

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.037

· 临床研究 ·

晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗的预后相关因素分析

姚源山¹, 华青旺², 高文¹

1. 复旦大学华东医院胸外科, 上海老年医学重点实验室, 上海 200041; 2. 中国科学院大学宁波华美医院胸外科, 浙江 宁波 315010

通信作者: 高文, E-mail: gaowenchest@163.com

摘要: **目的** 探讨影响接受免疫治疗的晚期非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 患者预后的相关因素, 为临床治疗提供参考。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月至 2020 年 6 月复旦大学华东医院收治的 64 例接受单药程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1) / 程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料及血液学指标。采用 Cox 单因素和多因素模型分析患者的预后相关因素。收集并记录免疫治疗的相关不良反应。**结果** 所有患者的中位总生存期是 10.4 个月 (95% CI: 8.2~12.3 个月)。多因素分析显示, ECOG 评分、治疗线数、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet-lymphocyte ratio, PLR)、C 反应蛋白和乳酸脱氢酶是影响患者无进展生存期的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。ECOG 评分、治疗线数、NLR、PLR 和 C 反应蛋白是影响患者总生存期的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。患者免疫治疗后不良反应发生率为 48.4% (31/64), 其中多数 (43.8%, 28/64) 为 1~2 级, 对症治疗后好转。**结论** 免疫治疗前 NLR、PLR、C 反应蛋白、ECOG 评分和治疗线数与晚期 NSCLC 患者免疫治疗预后密切相关。NSCLC 患者免疫治疗的不良反应发生率较高, 但是相对安全。

关键词: 晚期非小细胞肺癌; 免疫治疗; 预后; 免疫相关不良反应

Prognostic factors of immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer

Yao Yuanshan¹, Hua Qingwang², Gao Wen¹

1. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Key Laboratory of Clinical Geriatric Medicine, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200041, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Hwa Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, China

Corresponding to: Gao Wen, E-mail: gaowenchest@163.com

Abstract: Objective To investigate the prognostic factors of immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), and to provide reference for clinical treatment. **Methods** Sixty-four advanced NSCLC patients treated with programmed cell death-1 (PD-1)/ programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors in Huadong Hospital Affiliated to Fudan University from June 2019 to June 2020 were selected. Clinical data and serum laboratory test results were retrospectively analyzed. Cox univariate and multivariate models were used to analyze prognostic factors related to immunotherapy. The incidence of immune-related adverse events were collected. **Results** The median overall survival time of all patients was 10.4 months (95% CI: 8.2~12.3 months). Multivariate analysis showed that ECOG score, treatment line number, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), C-reaction protein, and lactate dehydrogenase (LDH) were all independent risk factors for progression-free survival (all $P < 0.05$). ECOG score, treatment line number, NLR, PLR, and C-reaction protein were all independent risk factors affecting overall survival (all $P < 0.05$). The incidence of immune-related adverse events was 48.4% (31/64), and most of them (43.8%, 28/64) were grade 1~2, which could be improved after supportive therapy. **Conclusions** ECOG score, treatment line number, NLR, PLR, and C-reaction protein are closely related to the prognosis of immunotherapy in advanced NSCLC patients. Advanced NSCLC patients have a high incidence of immune-related adverse events, but immunotherapy is relatively safe.

Key words: advanced non-small-cell lung cancer; immunotherapy; prognosis; immune-related adverse events

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LQ22H160059); 上海市临床特色重点专科 (HD05.009); 科技部课题 (2019YFE0105600); 华东医院肺癌诊疗中心资助 (H1382)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.037>

非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 是目前最常见呼吸系统恶性肿瘤, 具有较高的发病率和死亡率。目前, 随着人们体检意识的提高及高分辨率 CT 的发展, 越来越多的早期磨玻璃结节被发现。早期肺癌的治疗一般以胸腔镜手术为主, 基本上能够获得长期生存。但是目前仍然有很大一部分晚期肺癌患者, 主要为ⅢB期和Ⅳ期患者, 一旦确诊后无法直接行手术治疗。在肺癌当前治疗中, 除了经典的手术治疗、化疗、靶向治疗以及放疗等, 免疫治疗已成为晚期肺癌患者有效的治疗手段。程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1) / 程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂作为免疫治疗方法在部分晚期肺癌患者中取得很好疗效^[1]。但是临床工作发现, 部分患者即使病理组织 PD-L1 表达阳性 (PD-L1>1%), 还是对 PD-1/PD-L1 抑制剂无效, 甚至还会有患者出现肿瘤超进展而导致在数月内加速进展死亡。临床上还有部分患者即使病理组织中 PD-L1 表达<1%, 可是使用 PD-1/PD-L1 抑制剂效果依然较好, 能够获得较长期的生存^[2]。因此如何筛选出适合免疫检查点抑制剂治疗的优势人群尤为重要, 目前临床上筛选的指标主要包括组织中 PD-L1 蛋白的表达、肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)、肿瘤组织内相关淋巴细胞浸润以及微卫星不稳定等, 但是预测效果依然不尽如人意。同时, 还有部分患者因为活检组织量较少, 仅有细胞学结果, 无法完成 PD-L1 检测; 或者因为费用昂贵, 经济上无法支持进一步 TMB 检测。并且, 单一的生物标志物在 NSCLC 的免疫治疗疗效预测中作用实属有限。因此, 本文基于患者的基本临床特征, 结合一些临床容易获得的有效的血液学标志物, 希望筛选出 NSCLC 患者中免疫治疗的可能最大获益人群, 从而为临床用药提供一些思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用“住院患者信息管理系统”, 收集复旦大学华东医院从 2019 年 6 月至 2020 年 6 月收治的符合纳入和排除标准的晚期 NSCLC 患者 64 例, 回顾性分析相关临床资料。纳入标准: 病理诊断为 NSCLC; 分期为ⅢB期或Ⅳ期目前只接受 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的患者。排除标准: 合并间质性肺炎、合并其他类型恶性肿瘤或同时联合

放化疗治疗的患者。本研究方案经复旦大学华东医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

所有患者均按照 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗说明书规范性周期性用药 (一般为 2~3 周), 免疫治疗后每 2~3 个月复查胸部 CT 明确免疫治疗效果。复查时同时需要行腹部 B 型超声 (包括锁骨上淋巴结及肾上腺) 检查, 必要时辅以其他检查, 如气管镜、骨扫描、头颅 MRI 和 PET-CT 检查等。观察的主要指标为总生存期 (overall survival, OS), 定义为从开始使用起至死亡的时间。次要指标为无进展生存期 (progression free survival, PFS), 定义为从开始使用 PD-1/PD-L1 抑制剂到肿瘤发生进展的时间。利用“住院患者信息管理系统”, 回顾性分析 64 例患者, 随访截至 2021 年 8 月, 0 例失访。采集所有患者的临床资料及相关血液学资料。临床相关指标: 患者年龄、性别、ECOG 评分、组织类型、吸烟史、肿瘤分期、转移灶个数、治疗线数和是否有常见基因突变 [表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)] 等。免疫治疗前的外周血相关血液学指标: C 反应蛋白、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、白蛋白水平、癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 以及血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 等。按照通用不良事件术语标准 (Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE) 4.0 版记录 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗期间的免疫药物相关不良反应及等级^[3]。

1.3 统计学分析

采用 Microsoft Excel 建立数据库, 并采用 SPSS 25.0 及 Graphpad 8.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用频数 (百分比) 表示。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 Cox 比例风险模型进行单因素及多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

共纳入 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的 NSCLC 患者 64 例。患者年龄 54~87 岁, 平均 (73.4 ± 7.1) 岁。男性 43 例, 女性 21 例 (表 1)。病理分期ⅢB

表 1 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的晚期 NSCLC 患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients with advanced NSCLC treated with monotherapy of PD-1/PD-L1 inhibitors

临床特征	例数 (%)	临床特征	例数 (%)
年龄		治疗线数	
<75 岁	34 (53.1)	一线或二线	34 (53.2)
>75 岁	30 (46.9)	三线	30 (46.9)
性别		远处转移灶个数	
男性	43 (67.1)	≤3 个	30 (46.9)
女性	21 (32.9)	>3 个	34 (53.1)
ECOG 评分		NLR	
0~1 分	47 (73.4)	≤5	43 (67.2)
2~3 分	17 (26.6)	>5	21 (33.8)
吸烟史		PLR	
是	41 (64.1)	≤185	46 (71.9)
否	23 (35.9)	>185	18 (28.1)
肿瘤分期		血清 CEA	
ⅢB 期	16 (25.0)	≤5 ng/mL	40 (62.5)
Ⅳ期	48 (75.0)	>5 ng/mL	24 (37.5)
组织类型		C 反应蛋白	
腺癌	29 (45.3)	≤10 ng/mL	45 (70.3)
鳞癌	34 (53.1)	>10 ng/mL	19 (29.7)
其他类型	1 (1.5)	白蛋白水平	
EGFR 突变		≤30 g/L	25 (39.1)
有	1 (1.5)	>30 g/L	39 (60.9)
无	63 (98.5)	LDH	
ALK 突变		≤500 U/L	49 (76.6)
有	1 (1.5)	>500 U/L	15 (23.4)
无	63 (98.5)		

注 EGFR:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor); ALK:间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase); 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); CEA:癌胚抗原(carcino-embryonic antigen); LDH:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase)

期 16 例,Ⅳ期 48 例。组织类型鳞癌 34 例,腺癌 29 例,其他类型 1 例。卡瑞利珠单抗治疗 23 例,帕博利珠单抗治疗 22 例,纳武利尤单抗治疗 19 例。

2.2 NSCLC 患者的 PFS 及 OS 的单因素分析

所有患者的中位 PFS 为 6.6 个月(95% CI: 4.3~9.1 个月),中位 OS 为 10.4 个月(95% CI: 8.2~12.3 个月)。单因素分析显示,患者 PFS 在 ECOG 评分、远处转移灶个数、治疗线数、NLR、PLR、C 反应蛋白和 LDH 方面比较,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),OS 在 ECOG 评分、治

疗线数、NLR、PLR 和 C 反应蛋白方面比较,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$,表 2)。

2.3 NSCLC 患者 PFS 及 OS 的多因素分析

多因素分析显示,ECOG 评分、治疗线数、NLR、PLR、C 反应蛋白和 LDH 是影响 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的晚期 NSCLC 患者 PFS 预后的因素(均 $P<0.05$),ECOG 评分、治疗线数、NLR、PLR 和 C 反应蛋白是影响患者 OS 预后的因素(均 $P<0.05$,表 3)。

2.4 PD-1/PD-L1 抑制剂产生免疫药物相关不良反应

PD-1/PD-L1 抑制剂产生免疫药物相关不良反应发生率为 48.4% (31/64)。发生不良反应的患者中,多数患者(42.2%, 27/64)在使用 1~2 个周期药物后发生,之后慢慢好转;多数患者(43.8%, 28/64)为轻型(1~2 级),经过观察或对症使用药物治疗后好转(表 4)。

3 讨 论

目前在晚期肺癌治疗中,免疫治疗已成为有效的治疗手段。免疫治疗能够有效延长肺癌患者 OS 及 DFS。但是临床工作发现,目前常用来评估 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的几项标志物准确率无法令人满意^[4]。同时,约 9%~29% 的肺癌患者在初始治疗的 2~3 个月内还会出现假性进展以及超进展^[5-6]。假性进展与肿瘤复发不易鉴别,会使治疗进程受到很大干扰,如果决策错误,甚至会缩短患者的生存期。出现超进展代表患者预后很差,基本失去后续治疗的机会^[7]。目前很多学者聚焦在肿瘤微环境、肿瘤免疫和循环肿瘤 DNA 等层面的研究,希望能够找出预测 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效的标志物^[8]。基于上述情况,笔者收集了 NSCLC 患者的临床资料,结合临床容易获得的血液学标志物结果,找出一些与 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效相关的因素,希望能够筛选出 NSCLC 患者免疫治疗的最大获益人群,从而为临床用药提供一些思路。

本研究多因素回归分析提示,ECOG 评分、治疗线数、NLR、PLR 和 C 反应蛋白均为 PFS 和 OS 预后不良的独立危险因素(均 $P<0.05$)。目前临床工作中,肺癌患者治疗前医师都会对患者的一般健康状态作出 ECOG 评分,从而指导相应的治疗方案。本研究因为只纳入单药免疫治疗的患者,当中包含部分高龄患者,合并内科基础疾病多。同时因为晚期肺癌的消耗导致营养不良,使得 ECOG 评分高,也导致患者无法接受放化疗治

表 2 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 的单因素分析**Table 2** Univariate analyses of PFS and OS in advanced NSCLC patients with monotherapy of PD-1/PD-L1 inhibitors

临床特征	PFS			OS		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄						
<75 岁	0.864	0.561~1.283	0.658	0.758	0.585~1.052	0.451
>75 岁	1			1		
性别						
男性	1.124	0.976~1.321	0.765	1.231	0.969~1.432	0.676
女性	1			1		
ECOG 评分						
0~1 分	0.664	0.598~0.834	0.034	0.569	0.458~0.861	0.028
2~3 分	1			1		
吸烟史						
是	1.031	0.969~1.251	0.783	1.109	0.847~1.245	0.103
否	1			1		
肿瘤分期						
ⅢB 期	0.856	0.754~1.015	0.088	0.958	0.854~1.078	0.124
Ⅳ期	1			1		
组织类型						
鳞癌	1.258	0.945~1.472	0.854	1.148	0.784~1.247	0.861
非鳞癌	1			1		
EGFR 突变						
有	1.184	0.847~1.214	0.541	1.014	0.914~1.148	0.947
无	1			1		
ALK 突变						
有	0.908	0.688~1.054	0.679	1.002	0.767~1.131	0.865
无	1			1		
治疗线数						
一线或二线	0.587	0.453~0.792	0.025	0.697	0.617~0.847	0.041
三线	1			1		
远处转移灶						
≤3 个	0.849	0.799~1.012	0.045	0.851	0.783~1.054	0.185
>3 个	1			1		
NLR						
≤5	0.594	0.398~0.694	0.011	0.383	0.274~0.653	0.008
>5	1			1		
PLR						
≤185	0.657	0.587~0.745	0.028	0.547	0.397~0.964	0.038
>185	1			1		
CEA						
≤5 ng/mL	0.834	0.556~1.241	0.464	1.104	0.942~1.275	0.545
>5 ng/mL	1			1		
C 反应蛋白						
≤10 ng/mL	0.608	0.481~0.758	0.017	0.451	0.361~0.783	0.017
>10 ng/mL	1			1		
白蛋白						
≤30 g/L	1.011	0.896~1.244	0.761	0.982	0.847~1.054	0.417
>30 g/L	1			1		
LDH						
≤500 U/L	0.865	0.733~0.976	0.043	1.085	0.884~1.257	0.145
>500 U/L	1			1		

注 PFS：无进展生存期（progression-free survival）；OS：总生存期（overall survival）；EGFR：表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor）；ALK：间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase）；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）；CEA：癌胚抗原（carcino-embryonic antigen）；LDH：乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase）

表 3 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 预后相关的多因素分析**Table 3** Multivariate analyses of PFS and OS in patients with advanced NSCLC treated with monotherapy of PD-1/PD-L1 inhibitors

临床特征	PFS			OS		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
ECOG 评分						
0~1 分	1			1		
2~3 分	2.435	1.986~4.354	0.031	1.852	1.436~2.242	0.032
治疗线数						
一线或二线	1			1		
三线	1.989	1.742~2.568	0.041	1.729	1.342~2.238	0.043
远处转移灶						
≤3 个	1			1		
>3 个	1.035	0.591~1.387	0.127	1.721	0.674~2.142	0.172
NLR						
≤5	1			1		
>5	3.465	2.784~4.482	0.018	2.765	1.214~8.452	0.021
PLR						
≤185	1			1		
>185	2.058	1.785~4.168	0.032	2.132	1.654~3.143	0.042
C 反应蛋白						
≤10 ng/mL	1			1		
>10 ng/mL	1.758	1.498~2.145	0.046	2.954	2.543~7.435	0.015
LDH						
≤500 U/L	1			1		
>500 U/L	2.138	1.984~4.217	0.035	1.254	0.838~1.684	0.241

注 PFS：无进展生存期（progression-free survival）；OS：总生存期（overall survival）；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）

表 4 64 例晚期 NSCLC 患者 PD-1/PD-L1 抑制剂相关不良反应发生情况**Table 4** Occurrence of immune-related adverse events in 64 patients with advanced NSCLC treated with PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy

不良反应	总例数	3~4 级例数
免疫相关性甲状腺炎	4	0
皮肤炎	5	0
关节炎	0	0
肝功能异常	6	1
反应性毛细血管增生	16	1
贫血	1	0
肾功能异常	1	0
血小板减少	0	0
间质性肺炎	1	1

疗, 只能接受单药免疫治疗。在免疫治疗中, 由于 ECOG 评分偏高, 再加上营养不良及肿瘤消耗, 会使得 CD8⁺ T 细胞等免疫细胞数量较少, 同时杀伤肿瘤细胞的能力减弱, 导致免疫抑制剂疗效较差^[9]。有学者认为对于无驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者, 无论 PD-L1 组织表达程度, 免疫治疗联合含铂类药物为基础的化疗是一线治疗方案; 随着治疗线数的后移, 免疫治疗带来的益处将慢慢减少; 同时, 免疫治疗使用的时间越晚, 带来的不良反应及风险越高^[10-11]。这与本研究结果一致。治疗线数是独立的危险因素, 而其他临床指标如年龄、性别、吸烟史、转移灶个数和分期等均不是独立危险因素。有研究显示, 女性、非吸烟者和鳞癌患者更能从免疫治疗中获益^[2]。本研究未得出上述结论, 可能和入组患者数量少以及患者高龄有关, 需要进一步大规模研究来验证。

在血清标志物方面, 本研究发现, NLR、PLR 和 C 反应蛋白是 NSCLC 患者 PFS 和 OS 预后的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。目前很多研究认为, NLR 和 PLR 与很多实体肿瘤的预后及治疗效果密切相关^[12-15]。随着对肿瘤微环境的研究深入, 肿瘤组织内不仅有肿瘤细胞, 还有大量的基质细胞、免疫细胞以及细胞因子等参与肿瘤的转移和侵袭。免疫细胞中含有可以杀灭肿瘤细胞的 T 淋巴细胞以及抑制淋巴细胞功能的 CD15 中性粒细胞^[16]。随着中性粒细胞增多, 淋巴细胞减少, NLR 会变大, 从而导致免疫治疗效果变差^[17]。NLR 临界值一般定义为 5, 这来源于一项关于转移性黑色素瘤的研究, 因为黑色素瘤是最早应用免疫抑制剂的恶性肿瘤^[18]。PLR 和 NLR 一样代表体内的系统性炎症反应, 肿瘤细胞能够生成大量炎症介质促进增殖及侵袭, 比如肿瘤坏死因子和白介素 3 (interleukin-3, IL-3) 等, 反过来这些炎症介质促进血小板生成增多, 从而导致 PLR 升高, 这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^[19-20]。PLR 的临界值定义为 185, 来源于国内对 3 430 例肿瘤患者的预后分析^[21]。C 反应蛋白作为全身系统炎症反应生物标志物已经在临床上应用非常广泛, 目前更多的聚焦在其与肺癌的发病风险、治疗效果及预后方面之间存在的联系^[22]。转基因小鼠研究证实, C 反应蛋白可以促进 IL-1 β 过表达, 能够抑制特定类型的树突状细胞聚集在肿瘤微环境中, 而树突状细胞能够分泌 IL-12 招募 T 淋巴细胞, 这样可以降低 T 淋巴细胞在肿瘤微环境中的含量,

从而导致 PD-1/PD-L1 抑制剂的效果降低^[23]。使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的同时联合应用 IL-1 β 抑制剂也是治疗的一种新思路。LDH 不是 OS 预后的独立危险因素 ($P = 0.241$), 但是 PFS 预后的独立危险因素 ($P = 0.035$), 具有一定的临床意义。LDH 一直以来被认为是一种炎症反应指标, 最近几年引起很多学者的重视。在接受酪氨酸激酶抑制剂治疗的晚期肺腺癌患者中, LDH 水平超过正常值上限的 1~2.5 倍, 患者预后较差^[24]。血清 CEA 不是 PFS 和 OS 的独立危险因素 (均 $P > 0.05$), 可能是因为在在本研究中还纳入了部分肺鳞癌患者, 这个结果与 Lang 等^[25]得出的结论一致; 但是 Dal Bello 等^[26]研究同样纳入部分鳞癌患者, 并显示血清 CEA 水平的下降可能与免疫治疗效果相关。

PD-1/PD-L1 抑制剂带来的免疫不良反应同样需要引起重视。本研究中患者不良反应发生率相对偏高, 主要原因是患者的免疫系统功能过度激活, 导致全身器官受累^[27]。其中反应性毛细血管增生是国产 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗最常见的不良反应。本研究中多数为 1~2 级不良反应, 未影响后续治疗。免疫治疗相关不良反应中比较严重的为肺间质炎性反应急性加重, 严重可导致出现呼吸功能衰竭而死亡。本研究中 1 例出现间质性肺炎, 及时给予治疗后吸收好转。这也说明要密切随访免疫治疗后的患者, 避免出现严重不良反应。

本研究作为回顾性分析, 除了选择及信息偏倚外, 符合标准的入组患者数量少, 这些导致一定的偏倚。同时入组患者中部分患者的 PD-L1 表达及 TMB 结果未完善导致未能收集。因此需要大规模前瞻性研究来进一步证实。

综上所述, 本研究显示, 免疫治疗前 $NLR \leq 5$ 、 $PLR \leq 185$ 、C 反应蛋白 ≤ 10 ng/mL 及 ECOG 评分 < 2 分和治疗基线早的患者更能从免疫治疗中获益。同时, 免疫治疗的不良反应发生率较高, 但是相对安全。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Jiang T, Liu HC, Qiao M, et al. Impact of clinicopathologic features on the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with previously treated non-small-cell lung can-

- cer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2): e177-184.
- [3] National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[S/OL]. (2009-09-15)[2011-07-01]. http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf
 - [4] 游星兰, 任建敏, 毛卫波, 等. 非小细胞肺癌中 PD-L1 的表达及其与临床病理特征的关系[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(6): 520-524.
 - [5] Lo Russo G, Moro M, Sommariva M, et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 989-999.
 - [6] Kogure Y, Ishii Y, Oki M. Cytokine release syndrome with pseudoprogression in a patient with advanced non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3): e55-57.
 - [7] 姚舒洋, 史可鉴, 张毅. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗超进展的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(4): 271-278.
 - [8] Mandal R, Samstein RM, Lee KW, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response[J]. *Science*, 2019, 364(6439): 485-491.
 - [9] Tamiya A, Tamiya M, Go H, et al. A multivariable regression model-based nomogram for estimating the overall survival of patients previously treated with nivolumab for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(8): 4229-4236.
 - [10] Ruiz-Patiño A, Arrieta O, Cardona AF, 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.
 - [11] Simonaggio A, Elaidi R, Fournier L, et al. Variation in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as predictor of outcomes in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and non-small cell lung cancer (mNSCLC) patients treated with nivolumab[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2513-2522.
 - [12] Inomata M, Hirai T, Seto Z, et al. Clinical parameters for predicting the survival in patients with squamous and non-squamous-cell NSCLC receiving PD-1 inhibitor therapy[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 327-333.
 - [13] Bagley SJ, 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.
 - [14] Chai R, Fan YX, Zhao JY, et al. Prognostic nomogram on clinicopathologic features and serum indicators for advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 inhibitors[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1078.
 - [15] 刘处处, 吴美龙, 严哲, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值在肝内胆管细胞癌肝部分切除术后的预后价值的 meta 分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(6): 514-519.
 - [16] Hiramatsu S, Tanaka H, Nishimura J, et al. Neutrophils in primary gastric tumors are correlated with neutrophil infiltration in tumor-draining lymph nodes and the systemic inflammatory response[J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1): 13.
 - [17] Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, et al. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1346-1358.
 - [18] Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(12): 1904-1910.
 - [19] Perwez Hussain S, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(11): 2373-2380.
 - [20] 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]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 672.
 - [21] Gu XB, Sun SQ, Gao XS, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3 430 patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23893.
 - [22] Riedl JM, Barth DA, Brueckl WM, et al. C-reactive protein (CRP) levels in immune checkpoint inhibitor response and progression in advanced non-small cell lung cancer: a Bi-center study[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2319.
 - [23] 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]. *ESMO Open*, 2019, 4(4): e000531.
 - [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] Lang D, Horner A, Brehm E, et al. Early serum tumor marker dynamics predict progression-free and overall survival in single PD-1/PD-L1 inhibitor treated advanced NSCLC—a retrospective cohort study[J]. *Lung Cancer*, 2023, 190: 106753.

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.038

· 临床研究 ·

¹²⁵I 粒子治疗肺鳞癌术后剂量参数与疗效关系初探

徐克, 于慧敏, 陈恩立, 赵金鑫, 刘泽洲, 李慧娟, 王娟, 张宏涛

河北省肿瘤放射性粒子植入诊疗中心, 河北省放射性粒子近距离治疗研究所, 河北省人民医院肿瘤一科, 河北 石家庄 050051

通信作者: 张宏涛, E-mail: hongtaozhangmd@163.com

摘要: 目的 探讨肺鳞癌 ¹²⁵I 粒子植入术后各剂量参数与肿瘤体积缩小比的关系, 并得出预测疗效的最佳参数。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2021 年 3 月本院 ¹²⁵I 粒子植入治疗的 26 例肺鳞癌患者, 共 28 个病灶。所有患者术后即刻行剂量验证, 得出术后 D₉₀ (90% 靶体积所接受的最小周边剂量)。术后规律随访, 根据患者实际随访时的 CT 图像计算术后 *t* 个月肿瘤体积缩小比 (R_t)、术后 1 个月肿瘤体积缩小比 (R₁)、初月理论吸收剂量 (D_{1m})、初月疗效校正吸收剂量 (D_{1e}) 和初月敏感性校正吸收剂量 (D_{1s})。将术后 D₉₀ 与 R₁ 进行曲线拟合, 将术后 D₉₀、D_{1m}、D_{1e}、D_{1s} 与 R_t 进行曲线拟合, 寻找各参数与肿瘤体积缩小比的关联性。结果 术后 D₉₀、D_{1m}、D_{1e}、D_{1s}、R_t 和 R₁ 分别为 (113.56 ± 27.61) Gy、(35.2 ± 9.8) Gy、(45.8 ± 17.9) Gy、(38.6 ± 20.7) Gy、(34 ± 39) % 和 (27 ± 27) %。术后 D₉₀ 与 R₁, 术后 D₉₀、D_{1m}、D_{1e}、D_{1s} 与 R_t 均为正相关, 关系方程分别为 $y=0.000\ 01x^2+0.001\ 9x-0.133\ 1$ ($R^2=0.234$)、 $y=-0.000\ 1x^2+0.029\ 2x-1.445\ 9$ ($R^2=0.210$)、 $y=0.522\ 2\ln x-1.493\ 8$ ($R^2=0.161$)、 $y=-0.000\ 4x^2+0.048\ 9x-0.997\ 3$ ($R^2=0.503$) 和 $y=0.390\ 9\ln x-1.030\ 4$ ($R^2=0.287$)。结论 术后 D₉₀、D_{1m}、D_{1e}、D_{1s} 与术后肿瘤体积缩小比呈正相关, 可用于预测肺鳞癌 ¹²⁵I 粒子植入患者的疗效, 相较于术后 D₉₀ 和 D_{1m}, D_{1e} 与 D_{1s} 预测疗效可能更优。

关键词: 肺鳞癌; ¹²⁵I 粒子; 剂量; 疗效; 近距离治疗

Preliminary study on relationship between postoperative dose parameters and curative effect of ¹²⁵I seed in treatment of lung squamous cell carcinoma

Xu Ke, Yu Huimin, Chen Enli, Zhao Jinxin, Liu Zezhou, Li Huijuan, Wang Juan, Zhang Hongtao

Hebei Provincial Tumor Radioactive Seeds Implantation Diagnosis and Treatment Center, Hebei Provincial Radioactive Seeds Brachytherapy Institute, Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding to: Zhang Hongtao, E-mail: hongtaozhangmd@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between dosimetric parameters and tumor volume reduction ratio after ¹²⁵I seed implantation in lung squamous cell carcinoma, and to obtain the best parameters to predict the curative effect. **Methods** From January

基金项目: 河北省重点研发计划项目 (19277767D)

- 2019, 134: 59–65.
- [26] Dal Bello MG, Filiberti RA, Alama A, et al. The role of CEA, CYFRA21–1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 74.

- [27] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy–related toxicities, version 1. 2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 230–241.

(收稿日期: 2021–11–02)