

特殊人群非小细胞肺癌的免疫治疗

赵志娟¹, 熊洁², 何国华³, 赵萌¹, 刘禹¹, 赵育周¹, 任小平²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院呼吸危重症二科, 陕西 西安 710068;

3. 大兴医院呼吸危重症科, 陕西 西安 710016

摘要: 肺癌是全世界死亡比例最高的恶性疾病,根据病理学可划分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),其中NSCLC是最常见的。大多数患者在发现时已经是肺癌晚期,无法手术治疗,而传统的治疗存在各种的不足。免疫治疗不良反应小、作用持久,是继化疗、靶向治疗之外的又一项高效治疗手段,已经逐步跻身晚期NSCLC的一线治疗方案。在回顾NSCLC治疗中发现,现有的综述性研究均关注于常规人群,对于特殊人群关注十分有限。因此本文主要综述这类人群的免疫治疗。

关键词: 非小细胞肺癌;免疫治疗;老年人;慢性病毒感染;自身免疫性疾病

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)06-0816-05

Immunotherapy for non-small cell lung cancer in special population

ZHAO Zhijuan*, XIONG Jie, HE Guohua, ZHAO Meng, LIU Yu, ZHAO Yuzhou, REN Xiaoping

*Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China

Corresponding author: REN Xiaoping, E-mail: 1769258889@qq.com

Abstract: Lung cancer is a malignant disease with the highest mortality rate in the world, and it can be divided into small cell lung cancer and non-small cell lung cancer according to pathology. Non-small cell lung cancer is the most common. Most patients with lung cancer are diagnosed in an already advanced tumor stage when surgery is not an option for patients. However, traditional treatment has various shortcomings. With minimal adverse reactions and long-lasting effects, immunotherapy is another efficient treatment method in addition to chemotherapy and targeted therapy, and it has gradually become the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. In view of the previous systematic reviews mainly on the general population, with limited attention to the special population, this article mainly summarizes the immunotherapy and focus in specific populations.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Immunotherapy; Elderly; Chronic virus infection; Autoimmune diseases

Fund program: National Natural Science Foundation of China (2022JM-439)

随着全球老龄化,恶性肿瘤发病率在我国及全球均呈上升趋势。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),作为一种高患病率、高死亡率且与年龄密切相关的肿瘤,这一上升趋势则尤为明显。目前NSCLC仍缺乏十分有效的治疗手段,免疫治疗作为晚期NSCLC的一线治疗方案得到了广泛关注。即使在特异性免疫制剂不断涌现,二代测序高速发展的今天,针对特殊人群[慢性感染性疾病、高龄患者、肺癌脑转移患者、合并自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)患者]的临床研究仍然很少,然而这一部分患者数量不断增加,因此对特殊人群免疫治疗的研究具有重要的现实意义。在下文中分章节对各类特殊人群的免疫治疗加以综述,旨在为临床提供参考。

1 高龄肺癌患者的免疫治疗

恶性肿瘤常见中老年人,初诊为恶性肿瘤的病人的中位年龄为66岁,而肿瘤相关性死亡的中位年龄为72岁^[1],而老年人是癌症发生率上升最快的群体^[2]。随着年龄的增长,机体的先天性和适应性免疫细胞出现了与年龄相应的结构和功能上的变化而称为免疫衰老,免疫衰老促进实体器官的衰老,而实体器官衰老与肿瘤发生密切相关^[3],免疫治疗能提高机体的免疫功能从而发挥抗肿瘤效应。而对于高龄患者行免疫治疗,是否具有和年轻人相似的临床获益尚未得出统一的结论。一项荟萃分析中纳入5 265例患者,在NSCLC组中75岁以上患者有854例,他们接受程序性死亡受体-1(programmed

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.004

基金项目: 国家自然科学基金(2022JM-439)

通信作者: 任小平, E-mail: 1769258889@qq.com.

出版日期: 2023-06-20

cell death receptor-1, PD-1)及其配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)治疗没有显著改善其中位总生存时间(overall survival, OS)^[4]。而CheckMate 017和CheckMate 057是将化疗进展后的患者随机分到纳武利尤单抗(nivolumab)组和多西他赛组(docetaxel)随访5年的III期临床研究,该试验得出了相反的结果,无论PD-1的表达如何,纳武利尤单抗治疗老年肺癌患者和年轻患者具有相似的临床获益,特别是在非鳞癌亚组^[5-7],且纳武利尤单抗安全性高。该临床试验还报告了年龄大于75岁患者的统计数据,但由于老年患者只有72例,占比8%,样本量较小,因此没有得出明确结果。而CheckMate 153是一项大型、主要基于社区的晚期NSCLC患者IIIb期/IV期研究^[8],其中70岁以上的老年人占39%,该调查表明年龄大于70岁的老年患者组与年轻患者组具有相似的OS;使用免疫抑制剂纳武利尤单抗,较含铂双药化疗可获得更好的生存期,平均OS时间分别11.1个月和8.1个月,风险比率(hazard ratio, HR) 0.7, 95% CI: 0.61~0.81,以及3、4级免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)发生率为1%,具有较好的安全性,虽然该试验存在一定的局限性,其纳入了大量先前已经接受传统治疗的晚期NSCLC人群,但是此处笔者仍认为免疫治疗在老年人和年轻患者之间具有重叠性。然而一项回顾性研究按照年龄分为:>60岁、60~69岁、70~79岁和>80岁四组^[9],比较了四组晚期NSCLC患者在接受抗PD-1治疗的疗效,发现年龄大于80岁的患者在中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、OS均最差,该入组的年龄相对于其他试验,年龄偏大,该研究结果提示免疫治疗具有一定的年龄效应。但仍可以认为老年人是免疫治疗的优势人群,显著改善患者的生存时间。随着年龄的增长,高龄患者体内免疫环境、免疫应答能力降低,患者会出现更差的PFS、OS,而irAEs发生率在增加。免疫衰老可能与irAEs相关,这是由于老年人体内炎症细胞因子和自身抗体更高^[10]。这些临床研究缺乏统一年龄划分、入组条件,部分研究属于回顾性研究存在回忆偏差导致试验结果出现了异质性,仍需要大量前瞻性队列研究去验证。年龄相关的免疫衰老可使老年人更易出现免疫功能减低、更容易发生耐药、对药物的治疗的耐受性差以及更容易发生irAEs,因此临床医师应根据患者的检查全面评估。

2 肺癌脑转移患者的免疫治疗

脑转移是NSCLC的典型临床并发症,初诊时就发现约10%~25%发生脑转移,在疾病整个发展过程可达到50%^[11],并显著影响患者的生存期。由于血脑屏障的存在,药物进入脑循环时通透性及渗透性较低,因此免疫治疗是否具有更好的生存获益,对于已经接受放射治疗的患者进行免疫治疗是否存在获益同样有争议。一项国外研究将接受免疫治疗的患者分为脑转移组与非脑转移组两组总体客观缓解率(objective response rate, ORR)没有显著差异^[12],但脑转移组疾病控制率低,脑转移中位PFS及OS均短于非脑转移组。大多数脑转移患者在不同程度上接受了颅脑放射治疗。对于接受放射治疗

的脑转移是否能改善患者的生存率,Shepard等^[13]做了一个回顾性配对队列研究,一组放射治疗后3个月内接受免疫治疗,另一组未接受免疫治疗,两组OR和FPS差异无统计学意义,免疫治疗组12个月局部肿瘤控制率84.9%,未接受免疫治疗组为76.3%,该研究提出进行免疫治疗患者对接受放射治疗的中枢神经系统完全反应率增加(50.0% vs 5.6%, $P=0.012$);并且没有增加瘤周水肿或放射性坏死率,因此免疫治疗是安全可靠的。而与KEYNOTE-001试验回顾性单中心分析中生存率的结果不同^[14],在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗开始前接受放疗的患者的生存率高于未接受放疗的患者,相对于未接受过放疗而言,PFS和OS均有所延长,且未见治疗毒性明显增加。该研究存在回忆或观察偏移,且没有对PD-L1进行检测,受试者的NSCLC组织中PD-L1的表达存在异质性,但是仍可以得出接受放射治疗的脑转移患者,在进行免疫治疗时可改善患者的生存期。一项关于脑转移患者接受免疫与放射治疗的meta分析^[15],提出接受放射和免疫同步治疗和非同步治疗的1年局部控制率分别为89.2%和67.8%($P=0.09$)。与非脑转移相比脑转移患者预后较差,而免疫治疗的出现可改善患者预后,在免疫治疗前,先进行局部放射治疗,可引起更多的癌症抗原的暴露,因此免疫治疗联合放射治疗可增强抗肿瘤作用;由此可认为联合治疗可明显改善患者的预后,笔者建议临床医生谨慎选择放射联合免疫治疗脑转移患者,特别是肿瘤体积比较小,应该继续使用这个疗法,由于肿瘤具有的免疫抑制能力,因此部分患者对免疫检查点抑制剂反应弱,临床医生应根据患者的情况,合理选择治疗方案。

3 肺癌免疫治疗与AID

对于晚期NSCLC合并AID的患者,大部分学者认为免疫治疗具有一定安全性。Leonardi等^[16]的试验纳入了56名晚期NSCLC合并AID的患者,试验中少数患者出现AID加重的现象,irAEs的发生率与排除AID患者的临床试验中报告的发病率相似,绝大多数irAEs事件多为轻度,不需要全身免疫抑制治疗;该研究还指出患者出现AID的临床症状与ICIs治疗之间没有关系。而排除AID临床试验中3级或4级irAEs的发生率在7%到15%之间^[6-7, 17-19],与此试验11%的发生率相似。可以得出有AID患者在进行免疫治疗时仍具相似的临床获益。临床上随着免疫治疗时间的延长,免疫治疗不良事件的发生率也在增加,如何利用实验指标预测免疫事件的发生,如何管理irAEs事件,仍然是很多临床医师需要探索的问题。对于使用糖皮质激素的自身免疫患者,糖皮质激素剂量、给药时间长短对免疫治疗获益有着不同的影响。在免疫治疗启动时使用糖皮质激素与免疫检查点抑制剂治疗的反应之间没有关联($P=0.66$)^[16];在免疫治疗前28d内至少1d以上使用强的松10mg与未使用强的松相比OS、FPS更低^[20]。而De Giglio等^[21]的研究认为与癌症症状无关的原因使用糖皮质激素与未使用者PFS、OS无显著差异。因此对于使用过糖皮质激素治疗的AID患者并不影响免疫治疗的疗效。然而irAEs

事件的发生是治疗中断的常见原因。在日本的回顾性研究中,携带自身抗体的晚期 NSCLC 患者与无自身抗体的患者相比 PFS、ORR 优势更明显,但是携带自身抗体,是发生 irAEs 风险的一个独立因素^[22]。Yoneshima 等^[23]分析了 83 名 AID 患者,其中 18 名患者先前血清抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANAs)阳性,滴度为 1:40 或者更高,ANAs 的存在和发生免疫不良事件的风险之间没有统计学关系,但是 ANAs 滴度的增加和免疫不良事件之间有关联。总的来说,自身抗体的存在与疾病控制率有关,但自身抗体阳性的患者或者自身抗体滴度更高的患者有更差的 PFS 和 OS。由于自身免疫疾病发病机制具有异质性,不同的患者体内的免疫反应不同、免疫耐受不同,自身抗体的存在是否与 irAEs 的发生有关,以及自身抗体滴度是否影响免疫治疗的临床获益,仍需要大量前瞻性研究去证实。在接受免疫治疗之前进行自身免疫标志物的检查,对于 AID 急性期的患者以及有症状的 AID,应在疾病平稳后接受治疗,可更好的管理 irAEs。

4 肺癌免疫治疗与慢性病毒感染

在慢性病毒感染中,持续抗原暴露导致 PD-1 表达,这就限制了免疫介导的病原体清除;抗原持续存在,会导致 T 细胞衰竭^[24-26]。有研究表明,阻断 PD-1 通路可以促进 T 细胞增殖、CD8⁺T 细胞的杀伤能力以及细胞因子分泌增加,可逆转 T 细胞衰竭并改善对病毒感染的控制^[25, 27-30],这一发现表明了 PD-1 通路在控制慢性或持续性病毒感染中的作用^[24, 28]。艾滋病患者几乎被排除在所有肺癌临床试验之外,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是肺癌的独立危险因素^[29],肺癌已经成为艾滋病感染者的主要总体死亡原因之一^[30]。HIV 特异性 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞上的 PD-1 表达与 T 细胞衰竭和疾病进展有关^[31-33]。据目前的临床研究,免疫治疗在肺癌合并 HIV 患者中是安全有效的。一项回顾性研究中指出,在治疗慢性 HIV 感染中肺癌患者的 HIV 病毒载量未升高和 CD4⁺T 细胞计数保持相对稳定,且病人的整体耐受性不错,3 级以上的免疫不良反应发生率 9%,对于合并 HIV 的肺癌患者使用免疫治疗仍具有良好的有效性^[34];这与使用人源化 BLT 小鼠的类似实验结果一致,与对照组相比使用免疫治疗 4 周后,HIV 感染小鼠的病毒血症下降 45 倍,HIV 特异性 CD8⁺T 细胞数量增加^[35]。目前关于合并 HIV 感染的肺癌患者研究很少,需要更多的试验研究探索免疫治疗。在慢性 HBV 和或 HCV 感染过程中,T 细胞上的抑制性受体过度表达,从而影响了 T 细胞效应器的功能^[36]。在慢性 HBV 感染的患者外周血树突状细胞、内皮细胞上高度表达 PD-1^[37],在肝细胞上表达的 PD-L1 与 PD-1 结合传递抑制性信号,从而影响 T 细胞的免疫功能,另一方面可促进 T 细胞凋亡,使用抗 PD-1 治疗可逆转 T 细胞衰竭和抑制效应 T 细胞向 Treg 细胞的转化,而增强 T 细胞抗病毒作用;这就解释了在肺癌合并肝炎的研究^[38],使用检查点抑制剂患者具有良好的耐受性,无 3 级或 4 级不良反应或严重不良事件。免疫治疗能增强肿瘤患者的 T 细胞免疫功能,通过增强免疫系统以达到杀伤感染的肝细

胞和肿瘤细胞,这对合并病毒性肝炎的肺癌患者有保护作用。该项研究结果似乎也证明这一论点^[39],病毒载量与 HBV 的 CD8⁺T 细胞平均荧光强度和 PD-1 表达比率之间有明显的正相关,HBV 患者外周血单个核细胞 PD-1 表达高于稳定期的 HBV 患者和正常人,这就意味着不同感染状态肺癌患者,临床获益不同,其中慢性乙肝感染者获益明显,这与该研究一致^[40]。因此对免疫衰竭的患者以及慢性乙型或丙型肝炎病毒感染的 NSCLC 患者进行免疫治疗,可同时达到增强 T 细胞抗肿瘤作用和抗病毒作用,这与很多学者的研究相似。然而逆转衰竭 T 淋巴细胞,会增加自身组织细胞的免疫损伤,这就解释了部分肺癌合并 HBV 患者免疫治疗会出现病毒性肝炎的爆发以及肝损伤的现象,虽然该研究为回顾性小样本研究,但确实给部分患者带来了临床获益。对于 NSCLC 伴慢性乙肝病毒感染患者在接受免疫治疗后部分出现 irAEs,考虑部分原因是由于入组的患者未检验 PD-1 占比,PD-1 表达分数越高治疗效果可能好,以及和乙肝患者感染状态有关;免疫治疗与体内免疫细胞之间相互作用是非常复杂的,因此仍需要大量的临床试验去探究。

5 小结

免疫治疗通过逆转 T 细胞衰竭而达到抗肿瘤效应,对于高龄、合并肝炎、合并 AID、脑转移的肺癌患者,免疫治疗仍有非常好的获益,不仅免疫不良反应少,具有很好的抗肿瘤,通过增强自身免疫系统,在晚期 NSCLC 治疗中发挥重要作用。在其发展缓慢以及治疗过程中存在的瓶颈(如何规范化管理免疫治疗不良事件、以及寻找合适的生物标志物、探索最佳免疫联合治疗模式、肿瘤在不同人群受益不同的原因、特殊人群免疫治疗的机制)仍需要更多的前瞻性临床试验去探索。随着科学的不断发展,新药物的出现、新型治疗手段的出现,肺癌的治疗会越来越规范、安全、有效。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975—2016[EB/OL]. (2020-04-09) [2022-09-10] https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
- [2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524-548.
- [3] Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs[J]. Nature, 2021, 594(7861): 100-105.
- [4] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 30-37.

- [5] Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 723-733.
- [6] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
- [7] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [8] Spigel DR, McCleod M, Jotte RM, et al. Safety, efficacy, and patient-reported health-related quality of life and symptom burden with nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer, including patients aged 70 years or older or with poor performance status (CheckMate 153) [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9): 1628-1639.
- [9] Shankar B, Zhang JJ, Naqash AR, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1952-1956.
- [10] Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 908: 244-254.
- [11] Ulahannan D, Khalifa J, Faivre-Finn C, et al. Emerging treatment paradigms for brain metastasis in non-small-cell lung cancer: an overview of the current landscape and challenges ahead[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 2923-2931.
- [12] Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, et al. Outcome of patients with non-small cell lung cancer and brain metastases treated with checkpoint inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1244-1254.
- [13] Shepard MJ, Xu Z, Donahue J, et al. Stereotactic radiosurgery with and without checkpoint inhibition for patients with metastatic non-small cell lung cancer to the brain: a matched cohort study[J]. *J Neurosurg*, 2019, 133(3): 685-692.
- [14] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527.
- [15] Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: an international meta-analysis of individual patient data [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 130: 104-112.
- [16] Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, et al. Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1905-1912.
- [17] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Fucù G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *ESMO Open*, 2019, 4(1): e000457.
- [21] de Giglio A, Mezquita L, Auclin E, et al. Impact of intercurrent introduction of steroids on clinical outcomes in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients under immune-checkpoint inhibitors (ICI) [J]. *Cancers*, 2020, 12(10): 2827.
- [22] 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.
- [23] Yoneshima Y, Tanaka K, Shiraiishi Y, et al. Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130: 5-9.
- [24] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection [J]. *Nature*, 2006, 439(7077): 682-687.
- [25] Blackburn SD, Shin H, Haining WN, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(1): 29-37.
- [26] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486-499.
- [27] Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 153-167.
- [28] Attanasio J, Wherry EJ. Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 1052-1068.
- [29] Kirk GD, Merlo C, Driscoll PO, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(1): 103-110.
- [30] Reddy KP, Kong CY, Hyle EP, et al. Lung cancer mortality associated with smoking and smoking cessation among people living with HIV in the United States[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(11): 1613-1621.
- [31] Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression[J]. *Nature*, 2006, 443(7109): 350-354.
- [32] D'souza M, Fontenot AP, Mack DG, et al. Programmed death 1 expression on HIV-specific CD4⁺T cells is driven by viral replication and associated with T cell dysfunction[J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1979-1987.
- [33] Velu V, Kannanganat S, Ibegbu C, et al. Elevated expression levels of inhibitory receptor programmed death 1 on Simian immunodeficiency virus-specific CD8 T cells during chronic infection but not after vaccination[J]. *J Virol*, 2007, 81(11): 5819-5828.

- [34] Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: a systematic review [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1049-1054.
- [35] Seung E, Dudek TE, Allen TM, et al. PD-1 blockade in chronically HIV-1-infected humanized mice suppresses viral loads [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77780.
- [36] Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1 Suppl): S71-S83.
- [37] Chen J, Wang XM, Wu XJ, et al. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L1 correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(1): 47-53.
- [38] Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: a pilot study [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(5): 900-907.
- [39] Peng GP, Li SP, Wu W, et al. PD-1 upregulation is associated with HBV-specific T cell dysfunction in chronic hepatitis B patients [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(4): 963-970.
- [40] Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations [J]. *Cancer*, 2017, 123(11): 1904-1911.

收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2022-12-05 编辑: 王娜娜

(上接第 815 页)

- [58] Kanazu M, Uenami T, Yano Y, et al. Case series of pleomorphic carcinomas of the lung treated with nivolumab [J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(6): 724-728.
- [59] Herbst RS Jr, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [60] Cimpeanu E, Ahmed J, Zafar W, et al. Pembrolizumab-emerging treatment of pulmonary sarcomatoid carcinoma: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(1): 97-102.
- [61] 宋忠全, 郭桂芳, 朱燕梅, 等. 帕博丽珠单抗致肺肉瘤样癌超进展 1 例 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(1): 150-153.
Song ZQ, Guo GF, Zhu YM, et al. Pembrolizumab causes pulmonary sarcomatoid carcinoma super-progression 1 case [J]. *J Clin Pulm Med*, 2022, 27(1): 150-153.
- [62] Kim M, Keam B, Ock CY, et al. Phase II study of durvalumab and tremelimumab in pulmonary sarcomatoid carcinoma: KCSG-LU16-07 [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(12): 3482-3489.
- [63] 丁雨薇, 翁姗姗, 王永辉, 等. 信迪利单抗联合小剂量化疗有效控制肺肉瘤样癌一例 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(4): 363-366.
Ding YW, Weng SS, Wang YH, et al. A case of sindilimab combined with low-dose chemotherapy effectively controlling pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *J Pract Oncol*, 2022, 37(4): 363-366.
- [64] Jiao YY. Successful treatment of advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma with the PD-1 inhibitor toripalimab: a case report [J]. *Oral Oncol*, 2021, 112: 104992.
- [65] Jin C, Yang B. Dramatic response of pulmonary sarcomatoid carcinoma to nivolumab combined with anlotinib: a case report [J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 601-605.
- [66] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [67] Sawatari K, Izumi M, Sone R, et al. A case of PD-L1 negative advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma effectively treated with atezolizumab, carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab [J]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 36: 101579.
- [68] Wang Y, Cao Y, Liu J. The role of prognostic nutritional index in the management of pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Clin Sarcoma Res*, 2020, 10(1): 26.
- [69] Zeng Q, Li J, Sun N, et al. Preoperative systemic immune-inflammation index predicts survival and recurrence in patients with resected primary pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1): 18-31.
- [70] Yang Z, Tian H, Li L, et al. PSC subtyping based on TTF-1 and p40 expression reveals distinct molecular characteristics and therapeutic strategies [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(5): 717-729.

收稿日期: 2022-10-31 修回日期: 2022-12-07 编辑: 王宇