

Pind 模型在小细胞肺癌精准免疫治疗预后的初步研究

刘书斌, 钟秋霞, 蔡小龙, 管海宁, 赖旭旺
(赣州市人民医院, 赣州 341000)

[摘要] **目的:**通过分析中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,探索上述指标在评估小细胞肺癌(SCLC)肝转移免疫治疗后获益人群的价值。**方法:**对2021年11月—2022年8月收集的确诊为SCLC合并肝转移患者并在赣州市人民医院经过化放疗联合程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂治疗的56例患者的临床资料,随访截止时间为2022年9月。收集所有患者治疗前、后的血常规及LDH数值。绘制接收者操作特征(ROC)曲线,所选指标为NLR, PLR, LDH。Youden指数最大时定为NLR, PLR和LDH的最佳截断值,并分别将病例分为低指标组和高指标组,采用多因素Cox回归分析,筛选SCLC肝转移免疫治疗后生存期的独立预测标志物。**结果:**治疗前NLR, PLR水平与患者接受免疫治疗的客观缓解率(ORR)相关;经过对患者的无进展生存期(PFS)进行单因素分析,得出影响肝转移患者PFS的危险因素为:高NLR、高PLR及高LDH。采用Cox比例风险模型对单因素分析获取的危险因素进行分析,得出肝转移患者PFS的独立危险因素为:高NLR及高LDH。**结论:**NLR, PLR, LDH指标能够用于预测SCLC免疫治疗后的生存期。

[关键词] 小细胞肺癌;免疫治疗;中性粒细胞-淋巴细胞比值;血小板-淋巴细胞比值;乳酸脱氢酶

[中图分类号] R971.4, R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-1043-06

A preliminary study of Pind model in prediction of prognosis of patients with small cell lung carcinoma after precision immunotherapy

LIU Shu-bin, ZHONG Qiu-xia, CAI Xiao-long, GUAN Hai-ning, LAI Xu-wang
(Ganzhou City People's Hospital, Ganzhou 341000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the value of neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), and lactate dehydrogenase (LDH) levels in evaluating the benefits of immunotherapy for lung small cell carcinoma with liver metastasis. **Methods:** From November 2021 to August 2022, the clinical data of 56 patients diagnosed with pulmonary small cell lung carcinoma (SCLC) with liver metastases and treated with chemoradiotherapy combined with programmed cell death-1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors in our hospital were collected, and the follow-up was cut in September 2022. Blood routine examinations and LDH values before and after treatment of all patients were collected. The ROC curve was plotted and the optimal cutoff values of NLR, PLR and LDH were determined when the Youden index was maximum. The cases were divided into low indicator score group and high indicator score group respectively. Multivariate Cox regression analysis was used to screen independent predictors of survival after immunotherapy for SCLC liver metastasis. **Results:** The levels of NLR and PLR before treatment were related to the objective response rate (ORR) of patients receiving immunotherapy. Through univariate analysis of patients' progression free survival (PFS), we concluded that the risk factors of PFS in patients with liver metastasis were high NLR, high PLR and high LDH. The Cox proportional hazards model was

[基金项目] 江西省卫生健康委科技计划资助项目(SKJP 220212136)

[作者简介] 刘书斌,男,硕士研究生,主治医师,研究方向:肺癌的综合诊治。E-mail:shubinliu1981@126.com。

used to analyze the risk factors obtained from the univariate analysis. The independent risk factors of PFS in patients with liver metastasis were high NLR and high LDH. **Conclusion:** NLR, PLR and LDH can be used to predict the survival of SCLC after immunotherapy.

[Key words] small cell lung cancer; immunotherapy; neutrophil lymphocyte ratio; platelet lymphocyte ratio; lactate dehydrogenase

小细胞肺癌(SCLC)约占原发性肺癌的15%,一直以来通过铂类为基础的化放疗综合治疗后局限期SCLC患者1年和2年总生存率分别为58%和21%、广泛期为29.4%和7%,随着免疫治疗进入临床彻底改变了SCLC治疗格局并迅速成为一线治疗新标准^[1-3]。程序性死亡配体1(PD-L1)是目前应用最广泛的免疫预测生物标志物,其中60%非小细胞肺癌(NSCLC)患者PD-L1表达阳性,而SCLC中总体的阳性率为15%甚至更低,并且大多数PD-L1表达于免疫细胞而非肿瘤细胞(50% vs 6%),而且该标志物的表达随时间动态变化,也受到肿瘤内异质性和阈值不同及检测方法不同等方面的限制^[4]。虽然肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)、肿瘤基因突变负荷(TMB)的检测与免疫治疗的疗效相关,但在价格及便捷性上存在一定局限性^[5]。因此,在SCLC免疫治疗中,寻找经济可行的预测性生物标志物迫在眉睫。外周血中常见的炎症因子指标包括中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、C-反应蛋白、白介素、乳酸脱氢酶(LDH)等,多项临床研究证实了其在多种实体瘤中的有效性,如胃癌^[6]、结直肠癌^[7]、NSCLC等^[8],血小板-淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)升高与晚期癌症患者治疗反应不佳相关^[9],血LDH水平不但与肝转移相关,且与肝转移的预后成正相关^[10]。然而,上述标志物对SCLC尤其是肝转移患者免疫疗效的预测/评估作用尚不明确^[11]或仅作为评估放化疗预后因素之一^[12],故本研究拟采用多因素Cox回归分析探讨中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、PLR和LDH对SCLC合并肝转移免疫治疗后的预测价值。

资料与方法

1 资料来源

回顾性分析2021年11月1日—2022年8月30日确诊为SCLC并在本院经过化放疗联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗的56例患者的临床资料,随访截止时间为2022年9月30日。

2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《原发性肺癌诊疗规范》(2021年版)中SCLC诊断标准^[13]。②经医院组织病理学确诊为SCLC。③各项临床资料(如影像学等)完整。④患者采用化疗、放疗及免疫治疗联合的方式。

排除标准:①精神疾病,伴有严重认知功能障碍。②合并严重心肾功能不全。③合并其他恶性肿瘤。

3 观察指标

①所有入组患者行化放疗及免疫治疗前、后的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数及LDH数值,分别计算NLR,PLR并分别按照无进展生存期(PFS)的LDH,NLR,PLR最佳临界值分为低指标组和高指标组。②按照实体瘤疗效评价标准RECIST(1.1版)评估客观缓解率(ORR), $ORR = (\text{完全缓解例数} + \text{部分缓解例数}) / \text{总病例数}$ 。③PFS。

4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,服从正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用四分位间距表示,比较采用Wilcoxon检验;计数资料以例数和率(%)表示,比较采用 χ^2 检验或者Fisher检验。绘制接收者操作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,计算药物浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)并检验AUC是否具有统计学意义;取Youden指数最大值时的阈值作为最佳诊断临界值,分为低指标组和高指标组,计算对应的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率。采用log-rank法比较低指标组与高指标组的生存曲线,运用单因素和多因素Cox回归分析筛选独立风险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 基线资料

根据研究纳入与排除标准共计56例患者纳入了本研究,其中女性22例(39.3%)、男性34例

(60.7%);根据有无吸烟史分为有吸烟史患者 40 例(71.4%)、无吸烟史患者 16 例(28.6%);年龄 ≥ 65 岁患者 21 例(37.5%),年龄 <65 岁患者共 35 例(62.5%);体力状况(PS)评分为 0 的患者 44 例(78.6%),PS 评分为 1 的患者 12 例(21.4%);根据是否为二线治疗进行分组,接受二线治疗患者 21 例(37.5%)、初始治疗患者 35 例(62.5%);根据 T 分期进行分组,T1 期 2 例(3.6%)、T2 期 20 例(35.7%)、T3 期 13 例(23.2%)、T4 期 21 例(37.5%);根据 N 分期进行分组,N0 期 0 例(0.0%)、N1 期 2 例(3.58%)、N2 期 19 例(33.92%)、N3 期 35 例(62.5%)。具体见表 1。

表 1 入组 56 例患者基线资料

特征	人数	比例/%
性别		
男	34	60.7
女	22	39.3
年龄		
<65 岁	35	62.5
≥ 65 岁	21	37.5
吸烟史		
有	40	71.4
无	16	28.6
PS 评分		
0	44	78.6
1	12	21.4
二线治疗		
是	21	37.5
否	35	62.5
T 分期		
T1 ~ T2	22	39.3
T3 ~ T4	34	60.7
N 分期		
N0 ~ N1	2	3.58
N2 ~ N3	54	96.42

2 NLR,PLR 和 LDH 截断值的确定

以 NLR 为例,将 NLR 作为预测 PFS 的指标,绘制 ROC 曲线。如图 1 所示,AUC 为 0.696,当 NLR 为 2.940 6 时,敏感度为 0.707、特异度为 0.667,对应的指数最大值为 0.374。因此,以 2.940 6 作为 NLR 的最佳截断值,高 NLR 组($\geq 2.940 6$)患者 34 例、低 NLR 组($< 2.940 6$)患者 22 例。

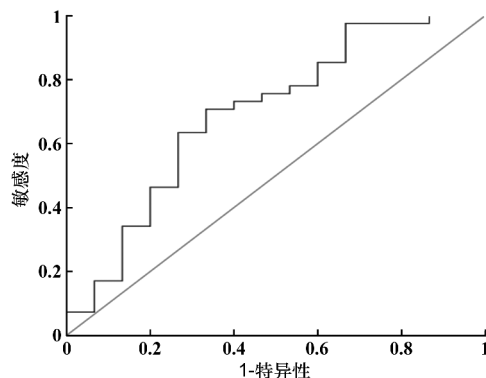


图 1 NLR 受试者工作曲线

同理,将 PLR 计数及 LDH 作为数字变量资料绘制 ROC 曲线,分别得出 0.728 和 0.602,最佳截断值对应为 0.378 5 和 215,最终高 PLR 计数组($\geq 0.378 5$)患者 23 例、低 PLR 计数组($< 0.378 5$)患者 33 例,高 LDH 组(≥ 215)患者 33 例、低 LDH 组(< 215)患者 23 例。

3 NLR,PLR,LDH 与患者 ORR 之间的相关性

56 例患者中无完全缓解(CR)病例,部分缓解(PR)15 例,疾病稳定(SD)33 例,疾病进展(PD)8 例,总 ORR 为 26.78%;高 NLR 组中 PR 为 5 例,SD + PD 为 29 例,低 NLR 组 PR 为 10 例,SD + PD 为 12 例,高 NLR 组 ORR 为 14.7%,低 NLR 组 ORR 为 45.4%, P 值为 0.011 2,差异具有统计学意义,提示高 NLR 和较差的 ORR 相关;高 PLR 组中 PR 为 11 例,SD + PD 为 12 例,低 PLR 组 PR 为 4 例,SD + PD 为 29 例,高 PLR 组 ORR 为 47.8%,低 PLR 组 ORR 为 12.12%, P 值为 0.003,差异具有统计学意义,提示治疗前高 PLR 和较好的 ORR 相关;高 LDH 组中 PR 为 9 例,SD + PD 为 24 例,低 LDH 组 PR 为 6 例,SD + PD 为 17 例,高 LDH 组 ORR 为 27.2%,低 LDH 组 ORR 为 26.08%, P 值为 0.921 5,差异无统计学意义,提示治疗前 LDH 水平和 ORR 无关,具体见表 2。

表 2 NLR,PLR,LDH 与患者 ORR 的关系

因素	疗效评价/例		χ^2	P
	PR	SD + PD		
高 NLR	5	29	6.440 1	0.011 2
低 NLR	10	12		
高 PLR	11	12	8.811 1	0.003 0
低 PLR	4	29		
高 LDH	9	24	0.009 7	0.921 5
低 LDH	6	17		

4 预后危险因素及预后分析

应用单因素 Cox 分析初步分析 PFS 的影响因素。纳入性别、吸烟史、年龄、PS 评分、是否二线治疗、T 分期、N 分期以及 NLR, PLR, LDH 的高、低指标组。结果显示, 患者的 PFS 与 NLR, PLR, LDH

相关, P 值分别为 0.008, 0.005, $P < 0.001$ 。通过 Cox 比例风险模型对 NLR, PLR, LDH 进行多因素分析, 得出高 NLR 和高 LDH 为患者的独立危险因素, P 值分别为 0.035 和 0.019。具体见表 3、图 2 及图 3。

表 3 患者 PFS 影响因素分析

因素	中位 PFS /个月	单因素 Cox			多因素 Cox	
		95% CI	P 值	RR	95% CI	P 值
性别						
男	4.9	4.494 ~ 5.306	0.505			
女	5.5	4.821 ~ 6.179				
年龄						
<65 岁	5.5	4.712 ~ 6.288	0.165			
≥65 岁	4.8	4.330 ~ 5.270				
吸烟史						
有	5.1	4.605 ~ 5.595	0.948			
无	5.3	3.928 ~ 6.672				
PS 评分						
0	5.3	4.465 ~ 6.135	0.442			
1	4.8	4.574 ~ 5.026				
二线治疗						
是	4.8	4.052 ~ 5.548	0.135			
否	5.3	4.722 ~ 5.848				
T 分期						
T1 ~ T2	5.1	4.045 ~ 6.155	0.173			
T3 ~ T4	5.2	4.564 ~ 5.836				
N 分期						
N0 ~ N1	7.2	0.115 ~ 14.28	0.355			
N2 ~ N3	5.1	4.600 ~ 5.600				
NLR						
≥2.940 6	4.7	4.357 ~ 5.043	0.005	0.529	0.293 ~ 0.956	0.035
<2.940 6	6.4	5.596 ~ 7.204				
PLR						
≥0.378 5	6.6	5.817 ~ 7.383	0.010			
<0.378 5	4.8	4.466 ~ 5.134				
LDH						
≥215	4.8	4.144 ~ 5.456	0.001	2.254	1.144 ~ 4.441	0.019
<215	6.3	5.830 ~ 6.770				

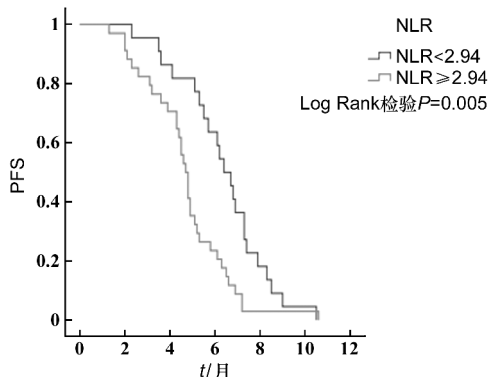


图 2 NLR-PFS 生存曲线

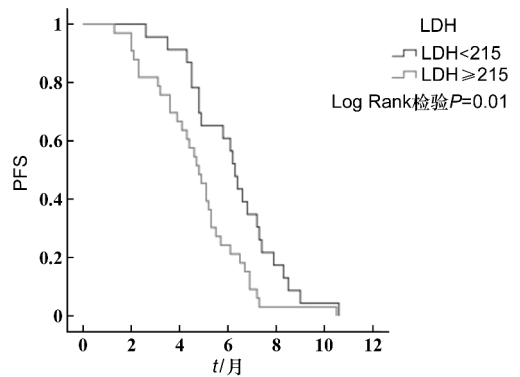


图 3 LDH-PFS 生存曲线

讨 论

由于晚期 SCLC 患者之间的生存率迥然不同,基于目前美国癌症联合委员会 (AJCC) 制定的 TNM 分期或美国退伍军人肺癌协会 (VALG) 分期的方法来评估患者的预后已不能满足临床需求,寻找更多有价值的预后指标成为新的课题,最终能够筛选出易复发转移、预后更差的 SCLC 患者,应尽早给予这类人群有效的临床干预使其能够明显提高生存率。恶性肿瘤微环境的炎性反应包括肿瘤宿主的炎症反应和全身炎症反应,被认为是一种非特异性的反应,主要表现为 DNA 损伤、缺氧和坏死。炎症反应通过一系列的炎症介质来促使肿瘤侵袭、血管生成和远处转移。越来越多的研究证实,NLR,PLR,LDH 等炎症指标在一定程度上反映出了肿瘤微环境的炎症情况,同时结合其动态变化还可以预测抗肿瘤治疗的疗效、治疗的相关毒性以及患者的预后等,全身炎症的反应标记物可能为恶性肿瘤患者的预后提供有价值的信息。

机体的系统性炎症反应参与了肿瘤的发生、发展^[14],如可以通过上调炎性过程促进肿瘤血管的生成,并减少对抗肿瘤因素的反应性,进而促进肿瘤细胞的增殖和转移等^[15]。不同炎症细胞成分的动态平衡在一定程度上反映出机体的炎性反应和免疫功能:①中性粒细胞水平升高可以上调细胞因子,诱导血管生成和 DNA 损伤;同时可以降低淋巴细胞活化水平促进肿瘤进展,抑制抗肿瘤免疫反应^[16]。②淋巴细胞在诱导细胞毒性死亡、抑制肿瘤细胞增殖和迁移、建立宿主的抗肿瘤免疫反应等方面发挥关键作用,淋巴细胞数量降低则会导致淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应功能下降^[17]。③血小板包裹循环肿瘤细胞后保护肿瘤细胞免受血液循环中的高剪切力和免疫细胞的攻击,同时释放血管内皮生长因子及多种细胞因子,促进肿瘤的进展、转移并协助肿瘤细胞免疫逃逸^[18]。④LDH 是糖酵解途径中一种普遍存在的细胞酶,当肿瘤细胞负荷增大、氧气含量不足时,肿瘤细胞通过缺氧诱导因子上调糖酵解引起 LDH 水平升高来帮助细胞产生足够的能量,因此 LDH 水平的增加显示肿瘤数量的增加,某种程度上反映肿瘤细胞的快速更新和疾病程度^[19]。

在本研究中,我们纳入了 56 例 SCLC 合并肝转移的患者,所有患者均一线或二线接受了 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗,研究显示治疗前低 NLR、高 PLR 的

患者与较好的 ORR 相关,分别为 14.7% vs 45.4% 和 47.8% vs 12.12%,而治疗前 LDH 水平和 ORR 无关,提示低 NLR、高 PLR 为该类患者预后的一个保护性因素,提示我们治疗前上述指标可作为 SCLC 合并肝转移患者接受免疫治疗疗效和预后的预测因素。而高 NLR、高 PLR 及高 LDH 是影响肝转移患者 PFS 的危险因素,尤其是高 NLR 及高 LDH 患者显著相关,这可能和高 NLR、高 PLR 及高 LDH 人群对免疫检查位点抑制剂具有较高的反应率有关,提示免疫检查位点抑制剂有效地阻断了检查位点通路,从而导致了自身免疫损伤。

综上所述,本文通过对 SCLC 合并肝转移患者进行放疗及免疫治疗后实验室数据进行跟踪,分析 NLR,PLR,LDH 的变化,发现上述指标可初步预测 SCLC 免疫治疗的优势人群,值得在临床及科研工作中进一步推广。但由于目前样本量小,得出的结论具有一定的局限性,我们将在后续工作中进一步扩大病例数,为 Pind 模型在 SCLC 患者接受免疫治疗中疗效和预后预测价值提供更加有力的证据。

[参 考 文 献]

- [1] HORN L, MANSFIELD AS, SZCZESNA A, *et al.* First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220 - 2229.
- [2] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN YB, *et al.* Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929 - 1939.
- [3] ESPOSITO G, PALUMBO G, CARILLIO G, *et al.* Immunotherapy in small cell lung cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2522.
- [4] CHAE YK, ARYA A, IAMS W, *et al.* Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 39.
- [5] TRAY N, WEBER JS, ADAMS S. Predictive biomarkers for checkpoint immunotherapy: current status and challenges for clinical application[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1122 - 1128.
- [6] MIYAMOTO R, INAGAWA S, SANO N, *et al.* The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(5): 607 - 612.
- [7] ZHANG J, ZHANG HY, LI J, *et al.* The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68837 - 68846.
- [8] NAKAYA A, KURATA T, YOSHIOKA H, *et al.* Neutrophil-to-

- lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(4): 634 - 640.
- [9] BILEN MA, MARTINI DJ, LIU Y, *et al.* The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy[J]. *Cancer*, 2019, 125(1): 127 - 134.
- [10] 龚奎玉, 陈晨, 郭素萍, 等. 鼻咽癌放疗分型的 LDH 分布及预后影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(1): 55 - 59.
- [11] WINTHER-LARSEN A, AGGERHOLM-PEDERSEN N, SANDFELD-PAULSEN B. Inflammation scores as prognostic biomarkers in small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2021, 10(1): 40.
- [12] XIONG Q, HUANG ZW, XIN LL, *et al.* Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts response to anti-PD-1/PD-L1 antibody in SCLC patients at early phase[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 713 - 720.
- [13] LEE S, OH SY, KIM SH, *et al.* Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 350.
- [14] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539 - 545.
- [15] DAN JQ, ZHANG YJ, PENG ZW, *et al.* Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio change predicts survival of patients with small hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58184.
- [16] KOBAYASHI N, USUI S, KIKUCHI S, *et al.* Preoperative lymphocyte count is an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(2): 223 - 227.
- [17] SCHLESINGER M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 125.
- [18] GILLIES RJ, ROBEY I, GATENBY RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(Suppl 2): S24 - S42.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023 - 03 - 22