

本文引文格式:张庆松,杨波,刘梦君,等.基于炎症标志物分析免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能障碍的影响因素及模型构建[J].右江民族医学院学报,2023,45(5):704-708.

【论著与临床报道】

基于炎症标志物分析免疫检查点抑制剂相关 甲状腺功能障碍的影响因素及模型构建

张庆松,杨波,刘梦君,王蓓蓓

(蚌埠医学院第一附属医院肿瘤妇科,安徽 蚌埠 233004)

摘要:目的 本研究旨在探索血小板与淋巴细胞比值(PLR)等炎症标志物对于妇科恶性肿瘤患者接受免疫检查点抑制剂治疗后发生相关甲状腺功能障碍的预测价值。方法 回顾性收集2020年6月至2022年11月期间接受免疫检查点一程序性死亡受体1(PD1)抑制剂治疗的晚期或复发性妇科恶性肿瘤84例患者临床资料,二元Logistic回归分析发生免疫相关甲状腺功能障碍的影响因素,创建联合因素预测模型并以列线图展示,通过受试者工作曲线下的面积(AUC)、校准曲线评价预测效能。结果 研究对象中免疫相关甲状腺功能障碍发生率为30.95%(26/84)。PLR是影响发生免疫相关甲状腺功能障碍的独立保护因素($OR=0.992, 95\% CI: 0.985\sim 0.999$),而TSH是独立危险因素($OR=1.521, 95\% CI: 1.021\sim 2.266$),以上两个变量构建预测模型的 $AUC=0.768(95\% CI: 0.654\sim 0.882, P<0.001)$,校准曲线表明模型拟合度较好。结论 PLR是发生免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能障碍的独立保护因素;与TSH联合构建的预测模型区分度和校准度较高,对患者免疫治疗后全程管理有一定帮助。

关键词:炎症标志物;免疫检查点抑制剂;免疫相关甲状腺功能障碍;促甲状腺激素

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)05-0704-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.002

Inflammatory markers and immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction: Factors and predictive model

Zhang Qingsong, Yang Bo, Liu Mengjun, Wang Beibei

(Department of Gynecological Oncology, The First Affiliated Hospital of
Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of inflammatory markers such as the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in the occurrence of immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction in patients with gynecologic malignancies. **Methods** We retrospectively collected clinical data from 84 patients with advanced or recurrent gynecologic malignancies who received treatment with immune checkpoint-programmed death receptor 1 (PD1) inhibitors from June 2020 to November 2022. Factors influencing the occurrence of immune-related thyroid dysfunction were analyzed using Binary Logistic Regression Analysis. We created a predictive model that combines these factors and presented it as a nomogram. The predictive efficacy was evaluated using the area under the receiver operating curve (AUC) and calibration curve. **Results** Among the research subjects, the incidence rate of immune-related thyroid dysfunction was 30.95% (26/84). PLR was identified as an independent protective factor for the occurrence of immune-related thyroid dysfunction ($OR=0.992, 95\% CI: 0.985\sim 0.999$), while TSH was identified as an independent risk factor ($OR=1.521,$

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(2022AH051497);蚌埠医学院自然科学重点项目(2020byzd062)

第一作者简介:张庆松(1990-),女,硕士,主治医师,研究方向:妇科恶性肿瘤临床诊治及基础研究,E-mail:zqs17610@163.com

通讯作者简介:王蓓蓓(1984-),女,硕士,副主任医师,研究方向:妇科恶性肿瘤临床诊治及基础研究,E-mail:48755177@qq.com

95% CI :1.021 ~ 2.266)。The AUC of the prediction model constructed with these variables was 0.768 (95% CI :0.654~0.882, $P < 0.001$), and the calibration curve indicated a good fit. **Conclusion** PLR is an independent protective factor in the occurrence of immune checkpoint inhibitor-associated thyroid dysfunction. The predictive model, when combined with TSH, exhibits high discrimination and calibration, providing valuable assistance for the comprehensive management of patients following immunotherapy.

Key words: inflammatory markers; immune checkpoint inhibitors; immune-related thyroid dysfunction; thyroid stimulating hormone

免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitors, ICIs)是在妇科恶性肿瘤免疫治疗方面有显著疗效的抗肿瘤药物,目前已经成为晚期、复发性宫颈癌或子宫内膜癌的标准治疗模式之一^[1-2]。国内最常见的 ICIs 是通过拮抗程序性死亡受体 1(programmed cell death protein-1, PD1)途径,增强 T 细胞活化产生抗癌免疫应答^[3],被称作 PD1 抑制剂。PD1 抑制剂在增强机体免疫功能杀伤肿瘤细胞时,也会出现广泛的免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)。甲状腺功能障碍是最常见的内分泌 irAE^[4],部分患者可能出现重度甲状腺功能损害和临床症状,甚至被迫停药,并且这种甲状腺损害呈持久性^[5]。因此,临床上需要寻找到能够评价 ICI 导致甲状腺功能障碍(immune-related thyroid dysfunction, irTD)的易感性标志物,有助于保证药物临床应用安全性。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)和系统免疫炎症指数(system immune-inflammation index, SII)是临床中通过外周血常规易获取的免疫炎症标志物,反映着机体免疫与炎症的平衡状态^[6]。irTD 通常被认为是继发于破坏性的免疫介导性甲状腺炎^[7]。因此,本研究通过分析基线甲状腺相关指标、外周血免疫炎症标志物等对 irTD 发生的预测作用,指导临床关注易感人群,旨在提高妇科恶性肿瘤免疫治疗的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 6 月至 2022 年 11 月本院肿瘤妇科收治的应用 PD1 抑制剂免疫治疗的 84 例晚期或复发性妇科恶性肿瘤患者作为研究对象。随访时间最短 4 个月,最长 21 个月。纳入标准:经组织病理学确诊并存在错配修复功能缺陷,接受 PD1 抑制剂治疗至少 2 个疗程;无严重心肺或肝肾功能异常;病例资料完整。排除标准:存在自身免疫系统疾病或者接受免疫药物治疗的患者;应用 PD1 抑制剂前已存在甲状腺功能异常的患者。本研究经过伦理委员会批准。

1.2 数据收集 首次接受 PD1 抑制剂治疗之前,收集患者临床资料,包括:年龄, BMI, 绝经状态, 合并疾病(高血压、糖尿病、甲状腺结节或囊肿)、放疗史、是否联合抗血管生成类靶向药;基线实验室检查:甲状腺功

能指标[促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)],生化指标[C反应蛋白(CRP)、胆固醇(TC)],炎症标志物(经外周血中性粒细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数计算得出 PLR、NLR、SII 值)。

1.3 免疫相关甲状腺功能障碍的定义 免疫相关甲状腺功能障碍是指接受 PD1 抑制剂治疗后甲状腺功能异常改变:显性或亚临床甲状腺毒症;显性或亚临床甲状腺功能减退。

1.4 预测模型构建与统计分析 采用 SPSS 21.0 软件, $\alpha = 0.05$ 作为检验水准, 计量资料用独立样本 t 检验分析, 不符合条件用 Mann-Whitney U 非参数秩和检验分析; 计数资料用 χ^2 检验; 以单因素分析为基础, 选取有意义的自变量指标。用多因素二元 Logistic 回归分析推导出各独立危险因素的 β 回归系数, 并建立相应回归方程, 即预测模型 Y 。采用 R(4.2.1) 版本, pROC 包进行受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析, 并用 ROC 下面积(area under the curve, AUC)获取连续性变量类的截点值, 并得到灵敏度、特异度等诊断评价结果。rms 包构建预测模型列线图, 内部抽样 500 次得到校准曲线。

2 结果

2.1 基础资料 入组患者 84 例, 年龄 31~79 岁, 平均(54.63±10.14)岁。接受派安普利单抗 20 例、信迪利单抗 20 例、赛帕利单抗 29 例、卡瑞利珠单抗 5 例、卡度尼单抗 5 例、替雷利珠单抗 3 例、特瑞普利单抗 2 例。研究对象中 irTD 发生率为 30.95%(26/84), 其中 12 例患者先出现一过性甲状腺毒症后出现甲状腺功能减退, 9 例出现持续甲状腺功能减退, 4 例一直处于亚临床甲减状态, 1 例出现持续显性甲状腺毒症。症状均属于不良反应 1~2 级, 经治疗未影响 PD1 抑制剂使用。

2.2 影响免疫相关甲状腺功能障碍发生的单因素分析 根据患者接受 PD1 抑制剂治疗过程中是否出现甲状腺功能障碍, 分为 irTD 组和非 irTD 组。两组间资料比较: TSH、TgAb、CRP、PLR 差异有统计学意义($P < 0.05$)。irTD 组中 TSH、TgAb 高于非 irTD 组, 而 CRP、PLR 均显著低于非 irTD 组, 见表 1。

表 1 84 例接受 PD1 抑制剂治疗患者的临床特征

指标	非 irTD 组 ($n=58$)	irTD 组 ($n=26$)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄/岁	54.71±9.58	54.46±11.49	0.102 ^a	0.919
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	24.21±3.62	25.10±4.11	-1.002 ^a	0.319
绝经或双附件切除后	51(87.93)	22(84.62)	0.004 ^b	0.947
高血压	15(25.86)	8(30.77)	0.217 ^b	0.641
糖尿病	5(8.62)	4(15.38)	0.297 ^b	0.586
甲状腺结节或囊肿	5(8.62)	6(23.08)	2.149 ^b	0.143
放疗史	27(46.55)	12(46.15)	0.001 ^b	0.973
联合抗血管生成靶向药	9(15.52)	6(23.08)	0.279 ^b	0.597
TSH/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.08(1.27~3.09)	3.18(1.59~4.65)	-2.271 ^c	0.023
TPOAb/($\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1.07(0.26~2.51)	2.94(1.21~60.19)	-1.585 ^c	0.113
TgAb/($\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.98(0.56~12.32)	24.76(2.82~101.32)	-2.322 ^c	0.020
CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	10.71(3.23~30.05)	4.80(2.33~12.75)	-1.988 ^c	0.047
TC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.03±1.04	4.58±1.77	-1.479 ^a	0.149
NLR	3.42(2.00~5.40)	2.26(1.69~3.40)	-1.800 ^c	0.072
PLR	236.56(155.47~318.48)	173.98(136.55~196.41)	-2.864 ^c	0.004
SII	554.34(372.25~1097.88)	470.66(335.58~814.30)	-1.471 ^c	0.141

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料数据用[$n(\%)$]表示。②a: t 检验;b: χ^2 检验;c: Z 检验。

2.3 影响免疫相关甲状腺功能障碍发生的多因素分析 以患者是否发生甲状腺功能障碍作为因变量,因变量赋值情况:否=0;是=1。将单因素分析后有统计学意义($P<0.05$)的因素作为自变量。因收集的数据中 TgAb 值存在缺失,为保证结果可靠性,故最终将 TSH、CRP、PLR 共 3 个观察指标纳入 Logistic 回归分析。TSH、CRP、PLR 为连续变量,将原始数据

代入。多因素分析显示,TSH 和 PLR 两个因素是患者发生 irTD 的独立影响因素,见表 2。治疗前 TSH ($OR=1.521$)越高的患者,治疗后发生 irTD 的概率越高。治疗前 PLR ($OR=0.992$)越高的患者,治疗后发生 irTD 的概率越低。最终构建免疫相关甲状腺功能障碍的线性回归预测模型: $Y=0.419\times$ 促甲状腺激素水平 $-0.008\times$ 血小板与淋巴细胞比值。

表 2 irTD 影响因素的二元 Logistic 回归分析结果

项目	B	SE	$Wald\chi^2$	OR	95% CI	P
TSH	0.419	0.203	4.247	1.521	1.021~2.266	0.039
CRP	-0.008	0.010	0.704	0.992	0.973~1.011	0.401
PLR	-0.008	0.004	5.152	0.992	0.985~0.999	0.023
常量	-0.227	0.879	0.067	0.797		0.796

注: B :系数估计; $Wald\chi^2$:卡方值; OR :优势比,表示实验变量增加的单位量; CI :可信区间。

2.4 免疫相关甲状腺功能障碍的预测模型构建与评估 为验证线性回归预测模型 Y 诊断 irTD 发生的区分度,进行 ROC 分析显示(见图 1),TSH 的 AUC 为 0.666(95% CI :0.517~0.815, $P=0.023$)。PLR 的 AUC 为 0.696(95% CI :0.588~0.805, $P=0.004$)。预测模型 Y 的 AUC 为 0.768(95% CI :0.654~0.882, $P<0.001$),灵敏度为 0.545,特异度为 0.857,见表 3。为验证模型 Y 校准度, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2=3.425$, $P=0.905$,校准曲线表明模型拟合度较好,见图 2。所以模型 Y 预测 irTD 具有一定的诊断准确性,最后为便于临床应用,将预测模型以可视化的列线图展示,根据 TSH 和 PLR 数值分别在上方找到单项评分,相加后得总评分,总评分竖线对应患者发生 irTD 的危险度,见图 3。

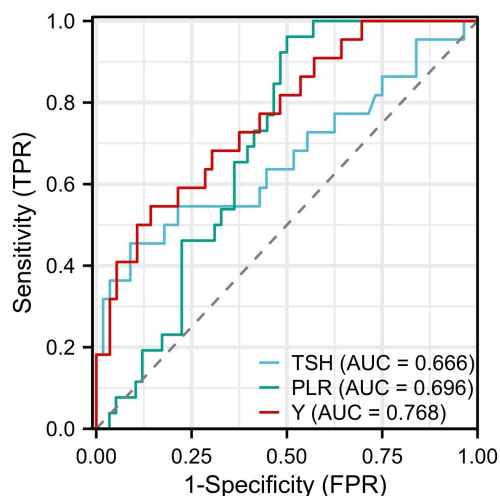
图 1 TSH、PLR、预测模型 Y 诊断 irTD 的 ROC 曲线

表 3 TSH、PLR、预测模型 Y 分别诊断 irTD 的 ROC 分析

指标	AUC	SE	P	95% CI	截点	灵敏度	特异度
TSH	0.666	0.076	0.023	0.517~0.815	3.640	0.455	0.911
PLR	0.696	0.055	0.004	0.588~0.805	239.107	0.962	0.500
Y	0.768	0.058	0.000	0.654~0.882	-0.059	0.545	0.857

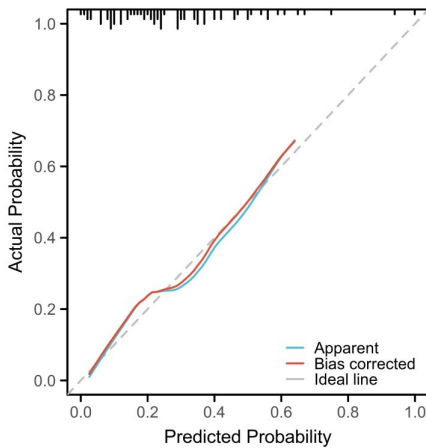


图 2 线性回归模型 Y 诊断 irTD 的校准曲线

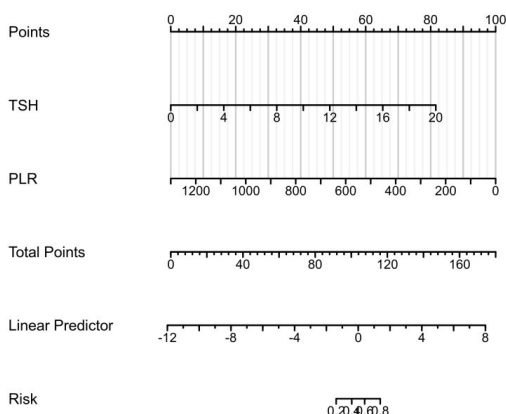


图 3 预测发生免疫检查点相关甲状腺功能障碍的列线图

3 讨论

PD1 是抑制性免疫检查点,在活化的 T 细胞表面表达,与相应配体结合后调节 T 细胞效应力,使得肿瘤细胞逃避机体免疫攻击^[8]。PD1 抑制剂,通过阻断 PD1 途径,重新激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫能力^[3],能够显著改善多种癌症预后。虽然 PD1 抑制剂临床耐受性良好,但由于患者的免疫应答广泛增强,仍可能会出现一些免疫相关不良事件^[9]。甲状腺功能障碍是最常见的 irAE 之一^[10],并且潜在病因仍不明确。所以探索免疫检查点抑制剂相关甲状腺功能障碍的相关因素,不仅可以了解驱动 PD1 抑制剂应用后甲状腺免疫不良事件发生的原因,还有助于进一步认识 PD1 抑制剂的生物学影响机制。

癌症患者的全身炎症反应创造了利于肿瘤进展的

微环境^[11],PD1 抑制剂激活机体免疫应答状态发挥抗肿瘤作用。外周血中的 CRP、PLR、NLR、SII 指标反映着机体免疫与炎症的平衡状态。PLR 被称为血小板与淋巴细胞比值,其中血小板可以通过释放生长因子促进血管生成及转移^[12],淋巴细胞浸润肿瘤可以改善治疗反应^[13],所以高 PLR 在许多研究中被认为与不良预后显著相关^[14-15],具有预测肿瘤预后的作用^[16]。有学者发现治疗前 PLR 可作为胃癌免疫治疗的预后指标,较低 PLR 者预后更好^[17],PLR 还可以作为无创性指标,辅助肝癌患者术前明确诊断^[18],总之 PLR 与癌症发展和免疫治疗反应息息相关。近期研究发现,抗 PD-1 治疗期间获得性甲状腺功能障碍和基线时甲状腺抗体水平,与患者预后改善有关^[19]。PD1 抑制剂的免疫治疗反应可能与 irTD 的发生率相关,irTD 发生率高的一部分患者治疗反应较好^[20-21]。然而 PLR 等炎症标志物与 irTD 的相关研究较少。

本研究中 irTD 发生率 30% 左右,可能略高于一部分未排除性别混杂因素的研究^[21],原因可能是性别可以影响免疫相关性甲状腺炎和 irTD^[4,20]。因此,妇科恶性肿瘤患者的 irTD 预测分析需有别于其他肿瘤。基线 TSH 较高水平可能预示更易发生 PD1 抑制剂诱导的甲状腺功能减退症,PLR 与 irTD 相关,并且是保护性因素,这可能归因于 PLR 降低意味着肿瘤微环境中淋巴浸润比例增高,更易受到免疫检查点抑制剂的影响。另外本研究还发现 TgAb 是影响因素之一,可惜在采集的资料中 TgAb 和 TPOAb 的数据有限,未能拓展研究。TPOAb 可能也影响着 PD1 抑制剂诱导的甲状腺功能障碍^[22]。irTD 与甲状腺抗体的相关性,意味着 PD1 抑制剂不仅对众所周知的 T 细胞功能有影响,还可能调节体液免疫反应。而接受免疫治疗前进行单独检测 TSH 或 PLR 对预测 irTD 都不理想,于是通过确定 TSH 和 PLR 所占权重,构建出准确性较好、校准度较高预测模型,有助于临床医生在治疗前进行甲状腺的免疫安全性评估,有一定的临床意义。

综上所述:治疗前外周血 PLR 是发生 irTD 的保护因素;治疗前基线 TSH 是发生 irTD 的危险因素;根据这两个临床上易获取指标所构建的预测模型 Y 和列线图,可以准确区分易患 PD1 抑制剂相关甲状腺功能障碍的人群,优化妇科恶性肿瘤患者的全程管理。

参考文献:

- [1] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, BEAN S, et al. NC-CN guidelines insights; cervical cancer, version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(6): 660-666.
- [2] ABU-RUSTUM N, YASHAR C, AREND R, et al. Uterine neoplasms, version 1. 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(2): 181-209.
- [3] MENG X B, LIU X W, GUO X D, et al. FBXO38 mediates PD-1 ubiquitination and regulates anti-tumour immunity of T cells [J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 130-135.
- [4] RUBINO R, MARINI A, ROVIELLO G, et al. Endocrine-related adverse events in a large series of cancer patients treated with anti-PD1 therapy [J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 172-179.
- [5] LUI D T W, LEE C H, TANG V, et al. Thyroid immune-related adverse events in patients with cancer treated with anti-PD1/anti-CTLA4 immune checkpoint inhibitor combination; clinical course and outcomes [J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(9): 886-893.
- [6] NØST T H, ALCALA K, URBAROVA I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank [J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(8): 841-848.
- [7] KOTWAL A, GUSTAFSON M P, BORNSCHLEGL S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis is associated with increased intrathyroidal T lymphocyte subpopulations [J]. *Thyroid*, 2020, 30(10): 1440-1450.
- [8] WANG Y M, WANG C M, QIU J J, et al. Targeting CD96 overcomes PD-1 blockade resistance by enhancing CD8+ TIL function in cervical cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e003667.
- [9] STORM B N, ABEDIAN KALKHORAN H, WILMS E B, et al. Real-life safety of PD-1 and PD-L1 inhibitors in older patients with cancer; an observational study [J]. *J Geriatr Oncol*, 2022, 13(7): 997-1002.
- [10] MUIR C A, MENZIES A M, CLIFTON-BLIGH R, et al. Thyroid toxicity following immune checkpoint inhibitor treatment in advanced cancer [J]. *Thyroid*, 2020, 30(10): 1458-1469.
- [11] DOLAN R D, MCSORLEY S T, HORGAN P G, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer; systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 116: 134-146.
- [12] MAMMADOVA-BACH E, GIL-PULIDO J, SARUKHANYAN E, et al. Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived galactin-3 [J]. *Blood*, 2020, 135(14): 1146-1160.
- [13] ARAUJO B DE LIMA V, BORCH A, HANSEN M, et al. Common phenotypic dynamics of tumor-infiltrating lymphocytes across different histologies upon checkpoint inhibition; impact on clinical outcome [J]. *Cytotherapy*, 2020, 22(4): 204-213.
- [14] MANDALIYA H, JONES M, OLDMEADOW C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI) [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 886-894.
- [15] ZHU Z Y, GAO J L, LIU Z X, et al. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of stage I-III gastric cancer patients with a MGC component [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9678363.
- [16] 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.
- [17] GOU M M, ZHANG Y. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a prognosticating indicator for gastric cancer patients receiving immunotherapy [J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1): 118.
- [18] 张寒, 韦华. 新型炎症复合指标对肝细胞癌、肝内胆管癌的术前鉴别诊断价值 [J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(6): 856-860.
- [19] BASAK E A, VAN DER MEER J W M, HURKMANS D P, et al. Overt thyroid dysfunction and anti-thyroid antibodies predict response to anti-PD-1 immunotherapy in cancer patients [J]. *Thyroid*, 2020, 30(7): 966-973.
- [20] MUIR C A, CLIFTON-BLIGH R J, LONG G V, et al. Thyroid immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9): e3704-e3713.
- [21] ZHOU Y W, XIA R L, XIAO H L, et al. Thyroid function abnormality induced by PD-1 inhibitors have a positive impact on survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107296.
- [22] YOON J H, HONG A R, KIM H K, et al. Characteristics of immune-related thyroid adverse events in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(2): 413-423.

收稿日期: 2023-05-16; 修回日期: 2023-07-10