

# 非小细胞肺癌免疫治疗中关键生物标志物的研究进展及其疗效预测价值

杨振峰

石家庄市藁城人民医院，河北 石家庄 052160

**摘要：**非小细胞肺癌（NSCLC）因缺少有效的早期筛选手段，其预后较差。为改善预后效果，许多专家将研究目光放在非侵入性生物标志物上，借助其对癌症进行早期检测与筛查，同时对临床预后效果做出预测，为治疗方案的调整提供参考依据。本文结合实际，运用文献研究法对非小细胞肺癌免疫治疗中关键生物标志物的研究进展及其疗效预测价值进行探究分析，希望能为非小细胞肺癌的临床治疗带来一些理论参考。

**关键词：**非小细胞肺癌；免疫治疗；关键生物标志物

肺癌是威胁人体健康与生命安全的重大疾病。临床实践证明，非小细胞肺癌的潜伏周期长，大部分患者确诊时已处于晚期，且确诊后病情发展迅速，死亡率极高。目前，针对中晚期 NSCLC，常规化学疗法是主要的治疗手段，但其毒副作用大，效果不佳。近年来，随着医学水平的不断提高，NSCLC 的驱动基因突变已被发现，这一疾病的治疗方式也发生变化。分子靶向治疗逐渐成为驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌的主流治疗模式。

## 1 非小细胞肺癌免疫治疗中关键生物标志物的研究背景

由于缺乏有效的早期筛查方法，非小细胞肺癌（NSCLC）的预后极差。为改善预后效果，许多专家将研究目光放在非侵入性生物标志物上，借助其对癌症进行早期检测与筛查，进一步评估肿瘤患者的预后，并为其制定合理的治疗方案。

生物标志物是一种能够反映肿瘤生物学进程或治疗反应的可量化指标。生物标记物又可分为多种类型，目前在临床应用中主要有：预测性、诊断性和预后性。预测性可以使用预测生物标记来确定哪些人最有可能受益于某种疗法；诊断性生物标志物主要用于疾病的检测、诊断及与其他疾病的区分，在临床上也常被用来识别特定疾病的相关亚型；

预后性生物标志物能够对疾病的发展程度、发展速度、疾病复发的可能性、临床预后效果等作出反映。

生物标志物之所以能在临床的检测、诊疗及预后管理等方面发挥出作用，就是因为其具有较高的敏感性和特异性。在临床中，生物标志物的敏感性体现为试验组患者中真阳性病例的百分比，特异性表现为对照组患者中真阴性病例的百分比。

生物标志物以其在临床上的价值而受到高度关注，国内外有关生物标志物的研究层出不穷，且研究深度也不断增加，研究成果日益丰富，当前，就有一些新型生物标志物被尝试用于临床实践，且显示出了应用潜力。

但也通过研究发现，并非所有的生物标志物都能在非小细胞肺癌的症状检查与病情发展监测方面发挥出作用，一些生物标志物由特异性与敏感性不足，在临床上的研究意义较低。因此要想实现对非小细胞肺癌的精准筛查与有效干预，就需要寻找到适合的生物标志物。

### 1. PD-L1

#### 1.1 PD-L1 的生物学特性及其在 NSCLC 免疫治疗中的作用

研究发现，PD-L1 是一种广泛分布于各种癌症中的重要分子，能与其受体（TNF）、白介素-1（IL-1）等结合，在多种癌症中发挥着重要作用。程序性核蛋白（Neddylationnuclearprotein）高表达可促进 T 细胞活化和增殖，从而影响 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。另外，核内编程蛋白可以与其他免疫细胞表面的配体

(CD28、CD80、CD86 等) 进行特异性识别, 从而产生抗肿瘤效应。程序性核蛋白 (Programmed nuclear protein) 是当前最常用的肿瘤标志物。

## 1. 2PD-L1 表达水平与 NSCLC 患者免疫治疗疗效的相关性

在临床上, 程序性核转录因子 (程序化) 是一种新型的抗肿瘤免疫治疗手段, 但其与肺癌患者免疫治疗的相关性尚未明确。已有研究表明 PD-L1 高表达是 NSCLC 患者生存、无进展及总缓解率的重要因素<sup>[2-3]</sup>。所有病人的 PFS 平均为 20.1 个月, 中位 PFS 12.6 个月, 总生存期为 60%。研究表明, 程序性核蛋白在 NSCLC 中高表达, 与 OS、PFS 和 ORR 密切相关; 但 PFS 与 OS 之间存在明显的负相关, 说明 PD-L1 是一个较差的预后因素。

## 2. TMB

肿瘤突变负载 (TMB) 是一种在特定基因组范围内由兆碱基突变数 (mut/Mb) 表达的非同义链突变型数目, 可作为定量标记。TMB 是 PD-1/纳武利尤单抗联合伊匹单抗 (CTLA-4) 联合用药的一种有效的分子标记。纳武利尤单抗/伊匹单抗联用组 TMB (兆碱基 10 位以上) 显著高于以化疗为主的患者, 其无进展生存率显著提高。

CheckMate-026 是一项用于早期非小细胞肺癌的第三期、随机临床试验, 评价纳武利尤单抗和含铂药物联用的疗效。对于 PD-L1 表达 >5% 的 NSCLC, 其疗效及预后, CheckMate-026 临床试验显示, 高 TMB 组的 PFS 比正常组有更长的 PFS (中位数 9.7 对 5.8) 和更高的客观疗效 (46.8% 对 28.3%)。此外, TMB 和 PD-L1 的表达与肺癌病人的预后密切相关。

### 2.1 肺腺癌

肺腺癌在临床上的免疫疗法也得到发展, TIM-10、TIM-5 等在临床上得到应用, 但其作用机制尚不明确。以肿瘤微环境为切入点, 以肿瘤微环境为切入点, 探索新的肺腺癌治疗策略将有重要意义。

美国临床癌症学术会议 (ASCO) 发表了一篇关于 TMB 检测准确性的研究成果<sup>[5]</sup>。该研究包括 1621 名肺腺癌患者, 并对其接受纳武单抗, 帕博利珠单抗, 或联合帕博利珠单抗治疗后的病情发展及死亡情况做了

分级分析。

该研究发现, 在纳武单抗治疗后出现疾病进展或死亡的患者中, TMB 的表达明显高于未经免疫疗法的患者; 但是, 帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗后出现疾病进展或死亡的患者, TMB 的表达水平显著降低。本研究提示 TMB 可作为免疫治疗疗效的预测指标。这项研究纳入了 392 名接受纳武单抗治疗的肺腺癌病人, 这些病人有无出现疾病进展和死亡, 并对他们的病情发展和死亡情况进行了分级。提示 TMB 是评价肺腺癌免疫治疗疗效的一个重要指标。

### 2.2 非小细胞肺癌

当前有一些研究标准将伊立替康加化疗加吉西他滨作为 NSCLC 患者的一线免疫疗法。然而, III 期临床试验发现, 低表达 PD-L1 的病人比高表达 PD-L1 的病人疗效更差。Ib 期临床试验 Checkmate1 与阿替利珠单抗联用后, ORR 分别为 28% 和 22%, 而阿替利珠单抗与之相比, 前者的 ORR 分别为 22% (95%CI: 10%~31%), 提示 TMB 是一个潜在的预后指标。结果显示, PD-L1 在肿瘤组织中有高表达, 通过体内外实验明确 TMB 对 PD-L1 高表达有正相关的影响。然而, TMB 作为 NSCLC 免疫治疗的新靶点和新靶点, 还需要更多优质的临床实验来验证。

## 3. TILs

对于非小细胞肺癌中晚期患者, 目前多采用免疫治疗, 但其效果与机体免疫微环境密切相关。肿瘤微环境中, 免疫抑制性细胞是导致其疗效下降的关键因素。为提高预后效果, 国内外开展了多项关于 T 淋巴细胞、巨噬细胞及 NK 细胞等免疫抑制物质与免疫治疗效果关系的研究。

T 淋巴细胞亚群 (T lymphocyte cells, TILs) 是由具有抗肿瘤效应功能的共刺激分子分泌、活化、增殖和分化而来, 有三种类型, 分别是 T 淋巴细胞亚群 (THs)、调节性 T 细胞亚群 (Regulatory T 细胞) 及替代性 T 细胞亚群 (Replacement T 细胞)。Th cells 在肿瘤微环境中起到重要作用, 通过促进肿瘤抗原提呈, 从而促进机体对肿瘤发生发展的免疫应答; 而调节性 T 淋巴细胞亚群主要由未成熟 Th17、Treg 及调节性 B 淋巴细胞亚群构成; 替代性 T 淋巴细胞亚群主要由成熟 Treg 细胞和 Th1/Th2 免疫优势分化而来, 通过抑制肿瘤抗原的活化及自身免疫应答, 促进肿瘤微环境中炎

性因子释放，从而抑制肿瘤进展。近期研究显示，TILs 中的 NK 细胞对肿瘤微环境具有重要作用，可能通过直接杀伤肿瘤而抑制抗肿瘤免疫应答。

在非小细胞肺癌中，TILs 主要由具有抗肿瘤效应功能的共刺激分子分泌而来。现有的 TILs 研究多为单一或通路突变，小分子抑制剂，药物等。TILs 是 NSCLC 发生发展的关键分子，但其治疗效果与预后无关。已有研究表明，TILs 中 CD80/CD86, EGFR 等基因变异与肺癌治疗效果密切相关。但是，TILs 的表达与病人的预后并无相关性。目前尚缺乏针对 TILs 特点的更多研究，以确定 TILs 对预后的影响。

#### 4. INF- $\gamma$

干扰素- $\gamma$  是一种新的抗癌药，有良好的抗癌效果。干扰素- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 在多种肿瘤组织，特别是在肿瘤组织中高表达。其中，ILCs 是机体抗肿瘤免疫应答的关键分子，能够特异地识别并杀死肿瘤细胞。ILCs 高表达 IFN-gamma，是抗肿瘤免疫治疗的关键。

当前存在的问题是，干扰素 $\gamma$  的表达受到许多方面的影响，这就造成了干扰素 $\gamma$  的个体化的特征，从而影响了药效的发挥。纳武利尤单抗 (nivolumab) 和帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 等干扰素- $\gamma$  抑制剂正被广泛地用于临床，通过降低干扰素 $\gamma$  的表达，该抑制剂可促进 T 淋巴细胞产生更强的抗肿瘤作用。

文献报道干扰素 $\gamma$  的高表达与患者的密切的联系<sup>[6]</sup>。也就是说，干扰素 $\gamma$  的表达水平越高，病人的存活时间就越短。这为干扰素 $\gamma$  作为抗肿瘤新药提供了新思路。此外，干扰素 $\gamma$  还能激活 IL-8、TNF- $\alpha$  等多种细胞因子，对机体免疫反应起到调节作用。通过阻断机体免疫应答，可以减弱干扰素 $\gamma$  的抗癌作用，上述信号途径均可达到。目前有研究发现，干扰素 $\gamma$  可以作为判断 NSCLC 患者免疫治疗效果的指标之一，并提示可能是预测治疗受益的因素。这给临床医师提供了重要的参考资料，有助于更精准的制定。

### 5. 其他生物标志物及其疗效预测价值

#### 5.1 预后性生物标志物

预后性生物标志物通常用 DFS、PFS、OS 等表示，表明患者临床结局的可能性，明确肺癌预后标志物对于确定不同治疗方案获益的病人亚群具有十分重要的意义。通过大规模的研究或者安慰剂对照实验来确定

预后标记是最有效的，这是因为这些群体中病人的特点更清楚、更一致。另外，本研究也可以利用成本效益高的方法，利用临床研究中的 Meta 分析，来发现具有预后的生物学标记，以增加统计学的数目，使分析结果更具代表性与说明性。

#### 5.2 新型预后性生物标志物

对在文献中有过报道的新型预后性生物标志物进行总结分析，可以看到。尽管目前对其预后的生物学标记物还存有争议，但是随着越来越多的被证实，我们认为其具有很好的应用前景。其能调控内皮细胞的通透性，并促进内皮细胞的增殖，在血管新生中起重要作用。VEGF 在肿瘤复发转移中起着重要作用。研究显示，在肺癌中高表达的 VEGF 与病人的不良预后相关。

LDH (乳酸脱氢酶) 作为一种重要的预后标记物已被公认为非小细胞肺癌 (NSCLC) 等多种肿瘤的预后标志。LDH 是机体炎性反应及肿瘤负担的重要指标，可通过诱导乳酸生成，调控肿瘤微环境，发挥免疫抑制作用。在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的预后模型中，我们将 LDH 及其它炎性指标引入到预后模型中，以便对接受化疗或 ICIs 的病人进行危险分层。Mezquita 等报告指出，在使用 ICIs 而不进行化学治疗的病人中，LDH 水平增高的病人预后较差。

TP53 是一种抑癌蛋白，具有多种功能。p53 突变后，p53 不再是抑癌基因，导致肿瘤细胞异常增生，进而导致癌症的发生。p53 基因的突变在 NSCLC 中的发生率明显高于腺癌 (77% 和 47%)。研究表明 p53 基因的突变与病人的预后和耐药有密切的关系。

SFTPA1 (SFTPA1) 是一类 C 凝集素亚家族成员，对维持肺内环境的稳定和天然免疫具有重要的调控功能。SFTPA1 突变可导致多种急慢性肺部疾病，包括肺癌。已有研究表明 SFTPA1 在肺腺癌中高表达，并与患者的预后密切相关。

ctDNA 测序技术可以用于残余肿瘤的分子诊断，有助于早期诊断和预后。刘伦旭教授课题组开展的 LUNGCA-1 临床研究，首次发现，ctDNA 可以有效地预测非小细胞肺癌的术后复发，有望成为非小细胞肺癌 (NSCLC) 手术早期诊断的一项重要指标。

### 6. 结语

肺癌又分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌。非小细胞肺癌 (NSCLC) 进展缓慢，易发生转移，且受医疗技

术、病患体检意识等因素制约，早期诊断困难，大部分病人在确诊时已是中、晚期，缺乏有效的治疗方法，病人的存活率很低。然而，若能及早诊断出肺癌，给予适当的介入治疗，则可延长患者寿命。另外，非小细胞肺癌的治疗比较复杂，治疗效果受到多项因素影响。目前，诊断性生物标志物在临床常规中已经很好地建立起来，同时利用预测性生物标志物治疗 NSCLC

的研究也取得了重大进展，且有大量的研究正在识别新型预测性生物标志物。根据现有的研究结果与临床实践来看，在临床上预测性生物标志物的数量及其相关的治疗选择将会增加，但这些生物标志物的发展将如何影响常规临床实践仍有待观察，希望其能在临床工作中展现出更大的价值与潜力。

### 参考文献

- [1] 郑健宏, 田琳, 赵沛妍, 李慧, 程颖. 非小细胞肺癌免疫治疗疗效相关生物标志物研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(02): 127-133.
- [2] 王晓妍, 郭莉莉. 影像组学和人工智能在预测非小细胞肺癌免疫及靶向治疗生物标志物表达状态上的研究进展[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2024, 22(01): 116-121.
- [3] 张萌萌, 邵松, 曹冰, 潘蕾. ABCA3 作为非小细胞肺癌的预后生物标志物及其与免疫细胞浸润的相关性[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(01): 45-54.
- [4] 梁嘉欣, 张桂芳, 慕竹青, 黄普超, 马晓艳, 李彬. 外周血液学指标与晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗疗效的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(04): 652-658.
- [5] 田雪琪, 宋佳俊, 顾怿丰, 吴冠锦, 焦丽静, 许玲. 基于血液生物标志物的外周免疫评分及在非小细胞肺癌应用中的研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(01): 192-198.
- [6] 田雪琪, 焦丽静, 毕凌, 许玲. 基于外周血生物标志物的非小细胞肺癌预后预测模型的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(12): 1407-1412.
- [7] 康华利, 张继航. 非小细胞肺癌生物标志物血小板及来源外泌体研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(05): 731-733.
- [8] 戴隆妹, 杨力宝. 血浆长链非编码RNA LOC146880 作为预测晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗疗效的生物标志物研究[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(26): 44-46+97.