专家约稿

新型标志物对ICIs在NSCLC应用中的预测价值

黄成亮，范贤明
西南医科大学附属医院 呼吸与危重症医学科（泸州 646000）

【摘　要】 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一，也是威胁人们生命的“头号杀手”。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs) 因其独特的作用机制不仅给肿瘤患者带来长期的生存获益，而且具有针对肺癌在内的泛瘤种特性，从而备受青睐。遗憾的是，仅仅只有一部分人从 ICIs治疗中获益，且免疫相关不良事件（immune-related adverse events, irAEs）相对独特，传统预测 ICIs在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效的指标如程序性死亡配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）和肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB)虽被广泛接受，但其预测价值却不够理想，而临床上预测irAEs的标志物更是缺乏。因此，探索具有更好预测价值的新型标志物来指导NSCLC ICIs治疗迫在眉睫。本文就新型标志物对ICIs在NSCLC应用中的预测价值予以阐述。

【关键词】 非小细胞肺癌　免疫检查点抑制剂　新型标志物　疗效　免疫相关不良事件
【中图分类号】 R453.9　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.008

Value of novel markers in predicting the application of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer

HUANG Cheng-liang, FAN Xian-ming
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【**Abstract**】Lung cancer is one of the most common malignant tumors and is also the “number one killer” that threatens people’s lives. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are highly favored because of their unique mechanism of action, which not only brings long-term survival benefits to patients with tumor, but also has the features of targeting pan-tumors including lung cancer. Unfortunately, only a small proportion of patients can benefit from ICIs therapy, with relatively unique immune-related adverse events (irAEs). Although traditional indicators for predicting the efficacy of ICIs in non-small cell lung cancer (NSCLC), such as programmed death ligand-1 and tumor mutational burden, are widely accepted, they tend have an unsatisfactory predictive value and there is still a lack of clinical markers for predicting irAEs. Therefore, it is urgent to explore novel markers with a better predictive value to guide the treatment of NSCLC with ICIs. This article elaborates on the predictive value of novel markers in the application of ICIs in NSCLC.

【**Key words**】Non-small cell lung cancer　Immune checkpoint inhibitor　Novel marker　Efficacy　Immune-related adverse events

最新统计学数据显示[1]，在世界范围内，肺癌发病率位列第二，仅次于乳腺癌，死亡率居癌症之首，2020年肺癌新增人数达220万，死亡180万；在中国，肺癌依然是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，

基金项目：西南医科大学附属医院博士启动基金项目（19046）；泸州市社会科学界联合会社会公共安全理论与实践研究项目(SHAQ202108)
第一作者简介：黄成亮，博士。
通信作者：范贤明，教授，博士，博导。E-mail:fxm129@163.com

2020年新发肺癌病例82万，死亡71万，而2015年新发病例为73.3万，死亡61万[2]。肺癌新发和死亡人数增速惊人，严重威胁人们的生命，是名副其实的“头号杀手”。肿瘤免疫治疗，尤其是免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors,ICIs）的出现，使癌症的治疗取得突破性进展。对于非选择人群，晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）客观缓解率（objective response rate, ORR）约20%[3]，选择人群的ORR在50%左右[4]；免疫相关不良事件（immune-related adverse events, irAEs）相对独特，严重者足以致命。尽管程序性死亡配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）和肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB)是目前临床最常用的疗效预测标志物，但预测价值不尽如人意，且临床上尚缺乏有效的irAEs预测性生物标志物。为了明确ICIs治疗NSCLC的适宜人群，积极寻找新的标志物来预测其疗效和irAEs迫在眉睫。

1 疗效的预测性标志物

1.1 传统生物标志物PD-L1和TMB的预测价值

1.1.1 PD-L1 PD-L1是程序性死亡受体-1（programmed death receptor-1, PD-1）的主要配体，主要表达于肿瘤细胞和抗原递呈细胞（antigen presenting cell, APC）。PD-1与PD-L1的结合可抑制细胞毒性T细胞（cytotoxic T cell, CTL）对肿瘤细胞的杀伤作用而发生免疫逃逸，PD-1或PD-L1抑制剂能阻止两者的结合，从而激活CTL，使CTL重新恢复杀伤肿瘤细胞的能力。KEYNOTE-024研究，Pembrolizumab对照标准化疗，一线治疗EGFR/ALK野生型、PD-L1肿瘤比例评分（tumor proportion score, TPS）≥ 50%的晚期NSCLC患者，结果表明，与化疗相比，Pembrolizumab明显延长了中位无进展生存期（median progression-free survival, mPFS）（10.3 vs 6.0月，*HR* = 0.50）和中位总生存期（median overall survival, mOS）（30.0 vs 14.2月，*HR* = 0.63）[5]；KEYNOTE-042研究中，针对全人群和262例中国受试者的亚组分析表明，对于PD-L1 TPS ≥ 50%患者，Pembrolizumab组优于化疗组，其中，中国患者mOS明显延长（20.0 vs 14.0月，*HR* = 0.62）[6]。基于上述研究，FDA和NMPA均批准Pembrolizumab单药治疗PD-L1 TPS ≥ 50%的晚期NSCLC的一线适应症。此两项临床研究表明，PD-L1高表达与Pembrolizumab的疗效正相关。CheckMate-026研究，Nivolumab对比标准化疗一线治疗PD-L1 ≥ 5%的晚期NSCLC，结果显示化疗组mPFS略优于Nivolumab治疗组，未达到主要研究终点[7]。IMpower131研究，Atezolizumab联合标准化疗对比标准一线治疗晚期肺鳞癌，无论PD-L1是否表达，Atezolizumab联合化疗组的mPFS均优于单纯化疗组（6.3 vs 5.6月，*HR* = 0.71）[8]。OAK研究，Atezolizumab对照多西他赛二线或三线治疗IIIB/IV期NSCLC，观察到即使PD-L1表达阴性的患者，也能从Atezolizumab治疗中得到OS获益[9]，再次表明NSCLC患者的生存获益与PD-L1的表达与否并无相关性。另外，有研究显示NSCLC中PD-L1的表达存在时空异质性[10]，不同活检部位活检组织中PD-L1表达不同，对ICIs疗效的预测也不同，这无疑再次给临床应用PD-L1作为ICIs在NSCLC中的疗效预测带来巨大的挑战。上述重要的临床研究无不说明，将PD-L1作为ICIs在NSCLC中的疗效预测标志物的价值有限。

1.1.2 TMB TMB是第二个被用来预测ICIs在肺癌中疗效的生物标志物，其定义为肿瘤基因组编码区域每百万碱基中的突变数量。以TMB为生物标志物，对CheckMate-026研究进行回顾性分析，结果显示，在TMB高表达（TMB ≥ 243 mut/Mb）的患者中，无论是mPFS（9.7 vs 5.8月，*HR* = 0.62）还是ORR（46.8% vs 28.3%），Nivolumab组均显著优于化疗组，相比PD-L1，TMB更能有效地识别Nivolumab的获益人群[11]。

CheckMate-227临床研究，两种ICIs联合一线治疗IV期或复发的NSCLC，在TMB ≥ 10 mut/Mb患者中，无论PD-L1表达与否，Nivolumab联合细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4）抑制剂Ipilimumab显著优于化疗（mOS：PD-L1 < 1%时，20.4 vs 11.2月，*HR* = 0.51；PD-L1 ≥ 1%时，24.4 vs 18.1月，*HR* = 0.77）[12]。基于此结果，有人使用TMB ≥ 10 mut/Mb对获益人群进行分层，但其效能尚待临床进一步验证。

另外一项回顾性研究评估了血液TMB（bTMB）对Atezolizumab二线及后线治疗NSCLC的疗效预测价值，并对血液和组织TMB（tTMB）的一致性进行了分析，结果表明，在bTMB ≥ 16 mut/Mb的人群中，Atezolizumab组较化疗组的mPFS和mOS均有提高，bTMB与tTMB的阳性和阴性一致率分别为64%和88%[13]。

上述三项研究似乎表明TMB可以作为ICIs疗效的预测标志物。但是TMB作为ICIs疗效预测标志物同样面临着挑战。首先，TMB的阈值较难确定，不

同研究所得出的TMB阈值不同。不同的TMB阈值会使ICIs有效者与无效者之间存在较大重叠，这无疑会降低TMB的应用价值。其次，TMB低于上述阈值时，部分患者仍可以从ICIs治疗中获益，这一点无论是从临床试验还是实际临床应用中均能观察到[14-15]。再次，目前检测TMB的金标准是全外显子测序（whole exome sequencing, WES），检测一次的价格动辄过万甚至数万，检测周期在数周以上，难以在临床上普及。就目前而言，TMB作为标志物预测ICIs的疗效尚需更多临床试验数据的支持。

1.2　新型标志物不断涌现，挑战传统生物标志物地位

1.2.1　肠道菌群　2015年《*Science*》率先报道肠道菌群（gut microflora, GM）与ICIs疗效之间的关系[16]，随后越来越多的证据表明[17-19]，GM能够影响ICIs对多种实体肿瘤如肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌等的疗效。通过对已发表的GM与ICIs疗效之间关系的研究进行回顾性分析，我们发现，在门（Phylum）的水平，肠道富含厚壁菌和疣微菌的实体肿瘤患者普遍对ICIs有更好的疗效，而富含变形杆菌的患者表现出更差的疗效，富含拟杆菌属的患者对ICIs治疗则表现出混合相关性，即肠道富含某些拟杆菌的患者对ICIs的有更好的疗效，而富含其他拟杆菌的患者则表现出更差的疗效[20]。

Routy等[17]探讨了GM及抗菌素对ICIs疗效的影响，研究纳入了249例接受PD-1抑制剂治疗的NSCLC、肾细胞癌等上皮肿瘤的患者，其中69例患者因感染在免疫治疗前后使用过抗菌素，通过对患者的GM分析，发现PD-1抑制剂治疗无效的患者肠道缺乏一种名为艾克曼菌（*Akkermansia muciniphila*）的细菌，该细菌的相对丰度与PD-1抑制剂的疗效显著正相关；将PD-1抑制剂治疗有效患者的粪菌移植给无菌荷瘤小鼠，小鼠肿瘤对PD-1抑制剂的敏感性增加，而将粪菌移植给之前PD-1抑制剂治疗无效的小鼠，无菌小鼠则恢复对PD-1抑制剂的敏感性；服用过抗菌素的NSCLC患者较未服用的患者mOS明显缩短（8.3 vs 15.3月，P = 0.001），考虑抗菌素导致了GM紊乱，从而影响了ICIs的疗效。日本的一项针对NSCLC患者GM与ICIs疗效相关性的研究显示[21]，GM的组成与ICIs疗效密切相关，ICIs疗效好的患者肠道乳酸杆菌（*Lactobacillus*），梭状芽孢杆菌（*Clostridium*）和滑球菌（*Syntrophococcus*）较疗效差的患者更加丰富，接受ICIs治疗后，肠道乳酸杆菌和梭状芽孢杆菌丰富的患者往往比低丰度的患者有更长的治疗失败时间（time to treatment failure, TTF）。对中国NSCLC人群的一项研究同样表明[22]，GM的多样性与患者对PD-1抑制剂的疗效正相关。该研究发现，基线时GM多样性高的患者较多样性低的患者有更长的mPFS；ICIs治疗有效的患者肠道富含*Alistipes putredinis*, 长双歧杆菌（*Bifidobacterium longum*）和普雷沃氏菌（*Prevotella copri*），而疗效差的患者肠道富含未分类的乳球菌（*Ruminococcus unclassified*），且GM多样性高的患者外周血出现特异性记忆性$CD8^+$ T细胞和自然杀伤细胞亚群的频率更高。综上所述，GM有望成为预测ICIs疗效的新型生物标志物。

1.2.2　肿瘤浸润淋巴细胞　肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocytes, TILs）指的是从血液迁移到肿瘤区域的免疫细胞，这些细胞具有识别和攻击肿瘤细胞的能力，体外刺激扩增时主要由$CD8^+$和少量的$CD4^+$淋巴细胞组成。肿瘤组织中TILs的数量与免疫治疗和肿瘤患者的预后密切相关，如果肿瘤组织TILs含量丰富，往往提示机体启动了抗肿瘤免疫反应，预示着好的临床结局，而TILs数量较少或TILs被耗竭，则预示着较差的临床转归。TILs与肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME），尤其是肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment, TIME）密切相关。根据TIME中TILs与PD-L1的表达状况，TIME被分为Ⅳ型，其中Ⅱ型，即TILs与PD-L1均表达的肿瘤往往更容易从ICIs中获益[23]。

耶鲁大学陈列平团队研究了25例早期和35例晚期NSCLC患者基线肿瘤组织中的TILs，发现了一种积聚在TME中的新亚群，即$CD8^+$ TIL，他们认为NSCLC患者基线肿瘤组织中$CD8^+$ TIL的丰度与ICIs治疗的耐药性相关[24]。该研究提示了一种克服ICIs耐药的策略。NSCLC患者基线肿瘤组织中$CD8^+$ TIL的丰度或可以作为一种潜在的标志物来预测ICIs的疗效。法国的一项回顾性研究[25]探讨了TILs与晚期NSCLC患者ICIs治疗及化疗预后的相关性。ICIs队列纳入了221名接受Nivolumab治疗的患者，并定义了患者肿瘤组织TIL计数≥10%密度为高TILs，否则为低TILs。研究结果显示，高TILs的发生率为22%，高TILs组无论是mPFS（13.0 vs 2.2月）还是mOS（未达到 vs 8.4月）均显著优于低TILs组，高TILs与客观缓解率（overall response rate, ORR）和疾病控制率（disease control rate, DCR）密切相关（P < 0.001）。在该研究中，高TILs与ICIs的疗效相关，提示TILs或可作为筛选适合ICIs治疗的NSCLC患者的标志物。2020年AACR年会公布了一项基于TILs治疗晚期NSCLC的Ⅰ期临床试验的研究数据，该研究纳入了

12例接受Nivolumab治疗后疾病进展(progressive disease, PD)的晚期NSCLC患者，研究者从这些患者的肿瘤病灶中提取TILs，在体外进行扩增后回输到患者体内，大部分患者在接受该治疗后，第一次复查胸部CT时，肿瘤病灶直径平均缩小38%[26]。该研究提示，TILs不仅为NSCLC患者在ICIs治疗后耐药提供了一种比较有前景的治疗模式，而且从侧面证实TILs作为预测性生物标志物的价值。以上说明，TILs作为一个新兴的ICIs疗效预测的标志物，对指导免疫治疗可能具有重要意义。

1.2.3 POLE基因 POLE基因的主要的功能是校正和修复DNA复制过程中的错误，避免或减少基因突变的发生，该基因发生突变后，正常细胞会逐渐累积较多的基因突变，累积到一定的程度，肿瘤就发生了。

浙江省肿瘤医院张沂平团队利用NGS技术分析319例NSCLC患者POLE基因的突变状态，结果表明，POLE基因的突变率为2.8%，且均为腺癌患者，具有POLE基因突变患者TMB水平明显高于POLE基因野生型患者(12.2 vs 7.8 mut/Mb，$P = 0.026$)。此外，POLE基因突变组的$CD8^+$ TILs和PD-L1的表达水平也均高于POLE基因野生型组。鉴于TMB、$CD8^+$ TILs和PD-L1与ICIs疗效的关系，研究者认为，POLE基因突变可以作为NSCLC患者ICIs治疗疗效预测的潜在标志物[27]。

中山大学附属肿瘤医院徐瑞华团队分析了47 721例泛癌种患者的POLE基因突变状况，并探讨了其与ICIs治疗疗效之间的关系，结果表明，POLE基因突变总体发生率为2.79%，具有POLE基因突变的患者mOS显著优于POLE基因野生型患者(34 vs 18月，$P = 0.004$)，POLE基因突变可作为预测ICIs疗效的独立标志物[28]。

1.2.4 循环肿瘤DNA 循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)，是指肿瘤细胞坏死或凋亡后释放到血液循环系统中的DNA。

美国的一项临床试验探讨了ctDNA在NSCLC免疫治疗疗效预测的价值[29]，在开始治疗不久，抗PD-1治疗有效的患者体内的ctDNA水平明显下降，而对PD-1治疗无效的患者体内的ctDNA水平保持稳定甚至增加；两组患者的mPFS和mOS存在明显的差异，mPFS分别为14.5月和5.2月($HR = 5.36$，$P = 0.007$)，mOS分别是18.7月和8.4月($HR = 6.91$，$P = 0.02$)，患者ctDNA的水平能够有效预测ICIs的疗效，且ctDNA能较CT检查提前8.7周评估ICIs的治疗效果。ICIs治疗期间随着患者体内T细胞水平的升高，ctDNA的水平随之降低，表明ctDNA可以作为一种生物标志物对ICIs的疗效进行预测，并且较常规影像学能更早的对疗效进行预测。该结果得到另外一项临床研究的验证，研究者以不可手术切除的IIB-IIIB期的NSCLC患者作为研究对象，化放疗后接受ICIs巩固治疗，利用ctDNA在ICIs治疗前、治疗早期及PD后对微小残留病灶(minimal residual disease，MRD)进行连续动态检测来评估ctDNA对ICIs疗效的预测价值[30]。研究中，ctDNA阴性的患者有87.5%免于PD，而出现PD的患者在PD之前或PD时ctDNA的检出率为100%。因此，连续动态检测基线、治疗过程中对接受ICIs巩固治疗的NSCLC患者的ctDNA，是预测患者PD的一种手段。由于ctDNA是一种无创的检测手段，获取容易，且与组织相比，更少受肿瘤异质性的影响，随着ctDNA检测费用的不断下降，ctDNA有望成为一种比较有潜力地预测ICIs疗效的生物标志物。

1.2.5 其他肿瘤标志物 除上述标志物外，新的ICIs疗效预测标志物正层出不穷。利用全基因组甲基化芯片对NSCLC患者的肿瘤组织表观遗传学特征进行研究，研究者发现了301个CpGs位点的甲基化水平与患者接受ICIs的治疗疗效相关，验证队列证实DNA甲基化水平是PFS和OS的独立预测因子[31]。通过WES技术对79例经ICIs治疗的NSCLC患者的肿瘤标本发现，肝配蛋白A类受体(ephrin type-A receptors, EPHA)基因突变患者的mPFS($P < 0.001$)和DCR($P = 0.01$)较野生型患者明显延长[32]。通过对一线接受ICIs单药或联合治疗的37例晚期NSCLC患者外周血肺癌自身抗体的筛查，研究者筛选出5种肺癌自身抗体p53、BRCA2、HUD、TRIM21和NY-ESO-1组成抗体组合，然后在129例晚期NSCLC患者中进行验证，结果表明上述5种肺癌自身抗体一种或多种阳性较阴性者有更高的mPFS(7.6 vs 3.3月，$P < 0.001$)、ORR(44.4% vs 13.6月，$P = 0.001$)和DCR(84.1% vs 59.1%，$P = 0.002$)[33]。因此，DNA甲基化、EPHA基因突变和肺癌自身抗体等或可以作为NSCLC ICIs治疗的疗效预测标志物，而且各种标志物之间并非完全独立，很有可能相互影响，当然，尚有其他的标志物正在研究当中。如何科学合理使用上述生物标志物来筛选最适合ICIs治疗的NSCLC人群，有待进一步临床验证。

2　ICIs不良事件的预测标志物

ICIs免疫治疗的不良事件(adverse event, AE)往往不同于其他类型抗肿瘤药物的不良事件，可以累及一个或多个不同的器官，其程度可以从无症状到致命。ICIs有可能导致T细胞攻击人体正常细胞，导致一系列不良事件的发生，称之为免疫相关不良事件（irAEs）。irAEs可以表现为皮肤毒性、心血管毒性、内分泌毒性、神经系统毒性等涉及几乎所有的器官，在ICIs治疗期间或结束后均可发生。临床上ICIs联合用药较单独用药更为常见，故irAEs更加复杂和严重。遗憾的是，目前临床缺乏针对irAEs的预测标志物。近年来，随着ICIs在NSCLC的广泛应用和相关研究的不断深入，几种指标有望成为irAEs潜在的预测标志物。

通过对为数不多的GM与ICIs在实体肿瘤疗效之间的关系的研究[34-36]进行回顾性分析，我们发现[20]，在门（Phylum）的水平，厚壁菌门（*Firmicutes*）与较高的irAEs发生率相关（主要是腹泻或肠炎），而拟杆菌门（*Bacteroidetes*）则与较低的irAEs发生率相关。对于NSCLC而言，腹泻发生与否与ICIs治疗之前患者肠道菌群密切相关，在属（Genus）的水平，与腹泻组比较，无腹泻组患者基线富含隶属拟杆菌门的*Bacteroides*属、*Parabacteroides*属和隶属厚壁菌门的*Phascolarctobacterium*属，少含隶属于变形菌（*Proteobacteria*）门的*Veillonella*属[34]。

日本的一项回顾性研究纳入了137例接受ICIs单药治疗的晚期NSCLC患者，分析了ICIs治疗前外周血自身免疫抗体如类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody, TGAb)或抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, TPOA)与ICIs治疗发生irAEs的相关性。研究结果显示[37]，上述任意抗体阳性患者的irAEs发生率明显高于抗体阴性者（68% vs 40%, $P = 0.006$），其中皮肤的irAEs在抗体阳性（40% vs 18%, $P = 0.009$）或RF阳性（47% vs 24%, $P = 0.02$）的患者中更常见，甲状腺功能减退者在TGAb或TPOA阳性的患者中更易发生（20% vs 1%, $P < 0.001$），在RF阳性的情况下，疾病PD或死亡的风险比为0.61。

一项单中心回顾性研究探讨了NSCLC患者接受ICIs治疗后疾病发生超进展的影响因素，该研究纳入了74例NSCLC患者，其中25例发生超进展，通过对疾病发生超进展患者与未发生者进行对比研究，通过多因素分析发现，外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值≥3是疾病发生超进展的独立危险因素[38]。该研究结果得到另外一项临床研究的验证，此项研究除中性粒细胞与淋巴细胞比值外，增加了乳酸脱氢酶对irAEs进行预测[39]。

由此可见，肠道菌群、自身免疫抗体和外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值有望成为预测irAEs的新兴标志物。

3　小结

肺癌已进入免疫治疗2.0时代，目前临床上使用最多的是ICIs，ICIs给部分晚期NSCLC患者带来长期生存获益的同时，也带来诸多挑战。其中，现有标志物对ICIs疗效的预测不够精准和缺乏irAEs预测标志物最为突出。现有标志物的预测价值不可能像EGFR、ALK和ROS1等驱动基因对于NSCLC TKI疗效的预测那样精准，这一现状必然使得ICIs难以像靶向治疗那样具有针对性。新型标志物的出现给肺癌患者ICIs治疗带来无限的希望，也给临床医生带来无限的期待，但尚待临床进一步验证和完善。正因如此，将促使广大的专家学者继续探索前行。

参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Erratum: global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4): 209-249.

[2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[3] Khunger M, Jain P, Rakshit S, *et al*. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment-naive and chemotherapy-refractory patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(3): e335-e348.

[4] Mencoboni M, Ceppi M, Bruzzone M, *et al*. Effectiveness and safety of immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non small-cell lung cancer in real-world: review and meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1388.

[5] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.

[6] 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[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830.

[7] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, *et al*. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(25): 2415-2426.

[8] Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, *et al*. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(8): 1351-1360.

[9] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265.

[10] Hong LZ, Negrao MV, Dibaj SS, *et al*. Programmed death-ligand 1 heterogeneity and its impact on benefit from immune checkpoint inhibitors in NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(9): 1449-1459.

[11] Peters S, Creelan B, Hellmann MD, *et al*. Abstract CT082: Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage iv or recurrent non-small cell lung cancer: an exploratory analysis of CheckMate 026[J]. Cancer Res, 2017, 77(13 Suppl): CT082.

[12] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al*. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 2020-2031.

[13] Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, *et al*. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab[J]. Nat Med, 2018, 24(9): 1441-1448.

[14] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(21): 2040-2051.

[15] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, *et al*. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353-1365.

[16] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, *et al*. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. Science, 2015, 350(6264): 1079-1084.

[17] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, *et al*. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97.

[18] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, *et al*. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 97-103.

[19] Matson V, Fessler J, Bao RY, *et al*. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 104-108.

[20]Huang CL, Li MZ, Liu B, *et al*. Relating gut microbiome and its modulating factors to immunotherapy in solid tumors: a systematic review[J]. Front Oncol, 2021, 11: 642110.

[21] Katayama Y, Yamada T, Shimamoto T, *et al*. The role of the gut microbiome on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in Japanese responder patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 847-853.

[22] Jin YP, Dong H, Xia LL, *et al*. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): 1378-1389.

[23] Kim TK, Herbst RS, Chen LP. Defining and understanding adaptive resistance in cancer immunotherapy[J]. Trends Immunol, 2018, 39(8): 624-631.

[24] Sanmamed MF, Niexx, Desai SS, *et al*. A burned-out $CD8^+$ T-cell subset expands in the tumor microenvironment and curbs cancer immunotherapy[J]. Cancer Discov, 2021, 11(7): 1700-1715.

[25] Gataa I, Mezquita L, Rossoni C, *et al*. Tumour-infiltrating lymphocyte density is associated with favourable outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immunotherapy[J]. Eur J Cancer, 2021, 145: 221-229.

[26] Creelan B, Wang C, Teer J, *et al*. Abstract CT056: durable complete responses to adoptive cell transfer using tumor infiltrating lymphocytes (TIL) in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase I trial[J]. Cancer Res, 2020, 80(16 Suppl): CT056.

[27] Song ZB, Cheng GP, Xu CW, *et al*. Clinicopathological characteristics of POLE mutation in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 118: 57-61.

[28] Wang F, Zhao Q, Wang YN, *et al*. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy

outcomes across multiple cancer types[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1504−1506.

[29] Anagnostou V, Forde PM, White JR, *et al*. Dynamics of tumor and immune responses during immune checkpoint blockade in non−small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2019, 79(6): 1214−1225.

[30] Moding EJ, Liu YF, Nabet BY, *et al*. Circulating tumor DNA dynamics predict benefit from consolidation immunotherapy in locally advanced non−small−cell lung cancer[J]. Nat Cancer, 2020, 1(2): 176−183.

[31] Duruisseaux M, Martínez−Cardús A, Calleja−Cervantes ME, *et al*. Epigenetic prediction of response to anti−PD−1 treatment in non−small−cell lung cancer: a multicentre, retrospective analysis[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(10): 771−781.

[32] Bai H, Duan JC, Li CC, *et al*. EPHA mutation as a predictor of immunotherapeutic efficacy in lung adenocarcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001315.

[33] Zhou J, Zhao J, Jia QZ, *et al*. Peripheral blood autoantibodies against to tumor−associated antigen predict clinical outcome to immune checkpoint inhibitor−based treatment in advanced non−small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 625578.

[34] Liu T, Xiong Q, Li LL, *et al*. Intestinal microbiota predicts lung cancer patients at risk of immune−related diarrhea[J]. Immunotherapy, 2019, 11(5): 385−396.

[35] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, *et al*. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2017, 28(6): 1368−1379.

[36] Dubin K, Callahan MK, Ren BY, *et al*. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint−blockade−induced colitis[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10391.

[37] Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, *et al*. Profiling preexisting antibodies in patients treated with Anti−PD−1 therapy for advanced Non−Small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(3): 376−383.

[38] Zhang L, Bai LW, Liu XH, *et al*. Factors related to rapid progression of non−small cell lung cancer in Chinese patients treated using single−agent immune checkpoint inhibitor treatment[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(5): 1170−1179.

[39] 周英, 吴宾, 刘红岗, 等. 肺癌免疫治疗预测指标在非小细胞肺癌免疫治疗中的预测价值[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(5): 358−366.

（2021−06−05 收稿）



专　家　简　介

范贤明，西南医科大学教授、主任医师，医学博士，博士研究生导师。德国弗莱堡大学附属医院访问学者，四川省有突出贡献的优秀专家，四川省卫生厅学术技术带头人，四川省医师协会呼吸医师分会副会长，四川省医学会呼吸专委会副主任委员。研究方向：肺癌、急性肺损伤和肺纤维化。主编教辅教材4部，承担并完成了国家自然科学基金面上项目、省科技厅项目等各级科研课题10多项，在专业杂志上发表中、英文论文90多篇，获专利2项，获省、市科技进步奖7项。