

晚期胃癌合并贫血预测模型的构建*

南梦蝶 李潇 谢美雯 司匡中 贡张君 胡国栋 侯丽

(北京中医药大学; 北京中医药大学东直门医院)

摘要:目的:初步构建晚期胃癌合并贫血发生或贫血加重的预测模型。方法:筛选 2015 年至 2022 年就诊于北京中医药大学东直门医院、北京朝阳三环肿瘤医院、北京市朝阳区恒兴肿瘤医院、中国中医科学院西苑医院就诊并具有两次或以上血常规检验结果的晚期胃癌病例作为研究对象,收集患者血红蛋白值、一般资料、胃癌疾病信息及贫血治疗信息等资料,根据基线和后续 Hb 情况分贫血发生或加重组和非贫血加重组,以患者组别为因变量,以患者资料中与贫血可能相关的因素为自变量,运用多因素 Logistic 回归分析确定患者发生贫血或贫血加重的独立危险因素,以独立危险因素建立晚期胃癌合并贫血的预测模型。结果:共纳入 160 例患者,贫血发生或加重组 50 例,非贫血加重组 110 例。抗 VEGFR 靶向药物使用史、年龄、基线 Hb 是晚期胃癌患者贫血的独立危险因素。构建的预测模型对 117 例患者的贫血发生或加重的预测完全正确,准确率为 73.13%。结论:构建的预测模型对晚期胃癌合并贫血或贫血加重的识别率较高,对于临床防治晚期胃癌具有一定的参考价值。

关键词:晚期胃癌, 贫血, 预测模型, nomogram, 模型构建

2016 年统计数据显示,胃癌排在我国恶性肿瘤发病率和死亡率的第三位¹,我国胃癌患者确诊时约 70% 属于晚期,失去手术机会。胃癌合并贫血很常见,胃癌各期总体的 33.3% 会合并贫血²,恶性肿瘤终末期合并贫血则高达 90%³。晚期胃癌预后差,中位生存时间仅为 11.1 个月,仅部分有机会使用靶向治疗或免疫检查点抑制剂(PD1/PDL1)治疗生存时间超过 15 个月^{4,5}。晚期胃癌合并贫血中位生存事件则缩短至 8 个月⁶,预后变差与贫血影响化疗药物敏感性有关⁷。恶性肿瘤合并贫血患者高达 92.84% 未给予任何纠正贫血的措施和治疗⁸,常用的治疗有铁剂、促红细胞生成素(EPO)和输血治疗。中医治疗肿瘤相关性贫血具有独特优势,尤其是改善贫血相关症状⁹。如果能在晚期胃癌治疗开始之前就预先对患者进行贫血发生的预测,判断患者的优势劣势人群属性,将能为晚期胃癌合并贫血的中医药治疗提供新的思路和方法。本研究纳入 160 例晚期胃癌患者信息作为训练集,建立贫血或贫血加重的预测模型。

1 对象与方法

1.1 诊断标准

胃癌诊断参照 WHO (2019 年)《消化系统肿瘤分类》胃癌定义,分期标准

* 首都卫生发展科研专项 (2020)

参照国际抗癌联盟（UICC）及美国肿瘤联合会（AJCC）胃癌 TNM 分期系统（第 8 版，2016）。贫血诊断标准依照中国临床肿瘤学会（CSCO）《肿瘤相关性贫血实践指南 2022》中肿瘤相关性贫血诊断标准：血红蛋白（Hb）男性 $<120\text{ g/L}$ ，女性 $<110\text{ g/L}$ 。分级标准依照美国国立癌症研究所（NCI）贫血分级标准。 100 g/L ~正常值为轻度贫血， $80\sim100\text{ g/L}$ 为中度贫血， $65\sim80\text{ g/L}$ 为中度贫血， $<65\text{ g/L}$ 为极重度贫血。

1.2 研究对象

从 2015 年至 2022 年北京中医药大学东直门医院、北京朝阳三环肿瘤医院、北京市朝阳区恒兴肿瘤医院、中国中医科学院西苑医院就诊的所有晚期胃癌病例中筛选出符合本研究的病例。纳入标准：（1）临床及病理诊断为 IV 期胃癌患者；（2）完成外周血常规检查至少 2 次。

1.3 观察指标

以患者 Hb 变化为观察指标。分组标准：贫血发生或加重组：（1）入组无贫血但在随访中出现贫血；（2）入组即贫血且在随访中出现 Hb 比基线降低超过 10 g/L （根据临床研究结果，血红蛋白每降低 10 g/L ，患者贫血的临床症状会出现明显加重，生活质量明显降低¹⁰，故以降低超过 10 g/L 为贫血加重组的分组标准）；（3）随访基线均正常但降幅大于等于 20 g/L （根据专家共识，基线水平较高但减低 20 g/L 也需引起重视¹¹）。其余均为非贫血加重组。

1.4 其他资料

收集患者的基本信息，如性别、年龄、KPS 评分；胃癌疾病信息，如病理分型、分化程度、错配修复缺陷（dMMR/pMMR）分型、PDL1 表达评分指标、治疗阶段（化疗、靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗）；贫血治疗信息，如是否出现过消化道出血（便潜血阳性或呕血），中药或中成药治疗、铁剂、EPO 治疗、输血治疗。

1.5 统计学方法

根据基线和后续 Hb 差值分组，以患者组别为因变量，以患者资料中的相关因素为自变量，利用 R 软件（version 4.2.2）进行统计分析，运用 R 软件中的程序包“pROC”对连续性变量选择最佳阈值点，运用多因素 Logistic 回归分析确定患者发生贫血或贫血加重的独立危险因素。通过 R 软件中的“rms”程序包对入选变量建立预测列线图模型。使用 BootStrap 自抽样法抽样 1000 次（ $B=1000$ ）对模型进行组内验证。使用 Harrell 一致性指数（harrell concordance index, C-index）和 ROC 曲线下面积（AUC）对列线图模型的预测价值进行评估。C-index 范围在 0.50（无区分能力）~1.00（区分度极好），C-index 值越大，表明预测模型区分度越好。AUC 范围在 0.50~1.00，面积越大，代表模型的预测能力越好。所有统计检验均为双边检验，多因素 Logistic 回归分析的检验水准 $\alpha=0.1$ ，建立模型和

内部验证的检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果与分析

2.1.一般资料

共纳入具有 2 次以上血常规的中晚期胃癌患者共 160 例，其中，基线即贫血者 105 例，基线无贫血者 55 例。160 例患者中，依据后续 Hb，划分至贫血发生或加重组 50 例，非贫血加重组 110 例。以患者出现的最低 Hb 分级，从未贫血患者 36 例，患者最严重的贫血级别轻度贫血 49 例，中度贫血 45 例，重度贫血 18 例，极重度贫血 12 例。160 例患者的年龄分布为 23~95 岁，中位年龄为 63 岁，其中女性患者 56 例，男性患者 104 例，KPS 评分以 70 分以上为主，138 例。胃癌病理类型为印戒细胞癌 17 例，鳞癌 1 例，腺癌 142 例，分化程度以低分化为主，共 100 例，中分化 39 例，高分化 1 例，20 例未行分化程度检测。HER2 阳性者 10 例，免疫组化 HER2 显示 2+者 3 例，HER2 阴性者 39 例。dMMR 者 3 例，pMMR 者 21 例，其余均未行检测。CPS \geq 1 者 10 例，CPS=0 者 1 例，其余均未行检测。基线已经过化疗、靶向、免疫治疗者或正进行相关治疗者 119 例，其中经过化疗者 91 例，经过抗 HER2 靶向治疗者 6 例，经过抗 VEGFR 靶向治疗者 29 例，经过 PD1/PDL1 免疫治疗者 10 例；未经治者 41 例。出现过消化道出血者 46 例，其中仅出现便潜血阳性者 42 例，出现过呕血者 4 例。随访过程中接受过中成药治疗者 14 例，其中阿胶浆口服液 1 例，益气维血胶囊 11 例，生血宝合剂 1 例，健脾生血片 1 例，复方皂矾丸 1 例。贫血治疗方面，使用 vitB12 者 1 例，蔗糖铁者 9 例，输血者 16 例，使用卡洛磺钠止血者 1 例。

2.2.晚期胃癌患者贫血风险单因素分析

将年龄、KPS 评分和基线 Hb 利用程序包“pROC”选择最佳截断值，年龄最佳截断值为 66.5 岁，KPS 评分最佳截断值为 75 分，基线 Hb 截断值为 108.5g/L。依据最佳截断值，将年龄（是否 >66.5 岁）、KPS 评分（是否 >75 分，因 KPS 评分应为 10 的整倍数，故实际分组为 ≥ 80 分和 ≤ 70 分）和基线 Hb（是否 $>108.5\text{g/L}$ ）转化为二分类变量。根据单因素分析结果，使用抗 HER2 靶向治疗、使用抗 VEGFR 靶向治疗、年龄 >66.5 岁、KPS ≤ 70 分、基线 Hb $<108.5\text{g/L}$ 和发生过消化道出血是发生贫血或贫血加重的影响因素（ $P<0.1$ ），见表 1。

表 1 单因素分析发生贫血或贫血加重的影响因素

项目		贫血发生或加重组		非贫血加重组	OR	P
		n=	50	n=	110	
抗 HER2 靶向药物	例（%）				4.70	0.08
	曲妥珠单抗	3	6.00	1	0.91	
	维迪西妥单抗	0	0.00	1	0.91	
	抗 HER2 临床试验药物	1	2.00	0	0.00	
	未使用	46	92.00	108	98.18	
抗 VEGFR 靶向药	例（%）				2.06	0.09

项目		贫血发生或加重组		非贫血加重组		OR	P
物	阿帕替尼	10	20.00	11	10.00		
	贝伐珠单抗	0	0.00	3	2.73		
	安罗替尼	1	2.00	0	0.00		
	恩度	1	2.00	1	0.91		
	抗 VEGFR 临床试验药物	1	2.00	1	0.91		
	未使用	37	74.00	94	85.45		
	消化道出血					1.04	0.06
	例 (%)						
	便潜血阳性	18	36.00	24	21.82		
	呕血	1	2.00	3	2.73		
	无	31	62.00	83	75.45		
	年龄					2.14	0.03
	例 (%)						
	>66.5 岁	25	50.00	35	31.82		
	≤66.5 岁	25	50.00	75	68.18		
KPS	例 (%)					0.49	0.04
	≥80 分	25	50.00	74	67.27		
	≤70 分	25	50.00	36	32.73		
	>108.5g/L	5	10.00	58	52.73		
基线 Hb	例 (%)					0.10	0.00
	>108.5g/L	5	10.00	58	52.73		
	≤108.5g/L	45	90.00	52	47.27		

2.3 多因素分析

多因素 Logistic 回归分析提示:使用过抗 VEGFR 靶向药物、sub 年龄>66.5、基线 Hb≤108.5 是影响贫血加重或发生的独立危险因素 ($P<0.1$) 见表 2。本研究共纳入以上的发生贫血或贫血加重的危险因素作为自变量,发生贫血或贫血加重情况(发生=1,不发生=0)为因变量,自变量赋值见表 3。

表 2 多因素分析独立影响因素

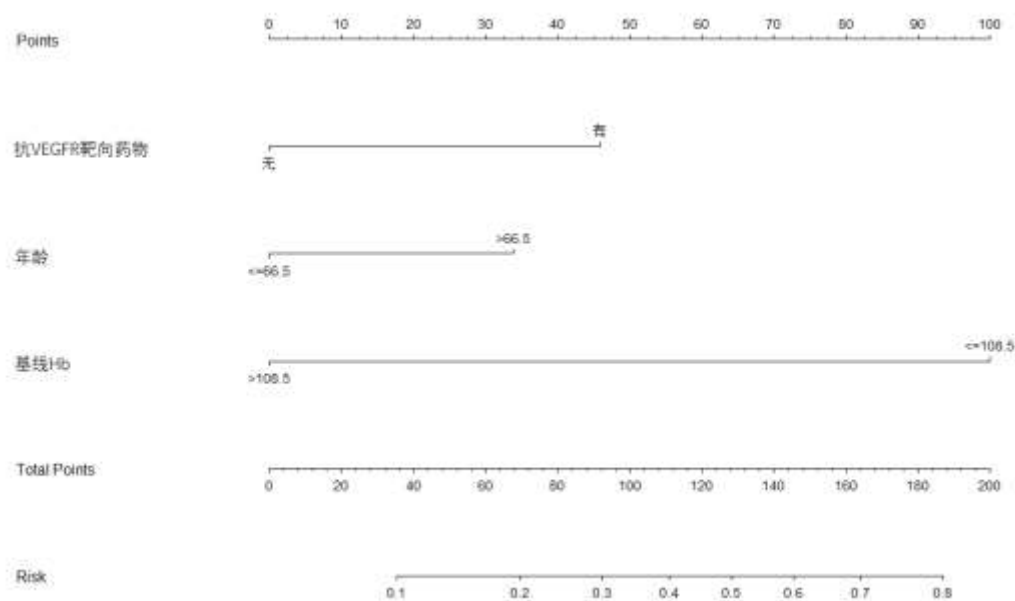
变量	OR	95%CI	P
抗 VEGFR 靶向药物	3.54	1.20~10.96	0.02
年龄>66.5	2.47	1.01~6.26	0.05
基线 Hb>108.5	0.06	0.01~0.30	0.00

表 3 自变量赋值

变量	赋值
抗 VEGFR 靶向药物	使用过=1, 未使用过=0
年龄	>66.5 岁=1, ≤66.5 岁=0
基线 Hb	>108.5g/L=1, ≤108.5g/L=0

2.4 晚期胃癌患者贫血风险预测的列线图模型

将多因素 Logistic 回归模型中 $P<0.1$ 的变量代入建立函数模型,变量包括抗 VEGFR 靶向药物使用史、年龄、基线 Hb,形成晚期胃癌患者贫血发生或加重的



风险预测的列线图，见图1（计算晚期胃癌患者的贫血发生或加重风险，首先每个变量对应列线图相应变量轴上相应点，以该点做变量轴的垂直线对应至上方“评分”标尺，得到该变量得分，通过对各变量得分求和得到总分，在变量下方“总分”标尺上找到对应点作垂直线，在贫血发生或加重风险轴上的对应点即为晚期胃癌患者相对应的贫血发生或加重风险）。构建的线性判别模型对 117 例患者的贫血发生或加重的预测完全正确，预测准确率为 73.13%。对 160 例输出预测结果的混淆矩阵见表4，计算准确率：0.73125，说明模型预测准确性较好。通过 Bootstrap 进行内部验证，得出 C-index 为 0.78，95%CI（0.7078， 0.8486），显示区分度和稳定性好。应用 ROC 曲线分析列线图模型预测见图2，断点 0.183 处，此时特异度为 51.8%，敏感度为 92.0%。

图 1 晚期胃癌患者贫血发生或加重的风险预测的列线图

表 4 线性判别预测混淆矩阵

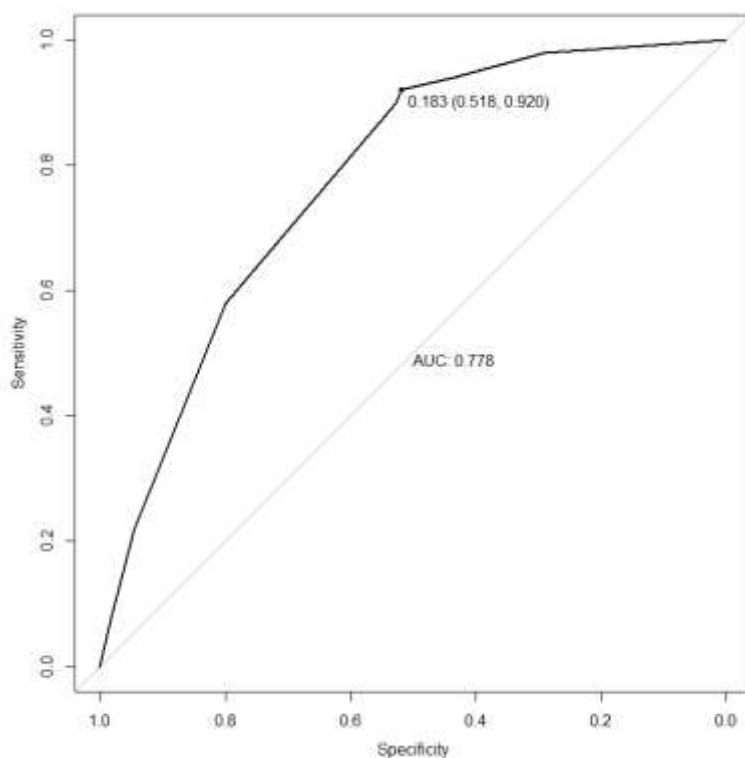
	非贫血加重组 n=110	贫血发生或加重组 n=50
预测为非贫血加重组	88 (80.00%)	21
预测为贫血发生或加重组	22	29 (58.00%)

图 2 晚期胃癌患者贫血发生或加重的风险预测模型的 ROC 曲线

3.讨论

3.1.影响胃癌并发贫血的主要影响因素分析

本研究认为高龄和较差的体能是晚期胃癌合并贫血或贫血加重的独立危险因素，这与当前普遍认知一致。一项前瞻性研究研究表明，PLT 计数、伴随高血压、糖尿病、肝病、慢性阻塞性肺疾病合并症、肿瘤的分期较晚、转移器官数量较多是我国各期胃癌患者发生中重度贫血的独立影响因素¹²，本研究病例中涉及以上合并症较少，故这些变量不参与统计分析。本研究发现，抗 VEGFR 靶向治疗史是晚期胃癌患者合并贫血或贫血加重的独立影响因素，VEGFR 抑制剂可能引起出血和血栓，研究表明安罗替尼不良反应中贫血占 40.5%¹³，其机制可能与 VEGF 通路介导 NO 和前列环素的形成被抑制有关¹⁴。在 logistic 模型单因素分析中，中药制剂和中药治疗相关的变量没有得到显著的结果。结合研究数据，发现规律如下：轻度贫血不需要输血的病例通常单纯给予具有治疗贫血作用的中成药以治疗贫血。由于中医治疗贫血益气养血、活血养血等，与 HGB 之间并非简单的线性关系，故在 logistic 单因素模型中差异不显著，可能需要引入更复杂的模型和更丰富的样本量计算。一项对益气养血中药的荟萃分析认为，中药可以改善肿瘤相关性贫血¹⁵，因此，中药对晚期胃癌贫血的防治作用可能需要更大样本量的分析。



3.2.晚期胃癌患者贫血风险预测列线图的意义及应用价值

本研究中发现晚期胃癌基线即贫血者高达 65.63%，贫血在晚期胃癌的发生比例高，后续出现贫血加重的比例亦达到 31.25%。进一步分析表明，治疗前贫血是晚期胃癌患者独立的不良预后因素¹⁶。目前尚未见对晚期胃癌合并贫血发生或加重的风险的预测模型。列线图是一种将临床结局与相关因素整合的模型工具，通过各相关因素对应分数的相加，得出临床结局发生的概率，现已广泛应用于临床医学领域，对于个体化、精确化预测结局有着重要意义¹⁷。本研究建立的晚期胃癌患者合并贫血发生或加重风险预测列线图上每一个预测因素（年龄、KPS、基线 Hb）刻度线上的数值都与分数刻度线（评分栏）对应得分，将所有预测因素的得分相加获得总分，在总分刻度线（总分栏）上找到与其对应的风险预测值（贫血发生或加重风险栏）。通过晚期胃癌患者发生或加重贫血列线图，临床医师可以找到每例患者对应的贫血发生概率，根据该列线图上对应的主要危险因素进行针对性更强的预防。研究结果显示，该列线图对晚期胃癌患者贫血风险的预测区分度好，准确性高（C-index=0.78，AUC=0.78）。列线图根据每个独立因素回归系数的大小来制定评分标准并进行赋分，避免自主判断贫血风险因素主观性强的缺点。而且，列线图能够告知医师人员该患者个体发生贫血或贫血加重的大致概率，增加了预测的精确性。提示本预测列线图作为一种直观的决策工具，便于理解，可操作性强，能为临床医师和患者在病情判断和医疗方案的选择上提供决策依据。

3.3.展望

本研究中贫血发生或加重的风险预测模型对防治胃癌相关性贫血的认知度可有一定提升作用，与中医治未病思想一致，提高预防贫血加重的意识。基线血红蛋白小于 108.5g/L 是晚期胃癌出现贫血加重的独立危险因素。当血红蛋白值降至 110~115g/L 时，已可有乏力、头晕等贫血症状出现，国内外研究发现临床医师通常不认为轻度贫血是个问题，并不予以重视¹⁸。本研究病例数的限制，本预测模型并未通过外部验证，在不同人群中的预测效果仍有待进一步研究。进入晚期胃癌免疫检查点抑制剂治疗时代，不同于化疗药物的骨髓抑制，PD1/PDL1 药物潜在的血液学影响机制尚待进一步研究¹⁹，一项荟萃分析提示纳武利尤单抗的应用提高贫血发生的风险²⁰。本研究中纳入的患者大多数在 2020 年以前，PD1/PDL1 尚未进入指南胃癌一线治疗，获得免疫抑制剂治疗的样本量过少，尚不能得出相关结论。

¹ Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.

² 葛军娜,于健春,康维明,等.10218 例消化系恶性肿瘤贫血情况调查[J].中华胃肠外科杂志,2011(5):340-342.

-
- ³ GLASPY J,CAVILLI. Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patients to erythropoietin[J]. Oncology(Williston Park) , 1999,13 (4) :461-473.
- ⁴ Bang Y J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. The Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
- ⁵ Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study[J]. Annals of Oncology, 2021, 32: S1331.
- ⁶ 张述,陆明,李燕,等.贫血对晚期胃癌患者预后的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(09):699-703.
- ⁷ 魏寿江,王崇树,赵国刚,等.贫血对胃肠肿瘤化疗药物敏感性的影响[J].中国实用外科杂志,2005(06):369-370.
- ⁸ 宋正波,陆舜,冯继锋,等.中国肿瘤相关性贫血发生率及治疗现状的流行病学调查研究[J].中国肿瘤,2019,28(09):718-722.
- ⁹ 许晶,董石,董青,等.中医药防治肿瘤相关性贫血的优势与特色[J].北京中医药大学学报,2022,45(11):1089-1094.
- ¹⁰ Cortesi E,Gascon P, Henry D, et al. Standard of Care for Cancer-Related Anemia: Improving Hemoglobin Levels and Quality of Life[J]. Oncology, 2005, 68 (suppl 1):22-32.
- ¹¹ 侯丽,董青,田劭丹,等.肿瘤相关性贫血中医药防治专家共识[J].北京中医药,2021,40(01):48-52.
- ¹² 朱辞,王岩,葛飞娇,等.中国胃癌患者贫血的多中心前瞻性临床研究[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(08):897-901.
- ¹³ 唐亚娟,孙涛,张婕,等.安罗替尼治疗晚期肿瘤的相关不良事件分析[J].药物流行病学杂志,2021,30(10):674-678.
- ¹⁴ 孙婧,曾凡新,邓杰. VEGF 抑制剂治疗肿瘤的常见不良反应及机制[J].中国药房,2011,22(06):555-558.
- ¹⁵ Zhibo D, Xiaoli L, Xinhui W, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Traditional Chinese Medicine Supporting Qi and Enriching Blood for Cancer Related Anemia in Patients Not Receiving Chemoradiotherapy: a Meta-analysis and Systematic Review.[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2019, 13: 221-230.
- ¹⁶ Park SH, Lee J, Lee SH, et al. Anemia is the strongest prog-nostic factor for outcomes of 5-fluorouracil-based first-line chem-otherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 57(1):91-96.
- ¹⁷ 孙屿昕,侯文斌,陈韵如,等.中医药个体预后与诊断预测模型研究报告规范——TRIPOD-TCM 清单[J].中医杂志,2022,63(10):936-942.

¹⁸ Crawford J, Cella D, Cleeland C S, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy.[J]. Cancer, 2002, 95(4): 888-895.

¹⁹ Ye X, Hu F, Zhai Y, et al. Hematological toxicities in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014 to 2019[J]. Hematological Oncology, 2020, 38(4): 565-575.

²⁰ Shi Z, Liu X, Chen M, et al. The risks of hematological toxicities of nivolumab in cancer patients: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine, 2022, 101(52): e32393.