

· 肺癌专题研究 ·

接受 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者预后预测列线图模型构建及验证

扫描二维码
查看原文黄维佳¹, 曹健斌¹, 李逢昌¹, 李竞长², 张东伟³, 何凌云¹, 李富骊¹, 伍义文¹

【摘要】 目的 构建接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后预测列线图模型,并验证其预测价值。方法 选取2018—2020年柳州市人民医院胸外科、呼吸科、肿瘤科收治的EGFR突变阳性NSCLC患者332例,按照7:3的比例随机分为试验组($n=232$)和验证组($n=100$)。收集患者的临床资料,包括性别、年龄及EGFR-TKIs治疗前2周血常规检查结果。从患者接受EGFR-TKIs一线治疗开始对其进行随访,随访内容为后续治疗效果、是否复发或死亡以及死亡时间。采用ROC曲线分析确定血常规指标预测试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的最佳截断值;采用单因素、多因素Cox回归分析探讨试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的影响因素;采用R语言(R 4.0.3软件包)构建接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后预测列线图模型,采用一致性指数(CI)、校准曲线和ROC曲线评价该列线图模型预测接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后的准确性。结果 多因素Cox回归分析结果显示,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、乳酸脱氢酶(LDH)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、纤维蛋白原(FIB)是接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的独立影响因素($P<0.05$)。基于多因素Cox回归分析结果,构建接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后预测列线图模型。该列线图模型预测试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的CI分别为0.86、0.80、0.78,预测验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的CI分别为0.89、0.84、0.80。校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测试验组、验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率与患者实际1、2、3年生存率基本一致。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测试验组、验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者生存情况的AUC分别为0.896 [95%CI (0.848, 0.945)]、0.833 [95%CI (0.826, 0.940)]。结论 NLR、LDH、PLR、FIB是接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的影响因素,本研究基于上述指标构建的列线图模型能有效预测接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者的生存率。

【关键词】 癌,非小细胞肺;表皮生长因子受体;酪氨酸激酶抑制剂;外周血指标;预后;生存分析;列线图;预测

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.211

黄维佳,曹健斌,李逢昌,等.接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性非小细胞肺癌患者预后预测列线图模型构建及验证[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(10):33-39.[www.syxnf.net]

HUANG W J, CAO J B, LI F C, et al. Construction and validation of nomogram model for predicting the prognosis of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (10): 33-39.

Construction and Validation of Nomogram Model for Predicting the Prognosis of Patients with EGFR Mutation-Positive NSCLC Treated with EGFR-TKIs HUANG Weijia¹, CAO Jianbin¹, LI Fengchang¹, LI Jingzhang², ZHANG Dongwei³, HE Lingyun¹, LI Fuli¹, WU Yiwen¹

1. Department of Thoracic Surgery, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, China

2. Department of Oncology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, China

3. Department of Respiratory, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, China

Corresponding author: CAO Jianbin, E-mail: caojianbin123@126.com

基金项目:广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题(GXZY20210120)

1.545006广西壮族自治区柳州市人民医院胸外科 2.545006广西壮族自治区柳州市人民医院肿瘤科

3.545006广西壮族自治区柳州市人民医院呼吸科

通信作者:曹健斌, E-mail: caojianbin123@126.com

【 Abstract 】 Objective To construct and verify the nomogram model for predicting the prognosis of patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with EGFR-TKIs. **Methods** A total of 332 patients with EGFR mutation-positive NSCLC who were admitted to the Department of Thoracic Surgery, Department of Respiratory Medicine and Department of Oncology of Liuzhou People's Hospital from 2018 to 2020 were selected and randomly divided into the experimental group ($n=232$) and the verification group ($n=100$) according to the ratio of 7 : 3. The clinical data of patients were collected, including gender, age, and routine blood test results 2 weeks before EGFR-TKIs treatment. Patients who received EGFR-TKIs first-line treatment were followed up, and the follow-up content included the follow-up treatment effect, whether recurrence or death, and the time of death. ROC curve analysis was used to determine the optimal cut-off value of each blood routine index for predicting the death in patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs in the experimental group. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis was used to investigate the influencing factors of death in patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs in the experimental group. R language (R 4.0.3 software package) was used to construct the nomogram model for predicting the prognosis of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs. Concordance index (CI), calibration curve and ROC curve were used to evaluate the accuracy of the nomogram model in predicting the prognosis of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs. **Results** The results of multivariate Cox proportional hazards regression model analysis showed that neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lactate dehydrogenase (LDH), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and fibrinogen (FIB) were the influencing factors of death in patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs ($P < 0.05$). Based on the results of multivariate Cox proportional hazards regression analysis, a nomogram model for predicting the prognosis of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs was constructed. The CI of the nomogram model for predicting the 1, 2, and 3 years survival rates of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs in the experimental group was 0.86, 0.80, and 0.78, respectively. The CI for the nomogram model for predicting the 1, 2, and 3 years survival rates of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs in the verification group was 0.89, 0.84, and 0.80, respectively. The results of calibration curve analysis showed that the 1, 2, and 3 years survival rates of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs predicted by the nomogram model in the experimental group and the validation group were basically consistent with the actual 1, 2, and 3 year survival rates of the patients. The results of ROC curve analysis showed that the AUC of the nomogram model for predicting the survival of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs in the experimental group and the validation group was 0.896 [95%CI (0.848, 0.945)], 0.833 [95%CI (0.826, 0.940)], respectively. **Conclusion** NLR, LDH, PLR, and FIB are the influencing factors of death in patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs. The nomogram model constructed based on the above indicators can effectively predict the survival rate of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs.

【 Key words 】 Carcinoma, non-small-cell lung; Epidermal growth factor receptor; Tyrosine kinase inhibitors; Peripheral indicators; Prognosis; Survival analysis; Nomogram; Forecasting

肺癌是指原发于气管、支气管和肺的恶性肿瘤，在全国范围内，肺癌已成为一个重大公共卫生问题，2020年的全球癌症流行病学调查显示，肺癌是全世界发病率第二和死亡率第一的恶性肿瘤^[1]。肺癌按病理类型分为非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌，其中NSCLC是肺癌的常见类型，约占全部肺癌的80%，其5年生存率低于15%^[2]。相较于传统的铂类联合化疗方案，EGFR-TKIs对EGFR突变阳性患者治疗效果明显^[3-4]，其有效率达70%~80%，但部分患者仍对EGFR-TKIs不敏感^[5-6]。临床上外周血液检测技术操作简便，可提供经济、便捷的指标以判断肿瘤预后^[7]。目前国内外研究NSCLC患者预后因素大多集中在临床特征上，鲜有基于外周血指标构建风险预测模型报道，而列线图凭借可视可读、简洁实用的优势，在医学领域得到广泛应用^[8]。本研究基于血常规指标构建接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后预测列线图模型，并验证其预测价值，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018—2020年柳州市人民医院胸外科、呼吸科、肿瘤科收治的EGFR突变阳性NSCLC患者332例。纳入标准：（1）经影像学、痰涂片及病理检查确诊为NSCLC，诊断标准参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南（2018版）》^[9]，且经EGFR基因检测证实EGFR突变阳性（外显子19缺失突变或外显子21 L858R点突变）患者；（2）TNM肿瘤分期为Ⅲ~Ⅳ期患者；（3）接受EGFR-TKIs一线治疗患者；（4）在EGFR-TKIs治疗前2周内行血常规检查患者。排除标准：（1）既往接受过手术、化疗、放疗、其他靶向治疗及免疫治疗者；（2）治疗前合并肺部感染、血液系统疾病者；（3）治疗前使用过激素、粒细胞集落刺激因子等可能影响血常规检查结果的药物者；（4）合并其他良、恶性肿瘤者。按照7 : 3的比例将患者随机分为试验组（ $n=232$ ）和验证组（ $n=100$ ）。本研究经柳州市人民医院医学伦理委员会批准（批准号：GXLZ-20220173），所有患者签署知情同意书。

1.2 研究方法 通过柳州市人民医院电子病历系统收集患者的临床资料,包括性别、年龄及EGFR-TKIs治疗前2周血常规检查结果〔中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、淋巴细胞绝对值(absolute lymphocyte count, ALC)、单核细胞绝对值(absolute monocyte count, AMC)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、CD₄⁺/CD₈⁺细胞比值、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte rate, PLR)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LY)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、淋巴细胞/白细胞比值(lymphocyte-to-white blood cell rate, LWR)、中性粒细胞/白细胞比值(neutrophil-to-white blood cell rate, NWR)、单核细胞/白细胞比值(monocyte-to-white blood cell rate, MWR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte rate, MLR)、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板/白细胞比值(platelet-to-white blood cell rate, PWR)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、WBC〕。从患者接受EGFR-TKIs一线治疗开始对其进行随访,末次随访时间为2021-12-10;随访方式为电话随访、门诊随访或住院随访;随访内容为后续治疗效果、是否复发或死亡以及死亡时间;随访频率为第1年每3个月随访1次,第2~3年每6个月随访1次。总生存期(overall survival, OS)定义为从患者接受EGFR-TKIs治疗开始至末次随访时间或死亡的时间。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用ROC曲线分析确定血常规指标预测试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的最佳截断值;采用单因素、多因素Cox回归分析探讨试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的影响因素;基于多因素Cox回归分析结果,采用R语言(R 4.0.3软件包)构建接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后预测列线图模型,采用Bootstrap抽样法重复抽样1 000次,计算一致性指数(concordance index, CI),同时采用校准曲线和ROC曲线评价该列线图模型预测接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后的准确性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组性别、年龄、ANC、ALC、AMC、ALP、ALB、NLR、CD₄⁺/CD₈⁺细胞比值、CRP、LDH、PLR、IFN- γ 、IL-6、LY、FIB、LMR、LWR、NWR、MWR、MLR、PLT、PWR、TNF- α 、WBC、随访时间、OS比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。ROC曲线分析结果显示,ANC、ALC、AMC、ALP、ALB、NLR、CD₄⁺/CD₈⁺细

胞比值、CRP、LDH、PLR、IFN- γ 、IL-6、LY、FIB、LMR、LWR、NWR、MWR、MLR、PLT、PWR、TNF- α 、WBC预测试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的最佳截断值分别为 $5.48 \times 10^9/L$ 、 $2.33 \times 10^9/L$ 、 $0.46 \times 10^9/L$ 、91.66 U/L、37.46 g/L、2.94、1.79、4.28 $\mu g/L$ 、201.65 U/L、154.36、50.08 ng/L、17.65 ng/L、 $1.11 \times 10^9/L$ 、4.55 g/L、4.07、0.26、0.72、0.074、0.32、 $361.30 \times 10^9/L$ 、40.68、42.05 $\mu g/L$ 、 $9.30 \times 10^9/L$ 。

2.2 接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡影响因素的单因素、多因素Cox回归分析 以接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡情况为因变量(赋值:死亡=1,生存=0),分别以血常规指标为自变量进行单因素Cox回归分析,结果显示,NLR、LDH、PLR、FIB是接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的影响因素($P < 0.05$),见表2。以接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡情况为因变量(赋值:死亡=1,生存=0),上述有统计学差异的变量为自变量,进行多因素Cox回归分析,结果显示,NLR、LDH、PLR、FIB是接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的独立影响因素($P < 0.05$),见表3。

2.3 接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后预测列线图模型的构建及验证 基于多因素Cox回归分析结果,构建接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后预测列线图模型,见图1。该列线图模型预测试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的CI分别为0.86、0.80、0.78,预测验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的CI分别为0.89、0.84、0.80。校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测试验组、验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率与患者实际1、2、3年生存率基本一致,见图2~3。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测试验组、验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者生存情况的AUC分别为0.896〔95%CI(0.848, 0.945)〕、0.833〔95%CI(0.826, 0.940)〕,见图4。

3 讨论

NSCLC的恶化程度较高,患者死亡率也处于较高水平,对于NSCLC早期患者多采用手术切除联合放化疗的治疗手段。近年来随着基因检测技术的发展,以EGFR-TKIs为代表的靶向治疗逐渐成为EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗方案,其在一定程度上延长了患者的OS,提高了患者生活质量和治疗依从性,但部分患者的预后仍不理想,5年生存率仅为15%^[10]。寻找可以准确预测EGFR突变阳性NSCLC患者预后的临床指标,对其个性化用药方案的制定及治疗效果的评估有重要的临床价值^[11]。外周血液与肿瘤有同源的基因,能有效克服肿瘤异质性,较为完整地反映原发肿瘤的基因突变状态,其检测技术为非侵入性操作且简便,是目前探索高效指标的重要方向^[7]。

本研究多因素Cox回归分析结果显示,NLR、LDH、PLR、FIB是接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC

表1 两组临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	试验组 (n=232)	验证组 (n=100)	Z (χ ²) 值	P值
性别 (男/女)	155/77	63/37	0.450 ^a	0.502
年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	61.0 (55.2, 67.0)	61.0 (55.0, 65.5)	-0.951	0.342
ANC [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	4.39 (2.72, 6.32)	4.36 (3.02, 6.31)	-0.284	0.777
ALC [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	2.14 (1.00, 3.46)	1.90 (1.11, 3.33)	-0.046	0.963
AMC [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.41 (0.34, 0.49)	0.44 (0.36, 0.51)	-1.615	0.106
ALP [M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	87.35 (77.31, 97.76)	88.55 (69.60, 106.12)	-0.373	0.709
ALB [M (P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	34.10 (27.81, 41.07)	34.73 (23.78, 46.48)	-0.351	0.725
NLR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	2.79 (1.97, 3.54)	2.90 (2.70, 3.10)	-1.437	0.151
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ 细胞比值 [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	1.72 (1.52, 1.85)	1.81 (1.40, 2.09)	-1.819	0.069
CRP [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	3.89 (3.23, 4.91)	3.80 (2.86, 4.65)	-1.406	0.160
LDH [M (P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	201.55 (167.28, 235.21)	206.71 (150.89, 261.24)	-0.235	0.814
PLR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	155.57 (136.37, 170.44)	144.29 (99.72, 210.18)	-1.296	0.195
IFN-γ [M (P ₂₅ , P ₇₅), ng/L]	46.42 (35.85, 55.50)	43.27 (32.74, 52.56)	-1.884	0.600
IL-6 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ng/L]	15.39 (9.14, 21.28)	14.85 (9.87, 19.25)	-0.651	0.515
LY [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	1.10 (1.09, 1.11)	1.19 (0.75, 1.65)	-1.452	0.147
FIB [M (P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	4.38 (2.97, 5.99)	4.36 (2.85, 6.76)	-0.470	0.638
LMR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	3.62 (2.79, 4.49)	3.63 (2.39, 4.66)	-0.295	0.768
LWR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.24 (0.20, 0.27)	0.23 (0.19, 0.28)	-0.140	0.880
NWR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.71 (0.64, 0.73)	0.67 (0.57, 0.73)	-1.581	0.114
MWR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.074 (0.073, 0.075)	0.074 (0.073, 0.075)	-0.612	0.540
MLR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.31 (0.30, 0.33)	0.31 (0.30, 0.33)	-1.220	0.223
PLT [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	349.31 (332.66, 365.47)	343.33 (277.52, 459.16)	-0.039	0.969
PWR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	36.66 (27.74, 44.87)	34.86 (22.75, 46.05)	-1.317	0.118
TNF-α [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	31.58 (25.04, 38.25)	35.30 (23.32, 46.58)	-1.540	0.124
WBC [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	8.55 (7.18, 9.95)	8.89 (6.44, 11.90)	-1.070	0.285
随访时间 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 月]	18.12 (10.65, 37.12)	18.20 (10.36, 38.45)	1.801	0.145
OS [M (P ₂₅ , P ₇₅), 月]	26.00 (19.00, 35.00)	25.00 (20.00, 32.00)	-0.994	0.320

注：^a表示χ²值；ANC=中性粒细胞绝对值，ALC=淋巴细胞绝对值，AMC=单核细胞绝对值，ALP=碱性磷酸酶，ALB=白蛋白，NLR=中性粒细胞/淋巴细胞比值，CRP=C反应蛋白，LDH=乳酸脱氢酶，PLR=血小板/淋巴细胞比值，IFN-γ=γ干扰素，IL-6=白介素6，LY=淋巴细胞计数，FIB=纤维蛋白原，LMR=淋巴细胞/单核细胞比值，LWR=淋巴细胞/白细胞比值，NWR=中性粒细胞/白细胞比值，MWR=单核细胞/白细胞比值，MLR=单核细胞/淋巴细胞比值，PLT=血小板计数，PWR=血小板/白细胞比值，TNF-α=肿瘤坏死因子α，OS=总生存期

患者死亡的影响因素，相比于低水平的NLR、LDH、PLR、FIB，高水平NLR、LDH、PLR、FIB的患者死亡风险更高。全身炎症反应与肿瘤血管生成、抑制细胞凋亡和DNA损伤有关，大量研究表明全身炎症反应加重与多种肿瘤患者预后较差明显相关^[12-14]。NLR和PLR是全身炎症反应的重要标志物，中性粒细胞可通过释放细胞因子和趋化因子与肿瘤微环境相互作用，促进肿瘤细胞增殖，从而影响患者预后。而淋巴细胞在抗肿瘤免疫反应中起重要作用，NLR明显升高是炎症反应后中性粒细胞升高、淋巴细胞降低的细胞间不平衡的表现，提示免疫系统功能失调可能增加患者死亡风险^[15]。SEBASTIAN等^[16]回顾性分析了156例立体定向全身放射治疗6个月后NSCLC患者的临床资料，单因素Cox回归分析结果显示，治疗前患者NLR>3.6与总体生存率较差相关〔HR=2.00, 95%CI (1.18, 3.39), P=0.010〕。MINAMI

等^[17]研究结果显示，治疗前NLR<2.11的患者OS明显长于NLR≥2.11的患者，多因素分析证实治疗前较高的NLR是NSCLC患者死亡的危险因素。因此，NLR可能作为判断接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者病情进展的指标。一项包含5 524例NSCLC患者的Meta分析结果显示，较高PLR组的OS明显短于较低PLR组〔HR=1.69, 95%CI (1.45, 1.97), P<0.001〕，提示PLR升高与NSCLC患者的预后较差有关^[18]。PLR升高主要表现为血小板相对增加和淋巴细胞相对减少，血小板水平升高可引起机体释放血管内皮生长因子，促进肿瘤血管新生，并分泌炎症因子，促进上皮间质转化及肿瘤细胞增殖和侵袭，而血小板聚集能够促进循环肿瘤细胞的黏附和包裹，增强了肿瘤细胞免疫逃逸的能力^[19]。血小板与肿瘤细胞的相互作用构成了肿瘤进展的重要病理生理机制，利用阿司匹林等非甾体类抗炎药和其他抗血小板药

表2 接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡影响因素的单因素Cox回归分析

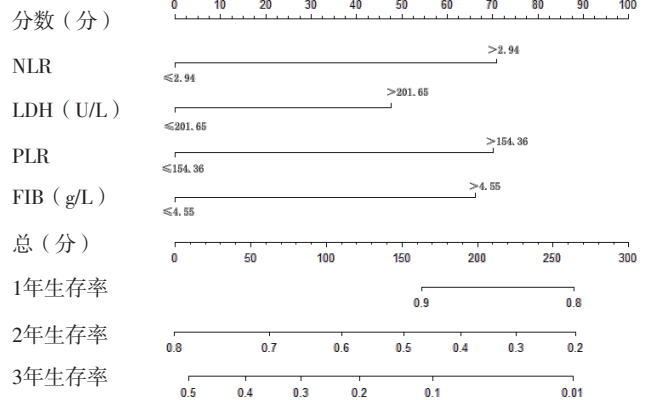
Table 2 Univariate Cox regression analysis of influencing factors of death in patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	HR值	95%CI
ANC (以 $\leq 5.48 \times 10^9/L$ 为对照)	-0.101	0.154	0.430	0.512	0.904	(0.668, 1.223)
ALC (以 $\leq 2.33 \times 10^9/L$ 为对照)	0.115	0.150	0.592	0.442	1.122	(0.837, 1.506)
AMC (以 $\leq 0.46 \times 10^9/L$ 为对照)	-0.012	0.158	0.006	0.940	0.988	(0.725, 1.346)
ALP (以 ≤ 91.66 U/L为对照)	0.105	0.153	0.473	0.492	1.111	(0.823, 1.499)
ALB (以 ≤ 37.46 g/L为对照)	-0.066	0.154	0.185	0.667	0.936	(0.692, 1.266)
NLR (以 ≤ 2.94 为对照)	0.560	0.152	14.611	<0.001	1.751	(1.300, 2.358)
CD4 ⁺ /CD4 ⁺ 细胞比值 (以 ≤ 1.79 为对照)	-0.060	0.156	0.149	0.700	0.942	(0.694, 1.278)
CRP (以 ≤ 4.28 μ g/L为对照)	0.260	0.153	3.283	0.089	1.297	(0.961, 1.749)
LDH (以 ≤ 201.65 U/L为对照)	1.160	0.161	51.891	<0.001	3.191	(2.327, 4.375)
PLR (以 ≤ 154.36 为对照)	1.722	0.164	109.889	<0.001	5.597	(4.056, 7.724)
IFN- γ (以 ≤ 50.08 ng/L为对照)	-0.278	0.157	3.132	0.077	0.757	(0.557, 1.030)
IL-6 (以 ≤ 17.65 ng/L为对照)	-0.161	0.155	1.082	0.298	0.851	(0.628, 1.153)
LY (以 $\leq 1.11 \times 10^9/L$ 为对照)	-0.230	0.180	1.641	0.200	0.795	(0.559, 1.130)
FIB (以 ≤ 4.55 g/L为对照)	0.683	0.151	20.532	<0.001	1.980	(1.474, 2.662)
LMR (以 ≤ 4.07 为对照)	-0.067	0.154	0.187	0.665	0.936	(0.692, 1.265)
LWR (以 ≤ 0.26 为对照)	0.075	0.156	0.232	0.630	1.078	(0.794, 1.465)
NWR (以 ≤ 0.72 为对照)	0.036	0.152	0.056	0.813	1.037	(0.770, 1.395)
MWR (以 ≤ 0.074 为对照)	0.201	0.160	1.576	0.209	1.222	(0.893, 1.673)
MLR (以 ≤ 0.32 为对照)	-0.067	0.155	0.189	0.664	0.935	(0.690, 1.267)
PLT (以 $\leq 361.30 \times 10^9/L$ 为对照)	-0.155	0.161	0.927	0.336	0.856	(0.624, 1.175)
PWR (以 ≤ 40.68 为对照)	-0.170	0.157	1.171	0.279	0.844	(0.620, 1.148)
TNF- α (以 ≤ 42.05 μ g/L为对照)	-0.056	0.178	0.098	0.754	0.946	(0.667, 1.341)
WBC (以 $\leq 9.30 \times 10^9/L$ 为对照)	-0.050	0.154	0.103	0.748	0.953	(0.703, 1.287)

表3 接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡影响因素的多因素Cox回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors of death in patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	HR值	95%CI
NLR (以 ≤ 2.94 为对照)	0.564	0.159	12.536	<0.001	1.757	(1.286, 2.400)
LDH (以 ≤ 201.65 U/L为对照)	1.051	0.177	35.343	<0.001	2.859	(2.022, 4.034)
PLR (以 ≤ 154.36 为对照)	1.549	0.168	84.572	<0.001	4.708	(3.384, 6.549)
FIB (以 ≤ 4.55 U/L为对照)	0.859	0.172	24.932	<0.001	2.361	(1.685, 3.308)



注: NLR=中性粒细胞/淋巴细胞比值, LDH=乳酸脱氢酶, PLR=血小板/淋巴细胞比值, FIB=纤维蛋白原

图1 接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者预后预测列线图模型

Figure 1 Nomogram model for predicting prognosis of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs

物辅助治疗,可能会开启NSCLC治疗的新模式。TANIGUCHI等^[20]研究发现,在接受纳武利尤单抗治疗的晚期NSCLC患者中,基线LDH>240 U/L的患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)明显短于LDH \leq 240 U/L的患者。LDH活性增加可导致乳酸的产生和细胞外组织液的酸化,而酸性细胞外液已被证明能够激活明胶酶活性和组织蛋白酶的生成,从而有助于增强癌细胞侵袭能力^[21]。FIB是人体血浆成分中含量最高的凝血因子,其参与凝血酶的转化和凝血块的形成。此外,升高的FIB可促进血管生成,并作为细胞外基质促进肿瘤细胞转移。目前FIB已被认为是结肠癌、子宫癌、宫颈癌和乳腺癌等癌症的重要预后因素,在NSCLC的研究中也有相似的发现^[22-25]。LIANG等^[26]回顾性分析了456例行根治性手术切除的NSCLC患者资料,发现术前FIB \leq 3.77 g/L组患者5年生存率为43.5%,高于术前FIB>3.77 g/L组患者的生存率(29.0%);中位OS为48.0个月,长于术前FIB>3.77 g/L组患者的中位OS(26.0个月)。因此治疗前应检测NLR、LDH、PLR、FIB,对可能存在死亡风险的患者进行分层处理,并积极采取干预措施,调整个体化给药方案,以延长患者生存期及提高其生活质量。

相较于TNM分期预后评估体系,列线图可集成各种预测指标,可计算患者的生存率,具有较高的准确性和实用性。本研究结果显示,该列线图模型预测试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的CI分别为0.86、0.80、0.78,预测验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的CI分别为0.89、0.84、0.80。校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测试验组、验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率与患者实际1、2、3年生存率基本一致。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测试验组、验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者生存情况的AUC分别为0.896、0.833,说明该列线图具有较高的预测效能。

综上所述, NLR、LDH、PLR、FIB是接受EGFR-TKIs治

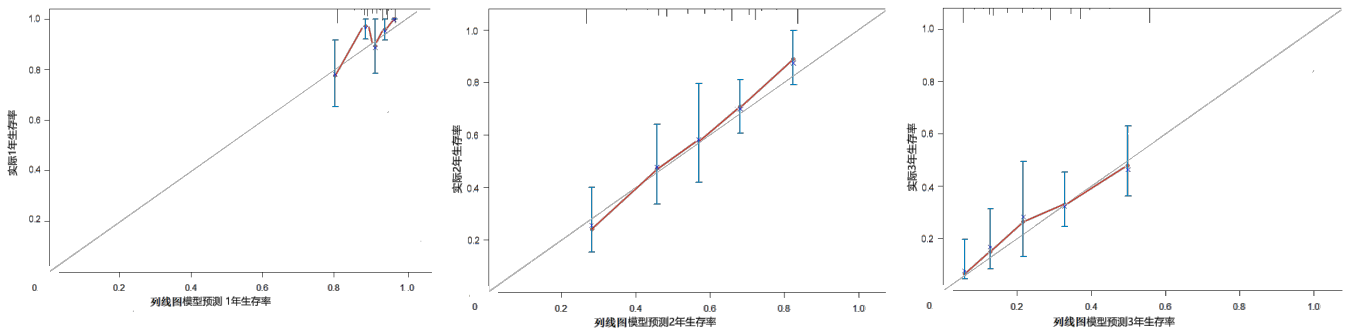


图2 列线图模型预测试验组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的校准曲线

Figure 2 Calibration curve of nomogram model for predicting 1-year, 2-year and 3-year survival rates of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs in the experimental group

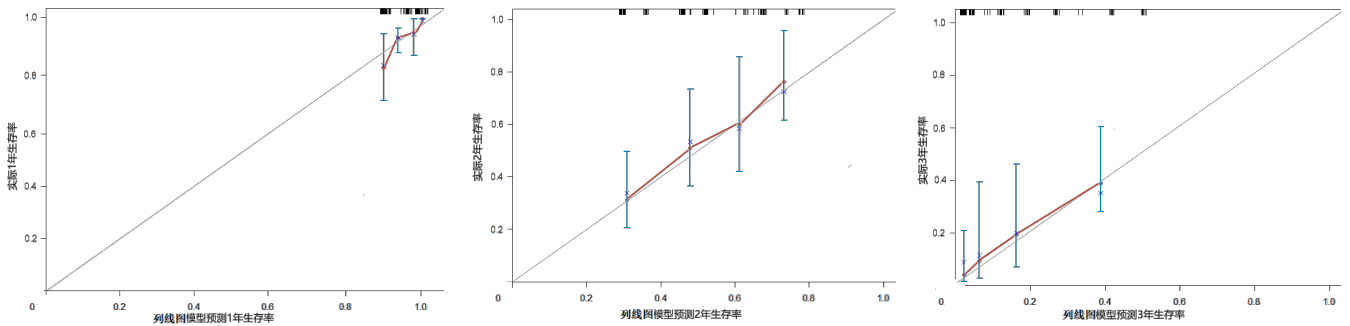


图3 列线图模型预测验证组接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者1、2、3年生存率的校准曲线

Figure 3 Calibration curve of nomogram model for predicting 1-year, 2-year and 3-year survival rates of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs in the validation group

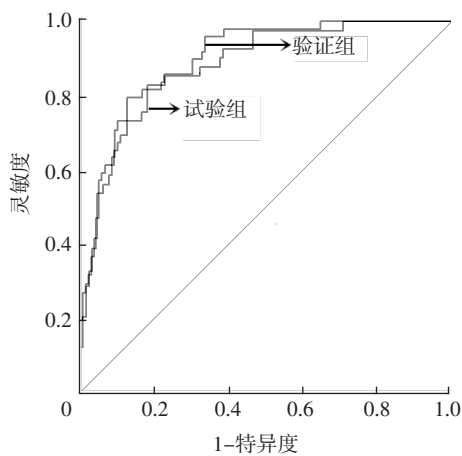


图4 列线图模型预测接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者生存情况的ROC曲线

Figure 4 ROC curve of nomogram model for predicting survival of patients with EGFR mutation-positive NSCLC treated with EGFR-TKIs

疗的EGFR突变阳性NSCLC患者死亡的影响因素，本研究基于上述指标构建的列线图模型能有效预测接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变阳性NSCLC患者的生存率。但本研究为单中心、小样本量、回顾性研究，未来需要大样本量、多中心研究进一步验证该列线图模型的可靠性。

作者贡献：黄维佳、曹健斌进行文章的构思与设计；李竞长和张东伟进行文章的可行性分析；黄维佳、何凌云、李富驹、伍义文进行相关文献资料的收集、整理；黄维佳撰写

论文；黄维佳、李逢昌等进行论文的修订、英文的修订；曹健斌负责文章质量控制及审校；黄维佳、曹健斌对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al.Cancer statistics, 2021 [J].CA Cancer J Clin, 2021, 71 (1) : 7-33.DOI: 10.3322/caac.21654.

[2] 王雅杰, 陈鹏.EGFR-TKIs联合化疗在EGFR阳性晚期非小细胞肺癌的研究进展 [J].临床肺科杂志, 2022, 27 (1) : 119-123.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.01.026.

[3] 侯鑫, 姚元虎, 王建设, 等.NLR和LMR对EGFR-TKIs治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌预后的预测价值 [J].现代肿瘤医学, 2021, 29 (7) : 1148-1152.DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.07.010.

[4] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al.First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE) : a phase 3, open-label, randomized study [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (10) : 2443-2450.DOI: 10.1093/annonc/mdx359.

[5] MAO C, YUAN J Q, YANG Z Y, et al.Blood as a substitute for tumor tissue in detecting EGFR mutations for guiding EGFR TKIs treatment of nonsmall cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J].Medicine (Baltimore), 2015, 94 (21) :

- e775.DOI: 10.1097/MD.0000000000000775.
- [6] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (2): 121-128. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
- [7] 柯萍, 江波. 血液学生物标志物在肺癌免疫治疗中的研究进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34 (4): 359-364. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.012.
- [8] 柯绪芬, 张哈. 脑梗死患者卒中后抑郁风险预测列线图模型的建立与验证 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (8): 34-40. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.180.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.012.
- [10] NGUYEN C T T, PETRELLI F, SCURI S, et al. A systematic review of pharmacoeconomic evaluations of erlotinib in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Health Econ*, 2019, 20 (5): 763-777. DOI: 10.1007/s10198-019-01040-7.
- [11] 王慧敏, 斯琴, 王方颖, 等. 血清PCNA、MIC-1及Hcy水平与非小细胞肺癌患者预后的相关性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27 (1): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2022.01.020.
- [12] 王帅, 方华, 姜紫微, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41 (8): 1940-1945. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.034.
- [13] LIN G N, PENG J W, LIU P P, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib or erlotinib treatment [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13 (5): e189-194. DOI: 10.1111/ajco.12273.
- [14] GUO W Y, LU X, LIU Q P, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: an updated meta-analysis of 17079 individuals [J]. *Cancer Med*, 2019, 8 (9): 4135-4148. DOI: 10.1002/cam4.2281.
- [15] 谷小玉, 刘小真, 梁伟新, 等. NLR、WBC对毒蛇咬伤严重程度预测价值的预测价值 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15 (19): 2940-2943. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.029.
- [16] SEBASTIAN N, WU T, BAZAN J, et al. Pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio is associated with overall mortality in localized non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 134: 151-157. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.01.032.
- [17] MINAMI S, OGATA Y, IHARA S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts overall survival of advanced non-small cell lung cancer harboring mutant epidermal growth factor receptor [J]. *World J Oncol*, 2017, 8 (6): 180-187. DOI: 10.14740/wjon1069w.
- [18] CHEN H R, XUE H, LIU W J, et al. Meta-analysis of platelet lymphocyte ratio as a prognostic factor for non-small cell lung cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2019, 22 (5): 289-298. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.05.05.
- [19] 张曼媛, 田菲, 周冰之. NLR、PLR与晚期非小细胞肺癌预后的相关性分析 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31 (5): 413-417. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2021.05.005.
- [20] TANIGUCHI Y, TAMIYA A, ISA S I, et al. Predictive factors for poor progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37 (10): 5857-5862. DOI: 10.21873/anticancer.12030.
- [21] DANNER B C, DIDILIS V N, WIEMEYER S, et al. Long-term survival is linked to serum LDH and partly to tumour LDH-5 in NSCLC [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30 (4): 1347-1351.
- [22] SON H J, PARK J W, CHANG H J, et al. Preoperative plasma hyperfibrinogenemia is predictive of poor prognosis in patients with nonmetastatic colon cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (9): 2908-2913. DOI: 10.1245/s10434-013-2968-8.
- [23] VAHID DASTJERDI M, AHMARI S, ALIPOUR S, et al. The comparison of plasma D-dimer levels in benign and malignant tumors of cervix, ovary and uterus [J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2015, 9 (3): 107-111.
- [24] NAKAMURA K, NAKAYAMA K, ISHIKAWA M, et al. High pre-treatment plasma D-dimer level as a potential prognostic biomarker for cervical carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (6): 2933-2938.
- [25] DIRIX L Y, SALGADO R, WEY TJENS R, et al. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86 (3): 389-395. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600069.
- [26] LIANG H G, GAO K, JIA R, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative fibrinogen and the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer following surgical resection [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17 (2): 1435-1444. DOI: 10.3892/ol.2018.9760.

(收稿日期: 2022-03-25; 修回日期: 2022-06-17)

(本文编辑: 张浩)