

DOI: 10.12235/E20220521

文章编号: 1007-1989 (2023) 10-0065-07

论 著

腹腔镜结肠癌根治术后肝转移风险列线图预测模型的建立及其临床意义

李碧¹, 李佳²

(1. 杭州市第一人民医院 消化内科, 浙江 杭州 310000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 消化科, 江苏 南京 210008)

摘要: **目的** 构建腹腔镜结肠癌根治术后发生肝转移风险的列线图预测模型, 并探讨该模型的临床意义。**方法** 选取2016年9月1日—2018年12月31日于该院行腹腔镜结肠癌根治术的155例结肠癌患者作为研究对象, 根据肝部转移的具体情况, 分为肝转移组 ($n=36$) 和无肝转移组 ($n=119$)。收集两组患者的性别、年龄、肿瘤部位、组织类型、TNM分期、原发灶浸润深度、淋巴转移、肿瘤沉积、肿瘤大小、术后癌胚抗原 (CEA)、术后化疗、输血和梗阻等临床资料, 分析结肠癌术后肝部转移的影响因素, 采用多因素Cox回归分析确定独立危险因素, 建立腹腔镜结肠癌根治术后肝转移风险的列线图预测模型, 并对该模型进行验证。**结果** 单因素分析表明, 两组患者TNM分期、术后化疗、肿瘤沉积、肿瘤大小、淋巴转移和梗阻比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 多因素Cox回归分析结果显示, TNM分期 \geq III期、肿瘤沉积、淋巴转移和梗阻是腹腔镜结肠癌根治术后发生肝转移的独立危险因素 ($P<0.05$), 术后化疗为保护性因素, 肿瘤大小 ($P=0.824$) 为排除指标。使用森林图对5项临床因素的多因素Cox回归结果进行展示。根据5项临床指标建立列线图模型, 1、3和5年的肝转移率校准曲线与列线图结果相贴合, 受试者操作特征曲线 (ROC curve) 的曲线下面积 (AUC) 为0.843。**结论** 腹腔镜结肠癌根治术后肝转移风险的列线图预测模型, 具有较高的精准度和区分度, 能够为腹腔镜结肠癌根治术后的患者提供更为精准的肝转移风险预测。

关键词: 结肠癌; 腹腔镜; 肝转移; 危险因素; 列线图; 模型验证

中图分类号: R735.35

Establishment and clinical significance of nomograph model for liver metastasis risk prediction after laparoscopic radical resection of colon cancer

Li Bi¹, Li Jia²

(1. Department of Digestive Diseases, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; 2. Department of Digestive Diseases, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Objective To construct a nomogram model for predicting the risk of liver metastasis in patients after laparoscopic radical resection of colon cancer, and explore its clinical significance. **Methods** This study included a total of 155 patients who underwent laparoscopic radical resection of colon cancer from September 1, 2016, to December 31, 2018. Follow-up was conducted after surgery, and based on the presence or absence of liver metastasis, the patients were divided into the liver metastasis group ($n=36$) and the non-liver metastasis group

收稿日期: 2022-08-24

[通信作者] 李佳, E-mail: venusyi81@163.com

($n = 119$)。临床数据如性别、年龄、肿瘤部位、组织类型、TNM 分期、浸润深度、原发性病灶、淋巴转移、肿瘤沉积、肿瘤大小、术后癌胚抗原 (CEA)、术后化疗、输血和梗阻等均在两组收集。分析影响结肠癌术后肝转移的因素，并确定独立危险因素。采用多因素 Cox 回归分析。建立结肠癌术后肝转移风险预测模型并验证模型。**Results** 单因素分析显示两组临床数据在六个指标上存在统计学差异：TNM 分期、术后化疗、肿瘤沉积、肿瘤大小、淋巴转移和梗阻 ($P < 0.05$)。后续多因素 Cox 回归分析显示分期 \geq III、肿瘤沉积、淋巴转移和梗阻是肝转移的独立危险因素，术后化疗为保护因素，肿瘤大小 ($P = 0.824$) 为排除因素。五因素 Cox 回归结果以森林图展示。根据五个临床指标建立 nomogram 模型。肝转移率在 1、3 和 5 年随访时与 nomogram 结果一致，ROC 曲线下的面积 (AUC) 为 0.843。**Conclusion** 建立了一种可靠的 nomogram 模型，用于预测结肠癌术后肝转移风险。该模型具有良好的准确性和鉴别能力，可为结肠癌术后肝转移提供更准确的预测。

Keywords: colon cancer; laparoscopy; liver metastasis; risk factors; nomograph; model validation

结肠癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤，其起源于结肠上皮组织^[1-2]。有研究^[3]表明，结肠癌是癌症相关死亡的第二大因素^[3]。结肠癌的 5 年生存率为 64.60%，伴有同步转移的患者，生存率仅为 14.3%，而肝脏是结肠癌最常见的转移部位^[3]。有研究^[4-6]表明，约 20.00% 的患者初诊时已发生肝转移，25.00% ~ 40.00% 的患者在根治术后也会发生肝转移。结肠癌外科治疗的方式以根治术为主，随着医疗的发展，腹腔镜结肠癌根治术已成为国内外治疗结肠癌的主要方式，相较于传统开放手术，其具有创伤小、恢复快和切口美观等优点^[7-8]。本研究选取 155 例行腹腔镜结肠癌根治术的患者作为研究对象，分析术后发生肝转移的独立危险因素，并建立列线图模型，旨在为临床个体化预测结肠癌肝转移风险，以及早期制定干预措施，提供参考依据。现报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月 1 日—2018 年 12 月 31 日于杭州市第一人民医院行腹腔镜结肠癌根治术的 155 例患者，回顾性分析该 155 例患者的临床资料。根据术后肝脏转移的情况，分为肝转移组 ($n = 36$) 和无肝转移组 ($n = 119$)，并使用多因素 Cox 回归模型，分析

术后发生肝转移的独立危险因素，并建立列线图模型。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 行腹腔镜结肠癌根治术，组织标本经病理学诊断为结肠癌；临床资料完整。

1.2.2 排除标准 合并其他部位肿瘤者；妊娠者；存在远处转移者；病情危重不能耐受者；临床资料不完整。本研究经过医院伦理委员会审核，并批准该项目的实施。同时，本研究对象均已签署知情同意书，知晓并同意参与研究。

1.3 研究方法

电话或者门诊随访 155 例患者的术后情况，收集患者的临床资料，包括：年龄、性别、肿瘤部位、组织类型、TNM 分期、原发灶浸润深度、肿瘤沉积、肿瘤大小、术后癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、术后化疗、淋巴转移、输血和梗阻等，共计 13 项临床指标。随访时间截止至 2022 年 2 月 28 日，随访结局为患者发生结肠癌肝转移，并以肝部 CT 和 MRI 等影像学检查结果作为依据。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 和 R 软件 (4.1.0) 进行统计学分析。计数资料以例 (%) 表示，比较采用 χ^2 检验。使用多因素 Cox 回归模型，分析术后发生肝转移的独立危险因素，用风险比 (hazard ratio, \hat{HR}) 和 95% CI 作

为效应量, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 R 软件 (4.1.0) 的 `survminer` 包对多因素 Cox 回归分析中 $P < 0.05$ 的临床指标进行森林图展示, 采用 R 软件 (4.1.0) 的 `rms` 包和 `survival` 包构建术后肝转移风险的列线图预测模型, 并绘制 1、3 和 5 年肝转移率的校准曲线, 基于 `survival` ROC 包绘制受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC curve), 并计算曲线下面积 (area under curve, AUC), 当 $AUC > 0.75$ 时, 表示精准度较高。

2 结果

2.1 术后发生肝转移的单因素分析

36 例 (23.23%) 术后发生肝转移, 119 例 (76.77%) 没有发生肝转移。两组患者年龄、性别、肿瘤部位、组织类型、原发灶浸润深度、术后 CEA 和输血比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者 TNM 分期、术后化疗、肿瘤沉积、肿瘤大小、淋巴转移和梗阻比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 术后发生肝转移的单因素分析 例 (%)

Table 1 Univariate analysis of postoperative liver metastasis n (%)

组别	年龄		性别		肿瘤部位			
	≥ 60 岁	< 60 岁	男	女	左半结肠	右半结肠	横结肠	重叠性病变
肝转移组 (n = 36)	21(58.33)	15(41.67)	19(52.78)	17(47.22)	11(30.56)	12(33.33)	6(16.67)	7(19.44)
无肝转移组 (n = 119)	77(64.71)	42(35.29)	57(47.90)	62(52.10)	48(40.34)	35(29.41)	23(19.33)	13(10.92)
χ^2 值	0.48		0.26		2.49			
P 值	0.487		0.608		0.476			
组别	组织类型		TNM 分期		原发灶浸润深度			
	腺癌	非腺癌	I 至 II 期	III 至 IV 期	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
肝转移组 (n = 36)	29(80.56)	7(19.44)	9(25.00)	27(75.00)	3(8.33)	2(5.56)	12(33.33)	19(52.78)
无肝转移组 (n = 119)	84(70.59)	35(29.41)	80(67.23)	39(32.77)	11(9.24)	22(18.49)	29(24.37)	57(47.90)
χ^2 值	1.39		20.16		3.98			
P 值	0.238		0.000		0.263			
组别	淋巴转移		术后 CEA		肿瘤沉积			
	有	无	阴性	阳性	有	无		
肝转移组 (n = 36)	24(66.67)	12(33.33)	13(36.11)	23(63.89)	30(83.33)	6(16.67)		
无肝转移组 (n = 119)	50(42.02)	69(57.98)	57(47.90)	62(52.10)	51(42.86)	68(57.14)		
χ^2 值	6.73		1.55		18.15			
P 值	0.009		0.213		0.000			
组别	术后化疗		输血		梗阻		肿瘤大小	
	有	无	有	无	有	无	1 ~ 5 cm	< 1 cm
肝转移组 (n = 36)	11(30.56)	25(69.44)	15(41.67)	21(58.33)	27(75.00)	9(25.00)	23(63.89)	13(36.11)
无肝转移组 (n = 119)	69(57.98)	50(42.02)	45(37.82)	74(62.18)	26(21.85)	93(78.15)	44(36.97)	75(63.03)
χ^2 值	8.33		0.17		34.70		8.16	
P 值	0.004		0.678		0.000		0.004	

2.2 多因素 Cox 回归分析

将单因素分析中，差异有统计学意义的 6 项指标 (TNM 分期、术后化疗、肿瘤沉积、肿瘤大小、淋巴转移和梗阻) 作为变量，以是否发生肝转移作为临床事件，发生肝转移时间作为事件时间，进行多因素 Cox 回归分析，结果显示：TNM 分期 \geq III 期 ($\hat{HR} = 32.397$, 95%CI: 4.658 ~ 225.338, $P = 0.000$)、肿瘤沉积 ($\hat{HR} = 8.009$, 95%CI: 1.966 ~ 32.620, $P = 0.004$)、淋巴转移 ($\hat{HR} = 17.191$, 95%CI: 6.076 ~ 48.641, $P = 0.000$) 和梗阻 ($\hat{HR} = 3.383$, 95%CI: 1.202 ~ 9.525, $P = 0.021$) 是术后发生肝转移的独立危险因素，术后化疗 ($\hat{HR} = 0.075$, 95%CI: 0.011 ~ 0.505, $P = 0.008$) 为保护性因素，肿瘤大小 ($P = 0.824$) 为排除指标。见表 2 和图 1。

2.3 术后发生肝转移风险的列线图预测模型

2.3.1 模型的建立 基于多因素 Cox 回归分析结

果，将术后发生肝转移的 5 项独立危险因素 (TNM 分期、术后化疗、肿瘤沉积、淋巴转移和梗阻) 构建列线图模型，用于预测术后发生肝转移的风险 (图 2)。列线图中，各独立危险因素的线段长短，对应该因素对本项研究中发生肝转移风险大小的基础贡献，以评分代表其贡献值。根据每例患者各指标的具体定位，标记出各预测因素对应的线段，以及评分标尺上所对应的分值，将每个预测因素的评分相加，得到总分，总分的分值对应的概率，代表患者术后发生肝转移的风险程度。

2.3.2 列线图预测模型的准确性和有效性的验证

绘制 1、3 和 5 年肝转移率的校准图 (图 3)，结果显示：校准图中的实际曲线与理想曲线贴合紧密，该列线图模型具有较高的预测效能。

2.3.3 列线图预测模型的 ROC curve

绘制 ROC curve，结果显示：AUC 为 0.843，该预测模型具有良高的精准度和区分度。

表 2 术后发生肝转移的多因素 COX 回归分析

Table 2 Multivariate Cox regression analysis of postoperative liver metastasis

因素	B	SE	Wald χ^2	自由度	P 值	\hat{HR}	95%CI
TNM 分期 \geq III 期	3.478	0.990	12.353	1	0.000	32.397	4.658 ~ 225.338
术后化疗	-2.587	0.972	7.089	1	0.008	0.075	0.011 ~ 0.505
肿瘤沉积	2.081	0.717	8.431	1	0.004	8.009	1.966 ~ 32.620
肿瘤大小	-0.151	0.681	0.049	1	0.824	0.859	0.226 ~ 3.264
淋巴转移	2.844	0.531	28.731	1	0.000	17.191	6.076 ~ 48.641
梗阻	1.219	0.528	5.327	1	0.021	3.383	1.202 ~ 9.525

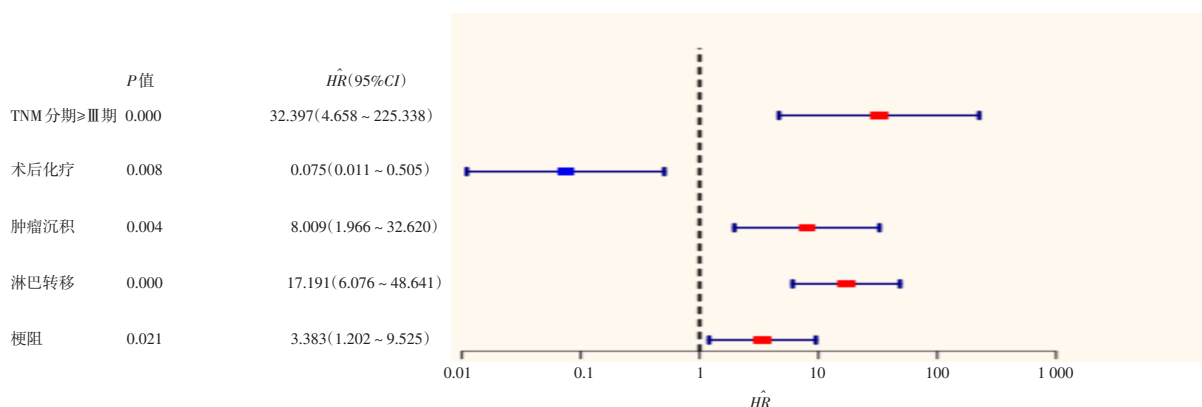


图 1 多因素 Cox 回归森林图

Fig.1 Forest map of multivariate Cox regression

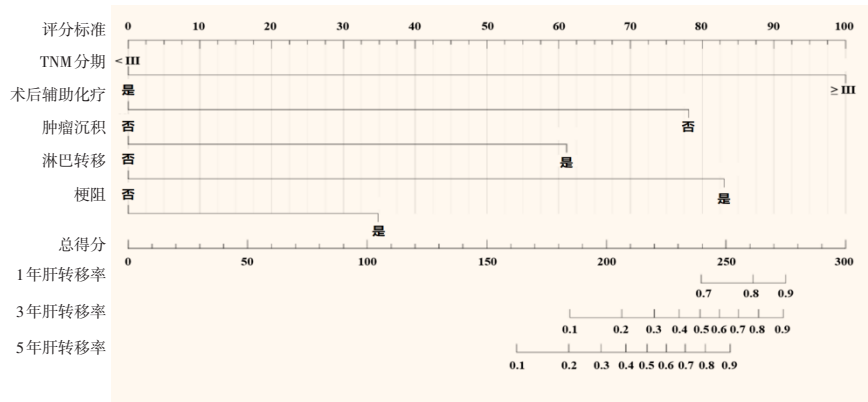
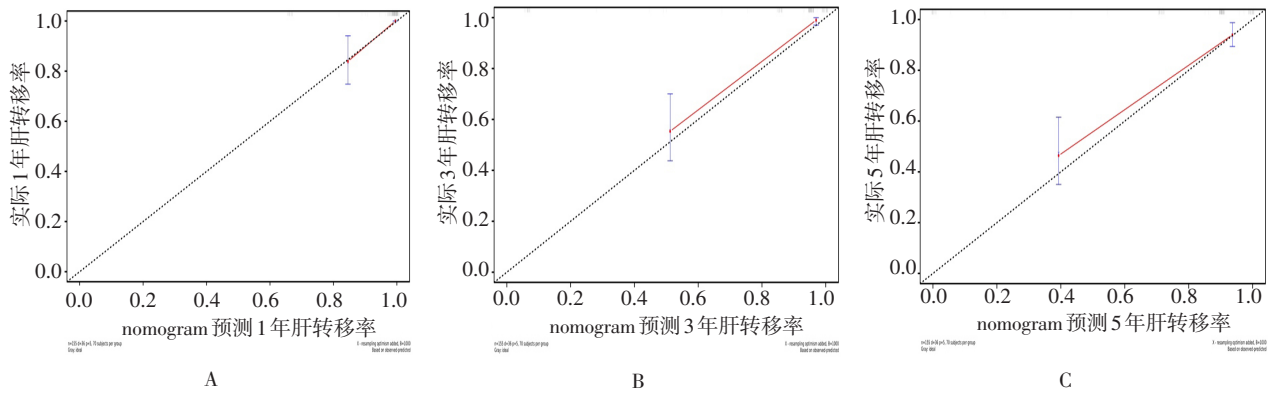


图2 术后发生肝转移风险的列线图预测模型

Fig.2 The nomogram prediction mode for the risk of postoperative liver metastasis



A: 1年; B: 3年; C: 5年。

图3 列线图的校准曲线

Fig.3 Calibration curve of the nomogram

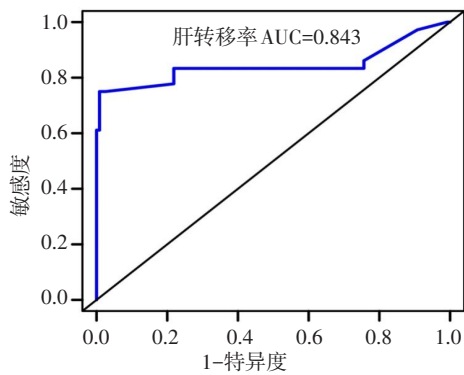


图4 列线图的ROC curve

Fig.4 ROC curve of the nomogram

3 讨论

3.1 结肠癌的临床现状

随着人们生活习惯和饮食结构的变化,我国结肠癌的发病率呈逐年上升的趋势,严重威胁人们的生命健康^[9-10]。尽管腹腔镜结肠癌根治术具有较好的治疗

效果,但术后发生肝转移仍然是导致患者死亡的主要因素^[11-12]。因此,建立腹腔镜结肠癌根治术后发生肝转移风险的预测模型,至关重要。本研究回顾性分析了本院行腹腔镜结肠癌根治术的155例患者的临床资料,筛选出结肠癌患者术后发生肝转移的5个独立危险因素,包括:TNM分期、肿瘤沉积、淋巴转移、梗阻和术后化疗。其中,术后化疗为保护性因素。

3.2 腹腔镜结肠癌根治术后发生肝转移的独立危险因素

3.2.1 TNM分期 有文献^[13-14]报道,TNM分期大于或等于Ⅲ期的患者,相对于I期和Ⅱ期患者,更易发生术后复发和转移。此时,肿瘤细胞生长速度更快,侵袭能力更强,已经侵犯黏膜下层,患者属于中晚期,预后较差。

3.2.2 肿瘤沉积 肿瘤沉积是位于原发肿瘤淋巴引流区的孤立性肿瘤结节^[15],也是影响结肠癌患者术后

发生肝转移的独立因素，其为肿瘤在血管、神经和肠系膜中的迁移和侵袭，提供了新的“通道”^[16]。

3.2.3 淋巴转移 当发生淋巴转移时，说明癌细胞累及范围较广泛。此时，肿瘤细胞可通过位于结肠壁上的淋巴管网，采用顺行或者逆行的方式，经过毛细血管并扩散，增加了腹腔镜结肠癌根治术中切除肿瘤病灶的难度，淋巴清扫不干净，导致术后复发和转移风险的增加^[17]。

3.2.4 梗阻 梗阻为结肠癌术后常见并发症，其临床表现为：结肠病灶局部水肿，导致肠壁血运较差，甚至发生肠穿孔。此时，毒素排出困难，增加了体内肿瘤细胞复发的概率，导致肝转移的概率增加^[18]。

3.2.5 术后化疗 化疗能够消除潜在的微转移，降低术后风险和手术难度^[19]。一项 Meta 分析^[20]表明，术前已存在肝转移，但可行切除术的患者，辅助化疗能够提高患者的无病生存期。本研究也表明，术后行化疗患者，发生肝转移的风险较未化疗患者低。结肠癌术后化疗主要针对Ⅲ期患者，对于Ⅱ期，则有所不同，Ⅱ_a期无需化疗，而Ⅱ_b期，即：病理学检查发现存在脉管癌栓，或有神经、淋巴浸润的患者，一般选择术后化疗。

3.3 腹腔镜结肠癌根治术后发生肝转移风险的列线图预测模型的临床价值

基于此 5 项危险因素，笔者构建了腹腔镜结肠癌根治术后发生肝转移风险的列线图预测模型，根据患者个体化情况，得出相应的术后肝转移风险评分，具有较高的准确度和区分度。

3.4 本研究的局限性

本研究为单中心研究，可能存在偏倚。为了增强研究结果的可靠性，后续还将联合多中心数据进行分析。

综上所述，TNM 分期 \geq Ⅲ期、肿瘤沉积、淋巴转移和梗阻是腹腔镜结肠癌根治术后发生肝转移的独立危险因素，而术后化疗是保护性因素。本研究构建的列线图预测模型，具有较高的准确度和区分度，能为腹腔镜结肠癌根治术后患者提供个性化的肝转移风险评估，为早期干预和治疗提供科学、可靠的证据。

参 考 文 献：

[1] RAAB M, SANHAJI M, MATTHESS Y, et al. PLK1 has tumor-suppressive potential in APC-truncated colon cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1106.

[2] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995 - 2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.

[3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[4] ARNOLD M, SIERRA M S, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in colon cancer incidence and mortality[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.

[5] VAN DER GEEST L G M, LAM-BOER J, KOOPMAN M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(5): 457-465.

[6] LALMAHOMED Z S, BRÖKER M E, VAN HUIZEN N A, et al. Hydroxylated collagen peptide in urine as biomarker for detecting colorectal liver metastases[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(2): 321-330.

[7] 胡子龙, 何长征, 胡时栋, 等. 腹腔镜与开腹手术治疗老年结肠癌的临床疗效对比分析[J]. *临床外科杂志*, 2018, 26(5): 357-359.

[7] HU Z L, HE C Z, HU S D, et al. Comparison of clinical efficacy of laparoscopic and open surgery for elderly colon cancer patients[J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2018, 26(5): 357-359. Chinese

[8] DU S T, ZHANG B M, LIU Y L, et al. A novel and safe approach: middle cranial approach for laparoscopic right hemicolon cancer surgery with complete mesocolic excision[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(5): 2567-2574.

[9] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(3): 145-149.

[9] CAO M M, CHEN W Q. Epidemiology of cancer in China and the current status of prevention and control[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2019, 46(3): 145-149. Chinese

[10] 何伟, 吴琼. 结肠癌肝转移的危险因素分析[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019, 41(4): 340-343.

[10] HE W, WU Q. Analysis of risk factors for liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Journal of Inner Mongolia Medical University*, 2019, 41(4): 340-343. Chinese

[11] LU G Y, ZHOU L, ZHANG X H, et al. The expression of metastasis-associated in colon cancer-1 and KAI1 in gastric adenocarcinoma and their clinical significance[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 276.

[12] 李佩, 鲁祖斌, 严庆波, 等. miR-122 与结肠癌术后肝转移的关系[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(4): 385-388.

[12] LI P, LU Z B, YAN Q B, et al. Correlation between miR-122 and postoperative colorectal liver metastasis[J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery: Electronic Edition*, 2020, 9(4): 385-388. Chinese

- [13] LIU Q, LUO D K, CAI S J, et al. P-TNM staging system for colon cancer: combination of P-stage and AJCC TNM staging system for improving prognostic prediction and clinical management[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 2303-2314.
- [14] SERRA-PLA S, PALLISERA-LLOVERAS A, MORA-LÓPEZ L, et al. Multidisciplinary management and optimization of frail or high surgical risk patients in colorectal cancer surgery: prospective observational analysis[J]. *Cir Esp (Engl Ed)*, 2020, 98(7): 389-394.
- [15] MIRKIN K A, KULAYLAT A S, HOLLENBEAK C S, et al. Prognostic significance of tumor deposits in stage III colon cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11): 3179-3184.
- [16] JARRAR A, EDALATPOUR A, SEBIKALI-POTTS A, et al. An up-to-date predictive model for rectal cancer survivorship reflecting tumor biology and clinical factors[J]. *Am J Surg*, 2020, 219(3): 515-520.
- [17] 陈兵. 结直肠癌肝转移患者发生肝周淋巴结转移的危险因素分析[J]. *结直肠肛门外科*, 2018, 24(6): 561-565.
- [17] CHEN B. Risk factors for perihepatic lymph node metastasis in colorectal cancer with liver metastasis[J]. *Journal of Colorectal & Anal Surgery*, 2018, 24(6): 561-565. Chinese
- [18] 李昀昊, 林国乐. 左半结肠癌合并肠梗阻外科治疗策略[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(12): 1287-1290.
- [18] LI Y H, LIN G L. Surgical treatment strategies for left colon carcinoma with obstruction[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2019, 39(12): 1287-1290. Chinese
- [19] 邹富年, 李柏峰. 结肠癌肝转移的治疗进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(10): 716-720.
- [19] ZOU F N, LI B F. Recent advances in the treatment of colon cancer liver metastases[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2017, 23(10): 716-720. Chinese
- [20] WANG Z M, CHEN Y Y, CHEN F F, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: a Meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(9): 1197-1203.

(吴静 编辑)

本文引用格式:

李碧, 李佳. 腹腔镜结肠癌根治术后肝转移风险列线图预测模型的建立及其临床意义[J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(10): 65-71.

LI B, LI J. Establishment and clinical significance of nomograph model for liver metastasis risk prediction after laparoscopic radical resection of colon cancer[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2023, 29(10): 65-71. Chinese