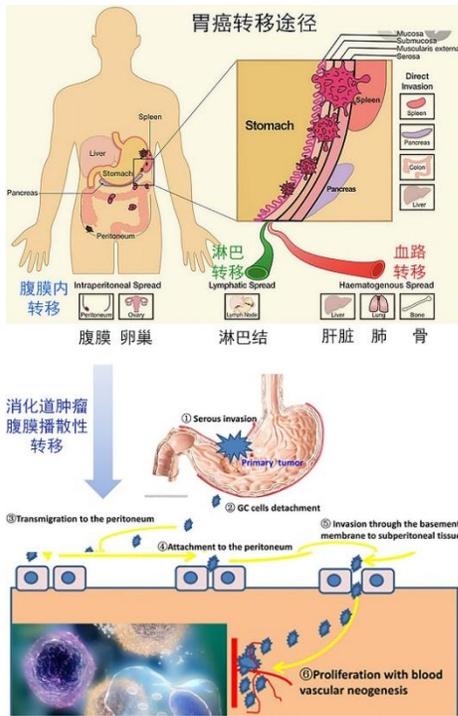


PD-L1 及 HER2 高表达促进恶性腹水中异倍体肿瘤细胞的免疫逃逸

消化道肿瘤的转移途径有血路、淋巴及腹膜播散三种形式，其中，腹膜播散 (peritoneal dissemination) 是较常见的转移方式，可导致与不良预后密切相关的大量恶性腹水的产生。恶性腹水环境中的免疫功能如何受到调节、腹水中肿瘤细胞是否表达 PD-L1 和 HER2、这些瘤标阳性的腹水肿瘤细胞与在腹膜播散性转移及血路转移过程中起主要作用的 CTC 之间的相关性，一直是消化道肿瘤治疗领域亟需解答的问题。



最近，北京大学肿瘤中心、北京肿瘤医院消化道肿瘤内科沈琳主任团队与赛特生物密切合作，入组 24 例晚期肿瘤患者（15 例胃癌，6 例结肠直肠癌，2 例胰腺癌，1 例食管

癌），利用赛特生物 SE-i-FISH 研究了其腹水中“恶性播散性肿瘤细胞” (malignant disseminated tumor cells, maDTCs) 和外周血 CTCs 如何表达 PD-L1、HER2 及相关临床意义，并利用流式细胞技术分析了患者血液及恶性腹水中的 T 细胞亚类，包括 CD4⁺、CD8⁺、调节性 T 细胞 (Treg) 及初始 (naive) T 细胞等，以探讨不同体液环境中的免疫功能变化如何影响肿瘤细胞。

我们发现，腹水中恶性异倍体肿瘤细胞 maDTCs 的数量远远高于相同体积的外周血 CTC 数量，两者数量没有关联性。进一步的研究发现，高达 50% 的 maDTCs 表达 PD-L1，而 PD-L1⁺ CTCs 的比例仅为 11%，PD-L1 在 maDTCs 和 CTCs 上的表达在本研究也没有任何关联。在所有的组织病理学 HER2 阴性 (hHER2⁻) 胃癌病人中，6.7% 的患者血中含有 HER2⁺ 和 PD-L1⁺ 双阳 CTC，这些双阳 CTC 占 CTC 总数的 1.6%；而在这些病人中，高达 40% 的患者腹水中可检出 HER2⁺ 和 PD-L1⁺ 双阳 maDTCs，这些双阳 maDTCs 占总数的 22%。我们已发表的临床研究也报道了，与组织病理学检测相比，血液中无论是肺癌患者的 PD-L1⁺ CTC/CTEC^[1]，还是胃癌患者的 HER2⁺ CTC^[2]，其 PD-L1、HER2 的阳性检出率均显著高于常规病理组织穿刺检测。流式细胞数据分析显示，恶性腹水淋巴细胞中与免疫抑制

相关的 Treg 细胞浓度，是外周血淋巴细胞中的 2.5 倍。

临床意义

恶性腹水中增加的 Treg 促成了免疫功能低下、更加适合肿瘤细胞生长的特殊体液环境，此环境中大量增生的各类肿瘤细胞易于逃逸免疫系统攻击，从而导致肿瘤腹膜播散性转移。腹水中大量表达了 PD-L1、HER2 的 maDTCs 有可能作为阻止肿瘤腹膜播散性转移的靶标，从而为广大肿瘤界临床医生针对癌症患者开展免疫治疗及靶向治疗提供了新的思路。本研究在美国 AACR 大会上进行了专题报道^[3]。

展望

外周血及腹水中的多种异倍体恶性细胞，包括 PD-L1/HER2 单阳或双阳的外周血 CD31⁻ CTCs、CD31⁺ CTECs^[4]、恶性腹水中的 CD31⁻ DTCs、CD31⁺ DTECs，在体内交织共存，且在同一体液环境中可相互转化^[4]。目前，在大样本基础上利用 SE-i-FISH 同步联合检测这

些细胞及相关亚类，从而全方位地深入研究它们如何相互协同作用，以及与免疫功能、肿瘤转移、治疗疗效及预后相关性的临床实验正积极开展中。

相关文献

1. Zhang et al. (2020) PD-L1(+) aneuploid circulating tumor endothelial cells (CTECs) exhibit resistance to the checkpoint blockade immunotherapy in advanced NSCLC patients. *Cancer Lett* 469:355.
2. Li et al. (2018) Evolutionary Expression of HER2 Conferred by Chromosome Aneuploidy on Circulating Gastric Cancer Cells Contributes to Developing Targeted and Chemotherapeutic Resistance. *Clin Cancer Res* 24:5261.
3. Chen et al. (2020) Elevated PD-L1 and HER2 expression on aneuploid carcinoma cells in malignant ascites accelerates tumor cell immune evasion in gastrointestinal cancer patients. *Cancer Res* 80:5381a.
4. Lin (2020) Aneuploid Circulating Tumor-Derived Endothelial Cell (CTEC): A Novel Versatile Player in Tumor Neovascularization and Cancer Metastasis. *Cells* 9:1539.