

基于SEER数据库亚洲及太平洋岛民人群中结肠癌患者的预后模型构建

徐杰 盛勤松

[摘要] **目的** 构建基于SEER数据库亚洲及太平洋岛民人群中结肠癌患者的预后模型。基于SEER数据库最新公布的数据,目标人群为亚洲及太平洋岛民,构建该人群中结肠癌预后的nomogram模型。**方法** 运用SEER*Stat软件提取SEER数据库中2004年至2020年间诊断为结肠癌的患者信息。将所有病例按7:3的比例随机分配为建模队列和验证队列并统计基线资料。将临床上考虑及单因素COX分析有统计学差异的因素纳入多因素COX回归分析,绘制生存曲线,构建nomogram预测模型,通过验证队列对模型的区分度及一致性进行验证。**结果** 提取人群总病例数为26 151例,随机分为建模队列($n=18\ 394$)和验证队列($n=7\ 757$)。该人群中结肠癌主要原发部位为乙状结肠(38.94%),中分化(Ⅱ级,63.68%)及T3期(43.88%)肿瘤居多,且多为单发(77.56%)。年龄、性别、肿瘤原发部位、组织学类型、分级、肿瘤大小、T分期、N分期、M分期、原发部位是否手术、切除送检淋巴结个数、肿瘤数量为影响患者生存的独立危险因素。构建的nomogram模型C-Index为0.82(建模队列)及0.85(验证队列),Bootstrap抽样1 000次检验预测模型3年、5年预测的准确度,结果显示一致性较好。**结论** 通过SEER数据库最新纳入的病例信息构建了一个新的列线图,用于预测亚洲及太平洋岛民人群中结肠癌预后及总体生存率。经过验证队列验证,显示出相对满意的预测性能,并有助于未来相关人群的预测及临床实践。

[关键词] 结肠癌; 列线图; 数据库; 预后

Construction of a prognostic model for colon cancer patients in Asian and Pacific islander populations based on the SEER database XU Jie, SHENG Qinsong. Department of General Surgery, Zhejiang Greentown Cardiovascular Hospital, Hangzhou 310000, China.

[Abstract] **Objective** To construct a prognostic nomogram for colon cancer in Asian and Pacific islanders based on the latest released data in the SEER database. **Methods** The information of patients diagnosed with colon cancer from 2004–2020 was extracted from the SEER database with the SEER*Stat software. All cases were randomly assigned to a training or a validation cohort at a ratio of 7:3, then baseline data were collected. Factors with clinical or statistical significance in univariate COX analysis were included in the multivariate COX regression analysis, the construction of a prognostic nomogram model as well as survival curves. The validation cohort was used to validate the discrimination and calibration of the model. **Results** A total cohort of 26 151 cases was selected from the database, among which, 18 394 cases were included in the training cohort whereas 7 757 cases in the validation cohort. The main primary site of colon cancer in this population was sigmoid colon (38.94%), and most of the tumors were moderately differentiated (grade II, 63.68%) and T3 (43.88%). Moreover, most of the tumors were solitary tumor (77.56%). Age, sex, primary tumor site, histological type, grade, tumor size, T stage, N stage, M stage, whether the primary site was operated, the number of lymph nodes resected and examined, and the number of tumors were independent risk factors affecting the survival of patients. The C-index of the nomogram model was 0.82 (training cohort) and 0.85 (validation cohort), and Bootstrap sampled 1 000 times to test the accuracy of 3-year and 5-year prediction of the model, and the results showed good calibration. **Conclusion** We constructed a novel

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.002.004

作者单位: 310000 浙江杭州, 浙江绿城心血管病医院普外科(徐杰); 浙江大学医学院附属第一医院肛肠外科(盛勤松)

model using the latest case information included in the SEER Database to predict prognosis and overall survival for colon cancer in Asian and Pacific islanders. The validation cohort showed relatively satisfactory predictive per-

formance, the research might contribute to the prediction and clinical practice of the relevant population in the future.

[Key words] colon cancer; nomogram; database; prognosis

结肠癌作为一种恶性的消化道肿瘤,目前排在世界上癌症致死原因的首位,并且随着我国的发展及物质生活水平的不断提高,我国人口饮食结构中动物性蛋白及脂肪/膳食纤维比例发生变化,导致结肠癌在我国的发病率和死亡率逐年升高,对我国国民健康造成极大的影响,增加社会及经济负担。

有研究发现,中国患者结肠癌的生存率要低于美国患者,并且在美国的亚洲人种相较于美国其他人种而言发病率与生存率也存在差异。目前基于国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC)/美国癌症联合会(American joint committee on cancer, AJCC)肿瘤分期(tumor node metastasis, TNM)虽然经过多次改版,但其对肿瘤分期及预后的评估仍然存在缺陷。本研究目标人群为SEER数据库中亚洲及太平洋人群,收集SEER数据库病例信息,筛选关键因素,构建预后模型,历史性回顾2004~2020年SEER数据库中病例信息,以期为我国现阶段结肠癌诊疗提供参考价值。

1 材料与方法

1.1 材料 筛选了2004~2020年SEER数据库登记保留有完整随访记录的亚洲及太平洋人群结肠癌患者,提取信息包括患者年龄、性别、肿瘤原发部位、组织学类型、分级、肿瘤大小、TNM分期、原发部位是否手术、切除送检淋巴结个数、肿瘤数量、家庭平均收入、生存时间及生存状态。

1.2 方法 运用SEER*Stat软件筛选符合条件的患者并提取相关信息,按照7:3的比例分为建模队列和验证队列并统计基线资料。通过单因素及多因素分析建模队列,并筛选影响预后及生存率的危险因素,绘制生存曲线。根据多因素分析构建模型,对改模型进行区分度与一致性的验证。

1.3 统计学方法 利用R软件进行基线资料统计以及COX单因素、多因素回归分析、构建生存曲线。利用R软件构建列线图并计算C-Index及Bootstrap抽样检验模型3年、5年一致性分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征 本次研究共筛选出26 151名患者,随机分组后建模队列18 394名,验证队列

7 757名。其中原发部位为乙状结肠的患者居多,组织学类型多为腺癌,分级多为Ⅱ级中分化,T3、N0及M0分期的患者居多,原发部位切除的患者占86%左右,切除并送检淋巴结 ≥ 12 个的患者占60%左右,肿瘤数量大多数为单发。

2.2 预后影响因素分析 利用单因素COX风险比例模型回归分析中存在统计学差异的年龄、性别、肿瘤原发部位、组织学类型、分级、肿瘤大小、TNM分期、原发部位是否手术、切除送检淋巴结个数、肿瘤数量以及家庭平均收入纳入多因素COX风险比例模型回归分析中,最终排除了家庭平均收入因素。结合生存曲线可以分析得出,年龄 > 60 岁、性别为男性、发病部位为盲肠或者肝曲、组织学类型为印戒细胞癌、分级 $> Ⅱ$ 级、大小 > 3 cm、淋巴结及远处转移、未手术、切除并送检淋巴结小于12个以及原发肿瘤个数 > 1 为导致患者预后不佳的影响因素(见封二图1)。

2.3 构建nomogram模型见图1

由图1可见,根据COX回归构建了nomogram模型,并利用验证队列进行验证,分别计算C-Index为0.82(建模队列)及0.85(验证队列)。通过R软件分别构建两队列3年与5年生存模型一致性曲线,有较好的一致性。

3 讨论

UICC/AJCC TNM分期应用广泛,自发布伊始多次更新,但其缺陷一直不容忽视,其中不均衡的权重以及未综合考虑T、N、M三者的关系便笼统划分为肿瘤分级(I~Ⅳ级)的做法欠妥^[1]。目前多项研究已表明nomogram列线图预测模型较传统分期具有更好的预测能力^[2-4]。然而由于临床数据库建设还不完善,数据互通还未实现,使得获取我国大量临床病例资料进行研究仍存在困难。本研究基于美国SEER数据库,提取亚洲及太平洋岛民人群数据进行研究,结合临床及统计分析充分纳入数据库所提供的影响结肠癌患者预后的影响因素,以期构建较为精准的临床预测模型,为后续我国结肠癌研究提供借鉴价值。

本次模型中,年龄 > 60 岁的患者,随着年龄增加其预后变差,可能是因为临床医生更倾向于对年

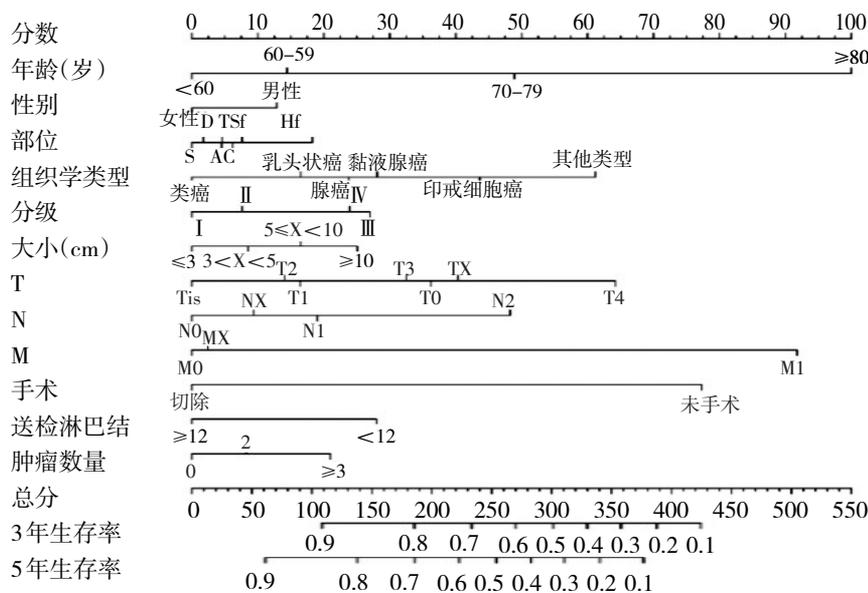


图1 根据COX回归构建的nomogram模型

轻患者进行积极治疗,而年老患者对治疗方案耐受较差,进行姑息治疗的比例更高^[5,6]。在处理老年患者时需要更加谨慎以及增加随访。从原发部位来看,肝曲预后较差,而乙状结肠及降结肠预后较好,原因可能为左、右半结肠存在起源、血供、基因表达以及对化疗及靶向药物的敏感性方面的差异^[7,8]。此外,右半结肠不易肠梗阻,结肠癌早期往往无明显临床症状,原因在于右半结肠肠壁较薄,扩张较左半结肠容易,内容物含水量较多且通过,已有研究表明左半结肠预后好于右半结肠癌^[9-11]。组织学类型的模型结果也符合目前的共识,类癌恶性程度较低生长缓慢,腺癌占据结肠癌发病的绝大多数,其中印戒细胞癌原发于腺上皮细胞,属于黏液分泌型,恶性程度较高并且分化较低,侵袭性较强,符合模型对于预后的预测^[12]。预测模型还显示,肿瘤体积>3 cm患者预后较差,且预后随着肿瘤体积增加而降低。肿瘤体积的大小可间接体现出肿瘤潜在的侵袭性生物学特征。获得淋巴结数量是影响肿瘤分期准确性的重要因素,是5年全因死亡率的重要预测因子,已作为预后的独立指标^[13]。UICC和AJCC建议术中至少检出12个淋巴结。淋巴结以及远处转移为结肠癌恶性程度的表现,从预测模型中也可以看出N2、M1期的预后较差。

总之,SEER数据库亚洲及太平洋人群中年龄、性别、肿瘤原发部位、组织学类型、分级、肿瘤大小、TNM分期、原发部位是否手术、切除送检淋巴结个

数、肿瘤数量都为影响结肠癌预后的影响因素,通过结合临床经验及统计分析构建的nomogram模型就有较好的预测性能,为后续深入地研究打下基础。

参考文献

- Bai X, Feng L. Correlation between prognostic nutritional index, glasgow prognostic score, systemic inflammatory response, and TNM staging in colorectal cancer patients[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(7): 1170-1177.
- Liu K, Huang GB, Chang PK, et al. Construction and validation of a nomogram for predicting cancer-specific survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21376.
- Li Y, Chen D, Xuan H, et al. Construction and validation of prognostic nomogram for metaplastic breast cancer[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, [Online ahead of print].
- 辛道, 刘恩, 刘航睿, 等. 结肠癌切除术患者预后列线图模型及危险分层系统构建与验证[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(22): 1145-1154.
- Vasudevan S, Mehta A. Clinical characteristics and survival profile of young versus old colorectal cancer patients at a tertiary cancer center in North India over a period of 5 years[J]. *Indian J Cancer*, 2021, 58(3): 355-364.
- Goh SS, Loo EX, Lee DJ, et al. Trends and clinical outcomes in young-onset colorectal cancer patients[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2020, 49(11): 848-856.

(下转第122页)

- 用阿司匹林的风险-收益评价[J].中华麻醉学杂志,2019,39(5):526-529.
- 2 黄玉斌,蔡小勇,卢榜裕,等.内镜逆行胰胆管造影联合腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并胆总管结石[J].局解手术学杂志,2019,28(4):283-287.
 - 3 罗迪,王小飞.中老年人心脑血管疾病危险因素分析[J].中华老年医学杂志,2020,39(7):774-778.
 - 4 陈千.小剂量阿司匹林肠溶缓释片对中老年高血压病患者纤溶活性的影响[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(68):7-8,10.
 - 5 Bogunovic L, Haas AK, Brophy RH, et al. The perioperative continuation of aspirin in patients undergoing arthroscopic surgery of the knee[J]. Am J Sports Med, 2019,47(9):2138-2142.
 - 6 王梓,夏利民,宋凯,等.不停跳冠状动脉旁路移植术前停用阿司匹林及氯吡格雷对术后出血和输血的影响[J].中华外科杂志,2019,57(3):187-193.
 - 7 Goldhammer JE, Herman CR, Sun JZ. Perioperative aspirin in cardiac and noncardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017,31(3):1060-1070.
 - 8 秦军,秦卫军,杨力军,等.TURP术前停用阿司匹林的时间选择[J].延安大学学报(医学科学版),2018,16(2):24-27.
 - 9 李慧博.冠状动脉术前停用或继续使用阿司匹林的风险与获益[J].临床药物治疗杂志,2017,15(2):89-90.
 - 10 Gerstein NS, Albrechtsen CL, Mercado N, et al. A comprehensive update on aspirin management during noncardiac surgery[J]. Anesth Analg, 2020,131(4):1111-1123.
 - 11 Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery[J]. Ann Intern Med, 2018,168(4):237-244.
 - 12 Cheng A, Poon MTC, Demetriades AK. Aspirin therapy discontinuation and intraoperative blood loss in spinal surgery: A systematic review[J]. Neurosurg Rev, 2018,41(4):1029-1036.
 - 13 Prabhakaran A, Whinney C. Should we stop aspirin before noncardiac surgery? [J]. Cleve Clin J Med, 2019,86(8):518-521.
 - 14 全军民,姚琪,钱志贤,等.腹部外科围手术期阿司匹林应用的安全性初探[J].岭南心血管病杂志,2012,18(5):501-504.
 - 15 张宏,凌云志,崔明明,等.术前不停用阿司匹林对腹腔镜直肠癌前切除术出血影响的前瞻性研究[J].中华消化外科杂志,2017,16(7):725-730.
 - 16 王和彪,王金刚.腹腔镜胆囊切除患者围术期持续使用阿司匹林对患者血栓栓塞风险与胆囊功能的影响[J].血栓与止血学,2020,26(3):455-457.
 - 17 陈伟宏,黄峰平,顾钧,等.腹腔镜胆囊切除术围术期继续口服阿司匹林对患者胆囊功能及血栓栓塞风险的影响[J].中国药师,2018,21(5):850-853.
- (收稿日期 2021-09-09)
(本文编辑 葛芳君)

(上接第110页)

- 7 孙文燕,邱晶,赖红梅.左和右半结肠癌患者临床病理特征及预后差异的分析[J].当代医学,2021,27(19):158-161.
 - 8 纪云.结直肠癌发生部位与预后的关系[J].实用医技杂志,2017,5(24):60-62.
 - 9 Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location[J]. Anticancer Res, 2011,31(6):2347-2350.
 - 10 黄庆,邹旻红,李旺林,等.左右半结肠黏液腺癌术后患者生存特征分析:一项基于SEER数据库的研究[J].实用医学杂志,2021,37(10):1351-1356.
 - 11 Hodges N, Mackenzie H, D'Souza N, et al. Survival outcomes for right-versus left-sided colon cancer and rectal cancer in England: A propensity-score matched population-based cohort study[J]. Eur J Surg Oncol, 2021,37(4_suppl):502.
 - 12 Arifi S, Elmesbahi O, Riffi AA. Primary signet ring cell carcinoma of the colon and rectum[J]. Bull Cancer, 2015,102(10):880-888.
 - 13 Trepanier M, Erkan A, Kouyoumdjian A, et al. Examining the relationship between lymph node harvest and survival in patients undergoing colectomy for colon adenocarcinoma[J]. Surgery, 2019,166(4):639-647.
- (收稿日期 2021-10-30)
(本文编辑 葛芳君)