

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.008

## 非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂相关性肺炎与免疫检查点抑制剂疗效相关性分析

陈翔, 加冷·热哈提汗, 顾国民, 阿布地力·阿布都许库, 莎毕娜·迪力夏提, 杨喆, 王海峰(新疆医科大学附属肿瘤医院 胸腹放疗科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** **目的:** 探讨免疫检查点抑制剂(ICI)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)患者发生免疫检查点抑制剂相关性肺炎(CIP)的发生情况和免疫治疗疗效的关系, 分析接受ICI治疗的NSCLC患者的预后相关因素。**方法:** 回顾性分析2020年3月至2023年3月在新疆医科大学附属肿瘤医院接受ICI治疗145例NSCLC患者的临床资料, 将患者分为CIP组和非CIP组, 随后将发生CIP的患者分为轻度(1、2级)CIP和重度(3、4级)CIP两个亚组, 通过Kaplan-Meier法比较生存曲线, 分析CIP的发生及严重程度对于患者PFS及OS的影响。通过单因素及多因素COX风险比例回归模型分析与PFS和OS相关的预后因素。**结果:** 145例患者中有26例患者出现CIP, 发生率为17.93%, 重度CIP发生率为3.45%。CIP组患者PFS明显长于非CIP组患者(12.3 vs 7.6个月,  $P < 0.05$ ), CIP组与非CIP组的OS比较差异无统计学意义(16.2 vs 15.8个月,  $P > 0.05$ )。亚组分析显示, 轻度CIP和重度CIP相比, PFS(12.2 vs 12.9个月)及OS(16.1 vs 17.8个月)均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。多因素COX回归分析显示, CIP[ $HR=0.55$ , 95% $CI(0.33, 0.90)$ ,  $P=0.02$ ]、免疫疗程 $>6$ 个[ $HR=0.51$ , 95% $CI(0.31, 0.85)$ ,  $P=0.01$ ]是影响患者PFS的有利预后因素, 免疫疗程 $>6$ 个[ $HR=0.4$ , 95% $CI(0.18, 0.88)$ ,  $P=0.02$ ]是影响OS的有利预后因素。**结论:** CIP的发生率为17.93%, CIP的发生与PFS的延长密切相关。免疫疗程 $>6$ 个是影响NSCLC患者PFS、OS的有利预后因素。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 检查点抑制剂相关性肺炎; 预后

**[中图分类号]** R563.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)01-0054-08

## Analysis of the relationship between checkpoint inhibitor-related pneumonitis and the efficacy of immune checkpoint inhibitor in patients with non-small cell lung cancer

CHEN Xiang, JIALENG·Rehatihan, GU Guomin, ABUDILI·Abuduxuku, SHABINA·Dilixiati, YANG Zhe, WANG Haifeng (Thoracic and Abdominal Radiotherapy Department, the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the relationship between the incidence of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonia (CIP) and the efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs), and to explore the prognostic factors of patients receiving ICI treatment. **Methods:** The clinical and follow-up data of 145 NSCLC patients treated with ICIs in the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University from March 2020 to March 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into CIP group and non-CIP group. The patients with CIP were sub-divided into mild (grade 1, 2) and severe (grade 3, 4) CIP subgroups. The effects of the occurrence and severity of CIP on the overall survival (OS) time and progression-free survival (PFS) time of the patients were analyzed by comparing the survival curve using Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate COX proportional hazard regression models were used to analyze the prognostic factors associated with PFS and OS. **Results:** A total of 26 patients developed CIP, with an incidence rate of 17.93% (26/145), and the incidence of severe CIP was 3.4%. The PFS in CIP group was significantly longer than that in non-CIP group (12.3 vs 7.6 months,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in OS between CIP group and non-CIP group (16.2 vs 15.8 months,  $P > 0.05$ ). Subgroup analysis showed that there were no significant differences in PFS (12.2 vs 12.9 months) and OS (16.1 vs 17.8 months) between mild CIP and severe CIP groups (all  $P > 0.05$ ). Multivariate COX regression analysis showed that CIP ( $HR=0.55$ , 95% $CI [0.33, 0.90]$ ,  $P=0.02$ ) and the course of immunotherapy  $>6$  cycles ( $HR=0.51$ , 95% $CI [0.31, 0.85]$ ,  $P=0.01$ ) were favorable prognostic factors for PFS. The course of

**[基金项目]** 新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2021D01C381)

**[作者简介]** 陈翔(1998—), 男, 硕士生, 主要从事恶性肿瘤的放射治疗。E-mail: 982343824@qq.com

**[通信作者]** 王海峰, E-mail: gadfly7200@163.com

immunotherapy >6 cycles ( $HR=0.4$ ,  $95\%CI$  [0.18,0.88],  $P=0.02$ ) was a favorable prognostic factor for OS. **Conclusion:** The incidence of CIP is 17.93%. The occurrence of CIP is closely related to the prolongation of PFS. Immunotherapy course >6 cycles is a favorable prognostic factor for PFS and OS of NSCLC patients.

**[Key words]** non-small cell lung cancer (NSCLC); immune checkpoint inhibitor (ICI); immune-related adverse event (irAE); checkpoint inhibitor-associated pneumonia (CIP); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(1): 54-61. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.008]

据中国国家癌症中心最新统计,肺癌仍然是中国发病率和病死率最高的恶性肿瘤,每年新发病例约82.8万,占新发癌症总数的24.6%,每年死亡病例约65.7万,占有癌症死亡人数的29.71%<sup>[1]</sup>。近年来,得益于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的发展,免疫治疗越来越多地应用到晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗中。KEYNOTE-024 研究结果<sup>[2]</sup>显示,帕博利珠单抗较化疗能显著提高程序性死亡受体配体1(PD-L1)高表达的晚期初治NSCLC患者的PFS和OS。IMpower010 研究<sup>[3]</sup>的数据也证实,术后辅助化疗后进行阿替利珠单抗免疫治疗可明显改善II~III期NSCLC患者的PFS。尽管免疫治疗有较好的临床获益,但也会引起免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),包括皮肤和胃肠道irAE、肝炎、免疫检查点抑制剂相关性肺炎(checkpoint inhibitor-associated pneumonia, CIP)、内分泌疾病及其他不常见的irAE<sup>[4]</sup>,CIP是其中最常见的irAE之一。研究<sup>[5-6]</sup>表明,irAE与NSCLC患者较好的临床结果相关。一项荟萃分析结果<sup>[7]</sup>显示,经历irAE的NSCLC患者有更长的PFS和OS。然而,CIP与ICI疗效之间的关系尚未得到充分调查。本研究通过评价发生CIP(尤其是3、4级)对ICI治疗NSCLC患者预后的影响,旨在探明CIP的发生与ICI疗效的关系。同时,基于NSCLC患者的基线临床特征,结合一些临床容易获得的有效的血液学标志物,期望筛选出NSCLC患者中免疫治疗的最大获益人群,为临床用药提供一些新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2020年3月至2023年3月在新疆医科大学附属肿瘤医院接受ICI治疗的145例NSCLC患者的临床资料,所有患者均签署知情同意书。病例纳入标准:(1)经影像学和病理组织确诊为IIIA-IV期NSCLC患者;(2)患者至少接受过2个周期ICI治疗;(3)有明确的死亡日期或随访日期。病例排除标准:(1)使用ICI治疗<2个周期;(2)有明确病因的肺炎患者,如肺部肿瘤进展或活动性肺部感染;(3)无法完成随访的患者。本研究已经得到新疆医科大学附属肿瘤医院医学伦理委员会的

批准(临床研究伦理审批号:K-2022016)。

### 1.2 时间事件数据定义及研究方法

采用实体瘤免疫治疗疗效评价标准(immune response evaluation criteria in solid tumor, iRECIST)进行治疗疗效评估,记录疾病进展情况和生存状况。CIP发生时间定义为自使用免疫治疗至首次发生CIP的时间,PFS定义为自接受免疫治疗起至根据iRECIST评估的疾病复发、进展或死亡的时间,OS定义为自接受免疫治疗起至死亡的时间。研究日期截止时未达到终点的事件按截尾数据处理,研究截止日期为2023年6月30日。

### 1.3 数据采集

通过查阅电子病历及电话随访收集患者基线和临床病理资料,包括性别、年龄、病理类型、基础肺疾病史等。基础肺疾病史包括慢性间质性肺炎、慢性阻塞性肺疾病、肺气肿、肺纤维化、支气管扩张、慢性肺炎、肺脓肿、支气管哮喘等。依据是否发生CIP将患者分为CIP组和非CIP组,依据CIP的严重程度,又将患者分为轻度(1、2级)CIP和重度(3、4级)CIP两个亚组。CIP的诊断依据《中国免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识》<sup>[8]</sup>。CIP的临床分级依据美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)免疫毒性管理指南<sup>[9]</sup>。

### 1.4 统计学处理

应用SPSS 27.0统计学软件,将收集到的患者信息以Excel表格建立数据库。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料用率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。通过Kaplan-Meier曲线对PFS和OS绘制生存曲线,采用Log-Rank检验评估组间差异。采用COX比例风险模型进行单因素及多因素分析,并计算比值比( $HR$ )及95%置信区间(95% $CI$ )。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NSCLC患者基线临床资料

145例NSCLC患者中,男性124例(85.52%)、女性21例(14.48%),45例(31.03%)患者有基础肺疾病史,141例(97.24%)患者使用ICI单药联合其他抗肿

瘤治疗, 99例(68.28%)患者免疫治疗疗程≤6个。NSCLC患者的基线临床资料见表1。

## 2.2 CIP的发生率及对预后的影响

### 2.2.1 CIP的发生率

截至2023年6月30日, 145例NSCLC患者中, 依据CIP的诊断标准, 共有26例患者发生CIP, 发生率为17.93%。其中, 轻度(1、2级)患者21例(占14.48%), 重度(3、4级)患者5例(占3.45%)。

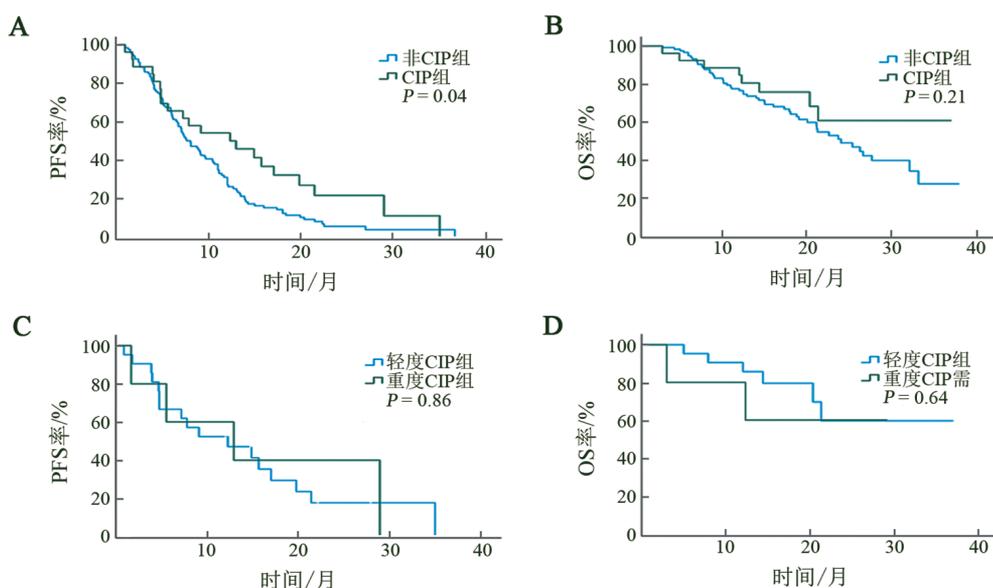
### 2.2.2 CIP对NSCLC患者生存的影响

截至研究结束, 依据iRECIST评估疗效, 并通过Kaplan-Meier曲线绘制PFS和OS生存曲线, 结果显示, 整体患者的中位PFS为8.05个月, 95%CI(6.5, 9.6); CIP

组患者的中位PFS为12.3个月, 95%CI(4, 12.5), 非CIP组的中位PFS为7.6个月, 95%CI(6.1, 9.1), 表明发生CIP患者的PFS明显延长(12.3 vs 7.6个月,  $P < 0.05$ ; 图1A)。CIP组患者的OS与非CIP组相比差异无统计学意义(16.2 vs 15.8个月,  $P > 0.05$ ; 图1B)。

### 2.2.3 不同严重程度CIP对NSCLC患者的OS无明显影响

依据Kaplan-Meier曲线对CIP患者进行亚组分析, 结果显示, 轻度CIP组患者的PFS与重度CIP组相比差异无统计学意义(12.1 vs 12.9个月,  $P > 0.05$ ; 图1C)。轻度CIP组患者的OS与重度CIP组相比差异无统计学意义(16.1 vs 17.8个月,  $P > 0.05$ ; 图1D)。



A: CIP组与非CIP组患者的PFS分析; B: CIP组与非CIP组患者的OS; C: 轻度CIP组与重度CIP组患者的PFS分析; D: 轻度CIP组与重度CIP组患者的OS分析。

图1 Kaplan-Meier曲线分析CIP与非CIP、轻度与重度CIP患者的PFS和OS

## 2.3 NSCLC患者PFS和OS的单因素分析

单因素分析结果(表1)显示, 患者PFS在CIP、肿瘤T分期、肿瘤N分期、免疫治疗疗程比较差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ ), 患者OS在免疫治疗疗程方面比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.4 NSCLC患者PFS及OS的多因素分析

多因素COX回归分析结果(表2)显示, CIP [ $HR=0.55, 95\% CI(0.33, 0.90), P=0.02$ ]、免疫疗程 $>6$ 个 [ $HR=0.51, 95\% CI(0.31, 0.85), P=0.01$ ]是影响ICI治疗的患者PFS预后因素(均 $P < 0.05$ ); 免疫治疗疗程是影响患者OS预后的因素。

## 3 讨论

在本研究中, CIP的发生率为17.93%, 本研究作为真实世界的回顾性研究, 这与一项多中心前瞻性

研究结果<sup>[10-11]</sup>相似, 发生率范围从14.6%~19.0%。部分研究结果显示, CIP的发生率低于本研究, 可能考虑CIP的诊断作为排除性诊断, 并无特异性的影像学表现, 易导致早期CIP与既往已经存在的间质性肺炎难以区分, 使得相当一部分早期CIP患者被纳入普通间质性肺炎中。

本研究结果发现, CIP组患者的PFS明显优于非CIP组(12.3 vs 7.6个月,  $P < 0.05$ ), 与本研究相似的是, 国外一项临床研究<sup>[12]</sup>显示, CIP组患者的客观缓解率(ORR)和PFS明显好于irAE—非CIP组和非irAE患者; FUJIMOTO等<sup>[13]</sup>发现, CIP患者的ORR高于非间质性肺炎患者, 分别为37%和18%, PFS显著延长(5.8 vs 2.1个月,  $P=0.02$ ), 结论均与本研究类似。目前CIP与ICI治疗的患者的预后之间的关联正在研究中, SUZUKI等<sup>[14]</sup>研究证实, ICI诱导的肺炎患者

CD8<sup>+</sup> T细胞比例明显增高,肺泡出现免疫失衡,富集的Th1和Th17细胞促进CIP发展的同时增强了免疫抗肿瘤效应。此外,ICI还可阻断PD-L2,通过上调肺内T细胞的克隆,进一步增强ICI的抗肿瘤活性<sup>[15]</sup>。对于CIP是否能预测患者有更长的OS目前尚存争议。在本研究中,CIP组和非CIP组患者的生存比较未见明显差异。目前研究表明,irAE的发生预示着

患者拥有更长的OS。ISONO等<sup>[16]</sup>研究证明,irAE与ORR和良好的OS相关,与之类似的是,HARATANI等<sup>[17]</sup>认为,有irAE的患者的中位OS显著长于无irAE的患者。但也有一些临床研究与本实验结果相似,在一项里程碑式的研究<sup>[18]</sup>中,接受ICI治疗>3个月无irAE的患者与接受ICI>3个月有irAE的患者相比,OS差异无统计学意义。

表1 145例NSCLC患者的临床资料及ICI治疗患者PFS和OS的单因素回归分析

基线临床特征	n(%)	PFS			OS		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
CIP							
无	119(82.07)	1			1		
有	26(17.93)	0.61	0.38,0.98	0.042	0.62	0.3,1.31	0.21
基础肺疾病							
无	100(68.97)	0.95	0.65,1.38	0.78	0.81	0.46,1.42	0.46
有	45(31.03)	1					
病理学分型							
肺鳞状细胞癌	82(56.55)	0.92	0.64,1.32	0.65	0.78	0.47,1.31	0.35
肺腺癌	63(43.45)	1					
ICI							
卡瑞利珠单抗	23(15.86)	1			1		
替雷利珠单抗	58(40.00)	1.27	0.76,2.12	0.35	0.98	0.49,1.95	0.94
信迪利单抗	53(36.55)	1.06	0.63,1.78	0.83	0.64	0.33,1.39	0.29
帕博利珠单抗	11(7.59)	1.13	0.5,2.56	0.77	0.93	0.3,2.89	0.90
性别							
男性	124(85.52)	1.35	0.82,2.20	0.24	1.29	0.65,2.55	0.47
女性	21(14.48)	1			1		
民族							
汉族	119(82.07)	0.79	0.49,1.26	0.32	0.70	0.33,1.47	0.34
少数民族	26(17.93)	1			1		
年龄/岁							
<65	86(61.38)	0.84	0.59,1.21	0.35	0.70	0.41,1.2	0.20
≥65	59(40.68)	1			1		
吸烟史							
无	48(33.10)	1.01	0.69,1.46	0.98	1.13	0.65,1.97	0.66
有	97(66.90)	1			1		
酗酒史							
无	106(73.10)	0.84	0.55,1.28	0.40	0.58	0.29,1.14	0.11
有	39(26.90)	1			1		
BMI							
≤24	71(48.96)	1.25	0.88,1.79	0.21	1.25	0.75,2.1	0.39
>24	74(51.04)	1			1		
肿瘤分期							
III	40(27.59)	1.26	0.84,1.90	0.27	1.22	0.66,2.26	0.53
IV	105(72.41)	1			1		
T分期							
1	13(8.96)	0.43	0.21,0.88	0.02	0.57	0.21,1.57	0.28
2	34(23.45)	0.96	0.44,2.09	0.92	1.39	0.50,3.80	0.53
3	17(11.72)	0.69	0.36,1.31	0.25	0.98	0.41,2.35	0.97
4	81(55.86)	1			1		

续表1 145例NSCLC患者的临床资料及ICI治疗患者PFS和OS的单因素回归分析

基线临床特征	n(%)	PFS			OS		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
N分期							
0	17(11.72)	2.48	1.01,6.09	0.048	1.73	0.35,8.6	0.50
1	9(6.21)	1.59	0.86,2.94	0.14	2.45	0.74,8.1	0.14
2	63(43.45)	1.91	1.12,3.58	0.044	3.2	0.97,10.6	0.06
3	56(38.62)	1			1		
M分期							
0	45(31.03)	1.43	0.97,2.09	0.07	1.61	0.89,2.94	0.12
1	100(68.97)	1			1		
联用ICI							
否	141(97.24)	0.61	0.19,1.93	0.4	0.45	0.06,3.2	0.42
是	4(2.76)	1			1		
ICI疗程数/个							
≤6	99(68.28)	1			1		
>6	46(31.72)	0.58	0.36,0.94	0.03	0.4	0.18,0.88	0.02
放疗							
否	119(82.07)	0.91	0.58,1.44	0.69	0.71	0.36,1.4	0.32
是	26(17.93)	1			1		
PLR							
<180	84(57.93)	0.99	0.69,1.42	0.98	0.65	0.38,1.11	0.12
≥180	61(42.07)	1			1		
NLR							
<3	74(51.03)	0.88	0.62,1.26	0.49	0.79	0.47,1.31	0.35
≥3	71(48.97)	1			1		
D-2聚体							
≤0.55	75(51.72)	1.36	0.96,1.93	0.087	1.2	0.72,1.99	0.48
>0.55	70(48.28)	1			1		
LDH							
≤250	114(78.62)	1.11	0.72,1.7	0.64	1.1	0.58,1.91	0.87
>250	31(21.38)	1			1		
IL-6							
≤7	92(63.45)	1.32	0.91,1.93	0.14	1.7	0.97,2.96	0.06
>7	53(36.55)	1			1		
IL-1β							
≤12.3	141(97.24)	1.21	0.38,3.82	0.75	0.71	0.1,5.16	0.74
>12.3	4(2.86)	1			1		
IL-17							
≤19	132(91.03)	0.86	0.46,1.59	0.62	0.6	0.22,1.67	0.33
>19	13(8.97)	1			1		
IL-12p70							
≤8.4	135(93.10)	0.86	0.42,1.76	0.68	0.66	0.21,2.1	0.48
>8.4	10(6.90)	1			1		
TNF-α							
≤8	139(95.86)	0.7	0.28,1.71	0.43	0.65	0.16,2.7	0.55
>8	6(4.14)	1			1		

NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio); PLR: 血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio); LDH: 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase); BMI: 体质量指数(body mass index)。

表2 ICI治疗NSCLC患者PFS的多因素COX回归分析

临床特征	PFS		
	HR	95%CI	P
CIP			
无	1		
有	0.55	0.33, 0.90	0.017
T分期			
1	1		0.110
2	0.46	0.22, 0.98	0.045
3	0.88	0.39, 1.98	0.750
4	0.79	0.41, 1.52	0.480
N分期			
0	1		0.080
1	2.52	0.98, 6.43	0.053
2	1.48	0.76, 2.89	0.250
3	2.11	1.07, 4.13	0.030
ICI疗程数/个			
≤6	1		
>6	0.51	0.31, 0.85	0.010

目前,轻、重度CIP之间的机制差异以及临床预后的相关性仍然不清楚,有待深入研究。根据本研究的Kaplan-Meier生存曲线分析,轻度与重度CIP患者在PFS及OS上未见明显差异,CIP的严重程度不影响CIP患者的预后。但目前临床研究<sup>[19]</sup>认为,高级别(3、4级)CIP与患者不良预后有关,可能原因是3、4级CIP患者需要大剂量、长疗程的激素治疗,其使用强度及累积量导致ICI的抗肿瘤活性下降。

在本研究关于影响患者PFS及OS的预后因素分析中,CIP的发生、免疫疗程>6个是影响PFS的有利预后因素,更加佐证了本研究关于CIP的发生有利于患者PFS的结论,免疫疗程>6个是影响OS的有利预后因素。免疫疗程的增加,代表着患者对于ICI有更好的耐受性,同时反映患者应用ICI后具有良好的疗效,因此,此类患者具有更长的PFS及OS。CIP患者PFS延长,可能是因为宿主免疫系统被激活,对肿瘤组织和正常组织均具有较强的免疫作用,使患者获得更好的临床疗效<sup>[20]</sup>。研究<sup>[21]</sup>表明,有多个irAE的患者可能预后良好。与CIP类似,治疗过程中的irAE可能与患者自身良好的免疫功能相关,因此在比较CIP组和非CIP组患者的生存曲线时,非CIP组可能包括其他irAE-非CIP患者,这一类患者使得非CIP组可能拥有更长的PFS及OS。

炎症细胞是NSCLC肿瘤微环境的重要组成部分,多种炎性标志物与预后的关系已被广泛研究。本研究对接受ICI治疗的NSCLC患者的炎性指标,如PLR、NLR、C反应蛋白、细胞因子等进行了分析。虽然本研究未发现NLR与患者预后之间的关系,但

相关回顾性研究结果<sup>[22-23]</sup>发现,在接受免疫治疗的NSCLC患者中,治疗前NLR升高与较差的生存预后相关。本研究未发现LDH与患者预后之间的关系,但LDH一直以来被认为是一种炎性反应指标,在一项针对晚期肺腺癌患者的研究<sup>[24]</sup>中发现,当LDH水平超过正常值上限的1~2.5倍时,患者预后较正常患者更差。在本研究中,TNF- $\alpha$ 和多种IL未发现与患者预后相关,但有一项研究<sup>[25]</sup>指出,肿瘤细胞能够产生大量的炎性介质,如TNF- $\alpha$ 和IL-3,而这些炎症介质促进血小板的增多,从而导致PLR升高,在一定程度上代表肿瘤的侵袭能力增强和免疫治疗效果的减低。本研究中,C反应蛋白与患者的预后无关,但有关动物实验证实,C反应蛋白可以促进IL-1 $\beta$ 过表达,从而抑制特定类型的DC聚集在细胞微环境周围,而DC能够分泌IL-12招募T淋巴细胞,从而降低T淋巴细胞在肿瘤微环境中的含量,最终降低ICI的疗效<sup>[26]</sup>;类似的是,WANG等<sup>[27]</sup>认为,较高的治疗前C反应蛋白水平与较差的OS和PFS相关。IFN- $\gamma$ 在免疫治疗中的预后意义目前存在争议。崔立昆等<sup>[28]</sup>认为,IFN- $\gamma$ 作用于肿瘤发生发展的全过程,一方面IFN- $\gamma$ 可以直接抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成,协同固有免疫和适应性免疫的NK、NKT细胞以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞等完成肿瘤杀伤,另一方面,在长期慢性炎症和肿瘤微环境中重塑免疫微环境促进免疫逃逸,因此,关于IFN- $\gamma$ 是否影响预后还需更多前瞻性研究。

综上所述,本研究显示接受ICI治疗的NSCLC患者CIP发生率为17.93%,CIP组患者的PFS明显长于非CIP组患者,CIP、免疫疗程数>6个是影响患者PFS的有利预后因素,免疫疗程数>6个是影响OS的有利预后因素。本研究为NSCLC的ICI治疗提供了有一定参考意义的真实世界临床研究资料。本研究存在较多的局限,(1)研究是回顾性的,因此包含了若干信息偏移;(2)研究局限于单个研究中心,且收集的样本数量较少,研究数据缺乏代表性;(3)本次没有对所有患者的肿瘤PD-L1状态进行分析,不能完全排除PD-L1的高表达是否影响患者的预后,因此,后续计划开展前瞻性大样本研究,以克服上述的局限性。

#### [参考文献]

- [1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Nat Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [2] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375

- (19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [3] WAKELEE H, ALTORKI N, FELIP E, *et al.* PL03.09 IMpower010: overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): S2[2023-09-25]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.013>. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.013.
- [4] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/nejmra1703481.
- [5] TOI Y, SUGAWARA S, SUGISAKA J, *et al.* Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 376-383[2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439838/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5860.
- [6] GRANGEON M, TOMASINI P, CHALEAT S, *et al.* Association between immune-related adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3): 201-207. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.10.002.
- [7] LIN L, LIU Y, CHEN C, *et al.* Association between immune-related adverse events and immunotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1190001[2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10239972/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1190001.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(11): 820-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.11.007.
- [9] BRAHMER J R, LACCHETTI C, THOMPSON J A. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(4): 247-249. DOI: 10.1200/jop.18.00005.
- [10] SUZUKI Y, KARAYAMA M, UTO T, *et al.* Assessment of immune-related interstitial lung disease in patients with NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective study[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8): 1317-1327. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.002.
- [11] YAMAGUCHI T, SHIMIZU J, HASEGAWA T, *et al.* Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 212-217. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.10.001.
- [12] SUGANO T, SEIKE M, SAITO Y, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 1052-1060[2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113045/>. DOI: 10.1111/1759-7714.13364.
- [13] FUJIMOTO D, YOSHIOKA H, KATAOKA Y, *et al.* Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Lung Cancer*, 2018, 119: 14-20. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017.
- [14] SUZUKI K, YANAGIHARA T, MATSUMOTO K, *et al.* Immune-checkpoint profiles for T cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with immune-checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(8): 547-557. DOI: 10.1093/intimm/dxaa022.
- [15] LATCHMAN Y, WOOD C R, CHERNOVA T, *et al.* PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 261-268. DOI: 10.1038/85330.
- [16] ISONO T, KAGIYAMA N, TAKANO K, *et al.* Outcome and risk factor of immune-related adverse events and pneumonitis in patients with advanced or postoperative recurrent non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(2): 153-164[2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812074/>. DOI: 10.1111/1759-7714.13736.
- [17] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y, *et al.* Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 374-378[2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583041/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2925.
- [18] OWEN D H, WEI L, BERTINO E M, *et al.* Incidence, risk factors, and effect on survival of immune-related adverse events in patients with non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(6): e893-e900[2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193681/>. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.08.008.
- [19] RICCIUTI B, DAHLBERG S E, ADENI A, *et al.* Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1927-1934. DOI: 10.1200/JCO.19.00189.
- [20] LEE D J, LEE H J Jr, FARMER J R, *et al.* Mechanisms driving immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(8): 98[2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/30115704/>. DOI: 10.1007/s11886-021-01530-2.
- [21] SONEHARA K, TATEISHI K, ARAKI T, *et al.* The role of immune-related adverse events in prognosis and efficacy prediction for patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy: a retrospective clinical analysis[J]. *Oncology*, 2021, 99(5): 271-279. DOI: 10.1159/000511999.
- [22] BAGLEY S J, KOTHARI S, AGGARWAL C, *et al.*

- Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 106: 1-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.01.013.
- [23] LIU W L, REN S Y, YANG L L, *et al.* The predictive role of hematologic markers in resectable NSCLC patients treated with neoadjuvant chemioimmunotherapy: a retrospective cohort study[J/OL]. *Int J Surg*, 2023, 109(11): 3519-3526 [2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10651234/>. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000650.
- [24] FIALA O, PESEK M, FINEK J, *et al.* Change in serum lactate dehydrogenase is associated with outcome of patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2459-2465.
- [25] HIRAHARA T, ARIGAMI T, YANAGITA S, *et al.* Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 672 [2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615151/>. DOI: 10.1186/s12885-019-5903-y.
- [26] IIVANAINEN S, AHVONEN J, KNUUTTILA A, *et al.* Elevated CRP levels indicate poor progression-free and overall survival on cancer patients treated with PD-1 inhibitors[J/OL]. *ESMO Open*, 2019, 4(4): e000531 [2023-09-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735669/>. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000531.
- [27] WANG H Y, YANG R Y, ZHOU K, *et al.* Association between pretreatment C-reactive protein level and survival in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 110937 [2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37757636/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110937.
- [28] 崔立昆, 徐胜. IFN- $\gamma$ 在肿瘤免疫及免疫治疗中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(2): 157-162. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.011.
- [收稿日期] 2023-09-26 [修回日期] 2023-12-05  
[本文编辑] 党瑞山