

• 综 述 •

晚期非小细胞肺癌免疫治疗再挑战的研究进展*

李小青^{1,2}综述,梁静^{1,2},朱宇熹^{1,2△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016;2. 重庆医科大学附属金山医院肿瘤科,重庆 400016)

[摘要] 肺癌可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌两大病理组织学类型,其中 NSCLC 最为常见,多数患者在确诊时即为晚期。近年来,免疫检查点抑制剂(ICIs)的应用改善了晚期肿瘤的治疗结果,尤其显著延长了晚期 NSCLC 患者的生存期。由于种种原因中断 ICI 治疗后的治疗策略对患者意义重大,免疫再挑战作为备选方案之一,目前已有相关研究数据。该文就免疫治疗再挑战在晚期 NSCLC 中的研究进展做一综述,回顾相关最新研究,为临床治疗提供参考,并探索与更好结果相关的因素。

[关键词] 晚期; 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 再挑战; 再治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.18.032 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1009-5519(2024)18-3221-06

文献标识码:A

Research progress in re-challenge of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer*LI Xiaqing^{1,2}, LIANG Jing^{1,2}, ZHU Yuxi^{1,2△}

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Oncology, Jinshan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Lung cancer can be classified into two major histopathological types: non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer, with NSCLC being the most common type. Most patients are diagnosed at an advanced stage. In recent years, the application of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has improved the treatment outcomes of advanced tumors, particularly significantly prolonging the survival of patients with advanced NSCLC. Due to various reasons, treatment strategies after ICI discontinuation are of great significance to patients. Re-challenge of immunotherapy, as one of the alternative options, has generated relevant research data. This article reviews the research progress of immunotherapy re-challenge in advanced NSCLC, summarizes the latest relevant studies, provides references for clinical treatment, and explores factors associated with better outcomes.

[Key words] Advanced stage; Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Re-challenge; Re-treatment; Review

免疫检查点(ICs)是一类在免疫细胞及肿瘤细胞表面表达,对免疫细胞的活化程度起抑制性调节作用的分子,能够调节自我耐受、防止自身免疫、保护组织免受免疫攻击。然而当肿瘤发生时,ICs 可被肿瘤利用,导致免疫细胞活性降低及失活,促进肿瘤的进展^[1]。免疫检查点抑制剂(ICIs)旨在恢复因癌细胞诱导的免疫抑制微环境作为逃逸机制而失效的抗肿瘤免疫反应^[2]。目前,上市的 ICIs 主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抑制剂、程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)抑制剂,针对其他免疫抑制机制的新型抑制剂(如 LAS-3 抑制剂、

TIM-3 抑制剂、TIGIT 抑制剂等)也在研究中^[3]。ICIs 的使用为多种类型的晚期实体瘤提供了新的治疗范式,尤其显著改善了驱动基因突变阴性非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗结果^[4],纳武利尤单抗二线治疗的 5 年总生存率(OS)达到 13.4%^[5],帕博利珠单抗二线治疗的 5 年 OS 率达到 15.5%^[6]。但后续仍有许多患者由于疾病进展(PD)、免疫相关不良反应(irAE)、临床决定等原因中断免疫治疗。免疫治疗失败后的选择有限,多数患者选择接受后线化疗,但越来越多的证据表明,考虑到免疫反应的动态性质和 ICI 的长期益处,免疫再挑战或许是一种潜在的选择,

* 基金项目:重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划项目(W0188)。

△ 通信作者, E-mail: zhuyuxi@hospital.cqmu.edu.cn。

特别是因毒性或完成既定疗程而中止首次免疫治疗的患者。本文综述了目前晚期 NSCLC 免疫治疗再挑战的有关研究及数据,以探讨该治疗模式的安全性及有效性,并关注影响再挑战的相关因素。

1 免疫再挑战与再治疗

既往免疫治疗有效,而后因各种原因停止治疗一段时间后(目前重新治疗的时间和方案是由临床医生决定,患者之间没有标准化)再次使用 ICIs,称之为免疫“再挑战”。随着相关研究的展开,对于“再挑战”的描述也更细化,现有文献中常出现的 2 个概念为再挑战及再治疗,两者最主要的区别为有无插层治疗,即在 2 次免疫治疗期间有无放疗、化疗等非免疫治疗。

插层治疗对免疫再挑战的影响目前仍有争议。部分研究认为放化疗具有免疫增敏作用,化疗能通过增加癌细胞的免疫原性或选择性的消耗免疫抑制细胞来促进对免疫治疗的反应^[7];放疗可以增加肿瘤新生抗原释放且具有远隔效应(指肿瘤病灶经过放疗后,照射野外转移灶的消退现象),其能促进肿瘤微环境中细胞因子和趋化因子产生,改善抗肿瘤免疫微环境,照射野中的肿瘤细胞“变热”,从而被免疫细胞识别,热肿瘤发挥“疫苗样”效应,增进全身的抗肿瘤免疫应答^[8]。除此之外,PD-L1 表达水平是目前认可度较高的 ICIs 疗效预测生物指标,一项研究通过对放化疗前后晚期 NSCLC 患者肿瘤标本 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例(TPS)的分析发现,患者放化疗后的 PD-L1 TPS

显著上升,中位 TPS 对比基线水平为 48% vs. 1% ($P < 0.01$),提示了放化疗与 ICIs 可能存在的协同作用^[9]。GIAJ 等^[10]、WATANABE 等^[11]的研究结果也主张插层治疗对于免疫再挑战的积极作用,发现接受插层治疗的患者有更长的 OS(18.1 个月 vs. 14.8 个月)及更好的疗效。然而,GOBBINI 等^[12]持有不同意见,认为未接受插层化疗的患者再挑战时的无进展生存时间(PFS)[风险比(HR):1 vs. 1.81, $P < 0.05$]和 OS(HR:1 vs. 1.52, $P = 0.1$)更长。这些不同的结果表明了插层治疗对于再挑战疗效的影响并非单一的,其他因素包括中断原因、选择的治疗药物、治疗间隔时间等可能均会影响到最终的结果,更多时候需要进行多因素结合分析。

2 不同停药原因后的免疫再挑战

导致免疫治疗中断的原因众多,其中最为主要的有 PD、irAE 及既定疗程结束(临床决策)。停药原因不同,重启 ICIs 时的关注重点也不同,疗效也有一定差异。汇总目前晚期 NSCLC 免疫治疗再挑战(未特殊指出时免疫再挑战泛指再挑战及再治疗)的相关数据,见表 1。整体来看,再挑战时仍有患者获益,再次实现疾病的缓解及控制,但不同停药原因的研究间中位 PFS、客观缓解率(ORR)差异巨大,下面将详细阐述在不同原因背景下,晚期 NSCLC 患者 ICIs 再挑战的疗效和安全性。

表 1 晚期 NSCLC 免疫治疗再挑战的临床研究

作者	患者数 (n)	中断原因	首次 ICIs			ICIs 再挑战			mOS (m)		
			类型	ORR (%)	DCR (%)	mPFS (m)	类型	ORR (%)		DCR (%)	mPFS (m)
FUJITA 等 ^[13]	12	PD	Anti PD-1	58.3	75.0	6.2	Anti PD-1	8.3	41.7	3.1	—
WATANABE 等 ^[11]	14	PD	Anti PD-L1	21.4	57.1	3.7	Anti PD-1	7.1	21.4	1.6	6.5
KATAYAMA 等 ^[14]	35	PD	Anti PD-L1	34.3	68.6	3.9	Anti PD-L1	2.9	45.7	2.7	7.5
FUJITA 等 ^[15]	18	PD	Anti PD-1	38.9	61.1	—	Anti PD-L1	0	38.9	2.9	—
FUJITA 等 ^[16]	15	PD	Anti PD-L1	0	33.3	2.8,6.0	Anti PD-1	0	26.7	1.9,2.8	—
KITAGAWA 等 ^[17]	17	PD,irAE	Anti PD-L1	35.3	88.2	9.7	Anti PD-L1	5.9	58.8	4.0	31.0
FURUYA 等 ^[18]	38	PD,irAE	Anti PD-1	21.1	63.2	3.4	Anti PD-L1	2.6	34.2	1.9	—
GOBBINI 等 ^[12]	144	—	Anti PD-L1	49.3	75.7	13.0	Anti PD-L1	16.0	47.2	4.4	18.0
NIKI 等 ^[19]	11	—	Anti PD-1	45.5	63.6	4.9	Anti PD-1	27.2	45.5	2.7	—
FUJISAKI 等 ^[20]	14	irAE	Anti PD-1	36.8	57.9	11.3	Anti PD-1	71.4	100.0	15.3	—
MOURI 等 ^[21]	21	irAE	Anti PD-1	61.9	100.0	—	Anti PD-1	14.3	85.7	14.4	—
GUO 等 ^[22]	40	irAE	Anti PD-L1	67.5	97.5	—	Anti PD-L1	72.5	100.0	—	—
SANTINI 等 ^[23]	38	irAE	—	47.4	—	—	Anti PD-L1	47.4	86.8	—	—
HERBST 等 ^[24]	14	临床决策	Anti PD-1	92.9	92.9	—	Anti PD-1	42.9	78.6	—	—
RECK 等 ^[25]	12	临床决策	Anti PD-1	75.0	100.0	—	Anti PD-1	33.3	83.3	—	—
SUN 等 ^[26]	11	临床决策	—	—	100.0	—	—	—	54.5	8.1	—

注:—表示无此项;临床决策指完成既定疗程的患者;DCR:疾病控制率。

2.1 irAE 恢复后的再挑战 这部分患者没有对免疫治疗产生耐药,因此再挑战的疗效是可观的,从表 1 提供的数据可得出再挑战时大部分研究有较高的 ORR 及较长的 PFS,其中 2018 年的一项回顾性研究发现,对于因 irAE 停药的患者,再挑战组较停药组的 OS(HR0.45, $P=0.049$)明显延长,提示了再次使用 ICI 的有效性^[23]。

对于这部分患者更关心的是安全性问题。大多数指南建议 3 级 irAE 应使用大剂量激素治疗,对于 4 级及以上推荐永久终止免疫治疗^[27]。然而,HARA-TANI 等^[28]发现,发生 irAE 者有更好的 ORR,发展为 3 级或更高的 irAE 与 PFS 的延长显著相关。因此,由于较为严重的 irAE 而停药的患者,免疫再挑战

是否作为一种有前途的治疗方案仍存在争议。目前相关研究数据(表 2)表明再挑战后不良反应的复发及新发生率较高,但多为轻度,能够通过使用激素或停药得到缓解,没有较首次加重的趋势。但需要注意的是,对于某些重要器官发生的 irAE,如心脏、中枢神经系统等,即使既往发生的不良反应较轻,也需谨慎考虑,因为一旦发生将会是致命性打击,应仔细评估个案并权衡利弊。另外,关于再挑战时 irAE 复发和新发生率的影响因素,现有数据很难得出任何具体结论(研究量少且异质性大),许多变量如受累器官不同、ICIs 种类不同、初始 irAE 发生时间和严重程度等可能均对其有一定影响。

表 2 irAE 恢复后晚期 NSCLC 再挑战的安全性

作者	样本量	中断原因	首次 irAEs		再挑战 irAEs			
			所有等级 (%)	高等级 ijgnedoag (%)	所有等级 (%)	高等级 ijgnedoag (%)	irAE 新发生率 (%)	irAE 复发率 (%)
FUJISAKI 等 ^[20]	14	irAE	100.0	39.5	—	28.6	14.3	14.3
MOURI 等 ^[21]	21	irAE	100.0	33.3	71.4	4.7	28.6	42.9
GUO 等 ^[22]	40	irAE	100.0	20.0	60.0	17.5	20.0	40.0
SANTINI 等 ^[23]	38	irAE	100.0	34.2	52.6	21.1	26.3	26.3

注:—表示无此项;高等级(即重度)irAE 定义为分级大于或等于 3 级。

2.2 PD 后的再挑战 因 PD 停药的患者一般均发生药物耐药,所以 ORR 的下降通常是很明显的。KATAYAMA 等^[14]的研究发现,对于这部分患者免疫再挑战的 ORR 仅为 2.9%(首次为 34.3%),中位 PFS 和 OS 分别为 2.7、7.5 个月。另一项研究结果^[11]与此类似,中位 PFS 和 OS 分别为 1.5、6.5 个月。总体来说,对于进展后的再挑战,小部分患者疾

病可能得到一定控制,可以作为一种无推荐标准治疗时的尝试性治疗,并可考虑联合其他 ICIs、联合放化疗、联合靶向治疗等策略来减缓及逆转耐药,提高治疗效果。目前,正在进行的多项研究探讨不同的再挑战策略(表 3),这些研究有助于选择最合适的治疗模式及了解免疫治疗耐药的潜在机制以最大限度地发挥 ICIs 再挑战的疗效。

表 3 正在进行的晚期 NSCLC 不同再挑战联合模式的临床研究

研究	期数	中断原因	首次 ICIs	再挑战策略	主要终点
NCT03262779	II	PD	Anti PD-L1	Nivolumab+Ipilimumab	ORR
NCT03041181	II	PD	Anti PD-L1	Nivolumab+Docetaxel/Gemcitabine/Pemetrexed	PFS
NCT03334617	II	PD	Anti PD-L1	Durvalumab+Olaparib/AZD9150/AZD6738/AZD2014/Oleclumab/Trastuzumab deruxtecan/Cediranib	ORR
NCT04471428	III	PD	Anti PD-L1	Atezolizumab+Cabozantinib	OS

2.3 既定疗程结束后的再挑战 晚期肺癌患者接受免疫治疗的时间通常是 2 年(35 周期),KeyNote-010^[29]和 KeyNote-024^[25] 2 项研究对接受满 35 周期治疗的患者进行分析,发现停药后,约 1/3 的患者会出现疾病的再次复发。在 KeyNote-010 研究中,14 例患者进展后再次接受 K 药治疗,ORR 为 42.9%,DCR 为 78.6%,5 例患者完成了第 2 次 17 周期治疗。在 KeyNote-024 研究中,12 例患者进展后再次接受 K

药治疗,ORR 为 33.3%,DCR 为 83.3%。这些患者能完整接受 35 周期免疫治疗,代表了预后较好的一部分群体,所以进展后接受相同 ICIs 的再治疗,仍有较高比例患者可再次实现疾病控制,甚至长期获益。

上述分析了不同停药原因下的再挑战,发现因 irAE 或完成既定疗程而停止治疗的患者在再挑战时有更好的疗效。一项纳入 15 项研究的 meta 分析^[30]也佐证了这一观点,在因既定疗程结束或 irAE 停药

的患者中,ICIs 再挑战的 ORR 或 DCR 均高于因进展而停药的部分患者(ORR: 46.2% vs. 20.0% vs. 11.4%, $P = 0.003$; DCR: 84.6% vs. 90.0% vs. 55.0%, $P = 0.002$),更能从中获益。

3 其他影响免疫再挑战的因素

3.1 患者的基本情况 在临床工作中,患者的基本信息一直是研究者关注的重点,如果能筛选出获益人群特征,将进一步提高治疗的精准性及有效性。既往研究表明,PD-L1 表达水平越高对免疫治疗的反应率越高,临床反应时间越长^[31],但 KATAYAMA 等^[14]研究发现 PD-L1 表达水平并不影响再挑战的疗效,这可能与研究样本量小等因素有关,其是否可被用于预测免疫再挑战尚缺乏定论。美国东部肿瘤协作组体力状态(ECOG)评分是开始新治疗时的重要评价标准,在多个研究中发现^[12,14],免疫再挑战时较差的 ECOG PS 评分(≥ 2 分)与再挑战后较差的 PFS 和 OS 显著相关。此外,还有研究提出患者的转移数量、体重指数(BMI)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、白蛋白、CRP、性别等指标可能与再挑战的疗效存在一定的相关性^[12,22,32-33]。

3.2 间隔时间 NIKI 等发现^[19]再挑战时获得应答的患者,2 次 ICIs 间隔的中位时间为 1.6 个月,而无应答者为 4.7 个月,这一结果表明,间隔时间可能与再挑战的疗效有关,免疫反应的建立可能从首次治疗就开始,即使在第一次治疗失败后,反应的建立仍在继续。因此,在再挑战时免疫反应的建立已经完成并能迅速发生。然而,在长时间未使用 ICIs 后,免疫反应需要重新激活,因此长时间停药后的免疫反应会更差。KITAGAWA 等^[17]持有不同意见,其研究结果显示超过 1 年后再挑战的患者较 6 个月内接受第 2 次 ICIs 的患者有更高的 DCR,但需指出的是较长的治疗间隔可能只是反映了在无论接受任何一种治疗类型情况下的疾病更“懒惰”的状态。

3.3 药物选择 抗 CTLA-4、抗 PD-L1 药物靶向不同的分子,CTLA-4 主要影响幼稚 T 细胞,PD-1 主要表达在成熟 T 细胞上,PD-L1 是 PD-1 的配体之一,表达在抗原提呈细胞及肿瘤细胞上。抑制 CTLA-4 可增强次级淋巴器官的 Th1 免疫反应,主要涉及 CD4⁺ T 细胞;而 PD-1 主要调节组织和肿瘤内的效应 T 细胞活性^[34]。YANG 等^[35]一篇纳入 22 项前瞻性研究的系统综述就多个肿瘤种类再挑战的药物选择进行了分析,其中抗 CTLA-4 抑制剂进展后换用抗 PD-1 再挑战普遍来说有更好的获益及更小的不良反应(ORR: 22%~36%, mOS: 13.4~20.6 个月, ≥ 3 级 irAE 发生率小于 10%);然而对于抗 PD-L1 进展后的治疗,各项研究结果的差异较大,没有明确的指示意义。

总的来说,影响免疫治疗再挑战的因素众多,除

列举的外,首次免疫治疗的反应及持续时间、首次治疗是否出现 irAEs、药物与肿瘤及循环免疫细胞的亲和力等可能均会影响再挑战的治疗结果,但目前相关研究及数据较少,难以得出确切结论,需要未来更多的研究进一步探讨。

4 小结与展望

免疫再挑战作为晚期 NSCLC 患者 ICIs 治疗后的备选方案之一是可行的,特别是在 PS 评分良好、非进展导致停药的患者中。目前,关于 PD-L1 表达水平、插层治疗、间隔时间、药物选择等的影响仍具争议性。此外,与首次免疫治疗相比,在 irAE 恢复后再挑战显示的不良事件较少。上述研究结果表明,对于选定的患者来说,免疫再挑战是一种可期待的策略,但目前研究的样本量较小,且多为回顾性研究。期待未来更多的大样本前瞻性研究的详尽数据来探索更成熟的策略。

参考文献

- [1] 刘明,张志伟. 免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的作用机制及其免疫相关不良反应的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(11): 1007-1012.
- [2] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. Science (1979), 2015, 348(6230): 74-80.
- [3] ANDREWS L P, YANO H, VIGNALI D A A. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: Breakthroughs or backups [J]. Nat Immunol, 2019, 20(11): 1425-1434.
- [4] HOWLADER N, FORJAZ G, MOORADIAN M J, et al. The effect of advances in Lung-Cancer treatment on population mortality[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 640-649.
- [5] BORGHAEI H, GETTINGER S, VOKES E E, 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] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KeyNote-001 [J]. Ann Oncol, 2019, 30(4): 582-588.
- [7] GALLUZZI L, HUMEAU J, BUQUÉ A, et al. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(12): 725-741.

- [8] WHITESIDE T L, DEMARIA S, RODRIGUEZ-RUIZ M E, et al. Emerging opportunities and challenges in cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8):1845-1855.
- [9] YONEDA K, KUWATA T J, KANAYAMA M, et al. Alteration in tumoural PD-L1 expression and stromal CD8-positive tumour-infiltrating lymphocytes after concurrent chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(6):490-496.
- [10] GIAJ LEVRA M, COTTÉ F E, CORRE R, et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A National data base analysis [J]. *Lung Cancer*, 2020, 140: 99-106.
- [11] WATANABE H, KUBO T, NINOMIYA K, et al. The effect and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in non-small cell lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(8):762-765.
- [12] GOBBINI E, TOFFART A C, PÉROL M, et al. Immune checkpoint inhibitors rechallenge efficacy in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(5):e497-e510.
- [13] FUJITA K, UCHIDA N, KANAI O, et al. Retreatment with pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with nivolumab: Emerging reports of 12 cases [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(6):1105-1109.
- [14] KATAYAMA Y, SHIMAMOTO T, YAMADA T, et al. Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1):102.
- [15] FUJITA K, UCHIDA N, YAMAMOTO Y, et al. Retreatment with Anti-PD-L1 antibody in advanced non-small cell lung cancer previously treated with Anti-PD-1 antibodies [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7):3917-3921.
- [16] FUJITA K, YAMAMOTO Y, KANAI O, et al. Retreatment with anti-PD-1 antibody in non-small cell lung cancer patients previously treated with anti-PD-L1 antibody [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1):15-18.
- [17] KITAGAWA S, HAKOZAKI T, KITADAI R, et al. Switching administration of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies as immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with advanced non-small cell lung cancer: Case series and literature review [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7):1927-1933.
- [18] FURUYA N, NISHINO M, WAKUDA K Z S, et al. Real-world efficacy of atezolizumab in non-small cell lung cancer: A multicenter cohort study focused on performance status and retreatment after failure of anti-PD-1 antibody [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(5):613-618.
- [19] NIKI M, NAKAYA A, KURATA T, et al. Immune checkpoint inhibitor re-challenge in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(64):32298-32304.
- [20] FUJISAKI T, WATANABE S, OTA T K H, et al. The prognostic significance of the continuous administration of Anti-PD-1 antibody via continuation or rechallenge after the occurrence of immune-related adverse events [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:704475.
- [21] MOURI A, KAIRA K, YAMAGUCHI O, et al. Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(4):873-880.
- [22] GUO M N, VANDERWALDE A M, YU X H, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge safety and efficacy in stage IV non-small cell lung cancer patients after immune-related adverse events [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(8):686-693.
- [23] SANTINI F C, RIZVI H, PLODKOWSKI A J, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9):1093-1099.
- [24] HERBST R S, GARON E B, KIM D W, et al. Long-Term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KeyNote-010 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14):1580-1590.
- [25] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Five-Year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1

- tumor proportion score ≥ 50 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(21):2339-2349.
- [26] SUN L, BLEIBERG B, HWANG W T, et al. Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(8): 1075-1082.
- [27] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of Immune-Related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126.
- [28] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y S T, et al. Association of Immune-Related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3):374-378.
- [29] HERBST R S, GARON E B, KIM D W, et al. Five year survival update from KeyNote-010: pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, programmed Death-Ligand 1-Positive advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10):1718-1732.
- [30] XU S T, SHUKUYA T, TAMURA J, et al. Heterogeneous outcomes of immune checkpoint inhibitor rechallenge in patients with NSCLC: A systematic review and meta-analysis[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(4):100309.
- [31] LU S, STEIN J E, RIMM D L, et al. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade; a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8):1195-1204.
- [32] TAKAHARA Y, TANAKA T, ISHIGE Y, et al. Efficacy and predictors of rechallenge with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(4): 624-630.
- [33] XU M Y, HAO Y, SHI Z, et al. Efficacy of rechallenge immunotherapy after immune monotherapy resistance in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(20):17987-17995.
- [34] BUCHBINDER E I, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition[J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1):98-106.
- [35] YANG K L, LI J R, SUN Z, et al. Retreatment with immune checkpoint inhibitors in solid tumors: A systematic review [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920975353.

(收稿日期:2024-03-01 修回日期:2024-08-05)

(上接第 3220 页)

- [20] LISTING J, KEKOW J, MANGER B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF- α inhibitors and rituximab[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(2):415-421.
- [21] 乔军, 宋珊, 赵蓉, 等. 肠道菌群与类风湿关节炎的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(2): 7-10.
- [22] 陈超, 胡龙刚, 安毅. 肠道菌群及其代谢产物与心血管疾病关系的研究进展[J]. *青岛大学学报: 医学版*, 2023, 59(6):937-940.
- [23] 吴天进, 张园, 黄薇, 等. 类风湿关节炎的心血管风险评估方法研究进展[J]. *浙江医学*, 2022, 44(12):1342-1345.
- [24] CACCIAPAGLIA F, SPINELLI F R, ERRE G L, et al. Italian recommendations for the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A position paper of the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) study group of the Italian society for rheumatology[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(9): 1784-1791.
- [25] GHOSH-SWABY O R, KURIYA B. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: Results of a systematic literature review [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):33.
- [26] TEOH B C, SULAIMAN S A S, TAN B E. Knowledge of cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis patients before and after educational intervention from a Southeast Asia country: Malaysia[J]. *Turkish League Against Rheumatism*, 2020, 36(1):i-iX.

(收稿日期:2024-06-03 修回日期:2024-06-26)