

论著·临床研究

优替德隆所致周围神经病变发生风险的列线图
预测模型建立与验证

陈文敏, 石灵芳, 鲁相园

(福建医科大学肿瘤临床医学院/福建省肿瘤医院乳腺肿瘤内科, 福建 福州 350014)

[摘要] **目的** 探讨优替德隆所致周围神经病变(UIPN)的风险因素, 建立列线图模型并验证其效能。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2023 年 8 月该院治疗的 238 例晚期乳腺癌患者, 采用单因素及 logistic 多因素分析筛选 UIPN 的独立危险因素, 建立列线图模型。通过绘制受试者操作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)、校准曲线、决策曲线验证模型的预测准确度。**结果** 41.2%(98/238)的乳腺癌患者出现 UIPN。多因素分析结果表明年龄、吸烟史、体重指数、糖尿病、化疗次数是 UIPN 的独立危险因素($P < 0.05$)。AUC 为 0.781(95%CI 0.721~0.842), 校准曲线显示预测概率和实际概率一致性良好, Hosmer-Lemeshow 检验显示拟合优度检验良好($\chi^2 = 4.362, P = 0.823$), 决策曲线显示模型的临床效益高。**结论** 该研究建立的列线图模型具有准确的预测能力, 有助于临床工作人员筛查高危患者并制定积极的预防措施。

[关键词] 优替德隆; 周围神经病变; 危险因素; 列线图

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.014

中图法分类号:R737.9

文章编号:1009-5519(2025)01-0068-06

文献标识码:A

Development and validation of nomogram model for predicting the risk
of utidelone induced peripheral neuropath

CHEN Wenmin, SHI Lingfang, LU Xiangyuan

(Department of Breast Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fujian, Fuzhou 350014, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors of utidelone induced peripheral neuropath(UIPN), establish a nomogram model and verify its effectiveness. **Methods** A total of 238 patients with advanced breast cancer treated in the hospital from December 2021 to August 2023 were selected. The independent risk factors of UIPN were screened by single factor and logistic multiple factor analysis, and the nomogram model was established. The prediction accuracy of the model was verified by drawing receiver operating characteristic (ROC) curve and calculating area under curve(AUC), calibration curve and decision curve. **Results** 41.2% (98/238) of patients with breast cancer had UIPN. Multivariate analysis showed that age, smoking history, body mass index, diabetes mellitus and chemotherapy frequency were independent risk factors for UIPN ($P < 0.05$). Establish nomogram model and calculated AUC was 0.781(95%CI 0.721—0.842). The calibration curve showed a good consistency between the predicted probability and the actual probability. The Hosmer-Leme showed that goodness-of-fit test was good($\chi^2 = 4.362, P = 0.823$), and the decision curve showed that the model has high clinical efficacy of the model. **Conclusion** The nomogram model established in this study has accurate predictive ability, which helps clinical staff screen high-risk patients and formulate proactive preventive measures.

[Key words] Utidelone; Peripheral neuropath; Risk factors; Nomogram

近几十年,全球乳腺癌的发病率不断上升,目前在恶性肿瘤中位居首位,每年发病人数约 226 万^[1]。3%~8%的乳腺癌患者发现时处于晚期,即使根治性切除术后,超过 1/3 的患者术后也会出现复发和转移^[2]。晚期乳腺癌无法治愈,5 年和 10 年生存率分别为 27%和 13%,中位总生存期仅为 2~3 年^[3]。虽然免疫和靶向治疗取得重大突破,但化疗仍是治疗晚期

乳腺癌的基石^[4]。优替德隆是 2021 年获得我国国家药品监督管理局批准上市的化疗药物,机制与紫杉醇相似,但可克服紫杉醇耐药,显著延长晚期乳腺癌的无进展生存期^[5-6]。然而,优替德隆非特异性地破坏肿瘤细胞和正常细胞的有丝分裂、生长和修复,使其伴随多种不良反应。优替德隆所致周围神经病变(UIPN)是化疗最常见不良反应之一,包括感觉神经、

运动神经和自主神经损害。其中,感觉神经症状最常见,表现为肢体末端呈“袜子-手套”分布的对称性感觉异常,如麻木、疼痛、烧灼感、感觉缺失等。运动神经和自主神经症状较为少见,表现为乏力、肌肉萎缩、直立性低血压、便秘等^[7]。UIPN 导致化疗剂量减少甚至中止,进而缩短生存时间;即使化疗结束,症状仍可持续数月至数年,严重影响患者的长期生活质量^[7]。目前,并无有效的药物治疗 UIPN,早期识别高危患者并制定有效的预防措施至关重要。本研究探讨 UIPN 的风险因素并建立列线图模型,为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 12 月至 2023 年 8 月本院治疗的乳腺癌患者,纳入标准:(1)组织病理明确诊断为乳腺癌;(2)化疗方案包括优替德隆;(3)依从性良好,配合完成调查;(4)临床病理资料完整。排除标准:(1)男性;(2)合并严重的肝、肾、心功能不全;(3)严重的精神疾病;(4)脑或骨转移。期间共有 238 例患者符合纳入及排除标准,依据是否发生 UIPN 分为 UIPN 组和非 UIPN 组。本研究符合本院医学伦理委员会批准并通过(审批号:k2021-180-1)。

1.2 评价指标 采用美国国家癌症研究所常见不良反应术语评定标准(NCI-CTCAE)5.0 版评估 UIPN,该量表将周围神经病变分为感觉和运动异常,其中,0 级表示正常;1 级为轻微症状,肌腱反射丧失;2 级为中度感觉障碍,影响工具性日常生活(如做家务、购物);3 级为严重症状,个人自理能力受限,需要辅助性

工具;4 级为危及生命,功能丧失;5 级为死亡^[8]。由于 0 级和 1 级不影响生活质量^[9],所以本研究将 0~1 级患者归为非 UIPN 组,2~5 级患者归为 UIPN 组。神经病变通常在化疗药物用药后 24~72 h 出现^[10],本研究在优替德隆用药后第 4 天评估 UIPN 发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以例数、百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;符合非正态分布时以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用 Mann-Whitney U 秩和检验。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进一步纳入多因素 logistic 回归分析筛选独立危险因素,采用 GraphPad Prism 软件绘制森林图。采用 R4.1.1 软件和 rms 程序包建立列线图模型,绘制受试者操作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)、校准曲线、决策曲线验证模型的准确度,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌患者 UIPN 的发生情况及单因素分析 238 例乳腺癌患者中,98 例(41.2%)出现 UIPN。单因素分析表明年龄、吸烟史、体重指数、糖尿病、化疗次数与 UIPN 有关($P < 0.05$),见表 1。

2.2 乳腺癌患者 UIPN 的多因素分析 将单因素分析结果中差异具有统计学意义的参数进行二元 logistic 回归分析,赋值见表 2。结果表明年龄、吸烟史、体重指数、糖尿病、化疗次数是 UIPN 的独立危险因素($P < 0.05$),见图 1。

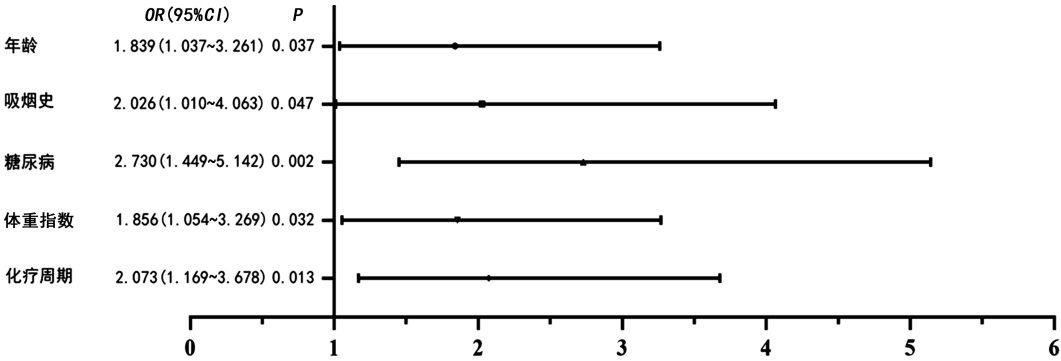


图 1 乳腺癌患者 UIPN 多因素分析的森林图

表 1 乳腺癌 UIPN 的单因素分析

因素	UIPN 组(<i>n</i> = 98)	非 UIPN 组(<i>n</i> = 140)	检验值	<i>P</i>
年龄(<i>n</i>)			7.780	0.005
≤60 岁	38	80		
>60 岁	60	60		
教育程度(<i>n</i>)			0.492	0.483
初中及以下	57	75		

续表 1 乳腺癌 UIPN 的单因素分析

因素	UIPN 组(<i>n</i> =98)	非 UIPN 组(<i>n</i> =140)	检验值	<i>P</i>
高中及以上	41	65		
婚姻状况(<i>n</i>)			0.442	0.506
已婚	61	93		
未婚/离异/丧偶	37	47		
职业状况(<i>n</i>)			1.558	0.212
在职	64	102		
无业/退休	34	38		
绝经状况(<i>n</i>)			0.490	0.484
是	76	103		
否	22	37		
吸烟史(<i>n</i>)			9.340	0.002
是	31	21		
否	67	119		
饮酒史(<i>n</i>)			0.915	0.339
是	27	31		
否	71	109		
高血压(<i>n</i>)			1.850	0.174
是	27	28		
否	71	112		
糖尿病(<i>n</i>)			14.004	0.000
是	38	24		
否	60	116		
高血脂史(<i>n</i>)			1.308	0.253
是	25	27		
否	73	113		
乳腺癌切除术史(<i>n</i>)			0.765	0.382
是	67	103		
否	31	37		
肿瘤部位(<i>n</i>)			0.048	0.826
左侧	56	82		
右侧	42	58		
体重指数(<i>n</i>)			9.303	0.002
<24 kg/m ²	42	88		
≥24 kg/m ²	56	52		
化疗前血红蛋白水平[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),g/L]	126.0(107.8,139.0)	131.5(117.5,142.0)	1.469	0.142
化疗前血清清蛋白水平[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),g/L]	34.1(32.0,36.8)	35.4(32.3,37.7)	1.630	0.103
白细胞($\bar{x}\pm s,\times 10^9\text{ L}^{-1}$)	6.9±1.9	6.4±1.9	1.868	0.063
尿素氮($\bar{x}\pm s,\text{mg/dL}$)	6.5±1.1	6.3±1.2	1.071	0.285
肌酐($\bar{x}\pm s,\text{mg/dL}$)	89.4±14.0	88.0±13.8	0.752	0.453
总胆红素($\bar{x}\pm s,\text{mg/dL}$)	13.7±4.2	13.2±4.1	0.986	0.325
合用内分泌治疗(<i>n</i>)			1.903	0.168
是	79	102		
否	19	38		

续表 1 乳腺癌 UIPN 的单因素分析

因素	UIPN 组(<i>n</i> = 98)	非 UIPN 组(<i>n</i> = 140)	检验值	<i>P</i>
合用靶向药物治疗(<i>n</i>)			1. 608	0. 205
是	64	80		
否	34	60		
化疗次数(<i>n</i>)			6. 670	0. 010
≤3 次	51	96		
>3 次	47	44		

表 2 参数赋值情况

参数	赋值
年龄	1=>60 岁;0=≤60 岁
吸烟史	1=是;0=否
体重指数	1=≥24 kg/m ² ;0<24 kg/m ²
糖尿病	1=是;0=否
化疗次数	1=>3 次;0=≤3 次

2.3 乳腺癌患者 UIPN 列线图预测模型的建立与验证 基于上述的 5 种独立危险因素建立 UIPN 列线图模型,见图 2。采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次进行内部验证,结果表明 AUC 为 0. 781(95%CI 0. 721~0. 842),见图 3。校准曲线显示预测概率和实际概率一致性良好,见图 4。Hosmer-Lemeshow 检验显示拟合优度检验良好($\chi^2=4. 362,P=0. 823$);决策曲线显示模型的净获益高,见图 5。

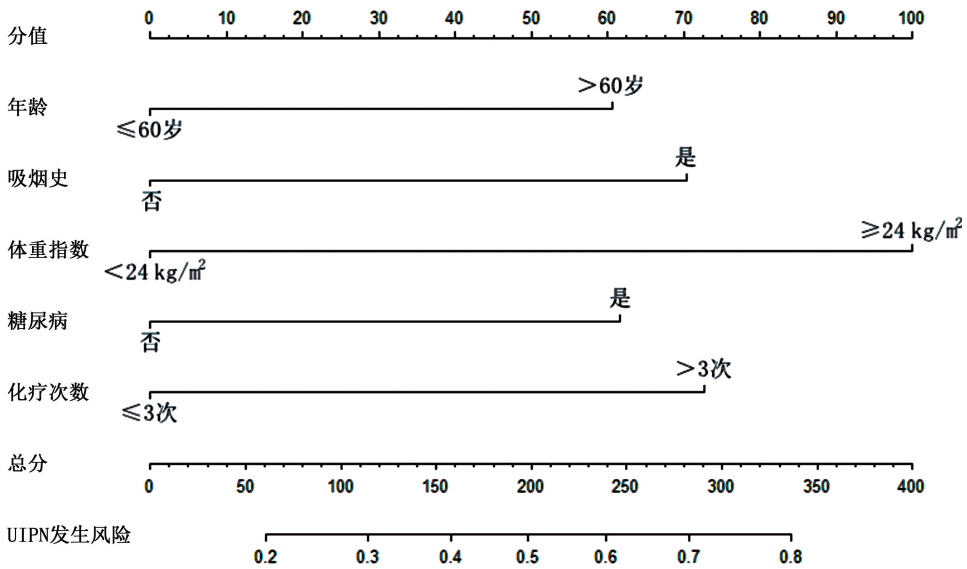


图 2 乳腺癌患者 UIPN 的列线图

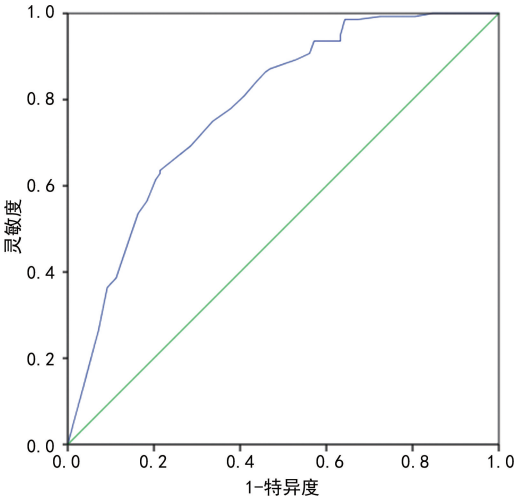


图 3 乳腺癌患者 UIPN 的 ROC 曲线

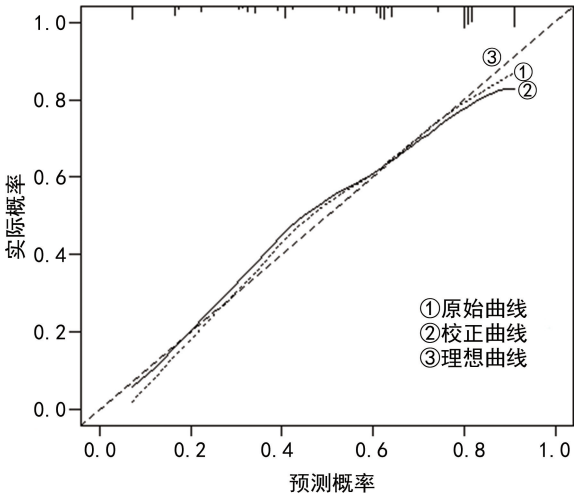


图 4 乳腺癌患者 UIPN 的校准曲线

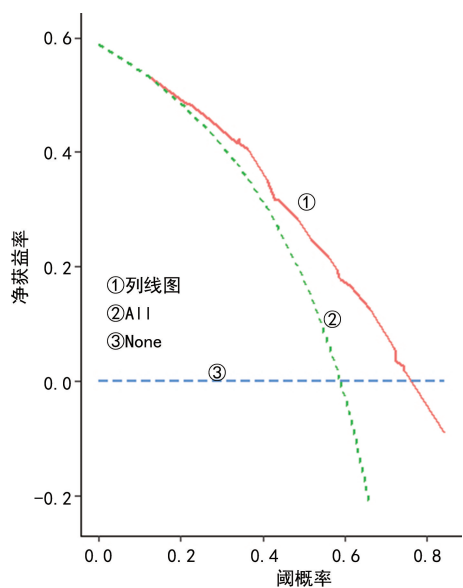


图 5 乳腺癌患者 UIPN 的决策曲线

3 讨 论

LIAO 等^[11]发现埃博霉素具有抗肿瘤疗效,与 $\alpha\beta$ -微管蛋白异二聚体的 β -亚基结合,诱导微管束的形成并阻止解聚,进而抑制有丝分裂纺锤体的形成,从而控制肿瘤细胞生长并促进细胞凋亡。优替德隆是通过基因工程改造、微生物发酵而成的新一代埃博霉素类似物^[12]。我国一项纳入 26 家医院的多中心、开放标签、随机对照、3 期临床试验显示,在转移性乳腺癌女性患者中,优替德隆联合卡培他滨的中位无进展生存期为 8.44 个月,而单用卡培他滨为 4.27 个月,差异具有统计学意义^[5]。2021 年我国正式批准优替德隆用于复发或转移性乳腺癌患者。由于优替德隆的临床应用时间短,因此,对其不良反应的研究较少。本研究中,41.2% 乳腺癌患者出现 UIPN。与先前研究类似,ZHANG 等^[13]将转移性乳腺癌患者纳入研究,发现在使用含优替德隆的联合化疗方案中,UIPN 是最常见的不良反应,其发生率高达 45.5%。

列线图是将多因素分析结果进行整合,以可视化、图形化展现出来,更直观、简洁、快速地预测个体出现某一临床事件的发生风险。本研究中,AUC 为 0.781,表明模型具有良好的判别能力;校准曲线显示预测概率和实际概率基本吻合,表明模型的精准度较好; Hosmer-Lemeshow 检验结果提示,预测值和实际值一致,表明拟合优度检验良好。决策曲线显示模型的净获益高,临床应用价值好。

本研究中,年龄大的患者更容易出现 UIPN。随着年龄的增长,神经系统的生理结构和功能出现退行性病变;老年患者常合并多种基础疾病,免疫功能减弱,神经更容易受到化疗药物的损伤;同时,高龄患者的神经修复能力下降,愈合能力减弱。并且老年人的代谢功能降低,化疗药物的清除时间延长,增加神经系统受损的风险^[14]。本研究中,吸烟史是 UIPN 的独立危险因素。吸烟引起血管病变,如远端血管狭窄和

微循环障碍,影响到神经系统的血液和营养供应。吸烟降低血液中红细胞运输氧气功能,在化疗过程中,机体细胞对氧气的需求增加,因此,吸烟可能造成神经细胞的氧气供应不足^[15]。烟草中含有大量的氧自由基和有害化学物质,对细胞的抗氧化系统造成损害,神经细胞对氧自由基的敏感性较高,因此,吸烟导致神经细胞更容易受到氧化损伤^[16]。本研究中,体重指数高的患者发生 UIPN 的风险更高。体重指数高的患者通常伴随神经慢性炎症和代谢功能异常,影响神经细胞的正常生理功能。化疗药物容易蓄积在脂肪组织中,加剧化疗药物引起的神经毒性^[17]。本研究中,糖尿病是 UIPN 的最重要危险因素。高血糖引起的慢性炎症、氧化应激对神经细胞产生直接损害,神经细胞的生化和代谢发生改变,影响神经元的轴浆流动、细胞内信号传导。糖尿病使脂肪沉积在血管形成动脉粥样硬化、血管壁的胶原增加,引起微循环障碍,减少神经组织的血液供应^[18-19]。本研究中,随着患者化疗次数增多,出现 UIPN 的可能性增大。化疗药物是剂量限制性毒性,随着患者化疗药物使用次数增多,在脊髓的背根神经节蓄积量也随之增长,对神经的破坏也加大^[20]。

总之,乳腺癌化疗患者中 UIPN 的发生率高,年龄、吸烟史、体重指数、糖尿病、化疗次数是 UIPN 的独立危险因素。以此建立的列线图模型具有良好的预测效能,为临床医护人员采取积极的干预措施提供参考。

参考文献

[1] QIAN X,ZOU X,XIU M,et al. Epidemiology and clinicopathologic features of breast cancer in China and the United States[J]. Transl Cancer Res, 2023, 12(7): 1826-1835.

[2] DRURY A,DE LOS RIOS LA SERNA C D,BAĞÇIVAN G,et al. Consensus views on an advanced breast cancer education curriculum for cancer nurses: A Delphi study [J]. Nurse Educ Today, 2023, 124: 105757.

[3] CARDOSO F,SPENCE D,MERTZ S,et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015)[J]. Breast, 2018, 39: 131-138.

[4] LV D,LAN B,ZHANG L,et al. Association between depression and anxiety status of breast cancer patients before adjuvant chemotherapy and chemotherapy-induced adverse events[J]. Cancer Med, 2023, 12(4): 4794-4800.

[5] ZHANG P,SUN T,ZHANG Q Y,et al. Utidelone plus capecitabine versus capecitabine alone for heavily pretreated metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes: a multicentre, open-label, superiority, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 371-383.

[6] XU B,SUN T,ZHANG Q,et al. Efficacy of utidelone plus capecitabine versus capecitabine for heavily pretreated, anthracycline- and taxane-refractory metastatic

breast cancer; final analysis of overall survival in a phase III randomised controlled trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (2): 218-228.

[7] 马骏, 霍介格. 化疗所致周围神经病变的临床研究现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(13): 2415-2420.

[8] MCCRARY J M, GOLDSTEIN D, TRINH T, et al. Optimizing clinical screening for chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 58(6): 1023-1032.

[9] BAO T, BASER R, CHEN C, et al. Health-Related quality of Life in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized clinical trial[J]. *Oncologist*, 2021, 26(11): e2070-e2078.

[10] PRAGER K, PASSIG K, MICKE O, et al. Chemotherapy-induced polyneuropathy in cancer care-the patient perspective[J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(4): 235.

[11] LIAO M T, JIANG Q, HU H B, et al. Cost-effectiveness analysis of utidelone plus capecitabine for metastatic breast cancer in China[J]. *J Med Econ*, 2019, 22(6): 584-592.

[12] 李晓, 孙莹, 孙增先, 等. 优替德隆用于二线及以上转移性乳腺癌的研究进展[J]. *药物流行病学杂志*, 2022(10): 700-704.

[13] ZHANG P, TONG Z S, TIAN F G, et al. Phase II trial of utidelone as monotherapy or in combination with capecitabine in heavily pretreated metastatic breast cancer patients[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 68.

[14] TRENDOWSKI M R, LUSK C M, RUTERBUSCH J J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in African American cancer survivors: risk factors and quality of life outcomes[J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (22): 8151-8161.

[15] SRIVASTAVA S P, SINHA A P, SHARMA K K, et al. Severity, risk factors and quality of life of patients associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Clin Nurs Res*, 2022, 31(6): 1080-1090.

[16] MOLASSIOTIS A, CHENG H L, LEUNG K T, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(6): e01312.

[17] UEDA R, YAMAMOTO N, HORI Y, et al. Risk factors for interstitial lung disease induced by gemcitabine plus albumin-bound paclitaxel therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma patients[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2022, 8(1): 5.

[18] GU J L, LU H, CHEN C, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29 (12): 7461-7469.

[19] TIMMINS H C, MIZRAHI D, LI T, et al. Metabolic and lifestyle risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in taxane and platinum-treated patients: a systematic review[J]. *J Cancer Surviv*, 2023, 17 (1): 222-236.

[20] ZHOU X, WANG D Y, DING C Y, et al. Psychosocial adaptation and influencing factors among patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(15): 4843-4855.

(收稿日期: 2024-04-10 修回日期: 2024-11-20)

(上接第 67 页)

[13] KUO C F, YU K H, LUO S F, et al. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Scand J Rheumatol*, 2010, 39(6): 466-471.

[14] KHRAIS A, KAHLAM A, TAHIR A, et al. Outcomes of gout in patients with cirrhosis: a National inpatient sample-based study[J]. *World J Hepatol*, 2023, 15 (2): 303-310.

[15] 刘甜, 孙瑞霞, 程晓宇, 等. 男性痛风患者肝功能异常的相关危险因素分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(2): 100-105.

[16] 徐东, 朱小霞, 曾学军, 等. 痛风诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(6): 421-426.

[17] SUN P, ZHU J J, WANG T, et al. Benzbromarone aggravates hepatic steatosis in obese individuals[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(6 Pt A): 2067-2077.

[18] NISHIKAWA T, NAGATA N, SHIMAKAMI T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 815.

[19] LEE J S, WON J, KWON O C, et al. Hepatic safety of febuxostat compared with allopurinol in gout patients with fatty liver disease[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(5): 527-531.

[20] ZHENG X Y, GONG L I, LUO R, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 202.

[21] DEB S, SAKHARKAR P. A population based study of liver function amongst adults with hyperuricemia and gout in the United States[J]. *Diseases*, 2021, 9(3): 61.

[22] 赵金娇, 马利丹, 房冬冬, 等. 不同年龄起病痛风湿患者的临床特点分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(7): 581-584.

[23] ZHANG S J, DU T T, LI M N, et al. Combined effect of obesity and uric acid on nonalcoholic fatty liver disease and hypertriglyceridemia[J]. *Medicine (Madr)*, 2017, 96 (12): e6381.

[24] JENSEN T, ABDELMALEK M F, SULLIVAN S, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5): 1063-1075.

[25] LIN Y S, FENG X C, CAO X, et al. Age patterns of non-alcoholic fatty liver disease incidence: heterogeneous associations with metabolic changes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 181.

[26] ZHOU M, ZHU N B, YU C Q, et al. Analysis on adulthood weight change in adults in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(5): 510-514.

(收稿日期: 2024-04-26 修回日期: 2024-09-23)