

非小细胞肺癌免疫治疗中外周血生物标志物的研究进展

王誉晓 蔡春玉

(1. 延边大学医学院临床医学 吉林延吉 133002; 2. 延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是全球最常见且致死率最高的恶性肿瘤, 随着免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的引入, 其治疗模式经历了革命性的改变。然而, 并不是所有患者都能够从ICIs治疗中受益, 这主要依赖于组织中程序性死亡受体配体1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 的表达情况。PD-L1和肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 作为目前临床上普遍认可的生物标志物, 用于筛选ICIs获益的患者群体。但由于其依赖于活检样本, 无法满足临床对ICIs疗效评估的需求。而基于血液的生物标志物, 提供了一种微创的方式来动态监测NSCLC患者的疗效, 补充了组织生物标志物的不足。本文将综述非小细胞肺癌免疫治疗中外周血生物标志物的研究进展。

【关键词】非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 外周血; 生物标志物;

Progress in peripheral blood biomarkers in immunotherapy for non-small cell lung cancer

Wang Yuxiao Cai Chunyu

(1. Clinical Medicine, Yanbian University School of Medicine Yanji, Jilin 133002;

2. Yanbian University Affiliated Hospital Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common and deadly malignancy in the world, and its treatment mode has been revolutionized with the introduction of immune checkpoint inhibitors (immune checkpoint inhibitors, ICIs). However, not all patients were able to benefit from ICIs, which is mainly dependent on the expression of programmed death receptor ligand 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) in tissues. PD-L1 and tumor mutation burden (tumor mutational burden, TMB) are currently clinically widely accepted biomarkers to screen patient populations that benefit from ICIs. However, due to its dependence on biopsy samples meets the clinical need for efficacy assessment of ICIs. And blood-based biomarkers, providing a minimally invasive way to dynamically monitor the efficacy in NSCLC patients, complements the insufficiency of tissue biomarkers. This review will review the development of peripheral blood biomarkers in immunotherapy for NSCLC.

[Key words] Non-small-cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; peripheral blood; biomarkers;

引言:

在 NSCLC 治疗领域继靶向治疗后, 现已进入以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为代表的免疫治疗时代。许多临床研究结果显示 ICIs 改善了肺癌患者的预后, 延长了晚期肺癌患者的生存期, 成为晚期肺癌一线、二线的标准治疗选择, 越来越多的治疗模式被探索及应用。但并非所有患者都能从 ICIs 治疗中获益, 一部分患者在使用了 ICIs 后出现不良反应甚至危及生命。现被广泛应用的生物标志物大多需要侵入性操作, 存在组织异质性、基因检测的规范化、价格昂贵、检测时间长等问题, 不能满足临床需求。而基于外周血的生物标志物弥补了组织标志物的缺陷, 具有无创、实时、可反复取样等优势, 并且涵盖肿瘤和宿主等多方面的信息, 因此, 寻找有效的外周血生物标志物以筛选 ICIs 获益人群和预测治疗效果成为研究的热点。

本文就 ICIs 的外周血生物标志物进行综述。

1. 肿瘤相关外周血生物标志物:

1.1 循环肿瘤 DNA (circulating tumor, ctDNA):

ctDNA 是指肿瘤细胞释放入循环系统中的片段化 DNA, 与肿瘤组织有着高度一致性。主要通过细胞凋亡、细胞分裂、坏死和主动分泌几个生理过程释放到血液中。由于 ctDNA 的长度较短 (约 180 个碱基对), 因此其清除非常迅速, 半衰期不到 2 小时^[1], 可实时提供肿瘤信息。目前, ctDNA 在肺癌早期筛查、肿瘤基因分型、耐药机制阐释、微小残留病灶 (MRD) 与复发风险识别、疗效监测等多个方面有相关应用。多研究表明, ctDNA 水平的下降与患者疾病缓解及生存提高相关, ctDNA 的应答时间明显早于影像学变化, 且 ctDNA 可用于通过血浆基因分型检测微小残留病 (minimal

residual disease, MRD)。

1.2 循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC):

CTC 是指从原发肿瘤中脱落通过内渗的方式进入循环血液的活细胞,从而启动转移过程,因此能够反映肿瘤的转移潜能。CTC 在迁移过程中可以以单个 CTC 或 CTC 簇的形式迁移,在血液中的半衰期较短 (CTC 簇为 6-10 分钟,单个 CTC 为 25-30 分钟),由于其在血液中存活时间短,使 CTC 鉴定和分离方式更艰难^[2]。

1.3 外泌体 PD-L1 (exosomal PD-L1, ePD-L1) 和可溶性 PD-L1 (soluble PD-L1, sPD-L1)

除了在肿瘤组织上表达外,PD-L1 还可以在外周血中表达和检测,包括 exoPD-L1 和 sPD-L1。sPD-L1 可能由于 PD-L1 的选择性剪接和膜结合 PD-L1 的蛋白水解裂解产生,越来越多研究提示 sPD-L1 水平是不良预后标志物。一项前瞻性研究发现^[12]纳入 39 名接受 nivolumab 治疗的 NSCLC 患者,发现与血浆 sPD-L1 水平高的患者相比,血浆 sPD-L1 水平低患者的 TTF 和总生存期 (OS) 显著更长^[3]。

1.4 血液肿瘤突变负荷 (tissue tumor mutational burden, bTMB)

TMB 定义为肿瘤 DNA 中体细胞编码突变的总量,基于 ctDNA 中确定 TMB 成为 bTMB,一项大型回顾性研究证实 bTMB 与组织 TMB 呈正相关,且高 bTMB 与接受 ICI 治疗获益显著相关。且高 bTMB 与 NSCLC 患者的客观缓解率 (ORR) 和 PFS 显著改善相关,但高 bTMB 未获得更长的 OS。

2. 宿主相关的外周血标志物

2.1 基于血常规的血细胞计数及其衍生标志物

慢性炎症与肿瘤生长和转移有关,慢性炎症的持续存在导致抗肿瘤免疫和耐药性受到抑制。基于血常规的血细胞计数及其衍生指标可以反映患者的免疫状态,被各类研究认为是与肿瘤预后相关的重要预测标志物。Tanizaki 等在 134 例接受 nivolumab 治疗的晚期或复发性 NSCLC 患者中,基线

低中性粒细胞绝对计数、高绝对淋巴细胞计数和高嗜酸性粒细胞绝对计数与较好的 PFS 和较好的 OS 显著且独立相关^[4]。

2.2 淋巴细胞亚群

T 细胞在免疫治疗中起到核心作用,外周血中的 T 细胞亚群分布被广泛研究用于评估免疫治疗应答。T 细胞构成参与免疫反应的主要效应细胞,一般可分为细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺) 和调节性 T 细胞 (CD4⁺), CD8⁺ T 细胞直接杀死肿瘤细胞并从外周血 (Peripheral blood, PB) 迁移到肿瘤组织中,而 PB 中的 CD4⁺ T 细胞可调节和促进 CD8⁺ T 细胞的激活、迁移和细胞毒性能力^[5]。通过检测 T 细胞表面的 CD45RA、CD28 和 CD38 分子,将 T 细胞进一步分为记忆亚群、功能亚群和活化亚群^[6]。

2.3 细胞因子

近年来,白细胞介素 (ILs)、干扰素 (IFN) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在肿瘤发展、自身免疫性疾病、过敏和哮喘的免疫调节中的作用得到了广泛的探索^[7]。在免疫调节过程中, TNF- α 募集并激活中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞, INF 作用于淋巴细胞,进而增强其细胞毒性及功能,启动免疫反应,与 ICI 协同抑制肿瘤进展。基线血清细胞因子水平可以预测 NSCLC 患者 PD-1 抑制剂的疗效^[8]。

总结和展望:

外周血生物标志物作为成本效益高,临床便捷的生物标志物,在 NSCLC 免疫治疗中有广阔的应用前景^[9-10]。基于外周血生物标志物对 NSCLC 患者的疗效及预后分析的研究为筛选免疫治疗优势人群提供更多的方法,除了单一的指标,也有更多研究探索多种生物标志物组合的综合分析,构建了更准确的预后分类模型,提高了预测的特异性及有效性,有助于指导个体化治疗方案的选择,尽管目前仍面临一些挑战,如检测技术的标准化和预测模型的验证,但随着研究的深入,这些标志物有望成为指导临床治疗决策的重要工具。

参考文献:

- [1]Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, Pacey S, Baird R, Rosenfeld N. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017 Apr; 17 (4): 223-238. [2]Lim M, Kim CJ, Sunkara V, Kim MH, Cho YK. Liquid Biopsy in Lung Cancer: Clinical Applications of Circulating Biomarkers (CTCs and ctDNA). *Micromachines (Basel)*. 2018 Feb 28; 9 (3): 100.

- [3]PÉCUCHE N, ZONTA E, DIDELOT A, et al. Base-Position Error Rate Analysis of Next-Generation Sequencing Applied to Circulating Tumor DNA in Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study[J/OL]. PLoS Medicine, 2016, 13 (12): e1002199.
- [4]RICCIUTI B, JONES G, SEVERGNINI M, et al. Early plasma circulating tumor DNA (ctDNA) changes predict response to first-line pembrolizumab-based therapy in non-small cell lung cancer(NSCLC)[J/OL]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2021, 9(3): e001504.
- [5]SONG Y, HU C, XIE Z, et al. Circulating tumor DNA clearance predicts prognosis across treatment regimen in a large real-world longitudinally monitored advanced non-small cell lung cancer cohort[J/OL]. Translational Lung Cancer Research, 2020, 9 (2): 269.
- [6]VEGA D M, NISHIMURA K K, ZARIFFA N, et al. Changes in Circulating Tumor DNA Reflect Clinical Benefit Across Multiple Studies of Patients With Non - Small-Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors[J/OL]. JCO Precision Oncology, 2022, 6: e2100372.
- [7]MICALIZZI D S, MAHESWARAN S, HABER D A. A conduit to metastasis: circulating tumor cell biology[J/OL]. Genes & Development, 2017, 31 (18): 1827.
- [8]ANDRIKOU K, ROSSI T, VERLICCHI A, et al. Circulating Tumour Cells: Detection and Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24 (22): 16085.
- [9]GUIBERT N, DELAUNAY M, LUSQUE A, et al. PD-L1 expression in circulating tumor cells of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab[J/OL]. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 2018, 120: 108-112.
- [10]ZHOU Q, LIU X, LI J, et al. Circulating tumor cells PD-L1 expression detection and correlation of therapeutic efficacy of immune checkpoint inhibition in advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. Thoracic Cancer, 2023, 14 (5): 470-478.

上接第 268 页

4.4 心理护理

肠内营养支持过程中,护理人员也要对患者的情绪变化多加关注,理解患者表现出的各种负面情绪,并给予他们充分的安慰和支持,耐心对患者进行安抚,帮助他们理解肠内营养支持的意义,提高他们对这一治疗操作的配合度^[9]。鼓励家属多关心、开导患者,为患者提供情感支持,提升患者康复的信心。

5 小结

参考文献:

- [1]苗丽侠,杜峰.早期肠内营养对高血压脑出血术后重症患者的疗效及护理干预[J].贵州医药, 2022 (7): 1172-1173.
- [2]宋颖,杨燕.研究早期肠内营养支持对临床高血压脑出血术后重症患者的临床治疗效果与护理[J].家庭保健, 2020 (12): 45.
- [3]乐鹏云,吴小燕.早期肠内营养支持在高血压脑出血术后患者中的应用效果[J].现代诊断与治疗, 2022 (13): 2051-2054.
- [4]陈婷娣.重症高血压脑出血术后肠内营养支持的护理效果分析[J].人人健康, 2020 (13): 269-269.
- [5]杜其日.分析早期肠内营养对高血压脑出血术后重症患者的效果与护理干预[J].饮食保健, 2020 (13): 166-167.
- [6]苏晶.老年高血压脑出血术后的护理与早期肠内营养支持探讨[J].中外女性健康研究, 2021 (15): 155-156.
- [7]郑华敏.研究重症高血压脑出血术后肠内营养支持的护理措施[J].中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2021 (3): 209-210.
- [8]周赛云.早期肠内营养对高血压脑出血术后重症患者及护理策略的临床效果评价[J].心血管外科杂志(电子版), 2020 (2): 49-50.
- [9]刘春花,邓月梅.老年高血压脑出血手术后护理与早期肠内营养对并发症发生率的影响[J].保健文汇, 2020 (26): 86-87.
- [10]刘艳.早期肠内营养对高血压脑出血术后重症患者术后恢复的影响[J].健康大视野, 2020 (19): 229.

△通讯作者:周建新。

高血压脑出血术后,患者通常处于一种极度虚弱和营养不良的状态,早期肠内营养支持在此时显得尤为重要。通过肠内营养,能够直接将营养物质输送进患者的肠道,增加患者的能量摄入和营养吸收,改善患者机体的营养状态,加快其病情的好转及身体功能的恢复^[10]。而早期肠内营养期间,护理干预必不可少,护理人员需要做好对患者的病情观察、管道护理、并发症预防及处理、心理护理等方面的工作,通过有效的营养方案和精细化的护理,最大程度加快患者的康复进程,减少各种各样的并发症的发生,提高患者的生活质量。