

免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的热点问题

李祺瑞, 赵凤鸣, 陈美娟*

(南京中医药大学医学院·整合医学院, 南京 210023)

摘要: 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在临床上是治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的重要手段之一。近年来, 越来越多的研究开始聚焦ICIs的耐药性和免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)以及ICIs预后相关的生物标记物等问题。本文结合近年的研究结果, 总结了现阶段ICIs的主要应用、ICIs相关耐药性的主要机制和治疗策略、irAEs的相关研究进展以及现阶段一些有潜力的预后生物标记物。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 非小细胞肺癌; 耐药性; 免疫相关不良事件; 预后生物标记物

Hot issues of immune checkpoint inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer

LI Qirui, ZHAO Fengming, CHEN Meijuan*

(School of Medicine & Holistic Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) is one of the important means to treat advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in clinic. More and more studies have begun to focus on drug resistance, immune related adverse events (irAEs) and biomarkers related to the prognosis of ICIs. Combined with recent research results, this work summarized the main applications of ICIs at this stage, the main mechanisms and treatment strategies of ICIs-related drug resistance, the related research progress of irAEs, and some potential prognostic biomarkers at this stage based on recent research results.

Key Words: ICIs; NSCLC; drug resistance; irAEs; prognostic biomarkers

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)作为肺癌中最为常见的一种类型, 其恶性程度高、预后差, 总五年生存率仅为约25%。多数患者由于确诊时疾病已进展至中晚期, 不具备手术治疗的条件, 故化疗成为应用最为广泛的治疗方法。然而, 传统化疗手段治愈率低、不良反应大且敏感性差。因此, 免疫治疗等新兴疗法已取代传统化疗手段并成为NSCLC治疗中的一线治疗策略^[1,2]。

作为免疫治疗的主要类型之一, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs), 尤其是细胞程序性死亡受体1/细胞程序性死亡配体1(programmed cell death protein 1/programmed cell death 1 ligand 1, *PD-1/PD-L1*)相关的ICIs已成为NSCLC的首选治疗方案之一。然而, 该治疗策略仍然存在诸如耐药性、免疫相关不良事件(immune related adverse events, irAEs)等尚未得到较好解决的问题; 与此同时, ICIs治疗预后相关的生物标记

收稿日期: 2022-12-09

基金项目: 南京中医药大学本科精品课程基金资助项目(教学【2021】43号)

第一作者: E-mail: liqirui@njucm.edu.cn

*通信作者: E-mail: mjchen@njucm.edu.cn

物也正处于研究摸索的阶段^[3-5]。本文将简单介绍ICIs在现阶段的主要应用,并以NSCLC相关的ICIs治疗策略为中心,着重介绍其耐药性、irAEs以及预后相关生物标记物几个方面的最新研究进展。

1 现阶段ICIs的主要应用

目前,以PD-L1相关的免疫治疗为例,NSCLC患者被分类为PD-1/PD-L1表达<1%、1%~49%和50%三类。通过计算PD-1/PD-L1阳性的肿瘤细胞比例并综合考虑免疫细胞的数量给予疾病评分,较高的疾病评分与较高的治疗应答率和较长的生存期有关。目前,已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的抗PD-1/PD-L1的ICIs共有三种:pembrolizumab、cemiplimab和atezolizumab^[6]。其中,对于仅存在PD-1/PD-L1突变的患者而言,疾病评分较低的患者常应用pembrolizumab并与化疗药物联合应用(疾病评分虽然较高,但症状严重或进展较快的患者也宜采取联合治疗策略)^[7,8]。随着以上治疗方案取得一定成功,为服务于肿瘤可通过手术切除治愈但身体条件不足以承受手术创伤的患者,通过ICIs治愈未发生远端转移的NSCLC成为了一个新的研究重点^[9]。

对于单独或伴随PD-1/PD-L1突变的细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)突变[无上皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶(epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase, EGFR/ALK)突变]的患者而言,常用pembrolizumab、ipilimumab和nivolumab三种ICIs,其中由于pembrolizumab在联合化疗药物时疗效与另两种药物接近但不良反应较少,故在联合化疗的治疗策略中往往优先使用^[10]。

值得注意的是,虽然老年患者可以通过ICIs的治疗获益,但由于其多数患有各类基础性疾病,其生存期往往低于平均值且不良反应发生率较高^[11],提示在临床实践中,对于老年患者的治疗策略设计应相对谨慎。

2 ICIs的耐药性

在目前有关NSCLC与ICIs的研究中,ICIs的耐

药性是一个主要的,甚至是最为重要的研究方向。目前,对于NSCLC中ICIs耐药可以分为两类:原发性耐药和获得性耐药。其中,患者接受ICIs治疗后6周至6个月的阶段疾病出现进展的情况可被认为是原发性耐药;而患者在接受ICIs治疗并持续获益或疾病受到稳定控制超过6个月后出现的耐药现象则被认为是获得性耐药^[12]。

2.1 免疫细胞与耐药性

原发性耐药的产生机制之一是由于抗原提呈失效从而导致T细胞不能被充分激活,进而导致肿瘤内的T细胞共抑制受体和未被ICIs靶向的免疫抑制细胞过度表达^[13]。有研究发现,在抑制抗原提呈和处理相关的基因,如肿瘤坏死因子超家族成员9(tumor necrosis factor superfamily member 9, TNFSF9)、趋化因子CCL27、趋化因子受体10(chemokine receptor, CCR10)等表达后,肿瘤细胞表现出更为明显的原发性耐药和免疫逃逸现象^[14]。同时,有证据表明,在疾病进展的过程中,可观测到相关基因发生更为频繁的突变^[15]。目前,对于表观遗传沉默引起的抗原提呈不良,表观遗传修饰联合PD-1/PD-L1靶向药物的方式被认为是一个有潜力的治疗策略^[16]。

受抗原提呈细胞的影响,发生原发性耐药的NSCLC患者的T细胞活性也往往较差。Horton等^[17]的研究显示,肿瘤浸润型CD8⁺ T细胞常表现出克隆扩增,但效应T细胞缺失并导致T细胞耗竭,可以通过注射白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)或IL-12以恢复效应T细胞的分化并重新诱导其对肿瘤细胞的免疫反应。他们的研究表明,肿瘤浸润引起的CD8⁺ T细胞的异常分化可以限制CD8⁺ T细胞对ICIs的反应,从而导致原发性耐药的产生。Chen等^[18]的研究则发现,在发生耗竭的CD8⁺ T细胞中发现了高水平表达的CD147,而CD147的表达缺失则能够增加肿瘤浸润淋巴细胞的丰度和CD8⁺ T细胞的细胞毒性效应(图1)。这说明CD147有成为NSCLC治疗的靶点的潜力。

除抗原提呈细胞和T细胞外,巨噬细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)也被认为与ICIs的耐药有关。其中,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)受肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)影响,向促肿瘤的

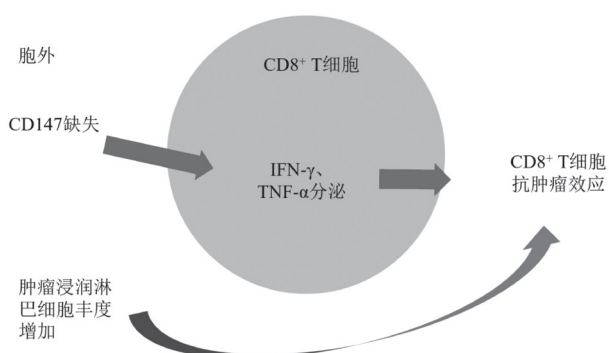


图1 CD147影响CD8⁺ T细胞抗肿瘤效应

M2型极化可能导致NSCLC患者对ICIs的反应较差^[19]；而一些NK细胞在TME影响下易产生特殊表型(如高表达CD69和CD49a)或细胞活化和细胞毒性功能受抑制。这说明TME可对各类免疫细胞的功能产生影响。同时，具有免疫抑制功能的调节性T细胞和骨髓来源抑制细胞数量增加也影响了ICIs对NSCLC患者的治疗效果。目前，对于影响TAMs极化从而治疗NSCLC的方向上的研究较多，而NK细胞相关的研究重点虽然主要为血液肿瘤，但该治疗策略，如嵌合抗原受体NK细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor natural killer cell immunotherapy, CAR-NK)等在NSCLC的治疗中可能同样具有潜力^[20]。

2.2 TME与耐药性

各类肿瘤细胞自身原因引起的耐药现象则常与免疫抑制性TME有关。除前文提及的TME对免疫细胞功能的影响以外，TME诱导肿瘤细胞在ICIs治疗期间产生表观遗传学或基因突变等适应性变化是获得性耐药的主要产生机制之一^[12]。肿瘤细胞在缺氧条件下易产生的血管内皮生长因子被认为可抑制抗原提呈和免疫效应细胞，并介导调节性T细胞和骨髓来源抑制细胞的动员，促进血管生成以形成抑制抗肿瘤免疫的恶性循环^[21]。除此之外，在中晚期NSCLC中，细胞自噬诱导缺氧条件下的肿瘤细胞产生活性氧簇，并参与免疫抑制性TME的塑造和TAMs向M2型的极化，导致ICIs的耐药现象。目前，自噬抑制剂与ICIs联用的治疗策略被认为具有不错的潜力并受到广泛研究^[22]。

2.3 肠道菌群与耐药性

近年来，肠道菌群与各类癌症的关系正受到广泛关注。有研究发现，在理想状态下的肠道菌

群有利于提升ICIs治疗包括NSCLC在内的多种癌症的有效性^[23-26]。通过抗生素干预、外源益生菌干预以及生活方式改善等方式影响肠道菌群的构成使其恢复理想状态被认为有助于改善ICIs在NSCLC治疗中的耐药现象^[23-26]。然而，目前关于肠道菌群影响ICIs耐药性的机制的相关研究仍较少。在少数相关研究中，Giannone等^[27]认为，一些肠道微生物的代谢物可以影响TME和TAMs的极化并影响ICIs的耐药，然而该推论亦缺乏相关佐证。综上所述，ICIs的耐药主要受免疫细胞、TME、肠道菌群等因素影响，且各因素之间存在相互协同或拮抗的关系。

3 ICIs与irAEs

免疫逃逸是癌细胞最为重要的特征之一。ICIs则通过抑制T细胞凋亡、减轻外周效应T细胞耗竭、增强T细胞抗肿瘤活性等方式调节免疫活性并最终导致癌细胞死亡。然而，由于ICIs对免疫系统的激活是非特异性的，容易导致全身其他正常的器官或系统受到例如炎症反应等影响并受到损伤，即irAEs^[4]。一项对发生irAEs的癌症患者的研究发现，该患者在治疗期间通过影像学方法发现免疫相关肺炎，而在该患者死亡后的解剖中则发现肺部有肉芽肿样病变、纤维化和弥漫性肺泡损伤，除此之外，还在组织学层面发现有涉及心脏、中枢神经系统、肝脏和骨髓的全身炎症和淋巴细胞性心肌炎^[28]。据统计，应用ICIs的NSCLC患者irAEs的发生率约为30%，其中最常见的症状包括肺炎、皮疹、腹泻、低蛋白血症以及甲状腺毒症^[29]。

3.1 现阶段irAEs的研究难点

目前，对于irAEs识别和认识上的难点主要有非特异性、症状发展与用药剂量之间不存在依赖性以及发病时间不易预测等。尽管目前可以根据一些近期研究发现的有预测irAEs发生风险的潜力的生物标记物或根据肿瘤的类型和药物所靶向的靶点来判断和预测irAEs发生的主要类型^[30-32]。然而，一方面，目前作为这些判断依据的分子机制和进一步提高其特异性和敏感性的策略仍亟待进一步研究；另一方面，包括ICIs停药后再次应用引发的irAEs以及多器官irAEs在内的一些情况的相

关研究和信息仍不充足^[33,34]。

3.2 irAEs的应对

现阶段, 在临床层面, 对于irAEs常应用皮质类固醇类药物予以治疗。与此同时, 根据irAEs的严重程度由轻到重, 分别采取在密切监测下继续应用ICIs、暂停应用ICIs并待症状减轻后恢复应用以及永久停用ICIs的措施。与此同时, 还需要谨慎预防可能出现的各类微生物、寄生虫感染以及各类炎症性疾病(如病毒性肝炎、肺结核、肺孢子虫肺炎、胃炎、骨质疏松等)^[35,36]。但是, 近期的一项研究显示, 在发生irAEs并中断ICIs治疗的患者中, 重新应用ICIs后, 尽管再次发生irAEs的风险和严重程度均会降低, 但是对患者的总生存率和无进展生存率并无明显影响^[37]。这一研究可能意味着今后即使仅发生较为严重的irAEs, 也可能会建议采取永久停用ICIs的策略。

3.3 对irAEs的认识

近期的一项Meta分析发现, *PD-1/PD-L1*的剂量与irAEs的发生率并无显著的统计学关系, 而单独应用*CTLA-4*抑制剂或将其与*PD-1/PD-L1*抑制剂联合应用则irAEs的发生率与严重程度均存在显著的剂量依赖性。除此之外, ICIs与化疗或靶向治疗联合应用较单独应用ICIs时irAEs的发生率更高, 将ICIs作为一线治疗方式较将ICIs作为二线治疗或后续治疗方式时irAEs的发生率更高^[38]。以上现象说明, 过多药物联用可能会提高irAEs的发生率。Iwama等^[39]的一项针对NSCLC与甲状腺irAEs的研究则发现, 抗甲状腺抗体阳性的NSCLC患者更易发生甲状腺irAEs, 但是甲状腺irAEs的发生又可能与更长的生存期有关。在动物实验中, 他们的研究发现, 甲状腺irAEs的机制是由于细胞毒性CD4⁺T细胞通过分泌颗粒酶B直接损伤甲状腺滤泡细胞, 但这一机制是否可以推广至其他器官的irAEs尚需进一步研究。Rose等^[40]在针对呼吸系统irAEs的研究中则发现, 接受抗*CTLA-4*治疗的患者较接受抗*PD-1/PD-L1*治疗的患者更易发生irAEs且相比于接受ICIs治疗的其他癌症患者, NSCLC患者更易发生呼吸系统的irAEs。该研究可能可以对接下来关于irAEs分子机制的研究提供一定的指导。以上几项研究均有助于人们对irAEs的进一步了解并指导相关治疗策略的进一步优化。然而, 以上研究

均较少涉及详细的分子机制, 且相关研究多局限于单一器官。

4 ICIs治疗预后相关的生物标记物

虽然ICIs在改善符合临床用药指征的NSCLC患者的生存率方面的效果已得到明确验证, 但相关化验指标并不能准确反映预后。以*PD-1/PD-L1*抑制剂为例, 目前通过免疫组织化学手段检测肿瘤样本中的*PD-1/PD-L1*的表达水平是唯一可用于指导治疗策略的生物标记物。然而, 由于肿瘤异质性和检测部位(有研究指出, *PD-1/PD-L1*在原发性肿瘤中的表达可能低于转移灶中的表达且*PD-1/PD-L1*的表达随时间和抗肿瘤治疗策略的变化而动态变化^[41])等方面的原因, 该生物标记物在预测疗效方面仍缺乏准确度。一方面, 一些*PD-1/PD-L1*表达水平极高的患者对相关ICIs不敏感; 另一方面, 也发现一些*PD-1/PD-L1*阴性患者反而对相关ICIs敏感^[42,43]。故亟需发现新的生物标记物以更好地对治疗策略提供指导作用。

4.1 肿瘤突变负荷和新抗原负荷

肿瘤突变负荷和新抗原负荷具备预测ICIs治疗后临床效益的潜力。几项研究证实, 以上两项指标较高的NSCLC患者各类免疫反应的相关的基因表达水平和相关免疫反应水平明显较高, 并在接受ICIs治疗后能够更加明显的获益且无进展生存期延长^[44,45]。然而, 对于晚期NSCLC患者而言, 难以获得足够的肿瘤样本以供检测是一个重要的限制因素^[43]。现阶段的研究也更多集中在通过靶向相关基因以刺激免疫反应的治疗策略的探索上。

4.2 肠道菌群相关的生物标记物

肠道菌群在调节宿主的营养代谢、昼夜节律、免疫系统的发育和成熟等方面发挥着重要的作用。有研究已证实, 肠道菌群不仅可以影响宿主对化疗药物的反应, 也具有刺激抗肿瘤免疫的能力, 进而影响ICIs的有效性^[26]。Newsome等^[46]将Ⅲ/Ⅳ期的NSCLC患者根据ICIs的治疗效果分为应答组和非应答组, 分别取其粪便样本并将其中的微生物群移植到NSCLC的模型小鼠中, 结果显示, 移植了应答组患者的微生物群(主要富集的微生物类型包括瘤胃球菌属、阿克曼菌属、粪杆菌属等)的小鼠体内肿瘤生长显著降低。Shaikh等^[47]

进行的类似研究则显示,相较于移植了非应答组微生物群的小鼠,移植了应答组微生物群的小鼠对ICIs的治疗更加敏感。Oster等^[48]的研究则发现,幽门螺旋杆菌血清阳性与接受抗PD-1/PD-L1治疗的NSCLC患者生存率降低有关。以上研究的相关指标均有成为预后相关生物标记物的潜力。然而,上述发现的详细分子机制尚未明确。

4.3 肺部菌群相关的生物标记物

除肠道菌群以外,近年来,对于肺部菌群的研究也呈现增多的趋势。一方面,虽然相互之间的影响尚不明确,但肠道与肺部菌群被发现有着较高的相似度^[49,50];另一方面,很多微生物的代谢物也被认为可能对远端器官产生影响;最后,肠道菌群失调和肺部细菌感染被发现分别与部分呼吸系统疾病和相关肠源性脓毒症有关^[26,51,52]。基于以上原因,关于肠道菌群与肺部菌群之间的相互作用,即肺肠轴(gut-lung axis, GLA)的研究也越来越多,肺部菌群对NSCLC的影响也得到了越来越多研究者的关注。Peters等^[53]在对46名Ⅱ期NSCLC患者的长期随访中发现,在正常肺组织中拟杆菌和梭状芽孢杆菌丰度较高或在肿瘤组织中放线菌和假单胞菌丰度较高的情况下患者预后较差,而在正常肺组织中 α -变形菌、伯克氏菌和奈瑟氏菌丰度较高的情况下患者预后则较好。综上所述,虽仍需要进一步探究其详细的分子机制,但肠道和肺部菌群不仅可以作为NSCLC治疗的一个有潜力的靶点,也可以作为预测ICIs治疗效果的一个有潜力的生物标记物。

4.4 血清生物标记物

由于具有提取便利、成本低、易于动态验证和调整治疗策略的优势,血清生物标记物一直是一个重要的研究领域。Soyano等^[54]研究显示,中性粒细胞计数和中性粒/淋巴细胞比值较高的NSCLC患者接受抗PD-1/PD-L1治疗的预后较差。Moschetta等^[55]研究发现,在接受抗PD-1/PD-L1治疗后中性粒细胞/淋巴细胞比值增高的患者生存率偏低。Singel等^[56]研究发现,TME中的促炎性细胞因子(如TNF- α 、IL-6等)可引起中性粒细胞增多并抑制淋巴细胞、活化的T细胞和NK细胞的活性。因此,在TME中,高中性粒细胞/淋巴细胞比值与血管生成和抑制凋亡所导致的预后不佳有关(图

2)。全身炎症反应也被公认与各类癌症发展、恶病质和不良预后有关。Iivanainen等^[57]的研究发现,C-反应蛋白(一种非特异性的炎症反应标记物)水平偏高的NSCLC患者在接受抗PD-1/PD-L1治疗后的平均无进展生存期和总生存期分别为2个月和10个月,而该蛋白水平正常的患者则分别为4个月和17个月。Zhang等^[58]在一项对于1 136名接受ICIs治疗的晚期NSCLC患者进行的Meta分析则发现,血清乳酸脱氢酶水平与平均无进展生存期和总生存期呈负相关。而针对ILs的研究则发现,血清中IL-1、IL-6和IL-8高表达与NSCLC患者较短的平均生存期和对ICIs更差的敏感性有关^[59,60]。除以上指标以外,Matsukane等^[61]的研究指出,在接受ICIs治疗的NSCLC患者中,肝功能较好的患者其平均无进展生存期和总生存期较长。另有研究则显示,血清PD-L1和吲哚胺2,3-双加氧酶(与肿瘤的免疫逃逸机制相关)水平较高的患者不仅平均生存期较短,其对于ICIs的治疗也普遍不敏感^[62-64]。综上所述,血清标记物在治疗策略选择和预后分析等多方面均有着极佳的研究潜力。

5 小结与展望

目前,对于含有相关基因突变的中晚期NSCLC患者而言,ICIs是首选治疗策略之一。然而,耐药性和irAEs等问题限制了其应用。现阶段临床实践中,通常是通过ICIs与放化疗联合应用的方式以延缓耐药反应出现的时间,尽管有一定的益处,但效果有限^[8]。研究显示,各类耐药或对治疗不敏感的现象多数与TME有关,TME可以通过调节包括NK细胞在内的多种免疫细胞的功能以影响ICIs的有效性^[20]。针对该现状,一种策略是通过相关药物干预逆转TME对免疫细胞的影响,另一种则是通过表观遗传学修饰的手段抑制耐药,再一种则是通过影响肠道菌群、RNA、细胞自噬等方式直接改善TME。虽然以上三种策略均尚未在临床层面得到充分证实,但是,在现阶段多数NSCLC患者治疗策略选择有限且生存率普遍较低的情况下均可作为有一定研究价值的策略选项。另一方面,影响ICIs耐药的各因素之间的相互关联也是一个极具潜力的研究方向。

作为ICIs治疗最为常见的不良反应,irAEs是

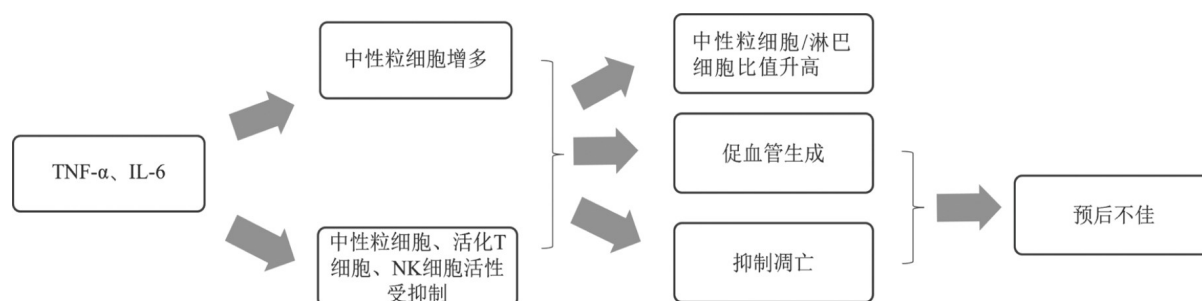


图2 高中性粒细胞/淋巴细胞比值导致预后不佳原因

另一个制约ICIs应用的问题。虽然现阶段对于应对irAEs已经有了一套成熟的临床策略指导,但是关于irAEs的预防方面的研究仍然较少,已有的研究也主要着眼于现象层面且局限于单个器官,较少深入探究其机制并探索各器官之间的相互影响。另外,尽管有一些生物标记物具有对irAEs进行预测的潜力,但由于irAEs的发生并不具备明显的特异性,相关标记物的预测价值也较为有限。目前,在继续深入探究irAEs详细机制的基础上优化应对策略的同时,寻找更有利于疾病治疗的替代方案可能是一个较好的应对irAEs的策略和研究方向。

预后分析不仅可以指导治疗策略的选择,也可以评估各治疗方案是否能够使患者获益。因此,预后相关生物标记物一直以来都是包括NSCLC在内的各种癌症研究的重点方向之一。一个理想的生物标记物不仅要有着较好的特异性和灵敏度,还需要便于取样。由于粪便检测和血液检测具有操作简单、成本较低的优势,故肠道菌群和外周血生物标记物成为了NSCLC预后生物标记物的主要研究方向。这其中,肠道菌群已被公认与各类癌症相关并参与TME的塑造,通过对肠道菌群的分析来判断NSCLC的预后是一个较有价值的研究方向。另外,虽然肺部菌群的检测较肠道菌群的检测更为困难,但由于其在NSCLC中特异性相对较高,使其也具有着一定的研究价值。需要注意的是,对于菌群的分析不应仅仅关注某一两种微生物的功能,而应着眼于菌群整体的组成和状态。除对菌群的分析之外,外周血中也有着较多的有潜力的预后生物标记物。这其中既有部分血细胞,也有血清中的一些生物大分子。由于肠道和肺部菌群对TME和免疫细胞的影响,外

周血标记物也应与微生物群标记物综合分析。在未来的研究中,一方面应当根据癌细胞的类型和基因突变位点选取适当的标记物,另一方面对于相关检测指标也亟需一个相对统一的参考标准或建立一个通用的多指标综合分析模式^[43]。

参考文献

- [1] Rolfo C, Ordóñez-Reyes C, Cardona AF. Immunotherapy resistance in non-small cell lung cancer: A Rubik's Cube to assemble. *J ImmunoTher Precision Oncol*, 2021, 4(4): 185-188
- [2] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clinic Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640
- [3] Bote H, Mesas A, Baena J, et al. Emerging immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerging Drugs*, 2022, 27(3): 289-300
- [4] Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, et al. Review of immune-related adverse events (irAES) in non-small-cell lung cancer (NSCLC)—their incidence, management, multiorgan iraes, and rechallenge. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 790
- [5] Brueckl WM, Ficker JH, Zeitler G. Clinically relevant prognostic and predictive markers for immune-checkpoint-inhibitor (ICI) therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1185
- [6] Huang Q, Kemnade J, Cornwell L, et al. Non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy. *Semin Oncol*, 2022, 49(3-4): 337-343
- [7] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830
- [8] Miller M, Hanna N. Advances in systemic therapy for

- non-small cell lung cancer. *BMJ*, 2021, 375: n2363
- [9] Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973-1985
- [10] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 198-211
- [11] Moghanaki D, Hagan M. Strategic initiatives for veterans with lung cancer. *Federal Practitioner*, 2020, 37(Suppl 4): S76-S80
- [12] Passaro A, Brahmer J, Antonia S, et al. Managing resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: treatment and novel strategies. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 598-610
- [13] Fares CM, Van Allen EM, Drake GG, et al. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39: 147-164
- [14] Anichini A, Perotti VE, Sgambelluri F, et al. Immune escape mechanisms in non small cell lung cancer. *Cancers*, 2020, 12(12): 3605
- [15] Pennyquick A, Teixeira VH, AbdulJabbar K, et al. Immune surveillance in clinical regression of preinvasive squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*, 2020, 10(10): 1489-1499
- [16] Perrier A, Didelot A, Laurent-Puig P, et al. Epigenetic mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 1061
- [17] Horton BL, Morgan DM, Momin N, et al. Lack of CD8⁺ T cell effector differentiation during priming mediates checkpoint blockade resistance in non-small cell lung cancer. *Sci Immunol*, 2021, 6(64): eabi8800
- [18] Chen Y, Xu J, Wu X, et al. CD147 regulates antitumor CD8⁺ T-cell responses to facilitate tumor-immune escape. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 1995-2009
- [19] Pan Y, Yu Y, Wang X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084
- [20] Gemelli M, Noonan DM, Carlini V, et al. Overcoming resistance to checkpoint inhibitors: natural killer cells in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*, 2022, 12: 886440
- [21] Hack SP, Zhu AX, Wang Y. Augmenting anticancer immunity through combined targeting of angiogenic and PD-1/PD-L1 pathways: challenges and opportunities. *Front Immunol*, 2020, 11: 598877
- [22] Guo W, Du K, Luo S, et al. Recent advances of autophagy in non-small cell lung cancer: from basic mechanisms to clinical application. *Front Oncol*, 2022, 12: 861959
- [23] Oh B, Boyle F, Pavlakis N, et al. The gut microbiome and cancer immunotherapy: can we use the gut microbiome as a predictive biomarker for clinical response in cancer immunotherapy? *Cancers*, 2021, 13(19): 4824
- [24] Pitt JM, Vétizou M, Gomperts Boneca I, et al. Enhancing the clinical coverage and anticancer efficacy of immune checkpoint blockade through manipulation of the gut microbiota. *Oncoimmunology*, 2017, 6(1): e1132137
- [25] Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(3): 615-622
- [26] Pizzo F, Maroccia Z, Hammarberg Ferri I, et al. Role of the microbiota in lung cancer: insights on prevention and treatment. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6138
- [27] Giannone G, Ghisoni E, Genta S, et al. Immuno-metabolism and microenvironment in cancer: key players for immunotherapy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4414
- [28] Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors—an autopsy study. *J Immunother Cancer*, 2016, 4(1): 13
- [29] Owen DH, Wei L, Bertino EM, et al. Incidence, risk factors, and effect on survival of immune-related adverse events in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(6): e893-e900
- [30] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709-717
- [31] Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24): 6051-6060
- [32] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Eng J Med*, 2018, 378(2): 158-168
- [33] Abdel-Wahab N, Diab A, Yu RK, et al. Genetic determinants of immune-related adverse events in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 1939-1949
- [34] Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, et al. Multi-organ immune-related adverse events during treatment with atezolizumab. *J Natl Comprehensive Cancer Network*, 2020, 18(9): 1191-1199
- [35] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126

- [36] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95
- [37] Guo M, VanderWalde AM, Yu X, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge safety and efficacy in stage IV non-small cell lung cancer patients after immune-related adverse events. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(8): 686-693
- [38] Zhang R, Kong D, Chen R, et al. A model-based meta-analysis of immune-related adverse events during immune checkpoint inhibitors treatment for NSCLC. *CPT Pharmacom Syst Pharma*, 2022, 11(8): 1135-1146
- [39] Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022, 36(3): 101660
- [40] Rose LM, DeBerg HA, Vishnu P, et al. Incidence of skin and respiratory immune-related adverse events correlates with specific tumor types in patients treated with checkpoint inhibitors. *Front Oncol*, 2021, 10: 570752
- [41] Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 599-608
- [42] Li S, Zhang C, Pang G, et al. Emerging blood-based biomarkers for predicting response to checkpoint immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Front Immunol*, 2020, 11: 603157
- [43] Alfranca YL, Garcia MEO, Rueda AG, et al. Blood biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *J Clin Med*, 2022, 11(11): 3245
- [44] Feng Z, Yin Y, Liu B, et al. Prognostic and immunological role of FAT family genes in non-small cell lung cancer. *Cancer Control*, 2022, 29: 107327482210766
- [45] Su S, Lin A, Luo P, et al. Effect of mesenchymal-epithelial transition amplification on immune microenvironment and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18): 1475
- [46] Newsome RC, Gharaibeh RZ, Pierce CM, et al. Interaction of bacterial genera associated with therapeutic response to immune checkpoint PD-1 blockade in a United States cohort. *Genome Med*, 2022, 14(1): 35
- [47] Shaikh FY, Gills JJ, Mohammad F, et al. Murine fecal microbiota transfer models selectively colonize human microbes and reveal transcriptional programs associated with response to neoadjuvant checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(10): 2405-2420
- [48] Oster P, Vaillant L, Riva E, et al. *Helicobacter pylori* infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies. *Gut*, 2022, 71(3): 457-466
- [49] Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2147
- [50] Ramírez-Labrada AG, Isla D, Artal A, et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy. *Trends Cancer*, 2020, 6(2): 86-97
- [51] Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1512
- [52] Perrone EE, Jung E, Breed E, et al. Mechanisms of methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis. *Shock*, 2012, 38(1): 68-75
- [53] Peters BA, Pass HI, Burk RD, et al. The lung microbiome, peripheral gene expression, and recurrence-free survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. *Genome Med*, 2022, 14(1): 121
- [54] Soyano AE, Dholaria B, Marin-Acevedo JA, et al. Peripheral blood biomarkers correlate with outcomes in advanced non-small cell lung Cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 129
- [55] Moschetta M, Uccello M, Kasenda B, et al. Dynamics of neutrophils-to-lymphocyte ratio predict outcomes of PD-1/PD-L1 blockade. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1-5
- [56] Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that cannot heal. *Immunol Rev*, 2016, 273(1): 329-343
- [57] Iivanainen S, Ahvonen J, Knuuttila A, et al. Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors. *ESMO Open*, 2019, 4(4): e000531
- [58] Zhang Z, Li Y, Yan X, et al. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1467-1473
- [59] Liu Y, Gao Y, Lin T. Expression of interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in non-small cell lung cancer and its relationship with the occurrence and prognosis of cancer pain. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12759-12766
- [60] Keskin S, Kutluk AC, Tas F. Prognostic and predictive role of angiogenic markers in non- small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(3): 733-736
- [61] Matsukane R, Watanabe H, Hata K, et al. Prognostic significance of pre-treatment ALBI grade in advanced non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint therapy. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15057

- [62] Wang Y, He H. Prognostic value of soluble programmed cell death ligand-1 in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. [Immunotherapy](#), 2022, 14(12): 945-956
- [63] Liao G, Zhao Z, Qian Y, et al. Prognostic role of soluble programmed death ligand 1 in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. [Front Oncol](#), 2021, 11: 774131
- [64] Kozuma Y, Takada K, Toyokawa G, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and programmed cell death-ligand 1 co-expression correlates with aggressive features in lung adenocarcinoma. [Eur J Cancer](#), 2018, 101: 20-29