

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.006

· 临床研究 ·

炎症标志物对晚期非小细胞肺癌抗 PD-1 治疗的疗效及安全性的预测作用

何帆^a, 柴荣^a, 周慈航^b, 赵家义^b, 高雪峰^b, 韩一平^{ab}(海军军医大学第一附属医院 a. 呼吸与危重症医学科; b. 全科医学, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 探究炎症标志物对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者抗PD-1治疗疗效及安全性的预测价值。**方法:** 动态监测2018年1月至2020年12月在海军军医大学第一附属医院接受抗PD-1治疗的222例晚期NSCLC患者的血清炎症标志物,应用ROC曲线计算最佳截断值并将炎症指标分为高和低水平两组。以Log-Rank检验和Kaplan-Meier法分析患者临床病理特征及各炎症标志物水平与患者预后的关系,单因素和多因素Cox回归分析估算PFS和OS的风险比。Fisher精确检验分析各炎症标志物基线水平高和低两组与免疫相关不良反应(irAE)的相关性,Wilcoxon秩和检验比较治疗前(基线)与首次PR、PD时及发生irAE时各炎症标志物水平的差异。**结果:** 血清炎症标志物NLR、MLR、PLR、LDH、CRP和IL-6基线水平升高与患者的PFS和OS显著缩短有关(均 $P<0.01$)。多因素分析结果显示,基线升高的PLR、MLR和LDH是PFS和OS的独立危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。NLR、LDH、CRP和IL-6水平在患者首次获得PR时显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),LDH、CRP、IL-6和TNF- α 水平在出现PD时显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。发生irAE时,LDH、CRP、IL-6、IL-10和TNF- α 水平与基线水平相比显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论:** 晚期NSCLC抗PD-1治疗中炎症标志物水平的下降提示患者病情改善,其水平的上升则提示病情进展且与irAE的发生相关,动态监测炎症标志物可以预测抗PD-1治疗的疗效及安全性,有助于筛选抗PD-1治疗的最佳晚期NSCLC人群。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌;炎症标志物;PD-1抑制剂;预后;免疫相关不良反应

[中图分类号] R734.2; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)04-0308-09

The role of inflammatory markers in predicting the efficacy and safety of anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer

HE Fan^a, CHAI Rong^a, ZHOU Cihang^b, ZHAO Jiayi^b, GAO Xuefeng^b, HAN Yiping^{ab}(a. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; b. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Navy Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the value of inflammatory markers in predicting the efficacy and safety of anti-PD-1 therapy in patients with advanced NSCLC. **Methods:** Dynamically monitored the serum inflammatory markers of 222 patients with advanced NSCLC who accepted anti-PD-1 treatment at the First Affiliated Hospital of Navy Medical University between January 2018 and December 2020. The ROC curve was used to calculate the optimal cut-off value and the inflammatory indexes were divided into two groups: high and low levels. Log-Rank test and Kaplan-Meier method were used to analyze the relationship between patients' clinicopathological characteristics, their levels of inflammatory markers and patients' prognosis. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to estimate hazard ratios for PFS and OS. Fisher's exact test was used to analyze the correlation between the baseline levels of inflammatory markers for the high and low level groups and irAE. The Wilcoxon rank test was used to compare the differences between the levels of inflammatory markers before treatment (baseline) and those at the time of the first PR or the first PD and those at the occurrence of irAE. **Results:** Elevated baseline levels of NLR, MLR, PLR, LDH, CRP and IL-6 were associated with significantly shorter PFS and OS ($P<0.01$). The results of multivariate analysis showed that elevated baseline levels of PLR, MLR and LDH were independent risk factors for PFS and OS ($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of NLR, LDH, CRP and IL-6 decreased significantly when the patients first obtained PR ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the levels of LDH, CRP, IL-6 and TNF- α increased significantly when PD occurred ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the baseline levels, the levels of LDH, CRP, IL-6, IL-10 and TNF- α at the occurrence of irAE increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** In NSCLC anti-PD-1 therapy, a decrease in the levels of inflammatory markers indicated an improvement of the patient's disease, while an increase indicated progression of the disease and was associated with the occurrence of irAE. Dynamic monitoring of inflammatory markers can predict the efficacy and

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划资助项目(No.19411970600)

[作者简介] 何帆(1993—),女,硕士生,主要从事肺癌的综合治疗研究,E-mail:hefan0806@163.com

[通信作者] 韩一平,E-mail:yphan2006@163.com

safety of anti-PD-1 therapy and may contribute to selecting the most eligible advanced NSCLC patients for anti-PD-1 therapy.

[Key words] advanced non-small cell lung cancer; inflammatory marker; PD-1 inhibitor; prognosis; immune-related adverse effect (irAE)

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(4): 308-316. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.006]

全球最新肿瘤流行病学报告显示,肺癌是全球发病率第二、病死率第一的癌种,在我国,肺癌的发病率与病死率均居各癌种榜首^[1]。既往IV期非小细胞肺癌(NSCLC)的5年OS率为1%~8%,免疫检查点抑制剂(ICI)的应用将其提高到16%^[2]。ICI可重塑免疫系统的肿瘤杀伤功能,改变了NSCLC的治疗模式,提高了NSCLC治疗的有效率,显著延长了应答持续时间,该方案已成为驱动基因阴性NSCLC患者的标准治疗方案。但并非所有患者都能从中获益,NSCLC对ICI的应答率仅约20%~50%,且药物的免疫相关不良反应(irAE)也需要关注^[3]。鉴于肿瘤-免疫系统相互作用的复杂性,动态变化的肿瘤免疫微环境(TME)以及潜在的irAE风险,探寻预测标志物、筛选免疫治疗获益人群尤为重要。因检测抗体的多样性、肿瘤的异质性、标本获取相对困难等,检测PD-L1的应用价值有限。肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)的检测成本较高,尚无标准界值,也限制了其预测治疗效果的精确性。

肿瘤免疫反应是一个多步骤过程,涉及多个细胞亚群和多种细胞因子,在不同时间和部位发挥作用。已发现中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和乳酸脱氢酶(LDH)与接受ICI治疗的NSCLC患者的生存和预后相关^[4-5];血清IL-8水平的升高是接受抗PD-1治疗的黑色素瘤和NSCLC患者预后不良的危险因素^[6]。此外,炎症标志物与irAE的发生也显著相关。TARHINI等^[7]研究发现,IL-17基线水平高,则ICI引发III级免疫相关结肠炎风险增加。为进一步探索炎症标志物在晚期NSCLC患者抗PD-1治疗疗效及安全性中的预测作用,本研究通过监测血清炎症标志物的动态变化,旨在预测晚期NSCLC患者抗PD-1治疗的疗效及发生irAE风险,筛选抗PD-1治疗最佳患病人群,以指导临床决策,从而提高疗效和改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2018年1月至2020年12月在海军军医大学第一附属医院接受抗PD-1治疗的所有无法手术的局部晚期或晚期(IIIB-IV期)肺癌患者信息。纳入标准:(1)经组织学或细胞学明确诊断为NSCLC;(2)按国际肺癌TNM分期第8版标准为IIIB-IV期;(3)有完整的可查的临床、检验及随访资料;(4)单独或联合

使用抗PD-1治疗。排除标准:(1)患有间质性肺病、慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)临床资料不完整。

本研究共收集254例接受抗PD-1治疗的肺癌患者,对其中222例符合纳排标准患者数据进行研究分析,随访时间截至2021年7月31日。所有患者均签署知情同意书,本研究方案和流程由长海医院伦理委员会审核批准。

1.2 样本资料的采集及患者炎症指标的测定

从电子住院病案系统中提取患者的一般资料和临床病理特征、检验及治疗记录,收集所有患者在首次抗PD-1治疗前1周内的外周血全血细胞计数及其相关比值和LDH、CRP、IL等炎症指标作为基线,收集当患者抗PD-1治疗后首次PR时、首次PD时及首次发生irAE时的炎症指标。部分炎症指标比值计算公式:NLR=ANC/ALC;MLR=AMC/ALC;PLR=PLT/ALC;ANC、AMC、ALC和PLT分别是绝对中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板的计数。其他临床资料包括:性别、年龄、吸烟史(吸烟状态:终生吸烟<100支定义为非吸烟者)、肿瘤病理类型、临床分期、PS评分、基因突变状态、PD-L1表达水平、治疗状态、irAE发生种类与分级、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。

1.3 临床疗效及irAE的评价方法

抗PD-1治疗方案包括帕博利珠单抗注射液(pembrolizumab,每3周静脉注射200 mg)、纳武单抗注射液(nivolumab,每2周静脉注射3 mg/kg)、信迪利单抗注射液(sintilimab,每3周静脉注射200 mg)、卡瑞利珠单抗注射液(camrelizumab,每3周静脉注射200 mg)、特瑞普利单抗注射液(toripalimab,每2周静脉注射3 mg/kg)、替雷利珠单抗注射液(tislelizumab,每3周静脉注射200 mg),因所有病例为回顾性资料,并非所有患者按照药物标准剂量治疗。部分患者联合治疗方案,联合化疗(培美曲塞、卡铂、长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛等),或联合放疗(外放射、粒子植入等),或联合抗血管药物(贝伐珠单抗、安罗替尼等)。患者每6~8周行胸部CT检查评估肺内肿瘤情况,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1版本),分为疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)和完全缓解(CR)。PFS定义为从首次抗PD-1治疗到(因任何原因)PD或死亡的时间,OS定义为从首次抗PD-1治疗到患者因任何原因死亡或最后一次

随访的时间。从首次抗PD-1治疗开始到结束,根据美国国家癌症研究所颁发的不良事件通用术语标准4.0版(CTCAE 4.0)对irAE进行分级,并记录其种类、分级及随访情况。

1.4 统计学处理

应用受试者工作特征曲线(ROC)计算炎症标志物的最佳截断值并将其分为高和低水平两组,以Log-Rank检验和Kaplan-Meier法分析患者临床病理特征及各炎症标志物水平与患者预后的关系,单因素和多因素Cox回归分析估算PFS和OS的风险比。以Fisher精确检验分析各炎症标志物基线水平高和低两组与irAE的相关性。以Wilcoxon秩和检验比较治疗前(基线)与首次PR、PD时及发生irAE时各炎症标志物水平的差异。所有数据统计分析均使用统计学软件R 4.0.3版本, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ (双侧)定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料和临床病理特征

本研究共纳入222例晚期NSCLC患者,中位年龄为64(39~87)岁,其中77.9%为男性,既往或现在吸烟者占63.5%。肺腺癌为110例(49.6%),肺鳞癌为98例(44.1%),其他类型的NSCLC为14例(6.3%)。超过3/4的患者处于IV期,其中远处转移部位超过2处的患者54例。26例(11.7%)驱动基因阳性的患者接受了抗PD-1治疗,只有少数患者(9.5%)PD-L1高表达。100例患者接受抗PD-1治疗作为一线治疗,149名患者接受抗PD-1联合化疗、或放疗、或抗血管药物治疗,70例患者出现不同程度的irAE。截止2021-07-31,中位PFS为8.7(0.2~36.6)个月,中位OS为14.2(0.2~42.6)个月,具体见表1。

2.2 炎症标志物对患者PFS和OS的预测作用

2.2.1 炎症标志物基线水平的最佳截断值 根据患者的生存状态绘制基线炎症指标ROC曲线(图1),通过约登指数(Youden index)确定NLR、PLR、MLR,LDH,CRP,IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 的最佳截断值,分别为3.48、165.57、0.50、210.50 U/L, 10.75 mg/L, 6.28、118.00、8.67和11.35 pg/mL。依据各最佳截断值,将炎症标志物相应患者均分为高和低水平两组。

2.2.2 多项标志物基线水平与患者PFS和OS有关联 单因素分析结果(表2)显示,病理类型、转移部位、免疫治疗线数、治疗方案,以及多项标志物NLR、PLR、MLR、LDH、CRP和IL-6基线水平与PFS和OS显著关联($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);IL-8和TNF- α 基线水平与PFS显著关联($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而与OS无关联;患者性别、年龄、吸烟史、分期、驱动基因突变、PD-L1表达、irAEs

以及IL-10基线水平与PFS和OS均无关联。结果说明,NSCLC中其他病理类型、转移部位 ≥ 2 、抗PD-1单药、二线及以上治疗等特征会影响患者的PFS和OS,尤其是多项标志物NLR、PLR、MLR、LDH、CRP、IL-6、IL-8和TNF- α 的基线水平高预示着患者预后差。多因素分析结果(表3)显示,NSCLC的病理类型和HLR、PLR、LDH等表达水平是影响患者PFS的危险因素,而HLR、PLR、LDH标志物的基线水平是影响患者OS的危险因素。

表1 患者的一般资料和临床病理特征(N=222)

特征	例数 [n(%)]	特征	例数 [n(%)]
性别		远处转移部位	
男	173(77.9)	<2	168(75.7)
女	49(22.1)	≥ 2	54(24.3)
年龄/岁		治疗线数	
<60	75(33.8)	一线	100(45.05)
≥ 60	147(66.2)	≥ 2 线	122(54.95)
吸烟		抗PD-1单药	
是	141(63.5)	是	73(32.9)
否	81(36.5)	否	149(67.1)
病理类型		irAE	
鳞癌	98(44.1)	有	70(31.5)
腺癌	110(49.6)	无	152(68.5)
其他	14(6.3)	响应模式	
驱动基因突变		PR	41(18.47)
EGFR/ROS1/ALK ⁺	26(11.7)	SD	136(61.26)
EGFR/ROS1/ALK ⁻	196(88.3)	PD	45(20.27)
PD-L1表达		PFS/月	
<50%	113(50.9)	中位数	8.7(0.2~36.6)
$\geq 50%$	21(9.5)	OS/月	
NA	88(39.6)	中位数	14.2(0.2~42.6)
分期			
III期	49(22.1)		
IV期	173(77.9)		

2.3 炎症标志物对疗效PR和PD的预测意义

2.3.1 首次PR时多个炎症标志物水平明显降低

Wilcoxon秩和检验分析结果(图2)显示,与基线水平相比,首次PR时NLR、LDH、CRP和IL-6水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果表明,炎症标志物NLR、LDH、CRP和IL-6水平随病情好转而下降。

2.3.2 PD时多个炎症标志物水平明显升高

Wilcoxon秩和检验分析结果(图3)显示,与基线水平相比,PD时LDH、CRP、IL-6和TNF- α 水平均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果表明,炎症标志物LDH、CRP、IL-6和TNF- α 水平随病情进展而升高。

2.4 炎症标志物对irAE的发生有一定的警示作用

2.4.1 抗PD-1治疗晚期NSCLC时irAE的总体情况 纳入数据分析的222例患者中,所有等级irAE总发生率为31.53%(70/222),最多见的为免疫相关性皮炎[9.46%(21/222)]、免疫相关性肺炎[9.01%(20/222)]、免疫相关性胃肠炎[3.60%(8/222)]、免疫相关性甲状腺功能减退症[3.15%(7/222)]。发生III级及以上irAE的患者13例

(5.86%),包括III级免疫相关性剥脱性皮炎6例(2.70%)、III级免疫相关性肺炎5例(2.25%)和III级免疫相关性结肠炎2例(0.90%)。因严重irAE而停药的患者为33例(14.86%)。大多数的irAE经停药、激素及相应对症治疗后好转;有2例(0.90%)III级免疫相关性肺炎患者经激素及对症治疗后未好转,加之本身病情较重而死亡。详情见表4。

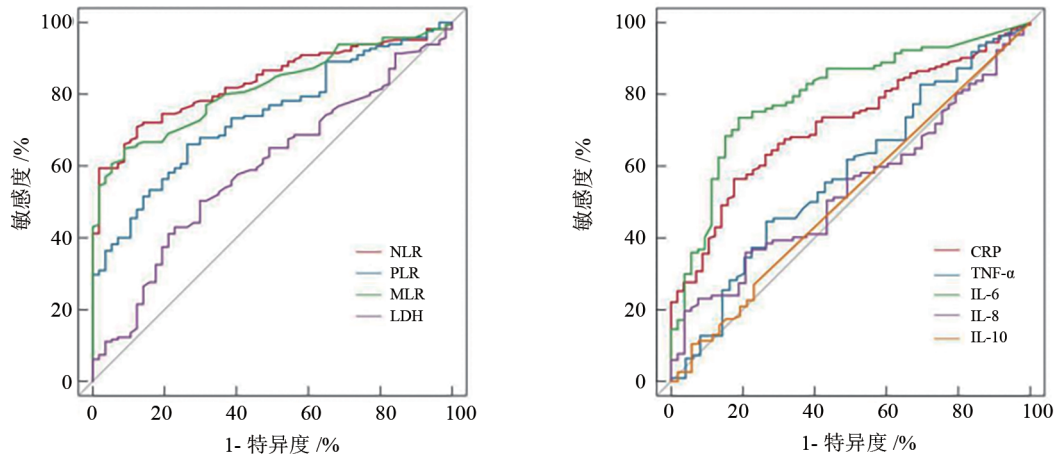


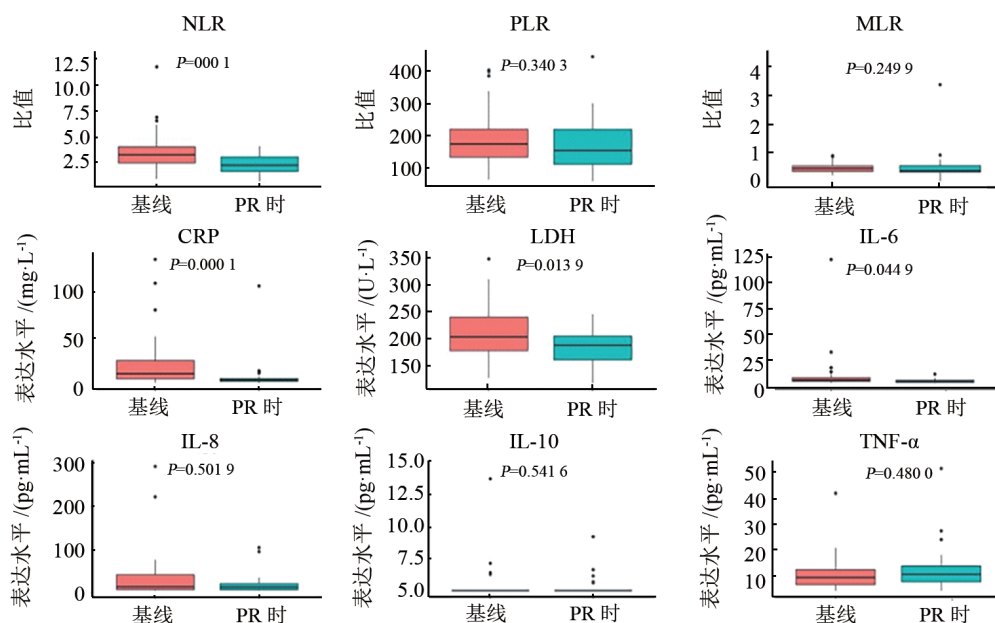
图1 炎症指标最佳截断值的ROC曲线

表2 临床病理特征和炎症指标与PFS和OS关系的单因素分析

特 征	PFS			OS		
	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI
性别(男 vs 女)	0.647	1.10	0.76~1.57	0.606	1.10	0.68~1.92
年龄(<60 vs ≥60岁)	0.356	0.86	0.62~1.19	0.365	0.81	0.50~1.29
吸烟(是 vs 否)	0.367	0.86	0.63~1.19	0.277	0.78	0.50~1.22
病理(鳞癌 vs 腺癌)	0.741	1.10	0.77~1.45	0.964	0.99	0.62~1.57
类型(其他 vs 腺癌)	0.0065	2.30	1.26~4.12	0.005	2.80	1.36~5.95
分期(IV vs III期)	0.126	1.40	0.92~2.01	0.217	1.40	0.81~2.56
转移部位(≥2 vs <2次)	0.017	1.50	1.08~2.12	0.010	1.80	1.15~2.89
驱动基因突变(+ vs -)	0.122	1.40	0.91~2.28	0.200	1.50	0.80~2.88
PD-L1(≥50% vs <50%)	0.201	0.70	0.40~1.21	0.547	1.20	0.63~2.39
几线(一线 vs ≥二线)	0.009	0.66	0.48~0.90	0.003	0.49	0.30~0.79
抗PD-1单药(是 vs 否)	0.004	1.60	1.15~2.17	0.014	1.70	1.12~2.69
irAE(是 vs 否)	0.474	0.88	0.63~1.24	0.617	0.88	0.55~1.43
NLR(≥3.48 vs <3.48)	<0.001	5.00	3.49~7.09	<0.001	5.50	3.06~9.76
PLR(≥165.57 vs <165.57)	<0.001	2.70	1.98~3.81	<0.001	3.10	1.88~5.27
MLR(≥0.50 vs <0.50)	<0.001	3.80	2.72~5.25	<0.001	3.40	2.06~5.57
LDH(≥210.5 vs <210.5 U/L)	<0.001	1.80	1.31~2.44	0.0017	2.00	1.31~3.19
CRP(≥10.75 vs <10.75 mg/L)	<0.001	2.60	1.89~3.54	<0.001	3.50	2.16~5.69
IL-6(≥6.28 vs <6.28 pg/mL)	<0.001	5.60	3.63~8.54	<0.001	13.0	5.01~32.00
IL-8(≥11 vs <118 pg/mL)	<0.001	2.20	1.38~3.47	0.203	1.60	0.79~3.11
IL-10(≥8.67 vs <8.67 pg/mL)	0.241	1.40	0.79~2.61	0.201	1.70	0.76~3.73
TNF-α(≥11.35 vs <11.35 pg/mL)	0.015	1.60	1.10~2.35	0.449	1.20	0.71~2.19

表3 临床病理特征和炎症指标与PFS和OS关系的多因素分析

特 征	PFS			OS		
	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI
病理(鳞癌 vs 腺癌)	0.408	1.23	0.75~2.02	0.222	1.55	0.77~3.12
类型(其他 vs 腺癌)	0.007	2.95	1.35~6.44	0.083	2.61	0.88~7.70
转移部位(≥ 2 vs < 2 处)	0.627	1.12	0.70~1.80	0.066	1.94	0.96~3.92
几线(一线 vs ≥ 2 线)	0.050	0.64	0.41~1.00	0.225	0.67	0.35~1.28
抗PD-1单药(是 vs 否)	0.069	1.52	0.97~2.39	0.435	1.30	0.67~2.51
NLR(≥ 3.48 vs < 3.48)	0.045	1.07	1.00~1.15	0.973	1.00	0.91~1.10
PLR(≥ 165.57 vs < 165.57)	0.003	1.00	1.00~1.01	0.019	1.00	1.00~1.01
MLR(≥ 0.50 vs < 0.50)	< 0.001	8.32	4.02~17.19	< 0.001	7.72	3.08~19.37
LDH(≥ 210.5 U/L vs < 210.5 U/L)	0.007	1.00	1.00~1.01	0.012	1.00	1.00~1.01
CRP(≥ 10.75 vs < 10.75 mg/L)	0.633	1.00	0.99~1.01	0.336	1.00	0.99~1.02
IL-6(≥ 6.28 vs < 6.28 pg/mL)	0.079	1.01	1.00~1.02	0.377	1.01	0.99~1.02
IL-8(≥ 118 vs < 118 pg/mL)	0.694	1.00	1.00~1.00	—	—	—
TNF- α (≥ 11.35 vs < 11.35 pg/mL)	0.322	1.01	0.99~1.02	—	—	—



红色代表抗PD-1治疗前的炎症标志物水平,绿色代表PR时的炎症标志物水平

图2 患者首次PR时炎症标志物变化的箱线图

2.4.2 炎症标志物基线水平的高低与irAE无明显关联 依据ROC最佳截断值将炎症指标分为高和低两组,Fisher精确检验分析各炎症标志物高和低两组与irAE的关系,结果(表5)显示,NLR、PLR、MLR、LDH、CRP、IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 基线水平与irAE均无明显关联。结果表明,炎症标志物基线水平的高低对irAE的发生无明显影响。

2.4.3 发生irAE时多个炎症标志物水平明显升高 Wilcoxon秩和检验分析结果(图4)显示,与基线水平相比,发生irAE时LDH、CRP、IL-6、IL-10和TNF- α 水平显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果表明,炎症标志物LDH、CRP、IL-6、IL-10和TNF- α 水平的

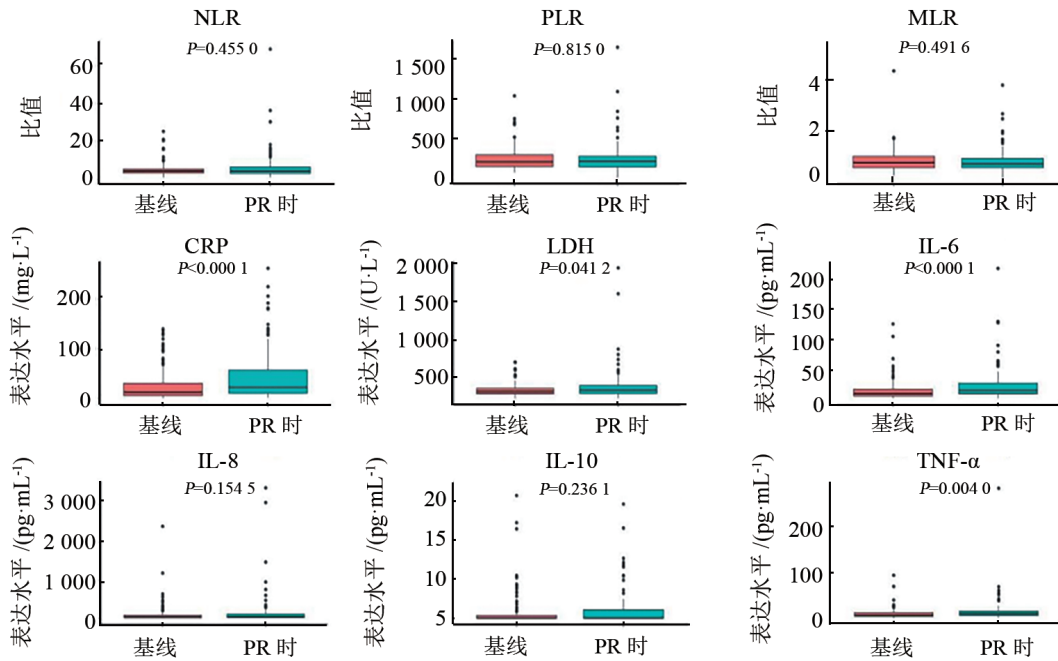
升高对irAE的发生有警示意义。

3 讨论

ICI是一种有别于传统抗肿瘤药物的新型治疗,通过调节人体自身免疫改变肿瘤微环境,进而刺激免疫细胞攻击杀伤肿瘤细胞,开启了晚期NSCLC患者新的管理模式。但有限的应答率及潜在的irAE,迫切需要预测标志物用以筛选抗PD-1治疗最佳患病人群。免疫系统和炎症因子在肿瘤的发生、发展和转移中发挥重要作用。NLR、LDH、IL-6等作为炎症和肿瘤免疫反应的指标,与NSCLC免疫治疗预后密切相关。一项Meta分析包含16项研究1700

例接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的NSCLC患者,综合结果显示,高NLR与较短的OS($HR=2.07, P<0.001$)和PFS($HR=1.59, P<0.001$)显著相关^[4]。PLR、LDH升高与PD-1/PD-L1抑制剂治疗的NSCLC患者较差的OS和PFS相关^[5,8],术前MLR水平是早期NSCLC患者复发的最佳预测因素^[9]。KEEGAN等^[10]报道IL-6水平降低与PD-1抑制剂治疗47例NSCLC患者PFS改善相关(11 vs 4个月, $P=0.04$)。CRP也被发现

与nivolumab治疗的NSCLC患者预后相关^[11]。本研究进一步证实NLR、MLR、PLR、LDH、CRP和IL-6基线水平升高与患者的PFS和OS显著缩短有关,且多因素分析结果显示,基线升高的PLR、MLR和LDH是PFS和OS的独立危险因素。此外,NLR、LDH、CRP和IL-6水平在患者首次获得PR时显著降低,LDH、CRP、IL-6和TNF- α 水平在出现PD时显著升高。



红色代表抗PD-1治疗前的炎症标志物水平,绿色代表PD时的炎症标志物水平

图3 患者PD时炎症标志物变化的箱线图

表4 晚期NSCLC抗PD-1治疗时发生irAE的统计(n)

症状	总例数	3级以上例数	停药例数	致死例数
皮炎	21	6	6	0
肺炎	20	5	17	2
胃肠炎	8	2	4	0
甲状腺功能异常	7	0	0	0
肝毒性	3	0	2	0
肾毒性	3	0	0	0
发热	3	0	1	0
心脏毒性	2	0	2	0
肌炎	1	0	1	0
乏力	1	0	0	0
贫血	1	0	0	0
合计	70	13	33	2

分析可能的原因:(1)中性粒细胞一方面通过分

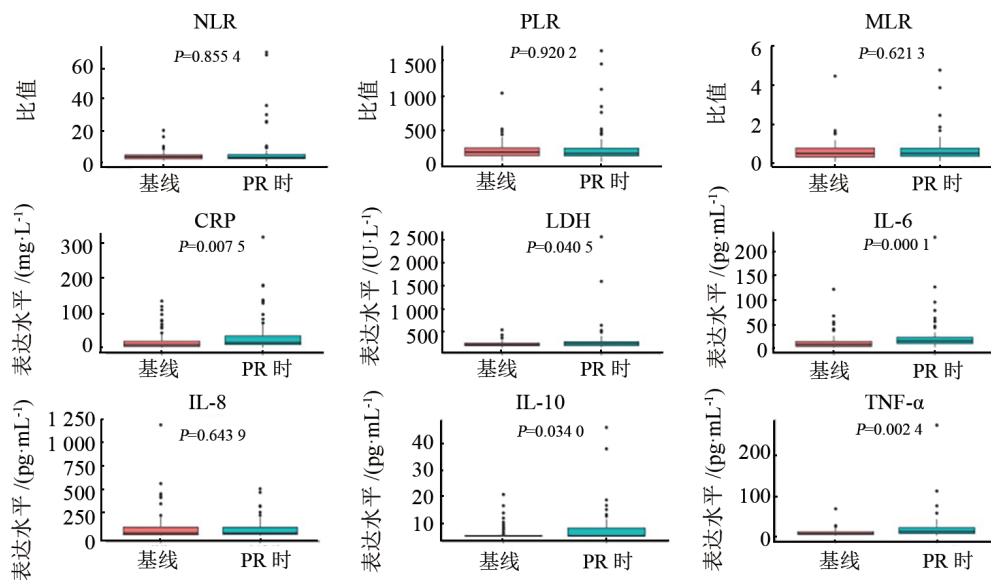
泌VEGF、IL-6、IL-8等趋化因子和细胞因子直接作用于肿瘤细胞或间接作用于TME的其他成分,在肿瘤的发生、发展和转移中发挥重要作用^[12];另一方面通过抑制淋巴细胞的免疫活性,特别是活化的CD8⁺T细胞,来抑制抗肿瘤免疫反应^[13];淋巴细胞的激活和肿瘤内浸润被认为是抗肿瘤免疫反应发生的必要条件^[14],淋巴细胞减少反映了受损的细胞影响了免疫反应。(2)单核细胞刺激癌细胞迁移,抑制抗肿瘤免疫^[15]。(3)聚集的血小板通过包裹循环肿瘤细胞来增强肿瘤细胞逃避宿主免疫攻击的能力^[16]。(4)LDH是糖酵解过程中必不可少的酶,催化丙酮酸生成乳酸。高LDH水平可能导致乳酸的产生和细胞外环境的酸化,进而抑制树突状细胞和活化T细胞释放细胞因子,抑制抗肿瘤免疫反应^[17]。(5)IL-6一方面通过诱导调节性T细胞、消耗淋巴细胞等机制发挥免疫抑制作用^[18];另一方面通过增加髓源性抑制细胞的募集调节局部TME,从而使癌细胞逃避免疫系统^[19]。综上可见,炎症标志物水平升高可使抗肿瘤免疫系统受损,

导致NSCLC患者对抗PD-1治疗的反应不佳。

除了炎症标志物,临床病理特征在免疫治疗中也存在一定预测价值。既往报道多器官转移可能是影响肿瘤治疗效果的一个负面因素,一项Meta分析显示,伴有多器官转移的NSCLC患者在接受ICI治疗后出现超进展(hyperprogressive disease, HPD)的风险较高,且与OS较差显著相关^[20]。有研究^[21]表明,与肺腺癌和鳞癌相比,肺腺鳞癌5年生存率较低。RUIZ-PATIÑO等^[22]发现免疫治疗作为一线治疗较后线治疗的总体应答率更高。一项Meta分析表明,与帕博利珠单抗单药治疗相比,联合治疗与改善ORR和PFS相关^[23]。本研究通过分析临床特征与抗PD-1治疗患者预后,结果证实伴有多器官转移、包括肺腺鳞癌的其他类型NSCLC、免疫单药和二线及以上治疗与PFS和OS显著缩短相关;此外结果还与CheckMate-057的亚组分析结果一致,EGFR突变与抗PD-1治疗的预后无明显相关性^[24]。但另一项Meta分析发现,EGFR突变是二线使用ICI治疗患者预后不良的危险因素^[25],驱动基因阳性患者TKI耐药后的免疫治疗仍需进一步探讨。

表5 炎症标志物基线水平高低与irAE的关系(n)

标志物	分组	总例数	无irAE	有irAE	P值
NLR	高水平	124	85	39	1.000
	低水平	98	67	31	
PLR	高水平	124	87	37	0.563
	低水平	98	65	33	
MLR	高水平	112	75	37	0.666
	低水平	110	77	33	
LDH	高水平	99	69	30	0.772
	低水平	121	82	39	
CRP	高水平	102	69	33	0.770
	低水平	118	83	35	
IL-6	高水平	96	57	39	0.075
	低水平	74	54	20	
IL-8	高水平	25	13	12	0.172
	低水平	145	98	47	
IL-10	高水平	15	8	7	0.399
	低水平	152	100	52	
TNF-α	高水平	62	41	21	0.865
	低水平	97	62	35	



红色代表抗PD-1治疗前的炎症标志物水平,绿色代表irAE发生时的炎症标志物水平

图4 抗PD-1治疗中irAE发生时炎症标志物变化的箱线图

ICI的广泛应用所带来的irAE已成为临床日益关注的问题。本研究结果显示所有等级irAE发生率为31.53%,最常见于皮炎、肺炎、结肠炎和甲状腺功能减退,irAE的致死率为0.9%,多见发生于免疫相关性肺炎。一项个案报道^[26]提示NSCLC患者抗PD-L1治疗后IL-6和CRP的升高与irAE的发生相关。COSTANTINI等^[27]对35例接受抗PD-1治疗的晚期NSCLC患者的血浆进行了多重ELISA筛查,结果显

示高水平的TNF-α与高级别irAE相关($P=0.036$)。PHILLIPS等^[28]评估了285例ICI治疗的实体瘤患者皮肤相关irAE发生情况,结果发现III级及以上irAE与IL-10增加相关($OR=23.8, 95\% CI 2.1\sim 262.5$)。本研究进一步证实了irAE发生时的CRP、IL-6、IL-10和TNF-α水平较基线显著升高,分析原因可能为:(1)CRP水平的升高与CD8⁺T细胞和Treg细胞的浸润呈正相关^[29],而高度激活的效应T细胞可激活全身

炎症反应,从而导致irAE;(2)IL-6在固有免疫和适应性免疫中发挥积极作用,如Th细胞的激活、Treg细胞的抑制、B细胞的分化等^[30],而这些免疫系统的过度活跃与irAE密切相关。综上可见,ICI治疗引起过度免疫风暴,炎症细胞因子分泌增加,这些细胞因子不仅具有较强的促炎活性,还参与了各种自身免疫性疾病的炎症反应。

本研究通过动态监测血清炎症标志物的变化,探索其与晚期NSCLC患者抗PD-1治疗疗效及irAE发生的关系,以筛选抗PD-1治疗最佳患病人群,尽早识别并动态监测irAE的发生发展。在临床实践中,晚期NSCLC患者开始或退出抗PD-1治疗时,临床医师应结合血清炎症标志物的动态变化,在平衡irAE风险与临床获益的基础上制定晚期NSCLC患者个体化治疗的管理决策。本研究作为单中心回顾性研究有一定的局限性,尚需后续前瞻性大样本试验进一步验证。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, *et al.* Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675-1684. DOI:10.1200/JCO.2017.77.0412.
- [3] VOKES E E, READY N, FELIP E, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4): 959-965. DOI:10.1093/annonc/mdy041.
- [4] JIANG T, BAI Y C, ZHOU F, *et al.* Clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-small-cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130: 76-83. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.02.009.
- [5] ZHANG Z B, LI Y, YAN X, *et al.* Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1467-1473. DOI:10.1002/cam4.2024.
- [6] SANMAMED M F, PEREZ-GRACIA J L, SCHALPER K A, *et al.* Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1988-1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
- [7] TARHINI A A, ZAHOOR H, LIN Y, *et al.* Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 39[2022-02-10]. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. DOI: 10.1186/s40425-015-0081-1.
- [8] 田甜, 唐苏丹. 血小板/淋巴细胞比值与PD-1/PD-L1抑制剂治疗非小细胞肺癌患者预后关系的Meta分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(6): 611-616. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1052.
- [9] SHOJI F, KOZUMA Y, TOYOKAWA G, *et al.* Complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 26(5): 248-255. DOI:10.5761/atcs.oa.19-00315.
- [10] KEEGAN A, RICCIUTI B, GARDEN P, *et al.* Plasma IL-6 changes correlate to PD-1 inhibitor responses in NSCLC[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000678[2022-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020238/>. DOI:10.1136/jitc-2020-000678.
- [11] OYA Y, YOSHIDA T, KURODA H, *et al.* Predictive clinical parameters for the response of nivolumab in pretreated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103117-103128. DOI:10.18632/oncotarget.21602.
- [12] LIANG W, FERRARA N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(2): 83-91. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0313.
- [13] KARGL J, BUSCH S E, YANG G H, *et al.* Neutrophils dominate the immune cell composition in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14381[2022-02-10]. <http://www.nature.com/naturecommunications>. DOI: 10.1038/ncomms14381.
- [14] GOODEN M J M, DE BOCK G H, LEFFERS N, *et al.* The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 93-103. DOI:10.1038/bjc.2011.189.
- [15] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, *et al.* Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444. DOI: 10.1038/nature07205.
- [16] SCHLESINGER M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 125 [2018-10-10]. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. DOI: 10.1186/s13045-018-0669-2.
- [17] KOUKOURAKIS M I, GIATROMANOLAKI A, SIVRIDIS E, *et al.* Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(5): 877-885. DOI:10.1038/sj.bjc.6601205.
- [18] HUNTER C A, JONES S A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457. DOI:10.1038/ni.3153.
- [19] TSAI M S, CHEN W C, LU C H, *et al.* The prognosis of head and neck squamous cell carcinoma related to immunosuppressive tumor microenvironment regulated by IL-6 signaling[J]. *Oral Oncol*, 2019, 91: 47-55. DOI:10.1016/j.oraloncology.2019.02.027.
- [20] HE Y Y, ZHANG X C, YANG J J, *et al.* Prognostic significance of genotype and number of metastatic sites in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(6): 441-447. DOI: 10.1016/j.clc.2014.06.006.
- [21] WANG J, WANG Y L, TONG M T, *et al.* Research progress of the clinicopathologic features of lung adenosquamous carcinoma[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 7011-7017. DOI:10.2147/OTT.S179904.
- [22] RUIZ-PATIÑO A, ARRIETA O, CARDONA A F, *et al.* Immunotherapy at any line of treatment improves survival in patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy (Quijote-CLICaP)[J]. *Thorac Cancer*,

- 2020, 11(2): 353-361. DOI:10.1111/1759-7714.13272.
- [23] DAFNI U, TSOURTI Z, VERVITA K, *et al.* Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2019, 134: 127-140. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.05.029.
- [24] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639. DOI:10.1056/NEJMoa1507643.
- [25] LEE C K, MAN J, LORD S, *et al.* Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2): 403-407. DOI:10.1016/j.jtho.2016.10.007.
- [26] NAQASH A R, YANG L V, SANDERLIN E J, *et al.* Interleukin-6 as one of the potential mediators of immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint blockade: evidence from a case report[J]. Acta Oncol, 2018, 57(5): 705-708. DOI:10.1080/0284186X.2017.1406668.
- [27] COSTANTINI A, TAKAM K P, JULIE C, *et al.* Plasma biomarkers screening by multiplex elisa assay in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J/OL]. Cancers (Basel), 2020, 13(1): 97 [2022-02-10]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/1/97>. DOI: 10.3390/cancers13010097.
- [28] PHILLIPS G S, WU J, HELLMANN M D, *et al.* Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30): 2746-2758. DOI:10.1200/JCO.18.02141.
- [29] NAKAYAMA T, SAITO K, KUMAGAI J, *et al.* Higher serum C-reactive protein level represents the immunosuppressive tumor microenvironment in patients with clear cell renal cell carcinoma [J/OL]. Clin Genitourin Cancer, 2018, 16(6): e1151-e1158[2022-02-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.027>. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.07.027.
- [30] SCHELLER J, CHALARIS A, SCHMIDT-ARRAS D, *et al.* The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(5): 878-888. DOI:10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.

[收稿日期] 2022-02-15

[修回日期] 2022-03-20

[本文编辑] 沈志超, 黄静怡