

卡瑞利珠单抗联合化疗对中晚期食管癌的疗效、安全性分析及 NLR 对疗效的预测价值

阿卜拉·太外库力^{1,2,3}, 安尼瓦尔·买买提³, 努尔比亚·买买提⁴,
陈海林³, 周蕾⁵, 卜素⁵, 梅运清²

(1. 同济大学医学院, 上海 200092; 2. 同济大学附属同济医院心胸外科, 上海 200065; 3. 喀什地区第一人民医院胸外科, 新疆喀什 844000; 4. 喀什地区第一人民医院综合心理科, 新疆喀什 844000; 5. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院心胸外科, 湖北襄阳 441000)

【摘要】目的 探讨卡瑞利珠单抗联合化疗在中晚期食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)治疗中的临床疗效及安全性, 分析外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)对卡瑞利珠单抗联合化疗在ESCC治疗效果的预测价值。**方法** 回顾性分析在喀什地区第一人民医院接受卡瑞利珠单抗联合化疗(研究组92例)或单纯化疗(对照组76例)治疗的中晚期ESCC患者168例。分析两组客观缓解率(objective remission rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和不良反应, 采用Kaplan-Meier法进行生存分析。分析NLR对卡瑞利珠单抗联合化疗治疗ESCC的疗效预测价值。**结果** 研究组完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、ORR、DCR、新辅助化疗后手术等指标均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组及对照组的中位PFS(8.7个月 vs 4.6个月)及中位OS(14.8个月 vs 11.2个月)较对照组明显提高($P < 0.001$)。研究组部分不良反应与对照组相比发生率较高($P < 0.05$), 但在可以控制的范围内, 安全性尚可。高NLR2组患者PFS率及OS率比低NLR2组患者低($P < 0.001$), ROC曲线NLR2曲线下面积为0.91($P < 0.001$), $NLR2 \geq 3.12$ 是ESCC患者预期PFS及OS生存获益的危险因素($P < 0.001$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合化疗相比单纯化疗延长中晚期ESCC患者的PFS及OS, 提高ORR、DCR, 安全性良好。NLR2对卡瑞利珠单抗联合化疗治疗效果有良好的预测价值。

【关键词】 食管癌; 免疫治疗; 卡瑞利珠单抗; 不良反应; 中性粒细胞-淋巴细胞比值

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2023)05-0678-11

Efficacy and safety of chemotherapy combined with camrelizumab in advanced esophageal cancer and the value of NLR in efficacy prediction

ABULA · Taiwaikuli^{1,2,3}, ANNIWAER · Maimaiti³, NUERBIYA · Maimaiti⁴, CHEN Hailin³,
ZHOU Lei⁵, BU Su⁵, MEI Yunqing²

(1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, Tongji Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200065, China; 3. Department of Thoracic Surgery, Kashgar First People's Hospital, Kashi 844000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 4. Department of Comprehensive Psychology, Kashgar First People's Hospital, Kashi 844000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 5. Department of Cardiothoracic Surgery, Xiangyang First People's Hospital, Hubei Medical College, Xiangyang 441000, Hubei Province, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy and safety of chemotherapy combined with camrelizumab in the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and to

收稿日期: 2023-01-12

基金项目: 上海市科学技术委员会项目(20S31904700); 省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室开放课题(SKI-HIDCA-2020-KS4)

作者简介: 阿卜拉·太外库力(1985—), 男, 主治医师, 硕士。E-mail: 418915731@qq.com

通信作者: 梅运清。E-mail: Drmeiyq2004@tongji.edu.cn

analyze the predictive value of peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio (NLR) for the therapeutic effect. **Methods** Clinical data of 168 patients with advanced ESCC admitted in the First People's Hospital in Kashgar region from January 2018 to April 2022 were retrospectively analyzed, including 92 cases received a combination of chemotherapy and camrelizumab (study group) and 76 case received chemotherapy alone (control group). The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse reactions of two groups were compared between two groups, and Kaplan Meier method was used for survival analysis. The value of NLR for prediction of the therapeutic efficacy was evaluated with ROC curve. **Results** The indicators of CR, PR, SD, ORR and DCR in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The median PFS (8.7 months vs 4.6 months) and median OS (14.8 months vs 11.2 months) of the study group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.001$). The incidence of adverse reactions in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), but within a controllable range and the safety was still acceptable. The PFS and OS rates of patients in the high NLR2 group were lower than those in the low NLR2 group ($P < 0.001$), and the area under the ROC curve (AUC) of NLR2 for prediction of therapeutic efficacy was 0.91 ($P < 0.001$). $NLR2 \geq 3.12$ is a risk factor for the poorer PFS and OS of ESCC patients ($P < 0.001$). **Conclusion** Camrelizumab combined with chemotherapy prolongs PFS and OS, and improves ORR and DCR in patients with advanced ESCC compared to chemotherapy alone, and NLR2 has a good predictive value for the efficacy of treatment.

【Key words】 esophageal cancer; immunotherapy; camrelizumab; adverse reactions; neutrophil lymphocyte ratio

目前资料表明食管癌 (esophageal cancer, EC) 的 5 年生存率较低, 为 15%~25%^[1]。按照组织病理学类型分类, EC 主要分为食管鳞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC)^[2]。EC 在临床上主要治疗策略以手术、化疗及放疗为主^[3]。化疗及放疗容易产生副作用, 因此亟须开发新的治疗策略。近年来有研究证明, 激活后的机体免疫系统能够发现、识别并清除肿瘤细胞^[4]。程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 与程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂为代表的肿瘤免疫疗法给 EC 患者带来新的希望。PD-1/PD-L1 抑制剂可以特异性阻断 PD-1 与 PD-L1 之间结合, 激活 T 细胞活性, 对肿瘤细胞产生杀伤力^[5]。

目前 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗现阶段其应用模式仍以联合治疗为主, 治疗方式包括后线治疗、维持治疗、二线治疗、一线治疗、新辅助治疗等, 治疗模式包括免疫联合放化疗、免疫联合新辅助放化疗、术后免疫巩固、免疫联合转移灶放疗等, 多种临床研究结果表明, 帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗等 PD-1

抑制剂被中国临床肿瘤学会推荐用于食管癌患者的一线、二线治疗^[6]。尽管目前免疫治疗扩大了患者的获益, 但仍有一部分患者要面对治疗无应答的窘境, 因此需要探索疗效预测标志物, 以便开展精准化治疗。此外, 原发性耐药、严重不良反应也对临床治疗造成了极大挑战。

卡瑞利珠单抗为 PD-1 特异性抑制剂, 在食管癌治疗的初步研究结果中显示出良好的治疗效果^[7-8]。然而在食管癌中免疫治疗还处于不断的探索之中, 其疗效及安全性需要大量的临床研究数据支持。

另外, 目前还没有预测卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 ESCC 患者疗效的标志物。据报道, 外周血炎症相关参数能够代表患者的基础免疫力^[9], 外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) 作为重要的炎症参数标志物已被证实能够预测 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗肺癌、胃癌、大肠癌的疗效^[10-12]。到目前为止, 尚无评价 NLR 在接受卡瑞利珠单抗免疫治疗的 EC 患者中预测疗效的相关研究。

本研究旨在评估卡瑞利珠单抗联合化疗治疗食管癌的疗效及安全性, 通过评估 NLR 对卡瑞利珠单

抗联合化疗疗效的预测价值,为卡瑞利珠单抗在中晚期食管癌中合理应用提供一定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析在新疆喀什地区第一人民医院接受卡瑞利珠单抗联合化疗(2021年6月—2022年4月)或化疗治疗(2018年1月—2022年4月)的中晚期 ESCC 患者 168 例。研究组:接受卡瑞利珠单

抗联合化疗的患者(92 例);对照组:单纯化疗治疗(76 例)。

本研究共纳入 168 例患者,其中男性 113 例,女性 55 例。本研究中患者年龄为 43~84 岁,中位年龄为 65 岁。其中 53 名为吸烟者(31.5%),115 名为不吸烟者(68.5%)。此研究中,大多数患者被诊断为 TNM 晚期或局部晚期。两组相关数据均 $P > 0.05$,表明两组数据差异无统计学意义,有可比性,见表 1。

表 1 两组间各指标差异比较
Tab. 1 Comparison of various indicators between survival and fatal groups

指标	研究组($n=92$)	对照组($n=76$)	t/χ^2	P
年龄/岁	65.12±8.91	64.43±7.71	0.527	0.559
性别				
男	63	50		
女	29	26	-0.367	0.714
有不良饮食习惯者(长期食用热汤、过期、腌制的食物)	83	72	-0.557	0.578
吸烟史	30	23	0.324	0.747
肿瘤长度/cm	5.63±1.83	5.35±2.21	0.914	0.362
肿瘤直径/cm	2.41±0.46	2.52±0.41	-1.518	0.131
病理学类型	鳞状细胞癌	鳞状细胞癌		
分化程度				
高分化	8	1		
中分化	72	65	1.142	0.255
低分化	12	10		
组织学分期(T)				
T2	4	1		
T3	45	43	0.187	0.852
T4	43	32		
淋巴结分期(N)				
N0	8	8		
N1	58	56	1.677	0.095
N2	26	12		
远处转移分期(M)				
M0	61	49		
M1	31	27	-0.247	0.805
不可手术中晚期(肿瘤外侵、基础疾病)	41	28		
既往手术史				
根治手术	21	21		
姑息性手术	8	11	-0.402	0.688
接受术前新辅助治疗	22	16		
既往放疗史	0	0		

纳入标准:(1)病理学证实的 ESCC 患者;(2)接受卡瑞利珠单抗联合化疗或单纯化疗的,既往未行系统治疗的不可切除晚期、复发(包括术后复发)或转移性 ESCC 患者;(3)卡式评分量表(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分;(4)至少一个可测量病灶可按实体肿瘤反应评估标准(response

evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1)衡量的病变^[13];(5)年龄 ≥ 18 岁且 < 85 岁;(6)具有完整的临床资料和随访资料。

排除标准:(1)年龄 ≥ 85 岁;(2)存在严重自身免疫性疾病;(3)接受卡瑞利珠单抗联合化疗或单纯化疗 < 3 周期;(4)患有严重肝、肾、心、肺、脑等

重要脏器功能不全,基础状态不良者;(5)有严重内分泌系统疾病,内分泌功能紊乱患者;(6)患有严重血液系统疾病和感染性疾病;(7)有高血压且血压控制不佳者或有消化道出血风险者;(8)哺乳期或怀孕妇女。

治疗方案: 研究组患者至少接受3周期的卡瑞利珠单抗联合化疗治疗,治疗方案为: 卡瑞利珠单抗(200 mg, 每3周给药1次)联合化疗;化疗方案: 多西他赛(75 mg/m², 每3周给药1次)、奈达铂(80 mg/m², 每3周给药1次),共50例患者采用此方案;或白蛋白紫杉醇(260 mg/m², 每3周给药1次)+顺铂(75 mg/m², 每3周给药1次),共42例患者采用此方案;在每次治疗开始时、治疗结束时(治疗前3 d内、治疗结束后3 d内)测量全血计数。

对照组患者至少接受3周期的化疗治疗,治疗方案为: 多西他赛(75 mg/m², 每3周给药1次)、奈达铂(80 mg/m², 每3周给药1次),对照组共50例患者采用此方案;或白蛋白紫杉醇(260 mg/m², 每3周给药1次)+顺铂(75 mg/m², 每3周给药1次),对照组共26例患者采用此方案;所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究组、对照组疗效、安全性评估,研究组 NLR 疗效预测相关性分析 研究组、对照组患者进行计算机断层扫描(增强 CT)评估治疗效果,肿瘤疗效评估的频率为治疗开始时评估1次,结束第2周期治疗后进行1次评估,结束第3周期治疗后1个月内进行1次评估,结束治疗后每12周评估1次。参照 RECIST1.1 疗效评价标准判定完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)等疗效指标^[14]。客观缓解率(objective remission rate, ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%, 疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 × 100%。两组对患者无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)进行统计学分析。利用不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE5.0)记录两组不良事件并对其进行分级^[15]。

研究组患者每个治疗周期接受治疗前、接受治疗后收集外周血中性粒细胞、淋巴细胞等外周血检测结果(本研究所记录的中性粒细胞及淋巴

细胞计数在内的所有实验室检查结果均为未使用升白细胞干预或其他干预情况下的值)。为评价 ESCC 患者的 NLR 信息,按以下规则计算: NLR 为中性粒细胞除以淋巴细胞,即 $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。记录接受一线卡瑞利珠单抗联合化疗后 NLR 及 PFS、OS,分别记录基线 NLR0(接受第1次治疗后的 NLR 值),NLR1(接受第2次治疗后的 NLR 值),NLR2(接受第3次治疗后的 NLR 值)。

1.2.2 随访 入选患者的临床资料、病情、不良反应等通过查阅电子病历获得,生存时间主要通过电话随访确定,随访截止日期2023年1月10日。

1.2.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 对数据进行统计学分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验;采用 Kaplan-Meier 法估计 PFS 和 OS,生存差异比较采用 log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果分析

随访截止至2023年1月10日,中位随访时间为16.8个月。研究组 CR、PR、SD、ORR、DCR、新辅助化疗后手术等指标均高于对照组,对照组 PD、疗效欠佳接受放疗等指标较研究组高,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究结果显示研究组相比对照组疗效获益显著。部分患者治疗后其肿瘤明显缩小接受手术,部分患者出现肿瘤进展,治疗效果较差,出现肿瘤进展时患者一般情况尚可,建议接受进一步放疗,以便防止疾病进一步发展。两组 ORR、DCR、后续治疗情况,见表2。接受新辅助治疗后手术及无法手术情况见表3。

表2 两组患者的临床疗效及后续治疗情况
Tab.2 Clinical efficacy and follow-up treatment of the two groups of patients [n(%)]

指标	研究组(n=92)	对照组(n=76)	t/χ^2	P
CR	8(8.7%)	1(1.3%)		
PR	40(43.5%)	10(13.2%)	19.154	<0.001
SD	31(33.7%)	22(28.9%)		
PD	13(14.1%)	43(56.6%)		
ORR(%)	48(52.2%)	11(14.5%)	2.435	<0.001
DCR(%)	79(85.8%)	33(43.4%)	3.794	<0.001
疗效欠佳继续建议接受放疗患者	11(12%)	19(25%)	-2.368	<0.001

表 3 两组患者接受新辅助治疗及后续治疗情况
Tab.3 The status of two groups of patients receiving neoadjuvant therapy and subsequent treatment [n(%)]

指标	研究组接受新辅助治疗患者(n=22)	对照组接受新辅助治疗患者(n=16)	t/x ²	P
接受新辅助治疗后手术患者	20(90.9%)	2(9.5%)	1.923	<0.001
接受新辅助治疗后无法手术患者	2(9.1%)	14(90.5%)		

2.2 生存分析

两组分层比较,研究组及对照组患者的中位 PFS 分别为(8.7 个月 vs 4.6 个月),研究组中位 PFS 明显优于对照组,log-rank 检验分析显示差异有统计学意义(HR = 6.787, 95% CI: 4.479~10.282, P<0.001)。研究组及对照组患者中位 OS 分别为(14.8 个月 vs 11.2 个月);研究组 OS 明显优于对照组,差异有统计学意义(HR = 2.291, 95% CI: 1.614~3.251, P<0.001),见图 1、2。

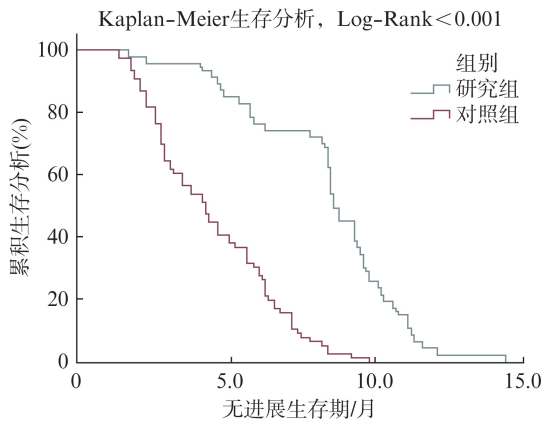


图 1 研究组与对照组患者 PFS 比较

Fig.1 Comparison of PFS between study group and control group patients

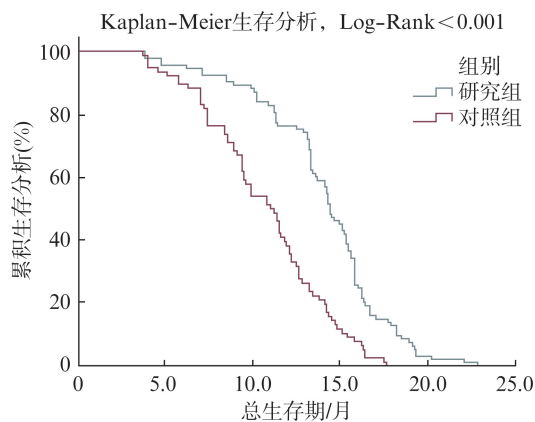


图 2 研究组与对照组患者 OS 比较

Fig.2 Comparison of OS between study group and control group patients

2.3 治疗安全性分析

两组大部分患者不良反应为 1~2 级,3 级以上

不良反应较少见,治疗过程中未出现因不良反应死亡病例,不良反应在可以控制的范围之内,见表 4。研究组和对照组比较淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、甲状腺功能减退、肺部感染、毛细血管增生症、皮疹、骨髓抑制、食欲减退、乏力、发热等不良反应发生率比较高,差异有统计学意义(P<0.05),表明研究组上述不良反应发生率较对照组高,考虑卡瑞利珠单抗联合化疗提高这些不良反应的发生率,研究组及对照组比较严重的不良反应为贫血、骨髓抑制、白细胞减少症。值得注意的是研究组出现 18 例次(18/310, 5.9%)危及患者生命安全的严重不良反应事件,对照组出现 5 例次(5/271, 1.8%)危及患者生命安全的严重不良反应事件(两组上述严重不良反应通过积极对症治疗得以纠正),与对照组相比,研究组出现严重不良反应的发生率高(P<0.001),差异有统计学意义,需要在治疗期间及时发现及处理。

两组患者化疗采用多西他赛+奈达铂、紫杉醇白蛋白+顺铂方案,该方案较卡瑞利珠单抗联合紫杉醇+顺铂(ESCORT-1st 研究^[8])方案存在少许血液系统毒性,两组治疗后出现白细胞减少症血液毒性,两组经过升白细胞处理的患者分别 49 例次(15.8%)及 23(8.4%)例次,两组差异有统计学意义(P<0.05),表明研究组较对照组出现上述不良反应风险较大,治疗中需要注意观察并及时处理。两组其他不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

2.4 卡瑞利珠单抗联合化疗 NLR 疗效预测相关性分析

研究组患者根据患者 NLR0、NLR1 和 NLR2 (均为接受治疗后检测的值)的中位数为阈值,将患者分别分为低 NLR 组和高 NLR 组。在治疗开始时,低 NLR0 组和高 NLR0 组的 PFS 率(HR = 1.114, 95% CI: 0.734~1.692, P = 0.613)及 OS 率(HR = 1.143, 95% CI: 0.756~1.730, P = 0.526)差异无统计学意义,见图 3、4。log-rank 检验显示接受

第 2 次治疗低 NLR1 组和高 NLR1 组的 PFS 率(HR=0.866,95%CI: 0.571~1.314,P=0.499)及 OS 率(HR=0.964,95%CI: 0.637~1.459,P=0.862)差异无统计学意义,见图 5、6。接受第 3 次治疗时低

NLR2 组和高 NLR2 组的 PFS 率(HR=4.339,95%CI: 2.689~7.003,P<0.001)及 OS 率(HR=3.147,95%CI: 2.018~4.907,P<0.001)差异有统计学意义,见图 7、8。

表 4 两组患者的不良反应比较
Tab.4 Adverse reactions of two groups of patients

[n(%)]

不良反应	研究组(n=310)				对照组(n=271)				t/χ ²	P
	无	1 级	2 级	3 级及以上	无	1 级	2 级	3 级及以上		
白细胞减少症	261(84.2)	28(9)	13(4.2)	8(2.6)	248(91.5)	16(5.9)	5(1.8)	2(0.7)	2.848	0.005
淋巴细胞减少症	26(8.4)	79(25.5)	149(48.1)	56(18.3)	66(24.4)	104(38.4)	92(33.9)	9(3.3)	8.536	<0.001
中性粒细胞减少症	257(82.9)	29(9.4)	13(4.2)	11(3.5)	257(94.8)	8(3)	4(1.5)	2(0.7)	4.353	<0.001
血小板减少症	302(97.4)	8(2.4)	0	0	268(98.9)	3(1.1)	0	0	0.521	0.602
贫血	206(66.5)	81(26.1)	16(5.2)	7(2.3)	219(80.9)	43(15.9)	9(3.3)	0	4.178	<0.001
甲状腺功能减退症	257(82.9)	42(13.5)	9(2.9)	2(0.6)	269(99.3)	2(0.7)	0	0	6.918	<0.001
肝功受损	273(88.1)	34(11)	3(1)	0	247(91.1)	20(7.4)	2(0.7)	2(0.7)	0.580	0.562
肾功能受损	310(100)	0	0	0	271(100)	0	0	0		
骨髓抑制	261(84.3)	27(8.7)	12(3.9)	10(3.2)	252(93)	12(4.4)	4(1.5)	3(1.1)	3.281	0.001
肺部感染	267(86.1)	34(11)	7(2.3)	2(0.6)	258(95.2)	12(4.4)	1(0.4)	0	3.984	<0.001
皮疹	227(73.2)	76(24.5)	7(2.2)	0	271(100)	0	0	0	10.182	<0.001
毛细血管增生症	173(55.8)	128(41.3)	9(2.9)	0	271(100)	0	0	0	14.936	<0.001
食欲减退	181(58.4)	116(36.7)	13(4.2)	0	182(67.2)	79(29.2)	10(3.7)	0	1.974	0.041
恶心	187(60.3)	109(35.2)	12(3.9)	2(0.6)	181(66.8)	78(28.8)	10(3.7)	2(0.7)	1.294	0.196
呕吐	274(88.4)	30(9.7)	6(1.9)	0	241(88.9)	24(8.9)	6(2.2)	0	0.081	0.936
腹泻	280(90.4)	26(8.2)	4(1.3)	0	246(90.8)	21(7.7)	4(1.5)	0	0.091	0.928
乏力	185(59.7)	107(32.7)	17(5.5)	1(0.3)	184(67.9)	79(29.2)	7(2.6)	1(0.5)	2.379	0.018
发热	275(88.7)	24(7.7)	8(2.6)	3(1)	256(94.5)	10(3.7)	4(1.5)	1(0.4)	2.287	0.023

研究组及对照组治疗入组患者分别为 92 例和 76 例,但每个组每个患者至少接受 3 次免疫+化疗或化疗,故研究组 310 人次接受治疗,对照组 271 人次接受治疗;研究组出现比较多的不良反应为食欲减退、恶心、乏力、白细胞减少症、淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症、轻度贫血、皮疹、毛细血管增生症、甲状腺功能减退等,研究期间未出现因不良反应致死病例,安全性在可接受范围之内

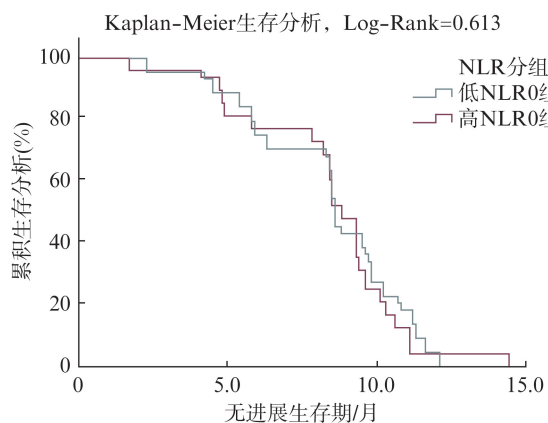


图 3 第 1 次治疗后的两组患者 PFS 情况比较

Fig.3 Comparison of PFS status between two groups of patients after the first treatment

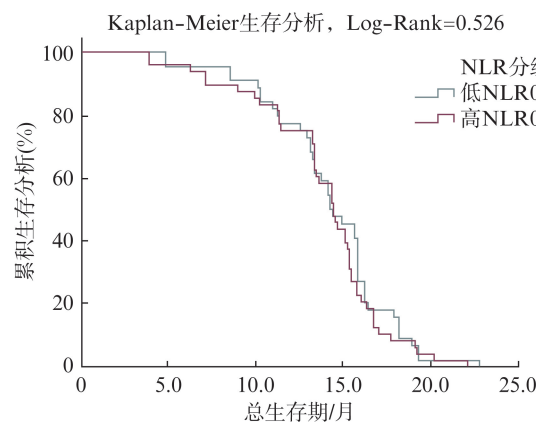


图 4 第 1 次治疗后的两组患者 OS 情况比较

Fig.4 Comparison of OS status between two groups of patients after the first treatment

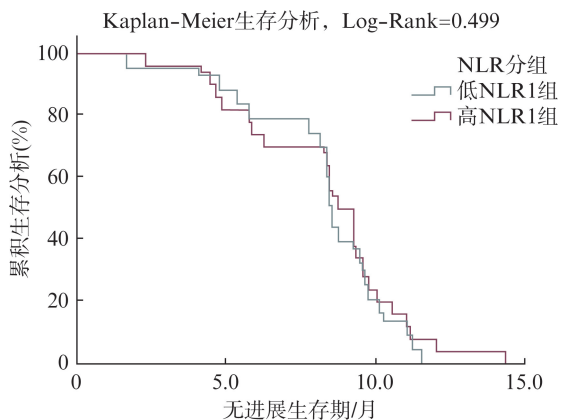


图 5 第 2 次治疗后的两组患者 PFS 情况比较
Fig. 5 Comparison of PFS status between two groups of patients after the second treatment

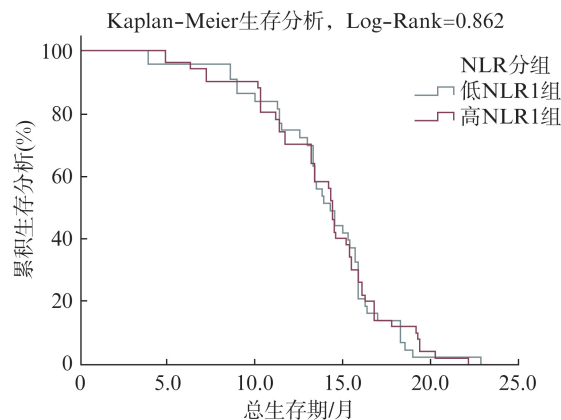


图 6 第 2 次治疗后的两组患者 OS 情况比较
Fig. 6 Comparison of OS status between two groups of patients after the second treatment

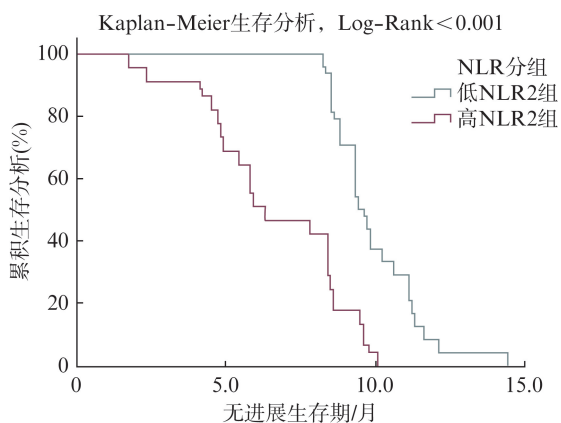


图 7 第 3 次治疗后的两组患者 PFS 情况比较
Fig. 7 Comparison of PFS status between two groups of patients after the third treatment

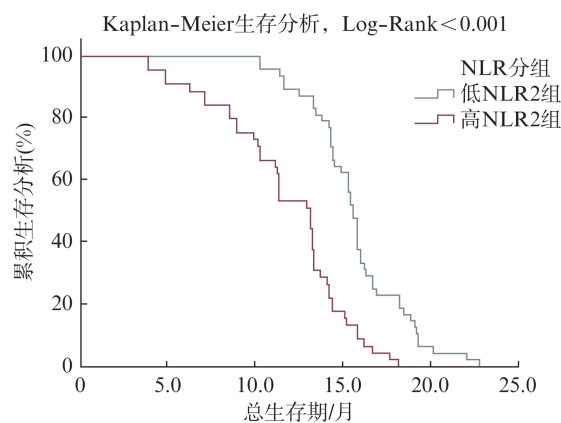


图 8 第 3 次治疗后的两组患者 OS 情况比较
Fig. 8 Comparison of OS status between two groups of patients after the third treatment

由此可见,接受第 1 次及第 2 次治疗后的低、高 NLR0、NLR1 组患者 PFS 及 OS 率无明显差异,两组 PFS 率及 OS 率对比差异无统计学意义 ($P>0.05$),该阶段的 NLR0、NLR1 无法预测患者 PFS 及 OS。第 3 次治疗后的 NLR2 与患者 PFS 及 OS 有明显的关联性,且低 NLR2 组患者的 PFS 及 OS 明显优于高 NLR2 组,两组对比差异有统计学意义 ($P<0.001$)。初步得出第 3 次治疗后的 NLR2 可能是预测患者 PFS 及 OS 的指标,为论证该推论需要进一步做 NLR2 与 PFS 及 OS 的 ROC 曲线,以便了解 NLR2 预测 PFS 及 OS 的特异度及灵敏度。

本研究患者共纳入 92 例(均为研究组患者),NLR2 的中位数为 3.08,根据 NLR2 基线中位数分为低、高 NLR2 组,其中男性 63 例,女性 29 例。本研究中患者年龄为 44~84 岁,入组患者的中位年龄为 65 岁。其中 30 名为吸烟者(32.6%),62 名为不吸烟者(67.4%)。在所有患者中,77 例(83.7%,77/92)患者进行了 PD-L1 检测,15 例患

者无法评估 PD-L1 表达状态。此研究中,大多数患者被诊断为 TNM 晚期或局部晚期。两组数据差异无统计学意义 ($P>0.05$),分组及进一步研究有意义,见表 5。

低、高 NLR2 组根据患者中位 PFS 绘制 ROC 曲线,低、高 NLR2 组患者的中位 PFS 为 8.5 个月,两组以 8.5 个月为阈值进一步统计 ROC 工作曲线分析,以便了解 NLR2 变量预测食管癌卡瑞利珠单抗联合化疗效果的价值,ROC 曲线 NLR2 曲线下面积为 $AUC=0.91$ (95% CI: 0.762~0.978, $P<0.001$),最佳截断值为 3.12 (图 9)。生存分析显示,低 NLR2 组人群较高 NLR2 组的人群有更长的 PFS 及 OS 获益优势,低、高 NLR2 组的中位 PFS 分别为 (9.8 个月 vs 6.3 个月, $HR=5.064$, 95% CI: 3.048~8.414, $P<0.001$)、中位 OS 分别为 (15.8 个月 vs 13.2 个月, $HR=3.205$, 95% CI: 2.053~5.005, $P<0.001$),且低 NLR2 组较高 NLR2 组获得更高的 ORR,两组 ORR 分别为 (65.8% vs 37%, $P<0.001$)。

表 5 低、高 NLR 组患者基线资料
Tab. 5 Baseline data of patients with low and high NLR2

指标	低 NLR2 组 (n=47)	高 NLR2 组 (n=45)	t/χ^2	P
年龄/岁	65±9.53	64±8.19	1.134	0.260
性别				
男	29	34	1.434	0.155
女	18	11		
有不良饮食习惯者(长期食用热汤、过期、腌制的食物)	43	42	-1.412	0.161
吸烟史	13	17	-1.028	0.307
病理学类型	鳞状细胞癌	鳞状细胞癌		
分化程度				
高分化	4	4	0.464	0.644
中分化	38	34		
低分化	5	7		
组织学分期(T)				
T2	2	2	0.691	0.491
T3	25	20		
T4	20	23		
淋巴结分期(N)				
N0	2	6	0.288	0.774
N1	33	25		
N2	12	14		
远处转移分期(M)				
M0	32	31	0.082	0.935
M1	15	14		
PD-L1 肿瘤比例评分				
≥10%	17	8	1.573	0.119
1%~10%	15	17		
≤1%	8	12		
未评估	7	8		

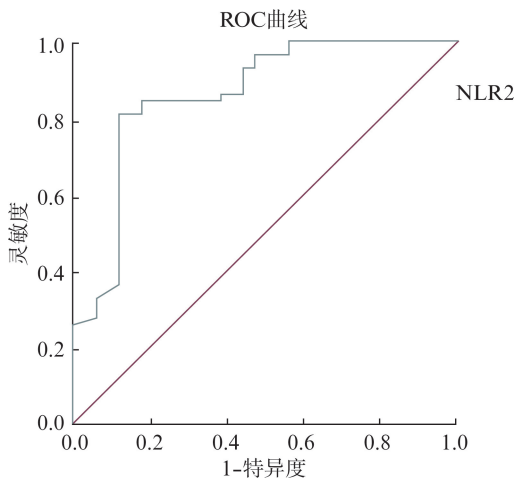


图 9 低、高 NLR2 组 NLR2 ROC 曲线用于预测食管癌卡瑞利珠单抗联合化疗治疗效果的概率情况
Fig. 9 The probability of using NLR2 ROC curves of low and high NLR2 groups to predict the efficacy of camrelizumab combined with chemotherapy for esophageal cancer

两组患者通过 log-rank 检验分析发现, NLR2 ≥ 3.12 是 ESCC 患者预期 PFS 及 OS 疗效的危险因素 ($P < 0.001$)。

分析结果显示, 高 NLR2 组患者 PFS 率及 OS 率比低 NLR2 组患者低 ($P < 0.001$), 低 NLR2 患者的 PFS 率及 OS 率明显高于高 NLR2 患者, 且通过 ROC 曲线来验证 NLR2 指标的灵敏度及特异度, 结果显示 NLR2 与食管癌卡瑞利珠单抗联合化疗的 PFS 率及 OS 率有明显的预测关联性, 因此, NLR2 是卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 ESCC 的一个疗效预测因子。

本研究针对 PD-L1 TPS 表达的生存与疗效分析显示, TPS < 1% 组和 1% ≤ TPS < 10% 组患者相比较, 无论在 PFS 及 OS 还是疗效 (ORR) 上两组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 TPS ≥ 10% 组 (高 TPS 组) 患者与 TPS < 10% 组 (低 TPS 组) 患者相比较, 前者疗效获益优于后者, 两组 ORR 分别为 (56% vs 42%, $P = 0.015$)、中位 PFS 分别为 (9.3 个月 vs 8.7 个月, $P = 0.078$)、中位 OS 分别为 (14.7 个月 vs 14.3 个月, $P = 0.082$)。两组进一步根据中位 PFS 绘制 ROC 曲线, ROC 曲线下面积 AUC = 0.58 (95% CI: 0.762 ~ 0.978, $P = 0.078$), 表明其疗效预测灵敏度较低, 故 TPS 不能作为疗效预测指标, 见图 10。

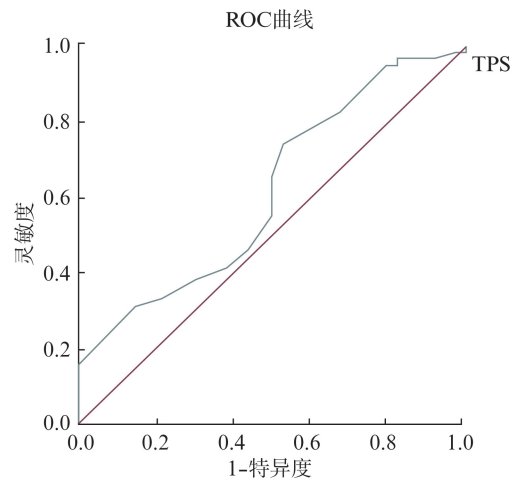


图 10 低 TPS 组、高 TPS 组 ROC 曲线用于预测食管癌卡瑞利珠单抗联合化疗治疗效果的概率情况
Fig. 10 The Probability of Predicting the Efficacy of Camrelizumab Combined with Chemotherapy in the Treatment of Esophageal Cancer by the ROC Curve of the Low TPS and High TPS Groups

因此, 研究结果表明 NLR2 较 TPS 可以更好地预测卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 ESCC 的效果及预后。

3 讨论

EC是常见的消化道肿瘤,我国是全球EC高发国家,占全球的EC患者的一半,我国患病人群病理类型主要以ESCC为主(90%)^[16]。手术、放化疗等传统治疗策略无法满足EC患者的需求。近年来,抗PD-1/PD-L1免疫治疗在EC患者中显示出了良好的治疗效果。本研究对卡瑞利珠单抗联合化疗治疗ESCC的临床疗效、安全性及其疗效预测等问题进行研究和探讨。

本研究中,研究组ORR、DCR、PFS、OS及新辅助治疗后手术等指标较对照组明显提高,表明卡瑞利珠单抗联合化疗相比单纯化疗治疗中晚期ESCC的疗效及生存获益更明显,能有效激发患者免疫抗肿瘤功能。本研究与其他相关研究相比,卡瑞利珠单抗联合化疗显示出相似的疗效及生存获益,例如KEYNOTE-590^[17],该研究显示两组的中位OS分别为(12.4个月 vs 9.8个月)、中位PFS分别为(6.2个月 vs 4.6个月)、ORR分别为(37.3% vs 20.0%); CheckMate-648研究^[18]结果显示,两组中位OS分别为(13.2个月 vs 10.7个月)、ORR分别为(47% vs 27%)。而同样采用卡瑞利珠单抗的ESCOR-1st研究结果显示,两组中位OS分别为(15.3个月 vs 12.0个月)、中位PFS分别为(6.9个月 vs 5.6个月)、ORR分别为(72.1% vs 62.1%)^[8],本研究结果与ESCOR-1st研究相比,本研究中研究组中位PFS与ESCOR-1st接近,但中位OS较ESCOR-1st较差,这可能与本研究为单中心回顾性研究、且入组部分患者到研究截止日期仍存活等因素有关(截至最后1次随访日研究组中34例患者存活,对照组3例患者存活)。

本研究中,虽然研究组部分不良反应与对照组相比发生率较高($P < 0.05$),但中晚期ESCC患者使用卡瑞利珠单抗联合化疗的不良反应在可控可接受范围之内,安全性尚可。但值得注意的是研究组出现18例次(18/310, 5.9%)危及患者生命安全的严重不良反应事件,对照组出现5例次(5/271, 1.8%)危及患者生命安全的严重不良反应事件,故治疗期间需要及时发现及处理。

研究发现,NLR是一种可以预测不同类型癌症的OS和抗PD-1/PD-L1治疗效果的生物标志物^[19-20]。例如,NLR在预测进展期胃癌、结肠、直肠癌患者的生存方面具有临床应用价值^[21]。因此,本

研究假设上述能够影响多种恶性肿瘤的代表外周血细胞免疫反应的参数NLR也可能是ESCC患者对卡瑞利珠单抗联合化疗治疗反应的良好预测因子^[22-23]。肿瘤患者处于高炎症状态^[24],中性粒细胞和淋巴细胞是肿瘤免疫微环境的重要组成部分,在肿瘤相关免疫中发挥作用^[25-26]。

在本研究中评估了NLR是否能够作为预测ESCC患者卡瑞利珠单抗联合化疗治疗反应的生物标志物。这是对92例ESCC患者外周血参数NLR与卡瑞利珠单抗联合化疗反应之间关系的研究。基于统计数据,发现第3次治疗后的NLR2与卡瑞利珠单抗联合化疗治疗的反应相关。根据既往研究^[20,27],第3周期治疗后的NLR(本研究中的NLR2)可能是评估ESCC患者中NLR与抗PD-1抗体治疗反应之间相关性的合适时间,这可能与PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂与T细胞膜上表达的PD-1抗原结合后激活患者的抗肿瘤细胞免疫^[5]、在此过程中机体抗肿瘤免疫系统重建并伴有NLR的改变有关^[20]。NLR0、NLR1是本研究中接受第1次及第2次治疗后的NLR值,本研究中NLR0的中位阈值为5.84,NLR1的中位阈值为4.52,而NLR2的中位阈值为3.08,在治疗过程中随着治疗次数的增多出现NLR的中位数逐渐下降。这可能与随着免疫治疗次数的增多机体抗肿瘤免疫系统出现重建有关,即淋巴细胞逐渐增多、中性粒细胞逐渐减少。NLR升高表示淋巴细胞减少、中性粒细胞增多,从而抑制宿主免疫反应,血液NLR升高可能暗示炎症细胞存在于肿瘤微环境中,导致免疫逃逸或免疫干预^[28]。

本研究发现,卡瑞利珠单抗联合化疗治疗后的低NLR2是ESCC患者卡瑞利珠单抗联合化疗效果的有利因素。本研究结果表明NLR2较TPS可以更好地预测卡瑞利珠单抗联合化疗治疗效果及预后,且NLR与TPS相比具有简便、易得的优点。

本研究中仍存在一些局限性。首先,本研究仅为单中心回顾性分析,样本量小,同时不可避免地存在一些偏倚和混杂因素。因此所得结论需进一步随机的、大样本量的前瞻性临床研究来证实。虽然有些不足,但本研究得出了卡瑞利珠单抗联合化疗ESCC治疗效果优于单纯化疗、安全性良好的结论,另外提供了一种简单、方便、无创的生物标志物(NLR2)来预测ESCC患者对卡瑞利珠单抗联合化疗治疗的反应,这可能有助于发展个体化治疗。

卡瑞利珠单抗联合化疗治疗中晚期 ESCC 患者的 ORR、DCR、PFS、OS 等指标相比单纯化疗患者均有所提高,患者生存时间进一步延长,且安全性在可接受范围之内。另外,本研究探索 NLR 与卡瑞利珠单抗联合化疗疗效之间的关系,确定 NLR2 是卡瑞利珠单抗联合化疗治疗 ESCC 的疗效预测因子。

【参考文献】

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2021,71(1): 7-33.
- [3] WATANABE M, OTAKE R, KOZUKI R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer [J]. *Surg Today*, 2020, 50(1): 12-20.
- [4] SHAH M A, KOJIMA T, HOCHHAUSER D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pre-treated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study [J]. *JAMA Oncol*, 2019,5(4): 546-550.
- [5] JIANG Y S, CHEN M, NIE H, et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019,15(5): 1111-1122.
- [6] TEIXEIRA FARINHA H, DIGKLIA A, SCHIZAS D, et al. Immunotherapy for esophageal cancer: state-of-the art in 2021[J]. *Cancers*, 2022,14(3): 554.
- [7] HUANG J, XU J M, CHEN Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(6): 832-842.
- [8] LUO H Y, LU J, BAI Y X, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021,326(10): 916-925.
- [9] WALCHER L, KISTENMACHER A K, SUO H Z, et al. Cancer stem cells-origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies [J]. *Front Immunol*, 2020,11: 1280.
- [10] CAPONE M, GIANNARELLI D, MALLARDO D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab [J]. *J Immunother Cancer*, 2018,6(1): 74.
- [11] PLATINI H, FERDINAND E, KOHAR K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicina*, 2022,58(8): 1069.
- [12] JIA W Q, YUAN L, NI H Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-white blood cell ratio in colorectal cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211034291.
- [13] SCHWARTZ L H, LITIÈRE S, VRIES E D, et al. RECIST 1.1-update and clarification: from the RECIST committee [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 132-137.
- [14] 付禄. 卡瑞利珠单抗免疫治疗晚期食管癌的临床疗效 [J]. *当代医学*, 2022,28(10): 127-129.
- [15] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE—version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90-92.
- [16] 李贺, 曾红梅, 邹小农, 等. 基于三个非食管癌高发现场的食管鳞癌相关危险因素探究 [J]. *中国肿瘤*, 2019,28(10): 726-730.
- [17] SUN J M, SHEN L, SHAH M A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771.
- [18] KATO K, DOKI Y, OGATA T, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab or chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a Japanese subgroup analysis of open-label, phase 3 trial (CheckMate 648/ONO-4538-50) [J].

- Esophagus, 2023,20(2): 291-301.
- [19] TANG Y, CUI Y, LI L L, et al. Dynamics of early serum tumour markers and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict response to PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021,13: 8241-8255.
- [20] XIONG Q, HUANG Z W, XIN L L, et al. Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) predicts response to anti-PD-1/PD-L1 antibody in SCLC patients at early phase [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021,70(3): 713-720.
- [21] 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.
- [22] RUSSO A, RUSSANO M, FRANCHINA T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR), platelet-to-lymphocyte ratio(PLR), and outcomes with nivolumab in pretreated non-small cell lung cancer(NSCLC): a large retrospective multicenter study [J]. *Adv Ther*, 2020,37(3): 1145-1155.
- [23] WANG Y, LI Y N, CHEN P R, et al. Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index(SII) in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2019,7(18): 433.
- [24] HERNANDEZ-GEA V, TOFFANIN S, FRIEDMAN S L, et al. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2013,144(3): 512-527.
- [25] MCFARLANE A J, FERCOQ F, COFFELT S B, et al. Neutrophil dynamics in the tumor microenvironment [J]. *J Clin Invest*, 2021,131(6): e143759.
- [26] MIYAZAWA M, KATSUDA M, KAWAI M, et al. Advances in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021,28(5): 419-430.
- [27] LALANI A A, XIE W L, MARTINI D J, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2018,6(1): 5.
- [28] VALERO C, LEE M, HOEN D, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1): 729.