

# CD8<sup>+</sup>、IL-6 和 PaO<sub>2</sub> 对不可切除 III<sub>B/C</sub> 和 IV 期非小细胞肺癌免疫治疗触发放射召回性肺炎的预测价值

徐年兴,魏东,乔俊杰,战炳炎

(青岛市市立医院呼吸与危重症医学科,山东 青岛 266000)

**摘要:**目的 探讨不可切除的 III<sub>B/C</sub> 和 IV 期巩固性放疗的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者在接受免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗后,能够触发患者并发放射召回性肺炎(radiation recall pneumonitis, RRP)的预测指标。方法 回顾性分析青岛市市立医院 2020 年 3 月至 2023 年 11 月间放疗后序贯 ICI 治疗的不可切除 III<sub>B/C</sub> 和 IV 期巩固性放疗的 NSCLC 患者,分为 RRP 组和非 RRP 组。收集患者临床信息,包括性别、年龄、体质量指数、体能状态评分、TNM 分期、平均肺剂量(mean lung dose, MLD)、V20、血压、FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、降钙素原、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、外周血 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T 细胞计数,以 Logistic 回归分析与 ROC 特征分析结果评估危险因素。结果 此研究共收集到患者 55 例,包括非 RRP 组 30 例(54.45%)、RRP 组 25 例(45.45%),其中 RRP 危重症 3 例(3/55, 5.45%)。两组的性别、年龄、体质量指数、体能状态评分、TNM 分期、MLD、V20、血压、FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、PaCO<sub>2</sub>、降钙素原、CD4<sup>+</sup> 细胞差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。RRP 组 PaO<sub>2</sub>( $P=0.007$ )和 CD8<sup>+</sup> T 细胞计数( $P=0.040$ )低于非 RRP 组,IL-6 浓度( $P<0.001$ )高于非 RRP 组。PaO<sub>2</sub> 和 IL-6 在单因素和多因素分析中都显示出较高的显著性( $P<0.01$ ),CD8<sup>+</sup> T 细胞在多因素分析中为较显著因素( $P<0.05$ ),ROC 曲线 AUC 值 PaO<sub>2</sub>>IL-6>CD8<sup>+</sup> T 细胞。结论 不可切除的 III<sub>B/C</sub> 和 IV 期 NSCLC 患者放疗后序贯 ICI 治疗,RRP 发生率高,但 RRP 危重症发生率低。PaO<sub>2</sub> 低、IL-6 高水平和外周血 CD8<sup>+</sup> T 细胞计数减少可作为 ICI 触发 RRP 的高风险因素,具有较准确的预测能力。

**关键词:**非小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;放射召回性肺炎;CD8<sup>+</sup>;白细胞介素 6

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

## Predictive value of CD8<sup>+</sup>, IL-6, and PaO<sub>2</sub> for immunotherapy-triggered radiation recall pneumonitis in unresectable stage III<sub>B/C</sub> and IV non-small cell lung cancer

XU Nianxing, WEI Dong, QIAO Junjie, ZHAN Bingyan

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To explore predictive markers that can trigger radiation recall pneumonitis (RRP) in patients with unresectable stage III<sub>B/C</sub> and IV non-small cell lung cancer (NSCLC) who receive immune checkpoint inhibitors (ICIs) following consolidative radiotherapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted at Qingdao Municipal Hospital on patients with unresectable stage III<sub>B/C</sub> and IV NSCLC who underwent radiotherapy followed by sequential ICI therapy from March 2020 to November 2023. Patients were divided into RRP and non-RRP groups. Clinical information, including gender, age, body mass index, performance status score, TNM stage, mean lung dose (MLD), V20, blood pressure, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, procalcitonin, interleukin-6 (IL-6), peripheral blood CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell counts were collected and assessed through Logistic regression and ROC curve analysis to evaluate risk factors. **Results** A total of 55 patients were included, with 30 in the non-RRP group (54.45%) and 25 in the RRP

group (45.45%), including 3 critical RRP cases (3/55, 5.45%). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of gender, age, BMI, performance status score, TNM stage, MLD, V20, blood pressure, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PaCO<sub>2</sub>, procalcitonin, and CD4<sup>+</sup> cell counts ( $P>0.05$ ). The RRP group had significantly lower PaO<sub>2</sub> ( $P=0.007$ ) and CD8<sup>+</sup> T-cell counts ( $P=0.040$ ), and higher IL-6 levels ( $P<0.001$ ) compared to the non-RRP group. Both PaO<sub>2</sub> and IL-6 showed high significance in univariate and multivariate analyses ( $P<0.01$ ), while CD8<sup>+</sup> T-cells were significant in multivariate analysis ( $P<0.05$ ). In the ROC curve analysis, the AUC values ranked as PaO<sub>2</sub> > IL-6 > CD8<sup>+</sup> T-cells. **Conclusion** Patients with unresectable stage III<sub>B/C</sub> and IV NSCLC undergoing radiotherapy followed by ICIs therapy have a low incidence of critical RRP, though a high incidence of RRP. Low PaO<sub>2</sub>, elevated IL-6 levels, and decreased peripheral blood CD8<sup>+</sup> T-cell counts can serve as high-risk predictors for ICI-triggered RRP, exhibiting considerable predictive accuracy.

**Key words:** Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Radiation recall pneumonitis; CD8<sup>+</sup>; Interleukin-6

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见且致死率最高的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>,近年来在治疗方法上取得了显著进展,包括靶向治疗和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗<sup>[3]</sup>。ICI治疗已展现出显著疗效<sup>[4-5]</sup>,但仍有近50%的患者无效<sup>[6]</sup>。近年来研究显示,ICI与放疗联合具有协同作用,已在临床普遍应用<sup>[6]</sup>。随着放疗联合ICI治疗方案的广泛应用,肺炎的发生率明显增高,一种在以往文献中罕见报道的严重并发症放射召回性肺炎(radiation recall pneumonitis, RRP)逐渐显现<sup>[7]</sup>。RRP通常发生在患者接受放疗后,再次暴露于某些诱发因素(如化疗药物、分子靶向药物、ICI等)时,引发先前放疗区域出现急性炎症反应<sup>[8-9]</sup>。某些免疫细胞和炎症因子可能在RRP发病机制中扮演着特殊角色<sup>[7]</sup>,其中CD8<sup>+</sup>T细胞作为细胞免疫的主要效应细胞,能够直接杀伤癌细胞和分泌细胞因子发挥抗癌作用<sup>[10-11]</sup>。而IL-6作为促炎细胞因子,在炎症和免疫反应中具有双重作用,促进抗肿瘤免疫反应,在某些情况下加重炎症反应<sup>[12-13]</sup>。IL-6被认为是炎症与肿瘤最为核心的细胞因子之一<sup>[9]</sup>。目前ICI触发RRP的风险因素及发病机制尚不明确<sup>[8]</sup>,早期预测ICI触发RRP已成为临床工作中关注的热点。为此,本研究收集在2020年3月至2023年11月期间在青岛市市立医院肿瘤科及呼吸科住院,放疗结束2周后序贯ICI治疗的不可手术切除III<sub>B/C</sub>和IV期巩固性放疗的NSCLC患者临床资料进行回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本回顾性分析遵循《赫尔辛基宣言》基本原则,

对已经出院的住院病历资料进行统计分析,不涉及患者的人体组织标本采集,不对患者的健康及预后造成影响。在收集病历资料时,严格按照医学伦理学要求和医院规章制度,不收集患者隐私信息(包括患者姓名、家庭信息及电话号码等),严格保护患者隐私不泄露,已经通过青岛市市立医院临床科研主管部门科教审批同意。

根据临床表现及胸部CT影像特征分为RRP组和非RRP组。

入选标准:①病理诊断NSCLC;②不可切除的III<sub>B/C</sub>和IV期NSCLC患者;③患者的诊断和治疗方案均符合中国临床肿瘤学会制订的《非小细胞肺癌诊疗指南(2023年修订版)》;④放疗结束2周后序贯ICI治疗的患者。

排除标准:①同步放疗联合ICI治疗的患者;②新辅助免疫联合化疗后进行手术的患者;③在ICI治疗开始前或同步进行靶向药物治疗、化疗或抗血管生成治疗的患者;④感染性肺炎;⑤既往有间质性肺炎或自身免疫性疾病的患者。

目前尚无公认的ICI触发RRP的诊断标准,本研究参照文献[8]制定以下标准:①在放疗开始前胸部CT检查无肺炎表现。②在放疗结束后和ICI治疗前的时间段内,胸部CT检查也无肺炎表现。③ICI治疗结束后CT检查显示,先前的肺部放疗照射野范围内,新出现磨玻璃样阴影、弥漫性模糊、浸润性或实变。④无症状或出现咳嗽、呼吸困难和发热等症状。⑤除外肺癌累及肺部淋巴道、感染性肺炎及自身免疫性疾病相关的肺部阴影。⑥除外靶向药物或化疗等其它药物触发的RRP。RRP的分级标准参见不良事件通用术语标准<sup>[14]</sup>,诊断RRP时,1级为无相关症状或症状轻微,2级为中等程度症状,3级症状明显,4级为危及生命的危重症,5级为

死亡。

## 1.2 方法

### 1.2.1 观察指标

收集患者的3次胸部CT资料,包括在放疗开始前、在放疗结束后和ICI治疗前的时间段内、在ICI治疗结束后。其它相关资料,均为放疗结束2周后和ICI治疗前时间段的数据。包括①基础指标:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、功能状态(performance status, PS)评分、TNM(tumor node metastasis)分期、血压、动脉血气分析指标(PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>)、肺功能指标(FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC)。其中PS评分采用Zubrod-ECOG-WHO(ZPS,5分法),肺功能测定采用德国JAEGER公司的肺功能仪。②放疗指标:MLD、V20。③炎症指标:降钙素原(procalcitonin, PCT)和IL-6浓度。④免疫细胞:CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞计数。T细胞亚群测定仪器品牌采用FACS Vantage流式细胞仪,配置氩离子激光器,采用CELLQUEST-PRO软件分析T淋巴细胞群体含量百分比及细胞计数。

### 1.2.2 治疗方法

放疗方法:采用静脉增强CT扫描定位,范围是患者整个胸部,上界至第1颈椎层面,下界至第3腰椎层面,层厚为3mm。使用的放疗设备包括治疗计划系统、医科达直线加速器,利用6MV X线光子束和多叶光栅准直器实施治疗,并配有验证设备。患者放疗处方剂量为50~54 Gy。临床靶区包括肿瘤靶区外放8mm以及纵隔高危淋巴引流区[多个站点(pN2)淋巴结转移区域和阳性淋巴结区域]。本放疗中心根据肿瘤位置、患者呼吸动度不同,在临床靶区外放6~10mm。限制MLD≤16 Gy, V5≤40%, V20≤30%, V30≤20%, V40≤15%, V50≤12%。

ICI治疗方案:包括程序性细胞死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂,应用纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗等药物中的任何一种药物。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 27.0统计软件。所有统计检验均遵循双侧检验原则,并将显著性水平设定为 $P<0.05$ 。针对计量资料(涵盖年龄、BMI、PS评分、血压、肺功能指标如FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、动脉血气指标、

PCT水平、IL-6浓度以及CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞计数等),首先执行Shapiro-Wilk正态性检验以确认数据的分布形态。若数据呈现正态分布特性,则计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,并应用独立样本 $t$ 检验来对比RRP组与非RRP组之间的差异;若数据不符合正态分布,则报告中位数及其四分位数间距,并采用非参数检验方法——Mann-Whitney  $U$ 检验来进行组间差异的统计学分析。对于计数资料(例如性别、TNM分期等),详细记录各组的例数与百分比,并根据样本量大小及期望频数的分布情况,选择采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法进行组间差异的显著性检验。为进一步探究RRP的影响因素,构建了多因素Logistic回归模型,其中是否发生RRP作为因变量(未发生赋值为0,发生赋值为1)。在单因素分析中, $P<0.05$ 的指标被纳入Logistic回归模型,以计算各影响因素的回归系数、优势比(odds ratio, OR)及其95%置信区间,从而量化各因素对结果的影响程度。最后,针对Logistic回归模型中筛选出的具有显著统计学意义的预测因素,绘制了受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算了曲线下面积(area under the curve, AUC)、最大约登指数(youden's index, YI)以及相应的敏感度与特异度等指标,以全面评估这些预测因素对RRP的预测效能及临床应用价值。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共收集到55例患者,包括非RRP组30例(54.55%)和RRP组25例(45.45%),其中RRP危重症3例(3/55,5.45%)。在RRP组病例中,1级7例(20%,7/25)、2级7例(28%,7/25)、3级10例(40%,10/25)、4级3例(12%,3/25)、5级0例(0%,0/25)。

### 2.2 两组患者临床基本资料的比较

两组患者的性别、年龄、BMI、PS评分及TNM分期之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),血压、FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、V20、MLD及PaCO<sub>2</sub>也差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但RRP组的PaO<sub>2</sub>显著低于非RRP组( $P=0.007$ )。见表1。

### 2.3 两组患者炎症指标和免疫细胞的比较

两组患者之间的PCT( $P=0.546$ )和CD4<sup>+</sup>T细胞计数( $P=0.116$ )差异无统计学意义。RRP组的

外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数 ( $P=0.040$ ) 显著低于非 RRP 组。见表 2。

RRP 组, 而 IL-6 浓度 ( $P<0.001$ ) 显著高于非 RRP

表 1 比较两组患者的一般资料

Table 1 Comparison of general characteristics between the patients in the two groups

一般临床资料	RRP 组 ( $n=25$ )	非 RRP 组 ( $n=30$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别/ $n$ (%)			0.039	0.843
男	14(56.00)	16(53.33)		
女	11(44.00)	14(46.67)		
年龄/岁	64.75±10.54	63.27±10.02	0.533	0.596
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.15±2.13	23.26±3.47	1.118	0.269
PS 评分/ $n$ (%)			0.516	0.472
0-1 分	17(68.00)	23(76.67)		
≥2 分	8(32.00)	7(23.33)		
TNM 分期/ $n$ (%)			0.010	0.922
Ⅲ <sub>B/C</sub> 期	13(52.00)	16(53.33)		
IV 期	12(48.00)	14(46.67)		
V20/%	16.1(13.2)	19.6(15.70)	3.214	0.268
MLD/Gy	10.2(9.60)	11(9.30)	2.156	0.834
血压/mmHg	125.34±16.75	123.49±17.38	0.400	0.691
FEV1 <sub>实/预</sub> /%	66.33±11.26	67.29±10.03	0.317	0.753
FVC <sub>实/预</sub> /%	77.34±9.35	78.19±10.64	0.312	0.757
FEV1/FVC/%	67.26±10.11	68.35±9.15	0.419	0.677
PaO <sub>2</sub> /mmHg*	60.15±11.26	67.64±8.37	2.827	0.007
PaCO <sub>2</sub> /mmHg*	71.27±10.05	70.52±9.73	0.280	0.780

注: \* 1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 比较两组患者的炎症指标和免疫细胞 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of inflammatory markers and immune cells between the patients in the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	PCT/(ng/mL)	IL-6/(pg/mL)	CD4 <sup>+</sup> /( $\times 10^9$ )	CD8 <sup>+</sup> /( $\times 10^9$ )
RRP 组 ( $n=25$ )	0.27±0.06	9.44±1.72	24.74±6.34	22.68±2.06
非 RRP 组 ( $n=30$ )	0.25±0.12	6.57±0.73	27.71±5.54	24.15±3.06
$t$	0.612	8.406	-1.630	-2.176
$P$	0.546	<0.001	0.116	0.040

## 2.4 Logistic 回归分析与 ROC 曲线特征曲线

PaO<sub>2</sub> 和 IL-6 作为风险因素在单因素和多因素分析中都显示出较高的显著性 ( $P<0.01$ ) 和较好的预测能力。外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞虽然在多因素分析

中的为显著因素 ( $P<0.05$ ), 但其预测能力相对较弱。由 ROC 曲线特征可知, AUC 值从大到小依次为, PaO<sub>2</sub>>IL-6>CD8<sup>+</sup>T 细胞。见表 3、图 1。

表 3 Logistic 回归分析结果及 ROC 特征分析

Table 3 Results of Logistic regression analysis and ROC curve analysis

特征	单因素 Logistic 分析		多因素 Logistic 分析		ROC 曲线特征			
	OR(95%CI)	$P$	OR(95%CI)	$P$	AUC 值	灵敏度	特异度	约登指数
PaO <sub>2</sub>	0.874(0.813~0.885)	<0.001	0.835(0.804~0.879)	<0.001	0.841	0.839	0.743	0.582
IL-6	0.819(0.795~0.843)	0.007	0.827(0.805~0.873)	0.003	0.839	0.742	0.796	0.538
CD8 <sup>+</sup>	0.612(0.603~0.635)	0.023	0.712(0.673~0.764)	0.015	0.719	0.665	0.711	0.376

注: 黄线为 PaO<sub>2</sub> 因素的特征曲线; 绿线为 IL-6 因素的特征曲线; 红线为 CD8<sup>+</sup> 因素的特征曲线。

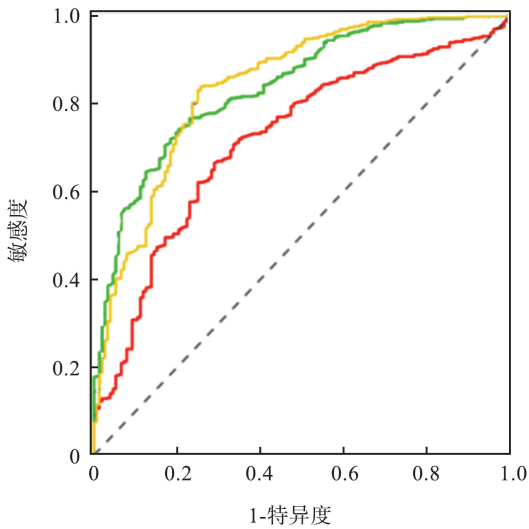


图1 NSCLC患者危险因素ROC特征曲线  
Figure 1 ROC curve of risk factors in NSCLC patients

### 3 讨论

近年来放疗后序贯 ICI 治疗,在晚期 NSCLC 患者治疗中的应用越来越广泛。放疗与免疫治疗的协同作用明显增强了肺毒性,ICI 触发 RRP 已成为可危及患者生命的严重并发症。目前报道 ICI 触发 RRP 发病率的文献罕见,有回顾性研究报道<sup>[15]</sup>,在放疗终止后开始 ICI 治疗的所有病理组织学类型的晚期肺癌患者中,ICI 触发 RRP 发生率为 18.8%,其中 33.3%的免疫检查点抑制剂相关肺炎(immunologic checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)与 RRP 相关。我们的回顾性研究数据显示,在不可手术切除的 III<sub>B/C</sub> 和 IV 期巩固性放疗的 NSCLC 患者中,放疗后序贯 ICI 治疗,ICI 触发 RRP 的发生率高(45.45%),但 RRP 危重症发生率低(5.45%)。

ICI(PD-1/PD-L1 抑制剂)已成为 NSCLC 治疗的重要手段,显著改善了患者的生存率。ICI 通过阻断癌细胞逃避免疫监视的途径,激活免疫系统,增强对癌细胞的杀伤作用,延长患者的无进展生存期和总生存期<sup>[16-17]</sup>。随着 ICI 的广泛应用,越来越多的研究发现其使用伴随着一系列不良反应,涉及多系统和多器官<sup>[18-20]</sup>。其中,ICI 触发 RRP 通常发生在先前曾接受过放疗的患者中,症状包括咳嗽、呼吸困难,影像学检查显示肺部病变。文献报道 ICI 触发的 RRP 与放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)及 CIP 发病机制有重叠,但仍有不同特征可供鉴别。ICI 触发的 RRP 通常局限在照射野范围之内,影像学表现为局限于先前放射部位的磨玻璃样阴影、弥漫性模糊、浸润性或实变,比 CIP 更具局限

性<sup>[8]</sup>。RP 影像学表现为与受照射范围一致的斑片状淡薄密度增高影、通气支气管征、条索影、肺实变影或蜂窝样改变,并且病变不按肺叶或肺段等解剖结构分布,少数患者也可伴有放射区域外的相应影像学改变<sup>[21]</sup>。本研究根据临床表现、放疗病史、药物治疗史、3 次 CT 影像特征及化验检查指标,排除了由化疗药物、靶向药物等因素触发的 RRP 患者、感染性肺炎及风湿相关性肺炎。本研究入选患者的 PCT 检测值正常并且两组无显著差异,表明可排除感染性因素对本研究结果的影响。

ICI 触发 RRP 发病机制尚不确定,可能是由 ICI 激发在先前放疗靶区组织中的潜在辐射效应引起的<sup>[8]</sup>。本研究发现 CD8<sup>+</sup>T 细胞、IL-6 和 PaO<sub>2</sub> 对于探讨 ICI 触发 RRP 的发病机制具有重要价值。本研究两组患者的一般资料和放疗限制剂量因素(MLD、V20)均无显著差异,表明两组患者的数据具有可比性。RRP 组的 PaO<sub>2</sub> 显著低于非 RRP 组,肺氧合能力受损,提示这组病例在 ICI 治疗前,尽管 CT 检查显示未发生 RP,但患者已经存在潜在的肺脏辐射损伤,这可能是 ICI 触发 RRP 的基础条件。本研究同时发现 RRP 组患者的外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数显著低于非 RRP 组,提示 RRP 组患者外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肺部放疗靶区募集迁移。文献报道放疗可促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肺部放疗靶区募集<sup>[9]</sup>,促进组织驻留 CD8<sup>+</sup>T 细胞在肺部放疗靶区肿瘤病灶内富集,而组织驻留 CD8<sup>+</sup>T 细胞来源于循环中的 CD8<sup>+</sup>T 细胞<sup>[22]</sup>。在机体产生的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的总数量有限的情况下,CD8<sup>+</sup>T 细胞向肺部放疗靶区过度募集、迁移,必然导致外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量减少。RRP 组外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数显著低于非 RRP 组,恰恰表明 RRP 组外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肺部放疗靶区过度募集、迁移,进而导致组织驻留 CD8<sup>+</sup>T 细胞在该区域内富集。CD8<sup>+</sup>T 细胞是抗肿瘤反应中极具破坏性的免疫效应细胞群<sup>[23]</sup>,ICI 的应用可解除 CD8<sup>+</sup>T 细胞对肿瘤细胞的免疫耐受状态,增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞的杀伤作用。而杀伤作用增强的 CD8<sup>+</sup>T 细胞在肺部放疗靶区组织内富集,必然对该区域组织造成更严重的破坏,增加 RRP 发生率。作为反映炎症反应程度的 IL-6,与多种疾病的预后不良相关,如急性呼吸窘迫综合征和多器官功能衰竭<sup>[24]</sup>。本研究 RRP 组患者 IL-6 水平显著高于非 RRP 组,提示 RRP 组患者存在更强的炎症反应,肺部放疗靶区可能已触发 RRP。由本研究数据推测,在 ICI 触发 RRP 的发病机制中,肺部放疗靶区组织的潜在辐射损伤是 RRP 发生的基础条件,而放疗促进 CD8<sup>+</sup>T

细胞向肺部放疗靶区募集迁移和 ICI 激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞杀伤作用的双重影响是 RRP 发生的直接因素。

ICI 触发 RRP 的风险因素复杂,其中放疗因素是影响 RRP 的重要因素。近年来越来越多的研究将 MLD 和 V20 联合应用,以增加预测 RP 的准确度。当联合限制 MLD  $\leq 16.77$  Gy, V20  $\leq 34.5\%$ , V30  $\leq 23.62\%$  等条件下,可将 RP 发生率控制在  $\leq 5\%$ <sup>[25]</sup>。本研究收集的患者,其放疗剂量限制因素均控制在安全范围内,并且两组患者的 MLD 及 V20 差异无统计学意义,可排除放疗因素对本研究结果的影响。近年来研究发现 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 RP 的发病机制中发挥重要作用,可用于预测  $\geq 2$  级的 RP<sup>[26-27]</sup>。本研究两组患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数无显著差异,提示可排除放疗因素的影响。

有关 ICI 触发 RRP 预测指标的研究,在临床工作中受到广泛关注。本研究数据提示 CD8<sup>+</sup>T 细胞、IL-6 和 PaO<sub>2</sub> 对预测 ICI 触发 RRP 具有临床应用价值。RRP 组患者 PaO<sub>2</sub> 显著低于非 RRP 组患者,提示 RRP 组患者在 ICI 治疗前已存在潜在的肺部辐射损伤;外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量减少,提示 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肺部放疗靶区募集、迁移,在应用 ICI 后,其对肺部放疗靶区组织的杀伤力增强,加大了 RRP 的发生率;IL-6 高水平提示存在更强的炎症反应,RRP 发生的可能性增大。由此推测,PaO<sub>2</sub> 低、外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量减少和 IL-6 高水平,可能为 ICI 触发 RRP 的风险因素。本研究进行 Logistic 回归分析与 ROC 特征分析,结果也表明,PaO<sub>2</sub> 低和 IL-6 高水平作为风险因素在单因素和多因素分析中有较高的显著性,外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞计数在多因素分析中为显著风险因素。本研究数据表明,这 3 项指标的联合应用,对于 ICI 触发 RRP 具有较准确的预测能力。

本研究属于单中心回顾性临床研究,由于样本量较小,部分病例长期资料欠完整,收集的资料除 3 次 CT 检查数据外,其它资料均为在放疗结束 2 周后和 ICI 治疗前时间段的一次数据,缺少长期随访数据。在入选患者中检测 PD-L1 表达水平的病例较少,本研究未根据 PD-L1 表达水平进行分层研究。未来研究需多中心前瞻性对照研究。

综上所述,本研究发现在放疗结束后序贯 ICI 治疗的不可手术 III<sub>B/C</sub> 和 IV 期巩固性放疗的 NSCLC 患者中,RRP 发生率高,但 RRP 危重症发生率低。PaO<sub>2</sub> 低、IL-6 高水平和外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞减少做为 ICI 触发 RRP 的高风险因素,具有较可靠的预测价值,其预测能力 PaO<sub>2</sub> > IL-6 > 外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞。

## 参考文献:

- [1] 刘会宁,彭军,任迎春,等. 34 例胸腔镜下肺楔形切除与 21 例肺段切除对位于肺段 P 区的 I A1 期非小细胞肺癌治疗比较[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(11): 38-43.  
LIU Huining, PENG Jun, REN Yingchun, et al. Comparison of 34 cases of thoracoscopic wedge resection and 21 cases of segmental resection for stage I A1 non-small cell lung cancer in area P[J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2022, 60(11): 38-43.
- [2] Jachowski A, Marcinkowski M, Szydłowski J, et al. Modern therapies of nonsmall cell lung cancer[J]. J Appl Genet, 2023, 64(4): 695-711.
- [3] Singh T, Fatehi Hassanabad M, Fatehi Hassanabad A. Non-small cell lung cancer: emerging molecular targeted and immunotherapeutic agents[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(2): 188636. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188636.
- [4] 阙述浩,封巍,徐裕金. 免疫治疗联合化疗、放疗及靶向药物治疗小细胞肺癌脑转移的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(3): 177-185.  
QUE Shuhao, FENG Wei, XU Yujin. Progress on immunotherapy combined with chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy for brain metastasis of small cell lung cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2024, 30(3): 177-185.
- [5] Pieniążek M, Pawlak P, Radecka B. Early palliative care of non-small cell lung cancer in the context of immunotherapy[J]. Oncol Lett, 2020, 20(6): 396. doi:10.3892/ol.2020.12259.
- [6] 中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗(MDT)专业委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会, 等. 不可切除肺癌放疗联合免疫治疗专家共识(2024年版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(20): 1223-1238.
- [7] Jan PR, Chang JW, Wu CE. Radiation recall pneumonitis: a rare syndrome that should be recognized[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4642. doi:10.3390/cancers14194642.
- [8] 张思琪,邓丽霞,赵青莲,等. 肺癌患者接受放疗和免疫治疗后引发放射召回性肺炎的研究进展[J]. 癌症进展, 2023, 21(10): 1062-1064.
- [9] Teng FF, Li M, Yu JM. Radiation recall pneumonitis induced by PD-1/PD-L1 blockades: mechanisms and therapeutic implications[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 275. doi:10.1186/s12916-020-01718-3.
- [10] 王南楠,刘宇,凌惠娟,等. 双氢青蒿素对非小细胞肺癌细胞诱导的 CD8<sup>+</sup>T 细胞抗肿瘤免疫应答的影响

