

乳腺癌化疗患者骨髓抑制风险预测模型的构建与验证

李亚玲¹, 饶真真², 胡保玲³, 时云⁴

(1.湖北医药学院附属医院十堰市太和医院 护理部, 湖北 十堰 442000;

2.襄阳市第一人民医院 护理部, 湖北 襄阳 441000;

3.武汉市中心医院 甲乳外科, 湖北 武汉 430014; 4.十堰市太和医院 甲乳外科)

【摘要】目的 探讨乳腺癌化疗患者骨髓抑制风险因素, 构建风险预测模型。**方法** 采用便利抽样法, 选取 2022 年 3—10 月十堰市某三级甲等医院 270 例乳腺癌患者, 其中 2022 年 3—7 月的 189 例作为建模组, 2022 年 8—10 月的 81 例作为验证组。采用受试者特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验模型的预测效果, 绘制模型列线图。**结果** 建模组和验证组骨髓抑制发生率分别为 66.14% 和 80.25%。患者手术、化疗前白细胞、血红蛋白与血小板水平是骨髓抑制的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。建模组和验证组的 AUC 分别为 0.767 和 0.755。**结论** 本研究构建的风险预测模型可预测乳腺癌化疗患者骨髓抑制风险, 可为医护人员早期制订干预措施提供参考。

【关键词】 乳腺癌; 化疗; 骨髓抑制; 影响因素; 预测模型; 列线图

doi: 10.3969/j.issn.2097-1826.2024.02.002

【中图分类号】 R473.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2024)02-0006-05

Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Myelosuppression in Breast Cancer Chemotherapy Patients

LI Yaling¹, RAO Zhenzhen², HU Baoling³, SHI Yun⁴ (1.Department of Nursing, Shiyan Taihe Hospital Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2.Department of Nursing, Xiangyang No.1 People's Hospital, Xiangyang 441000, Hubei Province, China; 3.Thyroid Breast Surgery, Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei Province, China; 4.Thyroid Breast Surgery, Shiyan Taihe Hospital)

【Abstract】Objective To explore the risk factors of myelosuppression in breast cancer chemotherapy patients and to construct a risk prediction model.**Methods** A convenience sampling method was used to select 270 breast cancer patients from March to October 2022 in a tertiary A hospital in Shiyan, with 189 patients from March to July 2022 as the modeling group and 81 patients from August to October 2022 as the validation group. The predictive effect of the model was tested by the area under the receiver operating characteristic curve (ROC) and the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test. The model nomogram was drawn.**Results** The incidence of myelosuppression was 66.14% and 80.25% in the modeling and validation groups, respectively. The surgery, pre-chemotherapy leukocyte, hemoglobin and platelet levels were independent influencing factors ($P < 0.05$). The AUC of the modeling and validation groups were 0.767 and 0.755, respectively.**Conclusions** The risk prediction model constructed in this study can predict the risk of myelosuppression in breast cancer chemotherapy patients, which can provide a reference for healthcare professionals to develop interventions at an early stage.

【Key words】 breast cancer; chemotherapy; myelosuppression; influencing factors; prediction model; nomogram

[Mil Nurs, 2024, 41(02): 6-10]

乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤, 新发病例和死亡人数分别占全球的 12.2% 和 9.6%, 化疗为其常规治疗方法之一^[1], 可提高保乳率及 5 年生存

率^[2]。化疗诱导的骨髓抑制(disease-induced myelosuppression, CIM)是与治疗相关的一种主要并发症, 主要由骨髓中增殖的造血干细胞和祖细胞受到细胞毒性损伤而引起, 导致红细胞、白细胞(即中性粒细胞和/或白细胞)和/或血小板的生成减少^[3]。CIM 发生率高达 40%, 其可延缓化疗进程, 甚至危及生命^[4]。早期识别风险因素, 预防骨髓抑制的发

【收稿日期】 2023-05-30 **【修回日期】** 2024-01-04

【基金项目】 十堰市太和医院基金项目(2022JJXM122); 湖北省教育厅哲学社会科学项目(21D074)

【作者简介】 李亚玲, 硕士, 教授, 电话: 0719-8801656

生,可帮助患者完成化疗周期,改善临床结局^[2]。目前,临床上对乳腺癌化疗患者骨髓抑制风险的预测工具较少,难以早期发现疾病风险。列线图模型是医学中较为常用的风险评估工具,利于医护人员对风险的快速识别^[5]。因此,本研究探讨乳腺癌化疗患者骨髓抑制的影响因素,构建风险预测模型,为医护人员早期制订个体化干预策略提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用便利抽样法选取 2022 年 3—10 月十堰市某三级甲等医院收治的乳腺癌化疗患者为研究对象。纳入标准:经中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 版)中病理形态检查明确诊断为乳腺癌^[6];接受化学治疗;年龄 ≥ 18 岁;意识清楚,可配合完成调查。排除标准:合并肝肾功能衰竭、其他原发肿瘤或全身感染性疾病;化疗前已出现骨髓抑制或预防性使用升高白细胞药物;正在参与影响骨髓抑制的其他研究;接受其他治疗(如内分泌治疗、免疫治疗等);化疗中断或放弃化疗者;病例资料不全。本研究已获得医院伦理委员会批准(2023KS48),调查对象均知情同意。研究者通过文献回顾和专家函询后筛选出 16 个预测因子,根据建模样本量计算公式要求^[7],每个自变量需要发生 CIM 患者 5~10 例^[8],乳腺癌患者 CIM 发生率为 47.9%^[9],同时考虑 20%无效样本,计算所需样本量为 200 例,本研究最终收集样本 270 例。按 7:3 比例,2022 年 3—7 月的 189 例患者作为建模组,2022 年 8—10 月的 81 例患者作为验证组。

1.2 研究方法

1.2.1 研究工具 (1)危险因素调查表:通过文献回顾与专家函询,依据调查实施的可行性及前期研究基础,确定本研究调查工具。主要包括:①一般资料:性别、年龄、身高、体质量指数(body mass index, BMI);②乳腺癌患者化疗相关参数:肿瘤分期、骨转移、化疗方案、目前所处化疗周期、手术;③卡氏功能状态量表(Karnofsky performance status scale, KPSS):该量表于 1948 年由 Karnofsky 等编制, Cronbach's α 系数 >0.97 ^[10-11],共 10 个条目,依据患者健康状况分别被划分为 11 个等级,总分 0~100 分。100 分为正常,无症状体征;90 分为可正常活动,有轻微症状体征;80 分为勉强进行正常活动,有一些症状或体征;70 分为生活能自理,但不能维持正常生活和工作;60 分为生活大部分自理,偶需帮助;50 分为常需要照护;40 分为生活不能自理,需要特别帮助与照护;30 分为生活严重不能自理;20 分为病重,需住院支持治疗;10 分为病危,临近死亡;0 分为死亡;④实验室指标:化疗前白细胞计数、中

性粒细胞绝对值、血小板计数、血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、谷氨酰基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、肾小球滤过率、肌酐等。(2)骨髓抑制情况调查表:选取世界卫生组织(World Health Organization, WHO)抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度标准^[12]判定患者骨髓抑制程度,分为 I~IV 度共 4 个级别,指标主要包含白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白。I 度为白细胞 $(3.0\sim 3.9)\times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $(1.5\sim 1.9)\times 10^9/L$ 、血小板 $(75\sim 79)\times 10^9/L$ 、血红蛋白 $(95\sim 109)g/L$;II 度为白细胞 $(2.0\sim 2.9)\times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $(1.0\sim 1.4)\times 10^9/L$ 、血小板 $(50\sim 75)\times 10^9/L$ 、血红蛋白 $(80\sim 94)g/L$;III 度为白细胞 $(1.0\sim 1.9)\times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $(0.5\sim 0.9)\times 10^9/L$ 、血小板 $(25\sim 49)\times 10^9/L$ 、血红蛋白 $(65\sim 79)g/L$;IV 度为白细胞 $<1.0\times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $<0.5\times 10^9/L$ 、血小板 $<25\times 10^9/L$ 、血红蛋白 $<65 g/L$ 。以上 4 项指标中,至少 1 项达到 I 度及以上者则被认定为骨髓抑制,取严重程度最高 1 项作为最终分度结果。

1.2.2 资料收集与质量控制方法 患者一般资料与乳腺癌相关参数通过电子病历系统收集,KPSS 评分在患者入院时评估完成,化疗前实验室指标在患者入院 24 h 内完成收集,化疗后实验室指标在化疗后 7 d 完成收集,所有参与资料收集者均经过统一培训,保证研究一致性。数据资料使用 Epidata 3.1 软件双人核对录入,专人保管并对 10%的数据进行核查,确保数据录入的准确性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 及 R 4.0.2 软件进行统计分析。计量资料中符合正态分布者采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;计数资料使用频数、百分比表示,组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。使用 Logistic 回归进行独立影响因素的确定和预测模型的构建。使用 Hosmer-Lemeshow 验证模型拟合度, P 值越大拟合度越好($P>0.05$)。通过 R 4.2.1 绘制模型列线图与受试者特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),评价建模组和验证组预测效果。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象一般资料 本研究共纳入患者 270 例,均为女性,年龄 30~70 岁,平均 (49.25 ± 8.42) 岁。BMI(kg/cm^2) <18.5 者 7 例(2.59%), $(18.5\sim 24.0)$ 者 144 例(53.33%), >24.0 者 119 例(44.07%)。骨髓抑制发生率为 70.37%;建模组和验证组骨髓抑制发生率分别为 66.14%(125/189)和 80.25%(65/81)。建模组中 I~IV 度骨髓抑制发生率分别为 37.04%(70/189)、22.22%(42/189)、6.35%(12/189)、0.53%(1/189),验证组中 I~IV 度骨髓抑制发生率

分别为 46.91% (38/81)、27.16% (22/81)、6.17% (5/81)和 0.00% (0/81)。

2.2 建模组患者 CIM 单因素分析 依据是否发生骨髓抑制将建模组数据分为非骨髓抑制组和骨髓抑制组,两组在年龄、BMI、肿瘤分期、骨转移、化疗方案、目前所处化疗周期、化疗前血清白蛋白、前白蛋白、谷氨酰基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、肾小球滤过率、血肌酐、KPSS 评分上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$,表略),两组手术、化疗前白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 建模组患者 CIM 单因素分析[$N=189,n(\%)$]

名 称	例数	非 CIM 组 ($n=64$)	CIM 组 ($n=125$)	χ^2	P
手术				8.636	0.003
否	78(41.27)	17(21.79)	61(78.21)		
是	111(58.73)	47(42.34)	64(57.66)		
化疗前白细胞 ($\times 10^9/L$)				11.565	0.001
正常(4.0~10.0)	151(79.89)	60(39.74)	91(60.26)		
异常(<4.0或>10.0)	38(20.11)	4(10.53)	34(89.47)		
化疗前中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)				7.864	0.005
正常(2.0~7.0)	161(85.19)	61(37.89)	100(62.11)		
异常(<2.0或>7.0)	28(14.81)	3(10.71)	25(89.29)		
化疗前血红蛋白 (g/L)				16.970	<0.001
正常(110~150)	156(82.54)	63(40.38)	93(59.62)		
异常(<110或>150)	33(17.46)	1(3.03)	32(96.97)		
化疗前血小板 ($\times 10^9/L$)				4.988	0.026
正常(100~300)	121(64.02)	34(28.10)	87(71.90)		
异常(<100或>300)	68(35.98)	30(44.12)	38(55.88)		

表 2 自变量赋值

自变量	赋值
是否手术	0=否,1=是
化疗前白细胞	0=正常,1=异常
化疗前中性粒细胞	0=正常,1=异常
化疗前血红蛋白	0=正常,1=异常
化疗前血小板	0=正常,1=异常

2.4 乳腺癌患者 CIM 风险预测模型的验证 根据预测模型计算患者骨髓抑制风险概率,以骨髓抑制为状态变量,预测概率为检验变量,绘制建模组和验证组 ROC 曲线,如图 2 和图 3。建模组与验证组 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)值及 95%置信区间(confidence interval,CI)见表 4。通过 R 4.0.2 绘制建模组与验证组校准曲线,如图 4 和图 5。

表 3 乳腺癌患者 CIM 多因素 Logistic 回归分析

项目	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI	
						Lower	Upper
常数项	0.999	0.330	9.180	0.002	2.715	—	—
是否手术	-0.961	0.364	6.965	0.008	0.382	0.187	0.781
化疗前白细胞	1.629	0.582	7.826	0.005	5.097	1.628	15.956
化疗前血红蛋白	3.099	1.043	8.823	0.003	22.173	2.870	171.331
化疗前血小板	-0.611	0.353	2.998	0.083	0.543	0.272	1.084

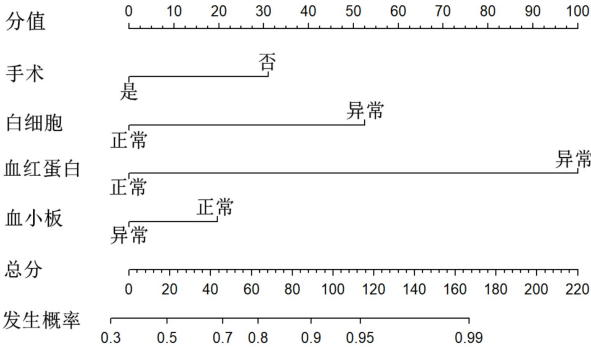


图 1 乳腺癌患者 CIM 风险列线图

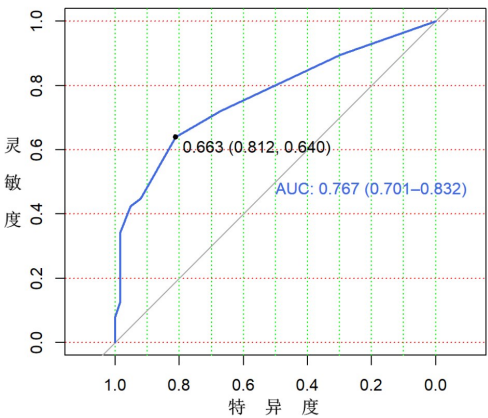


图 2 建模组受试者操作特征曲线

表 4 建模组与验证组模型预测效果比较

建模分组	灵敏度	特异度	Yoden-Index	最佳临界值	AUC	P	95%CI	
							Lower Bound	Upper Bound
建模组	0.640	0.812	0.452	0.663	0.767	<0.001	0.701	0.832
验证组	0.523	1.000	0.444	0.736	0.755	0.002	0.653	0.858

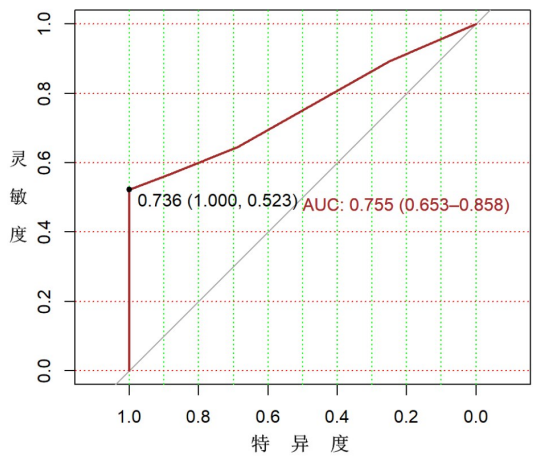


图 3 验证组受试者操作特征曲线

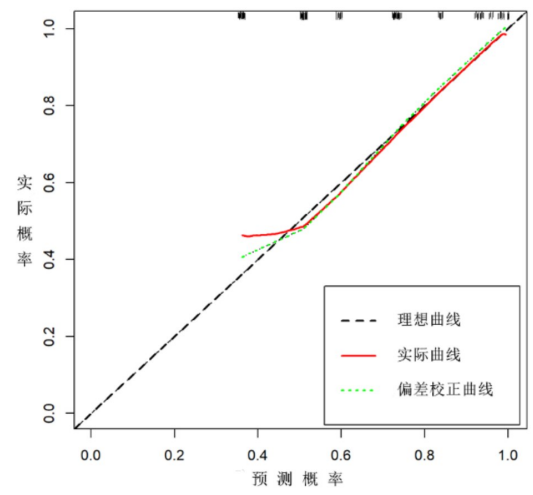


图 4 建模组校准曲线

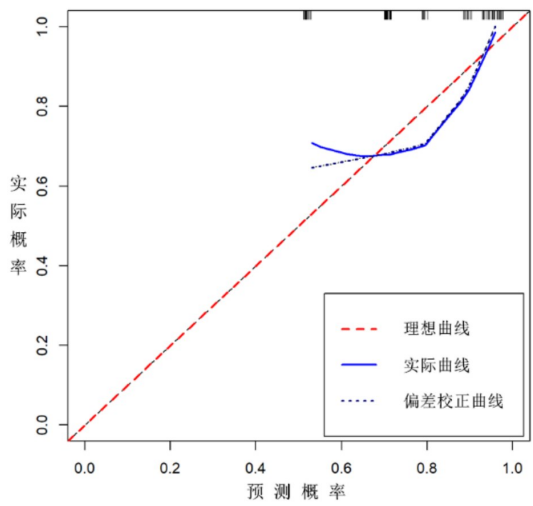


图 5 验证组校准曲线

3 讨论

3.1 乳腺癌患者 CIM 发生率较高 化疗是乳腺癌常规治疗方法之一,可降低乳腺癌分期^[2];CIM 则会增加感染风险,影响患者生存^[1]。研究^[4,13]表明,乳腺癌患者 CIM 发生率为 67.16%,重度骨髓抑制发生率为 51%。本研究中患者骨髓抑制发生率为 70.37%(190/270),高于前二者,且平均年龄(49.25±8.42)岁,说明高龄患者更容易发生 CIM,这与前述研究一致。王勇等^[9]在乳腺癌术后化疗医院感染危险因素研究中得出 CIM 发生率为 47.9%,明显低于本研究结果,可能与其研究侧重于感染患者有关。此外,本研究中 CIM 主要集中在 I 度,且以中性粒细胞减少为主,可能是因为中性粒细胞半衰期较短,容易受到化疗的影响^[2]。因此,使用精准可靠的评估工具对乳腺癌患者 CIM 评估具有重要意义,医护人员应早期识别高风险人群,进行精准干预与宣教,帮助患者完成化疗周期,改善生活质量。

3.2 乳腺癌患者 CIM 独立影响因素分析

3.2.1 手术患者容易发生 CIM 本研究发现,化疗前手术的患者在化疗后更容易发生骨髓抑制。肿瘤患者本身因为疾病导致免疫力低下,加上手术对患者的创伤性刺激,使患者身心状况受到影响,再进一步行化学药物治疗,可能会使患者产生较重的不良反应^[9]。对于此类患者,应及时进行心理疏导,可采用叙事护理、同伴教育等方式帮助患者树立信心;在饮食与活动中,通过多学科团队协作帮助患者制订饮食计划,必要时采用中医疗法^[1],帮助患者改善营养状况,为化疗提供条件。

3.2.2 化疗前白细胞、血红蛋白及血小板水平异常者容易发生 CIM 本研究发现,化疗前白细胞、血红蛋白及血小板水平异常者容易出现 CIM。可能这类患者已行数次化疗,化疗前白细胞低水平间接反映白细胞的低表达,提示粒系造血系统功能降低,导致血红蛋白低水平,白细胞和血红蛋白低水平暗示患者处于较低的免疫状态,容易出现 CIM^[14-15]。因此,医护人员应及时关注患者化疗前后实验室指标,对白细胞和血红蛋白水平较低者及时纠正,为完成化疗周期提供基础。此外,在患者化疗期间注意保持患者身体清洁与卫生,出门佩戴口罩,在化疗前与化疗期间均需要合理膳食,尽量多食用高蛋白类食物,

注重营养均衡。当血红蛋白及血小板水平出现异常,则表明患者凝血功能下降^[13],应告知患者避免磕碰,密切关注身体是否有皮肤瘀点瘀斑、牙龈是否出血等状况。

3.3 乳腺癌患者 CIM 风险预测模型的科学性与实用性 本研究建模组与验证组 Hosmer-Lemeshow 拟合检验分别为 $\chi^2 = 6.430 (P = 0.599)$ 、 $\chi^2 = 9.730 (P = 0.284)$,两组 P 值均 > 0.05 ,且图 4 与图 5 校准曲线显示校准度较好,说明模型具有较好的预测能力^[16]。一般认为 $AUC > 0.7$ 说明模型的预测效果较好,本研究建模组与验证组 AUC 分别为 0.767 和 0.755(均 $P < 0.01$),建模组中灵敏度为 0.640,特异度为 0.812,约登指数为 0.452,验证组中灵敏度为 0.523,特异度为 1.000,约登指数为 0.444,说明模型预测效果较好^[17]。当预测概率 ≥ 0.663 时,患者骨髓抑制风险较高,医护人员应密切关注。手术、化疗前白细胞、血红蛋白、血小板水平为乳腺癌 CIM 的独立影响因素,提示医护人员应加强对此类患者的关注;同时,利用本研究构建的列线图模型评估各因素对患者 CIM 的影响,计算风险概率,及时进行个体化干预。

4 结论

乳腺癌患者 CIM 发生率较高,患者手术、化疗前白细胞、血红蛋白与血小板水平是患者 CIM 的独立影响因素。本研究构建的风险预测模型具有良好的特异度和准确度,有助于筛查 CIM 高风险人群,进行早期干预。不足之处:本研究为单中心研究,样本量较小。今后研究应扩大样本量、在多中心研究中进一步优化完善。

【参考文献】

- [1] JI Y, LI S, ZHANG X, et al. The prophylactic and therapeutic effects of moxibustion combined with traditional Chinese medicine decoction for treating chemotherapy-induced myelosuppression in early-stage breast cancer: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 844. DOI: 10.1186/s13063-020-04749-6.
- [2] 彭庆颖, 张远起. 乳腺癌化疗相关骨髓抑制的研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(7): 182-185.

- [3] GOLDSCHMIDT J, MONNETTE A, SHI P, et al. Burden of chemotherapy-induced myelosuppression among patients with ES-SCLC in US community oncology settings[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(35): 3881-3894.
- [4] 黄家良, 夏坤健, 郭伟, 等. 三阴性乳腺癌化疗致重度骨髓抑制的危险因素分析及其预测模型的构建[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2023, 44(5): 886-892.
- [5] 王银荣, 邱晓堂, 潘莉. 糖尿病足溃疡患者愈合后复发的影响因素分析及风险预测模型构建[J]. *军事护理*, 2023, 40(5): 62-65.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040.
- [7] 孙秀伟, 任海艳, 董敏, 等. 尿路造口周围潮湿相关性皮肤损伤风险预测模型的构建及应用[J]. *军事护理*, 2023, 40(1): 40-44.
- [8] KG M, DG A, JB R, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(1): W1-W73.
- [9] 王勇, 贾巍, 董江萌, 等. 乳腺癌根治术后化疗期间医院感染危险因素及神经网络预测模型[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(13): 2024-2028.
- [10] FRIENDLANDER A H, ETTINGER R L. Karnofsky performance status scale[J]. *Special care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [11] PEUS D, NEWCOMB N, HOFER S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2013, 19(13): 72. DOI: 10.1186/1472694-13-72.
- [12] PAN L, ZHANG T, CAO H, et al. Ginsenoside Rg3 for chemotherapy-induced myelosuppression: a meta-analysis and systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 649. DOI: 10.3389/fphar.2020.00649.
- [13] 张忠诚. 乳腺癌化疗患者不良反应分析[J]. *中国医药指南*, 2023, 21(32): 51-53.
- [14] BRIGLE K, PIERRE A, FINLEY-OLIVER E, et al. Myelosuppression, bone disease, and acute renal failure: evidence-based recommendations for oncologic emergencies [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2017, 21(5 Suppl): 60-76.
- [15] 苏贺, 李志刚, 王一尧. 老年结直肠癌患者化疗后骨髓抑制发生情况及其影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(20): 4391-4394.
- [16] 郑敏, 张宇铮, 吕海永, 等. 基于 logistic 回归的二分类结局临床预测模型的 Stata 实现方法[J]. *中国卫生统计*, 2022, 39(3): 461-464.
- [17] 刘哲, 刘维维. 妊娠期糖尿病患者产后糖代谢异常的预测模型研究进展[J]. *军事护理*, 2023, 40(5): 29-32.

(本文编辑: 陈晓英)

欢迎登陆《军事护理》投稿平台

<http://jfhhlzz.smmu.edu.cn>