

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0045-08

## 程序性死亡配体 -1 表达对 I 期肺腺癌术后患者预后的价值

肖鹏, 张晓, 靳超

(郑州大学附属洛阳市中心医院, 河南 洛阳 471009)

**摘要: 目的** 探究程序性死亡配体 -1 (PD-L1) 表达对 I 期肺腺癌肺叶切除联合系统性淋巴结清扫术后患者预后的价值。**方法** 收集 86 例经电视胸腔镜下肺叶切除联合系统性淋巴结清扫术的 I 期浸润性肺腺癌的患者, 检测其血清中可溶性程序性死亡配体 -1 (sPD-L1), 分析 sPD-L1 对术后复发及生存的预测价值。**结果** sPD-L1 高表达胸膜受累、术后 ECOG 评分、分化程度、临床分期、病理类型及 GGO 状态具有相关性 ( $P < 0.05$ )。sPD-L1 对术后复发诊断的曲线下面积 AUC 为 0.730 (95%CI: 0.671, 0.876), 对术后生存诊断的 AUC 为 0.771 (95%CI: 0.685, 0.907)。Cox 风险比例模型分析显示, ECOG 评分、PD-L1、分化程度、临床分期、GGO 状态及胸膜受累为术后预后的影响因素。**结论** sPD-L1 高表达为 I 期肺腺癌患者经电视胸腔镜肺叶切除联合系统淋巴结清扫术后复发、预后生存的危险因素。

**关键词:** 可溶性程序性死亡配体 -1; I 期肺腺癌; 预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

## Predictive value of programmed death ligand - 1 on postoperative stage I lung adenocarcinoma

Peng Xiao, Xiao Zhang, Chao Jin

(Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471009, China)

**Abstract: Objective** To investigate the prognostic value of programmed death ligand 1 (PD-L1) in patients with stage I lung adenocarcinoma post lobectomy combined with systemic lymphadenectomy. **Methods** A total of 86 patients with stage I infiltrating lung adenocarcinoma undergoing thoracoscopic lobectomy combined with systemic lymphadenectomy were enrolled in this study. Serum PD-L1 (sPD-L1) was measured. Association of PD-L1 and clinical characteristics was identified. **Results** Concentration of sPD-L1 was significantly correlated with pleural involvement, postoperative ECOG score, differentiation degree, clinical stage, pathological type and GGO status. The area under curve (AUC) of sPD-L1 for postoperative recurrence was 0.730 (95% CI: 0.671, 0.876) and AUC of sPD-L1 for postoperative survival diagnosis was 0.771 (95% CI: 0.685, 0.907). Cox risk ratio model analysis showed that ECOG score, PD-L1, differentiation degree, clinical stage, GGO status and pleural involvement were the independent prognostic risk factors. **Conclusions** Overexpression of sPD-L1 is an independent risk factor for postoperative recurrence and prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma after video-assisted thoracoscopic lobectomy combined with lymph node dissection.

**Keywords:** soluble procedural death ligand 1; stage I lung adenocarcinoma; prognosis

收稿日期: 2017-12-21

肺腺癌属于非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 占肺癌总数的 85%, 是肺癌最常见的组织学类型。该病在全球范围内的发病率逐年上升, 其发病率和死亡率均很高, 其中死亡率平均每年增长约 7.7%<sup>[1]</sup>。肺腺癌发病多见于女性, 术后 5 年生存率  $\leq 10\%$ 。早期肺腺癌因癌细胞侵袭程度和淋巴结转移机率均较小, 首选治疗方式为肺叶切除联合淋巴结清扫术。程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 作为生物标志物, 在多种肿瘤的发生、发展中起到重要作用。美国食品药品监督管理局于 2015 年批准两种免疫抑制剂应用于 NSCLC 的临床治疗中<sup>[2]</sup>, 说明其对肺癌的治疗起到重要的作用。本文探讨 PD-L1 的表达对 I 期肺腺癌经电视胸腔镜下解剖性肺段切除联合系统性淋巴结清扫术后结局的预测价值研究, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2010 年 4 月-2012 年 12 月该院经手术活检确诊并经接受治疗的 86 例 I 期浸润性肺腺癌患者, 肿瘤直径大小  $\leq 3$  cm。其中, 男性 54 例, 女性 32 例; 年龄 25 ~ 76 岁, 平均 59.3 岁, 中位年龄 62 岁。按照国际肺癌研究会 (international association for the study of lung cancer, IASLC) 最新发布的第 7 版关于肺癌 TNM 分期诊断标准: I<sub>A</sub> 期 49 例, I<sub>B</sub> 期 37 例; 按照美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology, ECOG) 体能状况评分在 0 ~ 2 分; 所有患者均为周围型。纳入标准: ①接受电视胸腔镜下解剖性肺段切除联合系统性淋巴结清扫术的 I 期肺腺癌; ②有病理学诊断依据, 同时结合 PET-CT 及临床症状检查; ③ KPS 评分  $\geq 70$  分。排除标准: ①伴有心、肝、肾及脑部等严重疾病; ②其他类型的肺癌; ③治疗过程中出现远处转移或者不可逆的 4 级毒性反应; ④有放化疗禁忌证且 3 个月内接受放化疗治疗; ⑤依从性差或任何原因导致的不能继续接受治疗。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 所有患者术前需要行常规检查 (如心电图、肺功能检测及胸腹部 CT), 对部分患者行 CT 三维重建, 确定靶段血管、支气管有无变异。对确诊为肺癌的患者行头部 MRI 及全身核素骨显像检查, 从而排除肺外转移。小结节病例术前行 CT 定位、注入

亚甲蓝并置入定位钢丝, 提高准确率及手术成功率。所有受试对象均给予双腔气管插管进行麻醉、单肺通气, 取健侧 90° 卧位, 腋下垫枕, 调整手术床为折刀位。于腋前线第 7 肋间, 切长约 1.5 cm 切口作为观察孔; 在腋前线第 4、5 肋间切长约 3 ~ 5 cm 切口作为主操作孔; 于腋后线第 7、8 或 8、9 肋间切长约 1.5 cm 切口作为副操作孔。采用电凝钩或超声刀解剖分离靶段静脉、动脉及支气管, 在电视胸腔镜下用直线切割缝合器闭合切断。靶段与临近肺段交界的确定: ①待靶段支气管夹闭后张肺, 确定未涉及的其余肺段; ②靶段支气管夹闭后张肺, 靶段所在肺叶膨胀后单肺通气, 其余肺段肺塌陷、与充气的肺段之间形成界限, 沿此界限采用直线切割器切断。手术中需要注意事项为: ①确定具有足够的切缘, 切缘在  $\geq 1$  cm 或切缘 / 肿瘤直径 = 1 cm; ②术中需要将纵隔、肺门、叶间、段间淋巴结及靶段、切缘快速冷冻送检, 若淋巴结阳性则改为肺叶切除术; ③淋巴结清扫范围主要包括 N2、N1 和靶段的 11、12 及 13 组; ④术中需预防剩余肺段扭转, 缝合或切割缝合器固定。

**1.2.2 临床资料收集** 收集患者临床资料 [年龄、性别、临床症状 (包含咳嗽、痰血、低热及胸痛或胸闷等)、吸烟史、家族史、胸膜受累、肿瘤大小、分化程度、临床分期、术后 ECOG 评分、病理类型 (鳞屑样、腺泡样、乳头状、实性和微乳头状) 及术后是否进行辅助治疗等]。术前 CT 扫描诊断肺腺癌患者磨玻璃样影 (pure ground glass opacity, GGO), 按照结果分为纯 GGO、混合 GGO 及实性结节。其中纯 GGO 是指轻微且均匀的密度增加, 但未掩盖肺内血管; 混合 GGO 则为 GGO 合并实性成分; 纯实性结节则仅为固体成分, 无任何磨玻璃外观。

**1.2.3 外周血标本的收集及处理** 所有患者均在术后第 7 天清晨, 空腹并抽取肘静脉血 3 ml, 7℃ 放置 0.5 h 后以 2 500 r/min 离心 15 min, 分离血清后于 -40℃ 冰箱中冷冻保存。抽取患者肘静脉血时需要记录患者的临床诊治及随访情况。

**1.2.4 酶联免疫法检测** 血清中 sPD-L1 水平将抗体包被稀释至所需要浓度, 并按 100  $\mu$ l 孔加入到 96 孔板中, 密封室温过夜, 洗涤、吸干。每孔再加入 300  $\mu$ l 的试剂稀释液, 室温孵育至少 1 h。洗涤、吸干后, 每孔加入 100  $\mu$ l 的样品封盖, 室温孵育 2 h。洗涤吸干后, 每孔加入 100  $\mu$ l 含有 2% N- 氯化丁二酰亚胺的检测抗体, 盖板室温孵育 2 h。洗涤吸干后,

加入 100  $\mu\text{l}$  的显色剂, 避光、室温孵育 20 min。将上述液体保留并加入 50  $\mu\text{l}$  终止液到每孔中。采用酶标仪在 450 nm 检测吸光度值(A450 nm)。建立以 PD-L1 抗体水平为横坐标, A450 nm 为纵坐标绘制标准曲线, 检测样本中可溶性程序性死亡配体-1(sPD-L1)水平。

**1.2.5 随访所有受试对象** 采用电话询问、门诊随访等方式进行随访。随访截止时间为 2017 年 5 月 1 日, 中位随访时间为 48 个月; 随访主要询问患者并发症、生活状况、术后 3 年内复发及 5 年内的生存情况等。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以  $M(95\%CI)$  表示, PD-L1 的表达与 I 期肺腺癌病理特征关系使用单因素方差分析或  $t$  检验, 利用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 sPD-L1 的表达对术后疗效的预

测, 采用 Long-rank test 分析曲线的差异, Cox 比例风险模型对 I 期肺腺癌术后预后行多因素回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 sPD-L1 表达与 I 期肺腺癌患者临床病理特征关系比较

术后 sPD-L1 表达水平在有胸膜受累者, 低分化、病理分期 I<sub>b</sub> 期高于无临床症状、胸膜受累者、中高分化、病理分期 I<sub>a</sub> 期。经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $t = 4.897, 11.116, 9.264$  及  $8.667, P = 0.031, 0.000, 0.003$  及  $0.003$ ); 术后不同 ECOG 评分、病理类型及 GGO 状态比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ( $F = 9.026, 12.403$  及  $10.147, P = 0.003, 0.000$  及  $0.001$ )。

表 1 sPD-L1 表达与 I 期肺腺癌患者临床病理特征关系比较 ( $\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$ )

变量	例数	sPD-L1 水平	$F/t$ 值	$P$ 值	变量	例数	sPD-L1 水平	$F/t$ 值	$P$ 值
性别					肿瘤直径				
男	54	$0.84 \pm 0.07$	0.049	0.815	<2.0 cm	44	$0.83 \pm 0.09$	1.193	0.117
女	32	$0.82 \pm 0.08$			2.0 ~ 3.0 cm	42	$0.86 \pm 0.09$		
年龄					病理分期				
$\geq 60$ 岁	49	$0.83 \pm 0.08$	0.104	0.764	I <sub>a</sub>	49	$0.67 \pm 0.08$	8.667	0.003
<60 岁	37	$0.80 \pm 0.09$			I <sub>b</sub>	37	$0.97 \pm 0.09$		
临床症状					分化程度				
有	25	$0.93 \pm 0.08$	4.897	0.031	低分化	31	$0.97 \pm 0.09$	9.264	0.003
无	61	$0.80 \pm 0.08$			中高分化	55	$0.66 \pm 0.08$		
胸膜受累					病理类型				
有	28	$1.08 \pm 0.08$	11.116	0.000	鳞屑样为主型	21	$0.92 \pm 0.08$		
无	58	$0.70 \pm 0.10$			腺泡样为主型	28	$0.81 \pm 0.08$		
家族史					乳头状为主型	18	$0.88 \pm 0.07$	12.403	0.000
有	17	$0.83 \pm 0.08$	0.037	0.863	实性为主型	8	$0.61 \pm 0.06$		
无	69	$0.82 \pm 0.08$			微乳头状为主型	11	$0.42 \pm 0.06$		
吸烟					术后辅助治疗				
无	21	$0.80 \pm 0.08$	0.413	0.497	是	48	$0.721 \pm 0.073$	7.993	0.009
$\leq 400$ 支/年	39	$0.85 \pm 0.08$			否	38	$0.926 \pm 0.082$		
$>400$ 支/年	26	$0.89 \pm 0.07$			GGO 状态				
术后 ECOG 评分					纯 GGO	33	$0.57 \pm 0.06$		
0	33	$0.55 \pm 0.07$	9.026	0.003	混合 GGO	38	$0.79 \pm 0.07$	10.147	0.001
1	26	$0.70 \pm 0.07$			纯实性成分	15	$0.98 \pm 0.09$		
2	27	$0.99 \pm 0.09$							

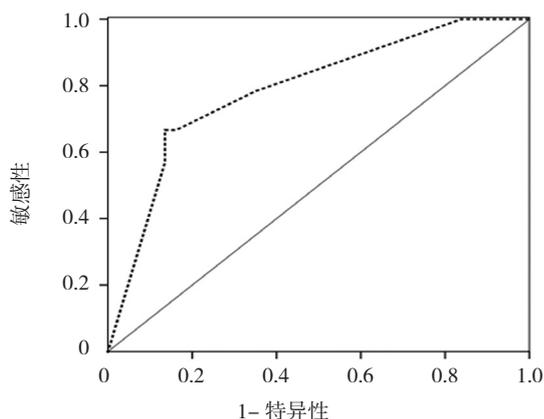
不同病理类型间 sPD-L1 表达也有差异 ( $F=12.403$ ,  $P=0.000$ )。见表 1。

## 2.2 ROC 曲线分析 sPD-L1 表达与术后复发和生存的预测价值

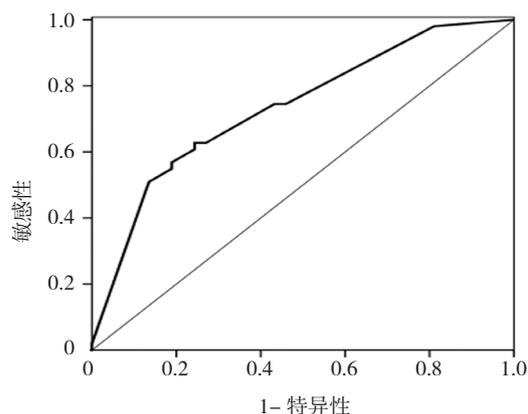
通过绘制 ROC 曲线, 结果显示, sPD-L1 对术后复发的预测价值: 敏感性为 0.786, 特异性为 0.809, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.730 (95%CI: 0.671, 0.876)。当 Yuden 指数最大时, sPD-L1 诊断术后复发的临界值为  $0.650 \mu\text{g/L}$ 。sPD-L1 对术后生存的预测价值: 敏感性为 0.799, 特异性为 0.837,  $\text{AUC}=0.771$  (95%CI: 0.685, 0.907)。当 Yuden 指数最大时, sPD-L1 诊断术后生存的临界值为  $0.672 \mu\text{g/L}$ 。见图 1。

## 2.3 sPD-L1 表达与 I 期肺腺癌患者术后 5 年复发的关系研究

通过绘制 ROC 曲线, 确定术后 5 年复发的 sPD-L1



A: 术后复发预测



B: 术后生存预测

图 1 ROC 曲线对术后肺腺癌患者预后的预测价值

表 2 不同 sPD-L1 表达量术后 5 年复发率及复发时间的比较

sPD-L1 表达量	术后 5 年复发率例 (%)	平均复发时间 / (月, $\bar{x} \pm s$ )
$\leq 0.650 \mu\text{g/L}$ ( $n=36$ )	7 (19.44)	$33.19 \pm 7.63$
$>0.650 \mu\text{g/L}$ ( $n=50$ )	25 (50.00)	$27.37 \pm 6.84$
$\chi^2$ 值	8.364	7.112
P 值	0.004	0.011

## 3 讨论

肺癌组织学类型有腺癌、鳞癌、支气管肺泡癌、小细胞肺癌及大细胞肺癌等, 其中肺腺癌是肺癌最常

表达最佳临界值为  $0.650 \mu\text{g/L}$ , 并进行分组。结果显示, sPD-L1 高表达组 ( $>0.650 \mu\text{g/L}$ ) 术后 5 年复发率高于低表达组 ( $\leq 0.650 \mu\text{g/L}$ ), 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 平均复发时间短于低表达组 ( $\leq 0.650 \mu\text{g/L}$ ) ( $P<0.05$ )。见表 2。

## 2.4 总生存率的单因素分析

单因素分析显示, 胸膜受累、术后 ECOG 评分、分化程度、临床分期、病理类型、GGO 状态及 sPD-L1 表达为患者 3、5 年生存的影响因素 ( $P<0.05$ )。见表 3。

## 2.5 Cox 模型多因素分析

以术后患者生存与否为自变量 (0 为死亡, 1 为生存), 以 5 年生存率单因素分析结果中有统计学意义因素为因变量行 Cox 模型分析。结果显示, ECOG 评分、PD-L1、分化程度、临床分期、GGO 状态及胸膜受累为术后预后的影响因素 ( $P<0.05$ )。见表 4 和图 2。

见的组织学类型。早期 NSCLC 患者多以手术治疗, 目前治疗 NSCLC 的手术方式为肺叶切除术、亚肺叶切除术等。有报道指出<sup>[3]</sup>, 解剖型肺段切除联合系统性的淋巴结清扫被认为是治疗心肺功能差的早期 NSCLC 患者的最佳治疗选择, 尤其是 I<sub>a</sub> 期 NSCLC 患者。需要指出的是, 对于肺段切除术患者, 国内外均认为需要符合以下指征: 肿瘤直径  $\leq 2 \text{ cm}$  的周围型肺癌, 且至少满足以下 1 条特例: 即 CT 扫描显示 GGO 成分  $\geq 50$ , 影像学诊断明确结节倍增时间  $\geq 400 \text{ d}$ ; 鼓励性转移瘤或者良性病变<sup>[4]</sup>。本研究主要采用肺叶切除术治疗, 其也是目前治疗肺癌的最无争议的手术治疗方案。

表 3 总生存率的单因素分析

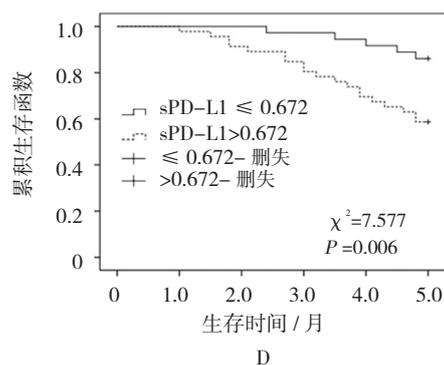
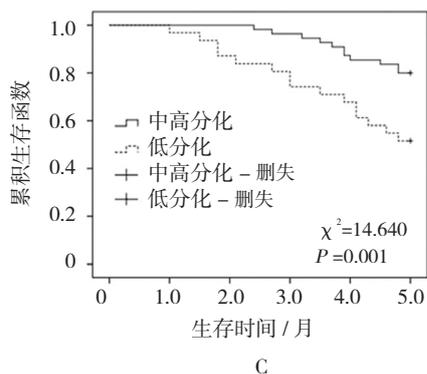
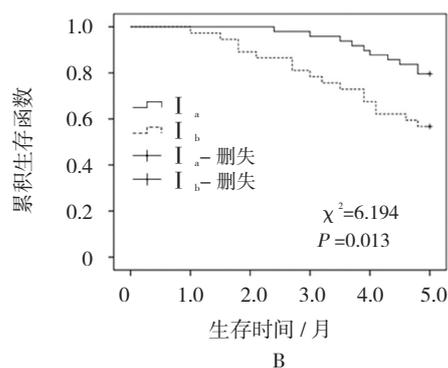
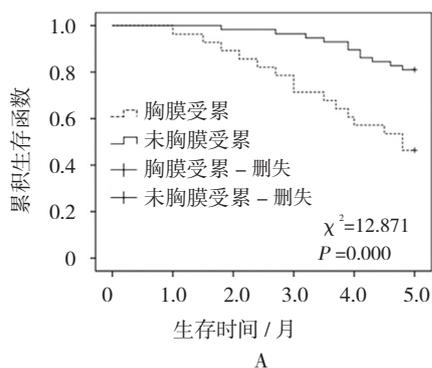
因素	例数	3 年生存情况 (n=76)			5 年生存情况 (n=60)		
		生存率 例 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	生存率 例 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
<b>性别</b>							
男	54	47 (87.04)	0.252	0.616	35 (64.81)	1.688	0.194
女	32	29 (90.63)			25 (78.13)		
<b>年龄</b>							
≥ 60 岁	49	42 (85.71)	0.783	0.376	32 (65.31)	1.075	0.300
<60 岁	37	34 (91.89)			28 (75.68)		
<b>临床症状</b>							
有	25	21 (84.00)	0.656	0.418	14 (84.00)	3.167	0.075
无	61	55 (90.16)			46 (90.16)		
<b>胸膜受累</b>							
有	28	20 (71.43)	11.599	0.001	13 (46.43)	10.722	0.001
无	58	56 (96.55)			47 (81.03)		
<b>家族史</b>							
有	17	15 (88.24)	0.021	0.936	10 (58.82)	1.203	0.273
无	69	61 (88.41)			50 (72.46)		
<b>吸烟</b>							
无	21	20 (95.24)	2.497	0.287	16 (95.24)	1.321	0.516
≤ 400 支 / 年	39	35 (89.74)			28 (89.74)		
>400 支 / 年	26	21 (80.77)			16 (80.77)		
<b>术后 ECOG 评分</b>							
0	33	32 (96.97)	8.137	0.017	28 (96.97)	7.671	0.022
1	26	24 (92.31)			18 (92.31)		
2	27	20 (74.07)			14 (74.07)		
<b>肿瘤直径</b>							
<1.0 cm	44	41 (93.18)	2.028	0.154	34 (77.27)	2.406	0.121
1.0 ~ 2.0 cm	42	35 (83.33)			26 (61.90)		
<b>临床分期</b>							
I <sub>a</sub>	49	47 (95.92)	6.312	0.012	39 (79.59)	5.212	0.022
I <sub>b</sub>	37	29 (78.38)			21 (56.76)		
<b>分化程度</b>							
低分化	31	23 (74.19)	9.483	0.002	16 (51.61)	7.574	0.006
中高分化	55	53 (96.36)			44 (80.00)		
<b>病理类型</b>							
鳞屑样为主型	21	21 (100.00)	15.718	0.003	20 (95.24)	15.718	0.003
腺泡样为主型	28	26 (92.86)			19 (67.86)		
乳头状为主型	18	17 (94.44)			13 (72.22)		
实性为主型	8	5 (62.50)			3 (37.50)		

表 3 总生存率的单因素分析

因素	例数	3 年生存情况 (n=76)			5 年生存情况 (n=60)		
		生存率 例 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	生存率 例 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
<b>术后辅助治疗</b>							
是	48	46 (95.83)	5.885	0.015	38 (95.83)	4.550	0.033
否	38	30 (78.95)			22 (78.95)		
<b>GGO 状态</b>							
纯 GGO	33	32 (96.97)	9.296	0.010	29 (96.97)	11.719	0.003
混合 GGO	38	34 (89.47)			25 (89.47)		
纯实性成分	15	10 (66.67)			6 (66.67)		
<b>sPD-L1 表达量</b>							
$\leq 0.672$ ( $\mu\text{g/L}$ )	38	37 (97.37)	5.541	0.019	33 (86.84)	9.441	0.002
$>0.672$ ( $\mu\text{g/L}$ )	48	39 (81.25)			27 (56.25)		

表 4 Cox 模型多因素分析

因素	b	$S_b$	Wald $\chi^2$	P 值	$\hat{OR}$	95%CI	
						下限	上限
术后 ECOG 评分	0.919	0.134	7.286	0.028	0.759	0.319	0.966
sPD-L1 表达	0.468	0.179	8.957	0.016	1.582	1.019	2.486
分化程度	0.511	0.217	9.152	0.024	1.367	1.029	2.536
胸膜受累	0.547	0.468	10.237	0.006	2.417	1.602	7.221
临床分期	0.423	0.161	9.814	0.009	1.864	1.467	6.011
病理类型	0.869	0.377	10.296	0.004	2.323	1.314	4.507
GGO 状态	3.698	0.299	11.105	0.001	2.787	1.409	6.047



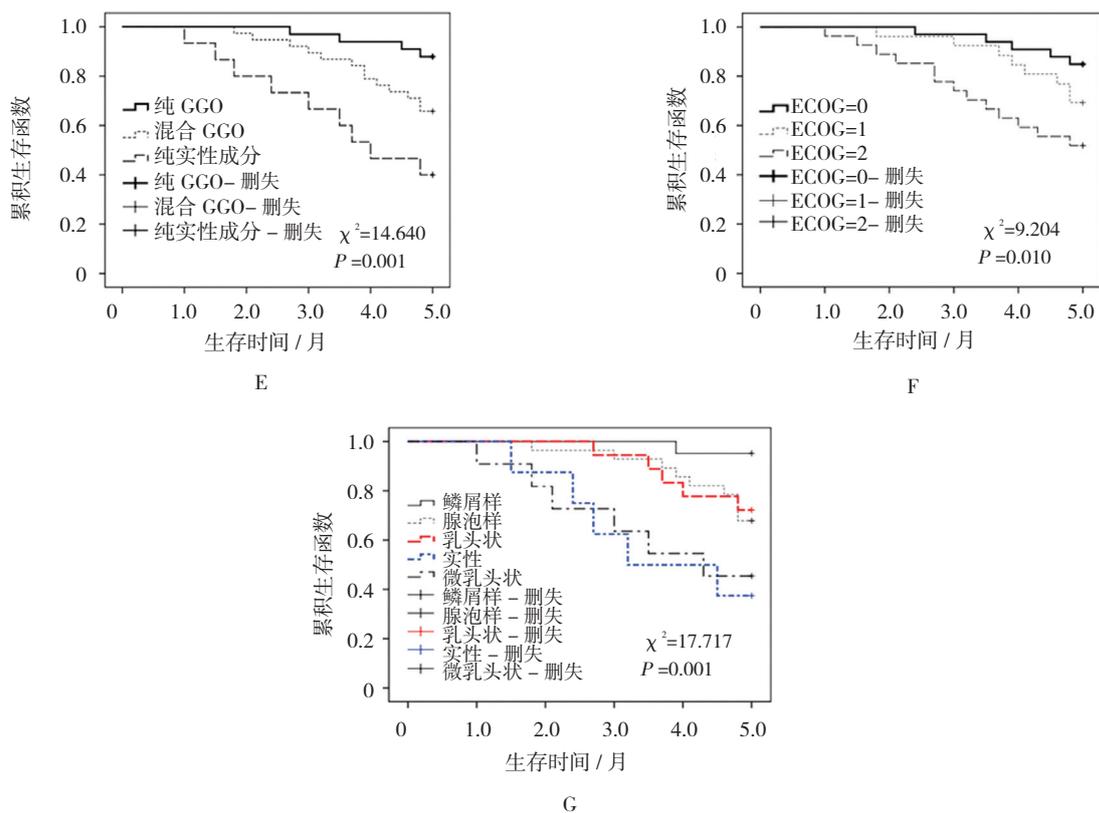


图 2 Kaplan-Meier 法分析不同临床因素对术后生存的影响

临床研究发现<sup>[5]</sup>, I 期 NSCLC 患者术后有 30% ~ 40% 的患者出现术后复发或者转移。本研究显示, 入选的 86 例患者中有 32 例出现术后复发, 复发率为 37.21%, 基本符合以往的研究报道。有研究显示<sup>[6]</sup>, I<sub>a</sub> 期与 I<sub>b</sub> 期 NSCLC 患者术后 5 年生存率分别为 73%、54%, 表明临床分期对于患者术后生存有重要影响, 也说明肺癌患者越早发现预后越好, 提示定期体检对健康的重要性。I<sub>a</sub> 期 5 年内生存率高于 I<sub>b</sub> 期, 该结论与刘洋等研究报道基本一致<sup>[7]</sup>, 其认为 I<sub>b</sub> 期患者可能存在淋巴结转移的风险, 建议患者采用肺叶切除术治疗。本研究发现采用肺叶切除术患者预后仍然较差, 表明 I<sub>b</sub> 期患者深层浸润或者淋巴结转移的风险高于 I<sub>a</sub> 期。

GGO 对于早期肺腺癌具有一定的提示作用。研究发现<sup>[8]</sup>, 肺腺癌表现为 GGO 具有良好的预后, 这类患者多数病理特征表现为肿瘤细胞侵袭性较弱, 但混合性 GGO 或纯实性结节更容易出现淋巴结转移。有研究采用单因素分析发现<sup>[9]</sup>, 混合性 GGO 或纯实性结节与患者术后淋巴结转移具有相关性, 但多因素分析未证实到这一作用。本研究通过多因素分析发现, GGO 状态与患者预后相关性。笔者认为混合性

GGO 患者或纯实性结节患者易导致淋巴结转移, 导致患者术后更易复发, 术后预后不良。

2011 年, ISALC/ATS/ERS 提出肺腺癌新的国际多学科分类, 提出原位肺腺癌和微浸润性腺癌。其中对浸润性肺腺癌又分为 6 个亚型, 鳞屑样为主型的肺腺癌患者 5 年的生存率近 100%, 而微乳头型和实性为主型的肺腺癌患者预后较差<sup>[10]</sup>。通过本研究, 笔者也发现微乳头型和实性为主型的肺腺癌术后生存率低于鳞屑样为主型的患者, 这与以往的研究报道基本一致。

sPD-L1 的表达与 I 期肺腺癌患者胸膜受累、临床分期、病理类型及 GGO 状态及术后 ECOG 评分等存在相关性。TOPALIAN<sup>[11]</sup> 等人研究认为, PD-L1 在 I 期肺癌中阳性表达的患者客观缓解率为 36%, 阴性表达组的缓解率为 0%, 这与笔者研究结果较为一致。而 VELCHETI 等<sup>[12]</sup> 人研究结果, PD-L1 高表达的患者总生存时间更久, 与患者的临床病理特征如年龄、性别及组织类型等无关。这与笔者的研究结果部分一致。YANG 等<sup>[13]</sup> 的研究提示 PD-L1 在 I 期肺腺癌患者中的高表达可使患者具有更长的无复发生存时间。大部分研究认为, PD-L1 在肿瘤细胞中的高表达均提示疾病预后不佳<sup>[14]</sup>。本研究采用单因素以及 Cox 模型

比例分析显示, sPD-L1 高表达为 I 期肺腺癌患者术后复发、预后生存的危险因素, 目前国内外有较多学者均已经证实 PD-L1 与癌症的发生、发展密切相关。

综上所述, sPD-L1 高表达为 I 期肺腺癌患者经电视胸腔镜肺叶切除联合系统淋巴结清扫术后复发、预后生存的危险因素。

#### 参 考 文 献:

- [1] 王丽君, 宇传华, 张志将, 等. 中国居民 1987-2014 年肺癌死亡趋势分析 [J]. 中国公共卫生, 2017, 33(1): 42-46.
- [2] 蹇丹, 陈晓品. PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌的治疗研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(17): 1967-1972.
- [3] YFERAS A S, DANIEL V, SEBASTIAN A, et al. Surgical strategies in the therapy of non-small cell lung cancer[J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(4): 595-603.
- [4] YANG C F, D' AMICO T A. Thoracoscopic segmentectomy for lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(2): 668-681.
- [5] 周礼馨, 陈克终, 杨帆, 等. T1aN0M0 期浸润性肺腺癌术后复发的危险因素分析 [J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(8): 1639-1642.
- [6] WU Y C, WEI N C, HUNG J J, et al. Generating a robust prediction model for stage I lung adenocarcinoma recurrence after surgical resection[J]. Oncotarget, 2017.
- [7] 刘洋, 钟声逸, 何绮华, 等. I 期肺腺癌 VATS 肺叶切除与亚肺叶切除预后比较 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 47-55.
- [8] HWANG E J, PARK C M, KIM Y T, et al. Microscopic invasions, prognoses, and recurrence patterns of stage I adenocarcinomas manifesting as part-solid ground-glass nodules: comparison with adenocarcinomas appearing as solid nodules after matching their solid parts' size[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(15): e3419.
- [9] 叶波, 曹克坚, 范利民, 等. 临床 T1aN0M0 肺腺癌淋巴结转移预测因素分析 [J]. 中华胸部外科电子杂志, 2015, 2(1): 29-34.
- [10] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, et al. International association for the study of lung cancer american thoracic society european respiratory social international multidisciplinary classification of lung Adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
- [11] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [12] VELCHETI V, SCHALPER K A, CARVAJAL D E, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer[J]. Lab Invest, 2014, 94(1): 107-116.
- [13] YANG C Y, LIN M W, CHANG Y L, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(7): 1361-1369.
- [14] SONG M, CHEN D, LU B, et al. PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65821.

(唐勇 编辑)