

ICIs一线治疗晚期NSCLC的预后预测模型构建与验证^Δ

崔红霞^{1*}, 黎 苏¹, 梁 宇², 刘 信^{2#} (1. 大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院药学部, 沈阳 110042; 2. 大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院结直肠外科, 沈阳 110042)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2395-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.08



摘要 **目的** 构建免疫检查点抑制剂(ICIs)一线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的预后预测模型并验证。**方法** 回顾性收集我院2020年1月至2023年12月ICIs一线治疗的211例晚期NSCLC患者的临床病理及外周血参数资料。将患者按7:3随机划分为训练集(151例)和验证集(60例)。以无进展生存期(PFS)为结局指标,在训练集中,采用LASSO回归初步筛选预测变量,通过将初筛预测变量纳入多因素Cox回归分析以构建模型1;同时,对LASSO回归初筛的连续变量进行限制性立方样条(RCS)检验,将存在非线性关系($P<0.1$)的变量以RCS形式进行多因素Cox回归分析以构建模型2。采用一致性指数、受试者工作特征曲线、校准曲线和决策曲线分析比较两个模型的预测性能,选择最优模型绘制列线图;采用剔除程序性死亡配体1(PD-L1)未知数据后重新构建多因素Cox回归模型进行敏感性分析;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,分析不同预后分层患者的生存差异。**结果** 用于构建模型1的变量为性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移及癌胚抗原(CEA);用于构建模型2的变量为性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移、CEA、中性粒细胞(Neu)及白蛋白(ALB)。在训练集和验证集中,模型2的一致性指数分别为0.710、0.672,均优于模型1(0.649、0.634);模型2在训练集中12、18、24个月PFS的曲线下面积(AUC)分别为0.737、0.782、0.788,在验证集中分别为0.709、0.630、0.663,均优于模型1(训练集AUC为0.653、0.704、0.697;验证集AUC为0.688、0.605、0.651)。两个模型校准曲线显示,预测概率与实际概率均具有良好的一致性,模型2的临床净收益率高于模型1。敏感性分析提示预测模型具有稳健性。低风险组患者的中位PFS显著长于高风险组($P<0.05$)。**结论** 患者性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移、Neu、ALB和CEA是影响ICIs一线治疗晚期NSCLC患者PFS的独立因素;基于以上因素构建的预测模型具有较好的预测效能,可用于预测晚期NSCLC患者的预后。

关键词 非小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;预后;预测模型;LASSO回归分析

Construction and validation of a prognostic prediction model for advanced non-small cell lung cancer with first-line immune checkpoint inhibitors

CUI Hongxia¹, LI Su¹, LIANG Yu², LIU Xin² (1. Dept. of Pharmacy, Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; 2. Dept. of Colorectal Surgery, Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To construct and validate a prognostic prediction model for first-line immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS** The clinicopathological data and peripheral blood parameters from 211 patients with advanced NSCLC who received first-line ICIs therapy at our hospital from January 2020 to December 2023 were retrospective collected. The patients were randomly divided into a training set (151 cases) and a validation set (60 cases) at a ratio of 7:3. Using progression-free survival (PFS) as the outcome measure, LASSO regression was used to preliminarily screen predictive variables in the training set, and the preliminarily screened predictive variables were entered into a multivariable Cox regression model to construct Model 1. Meanwhile, restricted cubic spline analysis was performed on the continuous variables preliminarily screened by LASSO regression. The variables with nonlinear relationships ($P<0.1$) were analyzed by multivariable Cox regression in RCS form to construct Model 2. The concordance index, receiver operating characteristic curves, calibration curves, and decision curve analysis were used to compare the predictive performance of the two models; the optimal model was selected to construct a nomogram. Sensitivity analysis was performed by reconstructing the multivariable Cox regression model after excluding cases with unknown programmed death-ligand 1 (PD-L1) status. Kaplan-Meier method was used to plot survival curves to analyze the survival differences among patients with different risk strata. **RESULTS** The variables used to construct Model 1

^Δ基金项目 辽宁省科技计划联合计划(自然科学基金-面上项目)
(No.2024-MSLH-273)

*第一作者 副主任药师,硕士。研究方向:肿瘤临床药学、肿瘤免疫治疗疗效评价、预后生存分析、免疫相关不良反应预测。E-mail: chx2761@163.com

#通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:肿瘤诊治及免疫治疗临床研究。E-mail: liuxin5626855@sina.com

were sex, smoking history, PD-L1 expression status, bone metastasis, and carcinoembryonic antigen (CEA); the variables used to construct Model 2 were sex, smoking history, PD-L1 expression status, bone metastasis, CEA, neutrophil (Neu), and albumin (ALB). The concordance indices of Model 2 were 0.710 in the training set and 0.672 in the validation set, both superior to those of Model 1 (0.649, 0.634). The areas under the curve (AUC) of Model 2 for 12, 18, and 24 months PFS were 0.737, 0.782 and 0.788 in the training set, and 0.709, 0.630 and 0.663 in the validation set, respectively, all outperforming Model 1 (0.653, 0.704, 0.697 in the training set; 0.688, 0.605, 0.651 in the validation set). The calibration curves of both models showed good consistency between the predicted probability and actual probability, and the clinical net benefit of Model 2 was higher than that of Model 1. Sensitivity analysis indicated that the prediction model was robust. The median PFS of patients in the low-risk group was significantly longer than that in the high-risk group ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS** Sex, smoking history, PD-L1 expression status, bone metastasis, Neu, ALB, and CEA were independent influencing factors for PFS in advanced NSCLC patients receiving first-line ICIs. The prediction model constructed based on the above factors has good predictive performance and can be used to predict the prognosis of advanced NSCLC patients.

KEYWORDS non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; prognosis; prediction model; LASSO regression

肺癌是最常见的恶性肿瘤,也是肿瘤相关死亡的主要原因^[1],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是其最常见的病理类型^[1],约半数患者在初诊时已为晚期^[2]。以铂类药物为基础的化疗是晚期NSCLC患者的标准治疗方案,但疗效有限,且易出现疾病进展^[3]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)显著改变了晚期NSCLC的治疗格局^[4]。然而,尽管ICIs相较于化疗能够提升晚期NSCLC患者的5年生存率,但整体生存获益有限,仍有部分患者未能从ICIs治疗中获益^[5-6]。因此,如何在治疗前有效评估ICIs治疗晚期NSCLC患者的预后是目前亟须解决的问题。

程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达水平已被批准作为预测NSCLC患者接受ICIs治疗疗效的生物标志物^[7],但其预测效果存在显著变异性:部分高表达者未能从ICIs治疗中获益,而部分低表达者却显示出良好应答^[8]。除了免疫检查点分子标志物外,有研究发现,高肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)与ICIs治疗的良好预后相关^[9],但TMB应用面临成本高、检测变异性大、最佳截止值不确定等挑战^[10]。近年来,有研究发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、白蛋白(albumin, ALB)等指标可预测NSCLC患者接受ICIs治疗后的长期生存情况^[11-12]。既往研究提示,将外周血参数及临床病理特征结合并构建多因素预测模型,有助于提升免疫治疗预后预测模型的准确性与稳定性^[13]。基于此,本研究通过外周血参数和临床病理特征构建了ICIs一线治疗晚期NSCLC的预后预测模型并进行验证,旨在为精准免疫治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年1月至2023年12月于我院接受ICIs一线治疗的晚期NSCLC患者资料。本研究方案已获医院医学伦理委员会审批(伦理批件编号:

KY20260116)。

1.2 纳入与排除标准

患者的纳入标准为:(1)年龄>18岁;(2)病理学检查确诊为NSCLC;(3)临床分期为Ⅲ~Ⅳ期(参照国际肺癌研究协会第8版TNM分期系统);(4)至少接受过2个疗程的免疫治疗。

患者的排除标准为:(1)治疗前接受过其他系统性抗肿瘤治疗,或免疫治疗后接受手术治疗者;(2)*EGFR*、*ALK*、*MET*或*ROS1*等基因阳性者;(3)合并其他原发性恶性肿瘤者;(4)资料不完整者。

1.3 治疗与随访

本研究涉及的ICIs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、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗;联合化疗方案主要为铂类药物(卡铂、顺铂或奈达铂)联合紫杉类药物(紫杉醇、多西他赛、白蛋白紫杉醇或紫杉醇脂质体),或铂类药物联合培美曲塞二钠。

本研究的终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS),其定义为从首次接受免疫治疗至出现疾病进展、死亡或末次随访的时间。通过查阅病历与电话方式进行随访,截止日期为2025年12月31日。

1.4 收集信息

患者的临床病理特征资料包括:年龄、性别、吸烟史、体重指数(body mass index, BMI)、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、临床分期、病理类型、PD-L1表达情况、治疗方案及肝转移、脑转移、骨转移情况。

患者的外周血参数资料包括:中性粒细胞(neutrophil, Neu)、淋巴细胞(lymphocyte, Lym)、血小板(platelet, PLT)、单核细胞(monocyte, Mono)、NLR、PLR、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index, SIRI)、预后炎症和营养指数(prognostic inflammation and nutritional index, PINI)、预后营养指数(prognostic

nutritional index, PNI)、晚期肺癌炎症指数(advanced lung cancer inflammation index, ALI)、泛免疫炎症值(pan-immune-inflammation value, PIV)、ALB、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)。其中, $SII=PLT \times NLR$, $SIRI=Neu \times Mono/Lym$, $PINI=ALB \times 0.09 - Mono \times 0.7$, $PNI=ALB+5 \times Lym$, $ALI=BMI \times ALB/NLR$, $PIV=Neu \times PLT \times Mono/Lym$ 。

1.5 模型构建与验证

模型的构建方法如下:(1)采用固定随机种子(seed=123)随机抽样,将患者按7:3随机分为训练集与验证集。在训练集中,以PFS为终点事件,将全部候选变量纳入LASSO回归模型,初步筛选预测变量,通过十折交叉验证确定最优惩罚参数(λ),剔除系数为0的变量,系数非0的变量为候选预测变量。(2)将初筛得到的候选预测变量纳入多因素Cox回归分析,以 $P<0.1$ 为标准筛选独立预测变量,然后将筛选出来的独立预测变量再次纳入多因素Cox回归分析,构建基础预测模型1,同时对模型1进行比例风险假设检验。(3)使用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)检验LASSO回归分析初筛得到的连续变量与PFS的线性关系,若似然比检验的 $P<0.1$,提示变量与PFS存在非线性关系;然后根据最小赤池信息准则(Akaike Information Criterion, AIC)对存在非线性关系的变量进行RCS转换(节点数=4),将经RCS转换的连续变量及LASSO回归分析初筛得到的分类变量共同纳入多因素Cox回归分析,以 $P<0.1$ 为标准筛选独立影响因素;将筛选后得到的变量纳入多因素Cox回归分析,构建校准预测模型2,并对模型2进行比例风险假设检验。(4)以事件数/变量数比值(events per variable, EPV) ≥ 10 为标准^[14],评估模型的过拟合风险,以提升模型稳定性。

模型的验证方法为:(1)分别于ICIs治疗后12、18、24个月时,采用一致性指数、受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线及决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价两个模型在训练集和验证集中的区分度、校准度与临床实用性。(2)根据评价结果选择性能较优的模型作为最优预测模型,并据此绘制临床预测列线图。

1.6 敏感性分析

为评估预测模型的稳健性,根据PD-L1表达状态,将患者分为PD-L1阴性组、PD-L1阳性组及PD-L1未知组。将PD-L1未知组剔除后,以另外2组患者的资料重新构建多因素Cox回归模型,并与最优预测模型所得变量的风险比(hazard ratio, HR)、效应方向及显著性进行比较。若剔除PD-L1未知组后,各变量的HR波动较小,效应方向未发生反转,且显著性与最优预测模型基本保持一致,提示该模型具有良好的稳健性。

1.7 模型的预后分层分析

基于最优预测模型所得预测变量的回归系数(β),按公式计算风险评分:风险评分= $\beta_1 \times \text{变量}1 + \dots + \beta_N \times \text{变量}N$;然后利用R语言“survminer”包surv_cutpoint函数基于训练集数据筛选风险评分的最佳截断值;再根据最佳截断值将训练集与验证集患者分为高风险组和低风险组。采用Kaplan-Meier法绘制两组患者的PFS生存曲线,通过Log-rank检验比较其生存差异。

1.8 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的基线资料

共纳入211例患者,其中训练集151例,验证集60例。训练集和验证集患者的性别、年龄、ECOG评分等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。211例患者中,136例患者发生疾病进展,其中训练集96例。结果见表1。

2.2 预测模型构建

2.2.1 基于LASSO回归分析的候选预测变量筛选

结果(图1A)显示,随着 λ 的增大,各变量的 β 逐渐收缩,部分变量的 β 最终被压缩至0。通过十折交叉验证(图1B)确定,最优 λ 值为0.0757;在最优 λ 值下,最终筛选出7个系数非0的候选预测变量,包括4个分类变量(性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移)及3个连续变量(Neu、ALB、CEA)。

2.2.2 基础预测模型1的构建

将LASSO回归筛选出的7个候选预测变量纳入多因素Cox回归模型(该模型满足比例风险假设)。结果(表2)显示,性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移、CEA与PFS显著相关($P<0.1$)。基于上述5个变量构建基础预测模型1。

2.2.3 校准预测模型2的构建

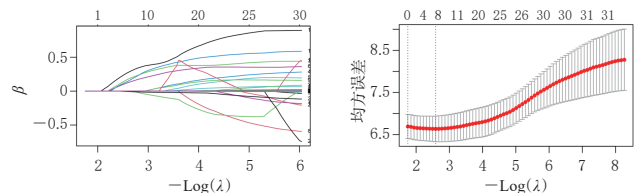
RCS检验结果(图2)显示,Neu、ALB均与PFS呈非线性关系(P 值分别为0.048、0.004),CEA与PFS呈线性关系(P 值为0.984)。将Neu和ALB进行RCS转换后的结果(表3)显示,性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移、CEA、Neu、ALB与PFS显著相关($P<0.1$),故基于上述7个变量构建校准预测模型2。训练集中,共96例患者发生疾病进展, $EPV=96/7 \approx 13.7 \geq 10$,提示模型2的过拟合风险较低。

2.3 预测模型的验证

通过绘制ROC曲线评估模型的区分度,结果(表3)显示,在训练集和验证集中,模型2的12、18、24个月PFS的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)与一致性指数均高于模型1,提示模型2的区分能力更好。

表1 患者的基线资料比较

变量	总例数(n=211)	两组比较		χ^2 /t/Z	P
		训练集(n=151)	验证集(n=60)		
性别/例(%)				0.252	0.616
男性	175(82.9)	124(82.1)	51(85.0)		
女性	36(17.1)	27(17.9)	9(15.0)		
ECOG评分/例(%)				0.232	0.630
0~1分	193(91.5)	139(92.1)	54(90.0)		
≥2分	18(8.5)	12(7.9)	6(10.0)		
吸烟史/例(%)				0.475	0.491
否	78(37.0)	58(38.4)	20(33.3)		
是	133(63.0)	93(61.6)	40(66.7)		
临床分期/例(%)				0.661	0.416
III	72(34.1)	49(32.5)	23(38.3)		
IV	139(65.9)	102(67.5)	37(61.7)		
病理类型/例(%)				0.047	0.977
腺癌	107(50.7)	77(51.0)	30(50.0)		
鳞癌	100(47.4)	71(47.0)	29(48.3)		
其他	4(1.9)	3(2.0)	1(1.7)		
PD-L1/例(%)				0.795	0.672
阴性	20(9.5)	16(10.6)	4(6.7)		
阳性	111(52.6)	78(51.7)	33(55.0)		
未知	80(37.9)	57(37.7)	23(38.3)		
治疗方案/例(%)				0.111	0.739
ICIs单药	9(4.3)	6(4.0)	3(5.0)		
ICIs联合化疗	202(95.7)	145(96.0)	57(95.0)		
肝转移/例(%)				0.373	0.541
否	193(91.5)	137(90.7)	56(93.3)		
是	18(8.5)	14(9.3)	4(6.7)		
脑转移/例(%)				1.641	0.200
否	192(91.0)	135(89.4)	57(95.0)		
是	19(9.0)	16(10.6)	3(5.0)		
骨转移/例(%)				0.373	0.542
否	174(82.5)	123(81.5)	51(85.0)		
是	37(17.5)	28(18.5)	9(15.0)		
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]岁	63.00(57.00,69.00)	64.00(58.00,69.00)	62.00(55.25,69.00)	-0.854	0.393
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	23.14 ± 3.00	23.00 ± 3.06	23.48 ± 2.80	-1.047	0.296
Neu[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](×10 ⁹ L ⁻¹)	5.58(4.20,6.99)	5.50(4.20,6.76)	5.64(4.19,7.34)	-0.842	0.400
Lym($\bar{x} \pm s$)(×10 ⁹ L ⁻¹)	1.70 ± 0.60	1.70 ± 0.60	1.70 ± 0.58	-0.030	0.976
PLT($\bar{x} \pm s$)(×10 ⁹ L ⁻¹)	287.25 ± 87.84	284.14 ± 89.02	295.07 ± 85.05	-0.814	0.416
Mono[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](×10 ⁹ L ⁻¹)	0.46(0.36,0.60)	0.44(0.37,0.56)	0.50(0.33,0.68)	-1.514	0.130
NLR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.30(2.52,4.59)	3.25(2.52,4.59)	3.42(2.50,4.75)	-0.539	0.590
PLR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	173.43(127.00,226.95)	171.32(124.12,221.47)	182.21(133.58,243.60)	-0.764	0.445
LMR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	3.48(2.49,4.70)	3.61(2.70,4.65)	3.29(2.25,4.81)	-1.020	0.308
SII[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	934.52(667.85,1414.73)	934.52(640.53,1322.75)	954.21(685.95,1612.18)	-0.775	0.438
SIRI($\bar{x} \pm s$)(×10 ⁹ L ⁻¹)	1.55(0.91,2.48)	1.511(0.91,2.25)	1.77(0.90,2.84)	-1.092	0.275
PNI($\bar{x} \pm s$)	3.44 ± 0.43	3.45 ± 0.42	3.40 ± 0.45	0.449	0.654
PNII[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	50.47 ± 5.64	50.40 ± 5.70	50.65 ± 5.53	-0.287	0.774
ALI[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](×10 ⁹ L ⁻¹)	29.73(19.78,39.42)	29.88(19.64,39.42)	29.61(21.19,40.32)	-0.200	0.842
PIV[M(P ₂₅ ,P ₇₅)][(×10 ⁹ L ⁻¹) ²]	430.87(230.78,794.88)	429.88(226.97,727.68)	520.15(240.08,897.57)	-1.192	0.233
ALB($\bar{x} \pm s$)(g/L)	42.08 ± 4.32	42.05 ± 4.33	42.05 ± 4.32	-0.150	0.881
ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]U/L	20.00(14.00,30.00)	20.00(15.00,31.00)	17.00(13.00,28.75)	-1.952	0.051
AST[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]U/L	20.00(16.00,25.00)	20.00(17.00,25.00)	19.00(15.25,25.75)	-0.767	0.443
Cr[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](μmol/L)	65.90(56.60,73.60)	65.60(56.56,73.43)	66.15(56.88,74.50)	-0.287	0.774
BUN($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	5.67 ± 1.60	5.74 ± 1.68	5.52 ± 1.40	0.908	0.365
CEA[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](ng/mL)	5.49(2.98,18.54)	5.62(3.07,18.56)	5.32(2.50,18.14)	-0.747	0.455
随访结局/例(%)				0.179	0.672
发生疾病进展	136(64.5)	96(63.6)	40(66.7)		
未发生疾病进展	75(35.5)	55(36.4)	20(33.3)		



A. LASSO回归筛选变量动态过程 B. 十折交叉验证最优λ值的选择过程

图1 LASSO回归分析系数分布图和十折交叉验证图

表2 训练集的多因素Cox回归分析结果

变量	模型1		模型2		敏感性分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别						
男(参照)	1.00		1.00		1.00	
女	1.97(1.19,3.27)	0.008	2.08(1.24,3.48)	0.005	1.68(0.81,3.47)	0.163
吸烟史						
否(参照)	1.00		1.00		1.00	
是	1.66(1.05,2.62)	0.029	1.63(1.02,2.61)	0.041	1.52(0.80,2.87)	0.203
PD-L1		0.038		0.023		
阳性(参照)	1.00		1.00		1.00	
阴性	1.07(0.53,2.17)	0.855	1.12(0.54,2.30)	0.762	1.68(0.80,3.53)	0.170
未知	1.76(1.25,2.75)	0.167	1.86(1.18,2.93)	0.171		
骨转移						
否(参照)	1.00		1.00		1.00	
是	1.67(1.02,2.74)	0.040	1.85(1.12,3.05)	0.016	1.92(0.93,3.90)	0.079
Neu	0.87(0.67,1.12)	0.276	0.55(0.33,0.92)	0.072	0.35(0.16,0.75)	0.016
ALB	0.87(0.70,1.10)	0.243	0.38(0.22,0.64)	0.004	0.26(0.12,0.56)	0.002
CEA	1.04(1.02,1.06)	<0.001	1.04(1.02,1.07)	<0.001	1.07(1.04,1.10)	<0.001

CI:置信区间。

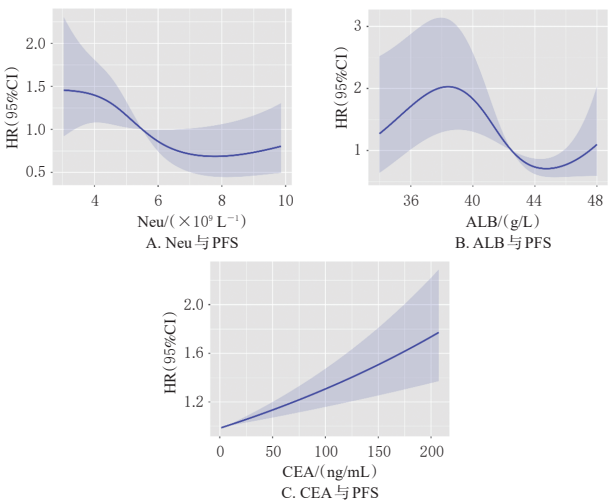


图2 Neu、ALB、CEA与PFS的RCS曲线

表3 模型1与模型2的AUC及一致性指数

队列	模型	12个月AUC(95%CI)	18个月AUC(95%CI)	24个月AUC(95%CI)	一致性指数
训练集	模型1	0.653(0.562,0.744)	0.704(0.617,0.793)	0.697(0.592,0.802)	0.649
	模型2	0.737(0.655,0.819)	0.782(0.706,0.859)	0.788(0.699,0.876)	0.710
验证集	模型1	0.688(0.551,0.885)	0.605(0.456,0.754)	0.651(0.476,0.826)	0.634
	模型2	0.709(0.579,0.840)	0.630(0.482,0.777)	0.663(0.452,0.875)	0.672

通过绘制校准曲线(Bootstrap法,重复抽样1 000次)评估模型的校准度,结果(图3)显示,在训练集与验证集中,模型1与模型2预测12、18、24个月PFS的校准曲线与实际曲线的趋势基本一致,提示两个模型在不同时间点均具有良好的校准度。

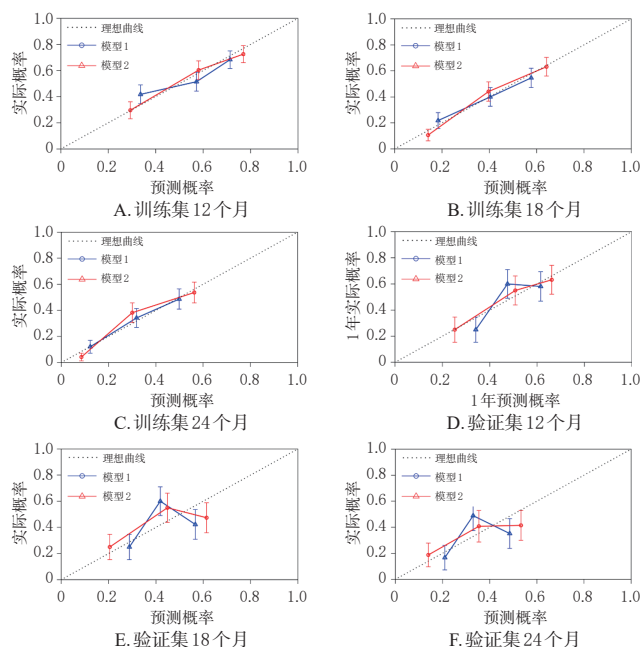


图3 模型1与模型2的校准曲线

通过DCA评估模型的临床实用性,结果(图4)显示,在训练集中,风险阈值分别为20%~80%、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 时,模型2对12、18、24个月PFS预测的临床净获益率大于“全干预”或“全不干预”策略,且优于模型1。在验证集中,风险阈值分别为 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 60\%$ 时,模型2对12、18、24个月PFS预测的临床净获益率大于“全干预”或“全不干预”策略,且优于模型1。这提示模型2的临床净获益更优,临床实用性更好。

2.4 最优预测模型的列线图构建

综合AUC、一致性指数、校准曲线及DCA曲线的分析结果,选择模型2为最优预测模型。基于模型2的7个变量构建预测12、18、24个月PFS的列线图(图5)。根据列线图第1行,各变量可获得相应评分;将所有变量的评分相加得到总分;在列线图的总分刻度轴上定位该总分,并在预测概率轴上定位12、18、24个月PFS概率。例如:1例男性患者(0分),有吸烟史(17.21分),PD-L1表达未知(21.92分),无骨转移(0分),Neu为 $3.86 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ (25.38分),ALB为46 g/L(26.92分),CEA为1.49 ng/mL(0.15分),则该患者总分为91.58分,对应的12、18、24个月PFS概率分别为53%、34%、25%。

2.5 模型敏感性分析

结果(表2)显示,与模型2结果相比,Neu、ALB、CEA与PFS的关系仍有显著性($P < 0.1$),HR波动较小,且效应方向未发生反转,表明Neu、ALB、CEA 3个预测变量的稳定性良好,模型2具备较好的稳健性。性别、吸烟史、骨转移与PFS的关系无显著性($P > 0.1$),其原因主要为样本量大幅缩减导致统计效能下降,而非原始模型存在严重偏倚。PD-L1阴性组与PD-L1阳性组的PFS比较差异无统计学意义($P > 0.1$)。

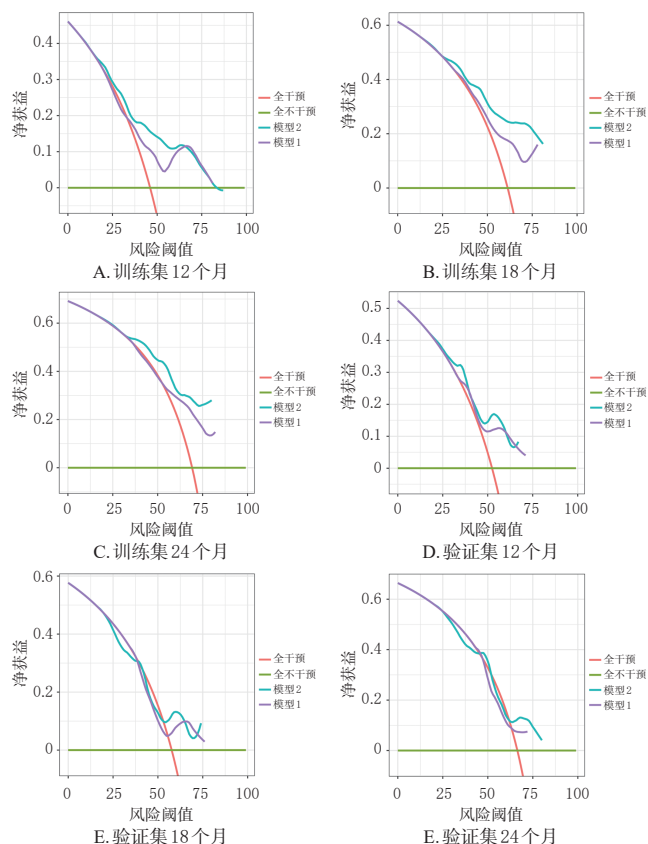


图4 模型1和模型2的DCA曲线

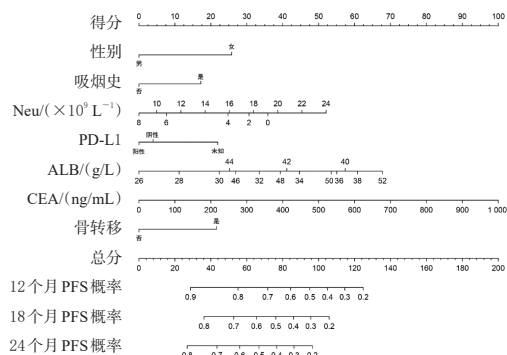


图5 PFS的最优预测模型列线图

2.6 模型的预后分析分层

结果(图6)显示,在训练集中,低风险组患者的中位PFS为20.77(95%CI为15.58至NA,NA表示未达到)个月,显著长于高风险组的6.72(95%CI为6.24~8.64)个月($P < 0.05$)。在验证集中,低风险组患者的中位PFS为13.84(95%CI为9.07至NA)个月,显著长于高风险组的6.34(95%CI为3.61至NA)个月($P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 预后因素分析

本研究结果显示,性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移、CEA、Neu、ALB是影响预后的独立因素。其中,男性与更好的PFS显著相关,与既往研究结果^[15]一致。这可能与患者的激素水平有关,雌激素调节ICIs的关键靶点PD-L1的表达,改变肿瘤微环境中的免疫细胞活

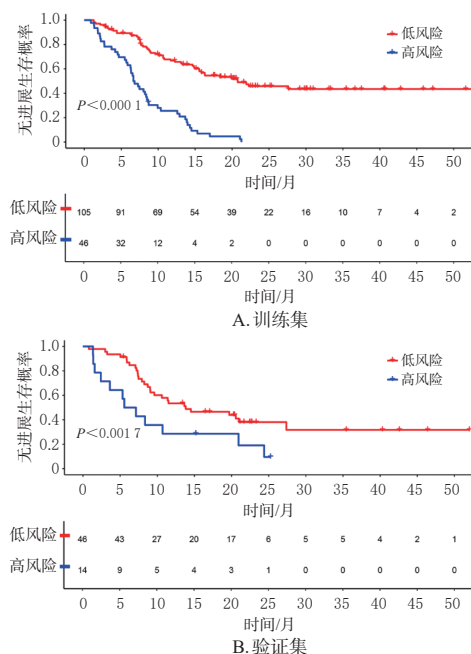


图6 训练集与验证集中不同风险组患者的PFS生存曲线

性^[15]。PD-L1表达与预后存在关联,该结果已在既往真实世界研究中得以证实^[16]。本研究发现,骨转移对临床结局具有不良影响。骨转移患者免疫微环境中CD3+和CD8+T细胞富集程度均显著低于非骨转移者,符合“冷”肿瘤免疫表型^[17],笔者推测这一特征可能是导致ICIs治疗骨转移NSCLC患者疗效减弱的潜在机制。此外,基线CEA升高作为不良预后因素,亦在既往研究中证实^[18]。有研究认为,吸烟对于接受ICIs治疗的NSCLC患者是有利的预后因素^[19]。但本研究结果显示,不吸烟者的PFS更优。这一差异可能与治疗模式不同有关:本研究以免疫联合化疗为主,而既往研究多以免疫单药治疗为主。一项基于亚洲人群的真实世界数据表明,在ICIs联合化疗中,与吸烟者比较,不吸烟者的预后更优^[20]。这提示用药方案可能影响吸烟患者的预后预测。

3.2 最优预测模型评价

3.2.1 连续预测变量的非线性建模

在模型构建过程中,采用RCS对Neu及ALB进行非线性拟合,结果显示,Neu与预后存在非线性关系:当 $\text{Neu} < 5.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时,疾病进展风险显著增高;Neu为 $(5.5 \sim 10.0) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时,患者疾病进展风险低;Neu $> 10.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者极少,无法评估该区间的Neu预后效应,但Neu接近 $10.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时HR有上升趋势,提示若Neu进一步升高,疾病进展风险可能升高。Neu可极化为抗肿瘤N1型与促肿瘤N2型^[21],二者在肿瘤微环境相关因子的调控下可发生极化转换^[22]。本研究观察到的非线性关联可能部分归因于这种极化动态,但因果关系有待基础实验阐明。既往研究认为,Neu升高提示预后不良^[23],与本研究结果存在差异,可能主要源于方法学差异:既往研究多将Neu按最佳截断值分为高、低两

组,这种二分类法易掩盖数据的真实结构,且结果易受最佳截断值选择的影响。而本研究采用RCS分析,避免了人工分组导致的信息偏倚。ALB与预后同样呈非线性关联:ALB $< 42 \text{ g/L}$ 时,ALB是不良预后因素;42~48 g/L时是有利因素; $> 48 \text{ g/L}$ 时,风险曲线缓慢上升并跨越HR=1,提示过高的ALB并未带来额外的获益,可能反而增加不良预后风险。以上提示,Neu在 $(5.5 \sim 10.0) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 及ALB在42~48 g/L可能是预后较好的最适区间。对于接受ICIs治疗的NSCLC患者,Neu水平异常偏低或过高均需关注;适度纠正低白蛋白血症可能有益,但过度纠正(ALB $> 48 \text{ g/L}$)并无必要。需要注意的是,这些阈值仅为探索性分析结果,尚需前瞻性研究验证。

3.2.2 模型的效能验证

本研究通过区分度、校准度和DCA曲线全面评价预测模型的效能。在区分度方面,ROC曲线分析显示,模型2在训练集中12、18、24个月的AUC分别为0.737、0.782、0.788,验证集分别为0.709、0.630、0.663,表明该模型的区分能力良好。在校准度方面,训练集与验证集校准结果均提示该模型的预后预测概率与实际概率一致性较高。在临床实用性方面,DCA曲线显示,在训练集中,当风险阈值分别为20%~80%、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 30\%$ 时,模型2对12、18、24个月PFS预测的临床净获益率优于“全干预”或“不干预”策略;在验证集中,模型2在风险阈值 $\geq 25\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 $\geq 60\%$ 时展现可观临床净获益率,表明该模型具有一定的临床参考价值。

3.2.3 模型的稳健性

本研究中,有80例患者(37.9%)PD-L1表达未知,缺失主要原因为患者拒绝接受检测和组织标本量不足。该类缺失发生与PD-L1真实表达水平及未观测的远期预后无直接关联,判定数据缺失机制为随机缺失。剔除PD-L1未知组后,敏感性分析表明,Neu、ALB、CEA 3个预测变量的稳定性良好,模型具备较好的稳健性。

综上所述,患者性别、吸烟史、PD-L1表达情况、骨转移、Neu、ALB和CEA是影响ICIs一线治疗晚期NSCLC患者PFS的独立因素;基于以上因素构建的预后预测模型具有较好的预测效能,可用于预测晚期NSCLC患者的预后。本研究存在以下局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,可能存在选择偏倚和信息偏倚。(2)模型仅经内部验证,尚需前瞻性、多中心队列研究验证其外部通用性。(3)仅分析基线血液学参数,未动态监测治疗后变化,后续将探讨血液学参数动态变化对预测预后的影响。(4)因样本量有限,未能分析不同免疫或化疗方案对模型稳健性的影响。(5)PD-L1未知组纳入模型可能导致高估或低估其预后效应,解读应谨慎。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] Wolf E, Sacchi de Camargo Correia G, Li S D, et al. Emerging immunotherapies for advanced non-small-cell lung cancer[J]. Vaccines, 2025, 13(2):128.
- [3] Bodor J N, Boumber Y, Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Cancer, 2020, 126(2):260-270.
- [4] Spigel D R, Faivre-Finn C, Gray J E, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(12):1301-1311.
- [5] Attia C G, Fei N M, Almubarak M, et al. Patterns of disease progression to checkpoint inhibitor immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2020, 64(6):866-872.
- [6] de Castro G Jr, Kudaba I, Wu Y L, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq$ 1% in the KEYNOTE-042 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11):1986-1991.
- [7] Incorvaia L, Fanale D, Badalamenti G, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) as a predictive biomarker for pembrolizumab therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Adv Ther, 2019, 36(10):2600-2617.
- [8] Horn L, Spigel D R, Vokes E E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35):3924-3933.
- [9] Hellmann M D, Nathanson T, Rizvi H, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(5):843-852.e4.
- [10] Rakaee M, Tafavvoghi M, Ricciuti B, et al. Deep learning model for predicting immunotherapy response in advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2025, 11(2):109-118.
- [11] Zhang W T, Liu X. Predictive value of nutritional biomarkers for immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with non-small cell lung cancer[J]. Front Nutr, 2026, 13:1882630.
- [12] 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.
- [13] Li H M, Yuan Y L, Xu Q J, et al. A comprehensive nomogram for assessing the prognosis of non-small cell lung cancer patients receiving immunotherapy: a prospective cohort study in China[J]. Front Immunol, 2024, 15:1487078.
- [14] Peduzzi P, Concato J, Feinstein A R, et al. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates[J]. J Clin Epidemiol, 1995, 48(12):1503-1510.
- [15] Calleja-Chucla T, Cordeiro González P, Martínez Praded A, et al. Effect of gender on patients with non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a real-world study[J]. Biomedicines, 2025, 13(2):437.
- [16] Liguori L, Giorgio G, Polcaro G, et al. Checkpoint based immunotherapy in non-small cell lung cancer: a real-world retrospective study[J]. Front Immunol, 2024, 15:1419544.
- [17] Zhu Y J, Chang X S, Zhou R, et al. Bone metastasis attenuates efficacy of immune checkpoint inhibitors and displays “cold” immune characteristics in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2022, 166:189-196.
- [18] Kataoka Y, Hirano K, Narabayashi T, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictive biomarker of response to nivolumab in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(1):559-563.
- [19] Silver A, Ho C, Ye Q, et al. Prediction of disease progression to upfront pembrolizumab monotherapy in advanced non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression using baseline CT disease quantification and smoking pack years[J]. Curr Oncol, 2023, 30(6):5546-5559.
- [20] Nakahama K, Izumi M, Yoshimoto N, et al. Influence of smoking history on the effectiveness of immune-checkpoint inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: analysis of real-world data[J]. Anticancer Res, 2023, 43(5):2185-2197.
- [21] Fridlender Z G, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN[J]. Cancer Cell, 2009, 16(3):183-194.
- [22] Feng Y, Liu G, Li H Q, et al. Target neutrophil heterogeneity and plasticity in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1):79.
- [23] Longueville E, Dewolf M, Dalstein V, et al. Comparing neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), absolute neutrophil count (ANC) and derived NLR as predictive biomarkers in first-line immunotherapy for non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Transl Lung Cancer Res, 2025, 14(4):1212-1230.

(收稿日期:2026-04-13 修回日期:2026-09-13)

(本文责编:陈宏)