

· 论著 ·

西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者预后列线图预测模型研究

钟丽萍¹ 李丹¹ 朱丽珍¹ 房雪峰¹ 肖乾² 丁克峰² 袁瑛¹¹浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科, 杭州 310000; ²浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科, 杭州 310000

通信作者: 袁瑛, Email: yuanying1999@zju.edu.cn



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 建立西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌(mCRC)患者的预后列线图预测模型并进行验证。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。患者入选标准:病理证实为结直肠腺癌,通过CT或MRI检查证实存在转移灶,且有至少一处可测量评价的靶病灶的病例;预计生存期 ≥ 3 个月;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~2分;签署知情同意书;KRAS和NRAS基因检测均为野生型,均接受至少2个周期的西妥昔单抗联合化疗,且该治疗方案作为一线方案。排除标准:临床病理学及随访资料不完整者,合并心、脑、肺、肾等重要器官严重疾病或合并其他晚期恶性肿瘤者以及未签署知情同意者。根据以上标准,回顾性收集2010年1月至2017年1月期间,浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科收治的接受西妥昔单抗一线治疗的95例mCRC患者的临床及病理学资料。应用Cox回归模型对可能影响无复发生存率(PFS)的临床病理学因素进行单因素及多因素分析,确定独立预后因素;应用R软件建立列线图预测模型,绘制校准曲线并与实际观察情况比较。用Bootstrap法进行内部验证,计算一致性指数(C-index)评估模型准确性。**结果** 全组中位随访16.5(2~43)个月,中位PFS为8.5个月,6个月、12个月及18个月PFS分别为73.7%、35.8%和17.9%。ECOG评分1~2分(HR=5.733, 95% CI: 2.408~13.649, $P<0.001$)、肿瘤原发部位为回盲部(HR=5.880, 95% CI: 1.645~21.023, $P=0.006$)、Ki-67指数 $\geq 45\%$ (HR=3.574, 95% CI: 1.403~9.108, $P=0.008$)、基线D-二聚体水平 ≥ 345 mg/L(HR=2.536, 95% CI: 1.531~7.396, $P=0.012$)以及中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR) ≥ 2.8 (HR=5.573, 95% CI: 2.107~14.740, $P=0.001$)是影响本组mCRC患者PFS的独立危险因素,联合治疗方案为FOLFOX(HR=0.465, 95% CI: 0.265~0.817, $P=0.008$)是影响本组mCRC患者PFS的独立保护性因素(均 $P<0.05$)。将以上影响本组mCRC患者PFS的独立因素,构建列线图预测模型。使用bootstrap方法执行内部验证,本研究列线图预测模型的一致性指数(C-index)为0.67(95% CI: 0.64~0.71)。校正曲线表明预测的6个月、12个月及18个月PFS率与实际观察情况符合。**结论** 将ECOG评分、肿瘤原发部位、Ki-67指数、基线D-二聚体水平、基线NLR以及化疗方案构建的列线图模型,可较准确个体化地预测西妥昔单抗治疗mCRC患者的预后,可以辅助临床医生进行治疗决策。

【关键词】 结直肠癌, 转移性; 西妥昔单抗; 预后; 列线图预测模型**基金项目:**国家重点研发计划(2017YFC0908200);国家自然科学基金(81872481);浙江省重点研发计划(2017C03017)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20190621-00250

A prognostic nomogram for metastasized colorectal cancer patients treated with cetuximab

Zhong Liping¹, Li Dan¹, Zhu Lizhen¹, Fang Xuefeng¹, Xiao Qian², Ding Kefeng², Yuan Ying¹¹Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; ²Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310000, China

Corresponding author: Yuan Ying, Email: yuanying1999@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To identify the prognostic factors in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with cetuximab and establish a prognostic nomogram and validate its accuracy. **Methods** A retrospective case-control study was conducted. Patients were selected as following criteria: patients with metastatic colorectal cancer(mCRC), which primary site confirmed by pathology and metastatic lesions

confirmed by CT or MRI with at least one measurable and evaluable target lesion; patients' expected survival longer than 3 months; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score between 0 to 2; patients have signed informed consent; both KRAS and NRAS genes were wild-type; and at least 2 cycles of cetuximab combined with chemotherapy as the first-line regimen. Patients who met the following criteria were excluded: patients with incomplete clinicopathological and follow-up data; patients with severe diseases of vital organs such as heart, brain, lung, kidney, or other advanced malignant tumors; patients without informed consent. According to the above criteria, clinicopathological data of 95 patients with mCRC admitted in the Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine for first-line treatment with cetuximab from January 2010 to January 2017 were analyzed retrospectively. The Cox proportional hazards model was used to analyze the clinicopathological factors to determine the independent prognostic factors for progression-free survival (PFS). The R software was adopted to establish a prognostic nomogram model. Then, the nomograms of 6-month, 12-month and 18-month progression-free survivals (PFS) were drawn, and compared with the reality. The internal validation and accuracy of the nomogram were determined by the Bootstrap method and also the calculated concordance index (C-index). **Results** The median follow-up time was 16.5 (2-43) months and the median PFS was 8.5 months. PFS at 6-, 12- and 18-month was 73.7%, 35.8%, and 17.9%, respectively. ECOG score of 1-2 (HR=5.733, 95% CI: 2.408-13.649, $P<0.001$), primary tumor was located in the ileocecal region (HR=5.880, 95% CI: 1.645-21.023, $P=0.006$), Ki-67 index $\geq 45\%$ (HR=3.574, 95% CI: 1.403-9.108, $P=0.008$), baseline D-dimer level ≥ 345 mg/L (HR=2.536, 95% CI: 1.531-7.396, $P=0.012$), NLR ≥ 2.8 (HR=5.573, 95% CI: 2.107-14.740, $P=0.001$) and the combined treatment for FOLFOX (HR=0.465, 95% CI: 0.265-0.817, $P=0.008$) were independent risk factors for PFS of mCRC patients (all $P<0.05$). These independent risk factors were taken into account to construct a nomogram prediction model. The bootstrap method was used to perform internal validation, and the C-index of the nomogram prediction model in this study was 0.67 (95% CI: 0.64-0.71). The 6-, 12- and 18-month PFS predicted by the nomogram were consistent with the actual values. **Conclusion** The nomogram model constructed by ECOG score, primary tumor site, Ki-67 index, baseline D-dimer level, baseline NLR and chemotherapy regimen may predict the prognosis of mCRC patients treated with cetuximab more accurately and individually, which can assist clinicians in making treatment decisions.

【Key words】 Colorectal neoplasms, metastatic; Cetuximab; Prognosis; Nomogram

Fund program: National Key Research and Development Program of China(2017YFC0908200); National Science Foundation of China(81872481); National Key Research and Development Program of Zhejiang Province, China(2017C03017)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20190621-00250

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,约占全球恶性肿瘤发病率的 10%^[1]。我国的流行病学调查显示,结直肠癌的发病率及死亡率分别占据恶性肿瘤的第 3 位和第 5 位^[2]。随着靶向药物的引入及诊疗技术的发展,近年来我国的结直肠癌总体 5 年生存率也有了很大提高,从之前的 47.2% 提高到目前的 57% 左右^[3-4]。

西妥昔单抗是一种人/鼠嵌合型 IgG 单克隆抗体,它特异性作用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),从而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和血管生成以调控肿瘤进展^[5]。FIRE-3

临床试验证实,在一线化疗中加入西妥昔单抗,可使 RAS 野生型转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的总体生存期(overall survival, OS)达到 33 个月^[6]。尽管西妥昔单抗的引入使 mCRC 的治疗有了很大的进步,但是标准化疗联合西妥昔单抗的有效率仍徘徊在 60% 左右,也不能使所有 RAS 野生型患者均能获益,这提示存在其他的抗 EGFR 疗效预测因素^[7]。CALGB 80405 研究证实了肿瘤位置是西妥昔单抗治疗的疗效预测因素^[8]。OPUS 研究表明,在西妥昔单抗联合化疗治疗 RAS 野生型的 mCRC 患者中,早期肿瘤退缩(early

tumor shrinkage, ETS)与PFS和OS有关^[9]。但这种差异的生物学基础仍不清楚,且未被用于临床实践。因此,寻找改善治疗的新的预测预后标志物或模型,将有助于更好地选择那些可能从西妥昔单抗治疗中获益的患者,并在提高成本效益的同时延长生存时间。

列线图模型是一个可靠的统计预测模型,它创建了一个简单直观的图表,准确地明确了临床事件的风险^[10]。本研究通过回顾性分析95例西妥昔单抗联合化疗治疗RAS野生型mCRC患者的临床病理资料,探讨其与PFS的相关性,确定疗效影响因素,并建立列线图预后预测模型,为临床实践提供参考。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性病例对照研究方法。入选标准:(1)病理证实为结直肠腺癌,通过CT或MRI检查证实存在转移灶,且有至少一处可测量评价的靶病灶的病例;(2)预计生存期 ≥ 3 个月;(3)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分;(4)签署知情同意书;(5)KRAS和NRAS基因检测均为野生型,均接受至少2个周期的西妥昔单抗联合化疗,且该治疗方案作为一线方案。排除标准:(1)临床病理学及随访资料不完整;(2)合并心、脑、肺、肾等重要器官严重疾病;(3)同时合并其他晚期恶性肿瘤。

根据以上标准,回顾性收集2010年1月至2017年1月期间,浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科收治的接受西妥昔单抗一线治疗的95例mCRC患者的临床资料。其中男性65例(68.4%),女性30例(31.6%),年龄(52.8 ± 32.6)岁。

二、资料收集

收集资料包括:性别、使用西妥昔单抗治疗前年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、体质指数(body mass index, BMI)、是否有过肠梗阻、D-二聚体水平、糖类抗原(CA)199水平、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平、中性粒细胞淋巴细胞比值(ratio of neutrophil to lymphocyte, NLR)、肿瘤原发部位、初诊肿瘤TNM分期、病理类型、Ki-67指数、肿瘤原发灶或转移灶是否切除、治疗目标(转化/姑息)、联合化疗方案等。

三、化疗方案

西妥昔单抗(爱必妥,默克雪兰诺有限公司产品)500 mg/m²,注射超过2 h,每2周重复一次。治疗前预防性抗过敏处理。联合化疗方案主要包括:(1)mFOLFOX6方案:奥沙利铂85 mg/m²静脉输注2~6 h,第1天;亚叶酸钙400 mg/m²静脉输注2 h,第1天;氟尿嘧啶400 mg/m²静脉推注,第1天,然后总量2 400 mg/m²,化疗泵输注46~48 h;每2周重复。(2)FOLFIRI方案:伊立替康180 mg/m²静脉输注>30~90 min,第1天;亚叶酸钙400 mg/m²静脉输注2 h,第1天;氟尿嘧啶400 mg/m²静脉推注,第1天,然后总量2 400 mg/m²,化疗泵输注46~48 h;每2周重复。(3)单药化疗:卡培他滨:每次1 000 mg/m²,口服,每天2次,第1~14天;每3周重复。或者雷替曲塞:2 mg/m²,静脉输注,给药时间15 min;每2周重复。

四、疗效及生存评估

患者接受西妥昔单抗联合化疗后6~8周后评估疗效。近期疗效评价按RECIST1.1版标准^[11]分为:完全缓解(complete regression, CR)、部分缓解(partial regression, PR)、病情稳定(stable disease, SD)、病情进展(progressive disease, PD)。以CR+PR患者占全组患者的百分比计算客观缓解率(objective response rate, ORR),以CR+PR+SD患者占全组患者的百分比计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。无进展生存期(progression-free survival, PFS)是从患者最初接受西妥昔单抗到观察到影像学证据进展的时间。死亡但没有进展的患者不接受PFS评估。

五、随访方式

通过门诊、电话进行随访,以患者进展为终点,随访截止日期为2018年5月。

六、统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,确定年龄、体质指数、Ki-67、D-二聚体、CEA、CA199、NLR与PFS的相关性,并将约登指数=敏感度+特异度-1最大值时所对应的数值作为截断值。单因素及多因素生存分析采用Cox风险回归模型。将单因素分析中 $P < 0.20$ 的因素纳入到Cox多因素回归模型中分析预后影响因素。基于Cox分析所得的独立影响因素绘制列线图预测模型,预测PFS的个体结果。采用Bootstrap进行内部验证,重复抽样50次,绘制列线图预测校准曲线并与实际观

察的 6、12 及 18 个月 PFS 进行比较,对校准进行评估。并计算出一致性指数(C-index)用来评估模型准确性(指数范围 0.5~1,越接近 1 说明模型预测结果与实际一致性越好)。使用 R 软件(版本 3.1.1)以及 survival 和 rms 软件包进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、经西妥昔单抗治疗 mCRC 患者疗效评估及预后情况

疗效评估显示,CR 者 4 例,PR 者 54 例,SD 者 23 例,PD 者 14 例。ORR 为 61.1%(58/95),DCR 为 85.3%(81/95)。全组中位随访 16.5(2~43)个月。中位 PFS 为 8.5 个月,见图 1。6、12 及 18 个月 PFS 分别为 73.7%、35.8% 和 17.9%。

二、西妥昔单抗治疗 mCRC 患者的预后影响因素
经 ROC 曲线,确定年龄的截断值为 67 岁,体质指数的截断值为 18.5 kg/m^2 ,Ki-67 为 45%,D-二聚体为 345 mg/L ,CEA 为 $130 \text{ } \mu\text{g/L}$,CA199 为 270 kU/L ,NLR 为 2.8。

经过单因素 Cox 回归分析,与本组 mCRC 患者 PFS 相关的因素($P < 0.20$)为年龄、ECOG 评分、治疗前是否有过肠梗阻、肿瘤原发部位、初诊 TNM 分期、病理类型、Ki-67 指数、治疗前(基线)D-二聚体水平、CA199 水平、NLR、西妥昔单抗治疗目标、西妥昔

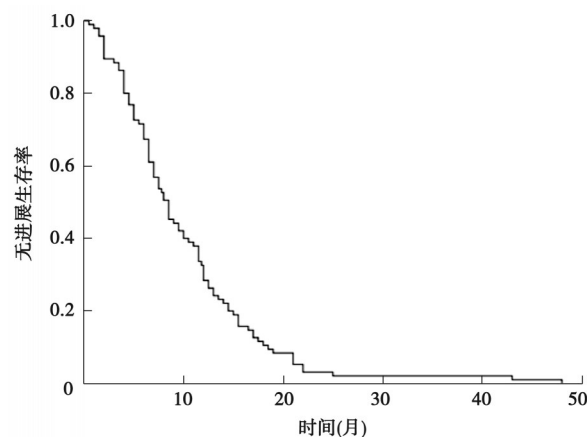


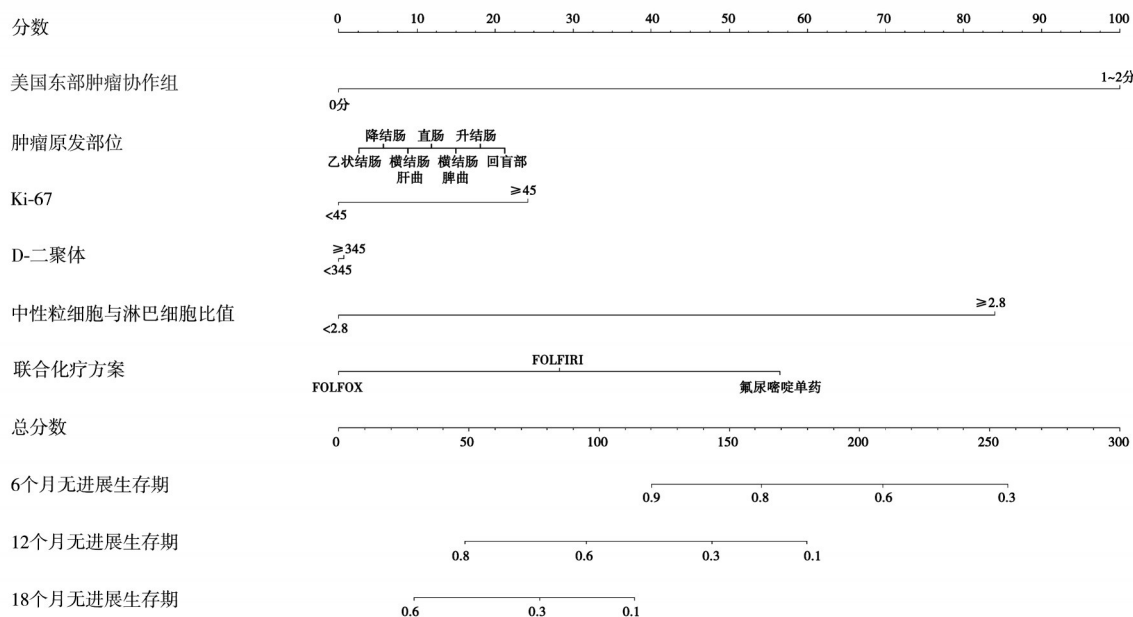
图1 西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者的无进展生存曲线

单抗联合化疗方案。见表 1。

将以上因素纳入到多因素 Cox 回归分析中,结果显示,ECOG 评分 1~2 分、肿瘤原发部位为回盲部、Ki-67 指数 $\geq 45\%$ 、基线 D-二聚体水平 $\geq 345 \text{ mg/L}$ 以及 $\text{NLR} \geq 2.8$ 是影响本组 mCRC 患者 PFS 的独立危险因素,而联合治疗方案为 FOLFOX 是影响本组 mCRC 患者 PFS 的独立保护性因素(均 $P < 0.05$)。见表 1。

三、列线图预测模型的建立

运用 R 软件,将以上 Cox 回归模型多因素分析确定的差异具有统计学意义的因素,构建列线图预测模型,预测西妥昔单抗治疗 mCRC 患者的 PFS。



注:FOLFIRI 方案为伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶;FOLFOX 方案为奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶

图2 西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者预后列线图预测模型

表 1 影响西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌患者无进展生存期的单因素和多因素 Cox 分析

临床病理特征	例(%)	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别					
男	65(68.4)	1			
女	30(31.6)	0.913(0.590~1.141)	0.683	—	—
年龄(岁)					
<67	74(77.9)	1		1	
≥67	21(22.1)	0.483(0.287~0.812)	0.006	0.854(0.363~2.014)	0.719
美国东部肿瘤协作组(分)					
0	35(36.8)	1		1	
1~2	60(61.2)	5.230(3.140~8.710)	<0.001	5.733(2.408~13.649)	<0.001
体质指数(kg/m ²)					
<18.5	9(9.5)	1			
≥18.5	86(90.5)	0.678(0.311~1.477)	0.325	—	—
肠梗阻史					
否	61(64.2)	1		1	
是	34(35.8)	3.136(2.014~4.884)	<0.001	1.235(0.416~3.668)	0.704
肿瘤原发部位					
直肠	38(40.0)	1		1	
乙状结肠	24(25.3)	0.670(0.403~1.113)	0.122	0.303(0.036~2.530)	0.270
降结肠	5(5.3)	0.521(0.203~1.336)	0.175	0.406(0.123~1.338)	0.139
横结肠脾曲	3(3.1)	1.167(0.159~8.562)	0.880	1.509(0.803~2.837)	0.211
横结肠肝曲	14(14.7)	0.638(0.334~1.220)	0.174	0.502(0.052~4.986)	0.244
升结肠	5(5.3)	1.458(0.514~4.130)	0.168	3.354(0.985~11.424)	0.053
回盲部	6(6.3)	3.558(1.382~9.160)	0.009	5.880(1.645~21.023)	0.006
初诊临床 TNM 分期					
Ⅱ~Ⅲ	26(27.4)	1		1	
Ⅳ	69(72.6)	1.724(1.087~2.734)	0.021	1.132(0.544~2.354)	0.740
肿瘤原发性或转移灶切除					
否	23(24.2)	1			
是	72(75.8)	0.886(0.535~1.402)	0.558	—	—
病理类型					
普通腺癌	74(77.9)	1		1	
黏液腺癌、印戒细胞癌	21(22.1)	2.920(1.662~5.130)	<0.001	1.541(0.499~4.755)	0.452
Ki-67 指数(%)					
<45	31(32.6)	1		1	
≥45	64(67.4)	3.037(1.653~5.578)	<0.001	3.574(1.403~9.108)	0.008
D-二聚体(mg/L)					
<345	62(65.3)	1		1	
≥345	33(34.7)	1.358(0.818~2.254)	0.191	2.536(1.531~7.396)	0.012
癌胚抗原水平(μg/L)					
<130	52(54.7)	1			
≥130	43(45.3)	1.020(0.605~1.719)	0.940	—	—
糖类抗原 199(kU/L)					
<270	65(68.4)	1		1	
≥270	30(31.6)	1.910(1.205~3.025)	0.006	2.016(0.867~4.688)	0.103
中性粒细胞淋巴细胞比值					
<2.8	59(62.1)	1		1	
≥2.8	36(37.9)	3.081(1.952~4.863)	<0.001	5.573(2.107~14.740)	0.001
治疗目标					
转化	21(22.1)	1		1	
姑息	74(77.9)	1.988(1.206~3.278)	0.007	2.553(0.919~7.087)	0.072
联合化疗方案					
FOLFIRI ^a	53(55.8)	1		1	
FOLFOX ^b	40(42.1)	0.561(0.378~0.832)	0.004	0.465(0.265~0.817)	0.008
氟尿嘧啶类单药	2(2.1)	7.933(1.012~62.209)	0.074	4.384(0.454~42.341)	0.202

注:^aFOLFIRI 方案为伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶;^bFOLFOX 方案为奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶;“—”表示无数据

每个因素对应至上方标尺,即可得到该因素的得分;通过对各项因素得分的相加,可计算出总分,根据此分数可以计算出对应的6、12及18个月的无进展生存率,得分越高,预后越差。见图2。

四、列线图预测模型的验证

使用bootstrap方法执行内部验证,本研究列线图预测模型的一致性指数(C-index)为0.67(95% CI: 0.64~0.71);见图3。标定图显示通过此列线图模型所得预测与实际观察的6个月、12个月及18个月PFS符合;见图4。

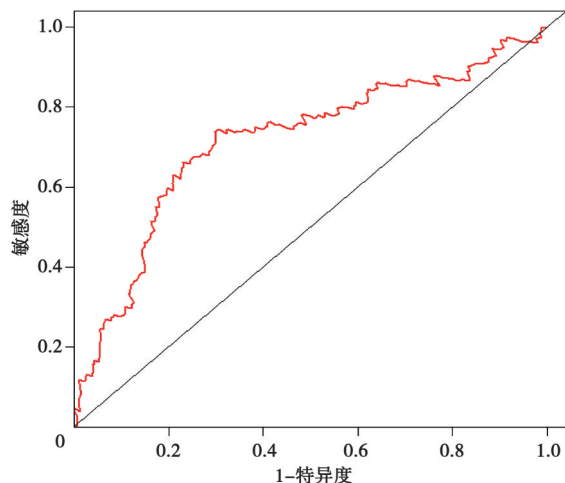


图3 列线图预测模型的评价

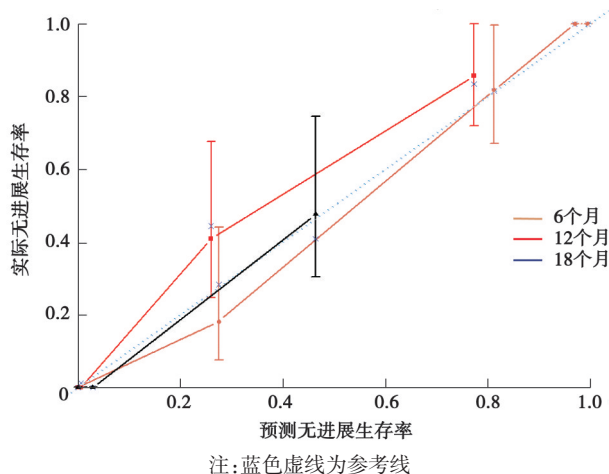


图4 列线图预测模型无进展生存率的校正图

讨论

列线图预测模型作为一种统计工具,可以通过简单的图形表示提供最精确的预测,其被证实具有与美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM分期系统相似的预测预后能力,从而成为一种替代甚至是新的标准^[12-13]。Xiong

等^[14]将基因组学和临床病理特征相结合,建立列线图模型来预测结直肠癌的预后。然而,到目前为止还没有一种靶向治疗mCRC患者的列线图模型,因此我们尝试建立一种关于西妥昔单抗治疗mCRC患者的列线图模型来预测患者PFS,从而以识别最有可能从化疗中添加西妥昔单抗获益的人群,同时将不必要的毒性和医疗成本降至最低。

本研究结合西妥昔单抗治疗mCRC患者的临床病理学资料,通过单因素和多因素回归分析,确定了6项独立预后影响因素来预测经西妥昔单抗一线治疗的mCRC患者PFS的列线图预后模型,是国内首次将列线图模型用于此类患者预后的预测。

本研究结果提示,基线血浆D-二聚体水平和Ki-67指数为西妥昔单抗治疗mCRC患者PFS的独立影响因素。D-二聚体是高凝性的典型标志,也是临床评价高凝状态的常用方法^[15]。近年来越来越多的研究表明,恶性肿瘤患者均有不同程度的血浆D-二聚体水平的升高,其水平与恶性肿瘤的分期、转移、临床进展和预后密切相关^[16-17]。Zhu等^[18]的研究表明,在使用贝伐珠单抗治疗的mCRC患者中,基线血浆D-二聚体 $\geq 1.9 \mu\text{g/ml}$ 与短PFS密切相关(HR: 2.14, 95% CI: 1.04~4.40)。本研究结果提示,D-二聚体 $\geq 345 \text{ mg/L}$ 是西妥昔单抗治疗mCRC患者预后不良的因素(HR=2.536, 95% CI: 1.531~7.396, $P=0.012$)。同样有研究表明,Ki-67指数在多种恶性肿瘤中具有预测作用,包括乳腺癌、胃肠道间质肿瘤和胃肠道神经内分泌肿瘤^[19-20]。但目前关于Ki-67指数对于结直肠癌预后价值的研究较少。有研究提示,Ⅱ期和Ⅲ期结直肠癌中Ki-67指数与患者5年无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)呈负相关^[21]。本研究结果显示,Ki-67指数 $\geq 45\%$ (HR=3.574, 95% CI: 1.403~9.108, $P=0.008$)是PFS的不良影响因素。

NLR作为一种炎症反应评价指标,体现在中性粒细胞和淋巴细胞两个因素,而高水平的NLR反映了全身性炎症的增强,肿瘤特异性免疫的降低,被认为与包括结直肠癌在内的各种恶性肿瘤的不良预后相关^[22-24]。2017年,Yang等^[25]的一项回顾性研究调查了接受西妥昔单抗一线治疗的患者中NLR的作用,结果显示,高NLR是PFS和OS缩短的独立预测因子。同年,Wood等^[26]的研究证明,在治疗中加入西妥昔单抗对高NLR组并没有益处。与上述结果相似的是,Jiang等^[27]的关于一项治疗前炎症生物标志物预测接受西妥昔单抗联合化疗mCRC患

者的早期治疗反应和生存率的研究,结果显示,低 NLR 患者比高 NLR 患者具有更好的 PFS(13.2 个月比 7.9 个月, $HR=0.665$, $P=0.031$)和 OS(28.3 个月比 18.3 个月, $HR=0.480$, $P=0.008$)。在该研究中, NLR 的截断值是 2.34, 与本研究类似(NLR 截断值 2.8), 且本研究亦提示, 高 NLR 组西妥昔单抗治疗效果不佳, 是 PFS 的预后不良因素($HR=5.573$, 95% CI: 2.107~14.740, $P=0.001$)。

最近的荟萃分析提示, 肿瘤位置是 RAS 野生型 mCRC 患者抗 EGFR 治疗反应的预测标志物, 左半结肠癌患者从化疗联合抗 EGFR 获益更大, 而右侧结肠癌与抗 EGFR 治疗的不利影响相关^[28]。本研究结果显示, 右半结肠癌中的回盲部结肠癌是西妥昔单抗治疗 mCRC 患者预后不良的因素。这些发现可以用报道的右半结肠癌分子和细胞特征差异大来解释, 如微卫星不稳定性、CpG 岛甲基化表型及 BRAF 等基因的变异频率增加^[29]。

关于联合不同化疗方案对西妥昔单抗治疗 mCRC 患者预后的影响, 目前仍存在争议。有学者指出, 奥沙利铂能强而持续激活 *Src* 基因, 使西妥昔单抗不能发挥预期的抗肿瘤作用, 导致耐药性^[30]。亦有学者指出, FOLFOX 方案中奥沙利铂为第 3 代铂类衍生物, 主要通过 DNA 作用形成复合物, 使 DNA 双链复制与转录过程受阻, 引起细胞凋亡, 其与西妥昔单抗联用更易作用于癌细胞^[31]。本研究结果提示, 联合 FOLFOX 方案是 PFS 独立保护性因素($HR=0.465$, 95% CI: 0.265~0.817, $P=0.008$)。在 GALGB 的三期临床研究中, 纳入了 238 例初次治疗的 mCRC 患者, 其联合 FOLFIRI 和 FOLFOX 组的有效率分别为 44% 和 60%^[32]; 与本研究结果一致。另外, 本研究结果显示, ECOG 评分是影响西妥昔单抗治疗 mCRC 患者预后影响因素, 这可能与体力状况好的患者西妥昔单抗靶向治疗耐受性好有关。

本研究尚存在的不足之处: 样本量不足、选取变量不全面及列线图预测模型的局限性。后续我们将进一步扩大样本量进行更加深入的临床病理及生物标志物方面的研究。

综上所述, ECOG 评分、肿瘤原发部位、Ki-67 指数、基线 D-二聚体水平、基线 NLR、联合不同化疗方案是影响西妥昔单抗治疗 mCRC 患者 PFS 的独立因素; 由此所构成的列线图可以较准确地预测西妥昔单抗治疗 mCRC 患者的 PFS, 采用该模型可以为临床医生预测西妥昔单抗治疗 mCRC 患者个体化生存

和制定治疗决策提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [2] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1): 5-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.01.002.
- [3] Allemani C, Matsuda T, Di CV, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [4] Peng K, Liu R, Yu Y, et al. Identification and validation of cetuximab resistance associated long noncoding RNA biomarkers in metastatic colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1138-1146. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.031.
- [5] Kotake M, Aoyama T, Munemoto Y, et al. Multicenter phase II study of infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin, plus biweekly cetuximab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CELINE trial) [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2): 747-753. DOI: 10.3892/ol.2016.5505.
- [6] Heinemann V, von WLF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1065-1075. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
- [7] Di FF, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(8): 1166-1169. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603685.
- [8] Egashira A, Morita M, Kumagai R, et al. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: clinicopathological and immunohistochemical features of 14 cases [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173501. DOI: 10.1371/journal.pone.0173501.
- [9] Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(30): 3764-3775. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8532.
- [10] Liang W, Zhang L, Jiang G, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8): 861-869. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.6661.
- [11] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, et al. [New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1)] [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [12] Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram

- predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (24) : 3967-3972. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3884.
- [13] Li Y, Jia H, Yu W, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (1) : 220-231. DOI:10.1002/ijc.30071.
- [14] Xiong Y, You W, Hou M, et al. Nomogram integrating genomics with clinicopathologic features improves prognosis prediction for colorectal cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16 (9) : 1373-1384. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-0063.
- [15] Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D - dimer biomarker [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2 (3) : 175-184. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv039.
- [16] Diao D, Wang Z, Cheng Y, et al. D - dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7) : e101125. DOI: 10.1371/journal.pone.0101125.
- [17] Mego M, Karaba M, Minarik G, et al. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase - plasminogen-activator system in early breast cancer patients [J]. *Breast J*, 2015, 21 (2) : 155-160. DOI:10.1111/tbj.12388.
- [18] Zhu L, Liu B, Zhao Y, et al. High levels of D-dimer correlated with disease status and poor prognosis of inoperable metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10 Suppl: 246-251. DOI: 10.4103/0973-1482.151451.
- [19] Adsay V. Ki67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreatobiliary tract: to count or not to count is not the question, but rather how to count [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36 (12) : 1743-1746. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318272ff77.
- [20] Ignatiadis M, Azim HA, Desmedt C, et al. The Genomic grade assay compared with Ki67 to determine risk of distant breast cancer recurrence [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (2) : 217-224. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4377.
- [21] Wang L, Liu Z, Fisher KW, et al. Prognostic value of programmed death ligand 1, p53, and Ki - 67 in patients with advanced-stage colorectal cancer [J]. *Hum Pathol*, 2018, 71: 20-29. DOI:10.1016/j.humpath.2017.07.014.
- [22] Wu Y, Li C, Zhao J, et al. Neutrophil - to - lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict chemotherapy outcomes and prognosis in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14 (1) : 289. DOI: 10.1186/s12957-016-1044-9.
- [23] Sun X, Wang J, Liu J, et al. Albumin concentrations plus neutrophil lymphocyte ratios for predicting overall survival after curative resection for gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4661-4669. DOI: 10.2147/OTT.S108631.
- [24] Liu ZL, Zeng TT, Zhou XJ, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for chemotherapy in advanced lung cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2016, 31 (4) : e395-e401. DOI: 10.5301/ijbm.5000222.
- [25] Yang J, Guo X, Wang M, et al. Pre - treatment inflammatory indexes as predictors of survival and cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients with wild-type RAS [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 17166. DOI: 10.1038/s41598-017-17130-6.
- [26] Wood G, Grenader T, Nash S, et al. Derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer according to RAS and BRAF status: a post-hoc analysis of the MRC COIN study [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28 (5) : 546-550. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000488.
- [27] Jiang J, Ma T, Xi W, et al. Pre - treatment inflammatory biomarkers predict early treatment response and favorable survival in patients with metastatic colorectal cancer who underwent first line cetuximab plus chemotherapy [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8657 - 8668. DOI: 10.2147 / CMAR.S211089.
- [28] Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (8) : 1713-1729. DOI: 10.1093/annonc/mdx175.
- [29] 徐建明. 从左右半结肠癌的生物学差异谈结直肠癌 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38 (5) : 397-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.05.016.
- [30] Kopetz S, Lesslie DP, Dallas NA, et al. Synergistic activity of the SRC family kinase inhibitor dasatinib and oxaliplatin in colon carcinoma cells is mediated by oxidative stress [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (9) : 3842-3849. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2246.
- [31] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin - based first - line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9783) : 2103-2114. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
- [32] Segal NH, Saltz LB. Evolving treatment of advanced colon cancer [J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 207-219. DOI: 10.1146/annurev.med.60.041807.132435.

(收稿日期: 2019-06-21)

(本文编辑: 王静)

本文引用格式

钟丽萍, 李丹, 朱丽珍, 等. 西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者预后列线图预测模型研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23 (7) : 701-708. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20190621-00250.