

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.06.010
文章编号: 1005-8982 (2023) 06-0055-06

临床研究·论著

LIPI评分对PD-1/PD-L1抑制剂治疗非小细胞肺癌效果与预后的价值分析*

王朝¹, 韩雪², 张爱霞³

[1. 烟台市烟台山医院 放疗二科, 山东 烟台 264025; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第960医院 重症医学科, 山东 济南 250012; 3. 山东第一医科大学第三附属医院 (山东省医学科学院附属医院) 肿瘤内科, 山东 济南 250000]

摘要: 目的 探讨肺癌免疫治疗预后指数(LIPI)对程序性死亡受体1(PD-1)及程序性死亡受体1配体(PD-L1)抑制剂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的预测价值。**方法** 选取2020年4月—2021年4月山东第一医科大学第三附属医院肿瘤内科收治的180例NSCLC患者。根据LIPI评分分为良好组、中等组、较差组, 分别有56、82和46例。患者均接受PD-1/PD-L1抑制剂单一治疗或联合含铂双药化疗方案。比较各组肿瘤疗效、免疫组织化学指标[磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(PKB)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)]、血清指标[NK细胞活化性受体(NKG2D)、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-6(IL-6)]、肺癌生存质量测定量表(FACT-L)、预后[无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、6个月生存率、1年生存率], 采用Kaplan-Meier法进行生存分析。**结果** 良好组、中等组ORR高于较差组。较差组治疗前后PI3K、PKB、mTOR的差值高于良好组、中等组, 良好组低于中等组。较差组治疗前后NKG2D的差值低于良好组、中等组, 治疗前后IFN- γ 、IL-6的差值高于良好组、中等组, 中等组治疗前后NKG2D的差值低于良好组, 治疗前后IFN- γ 、IL-6的差值高于良好组。较差组治疗前后FACT-L评分的差值低于良好组、中等组, 中等组低于良好组。较差组PFS、OS短于良好组、中等组, 中等组短于良好组。**结论** LIPI评分可用于评估PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC患者的效果与预后, LIPI评分高的患者在治疗中获益更高、预后更好。

关键词: 非小细胞肺癌; 肺癌免疫治疗预后指数; PD-1/PD-L1抑制剂; 生存质量; 预后
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Analysis of relationship between LIPI scoring system and PD-1/PD-L1 inhibitor efficacy and prognosis in patients with non-small cell lung cancer*

Wang Chao¹, Han Xue², Zhang Ai-xia³

[1. Department of Radiotherapy, Yantai Mountain Hospital, Yantai, Shandong 264025, China; 2. Department of Critical Care Medicine, The 960th Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Jinan, Shandong 250012, China; 3. Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250000, China]

Abstract: Objective To analyze the predictive value of Lung Immune Prognostic Index (LIPI) score for the efficacy of programmed death receptor 1 (PD-1)/programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors in treating non-

收稿日期: 2022-11-28

* 基金项目: 山东省自然科学基金(No.:ZR2020QH178)

[通信作者] 张爱霞, E-mail: doctorzhangax@163.com

small cell lung cancer. **Methods** Prospectively, 180 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) admitted to the Department of Oncology of the Third Affiliated Hospital of Shandong First Medical University were selected, and were divided into good, moderate and poor groups according to the LIPI score, with 56, 82 and 46 cases in each group, respectively. All patients received PD-1/PD-L1 inhibitors as monotherapy or in combination with platinum-based chemotherapy. The oncological efficacy, immunohistochemical indicators [phosphoinositide 3-kinase (PI3K), protein kinase B (PKB), and mammalian target of rapamycin (mTOR)], serum indicators [natural killer group 2, member D (NKG2D), interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-6 (IL-6)], Function Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) scores, and prognosis [progression free survival (PFS), overall survival (OS), 6-month survival rate, and 1-year survival rate] were compared among the groups. The relationship between the LIPI score and the 1-year survival rate of NSCLC patients was determined via Kaplan-Meier survival analysis. **Results** The ORR of the good and moderate groups was higher than that of the poor group ($P < 0.05$). The differences of the levels of PI3K, PKB, and mTOR before and after the treatment were higher in the poor group than those in the other two groups, while those in the good group were lower than those in the moderate group ($P < 0.05$). Compared with the good and moderate groups, the difference of the level of NKG2D before and after the treatment was lower, but the differences of IFN- γ and IL-6 before and after the treatment were higher in the poor group ($P < 0.05$). Compared with the good group, the difference of the level of NKG2D before and after the treatment was lower, but the differences of IFN- γ and IL-6 before and after the treatment were higher in the moderate group ($P < 0.05$). The differences of FACT-L scores of all dimensions before and after the treatment in the poor group were lower than those in the good and moderate groups, while those in the moderate group were even lower than those in the good group ($P < 0.05$). The PFS and OS in the poor group were lower than those in the other groups, while those in the moderate group were lower than those in the good group ($P < 0.05$). **Conclusions** The LIPI scoring system can be used to evaluate the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer and the prognosis of patients, where those with high LIPI scores benefit more from the treatment and have a better prognosis.

Keywords: non-small cell lung cancer; LIPI scoring system; PD-1/PD-L1 inhibitors; quality of life; prognosis

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 在肺癌中约占 85%, 大多数被确诊时已处于局部晚期或远处转移^[1]。含铂化疗是治疗晚期 NSCLC 的标准方案。如今免疫治疗已在全球范围内被批准作为治疗多种癌症的有效手段, 其中程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1)、程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 是一对重要的免疫监测点。PD-1/PD-L1 抑制剂主要通过阻断免疫检查点蛋白, 促进毒性 T 细胞识别癌细胞^[2]。但临床实践发现, 接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者反应率和生存数据存在很大差异, 并不是所有 PD-L1 阳性者均能从免疫治疗中获益^[3]。因此, 有必要寻找新的预测免疫治疗疗效的生物标志物。

美国临床肿瘤学会于 2017 年首次提出肺癌免疫治疗预后指数 (lung immune prognostic index, LIPI) 评分系统, 认为中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) > 3 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 大于正常上限可能会影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗的疗效^[4]。目前, 国

内应用 LIPI 评分系统预测 NSCLC 患者的免疫治疗反应和预后等方面的报道较少。本课题组旨在通过前瞻性的数据分析, 探索 LIPI 评分对晚期 NSCLC 患者免疫治疗的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 4 月—2021 年 4 月山东第一医科大学第三附属医院肿瘤内科收治的 180 例 NSCLC 患者, 所有患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗。纳入标准: ① NSCLC 符合相关诊断标准^[5], 并经病理学和或细胞学确诊; ② 年龄 18 ~ 75 岁; ③ 既往接受过一线化疗或靶向治疗, 复发或转移; ④ 预计生存时间 ≥ 3 个月; ⑤ 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0 ~ 1 分; ⑥ 有 ≥ 1 个客观可测量或评价的肿瘤病灶, 心、肝、肾功能及血常规正常; ⑦ 无与本方案相冲突的严重疾病; ⑧ 依从性好, 可以随访。排除标准: ① 合并自身免疫性疾病; ② 大剂量糖皮质激素治疗; ③ 急性或慢性活动性乙型肝炎、丙型肝炎, 乙型肝炎病毒脱

氧核糖核酸 $> 10^4$ copies/mL;④丙型肝炎病毒血清核糖核酸 $> 10^3$ copies/mL;⑤乙肝表面抗原与抗丙型肝炎抗体同时阳性;⑥接受过造血干细胞或器官移植,需要高剂量免疫抑制剂控制病情;⑦活动性肺结核,正在接受抗结核治疗或者首次给药前1年内接受过抗结核治疗;⑧首次给药前3周内接受过放疗,目前存在放疗相关的毒性反应,需使用糖皮质激素治疗;⑨既往接受过任何PD-1抗体、抗PD-L1/L2抗体、抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抗体或其他免疫治疗。基于治疗前NLR和LDH水平进行LIPI评分:0分(NLR < 2.05 且LDH < 240 IU/L)作为良好组、1分(NLR ≥ 2.05 或LDH ≥ 240 IU/L)作为中等组、2分(NLR ≥ 2.05 且LDH ≥ 240 IU/L)作为较差组,分别有56、82和46例。各组性别、年龄、吸烟史、病理分型与转移脏器数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究为前瞻性研究并经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。见表1。

表1 各组患者一般资料比较 例

| 组别 | n | 男/女/例 | 年龄 | |
|------------|----|-------|-------|-------------|
| | | | < 65岁 | ≥ 65 岁 |
| 良好组 | 56 | 48/8 | 21 | 35 |
| 中等组 | 82 | 69/13 | 32 | 50 |
| 较差组 | 42 | 37/5 | 15 | 27 |
| χ^2 值 | | 0.352 | 0.132 | |
| P值 | | 0.839 | 0.936 | |

| 组别 | 吸烟史 | | 病理分型 | | | 转移脏器 | |
|------------|-------|----|-------|----|-----|-------|------------|
| | 有 | 无 | 腺癌 | 鳞癌 | 腺鳞癌 | < 2个 | ≥ 2 个 |
| 良好组 | 42 | 14 | 31 | 16 | 9 | 29 | 27 |
| 中等组 | 63 | 19 | 46 | 22 | 14 | 36 | 46 |
| 较差组 | 35 | 7 | 28 | 9 | 5 | 13 | 29 |
| χ^2 值 | 1.043 | | 1.645 | | | 4.262 | |
| P值 | 0.594 | | 0.801 | | | 0.119 | |

1.2 方法

1.2.1 治疗药物 帕博利珠单抗购自爱尔兰默沙东公司(注册证号:S20180019,规格:4 mL:100 mg),2 mg/kg静脉输注30 min以上,3周/次;纳武力尤单抗购自美国百时美施贵宝公司(注册证号:S20180015,规格:40 mg:4 mL),3 mg/kg静脉注射60 min,2周/次;培美曲塞购自江苏豪森药业集团有限公司(批准文号:国药准字H20051288),500 mg/m²

静脉滴注10 min,21 d/次;卡铂购自昆明贵研药业有限公司(批准文号:国药准字H20053908,规格:10 mL:50 mg),200~400 mg/m²静脉滴注,3~4周/次;顺铂购自云南植物药业有限公司(批准文号:国药准字H53021740,规格:2 mL:10 mg),20 mg/m²静脉滴注,1次/d,连用5 d;多西他赛购自江苏恒瑞医药股份有限公司(批准文号:国药准字H20020543,规格:0.5 mL:20 mg),75 mg/m²静脉滴注1 h,3周/次,滴注前3天每天服用16 mg口服糖皮质激素以防过敏;紫杉醇购自北京协和药厂(批准文号:国药准字H10980068,规格:100 mg),260 mg/m²静脉滴注30 min,3周/次;吉西他滨购自江苏豪森药业集团有限公司(批准文号:国药准字H20030104,规格:0.2 g),1 000 mg/m²静脉滴注30 min,1周/次,连续3周后暂停1周,之后调整为4周/次。

1.2.2 给药方案 单药治疗可选择任何1种PD-1/PD-L1抑制剂治疗:帕博利珠单抗或纳武力尤单抗。联合治疗可选择任何1种PD-1/PD-L1抑制剂联合含铂双药化疗方案:培美曲塞+卡铂/顺铂;多西他赛+卡铂/顺铂;紫杉醇+卡铂;吉西他滨+卡铂/顺铂。给药剂量可 $\pm 5\%$ 调整,直至患者出现疾病进展或产生不可接受的毒性结束治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 肿瘤疗效评价 所有患者在治疗2个周期后采用实体瘤疗效评价标准1.1版评价疗效,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。若评价结果为PD则终止治疗,若评价结果为CR、PR、SD则根据原方案继续治疗,直至出现PD。对疗效评价为CR、PR者,4周后进行疗效确认。

1.3.2 免疫组织化学指标 在治疗前、治疗2个周期后采用免疫组织化学SP法对患者肿瘤组织染色。分析磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)阳性细胞占比。

1.3.3 血清指标 采集患者治疗前、治疗2个周期后外周静脉血4 mL,以3 000 r/min离心15 min,取血清,分装于1.5 mL的EP管中,-80℃保存。采用日

本日立株式会社的 7600 型自动生化分析仪以 ELISA 法检测 NK 细胞活化性受体 (natural killer group 2 member D, NKG2D)、 γ 干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 水平。

1.3.4 生存质量 患者治疗前、治疗 2 个周期后采用肺癌患者生存质量测定量表 (functional assessment of cancer therapy-lung, FACT-L) 量表评估生存质量, 量表共分为 5 个领域 41 个条目, 包括躯体状况、功能状况、社会/家庭状况各 8 条, 情感状况 7 条, 附加的关注状况 10 条。采用 0~4 级评分法, 分数越高, 预示生存质量越高。

1.3.5 预后 对患者每 2 个月随访 1 次, 直至病情进展或死亡, 随访总时间为 1 年。记录患者无进展生存期 (progression free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS) 及 6 个月、1 年生存率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肿瘤疗效比较

各组 ORR 比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.011, P=0.030$), 良好组、中等组高于较差组。见表 1。

表 1 各组患者肿瘤疗效比较 例 (%)

| 组别 | n | CR | PR | SD | PD | ORR |
|-----|----|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 良好组 | 56 | 0(0.00) | 21(37.50) | 26(46.43) | 9(16.07) | 21(37.50) |
| 中等组 | 82 | 0(0.00) | 28(34.15) | 34(41.46) | 20(24.39) | 28(34.15) |
| 较差组 | 42 | 0(0.00) | 6(14.29) | 20(47.62) | 16(38.10) | 6(14.29) |

表 4 各组治疗前后 FACT-L 量表评分的差值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 身体状况评分差值 | 功能状况评分差值 | 社会/家庭状况评分差值 | 情绪状况评分差值 | 附加的关注状况评分差值 |
|-----|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 良好组 | 56 | 18.94 \pm 2.13 | 20.36 \pm 3.65 | 18.53 \pm 4.02 | 15.63 \pm 3.11 | 17.53 \pm 3.62 |
| 中等组 | 82 | 15.02 \pm 3.62 | 15.98 \pm 4.11 | 14.33 \pm 3.03 | 11.02 \pm 1.58 | 14.02 \pm 2.95 |
| 较差组 | 42 | 11.02 \pm 2.65 | 12.25 \pm 3.39 | 11.85 \pm 2.85 | 9.02 \pm 0.98 | 10.86 \pm 3.32 |
| F 值 | | 84.009 | 55.568 | 51.815 | 136.100 | 51.221 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.2 各组治疗前后免疫组织化学指标的变化

各组治疗后 PI3K、PKB、mTOR 均降低。各组治疗前后 PI3K、PKB、mTOR 的差值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。较差组高于良好组、中等组 ($P < 0.05$), 良好组低于中等组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组治疗前后免疫组织化学指标的差值比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | PI3K | PKB | mTOR |
|-----|----|------------------|------------------|------------------|
| 良好组 | 56 | -8.75 \pm 2.03 | -4.66 \pm 1.85 | -3.26 \pm 0.89 |
| 中等组 | 82 | -7.96 \pm 2.11 | -3.96 \pm 1.35 | -2.76 \pm 0.92 |
| 较差组 | 42 | -6.55 \pm 1.69 | -2.77 \pm 1.42 | -2.50 \pm 0.41 |
| F 值 | | 12.145 | 18.242 | 11.316 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.3 各组治疗前后血清指标变化

各组治疗后 NKG2D 升高, IFN- γ 、IL-6 降低。各组患者治疗前后 NKG2D、IFN- γ 、IL-6 的差值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。较差组 NKG2D 低于良好组、中等组 ($P < 0.05$), IFN- γ 、IL-6 高于良好组、中等组 ($P < 0.05$); 中等组 NKG2D 低于良好组 ($P < 0.05$), IFN- γ 、IL-6 高于良好组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组治疗前后血清指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | NKG2D 差值/% | IFN- γ 差值/(ng/mL) | IL-6 差值/(pg/mL) |
|-----|----|-----------------|--------------------------|---------------------|
| 良好组 | 56 | 8.62 \pm 2.13 | -5.21 \pm 0.86 | -361.53 \pm 36.86 |
| 中等组 | 82 | 6.95 \pm 1.95 | -4.12 \pm 0.75 | -243.69 \pm 25.82 |
| 较差组 | 42 | 5.86 \pm 0.98 | -2.86 \pm 0.63 | -201.36 \pm 23.87 |
| F 值 | | 28.677 | 114.687 | 421.154 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.4 各组治疗前后 FACT-L 量表评分的变化

各组治疗后 FACT-L 评分均升高。各组治疗前后 FACT-L 量表各维度评分的差值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 较差组低于良好组、中等组, 中等组低于良好组。见表 4。

续表 4

| 组别 | n | 身体状况评分差值 | 功能状况评分差值 | 社会/家庭状况评分差值 | 情绪状况评分差值 | 附加的关注状况评分差值 |
|-----|----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 良好组 | 56 | 18.94 ± 2.13 | 20.36 ± 3.65 | 18.53 ± 4.02 | 15.63 ± 3.11 | 17.53 ± 3.62 |
| 中等组 | 82 | 15.02 ± 3.62 | 15.98 ± 4.11 | 14.33 ± 3.03 | 11.02 ± 1.58 | 14.02 ± 2.95 |
| 较差组 | 42 | 11.02 ± 2.65 | 12.25 ± 3.39 | 11.85 ± 2.85 | 9.02 ± 0.98 | 10.86 ± 3.32 |
| F 值 | | 84.009 | 55.568 | 51.815 | 136.100 | 51.221 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.5 各组预后比较

各组 PFS、OS 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 较差组短于良好组、中等组, 中等组短于良好组。各组 6 个月、1 年生存率比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=16.449, P=0.000$)。见表 5 和图 1。

表 5 各组患者预后指标比较 (月, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | PFS | OS |
|-----|----|-------------|-------------|
| 良好组 | 56 | 5.92 ± 2.26 | 9.16 ± 1.36 |
| 中等组 | 82 | 4.46 ± 1.98 | 7.22 ± 1.39 |
| 较差组 | 42 | 3.84 ± 1.75 | 6.41 ± 1.46 |
| F 值 | | 15.450 | 53.102 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |

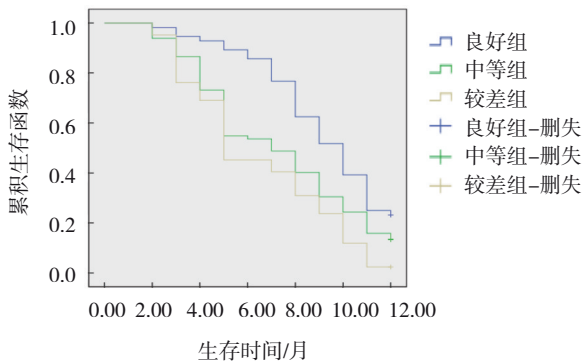


图 1 各组生存曲线比较

3 讨论

PD-1 和 PD-L1 是一对介导 PD-1/PD-L1 通路的免疫异质因子, 前者主要在 T 细胞、单核细胞、天然杀伤细胞、B 细胞等中广泛表达, 后者广泛表达于 T 淋巴细胞、抗原呈递细胞等细胞中^[6]。目前, T 细胞激活诱导的细胞凋亡机制是公认的 PD-1/PD-L1 调控免疫抑制机制^[7]。PD-1 可通过抑制 PI3K 的激活来抑制 PKB 激活, 使抗凋亡蛋白表达下调, 最终导

致 T 细胞凋亡^[8]。PD-L1 能与 PD-1 结合, 导致 PD-1 胞质域的酪氨酸发生磷酸化, 募集 SHP-2 磷酸酶, 使 T 细胞受体-CD3 分子发生去磷酸化和衰减, 减弱下游信号激活, 导致活化 T 细胞凋亡并降低细胞因子生成, 增加抗肿瘤免疫^[9]。TAN^[10]指出, PI3K/PKB/mTOR 可影响肿瘤微环境免疫细胞活性和 PD-L1 表达, 参与免疫抑制肿瘤微环境形成。因此, 抑制 PD-1/PD-L1 通路可阻断 PI3K/PKB/mTOR 通路, 阻止免疫抑制肿瘤微环境形成, 增强免疫监视和杀伤能力, 阻止癌细胞持续生长^[11]。

现已研发出多种靶向该通路的抑制剂, 并被证实为 NSCLC 的有效治疗药物。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断受体与配体特异性的结合, 恢复 T 细胞抗肿瘤活性, 增强免疫对肿瘤细胞的杀伤力, 促使肿瘤细胞凋亡^[12]。如研究应用的纳武利尤单抗是通过与 PD-1 结合并阻止与 PD-L1 结合, 阻断 PD-1/PD-L1 通路, 提高 T 细胞活性来产生新的抗肿瘤反应^[13]。帕博利珠单抗可通过 PD-1 与 PD-L1 相互作用阻断 PD-1/PD-L1 通路介导的免疫负调控作用, 从而增强 T 细胞识别癌细胞的能力^[14]。PD-L1 阳性表达是目前预测免疫治疗效果最好的生物标志物, 已被 NSCLC 免疫治疗临床试验作为纳入标准^[15]。但由于不同 NSCLC 患者间的疾病进展不同, PD-1/PD-L1 抑制剂所产生的反应率和生存数据也存在显著差异。

基于 NLR 和 LDH 这两个指标建立的 LIPI 评分系统是近几年新提出的可以预测 NSCLC 患者免疫检查点抑制剂治疗疗效及预后的有效方式。该理论认为, 炎症过程是影响癌症患者免疫耐受、激活致癌信号通路和促进肿瘤细胞生长扩散的重要机制, 且促炎状态与癌症不良预后有密切联系^[16]。本研究结果显示, 经 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后, 大部分 NSCLC 患者肿瘤学疗效、免疫组织化学指标和血清指标均有不同程度的改变; 且良好组、中等组

ORR 高于较差组,较差组 PI3K、PKB、mTOR 高于中等组、良好组,提示 LIPI 评分能够反映 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的效果及免疫改善情况。XIE 等^[17]研究指出,LIPI 评分能够反应不同晚期 NSCLC 患者治疗的疗效差异,与本研究结果相似。

LIPI 评分理论的可行性在于该评分可能综合反映机体的不良炎症状况,而炎症与免疫之间具有高度相关性。高 NLR 患者通常中性粒细胞表达较高,CD3⁺、CD8⁺T 细胞表达较低,高 LDH 也是肿瘤负荷和炎症状态的体现^[18]。NKG2D 可通过与许多配体结合,刺激 CD3⁺、CD8⁺ 细胞增殖,实现对肿瘤的免疫监视作用^[19];IFN- γ 可通过激活并增强 T 细胞、NK 细胞等活力,调节免疫,增强抗肿瘤能力;IL-6 可通过下游 JAK2-STAT3 信号通路调控 PD-L1 表达,影响免疫微环境。本研究结果显示,较差组 IFN- γ 、IL-6 高于中等组、良好组,NKG2D 低于中等组、良好组,提示 LIPI 评分能够客观评价 NSCLC 患者免疫和炎症状态。GALVANO 等^[20]研究指出,LIPI 评分有助于了解 NSCLC 患者临床管理中的生存差异。

综上所述,LIPI 评分可用于评估 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 患者的疗效与预后,LIPI 评分高的患者在治疗中获益更高、预后更好。

参 考 文 献 :

- [1] 张爱霞,孙亚红. 非小细胞肺癌免疫治疗疗效预测新指标——LIPI 评分系统[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(5): 301-303.
- [2] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H Y. Update 2020: management of non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907.
- [3] PIRKER R. Immunotherapy combinations in advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 73-79.
- [4] AI L Y, XU A T, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248: 33-59.
- [5] 中华医学会,中华医学会儿科学分会,中华医学杂志社. 中华医学会儿科临床诊疗指南(2018版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12): 793-824.
- [6] WU Q, JIANG L, LI S C, et al. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(1): 1-9.
- [7] JIANG Z, LIM S O, YAN M S, et al. TYRO3 induces anti-PD-1/PD-L1 therapy resistance by limiting innate immunity and tumoral ferroptosis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(8): e139434.
- [8] 陈丽娥,王识华,洪湘,等. 非小细胞肺癌患者 PD-L1 表达水平与临床病理特征及细胞免疫的关系[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(8): 1266-1268.
- [9] HUANG M Y, JIANG X M, WANG B L, et al. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms[J]. Pharmacol Ther, 2021, 219: 107694.
- [10] TAN A C. Targeting the PI3K/PKB/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(3): 511-518.
- [11] 周英,吴蕾,许天齐,等. LIPI 评分系统对非小细胞肺癌免疫治疗患者预后预测价值研究[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(3): 237-241.
- [12] GENG Y C, ZHANG Q N, FENG S W, et al. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Med, 2021, 10(4): 1222-1239.
- [13] 尹群,吴小龙,王颖. 纳武利尤单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌致免疫相关性肺炎的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2584-2586.
- [14] CHEN Y, GAO M, HUANG Z Q, et al. SBRT combined with PD-1/PD-L1 inhibitors in NSCLC treatment: a focus on the mechanisms, advances, and future challenges[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 105.
- [15] HUDSON K, CROSS N, JORDAN-MAHY N, et al. The extrinsic and intrinsic roles of PD-L1 and its receptor PD-1: implications for immunotherapy treatment[J]. Front Immunol, 2020, 11: 568931.
- [16] 侯柏村,刘婷婷,李涛,等. LIPI 评分与晚期胃癌患者免疫检查点抑制剂治疗疗效及预后的关系[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(5): 436-439.
- [17] XIE J H, ZANG Y Q, LIU M M, et al. The lung immune prognostic index may predict the efficacy of different treatments in patients with advanced NSCLC: a meta-analysis[J]. Oncol Res Treat, 2021, 44(4): 164-175.
- [18] BENITEZ J C, RECONDO G, RASSY E, et al. The LIPI score and inflammatory biomarkers for selection of patients with solid tumors treated with checkpoint inhibitors[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 64(2): 162-174.
- [19] SCHNÖLLER L, KÄSMANN L, TAUGNER J, et al. Prognostic role of lung immune scores for prediction of survival in limited-stage small cell lung cancer[J]. In Vivo, 2021, 35(2): 929-935.
- [20] GALVANO A, PERI M, GUARINI A A, et al. Analysis of systemic inflammatory biomarkers in neuroendocrine carcinomas of the lung: prognostic and predictive significance of NLR, LDH, ALI, and LIPI score[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920942378.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王朝,韩雪,张爱霞. LIPI 评分对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌效果与预后的价值分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(6): 55-60.

Cite this article as: WANG Z, HAN X, ZHANG A X. Predictive value of LIPI score for the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in treating non-small cell lung cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(6): 55-60.