

新辅助免疫疗法能有效改善可切除的非小细胞肺癌患者肺功能

甘景帆¹ 蒋慧¹ 董洪波¹ 戴锦程²

深圳市光明区人民医院¹ 呼吸与危重症医学科;² 儿内科, 广东深圳 518106

摘要 目的:研究新辅助免疫疗法对可切除的非小细胞肺癌(NSCLC)患者肺功能的疗效。方法:收集 85 例可切除的 NSCLC 患者,以随机双盲对照法将其分为新辅助免疫疗法组(42 例)及对照组(43 例)。对照组术前实施新辅助化疗,新辅助免疫疗法组术前实施新辅助免疫疗法联合化疗。比较 2 组临床疗效和手术前后肺功能指标变化、血清扑克蒙蛋白(Pokemon)、前梯度蛋白 2(AGR2)水平,并比较 2 组手术前后细胞免疫功能。结果:新辅助免疫疗法组客观有效率(ORR)高于对照组($P < 0.05$)。术后 1 个月新辅助免疫疗法组 1 秒用力呼气量(FEV_1)、1 秒用力呼气量和用力肺活量比值(FEV_1/FVC)、最大呼气流量(PEF)、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 以及 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组,血清 Pokemon、AGR2 水平低于对照组(P 均 < 0.05)。结论:新辅助免疫疗法能有效改善可切除的 NSCLC 患者肺功能,减轻手术对患者细胞免疫功能的影响。

关键词 非小细胞肺癌;新辅助免疫疗法;肺功能;免疫功能

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz.20240514

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最为常见的呼吸系统恶性肿瘤之一,发病率及死亡率在全球范围内位居所有恶性肿瘤首位,已成为严重威胁人类生命健康的重大疾病之一^[1]。目前,NSCLC 的治疗步入精准化、个体化的时代,可切除的 NSCLC 患者围术期治疗以新辅助化疗为主,该治疗方式均可有效缩小原发肿瘤,消除转移灶,提高手术完全切除率^[2]。然而,新辅助化疗在杀伤肿瘤细胞的同时会对患者体内的正常细胞造成损害,继而不利于患者的预后转归^[3]。新辅助免疫治疗主要是在术前根据肿瘤发展的具体情况实施综合性治疗,从而缩小病灶,降低临床分期,为后续的手术治疗提供有利基础^[4]。本文观察新辅助免疫疗法对可切除的 NSCLC 患者肺功能的疗效,以期临床提供科学有效的治疗方案。

资料与方法

1. 研究对象及分组:选择深圳市光明区人民医院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 85 例可切除的 NSCLC 患者,以随机双盲对照法将其分为新辅助免疫疗法组(42 例)及对照组(43 例)。新辅助免疫疗法组男 24 例,女 18 例;年龄 34 ~ 77 岁,平均 (62.73 ± 8.11) 岁;肿瘤直径 1.5 ~ 5.3 cm,平均 (3.44 ± 1.22) cm;肿瘤类型:周围型 33 例,中央型

9 例;病理类型:腺癌 37 例,鳞癌 5 例;体重指数 $19 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.51 \pm 1.39) \text{ kg/m}^2$ 。对照组男 25 例,女 18 例;年龄 33 ~ 79 岁,平均 (62.88 ± 8.15) 岁;肿瘤直径 1.5 ~ 5.6 cm,平均 (3.46 ± 1.23) cm;肿瘤类型:周围型 35 例,中央型 8 例;病理类型:腺癌 38 例,鳞癌 5 例;体重指数 $19 \sim 32 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.56 \pm 1.41) \text{ kg/m}^2$ 。2 组上述资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),可比性较高。纳入标准^[5]:①所有入组患者均经术后病理检查确诊为 NSCLC,且临床分期为 I b 期 ~ III b 期,早期 62 例,中期 23 例;②术前均经 2 名胸外科高级别医师评估且确认病变可切除;③卡氏体能状态评分(Karnofsky performance status, KPS) ≥ 80 分,且均能耐受新辅助免疫治疗;④年龄 > 18 岁。排除标准:①病灶发生远处转移者;②存在手术或/和新辅助免疫治疗禁忌证者;③既往有恶性肿瘤病史者;④合并自身免疫性疾病或长期接受免疫抑制剂药物治疗者。本研究经医院伦理委员会审批(GM-LL-2019-086),所有患者或家属签署知情同意书。

2. 治疗方案:对照组术前实施新辅助化疗,即在实施局部手术或放疗前予以全身化疗,目的是缩小肿块、尽早杀灭看不见的转移细胞,以利于后续的手术、放疗等治疗。具体方案:顺铂 20 mg/m^2 ,第 1 天静脉滴注,长春瑞滨(齐鲁制药有限公司,国药

准字 H20041927)25 mg/m²,第 1 天和第 8 天静脉滴注。免疫疗法组术前实施新辅助免疫疗法联合化疗,其中新辅助化疗方案与对照组一致,同时化疗第 1 天予以帕博丽珠单抗(默沙东,进口药品注册证号: S20180019,规格:100 mg/4 mL)200 mg/次,加入 5% 的葡萄糖注射液 100 mL 充分混匀后静脉滴注,每次用药时间以不低于 30min 为宜。2 组治疗均以 21d 为 1 个周期,连续治疗 2 个周期后开展手术治疗。

3. 标本采集:术前及术后 1 个月抽取所有受试者晨起空腹静脉血 3 mL,离心处理(离心半径取 10 cm,离心速率以 3 000 r/min 为宜,离心时长为 10 min)后获取血清保存至 -80℃ 冰箱中备用。

4. 观察指标:比较 2 组临床疗效,手术前、后肺功能指标变化,手术前、后血清 Pokemon、前梯度蛋白 2(recombinant anterior gradient 2,AGR2)水平,手术前、后免疫功能变化情况。临床疗效的评估主要是根据实体瘤评价标准 1.1 版^[6]实现,指标涵盖完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)以及疾病进展(progressive disease,PD),其中客观有效率(objective response rate,ORR)=(CR+PR)/总数×100%。肺功能指标的检测借助德国耶格 Master Screen PFT System 型肺功能仪实现,主要指标涵盖 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in one second,FEV₁)、1 秒用力呼气量和用力肺活量比值(FEV₁/forced vital capacity,FEV₁/FVC)以及最大呼气流量(peak expiratory flow,PEF)。血清 Pokemon、AGR2 水平的检测采用酶联免疫吸附法,具体操作以试剂盒(购自深圳晶美生物科技有限公司)为准。

应用流式细胞仪测定细胞免疫功能相关指标,包括外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺含量,计算 CD4⁺/CD8⁺值。

5. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。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(%)表示,进行 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床疗效评价:新辅助免疫疗法组 ORR 高于对照组(*P* < 0.05),见表 1。

2. 肺功能评价:术后 1 个月新辅助免疫疗法组 FEV₁、FEV₁/FVC 以及 PEF 高于对照组(*P* 均 < 0.05),见表 2。

3. 血清 Pokemon、AGR2 水平比较:术后 1 个月新辅助免疫疗法组血清 Pokemon、AGR2 水平低于对照组(*P* 均 < 0.05),见表 3。

4. 免疫指标评价:术后 1 个月新辅助免疫疗法组 CD3⁺、CD4⁺以及 CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组(*P* 均 < 0.05),见表 4。

讨 论

肺叶切除术是目前国内外公认的控制 NSCLC 持续进展、延长患者生存期的重要手段,但部分患者往往难以达到手术完全切除,术后复发率、转移率较高,从而使得其近期和远期生存率均处于较低水平^[7~9]。新辅助治疗的主要目的是缩小肿瘤,降低分期,从而为肺叶切除术提供良好基础,提高患者生存率^[10~12]。随着免疫治疗在 NSCLC 治疗方面的不

表 1 2 组临床疗效评价[例(%)]

组别	例	CR	PR	SD	PD	ORR
新辅助免疫疗法组	42	13	21	5	3	34(80.95)
对照组	43	9	16	8	10	25(58.14)
χ ² 值	—	—	—	—	—	5.208
<i>P</i> 值	—	—	—	—	—	0.022

表 2 2 组肺功能评价($\bar{x} \pm s$)

组别	例	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC		PEF(L/s)	
		术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
新辅助免疫疗法组	42	1.92 ± 0.33	1.74 ± 0.12	67.45 ± 12.10	62.34 ± 9.35	2.68 ± 0.45	2.34 ± 0.42
对照组	43	1.92 ± 0.34	1.53 ± 0.10	67.51 ± 12.08	58.40 ± 8.77	2.70 ± 0.46	2.09 ± 0.37
<i>t</i> 值	—	0.000	8.773	0.023	2.004	0.203	2.914
<i>P</i> 值	—	1.000	< 0.001	0.982	0.048	0.840	0.005

表 3 2 组血清 Pokemon、AGR2 水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	Pokemon		AGR2	
		术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
新辅助免疫疗法组	42	125.23 ± 34.12	77.49 ± 22.10	14.29 ± 3.19	11.02 ± 2.09
对照组	43	124.72 ± 33.25	96.27 ± 27.38	14.30 ± 3.22	12.56 ± 2.48
t 值	—	0.070	3.475	0.014	3.092
P 值	—	0.945	0.001	0.989	0.003

表 4 2 组免疫指标评价 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
新辅助免疫疗法组	42	65.28 ± 5.20	57.23 ± 4.25	39.12 ± 1.55	34.51 ± 1.43	1.92 ± 0.31	1.57 ± 0.34
对照组	43	65.34 ± 5.27	48.92 ± 4.10	39.08 ± 1.60	31.87 ± 1.25	1.92 ± 0.32	1.30 ± 0.31
t 值	—	0.053	9.175	0.117	9.068	0.000	3.827
P 值	—	0.958	<0.001	0.907	<0.001	1.000	<0.001

断探索,新辅助免疫治疗逐渐应用于临床,相较于新辅助化疗展现出更佳的有效性^[13,14]。

本研究统计数据显示,新辅助免疫疗法组 ORR 高于对照组。这提示新辅助免疫疗法应用于可切除的 NSCLC 患者中效果显著,其主要机制是抑制免疫检查点分子与配体的特异性结合,继而有效提升免疫细胞的活性,打破免疫耐受,有助于肿瘤细胞的免疫清除,最终有效控制肿瘤进展。与化疗联合应用时可发挥一定的协同互补作用,从而达到提升临床疗效的目的。此外,术后 1 个月新辅助免疫疗法组患者各项肺功能指标水平平均高于对照组。这反映新辅助免疫疗法可有效改善可切除的 NSCLC 患者肺功能。分析原因,新辅助免疫疗法可有效激活系统性免疫反应,继而促使机体产生长期的免疫记忆,抑制肿瘤的发生、发展,在联合化疗时可显著缩小肿瘤,降低分期,更有利于手术切除的顺利开展并获得更为理想的切除效果,从而减轻肿瘤对肺功能造成的影响^[15~17]。另外,Pokemon 属于转录抑制因子 POK 家族重要成员之一,可能参与了 DNA 特异性识别和结合过程;且具有刺激二聚体形成以及组蛋白去乙酰化酶的作用,继而起到转录抑制作用。AGR2 基因位于染色体 7P21.3 上,主要是负责分泌性蛋白质的编码,其异常表达可能在多种肿瘤的发生、发展以及预后中起着至关重要的作用。相关研究报道显示^[18,19],血清 Pokemon、AGR2 均可作为预测 NSCLC 患者治疗效果以及预后的生物标志物。本文结果显示,术后 1 个月免疫疗法组血清 Pokemon、AGR2 水平均低于对照组,这充分证实了免疫疗法应用于可切除的 NSCLC 患者中的有效性。本

研究还发现术后 1 个月 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著降低,且新辅助免疫疗法组均高于对照组。细胞免疫属于抗肿瘤免疫功能的主力军,CD3⁺、CD4⁺ 均属于免疫反应过程中的辅助物质,两者被激活之后会转化成膜攻击复合物,继而攻击肿瘤细胞的细胞膜,引起肿瘤细胞的死亡。CD4⁺T 细胞属于辅助性 T 细胞,活化的 CD4⁺T 细胞可分泌细胞因子,辅助 CD8⁺T 细胞灭杀肿瘤细胞,故此,CD4⁺/CD8⁺ 值越小,预示机体对肿瘤的免疫应答能力越低。手术治疗往往会产生巨大创伤,难免会降低机体细胞免疫功能。本研究结果显示,术前新辅助免疫治疗能够减轻手术对机体细胞免疫功能的影响,改善患者肺功能。

参 考 文 献

1 Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 38-39.

2 Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1): 99-106.

3 舒春露, 朱大兴. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗生物标志物研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(2): 130-136.

4 乔贵宾. 纳武利尤单抗联合化疗在非小细胞肺癌新辅助治疗中的应用 [J]. 循证医学, 2022, 22(1): 26-29.

5 纪敬斌, 张宸瑜. 非小细胞肺癌新辅助免疫治疗的研究进展、获益人群、治疗周期和疗效预测 [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(2): 92-101.

6 陈椿. IB~ⅢA 期非小细胞肺癌患者手术切除+辅助化疗后阿特珠单抗治疗的临床研究评价 [J]. 循证医学, 2022, 22(1): 30-33.

- 2 Bonaventura E, Alberti L, Lucchi S, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in Italy: diagnostic algorithm and disease monitoring[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1072256.
- 3 Turk BR, Theda C, Fatemi A, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: pathology pathophysiology diagnostic testing newborn screening and therapies[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 80(1): 52-72.
- 4 Manor J, Chung H, Bhagwat PK, et al. ABCD1 and X-linked adrenoleukodystrophy: a disease with a markedly variable phenotype showing conserved neurobiology in animal models[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(12): 3170-3181.
- 5 Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1309053.
- 6 Zhu J, Eichler F, Biffi A, et al. The changing face of adrenoleukodystrophy[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4): 577-593.
- 7 Schäfer L, Roicic H, Fischer M, et al. Cognitive functions in adult-onset phenotypes of X-Linked adrenoleukodystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(2): 266-273.
- 8 Li Z, Lai G. X-linked adrenoleukodystrophy caused by maternal ABCD1 mutation and paternal X chromosome inactivation[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 565.
- 9 Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, et al. An update on clinical pathological diagnostic and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(1): 65-84.
- 10 Ma CY, Li C, Zhou X, et al. Management of adrenoleukodystrophy: from pre-clinical studies to the development of new therapies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112214.
- 11 Saute JAM, Souza CFM de, Poswar F de O, et al. Neurological outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for cerebral X-linked adrenoleukodystrophy late onset metachromatic leukodystrophy and Hurler syndrome[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(12): 953-966.
- 12 Hein S, Schönfeld P, Kahlert S, et al. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(12): 1750-1761.
- 13 Kruska N, Schönfeld P, Pujol A, et al. Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 925-936.
- 14 Yu J, Chen T, Guo X, et al. The role of oxidative stress and inflammation in X-Link adrenoleukodystrophy [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 864358.
- 15 Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Science*, 2009, 326(5954): 818-823.
- 16 Morita M, Kaizawa T, Yoda T, et al. Bone marrow transplantation into Abcd1-deficient mice: distribution of donor derived-cells and biological characterization of the brain of the recipient mice [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(3): 718-727.
- 17 Weinhofer I, Zierfuss B, Hametner S, et al. Impaired plasticity of macrophages in X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Brain J Neurol*, 2018, 141(8): 2329-2342.
- 18 Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999 [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 881-888.
- 19 Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 687-692.
- 20 Ciftçiler R, Goker H, Buyukaskı Y, et al. The experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(1): 102583.
- 21 Lauer A, Speroni SL, Choi M, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy is associated with restored white matter microvascular function in cerebral adrenoleukodystrophy [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1900.

(2024-01-09 收稿 2024-06-05 修回)

(上接第 446 页)

- 7 Isomoto K, Haratani K, Hayashi H, et al. Impact of EGFR-TKI treatment on the tumor immune microenvironment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 2037-2046.
- 8 Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: the predictive value of mutation subtype in EGFR-Mutated non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 612-623.
- 9 未聪, 贾茜玉, 黄容, 等. 1 例重症肺癌患者的综合诊治经验 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5): 423-426.
- 10 韦森. 可切除非小细胞肺癌新辅助免疫治疗应用现状及进展 [J]. *癌症*, 2020, 39(3): 95-103.
- 11 孙凤环, 杨洁. 新辅助抗 PD-1 免疫治疗联合化疗后手术治疗ⅢA 期非小细胞肺癌临床分析 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(9): 516-520.
- 12 朱彦, 李嘉琪. 新辅助免疫治疗对可切除的非小细胞肺癌患者肺功能的影响及疗效分析 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(6): 393-398.
- 13 吴思璇, 胡春宏. PD-1/PD-L1 抑制剂在非小细胞肺癌中的临床研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(7): 440-448.
- 14 姚磊, 颜巍. 驱动基因阴性非小细胞肺癌患者新辅助免疫治疗手术后预后的影响因素 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(21): 2748-2751.
- 15 谭晓刚, 张毅. 新辅助免疫治疗在可切除非小细胞肺癌中的应用前景 [J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(5): 862-867.
- 16 徐嵩, 赵世康. 非小细胞肺癌新辅助靶向及免疫治疗研究进展和展望 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(6): 299-303.
- 17 关倩婷, 韩美文, 习东. 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(3): 6-8.
- 18 张春雷, 李贵新. 扶正解毒汤辅助克唑替尼对晚期非小细胞肺癌患者血清 Pokemon 及 AGR2 表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(2): 234-240.
- 19 姚舒洋, 张毅. 可手术的局部晚期非小细胞肺癌的新希望: 新辅助免疫治疗 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(1): 55-59.

(2022-03-30 收稿 2024-01-11 修回)