

本文引文格式:曾国华,邓品南,唐海宗,等.大肠癌术前淋巴结转移列线图预测模型的建立和验证[J].右江民族医学院学报,2020,42(4):459-462,470.

【论著与临床报道】

大肠癌术前淋巴结转移列线图预测模型的建立和验证

曾国华¹,邓品南¹,唐海宗¹,郭云²

- (1. 广西合浦县人民医院普通外科,广西 合浦 536100;
2. 广西医科大学第一附属医院结直肠肛门外科,广西 南宁 532100)

摘要:目的 建立并验证大肠癌患者术前淋巴结转移的列线图预测模型。方法 根据大肠癌术后病理结果,将316例患者分为淋巴结转移阳性组($n=160$)和阴性组($n=156$),多因素 Logistic 回归分析大肠癌淋巴结转移相关的预测因素,R 软件绘制列线图并进行内部验证。结果 列线图包含肿瘤分化程度、血清癌胚抗原(CEA)水平、糖尿病以及 CT 报告的淋巴结转移状态4个预测因子,该模型具有较好的区分度和校准度,ROC 曲线下面积(AUC)为0.865(95% CI : 0.826~0.904)。结论 结合影像学和临床病理特点开发了一个简便、高效的列线图预测模型,临床医生可用于术前评估大肠癌患者有无淋巴结转移。

关键词:大肠癌;预测模型;列线图;淋巴结

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2020)04-0459-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.04.013

Establishment and verification of the nomogram prediction model for preoperative lymph node metastasis of colorectal cancer

Zeng Guohua¹, Deng Pinnan¹, Tang Haizong¹, Guo Yun²

- (1. Department of General Surgery, People's Hospital of Hepu County, Hepu 536100, Guangxi, China;
2. Department of Colorectal and Anal Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 532100, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To establish and verify the nomogram prediction model for preoperative lymph node metastasis in patients with colorectal cancer. **Methods** According to the postoperative pathological results of patients with colorectal cancer, 316 patients were divided into the positive lymph node metastasis group ($n=160$) and the negative lymph node metastasis group ($n=156$). Multivariate Logistic regression was used to analyze the predictors associated with lymph node metastasis of colorectal cancer, and R software was used to draw the nomogram, which was verified internally. **Results** The nomogram included four predictors, namely, tumor differentiation, CEA (serum carcinoembryonic antigen) level, diabetes mellitus and lymph node metastasis status reported by CT. This model had good discrimination and calibration and the area under ROC curve (AUC) was 0.865 (95% CI : 0.826~0.904). **Conclusion** A simple and efficient nomogram prediction model was developed based on the combination of imaging and clinicopathology features, which can be used by clinicians for preoperative predicting whether or not patients with colorectal cancer had lymph node metastasis.

Key words: colorectal cancer; prediction model; nomogram; lymph nodes

基金项目:广西壮族自治区教育厅高校科研项目(ZD2014029)

第一作者简介:曾国华(1962-),男,本科,副主任医师,研究方向:结直肠癌的诊治,E-mail:gyzgh126@126.com

通讯作者简介:郭云(1973-),男,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:结直肠癌的诊治,E-mail:a11053007ht@163.com

大肠癌是我国第四大常见癌症,在癌症相关死亡原因中排名第五^[1]。有无淋巴结转移对大肠癌患者的预后和治疗方案选择至关重要。术前充分评估淋巴结转移情况有助于判断是否需要术前辅助治疗,为手术切除范围提供参考^[2-3]。虽然有文献报道可以根据肿瘤组织病理特点预测淋巴结是否存在肿瘤转移,但临床应用有待考究^[4]。CT检查是大肠癌临床分期的重要手段,但有研究表明,CT不能准确地识别结节的良恶性,具有一定的局限性^[5]。因此,本研究的目的是开发和验证大肠癌患者术前评估有无淋巴结转移的预测模型。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2014年1月—2019年12月在我院行大肠癌手术的患者316例(具体肿瘤部位见表1),其中男209例,女107例;平均年龄61岁。根据术后病理结果,将患者分为淋巴结转移阳性组160例,淋巴结转移阴性组156例。纳入标准:参照国家卫生计生委医政医管局中华医学会肿瘤学分会《中国结直肠癌诊疗规范》,所有患者均有病理学诊断依据^[6]。排除标准:①转移性肠癌患者;②肛管癌、多重癌、术前放化疗患者。

1.2 收集、整理患者的临床资料 通过电子病历系统,根据临床重要性和在先前发表的文章中确定的预测变量来收集患者临床资料^[7-8],包括患者性别、年龄、体重指数(BMI)、有无糖尿病、术前血清癌胚抗原(CEA)水平、CT报告肿瘤最大直径和淋巴结转移状态、肿瘤部位、肿瘤活检病理类型和分化程度等。

1.3 统计学方法 应用SPSS 26.0和R 3.6.2软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组均数比较用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验;计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素Logistic回归分析筛选大肠癌淋巴结转移预测因子。R软件根据多因素Logistic回归分析结果绘制列线图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病理特点比较 共316例大肠癌患者被纳入研究,术后病理证实淋巴结转移阳性组160例,阴性组156例。两组患者临床病理特点比较见表1,淋巴结转移阳性组与阴性组相比较,患者年龄、糖尿病发生率、肿瘤分化程度、肿瘤部位和病理类型、CEA水平以及CT报告淋巴结转移状态具有统计学差异。

表1 大肠癌患者临床和病理特点

类别	淋巴结转	淋巴结转	χ^2/Z	P
	移阳性组 (n=160)	移阴性组 (n=156)		
性别			0.002	0.966
女	54(33.75)	53(33.97)		
男	106(66.25)	103(66.03)		
年龄/岁	59(58~67)	63(59~69)	-2.820	0.005
BMI/(kg·m ²)	23.50 (21.53~25.40)	24.10 (22.50~25.70)	-1.067	0.286
糖尿病	56(35.00)	18(11.50)	24.244	<0.001
肿瘤分化程度			29.273	<0.001
低分化	47(29.38)	93(59.62)		
中-高分化	113(70.63)	63(40.38)		
肿瘤病理类型			12.581*	0.008
乳头状腺癌	43(26.88)	42(26.92)		
管状腺癌	51(31.88)	67(42.95)		
黏液腺癌	57(35.63)	47(30.13)		
未分化癌	1(0.63)	0(0.00)		
印戒细胞癌	8(5.00)	0(0.00)		
CT报告肿瘤最大直径			1.531	0.465
≤3 cm	58(36.25)	61(39.10)		
3~6 cm	87(54.38)	86(55.13)		
≥6 cm	15(9.38)	9(5.77)		
肿瘤部位			5.004	0.283
升结肠	42(26.25)	32(20.51)		
横结肠	5(3.13)	3(1.90)		
降结肠	4(2.50)	8(5.13)		
乙状结肠	33(20.63)	44(28.21)		
直肠	76(47.50)	69(44.23)		
CEA水平			34.777	<0.001
正常	70(43.75)	119(76.28)		
升高	90(56.25)	37(23.72)		
CT报告淋巴结转移状态			90.416	<0.001
阴性	18(11.25)	98(62.82)		
阳性	142(88.75)	58(37.18)		

注:表内不符合正态分布的计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;表内符合正态分布的计数资料数据用 $[n(\%)]$ 表示;*表示采用Fisher的精确检验结果(双侧)。

2.2 大肠癌淋巴结转移预测因子的筛选 进一步多因素Logistic回归分析结果显示,肿瘤分化程度、CEA水平、糖尿病以及CT报告淋巴结转移状态是大肠癌淋巴结是否转移的独立预测因子。见表2。

2.3 大肠癌术前淋巴结转移预测模型的建立 根据多因素Logistic回归分析结果,我们建立了一个包含肿瘤分化程度、CEA水平、糖尿病以及CT报告淋巴结转移状态等独立预测因子的大肠癌术前淋巴结转移预测模型,并用列线图表达出来。见图1,根据相应的预测因子,可计算对应的points值,最后相加得total points值,最终total points值对应的淋巴结转移风险即为模型预测的风险值。

表 2 大肠癌淋巴结转移预测因子多因素 Logistic 回归分析结果

自变量	B	标准误差	Wald χ^2	OR (95% CI)	P
年龄	-0.003	0.020	0.030	0.997 (0.958~1.037)	0.862
糖尿病	1.843	0.399	21.343	6.314(2.889~13.789)	<0.001
肿瘤分化程度	1.003	0.297	11.363	2.726(1.521~4.882)	0.001
肿瘤病理类型	-0.021	0.199	0.011	0.979(0.663~1.446)	0.915
CEA 水平	0.677	0.297	5.211	1.968 (1.100~3.520)	0.022
CT 报告淋巴结转移状态	2.713	0.372	53.053	15.073 (7.264~31.277)	<0.001

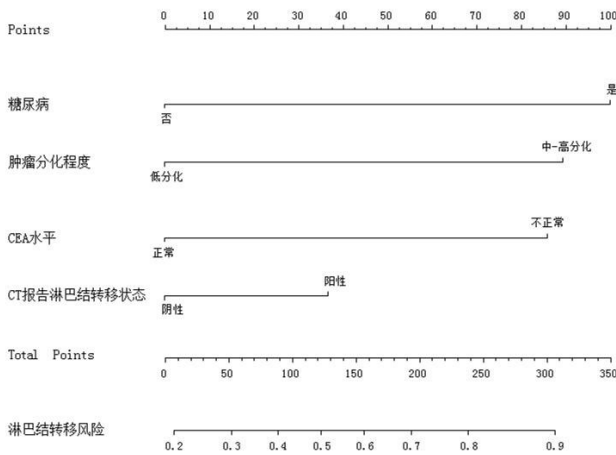


图 1 大肠癌术前淋巴结转移预测模型列线图

2.4 预测模型的预测效果 我们的预测模型表现出较好的校准度和区分度,bootstrap 重抽样校正曲线显示列线图预测的大肠癌淋巴结转移概率与实际概率吻合较好(见图 2)。

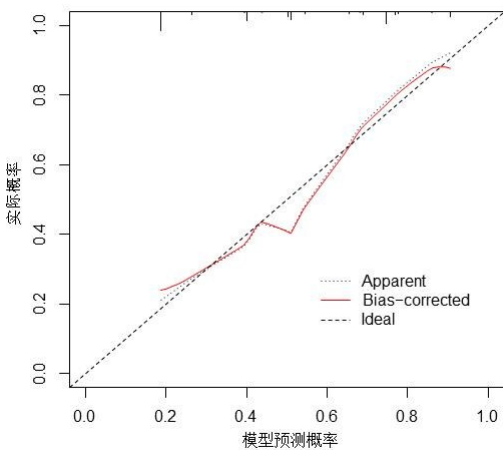


图 2 列线图的校正曲线 (bootstrap 重抽样法 B=1000)

图 3 显示预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.865 (95% CI :0.826~0.904),肿瘤分化程度、CEA、糖尿病、CT 报告淋巴结转移状态的 ROC 曲线下面积分别为 0.651(95% CI :0.590~0.712)、0.663(95% CI :

0.602~0.723)、0.617(95% CI :0.555~0.679)、0.758(95% CI :0.703~0.813)。与单个预测因子相比,我们的预测模型在临床预测方面更加有效;72.21%为最佳概率截点(敏感性 59.40%,特异性 98.10%,阳性预测值 70.20%,阴性预测值 75.60%),随着预测概率的增加,敏感性和阴性预测值降低,特异性和阳性预测值增加。

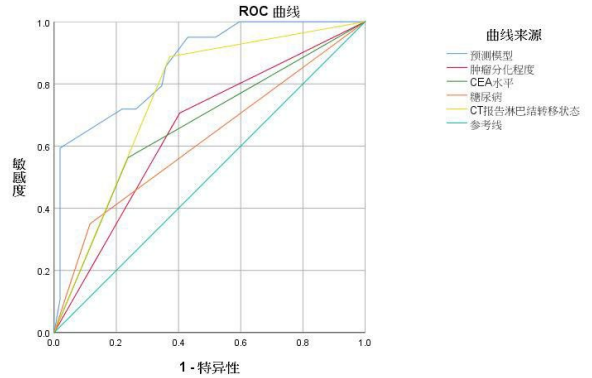


图 3 预测模型和预测因子 ROC 曲线 (最佳预测概率截点为 0.722)

3 讨论

列线图,又称诺莫图(Nomogram),它是建立在多因素回归分析的基础上,使用多个临床指标或者生物属性,然后采用带有分数高低的线段,能够将复杂的计算公式以图形的方式,快速、直观、精确地展现出来,从而达到基于多个变量的值预测一定的临床结局或者某类事件发生的概率的目的。在医学领域,列线图的优势在于可个性化的计算特定肿瘤患者生存率以及某些疾病的发生率,因此在临床实践中有很大的价值[9]。

我们的研究基于 CT 影像学特征和临床病理特点,开发并验证了一个诊断性的列线图预测模型,用于大肠癌患者术前淋巴结转移的预测。列线图包括肿瘤分化程度、CEA 水平、糖尿病以及 CT 报告的淋巴结转移状态 4 个预测因子,将 CT 影像学特征和临床病理特点纳入简洁的列线图中,而且我们的列线图具有较好的校准度和区分度(AUC=0.865),有助于临床上术者术前预测淋巴结转移情况。

曹立强等^[10]关于结直肠癌肿瘤分化程度与淋巴结转移关系的研究显示,分化程度与淋巴结转移率密切相关。JY Choi等^[11]的研究表明低分化癌与淋巴结转移成正相关,低分化癌患者需要进行更广泛淋巴结清扫。据文献报道^[12-14],大肠癌的分化程度与大肠癌患者 XPG Asp1104His 基因的多态性、干细胞相关因子 Oct4、Sox2、RNA uc. 189 的异常表达有一定关系。癌细胞分化越低其恶性程度越高的生物学特性决定了其淋巴结转移能力越强。本研究显示大肠癌分化程度与淋巴结转移有关,与相关文献报道一致^[15],这说明大肠癌分化程度是预测淋巴结转移的有效预测因子,可用来术前评估区域淋巴结播散情况,从而作为术前辅助治疗及手术方案的评估依据。

一般认为术前 CEA 可作为大肠癌患者判断淋巴结转移和术后随访监测的重要指标。邝咏云等^[16]报道了 CEA 联合 CA19-9 的监测对诊断结直肠癌复发价值更大,患者出现高水平 CEA 和 CA19-9 为晚期结直肠癌的可能性更大。Stojkovic Lalosevic M 等^[17]的研究结果显示区域性淋巴结受累患者的血清 CEA 水平显著升高。本研究也显示术前 CEA 水平与淋巴结转移有关,但蒲竞等^[18]的研究显示血清 CEA 在诊断结直肠癌术后复发/转移方面 ROC 曲线下面积仅为 0.604,敏感度为 51.1%,特异性为 73.8%,因此,CEA 单独预测大肠癌复发转移方面的效能不尽如人意。

糖尿病与大肠癌的发生发展之间有着密切的联系,尤其是 2 型糖尿病^[19]。糖尿病患者高胰岛素血症和胰岛素抵抗可能是大肠癌发生发展的重要机制,并可能进一步影响大肠癌发生转移^[20]。Ge Cui 等^[21]研究了大肠癌合并糖尿病患者的临床病理特征,发现大肠癌患者的血糖水平与局部肿瘤恶性程度显著相关。Ding 等^[22]研究了糖尿病合并大肠癌患者组织中胰岛素样生长因子/胰岛素受体(IGF-1/IR)轴蛋白表达的特点,结果显示糖尿病病史与 IGF-1、IGF-1R 和 IR 的表达相关,而淋巴结转移是影响大肠癌患者 IGF-1 和 IGF-1R 表达的独立因素。本研究结果也显示糖尿病病史可以作为术前预测淋巴结转移的预测因子。

目前临床可用于直肠癌术前分期评估的影像学方法主要有螺旋 CT、PET/CT、常规核磁共振成像(MRI)及直肠腔内超声等,但相关研究中关于直肠癌淋巴结转移的影像诊断标准并不统一^[23]。磁共振扩散加权成像(DWI)结合常规 MRI 和 PET/CT 评价直肠癌淋巴结已有较多文献报道,但前者扫描时间长,后者检查费用高且灵敏度低,难以在基层医院普遍开展,而 CT 则相对简单易行,费用较低,容易被病患接受,但其敏感性和特异性受淋巴结直径大小影响较大^[24],而临床上关于 CT 的研究报道多以淋巴结大小为研究

依据,但值得说明的是,利用该项原则很难鉴别良性反应性转移淋巴结和非转移淋巴结^[25]。我们的研究结果显示,CT 对于诊断大肠癌的淋巴结转移情况有一定的指导意义,ROC 曲线下面积为 0.758,诊断效能中等,与曲博等^[25]、郑二良等^[5]的研究结果类似。

笔者认为临床上用单个预测因子来预测大肠癌淋巴结转移缺乏良好的区分度和稳健性,因此近年来越来越多的研究者致力于开发临床预测模型用于大肠癌术前预测淋巴结转移。陈暮楠等^[8]根据临床病理学特点建立了逻辑回归模型,但仍处于较原始的公式计算,过程繁琐,不利于繁忙的临床医生使用。2016 年 Yanqi Huang 等^[26]提出了一个结合放射组学特征、CT 报告的淋巴结转移状态的放射组学列线图模型预测大肠癌患者淋巴结转移与否,但放射组学特征受到影像学阅片水平的影响,而且 ROC 曲线下面积为 0.778,低于我们的模型。相比之下,我们的列线图更加简便,预测因子易于获得,临床应用效果更佳。

我们的研究存在一定的局限性。首先,研究资料来源于单中心,研究对象存在一定的选择偏倚,列线图的使用可能会受到地域和生活环境的影响;其次,我们的列线图缺乏外部验证,在临床工作中需要不断的完善及改进;最后,由于研究资料为回顾性研究,不能将患者糖尿病用药,生活习惯,身体锻炼以及饮食习惯等因素纳入分析,可能会降低列线图的预测能力。总之,我们开发并验证了一个简便、高效的列线图模型用于大肠癌术前预测淋巴结转移与否,为大肠癌的治疗方案的选择提供参考。

参考文献:

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] Toiyama Y, Inoue Y, Shimura T, et al. Serum Angiopoietin-like Protein 2 Improves Preoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer[J]. Anticancer Research,2015,35(5):2849-2856.
- [3] 黎镛,张彦峰. 术前 Glasgow 预后分数与结肠癌影像学表现及术后免疫组化指标的关系[J]. 右江民族医学院学报,2019,41(1):78-80.
- [4] Glasgow SC, Bleier J IS, Burgart LJ, et al. Meta-analysis of Histopathological Features of Primary Colorectal Cancers that Predict Lymph Node Metastases[J]. 2012, 16(5): 1019-1028.
- [5] 郑二良,吴清彬,邓祥兵,等. 结合 CT 影像学及临床病理学特征评估直肠癌术前 N 分期[J]. 中华结直肠疾病电子杂志,2018,7(3):218-222.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华外科杂志,2018,56(4):241-258.

(下转第 470 页)

- matic sternoclavicular joint dislocation: a case series[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1):7.
- [10] Rockwood CA, Groh GI, Wirth MA, et al. Resection arthroplasty of the sternoclavicular joint [J]. J Bone Joint Surg Am, 1997, 79(3):387-393.
- [11] Zhang C, Lin L, Liang J, et al. Efficacy analysis of a novel sternoclavicular hook plate for treatment of unstable sternoclavicular joint dislocation or fracture[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2017, 25(1):1-7.
- [12] Labronici PJ, Souza FC, Pires RE, et al. Posterior dislocation of the sternoclavicular joint; report of two cases[J]. Rev Bras Ortop, 2016, 51(5):601-605.
- [13] 樊军, 罗意, 万革, 等. 克氏针张力带与锁骨钩钢板固定治疗胸锁关节前脱位 63 例的临床分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(22):3129-3131.
- [14] 梁兴斌, 李荣. 小斜 T 形锁定钛板治疗锁骨内侧骨折并胸锁关节脱位[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(2):147-148.
- [15] 董加纯, 支中正, 颜冰珊, 等. 钢缆内固定锁骨近段和胸骨髓腔修复胸锁关节脱位: 解剖与临床[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(4):583-588.
- [16] 陈龙弟. 用两种手术方法治疗不稳定性胸锁关节前脱位的效果对比[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(3):13-14.
- 收稿日期: 2020-04-12; 修回日期: 2020-04-17
-
- (上接第 462 页)
- [7] 陈暮楠, 周洋, 于丽娟, 等. Logistic 回归模型在预测直肠癌旁淋巴结转移中的应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(4):297-303.
- [8] Huang YQ, Liang CH, He L, et al. Development and Validation of a Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(18):2157-2164.
- [9] Lei Z, Li J, Dong W, et al. Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria[J]. Jama Surg, 2016, 151(4):356-363.
- [10] 曹立强, 杨国军, 刘思达, 等. 结直肠癌术前淋巴结转移相关危险因素分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(99):25-26, 29.
- [11] Choi JY, Jung SA, Shim KN, et al. Meta-analysis of Predictive Clinicopathologic Factors for Lymph Node Metastasis in Patients with Early Colorectal Carcinoma[J]. Journal of Korean Medical Science, 2015, 30(4):398-406.
- [12] 邓慧, 李鑫雨, 吴燕丹, 等. 超保守 RNA uc. 189 在大肠癌组织中的表达及临床病理意义[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(9):5-8.
- [13] 杜海娜, 朱陵君, 杜牧龙, 等. XPG Asp1104His 基因多态性与中国人口结直肠癌易感性的关系[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2016, 5(1):40-46.
- [14] 王军凯, 李丽. 大肠癌组织中干细胞相关因子 Oct4、Sox2 的表达及其临床意义[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(3):12-15.
- [15] 德吉, 秦金玉, 王瑾, 等. 早期结直肠癌淋巴结转移的危险因素分析及内镜切除指征的探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(6):367-370.
- [16] 邝咏云, 李懿. 血清癌胚抗原、糖类抗原 19-9 与结直肠癌术后肿瘤转移复发的关系[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(7):138-139.
- [17] Lalosevic MS, Stankovic S, Stojkovic M, et al. Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? [J]. Hell J Nucl Med, 2017, 20(1):41-45.
- [18] 蒲竞, 陈晓红, 王慧春, 等. 血清 CEA、CA19-9 及 PET-CT SUV 值对结直肠癌患者术后复发/转移的诊断价值[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(8):1-4.
- [19] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [20] 段艳峰. 血糖对糖尿病患者大肠癌发病的影响[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(4):722-724.
- [21] Cui G, Zhang T, Ren F, et al. High Blood Glucose Levels Correlate with Tumor Malignancy in Colorectal Cancer Patients[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2015, 21:3825-3833.
- [22] Ding J, Li C, Tang J, et al. Higher Expression of Proteins in IGF/IR Axes in Colorectal Cancer is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Pathology & Oncology Research, 2016, 22(4):773-779.
- [23] 王屹. 直肠癌转移性淋巴结影像诊断及其临床应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(6):630-633.
- [24] 肖格林, 张海涛, 余水全, 等. 多层螺旋 CT 对结肠癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(5):97-99.
- [25] 曲博, 李海明, 张翔辰. 直肠癌肠旁淋巴结 CT 图像相关影像学分析[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(6):59-60.
- [26] Huang Y, Liang C, He L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(10):2436..
- 收稿日期: 2020-03-20; 修回日期: 2020-04-20