

外周血 NLR 和 PLR 在接受免疫治疗肿瘤患者中的预后价值

吴伦涛, 丁永锋, 徐 农

(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘 要:持续的全身慢性炎症在恶性肿瘤的发生、进展、转移过程中起着重要作用。外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)与多种恶性肿瘤如肺癌、恶性黑色素瘤、消化道恶性肿瘤、肝癌等免疫治疗的预后具有显著相关性,同时 NLR 和 PLR 检测具有价格低、创伤小、易获得、可重复性高的特点。研究表明,较高的基线或用药后 NLR 和 PLR 水平与患者对免疫治疗的反应、预后均呈负相关,且患者出现免疫治疗抵抗、肿瘤进展或死亡的风险更高,预期无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)相较于低 NLR 和低 PLR 患者更短。该文就 NLR 和 PLR 与多种接受免疫治疗的恶性肿瘤患者预后的相关研究作一综述,为寻找针对免疫治疗的最佳预后指标、早期筛选出免疫治疗潜在获益患者以及预测他们的治疗结局提供依据。

关键词:恶性肿瘤;外周血;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;免疫治疗;预后

中图分类号:R730.51 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2022)01-0067-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.01.A008

Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Advanced Cancer Patients Treated with Immunotherapy

WU Lun-tao, DING Yong-feng, XU Nong

(The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China)

Abstract: Persistent systemic chronic inflammation plays an important role in occurrence, progression, and metastasis of malignant tumors. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been found to have significant correlation with the prognosis of a variety of malignant tumors, such as lung cancer, malignant melanoma, gastrointestinal cancers, liver cancer, etc. The tests for NLR and PLR are inexpensive, non-invasive, readily available and reproducible. Studies have shown that the baseline and post-treatment NLR and PLR levels are correlated with the response to immunotherapy and prognosis of patients. Patients with higher NLR and PLR are likely to developed immunotherapy resistance, tumor progression or death; they have shorter progression free survival(PFS) and overall survival(OS). This article reviews the recent researches on the relationship between NLR/PLR and the prognosis of cancer patients, their values in predicting outcomes of advanced cancer patients receiving immunotherapy.

Key words: malignant tumor; peripheral blood; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; immunotherapy; prognosis

慢性炎症在肿瘤的发生、发展中扮演着多重角色,越来越多的基础和临床试验结果表明,持续存在

的炎症反应可能是肿瘤发生的重要驱动因素之一,各种促炎介质的过度表达,会对重要细胞成分造成损害,直接或间接导致恶性肿瘤细胞转化,或通过抑制自身适应性抗肿瘤反应、诱导血管生成等机制,最

收稿日期:2021-11-22;修回日期:2021-12-03

通信作者:徐 农, E-mail: nongxu@zju.edu.cn

终导致肿瘤的发生、侵袭及转移^[1-3]。中性粒细胞在炎症反应中可以释放活性氧、活性氮、蛋白酶等,通过诱导血管生成、削弱免疫系统等机制使得肿瘤细胞可以和它们结合并伪装在其中,促成了肿瘤的进展和转移^[4-5]。血小板在肿瘤转移中作为“第一反应者”之一发挥着主要作用,其止血功能在肿瘤微环境中被肿瘤细胞破坏并利用,从而促进肿瘤进展、侵袭和转移^[6]。而淋巴细胞通过诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和迁移,在抗肿瘤免疫过程中同样发挥了重要作用,研究表明,基线的淋巴细胞计数低下对多种肿瘤患者预示着预后不佳^[7]。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现开创了抗肿瘤治疗的新里程碑,在多种恶性肿瘤中,免疫治疗明显优于传统的化疗和靶向治疗^[8-9],有望实现肿瘤患者的持久获益,但目前大多数患者对免疫治疗无应答,且易伴随多种免疫不良反应,因此寻找针对免疫治疗的最佳预后指标、早期筛选出对免疫治疗获益的患者显得尤为重要。但目前这一领域的研究尚在起步阶段。近年来,研究发现外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 和血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 与多种恶性肿瘤如肺癌、恶性黑色素瘤、消化道恶性肿瘤、肝癌等免疫治疗的预后具有显著相关性^[10-13]。作为炎症指标, NLR 和 PLR 能够反映患者的免疫状态,并且在常规检查中易于获得,结果较为标准、客观,且具有价格便宜、创伤小、可重复性高等优点。全文将对 NLR、PLR 与接受免疫治疗的恶性肿瘤患者预后关系的研究进展进行综述。

1 NLR/PLR 与肺癌

目前在这一领域,探索 NLR/PLR 与肺癌免疫治疗预后关系的研究相对较多,且多为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), ICIs 已经成为晚期 NSCLC 的标准治疗,但仍旧缺乏有效的预后标志物。Russo 等^[14]发现 NSCLC 患者基线低 NLR 组 (NLR<5) 的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 较高 NLR 组均有提高 (P 值分别为 0.028、0.001), 但客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease

control rate, DCR) 并无相似结论; 低 PLR 组 (PLR<200) 与高 PLR 组相比, 有着更长的 PFS ($P=0.0267$) 和 OS ($P=0.050$), 同时 ORR ($P=0.040$) 和 DCR ($P=0.001$) 也更高。一些研究^[15-19]在分析接受后线纳武单抗治疗的晚期 NSCLC 患者时也得出与 Russo 等^[14]相似的结论。Liu 等^[15]研究显示, 基线较低的 NLR (≤ 3.07) 和较低的 PLR (≤ 144) 与更长的 PFS (NLR: HR=0.46, 95% CI: 0.22~0.99, $P=0.048$; PLR: HR=0.39, 95% CI: 0.17~0.94, $P=0.025$) 和 OS (NLR: HR=0.20, 95% CI: 0.06~0.62, $P=0.002$; PLR: HR=0.20, 95% CI: 0.06~0.73, $P=0.008$) 相关。Bagley 等^[16-18]在研究中也发现基线较高的 NLR 和 PLR 与更差的 OS、PFS 独立相关。Jiang 等^[19]在研究 76 例接受纳武单抗或德瓦鲁单抗单药治疗的 NSCLC 患者时发现, 基线较高 PLR (>168.13) 的患者相较于低 PLR 患者, 疾病进展 ($P=0.006$) 及死亡 ($P=0.014$) 风险均显著升高, 无论在纳武单抗组还是德瓦鲁单抗组, 高 PLR 均与更短的 OS 相关 ($P=0.028$)。Sánchez-Gastaldo 等^[20]研究了一线接受帕博利珠单抗单药治疗且 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的 51 例晚期 NSCLC 患者, 发现基线低 NLR (<5.6, HR 分别为 0.19、0.07, 95% CI 分别为 0.09~0.44、0.02~0.19, P 均 <0.001) 及低 PLR (<198, HR 分别为 0.46、0.29, 95% CI 分别为 0.23~0.92、0.13~0.67, P 分别为 0.030、0.004) 均与更高的 PFS、OS 显著相关。Maymani 等^[21]在研究中发现基线 NLR ≥ 6 的患者组中位 OS 较 NLR<6 患者组更短 (3.2 个月 vs 11 个月, HR=3.0, $P=0.002$)。

在以上研究中, 患者分别接受了不同种类的免疫单药治疗, 而 Ogura 等^[22]研究了 34 例接受一线免疫联合化疗的 NSCLC 患者, 其中鳞状 NSCLC 患者接受了帕博利珠单抗联合卡铂及白蛋白紫杉醇; 非鳞状 NSCLC 患者接受了帕博利珠单抗联合顺铂/卡铂及培美曲塞, 或阿特珠单抗联合贝伐珠单抗及卡铂、紫杉醇, 或阿特珠单抗联合卡铂及白蛋白紫杉醇; 诊断为非特定 NSCLC 的患者接受了帕博利珠单抗或阿特珠单抗联合卡铂及白蛋白紫杉醇。研究发现, PFS、OS 与基线 NLR 均显著相关, 其中基线 NLR ≥ 5 组其中位 PFS 为 7.2 个月 (95% CI: 1.6~7.2 个月), 中位 OS 为 9.6 个月 (95% CI: 2.4 个月~未达), 相较于 NLR<5 组中位 PFS (95% CI: 6.3 个月~未达)、OS (95% CI: 10.1 个月~未达) 均未达终点。

有研究^[23-28]探索了 NLR/PLR 在不同时间点的变化对接受纳武单抗等 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者的预后作用。Nakaya 等^[23]发现晚期 NSCLC 患者在接受纳武单抗治疗后的第 2 周、第 4 周时, NLR<3 患者其中位 PFS 均大于 NLR≥3 的患者 (P 均为 0.005), 然而在比较基线 NLR 值时没有得出相似的结论。夏经纬等^[24]发现第 6 周时的 NLR<3 与更高的 ORR 相关, 第 12 周时的 NLR<3 与更高的 ORR、DCR 相关; 第 6 周或第 12 周时 NLR≥3 组患者的疾病进展风险较高 (P 分别为 0.001、0.028), 而第 0、6、12 周时 NLR≥3 组患者的死亡风险也更高。Takeda 等^[25]则发现在用药 4 周后, NLR≥5 组患者的中位 PFS 明显短于 NLR<5 组的患者 (中位 PFS: 10 d vs 95 d, HR=5.995, 95%CI: 1.225~29.350)。Khunger 等^[26]研究认为在纳武单抗治疗后 2 个周期, NLR≥5 患者相较于 NLR<5 患者的 OS 更差 (中位 OS 分别为 24.2 个月、29.1 个月, $P<0.001$), 且与对治疗应答者相比, 无应答者 NLR 增加了 6.6 ± 21.8 ($P=0.027$)。Chen 等^[27]研究 151 例接受 PD-1 联合治疗晚期 NSCLC 患者时也发现类似规律: 治疗后的第 6 周、第 12 周出现 NLR 降低的患者有着更高的 ORR 及 PFS。Lim 等^[28]在研究中将患者分为 NLR 升高组 (第 1 周期治疗后 NLR 升高≥1) 及 NLR 无升高组 (第 1 周期治疗后 NLR 升高<1), 结果发现 NLR 升高组的中位 PFS 显著短于 NLR 未升高组 (2.6 个月 vs 9.5 个月, $P<0.001$)。Cox 风险回归模型分析结果显示, 治疗后 NLR 升高≥1 与 PFS 显著相关 (HR=3.085, 95%CI: 1.657~5.742, $P<0.001$)。另有研究发现, 患者第 6 周时 NLR 升高与更差的 PFS (HR=2.2, $P<0.001$)、OS (HR=2.1, $P=0.005$) 相关^[29]。

Svaton 等^[30]研究了 120 例接受纳武单抗治疗的晚期 NSCLC 患者, 在治疗后 2 周评估时发现, 更高的 NLR (≥3.8) 和 PLR (≥169.1) 与更低的 OS 呈显著相关, 但与 PFS 之间并未呈相关性。而 Ohba 等^[31]发现 NLR<4.11 为 OS 的独立预后因素 ($P=0.006$), 同样对 PFS 没有得出类似结论。

目前有关小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的研究尚不足。Qi 等^[32]对 53 例广泛期 SCLC 并接受化疗联合 ICI 的患者进行分析, 在单因素 Cox 分析中, NLR (HR=3.19, $P=0.010$)、PLR (HR=4.83, $P=0.001$) 与 OS 明显相关; 在多因素 Cox 分析中,

PLR (HR=4.63, $P=0.050$) 为唯一的独立预后因素。Kaplan-Meier 分析显示低 PLR 组 (≤119.23) 患者的 OS、PFS 均明显高于高 PLR 组患者 (1 年 OS: 87% vs 42%, $P<0.001$; 6 个月 PFS: 50% vs 22%, $P=0.014$)。

目前, 有关肺癌在这一领域的研究所涉及的免疫药物以 PD-1 抑制剂为主。Jiang 等^[19]的研究则包括了 PD-L1 抑制剂, 他们将纳武单抗组 ($n=59$) 中得出的 PLR 的截断值应用在德瓦鲁单抗组 ($n=17$), 发现用药后 (第 5 周期用药前) 较高的 PLR (>168.13) 与更低的 OS 显著相关 (HR=19.080, 95%CI: 1.908~513.115, $P=0.028$), 该结果与纳武单抗组中的结论一致, 但未发现基线 PLR 水平与患者的生存期存在显著相关性。Shoji 等^[33]在研究中纳入了使用阿特珠单抗的患者, 但在分析时并未将 PD-L1 抑制剂与 PD-1 抑制剂区分开。

综上所述, 在 NSCLC 及 SCLC 患者中, 外周血 NLR、PLR 均与患者免疫治疗预后呈负相关, 在免疫单药治疗或化疗联合免疫治疗患者中所得出的结论相似。一方面, 基线 NLR、PLR 较高的患者 OS、PFS 往往更短, 有的研究中患者 NLR、PLR 与 ORR 及 DCR 也呈现类似相关性; 另一方面, NLR、PLR 在治疗过程中的升高同样预示着预后较差。Li 等^[34-37]就 NLR 或 PLR 对接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者的预后作用进行 Meta 分析或综述, 结论与上述研究类似。由于大多数研究未将 PD-1 抑制剂与 PD-L1 抑制剂进行区分, 因此有关 NLR、PLR 在不同类型免疫药物中的预后价值是否相似尚不明确。NLR、PLR 要想成为可靠、有效的预测指标, 未来还需要更多的研究来阐明中性粒细胞、淋巴细胞、血小板在肺癌的免疫治疗中的相互作用, 并且也需要更多前瞻性的研究, 以探究 NLR、PLR 的标准临界值。

2 NLR/PLR 与恶性黑色素瘤

Capone 等^[38]回顾 97 例接受纳武单抗治疗的晚期恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 患者样本, 发现基线 NLR 值与 OS 显著相关, NLR≥5 的患者组较 NLR<5 患者组的 OS 更差 (HR=2.85, 95%CI: 1.60~5.08, $P<0.001$)。Ferrucci 等^[39]的研究结论类似, 他们发现基线 NLR 与患者的治疗预后呈显著的独立相关性, 基线 NLR<5 患者 PFS (HR=0.38,

95%CI:0.22~0.66, $P<0.001$)、OS (HR=0.24, 95%CI: 0.13~0.46, $P<0.001$) 都较 $\text{NLR} \geq 5$ 的患者有显著提高。Zaragoza 等^[40]计算 NLR 截断值为 4, 在分析了 58 例接受伊匹木单抗的转移性 MM 患者样本后发现, 高 NLR 预后显著较差 (HR=1.21, 95%CI: 1.07~1.36), 且为独立预后因素 (HR=2.2, 95%CI: 1.01~4.78)。Jung 等^[41]研究了韩国 104 例接受伊匹木单抗治疗的晚期 MM 患者, 发现治疗后疾病进展 (progression disease, PD) 的患者基线 NLR 水平明显高于获得疾病稳定 (stable disease, SD) 的患者 (2.63 vs 1.90, $P=0.003$), 且低 NLR (<5) 患者组的 PFS、OS 比高 NLR 组患者明显更长 (中位 PFS: 2.8 个月 vs 1.3 个月, $P<0.001$; 中位 OS: 未达 vs 2.6 个月, $P<0.001$)。

Cassidy 等^[42]在研究 197 例接受伊匹木单抗的不可切除 III/IV 期 MM 患者样本时, 计算了多个时间点的 NLR 值 (基线及此后每隔 3 周的 NLR 值, 直至第 9 周), 发现在任意时间点上 $\text{NLR} \geq 5$ 均与更差的 OS (HR: 2.03~3.37, $P<0.001$) 及 PFS (HR: 1.81~2.51, $P<0.001$) 相关, 且任意时间点上的 NLR 值较基线增长 30% 也与更差的 OS、PFS 相关 (HR=1.81, $P<0.001$; HR=1.66, $P<0.01$)。Afzal 等^[43]在研究中同样也计算了基线、用药后第 6 周及 12 周的 NLR 值, 发现基线 $\text{NLR} < 5$ 患者组 OS、PFS 更长; 与无应答者相比, 第 6、12 周应答者的平均 NLR 值的下降具有统计学意义, 提示在免疫治疗过程中连续监测 NLR 的变化或许能够比影像学更早预测对免疫治疗有效的患者。

Tsutsumida 等^[44]研究了 68 例序贯接受纳武单抗、伊匹木单抗的 MM 患者, 在对其中 55 例接受纳武单抗、随后接受伊匹木单抗治疗的患者进行多因素分析后, 发现在更换伊匹木单抗治疗前 $\text{NLR} \geq 4$ 与 PFS 相关 (HR=2.750, 95%CI: 1.322~5.723, $P=0.007$)。Rosner 等^[45]在分析 209 例接受纳武单抗联合伊匹木单抗的晚期 MM 患者样本时发现, $\text{NLR} \geq 4.73$ 组与较差的 OS 显著相关 (多因素分析 HR=1.95, 95%CI: 1.11~3.43, $P=0.020$)。

因此, 目前从关于 NLR 与免疫治疗 MM 患者预后关系的各项研究来看, 虽然截断值不尽相同, 免疫药物也有 PD-1 抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 抑制剂等不同类型, 但结论较为一致, 即基线或治疗过程中较高 NLR 均与患者预后呈负相关, 但尚缺乏 PLR 与 MM 患者接受免疫治疗预

后的相关研究。

3 NLR/PLR 与上消化道肿瘤

Guo 等^[46]研究了包含 49 例接受 ICIs 治疗的晚期食管鳞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 患者样本, 发现高 NLR (≥ 6.40) 与更差的 PFS、OS 显著相关 (PFS: $P=0.028$; OS: $P<0.001$)。Kim 等^[47]研究了接受纳武单抗或帕博利珠单抗的晚期或不可切除 ESCC, 发现在用药 1 个周期后 NLR 增长 ≥ 1.4 倍基线值为 PFS (HR=2.68, 95%CI: 1.18~6.09, $P<0.01$)、OS (HR=3.19, 95%CI: 1.46~6.97, $P=0.004$) 的不利因素。

Ota 等^[48]在研究 98 例接受纳武单抗治疗的胃癌患者时, 分别计算了用药后第 30 天及第 60 天时的 NLR 值, 发现基线 $\text{NLR} > 3$ 及用药第 60 天时 NLR 值 (ΔNLR_{60}) 增加 ≥ 2 的患者组预后较差, $\Delta\text{NLR}_{60} < 2$ 的患者 OS 明显优于 $\Delta\text{NLR}_{60} \geq 2$ 的患者组 [中位 OS: 9.2 个月 (95%CI: 6.4~11.6 个月) vs 4.0 个月 (95%CI: 2.1~4.9 个月), $P<0.001$]。Namikawa 等^[49]发现, 完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR) 患者组在用药后 4 周 NLR 明显低于 SD、PD 患者组 (2.2 vs 2.9, $P=0.044$)。

Yamada 等^[50]研究了包含 89 例接受纳武单抗单药治疗的胃癌或胃食管结合部肿瘤患者样本, 生存分析发现 $\text{NLR} \leq 2.5$ 患者组 OS 明显优于 $\text{NLR} > 2.5$ 患者组 (中位 OS: 282 d vs 122 d, $P=0.018$), 虽然两组患者 PFS 也有差异 (中位 PFS: 77 d vs 59 d, $P=0.175$), 但差异无统计学意义。多因素分析同样发现 NLR 为 OS 的独立预后因素 (HR=1.736, 95%CI: 1.007~2.992), 但并非 PFS 的预后因素 ($P=0.806$)。

目前针对外周血指标对消化道恶性肿瘤免疫治疗的预测的相关研究同样以 NLR 为主, 缺乏 PLR 的预后相关数据, 同时也缺乏肠癌部分的数据。Li 等^[11]在研究中同时纳入了接受 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂或 PD-L1 联合 CTLA-4 抑制剂治疗的患者, 但在结果分析时未对不同类型的免疫药物进行区分。在已获得结果的研究中, 发现高 NLR 以及治疗后 NLR 的升高与预后较差相关, 也有研究发现低 NLR 与 CR、PR 相关, 但目前研究较少, 其可靠性还有待验证。

4 NLR/PLR 与肝癌

Dharmapuri 等^[51]研究了包含 103 例接受纳武单抗治疗的原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者样本,其中 Child-Pugh A 分级(CP-A 组)(约占 62%)中疗效评估为 PR、CR 的患者其 NLR、PLR 比 SD、PD 患者明显更低(P 均 <0.001),然而在 CP-B 组患者中未获得具有统计意义的结论。而无论基线或用药后 NLR <5 患者组相较于 NLR ≥ 5 患者组 OS 均有提高(基线:23 个月 vs 10 个月, $P=0.004$; 用药后:35 个月 vs 9 个月, $P<0.001$),且 OS 与 PLR 之间也存在负相关。同时,无论基线或用药后 NLR <5 患者组相较于 NLR ≤ 5 患者组 PFS 也均有提高(基线:16 个月 vs 5 个月, $P=0.022$; 用药后:35 个月 vs 5 个月, $P<0.001$),但研究未发现 PLR(基线或用药后)与 PFS 有显著相关。相对于基线 NLR/PLR 水平,治疗后的 NLR/PLR 水平预后作用更强。Cox 多因素分析发现,基线 PLR 与 OS 显著相关($HR=1.001$, 95%CI: 1.000~1.002),但基线 NLR 未表现出与预后 OS 有显著相关性;用药后 NLR、PLR 水平与 OS 均显著相关(NLR: $HR=1.10$, 95%CI: 1.05~1.15, $P<0.001$; PLR: $HR=1.002$, 95%CI: 1.001~1.004, $P<0.001$)。同时,研究者还发现,在多因素分析中,“高 NLR+低 PLR”患者组死亡风险较“低 NLR+低 PLR”组高出 2 倍($HR=2.18$, 95%CI: 1.16~4.09, $P=0.016$),而“高 PLR”患者组死亡风险较“低 NLR+低 PLR”患者组高出 8 倍($HR=8.3$, 95%CI: 3.00~22.99, $P<0.001$)。

Choi 等^[52]研究了 194 例接受纳武单抗治疗的 HCC 患者样本,发现基线 NLR ≥ 3 的患者组较 NLR <3 患者组 OS 更差($HR=2.46$, 95%CI: 1.63~3.71)。在 18 例出现肿瘤超进展(hyper-progressive disease, HPD)的患者中, NLR 均出现快速增长,且用药后 4 周 NLR 的增长(ΔNLR_4)为 HPD 的预后因素,同时 ΔNLR_4 也与死亡风险增加相关($HR=1.79$, 95%CI: 1.19~2.68),尤其在基线 NLR ≥ 3 的患者中更甚。

目前这一领域针对肝癌的研究较少,且 PD-L1 及 CTLA-4 抑制剂暂未批准用于肝癌治疗。在 PD-1 治疗的肝癌患者中, NLR、PLR 均与患者预后呈负相关,高 NLR、PLR 水平以及用药后指标的升高意味着更高的肿瘤进展及死亡风险。同时,如果将 NLR 与 PLR 结合,“低 NLR+低 PLR”组合的预后作用可

能更强。

5 NLR/PLR 与其他肿瘤

在其他肿瘤中,如肾癌^[53]、头颈部肿瘤^[54]、尿路上皮癌^[55]、胆管癌^[56]等,基线或用药后外周血高 NLR/PLR 均与患者疾病复发、转移或较差的预后相关,与上述肿瘤的研究结论类似,可以为接受免疫治疗的肿瘤患者治疗策略的选择及预后提供参考。但目前相关研究较少、样本数量较小,期待针对更多肿瘤的更多样本量较大的临床研究。

6 总结与展望

ICIs 的出现改变了目前肿瘤治疗的整体面貌,开创了抗肿瘤治疗的新的里程碑,但免疫治疗整体起效较慢,总体有效率较低,且治疗过程中伴随多种免疫不良反应,如何在用药前筛选出免疫治疗的优势人群对临床抉择尤为重要,而疗效预测标志物则有助于筛选优势人群。目前通常使用肿瘤相关生物标志物作为免疫治疗疗效预测标志物,如 PD-L1、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、MSI-H/MMR 等,但这些指标获取较为困难、成本较高,很难在临床大规模进行检测,并且单一标志物进行免疫疗效预测具有一定风险,对疗效的预测、评估也并不准确。

目前从该领域主要的研究结果来看,无论瘤种、免疫单药或联合化疗,单看 NLR/PLR 其中某一项或是联合指标、基线或用药后的指标水平,均可以发现:较高的 NLR/PLR 水平与患者对免疫治疗的反应、预后呈负相关,高 NLR/PLR 组患者出现免疫治疗无应答、肿瘤进展或死亡风险更高,预期 PFS、OS 相较于低 NLR/PLR 组患者更短。然而目前相关研究样本量均较小,且绝大多数为回顾性研究,在研究中 NLR/PLR 截断值也没有统一标准。目前的研究也并未包含全部已经进入临床使用的免疫药物,部分瘤种相关研究不足或者缺失。部分研究虽然同时纳入了不同类型的免疫药物(PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂或 CTLA-4 抑制剂),但在结果分析时未作区分, NLR、PLR 在接受不同类型免疫药物患者中的预后作用是否具有差异仍有待进一步研究。

NLR、PLR 等炎症指标在临床实践中,其基线或治疗过程中的检验结果受到多种因素影响,包括各种医疗相关和非医疗相关因素之间相互干扰、相互作用,使得排除所有混杂因素非常困难。目前,中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等在抗肿瘤治疗中的相互作用机制有待进一步阐明,炎症指标对肿瘤免疫治疗预后作用的准确性、可靠性有待未来更多的前瞻性研究进行探索和验证。

参考文献:

- [1] Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer[J]. *Mutat Res*, 2008, 659(1-2): 15-30.
- [2] O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(4): 473-483.
- [3] Grinberg-Bleyer Y, Ghosh S. A novel link between inflammation and cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 829-830.
- [4] Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(3): 228-242.
- [5] Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, et al. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 137.
- [6] Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited[J]. *Cancer Metast Rev*, 2014, 33(1): 231-269.
- [7] Zhao J, Huang W, Wu Y, et al. Prognostic role of pretreatment blood lymphocyte count in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 15.
- [8] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [9] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1277-1290.
- [10] Kiriū T, Yamamoto M, Nagano T, et al. The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193018.
- [11] Li S, Zou J, Liu C, et al. Baseline derived neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for non-colorectal gastrointestinal cancer patients treated with immune checkpoint blockade [J]. *Clin Immunol*, 2020, 212: 108345.
- [12] Afzal MZ, Sarwar T, Shirai K. Prognostic significance of hematological indices in malignant melanoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother*, 2019, 42(7): 251-264.
- [13] Dharmapuri S, Özbek U, Lin JY, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with anti-PD-1 therapy [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14): 4962-4970.
- [14] Russo A, Russano M, Franchina T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR), platelet-to-lymphocyte ratio(PLR), and outcomes with Nivolumab in pretreated non-small cell lung cancer(NSCLC): a large retrospective multicenter study [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3): 1145-1155.
- [15] Liu J, Li S, Zhang S, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(8): e22964.
- [16] 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.
- [17] Peng L, Wang Y, Liu F, et al. Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1813-1822.
- [18] Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) treated with nivolumab[J]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 176-181.
- [19] Jiang ML, Peng WY, Pu XX, et al. Peripheral blood biomarkers associated with outcome in non-small cell lung cancer patients treated with Nivolumab and Durvalumab monotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 913.
- [20] Sánchez-Gastaldo A, Muñoz-Fuentes MA, Molina-Pinelo S, et al. Correlation of peripheral blood biomarkers with clinical outcomes in NSCLC patients with high PD-L1 expression treated with pembrolizumab[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2509-2522.
- [21] Maymani H, Hess K, Groisberg R, et al. Predicting outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer enrolled in early phase immunotherapy trials [J]. *Lung Cancer*, 2018, 120: 137-141.

- [22] Ogura Y, Kataoka N, Kunimatsu Y, et al. Predictors of survival among Japanese patients receiving first-line chemoimmunotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(1):97–105.
- [23] 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.
- [24] 夏经纬, 陈羽中, 温少迪, 等. 外周血炎症指标作为预测性指标在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的应用[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(9):632–645.
- Xia JW, Chen YZ, Wen SD, et al. Peripheral blood inflammation indicators as predictive indicators in immunotherapy of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2021, 24(9):632–645.
- [25] Takeda T, Takeuchi M, Saitoh M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio after four weeks of nivolumab administration as a predictive marker in patients with pretreated non-small-cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(10):1291–1299.
- [26] Khunger M, Patil PD, Khunger A, et al. Post-treatment changes in hematological parameters predict response to nivolumab monotherapy in non-small cell lung cancer patients[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0197743.
- [27] Chen YZ, Wen SD, Xia JW, 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]. *Front Immunol*, 2021, 12:672271.
- [28] Lim JU, Kang HS, Yeo CD, 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]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(5):2824–2832.
- [29] 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.
- [30] Svaton M, Zemanova M, Skrickova J, et al. Chronic inflammation as a potential predictive factor of Nivolumab therapy in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(12):6771–6782.
- [31] Ohba T, Takamori S, Toyozawa R, et al. Prognostic impact of the controlling nutritional status score in patients with non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(9):3757–3768.
- [32] Qi WX, Xiang Y, Zhao S, et al. Assessment of systematic inflammatory and nutritional indexes in extensive-stage small-cell lung cancer treated with first-line chemotherapy and atezolizumab[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(11):3199–3206.
- [33] Shoji F, Takeoka H, Kozuma Y, et al. Pretreatment prognostic nutritional index as a novel biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Lung Cancer*, 2019, 136:45–51.
- [34] Li Y, Zhang ZB, Hu Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may predict the outcomes of advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs)[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:654.
- [35] Zhang N, Jiang JJ, Tang SH, et al. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors; a meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85:106677.
- [36] Putzu C, Cortinovis DL, Colonese F, et al. Blood cell count indexes as predictors of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with Nivolumab [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(9):1349–1353.
- [37] Park W, Lopes G. Perspectives: neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker in immune checkpoint inhibitor for non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3):143–147.
- [38] Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):74.
- [39] 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.
- [40] Zaragoza J, Caille A, Beneton N, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(1):146–151.
- [41] Jung M, Lee J, Kim TM, et al. Ipilimumab real-world efficacy and safety in Korean melanoma patients from the Korean named-patient program cohort [J]. *Cancer Res*

- Treat, 2017, 49(1):44–53.
- [42] Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with outcome during ipilimumab treatment[J]. *EBioMedicine*, 2017, 18:56–61.
- [43] Afzal MZ, Sarwar T, Shirai K. Prognostic significance of hematological indices in malignant melanoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother*, 2019, 42(7):251–264.
- [44] Tsutsumida A, Fukushima S, Yokota K, et al. Japanese real-world study of sequential nivolumab and ipilimumab-treatment in melanoma[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(11):947–955.
- [45] Rosner S, Kwong E, Shoushtari AN, et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3):690–697.
- [46] Guo JC, Lin CC, Lin CY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and use of antibiotics associated with prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(10):5675–5682.
- [47] Kim JH, Ahn B, Hong SM, et al. Real-world efficacy data and predictive clinical parameters for treatment outcomes in advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Res Treat*, 2021. [Epub ahead of print].
- [48] Ota Y, Takahari D, Suzuki T, et al. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte ratio during nivolumab monotherapy are associated with gastric cancer survival[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(2):265–272.
- [49] Namikawa T, Yokota K, Tanioka N, et al. Systemic inflammatory response and nutritional biomarkers as predictors of nivolumab efficacy for gastric cancer [J]. *Surg Today*, 2020, 50(11):1486–1495.
- [50] Yamada T, Hayashi T, Inokuchi Y, et al. Impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio on the survival of patients with gastric cancer treated with Nivolumab monotherapy [J]. *Target Oncol*, 2020, 15(3):317–325.
- [51] Dharmapuri S, Özbek U, Lin JY, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with anti-PD-1 therapy [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14):4962–4970.
- [52] Choi WM, Kim JY, Choi J, et al. Kinetics of the neutrophil-lymphocyte ratio during PD-1 inhibition as a prognostic factor in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2021, 41(9):2189–2199.
- [53] Suzuki K, Terakawa T, Furukawa J, et al. C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1):135–144.
- [54] Ueda T, Chikui N, Takumida M, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(2):181–187.
- [55] Banna GL, Di Quattro R, Malatino L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lactate dehydrogenase as biomarkers for urothelial cancer treated with immunotherapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(11):2130–2135.
- [56] Du F, Qiu ZQ, Ai WC, et al. Blood tests predict the therapeutic prognosis of anti-PD-1 in advanced biliary tract cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(2):327–334.