

非小细胞肺癌肝转移免疫微环境研究进展及治疗策略

孙家齐, 王玉栋

Treatment Strategy and Research Progress of Immune Microenvironment for Liver Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer

SUN Jiaqi, WANG Yudong

Department of Medical Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding Author: WANG Yudong, E-mail: wyd_999@hebmuh.edu.cn

Abstract: Liver is the common site for metastasis and spread of non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung cancer patients with liver metastasis have poor prognosis, which may be related to liver-specific microenvironment composition. The metastasis of lung cancer to the liver is regulated by various pathophysiological factors, including the liver immune microenvironment, related cells, proteins, signaling molecules, and gene changes. These factors will affect the consistent disease process and subsequent treatment strategies. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have made breakthroughs in treatment of patients with advanced NSCLC. However, NSCLC patients with liver metastasis, a unique population of advanced lung cancer, are characterized by poor immunotherapeutic effect. This paper reviews the related mechanisms of the immune microenvironment in affecting the occurrence and development of liver metastases and summarizes the achievements and prospects of anti-tumor immunotherapy in liver metastases of NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; Liver metastasis; Immunotherapy; Immune microenvironment

Funding: S&T Program of Hebei (No. 236Z7729G); Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2020206551); Beijing Xisike Clinical Oncology Research Foundation (No. Y-MSDPU2021-0202)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 肝脏是非小细胞肺癌转移扩散的常见部位, 且肺癌肝转移患者的预后不良, 或许与肝脏特异性微环境组成有关。多种病理生理因素的调控, 包括肝脏免疫微环境、相关细胞、蛋白、信号分子及基因改变, 都会对肺癌肝转移过程及后续的治疗策略产生影响。近年来, 免疫检查点抑制剂治疗在晚期非小细胞肺癌患者中取得了突破性进展, 但作为晚期肺癌的特殊人群, 非小细胞肺癌肝转移患者具有免疫治疗较差的特点。本文对免疫微环境影响肝转移发生发展的相关机制加以综述, 总结抗肿瘤免疫疗法在非小细胞肺癌肝转移中取得的成果及前景展望。

关键词: 非小细胞肺癌; 肝转移; 免疫治疗; 免疫微环境

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肺癌是我国常见的、非常具有侵袭性的恶性

肿瘤之一, 是导致癌症相关死亡的主要原因^[1]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌常见的病理类型, 约占肺癌人群总数的85%。晚期转移是NSCLC相关死亡主要驱动因素, 统计显示, NSCLC合并单发性骨、脑、肝、肺和多部位转移的百分比分别为22.3%、15.4%、6.1%、20.1%和36.1%^[2]。孤立NSCLC肝转移患者比例相对较少, 但在总体生存预后上表现出明显劣势, 中位生存时间约3.0~6.2个月^[2-3]。NSCLC肝转移的发生发展受多种病理生理因素的调控, 涉及多种细胞成分、蛋白、基因及肿瘤信号转导途径等。肝脏组织特异性肿瘤微环境 (tumor micro-

收稿日期: 2023-08-16; 修回日期: 2023-11-28

基金项目: 河北省科技厅项目 (236Z7729G); 河北省自然科学基金 (H2020206551); 北京市希思科临床肿瘤学研究基金 (Y-MSDPU2021-0202)

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院肿瘤内科

通信作者: 王玉栋 (1975-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤综合治疗研究, E-mail: wyd_999@hebmuh.edu.cn, ORCID: 0000-0001-8302-5518

作者简介: 孙家齐 (1997-), 女, 硕士在读, 主要从事肺部肿瘤免疫治疗相关研究, ORCID: 0000-0003-4531-1251

environment, TME) 可能在调控肿瘤生长、转移及进展方面有不容忽视的作用^[4]。近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 作为代表性免疫治疗药物, 在晚期NSCLC临床治疗中取得了不错的疗效^[5-6]。考虑到应用免疫治疗的NSCLC肝转移患者PFS获益低于无肝转移的患者, 探索免疫联合治疗或对改善该人群的预后具有重要意义^[4,7]。本文通过回顾临床前研究, 综述NSCLC肝转移的病理生理机制, 并将抗肿瘤免疫疗法在NSCLC肝转移的应用成果及前景加以总结。

1 肝脏免疫微环境的组成及特征

1.1 微环境的免疫抑制特征

肝脏是人体代谢器官之一, 对机体免疫功能也有重要调节作用。门静脉和下腔静脉组成了肝脏双重血供系统, 循环在毛细血管内的免疫细胞可直接接触肝细胞。独特的解剖学特征及免疫微环境, 使肝脏必须在对病原微生物产生有效免疫反应的同时, 耐受肠道无害共生菌抗原的大量暴露。这种免疫耐受机制也体现在肝移植方面, 即使主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 不匹配, 也可以成功移植肝脏, 受者后续所需的免疫抑制也比心脏、肾脏移植受者更少, 甚至有停用免疫抑制剂的报道^[8]。肝脏独特的免疫抑制倾向与其特有的细胞成分有着密切关系, 其种类和功能的差异或许对NSCLC肝转移的发生发展模式产生重大影响。

1.1.1 肝血窦内皮细胞 作为一类特殊的肝脏非实质细胞, 肝血窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cell, LSEC) 缺少基底膜且具有窗孔结构, 有利于血清物质与肝实质细胞的直接接触, 增强肝脏代谢活性, 同时参与胞吞、抗原提呈等过程^[9-10]。有研究证明LSEC可通过清道夫受体摄取、处理并以MHC I类分子的形式将抗原交叉呈递给CD8⁺T细胞^[11]。LSEC驱动的T细胞活化过程与抗原负荷和局部炎症因子变化息息相关。研究人员在小鼠LSEC培养模型中将抗原交叉呈递至CD8⁺T细胞, 发现T细胞分化并非由LSEC上共刺激性CD80/86分子表达增加引起, 而与IL-2的释放相关^[12]。这在Limmer等的临床前研究中有证明, CD8⁺T细胞被LSEC激活后不再分泌IL-2, 需通过外源性补充IL-2解除T细胞的免疫耐受^[13], 这可能是诱导肝脏免疫微环境的成因之一。LSEC还可以表达MHC II类分子, 将抗原呈递给CD4⁺T细胞, 诱导Tregs发育。Tregs的活化特异性依赖于

TGF- β , LSEC上的锚定分子GARP能将LAP/TGF- β 结合在细胞膜上, 进一步诱导Tregs的免疫抑制功能^[14]。这类Tregs与其他抗原呈递细胞群诱导的产物不同, 不仅强化了肝脏微环境的免疫抑制特征, 也能干扰其他器官组织中的免疫应答能力。临床前研究发现, 肝转移组小鼠的Tregs高表达Neuropilin-1和Helios, 过继性回输肝转移组小鼠分离的Tregs可加速肿瘤生长, 这表明肝转移独特的肿瘤微环境可以特异性诱导全身Tregs活性, 从而抑制抗肿瘤免疫^[15]。目前, 有研究正着力于靶向LSEC以改变肝脏的免疫微环境。Yu等将特制纳米颗粒与含有RKR序列的溶细胞蜂毒素肽组装, 使蜂毒素静脉给药途径的同时保留蜂毒素的肿瘤细胞毒性, 在动物模型中验证了该颗粒对LSEC的预期免疫调节作用, 同时观察到静脉给药成功阻断了肿瘤转移, 并明显延长了多个实验性肝转移模型的存活时间^[16], 这或许为靶向LSEC控制肝转移开辟了新道路。

1.1.2 肿瘤相关巨噬细胞 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 是最丰富的肿瘤浸润免疫细胞类型之一, 在不同细胞因子影响下, 异质性表现为抗肿瘤或促肿瘤倾向。M1型巨噬细胞具有抗肿瘤作用, 激活Th1型免疫应答并产生IFN γ , 同时通过趋化因子CXCL9和CXCL10募集NK细胞共同发挥抗肿瘤效应; M2型巨噬细胞具有免疫抑制作用, 通过释放IL-10、IL-1 β 、PD-L1来下调Th1细胞介导的炎症反应, 诱导Tregs构建免疫耐受微环境^[17]。M2型巨噬细胞也参与内皮细胞的增殖、基质重塑和血管生成过程, VEGF、IL-1、IL-8、TNF- α 、MMP-9、MMP-2等分子的协同表达共同促进了肿瘤的进展^[18]。库普弗细胞 (kupffer cell, KC) 是肝脏特有的组织驻留巨噬细胞, 来源于早期胚胎, 作为TAMs参与肿瘤增殖转移。Kruse等通过氯膦酸盐脂质体耗尽小鼠KCs, 发现该组较对照组原发肿瘤体积更小且新生血管密度、肝转移瘤数目都明显减少, 并指出肝转移的数量与KCs密度直接相关 ($P=0.0221$)^[19]。除KCs之外, 骨髓源性单核细胞也被募集到肝肿瘤微环境中, 并以CCR2依赖性方式分化为成熟的CD11b⁺F4/80^{hi}巨噬细胞^[20], 参与肿瘤血管生成前阶段。因此, 抑制TAMs的促瘤作用、探索可行的TAMs靶向治疗将为抗肿瘤治疗提供新的指导方向, 通过调节KCs活化, 抑制CCR2介导的单核细胞募集, 使巨噬细胞亚群转化为肝转移治疗新方法成为可能。

1.2 微环境促进肿瘤转移和逃逸

在肝脏免疫微环境中,实质和非实质肝细胞以及募集的免疫细胞大多具有免疫抑制倾向,有利于肝转移的进展。在肿瘤炎性微环境中,多种细胞信号通路诱导IL-1、IL-6、TNF α 、TGF β 、趋化因子等促炎因子的表达,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。研究发现,IL-6显著刺激肝细胞和肺腺癌细胞共培养体系中CRP蛋白的分泌,促进A549和H1975肿瘤细胞株的增殖和侵袭,可能在调节NSCLC肝转移中发挥重要作用^[21-22]。部分存在于肝脏免疫微环境中的细胞可以通过分泌基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶破坏内皮细胞的基质膜,分解各种胶原蛋白和细胞外基质的其他成分,从而帮助肿瘤细胞和肿瘤基质细胞向远处迁移。上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是肿瘤转移的基础^[9,23],通过上皮特征的下调获得间充质表型和行为,提高肿瘤细胞迁移和侵袭的能力。肝脏的炎性微环境可以通过METTL3介导的m6A甲基化促进YAP1的表达,从而促进NSCLC的增殖、转移和上皮-间充质转化^[22]。

肿瘤的侵袭进展也可能与免疫逃逸有关。人白细胞抗原(HLA) I类分子是人体有核细胞表达的组织抗原,作为T细胞的配体发挥免疫识别作用,Dong等发现HLA等位基因在恶性肿瘤细胞中杂合性缺失,削弱了主要组织相容性复合体呈递新抗原的能力,当存在多发肝转移时,这类免疫逃逸现象更为普遍^[24]。除了HLA I类分子的缺失外,有研究发现NSCLC细胞对NK细胞毒性的耐受性与HLA-G表达呈正相关,且HLA-G可用作NSCLC中OS的预后标志物,证明HLA-G过表达也可能是促进免疫逃逸的优势条件^[25]。通过小鼠临床前模型,研究者发现肝转移瘤会对局部微环境的抗肿瘤免疫产生抑制作用,激活CD4⁺ Foxp3⁺ Treg的免疫耐受及免疫逃逸,同时抑制CD8⁺ T细胞的活化^[15]。

1.3 基因选择性表达对微环境的影响

肿瘤侵袭对肝脏免疫微环境的重构是一个多步骤、多路径的动态调控过程,涉及多种基因及肿瘤信号转导途径,某些基因通过表达不足或过度表达参与NSCLC肝转移过程。2020年,研究者发现CBX4通过上调BMI-1的表达来激活肿瘤的迁移和侵袭能力,诱导微环境免疫抑制,证明了CBX4是促进NSCLC转移的关键基因^[26]。Lee等通过单细胞RNA测序分析了固有免疫细胞的转录组,发现肝转移瘤组小鼠CD8⁺ T细胞上的ICOS、CTLA-4、Klrk1、Prf1、Cd28等激活相关基因表达水平显著降低,骨髓源性抑制细胞

(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)显著增加,而对照组小鼠MDSCs中Socs3、Xbp1、Rho、Wfdc17、GOS2和Acod1等与免疫抑制相关的mRNA表达显著下降^[15]。比对基因表达谱发现,Rap1信号通路通过调控细胞黏附及细胞骨架参与调节肝脏内皮屏障功能,而HIF-1信号通路能够介导细胞间通讯,这些基因的上调表达在诱导特异性肝转移中起着至关重要的作用^[27]。

鉴于基因选择性表达对微环境的影响重大,许多研究者着眼于靶向肿瘤微环境中特殊分子通路以阻碍肿瘤进展,已有多项临床前和临床研究确定了潜在靶点。KCs可以上调MMP9、Cxcl2、Csf3和Ccl5等基因,参与肝脏转移前生态位的形成,外泌体ANGPTL1能够调节KCs的分泌模式,通过抑制JAK2-STAT3途径显著降低MMP9的表达,纠正血管渗漏并重塑肝脏转移前生态位,抑制肝转移的发生^[28]。GRP78过表达通过重塑肿瘤微环境和促进免疫耐受促进肝转移定植,有研究证明靶向GRP78的抗体增强了放疗对NSCLC的疗效^[29]。目前这类研究仍处于起步阶段,相信未来将更深入地探索免疫微环境与肝转移的确切关联,开辟新的治疗方法。

2 NSCLC肝转移免疫治疗相关进展

2.1 单药免疫治疗

PD-1单药是目前治疗肺恶性肿瘤最常用的免疫疗法,在NSCLC肝转移的治疗策略制定中占有一席之地。Yin等通过网状Meta分析发现Nivolumab单药治疗可以显著改善NSCLC肝转移患者的OS结局^[30],Yang等的分析中也有类似的结果^[31]。然而,Shiroyama等回顾性研究发现存在肝转移的晚期NSCLC患者往往更年轻、体力状况较差、转移部位更多、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)升高,这些基线特征与该类人群的不良结局有关,接受Nivolumab免疫治疗效果有限。多因素分析显示,LDH及NLR数值的升高往往比肝转移产生更大的负面影响^[32]。临床研究数据表明,无论PD-L1的表达情况如何,接受Durvalumab治疗的NSCLC基线肝转移患者都与较短的生存期相关^[33]。尽管这些患者可以受益于免疫单药治疗,但获益有限。因此,发掘可能提高疗效的联合策略是未来研究的主要方向。

2.2 双药免疫治疗

PD-1及CTLA-4是重要的免疫抑制分子,可抑

制T细胞活化以终止免疫反应,下调抗肿瘤作用。相较于以往的标准化疗方案,联合应用两类ICIs免疫药物已被证实有一定的收益。Lee等的研究表明,抗CTLA-4和抗PD-1治疗组合能一定程度上克服肝转移诱导的肝免疫抑制^[15]。鉴于CheckMate 227等研究成果, FDA已经批准Nivolumab联合Ipilimumab作为表达PD-L1 $\geq 1\%$ 且无表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因组异常的转移性NSCLC患者的一线治疗。与化疗相比, Nivolumab联合Ipilimumab治疗使NSCLC患者的OS延长, 且与PD-L1表达水平无关^[34]。大多数亚组的OS都能从双药免疫治疗中获益, 但肝转移患者却获益不佳(中位OS: 9.5个月 vs. 11.9个月, $HR=1.05$, $95\%CI: 0.74\sim 1.49$)^[34]。导致该类人群低获益的原因尚未完全指出, 可能与年龄、性别、ECOG评分、PD-L1表达和驱动基因突变等因素相关。且肝脏的特征是免疫抑制微环境, 肝转移诱导的CD8⁺T细胞外周活性改变可能会影响治疗结局^[35]。因此, 后续研究如何克服肝转移瘤的免疫耐受性, 确定有效的免疫联合治疗策略具有重要的临床意义。

2.3 免疫治疗联合化疗

一项针对晚期鳞状NSCLC患者的Ⅲ期试验结果显示, 与单独化疗相比, 联合帕博利珠单抗(Pembrolizumab)可将OS延长4.6个月(15.9个月 vs. 11.3个月), 中位PFS延长1.6个月(6.4个月 vs. 4.8个月)^[36]。但也有研究指出, 接受化疗联合免疫治疗的肝、肾上腺或远处淋巴结转移NSCLC患者较其他转移类型NSCLC患者未见显著的PFS改善^[37]。分析IMpower132研究发现, 免疫联合化疗在肝转移亚组并未取得显著的生存获益^[38]。肝转移患者在NSCLC孤立器官转移患者中的预后最差^[2,39], 往往伴随有其他部位转移^[32], 且大多数NSCLC肝转移患者因肝功能障碍等原因对化疗反应不佳^[40]。鉴于上述原因, ICIs联合化疗对NSCLC肝转移人群的疗效仍待进一步探索及优化。

2.4 免疫治疗联合靶向治疗

作为最常用的分子靶向药物, 贝伐珠单抗(Bevacizumab)可有效阻断肿瘤血管生成过程, 采取化疗联合Bevacizumab治疗NSCLC肝转移患者具有显著的生存获益^[41]。此外, Bevacizumab还能抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 促进T细胞浸润及活化, 逆转免疫抑制状态, 增强ICIs治疗效果^[42-43]。一项

荟萃分析表示, NSCLC肝转移患者接受ICIs联合化疗加抗VEGF靶向治疗($HR: 0.52$; $P=0.005$)可改善OS结局^[31]。这些结果说明了联合抗血管治疗对NSCLC肝转移患者的重要意义。

同时, 靶向联合免疫治疗方案也会导致治疗相关不良事件发生率升高。在NSCLC患者中, 阿替利珠单抗(Atezolizumab)+Bevacizumab+化疗导致严重不良事件的风险显著高于Pembrolizumab单药治疗, 且人体耐受性较差^[44]。因此, 发掘有效且耐受性更好的方案是必要的, 许多研究正在评估VEGFR2和PD-1/PD-L1双重阻断的新疗法^[45-47], 其中也不乏可喜的成果。雷莫芦单抗(Ramucirumab)联合Pembrolizumab在NSCLC患者中显示出可控的药物毒性和良好的抗肿瘤活性^[46]。小鼠实验证明, PD-L1+VEGF双靶点药物HB0025可以阻断PD-1、PD-L1的相互作用并增强T细胞反应, 同时抑制VEGF功能、促进T细胞浸润, 将肿瘤微环境由抑制状态逆转为免疫激活状态, 这类新型靶向药物表现出更高的肿瘤抑制活性^[48]。这些结果值得在临床决策中进一步研究, 以更好地了解抗血管生成药物与免疫疗法相结合的潜力。

2.5 免疫治疗联合局部治疗

和原发性肝癌相似, 肝转移瘤也可以使用侵入性或非侵入性的局部治疗, 它们对免疫治疗有不同的影响, 但仍需进一步确定临床上与免疫治疗相结合最恰当的方法。

肝肿瘤细胞减灭术常用于肝脏储备充足且肝转移灶孤立的患者。手术可以有效缓解临床症状, 延长患者生存期, 这在结直肠癌肝转移领域已得到充分认证^[49]。肿瘤的成功切除能在很大程度上恢复全身免疫功能, Allen等通过手术切除荷瘤小鼠的肿瘤, 发现其体内T细胞活性的缺陷得到恢复, 提示了免疫治疗在手术前后的应用可能会因微环境的影响产生截然不同的结果^[50]。

肝肿瘤射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是通过B型超声影像引导, 利用电极射频产生的热能精准杀灭靶区肿瘤, 达到治疗目的。研究发现, 肝射频消融术后序贯免疫治疗可对延长患者生存期起到积极作用^[9]。同样, 也有研究表明RFA可以诱导大量细胞坏死裂解, 肿瘤抗原快速释放, 潜在诱导抗肿瘤免疫反应, 有助于延长患者PFS^[51]。ICIs可增强RFA等局部治疗引起的免疫反应, 协同取得更佳临床疗效, 且治疗耐受性良好^[52]。虽然并不足以控制肝转移瘤, 但目前的研究成果为接受RFA治疗肝转移患者的辅助免疫治

疗提供了理论基础。

立体定向放疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 是一种有效的无创局部治疗方式, 适用于无法手术的原发性和转移性肝肿瘤患者。临床研究分析发现, 在帕博利珠单抗免疫治疗的基础上加入放疗可显著改善转移性非小细胞肺癌患者的治疗反应和预后^[53]。回顾性研究发现, SBRT在治疗较大肝肿瘤方面存在一定优势, 可有效对抗局部进展的发生^[54]。放疗通过增强免疫原性突变在肿瘤中的表达, 促使大量肿瘤特异性T细胞在外周血中扩增活化, 进一步强化NSCLC患者免疫治疗效果^[55]。此外, 联合放疗可以参与调节细胞质DNA水平并诱导刺激免疫反应的脂质氧化过程^[56]。最新研究发现, CSM-TACE综合介入治疗与¹²⁵I近距离放射治疗为NSCLC根治术后肝转移患者提供了另一种选择^[57], 该疗法联合免疫治疗的成效也将在后续研究中进一步探索。综合上述研究结果, 免疫治疗联合SBRT能显著增强转移及非转移性肿瘤的治疗潜力。

3 总结与展望

相较其他转移类型患者, NSCLC肝转移患者具有免疫治疗效果不佳的特点, 很大程度上与肝脏免疫微环境的免疫抑制特征有关, 这一特殊而复杂的机制可能与肝脏特有的细胞成分、细胞因子及基因、蛋白的选择性表达密切相关。鉴于免疫单药治疗NSCLC肝转移患者效果不佳, 有必要开发可行的免疫联合治疗方案。针对NSCLC肝转移这一特殊人群的研究非常有限, 通过回顾现有研究内容, 了解掌握NSCLC肝转移免疫微环境中各成分间的关联并选择潜在可行的治疗靶点, 有助于免疫治疗效果的预判、预后相关标志物的探索及个体化治疗方案的制定。

随着免疫治疗的技术革新、联合用药的开发与完善以及对肝脏免疫微环境特点探索的深入, 免疫治疗有望成为NSCLC肝转移患者的重要治疗手段。未来, 应进一步了解NSCLC肝转移人群免疫微环境的生物学信息, 将基础理论转化为临床实践, 开展更多相关的大型临床研究及亚组分析, 改善肝脏免疫耐受微环境, 帮助制定更佳抗肿瘤治疗策略的同时尽量减轻对人体正常免疫功能的干扰, 最大限度地提高免疫治疗在该人群中的疗效。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] Li J, Zhu H, Sun L, *et al.* Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study[J]. J Cancer, 2019, 10(14): 3079-3086.
- [3] Li X, Ramadori P, Pfister D, *et al.* The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(9): 541-557.
- [4] Fang Y, Su C. Research Progress on the Microenvironment and Immunotherapy of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Liver Metastases[J]. Front Oncol, 2022, 12: 893716.
- [5] Pasello G, Pavan A, Attili I, *et al.* Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 87: 102031.
- [6] Mazloom A, Ghalehsari N, Gazivoda V, *et al.* Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Gastrointestinal Malignancies[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2533.
- [7] Xia H, Zhang W, Zhang Y, *et al.* Liver metastases and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 978069.
- [8] Cvetkovski F, Hexham JM, Berglund E. Strategies for Liver Transplantation Tolerance[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2253.
- [9] Boulter L, Bullock E, Mabruk Z, *et al.* The fibrotic and immune microenvironments as targetable drivers of metastasis[J]. Br J Cancer, 2021, 124(1): 27-36.
- [10] Wang Y, Liu Y. Gut-liver-axis: Barrier function of liver sinusoidal endothelial cell[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(10): 2706-2714.
- [11] Damo M, Wilson DS, Watkins EA, *et al.* Soluble N-Acetylgalactosamine-Modified Antigens Enhance Hepatocyte-Dependent Antigen Cross-Presentation and Result in Antigen-Specific CD8+ T Cell Tolerance Development[J]. Front Immunol, 2021, 12: 555095.
- [12] Schurich A, Berg M, Stabenow D, *et al.* Dynamic regulation of CD8 T cell tolerance induction by liver sinusoidal endothelial cells[J]. J Immunol, 2010, 184(8): 4107-4114.
- [13] Limmer A, Ohl J, Kurts C, *et al.* Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8+ T cells results in antigen-specific T-cell tolerance[J]. Nat Med, 2000, 6(12): 1348-1354.
- [14] Carambia A, Freund B, Schwinge D, *et al.* TGF- β -dependent induction of CD4+CD25+Foxp3+ Tregs by liver sinusoidal endothelial cells[J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 594-599.
- [15] Lee JC, Mehdizadeh S, Smith J, *et al.* Regulatory T cell control of systemic immunity and immunotherapy response in liver metastasis[J]. Science Immunol, 2020, 5(52): eaba0759.
- [16] Yu X, Chen L, Liu J, *et al.* Immune modulation of liver sinusoidal

- endothelial cells by melittin nanoparticles suppresses liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 574.
- [17] Pan Y, Yu Y, Wang X, *et al.* Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [18] Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 887-904.
- [19] Kruse J, Von Bernstorff W, Evert K, *et al.* Macrophages promote tumour growth and liver metastasis in an orthotopic syngeneic mouse model of colon cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(10): 1337-1349.
- [20] Tosello-Tramont AC, Landes SG, Nguyen V, *et al.* Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- α production[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48): 40161-40172.
- [21] Yao X, Huang J, Zhong H, *et al.* Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
- [22] Ni XF, Xie QQ, Zhao JM, *et al.* The hepatic microenvironment promotes lung adenocarcinoma cell proliferation, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition via METTL3-mediated N6-methyladenosine modification of YAP1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 4357-4369.
- [23] Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [24] Dong LQ, Peng LH, Ma LJ, *et al.* Heterogeneous immunogenomic features and distinct escape mechanisms in multifocal hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(5): 896-908.
- [25] Fu J, Mao J, Wang C. The microRNA-152/human leukocyte antigen-G axis affects proliferation and immune escape of non-small cell lung cancer cells[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(11): 300060520970758.
- [26] Hu C, Zhang Q, Tang Q, *et al.* CBX4 promotes the proliferation and metastasis via regulating BMI-1 in lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 618-631.
- [27] Zhang L, Fan M, Napolitano F, *et al.* Transcriptomic analysis identifies organ-specific metastasis genes and pathways across different primary sites[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 31.
- [28] Jiang K, Chen H, Fang Y, *et al.* Exosomal ANGPTL1 attenuates colorectal cancer liver metastasis by regulating Kupffer cell secretion pattern and impeding MMP9 induced vascular leakiness[J]. *J Exper Clin Cancer Res* 2021, 40(1): 21.
- [29] Chen L, Zheng H, Yu X, *et al.* Tumor-Secreted GRP78 Promotes the Establishment of a Pre-metastatic Niche in the Liver Microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584458.
- [30] Yin Q, Dai L, Sun R, *et al.* Clinical Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Liver Metastases: A Network Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials[J]. *Cancer Res Treat*, 2022, 54(3): 803-816.
- [31] Yang K, Li J, Bai C, *et al.* Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer Patients With Different Metastatic Sites: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1098.
- [32] Shiroyama T, Suzuki H, Tamiya M, *et al.* Clinical Characteristics of Liver Metastasis in Nivolumab-treated Patients with Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(8): 4723-4729.
- [33] Sridhar S, Paz-Ares L, Liu H, *et al.* Prognostic Significance of Liver Metastasis in Durvalumab-Treated Lung Cancer Patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(6): e601-e608.
- [34] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031.
- [35] Kitadai R, Okuma Y, Hakozaiki T, *et al.* The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer with liver metastases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(3): 777-785.
- [36] 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(21): 2040-2051.
- [37] Wang X, Niu X, An N, *et al.* Comparative Efficacy and Safety of Immunotherapy Alone and in Combination With Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 611012.
- [38] Nishio M, Barlesi F, West H, *et al.* Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMPower132 Trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): 653-664.
- [39] Maugeais M, Péron J, Dalle S, *et al.* Impact of Liver Metastases and Number of Metastatic Sites on Immune-Checkpoint Inhibitors Efficacy in Patients with Different Solid Tumors: A Retrospective Study[J]. *Biomedicines*, 2022, 11(1): 83.
- [40] Önal Ö, Koçer M, Eroğlu HN, *et al.* Survival analysis and factors affecting survival in patients who presented to the medical oncology unit with non-small cell lung cancer[J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(8): 1838-1850.
- [41] Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-2550.
- [42] Georganaki M, Van Hooren L, Dimberg A. Vascular Targeting to Increase the Efficiency of Immune Checkpoint Blockade in Cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3081.
- [43] Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 117-124.
- [44] Liu T, Ding S, Dang J, *et al.* First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Thora Dis*, 2019, 11(7): 2899-2912.

- [45] Shigeta K, Datta M, Hato T, *et al.* Dual Programmed Death Receptor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Blockade Promotes Vascular Normalization and Enhances Antitumor Immune Responses in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1247-1261.
- [46] Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Davila R, *et al.* Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1109-1123.
- [47] Xue L, Gao X, Zhang H, *et al.* Antiangiogenic antibody BD0801 combined with immune checkpoint inhibitors achieves synergistic antitumor activity and affects the tumor microenvironment[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1134.
- [48] Cui X, Jia H, Xin H, *et al.* A Novel Bispecific Antibody Targeting PD-L1 and VEGF With Combined Anti-Tumor Activities[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 778978.
- [49] Stewart CL, Warner S, Ito K, *et al.* Cyto reduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure?[J]. *Curr Probl Surg*, 2018, 55(9): 330-379.
- [50] Allen BM, Hiam KJ, Burnett CE, *et al.* Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment in cancer models[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1125-1134.
- [51] Minami Y, Nishida N, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastasis: potential impact on immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9): 5045-5051.
- [52] Greten TF, Mauda-Havakuk M, Heinrich B, *et al.* Combined locoregional-immunotherapy for liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 999-1007.
- [53] Theelen WSME, Chen D, Verma V, *et al.* Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 467-475.
- [54] Yu J, Kim DH, Lee J, *et al.* Radiofrequency Ablation versus Stereotactic Body Radiation Therapy in the Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastases[J]. *Cancer Res Treat*, 2022, 54(3): 850-859.
- [55] Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, *et al.* Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1845-1851.
- [56] Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, *et al.* DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15618.
- [57] Zhao G, Liu S, Liu Y, *et al.* CalliSpheres® microsphere transarterial chemoembolization combined with ¹²⁵I brachytherapy for patients with non-small-cell lung cancer liver metastases[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 882061.

[编辑: 安凤; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

孙家齐: 论文撰写

王玉栋: 论文审校