

目的: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、程序坏死因子(programmed death 1, PD-1)和程序坏死因子配体(programmed death ligand 1, PD-L1)属于 immune checkpoints 蛋白家族,是目前肿瘤免疫靶向治疗中最受关注的分子靶标。文献已报道 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 高表达于肿瘤浸润淋巴细胞或肿瘤中,但目前没有任何报道其在小细胞肺癌液态标本(如血液)中的分布及临床意义。尽管国际上已经开展针对 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 的 III 期临床试验,但是治疗均缺乏针对性。本研究是探索 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 在外周血 T 淋巴细胞中的分布情况、探索其免疫作用机制和评估其作为生物标志物的临床价值。**方法:** 收集 60 例小细胞肺癌患者及 60 例健康人外周血,应用流式细胞仪检测 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 在外周血 T 细胞中的分布、表达水平以及治疗前和治疗后变化,采用统计学软件分析其与临床病理特征的相关性。**结果:** 对比小细胞肺癌患者和健康人,外周血中单标记 CTLA-4 阳性细胞分别是(0.729±0.15)% vs (0.894±0.08)%, PD-1 阳性细胞分别是(7.79±3.71)% vs (9.55±3.30)%,两组之间差异无统计学意义($P=0.461$ 和 $P=0.078$)。双抗体标记结果显示,在总 T 细胞中(CD3+细胞),CTLA-4+细胞分别为(4.328±1.95)% vs (3.494±1.18)%, PD-1 分别为(29.49±8.11)% vs (29.31±8.35),两组之间也无明显差异($P=0.087$ 和 $P=0.479$);在辅助性 T 细胞(CD4+)中,CTLA-4+细胞分别为(5.636±2.11)% vs (5.674±1.57)%, $P=0.864$; PD-1+细胞为(22.68±6.96)% vs (19.54±8.45)%, $P=0.37$ 。然而,在具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞(CD4+CD25+)中,小细胞肺癌患者外周血中 CTLA-4+细胞水平明显高于健康人,分别是(9.48±7.46)% vs (1.91±1.27)%,差异具有统计学意义($P<0.0001$),提示小细胞肺癌免疫系统中的调节性 T 细胞(CD4+CD25+)可能通过高表达 CTLA-4 进一步发挥免疫抑制功能,从而帮助肿瘤实现免疫逃逸;PD-1 在效应性 T 细胞(CD8+)中表达水平明显升高,与健康人相比分别为(22.56±4.21)% vs (11.21±8.44)%,差异具有统计学意义($P<0.0001$),提示 PD-1 信号通路主要抑制效应性 T 细胞而不是辅助性 T 细胞。CD4+CD25+CTLA-4+细胞或 CD8+PD-1+细胞水平与患者的年龄、性别、吸烟状况、临床分期以及肿瘤是否转移等因素无关($P>0.05$)。治疗后疾病稳定(SD)的患者 CTLA-4 的水平比治疗前升高,差异具有统计学意义(6.924% vs 10.932%, $P=0.036$);治疗后疾病部分缓解(PR)的患者 CD8+PD-1+水平下降,与治疗前相比,差异具有统计学意义(11.14% vs 7.13%, $P=0.04$)。小细胞肺癌外周血中 PD-L1 阳性细胞表达极低(0.05±0.034),与健康人相比无统计学差异($P>0.05$)。采用流式检测技术和免疫组化方法均证实小细胞肺癌 H446 细胞高表达 PD-L1。**结论:** 本研究首次证实小细胞肺癌外周血中 CTLA-4 高表达于调节性 T 细胞中,而 PD-1 高表达于效应性 T 细胞,该结果为揭示小细胞肺癌 immune checkpoints 免疫逃逸机制提供了理论依据。此外,治疗后 SD 患者 CD4+CD25+CTLA-4+细胞水平升高,而 PR 患者 CD8+PD-1+水平下降,提示 immune checkpoints 与机体的治疗疗效相关,可能是一种新的无创性且可实时监测的生物标志物。由于多数患者还未到达总生存评估时间,因此有关 CD4+CD25+CTLA-4+与患者预后相关性的分析及血液和肿瘤组织中 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 表达相关性的研究正在进行中。

BI029

白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期复治性

非小细胞肺癌的疗效和生存相关因素分析

段建春 郝月琴 安彤同 赵军 吴梅娜 王志杰
白桦 卓明磊 王书航 王玉艳 付帅 王洁
北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科

目的: 分析白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期复治性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效、无进展生存期、中位生存期及不良反应,分析与疗效、生存可能相关的因素,探索性研究 EGFR 突变、SPARC 蛋白(Secreted Protein Acidic Rich, SPARC)表达与白蛋白结合型紫杉醇化疗疗效的相关性。**方法:** 本研究纳入 72 例于 2011 年 5 月 1 日~2014 年 3 月 31 日在北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内 1 接受二线以上白蛋白结合型紫杉醇化疗的 IIIB/IV 期的非小细胞肺癌(Non-small-cell lung cancer, NSCLC)。所有患者均有完整的随访数据。治疗方案: 白蛋白结合型紫杉醇单药化疗 $125\text{mg}/\text{m}^2 \text{ d}_{1,8}$, 每 3 周重复。分别利用变性高效液相色谱法(DHPLC)和免疫组织化学法(IHC)进行 EGFR 突变和 SPARC 蛋白表达状态检测。运用 SPSS19.0 软件分析临床和分子预测、预后因素。**结果:** 72 例患者中, 3 例因不良反应重, 不能耐受继续化疗, 无法评价疗效, 但可进行安全性评价。全组中位治疗线数为 4 线(范围: 2~7 线)。中位随访时间 11.2 月。69 例可评价疗效患者中, 客观有效率为 13.0%(9/69), 疾病控制率为 71.0%(49/69), 中位 PFS 为 3.9 个月(95%CI: 3.0~4.8 月), 中位 OS 为 11.0 个月(95%CI: 6.8~15.2 月)。单因素和 Cox 回归分析均显示疗效是预测白蛋白结合型紫杉醇治疗患者无进展生存期和总生存期的独立因素。常见不良反应(N=72)包括: 白细胞减少, 36.1%(26/72); 中性粒细胞减少, 29.2%(21/72); 末梢神经毒性, 23.6%(17/72); 恶心/呕吐, 11.1%(8/72); 心律失常发生率仅 1.4%(1/72); G3/4 级不良反应发生率低, 主要包括白细胞减少, 6.9%(5/72); 中性粒细胞减少, 9.7%(7/72); 末梢神经毒性, 2.8%(2/72)。其中 3 例患者由于不良反应严重终止化疗(包括化疗性肺损伤 1 例, 严重乏力 1 例, 严重食欲减退 1 例)。在 69 例患者中, 49 例患者既往曾经过紫杉醇类药物治疗(紫杉醇或多西他赛)。Pearson 相关分析显示, 白蛋白结合型紫杉醇的疗效与既往是否应用紫杉类药物无关(疾病控制率: 曾应用 vs 未曾用为 71.4% vs 75%, $P=0.641$)。进一步分析既往应用紫杉类药物患者的疗效与白蛋白结合型紫杉醇疗效的关系, 发现相较既往紫杉醇类药物治疗失败的患者, 既往有效者接受白蛋白结合型紫杉醇治疗的疾病控制率显著增高(疾病控制率: 疾病控制 vs 疾病进展为 80.6% vs 50%, $P=0.025$)。65 例患者进行血浆/组织 EGFR 突变检测, 45(69.2%)例为野生型, PFS 为 3.3 个月(95%CI 1.8~4.8 月), OS 为 11.5 个月(95%CI 4.2~18.8 月); 20 例(30.8%)为突变型, PFS 为 5.1 个月(95%CI 3.4~6.8 月), OS 为 11.0 个月(95%CI 5.4~16.6 月), p 均未达到统计学差异(分别为 0.229 和 0.581)。36 例患者进行 SPARC 蛋白表达检测, 其阳性率为 55.6%(20/36)。SPARC 蛋白表达与患者的疗效和生存未显示相关性($P>0.05$)。**结论:** 白蛋白结合型紫杉醇单药治疗复治性(包括多线治疗后)晚期非小细胞肺癌疗效确切, 耐受性好。对于既往接受过紫杉醇类药物治疗且达疾病控制的患者似乎更能从后续的白蛋白结合型紫杉醇治疗中获益。EGFR 突变、SPARC 蛋白表达与白蛋白结合型紫杉醇的疗效均无关。

BI030 CgA、CD56、Syn 及相关表型对小细胞肺癌预后的影响

段雅男¹ 刘基巍² 谭小新² 赵翌²

¹266000 青岛市市立医院肿瘤科

²116000 大连医科大学附属第一医院肿瘤科

目的: 研究传统神经内分泌(NE)标记物 CgA、CD56、Syn 在小细胞肺癌中的表达情况, 进而探讨 SCLC 中该三种 NE 标记物的不同表型对其无进展生存期的影响, 为 SCLC 的预后判断和治疗提供理论基础。**方法:** 收集 2008 年 1 月-2013 年 1 月大连医科大学附属第一医院收治的临床资料完整的小细胞肺癌患者 40 例(排除临床分期 T1-2N0M0 已手术者), 其中男性 29 例, 女性 11 例, 年龄 38-79 岁,