



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.13

文章编号: 2095-1264(2024)06-0738-09

抗肿瘤药物治疗的晚期非小细胞肺癌患者 生存预后分析*

郑克澳¹, 郝志英^{2*}, 李方钰², 徐婷婷¹, 张俊艳²

(¹山西医科大学药学院, 山西太原, 030001; ²山西省肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西医院/
山西医科大学附属肿瘤医院, 山西太原, 030013)

摘要: 目的 通过整合患者基本信息和临床数据,开发和验证一种预测模型,用于预测个体晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的5年生存率。**方法** 从山西省肿瘤医院收集313例晚期NSCLC患者的临床资料,以7:3的比例随机分配到训练队列和内部验证队列。采用单因素和多因素的Cox回归分析筛选出影响患者5年生存率的独立因素并创建预测模型。使用一致性指数(C-index)、校准曲线和受试者操作特征(ROC)曲线评估模型的性能,并使用临床决策曲线(DCA)对预测模型临床获益程度进行模型效能评估。创建列线图以可视化患者的5年生存预测概率。**结果** 创建了一个较好的预后模型并绘制了模型可视化列线图。列线图由9个变量构建:年龄、吸烟史、N分期、骨转移、血小板计数、淋巴细胞绝对值、乳酸脱氢酶(LDH)、Ki67和一线治疗方案。根据训练队列的中位风险评分,将所有个体分为高风险组和低风险组,高风险组在两个队列中总生存期(OS)均较差($P<0.05$)。**结论** 建立了一个临床预测模型,用于预测晚期NSCLC患者的5年生存率。

关键词: 非小细胞肺癌; 预后模型; 5年生存期; 靶向药物; 化疗药物

中图分类号: R734.2; R979.1 **文献标识码:** A

Survival prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with anti-tumor drugs*

ZHENG Ke'ao¹, HAO Zhiying^{2*}, LI Fangyu², XU Tingting¹, ZHANG Junyan²

(¹School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, Shanxi, China; ²Shanxi Cancer Hospital / Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences / Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, 030013, Shanxi, China)

Abstract: Objective To develop and validate a prediction model for the 5-year survival rate of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) by integrating the basic information and clinical data of patients. **Methods** A total of 313 patients with advanced NSCLC from the Cancer Hospital of Shanxi Medical University were randomly assigned (7 : 3) to a training cohort and an internal validation cohort. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to screen out the independent factors that affect the 5-year survival rate of patients and create a prediction model. The performance of the model was evaluated using the consistency index (C-index), calibration curve, and receiver operating characteristic (ROC) curve. The clinical decision curve analysis (DCA) was used to assess the clinical benefit of the prediction model. A nomogram was also created to visualize the predicted probability of 5-year survival. **Results** A good prognostic model was developed and a nomogram for model visualization was plotted. The nomogram was constructed with nine variables: age, smoking history, N stage, bone metastasis, platelet count, lymphocyte count, lactate dehydrogenase, Ki67, and first-line treatment regimen. Based on the median risk score of the training cohort, all individuals were divided into high-

*基金项目:国家肿瘤区域医疗中心科教培育基金(SD2023027);2024年山西省财政补助中医药资金(zyytd2024019)。
作者简介:郑克澳,男,硕士研究生,研究方向为药理学。

*通信作者:郝志英,女,硕士,主任药师,研究方向为医院药理学。

risk group and low-risk group, and the high-risk group had poor overall survival (OS) in both cohorts ($P < 0.05$). **Conclusion**
A clinical prediction model was established to predict the 5-year survival rate of patients with advanced NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Prognostic model; Five-year survival; Targeted drug; Chemotherapy drug

0 前言

肺癌作为全球癌症相关死亡的主要原因,对人类健康构成了巨大威胁^[1]。根据癌细胞的大小和类型,肺癌可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 约占 85%。肺癌按病理类型又可分为鳞状细胞癌、肺腺癌和大细胞肺癌^[2]。由于早期症状不明显,大多数 NSCLC 患者确诊时已为晚期,预后较差^[3]。晚期 NSCLC 患者手术治疗的风险较大,临床多采用抗肿瘤药物治疗^[4]。目前主要的药物方案包括传统的细胞毒性药物、靶向药物及新兴的免疫治疗等。由于药物治疗周期较长,临床难以准确评估患者的生存获益。为了提高晚期 NSCLC 患者的治疗效果和生存质量,临床上迫切需要一种能够预测患者预后的模型,以帮助医生评估患者的疾病进展风险、治疗反应和生存预期,从而制定个性化治疗方案。本研究构建了接受抗肿瘤药物治疗的晚期 NSCLC 患者的生存模型,可用于评估患者的预后,为临床治疗决策提供参考。

1 方法

1.1 患者选择

纳入 2018 年 12 月至 2019 年 5 月确诊为晚期原发性 NSCLC 并接受抗肿瘤药物治疗的 313 例患者。纳入标准:(1)初次入院确诊的 IV 期原发性 NSCLC 患者;(2)接受传统化疗或靶向治疗;(3)临床特征和随访数据可用。排除标准:(1)继发性 NSCLC;(2)伴有或曾患有其他类型癌症;(3)既往接受过手术治疗;(4)临床数据缺失。所有患者均按照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期标准第 8 版进行再分期^[5]。本研究的主要终点为总生存期(overall survival, OS),即从诊断日期到任何原因死亡或最后一次随访的时间。

将符合标准的 313 例患者按 7:3 的比例随机分配到训练队列和内部验证队列。通过电话随访,最后随访日期为 2024 年 5 月 20 日。本研究为基于临床数据的回顾性研究,不需要患者知情同意。

1.2 临床参数收集

收集患者治疗前的基线临床资料,包括性别、

年龄、身高、体重、体力状况(performance status, PS)评分、吸烟史、饮酒史、合并症、TNM 分期、病理类型、胸部放疗、是否肝转移、是否骨转移、是否脑转移、中性粒细胞绝对值、血小板计数、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、纤维蛋白原、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、D 二聚体、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、鳞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA125、细胞增殖指数(Ki67)、肿瘤相关基因突变和一线治疗方案。(参考范围:CEA 为 0~3 ng·mL⁻¹;NSE 为 0~12 ng·mL⁻¹;SCCA 为 0~1 ng·mL⁻¹;CA19-9 为 0~37 ng·mL⁻¹;CA125 为 0~35 U·mL⁻¹)。

1.3 数据分析

采用 IBM SPSS statistics 25 和 R 版本 4.3.3 进行统计学分析,连续变量使用“中位数(四分位数间距)”[M (P₂₅, P₇₅)]表示,采用卡方检验比较队列间的患者特征。采用单因素和多因素 Cox 回归分析筛选与生存显著相关的临床病理特征,并采用逐步反向回归进一步筛选变量,选择赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)评分最小的模型作为理想模型^[6]。使用筛选出来的变量构建列线图预后模型,预测晚期 NSCLC 患者的 1、3、5 年 OS 率。评估模型性能包括鉴别力和准确性:使用一致性指数(consistency index, C-index)和受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评估鉴别能力;校准曲线测量列线图生成的概率与实际概率的一致性;使用临床决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估预测模型的临床获益。从列线图中可以获得每个患者的风险评分,并使用训练队列中患者的中位风险评分作为临界值,对所有患者进行风险分层。进一步通过 Kaplan-Meier 生存分析确定不同风险组 and 不同治疗方案患者的 OS 率是否存在显著差异。

2 结果

2.1 参与者特征

共收集 313 例 NSCLC 患者,随机分配至训练队

列($n=219$)和内部验证队列($n=94$)。两个队列间的临床病理学和人口统计学特征无显著差异。患者多为中老年人,其中 53~67 岁者占 67.7%;男性患者 200 例(63.9%);有明确组织学诊断的患者中,腺癌(80.8%)是最常见的病理类型;AJCC 分期显示,大

多数患者处于 T2 期(34.8%)或 N2 期(51.1%);发生肿瘤相关基因突变的患者有 219 例(70.0%);55.6% 的患者接受单独化疗,44.4% 的患者接受靶向治疗(表 1)。

表 1 患者基线数据特征表[M (P₂₅, P₇₅)] [例(%)]
 Tab. 1 Baseline data characteristics table [M (P₂₅, P₇₅)] [n (%)]

基线资料	例数	训练队列($n=219$)	内部验证队列($n=94$)	<i>P</i>
性别				0.688
男	200 (63.9)	142 (64.8)	58 (61.7)	
女	113 (36.1)	77 (35.2)	36 (38.3)	
年龄/岁	61.0 (53.0, 67.0)	61.0 (53.0, 67.0)	60.5 (54.0, 68.0)	0.715
体重/kg	62.0 (55.0, 70.0)	62.0 (54.0, 69.0)	62.0 (56.0, 71.0)	0.621
身高/cm	165 (158, 170)	165 (157, 170)	165 (159, 170)	0.835
PS 评分/分				0.501
0	5 (1.6)	2 (0.9)	3 (3.2)	
1	240 (76.7)	170 (77.6)	70 (74.5)	
2	63 (20.1)	43 (19.6)	20 (21.3)	
3	5 (1.6)	4 (1.8)	1 (1.1)	
吸烟史				0.756
否	144 (46.0)	99 (45.2)	45 (47.9)	
是	169 (54.0)	120 (54.8)	49 (52.1)	
饮酒史				0.648
否	204 (65.2)	145 (66.2)	59 (62.8)	
是	109 (34.8)	74 (33.8)	35 (37.2)	
合并症				0.108
无	180 (57.5)	119 (54.3)	61 (64.9)	
有	133 (42.5)	100 (45.7)	33 (35.1)	
T 分期				0.614
1	77 (24.6)	53 (24.2)	24 (25.5)	
2	109 (34.8)	79 (36.1)	30 (31.9)	
3	39 (12.5)	24 (11.0)	15 (16.0)	
4	88 (28.1)	63 (28.8)	25 (26.6)	
N 分期				0.909
0	29 (9.3)	21 (9.6)	8 (8.5)	
1	24 (7.7)	17 (7.8)	7 (7.4)	
2	160 (51.1)	109 (49.8)	51 (54.3)	
3	100 (31.9)	72 (32.9)	28 (29.8)	
M 分期				0.988
1	200 (63.9)	140 (63.9)	60 (63.8)	
1a	47 (15.0)	32 (14.6)	15 (16.0)	
1b	17 (5.4)	12 (5.5)	5 (5.3)	
1c	49 (15.7)	35 (16.0)	14 (14.9)	
病理类型				0.430
非鳞癌	253 (80.8)	174 (79.5)	79 (84.0)	
鳞癌	60 (19.2)	45 (20.5)	15 (16.0)	
胸部放疗				0.296
无	271 (86.6)	193 (88.1)	78 (83.0)	
有	42 (13.4)	26 (11.9)	16 (17.0)	
肝转移				0.420
无	267 (85.3)	184 (84.0)	83 (88.3)	
有	46 (14.7)	35 (16.0)	11 (11.7)	
骨转移				0.272
无	160 (51.1)	107 (48.9)	53 (56.4)	

续表 1

基线资料	例数	训练队列(<i>n</i> =219)	内部验证队列(<i>n</i> =94)	<i>P</i>
有	153 (48.9)	112 (51.1)	41 (43.6)	
脑转移				0.930
无	217 (69.3)	151 (68.9)	66 (70.2)	
有	96 (30.7)	68 (31.1)	28 (29.8)	
中性粒细胞绝对值				0.703
异常	76 (24.3)	55 (25.1)	21 (22.3)	
正常	237 (75.7)	164 (74.9)	73 (77.7)	
血小板计数				0.971
异常	72 (23.0)	51 (23.3)	21 (22.3)	
正常	241 (77.0)	168 (76.7)	73 (77.7)	
淋巴细胞绝对值				0.687
异常	42 (13.4)	31 (14.2)	11 (11.7)	
正常	271 (86.6)	188 (85.8)	83 (88.3)	
单核细胞绝对值				0.843
异常	109 (34.8)	75 (34.2)	34 (36.2)	
正常	204 (65.2)	144 (65.8)	60 (63.8)	
纤维蛋白原				0.701
异常	59 (18.8)	43 (19.6)	16 (17.0)	
正常	254 (81.2)	176 (80.4)	78 (83.0)	
LDH				0.501
异常	117 (37.4)	85 (38.8)	32 (34.0)	
正常	196 (62.6)	134 (61.2)	62 (66.0)	
D二聚体				0.357
异常	187 (59.7)	135 (61.6)	52 (55.3)	
正常	126 (40.3)	84 (38.4)	42 (44.7)	
CEA				0.213
异常	202 (64.5)	136 (62.1)	66 (70.2)	
正常	111 (35.5)	83 (37.9)	28 (29.8)	
NSE				0.361
异常	22 (7.0)	13 (5.9)	9 (9.6)	
正常	291 (93.0)	206 (94.1)	85 (90.4)	
SCCA				0.766
异常	41 (13.1)	30 (13.7)	11 (11.7)	
正常	272 (86.9)	189 (86.3)	83 (88.3)	
CA19-9				0.739
异常	157 (50.2)	108 (49.3)	49 (52.1)	
正常	156 (49.8)	111 (50.7)	45 (47.9)	
CA125				0.591
异常	71 (22.7)	52 (23.7)	19 (20.2)	
正常	242 (77.3)	167 (76.3)	75 (79.8)	
Ki67	50.0 (30.0, 60.0)	50.0 (30.0, 60.0)	45.0 (31.2, 60.0)	0.763
基因突变				1.000
无	94 (30.0)	66 (30.1)	28 (29.8)	
有	219 (70.0)	153 (69.9)	66 (70.2)	
一线治疗方案				0.238
靶向治疗	139 (44.4)	92 (42.0)	47 (50.0)	
化疗	174 (55.6)	127 (58.0)	47 (50.0)	
生存结局				0.651
存活	32 (10.2)	24 (11.0)	8 (8.51)	
死亡	281 (89.8)	195 (89.0)	86 (91.49)	
生存时间/d	518 (245, 1 029)	515 (245, 990)	546 (276, 1 075)	0.381

2.2 筛选模型构建的独立预后因素

训练队列的单因素 Cox 回归分析显示,性别、年

龄、吸烟史、N分期、病理类型、肝转移、骨转移、中性粒细胞绝对值、血小板计数、淋巴细胞绝对值、单核

细胞绝对值、纤维蛋白原、LDH、NSE、Ki67、基因突变和一线治疗方案与患者生存期显著相关($P < 0.05$)。对上述 17 个变量进行 Cox 多因素分析,当 $P < 0.05$ 时,认为该变量与生存预后显著相关,将其纳入最终模型,采用 AIC 值最小的逐步后向回归法确

定最佳模型。结果发现,年龄、吸烟史、N 分期、骨转移、血小板计数、淋巴细胞绝对值、LDH、Ki67 和一线治疗方案被确定为模拟晚期 NSCLC 患者预后的独立因素(表 2)。

表 2 Cox 回归单因素和多因素分析
 Tab. 2 Cox regression univariate and multivariate results

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
性别	1.54	1.14~2.07	0.005	0.85	0.50~1.47	0.576
年龄	1.02	1.01~1.04	0.001	1.02	1.01~1.04	0.006
体重	1.01	0.99~1.02	0.265			
身高	1.01	0.99~1.03	0.227			
PS 评分	1.23	0.91~1.65	0.172			
吸烟史	1.75	1.31~2.33	0.001	1.38	1.00~1.91	0.047
饮酒史	1.35	1.00~1.82	0.051			
有无合并症	1.30	0.98~1.73	0.067			
T 分期	1.00	0.89~1.13	0.954			
N 分期	1.18	1.01~1.38	0.033	1.28	1.07~1.52	0.007
M 分期	1.03	0.91~1.17	0.615			
病理类型	1.48	1.05~2.08	0.026	0.86	0.58~1.29	0.466
有无胸部放疗	0.92	0.60~1.40	0.684			
肝转移	1.59	1.10~2.31	0.014	1.23	0.81~1.89	0.334
骨转移	1.45	1.09~1.92	0.010	1.73	1.29~2.33	0.002
脑转移	0.87	0.64~1.18	0.379			
中性粒细胞绝对值	0.63	0.46~0.86	0.004	0.91	0.63~1.31	0.595
血小板计数	0.70	0.5~0.96	0.028	0.62	0.44~0.88	0.007
淋巴细胞绝对值	0.58	0.39~0.87	0.008	0.64	0.42~0.96	0.031
单核细胞绝对值	0.72	0.54~0.97	0.029	1.22	0.86~1.72	0.246
纤维蛋白原	0.70	0.50~1.00	0.047	1.26	0.85~1.88	0.253
LDH	0.72	0.54~0.96	0.026	0.73	0.54~1.00	0.049
D 二聚体	0.78	0.58~1.04	0.090			
CEA	0.89	0.67~1.19	0.440			
NSE	0.45	0.26~0.80	0.006	0.56	0.30~1.03	0.139
SCCA	0.84	0.55~1.26	0.395			
CA19-9	1.00	0.76~1.33	0.975			
CA125	0.78	0.56~1.09	0.144			
Ki67	1.01	1.00~1.02	0.001	1.01	1.01~1.02	0.001
基因突变	0.59	0.44~0.80	0.001	0.74	0.50~1.09	0.129
一线治疗方案	1.76	1.32~2.35	0.001	1.52	1.10~2.11	0.011

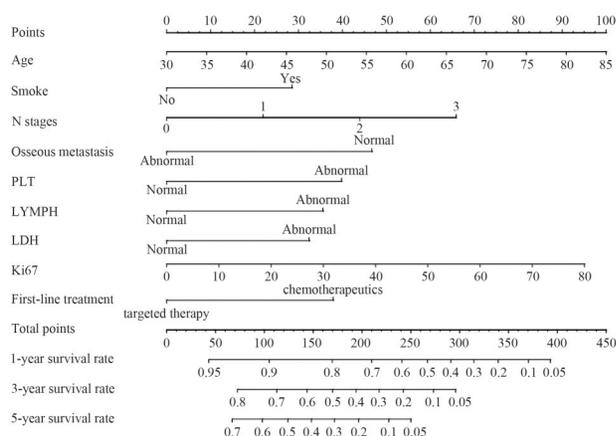
注:HR 为风险比例,95% CI 表示 HR 的 95% 置信区间,P 为显著性判断指标。

Note:HR stands for hazard ratio, 95% CI represents the 95% confidence interval for the HR, and P is the test statistic of significance.

2.3 列线图的创建和验证

列线图是一种图形评估系统,可根据统计预测模型量化风险^[7-8]。本研究构建的预测晚期 NSCLC 患者生存期的列线图由上述 9 个变量确定(图 1)。通过列线图计算 9 个变量的分数之和,可以估计晚期 NSCLC 患者的 1、3、5 年 OS 率。

进一步采用 C 指数、随时间变化的 ROC 曲线和校准曲线对模型的性能进行验证。训练队列、内部验证队列基于 OS 的预测模型的 C 指数分别为 0.707 (95% CI: 0.664~0.748) 和 0.648 (95% CI: 0.589~0.705)(图 2)。



注:Points 表示每个变量的得分;Total points 表示各变量得分的和;PLT 为血小板计数,LYMPH 为淋巴细胞绝对值。

Note: Points represent the scores for each variable, while total points represent the sum of scores for all variables. PLT means platelet, LYMPH means lymphocyte count.

图 1 模型可视化列线图

Fig. 1 Model visualization nomogram

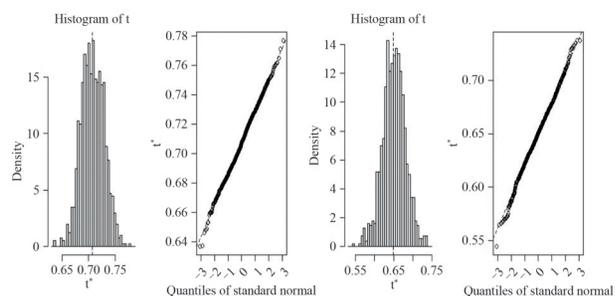
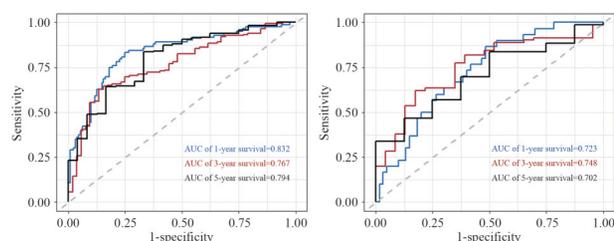


图 2 训练队列(左)和内部验证队列(右)C 指数 1 000 次抽样可视化

Fig. 2 Visualization of 1 000 sampling runs for the C-indexes on the training set (left) and the validation set (right)

图 3 显示了预测两个队列 1、3、5 年 OS 率的列线图 AUC。训练队列 1 年 OS 率为 0.832(95% CI: 0.774~0.890), 3 年 OS 率为 0.767(95% CI: 0.697~0.837),

5 年 OS 率为 0.794(95% CI: 0.702~0.887)。内部验证队列 1 年 OS 率为 0.723(95% CI: 0.618~0.829), 3 年 OS 率为 0.748(95% CI: 0.638~0.858), 5 年 OS 率为 0.702(95% CI: 0.541~0.863)。C 指数和 AUC 值表明,该预后模型对晚期 NSCLC 患者的生存率具有较好的判别能力。



注:Sensitivity 代表敏感性,即真阳性率;1-specificity 代表特异性,即假阳性率。

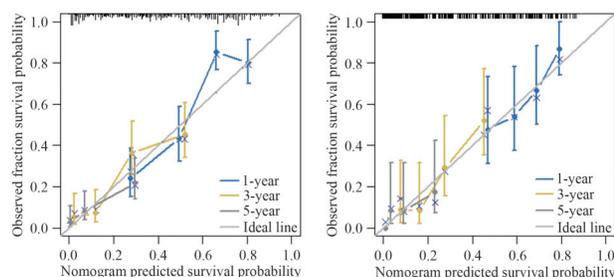
Note: Sensitivity represents the true positive rate, while 1-specificity represents the false positive rate.

图 3 训练队列(左)和内部验证队列(右)ROC 曲线

Fig. 3 ROC curves for the training set (left) and the validation set (right)

图 4 分别显示了两个队列 1、3、5 年的实际 OS 率与预测概率之间的预测模型校准曲线,结果显示列线图预测的生存率与实际观察到的生存率具有较好的一致性。

应用 DCA 评价预测模型的临床适用性,横线表示所有样本均为阴性,净获益为 0;斜线表示所有样



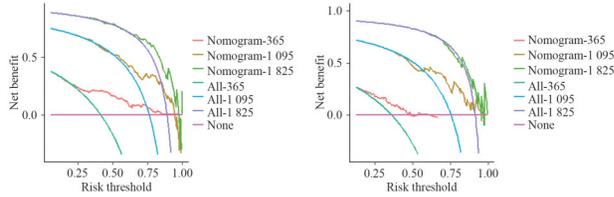
注:Observed fraction survival probability 表示实际观察生存概率;Nomogram predicted survival probability 表示模型预测生存概率;Ideal 表示理想状态下预测值即为观测值。

Note: Observed fraction survival probability refers to the actual observed probability of survival; Nomogram predicted survival probability refers to the predicted probability of survival based on a statistical model; Ideal indicates an ideal scenario where the predicted values are exactly the same as the observed values.

图 4 训练队列(左)和内部验证队列(右)校准曲线

Fig. 4 Calibration curves for the training set (left) and the validation set (right)

本均为阳性,净获益是斜率为负值的反斜线。决策曲线距离这两条极端线越远,说明列线图的临床应用价值越高。本研究结果显示,构建的预测模型可在较大的风险阈值概率范围内提高对 NSCLC 患者生存预后的预测能力(图 5)。



注:Nomogram-365 所示曲线表示模型在 365 天内的临床获益情况;Nomogram-1 095 所示曲线表示模型在 1 095 天内的临床获益情况;Nomogram-1 825 所示曲线表示模型在 1 825 天内的临床获益情况。All-365 所示曲线表示在 365 天内所有患者均为阳性的净获益情况;All-1 095 所示曲线表示在 1 095 天内所有患者均为阳性的净获益情况;All-1 825 所示曲线表示在 1 825 天内所有患者均为阳性的净获益情况。None 所示横线表示所有患者均为阴性,净获益为 0。

Note: The curve depicted in Nomogram-365 represents the clinical benefit of the model within 365 days. The curve in Nomogram-1 095 shows the clinical benefit of the model within 1 095 days, while the curve in Nomogram-1 825 indicates the clinical benefit of the model over a period of 1 825 days. The diagonal curve labeled All-365 represents the net benefit when all patients are positive within 365 days. Similarly, the curve labeled All-1 095 shows the net benefit when all patients are positive over 1 095 days, and the curve labeled All-1 825 depicts the net benefit when all patients are positive within 1 825 days. The horizontal line labeled None represents the scenario where all patients are negative, resulting in a net benefit of 0.

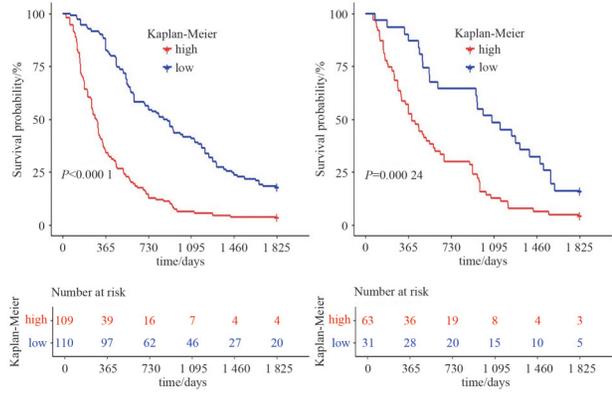
图 5 训练队列(左)和内部验证队列(右)DCA 曲线
 Fig. 5 DCA curves for the training set (left) and the validation set (right)

2.4 基于列线图的风险分层

通过列线图计算所有患者的风险评分,以训练队列的中位 OS 风险评分(243.66)作为临界值,将患者分为高危组(OS 风险评分 \geq 243.66)和低危组(OS 风险评分 $<$ 243.66)。Kaplan-Meier 生存分析显示,不同风险组的 OS 存在显著差异(图 6),表明列线图有助于对晚期 NSCLC 患者的风险进行准确分层。

2.5 传统化疗与靶向治疗的生存获益分析

通过构建的预测模型发现,一线治疗方案是影响 NSCLC 患者预后的重要风险因素,随后对传统化疗与靶向治疗的生存情况进行分析(图 7)。训练队列中,化疗患者中位 OS 为 347 d,靶向治疗患者中位 OS 为 690 d;内部验证队列中,化疗患者中位 OS 为



注:high 表示高风险组,low 表示低风险组。

Note: high refers to the high-risk group, low refers to the low-risk group.

图 6 训练队列(左)和内部验证队列(右)列线图高、低风险组 Kaplan-Meier 曲线

Fig. 6 Kaplan-Meier curves for high and low risk groups based on the nomogram for the training set (left) and the validation set (right)

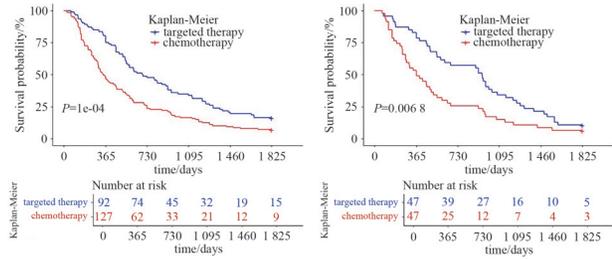


图 7 训练队列(左)和内部验证队列(右)靶向治疗患者和化疗患者 Kaplan-Meier 曲线

Fig. 7 Kaplan-Meier curves for the targeted therapy group and chemotherapy group in the training set (left) and the validation set (right)

365 d,靶向治疗患者中位 OS 为 942 d。在训练队列和内部验证队列中,与传统化疗相比,接受靶向治疗的患者预后更佳,生存期更长($P<0.05$)。

3 讨论

本研究旨在构建一个个体化预测模型,以帮助接受抗肿瘤药物治疗的晚期 NSCLC 患者更好地预测生存情况。晚期 NSCLC 患者预后较差,常伴有咳嗽、咳痰、咯血、呼吸困难、头晕、头痛等症状,且多发转移,常见的有肝转移、骨转移、脑转移等^[9-10]。由于肿瘤细胞扩散,患者通常已失去外科手术机会,只能接受药物治疗。基于上述特征,本研究在构建预测模型时纳入相关因素,通过 Cox 单因素和多因素回归分析筛选变量,并根据最小 AIC 原则,采

用逐步向后法构建最终模型并评估其性能。

本研究构建的模型最终纳入 9 个变量,分别是年龄、吸烟史、N 分期、骨转移、血小板计数、淋巴细胞绝对值、LDH、Ki67 和一线治疗方案。研究表明,随着年龄的增长,NSCLC 患者的死亡风险增加^[11]。对于中老年人来说,随着年龄的增长,器官功能逐渐下降,因而生存期缩短,因此年龄是影响其生存预后的危险因素。吸烟是肺癌发生的主要危险因素之一,已知吸烟会改变肺癌患者的免疫微环境和肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB),并对免疫治疗疗效和耐受性有明显的影响^[12],对于生存预后是一个危险因素。遗憾的是,本研究未探讨吸烟时长对预后的影响。

T、N 分期一直被视为判断癌症进展的危险因素。本研究将 N 分期作为多分类变量,细化了淋巴结转移情况,发现 N 分期是 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素,而 T 分期无显著差异^[13]。

NSCLC 远处转移患者生存预后较差,并且转移部位是影响 IV 期 NSCLC 患者生存预后的重要因素之一^[14]。骨转移是晚期 NSCLC 患者常见的转移类型,发生骨转移的患者常伴随严重骨痛,严重影响其生存质量。

本研究在晚期 NSCLC 患者实验室检查结果中发现,血小板计数、淋巴细胞绝对值、LDH 是影响生存预后的独立危险因素。这 3 个指标正常是生存预后的保护因素,异常则提示患者预后较差。

Ki67 在 NSCLC 的治疗和预后中具有重要的临床价值^[15-16]。Ki67 是一种细胞增殖相关抗原,其功能与有丝分裂密切相关。Ki67 的增殖指数越高,表示细胞增殖能力越强,恶性程度越高。作为模型的独立风险因素,Ki67 越高提示患者预后越差。

一线治疗方案与晚期 NSCLC 患者生存预后显著相关。因样本量有限,本研究仅选择化疗和靶向治疗进行研究。有证据表明,与传统化疗相比,靶向治疗具有更好的临床结局。对一线治疗方案进行单独的 Kaplan-Meier 分析,结果显示接受靶向治疗的患者生存获益优于接受传统化疗的患者,与文献研究结果一致^[17-18]。

化疗药物通过杀死快速分裂的癌细胞而抑制肿瘤生长,但同时也可能影响正常细胞,导致一系列副作用^[19]。靶向治疗药物和免疫治疗药物可通过更精准的方式作用于癌细胞,减少对正常细胞的损害,但其效果受限于肿瘤的特定分子特征和患者的

免疫状态。与传统化疗相比,靶向治疗更为有效,副作用更少,但也存在易产生耐药性的缺点^[20]。

有研究表明,PS 评分是影响预后的独立因素^[21-22],但在本研究中并未体现显著差异,考虑可能因样本量小产生偏倚。有研究发现,肿瘤相关基因突变也会影响患者预后^[23]。但在本研究中,肿瘤相关基因在多因素变量筛选时被排除,可能也与样本量相关,但我们考虑可能由于其中真正相关的基因被掩盖导致。为了简化模型,本研究将其划分为二分类变量,因此可能引入了其他基因的混杂因素。

本研究中,内部验证队列的中位 OS 短于训练队列(546 个月 vs. 686 个月),可能是样本量不足导致结果有偏差。本研究缺乏模型外部验证,因此模型外推能力不明,希望后续能够收集到更多的内、外部病例来对模型进行验证,更好地校正模型的性能。

综上所述,本研究成功构建并验证了一种预测模型来预测抗肿瘤药物治疗的晚期 NSCLC 患者的生存预后,为此类患者的治疗决策提供了更准确的依据。目前,传统化疗在晚期 NSCLC 的治疗中占主导地位,但在改善生存预后方面不及靶向治疗。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 70(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [3] MOURITZEN M T, JUNKER K F, CARUS A, et al. Clinical features affecting efficacy of immune checkpoint inhibitors in pretreated patients with advanced NSCLC: a Danish nationwide real-world study [J]. Acta Oncol, 2022, 61(4): 409-416. DOI: 10.1080/0284186X.2021.2023213.
- [4] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3819-3835. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221022-02207.
- [5] 詹玛珊, 张霖煜. 基于 AJCC/UICC 分期系统(第 8 版)对肺腺癌肺泡腔内播散的综合分析[J]. 解剖学研究, 2021, 43(4): 331-335.
- [6] ZHANG X M, CHANG L L, ZHU Y Y, et al. Establishment and validation of nomograms to predict survival probability of advanced malignant pleural mesothelioma based on the SEER database and a Chinese medical institution [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1139222. DOI: 10.3389/fendo.2023.1139222.
- [7] HUANG Y J, YU X C, LI W D, et al. Development and valida-

- tion of a nomogram for predicting late-onset sepsis in preterm infants on the basis of thyroid function and other risk factors: mixed retrospective and prospective cohort study [J]. *J Adv Res*, 2020, 24: 43–51. DOI: 10.1016/j.jare.2020.02.005.
- [8] MAKKOUK A, SUNDARAM V, CHESTER C, et al. Characterizing CD137 upregulation on NK cells in patients receiving monoclonal antibody therapy [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 415–420. DOI: 10.1093/annonc/mdw570.
- [9] 陆善伟. 行胸腔镜下肺癌根治术的老年非小细胞肺癌患者术后 5 年生存率的影响因素[J]. *当代医药论丛*, 2021, 19(14): 77–78. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2021.14.038.
- [10] 张恒, 刘越. 非小细胞肺癌术后局部淋巴结复发患者 3 年生存率的影响因素[J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(4): 603–604. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2021.04.024.
- [11] HUANG X Y, WU S C, CHEN S B, et al. Prognostic impact of age in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line checkpoint inhibitor immunotherapy and chemotherapy treatment [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111901. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111901.
- [12] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446–454. DOI: 10.1038/nature25183.
- [13] ASAMURA H, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1675–1684. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000678.
- [14] MOK T S, CHENG Y, ZHOU X D, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2244–2250. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.7994.
- [15] HU D H, LI X, LIN C, et al. Deep learning to predict the cell proliferation and prognosis of non-small cell lung cancer based on FDG-PET/CT images [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(19): 3107. DOI: 10.3390/diagnostics13193107.
- [16] PALUMBO B, CAPOZZI R, BIANCONI F, et al. Classification model to estimate MIB-1 (ki 67) proliferation index in NSCLC patients evaluated with ¹⁸F-FDG-PET/CT [J]. *Anti-cancer Res*, 2020, 40(6): 3355–3360. DOI: 10.21873/anticancer.14318.
- [17] 盛佳丽, 张慧慧, 毕小慢, 等. IV 期非小细胞肺癌临床特征与生存预后的相关性分析[J]. *中国热带医学*, 2024, 24(5): 571–578. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2024.05.13.
- [18] BANNA G L, CANTALE O, MUTHURAMALINGAM S, et al. Efficacy outcomes and prognostic factors from real-world patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line chemoimmunotherapy: the spinnaker retrospective study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 108985. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108985.
- [19] BRIANNA, LEE S H. Chemotherapy: how to reduce its adverse effects while maintaining the potency? [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(3): 88. DOI: 10.1007/s12032-023-01954-6.
- [20] MIN H Y, LEE H Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(10): 1670–1694. DOI: 10.1038/s12276-022-00864-3.
- [21] 张君智, 蔡晓平. EGFR 突变晚期非小细胞肺癌患者预后分析及风险预测模型构建[J]. *现代实用医学*, 2023, 35(6): 789–791. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2023.06.026.
- [22] KLEMENT R J, BELDERBOS J, GRILLS I, et al. Prediction of early death in patients with early-stage NSCLC—can we select patients without a potential benefit of SBRT as a curative treatment approach? [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): 1132–1139. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.03.016.
- [23] ZHANG W R, LIN X F, LI X, et al. Survival prediction model for non-small cell lung cancer based on somatic mutations [J]. *J Gene Med*, 2020, 22(9): e3206. DOI: 10.1002/jgm.3206.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 郑克澳, 郝志英, 李方钰, 等. 抗肿瘤药物治疗的晚期非小细胞肺癌患者生存预后分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 738–746. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.13.

Cite this article as: ZHENG Ke'ao, HAO Zhiying, LI Fangyu, et al. Survival prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with anti-tumor drugs[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 738–746. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.13.