

# 晚期非小细胞肺癌基于PD-1/PD-L1 抑制剂外周血生物标志物 的研究进展

苗雅楠<sup>1</sup>, 曹冉华<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年10月1日; 录用日期: 2024年10月26日; 发布日期: 2024年11月1日

## 摘要

近年来, 晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗领域取得了显著进展, 特别是以程序性死亡分子-1 (PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂为代表的免疫治疗, 为这类患者提供了新的治疗选择。然而, 如何精准预测PD-1/PD-L1抑制剂的治疗效果, 筛选出优势人群, 仍是当前研究的热点。本文综述了基于外周血生物标志物在预测晚期非小细胞肺癌患者PD-1/PD-L1抑制剂疗效中的研究进展。

## 关键词

非小细胞肺癌, 程序性死亡分子-1/程序性死亡分子配体-1, 外周血生物标志物

# Research Progress on Peripheral Blood Biomarkers Based on PD-1/PD-L1 Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Yanan Miao<sup>1</sup>, Ranhua Cao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical School of Inner Mongolia Medical University,  
Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,  
Hohhot, Inner Mongolia

\*通讯作者。

文章引用: 苗雅楠, 曹冉华. 晚期非小细胞肺癌基于 PD-1/PD-L1 抑制剂外周血生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 126-133. DOI: 10.12677/acm.2024.14112855

## Abstract

In recent years, significant progress has been made in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly with the advent of immunotherapy represented by programmed death-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) inhibitors, which have provided new treatment options for these patients. However, precisely predicting the therapeutic effects of PD-1/PD-L1 inhibitors and identifying the advantageous patient population remain hot topics of current research. This article reviews the research progress on the use of peripheral blood biomarkers in predicting the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced NSCLC.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), PD-1/PD-L1, Peripheral Blood Biomarkers

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

恶性肿瘤是严重威胁全人类生命健康的重要疾病。根据国际癌症研究机构报告的全球癌症统计数据,肺癌是全球最常被诊断出的癌症,也是导致死亡的最常见原因[1]。根据我国国家癌症中心公布的最新中国恶性肿瘤数据,全国恶性肿瘤新发约406.40万,死亡约为241.35万例,肺癌发病率和死亡率均居所有癌症首位,其中约85%的患者病理类型是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) [2]。

针对处于早期阶段的NSCLC,临床选择以手术切除为主的治疗方案,而晚期无法行手术治疗的这部分患者则以根治性同步放化疗联合免疫治疗为主[3]。肺癌初期症状缺乏特异性,多数患者确诊时已无外科手术切除机会,因此,程序性细胞死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在晚期NSCLC领域的突破性进展,形成了肺癌治疗的新格局,给许多患者带来了生的希望。

目前临床应用广泛且已被指南纳入的免疫治疗生物标志物主要为基于肿瘤病理组织的PD-L1表达和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)。然而,组织样本的生物标志物有其无法规避的局限性,如标本采集困难、患者依从性差、肿瘤针道种植转移可能、无法动态监测指标、无法避免肿瘤异质性影响等,因此,迫切需要一种稳定的生物标志物来指导临床治疗、评估疗效及预后,而外周血生物标志物恰恰规避了这些缺点,因此寻找新的有效的外周血生物标志物以预测、评估免疫治疗疗效和优化治疗方案具有重要意义。在这篇综述中,我们总结了近年来较为热门的有关晚期NSCLC针对免疫检查点的外周血生物标志物的相关研究。

## 2. 白细胞分化抗原(Leucocyte Differentiation Antigen, LDA)、分化簇(Cluster of Differentiation, CD)

白细胞分化抗原是指不同谱系(lineage)血细胞在正常分化、成熟、活化过程中出现或消失的细胞表面

标记。采用单克隆抗体鉴定方法识别的白细胞分化抗原又称分化簇(CD), 广泛参与细胞的生长、发育、成熟、分化、迁徙及激活, 且在肿瘤进展、恶化及转移等生物行为中发挥着重要作用[4]。

CD33 是一种主要分布在髓系细胞表面的分化抗原, 特别是在分化的早期阶段。随着相关研究的逐渐开展, 研究者们发现 CD33 尤其在单核细胞表面高表达, 单核细胞是血液中最大的血细胞, 其表面表达的抗原种类及表达水平很可能成为可以预测免疫疗效的重要标志物, CD33 就是其中之一。国外的一项研究中, 研究人员在抗 PD-1 治疗期间对 26 名 NSCLC 患者的外周血单核细胞进行了质谱分析, 结果显示, 对抗 PD-1 有反应的患者, 其抗原呈递髓系细胞(包括 CD9(+)非经典单核细胞和 CD33(HI)经典单核细胞)的水平显著升高。他们使用相对应的治疗前后样本发现, CD33 高表达的单核细胞治疗前的基线水平可以预测患者对抗 PD-1 治疗的反应[5]。这表明, CD33 表达在单核细胞上的分析可以为预测抗 PD-1 疗法的疗效提供生物标志物。此外, 目前 CD33 在 NSCLC 中的研究进展还集中在作为免疫治疗靶点的潜力。英国的科学家们首次证实, 在多种不同类型的恶性肿瘤中(包括肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、头颈部癌、脑癌、神经母细胞瘤及非霍奇金淋巴瘤等), 髓源性抑制细胞(Myeloid-derived Suppressor Cells, MDSCs)均表达 CD33, 且使用吉妥珠单抗奥唑米星可以诱导细胞毒性作用消除 MDSC, 解除免疫抑制, 从而杀死肿瘤细胞[6]。MDSCs 靶向治疗提供了一种潜在的策略来增强 T 细胞的免疫反应。这两项研究均有助于改善 NSCLC 患者的免疫治疗结果, 可以为未来的免疫疗法提供新的治疗策略和预测疗效的生物标志物。

CD16 是人类自然杀伤(NK)细胞表面的一种重要受体, 它参与了 NK 细胞的激活和肿瘤细胞的杀伤过程[7]。在一些研究中, 外周血中的 CD16 表达水平被用来评估 NK 细胞的活性, 进而预测 PD-L1 免疫治疗的效果。例如, 研究发现, 在接受 PD-1 阻断治疗的 NSCLC 患者中, NK 细胞的激活状态与 PD-L1 表达水平有关[8]。如何通过调节 CD16 的功能来增强 PD-L1 免疫治疗的效果也是目前比较新颖的研究方向, 这包括使用双特异性杀伤细胞接合器(BiKEs)和三特异性杀伤细胞接合器(TriKEs)、调节 TGF- $\beta$  信号通路、工程化 NK 细胞、激活 NK 细胞以及遗传工程 NK 细胞等多种策略。BiKEs 和 TriKEs 是新型免疫治疗策略, 它们通过同时结合 NK 细胞上的 CD16 和其他肿瘤相关抗原, 来增强 NK 细胞对肿瘤的杀伤能力。例如, BiKE:HER2/CD16 能够识别 CD16a 抗原的不同表位, 提供单药治疗以及与其他抗体药物(如免疫检查点抑制剂和抗体药物偶联物)联合治疗的机会[9]。TriKE 由 CD16 和间皮素结合元素通过 IL-15 连接而成, 增强了 NK 细胞对间皮素靶标的细胞毒性[10]。有关 CD16 与 PD-1/PD-L1 的研究, 未来可以进一步探索相互之间的关系以预测疗效, 以及如何通过联合治疗策略来提高免疫治疗的响应率和疗效。

CD56 是一种神经细胞黏附分子 1(NCAM-1), 与 CD16 一样, CD56 也是 NK 细胞的一个标志物, 尽管其在 NK 细胞上广泛表达, 但其在免疫细胞上的功能仍然不完全清楚。有研究表明, CD56 的参与可以诱导 NK 细胞活化, 导致脱颗粒、IFN- $\gamma$  分泌和形态学改变, 使 CD56 成为 NK 细胞中潜在的共激活受体。这种作用仅在预激活的细胞因子中观察到, 而在新分离的人类 NK 细胞中没有观察到, 这表明 NK 细胞对 CD56 结合的反应性依赖于细胞因子刺激[11]。也就是说, 也可以通过调节 CD16 类似的方法(如 CAR-T 细胞疗法和单克隆抗体)调节 CD56 的功能, 诱导 NK 细胞活化, 从而来增强 PD-L1 免疫治疗的效果。这有望为 NSCLC 患者提供新的治疗选择。目前, CD56 的表达被认为是急性髓系白血病(AML)的一个预后因素, 与不良的临床结果相关[12]。然而, 关于 CD56 在 NSCLC 中的预后价值, 目前尚缺乏共识。

CD64 是一种高亲和力的免疫球蛋白 G (IgG) Fc 受体, 主要表达于单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和树突细胞等免疫细胞表面[13]。近年来, CD64 在多种疾病的诊断和治疗中显示出了重要的应用价值, 例如, 在急性细菌性感染和脓毒症中, CD64 的表达显著升高[14]。在肿瘤免疫治疗中, ICI 通过阻断免疫抑制信号, 增强 T 细胞对肿瘤细胞的攻击能力。然而, 并非所有患者对 ICI 治疗都有反

应, 因此寻找能够预测 ICI 治疗反应的生物标志物变得非常重要。一些研究表明, CD64 的表达可能与 ICI 治疗的效果有关。例如, 有研究探讨了通过工程化诱导多能干细胞(iPSC)衍生的 NK 细胞表达 CD64/16A, 以增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的潜力[15]。需要注意的是, CD64 作为肺癌免疫治疗的预测指标目前仍缺乏大样本、多中心、前瞻性的临床研究来进一步验证其预测价值。未来需要开展更多高质量的临床研究, 以明确 CD64 在肺癌免疫治疗中的作用机制、最佳检测方法和阈值设定等问题。

### 3. 血液 PD-L1 (Blood PD-L1, bPD-L1)

为了寻找可作为组织 PD-L1 (tissue PD-L1, tPD-L1)状态的替代生物标志物, 大量研究发现, bPD-L1 表达与 tPD-L1 表达存在正相关, 这一发现为研究者们提供了新的思路。血液 PD-L1 的主要类型包括可溶性 PD-L1 (sPD-L1)、外泌体 PD-L1 (Exo PD-L1)和 PD-L1 mRNA。为了探讨 sPD-L1 是否是 NSCLC 患者的潜在预后生物标志物, 其中一项涉及 710 例 NSCLC 患者的研究结果显示, 高水平的 sPD-L1 与较差的总生存期(HR = 2.34; 95% CI = 1.82~3.00; P < 0.001)和无进展生存期(HR = 2.35; 95% CI = 1.62~3.40; P < 0.001)相关[16]。结果表明较高的 sPD-L1 水平与较差的预后相关, 这与很多项研究得出的结论是一致的。此外, 杨峤等人在 51 例接受抗 PD-1/抗 PD-L1 治疗的晚期 NSCLC 患者中, 收集基线和第一次 ICIs 治疗后 2 个月时的血液样本进行研究, 发现 sPD-L1 动态变化与 ICIs 疗效无显著相关性, 这与 Takashi Shimizu 的一项研究结果不谋而合。结合上述研究表明, 较高的 sPD-L1 水平预后较差, 但不能根据 sPD-L1 的动态变化评价 ICIs 疗效。此外, 杨峤等人的研究还发现 PD-L1 mRNA 和 exoPD-L1 上调的患者临床获益更大, 二者联合检测更有利于预测 ICIs 治疗疗效[17]。现有的关于 bPD-L1 的研究结果大多因样本量太小, 随访困难等原因无法检测到有临床意义的效应大小, 后续研究应着重于扩大样本量进一步研究, 以明确其临床意义。

### 4. 中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)

常规血液生物标志物在反映肿瘤微环境方面具有局限性, 但比肿瘤病变中的标志物更容易获得, 因此大量基于患者外周血各指标的研究逐渐深入, 其中目前较为成熟的指标为中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)。一项纳入 47 例接受 ICI 单药治疗(n = 28)或与化疗或放疗联合治疗(n = 19)的未经治疗的晚期 NSCLC 患者的研究发现, 低 NLR 的患者亚组的 PFS 差异高于 NLR 高的患者亚组。证明了 NLR 作为生物标志物在预测接受联合治疗的晚期 NSCLC 患者的治疗结果方面有潜在作用[18]。研究者进一步将 90 例接受免疫检查点抑制剂联合化疗的非小细胞肺癌患者的血细胞参数进行分析发现, NLR 比率  $\geq 6.1$  的患者预后较差[19]。此外, Passiglia F 等人将 cfDNA 和 NLR 的联合检测发现, 45 名接受纳武单抗治疗的患者在治疗的前 6 周内, cfDNA 和 NLR 的联合增加预示着晚期 NSCLC 患者的生存期较差。cfDNA 和 NLR 的综合增加  $>20\%$  与生存结果显著较差相关(中位 OS: 5.8 个月与 15.5 个月, p = 0.012; 中位 TTP: 3.2 个月与 11.9 个月, p = 0.028) [20]。总的来说, NLR 可以作为一种简单的炎症指标, 预测患者对免疫检查点抑制剂治疗的疗效, 为个体化治疗提供重要的辅助信息。然而, 尽管已经取得了一定的进展, 但是 NLR 的具体机制尚不清楚, 而且需要更多的临床数据来验证其在临床实践中的准确性和可靠性。

### 5. 乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)

乳酸脱氢酶是一种催化乳酸氧化成丙酮酸的酶, 是糖酵解的关键酶之一。在癌细胞代谢中, 由于缺氧条件下的糖酵解通路过度激活, 导致了乳酸的过度产生和释放。因此, 乳酸脱氢酶的水平往往可以反映肿瘤细胞的糖酵解活性和肿瘤生长活性[21]-[23]。据报道, LDH 水平与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果具有相关性, 因此一些研究尝试将 LDH 水平作为预测 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗反应的一个预测因子。例如, 一项回顾性研究分析发现, PD-1 抑制剂治疗的 102 例晚期 NSCLC 患者中, 基线 LDH  $> 240$  U/L 的患者 PFS 明显低于 LDH  $\leq 240$  U/L 的患者[24], 也就是说, LDH 水平高的 NSCLC 患者在接受 PD-1/PD-L1 抑

制剂治疗后, 其生存期明显较短, 这与多个研究结果是一致的。这表明 LDH 水平可能是影响 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗反应的一个重要因素, 可能有助于识别那些对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果较差的患者, 从而有助于指导个体化治疗的实施。然而, 当前的研究多为观察性研究, 缺乏大样本、多中心的前瞻性研究, 因此还需要更多的研究来证实 LDH 的临床作用。

## 6. 颗粒酶 B (Granzyme B, GzmB)

免疫抑制剂通过抑制 T 细胞的免疫功能, 减少肿瘤对免疫系统的识别, 从而降低了免疫系统对非小细胞肺癌的攻击, 使肿瘤能够逃避免疫监测[25]-[27]。GzmB 是一种介导肿瘤细胞逃逸免疫监测的重要分子[28]。在非小细胞肺癌患者的体内, GzmB 的水平会升高, 这会导致免疫微环境的改变, 使得肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击[29]。因此, 研究如何有效地抑制 GzmB 的表达及活性, 来恢复免疫系统的功能, 成为了非小细胞肺癌治疗中的一个重要课题。Maxine S. Y. Lam 的一项研究表明, UNC0642 (G9a/GLP 抑制剂)通过增加 GzmB 表达水平来增加 T 细胞的细胞毒性[30], 增强 T 细胞对肿瘤细胞的攻击能力, 从而提高免疫治疗的疗效。目前, 关于 GzmB 的研究大多仍处于初步阶段, 仍需要更多的研究进一步深入地探讨颗粒酶的作用机制, 发现新的抑制途径, 并结合其他治疗手段, 为非小细胞肺癌的治疗带来新的突破。

## 7. 白细胞介素(又称白介素, Interleukin, IL)

白细胞介素(Interleukin)简称白介素, 是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子, 临床应用特别广泛。各种研究报道, 癌细胞的生长、增殖及转移等生物行为均与白介素相关。例如, IL-2 是一种重要的 T 细胞生长因子, IL-2 可通过与其受体(IL-2R)结合, 激活和促进 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)的增殖和功能。在转移性黑色素瘤和转移性肾细胞癌的治疗中, IL-2 被接受为单独使用或与化疗或生物治疗联合使用的标准治疗[31][32]。IL-2 还可以通过 G1 期的短暂停滞减少宫颈癌细胞增殖, 但不会导致细胞凋亡或衰老。IL-2 上调 p53 和 p21 的表达并下调细胞周期蛋白 D [33]。各种研究报道, 除 IL-2 以外, 其他白介素也可能影响 ICIs 的疗效。例如, Sanmamed 等人证明, 血清白细胞介素-8 (IL-8)水平的早期变化反映并预测了转移性黑色素瘤和 NSCLC 患者对抗 pd-1 治疗的反应。他们设计了一个 19 名接受抗 pd-1 药物治疗的 NSCLC 患者的验证队列, 他们发现应答者在最佳应答时刻血清 IL-8 水平显著降低, 而无应答者则呈现相反的变化。在 NSCLC 患者中血清 IL-8 水平与较长的 OS 相关( $p = 0.015$ ) [34]。上述结论仍需大量证据进一步论证。

## 8. 血清淀粉样蛋白 A (Serum Amyloid A, SAA)

血清淀粉样蛋白 A (SAA)在各种情况下(如感染、炎症、恶性肿瘤)是一种公认的急性炎症生物标志物。通过蛋白质组学检测, SAA 可作为肺癌潜在的生物标志物, 在体外可促进肺癌细胞系的转移, 并在癌症早期血液水平升高。Dragana Jovanović 等人的一项前瞻性研究, 将 115 例晚期肺癌患者(NSCLC 101 例和 SCLC 14 例)进行了检查, 测定其血浆中 SAA1 浓度和 sPD-L1。结果显示, 与健康对照组相比, 肺癌患者的 sPD-L1 和 SAA1 血液浓度显著升高。在 mPD-L1 阳性的 NSCLC 患者中, 与任何其他肺癌亚组相比, 平均 SAA1 值最高, sPD-L1 水平显著较高。这一研究不仅揭示了 SAA1 有潜力作为患者生存的良好预测因子, 以及晚期肺癌的生物标志物, 同时还证明 sPD-1/PD-L1 可能是一种潜在的生物标志物、预后和/或预测性生物标志物, 特别是对于接受免疫治疗的患者[35]-[37]。

## 9. 结论

本综述系统梳理了近年来晚期非小细胞肺癌基于 PD-1/PD-L1 抑制剂外周血生物标志物的研究成果, 揭示了接受免疫检查点抑制剂(ICI)治疗的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者中, 在治疗的早期阶段确定可

靠的进展预后生物标志物至关重要。通过综合分析多项高质量研究,我们发现外周血生物标志物的异常表达有望广泛用于肺癌的筛查和诊断,从而提高治疗成功率,延长患者生存期,且多个生物标志物的联合检测可能进一步提高肺癌诊断的准确性及敏感性,为精准医疗提供有力支持。此外,可根据不同患者的生物标志物特征,为患者提供个体化的治疗方案,帮助临床医生制定更加科学、合理的治疗方案。

然而,我们也注意到当前研究在样本量、长期随访数据及成本效益分析等方面存在一定的局限性,这些限制也提醒我们,在未来的研究中需要加强多中心、大样本的随机实验,需要更加关注患者的远期疗效以及努力探索成本效益分析模型,为制定科学合理的治疗方案提供决策支持。

总之,晚期非小细胞肺癌的外周血标记物是一个复杂而重要的课题,需要众多学者的共同努力。本综述旨在为该领域的研究人员及临床工作者提供参考和启示,推动晚期非小细胞肺癌诊疗体系相关研究的深入发展。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版) [J]. 中国综合临床, 2023, 39(6): 401-423.
- [4] Clark, G., Stockinger, H., Balderas, R., van Zelm, M.C., Zola, H., Hart, D., *et al.* (2016) Nomenclature of CD Molecules from the Tenth Human Leucocyte Differentiation Antigen Workshop. *Clinical & Translational Immunology*, **5**, e57. <https://doi.org/10.1038/cti.2015.38>
- [5] Olingy, C., Alimadadi, A., Araujo, D.J., Barry, D., Gutierrez, N.A., Werbin, M.H., *et al.* (2022) CD33 Expression on Peripheral Blood Monocytes Predicts Efficacy of Anti-PD-1 Immunotherapy against Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 842653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842653>
- [6] Fultang, L., Panetti, S., Ng, M., Collins, P., Graef, S., Rizkalla, N., *et al.* (2019) MDSC Targeting with Gemtuzumab Ozogamicin Restores T Cell Immunity and Immunotherapy against Cancers. *EBioMedicine*, **47**, 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.025>
- [7] Bachanova, V. and Miller, J.S. (2014) NK Cells in Therapy of Cancer. *Critical Reviews in Oncogenesis*, **19**, 133-141. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2014011091>
- [8] Hu, J., Zhang, L., Xia, H., Yan, Y., Zhu, X., Sun, F., *et al.* (2023) Tumor Microenvironment Remodeling after Neoadjuvant Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Revealed by Single-Cell RNA Sequencing. *Genome Medicine*, **15**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01164-9>
- [9] Nikkhai, S.K., Li, G., Eleya, S., Yang, G., Vandavasi, V.G. and Hatefi, A. (2023) Bispecific Killer Cell Engager with High Affinity and Specificity toward CD16a on NK Cells for Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1039969. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039969>
- [10] Kennedy, P.R., Vallera, D.A., Ettestad, B., Hallstrom, C., Kodali, B., Todhunter, D.A., *et al.* (2023) A Tri-Specific Killer Engager against Mesothelin Targets NK Cells towards Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1060905. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1060905>
- [11] Picard, L.K., Claus, M., Fasbender, F. and Watzl, C. (2022) Human NK Cells Responses Are Enhanced by CD56 Engagement. *European Journal of Immunology*, **52**, 1441-1451. <https://doi.org/10.1002/eji.202249868>
- [12] Sun, Y., Wan, J., Song, Q., Luo, C., Li, X., Luo, Y., *et al.* (2021) Prognostic Significance of CD56 Antigen Expression in Patients with *De Novo* Non-M3 Acute Myeloid Leukemia. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 1929357. <https://doi.org/10.1155/2021/1929357>
- [13] Hui, G.K., Gao, X., Gor, J., Lu, J., Sun, P.D. and Perkins, S.J. (2023) The Solution Structure of the Unbound IGG Fc Receptor CD64 Resembles Its Crystal Structure: Implications for Function. *PLOS ONE*, **18**, e0288351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288351>
- [14] Elawady, S., Botros, S.K., Sorour, A.E., Ghany, E.A., Elbatran, G. and Ali, R. (2014) Neutrophil CD64 as a Diagnostic Marker of Sepsis in Neonates. *Journal of Investigative Medicine*, **62**, 644-649. <https://doi.org/10.2310/jim.0000000000000060>

- [15] Snyder, K.M., Dixon, K.J., Davis, Z., Hosking, M., Hart, G., Khaw, M., *et al.* (2023) iPSC-Derived Natural Killer Cells Expressing the FcγR Fusion CD64/16A Can Be Armed with Antibodies for Multitumor Antigen Targeting. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e007280. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007280>
- [16] Liao, G., Zhao, Z., Qian, Y., Ling, X., Chen, S., Li, X., *et al.* (2021) Prognostic Role of Soluble Programmed Death Ligand 1 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 774131. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.774131>
- [17] Yang, Q., Chen, M., Gu, J., Niu, K., Zhao, X., Zheng, L., *et al.* (2021) Novel Biomarkers of Dynamic Blood PD-L1 Expression for Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 665133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.665133>
- [18] Tsai, J., Wei, S., Chen, C., Yang, S., Tseng, Y., Su, P., *et al.* (2022) Pembrolizumab and Chemotherapy Combination Prolonged Progression-Free Survival in Patients with NSCLC with High PD-L1 Expression and Low Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Pharmaceuticals*, **15**, Article No. 1407. <https://doi.org/10.3390/ph15111407>
- [19] Möller, M., Turzer, S., Ganchev, G., Wienke, A., Schütte, W., Seliger, B., *et al.* (2022) Blood Immune Cell Biomarkers in Lung Cancer Patients Undergoing Treatment with a Combination of Chemotherapy and Immune Checkpoint Blockade. *Cancers*, **14**, Article No. 3690. <https://doi.org/10.3390/cancers14153690>
- [20] Passiglia, F., Galvano, A., Castiglia, M., Incorvaia, L., Calò, V., Listì, A., *et al.* (2019) Monitoring Blood Biomarkers to Predict Nivolumab Effectiveness in NSCLC Patients. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **11**. <https://doi.org/10.1177/1758835919839928>
- [21] Rong, Y., Wu, W., Ni, X., Kuang, T., Jin, D., Wang, D., *et al.* (2013) Lactate Dehydrogenase a Is Overexpressed in Pancreatic Cancer and Promotes the Growth of Pancreatic Cancer Cells. *Tumor Biology*, **34**, 1523-1530. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0679-1>
- [22] Le, A., Cooper, C.R., Gouw, A.M., Dinavahi, R., Maitra, A., Deck, L.M., *et al.* (2010) Inhibition of Lactate Dehydrogenase a Induces Oxidative Stress and Inhibits Tumor Progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 2037-2042. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914433107>
- [23] Xie, H., Valera, V.A., Merino, M.J., Amato, A.M., Signoretti, S., Linehan, W.M., *et al.* (2009) LDH-A Inhibition, a Therapeutic Strategy for Treatment of Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **8**, 626-635. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-08-1049>
- [24] Peng, L., Wang, Y., Liu, F., Qiu, X., Zhang, X., Fang, C., *et al.* (2020) Peripheral Blood Markers Predictive of Outcome and Immune-Related Adverse Events in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1 Inhibitors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 1813-1822. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02585-w>
- [25] Ohaegbulam, K.C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y. and Zang, X. (2015) Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009>
- [26] Wang, M., Yao, L., Cheng, M., Cai, D., Martinek, J., Pan, C., *et al.* (2018) Humanized Mice in Studying Efficacy and Mechanisms of PD-1-Targeted Cancer Immunotherapy. *The FASEB Journal*, **32**, 1537-1549. <https://doi.org/10.1096/fj.201700740r>
- [27] Alvarez, J.G.B., González-Cao, M., Karachaliou, N., *et al.* (2015) Advances in Immunotherapy for Treatment of Lung Cancer. *Cancer Biology & Medicine*, **12**, 209-222.
- [28] Wang, W., Zou, R., Qiu, Y., Liu, J., Xin, Y., He, T., *et al.* (2021) Interaction Networks Converging on Immunosuppressive Roles of Granzyme B: Special Niches within the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 670324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.670324>
- [29] Qiao, D., Cheng, J., Yan, W. and Li, H. (2023) PD-L1/PD-1 Blockage Enhanced the Cytotoxicity of Natural Killer Cell on the Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by Granzyme B Secretion. *Clinical and Translational Oncology*, **25**, 2373-2383. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03120-w>
- [30] Lam, M.S.Y., Reales-Calderon, J.A., Ow, J.R., Aw, J.J.Y., Tan, D., Vijayakumar, R., *et al.* (2023) G9a/GLP Inhibition during *ex Vivo* Lymphocyte Expansion Increases *in Vivo* Cytotoxicity of Engineered T Cells against Hepatocellular Carcinoma. *Nature Communications*, **14**, Article No. 563. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36160-5>
- [31] Li, M., Chen, J., Yu, H., Zhang, B., Hou, X., Jiang, H., *et al.* (2023) Cerebrospinal Fluid Immunological Cytokines Predict Intracranial Tumor Response to Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *OncImmunity*, **13**, Article ID: 2290790. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2023.2290790>
- [32] Rosenberg, S.A. (2014) IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. *The Journal of Immunology*, **192**, 5451-5458. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1490019>
- [33] Lagunas-Cruz, M.d.C., Valle-Mendiola, A., Trejo-Huerta, J., Rocha-Zavaleta, L., Mora-García, M.d.L., Gutiérrez-Hoya, A., *et al.* (2019) IL-2 Induces Transient Arrest in the G1 Phase to Protect Cervical Cancer Cells from Entering Apoptosis. *Journal of Oncology*, **2019**, Article ID: 7475295. <https://doi.org/10.1155/2019/7475295>

- 
- [34] Sanmamed, M.F., Perez-Gracia, J.L., Schalper, K.A., Fusco, J.P., Gonzalez, A., Rodriguez-Ruiz, M.E., *et al.* (2017) Changes in Serum Interleukin-8 (IL-8) Levels Reflect and Predict Response to Anti-PD-1 Treatment in Melanoma and Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Annals of Oncology*, **28**, 1988-1995. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx190>
- [35] Kanoh, Y., Abe, T., Masuda, N. and Akahoshi, T. (2012) Progression of Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnostic and Prognostic Utility of Matrix Metalloproteinase-2, C-Reactive Protein and Serum Amyloid A. *Oncology Reports*, **29**, 469-473. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2123>
- [36] Moshkovskii, S.A. (2012) Why Do Cancer Cells Produce Serum Amyloid A Acute-Phase Protein? *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 339-341. <https://doi.org/10.1134/s0006297912040037>
- [37] Biaoxue, R., Hua, L., Wenlong, G. and Shuanying, Y. (2016) Increased Serum Amyloid a as Potential Diagnostic Marker for Lung Cancer: A Meta-Analysis Based on Nine Studies. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 836. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2882-0>