

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.017

卡瑞利珠单抗治疗 NSCLC 的效果及短期预后的 Nomogram 预测模型研究

陈海艳¹, 朱 娇², 黄大业³, 丁 洁^{4△}

1. 西安国际医学中心医院肿瘤科, 陕西西安 710100; 2. 兵器工业五二一医院肿瘤血液病科, 陕西西安 710065; 3. 西安市胸科医院外科, 陕西西安 710061; 4. 西安市胸科医院肿瘤科, 陕西西安 710061

摘要:目的 探讨卡瑞利珠单抗用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的效果,并建立短期预测模型。**方法** 回顾性选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月西安市胸科医院和西安国际医学中心医院和收治的 84 例 NSCLC 患者作为研究对象,均接受卡瑞利珠单抗治疗,记录 1 年无进展生存率。采用 Cox 风险模型分析影响患者 1 年无进展生存率的相关因素,建立 Nomogram 预测模型图,并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析其临床价值。**结果** 84 例 NSCLC 患者中 1 年无进展生存 62 例,1 年无进展生存率为 73.81%。Cox 风险模型分析结果显示,肿瘤分化程度为中度和高度占比较低($\beta=0.770, HR=2.159, P=0.031$)、外周血程序性死亡配体 1 水平升高($\beta=0.629, HR=1.875, P=0.016$)及乳酸脱氢酶水平升高($\beta=1.071, HR=2.918, P=0.008$)是短期预后不良的危险因素;CD4⁺/CD8⁺水平升高($\beta=-1.019, HR=0.361, P=0.004$)是短期预后不良的保护因素。根据 Cox 分析结果建立 Nomogram 预测模型,一致性指数为 0.751(95%CI:0.551~0.802),校准曲线显示预测值与实际观测值一致性满意。ROC 曲线分析结果显示,Nomogram 预测模型对判断 1 年无进展生存率准确性高(ROC 曲线下面积=0.901, $P=0.001$)。**结论** 卡瑞利珠单抗治疗用于 NSCLC 患者具有一定疗效,基于 Cox 分析结果建立 Nomogram 预测模型对判断短期预后不良具有较高的准确性。**关键词:** 非小细胞肺癌; 卡瑞利珠单抗; 短期预后; Nomogram 预测模型

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)14-2062-04

Nomogram prediction model for the efficacy and short-term prognosis of carrelizumab in the treatment of NSCLC

CHEN Haiyan¹, ZHU Jiao², HUANG Daye³, DING Jie^{4△}

1. Department of Oncology, Xi 'an International Medical Center Hospital, Xi 'an, Shaanxi 710100, China; 2. Department of Oncology and Hematology, 521 Hospital of Ordnance Industry, Xi 'an, Shaanxi 710065, China; 3. Department of Surgery, Xi 'an Chest Hospital, Xi 'an, Shaanxi 710061, China; 4. Department of Oncology, Xi 'an Chest Hospital, Xi 'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of camrelizumab in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) and to establish a short-term prediction model. **Methods** A total of 84 patients with NSCLC admitted to Xi 'an Chest Hospital and Xi 'an International Medical Center Hospital from April 2019 to October 2021 were retrospectively selected as the research objects. All patients received camrelizumab treatment, and the 1-year progression-free survival rate was recorded. The Cox risk model was used to analyze the related factors affecting the 1-year progression-free survival rate of patients, and the Nomogram prediction model was established, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze its clinical value.**Results** Among 84 patients with NSCLC, 62 patients survived without progression at 1 year, and the 1-year progression-free survival rate was 73.81%. Cox risk model analysis showed that the proportion of moderately and highly differentiated tumors was low ($\beta=0.770, HR=2.159, P=0.031$), increased peripheral blood programmed death ligand 1 ($\beta=0.629, HR=1.875, P=0.016$) and lactate dehydrogenase ($\beta=1.071, HR=2.918, P=0.008$) were risk factors for short-term poor prognosis. Increased CD4⁺/CD8⁺ level ($\beta=-1.019, HR=0.361, P=0.004$) was a protective factor for short-term poor prognosis. The Nomogram prediction model was established based on the results of Cox analysis, and the consistency index was 0.751(95%CI: 0.551-0.802). The calibration curve showed that the predicted value was consistent with the actual observed value. ROC curve analysis showed that the Nomogram prediction model had a high accuracy for predicting 1-year progression-free survival rate (area under the ROC curve=0.901, $P=0.001$). **Conclusion** Camrelizumab has a certain efficacy in patients with NSCLC. The Nomogram prediction model established based on the re-

sults of Cox analysis has high accuracy in judging the short-term poor prognosis.

Key words: non-small cell lung cancer; camrelizumab; short-term prognosis; Nomogram prediction model

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌常见的病理类型,多数患者早期缺乏特异性临床表现,被发现时已处于中晚期,肺功能已恶化,失去最佳手术治疗时机,因而非手术治疗备受关注。清蛋白结合型紫杉醇属新型紫杉醇类药物,其与含铂类药物的联合治疗方案在NSCLC中应用广泛,对改善患者预后具有重要作用^[1]。但随着临床推广应用,有研究表明仍有部分患者难以控制肿瘤进展,且化疗耐药问题日益突出,逐渐引起临床医生的重视^[2]。免疫治疗通过增强机体免疫抵抗力,改善肿瘤免疫反应,控制肿瘤进展,被用于NSCLC的一线和二线治疗。有研究表明,程序性死亡配体1(PD-L1)与其受体结合后可抑制活化T淋巴细胞增殖,参与肿瘤细胞的免疫逃逸过程^[3]。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂,近年来已有文献报道将其用于NSCLC治疗,但有关其应用尚缺乏规范^[4]。西安市胸科医院和西安国际医学中心医院也将卡瑞利珠单抗用于临床,本研究分析卡瑞利珠单抗治疗NSCLC的效果,并分析影响疗效的相关因素,为短期预后建立预测模型,以进一步优化治疗方案,旨在为临床应用提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2019年4月至2021年10月在西安市胸科医院和西安国际医学中心医院就诊的84例NSCLC患者作为研究对象,其中男57例,女27例;年龄42~70岁,平均(57.76±10.08)岁;病理分型:鳞癌56例,腺癌28例;肿瘤分期:Ⅱ期62例,Ⅲ期22例。纳入标准:(1)经病理活检证实为Ⅱ~Ⅲ期NSCLC^[5];(2)均在西安市胸科医院和西安国际医学中心医院接受卡瑞利珠单抗治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)对治疗药物过敏或对治疗不能耐受而未完成治疗者;(2)合并严重感染、肝肾综合征、肝硬化、乙型肝炎、先天性心脏病、冠心病、肺结核、急性肾损伤等疾病者;(3)妊娠期、哺乳期患者或合并有其他原发性肿瘤者;(4)预计生存期<3个月;(5)随访期间失访者;(6)未按计划完成治疗或替换其他治疗药物者。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方法 所有患者均接受清蛋白(ALB)结合型紫杉醇(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20183044,规格:100 mg)干预,第1天和第8天分别给药1次,静脉滴注,每次200 mg;第1天静脉滴注顺铂(云南生物谷药业股份有限公司,国药准字H20043888,规格6 mL:30 mg)75 mg/m²,第1天静脉滴注卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字S20190027,规格:200 mg)每次200 mg。

3周为1个疗程,共治疗3个疗程。评估疗效,符合手术适应证者给予手术干预。术后4周起以卡瑞利珠单抗进行维持干预,每次200 mg,每3周给药1次,直至患者不耐受或肿瘤再次进展时停药。

1.3 观察指标 完成3个疗程后参照实体瘤疗效评定标准评估疗效^[6],记录完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及肿瘤进展(PD)例数,计算疾病客观缓解率(ORR), $ORR = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。从患者开始治疗起进行随访,随访以电话和入院复诊的形式进行,每2~4周随访1次。以开始卡瑞利珠单抗治疗至肿瘤进展或末次随访为无进展生存期,记录患者1年无进展生存率。将1年内无进展生存的62例患者纳入预后良好组,将1年内发生肿瘤进展的22例患者纳入预后不良组。

1.4 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;采用Cox模型分析预后因素,利用R软件构建Nomogram预测模型,以一致性指数(C-index)分析模型的预测价值;以受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析各因素和预测模型判断预后的准确性,结果以ROC曲线下面积(AUC)表示,以 $AUC > 0.75$ 为准确性高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果评价 完成3个疗程后,84例患者中CR者9例,PR者56例,SD者14例,PD者5例。随访6~38个月,平均(20.17±6.43)个月,随访期间有36例患者行肿瘤分期降期后手术治疗。1年无进展生存62例,1年无进展生存率为73.81%。

2.2 预后良好组和预后不良组患者临床特征指标水平比较 预后良好组患者分化程度为中度和高度占比、卡氏功能状态量表(KPS)评分 ≥ 80 分占比和 $CD4^+ / CD8^+$ 水平均高于预后不良组,外周血PD-L1、乳酸脱氢酶(LDH)及癌胚抗原(CEA)水平均明显低于预后不良组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 NSCLC短期预后Cox分析 将可能影响1年无进展生存率的相关因素进行赋值,分化程度:高分化=1,中分化=2,低分化=3;KPS评分、PD-L1、LDH、CEA及 $CD4^+ / CD8^+$ 原值带入。将赋值后的各因素纳入Cox多因素分析模型,结果显示,肿瘤分化程度为中度和高度占比较低、PD-L1水平升高及LDH水平升高是短期预后不良的危险因素($P < 0.05$), $CD4^+ / CD8^+$ 水平升高是短期预后不良的保护因素($P < 0.05$)。见表2。

表 1 预后良好组和预后不良组患者临床特征指标水平比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)		肿瘤分期		病理分型	
		男	女	≥60	<60	II 期	III 期	鳞癌	腺癌
预后良好组	62	43(69.35)	19(30.65)	27(43.55)	35(56.45)	47(75.81)	15(24.19)	40(64.52)	22(35.48)
预后不良组	22	14(63.64)	8(36.36)	12(54.55)	10(45.45)	15(68.18)	7(31.82)	16(72.73)	6(27.27)
χ^2/t		0.244		0.790		0.488		2.248	
P		0.622		0.374		0.485		0.134	

组别	n	肿瘤分化程度			肿瘤最大径 (cm)	ALB(g/L)	KPS 评分(分)	
		低	中	高			≥80	<80
预后良好组	62	14(22.58)	18(29.03)	30(48.39)	6.52±1.83	29.08±5.35	36(58.06)	26(41.94)
预后不良组	22	13(59.09)	5(22.73)	4(18.18)	6.26±2.01	28.49±4.93	7(31.82)	15(68.18)
χ^2/t		-3.123			0.558	0.453	4.477	
P		0.002			0.578	0.652	0.034	

组别	n	吸烟史		PD-L1(%)	LDH(U/L)	CEA(ng/mL)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
		有	无				
预后良好组	62	34(54.84)	28(45.16)	27.24±7.13	392.93±50.24	41.28±12.09	1.57±0.25
预后不良组	22	13(59.09)	9(40.91)	38.11±5.84	470.86±70.37	50.27±14.21	1.38±0.19
χ^2/t		0.119		6.420	5.599	2.860	3.243
P		0.730		<0.001	<0.001	0.005	0.002

表 2 NSCLC 患者 1 年无进展生存率相关因素的多因素 Cox 分析

指标	β	SE	P	HR(95%CI)
分化程度	0.770	0.356	0.031	2.159(1.074~4.340)
KPS 评分	1.124	0.769	0.144	3.078(0.682~13.892)
PD-L1	0.629	0.261	0.016	1.875(1.124~3.128)
LDH	1.071	0.403	0.008	2.918(1.325~6.426)
CEA	0.962	0.686	0.160	2.618(0.683~10.035)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-1.019	0.358	0.004	0.361(0.179~0.728)

2.4 NSCLC 短期预后不良 Nomogram 预测模型
以患者 1 年内发生肿瘤进展为预后不良,根据多因素 Cox 分析结果建立判断 NSCLC 患者 1 年预后不良的 Nomogram 预测模型。采用 Bootstrap 法对模型进行内部验证,结果显示,其 C-index 值为 0.751(95%CI: 0.551~0.802),校准曲线与理想曲线拟合反应良好。见图 1。

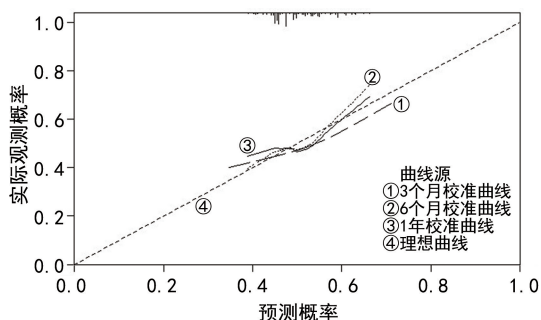


图 1 NSCLC 患者免疫治疗后 1 年无进展生存的 Nomogram 预测模型的校准曲线

2.5 预测模型判断预后不良的 ROC 曲线分析
以患者 1 年预后情况为状态变量(发生肿瘤进展为预后不良,未发生肿瘤进展为预后良好),以 Nomogram 预测模型评分为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示, Nomogram 预测模型对判断预后不良具有较高的准确性(AUC=0.901,SE=0.057,P=0.001,95%CI: 0.767~0.999),灵敏度为 0.931,特异度为 0.875。

3 讨论

免疫治疗在 NSCLC 患者中应用广泛,可通过多途径、多环节发挥抗肿瘤作用。有调查显示,免疫治疗能使晚期肺癌患者 5 年生存率超过 30%,获得更好的生存效益^[7]。PD-L1 是近年来临床关注较多的免疫检查点,PD-1/PD-L1 通路被激活,形成免疫抑制性肿瘤微环境,使肿瘤细胞逃避免疫监视和杀灭。卡瑞利珠单抗是国产 PD-1 抑制剂,可起正向调节作用,并激活 CD8⁺T 淋巴细胞,发挥抗肿瘤作用^[8]。罗详冲等^[9]也认为,卡瑞利珠单抗可改善驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的无进展生存时间。本研究结果显示,NSCLC 患者 1 年无进展生存率为 73.81%,有 36 例患者获得肿瘤分期降期手术治疗的机会,为提高手术效果、延长患者生存期创造了条件,也说明免疫治疗辅助化疗可使进展期 NSCLC 患者肿瘤分期降期,预后更好。

为进一步提高免疫治疗效果,本研究通过 Cox 分析探讨可能影响患者短期预后的相关因素,结果显示,分化程度、PD-L1、LDH 及 CD4⁺/CD8⁺是 1 年无进展生存的影响因素。不同肿瘤分化程度患者肿瘤

细胞排列方式、组织分化程度各异,低分化患者肿瘤细胞呈高度多形核,且有丝分裂速度快,肿瘤更易生长、增殖。彭晓容等^[10]的研究表明,低分化将明显增加 NSCLC 的恶性程度,增加预后不良风险。另外,PD-L1 可与 PD-1 结合,抑制效应 T 淋巴细胞功能,从而减弱肿瘤免疫应答。卡瑞利珠单抗是 PD-L1 重要的免疫治疗药物,在治疗期间检测外周血 PD-L1 水平,可动态监测病情变化和肿瘤生长情况^[11]。本研究也证实,PD-L1 水平可判断 NSCLC 的短期预后,监测 PD-L1 将为临床干预提供依据。LDH 是机体重要的糖酵解酶,与 NSCLC 细胞代谢速率呈明显相关性^[12]。LDH 水平可反映肿瘤状态,随着 PD 水平升高,NSCLC 肿瘤组织糖酵解过程加快,使 LDH 水平升高。

淋巴细胞浸润是细胞免疫发挥抗肿瘤作用的重要基础,其中 T 淋巴细胞亚群是 NSCLC 肿瘤细胞重要免疫应答方式。CD4⁺ 可促进 B 淋巴细胞增殖及特异性抗体产生,增强细胞免疫作用,CD8⁺ 对抗原细胞具有毒性,可促进细胞恶性增殖^[13]。NSCLC 发生和发展过程中,CD4⁺/CD8⁺ 水平失衡,机体免疫功能降低,对 NSCLC 肿瘤细胞的杀灭作用降低,对卡瑞利珠单抗治疗的免疫应答水平也相应减弱,影响疗效和预后。本研究根据 Cox 风险回归分析结果建立预测模型,结果显示,该模型 C-index 值达 0.751,校准曲线与理想曲线拟合反应良好,ROC 曲线分析结果进一步证实该模型对判断 NSCLC 免疫治疗后短期预后不良具有较高准确性(AUC=0.901),对于指导临床优化治疗方案具有较高的实用价值。

综上所述,卡瑞利珠单抗治疗用于 NSCLC 患者效果明显,患者短期预后不良与 PD-L1、LDH、CD4⁺/CD8⁺ 及肿瘤分化程度相关,据此建立预测模型对判断预后不良具有较高的准确性。

参考文献

[1] 陈嘉劼,朱正秋,单海霞,等.帕博利珠单抗二线治疗含铂化疗进展的驱动基因阴性 NSCLC 的临床研究[J].河北医学,2021,27(12):2090-2095.

(上接第 2061 页)

[12] 张春霞,管华,温雪丽,等. tPSA、 β -I 型胶原羧基端肽、骨钙素联合诊断对前列腺癌骨转移的预测价值[J]. 国际泌尿系统杂志,2022,42(5):793-797.

[13] DIEMAR S S, LYLLOFF L, RONNE M S, et al. Reference intervals in Danish children and adolescents for bone turnover markers carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (β -CTX), pro-collagen type I N-terminal propeptide (PINP), osteocalcin (OC) and bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP)[J]. Bone, 2021, 146:115879.

- [2] 刘静.非小细胞肺癌患者化疗后多重耐药药奥曼不动杆菌感染的危险因素分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(12):1712-1716.
- [3] GRIDELLI C, ARDIZZONI A, BARBERIS M, et al. Predictive biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer: results from an experts panel meeting of the Italian Association of thoracic oncology[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(3):373-386.
- [4] 武玮,徐雨艳.卡瑞利珠单抗用于治疗非小细胞肺癌的真实世界研究数据分析[J]. 中国新药杂志,2022,31(20):2011-2015.
- [5] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-78.
- [6] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.
- [7] 章程燕,王莘莉.联合免疫治疗在晚期 NSCLC 中的疗效现状与前景[J]. 实用肿瘤杂志,2019,34(3):191-197.
- [8] FAN Y, ZHAO J, WANG Q, et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage small-cell lung cancer (PASSION): a multicenter, two-stage, phase 2 trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(2):299-309.
- [9] 罗洋冲,李高峰. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展[J]. 解放军医学杂志,2020,45(6):672-679.
- [10] 彭晓容,马春浓,陈恩炎.增强 CT 直方图分析与肺癌组织分化程度的相关性研究[J]. 医学影像学杂志,2017,27(9):1698-1700.
- [11] PENG Y, YU Q, ZHANG X, et al. Toxic epidermal necrolysis during camrelizumab treatment for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Contact Dermatitis, 2022, 86(5):417-419.
- [12] 张燕,张丰林,李敏.外周血 PD-L1 分子表达联合 LDH 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果的预测价值[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(14):25-29.
- [13] 刘春霞,肖士滨,刘联斌,等.非小细胞肺癌患者外周血与胸腔积液中淋巴细胞亚群比值的临床价值研究[J]. 检验医学与临床,2022,19(21):2990-2992.

(收稿日期:2023-03-06 修回日期:2023-05-16)

[14] BAUER D, KREGG J, LANE N, et al. National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges [J]. Osteoporos Int, 2012, 23(10):2425-2433.

[15] 王斐,朱志颖,刘庆旭,等.生长激素治疗特发性矮小症前后骨转换指标变化的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1541-1545.

(收稿日期:2023-01-13 修回日期:2023-05-10)