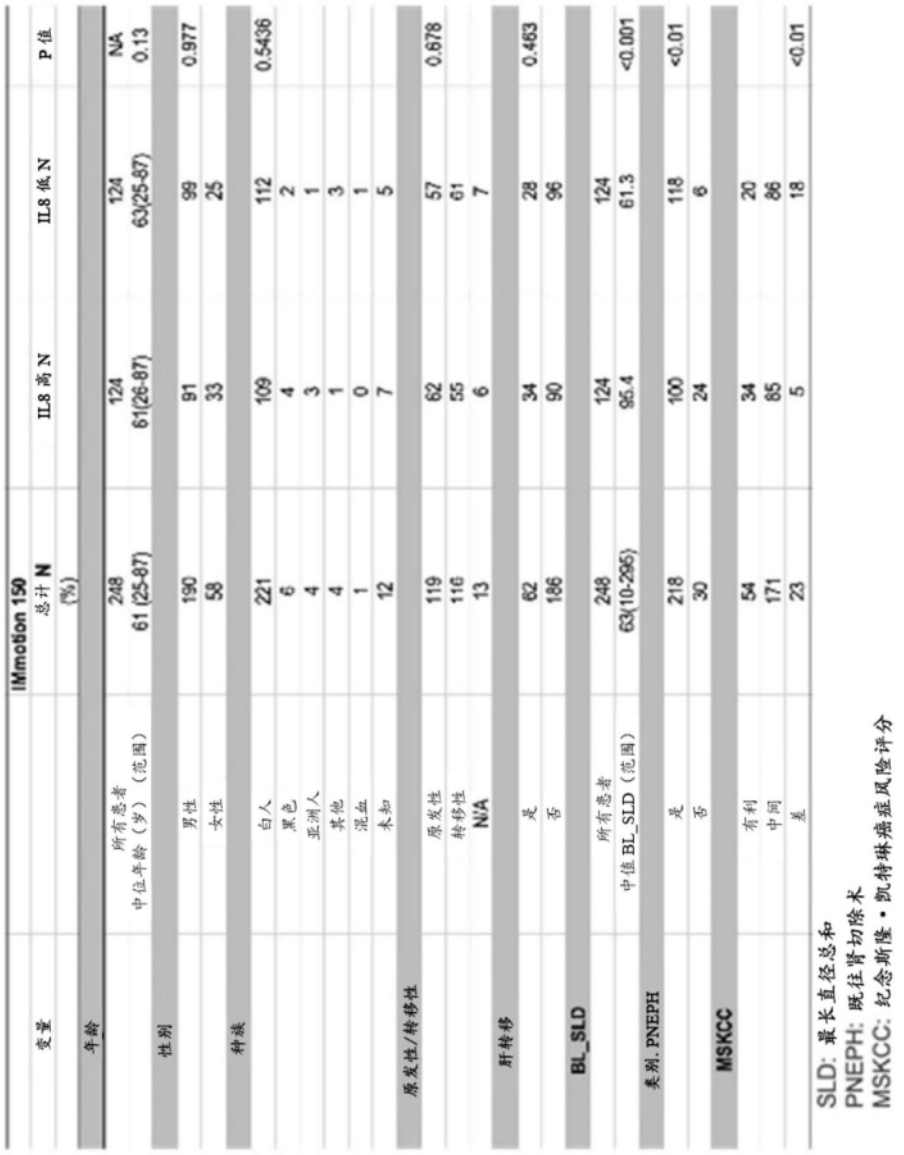
图1



| 变量 | IMvigor210 - 队列 1 | | | | IMvigor210 - 队列 2 | | | | IMvigor211-Atezo | | | | IMvigor211-Chemo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 总计 N (%) | IL8 低 N (%) | IL8 高 N (%) | P 值 | 总计 N (%) | IL8 低 N (%) | IL8 高 N (%) | P 值 | 总计 N (%) | IL8 低 N (%) | IL8 高 N (%) | P 值 | 总计 N (%) | IL8 低 N (%) | IL8 高 N (%) | P 值 |
| 年龄 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 所有患者 | 88 | 43 | 45 | NA | 241 | 116 | 125 | NA | 443 | 213 | 230 | NA | 425 | 221 | 204 | NA |
| 中位年龄（岁）（范围） | 73 (51-89) | 74 (51-89) | 73 (52-89) | NA | 66 (32-91) | 67 (41-91) | 66 (32-88) | NA | 67 (33-88) | 68 (33-88) | 66 (39-83) | NA | 67 (31-84) | 67 (43-82) | 67 (31-84) | NA |
| 性别 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 男性 | 71 (81) | 35 (81) | 36 (80) | | 189 (78) | 90 (78) | 99 (79) | | 337 (80) | 158 (74) | 179 (78) | | 332 (78) | 172 (78) | 160 (78) | |
| 女性 | 17 (19) | 8 (19) | 9 (20) | 1 | 52 (22) | 26 (22) | 26 (21) | 0.876 | 106 (20) | 55 (26) | 51 (22) | 0.375 | 93 (22) | 49 (22) | 44 (22) | 0.907 |
| 种族 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 白人 | 80 (91) | 41 (95) | 39 (91) | | 220 (91) | 101 (87) | 119 (95) | | 315 (74) | 147 (69) | 168 (79) | | 301 (71) | 164 (74) | 137 (67) | |
| 黑色 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | 6 (2) | 5 (4) | 1 (1) | | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) | | 2 (1) | 0 (0) | 2 (1) | |
| 亚洲人 | 2 (2) | 1 (2) | 1 (2) | | 6 (2) | 3 (3) | 3 (2) | | 63 (14) | 27 (13) | 36 (16) | | 53 (12) | 22 (10) | 31 (15) | |
| 其他 | 5 (7) | 2 (5) | 3 (7) | 0.876 | 9 (5) | 7 (6) | 2 (2) | 0.109 | 64 (15) | 39 (18) | 25 (11) | 0.344 | 69 (16) | 35 (16) | 34 (17) | 0.193 |
| 肝转移 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 是 | 18 (20) | 5 (12) | 13 (29) | | 75 (25) | 21 (18) | 54 (43) | | 126 (29) | 45 (21) | 83 (36) | | 112 (24) | 36 (16) | 76 (37) | |
| 否 | 70 (80) | 38 (88) | 32 (71) | 0.064 | 166 (75) | 95 (82) | 71 (57) | <0.0001 | 315 (71) | 168 (79) | 147 (64) | <0.001 | 313 (76) | 185 (84) | 128 (63) | <0.0001 |
| TMB | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <10 | 41 (54) | 18 (53) | 23 (55) | | 109 (61) | 56 (63) | 53 (59) | | 149 (58) | 74 (58) | 75 (59) | | 135 (53) | 74 (52) | 61 (53) | |
| >=10 | 35 (46) | 16 (47) | 19 (45) | 1 | 70 (39) | 33 (37) | 37 (41) | 0.647 | 106 (42) | 54 (42) | 52 (41) | 0.899 | 122 (47) | 68 (45) | 54 (47) | 0.991 |
| ECOG | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 31 (35) | 18 (42) | 13 (29) | | 92 (38) | 61 (53) | 31 (25) | | 208 (47) | 120 (56) | 88 (38) | | 191 (46) | 115 (52) | 76 (39) | |
| 1 或 2 | 57 (65) | 25 (58) | 32 (71) | 0.265 | 149 (62) | 55 (47) | 94 (75) | <0.0001 | 235 (53) | 93 (44) | 142 (62) | <0.0001 | 224 (52) | 106 (48) | 118 (61) | <0.0001 |
| SLD | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中位 (mm)（范围） | 47 (15-178) | 12 | 29 | 0.610 | 56 (10-309) | 42 | 78 | <0.001 | 159 (11-261) | 86 | 127 | 0.042 | 168 (3-280) | 93 | 116 | 0.046 |

TMB: 肿瘤突变负担
ECOG: 东部肿瘤协作组评分
SLD: 最长直径总和

图2



| 变量 | | IMmotion 150 总计 N (%) | IL8 高 N | IL8 低 N | P 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年龄 | | | | | |
| | 所有患者 中位年龄（岁）（范围） | 248 61 (25-87) | 124 61(26-87) | 124 63(25-87) | NA 0.13 |
| 性别 | | | | | |
| | 男性 | 190 | 91 | 99 | 0.977 |
| | 女性 | 58 | 33 | 25 | |
| 种族 | | | | | |
| | 白人 | 221 | 109 | 112 | 0.5436 |
| | 黑色 | 6 | 4 | 2 | |
| | 亚洲人 | 4 | 3 | 1 | |
| | 其他 | 4 | 1 | 3 | |
| | 混血 | 1 | 0 | 1 | |
| | 未知 | 12 | 7 | 5 | |
| 原发性/转移性 | | | | | |
| | 原发性 | 119 | 62 | 57 | 0.678 |
| | 转移性 | 116 | 55 | 61 | |
| | N/A | 13 | 6 | 7 | |
| 肝转移 | | | | | |
| | 是 | 62 | 34 | 28 | 0.463 |
| | 否 | 186 | 90 | 96 | |
| BL_SLD | | | | | |
| | 所有患者 中值 BL_SLD（范围） | 248 63(10-296) | 124 95.4 | 124 61.3 | <0.001 |
| 巢状.PNEPH | | | | | |
| | 是 | 218 | 100 | 118 | <0.01 |
| | 否 | 30 | 24 | 6 | |
| MSKCC | | | | | |
| | 有利 | 54 | 34 | 20 | |
| | 中间 | 171 | 85 | 86 | |
| | 差 | 23 | 5 | 18 | <0.01 |

SLD: 最长直径总和
PNEPH: 既往肾切除术
MSKCC: 纪念斯隆·凯特琳癌症风险评分

图3

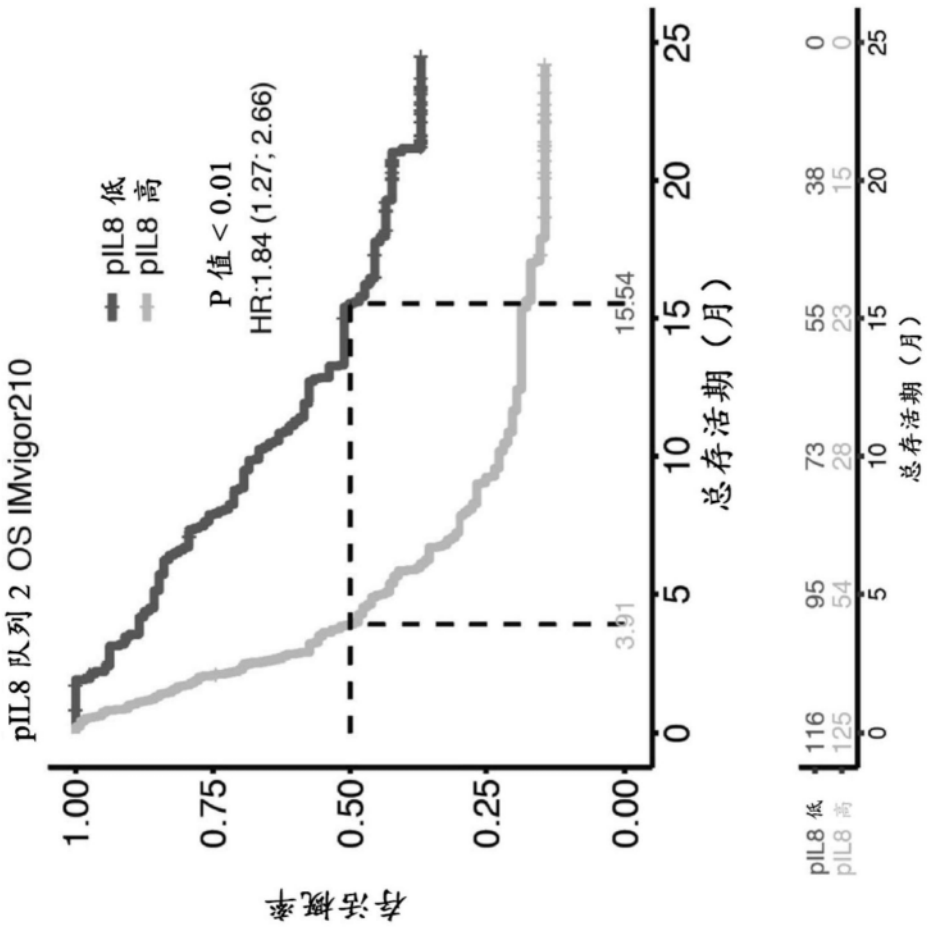

pIL8 队列 2 OS IMvigor210
pIL8 低
pIL8 高
P 值 < 0.01
HR:1.84 (1.27; 2.66)
15.54
3.91
存活概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
25
总存活期（月）
116
125
95
54
73
28
55
23
38
15
0
0
pIL8 低
pIL8 高

图4A

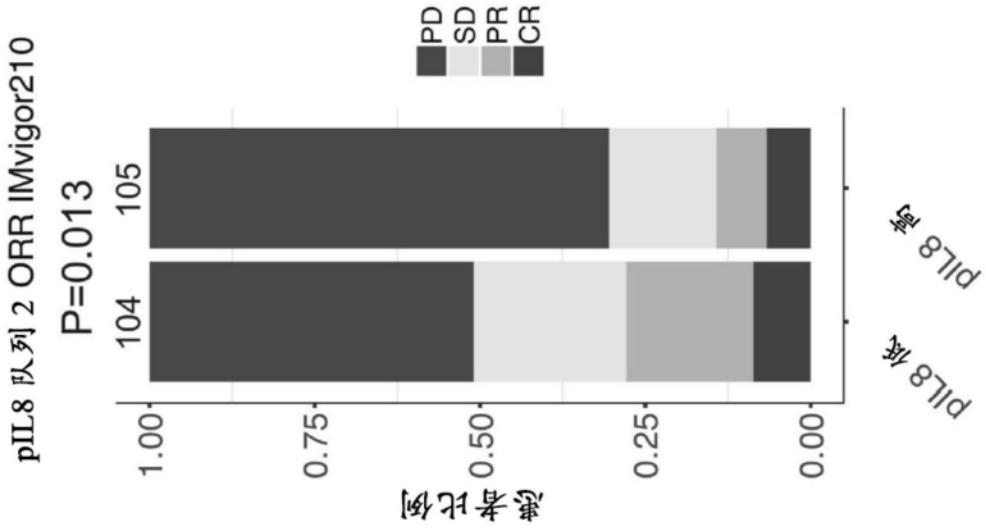

pIL8 队列 2 ORR IMvigor210
P=0.013
PD
SD
PR
CR
105
104
患者比例
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
pIL8 低
pIL8 高

图4B

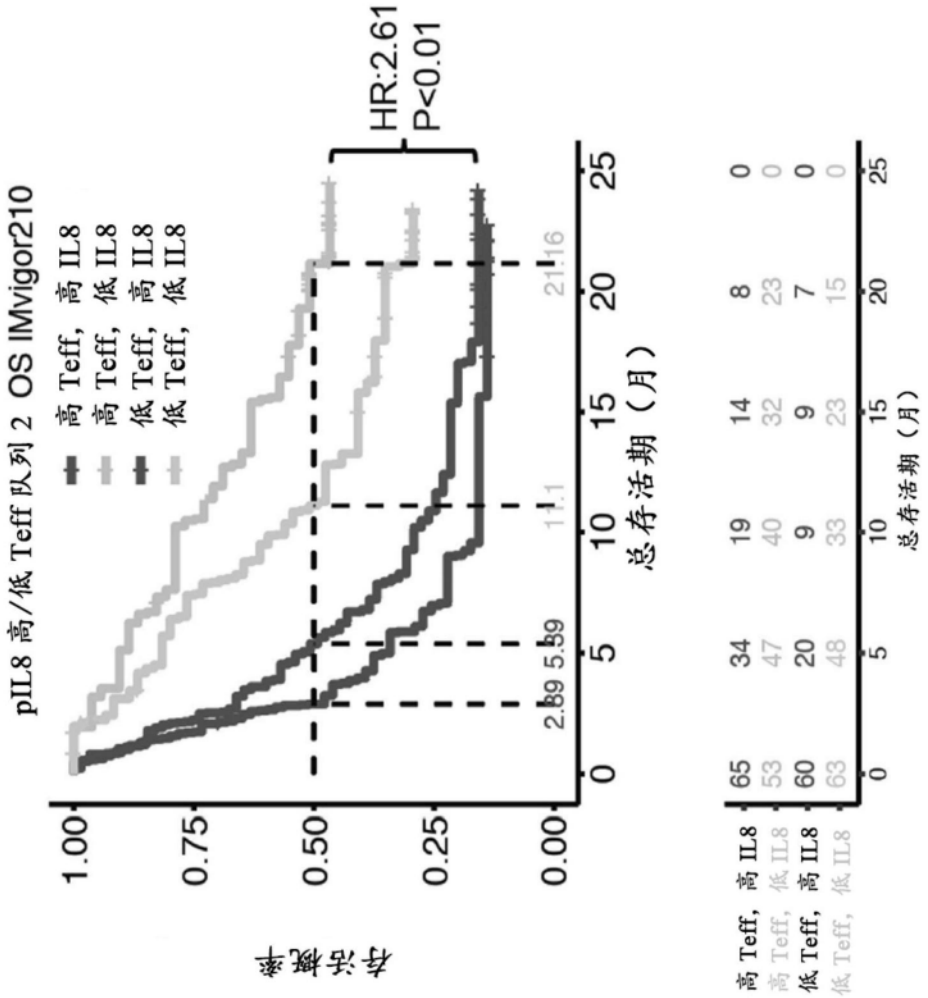

pIL8 高/低 Teff 队列 2 OS IMvigor210
高 Teff，高 IL8
高 Teff，低 IL8
低 Teff，高 IL8
低 Teff，低 IL8
HR:2.61
P<0.01
存活概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
25
总存活期（月）
2.89
5.59
11.1
21.6
高 Teff，高 IL8 65 34 19 14 8 0
高 Teff，低 IL8 53 47 40 32 23 0
低 Teff，高 IL8 60 20 9 9 7 0
低 Teff，低 IL8 63 48 33 23 15 0

图4C

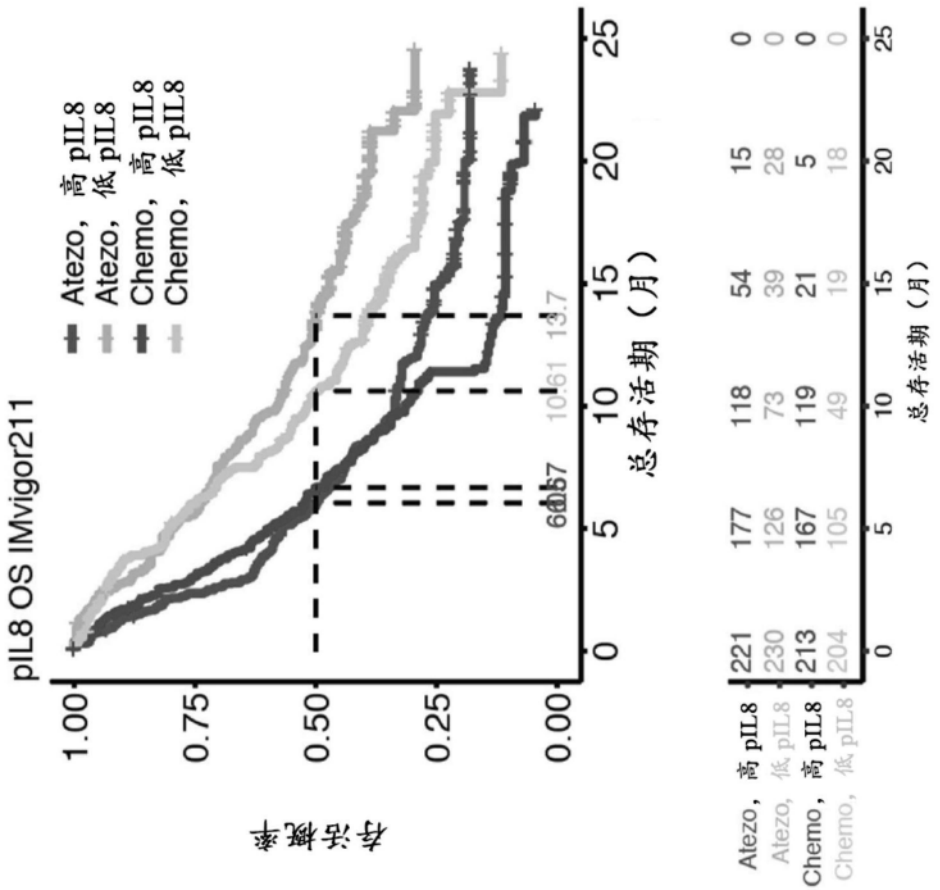

pIL8 OS IMvigor211
Atezo, 高 pIL8
Atezo, 低 pIL8
Chemo, 高 pIL8
Chemo, 低 pIL8
存活概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
25
总存活期（月）
6.7
10.1
13.7
Atezo, 高 pIL8 221 177 118 54 15 0
Atezo, 低 pIL8 230 126 73 39 28 0
Chemo, 高 pIL8 213 167 119 21 5 0
Chemo, 低 pIL8 204 105 49 19 18 0
总存活期（月）

图4D

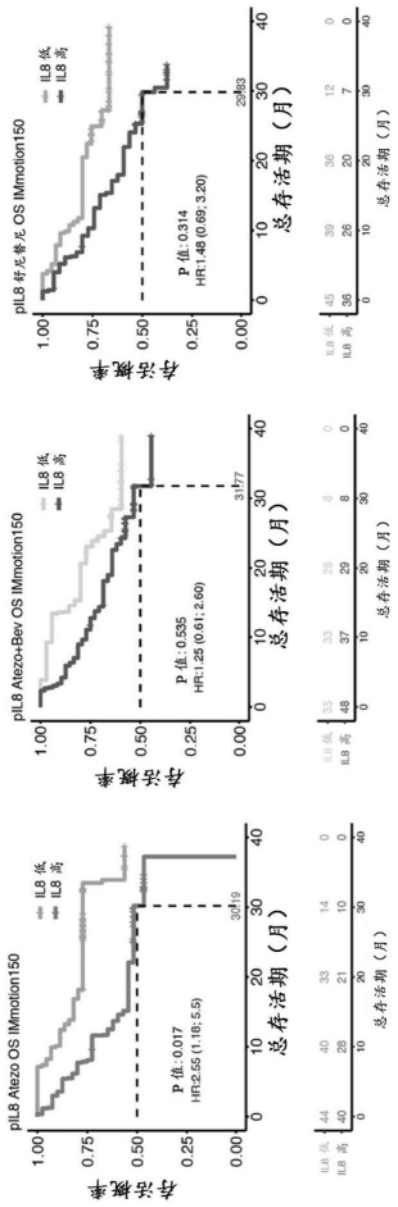

pIL8 Atezo OS IMmotion150
P 值: 0.017
HR:2.55 (1.18; 5.5)
pIL8 Atezo+Bev OS IMmotion150
P 值: 0.535
HR:1.25 (0.61; 2.60)
pIL8 Atezo OS IMmotion150
P 值: 0.314
HR:1.48 (0.69; 3.20)
IL8 低
IL8 高
存活概率
总存活期（月）

图4E

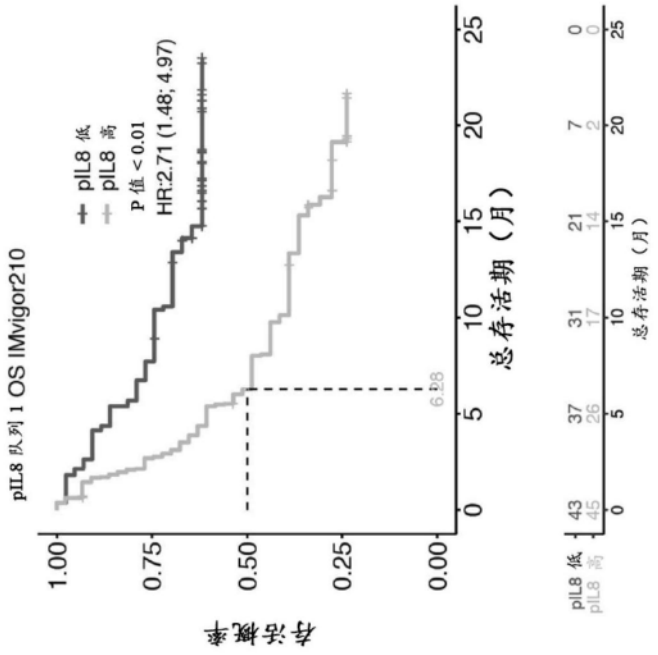

pIL8 队列 1 OS IMvigor210
pIL8 低
pIL8 高
P 值 < 0.01
HR:2.71 (1.48; 4.97)
6.88
存活概率
总存活期（月）
pIL8 低
pIL8 高
43
45
37
26
31
17
21
14
7
2
0
0

图5A

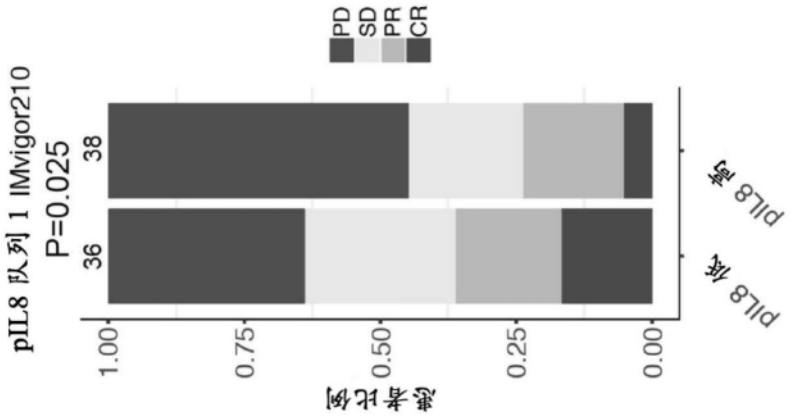

PD
SD
PR
CR
pIL8 队列 1 IMvigor210
P=0.025
38
36
患者比例
pIL8 低
pIL8 高

图5B

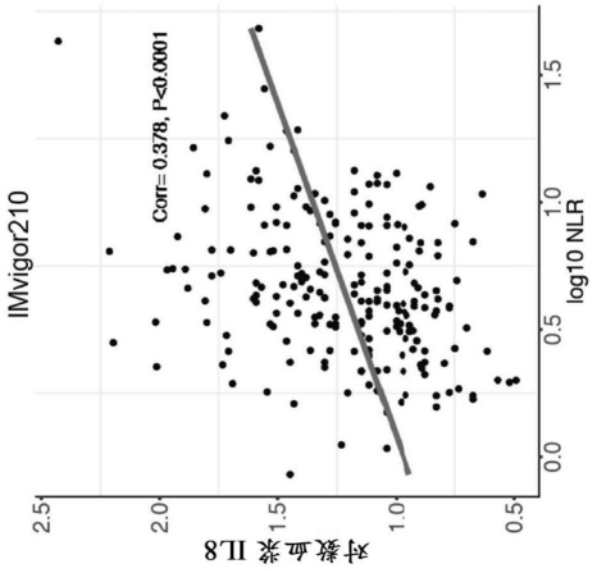

IMvigor210
Corr= 0.378, P<0.0001
对数血浆 IL8
log10 NLR
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.5
1.0
1.5

图6A

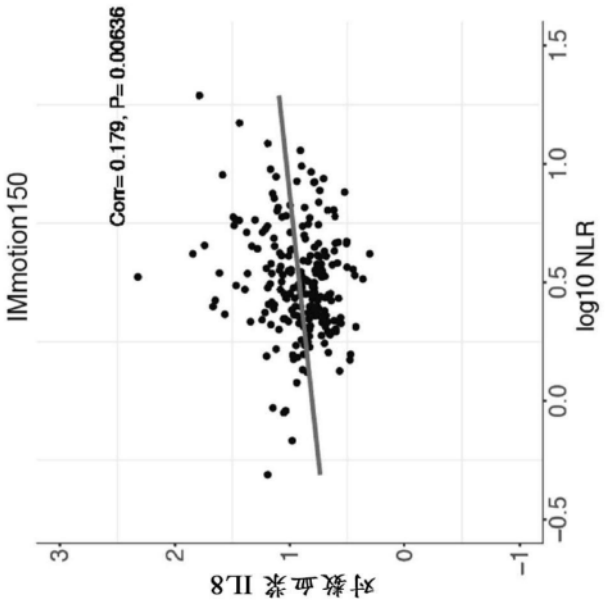

IMmotion150
Corr= 0.179, P= 0.00636
对数血浆 IL8
log10 NLR
3
2
1
0
−1
−0.5
0.0
0.5
1.0
1.5

图6B

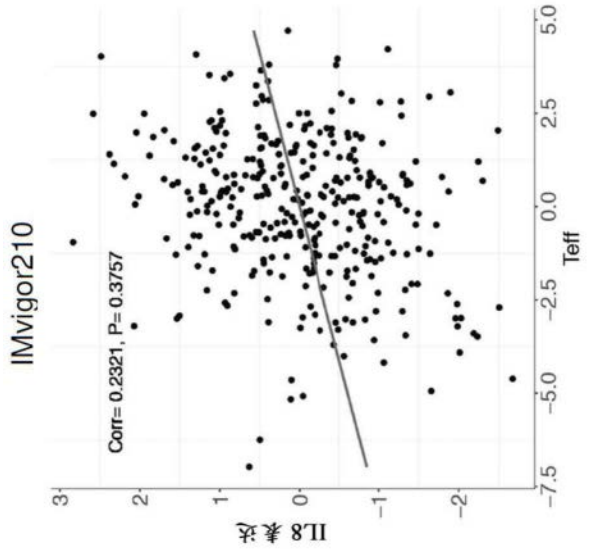

IMvigor210
Corr= 0.2321, P= 0.3757
Teff
IL8 表达

图7A

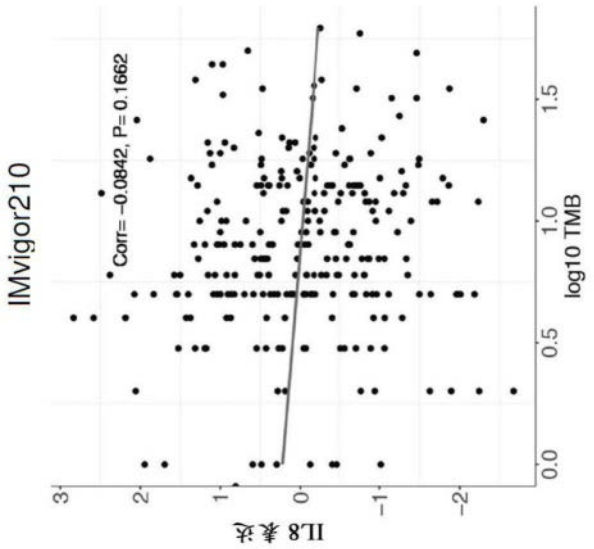

IMvigor210
Corr= −0.0842, P= 0.1662
log10 TMB
IL8 表达

图7B

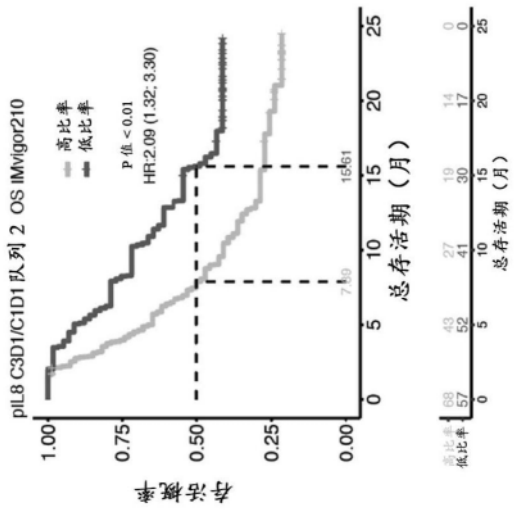

pIL8 C3D1/C1D1 队列 2 OS iMvigor210
高比率
低比率
P 值 < 0.01
HR:2.09 (1.32; 3.30)
存活概率
总存活期（月）

图8A

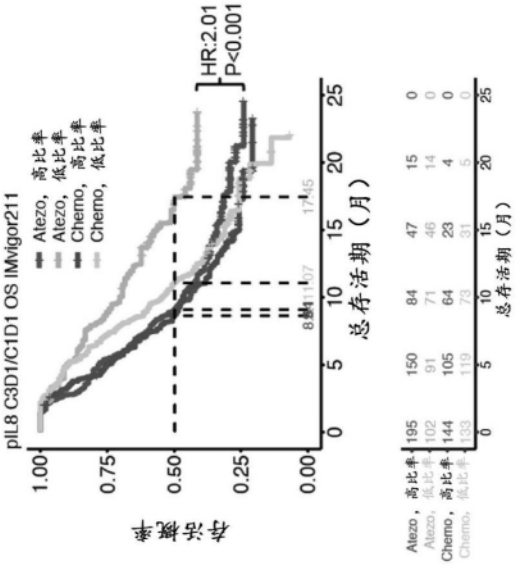

pIL8 C3D1/C1D1 OS IMvigor211
Atezo，高比率
Atezo，低比率
Chemo，高比率
Chemo，低比率
HR:2.01
P<0.001
存活概率
总存活期（月）

图8B

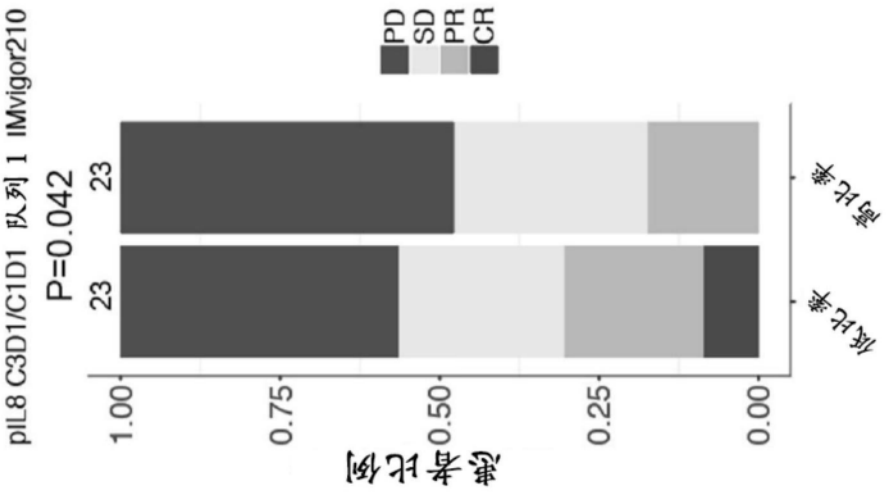

PD
SD
PR
CR
pIL8 C3D1/C1D1 队列 1 IMvigor210
P=0.042
23
23
高比率
低比率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
患者比例

图9A

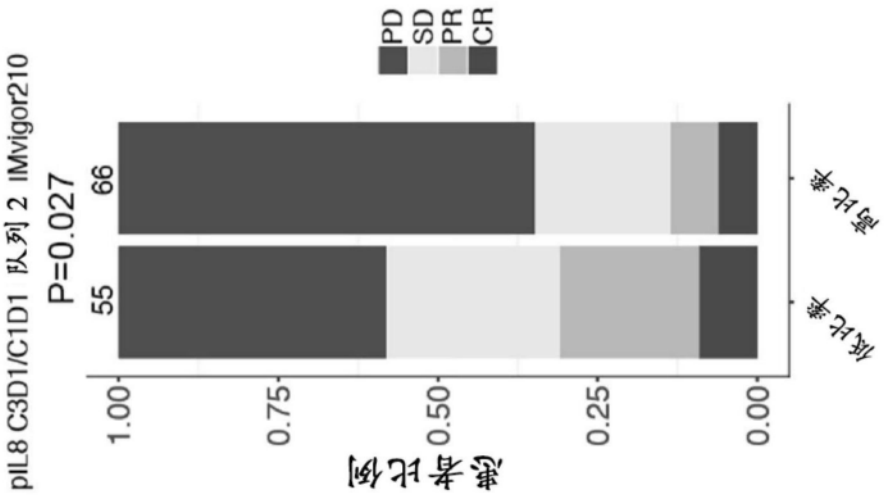

PD
SD
PR
CR
pIL8 C3D1/C1D1 队列 2 IMvigor210
P=0.027
66
55
高比率
低比率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
患者比例

图9B

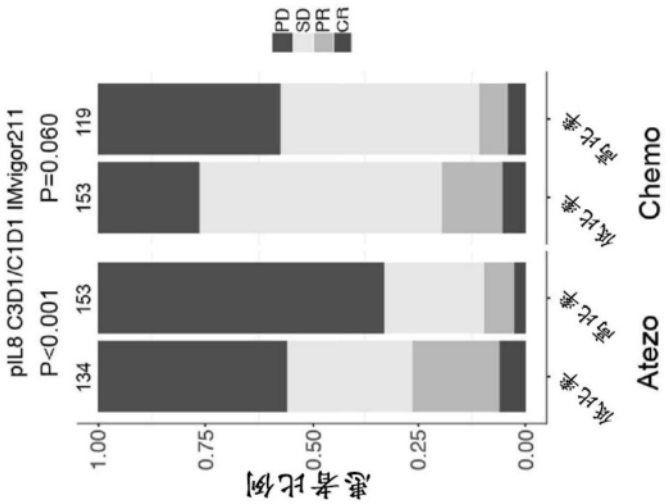

PD
SD
PR
CR
pIL8 C3D1/C1D1 IMvigor211
P=0.060
P<0.001
119
153
153
134
低比率
高比率
低比率
高比率
Chemo
Atezo
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
患者比例

图9C

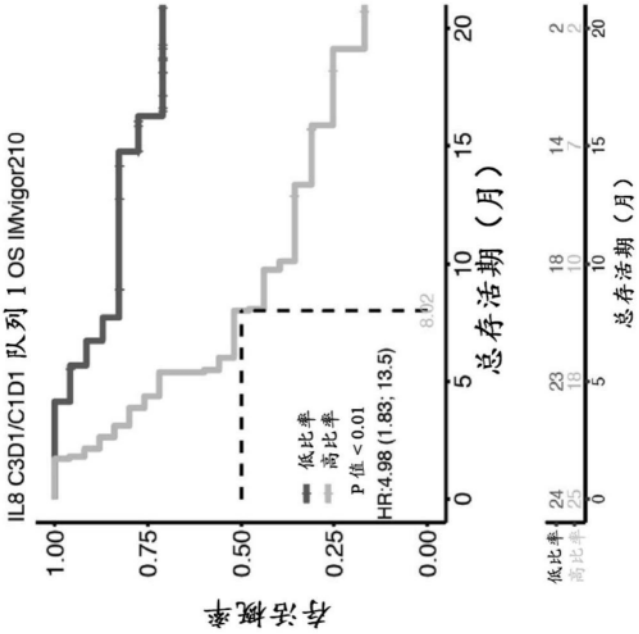

IL8 C3D1/C1D1 队列 1 OS IMvigor210
低比率
高比率
P 值 < 0.01
HR:4.98 (1.83; 13.5)
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
存活概率
0
5
10
15
20
总存活期（月）
24
25
23
18
18
10
14
7
2
2
低比率
高比率
总存活期（月）

图9D

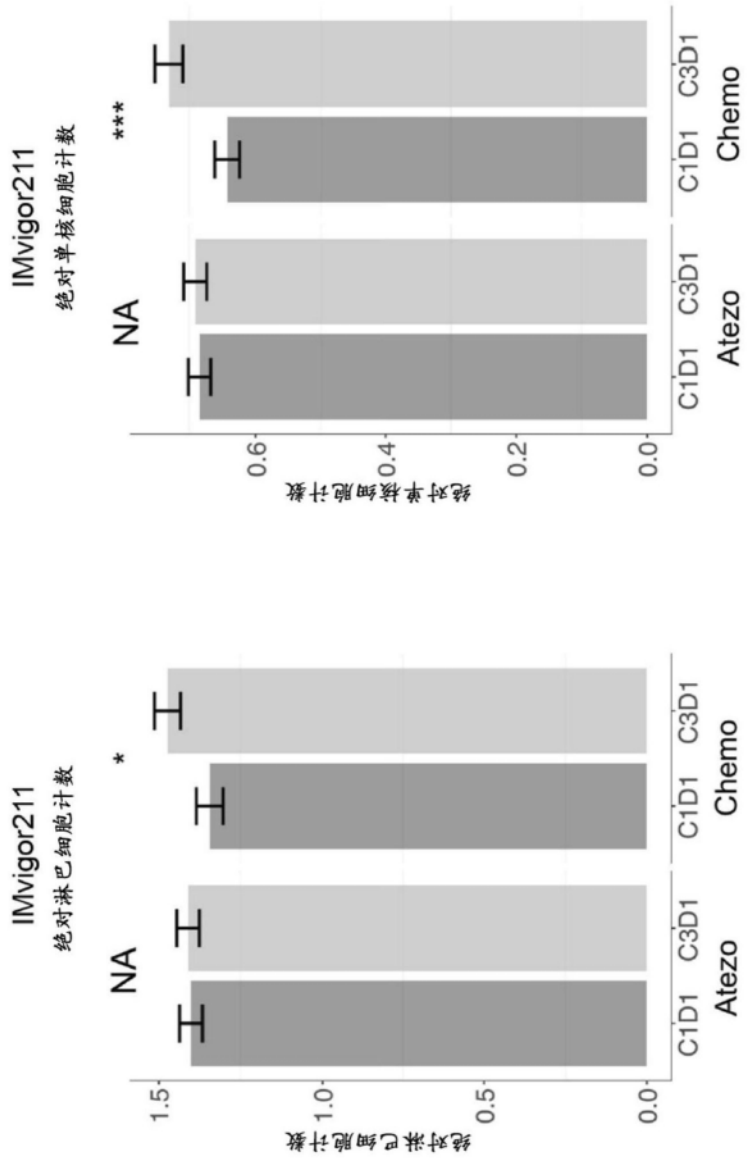

IMvigor211
绝对单核细胞计数
NA
***
绝对单核细胞计数
0.6
0.4
0.2
0.0
C1D1
C3D1
C1D1
C3D1
Atezo
Chemo
IMvigor211
绝对淋巴细胞计数
NA
*
绝对淋巴细胞计数
1.5
1.0
0.5
0.0
C1D1
C3D1
C1D1
C3D1
Atezo
Chemo

图9E

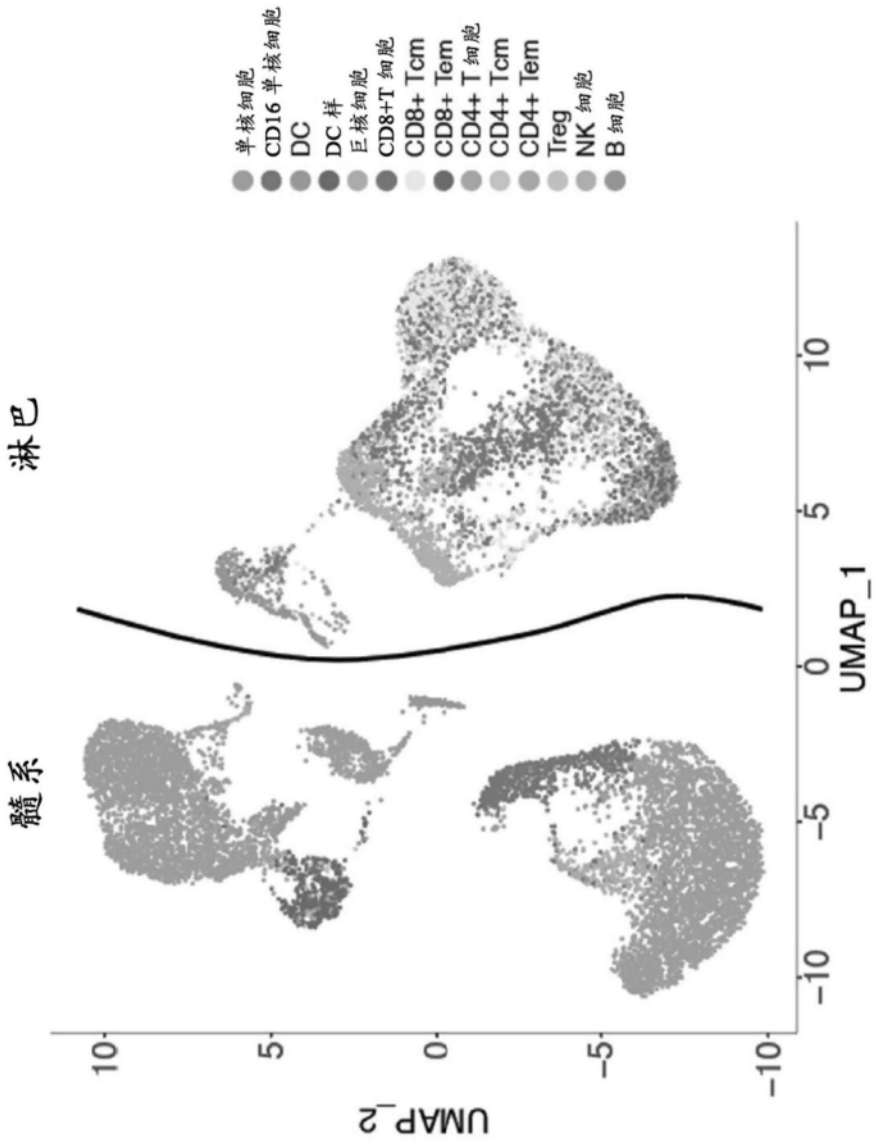

单核细胞
CD16 单核细胞
DC
DC 样
巨核细胞
CD8+T 细胞
CD8+ Tcm
CD8+ Tem
CD4+ T 细胞
CD4+ Tcm
CD4+ Tem
Treg
NK 细胞
B 细胞
髓系
淋巴
UMAP_2
UMAP_1
10
5
0
-5
-10

图10A

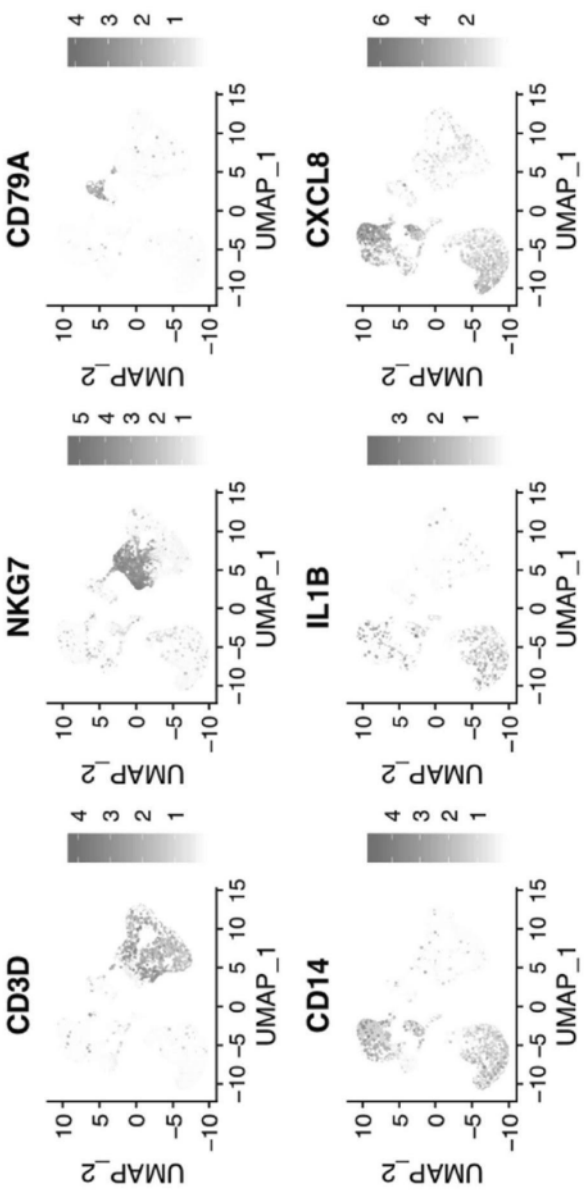



图10B

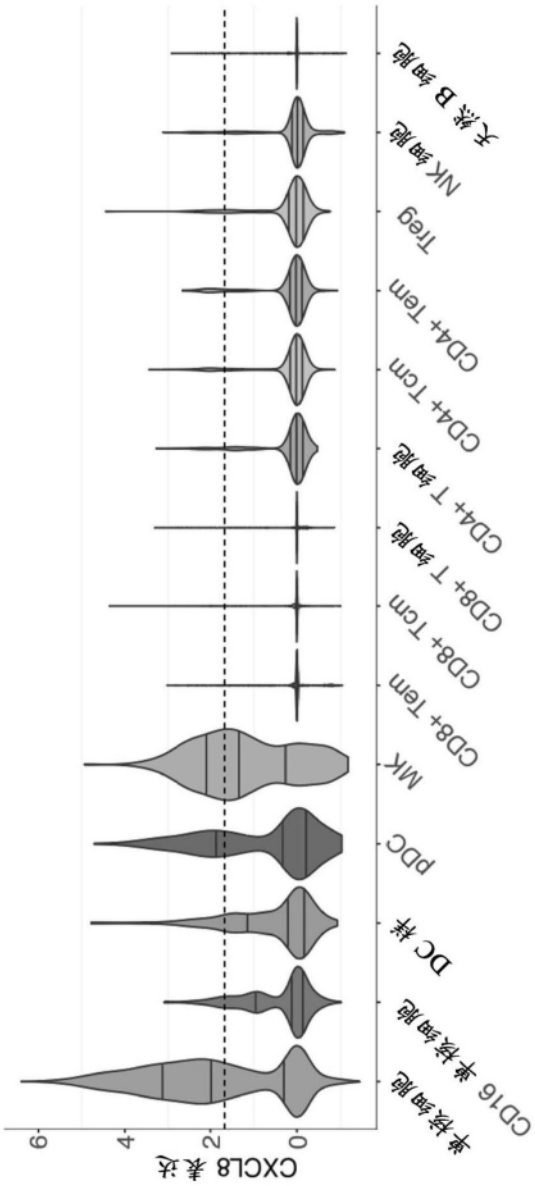

天然 B 细胞
NK 细胞
Treg
CD4+ Tem
CD4+ Tcm
CD4+ T 细胞
CD8+ T 细胞
CD8+ Tcm
CD8+ Tem
MK
pDC
DC 祖
CD16 单核细胞
单核细胞
0
2
4
6
CXCL8 表达

图10C

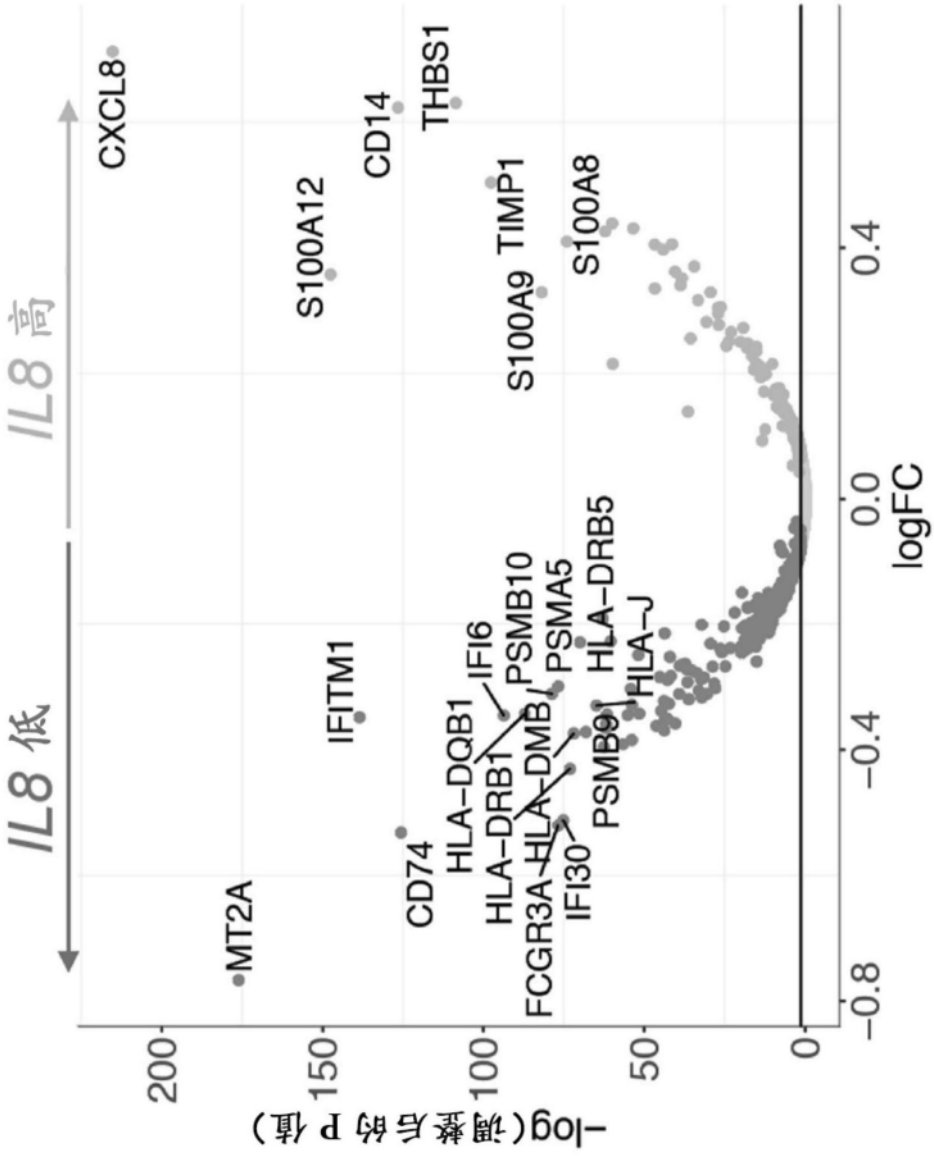

IL8 低
IL8 高
CXCL8
S100A12
CD14
THBS1
TIMP1
S100A9
S100A8
IFITM1
IFI6
PSMB10
PSMA5
HLA-DRB5
HLA-J
HLA-DQB1
HLA-DRB1
HLA-DMB
PSMB9
IFI30
CD74
FCGR3A
MT2A
200
150
100
50
0
−0.8
−0.4
0.0
0.4
logFC
−log(调整后的 P 值)

图10D

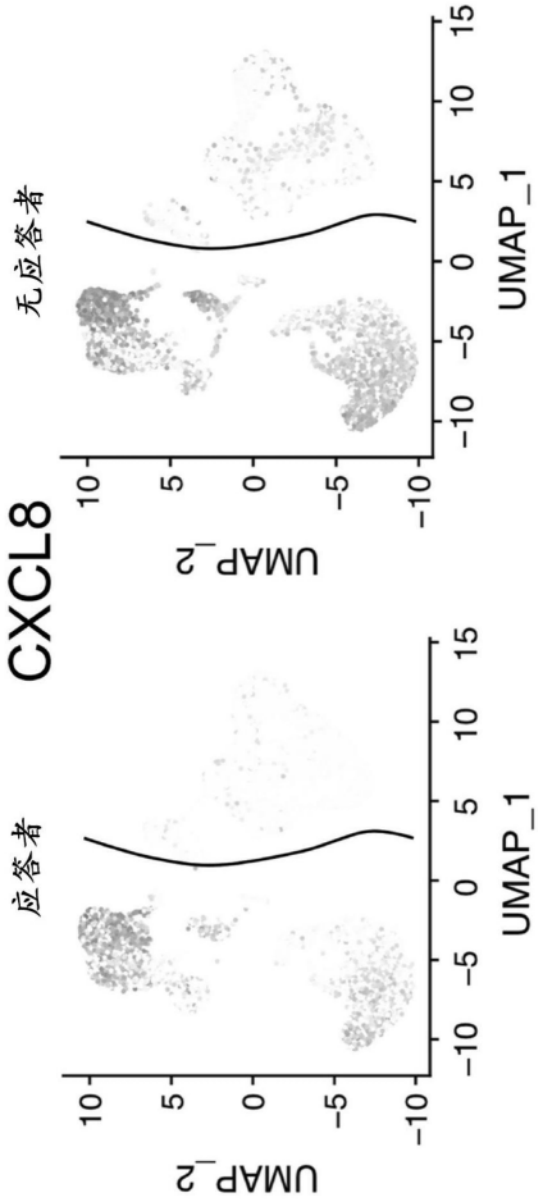



图10E

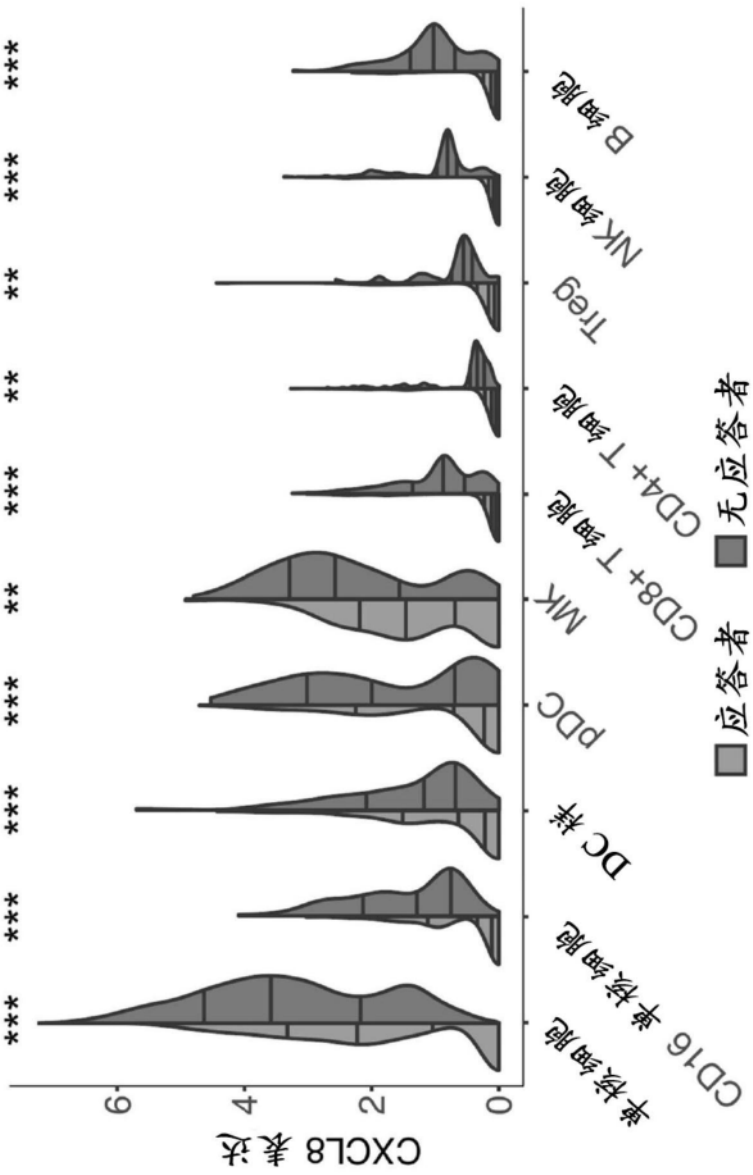

CXCL8 表达
0
2
4
6
应答者
无应答者
CD16 单核细胞
单核细胞
DC 样
pDC
NK
CD8+ T 细胞
CD4+ T 细胞
Treg
NK 细胞
B 细胞
***
**

图10F

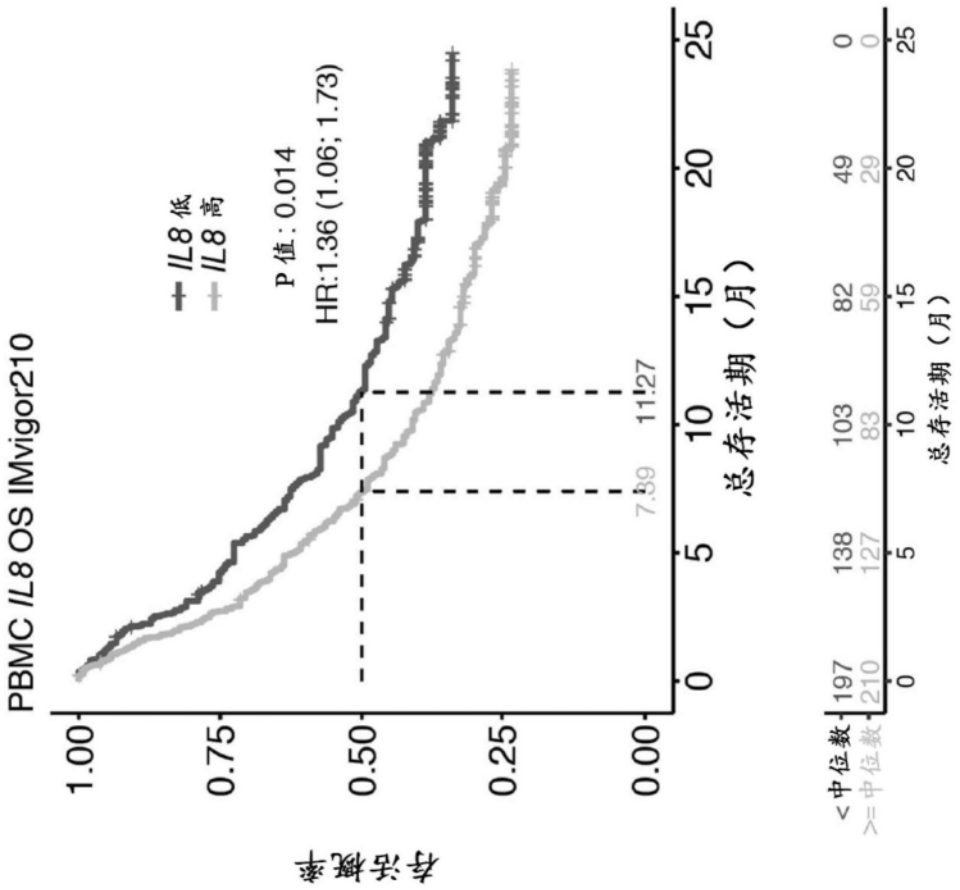

PBMC IL8 OS IMvigor210
IL8 低
IL8 高
P 值: 0.014
HR:1.36 (1.06; 1.73)
存活概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
7.39
11.27
0
5
10
15
20
25
总存活期（月）
<中位数 197 138 103 82 49 0
>=中位数 210 127 83 59 29 0

图10G

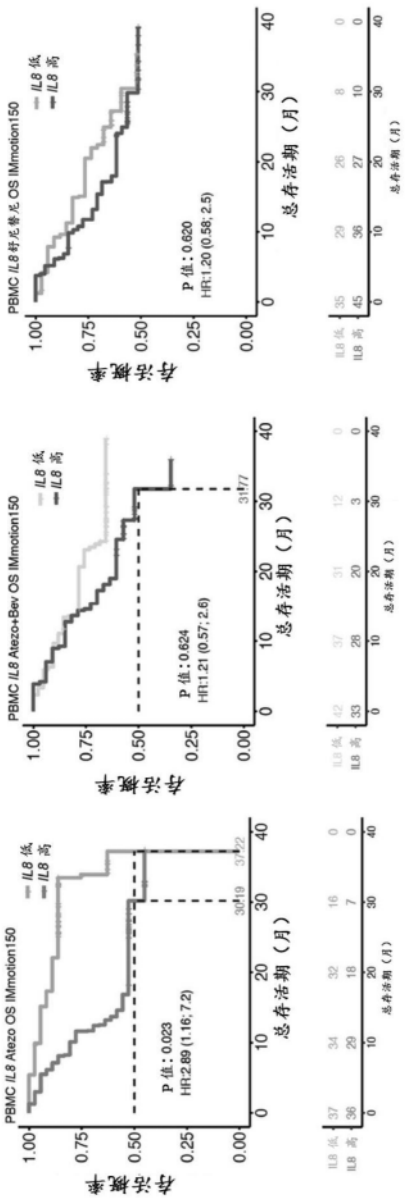

PBMC IL8 Atezo OS IMmotion150
IL8 低
IL8 高
P 值: 0.023
HR:2.89 (1.16; 7.2)
存活概率
总存活期（月）
PBMC IL8 Atezo+Bev OS IMmotion150
P 值: 0.624
HR:1.21 (0.57; 2.6)
PBMC IL8 基元 OS IMmotion150
P 值: 0.620
HR:1.20 (0.58; 2.5)

图10H

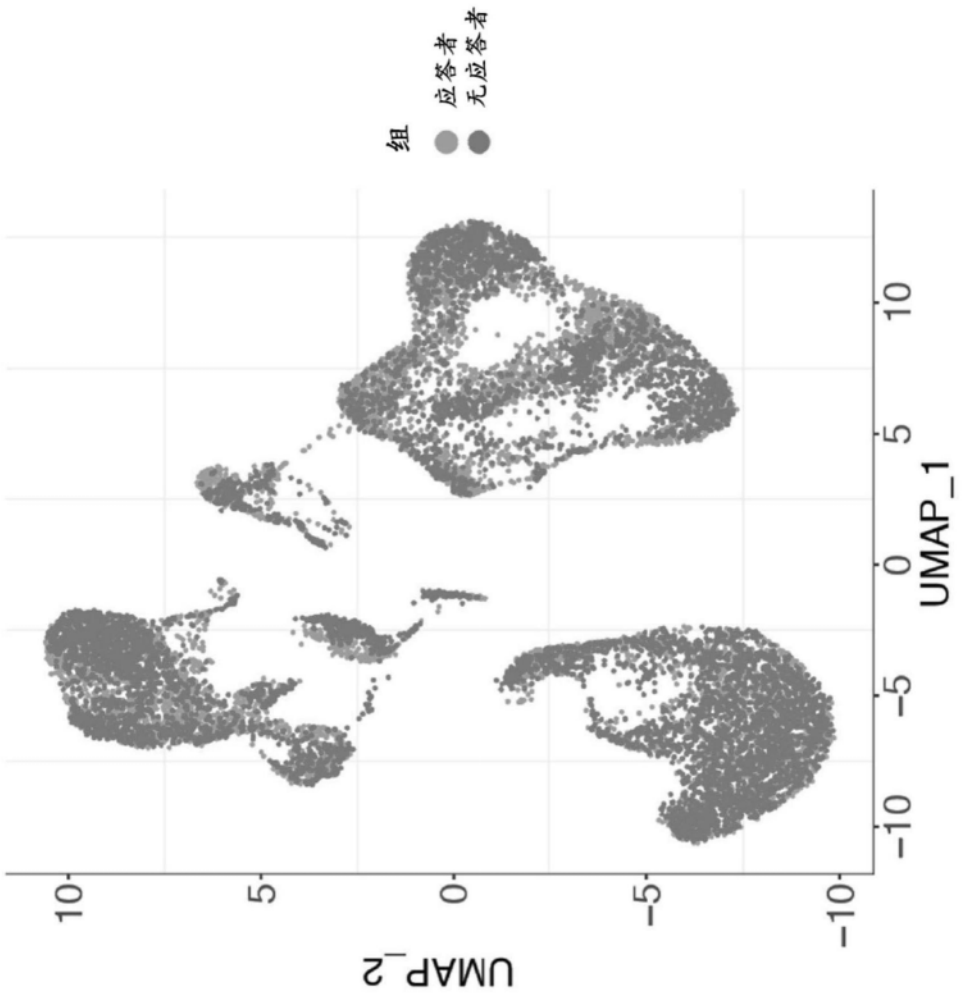



图11A

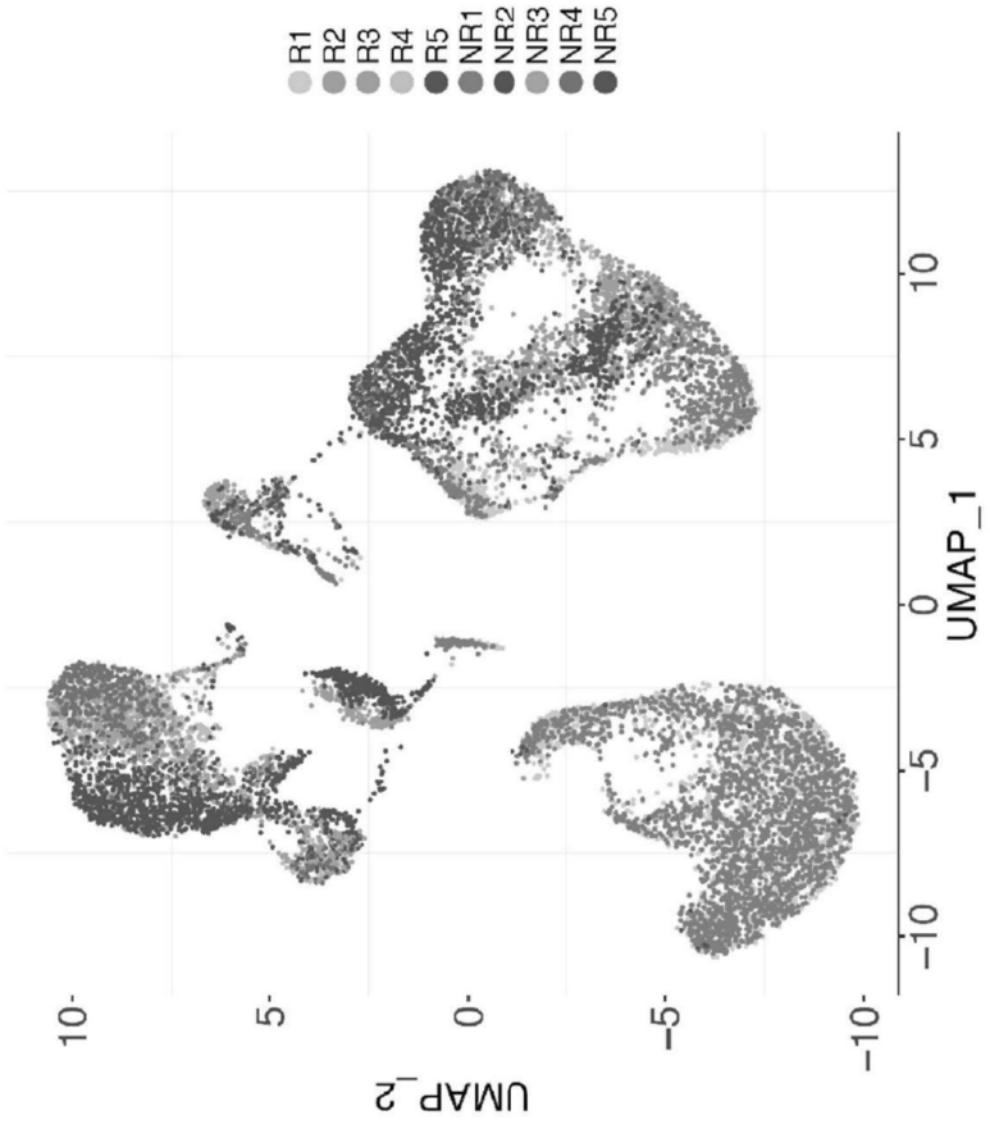



图11B

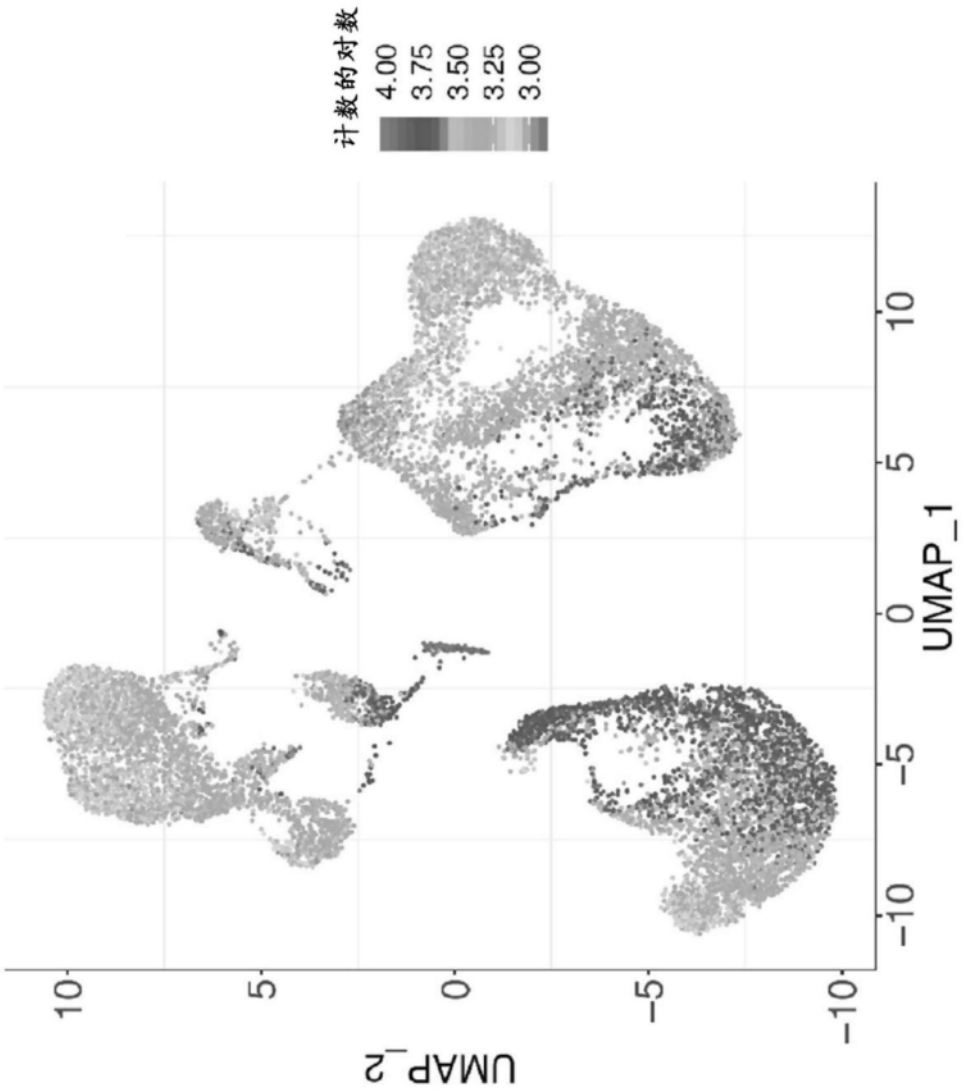



图11C

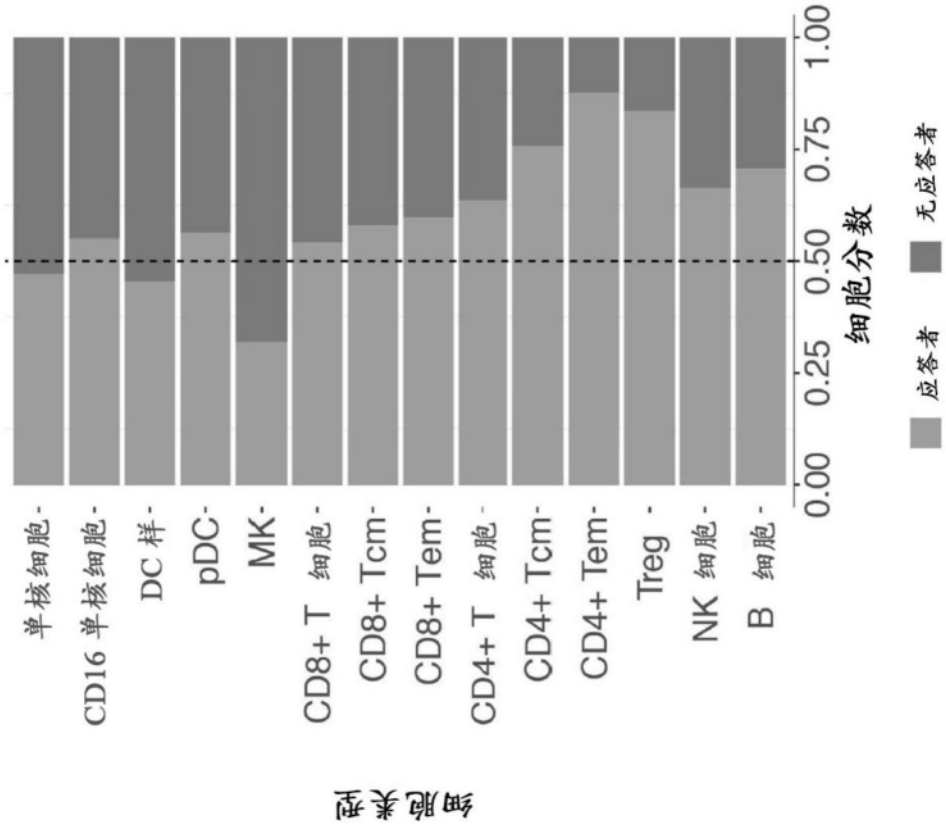

细胞类型
单核细胞 -
CD16 单核细胞 -
DC 样 -
pDC-
MK-
CD8+ T 细胞 -
CD8+ Tcm-
CD8+ Tem-
CD4+ T 细胞 -
CD4+ Tcm-
CD4+ Tem-
Treg -
NK 细胞 -
B 细胞 -
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
细胞分数
应答者
无应答者

图11D

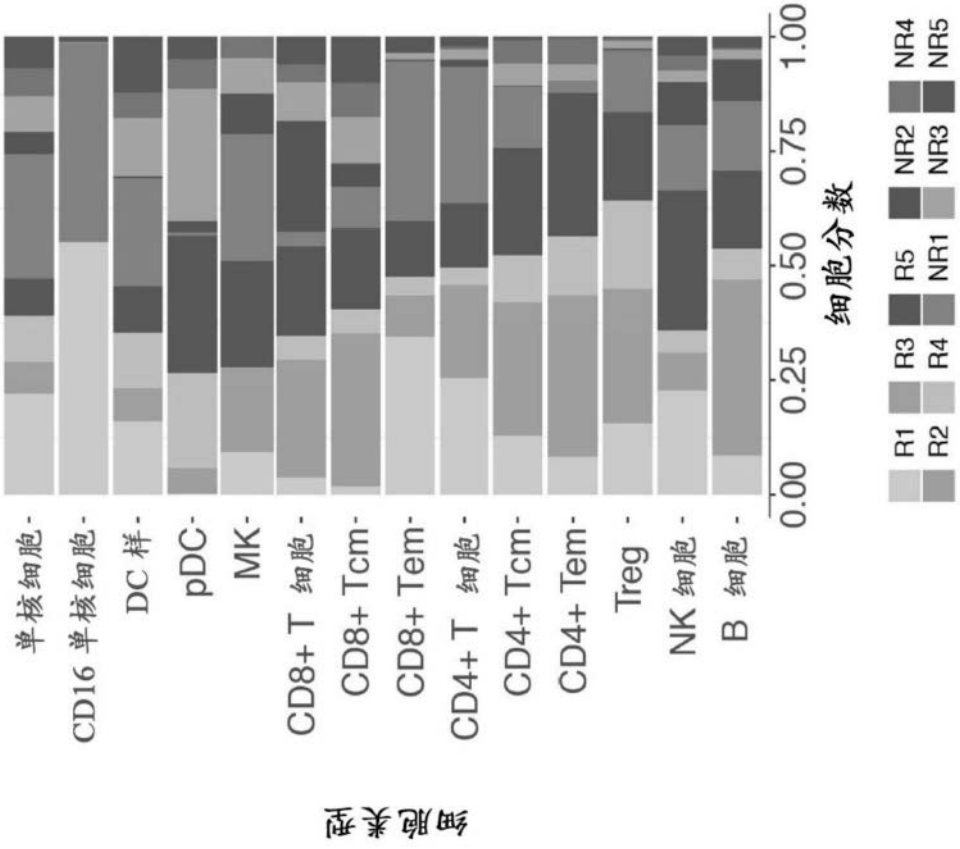

单核细胞
CD16 单核细胞
DC 样
pDC
MK
CD8+ T 细胞
CD8+ Tcm
CD8+ Tem
CD4+ T 细胞
CD4+ Tcm
CD4+ Tem
Treg
NK 细胞
B 细胞
细胞类型
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
细胞分数
R1
R2
R3
R4
R5
NR1
NR2
NR3
NR4
NR5

图11E

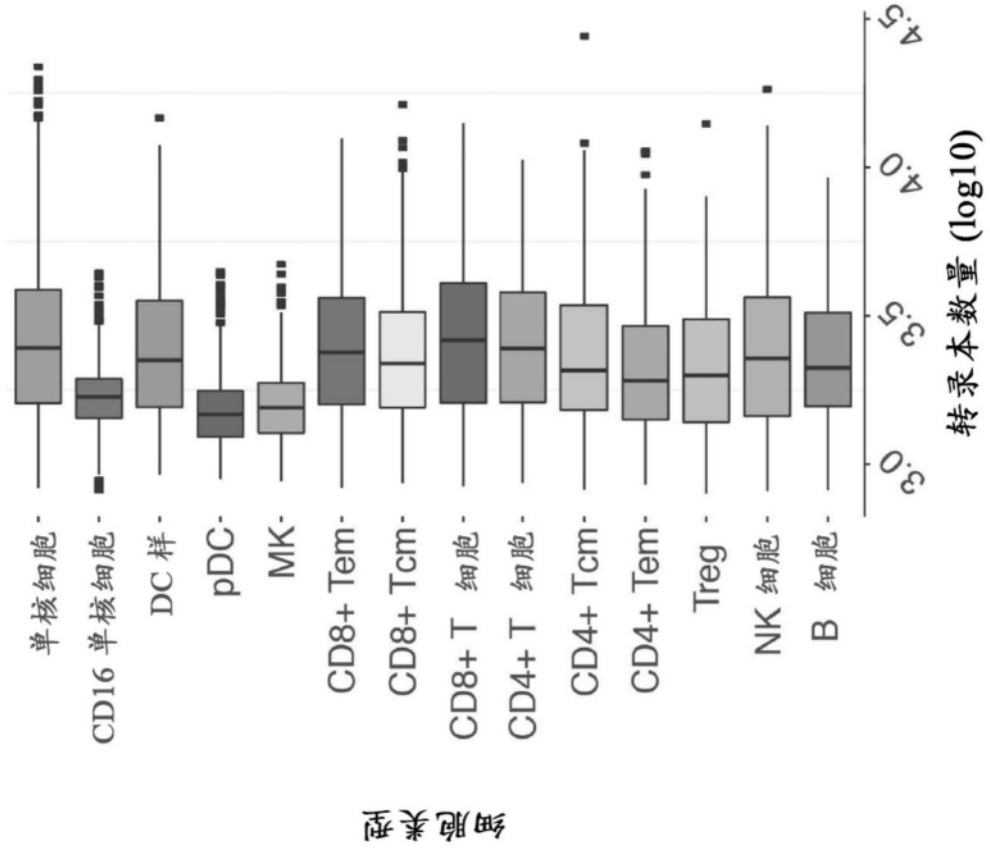

转录本数量 (log10)
4.5
4.0
3.5
3.0
单核细胞
CD16 单核细胞
DC 样
pDC
MK
CD8+ Tem
CD8+ Tcm
CD8+ T 细胞
CD4+ T 细胞
CD4+ Tcm
CD4+ Tem
Treg
NK 细胞
B 细胞
细胞类型

图11F

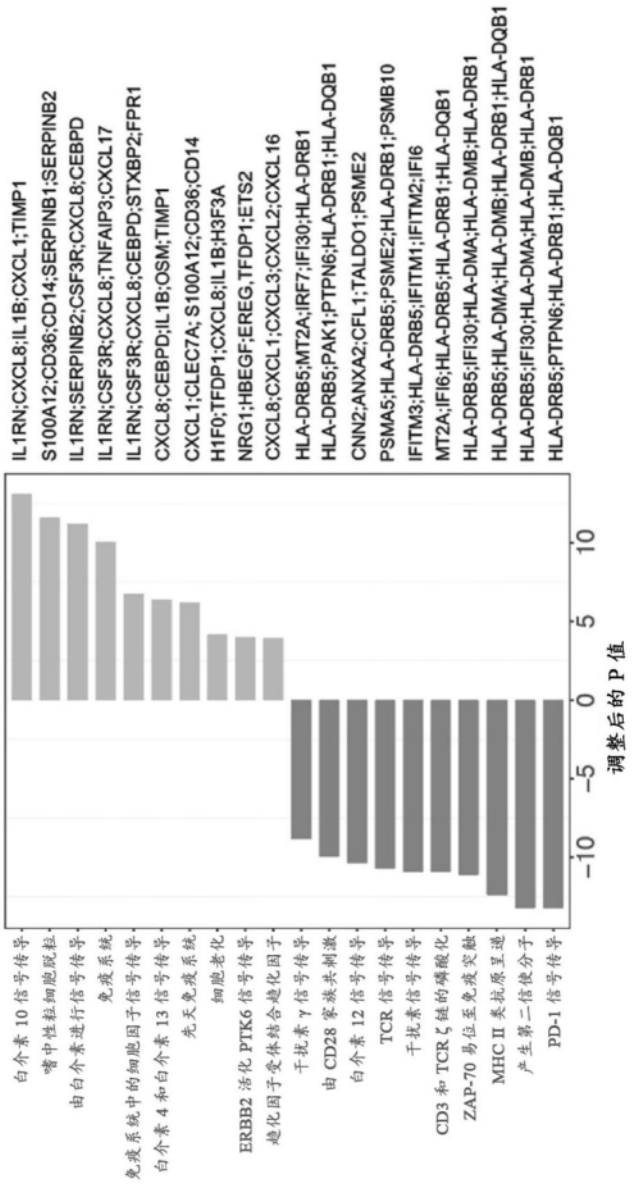

IL1RN;CXCL8;IL1B;CXCL1;TIMP1
S100A12;CD36;CD14;SERPINB1;SERPINB2
IL1RN;SERPINB2;CSF3R;CXCL8;CEBPD
IL1RN;CSF3R;CXCL8;TNFAIP3;CXCL17
IL1RN;CSF3R;CXCL8;CEBPD;STXBP2;FPR1
CXCL8;CEBPD;IL1B;OSM;TIMP1
CXCL1;CLEC7A;S100A12;CD36;CD14
H1F0;TFDP1;CXCL8;IL1B;H3F3A
NRG1;HBEGF;EREG,TFDP1;ETS2
CXCL8;CXCL1;CXCL3;CXCL2;CXCL16
HLA-DRB5;MT2A;IRF7;IFI30;HLA-DRB1
HLA-DRB5;PAK1;PTPN6;HLA-DRB1;HLA-DQB1
CNN2;ANXA2;CFL1;TALDO1;PSME2
PSMA5;HLA-DRB5;PSME2;HLA-DRB1;PSMB10
IFITM3;HLA-DRB5;IFITM1;IFITM2;IFI6
MT2A;IFI6;HLA-DRB5;HLA-DRB1;HLA-DQB1
HLA-DRB5;IFI30;HLA-DMA;HLA-DMB;HLA-DRB1
HLA-DRB5;HLA-DMA;HLA-DMB;HLA-DRB1;HLA-DQB1
HLA-DRB5;IFI30;HLA-DMA;HLA-DMB;HLA-DRB1
HLA-DRB5;PTPN6;HLA-DRB1;HLA-DQB1
白介素 10 信号传导
嗜中性粒细胞脱粒
由白介素进行信号传导
免疫系统
免疫系统中的细胞因子信号传导
白介素 4 和白介素 13 信号传导
先天免疫系统
细胞老化
ERBB2 活化 PTK6 信号传导
趋化因子受体结合趋化因子
干扰素 γ 信号传导
由 CD28 家族共刺激
白介素 12 信号传导
TCR 信号传导
干扰素信号传导
CD3 和 TCR ζ 链的磷酸化
ZAP-70 易位至免疫突触
MHC II 类抗原呈递
产生第二信使分子
PD-1 信号传导
−10
−5
0
5
10
调整后的 P 值

图12

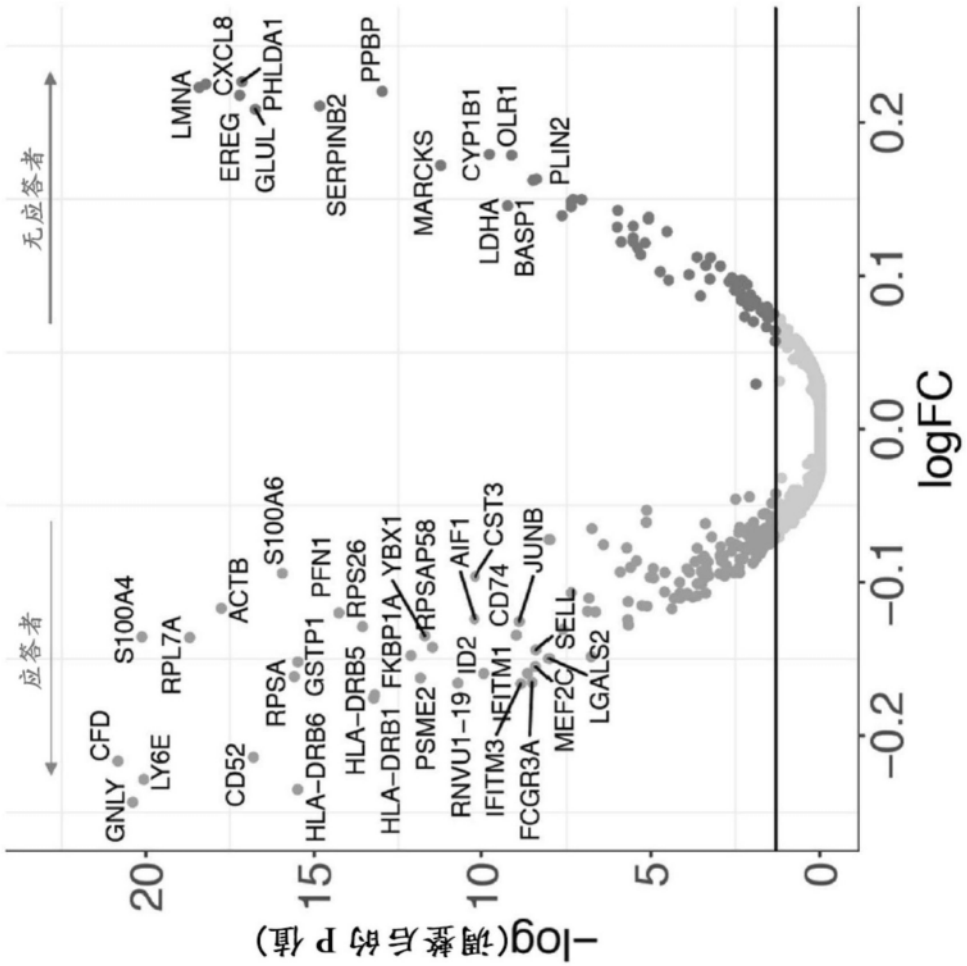

无应答者
应答者
LMNA
CXCL8
EREG
PHLDA1
GLUL
SERPINB2
PPBP
MARCKS
CYP1B1
OLR1
LDHA
BASP1
PLIN2
S100A6
ACTB
PFN1
RPS26
YBX1
RPSAP58
AIF1
CST3
CD74
JUNB
SELL
LGALS2
MEF2C
FCGR3A
IFITM3
FEITM1
RNVU1-19
ID2
PSME2
FKBP1A
HLA-DRB1
HLA-DRB5
GSTP1
RPSA
HLA-DRB6
CD52
RPL7A
S100A4
LY6E
GNLY
CFD
20
15
10
5
0
−0.2
−0.1
0.0
0.1
0.2
logFC
−log(调整后的 P 值)

图13A

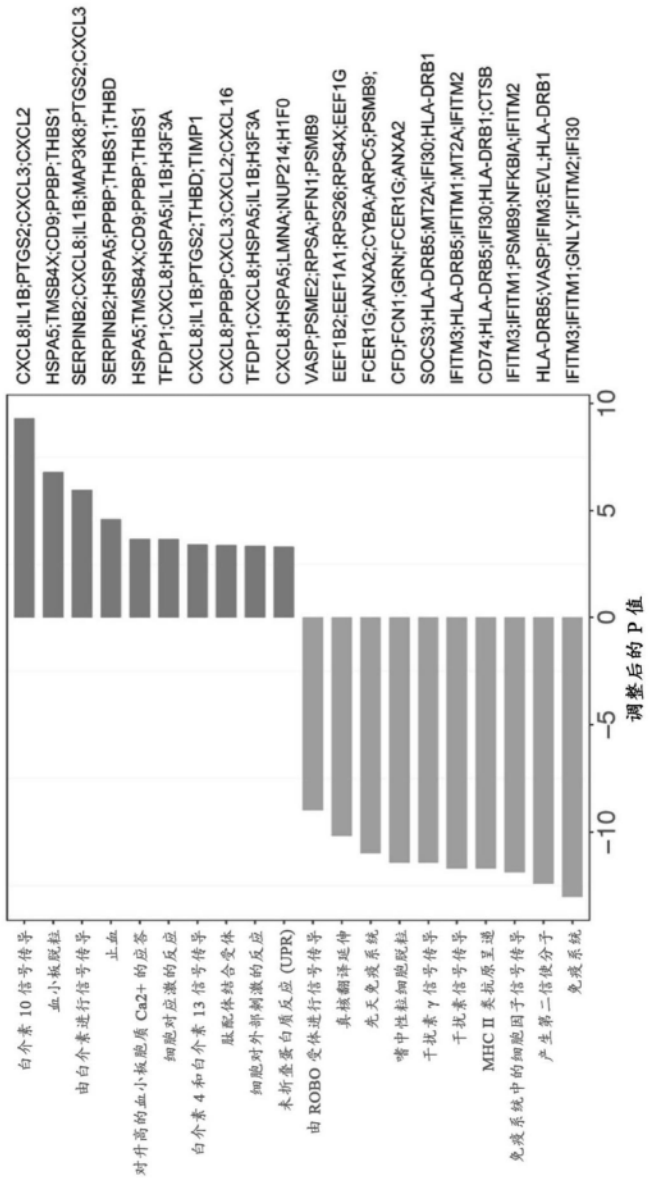

CXCL8;IL1B;PTGS2;CXCL3;CXCL2
HSPA5;TMSB4X;CD9;PPBP;THBS1
SERPINB2;CXCL8;IL1B;MAP3K8;PTGS2;CXCL3
SERPINB2;HSPA5;PPBP;THBS1;THBD
HSPA5;TMSB4X;CD9;PPBP;THBS1
TFDP1;CXCL8;HSPA5;IL1B;H3F3A
CXCL8;IL1B;PTGS2;THBD;TIMP1
CXCL8;PPBP;CXCL3;CXCL2;CXCL16
TFDP1;CXCL8;HSPA5;IL1B;H3F3A
CXCL8;HSPA5;LMNA;NUP214;H1F0
VASP;PSME2;RPSA;PFN1;PSMB9
EEF1B2;EEF1A1;RPS26;RPS4X;EEF1G
FCER1G;ANXA2;CYBA;ARPC5;PSMB9;
CFD;FCN1;GRN;FCER1G;ANXA2
SOCS3;HLA-DRB5;MT2A;IFI30;HLA-DRB1
IFITM3;HLA-DRB5;IFITM1;MT2A;IFITM2
CD74;HLA-DRB5;IFI30;HLA-DRB1;CTSB
IFITM3;IFITM1;PSMB9;NFKBIA;IFITM2
HLA-DRB5;VASP;IFIM3;EVL;HLA-DRB1
IFITM3;IFITM1;GNLY;IFITM2;IFI30
10
5
0
−5
−10
调整后的 P 值
白介素 10 信号传导
血小板脱粒
由白介素进行信号传导
止血
对升高的血小板胞质 Ca2+ 的应答
细胞对应激的反应
白介素 4 和白介素 13 信号传导
肽配体结合受体
细胞对外部刺激的反应
未折叠蛋白质反应 (UPR)
由 ROBO 受体进行信号传导
真核翻译延伸
先天免疫系统
嗜中性粒细胞脱粒
干扰素 γ 信号传导
干扰素信号传导
MHC II 类抗原呈递
免疫系统中的细胞因子信号传导
产生第二信使分子
免疫系统

图13B

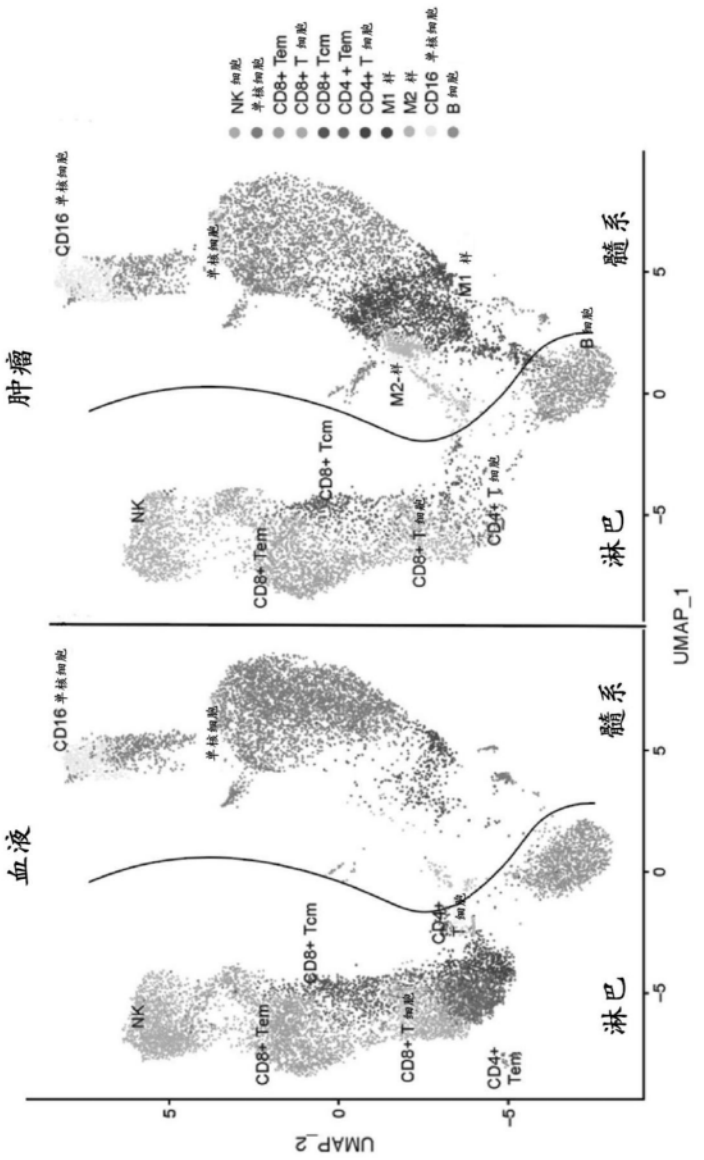

肿瘤
血液
髓系
淋巴
CD16 单核细胞
单核细胞
NK
CD8+ Tem
CD8+ Tcm
CD8+ T 细胞
CD4+ T 细胞
CD4+ Tem
M1 样
M2-样
B 细胞
UMAP_1
UMAP_2

图14A

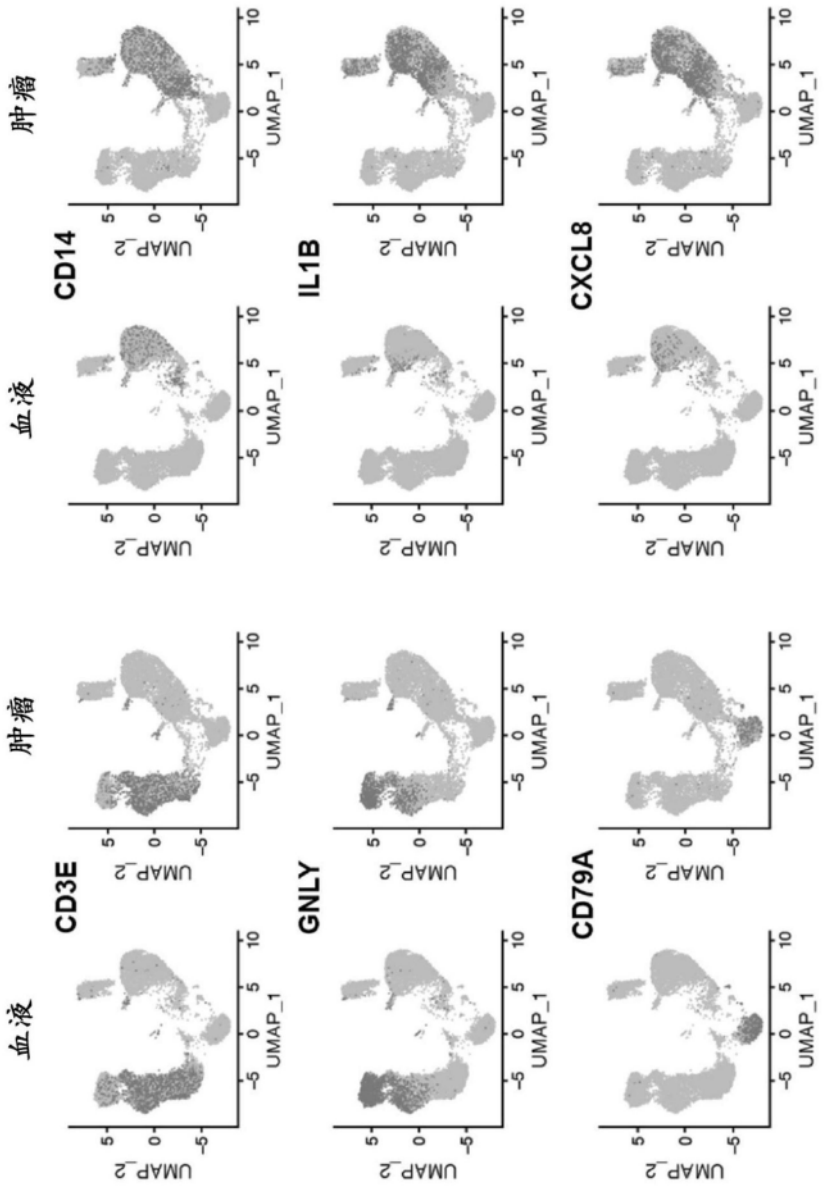



图14B

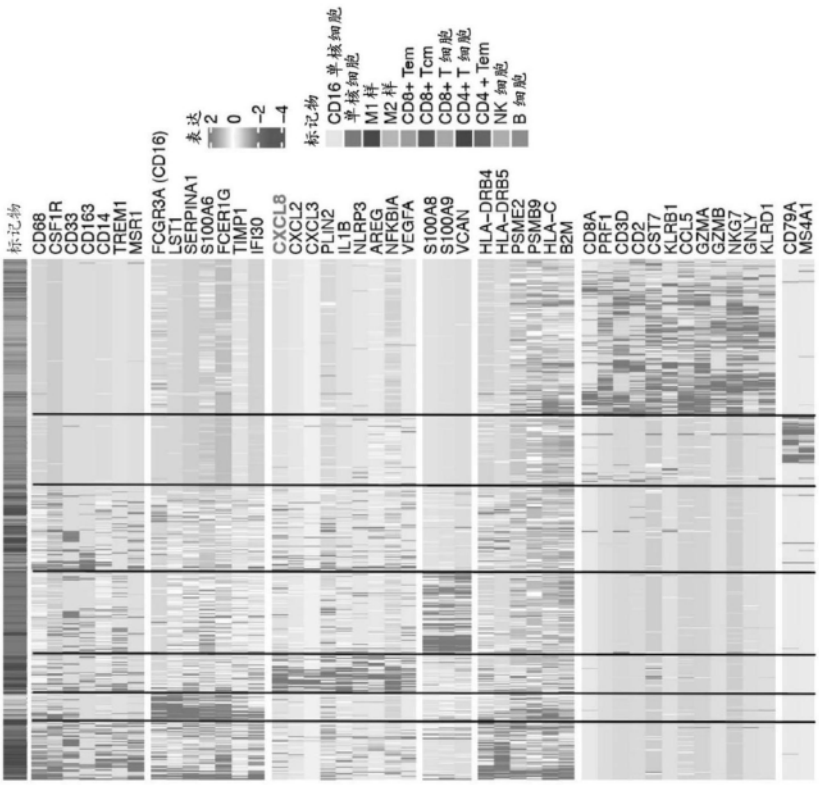

标记物
CD68
CSF1R
CD33
CD163
CD14
TREM1
MSR1
FCGR3A (CD16)
LST1
SERPINA1
S100A6
FCER1G
TIMP1
IFI30
CXCL8
CXCL2
CXCL3
PLIN2
IL1B
NLRP3
AREG
NFKBIA
VEGFA
S100A8
S100A9
VCAN
HLA-DRB4
HLA-DRB5
PSME2
PSMB9
HLA-C
B2M
CD8A
PRF1
CD3D
CD2
CST7
KLRB1
CCL5
GZMA
GZMB
NKG7
GNLY
KLRD1
CD79A
MS4A1
表达
2
0
-2
-4
标记物
CD16 单核细胞
单核细胞
M1样
M2样
CD8+ Tem
CD8+ Tcm
CD8+ T细胞
CD4+ T细胞
CD4+ Tem
NK细胞
B细胞

图14C

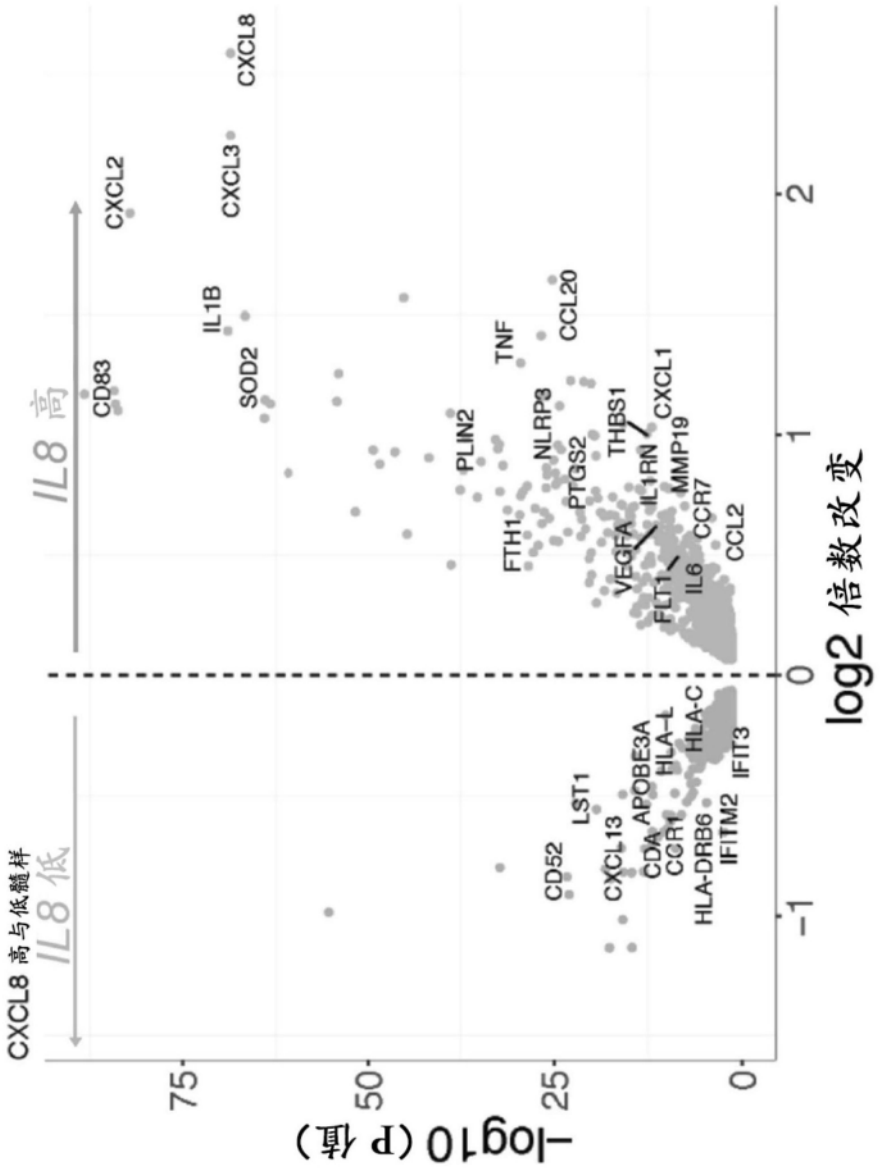

CXCL8
CXCL3
CXCL2
IL1B
CCL20
TNF
SOD2
CD83
CXCL1
THBS1
NLRP3
PLIN2
MMP19
IL1RN
PTGS2
CCR7
FTH1
CCL2
VEGFA
IL6
FLT1
HLA-C
HLA-L
APOBE3A
IFIT3
LST1
CDA
CXCL13
CCR1
IFITM2
CD52
HLA-DRB6
IL8 高
IL8 低
CXCL8 高与低表达样
−log10 (P 值)
log2 倍数改变
75
50
25
0
2
1
0
−1

图14D

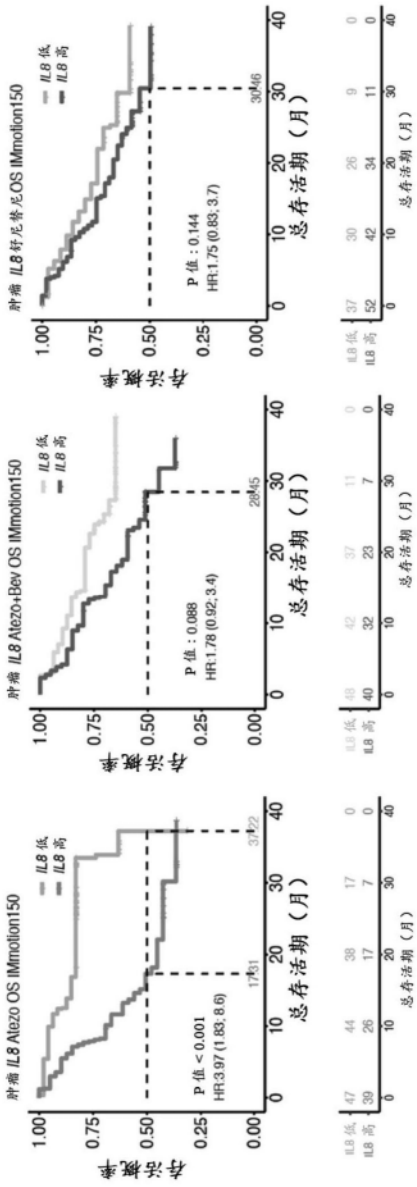

肿瘤 IL8 Atezo OS IMmotion150
IL8 低
IL8 高
存活概率
总存活期（月）
P 值 < 0.001
HR:3.97 (1.83, 8.6)
肿瘤 IL8 Atezo+Bev OS IMmotion150
P 值 : 0.088
HR:1.78 (0.92, 3.4)
肿瘤 IL8 好尼替尼OS IMmotion150
P 值 : 0.144
HR:1.75 (0.83, 3.7)

图14E

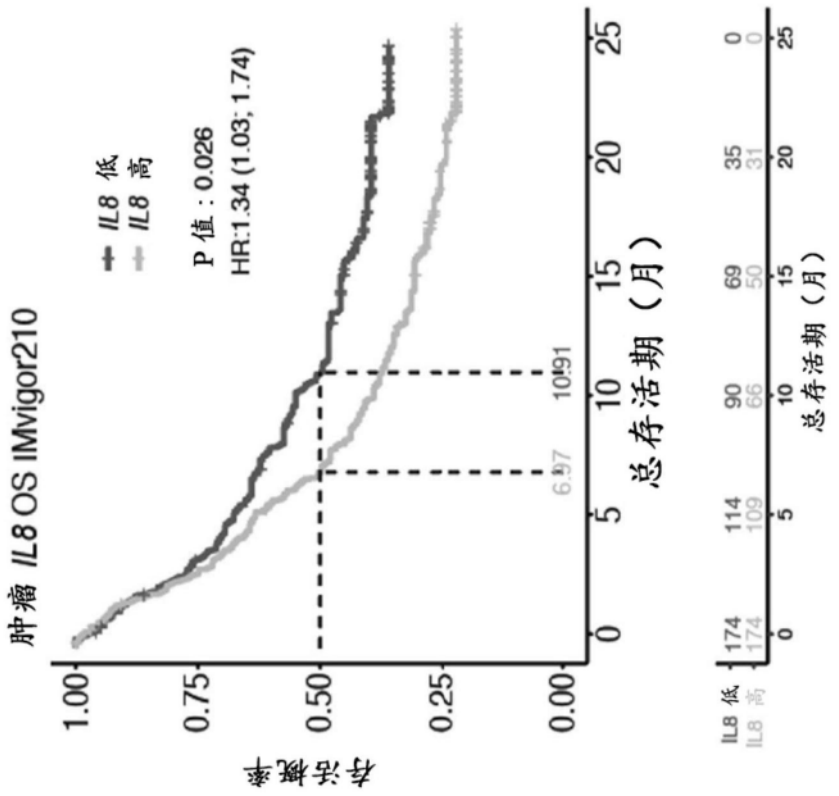

肿瘤 IL8 OS IMvigor210
IL8 低
IL8 高
P 值：0.026
HR:1.34 (1.03; 1.74)
存活概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
5
10
15
20
25
总存活期（月）
10.91
6.97
IL8 低 174 114 90 69 35 0
IL8 高 174 109 66 50 31 0
0
5
10
15
20
25
总存活期（月）

图14F

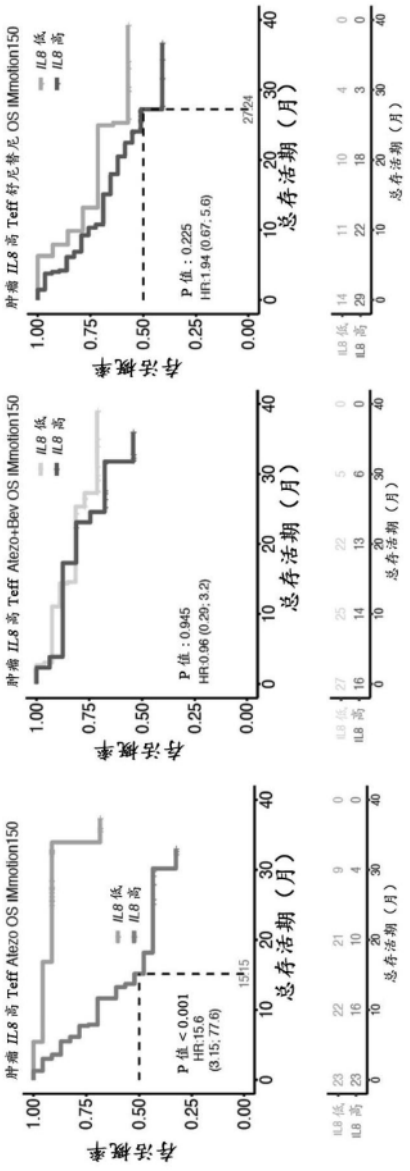

肿瘤 IL8 高 Teff 舒尼替尼 OS IMmotion150
IL8 低
IL8 高
存活概率
总存活期（月）
P 值：0.225
HR:1.94 (0.67, 5.6)
肿瘤 IL8 高 Teff Atezo+Bev OS IMmotion150
P 值：0.945
HR:0.96 (0.29, 3.2)
肿瘤 IL8 高 Teff Atezo OS IMmotion150
P 值 <0.001
HR:15.6
(3.15, 77.6)

图14G

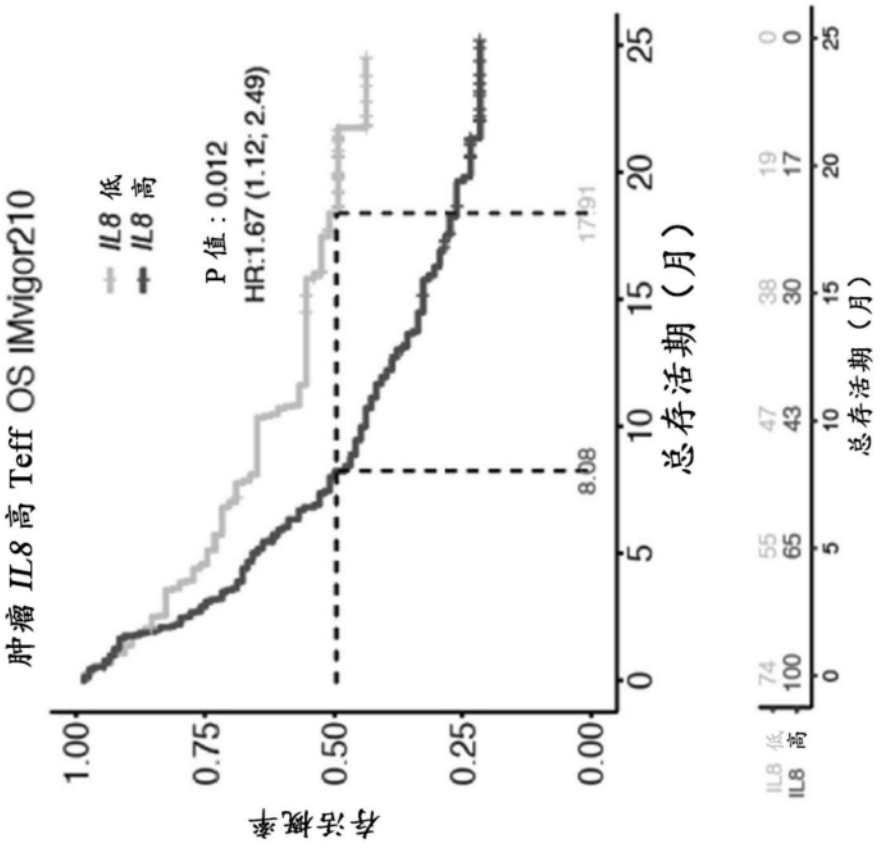

肿瘤 IL8 高 Teff OS IMvigor210
IL8 低
IL8 高
P 值 : 0.012
HR:1.67 (1.12; 2.49)
存活概率
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
8.08
17.91
0
5
10
15
20
25
总存活期（月）
IL8 低
IL8 高
74
100
55
65
47
43
38
30
19
17
0
0

图14H

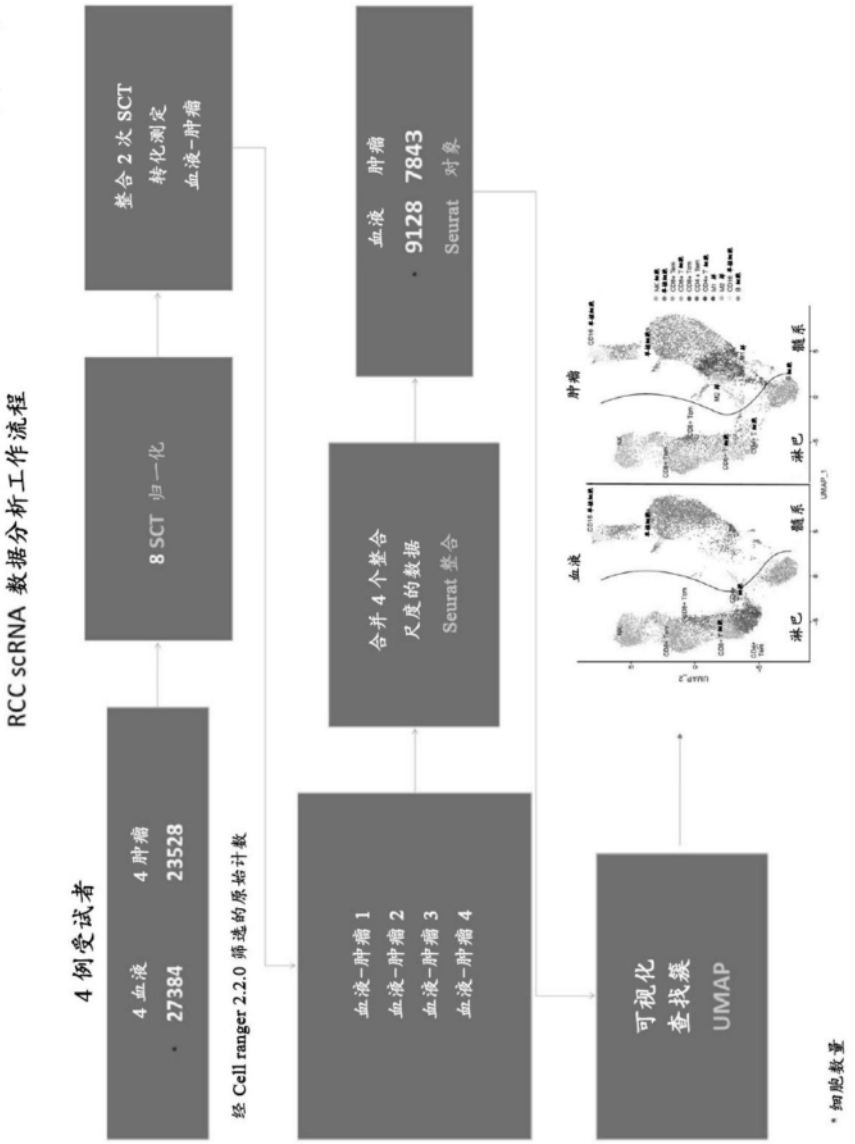

RCC scRNA 数据分析工作流程
4 例受试者
4 血液 4 肿瘤
· 27384 23528
经 Cell ranger 2.2.0 筛选的原始计数
8 SCT 归一化
整合 2 次 SCT
转化测定
血液-肿瘤
血液-肿瘤 1
血液-肿瘤 2
血液-肿瘤 3
血液-肿瘤 4
合并 4 个整合
尺度的数据
Seurat 整合
血液 肿瘤
· 9128 7843
Seurat 对象
可视化
查找簇
UMAP
肿瘤
血液
淋巴
髓系
· 细胞数量

图15

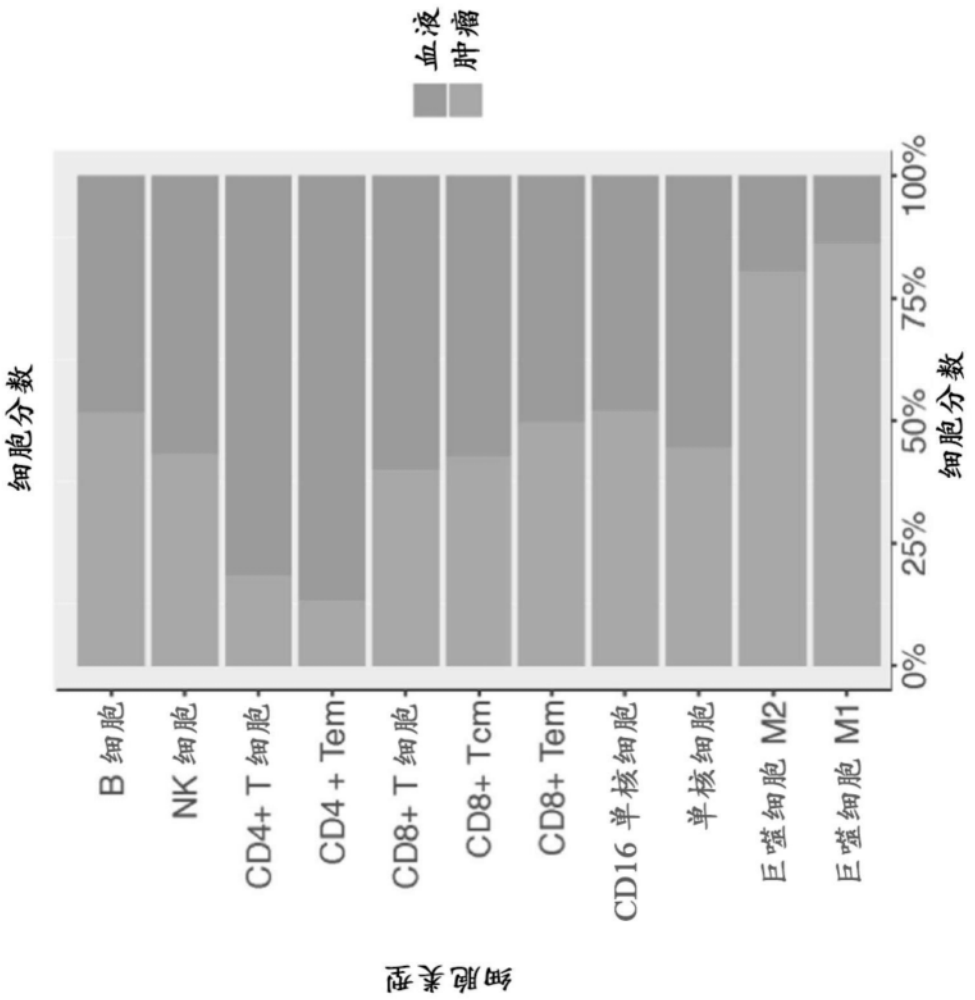

血液
肿瘤
细胞分数
0%
25%
50%
75%
100%
细胞分数
细胞类型
B 细胞
NK 细胞
CD4+ T 细胞
CD4 + Tem
CD8+ T 细胞
CD8+ Tcm
CD8+ Tem
CD16 单核细胞
单核细胞
巨噬细胞 M2
巨噬细胞 M1

图16A

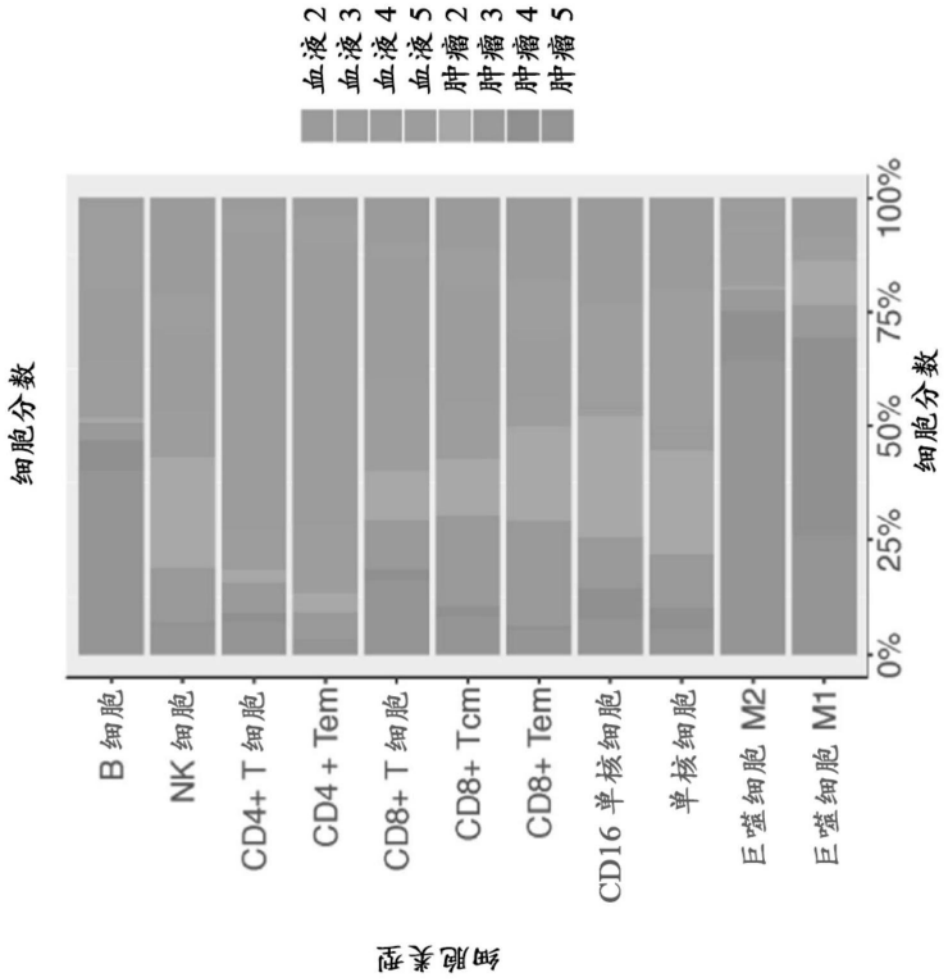

血液 2
血液 3
血液 4
血液 5
肿瘤 2
肿瘤 3
肿瘤 4
肿瘤 5
细胞分数
0%
25%
50%
75%
100%
细胞分数
B 细胞
NK 细胞
CD4+ T 细胞
CD4 + Tem
CD8+ T 细胞
CD8+ Tcm
CD8+ Tem
CD16 单核细胞
单核细胞
巨噬细胞 M2
巨噬细胞 M1
细胞类型

图16B

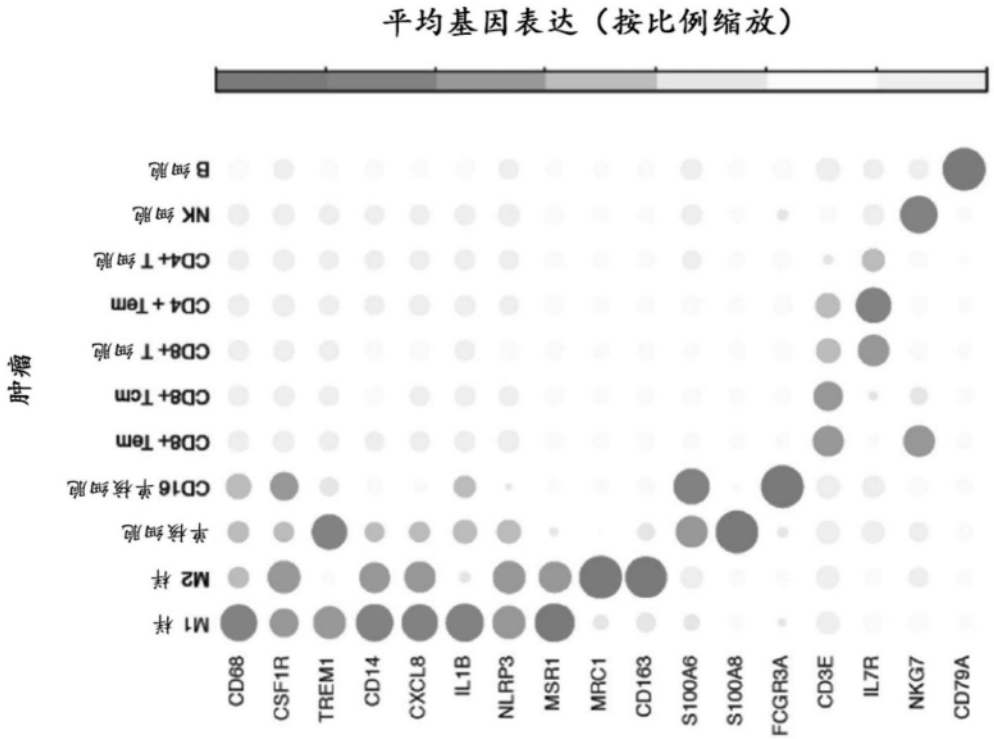

平均基因表达（按比例缩放）
肿瘤
M1 样
M2 样
单核细胞
CD16 单核细胞
CD8+ Tem
CD8+ Tcm
CD8+ T 细胞
CD4 + Tem
CD4+ T 细胞
NK 细胞
B 细胞
CD68
CSF1R
TREM1
CD14
CXCL8
IL1B
NLRP3
MSR1
MRC1
CD163
S100A6
S100A8
FCGR3A
CD3E
IL7R
NKG7
CD79A

图17

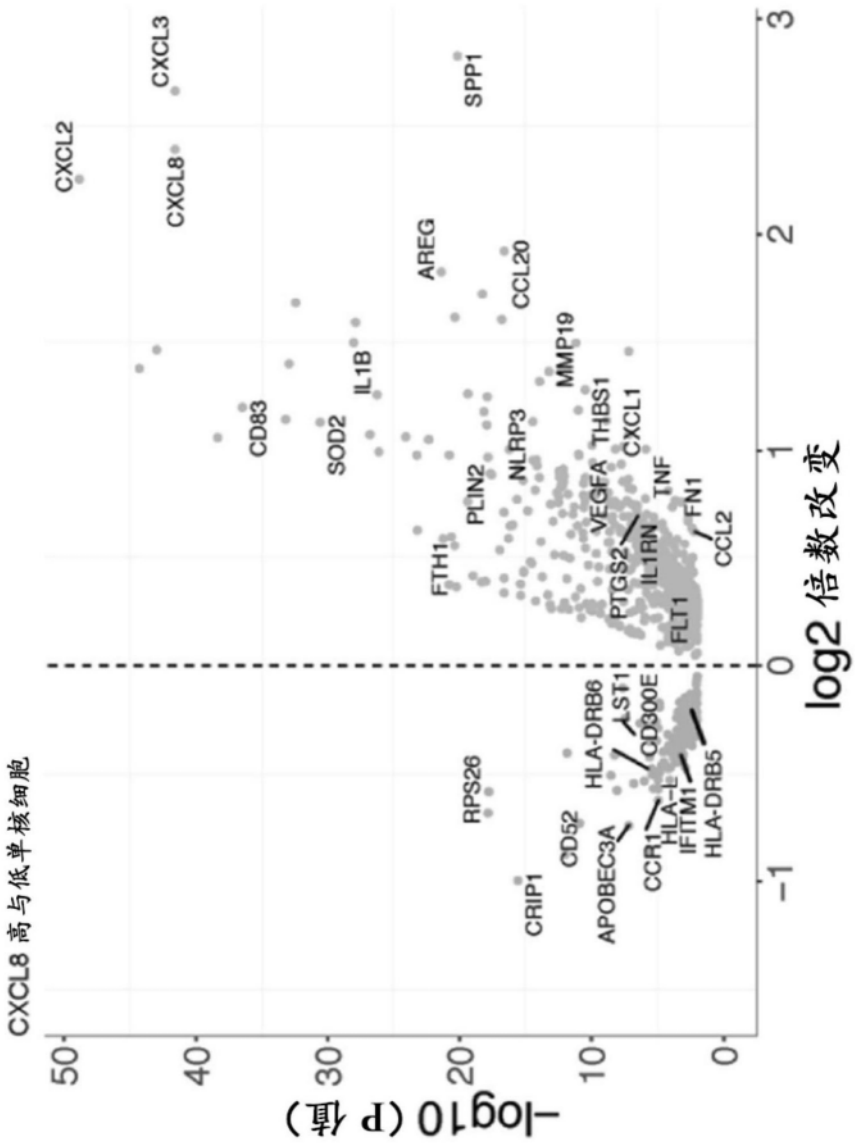

CXCL8 高与低单核细胞
−log10 (P 值)
log2 倍数改变
CXCL2
CXCL3
CXCL8
SPP1
AREG
CCL20
MMP19
IL1B
CD83
SOD2
THBS1
CXCL1
NLRP3
PLIN2
VEGFA
TNF
FN1
CCL2
FTH1
PTGS2
IL1RN
FLT1
LST1
CD300E
HLA-DRB6
HLA-E
IFITM1
HLA-DRB5
CCR1
RPS26
CD52
APOBEC3A
CRIP1

图18

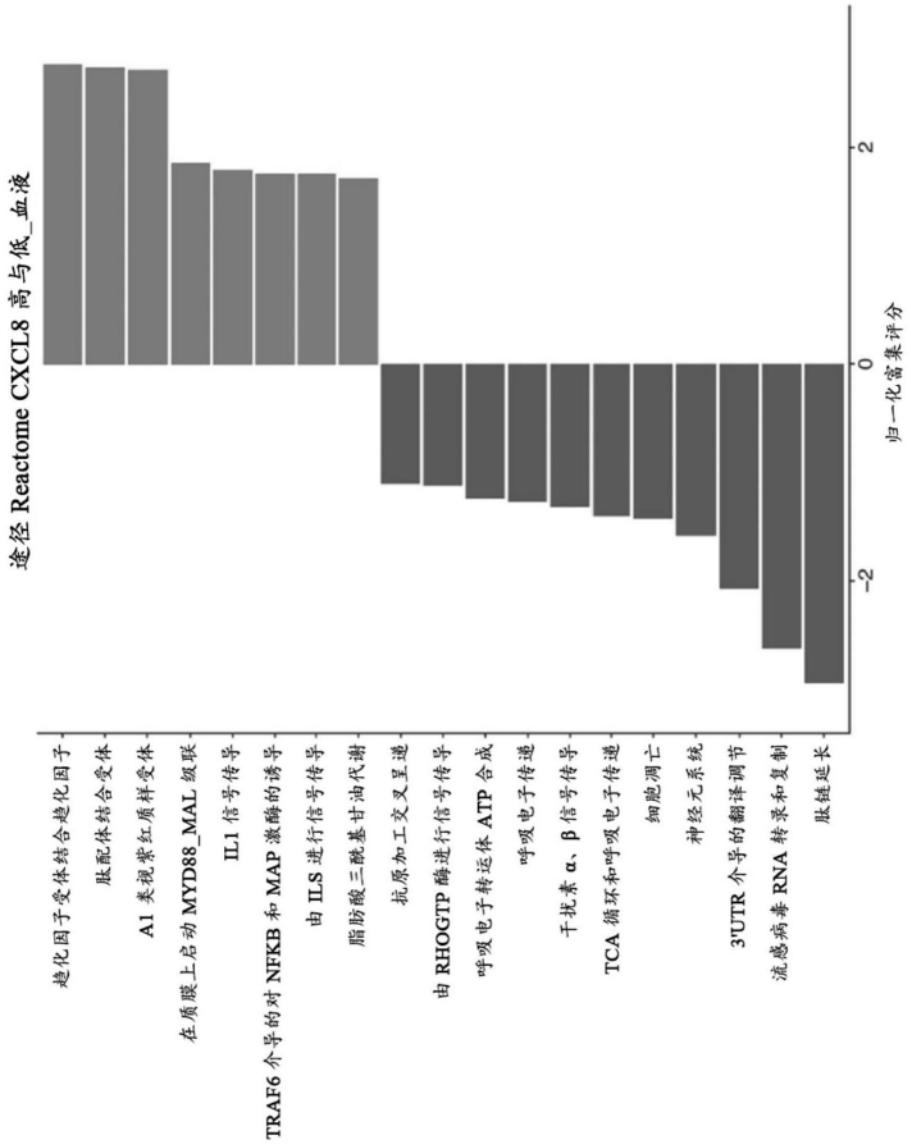

途径 Reactome CXCL8 高与低_血液
趋化因子受体结合趋化因子
肽配体结合受体
A1 类视紫红质样受体
在质膜上启动 MYD88_MAL 级联
IL1 信号传导
TRAF6 介导的对 NFKB 和 MAP 激酶的诱导
由 ILS 进行信号传导
脂肪酸三酰基甘油代谢
抗原加工交叉呈递
由 RHOGTP 酶进行信号传导
呼吸电子转运体 ATP 合成
呼吸电子传递
干扰素 α、β 信号传导
TCA 循环和呼吸电子传递
细胞凋亡
神经元系统
3'UTR 介导的翻译调节
流感病毒 RNA 转录和复制
肽链延长
-2
0
2
归一化富集评分

图19

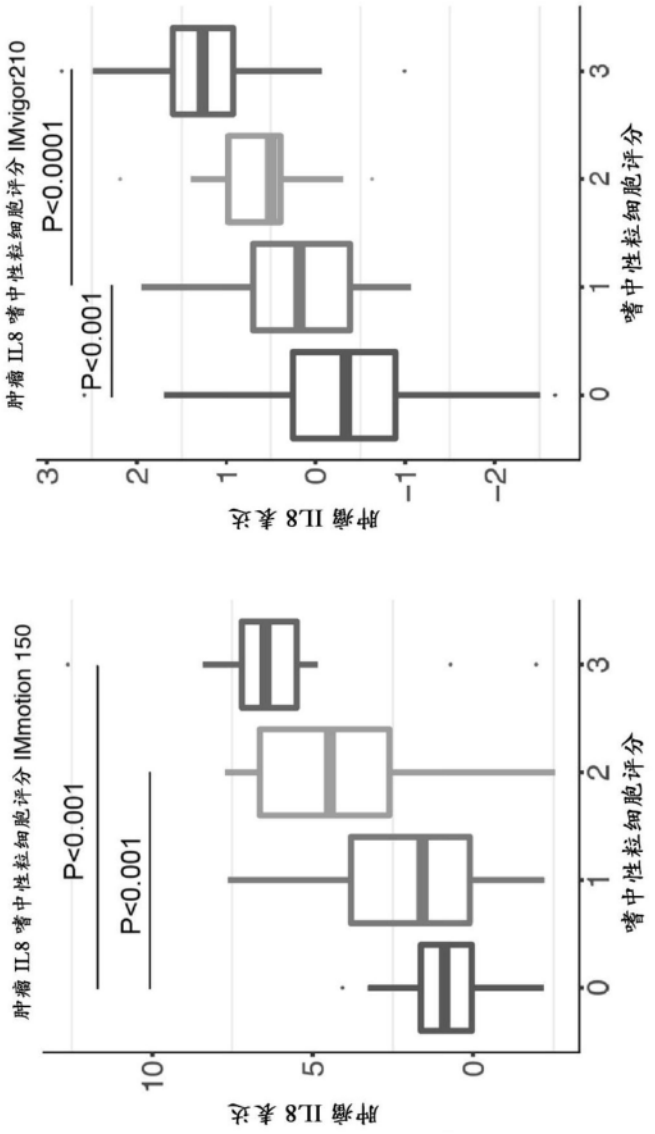

肿瘤 IL8 嗜中性粒细胞评分 IMvigor210
P<0.0001
P<0.001
肿瘤 IL8 表达
嗜中性粒细胞评分
肿瘤 IL8 嗜中性粒细胞评分 IMmotion 150
P<0.001
P<0.001
肿瘤 IL8 表达
嗜中性粒细胞评分

图20