

外周血中肿瘤相关生物标志物 预测非小细胞肺癌免疫治疗疗效的研究进展

白艺颖 张 力*

承德医学院附属医院 河北 承德 067000

摘要: 据估计,肺癌每年造成 176 万人死亡,其中,非小细胞肺癌占肺癌总病例的绝大多数。免疫治疗的出现改变了非小细胞肺癌的治疗策略,然而并非所有患者都可以从中获益。外周血检测作为临床常规的检查方案,具有简便且创伤小的优势,且能在不同时间点多点取样以达到纵向对比分析并全程监测的目的。本文主要针对外周血晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效相关生物标志物现状及进展进行概括总结。

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫治疗; 疗效

1 引言

目前肺癌的发病率和死亡率仍居癌症前列。非小细胞肺癌患者通过免疫单药治疗或联合化疗、放疗、抗血管生成药物等可获得更好的疗效及更长的生存时间。然而,在治疗过程中,由于原发性耐药性、超进展性疾病及免疫相关不良事件的发生,一些患者的死亡风险增加。因此,探索生物标志物对于预测患者是否能从免疫治疗中得到益处是迫在眉睫的。

2 肿瘤相关生物标志物

2.1 循环肿瘤 DNA

随着对恶性肿瘤的精确诊断和治疗的不断推进,许多新的信息载体被发现,其中包括循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)。肿瘤是由肿瘤细胞构成的,肿瘤细胞内的细胞核的主要成分就是 DNA。在肿瘤细胞增殖过程中,肿瘤 DNA 的片段可以进入血液,这就是肿瘤循环 DNA,简称 ctDNA。有一项研究^[1]探究了动态变化的 ctDNA 与免疫治疗疗效的关系。研究表明,ctDNA 可以预测免疫治疗的效果。特别是在晚期 NSCLC 患者中,ctDNA 阴性的患者,其中位 PFS 明显高于阳性患者,这一结论得到了 Hellmann 等^[2]人的证实。

2.2 外泌体 PD-L1

外泌体的外层由脂质膜组成,脂质膜不仅含有蛋白质、DNA、RNA 等生物分子,还在膜表面表达特定的蛋白质,其中表达的最常见蛋白质之一是 PD-L1^[3]。

Yang 领导的团队在 51 例晚期非小细胞肺癌病例的基础上^[4],系统地检查 2 个月内 PD-L1 蛋白的活跃度,其中包含 PD-L1 mRNA、外泌体 PD-L1 蛋白以及可溶性 PD-L1 蛋白的变异。实验结果显示,当 exoPD-L1 的值超过 1.86 时,抗癌

药的有效性会得到提高。根据 Li 等人的研究结果^[5],非小细胞肺癌患者的血清 PD-L1 浓度可以作为衡量肿瘤程度的指标,而且两者之间存在着密切的联系。

2.3 血浆可溶性 PD-L1

可溶性 PD-L1 (soluble PD-L1, sPD-L1) 是一种特殊的抗肿瘤物质,它可以与 T 细胞的受损部位相互联系,使得 T 细胞的功能受到抑制,引起肿瘤的进展。有一项研究^[6]招募了 120 例局部晚期非小细胞肺癌患者,检测血浆样品中 sPD-L1 浓度。在 119 例患者中评估了从免疫治疗开始计算的免疫治疗反应、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS),其结果显示疾病控制的患者血浆中 sPD-L1 浓度显著低于免疫治疗或化学联合免疫治疗最初几个月进展的患者。Costantini 等^[7]观察到 NSCLC 患者在接受 Nivolumab 治疗后 2 个月,治疗应答组患者的血浆 sPD-L1 水平明显高于无应答组。由此可见高 sPD-L1 浓度是 NSCLC 患者免疫治疗疗效的阴性预测因子。

2.4 循环肿瘤细胞

CTC (肿瘤生物学) (Circulating Tumor Cell, 简称 ctc) 是一类特殊的肿瘤组织,可以用来评价肺癌的确诊、治疗及预后。通过对 96 例 Nivolumab 治疗前 CTCs 上 PD-11 的分析^[8]发现,当 PD-11 CTCs 计数超过 1% 时,治疗反应的程度会显著提升。尽管如此,目前尚未有足够清楚地证据支持 PD-11 的分布可以作为 NSCLC 免疫治疗的一个重要指标^[9-10]。

3 总结和展望

外周血生物标志物具有多种优势,例如无需手术,可重复检测,能够更好地反映肿瘤的时空变化,以及肿瘤的生物特性与机体免疫状态在治疗过程中的变化。因此,它们

有很广阔的应用前景。研究表明,通过探索有效的生物标志物,可以更准确地预测疗效,这将为患者提供更加个性化的治疗方案,并且会使更多的患者从免疫治疗中受益。

参考文献:

- [1]Zhang Q, Luo J, Wu S, Si H, Gao C, Xu W, Abdullah SE, Higgs BW, Dennis PA, van der Heijden MS, Segal NH, Chaft JE, Hembrough T, Barrett JC, Hellmann MD. Prognostic and Predictive Impact of Circulating Tumor DNA in Patients with Advanced Cancers Treated with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discov.* 2020 Dec;10(12):1842-1853. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0047. Epub 2020 Aug 14. PMID:32816849;PMCID:PMC8358981.
- [2]Hellmann MD, Nabet BY, Rizvi H, Chaudhuri AA, Wells DK, Dunphy MPS, Chabon JJ, Liu CL, Hui AB, Arbour KC, Luo J, Preeshagul IR, Moding EJ, Almanza D, Bonilla RF, Sauter JL, Choi H, Tenet M, Abu-Akeel M, Plodkowski AJ, Perez Johnston R, Yoo CH, Ko RB, Stehr H, Gojenola L, Wakelee HA, Padda SK, Neal JW, Chaft JE, Kris MG, Rudin CM, Merghoub T, Li BT, Alizadeh AA, Diehn M. Circulating Tumor DNA Analysis to Assess Risk of Progression after Long-term Response to PD-(L)1 Blockade in NSCLC. *Clin Cancer Res.* 2020 Jun 15;26(12):2849-2858. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3418. Epub 2020 Feb 11. PMID:32046999;PMCID:PMC7299781.
- [3]Chen G, Huang AC, Zhang W, Zhang G, Wu M, Xu W, Yu Z, Yang J, Wang B, Sun H, Xia H, Man Q, Zhong W, Antelo LF, Wu B, Xiong X, Liu X, Guan L, Li T, Liu S, Yang R, Lu Y, Dong L, McGettigan S, Somasundaram R, Radhakrishnan R, Mills G, Lu Y, Kim J, Chen YH, Dong H, Zhao Y, Karakousis GC, Mitchell TC, Schuchter LM, Herlyn M, Wherry EJ, Xu X, Guo W. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2018 Aug;560(7718):382-386. doi:10.1038/s41586-018-0392-8. Epub 2018 Aug 8. PMID:30089911; PMCID: PMC6095740.
- [4]Yang Q, Chen M, Gu J, Niu K, Zhao X, Zheng L, Xu Z, Yu Y, Li F, Meng L, Chen Z, Zhuo W, Zhang L, Sun J. Novel Biomarkers of Dynamic Blood PD-L1 Expression for Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Front Immunol.* 2021 Apr 16;12:665133. doi:10.3389/fimmu.2021.665133. PMID:33936103;PMCID: PMC8085403.
- [5]Li C, Li C, Zhi C, Liang W, Wang X, Chen X, Lv T, Shen Q, Song Y, Lin D, Liu H. Clinical significance of PD-L1 expression in serum-derived exosomes in NSCLC patients. *J Transl Med.* 2019 Oct 29;17(1):355. doi:10.1186/s12967-019-2101-2. PMID:31665020;PMCID:PMC6820965.
- [6]Chmielewska I, Grenda A, Krawczyk P, Frąk M, Kuźnar Kamińska B, Mitura W, Milanowski J. The influence of plasma sPD-L1 concentration on the effectiveness of immunotherapy in advanced NSCLC patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2023 Dec;72(12):4169-4177. doi:10.1007/s00262-023-03552-x. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37816808;PMCID: PMC10700455.
- [7]Costantini A, Julie C, Dumenil C, Hélias-Rodzewicz Z, Tisserand J, Dumoulin J, Giraud V, Labrune S, Chinet T, Emile JF, Giroux Leprieur E. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology.* 2018 Apr 20;7(8):e1452581. doi:10.1080/2162402X.2018.1452581. PMID:30221046;PMCID:PMC6136870.
- [8]Guibert N, Delaunay M, Lusque A, Boubekour N, Rouquette I, Clermont E, Mourlanette J, Gouin S, Dormoy I, Favre G, Mazieres J, Pradines A. PD-L1 expression in circulating tumor cells of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2018 Jun;120:108-112. doi:10.1016/j.lungcan.2018.04.001. Epub 2018 Apr 3. PMID:29748004.
- [9]Zhou YJ, Li G, Wang J, Liu M, Wang Z, Song Y, Zhang X, Wang X. PD-L1:expression regulation. *Blood Sci.* 2023 Jan 13;5(2):77-91. doi:10.1097/BS9.000000000000149. PMID:37228770;PMCID:PMC1020 5351.
- [10]Li W, Wu F, Zhao S, Shi P, Wang S, Cui D. Correlation between PD-1/PD-L1 expression and polarization in tumor-associated macrophages:A key player in tumor immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022 Oct;67:49-57. doi:10.1016/j.cytogfr.2022.07.004. Epub 2022 Jul 18. PMID:3587 1139.

作者简介:

白艺颖(1998-)女,中国河北保定人,研究生,从事肿瘤综合治疗研究。

* 通讯作者:张力(1972-),男,主任医师,硕士研究生导师,致力于肿瘤综合治疗的深入研究。