

Intestinal Microbiota and Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Cong Liu¹ Li Dong^{2*} Gen Che² Chang Li² Tiantian Zhu²

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China

2. Department of Medical Oncology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Most NSCLC cancers metastasize from the lung at the time of diagnosis and cannot be removed by surgery. Immunotherapy has also become an important treatment for NSCLC, especially for patients with NSCLC without genetic mutations. Although immunotherapy improves overall survival and tumor progression-free survival in patients with NSCLC, the overall 5-year survival rate is only 9%~13%. Therefore, the treatment of advanced NSCLC remains an important medical need. However, the latest research shows that the intestinal-lung axis microecology is closely related to the lung malignancy, and the intestinal flora may play a role in inhibiting tumor growth through the "intestinal-lung axis microecological regulation". This review will analyze the mechanism of intestinal microbiota in the immunotherapy of NSCLC and provide new ideas for the treatment of lung cancer.

Keywords

intestinal microbiota; immunotherapy; non-small cell lung cancer

肠道菌群与非小细胞肺癌免疫治疗

刘聪¹ 东丽^{2*} 澈根² 李畅² 朱恬恬²

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

大多数非小细胞肺癌在诊断时转移出肺, 不能通过手术切除。免疫治疗也成为非小细胞肺癌的重要治疗手段, 特别是对于没有基因突变的非小细胞肺癌患者。尽管免疫治疗提高了非小细胞肺癌患者的总生存期及肿瘤无进展生存期, 但其总体的5年生存率仅为9%~13%。因此, 晚期非小细胞肺癌的治疗仍然是一个重要的医疗需要。而最新的研究表明, 肠-肺轴微生态与肺部恶性肿瘤之间密切相关, 肠道菌群可能通过“肠-肺轴微生态调控”发挥抑制肿瘤生长的作用。本综述将分析肠道菌群在非小细胞肺癌免疫治疗中的作用机制, 为肺癌的治疗提供新的思路。

关键词

肠道菌群; 免疫治疗; 非小细胞肺癌

1 引言

免疫治疗已经成为癌症治疗领域的一种革命性方式^[1], 其主要是通过增强宿主免疫系统从而产生抗肿瘤作用。免疫治疗可通过单克隆抗体阻断肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的负性免疫调节因子, 从而提

高肿瘤的免疫监测能力, 从而再次增强宿主的免疫活性来对抗肿瘤^[2,3]。其中, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)在恶性肿瘤的治疗中取得了显著进展^[4]。在科学研究和临床应用领域, 最常见的免疫抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关分子-4(cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4, CTLA-4), 程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)和程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)^[5-7]。ICI的原理是抑制T细胞信号传导, 从而产生免疫反应抑制肿瘤微环境。目前PD-1或PD-L1抑制剂已获批用于25种以上肿瘤的治疗, 包括黑色素瘤、肺癌、乳腺癌等其他瘤种。越来越多的研究发现, 免疫治疗与以往的标准治疗相比取得了更好的疗效; 然而, 并非所有肿瘤患者都能从免疫治疗中

【基金项目】2022年度内蒙古自治区卫生健康科技项目(项目编号: 202201021)。

【作者简介】刘聪(1996-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古赤峰人, 在读硕士, 住院医师, 从事肿瘤内科研究。

【通讯作者】东丽(1973), 女, 蒙古族, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 副主任医师, 从事肿瘤内科研究。

获得益处,不同肿瘤类型对于免疫治疗的应答率截然不同,其中PD-1和PD-L1抑制剂的应答率为13%~69%不等^[8,9]。因此,如何提高免疫治疗的有效率,制定使更多患者从免疫治疗中获益的策略迫在眉睫。

近几年,肿瘤免疫治疗在中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗中也受到广泛关注,有研究显示:与常规免疫治疗的NSCLC患者相比,使用益生菌联合免疫检测点抑制剂的NSCLC患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)显著提高,即使是NSCLC患者在免疫治疗之前接受了抗生素治疗。这些结果表明,益生菌有提高免疫检测点抑制剂疗效的潜力,且益生菌可以改善抗生素治疗中ICI疗效下降的情况^[10]。

2 非小细胞肺癌与免疫治疗的关系

根据全球癌症统计数据,肺癌是最常见的癌症,也是全球癌症相关死亡的主要原因之一。据2020年世界卫生组织全球癌症统计报告显示:2020年估计有220万新发肺癌病例(11.4%)和近180万肺癌死亡病例(18.0%)。就国家而言,中国在2020年的肺癌病例数和死亡率(分别为37.0%和39.8%)最多,其次是美国(10.3%的病例数和7.7%的死亡率)和日本(6.3%的病例数和4.6%的死亡率)。肺癌已成为严重危害人民生命健康的重要疾病^[11]。

2.1 非小细胞肺癌

依据病理分型,肺癌大致可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和NSCLC,两者无论肿瘤生物学行为、临床预后、治疗手段均不尽相同。在所有肺癌分型中,NSCLC约占85%,其中肺腺癌(40%~70%)、肺鳞癌(20%~30%)是最常见的病理类型,占据肺癌患者的绝大部分^[12],传统NSCLC的治疗是以手术、化疗及放疗为主的综合治疗,其疗效在20世纪初已达到瓶颈,随着科技的发展,免疫治疗的实施成为肺癌治疗领域的又一个突破。

2.2 非小细胞肺癌的免疫治疗

对于NSCLC的治疗,过去十年取得了关键进展,特别是针对PD-1及PD-L1的特异性抗体的开发,有效提高患者的PFS和OS,免疫检查点抑制剂疗法的实施显著改善了晚期或转移性NSCLC患者的治疗结果^[13-15]。尽管抗PD-1和抗PD-L1的治疗临床开发时主要用于二线治疗的单药治疗,但在2020年的美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南就已将免疫治疗转为了一线治疗。如今,除了具有驱动基因阳性的NSCLC外,几乎所有的NSCLC患者都在接受一线PD-1或PD-L1治疗。最近的研究表明,在不同的NSCLC患者组中,免疫治疗联合化疗比化疗更能改善生存期,因此免疫联合化疗成为现在大多数NSCLC患者的常规治疗方法^[16]。

虽然部分肺癌患者使用ICI获得长期临床获益。然而,

还有大部分患者在治疗期间或停止治疗后出现疾病进展。TME在决定对ICI的免疫反应中起着关键作用,TME还受治疗干预(如放疗、手术、化疗和免疫治疗)和临床及疾病特征(如肿瘤患者的表现状况、吸烟习惯和特定的转移部位)的影响,这些都可能影响ICI单独或联合使用的疗效^[17-19]。肠道菌群作为TME的重要组成部分,也引起了研究免疫抗癌反应的关注。有证据表明,不同的微生物菌群富集以及广谱抗生素的使用,都会影响免疫治疗的疗效,因此,调节肠道菌群联合ICI可能是开发新一代抗肿瘤治疗的一个有前途和强有力的策略^[20]。

3 微生物与肺癌的关系

近年来,肠肺轴微生态与恶性肿瘤的关系十分密切,在一些研究中发现。肠道菌群可以调节宿主的营养吸收和生化指标,甚至调节免疫系统,从而对宿主产生深远的影响。细菌作为肠道微生物的一部分,除了可以定居在肠上皮细胞后,也可在其他特殊的表皮表面定植,如外分泌器官和呼吸道的导管系统。肠道和肺部微生物群通过复杂的双向轴经由血液和淋巴系统调节呼吸免疫和炎症,与肺部健康和疾病密切相关^[21]。2017年4月,《自然》杂志发表的一篇文章提出“肠道-肺轴的微生态调控”,证实肠道菌群与肿瘤密切相关。肿瘤微环境是一个低氧环境,可促进厌氧和兼性厌氧细菌(如梭菌)的生长。一旦宿主和微生物群之间的微妙平衡被打破,微生物群的屏障效应就会消失,导致微生物群和上皮细胞之间的病理性相互作用。这种微生物群的失调导致共生微生物减少,炎症诱导细菌增加,细菌毒素触发脱氧核糖核酸(deoxyribo nucleic acid, DNA)损伤诱发致癌^[22,23]。

尽管肿瘤被认为是由遗传和环境因素引起的,但20%的人类恶性肿瘤与微生物^[24]相关。微生物群通常通过以下三种途径导致癌症的发展:①宿主细胞增殖和死亡平衡的变化;②先天和适应性免疫功能的调节;③通过影响宿主因子^[25]的代谢。肺癌和微生物群之间也有密切的关系。研究已经证实,口腔微生物群与肺癌发生^[26]的风险增加有关。肺部感染结核分枝杆菌也会增加患者患肺癌^[27]的风险。大量研究证据表明,肠道微生态可影响肺免疫和微生态稳定性。宿主上皮细胞和其他免疫细胞可以直接调节微生物的炎症反应及其伴随的局部细胞因子。这种形式的免疫反应经常发生在肺部和其他器官^[28-31]。因此,肠道微生态与肺微生态之间存在着密切的关系。肠道菌群的变化可引起肺部免疫环境和微生态学的改变。

4 肠道菌群与肿瘤的免疫治疗

随着肿瘤免疫疗法的发展,宿主微生物群的作用已经成为癌症代谢的潜在调节剂,探索这些治疗对宿主体内微生物群平衡的影响以及微生物在肿瘤免疫中的作用尤为重要,并且这可能成为精准医学的未来目标^[32,33]。研究发现,在免疫检查点抑制剂治疗过程中,肠道微生物群是抗肿瘤免疫的

关键调节因子^[34,35]。

4.1 益生菌的抗肿瘤机制

益生菌是一类对宿主有益的活性微生物。许多动物实验研究表明,益生菌可以限制很多不同癌症的发生发展,如肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌等。益生菌主要通过以下几点发挥作用:①调节肠道菌群,增加有益菌,减少有害菌,调节肠道生态平衡紊乱。②改善肠道黏膜屏障的完整性,减少细菌产物的漏出,减轻炎症反应。③减少胆汁酸的生成,减轻机体氧化应激反应。④增加3-吲哚乙酸的产生促进肿瘤免疫疗效。⑤促进肠道微生物群产生短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA),抑制癌细胞增殖。⑥增加肿瘤浸润的树突状细胞和T细胞增强抗PD-L1抗体的反应^[36]。⑦诱导I型干扰素(interferon, IFN)的产生来增强免疫疗效。

4.2 益生菌诱导IFN调节cGAS-STING免疫信号通路

研究发现,益生菌联合免疫治疗可以使黑色素瘤小鼠的肠道中微生物菌群向乳杆菌和均匀拟杆菌富集,它们可以增加树突状细胞的活化和CD8+T细胞在肿瘤细胞的募集,在机制上,单独使用活益生菌联合抗PD-1抗体治疗可触发树突状细胞中IFN的产生,增强抗肿瘤CD8+T的交叉引物细胞在树突状细胞中产生,IFN产生的具体机制为:来自肿瘤细胞的外源性DNA或来自线粒体的内源性DNA泄漏,与细胞溶质DNA传感器环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP Synthase, cGAS)以序列非依赖性的方式相互作用,促进cGAS的构象变化来催化2',3'-环鸟苷酸(GMP)一腺苷酸(AMP)(cGAMP)的形成。cGAS和cGAMP合成酶激活蛋白STING,其中STING经过内质网(ER)到高尔基体的运输和通过高阶寡聚化形成四聚体。STING四聚化诱导招募和激活TANK结合激酶1(TBK1)二聚体, TBK1在其C端结构域转运磷酸化STING从而激活干扰素调节因子3(IRF3)。IRF3转移到细胞核并诱导免疫刺激基因和I型IFN表达。同时,核因子κ轻链增强子活化的B细胞(NF-κB)信号通路也可被STING激活,从而促进肿瘤的免疫疗效^[37]。

通过基础研究和临床观察,我们认识到了“肠—肺轴”在肺癌调控中的重要性。我们发现肠道菌群的失衡可能是肺微生态失衡发生的基础,益生菌对维持肠道菌群平衡至关重要。如果这一假设被证明是正确的,那么肠—肺微生态平衡将成为肺癌治疗的新靶点,我们也将进一步探索肠道菌群能否激活cGAS-STING信号通路,进一步提高NSCLC患者免疫治疗的疗效,从而延长晚期肺癌患者的生存期,提高他们的生活质量。从经济上讲,它将减轻病人在医疗费用方面的财政负担,并节省整个医疗资源。

综上所述,肠道菌群对PD-1抑制剂的疗效及其不良反应具有一定影响,在一些临床前及回顾性研究中已经得到验证,但肠道菌群的使用在不可切除肺癌免疫治疗中的临床疗

效及不良反应是否会有影响,目前相关的研究较少,结论尚无法得知。因此,调节肠道菌群联合ICI可能是开发新一代抗肿瘤治疗的一个有前途和强有力的策略。

参考文献

- [1] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4):252-264.
- [2] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. Immunity, 2013, 39(1):1-10.
- [3] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. Clin Oncol, 2015, 33(17):1974-1982.
- [4] Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(3):133-150.
- [5] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. Cancer Discov, 2018, 8(9):1069-1086.
- [6] Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations[J]. Front Oncol, 2018(8):86.
- [7] Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6):345-362.
- [8] Ribas A, Wolchok J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018(359):1350-1355.
- [9] Zhao B, Zhao H, Zhao J. Efficacy of PD-1/PD-L1 blockade monotherapy in clinical trials[J]. Ther. Adv. Med. Oncol, 2020(12):175-176.
- [10] Yusuke Tomita, Tokunori Ikeda. Association of Probiotic Clostridium butyricum Therapy with Survival and Response to Immune Checkpoint Blockade in Patients with Lung Cancer[J]. Cancer immunology research, 2020, 8(10):1236-1242.
- [11] Li C, Lei S, Ding L, et al. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality[J]. Chin Med J (Engl), 2023(3):28.
- [12] Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9):849-861.
- [13] Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, 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]. Clin Oncol, 2021(39):723-733.
- [14] Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. 5-Year survival update from KEYNOTE-010: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, programmed death ligand 1-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. Thorac Oncol, 2021(16):1718-1732.
- [15] Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, et al. Atezolizumab versus docetaxel in pretreated patients with NSCLC: Final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials[J]. Thorac Oncol, 2021(16):140-150.
- [16] Peters S, Reck M, Smit EF, et al. How to make the best use of

- immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer[J].*Ann Oncol*,2019(30):884-8969.
- [17] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J].*Cell*,2017(168):707-723.
- [18] Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J].*Nat Med*,2018(24):541-550.
- [19] Devaud C, John LB, Westwood JA, et al. Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy[J].*Oncoimmunology*,2013(2):25961.
- [20] Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, et al. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies[J].*Science*,2018(359):1366-1370.
- [21] S R Gill M. Pop R. T. Deboy, et al. "Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome"[J].*Science*, 2006(312):1355-1359.
- [22] R Bingula, M Filaire, N Radosevic-Robin, et al. "Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer"[J].*Journal of Oncology*,2017(4):15.
- [23] Nešić D, Hsu Y, Stebbins CE. Assembly and function of a bacterial genotoxin[J].*Nature*,2018(7):29-31.
- [24] deMartel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis[J].*Lancet Oncol*,2012,13(6):607-615.
- [25] Fessler JL, Gajewski TF. The microbiota: a new variable impacting Cancer treatment outcomes[J].*Clin Cancer Res*,2017,23(13):3229-3231.
- [26] Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer[J].*Cancer Causes Control*,2008,19(9):895-907.
- [27] Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J].*PLoS One*,2011,6(3):17479.
- [28] Clavel T, Gomes-Neto JC, Lagkouvardos I, et al. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes[J].*Immunol Rev*,2017,279(1):8-22.
- [29] Marsland BJ, Yadava K, Nicod LP. The airway microbiome and disease[J].*Chest*,2013,144(2):632-637.
- [30] Chakradhar S. A curious connection: testing apart the link between gut microbes and lung diseases[J].*Nat Med*,2017,23(4):402-404.
- [31] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound overgenerations[J].*Nature*,2016,529(7585):212-315.
- [32] Caroline H Johnson M E. Spilker, LG, et al. Metabolite and microbiome interplay in cancer immunotherapy[J].*Cancer Res*,2016,76(21):6146-6152.
- [33] Chrystal M, Paulos CW, et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling[J].*Clin Invest*,2007(117):2197-2204.
- [34] Baruch E N, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy refractory melanoma patients[J].*Science*,2021(371):602-609.
- [35] Davar D, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J].*Science*,2021(371):595-602.
- [36] A Sivan, L Corrales, N Hubert, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J].*Science*, 2015(350):1084-1089.
- [37] Minlin Jiang, Peixin Chen, Lei Wang, et al. cGAS-STING, an important pathway in cancer immunotherapy[J].*Journal of hematology & oncology*,2020,13(1):81.