

# T1 和 T2 期直肠癌患者 预后的影响因素分析及列线图模型的建立

陈培风 韩文秀 陈章明 李传红 隋万年

**摘要** 目的 研究 T1 和 T2 期直肠癌患者预后的影响因素并构建列线图模型。方法 回顾性分析行直肠癌根治术手术治疗的 353 例患者,收集年龄、体质指数(BMI)、癌胚蛋白(CEA)、肿瘤大小、组织学分型、T 分期、N 分期、肿瘤位置、淋巴结检出数等情况,分别使用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 分析以及 Cox 回归分析进行单因素及多因素分析,构建列线图模型。结果 单因素分析显示年龄 $\geq 60$ 岁、黏液腺癌、低分化、T2 期、淋巴结转移、BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>、CEA $\geq 5$   $\mu$ g/L 和淋巴结检出数 $< 12$  个与 T1 和 T2 期直肠癌患者的总生存预后相关(均  $P < 0.05$ )。Cox 多因素分析显示年龄 $\geq 60$ 岁、T2 期、黏液腺癌、淋巴结转移、CEA $\geq 5$   $\mu$ g/L、BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 和淋巴结检出数 $< 12$  枚是影响患者预后的独立危险因素。基于上述独立危险因素构建列线图模型,预测曲线与实际生存曲线一致性较好(一致性指数 C-index = 0.779)。结论 年龄 $\geq 60$ 岁、T2 期、黏液腺癌、淋巴结转移、CEA $\geq 5$   $\mu$ g/L、BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> 和淋巴结检出数 $< 12$  个是影响 T1 和 T2 期直肠癌患者预后的独立危险因素,该研究建立的列线图模型可以有效的预测 T1 和 T2 期直肠癌患者预后情况。  
**关键词** 直肠癌;生存分析;列线图;危险因素;预测模型  
中图分类号 R 735.3  
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)12-2002-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.12.026

直肠癌是全球范围内发病率较高的肿瘤之一,其发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。目前,直肠癌最有效的治疗方式为根治性手术切除,辅助行放化疗可以改善患者的生存预后。临床上一般采用 TNM 分期对直肠癌进行病理学分期,对术后辅助治疗方式的选择以及生存预后的评估至关重要。根据文献<sup>[2]</sup>报道,T1 期直肠癌患者术后 5 年生存率为 94%~96%,5 年复发率为 3%~9%,T2 期直肠癌术后 5 年生存率为 75%,5 年复发率为 5%~9%。外科手术清扫淋巴

结数目以及病理科淋巴结检出数目会直接影响患者术后淋巴结分期,从而导致 TNM 分期失准。因此,探索多方面影响 T1 和 T2 期直肠癌患者生存预后的危险因素,并建立预测模型,可为临床诊疗方案选择和生存预后评估提供参考依据。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 2010 年 1 月—2016 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院行直肠癌根治术的患者病例共 3 433 例,其中 T1 期直肠癌病例 65 例,T2 期直肠癌病例 288 例,收集上述 353 例患者的临床病理资料及随访资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、癌胚抗原(CEA)、肿瘤类型、分化程度、T 分期、有无淋巴结转移、肿瘤位置、淋巴结检出数等。

**1.2 纳入及排除标准** 病例纳入标准:① 2010 年 1 月—2016 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院行直肠癌根治术;② 第八版 AJCC 分期为 T1、T2 期的直肠癌患者;③ 无远处转移;④ 随访资料完整;⑤ 病理类型为腺癌或黏液腺癌的患者。排除标准:① 术前行辅助放化疗的病例;② 其他原因导致死亡的病例。

**1.3 资料收集** 使用安徽医科大学第一附属医院病历管理系统调取患者手术病历并收集一般资料,术后随访至 2021 年 12 月 31 日,使用电话随访及门诊随访两种随访方式,根据随访情况获得直肠癌患者术后生存时间。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 24.0 进行数据处理,计数资料使用绝对数(%)表示,使用  $\chi^2$  检验;采用 Log-rank 检验进行单因素生存分析,差异有统计学意义的指标采用 Cox 回归进行多因素分析,使用 Kaplan-Meier 生存分析计算 5 年生存率,并按不同影响因素分别绘制生存曲线图。运用 R 软件(4.1.2 版本)进行模型绘制及统计分析:首先导入 rms 包,纳入独立危险因素,建立列线图预测模型,使用自助抽样法 1 000 次重复采样行内部验证,绘制校准曲线并计算一致性指数(C-index)。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2022-09-15 接收

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2021ZD0022)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院胃肠外科,合肥 230022

作者简介:陈培风 男 硕士研究生;

韩文秀 男 教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: hwxhbb@126.com

## 2 结果

**2.1 患者基本资料描述性统计分析** 根据临床纳入和排除标准,共收录 353 例直肠癌患者作为研究对象,其中男性 200 例,女性 153 例。患者年龄为 19~89(61.2±11.7)岁。TNM 分期 I 期 66 例,ⅢA 期 287 例,淋巴结转移率达到 18.6%(66/353),中位随访时间 62.8(12~81)月,生存中位时间为 53.35 个月 5 年生存率为 79%。

### 2.2 影响 T1 和 T2 直肠癌患者预后的单因素分析

单因素分析表明年龄、肿瘤类型、分化程度、T 分期、有无淋巴结转移、BMI、CEA 水平、淋巴结检出数为患者 5 年生存率的影响因素(均  $P < 0.05$ ),而性别、肿瘤位置对患者 5 年生存率无显著影响(均  $P > 0.05$ )。见表 1。图 1 所示,淋巴结检出数( $P = 0.01$ )、有无淋巴结转移( $P < 0.001$ )、T 分期( $P = 0.03$ )、分化程度( $P < 0.001$ )、肿瘤类型( $P < 0.001$ )、年龄( $P < 0.001$ )、BMI( $P = 0.025$ )、CEA( $P < 0.001$ )均与患者 5 年生存率相关。

**2.3 影响 T1 和 T2 直肠癌患者预后的多因素 Cox 回归分析** 如表 2 所示,多因素 Cox 回归分析表明年龄、T 分期、肿瘤类型、淋巴结转移、CEA 水平、BMI 水平、淋巴结检出数是影响患者 5 年生存率的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。

**2.4 列线图模型的建立与验证** 根据上述 Cox 多因素回归分析结果显示,纳入肿瘤类型、年龄、T 分期、有无淋巴结转移、BMI、淋巴结检出数、CEA 水平 7 种独立危险因素成功构建预测 T1、T2 期直肠癌患者生存预后的列线图模型,见图 2。同时使用 Bootstrap 自抽样法对该模型进行内部验证,重复 1 000 次内部抽样,计算得出模型的 C-index 值为 0.779,

表 1 T1 和 T2 期直肠癌患者的临床病理特征与总生存预后的相关性[n(%)]

预后因素	n	5 年生存率(%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)			15.866	<0.001
<60	219(62.0)	90.3		
≥60	134(38.0)	72.1		
性别			0.277	0.599
男	200(56.7)	78.0		
女	153(43.3)	80.4		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )			5.055	0.025
<25	225(63.7)	82.7		
≥25	128(36.3)	72.7		
CEA(μg/L)			14.668	<0.001
<5	264(74.8)	83.7		
≥5	89(25.2)	65.2		
T 分期			9.054	0.003
T1	68(19.3)	92.6		
T2	285(80.7)	75.8		
有无淋巴结转移			28.335	<0.001
无	287(81.3)	84.3		
有	66(18.7)	56.1		
肿瘤类型			26.488	<0.001
腺癌	333(94.3)	81.4		
黏液腺癌	20(5.7)	40.0		
分化程度			10.900	<0.001
非低分化	330(93.5)	80.9		
低分化	23(6.5)	52.2		
肿瘤位置			2.748	0.253
低位	149(42.2)	77.2		
中位	173(49.0)	82.1		
高位	31(8.8)	69.0		
淋巴结检出数(个)			11.325	0.001
<12	183(51.8)	72.1		
≥12	170(48.2)	86.5		

表明该模型有着良好的适用性,此外,绘制的校准曲线也显示模型预测的 5 年生存率与实际的 5 年生存率有良好的一致性,其 x 轴代表列线图预测 5 年生

表 2 Cox 多因素回归分析 T1 和 T2 期直肠癌患者的独立危险因素

因素	B	SE	$\chi^2$ 值	OR	95% CI	P 值
年龄≥60 岁	1.133	0.310	13.383	3.105	1.692~5.696	<0.001
BMI≥25 kg/m <sup>2</sup>	0.736	0.241	9.329	2.087	1.302~3.345	0.002
CEA≥5 μg/L	0.527	0.245	4.632	1.694	1.048~2.738	0.031
黏液腺癌	0.987	0.357	7.636	2.683	1.332~5.404	0.006
低分化	0.593	0.377	2.474	1.810	0.864~3.790	0.116
T2 期	0.944	0.475	3.959	2.571	1.014~6.517	0.047
有淋巴结转移	1.332	0.256	27.055	3.788	2.293~6.258	<0.001
淋巴结检出数<12 个	0.671	0.261	6.611	1.956	1.173~3.261	0.010
肿瘤位置						
低位			1.184	1		0.553
中位	0.213	0.254	0.705	0.808	0.491~1.330	0.401
高位	0.150	0.383	0.153	1.162	0.548~2.461	0.695

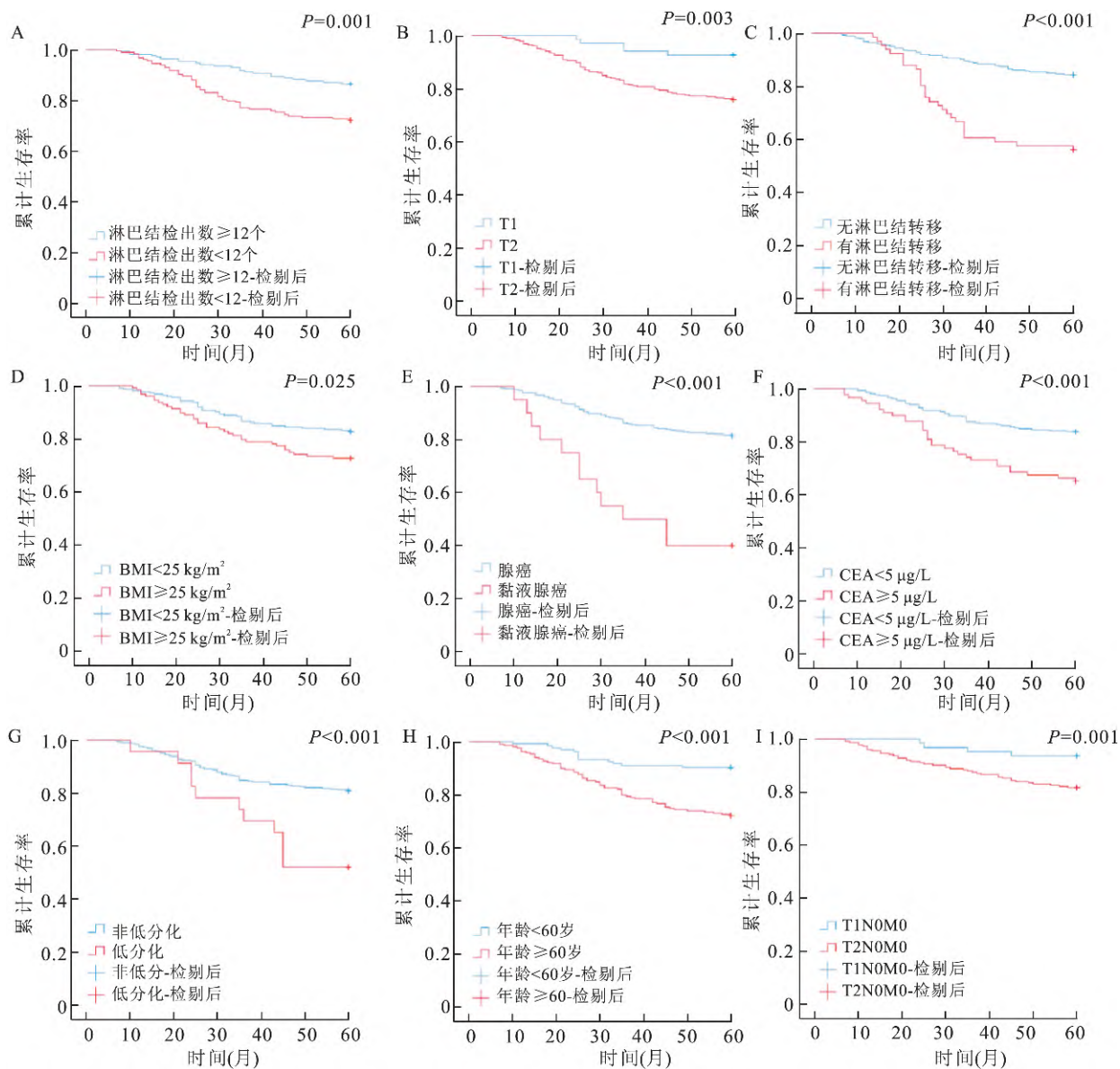


图1 不同分组的 T1 和 T2 期直肠癌患者的生存曲线分析

A: 淋巴结检出数; B: T 分期; C: 有无淋巴结转移; D: BMI; E: 肿瘤类型; F: CEA 水平; G: 分化程度; H: 年龄; I: T1N0M0 与 T2N0M0

存率 y 轴代表实际 5 年生存率。见图 3。

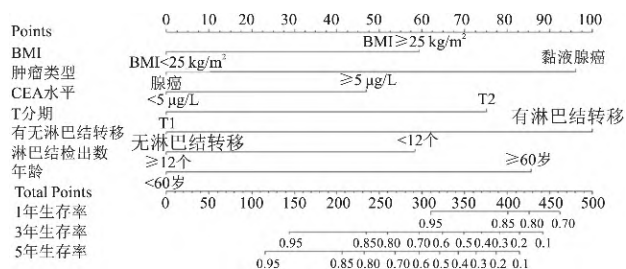


图2 成功构建预测 T1、T2 期直肠癌患者生存预后的列线图

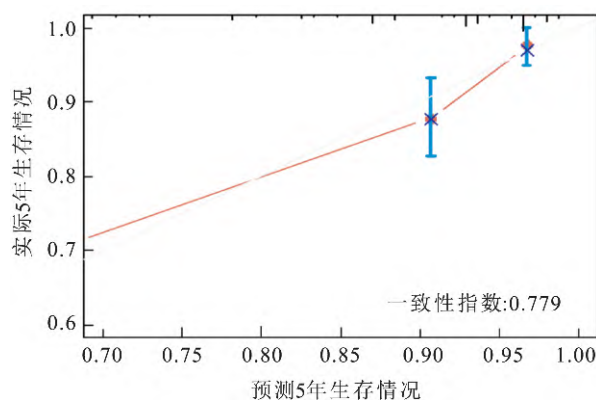


图3 验证列线图的预测效能

### 3 讨论

直肠癌是中国发病率较高的恶性肿瘤之一,严重影响人民的生命健康。近年来,结肠镜和大便隐血筛查得到广泛普及,更多的直肠癌患者在病情初期就得以诊断并行手术治疗。术后病理学 TNM 分期是评估直肠癌患者生存预后的主要依据,淋巴结转移的判定容易受到淋巴结清扫范围以及淋巴结检出数的影响,淋巴结清扫不完全或活检数目较少均会造成术后病理 TNM 分期失准,影响术后治疗方案的制定以及患者的术后生存。有研究<sup>[3]</sup>表明,TNM 分期对于个体化预测患者预后存在相对的局限性,而构建预测患者生存预后的列线图相对于传统的分期系统更具一定的优势。该研究通过单因素和多因素分析,明确影响 T1 和 T2 期直肠癌患者生存预后的独立危险因素,并构建量化且直观的列线图模型,预测患者的总生存预后。

直肠癌患者常伴淋巴结转移,且 T 分期越晚的病人其淋巴转移的可能性越高。该研究表明,T 分期和有无淋巴结转移是 T1、T2 期直肠癌患者预后的重要影响因素,此外,根据第八版 AJCC 指南 T1N0M0 期与 T2N0M0 期同属 TNM 分期 I 期,而该研究结果显示在同为 TNM 分期 I 期的患者中 5 年生存率也存在着显著差异,TNM 分期在精准区分不同阶段直肠癌患者预后方面存在局限性,需要综合更多指标预测患者的长期生存率。除此之外,该研究通过比较不同淋巴结检出数患者的预后生存情况,发现淋巴结检出数 <12 枚的患者比 ≥12 枚的患者 5 年生存率更低,这可能是术中淋巴结检出数不足导致临床分期不准所致。淋巴结检出数不足的原因有很多,除去患者自身因素外,由于早年全直肠系膜切除术在临床上初步使用,手术者的操作熟练度会影响淋巴结检出数,同时近年腹腔镜技术广泛应用于临床,也会影响检出数目;另一方面,淋巴结检出数也与病理检验技术相关,活检技术是否规范、操作人员的熟练度、仪器设备的质量以及病理医生的工作态度等因素均影响淋巴结检出数目<sup>[4]</sup>。此外,随着新辅助治疗的发展,部分患者接受了新辅助放化疗,从而使分期降期,术后淋巴结检出数也会下降。

该研究提示 BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> 是直肠癌患者的独立危险因素之一,可能是因为在临床上 BMI 较高的患者由于肥胖及相关解剖结构的特殊性,手术难度会相应增加,出现手术视野不清晰的情况,影响手术

的根治尤其是淋巴结的清扫,从而影响预后<sup>[5]</sup>。有文献<sup>[6]</sup>表明,BMI 较高的患者术中出血量和手术时间都会增加,同时 Hirpara et al<sup>[7]</sup> 研究也表明了肥胖患者的术后并发症风险较高,增加了二次手术的可能,延长了术后住院时间,这对患者的预后效果均有不利影响。

列线图模型是一种直观、高效、便捷的统计学工具,已经被应用于多种肿瘤的预后预测中<sup>[8-9]</sup>,其可以通过整合不同的影响因素来预测个体临床事件的发生概率,指导临床,调整预后治疗方案,实现人们对个体化医疗的需求<sup>[10]</sup>。对于 T1、T2 期直肠癌相关预后生存模型尚未见文献报道,该研究首次建立了 T1、T2 期直肠癌预后生存评估的列线图模型,将 T 分期、肿瘤类型、有无淋巴结转移、CEA、BMI、淋巴结检出数、年龄等因素纳入模型,预测直肠癌患者的 1、3、5 年总生存率,相比传统的 TNM 分期更加全面,同时使用 Bootstrap 自抽样法内部验证显示模型的 C-index 值为 0.779,表明该模型有良好的预测作用,值得在临床工作中推广。

### 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] Fields A C, Lu P, Hu F, et al. Lymph node positivity in T1/T2 rectal cancer: a word of caution in an era of increased incidence and changing biology for rectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2021,25(4):1029-35.
- [3] 黄凯,张长乐,吴文涌,等. 结肠癌列线图预后风险模型构建:基于 SEER 数据库的回顾性研究[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(2):299-305.
- [4] 唐诣超,冯勇. 淋巴结检出数对直肠癌治疗影响的研究进展[J]. 临床与病理杂志,2018,38(8):1768-74.
- [5] 詹雯意,刘桂娜,刘莹,等. 结直肠癌患者的 BMI 会影响肿瘤特征——基于 DACCA 的真实世界数据研究[J]. 中国普外基础与临床杂志,2022,29(2):232-8.
- [6] 张敏,刘思达,刁敏,等. 体质量指数对腹腔镜结直肠癌手术结果的影响[J]. 腹部外科,2020,33(3):223-6.
- [7] Hirpara D H, O'Rourke C, Azin A, et al. Impact of BMI on adverse events after laparoscopic and open surgery for rectal cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2022,53(2):370-9.
- [8] 侯松林,谢兴江,彭强,等. 基于 SEER 数据库的胃癌肝转移预后因素分析与预后模型构建[J]. 中国普通外科杂志,2020,29(10):1212-23.
- [9] 刘书霞,张磊,石远凯,等. 非转移性结直肠癌患者术后预后影响因素分析及列线图预测模型的构建[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(2):167-72.
- [10] Balachandran V P, Gonen M, Smith J J, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. Lancet Oncol, 2015,16(4):e173-80.

## Analysis of risk factors influencing the overall survival and establishment of nomogram predicting model in patients with rectal cancer at T1 and T2 stage

Chen Peifeng , Han Wenxiu , Chen Zhangming , Li Chuanhong , Sui Wannian

( Dept of General Surgery , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022 )

**Abstract Objective** To explore the independent risk factors affecting the prognosis , and to construct a nomogram model predicting overall of patients with rectal cancer at T1 and T2 stage. **Methods** Retrospective analysis was made on the data of 353 patients diagnosed as rectal cancer , who received the radical rectal resection. The collected data were as follows: age , body mass index ( BMI) , carcinoembryonic antigen ( CEA) , tumor size , histological type , T stage , N stage , tumor location and number of lymph nodes detected , which were used to perform Kaplan-Meier curve and Log-rank test for univariate analysis and Cox regression for multivariate analysis. The nomogram model was established to predict the overall survival of patients. **Results** Age  $\geq 60$  years , Mucinous adenocarcinoma , poorly differentiation , T2 stage , lymph node metastasis , BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> , CEA  $\geq 5$   $\mu$ g/L and number of lymph nodes detected  $< 12$  were associated with overall survival of patients with rectal cancer at T1 and T2 stage ( all  $P < 0.05$  ) . Cox regression showed that age  $\geq 60$  years , T2 stage , mucinous adenocarcinoma , lymph node metastasis , CEA  $\geq 5$   $\mu$ g/L , BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and lymph node detection number  $< 12$  were independent risk factors. Based on the above independent risk factors , the nomogram model was constructed , and the predicted curve was in good agreement with the actual survival curve ( C-index = 0.779 ) . **Conclusion** Age  $\geq 60$  years , T2 stage , mucinous adenocarcinoma , lymph node metastasis , CEA  $\geq 5$   $\mu$ g/L , BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and the number of lymph nodes detected  $< 12$  are independent risk factors , and the nomogram established in this study can effectively predict the prognosis of patients with rectal cancer at T1 and T2 stage.

**Key words** rectal cancer; analysis of overall survival; nomogram; risk factor; predicting model

( 上接第 2001 页 )

related to cardiac remodeling and cardiac function were observed and analyzed in DCM patients with chronic heart failure. **Results** The MHR of DCM patients with chronic heart failure was significantly higher than that of the control group (  $P < 0.001$  ) , and there were differences among different grades of heart failure in the case group (  $P < 0.05$  ) . After controlling the influence of gender , it was found that MHR was positively correlated with left atrial diameter ( LAD ) , left ventricular end-diastolic diameter ( LVEDD ) , left ventricular end-systolic diameter ( LVESD ) and NT-pro BNP. It was negatively correlated with LVEF. Correlation analysis showed that MHR was positively correlated with left atrial diameter ( LAD ) , left ventricular end-diastolic diameter ( LVEDD ) , left ventricular end-systolic diameter ( LVESD ) and NT-pro BNP (  $P < 0.05$  ) , and negatively correlated with LVEF (  $P < 0.05$  ) . The diagnostic value of MHR combined with NT-pro BNP ( AUC = 0.983 ) was higher than that of NT-pro BNP alone ( AUC = 0.974 ) (  $P < 0.05$  ) . These results suggested that MHR might be associated with cardiac remodeling and cardiac function in DCM. The higher the MHR , the more pronounced the cardiac remodeling of DCM , and the more severe the heart failure. The combination of MHR and NT-pro BNP might further improve the diagnostic efficacy of NT-pro BNP in chronic heart failure in DCM. **Conclusion** Clinically , MHR can be used as an evaluation index of the presence of chronic heart failure and the severity of HF in DCM patients. The combined measurement of MHR and NT-pro BNP may be more conducive to improve the sensitivity and specificity of the clinical diagnosis of DCM chronic HF , so as to identify and accurately implement the standardized treatment of DCM chronic HF earlier.

**Key words** myocardial disease; heart failure; monocytes; high-density lipoprotein cholesterol