

胃腺癌术后患者 Nomogram 预后模型的构建

龙腾飞^{1,2}, 王凡³, 余昌俊⁴, 孔令玲³, 徐继飞³, 刘鹤飞^{1,2}

摘要 目的 分析对胃腺癌患者术后生存有影响的危险因素,建立 Nomogram 预后模型。方法 利用 SEER 数据库,收集 4 787 例胃腺癌患者手术等临床资料以及相关随访数据。采用 ROC 曲线确定阳性淋巴结比值(LNR)的最佳分界点;使用 Kaplan-Meier 进行单因素生存分析,Log-rank 检验比较生存率的差异;多因素 Cox 比例风险模型分析预后危险因素建立 Nomogram 预后模型,该模型性能检测使用一致性指数(C-index)和校正曲线以及决策曲线分析法(DCA)进行验证。结果 经 ROC 曲线得出 LNR 的最佳分界值为 0.075;年龄、LNR、AJCC 第 7 版 T 分期、N 分期、M 分期均是影响胃腺癌患者术后生存的独立危险因素($P < 0.05$)。使用这些因素构建的 Nomogram 预后模型其一致性指数为 0.708(95% CI: 0.696 ~ 0.720)并且校正曲线一致性较好,表明模型对胃腺癌患者术后 1 年、3 年生存预测具有较好的准确性,DCA 显示 Nomogram 预后模型临床获益与 AJCC 第 7 版 TNM 分期系统比较更高。结论 年龄、LNR、AJCC 第 7 版 T 分期、N 分期、M 分期是影响胃腺癌患者术后生存的独立危险因素($P < 0.05$)。依此建立的 Nomogram 较 AJCC 第七版 TNM 分期系统具有更高的准确性及临床获益。

关键词 腺癌;列线图;预后

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)11-1792-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.11.029

在胃肠道肿瘤中,胃癌的发病率和死亡率均较高^[1-2]。胃腺癌是最常见的病理类型^[3],由胃腺体细胞发生恶变引起,具有病情隐匿、进展快的特点,目前手术是有效的治疗方法,但术后仍具有较高的复发率,其总体预后较差。对肿瘤患者预后的准确预测可帮助临床医生实施更好的治疗策略,虽然目前已有相关胃癌术后患者临床病理特征及预后因素的研究,但多为单中心、小样本的回顾性分析,或

为较早时期临床数据的研究^[4-5],受选择偏倚影响较大。根据美国国立癌症研究所的监测、流行病学、结果数据库(the National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End-results database, SEER)中丰富、可信的胃腺癌患者数据,该研究收集 2010 ~ 2015 年胃腺癌术后患者的临床病理及随访数据,绘制出胃腺癌术后患者 Nomogram 预后模型,整合各个独立危险因素并可视化展出,方便肿瘤科医生对胃腺癌患者术后生存进行更为快速、准确的预测,以期临床决策提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料 通过 SEER* Stat 8.3.6 软件,根据肿瘤原发部位标记(primary site-labeled): C160 ~ C166, C168 ~ C169。根据《国际肿瘤学疾病分类》(第 3 版)中的组织学/行为(histology/behavior)肿瘤分类:腺癌(8140/3),搜集 SEER 数据库中 2010 ~ 2015 年的胃腺癌患者采取手术治疗的相关资料。每个患者的资料包括:性别、年龄、种族、病理分级、阳性淋巴结数目、手术活检淋巴结数目、手术方式、TNM 分期和生存信息。纳入标准:①病理确诊的原发性胃腺癌;②已行手术治疗;③随访信息完整;④采用美国癌症联合协会(the American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7 版分期系统^[6]对病例进行分期。排除标准:①多源性肿瘤;②原位癌;③肿瘤分化程度及分期不完整;④ 30 d 内死亡的病例。根据以上标准,最终共 4 787 例患者纳入本项研究。本研究基于 SEER 数据库发布的公开数据,所有患者已去除个人标识,因此无需伦理委员会的批准,也无需患者知情同意。

1.2 研究方法 本研究纳入的生存时间为总生存时间(overall survival, OS)。使用阳性淋巴结数目除以手术活检淋巴结数目,计算阳性淋巴结比值(lymph node ratio, LNR)。采用 ROC 曲线确定 LNR 的最佳分界点;通过单因素及多因素分析明确影响胃腺癌术后患者总生存率的独立危险因素。利用多因素 Cox 比例风险模型的系数,使用 R 软件 3.1.2 版本(<http://www.r-project.org/>)中的“design”扩展

2020-06-18 接收

基金项目:安徽省教育厅自然科学重大项目(编号: KJ2018ZD017)

作者单位:¹中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)放疗科,合肥 230001

²合肥离子医学中心放疗科,合肥 230088

安徽医科大学第一附属医院³放疗科、⁴胃肠外科,合肥 230022

作者简介:龙腾飞,男,硕士研究生,住院医师,责任作者,E-mail: longtengfei@himc.org.cn

包,调用其中的“nomogram”函数,依据相关变量的回归系数画出预后预测列线图,建立 Nomogram 预后模型,该模型性能检测使用一致性指数(C-index)和校正曲线进行验证。采用 DCA 评估临床净获益并与 AJCC 第 7 版 TNM 分期系统进行比较。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析;使用 Kaplan-Meier 进行单因素生存分析,Log-rank 检验比较生存率的差异;多因素 Cox 比例风险模型分析预后危险因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床病理资料

2.1.1 LNR 的最佳分界值的确定 所有入选患者的 LNR 中位数为 0.031(范围 0~1)。经 ROC 分析,LNR 的最佳截止值为 0.075。曲线下面积为 0.703($P < 0.001$;图 1)。由此将患者 LNR 分为两组(≤ 0.075 、 > 0.075)。

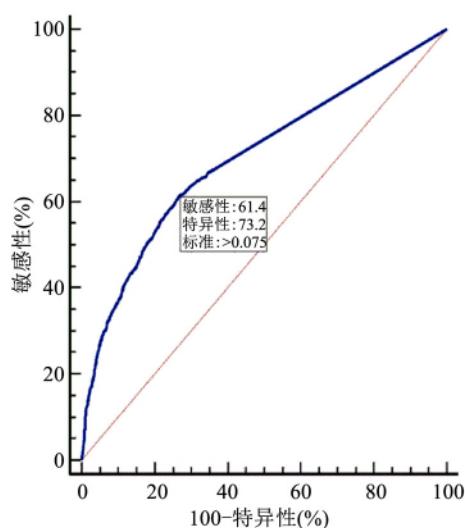


图1 LNR 的 ROC 曲线

2.1.2 基本资料 根据纳入标准,最终4 787例患者纳入此次研究。本研究患者的随访时间为 1~83 个月,中位随访时间为 25 个月。患者 1 年和 3 年生存率分别为 48.7%、26.9%。4 787 例患者中,3 389 例为男性,1 398 例为女性。半数以上患者(2 675 例,55.9%)为低分化 Grade III 级,1 686 例(35.2%)患者为中分化 Grade II 级。只有极少数患者(35 例 0.7%)可以采取胃部肿瘤局部切除术,绝大多数患者采用近全胃、全胃切除等手术方式,手术病理结果显示 2 813 例患者被证实有淋巴结转移,

320 例患者出现在远处转移。本研究纳入 4 787 例患者中白种人 3 404 例,黑种人 571 例,其他种族 794 例,18 例患者未登记人种信息。因 SEER 数据库纳入患者种族结构单一,以北美白人为主,为排除选择偏倚本研究未将种族因素加入单因素及多因素分析。患者基本临床病理资料见表 1。

2.2 胃腺癌术后患者危险因素分析 在单因素分析中(表 1),除了患者性别($P = 0.120$)、手术方式($P = 0.094$),其他的所有因素(年龄、病理分级、LNR、AJCC 第 7 版 T 分期、N 分期、M 分期)均与患者总体生存率存在相关性($P < 0.001$);进一步将这 6 个因素纳入多因素 Cox 回归分析(表 2),结果显示 5 个因素(年龄、LNR、AJCC 第 7 版 T 分期、N 分期、M 分期)是胃腺癌术后患者总体生存率的独立危险因素。

2.3 Nomogram 的建立及评价 根据 Cox 回归分析中显示的独立预后影响因素,应用 R 软件绘制胃腺癌患者术后 1 年、3 年 OS 预测的列线图(图 2),建立 Nomogram 预后模型。通过将每个变量对应的点向“分值”轴投射获得的分数相加,所得总分数可对应相应的预测结果。高龄、LNR 较大、TNM 分期晚的患者预后较差。Nomogram 模型的一致性指数为 0.708(95% CI: 0.696~0.720)。通过内部验证绘制预测值与实际值的校准图,显示 Nomogram 预后模型的 1 年、3 年 OS 与实际一致性良好(图 3),决策曲线分析评估 Nomogram 预后模型对于不同决策阈值的净收益均高于 AJCC 第 7 版 TNM 系统的预测线(图 4),净收益率越大,说明预测模型越准确。

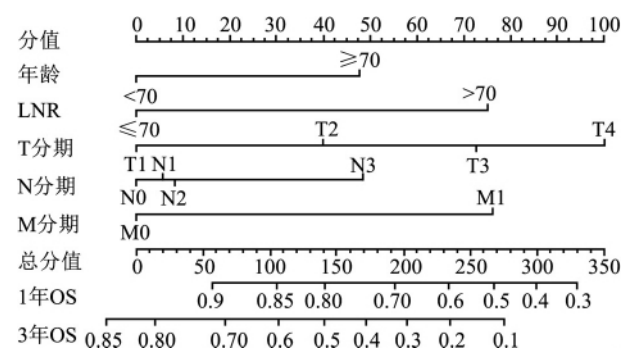


图2 胃腺癌术后患者的 1 年、3 年 OS 预测的列线图

3 讨论

胃腺癌的恶性程度高,手术是大多数患者的最有效的治疗方案^[7]。术后患者生存的危险因素多

表1 胃腺癌术后患者总体生存相关预后因素及单因素分析

因素	病例数 [n(%)]	单因素分析		
		HR (95% CI)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			67. 983	<0. 001
<70	2 741(57. 3)	—		
≥70	2 046(42. 7)	1. 405(1. 292 ~ 1. 527)		
性别			2. 415	0. 120
男	3 389(70. 8)	—		
女	1 398(29. 2)	0. 931(0. 851 ~ 1. 018)		
病理分级			93. 726	<0. 001
Grade I 级	338(7. 1)	—		
Grade II 级	1 686(35. 2)	1. 268(1. 082 ~ 1. 487)		
Grade III 级	2 675(55. 9)	1. 821(1. 559 ~ 2. 126)		
Grade IV 级	88(1. 8)	1. 986(1. 398 ~ 2. 822)		
LNR			742. 788	<0. 001
≤0. 075	2 710(56. 6)	—		
>0. 075	2 077(43. 4)	2. 983(2. 737 ~ 3. 250)		
T 分期			549. 578	<0. 001
T1	1 103(23. 0)	—		
T2	675(14. 1)	1. 678(1. 476 ~ 1. 911)		
T3	2 170(45. 3)	2. 608(2. 362 ~ 2. 880)		
T4	839(17. 5)	4. 459(3. 884 ~ 5. 118)		
N 分期			758. 495	<0. 001
N0	1 974(41. 2)	—		
N1	1 247(26. 0)	1. 826(1. 654 ~ 2. 017)		
N2	840(17. 5)	2. 635(2. 336 ~ 2. 973)		
N3	726(15. 2)	4. 235(3. 678 ~ 4. 876)		
M 分期			352. 228	<0. 001
M0	4 467(93. 3)	—		
M1	320(6. 7)	3. 167(2. 564 ~ 3. 910)		
手术方式			6. 399	0. 094
局部肿瘤切除术	35(0. 7)	—		
胃切除术(部分、次全)	2 140(44. 7)	1. 038(0. 626 ~ 1. 719)		
近全胃或全胃切除术	535(11. 2)	1. 208(0. 721 ~ 2. 023)		
全胃与其他器官合并切除术	2 077(43. 4)	1. 128(0. 678 ~ 1. 862)		

表2 胃腺癌术后患者总体生存相关预后因素的多因素分析

因素	多因素分析		
	HR(95% CI)	χ^2 值	P 值
年龄≥70 岁	1. 526(1. 406 ~ 1. 656)	101. 375	<0. 001
病理分级	1. 065(0. 993 ~ 1. 142)	3. 093	0. 079
LNR	1. 751(1. 537 ~ 1. 996)	69. 795	<0. 001
T 分期	1. 323(1. 258 ~ 1. 391)	96. 163	<0. 001
N 分期	1. 172(1. 105 ~ 1. 244)	27. 300	<0. 001
M 分期	1. 950 (1. 707 ~ 2. 227)	118. 746	<0. 001

样 构建科学便捷的预后模型可为患者术后临床治疗方案的制定提供指导^[8]。尽管 AJCC 第 7 版 TNM 分期系统对胃癌患者生存具有显著预测能力,但其不包括一些重要的影响因素,如年龄、肿瘤分化程度、治疗方案选择等,在不考虑以上因素的情况下,将同一 TNM 分期中的所有患者视为同一组则不能很好的区分患者预后。Nomogram 的出现补充了以上 AJCC 第 7 版 TNM 分期系统的缺陷。Nomogram

根据生物学和临床因素建立图形化统计学预后模型,在这项研究中,共有 4 787 例胃腺癌术后患者被纳入并分析。在单变量和多变量分析中,LNR 被证实为影响预后的独立危险因素。年龄、AJCC 第 7 版 T 分期、N 分期、M 分期也被证实。最后,建立了基于这些因素的 Nomogram 预后模型。在 AJCC-TNM 分期预后系统中,N 分期是其中的一个重要因素^[9]。而本研究中 N 分期(HR = 1. 172; 95% CI: 1. 105 ~ 1. 244; P < 0. 001) 也是 Nomogram 模型的因素之一,用来预测胃腺癌患者术后 1 年、3 年生存概率。由于淋巴结受累对手术的影响,作为一个关键的预测指标,仅使用被检查阳性淋巴结的个数来评估患者预后仍然不完善,因其受手术淋巴清扫范围的严重影响。本研究表明 LNR 似乎与外科手术无关,因为无论淋巴结手术多么广泛,LNR 都反映了其参与和转移的能力,使用 LNR 评估胃腺癌术后患者生存风

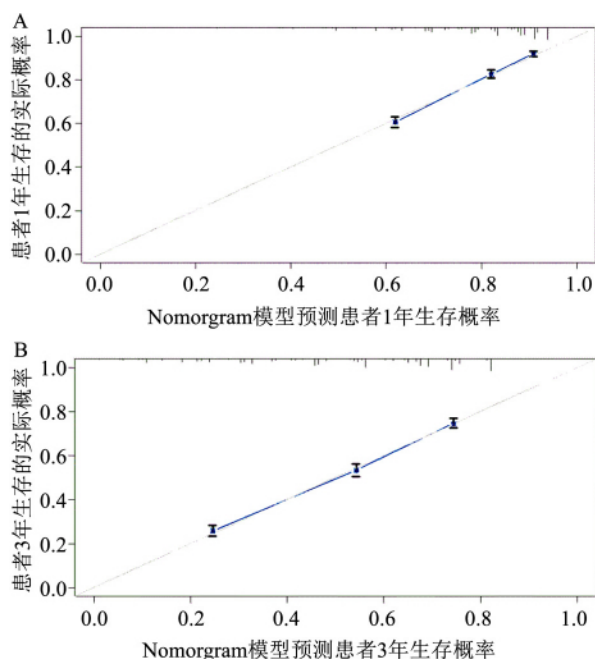


图3 Nomogram模型的校准图

A: Nomogram模型预测患者1年生存概率的校准图; B: Nomogram模型预测患者3年生存概率的校准图

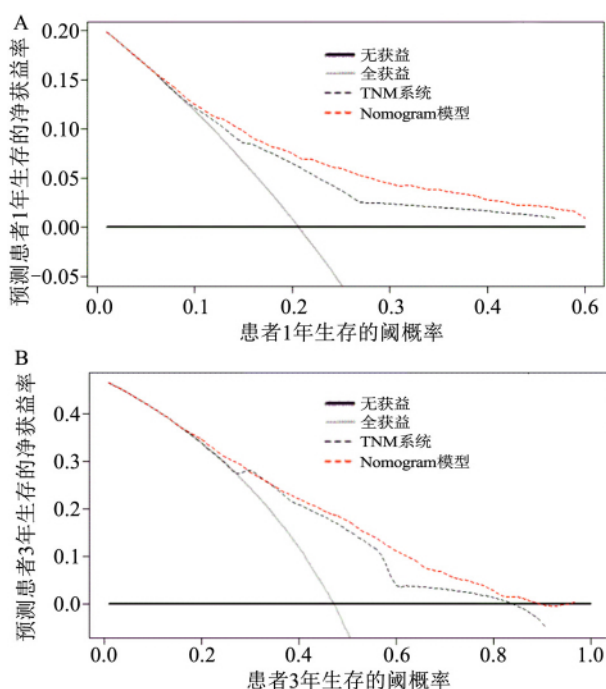


图4 Nomogram模型和AJCC第7版TNM分期系统预测胃腺癌术后患者1年、3年生存的决策曲线分析

A: 1年患者生存的决策曲线分析; B: 3年患者生存的决策曲线分析

险,对后续治疗有指导意义^[10-12]。

除LNR、AJCC第7版T分期、N分期、M分期之外,年龄也被纳入到模型中。本研究发现年龄 ≥ 70

岁是胃腺癌患者术后影响预后的独立危险因素($HR = 1.526$; $95\% CI: 1.406 \sim 1.656$; $P < 0.001$)。有研究^[13]表明高龄胃癌术后患者的总体生存率差,这可能与手术对高龄患者生理功能和免疫系统的巨大损害,可能导致严重的并发症和死亡;高龄患者高血压、糖尿病等合并症多等因素相关。

本研究中根据Cox多因素回归分析所得的独立危险因素建立的Nomogram模型的一致性指数为0.708,校正曲线显示Nomogram预测值与实际值相符度较高。表明该模型对于胃腺癌患者1年及3年的预后具有较高的预测价值。DCA是一种评判预测工具可行性及效益的简易数学模型,本研究应用DCA证实了Nomogram模型在预测胃腺癌术后患者1年、3年生存方面略优于传统AJCC第7版TNM分期系统^[14-15]。

尽管本研究基于SEER大样本多中心的数据,分析构建Nomogram预后模型,大样本数据确保了模型性能的稳健性。但本研究是回顾性分析,应开展大规模、多中心的前瞻性研究,以验证研究结果避免选择性偏倚。研究中使用的LNR临界值可能不适合其他研究,可能需要包含各种LNR验证研究的Meta分析来确定最合适的分界值。

参考文献

- [1] Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014, 23(5): 700-13.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin 2015, 65(1): 5-29.
- [3] 张楠楠, 邓靖宇. 临床非常见型胃癌的研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志 2018, 21(2): 228-35.
- [4] 周荣健, 张恒, 束平, 等. III期胃癌根治术后预后因素分析及淋巴结转移率对预后的预测价值(附995例报告) [J]. 中华消化外科杂志 2019, 18(3): 250-8.
- [5] Fang W L, Huang K H, Chang S C, et al. Comparison of the clinicopathological characteristics and genetic alterations between patients with gastric cancer with or without helicobacter pylori infection [J]. Oncologist 2019, 24(9): e845-53.
- [6] Sobin L H, Compton C C. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer [J]. Cancer, 2010, 116(22): 5336-9.
- [7] Khan I. Proximal gastrectomy (PG) versus total gastrectomy (TG) for proximal gastric carcinoma: a system review and meta-analysis [D]. 苏州: 苏州大学 2013.
- [8] Han D S, Suh Y S, Kong S H, et al. Nomogram predicting long-term survival after d2 gastrectomy for gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31): 3834-40.

- [9] 周志伟,文刚,何磊.不同淋巴结分期方法预测胃癌预后的能力[J].临床与病理杂志,2018,38(4):759-65.
- [10] Kutlu O C, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients [J]. *Surg Oncol* 2015, 24(2):84-8.
- [11] Zhang B Y, Yuan J, Cui Z S, et al. Evaluation of the prognostic value of the metastatic lymph node ratio for gastric cancer [J]. *Am J Surg* 2014, 207(4):555-65.
- [12] Wu X J, Miao R L, Li Z Y, et al. Prognostic value of metastatic lymph node ratio as an additional tool to the TNM stage system in gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol* 2015, 41(7):927-33.
- [13] Schlesinger-Raab A, Mihaljevic A L, Egert S, et al. Outcome of gastric cancer in the elderly: a population-based evaluation of the munich cancer registry [J]. *Gastric Cancer* 2016, 19(3):713-22.
- [14] Kattan M W, Karpeh M S, Mazumdar M, et al. Postoperative nomogram for disease specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma [J]. *J Clin Oncol* 2003, 21(19):3647-50.
- [15] Marrelli D, De Stefano A, De Manzoni G, et al. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2005, 241(2):247-55.

The establishment of a prognostic Nomogram for patients with resected gastric adenocarcinoma

Long Tengfei^{1,2}, Wang Fan³, Yu Changjun⁴, et al

(¹Dept of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001; ²Dept of Radiotherapy, Hefei Ion Medical Center, Hefei 230088; ³Dept of Radiotherapy, ⁴Dept of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To analyze the risk factors influencing postoperative survival of patients with resected gastric adenocarcinoma and establish a prognostic Nomogram model. **Methods** The clinicopathological and survival data of 4787 patients with resected gastric adenocarcinoma were collected from the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End-results (SEER) database. ROC curve was used to determine the optimal cut-off point of lymph node ratio (LNR). The Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative survival rate and the significant difference was evaluated by the Log-rank test. The Cox multivariate regression analysis was applied to evaluate the independent prognostic factors and a prognostic Nomogram was established by these independent prognostic factors. Then the Harrell's C-index and decision curve analysis (DCA) were used to estimate the accuracy and clinical utility of the Nomogram system. **Results** The optimal cutoff value of LNR was 0.075. Univariate and multivariate analysis showed that LNR, AJCC 7th T stage, N stage, M stage were independent prognostic factors of patients with resected gastric adenocarcinoma ($P < 0.05$). Using these factors to build the Nomogram prognosis model, the internal verification C-index was 0.708 (95% CI: 0.696 ~ 0.720) and the consistency of calibration curves was rather good. The Nomogram system showed good accuracy in predicting OS of 1-year, 3-year. DCA also showed that the Nomogram prediction model had higher clinical benefit than the AJCC 7th TNM system. **Conclusion** Age, LNR, AJCC 7th T stage, N stage and M stage are independent prognostic factors of patients with resected gastric adenocarcinoma ($P < 0.05$). The Nomogram provided improved discrimination and higher clinical benefit than the AJCC 7th TNM system.

Key words adenocarcinoma; Nomogram; prognosis