

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

邹惠灵¹, 杨 丽^{2*}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²宜宾市第一人民医院肿瘤科, 四川 宜宾

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘要

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)现在是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 约占肺癌总数的80%~85%。而免疫检查点抑制剂的出现(immune checkpoint inhibitors, ICIs)改变了NSCLC的治疗格局, 它通过解除肿瘤免疫抑制、激活抗肿瘤免疫反应, 显著改善了晚期患者预后, 但仅20%~40%的患者能获得长期获益, 且部分患者会出现严重免疫相关不良反应, 这使疗效预测生物标志物成为精准治疗的关键。程序性死亡配体1(PD-L1)表达与肿瘤突变负荷作为应用最广泛的标志物, 其预测效能有限, 难以满足个体化治疗需求。因此, 寻找可靠的生物标志物, 实现免疫治疗获益人群筛选、疗效评估及不良反应预测, 成为当前研究热点。本文系统综述非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物的研究进展。这些研究表明, 整合多种生物标志物有望实现更精准的疗效预测, 但如何优化组合策略并将其转化为临床实践仍是未来研究的重要方向。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 免疫检查点抑制剂, 生物标志物

Research Progress on Biomarkers for Immunotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer

Huilin Zou¹, Li Yang^{2*}

¹School of Medicine and Life Science, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Oncology, The First People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is currently one of the malignant tumors with the highest incidence

*通讯作者。

文章引用: 邹惠灵, 杨丽. 非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 895-901.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641320

and mortality worldwide, accounting for approximately 80%~85% of all lung cancer cases. The emergence of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has revolutionized the therapeutic landscape of NSCLC. By relieving tumor immunosuppression and activating anti-tumor immune responses, ICIs have significantly improved the prognosis of patients with advanced NSCLC. However, only 20%~40% of patients can achieve long-term benefits, and some patients may experience severe immune-related adverse events, making predictive biomarkers the key to precision therapy. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression and tumor mutational burden are the most widely used biomarkers, but their predictive efficacy is limited and cannot meet the needs of personalized treatment. Therefore, identifying reliable biomarkers for the selection of patients who benefit from immunotherapy, evaluation of therapeutic efficacy, and prediction of adverse reactions has become a hot topic in current research. This paper systematically reviews the research progress of biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer. These studies indicate that the integration of multiple biomarkers is expected to achieve more accurate prediction of therapeutic efficacy, but how to optimize combination strategies and translate them into clinical practice remains an important direction for future research.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors, Biomarkers

Copyright © 2026 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

肺癌仍是全球肿瘤相关死亡的首要原因,在中国恶性肿瘤中发病率居首位,其中 NSCLC 最常见亚型为腺癌(约 40%)和鳞状细胞癌(20%~30%) [1]。传统放化疗、靶向治疗虽能延长患者生存期,但晚期患者疗效有限且易产生耐药性。自 2011 年首个 ICIs 获批以来,以 PD-1、PD-L1 及 CTLA-4 为靶点的免疫治疗,已成为晚期 NSCLC 的核心治疗手段,彻底改变了其治疗格局。然而,ICIs 治疗存在明显个体差异,60%~80% 的患者无法获得有效缓解,且部分患者会发生原发性或获得性耐药,免疫相关不良反应也限制了其临床应用[2]。生物标志物作为反映机体生理状态、疾病进展及治疗反应的可检测指标,是实现 NSCLC 精准免疫治疗的关键。理想的免疫治疗生物标志物应具备特异性高、敏感性高、检测便捷等特点,可筛选获益人群、指导治疗方案、监测疗效及探索耐药机制。随着分子生物学和基因组测序技术的发展,大量 NSCLC 免疫治疗相关生物标志物被发现,但临床应用价值仍需进一步验证。本文系统梳理核心及新兴生物标志物的研究现状,探讨其临床前景与存在问题。

2. 非小细胞肺癌基于肿瘤组织标志物的研究现状

2.1. PD-L1 表达

PD-L1 表达和肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)是目前研究最深入、临床应用最广泛的核心生物标志物,多项临床研究证实其与 ICIs 治疗疗效密切相关,是筛选免疫治疗获益人群的主要参考指标[3] [4]。

PD-L1 是表达于肿瘤细胞、免疫细胞表面的跨膜蛋白,通过与 T 细胞表面 PD-1 结合传递免疫抑制信号,抑制 T 细胞活化增殖,帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸[5]。已有大量研究证实,PD-L1 在肺癌、黑色素瘤、胶质瘤、乳腺癌等多种恶性肿瘤中呈高表达状态,进而构建出具有免疫抑制特性的肿瘤微环境[6]。

多项 III 期临床试验证实, PD-L1 高表达是 NSCLC 患者 ICIs 治疗获益的重要预测指标。KEYNOTE-024 研究显示, PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 且无 EGFR 突变、ALK 易位的晚期 NSCLC 患者, 一线帕博利珠单抗治疗的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)显著优于含铂化疗[7]; 另外一项研究进一步将获益人群扩展至 PD-L1 表达 $\geq 1\%$ 的患者[8]。

PD-L1 表达的临床应用仍有局限性: 包括存在明显瘤内及时空异质性, 单次检测难以反映肿瘤真实免疫状态[9], 其次是检测平台、抗体及判读标准不统一, 导致不同研究结果难以对比, 如 CheckMate 026、MYSTIC 等研究未发现 PD-L1 阳性患者免疫治疗生存率优于化疗, 与检测方法差异密切相关。还有免疫细胞表面 PD-L1 表达对疗效的影响仍需深入研究。

血浆可溶性 PD-L1 (sPD-L1)作为无创检测指标近年受到关注, 其具有无创、可重复检测的优势。部分研究证实, 高 sPD-L1 水平对 NSCLC 患者 ICIs 治疗 OS 有负面影响, 且其与 NSCLC 免疫治疗疗效的相关性强于黑色素瘤、肾癌等其他肿瘤, 但也有研究未发现二者关联。目前 sPD-L1 相关研究较少, 检测方法和临床阈值尚未明确, 需更多大样本研究验证其价值。有研究表明 sPD-L1 在采用一线 ICI 治疗的晚期 NSCLC 中具有显著的生物标志物潜力[10]。有研究显示接受 ICI 单药治疗的 NSCLC 患者基线 sPD-L1 水平升高与 PFS 和 OS 加重显著相关, 而接受 ICIs-化疗联合的患者则无此差异; 而治疗后 sPD-1 和 PD-L1 水平较高分别预测 OS 的改善和恶化[11]。这些研究表明治疗前以及治疗后 sPD-1 和 sPD-L1, 在该环境中可能构成有用的预后生物标志物。

2.2. 肿瘤突变负荷(TMB)

TMB 指肿瘤基因组每兆碱基(Mb)内的体细胞非同义突变总数, 反映肿瘤细胞基因突变程度[12]。高 TMB 可使肿瘤细胞产生更多新抗原, 被免疫系统识别后激活 T 细胞抗肿瘤反应, 从而增强 ICIs 疗效[13]。其检测方法主要包括全外显子测序(WES)和靶向测序, 临床常用阈值为 ≥ 10 mut/Mb (高 TMB)和 < 10 mut/Mb (低 TMB)。

有研究证实 TMB 的预测价值, 显示无论 PD-L1 表达水平如何, 高 TMB 患者一线纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的 PFS 显著长于化疗组[14]。多项回顾性研究也表明, 高 TMB 患者 ICIs 治疗的客观缓解率(ORR)、PFS 和 OS 均显著优于低 TMB 患者, 尤其在 PD-L1 阴性患者中, TMB 的预测价值更突出[15]。

TMB 的临床应用面临诸多挑战: 一是检测标准不统一, WES 准确但成本高、周期长, 靶向测序成本低但不同 panel 结果差异大, 导致阈值难以统一[15]; 二是不同研究中 TMB 与 ICIs 疗效的相关性存在差异, 如 KEYNOTE-021、KEYNOTE-189 等研究的探索性分析未证实其预测价值[16]; 三是其预测价值受肿瘤类型、治疗方案及患者基线状态影响, 如 EGFR 突变、ALK 融合阳性患者中, TMB 预测价值有限[17]。

血液肿瘤突变负荷(bTMB)通过检测外周血循环肿瘤 DNA (ctDNA)突变情况, 间接反映肿瘤组织 TMB 水平, 具有无创、可实时监测的优势。此外, bTMB 检测受 ctDNA 浓度、检测方法影响, 临床阈值和标准仍需明确。

3. 非小细胞肺癌免疫治疗基于外周血的标志物研究进展

随着肿瘤免疫微环境和免疫治疗机制研究的深入, 除 PD-L1 和 TMB 外, 肿瘤微环境、基因组改变、循环系统及宿主相关的新兴生物标志物不断被发现, 为提高免疫治疗提高了精确性。

3.1. 肿瘤微环境相关生物标志物

肿瘤微环境(TME)是肿瘤细胞生存的复杂环境, 包含免疫细胞、基质细胞、细胞因子等, 其免疫状态

与 ICI 疗效密切相关, 相关生物标志物主要包括肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs)、免疫抑制细胞及细胞因子[18]。

肿瘤浸润淋巴细胞是肿瘤免疫微环境的核心组分, 其数量、分布和功能状态直接影响免疫治疗疗效。TILs 是浸润肿瘤组织的淋巴细胞, 核心为 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞。有研究表明, 肿瘤微环境的构成是肿瘤患者预后的关键, 高 CD8⁺ T 细胞浸润患者的 ICI 治疗 ORR、PFS 和 OS 显著提高[9]。如回顾性研究显示, CD8⁺ T 细胞浸润密度 ≥ 100 个/mm² 的患者, ICI 治疗 OS 显著长于低浸润患者。活化状态的 CD8⁺ T 细胞(表达 PD-1、CTLA-4)浸润水平越高, 疗效越好[19]。一项回顾性研究显示 CD8 TILs、CD4 TILs 和 IFN- γ Th1 是预测无进展生存期(PFS)和总体生存期(OS)的显著阳性指标($p < 0.05$) [20]。

免疫抑制细胞包括调节性 T 细胞(Tregs)、髓系来源抑制细胞(MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs), 通过分泌免疫抑制因子、表达免疫检查点分子抑制 T 细胞功能, 降低 ICI 疗效[2]。研究表明, Tregs 高浸润与 NSCLC 患者 ICI 疗效差、OS 短相关, MDSCs 和 TAMs 高浸润也与耐药相关[21]。细胞因子中, IFN- γ 、IL-12 等促炎因子可增强抗肿瘤免疫, 提高 ICI 疗效; IL-10、TGF- β 等抗炎因子则抑制免疫反应, 导致耐药[22]。

3.2. 基因组改变相关生物标志物

NSCLC 的发生发展与多种基因突变相关, 除 EGFR、ALK 等经典驱动突变外, 驱动基因突变、DNA 损伤修复(DNA damage repair, DDR)相关突变、染色质重塑相关突变等, 均与 ICI 治疗疗效密切相关[23]。经典驱动基因突变(EGFR、ALK、ROS1 等)阳性患者, ICI 治疗疗效较差, 更适合靶向治疗。研究表明, EGFR 突变患者肿瘤组织 TMB 低、TILs 浸润少, ICI 治疗 ORR 和 OS 显著低于野生型患者[17]。也有研究发现, 部分驱动突变阳性患者(如 EGFR T790M 突变、ALK 融合耐药后)可能从 ICI 治疗中获益, 机制仍需探索[17]。

DDR 相关基因突变(ATM、BRCA1/2、MSH2 等)可降低肿瘤细胞 DNA 损伤修复能力, 导致基因突变积累、TMB 升高, 从而增强 ICI 疗效[24]。如 ATM 突变患者 TMB 显著高于野生型, ICI 治疗 OS 更长; BRCA1/2 突变患者 ICI 疗效也优于野生型。SMARCA4、ARID1A 等染色质重塑相关突变患者, TILs 浸润水平高, ICI 疗效较好。

KEAP1 和 STK11 失活突变是 PD-(L)1 阻断耐药的重要生物标志物, 尤其在 KRAS 突变患者中, KRAS/STK11 或 KRAS/KEAP1 共突变肿瘤存在关键免疫通路下调、CD8⁺ T 细胞和 B 细胞浸润减少等特征。SWI/SNF 复合物(尤其是 SMARCA4)破坏与不良免疫治疗结局相关; PTEN 失活突变可失调 PI3K/AKT 信号、促进 Tregs 浸润; DNMT3A 失活突变则与免疫富集 TME 及较好 ICI 疗效相关。此外, 拷贝数改变(CNAs)、非整倍体水平与免疫抑制性 TME 及 ICI 疗效降低相关, 9p21.3 缺失(涉及 CDKN2A 等基因)是重点关注区域[25]。

3.3. 循环生物标志物

循环生物标志物具有无创、可重复检测、实时监测肿瘤动态的优势, 除 sPD-L1 和 bTMB 外, 主要包括 ctDNA、循环肿瘤细胞(CTCs)及炎症相关标志物。

ctDNA 是肿瘤细胞凋亡/坏死释放的 DNA 片段, 携带肿瘤基因突变信息, 可反映肿瘤负荷和动态变化[26]。研究表明, ICI 治疗后 ctDNA 水平下降或清除的患者, ORR、PFS 和 OS 显著优于水平持续升高者; ctDNA 还可监测耐药, 耐药时可检测到 EGFR、ALK 等新突变, 为治疗调整提供参考[27]。目前 ctDNA 检测已初步应用于临床, 但灵敏度和特异性仍需提高, 肿瘤负荷低的患者检测难度较大。

CTCs 是从肿瘤组织脱落至外周血的肿瘤细胞, 其数量和表型与 NSCLC 病情进展、预后密切相关。

治疗前 CTCs 数量低的患者 ICIs 疗效更好, 治疗后数量下降者预后更佳; PD-L1 阳性 CTCs 数量越多, ICIs 疗效越差, EMT 表型 CTCs 与耐药相关[28]。但 CTCs 检测难度大、灵敏度低, 限制了其临床应用。

中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、乳酸脱氢酶(LDH)及肺免疫预后指数(Lung Immune Prognostic Index, LIPI)评分等全身炎症标志物, 因易获取被广泛用于疗效预测。LIPI 整合 dNLR 和 LDH, 反映全身炎症、免疫激活及肿瘤负荷, 基线评分及治疗期间动态变化均具有临床意义。一个多中心回顾性研究表明 LIPI 在选择 ICI 治疗时可能成为有用工具, 提出 LIPI 可能有助于识别不太可能从 ICI 治疗中获益的患者[29]。此外, 循环细胞因子(CCL11、IL-1Ra 等)动态变化可辅助判断疗效, 外泌体 PD-L1 (exoPD-L1)的预后价值仍存争议[30]。

4. 基于宿主因素的标志物

4.1. 人类白细胞抗原(HLA)

人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, HLA)作为介导肿瘤抗原呈递的核心分子, 其表达水平、基因多态性及结构完整性, 是预测肺癌免疫治疗疗效与耐药的关键标志物[31]。HLA-I 类分子低表达或缺失会直接阻断肿瘤新抗原向 CD8⁺细胞毒性 T 细胞的呈递, 导致肿瘤细胞逃避免疫监视, 引发免疫检查点抑制剂原发耐药。HLA 杂合性缺失(LOH)与 β 2-微球蛋白突变或表达异常, 是造成 HLA-I 类分子功能缺陷的重要分子机制, 常与治疗效果差、生存期缩短显著相关。HLA-I 类基因杂合度越高, 能够呈递的抗原谱越广泛, 免疫激活越充分, 患者从免疫治疗中获益越明显[32]; 反之, HLA-C 纯合子可作为独立不良预后指标, 提示免疫治疗应答不佳。此外, 肿瘤细胞异常表达 HLA-II 类分子多反映免疫微环境处于活化状态, 通常与更好的治疗反应相关。综合检测 HLA 相关标志物, 有助于精准筛选免疫治疗优势人群, 解释耐药机制, 为肺癌个体化免疫治疗提供重要依据。

4.2. 肠道微生物

肠道微生物通过肠-肺轴调控肺癌发生发展及治疗反应[33]。菌群紊乱可诱发慢性炎症, 激活 NF- κ B、STAT3 等通路, 促进肺癌恶性转化与侵袭转移, 并通过调节免疫细胞功能重塑肿瘤免疫微环境。其代谢产物如短链脂肪酸、胆汁酸等参与肿瘤代谢与表观遗传调控。肠道菌群可影响免疫检查点抑制剂及化疗疗效, 阿克曼菌、双歧杆菌等有益菌能提高免疫治疗应答、改善耐药并减轻治疗毒副反应。有研究表明, 肠道微生物群可预测肺癌患者的放化疗联合巩固免疫检查点抑制剂治疗的效果以及放化疗的肺毒性[34]。肺癌患者多存在肠道菌群失衡, 表现为多样性降低、有益菌减少、促炎菌富集。靶向肠道菌群干预可为肺癌预后评估、疗效预测及辅助治疗提供新策略。

5. 展结论望

随着分子生物学、基因组学、免疫学的快速发展, NSCLC 免疫治疗生物标志物研究将迎来新突破, 未来将朝着多维度、多指标联合检测方向发展, 通过整合 PD-L1、TMB、TILs、ctDNA、HLA 等标志物, 建立综合预测模型, 提高疗效预测准确性, 精准筛选获益人群。精准免疫治疗需要整合多维信息, 综合评估肿瘤固有特征和微环境状态。未来研究需在标准化检测、前瞻性验证和机制阐释等方面持续深入, 最终将多标志物整合策略转化为临床可及的决策工具。

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] Roerden, M. and Spranger, S. (2025) Cancer Immune Evasion, Immunoediting and Intratumour Heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, **25**, 353-369. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01111-8>
- [3] Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801005>
- [4] Lv, L., Miao, Q., Zhan, S., Chen, P., Liu, W., Lv, J., *et al.* (2024) LKB1 Dictates Sensitivity to Immunotherapy through Skp2-Mediated Ubiquitination of PD-L1 Protein in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e009444. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009444>
- [5] Freeman, G.J., Long, A.J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., *et al.* (2000) Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *The Journal of Experimental Medicine*, **192**, 1027-1034. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
- [6] Dong, H., Strome, S.E., Salomao, D.R., Tamura, H., Hirano, F., Flies, D.B., *et al.* (2002) Tumor-Associated B7-H1 Promotes T-Cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *Nature Medicine*, **8**, 793-800. <https://doi.org/10.1038/nm730>
- [7] Taube, J.M., Anders, R.A., Young, G.D., Xu, H., Sharma, R., McMiller, T.L., *et al.* (2012) Colocalization of Inflammatory Response with B7-H1 Expression in Human Melanocytic Lesions Supports an Adaptive Resistance Mechanism of Immune Escape. *Science Translational Medicine*, **4**, 127ra37. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003689>
- [8] Rizvi, N.A., Hellmann, M.D., Snyder, A., Kvistborg, P., Makarov, V., Havel, J.J., *et al.* (2015) Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Science*, **348**, 124-128. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>
- [9] Fridman, W.H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C. and Galon, J. (2012) The Immune Contexture in Human Tumours: Impact on Clinical Outcome. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 298-306. <https://doi.org/10.1038/nrc3245>
- [10] Costantini, A., Takam Kanga, P., Pons-Tostivint, E., Fradin, D., Emile, J. and Giroux-Leprieur, E. (2025) Soluble PD-L1 (spd-L1) as a Biomarker of Durable Response and Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with First-Line Immune Checkpoint Inhibitors (ICIS). *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **74**, Article No. 294. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04126-9>
- [11] Brahmer, J., Reckamp, K.L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W.E.E., Poddubskaya, E., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>
- [12] Chalmers, Z.R., Connelly, C.F., Fabrizio, D., *et al.* (2017) Analysis of 100,000 Human Cancer Genomes Reveals the Landscape of Tumor Mutational Burden. *Genome Medicine*, **9**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0424-2>
- [13] Samstein, R.M., Lee, C., Shoushtari, A.N., Hellmann, M.D., Shen, R., Janjigian, Y.Y., *et al.* (2019) Tumor Mutational Load Predicts Survival after Immunotherapy across Multiple Cancer Types. *Nature Genetics*, **51**, 202-206. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0312-8>
- [14] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe Caro, R., Zurawski, B., Kim, S., Carcereny Costa, E., *et al.* (2019) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **381**, 2020-2031. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910231>
- [15] Ma, L., Guo, H., Zhao, Y., Liu, Z., Wang, C., Bu, J., *et al.* (2024) Liquid Biopsy in Cancer: Current Status, Challenges and Future Prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 336. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02021-w>
- [16] Hsu, P., Jablons, D.M., Yang, C. and You, L. (2019) Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Pathway, Yes-Associated Protein (YAP) and the Regulation of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3821. <https://doi.org/10.3390/ijms20153821>
- [17] Patel, S.P., Pakkala, S., Pennell, N.A., Reckamp, K.L., Lanzalone, S., Polli, A., *et al.* (2020) Phase Ib Study of Crizotinib plus Pembrolizumab in Patients with Previously Untreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with *ALK* Translocation. *The Oncologist*, **25**, 562-e1012. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0034>
- [18] Chen, D.S. and Mellman, I. (2013) Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*, **39**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
- [19] Curran, M.A., Montalvo, W., Yagita, H. and Allison, J.P. (2010) PD-1 and CTLA-4 Combination Blockade Expands Infiltrating T Cells and Reduces Regulatory T and Myeloid Cells within B16 Melanoma Tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 4275-4280. <https://doi.org/10.1073/pnas.0915174107>
- [20] Zhang, W., Li, S., Zhang, C., Mu, Z., Chen, K. and Xu, Z. (2023) Tumor-Infiltrating Lymphocytes Predict Efficacy of Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Acta Oncologica*, **62**, 853-860. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2023.2228991>

- [21] Zhao, S., Jiang, T., Zhang, L., Yang, H., Liu, X., Jia, Y., *et al.* (2016) Clinicopathological and Prognostic Significance of Regulatory T Cells in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 36065-36073. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9130>
- [22] Hao, D. and Chen, S. (2025) Targeting Tumor-Associated Macrophages in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanisms, Prognosis, and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1679537. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1679537>
- [23] Ravi, A., Hellmann, M.D., Arniella, M.B., Holton, M., Freeman, S.S., Naranbhai, V., *et al.* (2023) Genomic and Transcriptomic Analysis of Checkpoint Blockade Response in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature Genetics*, **55**, 807-819. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01355-5>
- [24] Huang, R. and Zhou, P. (2021) DNA Damage Repair: Historical Perspectives, Mechanistic Pathways and Clinical Translation for Targeted Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00648-7>
- [25] Han, G., Yang, G., Hao, D., Lu, Y., Thein, K., Simpson, B.S., *et al.* (2021) 9p21 Loss Confers a Cold Tumor Immune Microenvironment and Primary Resistance to Immune Checkpoint Therapy. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5606. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25894-9>
- [26] Marinello, A., Tagliamento, M., Pagliaro, A., Conci, N., Cella, E., Vasseur, D., *et al.* (2024) Circulating Tumor DNA to Guide Diagnosis and Treatment of Localized and Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **129**, Article 102791. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102791>
- [27] Li, S., Yuan, T., Yuan, J., Zhu, B. and Chen, D. (2024) Opportunities and Challenges of Using Circulating Tumor DNA to Predict Lung Cancer Immunotherapy Efficacy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 501. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-06030-8>
- [28] Jiang, Y. and Zhan, H. (2020) Communication between EMT and PD-L1 Signaling: New Insights into Tumor Immune Evasion. *Cancer Letters*, **468**, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.013>
- [29] Mezquita, L., Auclin, E., Ferrara, R., Charrier, M., Remon, J., Planchard, D., *et al.* (2018) Association of the Lung Immune Prognostic Index with Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **4**, 351-357. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4771>
- [30] Wang, X., Chen, D., Ma, Y., Mo, D. and Yan, F. (2024) Variation of Peripheral Blood-Based Biomarkers for Response of Anti-Pd-1 Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **26**, 1934-1943. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03416-5>
- [31] Zhang, X., Tang, H., Luo, H., Lu, H., Pan, C., Yu, H., *et al.* (2022) Integrated Investigation of the Prognostic Role of HLA LOH in Advanced Lung Cancer Patients with Immunotherapy. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 1066636. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1066636>
- [32] Abed, A., Calapre, L., Lo, J., Correia, S., Bowyer, S., Chopra, A., *et al.* (2020) Prognostic Value of HLA-I Homozygosity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Single Agent Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001620. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001620>
- [33] Özçam, M. and Lynch, S.V. (2024) The Gut-Airway Microbiome Axis in Health and Respiratory Diseases. *Nature Reviews Microbiology*, **22**, 492-506. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01048-8>
- [34] Wu, L., Li, Y., Wang, W., Deng, L., Ge, H., Cui, M., *et al.* (2025) Gut Microbiota Predictive of the Efficacy of Consolidation Immunotherapy and Chemoradiotherapy Toxicity in Lung Cancer. *Med*, **6**, Article 100877. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100877>