



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.015

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.015

· 论著 ·

外周血循环肿瘤细胞在程序性细胞死亡受体-1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中的预测价值

宋娟丽 刘雪 卢建功 冀青青 张小龙 刘峥

[摘要] **目的** 探究外周血循环肿瘤细胞(CTCs)在程序性细胞死亡受体-1(PD-1)抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中的预测价值。**方法** 回顾性纳入接受 PD-1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者 70 例。所有患者均接受卡瑞利珠单抗或特瑞普利单抗治疗,根据治疗 6 周后的疗效将 70 例患者分为有效组(40 例)和无效组(30 例)。收集所有患者一般资料、临床资料及 CTCs 阳性情况并进行组内比较。采用 spearman 相关分析评估各指标与接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者疗效的相关性。采用多因素 logistic 回归分析探讨接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 CTCs 阳性对接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的预测价值。**结果** 70 例患者中治疗有效 40 例,总有效率为 57.14%。无效组肿瘤直径及肿瘤分期Ⅳ期患者比例均大于有效组($P < 0.05$)。治疗前无效组 CTCs 阳性率均高于同期有效组($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果表明,肿瘤直径、肿瘤分期及治疗前外周血 CTCs 阳性与接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效均呈正相关($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果表明,NSCLC 患者接受 PD-1 抑制剂治疗前外周血 CTCs 阳性率高是治疗无效的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果表明,外周血 CTCs 阳性对接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的预测效能较高。**结论** 外周血 CTCs 阳性率较高的 NSCLC 患者接受 PD-1 抑制剂治疗后无效的风险更高,开展 CTCs 检查对此类患者临床转归的预测具有一定临床应用价值。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 程序性细胞死亡受体-1 抑制剂; 外周血循环肿瘤细胞; 预测价值

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

非小细胞肺癌(NSCLC)在肺癌中占比超过 80%,患者大多确诊时已处于晚期,可选择的治疗方法较为局限,但免疫治疗药物的发明为 NSCLC 患者带来了新的选择^[1]。肿瘤微环境会诱导 T 细胞过表达程序性死亡受体 1(PD-1)并抑制其激活与增殖^[2]。因此,由于 PD-1 抑制剂可解除肿瘤微环境导致的 T 细胞免疫功能损伤,逐渐成为治疗晚期 NSCLC 的一线药物^[3]。目前,衡量中晚期肺癌患者临床疗效仍以影像学结果、肿瘤标志物水平及实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)为主,但上述评估方法存在一定的滞后性^[4]。因此,寻找新的具有评估 NSCLC 患者预后价值的指标仍是

临床亟待解决的重要问题。循环肿瘤细胞(CTCs)是由实体肿瘤或转移灶释放入血的肿瘤细胞,被认为与多种肿瘤分期、转移密切相关^[5]。作为液体活检标本,CTCs 已成为一种重要的研究手段。本研究探究了外周血 CTCs 在 PD-1 抑制剂治疗晚期 NSCLC 中的预测价值,为更精准评估患者预后提供新思路。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2024 年 2 月~2025 年 2 月在河北省邯郸市中心医院肿瘤三科接受 PD-1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者 70 例,其中男 40 例(57.14%)、女 30 例(42.86%),年龄 51~78 岁,平均年龄(67.8 ± 6.7)岁,平均 BMI(23.29 ± 1.52) kg/m²,平均肿瘤直径(3.64 ± 0.83) cm;肿瘤分期Ⅲ期 38 例(54.29%),Ⅳ期 32 例(45.71%);吸烟史 51 例(72.86%),糖尿病病史 27 例(38.57%),高血压病病史 43 例(61.43%);

基金项目:河北省重点科技研究计划项目(20231977)

作者单位:056000 河北省邯郸市中心医院肿瘤三科(宋娟丽、刘雪、冀青青、张小龙、刘峥);沧州市人民医院输血科(卢建功)

通讯作者:刘雪, E-mail: dum184@sina.com

治疗方案为免疫单药治疗 27 例(38.57%),免疫治疗联合化疗 43 例(61.43%)。纳入标准:(1)符合我国 NSCLC 的诊断标准且均经病理学检查确诊为 III、IV 期^[6];(2)既往未接受 NSCLC 相关治疗;(3)预期生存期 3 个月以上。排除标准:(1)合并自身免疫性疾病或凝血功能障碍;(2)合并其他原发性良、恶性肿瘤;(3)表皮生长因子受体突变。本研究已通过河北省邯郸市中心医院伦理委员会审批。

2. 方法:所有患者均接受每 3 周 1 次卡瑞利珠单抗或特瑞普利单抗 200 mg 静脉注射治疗,同时联合实施标准方案化疗,所有患者均连续治疗 6 周后依据《实体瘤疗效评价标准》^[7]评价疗效:原发病灶彻底消失,无新病灶出现持续 4 周以上为完全缓解(CR);原发病灶直径和减少 30% 以上为部分缓解(PR);病灶两径乘积改变 < 25%,无新病灶为疾病稳定(SD);病灶两径乘积增大 25% 以上或出现新病灶为疾病进展。根据治疗 6 周后的疗效将 70 例患者分为有效组(CR、PR,40 例)和无效组(SD、疾病进展,30 例)。收集所有患者一般资料和临床资料,包括年龄、性别、BMI、吸烟史、糖尿病病史、高血压病病史、治疗方案、肿瘤直径、肿瘤分期。分别于治疗前及治疗 6 周后采集患者外周血,进行上皮细胞黏附分子(EpCAM)、细胞角蛋白(CK)、CD45 抗体及 DAPI 染色,利用多通道荧光显微镜鉴定并计数。其中 EpCAM(+)/CK(+)/DAPI(+)/CD45(-)为 CTCs 细胞。当镜下 CTCs 计数 > 2 个则判定为阳性。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *spearman* 相关分析评估各指标与接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者疗效的相关性。采用多因素 *logistic* 回归分析探讨接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 CTCs 阳性对接受

PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 患者治疗情况:70 例患者中治疗有效 40 例,总有效率为 57.14%,其中 CR 7 例、PR 33 例;治疗无效 30 例,其中 SD 16 例、疾病进展 14 例。

2. 两组患者一般资料与临床资料比较:无效组肿瘤直径及肿瘤分期 IV 期患者比例均大于有效组($P < 0.05$)。其余指标两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3. 两组患者治疗前后外周血 CTCs 阳性率比较:治疗前无效组 CTCs 阳性率高于同期有效组[76.67% (23/30)比 42.50% (17/40), $P < 0.05$];治疗后无效组 CTCs 阳性率与同期有效组比较差异无统计学意义[46.67% (14/30)比 25.0% (10/40), $P > 0.05$]。

4. 各指标与接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者疗效的相关性分析:*Spearman* 相关分析结果表明,肿瘤直径($r_s = 0.304, P = 0.011$)、肿瘤分期($r_s = 0.248, P = 0.038$)及治疗前外周血 CTCs 阳性($r_s = 0.342, P = 0.004$)与接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效均呈正相关。

5. 接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的危险因素分析:多因素 *logistic* 回归分析结果表明,NSCLC 患者接受 PD-1 抑制剂治疗前外周血 CTCs 阳性率高是治疗无效的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的多因素 *logistic* 回归分析结果

指标	β 值	S. E.	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI 下限	95% CI 上限
肿瘤直径	0.639	0.315	4.134	0.051	1.896	0.923	3.511
肿瘤分期	-0.279	0.849	0.108	0.742	0.757	0.143	3.992
治疗前 CTCs 阳性	1.801	0.890	4.096	0.043	6.056	1.059	34.651

表 1 两组患者一般资料与临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别		BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)		
			男	女				
无效组	30	68.2 ± 6.7	16(53.33)	14(46.67)	23.23 ± 1.50	3.91 ± 0.61		
有效组	40	67.2 ± 6.7	24(60.00)	16(40.00)	23.34 ± 1.58	3.47 ± 1.04		
$\nu\chi^2$ 值		0.596	0.311		0.293	2.048		
P 值		0.553	0.577		0.771	0.044		
组别	例数	肿瘤分期		吸烟史	糖尿病病史	高血压病病史	治疗方案	
		III 期	IV 期				免疫单药治疗	免疫治疗联合化疗
无效组	30	12(40.00)	18(60.00)	21(70.00)	13(43.33)	18(60.00)	13(43.33)	17(56.67)
有效组	40	26(65.00)	14(35.00) ^a	30(75.00)	14(35.00)	25(62.50)	14(35.00)	26(65.00)
$\nu\chi^2$ 值		4.317		0.217	0.502	0.045	0.502	
P 值		0.038		0.642	0.478	0.832	0.478	

注:与无效组比较,^a $P < 0.05$

6. 外周血 CTCs 阳性对接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的预测价值:ROC 曲线分析结果表明,外周血 CTCs 阳性对接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者治疗无效的曲线下面积(AUC)为 0.671 (95% CI 0.543 ~ 0.799, $P = 0.015$),当最佳截断值为 CTCs 阳性时,敏感度为 76.24%,特异度为 79.85%。

讨 论

肺癌的病死率在所有恶性肿瘤中居首位,其中 NSCLC 是最常见类型,约占肺癌的 85%^[8]。NSCLC 早期无特异性症状,导致很多患者在确诊时已到达晚期,即使进行传统治疗,包括化学治疗、放疗、手术和组织学变异性治疗等,患者的 5 年生存率仅不到 15%^[9]。NSCLC 的治疗效果与分型有关,其中 NSCLC 进展较慢,因此预后往往优于小细胞肺癌。虽然 NSCLC 患者可选择保守治疗、放疗、手术治疗等多种手段,但仍存在患者经过积极治疗后肿瘤仍持续进展情况。免疫治疗药物的研发为晚期 NSCLC 患者提供了更多治疗机会与选择^[10]。其中 PD-1 抑制剂由于可通过促进 T 细胞功能恢复杀伤肿瘤细胞,被国际多项指南推荐作为晚期 NSCLC 患者的一线药物。但卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗等 PD-1 抑制剂在我国批准上市时间较晚,在临床上缺乏有效性和安全性的数据。因此,对于预测 PD-1 治疗效果非常重要。

目前,对于中晚期肺癌治疗效果的评价通常采用实体瘤疗效评价标准,虽然具有简便、直观、操作性强的优点,但其存在敏感性较低、判定效果滞后性等缺点^[11]。CTCs 是外周血中来源于实体瘤或转移灶的肿瘤细胞,它们的大多数存活时间很短,只有少数细胞具有高度转移潜能^[12]。CTCs 容易避开机体的免疫监视,且具有形成微小癌栓或转移灶的能力,因此也被认为是肿瘤转移的重要标志物^[13]。国内外多项研究结果均表明,在肝癌、结肠癌、肺癌等肿瘤复发和转移过程中,CTCs 表现出干细胞特性及上皮-间质转化能力,在判断恶性肿瘤临床分期、转移风险及评估患者预后中具有潜在应用价值^[14-15]。在本研究中,我们发现 PD-1 抑制剂治疗无效组 NSCLC 患者治疗前 CTCs 阳性率显著高于同期治疗有效组,进一步通过 spearman 相关分析、多因素 logistic 回归分析确认了 NSCLC 患者治疗前外周血 CTCs 阳性率与接受 PD-1 抑制剂治疗无效呈正相关,且 CTCs 是其治疗无效的危险因素,具有较高预测效能。本研究结果与既往研究中认为 CTCs 计数可作为 NSCLC 患者预后评估的潜在分子标志物的结论具有一致性^[16-17]。既往对进展期 NSCLC 患者化疗前后 CTCs 水平的检测也表明,基线 CTCs 及

CTCs 变化均与患者生存期显著相关,提示 CTCs 可用于反映 NSCLC 患者的临床疗效^[18]。本研究则更侧重于论证接受 PD-1 治疗的 NSCLC 患者中 CTCs 阳性情况对临床结局的预测价值。

本研究中选取的样本量总体偏少,这与卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗等 PD-1 抑制剂在我国应用时间较短、受众群体较少具有一定相关性,后期我们将持续纳入符合要求的患者并进行补充研究。其次,虽然我们发现了 CTCs 阳性情况对 NSCLC 患者具有一定预测价值,但是否 CTCs 与 PD-1 抑制剂的抗肿瘤作用存在相关性、具体机制等仍有待进一步进行深入研究。综上所述,外周血 CTCs 阳性率较高的 NSCLC 患者接受 PD-1 抑制剂治疗后无效的风险更高,开展 CTCs 检查对此类患者临床转归的预测具有一定临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Durendez-Saez E, Torres-Martinez S, Calabuig-Farinas S, et al. Exosomal microRNAs in non-small cell lung cancer [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(6):3128-3139.
- [2] Zeng J, Rengan R. Radiation Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Semin Radiat Oncol, 2021, 31(2):95-96.
- [3] Alzofon N, Jimeno A. Capmatinib for non-small cell lung cancer [J]. Drugs Today (Barc), 2021, 57(1):17-25.
- [4] 陆婧玉, 胡兴胜.《间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024 版)》解读 [J]. 临床内科杂志, 2024, 41(6):430-432.
- [5] 刘小伟, 宋金恩, 刘馨雨, 等. 阻断循环肿瘤细胞免疫检查点 HLA-E/CD94-NKG2A 抑制肿瘤转移 [J]. 科学通报, 2023, 68(15):1864-1866.
- [6] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1):1-15.
- [7] 王正, 王娟, 郭春惠, 等. 应用 RECIST 1.1 评价标准评估晚期非小细胞肺癌化疗疗效 [J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(7):2.
- [8] Saw S, Ong BH, Chua K, et al. Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(11):e501-e516.
- [9] 孙大强, 陈平雁, 刘旭旭, 等. 11958 例 I ~ III A 期非小细胞肺癌手术患者不同随访方式 5 年生存率比较的多中心真实世界研究 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(6):615-622.
- [10] 冯九星, 陈淑靖, 郑添琪, 等. 一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响 [J]. 中国临床医学, 2021, 28(3):342-347.
- [11] 白悦, 朱公建, 郎丽丽, 等. 克罗斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物突变型对非小细胞肺癌细胞程序性细胞死亡配体 1 和 2 的表达影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(8):1427-1430.
- [12] 夏振兴, 牟伟伟, 刘永军, 等. 靶向循环肿瘤细胞治疗策略在抗肿瘤转移中的应用 [J]. 生命的化学, 2023, 43(1):1-7.
- [13] Lee JS, Choi HJ, Kim BK, et al. The Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Yield a More Accurate Prognoses Than the RECIST 1.1 in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization [J]. Gut Liver, 2020, 14(6):765-774.
- [14] 黄东华, 黎北林, 黄伟义, 等. 外周血循环肿瘤细胞和 EB 病毒-DNA 对鼻咽癌患者根治性放疗后复发转移的评估价值 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2023, 30(5):282-286.
- [15] 王金燕, 吕伯乐, 王文光, 等. 循环肿瘤细胞 SE-iFISH 检测结果与乳腺癌患者临床特征及预后的相关性 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(6):1032-1035.
- [16] 吴蕙, 沈敏娜, 孙云帆, 等. 四种肿瘤干细胞标志物在肝癌组织及外周血循环肿瘤细胞中的表达差异及其预后价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(11):1043-1050.
- [17] 唐慧妍, 李国誉, 黄金社. 循环肿瘤细胞检测在中晚期非小细胞肺癌患者联合治疗中的疗效评估价值 [J]. 黑龙江医药, 2022, 35(6):1391-1393.
- [18] 唐志军, 严俊. 非小细胞肺癌患者外周血肿瘤细胞检测及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6):890-892.

(收稿日期:2024-05-06)

(本文编辑:余晓曼)