

基于辅助化疗前血清白蛋白水平的列线图预测胃癌患者术后复发及远期生存

马 泰¹, 徐 辉^{1,2}, 张 澄^{1,2}, 冯 颖¹, 谢敏敏¹, 杨雅慧¹, 张 毅¹, 孙国平^{1,2}

(1. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022; 2. 安徽省肿瘤防治所/安徽省肿瘤防治办公室, 安徽 合肥 230022)

摘 要: [目的] 对于胃癌根治术后接受辅助化疗的患者, 构建基于化疗开始前血清白蛋白水平的预后预测模型。[方法] 回顾性分析根治术后接受辅助化疗的胃癌患者的临床、病理资料以及生存数据; 依据时间依赖性受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定白蛋白水平的最佳截断值; 采用多因素 Cox 回归分析校正混杂因素, 探讨白蛋白水平对无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)的影响; 绘制预测列线图并进行验证。[结果] 共纳入 121 例患者, 白蛋白对 12 个月 OS 影响的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.69(95%CI: 0.55~0.83), 白蛋白最佳截断值为 37.0 g/L。Cox 回归分析结果提示化疗前血清白蛋白<37.0 g/L、低/差分化肿瘤和存在癌结节是增加患者复发及死亡风险的独立因素。基于 3 个参数构建的列线图预测 DFS 和 OS 的 c-指数分别为 0.671(95%CI: 0.526~0.816)和 0.649(95%CI: 0.553~0.745), 校准曲线基本沿 45°线分布。[结论] 对于接受辅助化疗的胃癌根治术后患者, 基于化疗开始前血清白蛋白水平的列线图可用于预测复发、转移和生存结局。

关键词: 胃癌; 辅助化疗; 白蛋白; 生存预测

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2022)01-0075-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.01.A009

Nomograms Based on Serum Albumin Level Before Adjuvant Chemotherapy Predict Recurrence and Long-term Survival of Gastric Cancer Patients After Gastrectomy

MA Tai¹, XU Hui^{1,2}, ZHANG Cheng^{1,2}, FENG Ying¹, XIE Min-min¹, YANG Ya-hui¹, ZHANG Yi¹, SUN Guo-ping^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Anhui Provincial Cancer Institute/Anhui Provincial Office for Cancer Prevention and Control, Hefei 230022, China)

Abstract: [Purpose] To construct a prognostic predicting model based on serum albumin level before adjuvant chemotherapy in gastric cancer patients after radical resection. [Methods] Clinical, pathological and survival data of patients with gastric cancer, who received gastrectomy followed by adjuvant chemotherapy, were retrospectively reviewed. Receiver operating characteristic(ROC) curve was generated to determine the optimal cut-off value of serum albumin level; multivariate Cox regression was used to explore the correlation of serum albumin level with overall survival (OS) and disease-free survival(DFS); prognostic nomograms were also depicted and validated. [Results] A total of 121 cases were included into analysis, area under curve (AUC) at 12 months was 0.69 (95%CI: 0.55~0.83), the optimal cut-off value of albumin was 37.0 g/L. Results of Cox regression showed that serum albumin <37.0 g/L, low/poor differentiated tumors and presence of tumor node(s) were independent risk factors of recurrence and death. Nomograms based on the three parameters were constructed, the c-index for predicting DFS and OS was 0.671(95%CI: 0.526~0.816) and 0.649(95%CI: 0.553~0.745), respectively; the calibration curve was closed to the 45-degree line. [Conclusion] For gastric patients who received adjuvant chemotherapy after gastrectomy, the constructed nomograms based on serum albumin level before adjuvant chemotherapy may be used for prediction of recurrence and survival of patients.

Key words: gastric cancer; adjuvant chemotherapy; albumin; survival predicting

胃癌是预后相对较差的肿瘤, 目前国内临床上

以局部晚期胃癌多见, 该部分患者即便接受了根治性手术, 远期生存状况仍不尽如人意^[1-3]。对于Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者来说, 根治术后的辅助化疗已经证实可以改善预后, 铂类联合氟尿嘧啶类药物组成的方案

收稿日期: 2021-11-16; 修回日期: 2021-11-30

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(1804b06020351); 安徽医科大学第一附属医院临床研究项目(LCYJ2021YB015)

通信作者: 孙国平, E-mail: sungp@ahmu.edu.cn

是亚洲地区胃癌术后广泛采纳的标准方案^[4-7]。但由于没有可评价近期疗效的指标,目前尚无法在化疗前确定患者是否真正可从辅助化疗中获益,导致部分患者处于“盲打化疗”的状态。

化疗前血清白蛋白水平是评估患者化疗可耐受性的重要和常用指标^[8-9],但对于其在胃癌辅助化疗患者生存预测中的研究不多。本研究拟通过对胃癌术后接受铂类和氟尿嘧啶类方案化疗患者的数据进行回顾性分析,构建基于化疗前血清白蛋白水平的生存预测模型,以定量预测和评估此类患者的远期复发和死亡风险。

1 资料与方法

1.1 患者来源

选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院住院接受辅助化疗的胃癌根治术后患者。纳入标准:(1)病理确诊为胃或胃食管结合部腺癌并接受了根治性胃癌手术;(2)术前未接受新辅助化疗和(或)放疗;(3)有辅助化疗指征(Ⅱ~Ⅲ期)并接受了至少 1 个周期铂类联合氟尿嘧啶(FU)类两药方案化疗,铂类包括顺铂、奥沙利铂或洛铂,氟尿嘧啶类可为 5-FU、卡培他滨或替吉奥。排除标准:(1)手术为非根治性;(2)术前接受了系统性抗肿瘤治疗;(3)术后辅助化疗方案使用的药物非上述药物,或联合了靶向、免疫等药物,或未完成 1 个周期的化疗;(4)临床病理信息或化验检查结果缺失的患者。本研究方案通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会审查(伦理批件号:快-安医一附院伦审-P2021-12-19)。

1.2 资料收集与患者随访

通过检索电子病历系统回顾性收集患者手术信息、术后病理信息以及辅助化疗开始前 2 周内的血生化检测结果。通过电话随访、查阅出院患者随访记录并检索医院信息系统来追踪患者信息。复发、转移定义为任何影像学或病理学的局部复发、远处淋巴结转移、脏器转移或腹腔种植性转移。无病生存期(disease-free survival, DFS)为复发转移时间(或末次随访时间)与手术时间的间隔(月);总生存期(overall survival, OS)定义为任何原因的死亡时间(或末次随访时间)与手术时间的间隔(月)。

1.3 统计学处理

采用 R 4.0.3 软件进行数据处理与分析。所加载的程辑包包括“timeROC”“Hmisc”“rms”“survival”“survminer”等。计数资料的描述采用例数(%),偏态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述。“timeROC”函数绘制白蛋白水平对 OS 影响的时间依赖性受试者工作特征曲线(time-dependent receiver operating characteristic curve, time-dependent ROC), 计算曲线下面积(area under curve, AUC)以及白蛋白水平的最佳截断(cut-off)值。加载“rms”包,采用多因素 Cox 回归分析(逐步向后法)分析影响 OS 和 DFS 的因素,纳入自变量包括年龄组(<65 岁和 ≥65 岁)、性别、原发肿瘤部位、原发肿瘤大小(<4.0 cm、4.0~6.0 cm 和 ≥6.0 cm)、Borrmann 分型、分化程度、肿瘤分期、术中检及淋巴结数目(<15 枚和 ≥15 枚)、脉管癌栓、神经侵犯、癌结节、胃切除范围以及白蛋白水平。进入和剔除模型的标准分别为 $P < 0.05$ 和 $P > 0.10$ 。用“nomogram”函数分别绘制预测 DFS 和 OS 的列线图(nomogram),并通过“validate”和“calibrate”函数进行重抽样(bootstrap)验证,计算 Harrell 一致性指数(Harrell's concordance index, c-指数)并绘制校准曲线图来反映模型的区分度和校准度。

2 结果

2.1 患者基本特征

研究共纳入 121 例患者,其中男性 83 例(68.6%),女性 38 例(31.4%);中位年龄 61(53~69)岁;辅助化疗前中位白蛋白水平为 38.7(36.3~41.9) g/L。截至末次随访时间 2020 年 12 月 10 日,共 99 例患者出现死亡结局,20 例仍存活,2 例失访,58 例患者出现疾病复发或转移。中位 OS 为 26.2 个月(95%CI:21.0~31.3 个月),中位 DFS 为 16.0 个月(95%CI:12.2~19.8 个月)(Table 1)。

2.2 化疗开始前白蛋白水平的最佳截断值

从辅助化疗前白蛋白水平对 OS 影响的 ROC 曲线可以看出,12 个月时 AUC 为 0.69(95%CI:0.55~0.83),24 个月时 AUC 为 0.60(95%CI:0.50~0.71),白蛋白水平最佳截断值为 37.0 g/L(Figure 1)。

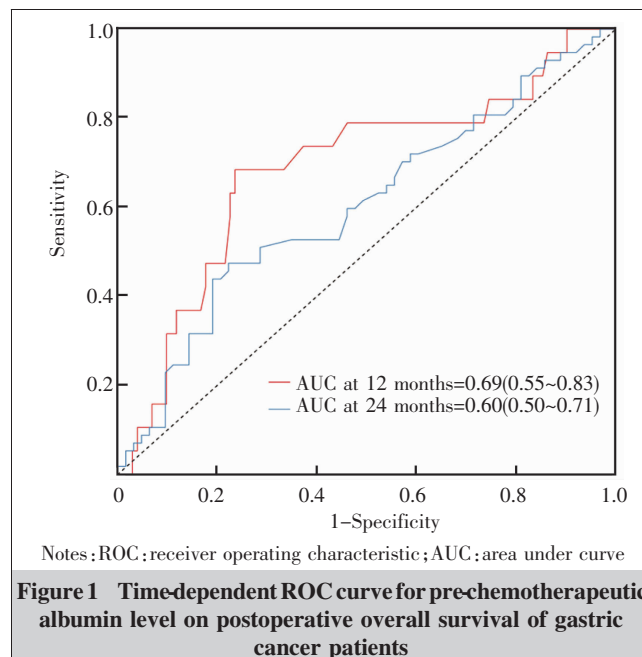
2.3 多因素 Cox 回归分析

将白蛋白水平按照“<37.0 g/L”和“≥37.0 g/L”

Table 1 Characteristics of gastric cancer patients(n=121)

Clinicalpathological characteristic	N(%)
Age (years old)	
<65	75(62.0)
≥65	46(38.0)
Gender	
Male	83(68.6)
Female	38(31.4)
Tumor location	
Cardia	55(45.5)
Non-cardia	66(54.5)
Maximum diameter of primary tumor(cm)	
<4.0	44(36.4)
4.0~6.0	43(35.5)
≥6.0	34(28.1)
Borrmann subtype	
I	5(4.1)
II	22(18.2)
III	85(70.2)
IV	9(7.4)
Grade	
G ₁₋₂	25(20.7)
G ₃₋₄	96(79.3)
Stage(AJCC seventh edition)	
II	37(30.6)
III	84(69.4)
Examined lymph nodes	
<15	30(24.8)
≥15	91(75.2)
Vascular invasion	
Negative	87(71.9)
Positive	34(28.1)
Perineural invasion	
Negative	88(72.7)
Positive	33(27.3)
Tumor nodes	
Negative	107(88.4)
Positive	14(11.6)
Scope of gastrectomy	
Total gastrectomy	83(68.6)
Partial gastrectomy	38(31.4)
Albumin level(g/L)	
<37.0	37(30.6)
≥37.0	84(69.4)

分为两组,和其他辅助化疗前的临床病理参数一起纳入多因素 Cox 回归模型,分析其对 DFS 和 OS 的影响。经过逐步向后的方法计算,最终的回归模型中均纳入了分化程度、癌结节以及白蛋白水平 3 个变量。相比低白蛋白水平(<37.0 g/L)的患者来



说,高白蛋白水平(≥37.0 g/L)的患者死亡风险和复发风险均显著降低(DFS:HR=0.41,95%CI:0.23~0.73, $P=0.002$;OS:HR=0.57,95%CI:0.38~0.88, $P=0.010$);低分化程度以及伴有癌结节亦是复发和死亡的危险因素,尽管分化程度对 DFS 影响的 HR 值仅为 1.79(95%CI:0.88~3.63)(Table 2)。

2.4 列线图及验证

根据上述 3 个危险因素对结局变量的贡献大小,绘制了预测复发及死亡风险的列线图。对于某一个体患者而言,依据肿瘤分化程度、术中发现的癌结节情况以及辅助化疗前白蛋白水平进行相应的赋分,再依据得到的总分在列线图中可以查到相应的 6、12 和 18 个月的复发风险概率以及 12、24 和 36 个月的死亡风险概率(Figure 2~3)。

对得到的列线图预测模型进行重抽样验证,其预测 DFS 和 OS 的 c-指数分别为 0.671 (95%CI:0.526~0.816)和 0.649(95%CI:0.553~0.745)。根据模型预测的复发(或死亡)概率与实际的复发(或死亡)概率差异以校准曲线表示,从图中可以看出校准曲线基本沿 45°线分布,提示预测的结局与实际结局之间能够较好的吻合,但由于样本量的限制,部分预测点的可信区间相对较宽(Figure 4)。

3 讨论

D2 根治手术序贯辅助化疗是目前临床上 II~III

Table 2 Multivariate Cox regression analysis for DFS and OS in gastric cancer patients after gastrectomy (stepwise backward methods)

Variable	DFS				OS			
	β	Wald	HR(95%CI)	P	β	Wald	HR(95%CI)	P
Grade(G_{3-4} vs G_{1-2})	0.58	2.61	1.79(0.88~3.63)	0.106	0.54	4.42	1.72(1.04~2.85)	0.035
Tumor nodes(positive vs negative)	1.21	10.23	3.34(1.60~7.01)	0.001	1.38	20.35	3.97(2.18~7.23)	<0.001
Albumin level(g/L)(≥ 37.0 vs <37.0)	-0.89	9.26	0.41(0.23~0.73)	0.002	-0.56	6.67	0.57(0.38~0.88)	0.010

Notes: DFS: diseases-free survival; OS: overall survival; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

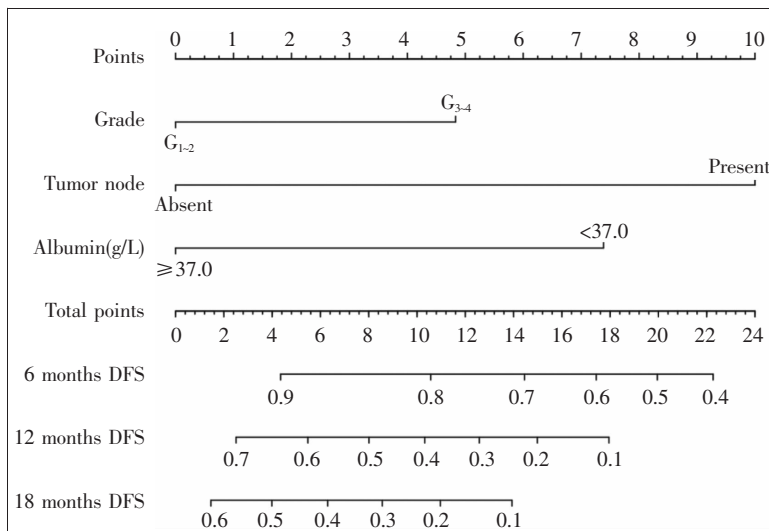


Figure 2 Nomogram for predicting disease-free survival (DFS) of gastric cancer patients after gastrectomy

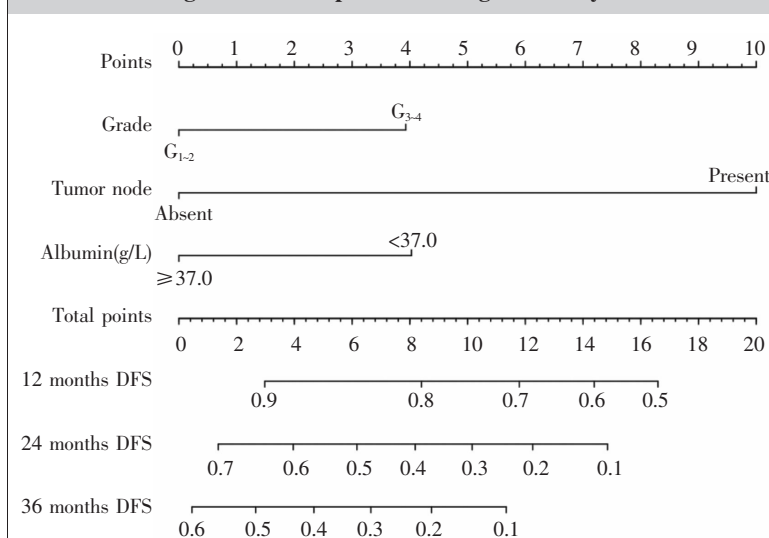


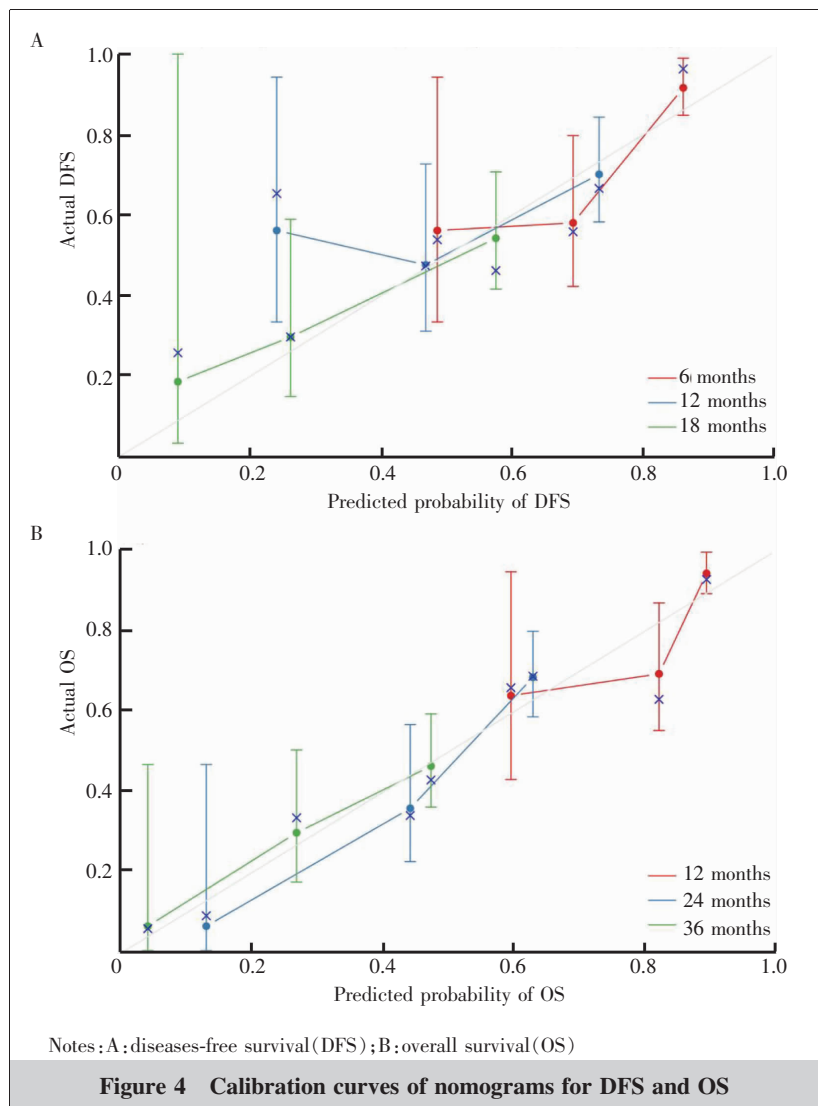
Figure 3 Nomogram for predicting overall survival (OS) of gastric cancer patients after gastrectomy

期胃癌的标准治疗模式^[10]。但在行辅助化疗前,尚不能判定患者是否可能从治疗中获益以及获益的多少。本研究对临床数据进行回顾性分析,发现化疗开始前血清白蛋白水平是影响患者预后的重要因素,并基于该指标及其他常见病理参数对接受铂类

联合氟尿嘧啶类方案辅助化疗患者远期的复发风险以及死亡风险进行了预测,研究结果具有一定的临床应用价值。

血清白蛋白水平是反映人体营养状况的重要指标。对于消化道肿瘤患者来说,白蛋白水平、营养状况与机体的炎症和免疫反应,以及肿瘤的预后、转归都有着密切的关系^[11-12]。除此之外,白蛋白水平还影响着药物在体内的代谢。大部分化疗药物,进入体内以后与白蛋白结合,直接影响了游离药物浓度,一定程度上决定了药物不良反应的发生情况。因此白蛋白水平往往是肿瘤患者选择化疗还是最佳支持治疗的重要临床参考指标^[13]。研究发现,包含有术前白蛋白水平的各种参数,如预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)^[14-15]、术前 C 反应蛋白/白蛋白比值^[16]、系统预后评分(systemic prognostic score, SPS)^[17]等是影响胃癌术后患者复发及远期生存的独立危险因素,从另一个角度证实了白蛋白水平与预后的关系,但这些研究未能分析患者术后并发症对预后的影响。实际上,胃癌患者术后由于消化道解剖结构的变化及各种并发症的出现势必会影响胃肠道的吸收及患者营养状态,这些都将对患者的远期生存产生影响^[18-19],而术前白蛋白水平并不能反映这些潜在因素。本研究采用术后化疗前的白蛋白水平,从某种程度上反映了术后并发症等各种因素对机体营养状况的综合影响。

本研究亦存在一定的局限性:第一,研究采用的是回顾性数据,缺乏对入组患者的统一评估,无法完全准确追溯患者辅助化疗前的一些对生存结局可能有影响的参数,如体力状况评分等,导致预测能力不是很高。第二,研究为单中心样本,仅采取重抽样的



方法进行了内部验证，缺乏其他中心外部验证的数据。第三，用于模型构建的样本量总体上偏少，因此验证结果的离散程度偏大，影响模型的实际应用。未来，我们需要在此基础上收集前瞻性、多中心、大样本数据进行模型的验证和优化。

参考文献：

[1] Wang P, Sun Z, Wang W, et al. Conditional survival of patients with gastric cancer who undergo curative resection: a multi-institutional analysis in China [J]. *Cancer*, 2018, 124(5): 916–924.

[2] Li P, Huang CM, Zheng CH, et al. Comparison of gastric cancer survival after R0 resection in the US and China [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(6): 975–982.

[3] 梁文全, 郝洪庆, 乔岫, 等. 基于单中心万例胃癌专病数

据库的胃癌外科临床病理信息分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(11): 1051–1058.

Liang WQ, Chi HQ, Qiao S, et al. Analysis of clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients undergoing gastrectomy based on a single-center gastric cancer database with above 10 000 cases [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2020, 23(11): 1051–1058.

[4] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1389–1396.

[5] Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 368–374.

[6] Nakamura Y, Yamanaka T, Chin K, et al. Survival outcomes of two phase 2 studies of adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin or capecitabine plus oxaliplatin for patients with gastric cancer after D2 gastrectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(2): 465–472.

[7] Namikawa T, Maeda H, Kitagawa H, et al. Treatment using oxaliplatin and S-1 adjuvant chemotherapy for pathological stage III gastric cancer: a multicenter phase II study (TOSA trial) protocol [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 186.

[8] Miwa T, Kanda M, Tanaka C, et al. Albumin-bilirubin score predicts tolerability to adjuvant S-1 monotherapy after curative gastrectomy [J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(2): 183–192.

[9] Seo SH, Kim SE, Kang YK, et al. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 900.

[10] Kim IH. Current status of adjuvant chemotherapy for gastric cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(9): 679–685.

[11] Chen R, Yin W, Gao H, et al. The effects of early enteral

- nutrition on the nutritional statuses, gastrointestinal functions, and inflammatory responses of gastrointestinal tumor patients [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):6260–6269.
- [12] Ding H, Xu J, You J, et al. Effects of enteral nutrition support combined with enhanced recovery after surgery on the nutritional status, immune function, and prognosis of patients with esophageal cancer after Ivor-Lewis operation [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(12):7337–7345.
- [13] Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, et al. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):797.
- [14] Sasahara M, Kanda M, Ito S, et al. The preoperative prognostic nutritional index predicts short-term and long-term outcomes of patients with stage II/III gastric cancer: analysis of a multi-institution dataset [J]. *Dig Surg*, 2020, 37(2):135–144.
- [15] Park SH, Lee S, Song JH, et al. Prognostic significance of body mass index and prognostic nutritional index in stage II/III gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(4 Pt A):620–625.
- [16] Xu BB, Lu J, Zheng ZF, et al. The predictive value of the preoperative C-reactive protein-albumin ratio for early recurrence and chemotherapy benefit in patients with gastric cancer after radical gastrectomy: using randomized phase III trial data [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5):1016–1028.
- [17] Liu X, Wu Z, Lin E, et al. Systemic prognostic score and nomogram based on inflammatory, nutritional and tumor markers predict cancer-specific survival in stage II – III gastric cancer patients with adjuvant chemotherapy [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(4):1853–1860.
- [18] Guner A, Cho M, Kim YM, et al. Prognostic value of post-operative neutrophil and albumin: reassessment one month after gastric cancer surgery [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:633924.
- [19] 程向东, 张延强, 黄灵. 胃癌外科治疗的热点问题与展望 [J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(2):81–86.
- Cheng XD, Zhang YQ, Huang L. Hot issues and prospects of surgical treatment of gastric cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2021, 27(2):81–86.

《中国肿瘤》入选《高质量科技期刊分级目录》

2019年7月,中国科协、中宣部、教育部、科技部联合印发《关于深化改革 培育世界一流科技期刊的意见》,明确提出要遴选发布高质量科技期刊分级目录,形成全面客观反映期刊水平的评价标准。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,形成了本领域科技期刊分级目录的初步成果。

遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,中华医学会通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,于2019年9月公布了第一批我国高质量科技期刊分级目录(临床医学领域科技期刊分级目录涵盖心血管病学、内分泌病学、儿科学、医学影像学四个方向);第二批9个学科(耳鼻咽喉科学、眼科学、呼吸病学、消化病学、神经病学、妇产科学、肿瘤学、烧伤外科学、整形外科学)的分级目录遴选工作业已完成。《中国肿瘤》入选临床医学领域高质量科技期刊分级目录(547种)。