

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.028

血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 与晚期非小细胞肺癌患者抗 PD-1 治疗疗效的关系分析 *

杨 冬^{1,2} 辛 勇^{3Δ} 陈 辰⁴ 卢其香² 孙立柱²

(1 徐州医科大学第一临床医学院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属沭阳医院肿瘤科 江苏 沭阳 223600;

3 徐州医科大学附属医院放疗科 江苏 徐州 221000; 4 江苏省肿瘤医院肿瘤内科 江苏 南京 210000)

摘要 目的:探讨血清肿瘤异常蛋白(TAP)、程序化细胞死亡分子 5(PDCD-5)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者抗程序性死亡受体 1(PD-1)治疗疗效的关系。**方法:**选取 2018 年 3 月至 2021 年 3 月徐州医科大学附属沭阳医院肿瘤科收治的 87 例晚期 NSCLC 患者,均行抗 PD-1 治疗,根据治疗疗效分为疾病控制组(67 例)和疾病进展组(20 例)。检测对比两组患者治疗前后血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平,收集临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平对 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的评估价值。**结果:**疾病控制组患者治疗后血清 TAP 水平降低,PDCD-5、TNF- α 水平升高 ($P<0.05$);疾病进展组患者治疗前后血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平比较无统计学差异($P>0.05$);治疗后,疾病控制组患者血清 TAP 水平低于疾病进展组患者,PDCD-5、TNF- α 水平高于疾病进展组患者($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:治疗前 TAP 水平以及远处转移是 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的危险因素($P<0.05$),治疗前 PDCD-5、TNF- α 水平是保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示:联合检测治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 评估 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的曲线下面积(AUC)为 0.892,高于上述三项指标单独检测的 0.649、0.647、0.787。**结论:**晚期 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 与治疗疗效相关,可用于辅助评估抗 PD-1 疗效。**关键词:**晚期;非小细胞肺癌;TAP;PDCD-5;TNF- α ;抗 PD-1 治疗

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)14-2737-06

Analysis of the Relationship between Serum TAP, PDCD-5, TNF- α and Anti-PD-1 Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*

YANG Dong^{1,2}, XIN Yong^{3Δ}, CHEN Chen⁴, LU Qi-xiang², SUN Li-zhu²

(1 The First Clinical Medical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of Oncology, Shuyang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Shuyang, Jiangsu, 223600, China;

3 Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

4 Internal Medicine-Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum tumor abnormal protein (TAP), programmed cell death molecule 5 (PDCD-5), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and anti-programmed death receptor 1 (PD-1) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 87 patients with advanced NSCLC who were admitted to Department of Oncology, Shuyang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from March 2018 to March 2021 were selected. All patients were treated with anti-PD-1, and they were divided into disease control group (67 cases) and disease progression group (20 cases) according to treatment efficacy. Serum TAP, PDCD-5 and TNF- α levels were detected and compared between two groups before and after treatment, and clinical data were collected. Multiple Logistic regression was used to analyze the influencing factors of anti-PD-1 therapy efficacy in patients with NSCLC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the evaluation value of TAP, PDCD-5 and TNF- α levels for anti-PD-1 therapy in patients with NSCLC. **Results:** After treatment, the serum TAP level of patients in disease control group decreased, the PDCD-5 and TNF- α levels increased ($P<0.05$). There was no significant differences in serum TAP, PDCD-5 and TNF- α levels in patients with disease progression group before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the serum TAP level of patients in the disease control group was lower than that in the disease progression group, while the PDCD-5 and TNF- α levels were higher than those in the disease progression group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the of serum TAP levels and distant visceral metastasis were risk factors for anti-PD-1 treatment efficacy in NSCLC patients ($P<0.05$), and PDCD-5 and TNF- α were

* 基金项目:江苏省人社厅第十四批 "六大人才高峰" 高层次人才项目(WSN-121)

作者简介:杨冬(1989-),男,本科,主治医师,研究方向:肺癌诊治,E-mail: yang18136300333@163.com

Δ 通讯作者:辛勇(1975-),男,博士,主任医师,研究方向:胸部肿瘤诊断及放射治疗,E-mail: deep369@163.com

(收稿日期:2022-01-20 接受日期:2022-02-16)

protective factors before treatment ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of TAP, PDCD-5 and TNF- α in serum for evaluating the efficacy of anti-PD-1 treatment in patients with NSCLC was 0.892, which was higher than 0.649, 0.647 and 0.787 of the above three indicators alone. **Conclusion:** The serum TAP, PDCD-5 and TNF- α before treatment of patients with advanced NSCLC before and after anti-PD-1 therapy are correlated with therapeutic efficacy, which could be used as indicators for evaluation of anti-PD-1 efficacy.

Key words: Advanced; Non-small cell lung cancer; TAP; PDCD-5; TNF- α ; Anti-PD-1 therapy

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)14-2737-06

前言

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者丧失了根治性手术治疗的时机,以保守治疗为主,随着肺癌精准治疗时代的到来,晚期 NSCLC 治疗方案由传统化疗发展为分子靶向治疗、免疫治疗、抗血管治疗等综合个性化治疗^[1-2]。免疫检查点程序性死亡受体 1(PD-1)表达可抑制 T 细胞激活,导致肿瘤免疫逃逸^[3],针对 PD-1 的抑制剂逐渐成为晚期 NSCLC 治疗的新方向^[4]。临床研究证实卡铂加紫杉醇^[5]或培美曲塞和铂类药物^[6]的化疗中联合 PD-1 抑制剂可显著延长 NSCLC 患者的总生存期,但是目前缺乏评估抗 PD-1 治疗疗效的生物学标志物。肿瘤异常蛋白(TAP)是肿瘤发生和进展过程中由肿瘤细胞释放的异常糖蛋白,是公认的肿瘤标志物,已被证实在 NSCLC 中异常表达,对 NSCLC 诊断中具有一定价值^[7]。程序化细胞死亡分子 5 (PDCD-5)是调控细胞凋亡的相关基因,在多种肿瘤组织中表达下调,PDCD5 表达降低与 NSCLC 患者 TNM 分期、淋巴结转移以及预后不良有关^[8]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是一种促炎细胞因子,肿瘤相关巨噬细胞和癌细胞本身可分泌 TNF- α , TNF- α 在肿瘤微环境的炎症促进、上皮间质转化、侵袭转移,与 NSCLC 患者预后有着密切关系^[9]。本研究主要探讨血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平与晚期 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的关系,以期临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2021 年 3 月徐州医科大学附属沭阳医院肿瘤科收治的 87 例晚期 NSCLC 患者,男 61 例,女 26 例,年龄 53~71 岁,平均(63.02 $\pm$ 6.72)岁;病理类型:腺癌 43 例,鳞癌 31 例,其它 13 例;TNM 分期:III 期 65 例,IV 期 22 例;吸烟史 62 例。本研究获得徐州医科大学附属沭阳医院伦理委员会批准。纳入标准:①病理学诊断为 NSCLC;②TNM 分期为 III 期和 IV 期;③PD-L1 阳性;④知情同意并签署同意书。排除标准:①既往接受过免疫治疗;②治疗过程中出现不可耐受的不良反应;③预期生存期不足 3 个月;④合并其它恶性肿瘤;⑤合并严重心、肝、肾功能障碍。

1.2 治疗方法

所有患者入院后均接受化疗联合帕博利珠单抗治疗,注射用卡铂(意大利百时美施贵宝公司,规格 150 mg/15 mL)AUC=5 mg/(mL·min)d1 静脉点滴,注射用紫杉醇(白蛋白结合型,美国 Catalyst Pharmaceutical Partners 公司,规格 100 mg/

支)130 mg/m² d1、d8 静脉点滴,帕博利珠单抗注射液(美国默沙东公司,规格 100 mg/4 mL)200 mg 静脉点滴,3 周一次,3 周为一个治疗周期,治疗 2 个周期。

1.3 疗效判定及分组

治疗 2 周期后采用 RECIST1.1 指南^[10]进行疗效评定,根据疗效评定等级将患者分为疾病控制组[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)+疾病稳定(SD)]67 例和疾病进展组[疾病进展(PD)]20 例。其中 CR:全部肿瘤病灶消失,并维持 4 周。PR:病灶缩小 30%或以上,维持 4 周。SD:非 PR/PD。PD:病灶增加 20%,病灶增加前非 CR/PR/SD。

1.4 血清 TAP、crPDCD-5、TNF- α 检测

分别于治疗前、后采集所有患者的空腹静脉血 8 mL,3 mL 注入干燥试管,室温静置后离心(3 000 rpm,半径 10 cm)5 min,取上层血清检测。选用 Multiskan FC 酶标仪及其配套试剂盒(美国赛默飞公司),以酶联免疫吸附试验检测血清 PDCD-5、TNF- α 水平。另外 5 mL 血标本注入真空管,加入凝聚剂形成特定圆形斑点,TAP 检测图像分析仪以及 TAP 检测试剂盒(浙江瑞生医疗科技有限公司)测量凝聚物的面积即 TAP 水平。

1.5 基线资料收集

通过查阅病历收集患者年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM 分期、分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移、是否合并放疗等资料。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 25.0 进行数据分析,采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行拟合优度检验,符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对或独立样本 t 检验。以例(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的影响因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平对 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的评估价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同疗效组治疗前后血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平比较

疾病控制组患者治疗后血清 TAP 水平降低,PDCD-5、TNF- α 水平升高($P<0.05$);疾病进展组患者治疗后血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平与治疗前比较无统计学差异($P>0.05$)。疾病控制组治疗后血清 TAP 水平低于疾病进展组($P<0.05$),PDCD-5、TNF- α 水平高于疾病进展组($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同疗效组基线资料比较

疾病进展组 TNM 分期 IV 期比例、淋巴结转移、脑转移、远

处内脏转移比例高于疾病控制组 ($P < 0.05$), 其它资料比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 不同疗效组治疗前后血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum TAP, PDCD-5 and TNF- α levels in different therapeutic groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups(cases)	Time	TAP(μm^2)	PDCD-5(ng/ml)	TNF- α (pg/mL)
Disease control group (n=67)	Before treatment	171.35 $\pm$ 32.26	0.65 $\pm$ 0.14	50.92 $\pm$ 3.12
	After treatment	143.35 $\pm$ 22.84 [°]	1.02 $\pm$ 0.32 [°]	80.33 $\pm$ 5.65 [°]
	t	5.798	8.671	64.159
	P	0.000	0.000	0.000
Disease progression group (n=20)	Before treatment	170.11 $\pm$ 31.02	0.62 $\pm$ 0.13	51.32 $\pm$ 3.26
	After treatment	169.31 $\pm$ 30.09	0.57 $\pm$ 0.12	50.52 $\pm$ 3.09
	t	0.104	1.264	0.797
	P	0.918	0.214	0.431

Note: compared with disease progression group, [°] $P < 0.05$.

表 2 不同疗效组基线资料差异[例(%)]

Table 2 Differences in baseline data of different therapeutic groups [n(%)]

Groups	Disease progression group(n=20)	Disease control group(n=67)	χ^2	P
Age				
≥ 60 years	13(65.00)	42(62.69)	0.036	0.851
<60 years	7(35.00)	25(37.31)		
Gender				
Male	15(75.00)	46(68.66)	0.296	0.587
Female	5(25.00)	21(31.34)		
Smoking history				
Yes	15(75.00)	49(73.13)	0.028	0.868
No	5(25.00)	18(26.87)		
Pathological type				
Adenocarcinoma	10(50.00)	33(49.25)	0.005	0.998
Squamous cell carcinoma	7(35.00)	24(35.82)		
Other	3(15.00)	10(14.93)		
TNM staging				
Phase III	11(55.00)	54(80.60)	5.342	0.021
Phase IV	9(45.00)	13(19.40)		
Degree of differentiation				
Low differentiation	5(25.00)	10(19.40)	4.505	0.105
Moderate differentiation	12(60.00)	30(44.78)		
High differentiation	3(15.00)	27(35.82)		
Tumor diameter				
≥ 3 cm	12(60.00)	37(55.22)		
<3 cm	8(40.00)	30(44.78)	0.420	0.517
Lymph node metastasis				
Yes	7(35.00)	9(13.43)	4.773	0.029
No	13(65.00)	58(56.57)		

续表 2 不同疗效组基线资料差异[例(%)]

Table 2 Differences in baseline data of different therapeutic groups [n(%)]

Groups	Disease progression group(n=20)	Disease control group(n=67)	χ^2	P
Brain metastasis			5.856	0.016
Yes	5(25.00)	4(5.97)		
No	15(75.00)	63(94.03)		
Distant visceral metastasis				
Yes	8(40.00)	5(7.46)	12.830	0.000
No	12(60.00)	62(92.54)		
Combined radiotherapy				
Yes	7(35.00)	21(31.34)	0.094	0.759
No	13(65.00)	46(68.66)		

2.3 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的影响因素分析

将 TNM 分期(赋值:0=III期,1=IV期)、脑转移(赋值:0=否,1=是)、远处内脏转移(赋值:0=否,1=是)、治疗前后 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平(连续变量原值代入)作为自变量,以 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效(赋值:0=疾病控制,1=疾病进

展)为因变量,建立多因素 Logistic 回归模型,采用 ENTER 法,最终分析结果得出:治疗前 TAP 水平变化以及远处转移是 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的危险因素($P<0.05$),治疗前 PDCD-5、TNF- α 水平是 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis affecting the efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with NSCLC

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
TNM phase IV	0.223	0.203	1.207	1.250(0.840~1.861)	0.365
Brain metastasis	0.229	0.215	1.134	1.257(0.825~1.916)	0.421
Distant visceral metastasis	0.732	0.157	21.738	2.079(1.528~2.828)	0.000
TAP before treatment	0.459	0.151	9.240	1.582(1.177~2.128)	0.000
PDCD-5 before treatment	-0.502	0.169	8.823	0.605(0.435~0.843)	0.000
TNF- α before treatment	-0.477	0.124	14.798	0.621(0.487~0.791)	0.000
TAP after treatment	0.232	0.217	1.143	1.261(0.824~1.930)	0.409
PDCD-5 after treatment	-0.195	0.186	1.099	0.823(0.571~1.185)	0.503
TNF- α after treatment	-0.211	0.198	1.136	0.810(0.549~1.194)	0.477

2.4 治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平对 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的评估价值

治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平评估 NSCLC 患者抗

PD-1 治疗疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.649、0.647、0.787,而联合检测三者评估效能的 AUC 为 0.892,明显高于上述指标单独检测,见表 4 和图 1。

表 4 治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平评估 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的效能

Table 4 Serum TAP, PDCD-5 and TNF- α evaluation of efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with NSCLC

Factors	AUC(95%CI)	Truncation value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Jordan index
TAP level before treatment	0.649(0.506~0.793)	18.02 μm^2	70.00	68.66	0.3866
PDCD-5 level before treatment	0.647(0.508~0.786)	0.21 ng/mL	65.00	62.69	0.2769
TNF- α level before treatment	0.787(0.686~0.868)	15.71 pg/mL	75.00	67.16	0.4216
Three index joint detection	0.892(0.824~0.960)	-	85.00	86.57	0.7157

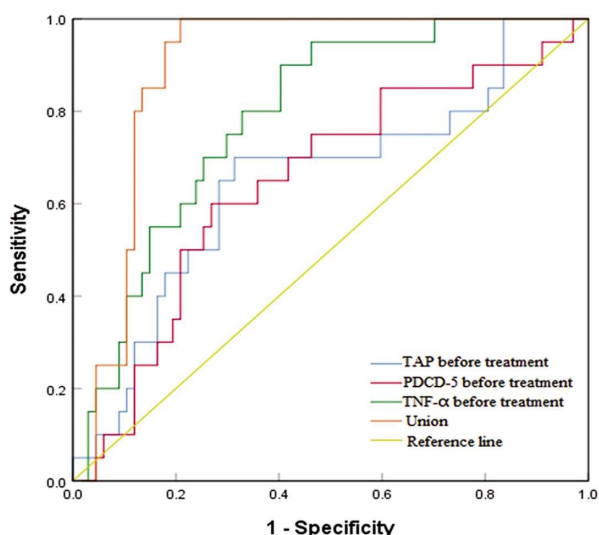


图1 治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平评估 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的 ROC 曲线图

Fig.1 Serum TAP, PDCD-5 and TNF- α before treatment ROC curve for evaluating the efficacy of anti-PD-1 therapy

3 讨论

随着肿瘤免疫疗法的快速发展,以 PD-1 为靶点的免疫检查点抑制剂已显示出显著的临床疗效,并彻底改变了多种恶性肿瘤的治疗方案尤其是 NSCLC,帕博利珠单抗是临床常用的 PD-1 抑制剂,临床常用作晚期 NSCLC 的一线或二线治疗药物,与常规化疗药物相比,帕博利珠单抗显著延长了 NSCLC 患者存活时间,但仅有部分患者从中获益,并且最终可能出现获得性耐药^[11,12]。在抗 PD-1 的治疗过程中,细胞因子可随着肿瘤微环境的改变而变化,并先于肿瘤负荷的变化,这些变化反映了 PD-1 抑制剂的机制以及反应性^[13]。

TAP 是一种与肿瘤相关的异常糖蛋白,由癌细胞糖基化产生,间接反映细胞癌变的数量和程度,TAP 包括癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 199 等已知的广谱肿瘤标志物,在正常组织中低表达或不表达,在发生癌变时,肿瘤细胞累积到一定程度可在外周血中被检测出来,外周血 TAP 增加被认为是乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、子宫内膜癌、胃癌、肺癌等多种恶性肿瘤的标志物^[14,15]。在 NSCLC 患者中,TAP 表达水平显著高于正常者,且与 NSCLC 肿瘤大小、病理分期、分化程度、淋巴结和远处转移以及总生存率有关^[16]。本研究发现晚期 NSCLC 患者治疗后血清 TAP 水平明显降低,但是疾病进展组治疗后血清 TAP 无明显变化,且高于疾病控制组,表明 TAP 与晚期 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效有关。推测原因为:疾病进展组治疗后肿瘤负荷无减轻,反而出现增加,导致肿瘤细胞持续产生和释放 TAP,因此疾病进展组治疗后血清 TAP 水平较治疗前并无明显变化。回归分析结果显示 TAP 水平变化是晚期 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的影响因素,提示 TAP 可作为评估 PD-1 抑制剂治疗反应性的标志物。

PDCD-5 是程序性细胞死亡蛋白家族的成员之一,位于人类染色体 19q12-q13,由 6 个外显子和 5 个内含子组成,PD-CD-5 不直接诱导细胞凋亡,而是作为细胞凋亡的促进剂或增

强剂引起凋亡诱导因子表达,促使细胞凋亡^[17,18],PDCD-5 还可促使 TP53 磷酸化并被募集到 P21 启动子区域激活 P21,使细胞周期停滞于 G1 期^[19]。现有研究显示 PDCD-5 可提高胃癌细胞对顺铂化疗的敏感性,增加癌细胞凋亡,抑制其增殖^[20],在前列腺癌化疗中,PDCD-5 可通过激活受体相关的细胞凋亡途径增加前列腺癌细胞的化学敏感性并降低顺铂的毒性^[21],PDCD5 过表达可增强脑神经胶质瘤细胞对替莫唑胺的化疗敏感性^[22]。本研究发现 PDCD-5 水平降低与晚期 NSCLC 患者对抗 PD-1 治疗后疾病进展有关,表明 PDCD-5 缺乏与 NSCLC 对抗 PD-1 治疗反应性有关,PDCD-5 水平升高可能有助于提高抗 PD-1 治疗效果。苏帆等人指出^[23]PDCD-5 可能通过激活 Caspase-3 信号通路,促进顺铂诱导肺腺癌细胞凋亡,进而增强对顺铂的敏感性。

TNF- α 是诱导肿瘤细胞坏死凋亡的介质,主要由活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞产生,TNF-R1、TNF-R2 是 TNF- α 的两种细胞表面受体,TNF- α 通过激活 TNF-R1 促进细胞凋亡,但与 TNF-R2 结合则促使细胞增殖^[24,25]。在恶性肿瘤中,TNF- α 具有良好的抗肿瘤活性,TNF- α 通过调节内皮细胞相关细胞因子表达破坏新生血管,并可促使肿瘤相关巨噬细胞 M1 表型转化,招募中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性细胞参与抗肿瘤免疫反应^[26,27]。现有研究显示 TNF 可通过增加细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤活性以及自然杀伤细胞杀伤效率^[28],采用低剂量 TNF 结合肿瘤过继细胞疗法靶向肿瘤血管系统,可增强肿瘤组织中 T 细胞浸润,克服对免疫检查点抑制剂耐药的问题^[29]。本研究结果显示晚期 NSCLC 患者疾病进展组血清治疗后 TNF- α 水平明显低于疾病控制组,表明 TNF- α 缺乏与抗 PD-1 治疗反应性差有关。现有研究也显示 TNF- α 与 NSCLC 免疫检查点抑制剂治疗后反应性有关^[30]。

本研究 ROC 分析结果显示:治疗前血清 TAP、PDCD-5、TNF- α 水平对于评估 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗的疗效均有一定价值,但三项指标联合检测的评估效能明显提高,表明联合检测有助于提高对抗 PD-1 治疗反应性差的识别能力。

综上所述,晚期 NSCLC 抗 PD-1 治疗后疾病进展患者血清 TAP 水平较高,血清 PDCD-5、TNF- α 水平较低,TAP、PDCD-5、TNF- α 水平变化是晚期 NSCLC 患者抗 PD-1 治疗疗效的影响因素,三者可作为辅助评估抗 PD-1 治疗疗效的生物学指标。

参考文献(References)

- [1] Jonna S, Subramaniam DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update [J]. Discov Med, 2019, 27(148): 167-170
- [2] 王伟,金朝晖,范伏元,等.扶正解毒方联合吉西他滨和顺铂对晚期非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群和血清肿瘤标志物的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(4): 710-713
- [3] Tsoukalas N, Kiakou M, Tsapakidis K, et al. PD-1 and PD-L1 as immunotherapy targets and biomarkers in non-small cell lung cancer [J]. J BUON, 2019, 24(3): 883-888
- [4] Eguren-Santamaria I, Sanmamed MF, Goldberg SB, et al. PD-1/PD-L1 Blockers in NSCLC Brain Metastases: Challenging Paradigms and Clinical Practice[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(16): 4186-4197

- [5] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051
- [6] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092
- [7] 高敏, 刘若男, 柯张延, 等. TAP、Hsp90 α 联合肺癌肿瘤标志物对非小细胞肺癌诊断价值[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(1): 88-92
- [8] 汪端, 王安徽, 傅文生. 血清 PDCD5、PCNA 表达与非小细胞肺癌患者临床病理特征及近期预后的关系 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(14): 98-101
- [9] 崔东, 许广辉, 贾忠伟, 等. NLR、VEGF、IL-6、TNF- α 水平与非小细胞肺癌预后的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(14): 2514-2518
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247
- [11] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830
- [12] Chen Y, Gao M, Huang Z, et al. SBRT combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC treatment: a focus on the mechanisms, advances, and future challenges[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 105
- [13] Keegan A, Ricciuti B, Garden P, et al. Plasma IL-6 changes correlate to PD-1 inhibitor responses in NSCLC [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000678
- [14] Li LX, Zhang B, Gong RZ. Insights into the role of tumor abnormal protein in early diagnosis of cancer: A prospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19382
- [15] Chen R, Jiang C, Zhu Q, et al. Combining the tumor abnormal protein test with tests for carcinoembryonic antigens, cancer antigen 15-3, and/or cancer antigen 125 significantly increased their diagnostic sensitivity for breast cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(29): e21231
- [16] Cheng Y, Chen Y, Zang G, et al. Increased Expression of TAP Is Predictive of Poor Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(13): 1941-1946
- [17] Li P, Fei H, Wang L, et al. PDCD5 regulates cell proliferation, cell cycle progression and apoptosis [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (1): 1177-1183
- [18] Xu S, Sui G, Yuan L, et al. Expression of programmed cell death 5 protein inhibits progression of lung carcinoma in vitro and in vivo via the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(4): 2059-2064
- [19] Xu L, Hu J, Zhao Y, et al. PDCD5 interacts with p53 and functions as a positive regulator in the p53 pathway [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(11): 1235-1245
- [20] Xu HY, Chen ZW, Pan YM, et al. Transfection of PDCD5 effect on the biological behavior of tumor cells and sensitized gastric cancer cells to cisplatin-induced apoptosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(7): 1847-1856
- [21] Zhu W, Li Y, Gao L. Cisplatin in combination with programmed cell death protein 5 increases antitumor activity in prostate cancer cells by promoting apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4561-4566
- [22] 王雷, 沈维高, 刘艳波, 等. 过表达程序性细胞死亡基因 5 提高脑神经胶质瘤细胞对替莫唑胺的化疗敏感性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 868-875
- [23] 苏帆, 李煥煥, 赵丹宁, 等. PDCD5 蛋白联合顺铂对 A549 细胞凋亡影响研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(8): 595-598
- [24] Josephs SF, Ichim TE, Prince SM, et al. Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 242
- [25] Müller T, James JP, Holmström K, et al. Co-Detection of miR-21 and TNF- α mRNA in Budding Cancer Cells in Colorectal Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1907
- [26] Yang YM, Kim SY, Seki E. Inflammation and Liver Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets[J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(1): 26-42
- [27] Shadhu K, Xi C. Inflammation and pancreatic cancer: An updated review[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2019, 25(1): 3-13
- [28] Kearney CJ, Lalaoui N, Freeman AJ, et al. PD-L1 and IAPs co-operate to protect tumors from cytotoxic lymphocyte-derived TNF [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(10): 1705-1716
- [29] Elia AR, Grioni M, Basso V, et al. Targeting Tumor Vasculature with TNF Leads Effector T Cells to the Tumor and Enhances Therapeutic Efficacy of Immune Checkpoint Blockers in Combination with Adoptive Cell Therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(9): 2171-2181
- [30] Lin A, Zhang H, Meng H, et al. TNF-Alpha Pathway Alternation Predicts Survival of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(16): 667875