

胃癌淋巴结转移风险预测模型的构建及评价

李 波 曹 扬 何风霞 许小飞 童金龙 王海玉

摘 要 **目的** 探讨胃癌淋巴结转移风险预测模型的构建及评价。**方法** 回顾分析 244 例胃癌患者临床资料,根据是否发生淋巴结转移将患者分为转移组($n=171$)和无转移组($n=73$)。采用 Logistic 回归分析胃癌淋巴结转移的危险因素,构建胃癌淋巴结转移的预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价预测模型的价值。**结果** Logistic 回归分析发现,浸润深度、临床分期是胃癌淋巴结转移的独立危险因素($P<0.05$)。建立回归模型 $\text{Logit}(P) = -1.833 + 3.121 \times \text{浸润深度(肌层)} + 2.799 \times \text{浸润深度(穿透浆膜层)} + 5.468 \times \text{临床分期}$,预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.958 (95% CI: 0.925 ~ 0.980, $P<0.001$),约登指数: 0.815, cut-off 值为 0.715,敏感度和特异性分别为 84.2% 和 97.3%。**结论** 浸润深度、临床分期是胃癌患者淋巴结转移的独立危险因素,该模型有助于临床预测胃癌患者是否发生淋巴结转移。

关键词 胃癌 淋巴结转移 风险预测模型

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.08.011

Construction and Evaluation of a Risk Prediction Model for Gastric Cancer Patients with Lymph Node Metastasis. LI Bo, CAO Yang, HE Fengxia, et al. Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 210011, China

Abstract **Objective** To discuss the construction of the risk of gastric cancer lymph node metastasis prediction model and evaluation. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of 244 cases of gastric cancer patients was performed, and the patients were divided into metastasis group ($n=171$) and non-metastasis group ($n=73$) according to whether lymph node metastasis occurred. Logistic regression was used to analyze the risk factors of gastric cancer lymph node metastasis, we developed the prediction model of gastric cancer lymph node metastasis was constructed, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of the prediction model. **Results** Logistic regression analysis found that the depth of invasion and clinical stage were independent risk factors for gastric cancer lymph node metastasis ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of the prediction model was 0.958 (95% CI: 0.925 ~ 0.980, $P<0.001$), and Youden Index was 0.815, and sensitivity and specificity were 84.2% and 97.3%, respectively. **Conclusion** The depth of invasion and clinical stage are independent risk factors for lymph node metastasis in patients with gastric cancer. This model can help clinically predict whether patients with gastric cancer will have lymph node metastasis.

Key words Gastric cancer; Lymph node metastasis; Risk-prediction model

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的胃肠道恶性肿瘤,是全世界第 5 大最常见的癌症,也是癌症相关死亡的第 3 大主要原因^[1]。虽然医疗诊断水平和治疗策略在不断提升,但是胃癌的预后仍然很差,5 年生存率不到 40%^[2,3]。有研究表明,淋巴结(lymph node, LN)转移是胃癌预后不良的独立风险指数^[4]。术前精准地识别淋巴结转移对于胃癌患者的治疗决定至关重要^[5]。因此,本研究对笔者医院 244 例胃癌

患者的临床资料进行回顾分析,探讨胃癌淋巴结转移的危险因素,并建立预测模型,为胃癌的临床治疗提供有效的依据。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2015 年 1 月~2018 年 12 月南京医科大学第二附属医院收治的 244 例胃癌手术患者作为研究对象。根据是否存在胃癌淋巴结转移情况将患者分为两组,其中转移组 171 例,无转移组 73 例。本研究经过南京医科大学第二附属医院医学伦理学委员会批准,伦理审批号:[2017]ky 第 002 号,研究对象或其家属均签署知情同意书。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①所有患者经术后组织病理学确诊为胃癌;②初次诊断为胃癌,且均行胃癌根治手术;③临床资料完整。排除标准:①术前接受放化疗治疗;②合并其他恶性肿瘤;③胃癌复

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81702790)

作者单位:210011 南京医科大学第二附属医院核医学科(李波、许小飞);210002 南京,中国人民解放军东部战区总医院普外科(曹扬);210011 南京医科大学第二附属医院病理科(何风霞);210003 南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)放疗科(童金龙、王海玉)

通信作者:王海玉,电子信箱:haiyu0305@163.com

发患者;④临床资料不完整者。

3. 研究方法:收集两组患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原(cytokeratin - 19 fragment, CA199)、肿瘤直径、肿瘤位置、组织学类型、分化程度、LAUREN 分型、浸润深度、临床分期、侵犯脉管和侵犯食管等资料,胃癌病理分期根据第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)制定的胃癌 TNM 标准。采集患者空腹静脉血 2ml,采用电化学发光分析仪(cobas e 602, 德国罗氏公司)检测血清 CEA 和 CA199 水平。

4. 统计学方法:应用 SPSS 25.0、Medcalc15.2.2 和 Stata16 统计学软件对数据进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。多因素 Logistic 回归分析胃癌患者淋巴结转移的危险因素,基于 Logistic 回归构建风险预测模型,采用 Stata 软件建立胃癌淋巴结转移的列线图模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型的临床价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床特征:转移组 171 例,其中男性 132 例,女性 39 例,平均年龄为 65.19 ± 10.19 岁。无转移组 73 例,其中男性 54 例,女性 19 例,平均年龄为 64.00 ± 10.92 岁。两组患者性别、年龄比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表 1。共对 244 例胃癌患者进行了研究,其中男性 186 例(76.2%),女性 58 例(23.8%),年龄 ≥ 60 岁的患者有 156 例(63.9%)。171 例(70.1%)胃癌患者有淋巴结转移。组织学类型以腺癌为主(95.5%)。分化程度以低分化为主(63.9%)。经 Logistic 单因素分析,两组患者年龄、性别、BMI、CEA、CA199、肿瘤位置和组织学类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而肿瘤直径、分化程度、LAUREN 分型、浸润深度、临床分期、侵犯脉管、侵犯食管情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

2. Logistic 回归分析胃癌淋巴结转移的危险因素:经 Logistic 多因素分析发现,浸润深度、临床分期是胃癌淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.001$, 表 2)。

3. 胃癌淋巴结转移危险因素列线图模型的建立:将 Logistic 多因素分析筛选的影响因素(浸润深度和临床分期)建立胃癌淋巴结转移危险因素列线图模型。从列线图模型可以看出分值由高到低为临床分

期、浸润深度,随着分值的增加,淋巴结转移的风险显著增加(图 1)。

4. 预测模型性能的评价:根据 Logistic 回归分析拟合胃癌淋巴结转移的预测模型为: $\text{Logit}(P) = -1.833 + 3.121 \times \text{浸润深度(肌层)} + 2.799 \times \text{浸润深度(穿透浆膜层)} + 5.468 \times \text{临床分期}$,由此预测淋巴结转移概率。根据预测概率绘制 ROC 曲线, AUC 为 0.958(95% CI: 0.925 ~ 0.980, $P < 0.001$), 约登指数: 0.815, cut-off 值为 0.715, 敏感度和特异性为 84.2% 和 97.3%, 预示该预测模型的区分度能力良好。通过 Hosmer - Lemeshow 拟合优度检验来评价预测模型的校准能力, $\chi^2 = 12.198$, $P > 0.05$, 预测模型具有较好的校准能力(图 2)。

讨 论

淋巴结转移是胃癌患者预后不良的重要因素^[4]。随着淋巴结阳性数量的增加,胃癌患者的生存率逐渐降低^[6,7]。术前明确是否有淋巴结转移与治疗方案密切相关,日本胃肠内镜学会指南指出,对于淋巴结阴性的患者,且病灶大小和部位可以整块切除时,应首选内镜切除;而对于伴有淋巴结转移的晚期胃癌患者一般应采取开放或腹腔镜手术切除^[8]。因此,准确确定淋巴结转移的范围和程度对于指导临床治疗决策非常重要。

本研究发现,临床分期是胃癌淋巴结转移的高危因素,随着分期的增加,淋巴结转移的风险显著增加。杜军等^[9]报道了病理分期 III ~ IV 期与胃癌脾门淋巴结转移密切相关,是胃癌脾门淋巴结转移的潜在危险因素。胃癌患者 TNM 分期与 No. 14v 组淋巴结转移相关,病理分期越晚, No. 14v 组淋巴结转移风险越高^[10]。本研究发现与上述研究结果一致,即临床分期越晚,淋巴结转移的风险越高。

此外,吴耐等^[11]研究了肿瘤浸润深度至黏膜下层是早期胃癌淋巴结转移的高危因素。庄端明等^[12]研究也发现,浸润深度是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素。本研究发现,浸润深度是胃癌淋巴结转移的高危因素。这也与前期研究结果一致,即淋巴结转移的风险随着肿瘤浸润深度的增加而增加。Zhong 等^[13]研究证实, LAUREN 分类是淋巴结转移的一个独立风险指数,且相对于肠型,弥漫型与淋巴结转移风险升高存在相关性。Chen 等^[14]通过单变量和多变量分析表明,年龄、性别、肿瘤直径、浸润深度、分化类型、淋巴血管侵犯和神经周围浸润对早期胃癌的淋巴结转移具有显著影响。本研究发现,年龄、肿

表1 两组患者基本资料比较[*n*(%),*M*(*Q*1,*Q*3)]

项目	无转移组(<i>n</i> = 73)	转移组(<i>n</i> = 171)	χ^2/z	<i>P</i>
年龄(岁)			0.01	0.92
<60	20(27.40)	48(28.07)		
≥60	53(72.60)	123(71.93)		
性别			0.29	0.59
男性	54(73.97)	132(77.19)		
女性	19(26.03)	39(22.81)		
BMI(kg/m ²)	22.65(20.14,24.62)	22.44(20.20,24.70)	-0.27	0.79
CEA(μg/L)	2.34(1.48,4.51)	3.02(1.65,6.76)	-1.60	0.11
CA199(U/ml)	12.35(7.42,26.61)	14.94(6.88,43.76)	-0.76	0.45
肿瘤直径(cm)			16.22	<0.001
<5	50(68.49)	69(40.35)		
≥5	23(31.51)	102(59.65)		
肿瘤位置			4.52	0.48
贲门	30(41.10)	63(36.84)		
胃底	3(4.10)	7(4.10)		
胃体	14(19.18)	29(16.96)		
胃角	9(12.33)	21(12.28)		
胃窦	17(23.29)	42(24.56)		
幽门	0(0)	9(5.26)		
组织学类型			3.66	0.17
腺癌	67(91.78)	166(97.08)		
印戒细胞癌	5(6.85)	4(2.34)		
神经内分泌癌	1(1.37)	1(0.58)		
分化程度			46.81	<0.001
高分化	4(5.48)	3(1.75)		
中分化	46(63.01)	35(20.47)		
低分化	23(31.51)	133(77.78)		
LAUREN分型			27.66	<0.001
弥漫型	19(26.03)	67(39.18)		
肠型	40(54.79)	36(21.05)		
混合型	14(19.18)	68(39.77)		
浸润深度			75.83	<0.001
黏膜层	30(41.10)	3(1.75)		
肌层	12(16.44)	17(9.94)		
穿透浆膜层	22(30.14)	89(52.05)		
侵及邻近组织或器官	9(12.33)	62(36.26)		
临床分期(期)			124.95	<0.001
I~II	71(97.26)	34(19.88)		
III~IV	2(2.74)	137(80.12)		
侵犯脉管			17.68	<0.001
是	68(93.15)	116(67.84)		
否	5(6.85)	55(32.16)		
侵犯食管			4.67	0.03
是	10(13.70)	45(26.32)		
否	63(86.30)	126(73.68)		

表2 Logistic回归分析胃癌淋巴结转移的危险因素

临床参数	β	SE	Wald	df	<i>P</i>	OR(95% CI)
浸润深度	-	-	14.797	3	0.002	-
肌层	3.121	0.897	12.102	1	<0.001	22.674(3.907~131.588)
穿透浆膜层	2.799	0.904	9.574	1	<0.002	16.424(2.790~96.691)
临床分期	5.468	1.172	21.771	1	<0.001	236.985(23.834~2356.373)
常量	-1.833	1.120	2.680	1	0.102	0.160

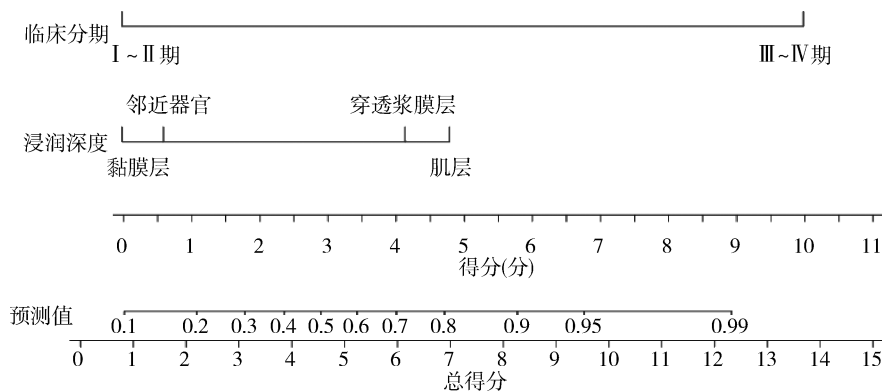


图1 胃癌淋巴结转移危险因素列线图模型的建立

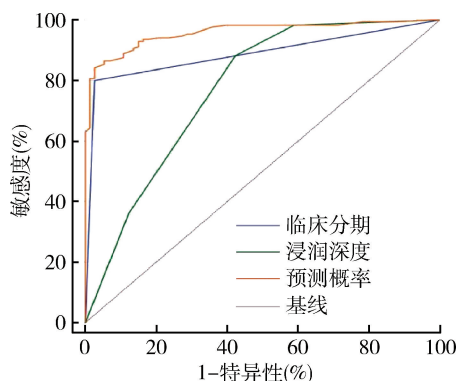


图2 胃癌淋巴结转移预测模型 ROC 曲线分析

瘤直径、肿瘤位置、组织学类型、分化程度、LAUREN 分型、有无脉管和食管侵犯并非胃癌淋巴结转移的危险因素,这与庄端明等^[12]研究内容存在一定的差异,可能与纳入研究对象的样本量、临床分期和地域差异有关。

本研究综合分析了危险因素,通过 Logistic 回归方程建立胃癌患者淋巴结转移的预测模型,采用 ROC 曲线分析,敏感度和特异性为 84.2% 和 97.3%,当 cut-off 值 > 0.715,胃癌患者淋巴结转移的风险显著增加,因此,为临床诊疗方案的制定提供有效依据,同时针对性的治疗可以改善患者的预后。

本研究存在一定的局限性:①本研究用于构建风险预测模型的样本量相对较少,为单中心研究;②本研究中的大多数病例是晚期胃癌,这可能导致偏倚的风险增加。综上所述,临床分期、浸润深度是影响胃癌淋巴结转移的独立影响因素,建立胃癌淋巴结转移风险模型可以为临床治疗提供有效的理论依据。

参考文献

- 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
- Sisic L, Strowitzki MJ, Blank S, *et al.* Postoperative follow-up pro-

grams improve survival in curatively resected gastric and junctional cancer patients: a propensity score matched analysis[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(3): 552-568

- Sisic L, Blank S, Nienhuser H, *et al.* The postoperative part of perioperative chemotherapy fails to provide a survival benefit in completely resected esophagogastric adenocarcinoma[J]. Surg Oncol, 2020, 33: 177-188
- Mu GC, Huang Y, Liu ZM, *et al.* Application value of nomogram and prognostic factors of gastric cancer patients who underwent D2 radical lymphadenectomy[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 188
- Lou N, Zhang L, Chen XD, *et al.* A novel scoring system associating with preoperative platelet/lymphocyte and clinicopathologic features to predict lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. J Surg Res, 2017, 209: 153-161
- Warneke VS, Behrens HM, Hartmann JT, *et al.* Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: proposal of a new staging system[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 2364-2371
- Sano T, Coit DG, Kim HH, *et al.* Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: in - ternational gastric cancer association staging project[J]. Gastric Cancer, 2017, 20: 217-225
- 凌世宝, 王业涛, Ono H, 等. 2020 年日本胃肠内镜学会(JGES)《早期胃癌 ESD 和 EMR 指南》要点[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(3): 268-271
- Du J, Shen Y, Yan W, *et al.* Risk factors of lymph node metastasis in the splenic hilum of gastric cancer patients: a Meta - analysis[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 233
- 徐荣. 胃癌患者临床病理参数与 NO. 14v 组淋巴结转移的关系[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(1): 70-74
- 吴耐, 马钰栋, 孟凡超, 等. 早期胃癌淋巴结转移危险因素分析及风险预测[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(6): 727-731
- 庄端明, 张斌, 邢一鸣, 等. 早期胃癌淋巴结转移的危险因素: 1093 例病例的回顾性分析[J]. 胃肠病学, 2020, 25(10): 606-610
- Zhong X, Xuan F, Qian Y, *et al.* A genomic - clinicopathologic Nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 455
- Chen J, Zhao G, Wang Y. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: a single institutional experience from China[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 57

(收稿日期: 2021-12-02)

(修回日期: 2021-12-20)