

# Peripheral Inflammation-related Markers are Related to Immunotherapy and Prognosis of Patients with NSCLC

Wuriga Hui Zhang Xiying Lv\*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

With the increasing application of immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, the relationship between peripheral inflammatory factors and immune therapeutic prognosis has attracted more attention. Common predictive biomarkers include tumor mutation burden (TMB) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression level, which are expensive to detect and difficult to control their expression levels. There is still a lack of simple, effective, cheap, and easily accessible prognostic factors. Peripheral inflammation-related markers, such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), lactate dehydrogenase (LDH), lung immune prognostic index (LIPI), and T lymphocyte subsets, are expected to become effective indicators for NSCLC patient prognosis assessment, which have practical significance for accurately assessing disease status, identifying survival risks, and improving long-term prognosis.

## Keywords

non-small cell lung cancer; immunotherapy; NLR; PLR; lymphocyte subsets

# 外周炎症相关标志物与非小细胞肺癌患者免疫治疗及预后相关

乌日嘎 张慧 吕喜英\*

承德医学院附属医院肿瘤科, 中国·河北承德 067000

## 摘要

随着免疫治疗在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的应用越来越广泛,外周炎症因子与免疫治疗预后之间的关系也引起了越来越多的关注。常见的预测标志物包括肿瘤突变负荷(TMB)和程序性死亡蛋白配体1(PD-L1)表达量,这些指标检测成本较高且表达水平不易控制。目前仍缺乏简单、有效、便宜、易获得的预后因子。外周炎症相关标志物,如中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值(dNLR)、血小板与淋巴细胞的比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、乳酸脱氢酶(LDH)、肺免疫预后指数(LIPI)以及T淋巴细胞亚群有望成为非小细胞肺癌患者预后评估的有效指标,对准确评估病情、识别生存风险、改善远期预后具有现实意义。

## 关键词

非小细胞肺癌;免疫治疗;NLR;PLR;淋巴细胞亚群

## 1 引言

肺癌仍然是全球癌症死亡的主要原因,非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的85%以上<sup>[1]</sup>。与传统化疗、放疗等治疗手段相比,免疫治疗显著延长了NSCLC患者的生存时间。然而免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)的疗效具有明显差异。

【作者简介】乌日嘎(1995-),女,蒙古族,中国内蒙古阿拉善人,在读硕士,住院医师,从事肺恶性肿瘤研究。

【通讯作者】吕喜英(1975-),女,中国河北承德人,主任医师,从事肺癌的综合治疗研究。

尽管部分NSCLC患者可获得长期持续免疫应答,但ICIs单药治疗的客观缓解率(Objective response rate, ORR)并不高,在某些二线及后线治疗的研究中应答率仅10%~20%<sup>[2]</sup>。NSCLC患者常用的预测预后的指标有肿瘤突变负荷(Tumor mutation burden, TMB)和程序性死亡蛋白配体1(Programmed death ligand-1, PD-L1)表达量<sup>[3]</sup>。但这些指标检测成本较高,需要投入大量的金钱和时间,并且不同实验室检测结果不同。肿瘤相关炎症反应参与肿瘤起始及进展的各个阶段,甚至影响肿瘤的治疗疗效,与肿瘤患者预后密切相关。外周炎症标志物在NSCLC患者中的应用备受关注。它们可以作为评估肿瘤炎症状态和判断治疗预后的指标,具有创伤小、检测方便、费用低廉、可重复性高等优点,可以为肺癌治疗提

高更好的指导和帮助。例如，外周炎症标志物如白细胞计数（WBC）、血小板计数（PLT）、C-反应蛋白等可用来反映患者体内炎症程度，进而预测其治疗反应和生存率。高水平的外周炎症因子会降低免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌患者有效性，并与患者的预后不良相关。因此，将外周炎症标志物纳入 NSCLC 患者的预后评估中，对于准确评估病情、观察生存风险、提高远期预后有现实意义。

## 2 中性粒细胞与淋巴细胞比值和衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值

中性粒细胞在肿瘤进展的各个阶段均发挥关键作用，肿瘤微环境可以影响不同中性粒细胞表型的出现，这些表型的出现参与肿瘤生长和侵袭作用。中性粒细胞可以通过下调淋巴细胞反应活性来抑制免疫系统，从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[4]</sup>。与中性粒细胞相关的炎症标志物包括中性粒细胞与淋巴细胞比值（Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR）、衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值（Derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, dNLR）等，均能够反映机体免疫系统的状态。中性粒细胞的升高和淋巴细胞的减少均导致 NLR 和 dNLR 的升高，与肿瘤患者的不良预后密切相关。一项纳入 1751 名患者的 Meta 分析结果显示，基线 NLR 与 ICI 疗效之间密切相关。合并风险比（HR）提示治疗前 NLR 升高与总生存率（OS）（ $P < 0.001$ ）和无进展生存期（PFS）（ $P < 0.001$ ）较差相关<sup>[5]</sup>。多项研究表明，ICI 治疗后 NLR 降低的患者 PFS 和 OS 也相对延长<sup>[6,7]</sup>。此外，另一项纳入 14 项回顾性研究的 Meta 分析中表明治疗后高 NLR 与不良 PFS 和 OS 有关。多个研究中的 NLR 采用了不同截断值，Cao 等人的荟萃分析中认为  $NLR \geq 5$  的临界值能够可靠地预测纳武利尤单抗治疗 NSCLC 的 PFS 和 OS<sup>[8]</sup>。NLR 在多个研究中是 PFS 的独立预后因子<sup>[9]</sup>。

dNLR 的计算公式是（总白细胞计数 - 绝对中性粒细胞计数）/ 总白细胞计数。该标志物能够反映患者全身免疫水平，与肿瘤患者预后密切相关。在 ICI 治疗的患者中，dNLR 升高与较差的 PFS（HR=1.56,  $P < 0.001$ ）和 OS（HR=2.02,  $P < 0.001$ ）相关，但在单纯化疗组中没有发现相关性。给予 2 周期的免疫检查点抑制剂治疗后 dNLR 升高组的患者仍有不良 PFS 和 OS<sup>[10]</sup>，这与另一项纳入 89 名患者的回顾性研究中发现的结果一致<sup>[11]</sup>。

## 3 血小板与淋巴细胞的比值

血小板与肿瘤细胞具有相互作用。活化的血小板可以释放生长因子，并上调白细胞、内皮细胞及肿瘤细胞释放细胞因子，导致肿瘤增殖、血管生成和化疗耐药。血小板还可增强树突状细胞的抗原呈递，从而促进 T 细胞活化，并介导细胞毒性 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[12]</sup>。血小板与淋巴细胞的比值（Platelet-to-Lymphocyte ratio, PLR）的升高在多种肿瘤中均与不良预后相关<sup>[13]</sup>。在 NSCLC 患者

中， $PLR \geq 200$  与较差的 OS（HR=1.94;  $P=0.002$ ）与 PFS（HR=1.894;  $P=0.002$ ）相关<sup>[14]</sup>。一项纳入 21 项研究，包括 2312 例接受免疫治疗的晚期肺癌患者的荟萃分析证实了与不良预后的相关性，并观察到在不同的截断值下，高 PLR 组的患者均与不良预后相关。此外，低 PLR 与地区、ICIs 类型、驱动基因突变状态和 PD-L1 表达阳性比例等临床特征均与较好的 OS 相关<sup>[15]</sup>。以上结果表明低 PLR 在不同人群中均与良好预后相关，但 PLR 不能作为独立的预后因子，结合其他因素共同进行评估才能更加准确地反映患者的治疗效果及预后。

## 4 淋巴细胞与单核细胞比值

单核细胞可以分化为巨噬细胞，参与肿瘤微环境的免疫应答，并促进肿瘤血管生成、转移和复发<sup>[16,17]</sup>。many patients experience immune-related adverse events (irAEs)。淋巴细胞大量浸润是细胞免疫发挥抗肿瘤反应的核心，其中 T 淋巴细胞是主要免疫应答效应细胞。循环淋巴细胞可以通过迁移到肿瘤微环境中成为肿瘤浸润淋巴细胞，并促进抗肿瘤活性。因此，淋巴细胞减少是免疫应答差的替代标志物，单核细胞计数升高是肿瘤负荷较高的微环境替代标志物<sup>[18]</sup>。淋巴细胞与单核细胞比值（lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR）能够反映宿主免疫状态及肿瘤进展情况。在一项研究中发现，治疗前高 LMR 值与较长的总生存期相关（ $P=0.001$ ）<sup>[19]</sup>。纳武利尤单抗单药治疗后 4 周时的 LMR 相对于基线 LMR 升高与 ORR（ $P=0.005$ ）正相关。此外，LMR 升高组 PFS（ $P=0.005$ ）和 OS（ $P=0.014$ ）显著延长<sup>[20]</sup>。综上，LMR 在 NSCLC 患者免疫治疗中具有潜在作用，可以作为治疗疗效和预后的生物标志物。但需要注意的是，LMR 不能作为唯一的预测因子，需要结合其他因素共同评估，才能更准确评估患者的预后，从而为其提供更好的个体化治疗方案。

## 5 T 淋巴细胞亚群

T 淋巴细胞主要参与细胞免疫，维持机体正常的免疫功能。CD3+CD8+T 淋巴细胞是主要细胞毒性 T 淋巴细胞，被认为是机体免疫细胞直接杀伤肿瘤的效应细胞<sup>[21]</sup>。因此，T 淋巴细胞亚群水平的变化与肿瘤的发生、发展、转移以及免疫治疗疗效密切相关。

一项二线给予卡瑞利珠单抗治疗的研究中发现，经免疫治疗后 T 淋巴细胞亚群中 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+T 淋巴细胞水平高于治疗前，治疗前后对比均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。两组患者中均未发生不可耐受的不良事件发生<sup>[22]</sup>。另一项免疫联合化疗和单纯化疗对比的临床研究中发现，联合组治疗后 CD3+、CD4+、CD8+ 及 CD4+/CD8+ 值均高于单纯化疗组（ $P < 0.05$ ）。联合组 2、3 年生存率也均高于单纯化疗组，并具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）<sup>[23]</sup>。此外，一项研究<sup>[24]</sup>显示，在帕博利珠单抗治疗后 CD3+、

CD4+、CD4+/CD8+ 指标数值较治疗前明显升高, CD8+T 细胞指标数值较治疗前显著降低, 考虑是帕博立珠单抗直接促进免疫细胞对肿瘤细胞的攻击, 同时缓解了肿瘤的免疫抑制状态, 并增强机体免疫细胞的抗肿瘤作用。牛越等人<sup>[25]</sup>将患者分为早、中和晚期肺癌组, 并对照淋巴细胞水平, 发现早、中、晚期肺癌的 CD3+、CD4+、NK 及 CD4+/CD8+ 水平均呈现递减趋势, CD8+T 淋巴细胞呈现递增趋势, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 认为 T 淋巴细胞亚群水平与肺癌病情的严重程度密切相关。综上, 淋巴细胞亚群是潜在的预测免疫治疗疗效的观察指标。不同分期肺癌的淋巴细胞亚群具有差异, 这支持了淋巴细胞亚群作为免疫治疗疗效观察指标的重要性。淋巴细胞亚群还存在一些问题, 例如缺乏统一的治疗后监测时间, 以及统一的数值升高的截断值, 因此需要系统的前瞻性研究来详细阐述这些问题。

## 6 乳酸脱氢酶与肺免疫预后指数

糖酵解发生在有氧条件下, 乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase, LDH) 催化丙酮酸产生大量乳酸, 为肿瘤生长提供能量。LDH 在调节肿瘤与基质间的养分交换中也起着重要作用。因此外周血中的 LDH 的升高与多种实体肿瘤的不良预后相关<sup>[26]</sup>。一项共纳入 26 项研究, 包含 3429 例患者的荟萃分析结果显示, ICIs 治疗前高 LDH 与 OS 负相关 ( $P < 0.001$ ), 而与 PFS 关系不密切 ( $P < 0.05$ )<sup>[27]</sup>。然而, 另一项研究中报道, LDH 升高是不良 PFS (HR=1.97,  $P=0.001$ ) 和 OS ( $P=0.004$ ) 的独立预后因子<sup>[28]</sup>。综上, 尽管许多研究表明 LDH 水平与 NSCLC 患者预后密切相关, 但是是否可以作为 NSCLC 的独立预后因子仍需要更多的研究来证实。未来的研究需要进一步探讨 LDH 与其他因素的相互作用, 以确定其在 NSCLC 预后评估中的最佳应用方式。

与 LDH 和 dNLR 相关的炎症标志物有肺免疫预后指数 (Lung immune prognostic index, LIPI)。LIPI 根据治疗前 LDH 大于正常上限和 dNLR  $> 3$  将患者分为“不良”“中等”和“良好”预后组。在一项探索 LIPI 与接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者生存相关研究中, 良好组、中等组和不良组中位 OS 具有统计学差异 ( $P < 0.001$ )。与良好组相比, 中等和较差的 LIPI 是 OS 的独立预后因素 ( $P < 0.001$ )<sup>[29]</sup>。因此, LIPI 也可应用于 NSCLC 患者的免疫治疗前预测反应性。它具有简单、易行、经济等特点, 并且可以在免疫治疗前快速获得, 是一种潜在的 NSCLC 免疫治疗筛选的方法。

## 7 小结与展望

ICIs 治疗已经成为 NSCLC 治疗领域的重要进展, 但仍有一部分患者对免疫治疗的反应性较差。因此, 预测 NSCLC 患者对 ICIs 治疗的反应性和预后至关重要。炎症相关标志物可以作为预测 NSCLC 患者对 ICIs 治疗的反应和预后的生物标志物之一。根据不同的炎症相关指标, 可以对 NSCLC 患者进行亚组分析, 从而为临床医生选择治疗方案

提供更多参考。同时, T 淋巴细胞亚群也被认为是预测 ICIs 治疗疗效的一个重要预后因子。对于治疗疗效好的患者, ICIs 治疗会促进机体免疫细胞的激活并增加 T 淋巴细胞浸润, 从而增强机体抗肿瘤免疫反应, 有利于提高患者预后和生存。然而, 需要注意的是, 论文综述的大多数文章都是回顾性分析研究, 存在着不同程度的偏差。因此, 我们需要开展更多的前瞻性研究, 提供更加可靠的证据证实炎症相关标志物在 ICIs 治疗中的预后作用。

## 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: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2020, 25(5):818-830.
- [3] Wojas-Krawczyk K, Kalinka E, Grenda A, et al. Beyond PD-L1 Markers for Lung Cancer Immunotherapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(8):1915.
- [4] Aloe C, Wang H, Vlahos R, et al. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer[J]. Translational Lung Cancer Research, 2021, 10(6):2806-2818.
- [5] Xie X, Liu J, Yang H, et al. Prognostic Value of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Outcome of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Cancer Investigation, 2019, 37(6):265-274.
- [6] Wen S, Du X, Chen Y, et al. Association between changes in thioredoxin reductase and other peripheral blood biomarkers with response to PD-1 inhibitor-based combination immunotherapy in non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Translational Lung Cancer Research, 2022, 11(5):757-775.
- [7] Chen Y, Wen S, Xia J, et al. Association of Dynamic Changes in Peripheral Blood Indexes With Response to PD-1 Inhibitor-Based Combination Therapy and Survival Among Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2021(12):672271.
- [8] Cao D, Xu H, Xu X, et al. A reliable and feasible way to predict the benefits of Nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a pooled analysis of 14 retrospective studies[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(11):e1507262.
- [9] Lu X, Wan J, Shi H. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios are associated with the efficacy of immunotherapy in stage III/IV non-small cell lung cancer[J]. Oncology Letters, 2022, 24(2): 266.
- [10] Mezquita L, Preeshagul I, Auclin E, et al. Predicting immunotherapy outcomes under therapy in patients with advanced NSCLC using dNLR and its early dynamics[J]. European Journal of Cancer

- (Oxford, England: 1990),2021(151):211-220.
- [11] Lim J U, Kang H S, Yeo C D, et al. Predictability of early changes in derived neutrophil-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Journal of Thoracic Disease*,2021,13(5):2824-2832.
- [12] D S, A A. Platelet-Leukocyte Interplay in Cancer Development and Progression[J]. *Cells*,2020,9(4)[2022-11-17].
- [13] Bilen M A, Martini D J, 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.
- [14] Kartolo A, Holstead R, Khalid S, et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in prognosticating immunotherapy efficacy[J]. *Immunotherapy*,2020,12(11):785-798.
- [15] Zhou K, Cao J, Lin H, et al. Prognostic role of the platelet to lymphocyte ratio (PLR) in the clinical outcomes of patients with advanced lung cancer receiving immunotherapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Oncology*,2022(12):962173.
- [16] Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, et al. Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors[J]. *The Oncologist*,2019,24(8):1128-1136.
- [17] Ravindranathan D, Master V A, Bilen M A. Inflammatory Markers in Cancer Immunotherapy[J]. *Biology*,2021,10(4):325.
- [18] Reynders K, De Ruyscher D. Tumor infiltrating lymphocytes in lung cancer: a new prognostic parameter[J]. *Journal of Thoracic Disease*,2016,8(8):e833-e835.
- [19] Rossi S, Toschi L, Finocchiaro G, et al. Neutrophil and lymphocyte blood count as potential predictive indicators of nivolumab efficacy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Immunotherapy*,2020,12(10):715-724.
- [20] Sekine K, Kanda S, Goto Y, et al. Change in the lymphocyte-to-monocyte ratio is an early surrogate marker of the efficacy of nivolumab monotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*,2018(124):179-188.
- [21] Wang S, Sun J, Chen K, et al. Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors[J]. *BMC Medicine*,2021(19):140.
- [22] 吴翠华.PD-1单抗治疗非小细胞肺癌的疗效及对免疫功能的分析[J].*世界复合医学*,2021,7(10):14-17.
- [23] 曹丹.免疫联合化疗方案治疗PD-L1高表达晚期NSCLC患者的效果及对生存率的影响[J].*中国医学创新*,2022,19(9):144-147.
- [24] 王芸,王郁阳,姜曼,等.帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者T淋巴细胞亚群的影响及疗效观测[J].*中国肺癌杂志*,2021,24(3):182-187.
- [25] 牛越,石晓宇.外周血淋巴细胞亚群检测在肺癌患者临床评估及辅助治疗中的意义[J].*实用癌症杂志*,2019,34(5):785-787+791.
- [26] Mishra D, Banerjee D. Lactate Dehydrogenases as Metabolic Links between Tumor and Stroma in the Tumor Microenvironment[J]. *Cancers*,2019,11(6):750.
- [27] Zhang Q, Gong X, Sun L, et al. The Predictive Value of Pretreatment Lactate Dehydrogenase and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors: A Meta-Analysis[J]. *Frontiers in Oncology*,2022(12):791496.
- [28] Criscitiello C, Marra A, Morganti S, et al. Pretreatment Blood Parameters Predict Efficacy from Immunotherapy Agents in Early Phase Clinical Trials[J]. *The Oncologist*,2020,25(11):e1732-e1742.
- [29] Meyers D E, Stukalin I, Vallerand I A, et al. The Lung Immune Prognostic Index Discriminates Survival Outcomes in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Cancers*,2019,11(11):1713.