

老年肿瘤免疫检查点抑制剂临床治疗进展

唐 辉, 周建凤, 白春梅

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 周建凤 电话: 010-69158764, E-mail: ZhouJF@pumch.cn

【摘要】 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 是当今肿瘤治疗领域的革命性突破, 改变了多种肿瘤治疗模式。老年人占肿瘤现患人数及死亡人数的绝大部分, 老年肿瘤患者存在免疫衰老、自身免疫性疾病及感染性疾病发生率高、肿瘤突变负荷与年轻患者存在差异等均可能影响 ICIs 疗效。在大部分 ICIs 临床试验中, 老年肿瘤患者在受试人群中未能占据应有比例, 亚组分析及荟萃分析结果提示年龄对疗效及免疫相关不良反应的发生影响较小。临床医生可参考相关试验数据, 在体能状态较好的老年肿瘤患者中使用 ICIs, 以积累更多的真实世界数据。

【关键词】 免疫衰老; 肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 老年人

【中图分类号】 R730.51 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)04-0459-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.018

Clinical Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in the Elderly

TANG Hui, ZHOU Jian-feng, BAI Chun-mei

Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHOU Jian-feng Tel: 86-10-69158764, E-mail: ZhouJF@pumch.cn

【Abstract】 The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is a revolutionary breakthrough in cancer treatment, which has changed the treatment modality for many types of tumors. The elderly account for the majority of cancer cases and deaths. There are some factors that may affect the treatment of ICIs in aging patients, such as immunosenescence, high incidence of autoimmune diseases and infectious diseases, and difference of tumor mutational burden from young patients. In most clinical trials of ICIs, aging patients did not account for the due proportion of the participants. Results of subgroup analysis and meta-analysis showed that age had little effect on the efficacy of ICIs and immune-related adverse events. Clinicians can refer to the relevant trial data and administer ICIs in elderly cancer patients with good physical condition to accumulate more real-world data.

【Key words】 immunosenescence; tumor; immune checkpoint inhibitors; the elderly

Med J PUMCH, 2020,11(4):459-464

免疫系统功能可归纳为免疫防御、免疫监视和免疫自稳 3 个方面, 在预防和控制肿瘤过程中起关键作用。免疫治疗给肿瘤患者带来了新希望, 其中尤为成功的突破是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint

inhibitors, ICIs) 治疗。ICIs 目前主要包括针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性死亡受体-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 及其配体

(programmed cell death ligand-1, PD-L1) 的抗体。不同于传统化疗药物和分子靶向药物, ICI 激活机体自身抗肿瘤免疫, 达到杀伤肿瘤、延长患者生存期的目的。由于 ICI 部分解除了机体正常的免疫自稳机制, 导致一些正常细胞受到免疫系统攻击产生免疫相关不良反应 (immune-related adverse event, irAE)。虽然 irAE 的确切机制尚未明确, 但其临床表现及组织病理特征与自身免疫疾病相似^[1]。最常发生 irAE 的部位为皮肤、结肠及内分泌器官, 神经系统和心脏相对罕见, 罕见部位 irAE 的发生更可能对激素治疗反应欠佳, 导致患者死亡^[2]。有关 ICI 疗效及 irAE 的临床试验也在大量开展及研究中。

由于免疫力降低等原因, 美国 2015 至 2017 年 65 岁及以上人群肿瘤发病率约为 65 岁以下人群的 9 倍^[3], 肿瘤患者及每年因肿瘤死亡人数中约 2/3 为老年人^[4], 可见年龄是肿瘤发生最重要的危险因素之一。随着老龄化社会的到来, 老年人群在肿瘤患者中所占比率将越来越高。老年人认知能力及体能状态相对较差, 且超过 80% 的老年 (>65 岁) 肿瘤患者存在至少一种需要处理的合并症, 如糖尿病、高血压、心脏病等^[5], 导致老年人在大部分临床试验的受试人群中未能占据应有比例^[6]。虽然大多数 ICI 的临床试验不设定受试人群年龄上限, 但仍存在受试人群各年龄段所占比例与真实世界不符的问题, 研究结果可能并不足以代表真实世界老年人使用 ICI 的实际疗效及不良反应, 需引起临床医生及研究者重视。本文总结老年肿瘤患者特点及其对 ICI 疗效的影响, 并对老年肿瘤应用 ICI 临床治疗进展进行概述。

1 老年肿瘤患者特点及其对免疫检查点抑制剂疗效的影响

1.1 免疫衰老

随着年龄增长, 人体免疫系统将发生一系列改变, 导致免疫应答能力下降, 进一步导致机体易患肿瘤和自身免疫性疾病, 创伤修复能力及疫苗接种效果变差, 这种免疫系统功能下降被称为“免疫衰老”^[7]。一般认为, 免疫衰老起源于造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 衰老, 尽管老年人 HSC 数目增加, 但由于 DNA 损伤及 p53 基因活性增强, HSC 增殖和分化能力下降^[8]。免疫衰老影响抗肿瘤免疫的每个步骤^[7], 或可导致 ICI 在老年人中疗效降低。

固有免疫方面, 免疫衰老相关单核-巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 数量和功能的改变

可能影响 ICI 疗效。有研究提示免疫衰老过程中循环单核细胞总数随年龄增长而增加^[9], 但其亚群比例发生改变, 经典型单核细胞计数及代谢能力下降^[10], 主要组织相容性复合体 II 类分子及共刺激分子如 CD80、CD86 表达下调, 已被证实会影响流感疫苗接种后抗体的产生, 导致疫苗效果变差^[11]。衰老的单核细胞产生活性氧能力及细胞毒性降低, 可能影响其对病原体及肿瘤细胞的杀伤作用, 但这一点尚存争议^[12]。单核-巨噬细胞衰老导致肿瘤细胞抗原识别及抗原释放过程被削弱。DC 是最重要的抗原递呈细胞, 主要分为两个亚群, 即 T 细胞递呈抗原的髓系 DC 和发挥抗病毒作用的浆细胞样 DC。研究证明, 两种 DC 的功能如抗原递呈、趋化、内吞、产生特定细胞因子 (尤其是白细胞介素 10 和 α -干扰素) 可随年龄增长而逐渐下降^[13]。老年患者 DC 功能减退及可能的数目下降主要削弱机体对肿瘤抗原的递呈过程。因此, 免疫衰老影响抗肿瘤免疫中的起始步骤, 从而可能导致后续 ICI 无法发挥应有疗效。

特异性免疫方面, 免疫衰老主要影响 T 细胞和 B 细胞。CD57 被认为是 T 细胞及自然杀伤细胞终末分化和失能的标志, 其表达与年龄呈正相关, 故也已被视作免疫衰老标志之一^[14]。在多发性骨髓瘤瘤灶中观察到, CD57 表达阳性与 T 细胞增殖、产生 γ -干扰素等功能受损相关^[15]。而在一项纳入 10 例使用 ICI 初治转移性黑色素瘤患者的研究中发现, ICI 治疗无应答者 CD57 表达阳性 T 细胞比率明显高于治疗有效者^[16]。人类胸腺组织在青春期后逐渐萎缩、退化, 致使机体产生 CD45RA⁺、CD62L⁺、CD95⁺ 初始 T 细胞数目下降^[17]。此外, T 细胞受体多样性^[18]及激活 T 细胞必需的共刺激分子 CD28 表达^[19]随年龄增长而下降, 也会导致老年人 T 细胞免疫效应功能受损。B 细胞由 HSC 在骨髓产生并释放入血, 老年人红骨髓比例减低, 造血功能下降, 可能对 B 细胞影响较大。研究发现, 老年人骨髓产生 B 细胞减少, 致使循环 B 细胞数目显著下降。面对新抗原, B 细胞产生高亲和力保护性抗体的能力下降, 与多种老年性疾病相关^[20]。由于骨髓、胸腺组织退化, 未成熟 T 细胞、B 细胞的产生及其受到抗原刺激后受体组库扩展能力下降, 致使老年人适应性免疫主要依赖于早年建立的基础^[21]。如上所述, 特异性免疫细胞数目下降及功能减退, 均提示老年人免疫系统激活后效应能力下降。此外, 起免疫抑制作用的调节性 T (T regulatory, Treg) 细胞及骨髓来源抑制性细胞数目或比例与年龄呈正相关^[22-23], 且 Treg 细胞功能状态随年龄增长保

持不变甚至增强^[24]，将进一步抑制机体免疫系统应答能力，削弱免疫细胞对肿瘤的杀伤作用。

免疫衰老亦可导致机体促炎性与抗炎性细胞因子失衡。衰老的免疫细胞会产生大量特定蛋白因子，包括蛋白酶、趋化因子、细胞因子等，该现象被称为衰老相关分泌表型，其可增强肿瘤细胞增殖、迁徙能力，并通过削弱淋巴细胞对肿瘤病灶浸润等途径减弱抗肿瘤免疫^[25]。

1.2 自身免疫性疾病发生率增高

研究发现，老年人体内炎症环境异常，自身抗体滴度随年龄增长而增加^[26]。美国国立癌症研究所 SEER 数据库分析 210 509 例 65 岁以上的肺癌患者，排除甲状腺功能减退症和 1 型糖尿病等疾病后，诊断自身免疫性疾病（包括类风湿关节炎、银屑病等）比率高达 13.5%^[27]，而自身免疫性疾病和糖皮质激素使用可能影响 ICI 疗效及 irAE 的发生。

Toi 等^[28]回顾性分析 137 例晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者自身免疫指标（包括抗核抗体、类风湿因子、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化酶抗体）阳性对 PD-1 单抗治疗（下文简称“单抗”）治疗的影响，发现阳性患者在有效率、疾病控制率及中位无进展生存期（progression free survival, PFS）等方面具有更好的临床获益，但同时也是出现 irAE 的独立危险因素（ $OR=3.25$, $P=0.001$ ）。治疗前类风湿因子阳性的患者更易出现皮肤相关不良反应，抗甲状腺相关抗体阳性与并发甲状腺功能紊乱相关，而抗核抗体阳性与 irAE 无显著相关性^[28-30]。另一项对 83 例 NSCLC 患者的回顾性研究中，基线抗核抗体阳性者较阴性者在 PD-1 单抗治疗后 irAE 无显著增加，但随抗核抗体滴度增加 irAE 有增加趋势，而该研究中阳性患者的 PFS 和总生存期（overall survival, OS）却明显劣于阴性患者^[29]。一项伊匹木单抗治疗 133 例恶性黑色素瘤的研究中，观察到 19.2%（19/99）起初并无自身抗体的患者新出现了自身抗体，其与 irAE 发生率增加相关，尤其是新出现抗甲状腺相关抗体与甲状腺功能异常明显相关，且这类患者有疗效更好的趋势，而治疗前存在自身抗体则与 irAE 无显著相关性^[30]。上述研究结果并不完全一致，老年患者治疗基线时自身抗体阳性对 ICI 治疗的影响尚有待进一步研究明确，目前临床实践中需更密切关注这部分患者 ICI 应用时的安全性情况。

多数临床研究中要求患者入组前泼尼松剂量不超过 10 mg/d，目前仅有几项 NSCLC 的回顾性研究探讨

了 ICI 治疗前泼尼松剂量 ≥ 10 mg/d 对 ICI 疗效的影响问题。研究表明，在 ICI 治疗开始时或 1 个月内应用激素者，ICI 治疗有效率和/或 PFS、OS 显著劣于对照组^[31-33]，但值得注意的是，这部分患者应用激素的主要原因是对症处理乏力和脑转移等肿瘤并发症，患者本身存在体力状况差、疾病晚期等不利预后因素。而 Ricciuti 等^[34]的一项回顾性研究发现，在 ICI 治疗初始 24 h 内，因肿瘤支持治疗应用激素的 66 例患者免疫治疗疗效差，但因肿瘤不相关合并症使用激素的 27 例患者 ICI 疗效并无显著变化^[34]。

1.3 感染性疾病发生率增高

由于脏器功能衰退等原因，老年人更易患感染性疾病，继而使用抗生素类药物。早有研究证实，广谱抗生素可影响 30% 肠道菌群丰度^[35]。多项证据亦支持肠道菌群组成可改变 ICI 的治疗结局，被认为是抗生素影响 ICI 疗效的主要机制^[36]。近期多项 ICI 相关流行病学调查或回顾性研究均证实，抗生素暴露，尤其是 ICI 治疗开始前 1 周或 1 个月内使用抗生素，会显著降低肿瘤患者 ICI 临床获益，包括客观缓解率及生存期相关指标^[36]。类似结果已在纳入 2740 例肿瘤患者的 Meta 分析中得到证实^[37]，纳入 196 例肿瘤患者的前瞻性研究亦证实 ICI 治疗前 1 个月内使用广谱抗生素可缩短患者 OS^[38]，需引起临床重视，尽可能避免在 ICI 治疗前短期内使用抗生素。

1.4 肿瘤突变负荷增大

免疫衰老可能是老年肿瘤患者 ICI 治疗的不利因素，但部分临床试验中老年人使用 ICI 疗效更佳，这不除外与老年人肿瘤接触环境致瘤物质更多、肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）更高有一定关系。利用肿瘤基因组图谱进行 30 种肿瘤全外显子测序数据分析显示，TMB 随年龄增长而增大，每 8 年左右翻倍^[39]。另一项 100 000 例肿瘤的全基因组测序结果显示，90 岁比 10 岁肿瘤患者的 TMB 高 2.4 倍^[40]。而高 TMB 在一些 ICI 临床研究中证实是疗效良好的预测因素^[41]。

2 老年肿瘤免疫检查点抑制剂临床治疗进展

目前尚无专门针对老年肿瘤患者应用 ICI 的大型临床研究，仅可从部分研究亚组分析中了解其疗效及耐受性是否不同于年轻患者，不同瘤种不同研究的结果并不完全一致。例如在伊匹木单抗治疗晚期恶性黑色素瘤的研究中，老年肿瘤患者应用 CTLA-4 抗体疗效及 irAE 发生情况与年轻人相似^[42-43]。在纳武单抗对比

达卡巴嗪治疗恶性黑色素瘤时,不同年龄亚组分析中显示,患者年龄越大,纳武单抗的 OS 获益似乎越明显^[44]。Kugel 等^[45]分析帕博利珠单抗治疗恶性黑色素瘤的年龄因素时,发现患者年龄越大治疗反应越好,另一项研究结果亦提示高龄(>65岁)是 PD-1 单抗治疗获益的影响因素之一^[46]。而在免疫治疗如火如荼的晚期 NSCLC 患者中,多数临床研究认为年龄对 ICI 疗效影响较小。在纳武单抗对比多西他赛治疗含铂化疗方案失败后 NSCLC 的 CheckMate 017 和 057 研究中,65~75 岁患者纳武单抗生存获益与<65 岁人群相仿,而>75 岁患者两类治疗间无明显生存差异,可能与两项研究入组此类患者人数有限相关^[47-48]。在帕博利珠单抗治疗 NSCLC 的若干 III 期研究中,进行以 65 岁为界不同年龄的生存亚组分析,多数结果提示 65 岁以上患者获益与整体人群一致^[49-51]。

2016 年一项纳入 5265 例使用 ICI 治疗多种恶性肿瘤患者的荟萃分析显示,老年人与年轻人较对照组 OS 获益相近,而年轻人 PFS 获益略高,但无统计学差异^[52]。2018 年一项纳入 5458 例患者的荟萃分析和另一项纳入 22 项研究、超过 1 万例患者的系统综述结果显示,老年人使用 ICI 对比化疗/靶向治疗的临床获益(包括 OS 和 PFS)与年轻人无显著差异^[53]。而 2019 年一项纳入 19 项研究、超过 1 万例患者的荟萃分析结果则显示,老年人和年轻人均可从 ICI 治疗中明显获益,且老年人 OS 获益显著优于年轻人,中位 PFS 也长于年轻人,但差异并不显著^[54]。

部分回顾性分析关注了年龄对 ICI 治疗不良反应的影响。一项单中心研究纳入了 220 例参与 ICI I 期临床试验的患者,其中 46 例为老年(该研究老年人界限设为 ≥ 70 岁)、174 例年轻(<70 岁)恶性肿瘤患者,老年人 I~II 级 irAE 发生率更高,III~IV 级 irAE 及临床获益(OS 和 PFS)与年轻人无显著差异^[55]。其他一些真实世界研究虽样本量偏小,但似乎也倾向于老年人与年轻人使用 ICI 获益及耐受性相近^[56-59]。

综上,目前大部分研究数据支持老年人 ICI 疗效及耐受性与年轻人相似,但仍考虑年龄可能对 ICI 治疗相关的诸多因素产生影响。值得注意的是,现认为体能状态也是影响 ICI 疗效的重要因素,且这一观点在 NSCLC 的真实世界研究中有所提示^[56-57]。前瞻性临床试验入组的老年人均相对健康、体能状态良好,可能难以代表真实世界广大老年患者人群。对于体能状态较好的老年患者,ICI 可作为治疗选择之一。与传统化疗相比,ICI 是老年人更容易耐受的一

种治疗方式,ICI 总体不良反应发生率更低且轻,其不良反应主要表现为炎性反应,多数经免疫抑制剂治疗后好转^[60-61]。

基础研究已证实,抑制细胞分裂周期蛋白 42 活性可逆转 HSC 衰老效应,使得年老小鼠变差的疫苗接种效果恢复至与年轻小鼠相近的水平^[62]。虽然老年人初始 T 细胞减少,识别肿瘤新抗原的能力减退,但老年人体内仍有大量保留细胞毒功能的记忆 T 细胞,理论上或许可通过转基因技术插入 T 细胞受体编码基因或免疫细胞过继输注的方法部分解决此类问题^[63]。因此,针对免疫衰老可能影响老年肿瘤免疫治疗效果的问题,随着基础研究的深入和基因工程技术的进步,理论上似乎可找到相应的解决办法。

3 结语

ICI 被国内外食品药品监督管理局所批准的适应症越来越广泛,相较于化疗等治疗方法不良反应较少且轻,无疑是当今肿瘤治疗领域的革命性突破。老年人在大部分 ICI 临床试验的受试人群中未能占据应有比例,指南及临床试验结果可能并不完全适用于真实世界中的老年患者。临床医生参考相关试验数据,在老年人中使用 ICI,需加以关注。尽管基础医学研究提示老年人免疫系统功能减退,但临床试验更倾向于年龄对 ICI 疗效及 irAE 影响较小,未来真实世界研究必将解决这一矛盾,带来最终结论。

参 考 文 献

- [1] Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, et al. Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17: 750-757.
- [2] Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature [J]. Eur J Cancer, 2017, 73: 1-8.
- [3] SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975—2017 [EB/OL]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/.
- [4] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 363-385.
- [5] Repetto L, Audisio RA. Elderly patients have become the leading drug consumers; it's high time to properly evaluate new drugs within the real targeted population [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: e62-e63.
- [6] Singh H, Beaver JA, Kim G, et al. Enrollment of older

- adults on oncology trials: An FDA perspective [J]. *J Geriatr Oncol*, 2017, 8: 149-150.
- [7] Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 155-166.
- [8] Kirschner K, Chandra T, Kiselev V, et al. Proliferation Drives Aging-Related Functional Decline in a Subpopulation of the Hematopoietic Stem Cell Compartment [J]. *Cell Rep*, 2017, 19: 1503-1511.
- [9] Della Bella S, Bierti L, Presicce P, et al. Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly [J]. *Clin Immunol*, 2007, 122: 220-228.
- [10] Pence BD, Yarbro JR. Aging impairs mitochondrial respiratory capacity in classical monocytes [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 108: 112-117.
- [11] van Duin D, Allore HG, Mohanty S, et al. Prevacine determination of the expression of costimulatory B7 molecules in activated monocytes predicts influenza vaccine responses in young and older adults [J]. *J Infect Dis*, 2007, 195: 1590-1597.
- [12] Bottazzi B, Riboli E, Mantovani A. Aging, inflammation and cancer [J]. *Semin Immunol*, 2018, 40: 74-82.
- [13] Agrawal A, Gupta S. Impact of aging on dendritic cell functions in humans [J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10: 336-345.
- [14] Cura Daball P, Ventura Ferreira MS, Ammann S, et al. CD57 identifies T cells with functional senescence before terminal differentiation and relative telomere shortening in patients with activated PI3 kinase delta syndrome [J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96: 1060-1071.
- [15] Zelle-Rieser C, Thangavadev S, Biedermann R, et al. T cells in multiple myeloma display features of exhaustion and senescence at the tumor site [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 116.
- [16] Moreira A, Gross S, Kirchberger MC, et al. Senescence markers: Predictive for response to checkpoint inhibitors [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144: 1147-1150.
- [17] Aspinall R, Carroll J, Jiang S. Age-related changes in the absolute number of CD95 positive cells in T cell subsets in the blood [J]. *Exp Gerontol*, 1998, 33: 581-591.
- [18] Cicin-Sain L, Smyk-Pearson S, Currier N, et al. Loss of naive T cells and repertoire constriction predict poor response to vaccination in old primates [J]. *J Immunol*, 2010, 184: 6739-6745.
- [19] Effros RB, Boucher N, Porter V, et al. Decline in CD28⁺ T cells in centenarians and in long-term T cell cultures: a possible cause for both in vivo and in vitro immunosenescence [J]. *Exp Gerontol*, 1994, 29: 601-609.
- [20] Bulati M, Caruso C, Colonna-Romano G. From lymphopoiesis to plasma cells differentiation, the age-related modifications of B cell compartment are influenced by "inflamm-ageing" [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 36: 125-136.
- [21] Pawelec G. Does patient age influence anti-cancer immunity? [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41: 125-131.
- [22] Jagger A, Shimojima Y, Goronzy JJ, et al. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review [J]. *Gerontology*, 2014, 60: 130-137.
- [23] Flores RR, Clauson CL, Cho J, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells with aging in the bone marrow of mice through a NF- κ B-dependent mechanism [J]. *Aging Cell*, 2017, 16: 480-487.
- [24] Rosenkranz D, Weyer S, Tolosa E, et al. Higher frequency of regulatory T cells in the elderly and increased suppressive activity in neurodegeneration [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 188: 117-127.
- [25] Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression [J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 99-118.
- [26] Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, et al. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics-A Mini-Review [J]. *Gerontology*, 2017, 63: 515-523.
- [27] Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, et al. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2: 1507-1508.
- [28] 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: 376-383.
- [29] 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.
- [30] de Moel EC, Rozeman EA, Kapiteijn EH, et al. Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7: 6-11.
- [31] Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: 1771-1775.
- [32] Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 2872-2878.
- [33] 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: e000457.
- [34] Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1927-1934.
- [35] Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome;

- Dysbioses and Accumulation of Resistances [J]. *Front Microbiol*, 2016, 6: 1543.
- [36] Pinato DJ, Gremenitskaya D, Altmann DM, et al. Antibiotic therapy and outcome from immune-checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7: 287.
- [37] Huang XZ, Gao P, Song YX, et al. Antibiotic Use and the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 2740 Cancer Patients [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8: e1665973.
- [38] Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5: 1774-1778.
- [39] Podolskiy DI, Lobanov AV, Kryukov GV, et al. Analysis of cancer genomes reveals basic features of human aging and its role in cancer development [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12157.
- [40] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100, 000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Med*, 2017, 9: 34.
- [41] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348: 124-128.
- [42] Sileni VC, Pigozzo J, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 30.
- [43] Leroy V, Gerard E, Dutriaux C, et al. Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68: 545-551.
- [44] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 320-330.
- [45] Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 5347-5356.
- [46] Nosrati A, Tsai KK, Goldinger SM, et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116: 1141-1147.
- [47] 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: 1627-1639.
- [48] 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: 123-135.
- [49] 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: 2040-2051.
- [50] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 2078-2092.
- [51] 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: 1540-1550.
- [52] 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.
- [53] Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, et al. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6: 26.
- [54] Wu Q, Wang Q, Tang X, et al. Correlation between patients' age and cancer immunotherapy efficacy [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8: e1568810.
- [55] Herin H, Aspeslagh S, Castanon E, et al. Immunotherapy phase I trials in patients Older than 70 years with advanced solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 95: 68-74.
- [56] Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data [J]. *Lung Cancer*, 2018, 126: 217-223.
- [57] Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67: 905-912.
- [58] Lichtenstein MRL, Nipp RD, Muzikansky A, et al. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14: 547-552.
- [59] Sattar J, Kartolo A, Hopman WM, et al. The Efficacy and Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in A Real-World Older Patient Population [J]. *J Geriatr Oncol*, 2019, 10: 411-414.
- [60] de Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5: 312-318.
- [61] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 158-168.
- [62] Leins H, Mulaw M, Eiwien K, et al. Aged murine hematopoietic stem cells drive aging-associated immune remodeling [J]. *Blood*, 2018, 132: 565-576.
- [63] Pawelec G. Immunosenescence and cancer [J]. *Biogerontology*, 2017, 18: 717-721.

(收稿日期: 2019-11-22)