

PD-1抑制剂用于晚期食管鳞状细胞癌的疗效预测模型构建[△]

吴珊珊^{1*}, 黄晓杰¹, 谢晓纯¹, 黄少楷¹, 黄丽娜¹, 王晓芬²(1. 揭阳市人民医院药学部, 广东 揭阳 522000; 2. 揭阳市人民医院肿瘤内科, 广东 揭阳 522000)

中图分类号 R969; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)17-2154-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.12



摘要 目的 构建晚期食管鳞状细胞癌(ESCC)患者接受程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂治疗获得持久临床获益(DCB)的预测模型。方法 回顾性收集2020年1月至2023年12月在揭阳市人民医院接受PD-1抑制剂治疗的晚期ESCC患者的临床资料,通过最小绝对收缩和选择算子(Lasso)回归模型筛选预测变量,建立多因素Logistic回归模型预测患者DCB,并基于该模型绘制列线图。通过Bootstrap法对预测模型进行内部验证,采用受试者操作特征曲线、校准曲线、决策曲线分析对预测模型进行评价。结果 共纳入91例晚期ESCC患者。Lasso回归与Logistic回归联合分析的结果表明,基线淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)[比值比(OR)为1.97, 95%置信区间(CI)为1.15~3.36, $P=0.013$]、白蛋白(ALB)含量(OR=1.35, 95%CI为1.13~1.60, $P<0.001$)、体重指数(BMI)1(正常 vs. 低: OR=0.28, 95%CI为0.09~0.96, $P=0.042$)、BMI2(超重~肥胖 vs. 低: OR=0.08, 95%CI为0.01~0.59, $P=0.013$)及治疗方案(免疫单药 vs. 免疫联合其他: OR=0.07, 95%CI为0.01~0.50, $P=0.008$)是晚期ESCC患者接受PD-1抑制剂获得DCB的预测因素。基于上述指标构建预测模型,经Bootstrap法内部验证,其曲线下面积为0.831(95%CI为0.746~0.904),特异度为74.4%,灵敏度为75.0%。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验的 $\chi^2=9.930$, $P=0.270$,校准曲线的斜率接近1。决策曲线分析结果显示该模型的风险阈值范围在0.1~1.0时具有良好的临床应用价值。**结论** 通过基线LMR、ALB含量、BMI和治疗方案成功构建了预测模型,其在评估晚期ESCC患者接受PD-1抑制剂治疗效果上具有良好的预测能力和临床实用性。

关键词 食管鳞状细胞癌; PD-1抑制剂; 持久临床获益; 疗效; 预测模型; Lasso回归; 多因素Logistic回归; 列线图

Construction of a prediction efficacy model for PD-1 inhibitor in advanced esophageal squamous cell carcinoma

WU Shanshan¹, HUANG Xiaojie¹, XIE Xiaochun¹, HUANG Shaokai¹, HUANG Lina¹, WANG Xiaofen²(1. Dept. of Pharmacy, Jieyang People's Hospital, Guangdong Jieyang 522000, China; 2. Dept. of Oncology, Jieyang People's Hospital, Guangdong Jieyang 522000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To develop a prediction model for durable clinical benefit (DCB) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) receiving programmed death-1 (PD-1) inhibitor. **METHODS** The clinical data of patients with advanced ESCC who received PD-1 inhibitor in Jieyang People's Hospital were retrospectively collected between January 2020 to December 2023. Predictors were screened by least absolute shrinkage and selection operator (Lasso) regression, and a multivariable Logistic regression model was developed to predict DCB. A nomogram was constructed based on the model. Internal validation of the prediction model was performed by using the Bootstrap method, and the model was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve analysis. **RESULTS** A total of 91 patients with advanced ESCC were included. The results of Lasso regression combined with Logistic regression analysis indicated that the baseline lymphocyte monocyte ratio (LMR) [odds ratio (OR)=1.97, 95% confidence interval (CI): 1.15-3.36, $P=0.013$], albumin (ALB) content (OR=1.35, 95%CI: 1.13-1.60, $P<0.001$), body mass index (BMI) category 1 [normal vs. low: OR=0.28, 95%CI (0.09-0.96), $P=0.042$], BMI category 2 [overweight-obesity vs. low: OR=0.08, 95%CI (0.01-0.59), $P=0.013$], and treatment regimen [monotherapy vs. monotherapy combination therapy: OR=0.07, 95%CI (0.01-0.50), $P=0.008$] were predictive factors for patients with advanced ESCC to achieve DCB when treated with PD-1 inhibitor. A prediction model was constructed based on the above indicators. Internal validation of the model using the Bootstrap method showed an area under the curve of 0.831 (95%CI: 0.746-0.904), with specificity of 74.4% and sensitivity of 75.0%. The Hosmer-Lemeshow test yielded $\chi^2=9.930$, $P=0.270$, and the calibration curve slope was close to 1. The decision curve analysis demonstrated that the model exhibited good clinical utility within a threshold range of 0.1 to 1.0. **CONCLUSIONS** The prediction model based on baseline LMR, ALB content, BMI, and treatment regimen demonstrates robust predictive performance and clinical utility for assessing therapeutic efficacy of PD-1 inhibitor in the treatment of advanced ESCC.

△基金项目 揭阳市卫生医疗科技创新项目(No.ylws2024043)

*第一作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: ss8311@163.com

KEYWORDS esophageal squamous cell carcinoma; PD-1 inhibitor; durable clinical benefit; therapeutic efficacy; prediction model; Lasso regression; multivariable Logistic regression; nomogram

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,以鳞状细胞癌为主,发病率位居所有恶性肿瘤的第7位,而死亡率则高居第5位^[1]。近年来,随着免疫治疗在癌症领域的广泛应用,其在食管癌治疗中的作用也逐渐受到关注。程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂作为当前免疫治疗的主要代表,在临床试验中表现出显著的疗效^[2-4]。尽管免疫治疗的研究结果令人鼓舞,但仍面临许多挑战,如耐药性、预测疗效的生物标志物不足,以及治疗成本相对较高等。采用PD-L1、肿瘤突变负荷以及微卫星不稳定性等生物标志物预测免疫治疗效果虽具有一定的价值^[5-6],但由于缺乏统一的标准且依赖于肿瘤组织的活检,使其在临床中的应用受限。

近年来,部分研究应用血小板/淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte monocyte ratio, LMR)等外周血指标来预测恶性肿瘤患者的免疫治疗效果^[6-8],该方法简单且易于实施。本研究的前期工作已揭示基线LMR和白蛋白(albumin, ALB)含量与晚期食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者接受免疫治疗的效果具有相关性^[8]。尽管这些单一指标能为临床疗效的预测提供一定的参考,但与之相较,多因素整合的预测模型在疗效评估中具有更显著的优势,其可以通过系统整合多项相关因素,减少单一指标的局限性,提升疗效预测的准确性和稳定性,为临床决策提供更全面、可靠的依据。因此,本研究在扩大样本量的基础上,深入分析了患者的基线临床特征、外周血指标与免疫治疗效果之间的关系,寻找影响晚期ESCC患者应用PD-1抑制剂获得持久临床获益(durable clinical benefit, DCB)的相关因素,并基于这些因素构建DCB的预测模型,以期为临床更好地应用PD-1抑制剂治疗晚期ESCC提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究基于2020年1月至2023年12月(随访日期截至2024年6月)在揭阳市人民医院治疗的晚期ESCC患者的病历资料进行回顾性分析。纳入标准为:(1)经病理检测确诊为ESCC;(2)肿瘤分期参照食管癌TNM分期标准^[9],为Ⅲ~Ⅳ期,且不适合进行外科手术;(3)至少接受2个疗程的PD-1抑制剂治疗;(4)具有完整的医疗记录;(5)有治疗效果的评估数据。排除标准为:(1)同时接受放疗者;(2)经免疫治疗后行手术者;(3)PD-1抑制剂治疗时间不足6个月且未出现疾病进展或死亡者(因未继续治疗无法评估6个月后的疾病状态)。本研究方案经揭阳市人民医院临床科研伦理委员会审核批准(批件号2024069)。

1.2 治疗方法

入选患者均接受PD-1抑制剂治疗,所用PD-1抑制剂包括卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、派安普利单抗、帕博利珠单抗和纳武利尤单抗,药物的用法用量根据药品说明书或相关诊疗指南进行调整。

1.3 资料收集与疗效评价

(1)收集患者的基本信息,包括性别、首次接受免疫治疗时的年龄、体重指数(body mass index, BMI)、美国东部肿瘤协作组体力状态(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)评分、肿瘤的病理分类、疾病分期、转移灶数量、治疗线数以及治疗方案等。(2)收集首次免疫治疗前外周血相关指标,包括PLR、LMR、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)含量、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)和ALB含量。SII的计算公式为中性粒细胞计数×血小板计数/淋巴细胞计数;PNI的计算公式为ALB含量+5×淋巴细胞计数^[10]。(3)疗效评价标准:基于免疫治疗实体瘤疗效评价标准^[11],免疫治疗效果可分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展。其中,进展包括待确认的进展和确认的进展,当新增病灶初步判定为待确认的进展后,须在首次评估后4~6周再次行影像学评估以确认疾病是否进展。(4)DCB和非持续性获益(non-durable benefit, NDB):DCB定义为接受PD-1抑制剂治疗后,患者至少6个月未出现疾病进展或死亡;若在6个月内发生疾病进展或死亡则被认为是NDB。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0和R语言4.3.1软件进行统计分析。计量资料符合正态分布时采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用t检验;不符合正态分布时采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间差异比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以百分比表示,组间差异比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, Lasso)进行回归分析,通过十折交叉验证法确定最优正则化参数(λ)值,将此时系数不为0的变量纳入多因素Logistic回归模型,以筛选出预测DCB的最佳因素。模型内部验证通过Bootstrap法进行1 000次重复抽样,列线图使用“rms”包绘制。绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算其曲线下面积(area under the curve, AUC),以评估预测模型的区分度;采用校准曲线和Hosmer-Lemeshow(HL)拟合优度检验评价预测模型的校准度,并通过决策曲线评价预测模型的临床获益。

2 结果

2.1 患者基线资料统计结果及分组

共纳入91例接受PD-1抑制剂治疗的晚期ESCC患者,入组流程见图1。根据疗效评价结果,将患者分为DCB组(48例)和NDB组(43例)。与NDB组患者相比,DCB组患者的基线ECOG PS评分更低($P<0.05$),LMR、ALB含量和PNI更高($P<0.05$);而两组患者的性别、年龄、BMI、肿瘤分期、转移灶数量、治疗线数、治疗方案、PD-1抑制剂种类、NLP、PLR、LDH含量和SII的差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

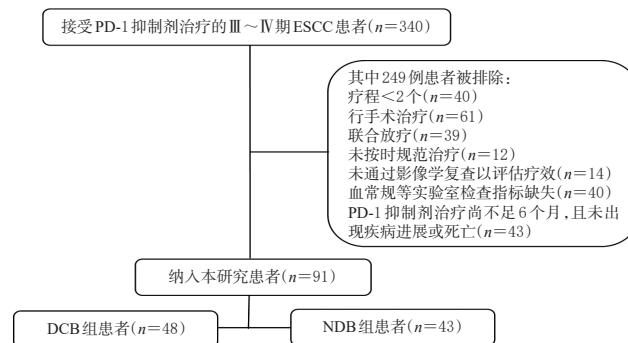


图1 患者队列筛选的流程图

2.2 预测模型的构建

将表1中16个因素(指标)作为变量纳入Lasso回归模型,随着 λ 值的增大,各变量的回归系数逐渐收缩,部分变量的回归系数最终收缩至0(图2A)。通过十折交叉验证法可确定最优 λ 值为0.052 174 34,此时的均方误差最小,模型的复杂度与拟合效果达到最佳平衡。在该最优 λ 值下,模型中系数不为0的变量有6个(图2B),分别为ECOG PS评分、BMI结果、LDH含量、ALB含量、LMR和治疗方案(图2C)。由于BMI结果为非等距有序分类变量,故取各组BMI的中位数重新赋值后进行线性趋势检验,结果显示为非线性趋势($P=0.303$),遂将其设为哑变量。应用基于似然比统计量的前进法进行多因素Logistic回归分析,结果显示LMR[比值比(odds ratio, OR)为1.97,95%置信区间(confidence interval, CI)为1.15~3.36, $P=0.013$]、ALB含量(OR=1.35,95%CI为1.13~1.60, $P<0.001$)、BMI1(正常 vs. 低:OR=0.28,95%CI为0.09~0.96, $P=0.042$)、BMI2(超重~肥胖 vs. 低:OR=0.08,95%CI为0.01~0.59, $P=0.013$)和治疗方案(免疫单药 vs. 免疫联合其他:OR=0.07,95%CI为0.01~0.50, $P=0.008$)是晚期ESCC患者应用PD-1抑制剂获得DCB的预测因素。结果见表2。

基于多因素Logistic回归分析筛选出的DCB的预测因素(基线BMI、治疗方案、LMR及ALB含量)建立预测模型,可得模型为 $\text{logit}(p)=-12.124+0.678 \times \text{LMR} + 0.298 \times \text{ALB含量} - 1.258 \times \text{BMI1}$ (“低”=0,“正常”=1) $- 2.514 \times \text{BMI2}$ (“低”=0,“超重~肥胖”=1) $-$

表1 DCB组与NDB组患者基线资料的比较结果

指标	总计(91例)	NDB组(43例)	DCB组(48例)	χ^2/Z	P
性别/例(%)				0.727	0.394
男	66(72.53)	33(76.74)	33(68.75)		
女	25(27.47)	10(23.26)	15(31.25)		
年龄/例(%)				0.216	0.642
<65岁	40(43.96)	20(46.51)	20(41.67)		
≥65岁	51(56.04)	23(53.49)	28(58.33)		
BMI结果/例(%)				1.125	0.575
低	42(46.15)	18(41.86)	24(50.00)		
正常	41(45.05)	20(46.51)	21(43.75)		
超重~肥胖	8(8.79)	5(11.63)	3(6.25)		
ECOG PS评分/例(%)				5.357	0.021
0~1分	78(85.71)	33(76.74)	45(93.75)		
≥2分	13(14.29)	10(23.26)	3(6.25)		
肿瘤分期/例(%)				0.649	0.420
Ⅲ期	14(15.38)	8(18.60)	6(12.50)		
Ⅳ期	77(84.62)	35(81.40)	42(87.50)		
转移灶数量/例(%)				0.050	0.975
0个	37(40.66)	18(41.86)	19(39.58)		
1个	39(42.86)	18(41.86)	21(43.75)		
≥2个	15(16.48)	7(16.28)	8(16.67)		
治疗线数/例(%)				1.680	0.195
一线	53(58.24)	22(51.16)	31(64.58)		
二线及以上	38(41.76)	21(48.84)	17(35.42)		
治疗方案/例(%)				1.420	0.233
免疫单药	10(10.99)	7(16.28)	3(6.25)		
免疫联合其他	81(89.01)	36(83.72)	45(93.75)		
PD-1抑制剂种类/例(%)				2.819	0.244
卡瑞利珠单抗	51(56.04)	27(62.79)	24(50.00)		
信迪利单抗	22(24.18)	7(16.28)	15(31.25)		
其他	18(19.78)	9(20.93)	9(18.75)		
LMR[M(Q ₁ , Q ₃)]	2.37(1.67, 3.34)	2.14(1.51, 2.94)	2.85(1.90, 3.85)	-3.009	0.003
NLR[M(Q ₁ , Q ₃)]	3.24(2.02, 4.85)	3.49(2.25, 5.49)	3.24(1.79, 4.50)	-1.236	0.216
PLR[M(Q ₁ , Q ₃)]	176.80(126.98, 283.33)	189.87(135.48, 322.54)	175.80(117.87, 266.69)	-1.212	0.225
ALB含量[M(Q ₁ , Q ₃)](g/L)	39.20(36.90, 41.20)	38.20(34.70, 40.30)	40.75(38.93, 42.30)	-3.848	<0.001
LDH含量[M(Q ₁ , Q ₃)](U/L)	191.00(169.00, 224.00)	190.00(160.00, 221.00)	193.00(170.25, 229.75)	-0.994	0.320
SII[M(Q ₁ , Q ₃)]	737.23(391.67, 1192.59)	789.74(470.25, 1255.61)	727.12(376.83, 1087.94)	-1.264	0.206
PNI[M(Q ₁ , Q ₃)]	45.15(42.20, 49.00)	43.10(40.60, 47.05)	46.95(44.21, 50.09)	-3.315	0.001

a: “低”为 $\text{BMI}<18.5 \text{ kg/m}^2$,“正常”为 $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$,“超重~肥胖”为 $\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$ 。

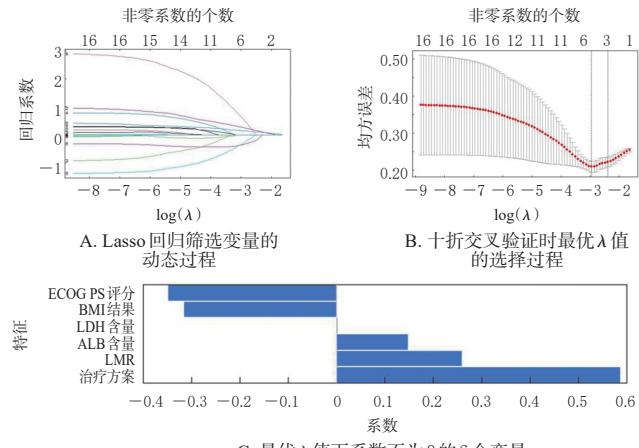


图2 Lasso回归筛选预测因素的过程

2.652×治疗方案(“免疫联合其他”=0,“免疫单药”=1),应用R语言4.3.1软件绘制列线图(图3)。根据列线

表2 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	标准误	Wald	P	OR	OR值的95%CI
LMR	0.678	0.273	6.173	0.013	1.97	1.15~3.36
ALB含量	0.298	0.088	11.471	<0.001	1.35	1.13~1.60
BMI结果			7.210	0.027		
BMI1(正常 vs. 低)	-1.258	0.619	4.131	0.042	0.28	0.09~0.96
BMI2(超重~肥胖 vs. 低)	-2.514	1.015	6.136	0.013	0.08	0.01~0.59
治疗方案(免疫单药 vs. 免疫联合其他)	-2.652	0.995	7.103	0.008	0.07	0.01~0.50

图第1行,各变量可以获得相应的评分。其中LMR每增加1,评分提高7.14分;ALB含量每增加2 g/L(以24 g/L为基准),评分提高6.25分;BMI每下降1个级别,评分提高13.75分;免疫联合其他方案的评分比免疫单药方案的评分高约28.50分。将所有变量的评分相加后得到总分,在列线图的总分刻度轴上定位该总分,其垂直对应图上最后一行读数即为患者获得DCB的预测概率。总分越高,患者获得DCB的可能性越大。

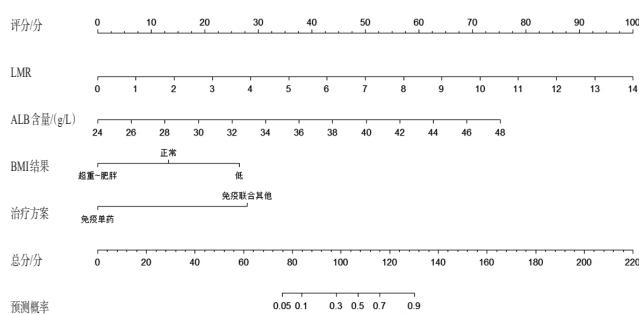


图3 预测DCB的列线图

2.3 预测模型的验证结果

本研究通过Bootstrap法重复抽样1 000次对预测模型进行内部验证,结果显示AUC为0.831(95%CI为0.746~0.904),特异度为74.4%,灵敏度为75.0%,提示所建预测模型在预测患者获得DCB方面具有较强的区分能力(图4)。校准曲线分析结果(图5)显示,实际曲线和校正曲线均接近理想曲线,HL拟合优度检验的 χ^2 值为9.930,P值为0.270(>0.05),表明所建预测模型的预测概率与实际概率的一致性较高。决策曲线分析结果显示,所建预测模型在0.1~1.0风险阈值范围内的净收益较高(图6),表明其在临床应用中的潜在效益较大。

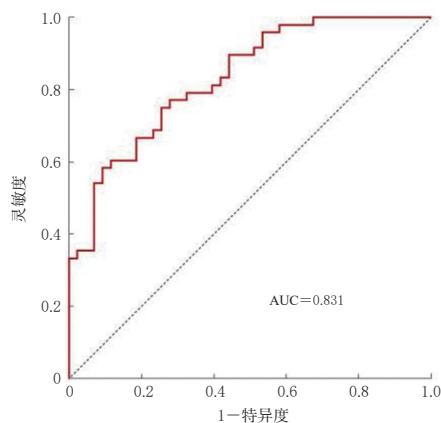


图4 预测模型的ROC曲线

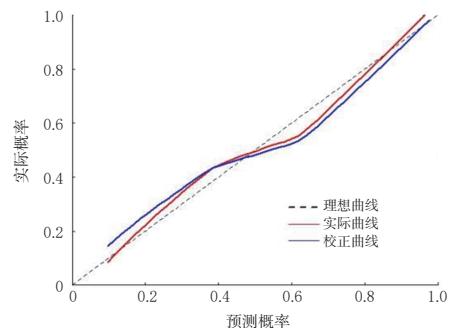


图5 预测模型的校准曲线

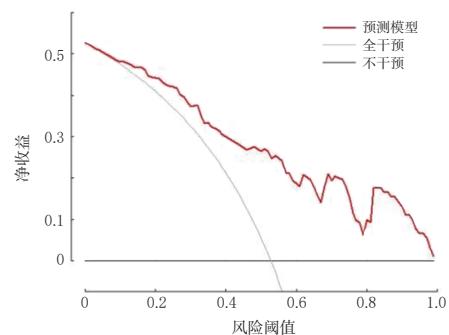


图6 预测模型的决策曲线

3 讨论

免疫治疗为晚期ESCC患者带来了一定获益,但疗效因人而异,当前有效的预测指标仍然不足。本研究通过构建预测模型,利用列线图直观展示不同因素对免疫治疗效果的影响,结果表明,基线LMR、ALB含量、BMI和治疗方案在预测晚期ESCC患者能否通过免疫治疗获得DCB方面具有重要的参考价值。

在本研究中,外周血指标中的基线LMR($OR=1.97$, 95%CI为1.15~3.36, $P=0.013$)和ALB含量($OR=1.35$, 95%CI为1.13~1.60, $P<0.001$)与患者的DCB相关,其基线值更高的患者疗效更佳,该结果与本研究早期结论相吻合^[8]。肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)是抗肿瘤免疫治疗的关键效应细胞,由外周血中的淋巴细胞迁移至肿瘤组织^[12],其数量减少可能导致免疫应答异常,影响抗肿瘤效果^[13]。而肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是起源于循环血液的单核细胞,可以通过产生生长因子和细胞因子来促进肿瘤血管生成并抑制免疫反应,从而加速肿瘤进展^[14]。LMR作为淋巴细胞与单核细胞的比值,能够反映机体抗肿瘤免疫活性和促肿瘤免疫抑制活性的平衡状态,其值升高可能与疗效改善相关。高一鸣等^[15]研究表明,食管癌患者接受PD-1抑制剂治疗时,基线低LMR能显著增加患者疾病进展的风险(风险比为2.383, $P=0.003$),与本研究结果相似;相关研究也得出类似的结论^[16~17]。

ALB是评估患者营养状况的关键指标。研究表明,ALB含量升高的患者不仅外周血中CD8⁺ T细胞数量增

多、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)数量减少、间质CD8⁺ TIL比例升高,而且T细胞受体(T cell receptor, TCR)多样性也显著增加^[18]。由于CD8⁺ T细胞是抗肿瘤免疫的关键细胞,能够识别和杀伤肿瘤细胞,而Treg具有免疫抑制作用;同时,TCR多样性越高,免疫系统识别和清除肿瘤细胞的能力就越强^[18~20],因此ALB可通过上述机制增强机体的抗肿瘤免疫应答能力,从而提高免疫治疗的效果。多项研究已表明,低含量ALB与非小细胞肺癌患者免疫治疗的预后不佳相关^[7,18],与本研究结果一致,表明ALB可作为预测免疫治疗效果的潜在生物标志物。

肥胖与癌症风险增加有关,尤其是子宫内膜癌、食管癌和结直肠癌^[21],但其对免疫治疗的影响存在争议。本研究结果显示,与基线BMI低的患者相比,基线BMI正常(OR=0.28, 95%CI为0.09~0.96, P=0.042)及超重~肥胖(OR=0.08, 95%CI为0.01~0.59, P=0.013)患者获得DCB的概率更低。Boi等^[22]在肾细胞癌患者组织及小鼠模型中发现,肥胖与PD-1抑制剂的疗效下降相关,与本研究结果一致,其机制可能为肥胖导致白细胞介素1β水平升高,促进髓系来源抑制性细胞生成,抑制CD8⁺ T细胞活性,从而降低免疫治疗效果。但部分研究显示,肥胖患者在接受免疫治疗时表现出更好的生存预后,如在转移性黑色素瘤患者中,BMI超过30 kg/m²的男性患者经免疫治疗后的生存期显著长于BMI在正常范围的患者^[23]。肥胖相关的炎症介质和代谢产物(如γ干扰素、肿瘤坏死因子、瘦素、胰岛素和棕榈酸酯)通过诱导TAM表达PD-1,从而抑制巨噬细胞的糖酵解、吞噬作用和T细胞激活能力,而PD-1阻断治疗可以逆转这些效应,增强抗肿瘤免疫反应^[24]。上述结果表明,BMI对PD-1抑制剂疗效的影响受肿瘤类型、免疫微环境等多重因素调控,机制复杂。因此,在制订食管癌患者的免疫治疗方案时,可能需要考虑患者的体重以提高疗效,但不能简单地认为BMI较低者疗效更佳,对BMI<18.5 kg/m²的患者需警惕营养不良风险,建议在临床实践中进行个体化评估。

另外,本研究显示免疫单药治疗的DCB显著低于免疫单药联合其他方案(OR=0.07, 95%CI为0.01~0.50, P=0.008)。现有研究表明,在一一线治疗时接受免疫联合化疗的晚期ESCC患者的中位无进展生存期和总生存期比接受单独化疗者更长^[3];相比化疗,免疫治疗显著延长了晚期ESCC患者二线治疗的总生存期^[4]。化疗药物作为细胞毒性制剂可直接杀伤肿瘤细胞,但其存在对肿瘤细胞的选择性不高和具有耐受性等不足,使临床获益受到限制^[5];免疫检查点抑制剂是通过重塑机体免疫微环境、激活内源性抗肿瘤免疫应答,从而起到抗肿瘤作用;二者联合后的疗效获益机制可能是化疗药物可以诱导免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death,

ICD)、激活T细胞功能及增强肿瘤杀伤性T细胞活性,从而提升抗肿瘤能力^[25]。另外,化疗药物还能促进肿瘤细胞PD-L1的表达^[25],导致化疗耐药,而使用PD-1抑制剂可降低耐药风险。因此,化疗药物与PD-1抑制剂的联合治疗既能直接杀伤肿瘤细胞,又能通过诱导ICD,将免疫抑制性(“冷”)肿瘤微环境转变为免疫活性(“热”)肿瘤微环境,从而实现更优的抗肿瘤效果。

本研究最终筛选出基线LMR、ALB含量、BMI、治疗方案作为晚期ESCC患者应用PD-1抑制剂获得DCB的预测因素,并基于这些因素构建了预测模型。为全面评估模型的效能,本研究采用区分度、校准度和决策曲线分析进行评价,并通过Bootstrap法进行内部验证。在区分度方面,模型的AUC达到0.831(95%CI为0.746~0.904),表示模型具有良好的区分能力,能较好地预测患者是否能够获得DCB。校准曲线中的实际曲线和校正曲线均紧密贴合理想曲线,表明模型的预测概率与实际发生概率一致性较高;HL拟合优度检验的P值>0.05,进一步说明预测值与真实值之间不存在显著差异,校准度良好。在临床实用度方面,决策曲线分析结果显示当风险阈值在0.1~1.0时,依据模型进行治疗决策所带来的净收益优于全部干预或全部不干预的策略,表明该模型在临床实践中具有很大的应用潜力与价值。借助列线图,临床医生可以为患者进行个体化评分,并根据总分预测患者接受PD-1抑制剂治疗后获得DCB的概率。例如,假设某患者BMI正常,拟接受免疫联合化疗方案治疗,ALB含量为40 g/L,LMR为4.5,从列线图可获知该患者的总分为124.38分,其获得DCB的概率约为82%。

本研究还存在一定的局限性:(1)本研究作为单中心研究,且晚期ESCC患者数量相对肺癌等肿瘤患者偏少,导致样本量有限,可能带来一定的偏倚风险。(2)预测模型的稳定性虽然通过Bootstrap法得到验证,并有完整的Logistic回归模型各项参数支持结果复现,但尚未进行外部验证。鉴于人群个体差异以及地区间的医疗实践差异可能会对模型的适用性产生影响,未来研究需在更大规模和多样化的样本中进一步验证。

综上所述,本研究通过患者基线LMR、ALB含量、BMI和治疗方案构建了一种简单、实用且操作性强的疗效预测模型,为临床医生快速筛选适合PD-1抑制剂治疗的晚期ESCC患者提供了有力的工具。未来的研究应扩大样本量,并进行多中心研究,以验证模型在不同人群中的适用性。

参考文献

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):47-53.
- [2] LU Z H, SUN G P, LI J C, et al. Effectiveness, safety, and

- patterns of use of camrelizumab in advanced esophageal cancer: an individual patient data pooled analysis of 987 patients from three prospective cohort studies[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(4):138.
- [3] HE M M, WANG Z Q, LU J, et al. Final analysis of camrelizumab plus chemotherapy for untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st trial[J]. *Med*, 2024, 5(9):1137-1149.e3.
- [4] SHEN L, KATO K, KIM S B, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302) : a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(26):3065-3076.
- [5] 贾罄竹,金铮,朱波.肿瘤治疗中的科学困境与精准治疗未来路径探讨[J].中国科学基金,2025,39(1):24-33.
- [6] 王培伟,翁一鸣,崔雪,等.外周血生物标志物与免疫检查点抑制剂治疗晚期食管癌疗效的相关性[J].肿瘤防治研究,2023,50(1):58-62.
- [7] PU D, XU Q, ZHOU L Y, et al. Inflammation-nutritional markers of peripheral blood could predict survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with PD-1 inhibitors[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12 (21) : 2914-2923.
- [8] 吴珊珊,谢晓纯,黄晓杰,等.晚期食管鳞癌患者接受免疫检查点抑制剂治疗的疗效及预后影响因素分析[J].中国医院药学杂志,2024,44(10):1199-1204.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南2024[M].北京:人民卫生出版社,2024:30-40.
- [10] 张玉霞,谢钦,魏思瑞,等.炎症及营养指标对老年食管鳞癌患者术后生存的预测价值[J].中华消化外科杂志,2024,23(9):1200-1208.
- [11] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (3):e143-e152.
- [12] 苏佳琳,李雨凝,张乐蒙,等.肿瘤浸润T淋巴细胞代谢重编程与免疫耐药的研究进展[J].中国肿瘤临床,2024, 51(7):366-371.
- [13] 郑如冰,肖毅.肿瘤浸润性淋巴细胞在恶性血液系统疾病中的研究进展[J].中华血液学杂志,2024,45(6): 610-614.
- [14] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment[J]. *Cancers*, 2014, 6(3):1670-1690.
- [15] 高一鸣,陈思远,韩馥馨,等.淋巴细胞/单核细胞比率与PD-1抑制剂治疗食管癌患者预后的关系探讨[J].解放军医学院学报,2022,43(2):128-133.
- [16] 赵坤宇,亓妍文,秦国慧,等.中性粒细胞淋巴细胞比值和淋巴细胞单核细胞比值对PD-1抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J].郑州大学学报(医学版),2022,57(3):379-382.
- [17] FAN X N, WANG D, ZHANG W J, et al. Inflammatory markers predict survival in patients with advanced gastric and colorectal cancers receiving anti-PD-1 therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:638312.
- [18] LI L Y, SUN H S, CHEN X, et al. Serum albumin as a prognostic predictor reflecting host immunity in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Nutr Oncol*, 2023, 8 (3):136-142.
- [19] 刘家琦,李雨晴,叶丽林,等.肿瘤特异性CD8⁺T细胞研究现状[J].生物医学转化,2024,5(2):67-71,90.
- [20] 罗斌,楚小鸽,于盼,等.T细胞受体(TCR)组库多样性及其在肺癌防治中的应用进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2022,38(10):939-943.
- [21] DYCK L, PRENDEVILLE H, RAVERDEAU M, et al. Suppressive effects of the obese tumor microenvironment on CD8⁺ T cell infiltration and effector function[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(3):e20210042.
- [22] BOI S K, ORLANDELLA R M, GIBSON J T, et al. Obesity diminishes response to PD-1-based immunotherapies in renal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2) : e000725.
- [23] MCQUADE J L, DANIEL C R, HESS K R, et al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3):310-322.
- [24] BADER J E, WOLF M M, LUPICA-TONDO G L, et al. Obesity induces PD-1 on macrophages to suppress anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2024, 630(8018):968-975.
- [25] 高磊,俞阳,李晓梅,等.化疗与免疫检查点抑制剂联用对肿瘤的作用研究[J].解放军医学杂志,2022,47 (11):1152-1158.

(收稿日期:2025-02-17 修回日期:2025-08-14)

(编辑:胡晓霖)