

Correlation between SII/ALB and the Prognosis of EGFR Gene Mutation in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Ziyu Wang*, Ling Li, Shengli Yuan#

Oncology Department, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: #a22631610@163.com

Received: May 3rd, 2020; accepted: May 22nd, 2020; published: May 29th, 2020

Abstract

To investigate the correlation between systemic immune-inflammation index/albumin (SII/ALB) and the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with epithelial growth factor receptor (EGFR) gene sensitive mutation. From June 12, 2013 to June 31, 2017, the demographic and clinicopathological characteristics of 71 NSCLC patients with EGFR sensitive mutation in Qingdao Municipal Hospital of Shandong Province were collected. Venous blood was collected from the patients within 2 weeks before the treatment of EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). The data of SII/ALB of the patients were calculated, and the patients were divided into high and low SII/ALB groups by median. The progression-free survival (PFS) curves of the two groups were compared by Kaplan-Meier method, and the differences in PFS between the two groups were analyzed by log-rank test. The influencing factors of PFS were analyzed by univariate and multivariate Cox regression analysis, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. In the high SII/ALB group, the median PFS was 9.2 months, and mPFS of patients in the low SII/ALB group was 14.5 months. Kaplan-Meier method showed that patients in the low SII/ALB group had significantly better PFS than those in the high SII/ALB group (log-rank $P < 0.001$). Univariate Cox analysis suggested that gender, tumor stage, serum albumin, peripheral blood neutrophil count, lymphocyte count, platelet count and SII/ALB had significant effects on PFS in patients, $P < 0.05$. Multivariate Cox regression analysis showed tumor staging (HR = 4.124, 95% CI: 1.593 - 10.675; $P = 0.004$), peripheral blood lymphocyte count (HR = 0.565, 95% CI: 0.290 - 0.744; $P = 0.000$) and SII/ALB (HR = 2.472, 95% CI: 1.055 - 5.788; $P = 0.037$) were independent factors affecting PFS in advanced NSCLC patients with EGFR-sensitive mutant treated with EGFR-TKI. Conclusions: SII/ALB can be used to predict the prognosis of EGFR-TKI in the treatment of EGFR mutant advanced non-small cell lung cancer.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, SII/ALB, Tyrosine Kinase Inhibitors, Prognosis

*第一作者。

#通讯作者。

SII/ALB与EGFR基因突变型晚期非小细胞肺癌预后的相关性分析

王梓聿*, 李 玲, 袁胜利#

青岛大学附属青岛市市立医院肿瘤科, 山东 青岛

Email: #a22631610@163.com

收稿日期: 2020年5月3日; 录用日期: 2020年5月22日; 发布日期: 2020年5月29日

摘 要

探讨全身免疫 - 炎症指数/血清白蛋白(SII/ALB)与EGFR基因突变型晚期非小细胞肺癌预后的相关性分析。收集从2013年6月12日至2017年6月31日在青岛市市立医院诊断的EGFR突变型晚期非小细胞肺癌患者71例, 患者服用EGFR-TKI前2周内抽取静脉血, 收集临床数据。计算患者的SII/ALB值, 以中位数将患者分高、低SII/ALB组。两组患者的PFS曲线应用Kaplan-Meier法比较, 之后用Log-rank检验分析两组患者PFS的差异。PFS的影响因素通过Cox单因素、多因素回归进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。高SII/ALB组患者的中位无进展生存期(mPFS)为9.2个月, 低SII/ALB组患者的mPFS为14.5个月, Kaplan-Meier法显示低SII/ALB组患者的PFS明显优于高SII/ALB组的患者(Log-rank $P < 0.001$)。3、Cox单因素回归方法分析提示患者的性别、肿瘤分期、EGFR-TKI初治前血清白蛋白和外周血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数及SII/ALB值对EGFR-TKI治疗的EGFR突变型晚期非小细胞肺癌患者的PFS的影响有意义, 均 $P < 0.05$ 。应用Cox多因素回归方法分析显示肿瘤分期(HR = 4.124, 95% CI: 1.593~10.675; $P = 0.004$)、外周血淋巴细胞计数(HR = 0.565, 95% CI: 0.290~0.744; $P = 0.000$)、SII/ALB (HR = 2.472, 95% CI: 1.055~5.788; $P = 0.037$)是应用EGFR-TKI治疗的EGFR突变型晚期非小细胞肺癌患者PFS的独立影响因素。结论: SII/ALB可作为预测EGFR-TKI治疗EGFR敏感突变型晚期非小细胞肺癌患者预后的指标。

关键词

非小细胞肺癌, SII/ALB, 络氨酸激酶抑制剂, 预后

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤[1], 根据病理可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC) [2]。非小细胞肺癌约占所有肺癌的85%, 其中70%初诊时已为晚期, 导致预后不良[3]。基因检测发现表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的晚期NSCLC患者应用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)进行靶向治疗, 可获得相较于传统化疗更优的生存期和生活质量。有许多因素可能影响这类患者服用EGFR-TKI时的疗效, 但目前还没有一个预测此类患者预后的统一指标。阐明影响此类患者

对 EGFR-TKI 的反应因素并建立相对可行的生物标志物来预测 EGFR-TKI 的疗效至关重要。本研究分析结合了营养状况、炎症反应和免疫状况的指标 SII/ALB 对应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者 PFS 的影响,以评估治疗前 SII/ALB 对于该类患者的预后情况的预测价值。

2. 研究对象和方法

2.1. 纳入标准

选取从 2013 年 6 月 12 日至 2017 年 6 月 31 日在山东省青岛市市立医院诊断为 EGFR 突变(19 外显子缺失或 21 外显子 L858R/L861Q 突变)的局部晚期(IIIA、B、C 期)或有远处转移(IV 期)的非小细胞肺癌(腺癌或鳞癌)患者。获得青岛市市立医院伦理委员会批准。所有患者服用 EGFR-TKI (吉非替尼 250 mg 每日口服一次或厄洛替尼 150 mg 每日口服一次)。患者行 EGFR-TKI 治疗前 2 周内进行血常规、肝肾功、凝血常规、肿瘤标志物等相关常规检查,并行胸部增强 CT、颅脑 CT 或 MRI,颈部、腹部 CT 等影像学检查。

2.2. 排除标准

1) 确诊为双原发或多原发肿瘤; 2) 严重的心、肝肾功能受损; 3) EGFR-TKI 治疗前的 2 周内内有感染病史; 4) 相关临床数据不完整或无法定期评估疾病进展情况; 5) 因非原发肿瘤及其并发症造成死亡。

2.3. 检测方法及数据收集

采集患者 EGFR-TKI 治疗前 2 周内的空腹静脉血,血常规应用迈瑞 BC-6000 分析仪检测,肝肾功应用贝克曼 5800 分析仪检测,凝血常规应用迈瑞 EXC810 分析仪检测,肿瘤标志物应用罗氏 E601 分析仪检测。从青岛市市立医院实验室系统导出患者血常规、肝肾功、凝血常规和肿瘤标志物的检测结果。利用公式 $SII/ALB = PLT (10^9/L) \times Neu\# (10^9/L) / Lym\# (10^9/L) / ALB (g/L)$, 计算患者应用 EGFR-TKI 治疗前的 SII/ALB 值, PLT、Neu#、Lym# 和 ALB 分别代表血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血清白蛋白[4]。根据相应统计学方法分为高 SII/ALB 和低 SII/ALB 组。

2.4. 随访

患者预后主要以 PFS 表示, 结局事件为患者疾病进展或原发肿瘤相关性死亡。每 6~8 周行一次胸部 CT 评估疾病进展情况, 以 RECIST1.1 为影像学评价标准, 以月为单位计算患者从首次服用 EGFR-TKI 开始, 到出现疾病进展或死亡的这时间作为 PFS。随访截止到 2019 年 6 月 31 日或发生疾病进展。

2.5. 统计学方法

使用 SPSS 25.0 和 GraphPad Prism5.0 进行统计分析。用频数及构成比来表示分类变量, 使用 χ^2 检验评估 SII/ALB 与各分类变量之间的关系。两组患者的 PFS 曲线应用 Kaplan-Meier 法比较, 之后用 Log-rank 检验分析两组患者 PFS 的差异。PFS 的影响因素通过 Cox 单因素、多因素回归进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者临床数据

本研究共分析 71 例 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者的临床数据如下。性别: 23 例(32.4%)为男性和 48 例(67.6%)为女性。年龄: 30 例(42.2%) ≥ 65 岁和 41 例(57.8%) < 65 岁。肿瘤分期: 23 例(32.4%)

为 III 期和 48 例(67.7%)为 IV 期。靶向药物种类: 27 例(38.0%)服用厄洛替尼和 44 例(62.0%)服用吉非替尼。血清 ALB 水平: 26 例(36.7%) < 35 g/L 和 45 例(63.3%) ≥ 35 g/L。外周血 Neu#: 65 例(91.5%) < $6.3 \times 10^9/L$ 和 6 例(8.5%) ≥ $6.3 \times 10^9/L$ 。外周血 Lym#: 29 例(40.9%) < $1.1 \times 10^9/L$ 和 42 例(59.1%) ≥ $1.1 \times 10^9/L$ 。外周血 PLT: 50 例(70.4%) < $300 \times 10^9/L$ 和 21 例(29.6%) ≥ $300 \times 10^9/L$ (见表 1)。

Table 1. Clinical data

表 1. 临床数据

患者特点	低 SII/ALB 组 (n = 36)	高 SII/ALB 组 (n = 35)
性别		
男	8 (22.2%)	15 (42.9%)
女	28 (77.8%)	20 (57.1%)
年龄(岁)		
<65	26 (72.2%)	15 (42.9%)
≥65	10 (27.8%)	20 (57.1%)
肿瘤分期		
III 期	19 (52.8%)	4 (11.4%)
IV 期	17 (47.2%)	31 (88.6%)
靶向药物		
厄洛替尼	13 (36.1%)	14 (40.0%)
吉非替尼	23 (63.9%)	21 (60.0%)
血清白蛋白 ALB (g/L)		
<35	4 (11.1%)	22 (62.9%)
≥35	32 (88.9%)	13 (37.1%)
中性粒细胞计数($10^9/L$)		
<6.3	36 (100.0%)	29 (82.9%)
≥6.3	0 (0.0%)	6 (17.1%)
淋巴细胞计数($10^9/L$)		
<1.1	19 (52.8%)	10 (28.6%)
≥1.1	17 (47.2%)	25 (71.4%)
血小板计数($10^9/L$)		
<300	33 (91.7%)	17 (48.6%)
≥300	3 (8.3%)	18 (51.4%)

3.2. SII/ALB 与应用 EGFR-TKI 治疗的晚期非小细胞肺癌患者无进展生存时间的关系

采用 GraphPad Prism5.0 绘制应用 EGFR-TKI 治疗的高、低 SII/ALB 组 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者的 PFS 曲线(见图 1), Log-rank 法检验 PFS 差异。结果显示高、低 SII/ALB 组患者的 mPFS 分别为 9.2、14.5 个月, 低 SII/ALB 组患者的 PFS 明显优于高 SII/ALB 组患者(Log-rank $p < 0.001$)。

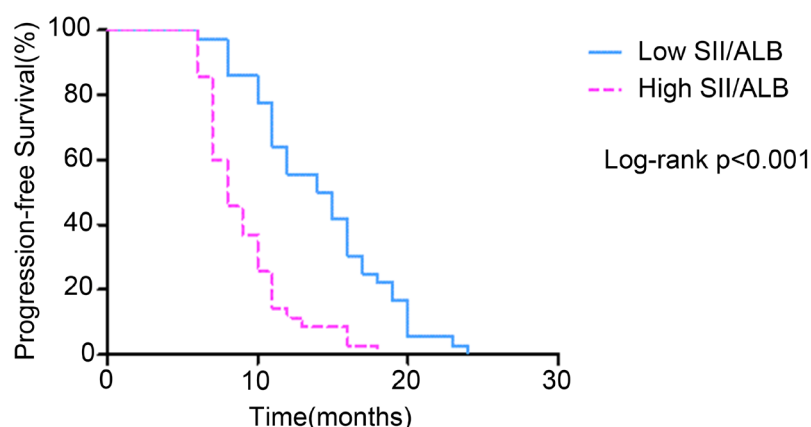


Figure 1. Progression-free survival

图 1. 无进展生存期

3.3. 应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者预后因素分析

采用 Cox 单因素分析模型得出应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者的性别、肿瘤分期、血清白蛋白和外周血中性粒细、淋巴细胞、血小板计数及 SII/ALB 值对 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者的 PFS 的影响有意义, 均 $P < 0.05$ 。多因素分析显示肿瘤分期(HR = 4.124, 95% CI: 1.593~10.675; $P = 0.004$)、外周血淋巴细胞计数(HR = 0.565, 95% CI: 0.290~0.744; $P = 0.000$)、SII/ALB (HR = 2.472, 95% CI: 1.055~5.788; $P = 0.037$)是应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者 PFS 的独立影响因素, 且治疗前肿瘤分期为 IV 期、外周血淋巴细胞计数 $< 1.1 \times 10^9/L$ 以及 SII/ALB 值 ≥ 18.30 为应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型的晚期非小细胞肺癌患者 PFS 的独立危险因素(见表 2)。

Table 2. Cox single factor and multi factor analysis

表 2. Cox 单因素及多因素分析表

影响因素	PFS 单因素			FPS 多因素		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
性别						
男	1			1		
女	0.501	0.297~0.845	0.010	1.116	0.594~2.095	0.733
年龄(岁)						
<65	1					
≥ 65	1.446	0.890~2.347	0.136			
肿瘤分期						
III 期	1			1		
IV 期	5.423	2.922~10.065	0.000	4.124	1.593~10.675	0.004
靶向药物						
厄洛替尼	1					
吉非替尼	1.007	0.620~1.636	0.977			
血清白蛋白(g/L)						
<35	1			1		
≥ 35	0.407	0.239~0.693	0.001	3.567	0.549~23.185	0.183

Continued

中性粒细胞计数($10^9/L$)							
<6.3	1				1		
≥ 6.3	3.196	1.318~7.748	0.010	3.148	0.696~14.236	0.136	
淋巴细胞计数($10^9/L$)							
<1.1	1				1		
≥ 1.1	0.527	0.366~0.652	0.000	0.565	0.290~0.744	0.000	
血小板计数($10^9/L$)							
<300	1				1		
≥ 300	1.942	1.128~3.345	0.017	1.598	0.274~9.321	0.602	
SII/ALB							
<18.30	1				1		
≥ 18.30	3.272	1.937~5.528	0.000	2.472	1.055~5.788	0.037	

4. 讨论

本研究旨在探讨用 SII/ALB 预测应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者预后状况的临床价值。目前关于非小细胞肺癌的临床研究主要应用 AJCC 分期[5], 根据其规定发生远处转移即为 IV 期, 无远处转移的局部晚期为 III 期(包括 IIIA、B、C 期)。Kazushi [6]等 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者的临床资料进行回顾性研究, IIIB 期患者 125 人, IV 期患者 1105 人。发现临床分期是 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者 PFS 和 OS 独立影响因素, 并且 IIIB 期患者较 IV 期患者应用 EGFR-TKI 的疗效更好。Minami [7]也得出了相似的结论。本研究分析了 71 例 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的临床资料后发现: III 期和 IV 期患者的中位 PFS 分别为 16 和 8.5 个月, 发现临床分期为 IV 期是该类患者预后的独立危险因素。

血小板水平对恶性肿瘤细胞的增殖与转移等密切相关。相关研究指出[8][9], 血小板升高在恶性肿瘤患者中十分常见。本研究单因素分析结果提示血小板水平与应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型 NSCLC 的 PFS 相关并有统计学意义($P = 0.017$), 而多因素分析无统计学意义($P = 0.061$), 说明治疗前血小板水平与应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者的预后相关, 但并不是这类患者预后的独立影响因素。

恶性肿瘤的炎症微环境反映了肿瘤细胞、人体的免疫系统和炎症反应三者间的关系。相关研究[10]表明, 肿瘤的增殖、血管过度生成以及肿瘤发生远处转移, 会依赖炎症反应产生的炎症介质、CRP 和诱导免疫细胞来完成。本研究回顾性分析 71 例应用 EGFR-TKI 治疗的晚期非小细胞肺癌患者的临床数据, 结果示治疗前外周血淋巴细胞计数与该类患者服用 EGFR-TKI 的 PFS 相关($P < 0.001$); 多因素分析提示外周血淋巴细胞计数 $<1.1 \times 10^9/L$ 是这类患者 PFS 的独立危险因素(HR = 0.565, 95% CI: 0.290~0.744; $P < 0.001$)。有研究[11][12][13]指出炎症反应和肿瘤患者预后相关。而炎症反应、免疫状况和营养状况三者本身密切联系, 并且三者均与肿瘤患者预后相关。所以, 我们研究 SII/ALB 与 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者预后的相关性。通过 Cox 单因素分析, 发现治疗前 SII/ALB 与 EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌患者的 PFS 具有相关性($P < 0.001$); Cox 多因素分析显示治疗前 SII/ALB 值 ≥ 18.30 是应用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者预后的独立危险因素(HR = 2.472, 95% CI: 1.055~5.788; $P = 0.037$), 与不良预后相关。

应用 EGFR-TKI 治疗前的 SII/ALB 值可以综合反映 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者当时的营养状况、炎症反应和免疫状况, 并且 SII/ALB 计算方法简便, 所需临床数据均可从患者住院的常规检查中

获得。本研究得出 EGFR-TKI 治疗前的高 SII/ALB 值预示着应用 EGFR-TKI 治疗的晚期非小细胞肺癌患者的预后较差。所以, 对于治疗前 SII/ALB 值较高的 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者, 应该由临床医生判断其对 EGFR-TKI 可能的获益程度及预后情况, 并及时调整治疗方案, 使患者最大获益。随着相关研究的不断深入, 相信会有更多预测准确、成本小、便于分析的标志物被人们发现。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M. and Soerjomataram, I. (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [2] Schulze, A.B., Evers, G., Kerkhoff, A., et al. (2019) Future Options of Molecular-Targeted Therapy in Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*, **11**, 3-13. <https://doi.org/10.3390/cancers11050690>
- [3] Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. (2009) Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **59**, 225-249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>
- [4] 姜源. SII/ALB 对小细胞肺癌患者的临床预后价值[D]: [硕士学位论文]. 山东: 青岛大学医学部, 2019: 1-18.
- [5] Abdel-Rahman, O. (2017) Impact of the Staging Method on the Prognostic Utility of the 8th AJCC Staging System for Non-Small Cell Lung Cancer. *Future Oncology*, **25**, 2277-2284. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0248>
- [6] Inoue, A., Yoshida, K., Morita, S., et al. (2016) Characteristics and Overall Survival of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated with EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Retrospective Analysis for 1660 Japanese Patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **46**, 462-467. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw014>
- [7] Minami, S., Ogata, Y., Ihara, S., Yamamoto, S. and Komuta, K. (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Overall Survival of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutant Epidermal Growth Factor Receptor. *World Journal of Oncology*, **8**, 180-187. <https://doi.org/10.14740/wjon1069w>
- [8] Dupré, A. and Malik, H.Z. (2018) Inflammation and Cancer: What a Surgical Oncologist Should Know. *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 566-570. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.209>
- [9] Lai, Q., Melandro, F., Larghi Laureiro, Z., et al. (2018) Platelet-to-Lymphocyte Ratio in the Setting of Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 1658-1665. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i15.1658>
- [10] Mantovani, A., Allavena, P. and Sica, A. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [11] Shao, N. and Cai, Q. (2015) High Pretreatment Serum C-Reactive Protein Level Predicts a Poor Prognosis for Combined Small-Cell Lung Cancer. *Tumor Biology*, **36**, 8465-8470. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3611-z>
- [12] 李娟, 黄沈璐, 潘月龙, 孟庆莲. 晚期肿瘤患者营养状况检测指标的研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(35): 4953-4957.
- [13] 孙成, 田志刚. 免疫评分: 依据肿瘤组织免疫特性进行预后预测[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(2): 177-181.