

# 接受手术的 期结肠腺癌患者预后列线图模型及危险分层

周雨迪, 杨刚, 周启阳, 陈昕, 胡优, 周晓俊\*

苏州大学附属第一医院 普通外科, 江苏 苏州 215006

**【摘要】** 目的 本研究旨在基于美国监测、流行病学、最终结果(SEER)数据库数据,建立预测接受手术的 期结肠腺癌患者的肿瘤特异生存(CSS)率和总生存(OS)率的列线图模型。方法 从SEER数据库中,筛选出确诊为 期结肠腺癌的术后患者,通过单因素与多因素Cox回归分析,分别筛选出OS率及CSS率的独立危险因素,依此构建关于OS率及CSS率的预后列线图预测模型。通过计算一致性指数(C-index)、受试者操作特征曲线(ROC曲线)并绘制校准曲线,检验模型预测准确性。并根据列线图结果,进行危险分层。结果 多因素Cox回归分析结果提示:年龄、种族、性别、AJCC T分期、送检淋巴结数、癌胚抗原(CEA)水平、肿瘤沉积、神经侵犯、婚姻状态为OS率的独立危险因素,年龄、种族、肿瘤直径、AJCC T分期、活检淋巴结数、CEA水平、肿瘤沉积、神经侵犯、保险状态、婚姻状态是CSS率的独立危险因素。基于多因素Cox回归分析结果,建立了预测CSS率、OS率的预后列线图模型,列线图所示的校准曲线、C-index和ROC曲线显示了较好的预测精确度。而后通过列线图计算不同个体得分,进行危险分层,高危患者接受化疗具有较好的OS获益。结论 本研究建立了基于主要临床病理特征的预后列线图预测模型,可作为临床医生预测接受手术的 期结肠腺癌患者CSS率和OS率的工具。并可通过此模型,进行风险分层,依据此危险分层,筛选 期结肠腺癌化疗对象。

**【关键词】** 结肠癌; 预后分析; 危险分层

## Prognostic nomogram model and risk stratification for patients diagnosed with stage colon adenocarcinoma undergoing surgery

Zhou Yudi, Yang Gang, Zhou Qiyang, Chen Xin, Hu You, Zhou Xiaojun\*

Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhou Xiaojun, E-mail: chowxj@126.com

**【Abstract】 Objective** This study aims to establish nomogram for predication of cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS) in patients with stage colon adenocarcinoma undergoing surgery based on data from the US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. **Method** From the SEER database, patients diagnosed with stage colon adenocarcinoma were extracted. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to determine the independent prognostic factors affecting OS and CSS, and the prognostic nomogram model of OS and CSS were constructed. Accuracy of these nomograms were measured by the consistency index (C-index), receiver operating characteristic curve (ROC curve) and calibration curves. According to the results of the nomogram, risk stratification was carried out. **Result** Multivariate Cox regression analysis showed that: Age, race, sex, AJCC T stage, the number of examined lymph node, CEA and tumor deposition, perineural invasion and marital status were independent risk factors for the OS. While age, race, tumor size, AJCC T stage, the number of examined lymph node, CEA, tumor deposition, perineural invasion, insurance status, marital status were independent risk factors of CSS. Based on the results of multivariate Cox regression analysis, the prognostic nomogram models for CSS and OS were established, and the calibration curve, C-index and ROC curve showed good prediction accuracy. Then the risk stratification was carried out by calculating the scores of different individuals through the nomogram.

基金项目:2021年度苏州市医疗卫生科技创新项目(SKY2021037)

\*通信作者:周晓俊, E-mail: chowxj@126.com

High risk patients tended to have a better OS when they received chemotherapy. **Conclusion** This study established a prognostic nomogram model based on major clinicopathological features, which can be used as a tool for clinicians to predict CSS and OS in patients with stage colon adenocarcinoma undergoing surgery. This model can be used to stratify the risk of stage colon adenocarcinoma and screen out patients that should receive chemotherapy.

**【Key words】** Colon cancer; Prognostic analysis; Risk stratification

结肠癌已成为威胁人类生命健康的主要疾病之一,其中腺癌为结肠癌中最多见的病理类型。据统计,2018年全球185个国家新发结肠癌占有所有新发癌症的6.1%<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织统计数据,中国2018年结直肠癌发生率为12.2%,死亡率为8.6%。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)常见肿瘤分期手册,期结肠癌定义为肿瘤穿透固有肌层,但无淋巴结转移以及远处转移<sup>[2]</sup>。根据现有指南,手术切除为期结肠癌治疗的主要推荐治疗方式<sup>[3-5]</sup>。期结肠癌预后根据不同的临床特征,预后差异较大,所以需要构建一个较为准确的预测体系,来确定不同患者的预后水平,并进行风险分层,对后续治疗的选取提供参考。

指南对期结肠癌认为的高危特征如下:T<sub>4</sub>期肿瘤、微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)、组织学分化差、脉管神经侵犯、肠梗阻或肿瘤部位穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、送检淋巴结数不足。指南认为,针对期结肠癌术后患者,具有以上高危特征的人群可考虑加用术后辅助化疗<sup>[3-5]</sup>。目前国际对此高危特征是否应采取辅助化疗争议较多,根据QUASAR研究,术后加用氟尿嘧啶为基础的化疗方案能够改善死亡率及复发率,但是对于5年生存的绝对获益仅有3.6%(95%CI 1.0~6.0)<sup>[6]</sup>。然而,也有其他文献指出术后辅助化疗与高危期结肠癌患者的生存获益无关<sup>[7]</sup>。

现对于期结肠癌高危特征因素的预后分析研究仍有不断的报道,但不同高危特征对于预后的影响大小也不尽相同<sup>[8]</sup>,缺乏一种综合量化的对于预后生存期的预测指标。

本研究旨在利用美国监测、流行病学、最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库数据,建立一个有关接受手术的期结肠癌患者的预后风险列线图模型,通过该种模型,不同因素对于预后的影响大小可被量化显

示。同时,根据此列线图模型得出每个病例得分,进行危险度分层,进一步优化对期结肠癌术后患者的随访、观察及治疗策略。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象的选择与处理** 从SEER数据库中筛选2004—2015年按照AJCC分期标准,诊断为期结肠癌的患者信息。纳入标准:①病灶部位为除直肠外的结肠;②根据AJCC第6版或第7版标准诊断为期结肠癌患者;③病理学确诊为腺癌者(编码:8140);④已接受针对原发病灶的手术。排除标准:种族、分化程度、淋巴结数量、肿瘤大小、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、肿瘤沉积、定位、婚姻状况等内容缺失者。最终,筛选出13 376例符合条件的患者,并随机按7:3的比例将其分入训练集( $n=9364$ )和内部验证集( $n=4012$ )。筛选总流程图详见图1。

**1.2 信息收集与处理** 通过SEER数据库收集:选择病例的人口学信息(包括:性别、年龄、种族、是否有保险、婚姻状态、生活费用指数)、原发病灶部位、肿瘤大小、分化程度、T分期、是否进行化疗、CEA水平、病理结果是否有肿瘤沉积、周围神经侵犯状况、标本获取淋巴结个数、死亡原因、生

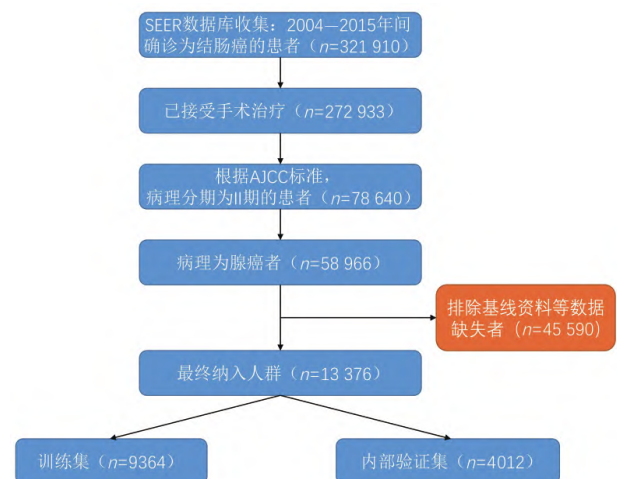


图1 筛选与分组流程

存时间等信息并将其适当分组。根据结肠的血供来源,本研究将全结肠划为右半结肠及左半结肠。右半结肠定义为接受肠系膜上动脉血供的结肠,包括:盲肠、升结肠、横结肠肝曲及横结肠;左半结肠则定义为接受肠系膜下动脉血供的结肠,包括横结肠脾曲、降结肠及乙状结肠。根据AJCC癌症分期系统,肿瘤沉积定义为:存在于原发肿瘤淋巴引流区域内(结肠系膜和直肠系膜的脂肪组织内)的孤立肿瘤结节。总生存(overall survival, OS)期被定义为从第一次诊断为结肠癌到最后一次随访所经过的时间或到所有原因死亡所经过的时间;肿瘤特异生存(cancer specific survival, CSS)期被定义为从第一次诊断为结肠癌到最后一次随访所经过的时间或到因结肠癌死亡所经过的时间。

1.3 数据分析与处理 采用R-4.0.2软件(R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>)和SPSS 21软件进行统计学分析。计数资料以数值与百分比表示,计量资料符合正态分布的以均数±标准差表示,不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。不同分组之间采用 $\chi^2$ 检验进行比较,单因素分析采用Kaplan-Meier曲线法分析,随后将单因素分析中具有相对统计学意义( $P<0.1$ )的变量纳入多因素Cox回归。多因素分析所得出的影响预后的独立危险因素最终被纳入,建立预后列线图模型。采用C-index和校正曲线(calibration curve)对模型的预测能力与准确性进行检测<sup>[9, 10]</sup>,并与第6、7版AJCC结肠癌TNM分期系统进行对比。其中,C-index越大表明预测能力越强。并利用1、3和5年受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)来评估列线图的时间预测能力。同时,采用递归分割分析(recursive partitioning analysis, RPA),依据列线图模型所得出的总得分,建立一期结肠癌危险分层系统,并对不同危险分层,针对是否接受化疗人群,采用Kaplan-Meier曲线法绘制生存曲线,利用Log-rank检验进行预后比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者基线资料 从SEER数据库筛选出13 376例符合条件的接受手术的一期结肠腺癌患者,而后随机按比例将其分入训练集( $n=9364$ )和

内部验证集( $n=4012$ )。两数据集在基线资料方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),总体人群中以白人为主,占80.2%。 $T_3$ 分期在二期结肠癌中发生率较高,占总人群的85.8%。肿瘤沉积、神经侵犯等现象在二期结肠癌中发生率较低,均不超过10%。在治疗总过程中,选择化疗的人群占少数(16.5%)(表1)。

2.2 单因素与多因素Cox比例风险回归模型分析 生存方面,总体二期结肠癌患者人群的中位随访时间为36个月。总研究人群1年、3年、5年的OS率分别为:91.7%、80.5%、69.8%。总研究人群的1年、3年、5年CSS率分别为96.9%、92.4%、88.6%。根据OS率的单因素分析显示,年龄、种族、性别、部位、分化程度、AJCC T分期、活检淋巴结数、CEA水平、肿瘤沉积、神经侵犯、保险状态、婚姻状态与OS率有关。多因素分析显示,年龄、种族、性别、AJCC T分期、活检淋巴结数、CEA水平、肿瘤沉积、神经侵犯、婚姻状态是影响OS率的独立危险因素(表2)。多因素Cox回归分析中,年龄、种族、肿瘤直径、AJCC T分期、活检淋巴结数、CEA水平、肿瘤沉积、神经侵犯、保险状态、婚姻状态是CSS率的独立危险因素。

2.3 预后列线图的构建与验证 根据上述对于OS率和CSS率的多因素Cox回归分析结果,所有对于预后的独立危险因素都被用于构建预后阵列图模型。1年、3年、5年OS率的预后列线图模型如图2所示;1年、3年、5年CSS率的预后阵列图模型如图2所示。OS率的预后列线图模型的C-index在训练集为0.722( $P=0.005$ ),在内部验证集中为0.71( $P=0.015$ );CSS率的列线图模型的C-index为0.738( $P=0.009$ ),在内部验证集中为0.716( $P=0.015$ )。表明该模型具有相对准确的预测能力,且均大于AJCC分期系统(OS率的预测模型在训练集中的C-index为0.546,在内部验证集中为0.536;CSS的预测模型在训练集中的C-index为0.596,在内部验证集中为0.589)。根据OS率及CSS率模型所绘制的ROC曲线如图3所示,其预测1、3、5年OS率的ROC曲线AUC分别为75.55、72.97、74.27。预测1、3、5年CSS率的AUC值分别为78.39、73.06、70.93。上述结果提示所见的模型对于二期结肠癌术后生存期较好的预测能力。

对于该列线图模型的验证情况如图4所示,

表1 基线资料统计[例(%)]

变量	训练集 (n=9364)	内部验证集 (n=4012)	$\chi^2$ 值	P 值	变量	训练集 (n=9364)	内部验证集 (n=4012)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄			5.227	0.265	活检淋巴结数			0.434	0.805
<50岁	749(8.0)	356(8.9)			0~10个	738(7.9)	322(8.0)		
50~59岁	1440(15.4)	582(14.5)			11~20个	4931(60.5)	2088(52.0)		
60~69岁	2226(23.8)	940(23.4)			>20个	3695(39.5)	1602(39.9)		
70~79岁	2366(25.3)	1048(26.1)			CEA水平			0.007	0.935
≥80岁	2583(27.6)	1086(27.1)			正常	5821(62.2)	2497(62.2)		
种族			0.125	0.939	升高	3543(37.8)	1515(37.8)		
白人	7509(80.2)	3207(79.9)			肿瘤沉积			0.043	0.835
黑人	1041(11.1)	450(11.2)			有	225(2.4)	94(2.3)		
其他种族	814(8.7)	355(8.8)			无	9139(97.6)	3918(97.7)		
性别			0.287	0.592	神经侵犯			1.801	0.180
男	4609(49.2)	1995(49.7)			有	650(6.9)	253(6.3)		
女	4755(50.8)	2017(50.3)			无	8714(93.1)	3759(93.7)		
部位			0.031	0.860	保险状态			0.223	0.637
右半结肠	6060(64.7)	2590(64.6)			有	9066(96.8)	3878(96.7)		
左半结肠	3304(35.3)	1422(35.4)			无	298(3.2)	134(3.3)		
分化程度			1.615	0.656	婚姻状态			6.016	0.049
高分化	554(5.9)	257(6.4)			已婚	5039(53.8)	2105(52.5)		
中分化	7180(76.7)	3046(75.9)			未婚	2380(25.4)	1101(27.4)		
低分化	1375(14.7)	603(15.0)			丧偶	1945(20.8)	806(20.1)		
未分化	255(2.7)	106(2.6)			接受化疗			0.071	0.790
AJCC T分期			4.221	0.040	是	1537(16.4)	666(16.6)		
T <sub>3</sub> 期	7998(85.4)	3481(86.8)			否	7827(83.6)	3346(83.4)		
T <sub>4</sub> 期	1366(14.6)	531(13.2)							
肿瘤直径			4.155	0.125					
≤5 cm	5232(55.9)	2299(57.3)							
5~10 cm	3738(39.9)	1569(39.1)							
>10 cm	394(4.2)	144(3.6)							

注: AJCC, 美国癌症协会; CEA, 癌胚抗原。

表明无论是在训练集或内部验证集中, 预测模型与实际生存情况均有较高的一致性。

2.4 危险分层的建立与其对化疗结局的影响通过预后列线图对各个不同个体所得出的危险分数, 采用递归分割分析的方法, 将全部患者分为高危(OS率总分 $\geq 119$ 分; CSS率总分 $\geq 136$ 分)、低危(OS率总分 $< 119$ 分; CSS率总分 $< 136$ 分)两组。高危人群的1、3、5年OS率分别为0.82、0.65、0.49, 而低危人群的1、3、5年OS率分别为0.97、0.91、0.83。可见高危人群的OS率明显低于低危人群(图5,  $P < 0.01$ ,  $HR = 0.25$ ,  $95\% CI: 0.23 \sim 0.27$ )。根据此危险分层, 进一步分析了高危与低危人群中是否接受化疗对OS率及CSS率的影响(图6)。如图所示, 在低危组, 接受化疗的人群在OS率方面的获益较为明显( $P < 0.01$ ,  $HR = 0.74$ ,  $95\% CI: 0.63 \sim 0.87$ ), 而在高危组, 是否接受化疗对于预后

生存无影响( $P = 0.73$ ,  $HR = 1.11$ ,  $95\% CI: 0.86 \sim 1.43$ )。在CSS率方面, 是否接受化疗对于预后的改善作用在低危组与高危组无影响(低危组 $P = 0.07$ ,  $HR = 1.32$ ,  $95\% CI: 0.96 \sim 1.82$ ; 高危组 $P = 0.13$ ,  $HR = 1.16$ ,  $95\% CI: 0.95 \sim 1.42$ )。

### 3 讨论

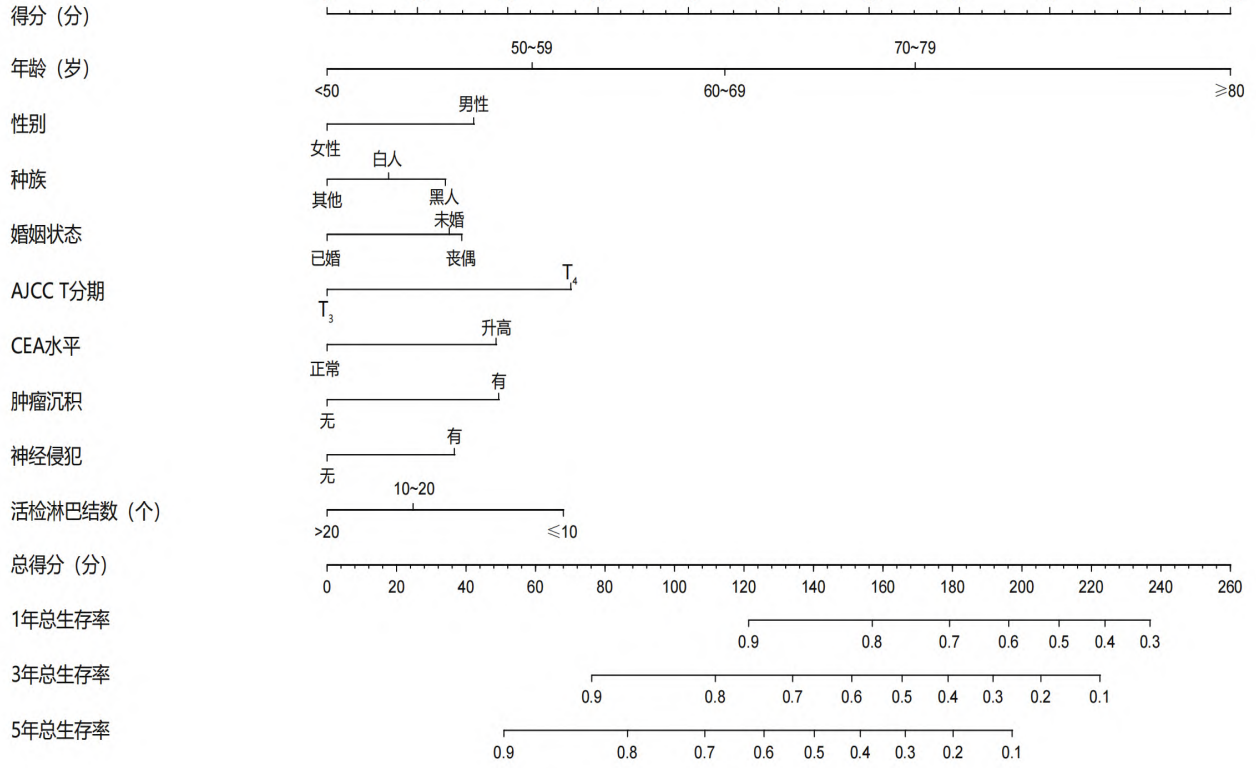
本研究通过对于SEER数据库中病历资料的分析, 得出了影响接受手术的期结肠癌患者预后的危险因素。通过单因素与多因素Cox比例风险回归模型分析, 确定了接受手术治疗的期结肠癌患者的预后高危因素包括: 年龄、种族、AJCC T分期、送检淋巴结数、CEA水平、肿瘤沉积、神经侵犯、婚姻状态等。基于Cox回归分析结果, 我们建立了接受手术的期结肠癌患者的预后列线图模型。该模型量化了各个高危因素对于OS率与

表2 总生存率及肿瘤特异生存率的单因素与多因素 Cox 比例风险回归模型分析

项目	赋值	总生存率						肿瘤特异生存率					
		单因素分析			多因素分析			单因素分析			多因素分析		
		HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
<b>年龄</b>													
<50 岁	1	1			1			1			1		
50~59 岁	2	1.722	1.229~2.413	0.002	1.618	1.154~2.268	0.005	1.434	0.931~2.210	0.102	1.373	0.890~2.119	0.152
60~69 岁	3	2.664	1.946~3.645	<0.001	2.535	1.851~3.472	<0.001	1.864	1.246~2.789	0.002	1.932	1.288~2.898	0.001
70~79 岁	4	4.262	3.136~5.792	<0.001	3.949	2.900~5.378	<0.001	2.304	1.550~3.424	<0.001	2.387	1.591~3.580	<0.001
≥80 岁	5	8.77	6.487~11.857	<0.001	8.207	6.036~11.158	<0.001	3.975	2.700~5.851	<0.001	4.329	2.887~6.491	<0.001
<b>种族</b>													
白人	1	1			1			1			1		
黑人	2	0.953	0.833~1.091	0.488	1.142	0.995~1.310	0.059	1.268	1.034~1.555	0.022	1.274	1.032~1.574	0.024
其他种族	3	0.814	0.690~0.959	0.014	0.866	0.734~1.022	0.088	0.803	0.605~1.065	0.128	0.829	0.624~1.102	0.197
<b>性别</b>													
男	1	1			1			1			1		
女	2	0.916	0.842~0.996	0.04	0.711	0.650~0.778	<0.001	1	0.868~1.152	0.997			
<b>部位</b>													
右半结肠	1	1						1					
左半结肠	2	0.874	0.799~0.956	0.03				1.083	0.936~1.253	0.284			
<b>分化程度</b>													
高分化	1	1						1					
中分化	2	0.965	0.807~1.155	0.698				0.992	0.730~1.348	0.992			
低分化	3	1.177	0.963~1.438	0.111				1.286	0.916~1.806	0.146			
未分化	4	1.254	0.936~1.679	0.13				1.328	0.813~2.169	0.258			
<b>AJCC T 分期</b>													
T <sub>3</sub> 期	1	1			1			1			1		
T <sub>4</sub> 期	2	1.752	1.580~1.944	<0.001	1.761	1.585~1.957	<0.001	3.031	2.602~3.530		2.687	2.292~3.149	
<b>肿瘤直径</b>													
≤5 cm	1	1						1			1		
5~10 cm	2	0.971	0.890~1.060	0.515				1.184	1.023~1.371	0.024	1.123	0.966~1.307	0.132
>10 cm	3	1.217	0.995~1.490	0.056				1.86	1.386~2.496	<0.001	1.504	1.111~2.036	0.008
<b>活检淋巴结数</b>													
0~10 个	1	1			1			1			1		
11~20 个	2	0.668	0.586~0.761	<0.001	0.706	0.620~0.806	<0.001	0.638	0.515~0.791	<0.001	0.637	0.513~0.792	<0.001
>20 个	3	0.479	0.416~0.551	<0.001	0.579	0.503~0.666	<0.001	0.435	0.345~0.549	<0.001	0.467	0.368~0.592	<0.001
<b>CEA 水平</b>													
正常	1	1			1			1			1		
升高	2	1.64	1.508~1.784	<0.001	1.48	1.359~1.612	<0.001	1.925	1.709~2.168	<0.001	1.658	1.434~1.917	<0.001
<b>肿瘤沉积</b>													
无	0	1			1			1			1		
有	1	1.755	1.413~2.180	<0.001	1.487	1.196~1.850	<0.001	2.032	1.763~2.341	<0.001	1.799	1.303~2.484	<0.001
<b>神经侵犯</b>													
无	0	1			1			1			1		
有	1	1.452	1.254~1.682	<0.001	1.343	1.157~1.558	<0.001	2.153	1.743~2.659	<0.001	1.761	1.418~2.186	<0.001
<b>保险状态</b>													
无	0	1						1			1		
有	1	1.387	1.056~1.822	0.019				0.725	0.517~1.018	0.063	0.583	0.408~0.835	0.003
<b>婚姻状态</b>													
已婚	1	1			1			1			1		
未婚	2	1.202	1.081~1.338	0.001	1.329	1.192~1.482	<0.001	1.496	1.262~1.774	<0.001	1.425	1.198~1.695	<0.001
丧偶	3	2.136	1.937~2.354	<0.001	1.367	1.224~1.527	<0.001	1.925	1.622~2.284	<0.001	1.22	1.014~1.468	0.035
<b>是否发生终点事件</b>													
截尾	0												
发生终点事件	1												
<b>是否接受化疗</b>													
无	0												
有	1												

注: AJCC, 美国癌症协会; CEA, 癌胚抗原。

a



b

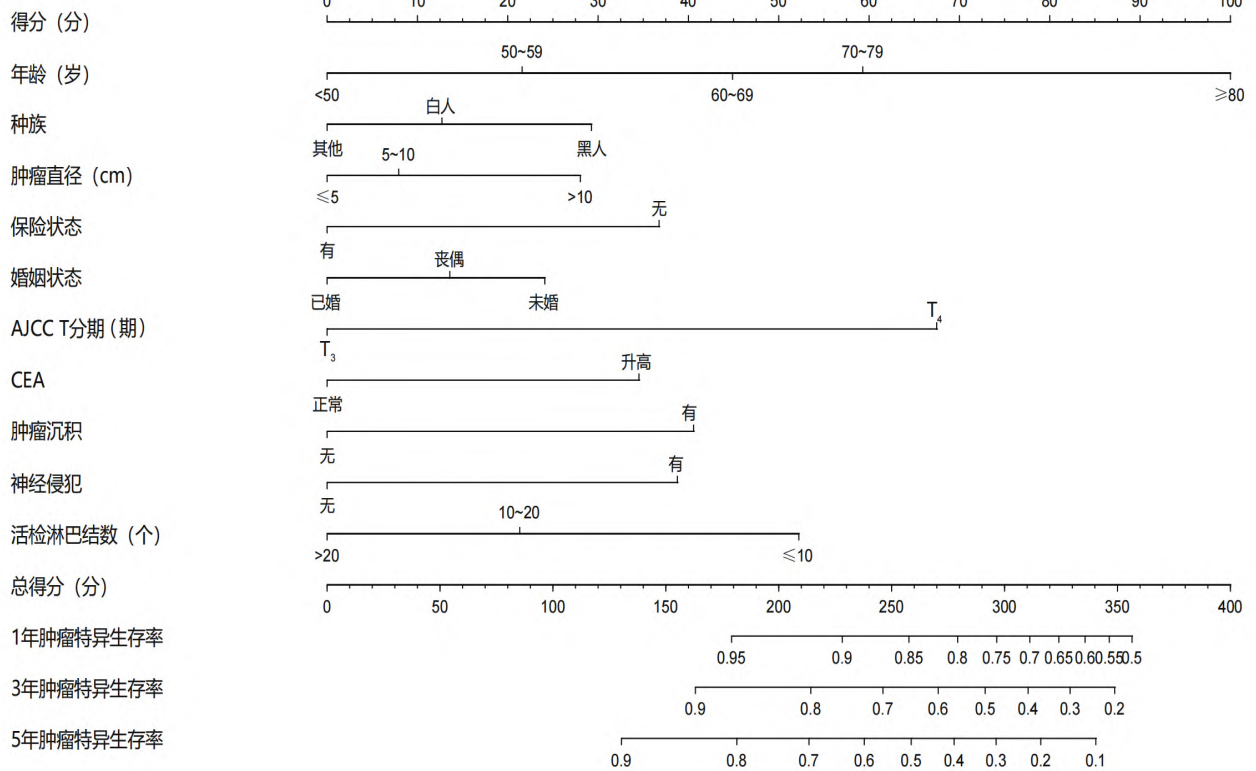


图2 接受手术的期结肠癌患者的预后列线图模型

注:CEA,癌胚抗原。a,总生存率的列线图模型;b,肿瘤特异生存率的列线图模型。

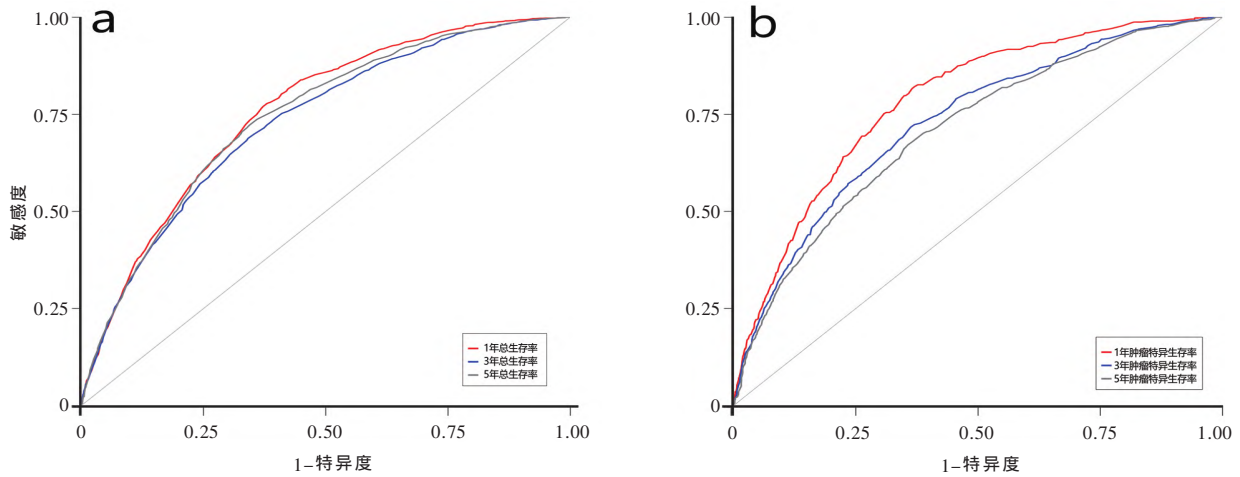


图3 总生存率及肿瘤特异生存率的受试者操作特征曲线

注:a,总生存率的列线图模型的受试者操作特征曲线;b,肿瘤特异生存率的列线图模型的受试者操作特征曲线。

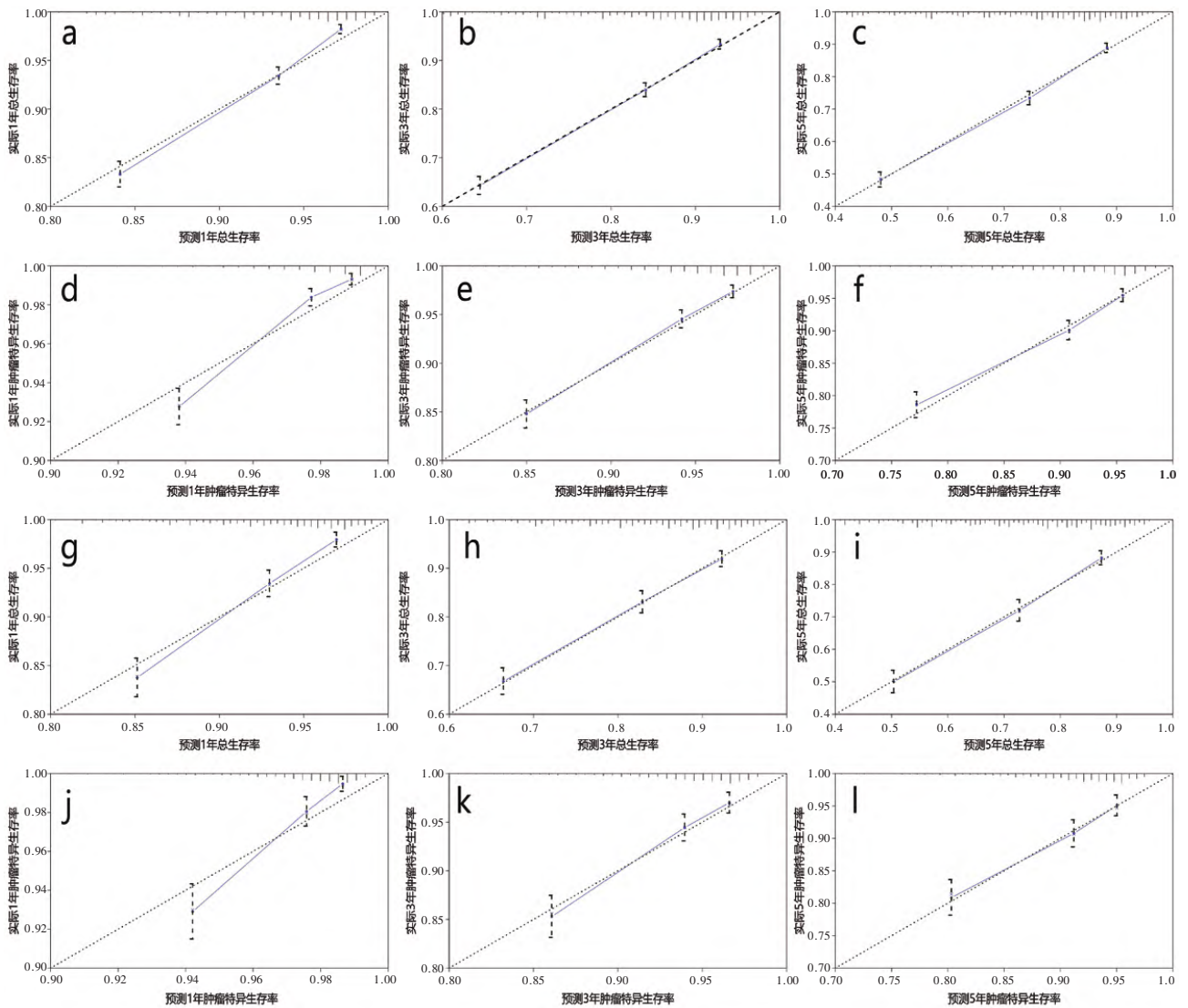


图4 列线图模型校准曲线

注:a,b,c分别为训练集的1、3、5年总生存率校准曲线;d,e,f分别为训练集的1、3、5年肿瘤特异生存率校准曲线;g,h,i分别为内部验证集的1、3、5年总生存率校准曲线;j,k,l分别为内部验证集的1、3、5年肿瘤特异生存率校准曲线。

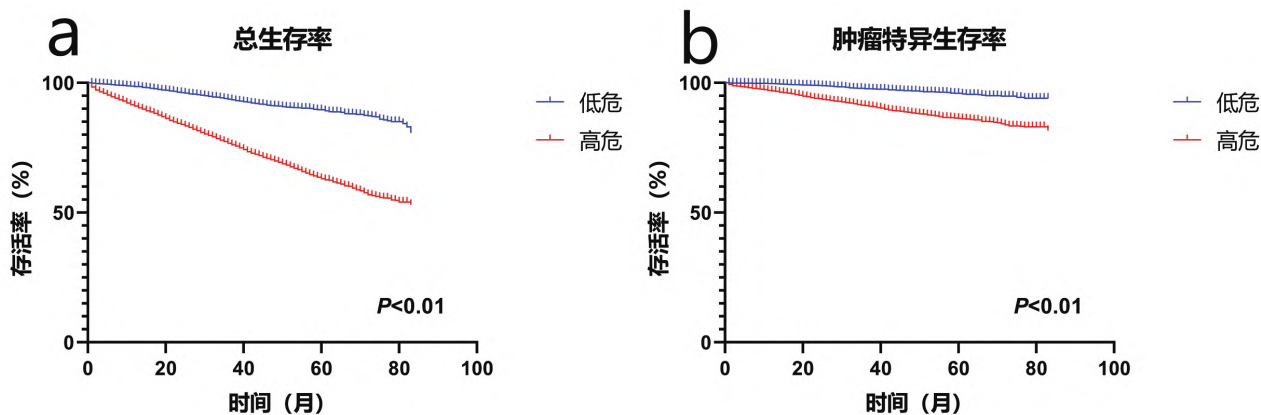


图5 不同危险分层人群的生存曲线

注:a为总生存率的生存曲线;b为肿瘤特异生存率的生存曲线。

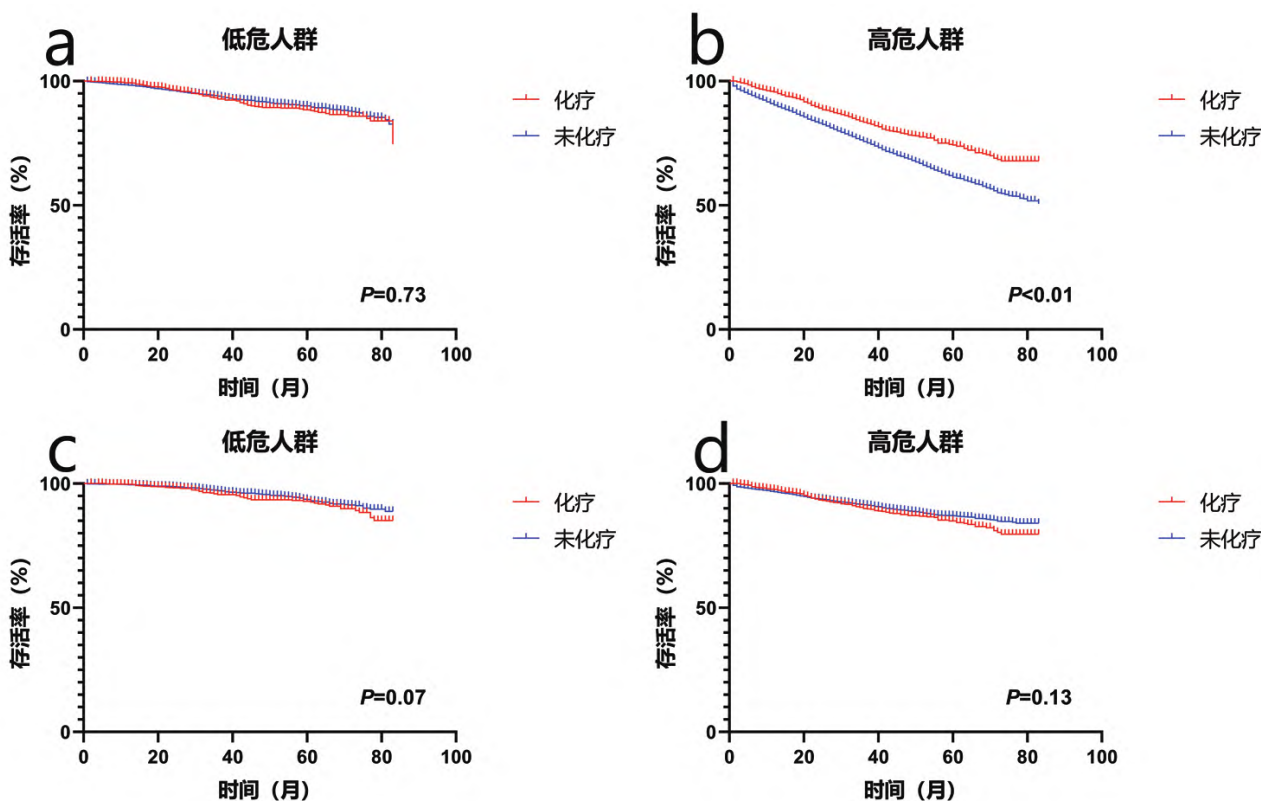


图6 不同危险分层人群关于是否接受化疗的生存曲线

注:a、b为总生存率的生存曲线;c、d为肿瘤特异生存率的生存曲线。

CSS率的影响,可用于预测单个患者的1、3、5年的OS率。本研究也通过C-index与ROC曲线对本模型进行了验证与检验,结果显示,该列线图具有较好的预测能力,且本预测模型检验水平明显高于AJCC分期。此外,本研究也将人群进行了危险分层,可见低危人群1、3、5年OS率明显高于高危人群。同时,本研究也对低、高危人群接受化疗后的生存率进行了分析,结果显示,接受化疗的高

危人群可在OS率方面获益,而在CSS率方面无法获益。

根据本研究中列线图相关赋值的权重可见,年龄为影响预后最显著的因素,这与先前研究的结论一致<sup>[11]</sup>。这可能与高龄患者通常伴有严重的系统合并症、一般健康状况更差相关。而高龄患者对于化疗的耐受性也相对受限。故对于高龄患者,临床医生应谨慎选择并个体化评估进行手术治疗



的必要性。同时,种族与预后也被证明有相关性。本研究中,黑人较白人预后差。根据 Warren 等<sup>[12]</sup>的研究,非裔美国人接受结直肠癌筛查的检测率很低,而定期接受结直肠癌筛查,可以降低结直肠癌死亡率<sup>[13-15]</sup>。

本研究发现,送检淋巴结个数与期结肠癌预后显著相关,即使期结肠癌无淋巴结转移,这与以往研究相符合<sup>[16-19]</sup>。目前多数指南推荐淋巴结活检数量应>12个。针对淋巴结活检数量的截断值现仍存在争议<sup>[18]</sup>。根据 Shanmugam 等<sup>[19]</sup>的研究显示:针对期结肠癌,淋巴结活检数量截断值设置在20个以上似乎是更好的选择。

CEA水平同样为影响预后的重要因素之一。它是美国临床肿瘤学会<sup>[20,21]</sup>推荐的结肠癌标志物。术前监测CEA水平可评估预后,术后随访监测CEA水平可提示结肠癌术后复发和远处转移。研究表明,CEA水平较高的~期结肠癌患者的CSS率和OS率较差<sup>[22]</sup>。本研究中,期结肠癌患者同样具有此种倾向。

既往针对~期结肠癌的研究证明了右半结肠肿瘤较左半结肠肿瘤预后差<sup>[22-24]</sup>。而本研究未观察到肿瘤位置与预后的关联性。左半结肠肿瘤预后较好可能与排便习惯改变、便血等症状出现较早,从而能够早期诊断早期治疗相关。来自意大利的基于人群的报道证实,左半结肠癌的确诊时间比右半结肠癌早约6个月<sup>[25]</sup>。而本研究注重分析特定分期患者,并不存在确诊早晚导致的肿瘤分期进展等混杂情况,于是无法观察到肿瘤位置与预后的关联性。

自从20世纪40年代开始,TNM分期开始应用于临床,通过肿瘤原发灶情况、淋巴结转移情况、远处转移情况来对癌症进行预后分期,AJCC也自此逐步开始建立国际分期标准。而目前对AJCC这一经典分期系统的预后评价能力出现争议,研究认为,应纳入更多变量来综合评估结肠癌患者的预后,尤其是期结肠癌患者<sup>[26]</sup>。AJCC分期中,分期为期的患者均无淋巴结及远处转移,预后的评定标准仅能通过浸润深度评判,本研究发现,仅依靠AJCC分期对患者OS率、CSS率的评定预测能力较差,C-index均不超过0.6。

本研究还通过C-index对列线图模型与实际情况的拟合度进行检验,模型无论是在训练集还是内部验证集的C-index均大于0.7,显示出较好

的预测能力。本研究通过ROC曲线对于该列线图模型进行了验证,结果均显示了此列线图较好的预测能力。

目前对于期结肠癌患者是否可行辅助化疗争议较大<sup>[3-7]</sup>。本研究借助列线图的定量分析,得出不同患者的各自评分,通过递归分割分析,将总人群按照个体的列线图得分划分为高危人群及低危人群。可见高危人群与低危人群的生存率差异较为显著。并且对高低危患者是否接受化疗进行了亚组分析,结果显示高危患者接受化疗后明显获益,而低危患者接受化疗后并未得到明显的生存获益。本研究通过量化的评分系统,能较为精确地区分高低危患者,对于患者术后继续治疗具有较好的指导意义。

本研究仍存在一些局限性。首先,本文所使用的SEER数据库数据并不包含基因检测项目指标(如:KRAS、NRAS、BRAF、微卫星状态等)、脉管癌栓、环周切缘(circumferential resection margin, CRM)情况等一些较为主要的信息。其次,本研究为回顾性研究,在数据收集及研究设计方面具有不可避免的选择性偏倚。最后,本研究不包括外部验证队列,未来研究中可纳入外部验证队列以提高模型验证效能。

综上所述,本研究基于SEER数据库数据,构建了接受手术的期结肠癌术后生存预测列线图模型,并通过不同方法检验其预测效能。此模型与AJCC分期系统相比,能够更加准确地预测期结肠癌术后患者的OS率及CSS率。同时,本研究基于列线图模型得分,确立了危险分层系统,能够更加直接地区分高低危患者,进而综合评价患者的总体预后,并给出是否需要术后进一步化疗的建议。

#### 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] EDGE SB, COMPTON CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [3] BENSON AB, 3RD, VENOOK AP, CEDERQUIST L, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(3): 370-398.

- [4] LABIANCA R, NORDLINGER B, BERETTA G, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 Suppl 6: vi64-72.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(08): E001-E001.
- [6] GRAY R, BARNWELL J, MCCONKEY C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study [J]. *Lancet*, 2007, 370(9604): 2020-2029.
- [7] VERHOEFF SR, VAN ERNING FN, LEMMENS VE, et al. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage colon cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(1): 187-193.
- [8] BABCOCK BD, ALJEHANI MA, JABO B, et al. High-Risk Stage Colon Cancer: Not All Risks Are Created Equal [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 1980-1985.
- [9] HARRELL FE JR, LEE KL, MARK DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors [J]. *Stat Med*, 1996, 15(4): 361-387.
- [10] PENCINA MJ, D'AGOSTINO RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation [J]. *Stat Med*, 2004, 23(13): 2109-2123.
- [11] YAMANO T, YAMAUCHI S, KIMURA K, et al. Influence of age and comorbidity on prognosis and application of adjuvant chemotherapy in elderly Japanese patients with colorectal cancer: A retrospective multicentre study [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 90-101.
- [12] WARREN ANDERSEN S, BLOT W, LIPWORTH L, et al. Association of Race and Socioeconomic Status With Colorectal Cancer Screening, Colorectal Cancer Risk, and Mortality in Southern US Adults [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(12): e1917995.
- [13] LIN J, PIPER M, PERDUE L, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [J]. *JAMA*, 2016, 315(23): 2576-2594.
- [14] NISHIHARA R, WU K, LOCHHEAD P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(12): 1095-1105.
- [15] REX D, JOHNSON D, ANDERSON J, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected] [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 739-750.
- [16] FINGERHUT A. What counts most in the lymph node count for colorectal cancer? [J]. *Surg Innov*, 2012, 19(3): 213-215.
- [17] LAGOUDIANAKIS E, PAPPAS A, KORONAKIS N, et al. Lymph node harvesting in colorectal carcinoma specimens [J]. *Tumori*, 2011, 97(1): 74-78.
- [18] LI DESTRI G, DI CARLO I, SCILLETTA R, et al. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12 [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(8): 1951-1960.
- [19] SHANMUGAM C, HINES R, JHALA N, et al. Evaluation of lymph node numbers for adequate staging of Stage and III colon cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 4: 25.
- [20] LOCKER GY, HAMILTON S, HARRIS J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(33): 5313-5327.
- [21] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(7): 3753-3758.
- [22] ZHOU Z, MO S, DAI W, et al. Prognostic nomograms for predicting cause-specific survival and overall survival of stage I-III colon cancer patients: a large population-based study [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 355.
- [23] BENDER U, RHO YS, BARRERA I, et al. Adjuvant therapy for stages and III colon cancer: risk stratification, treatment duration, and future directions [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(Suppl 1): S43-S52.
- [24] YAHAGI M, OKABAYASHI K, HASEGAWA H, et al. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(3): 648-655.
- [25] RONCUCCI L, FANTE R, LOSI L, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry [J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32 a(2): 295-302.
- [26] HARI DM, LEUNG AM, LEE JH, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(2): 181-190.