

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.015

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230515.1753.012\(2023-05-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230515.1753.012(2023-05-16))基于 SEER 数据库的老年结直肠癌远处转移
患者预后列线图模型构建研究*权莉¹,李莉^{2△}

(1. 徐州医科大学第一临床医学院,江苏徐州 221000;2. 徐州医科大学附属医院消化内科,江苏徐州 221000)

[摘要] **目的** 构建基于 SEER 数据库的老年结直肠癌远处转移患者预后列线图模型。**方法** 从 SEER 数据库中筛选出 2 845 例老年结直肠癌远处转移的患者。训练集和验证集进行均衡性检验。在训练集中分别通过单因素和多因素 COX 回归分析筛选影响老年结直肠癌远处转移患者预后的因素并构建列线图模型。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、校准曲线、临床决策曲线分析(DCA)检测模型的临床获益和应用价值。**结果** 多因素 COX 回归分析显示年龄、婚姻状态、肿瘤大小、肿瘤部位、组织学分级、原发部位手术、局部活检淋巴结数、TN 分期、癌胚抗原(CEA)、化疗及肝、肺、骨、脑转移均为老年结直肠癌远处转移患者预后的影响因素。训练集和验证集 1、2、3 年总生存率的校准图显示均具有较高的一致性;训练集 1、2、3 年的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.768 和 0.774,而验证集分别为 0.779、0.783 和 0.787;DCA 曲线显示临床净获益均较高。**结论** 该列线图模型预测老年结直肠癌远处转移患者预后的效果较好。

[关键词] 结直肠癌;老年人;远处转移;列线图;SEER 数据库;临床预后**[中图法分类号]** R735.34**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2481-08Construction of a prognostic nomogram model for elderly patients with distant
metastasis of colorectal cancer based on the SEER database*QUAN Li¹, LI Li^{2△}

(1. First Clinical Medical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China;

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Xuzhou

Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

[Abstract] **Objective** To develop a nomogram model using the SEER database to predict the prognosis of elderly patients with distant metastasis of colorectal cancer. **Methods** A total of 2 845 elderly patients with distant metastasis of colorectal cancer were screened from the SEER database. The training set and validation set were tested for balance. In the training set, both univariate and multivariate COX regression analysis were utilized to identify independent risk factors that impact the prognosis of elderly patients with distant metastasis of colorectal cancer. Additionally, a nomogram model was constructed. Receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and clinical decision curve analysis (DCA) were used to assess the clinical benefit and application value of the model. **Results** Multivariate COX regression analysis revealed that age, marital status, tumor size, location, histological grade, surgery at the primary site, number of regionally dissected lymph nodes, TN stage, carcinoembryonic antigen (CEA) level, chemotherapy, and the presence of liver, lung, bone, and brain metastases were identified as independent risk factors for the prognosis of distant metastasis in elderly patients with colorectal cancer. The calibration plots of the 1-year, 2-year, and 3-year overall survival rates in both the training set and the validation set demonstrated strong consistency. The AUCs for the training sets at 1, 2, and 3 years were 0.782, 0.768, and 0.774, respectively. The AUCs for the validation sets were 0.779, 0.783, and 0.787, respectively. The DCA curve showed that the net clinical benefits were all higher. **Conclusion** The nomogram prediction model can accurately forecast the prognosis of elderly patients with distant metastasis of colorectal cancer, yielding favorable prediction outcomes.

[Key words] colorectal cancer; elderly; distant metastasis; nomogram; SEER database; clinical prognosis

* 基金项目:江苏省徐州市科技项目(KC21185)。 作者简介:权莉(1996—),在读硕士研究生,主要从事消化系统病学研究。 △ 通信作者, E-mail: lily9711214@126.com。

结直肠癌是全世界第三大最常见的癌症,也是癌症相关死亡的第二大原因^[1]。大部分早期结直肠癌患者即使接受常规治疗也会出现局部复发或远处转移^[2],而发生远处转移的结直肠癌患者 70%~75%存活超过 1 年,30%~35%存活至 3 年,5 年的存活率不到 20%^[3]。转移性结直肠癌的全身治疗依赖于传统的基于 5-氟尿嘧啶(5-FU)的化疗方案。另一方面,靶向疗法和免疫疗法仅在有限的患者亚群中显示出有效性^[4]。转移性结直肠癌原发灶及转移灶进行根治性切除可以明显改善患者预后^[5]。结直肠癌治愈性切除肝或肺转移灶后的 5 年总生存率为 35%~68%^[6]。随着大多数国家人口预期寿命的延长,65 岁以上的患者被诊断患有结直肠癌的比例也在上升^[7]。与年轻患者相比,其患有心血管疾病、呼吸系统疾病、肾功能障碍或肝功能障碍等的比例更高,从而使治疗风险加大。因此,本文纳入 SEER 数据库中老年结直肠癌远处转移患者作为研究对象,构建预后预测模型,并对该模型的诊断效能和临床实用性进行验证。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 SEER 数据库(<https://seer.cancer.gov>)。收集数据库中 2010—2015 年诊断为结直肠癌远处转移患者的临床数据,按照第 7 版美国癌症联合委员会(AJCC)标准对 TNM 分期进行分类。SEER 数据库为公开开放获取,不需要伦理审查和知情同意。纳入标准:(1)年龄≥65 岁;(2)初诊时已明确有远处转移(包括脑、肝、肺、骨等转移);(3)经过明确病理学确诊;(4)患者只有 1 种原发性肿瘤;(5)生存信息完整且不为 0。排除标准:(1)肿瘤大小超过 20 cm;(2)组织病理相关信息缺失,如 T 分期、N 分期、组织学分级等;(3)转移部位不明确;(4)癌胚抗原(CEA)信息缺失;(5)原发部位手术信息不明确。

1.2 方法

采用 R4.2.0 软件进行数据统计学分析。按照 7:3 的比例随机划分训练集和验证集进行均衡性检验,不同转移部位患者的生存曲线通过 Kaplan Meier

曲线绘制;单因素 COX 回归分析中 $P<0.05$ 的因素纳入多因素 COX 回归分析, $P<0.05$ 的因素即可纳入模型用于预测老年结直肠癌远处转移患者的预后。基于上述因素进一步构建列线图模型,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)用于评估列线图模型的区分度,校准曲线评估模型校准度,临床决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)检测模型的临床获益和应用价值。

2 结 果

2.1 基本情况

共纳入 2 845 例老年结直肠癌远处转移患者,基本情况见表 1。按照 7:3 比例随机分为训练集(1 991 例)和验证集(854 例)。两组患者在年龄、性别、婚姻状态、肿瘤大小、肿瘤部位、组织学分级、原发部位手术、局部活检淋巴结数、TN 分期、CEA、化疗及肝、肺、脑、骨转移等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。有肝、肺、骨及脑转移的患者预后明显差于未发生转移的患者,见图 1。

2.2 预后影响因素分析

训练集数据经单因素 COX 回归分析显示:年龄、婚姻状态、肿瘤大小、肿瘤部位、组织学分级、原发部位手术、局部活检淋巴结数、TN 分期、CEA、化疗、肝、肺、骨、脑转移均与老年结直肠癌远处转移的预后有关($P<0.05$);多因素 COX 回归分析显示,上述变量均为老年结直肠癌远处转移患者预后的影响因素($P<0.05$),见表 2。

2.3 预后列线图构建及验证

基于多因素分析筛选相关变量构建影响老年结直肠癌远处转移患者预后的列线图,化疗对预后的影响最大,骨转移与原发部位手术也很重要,见图 2。训练集和验证集 1、2、3 年总生存率的校准图显示均具有较高的一致性,模型校准度较好,见图 3。训练集 1、2、3 年总生存率的 AUC 分别为 0.782、0.768 和 0.774,验证集分别为 0.779、0.783 和 0.787,见图 4。训练集和验证集的临床净获益均较高,列线图模型具有较好的临床应用价值,见图 5。

表 1 老年结直肠癌远处转移患者的基本特征[n(%)]

变量	合计(n=2 845)	训练集(n=1 991)	验证集(n=854)	P
年龄(岁)				0.802
65~<73	1 287(45.2)	897(45.0)	390(45.7)	
73~<84	1 164(40.9)	822(41.3)	342(40.0)	
≥84	394(13.8)	272(13.7)	122(14.3)	
性别				0.430
男	1 432(50.3)	992(49.8)	440(51.5)	
女	1 413(49.7)	999(50.2)	414(48.5)	

续表 1 老年结直肠癌远处转移患者的基本特征[n(%)]

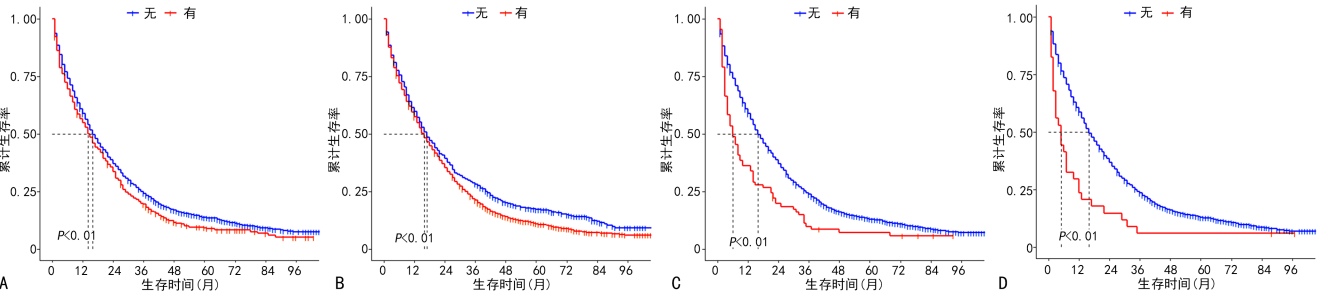
变量	合计(n=2 845)	训练集(n=1 991)	验证集(n=854)	P
婚姻状态				0.772
未婚	1 306(45.9)	918(46.1)	388(45.4)	
已婚	1 539(54.1)	1 073(53.9)	466(54.6)	
肿瘤大小(cm)				0.947
<4.0	634(22.3)	441(22.1)	193(22.6)	
4.0~<5.1	823(28.9)	579(29.1)	244(28.6)	
≥5.1	1 388(48.8)	971(48.8)	417(48.8)	
肿瘤部位				0.956
右侧结肠	1 628(57.2)	1 137(57.1)	491(57.5)	
左侧结肠	829(29.1)	580(29.1)	249(29.2)	
直肠	388(13.6)	274(13.8)	114(13.3)	
组织学分级				0.948
I~II	1 963(69.0)	1 375(69.1)	588(68.9)	
III~IV	882(31.0)	616(30.9)	266(31.1)	
原发部位手术				0.494
有	2 485(87.3)	1 733(87.0)	752(88.1)	
无	360(12.7)	258(13.0)	102(11.9)	
局部活检淋巴结数(个)				0.868
<12	844(29.7)	593(29.8)	251(29.4)	
≥12	2 001(70.3)	1 398(70.2)	603(70.6)	
T 分期				0.108
T0+T1+T2	227(8.0)	170(8.5)	57(6.7)	
T3+T4	2 618(92.0)	1 821(91.5)	797(93.3)	
N 分期				0.599
N0	610(21.4)	437(21.9)	173(20.3)	
N1	1 030(36.2)	715(35.9)	315(36.9)	
N2	1 205(42.4)	839(42.1)	366(42.8)	
CEA				0.211
异常	2 242(78.8)	1 582(79.5)	660(77.3)	
正常	603(21.2)	409(20.5)	194(22.7)	
化疗				0.397
无	947(33.3)	673(33.8)	274(32.1)	
有	1 898(66.7)	1 318(66.2)	580(67.9)	
肝转移				0.381
无	865(30.4)	595(29.9)	270(31.6)	
有	1 980(69.6)	1 396(70.1)	584(68.4)	
肺转移				0.687
无	2 290(80.5)	1 607(80.7)	683(80.0)	
有	555(19.5)	384(19.3)	171(20.0)	
脑转移				0.521
无	2 811(98.8)	1 965(98.7)	846(99.1)	
有	34(1.2)	26(1.3)	8(0.9)	
骨转移				0.687
无	2 759(97.0)	1 933(97.1)	826(96.7)	
有	86(3.0)	58(2.9)	28(3.3)	

表 2 老年结直肠癌远处转移患者预后单因素及多因素 COX 回归分析

变量	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(岁)		<0.001		
65~<73	1		1	
73~<84	1.368(1.256~1.490)		1.250(1.127~1.387)	<0.001
≥84	2.194(1.947~2.472)		1.583(1.360~1.843)	<0.001
性别		0.093		
男	1			
女	1.084(1.002~1.172)			
婚姻状态		<0.001		
未婚	1		1	
已婚	0.765(0.707~0.828)		0.824(0.749~0.907)	<0.001
肿瘤大小(cm)		<0.001		
<4.0	1		1	
4.0~<5.1	1.268(1.133~1.420)		1.257(1.097~1.440)	<0.001
≥5.1	1.447(1.305~1.604)		1.360(1.202~1.540)	<0.001
肿瘤部位		<0.001		
右侧结肠	1		1	
左侧结肠	0.822(0.751~0.899)		0.879(0.787~0.981)	0.021
直肠	0.824(0.732~0.929)		0.738(0.624~0.873)	<0.001
组织学分级		<0.001		
I~II	1		1	
III~IV	1.454(1.336~1.582)		1.426(1.282~1.586)	<0.001
原发部位手术		<0.001		
有	1		1	
无	1.558(1.389~1.746)		1.781(1.462~2.169)	<0.001
局部活检淋巴结数(个)		<0.001		
<12	1		1	
≥12	0.719(0.660~0.783)		0.667(0.586~0.759)	<0.001
T分期		0.014		
T0+T1+T2	1		1	
T3+T4	1.234(1.067~1.428)		1.468(1.207~1.786)	<0.001
N分期		<0.001		
N0	1		1	
N1	0.913(0.819~1.018)		1.010(0.881~1.158)	0.886
N2	1.366(1.231~1.515)		1.647(1.434~1.892)	<0.001
CEA		<0.001		
异常	1		1	
正常	0.708(0.640~0.783)		0.656(0.580~0.742)	<0.001
化疗		<0.001		
无	1		1	
有	0.430(0.396~0.467)		0.426(0.383~0.474)	<0.001
肝转移		0.003		
无	1		1	
有	1.167(1.070~1.273)		1.420(1.274~1.584)	<0.001
肺转移		0.022		
无	1		1	

续表 2 老年结直肠癌远处转移患者预后单因素及多因素 COX 回归分析

变量	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
有	1.150(1.041~1.269)	0.023	1.146(1.012~1.298)	0.032
脑转移	1		1	
无	1.657(1.181~2.324)	<0.001	1.535(1.018~2.313)	0.040
有	1		1	
骨转移	1.912(1.528~2.392)		1.834(1.397~2.408)	
无	1		1	
有				



A:肺转移;B:肝转移;C:骨转移;D:脑转移。

图 1 不同部位老年结直肠癌远处转移患者的生存曲线

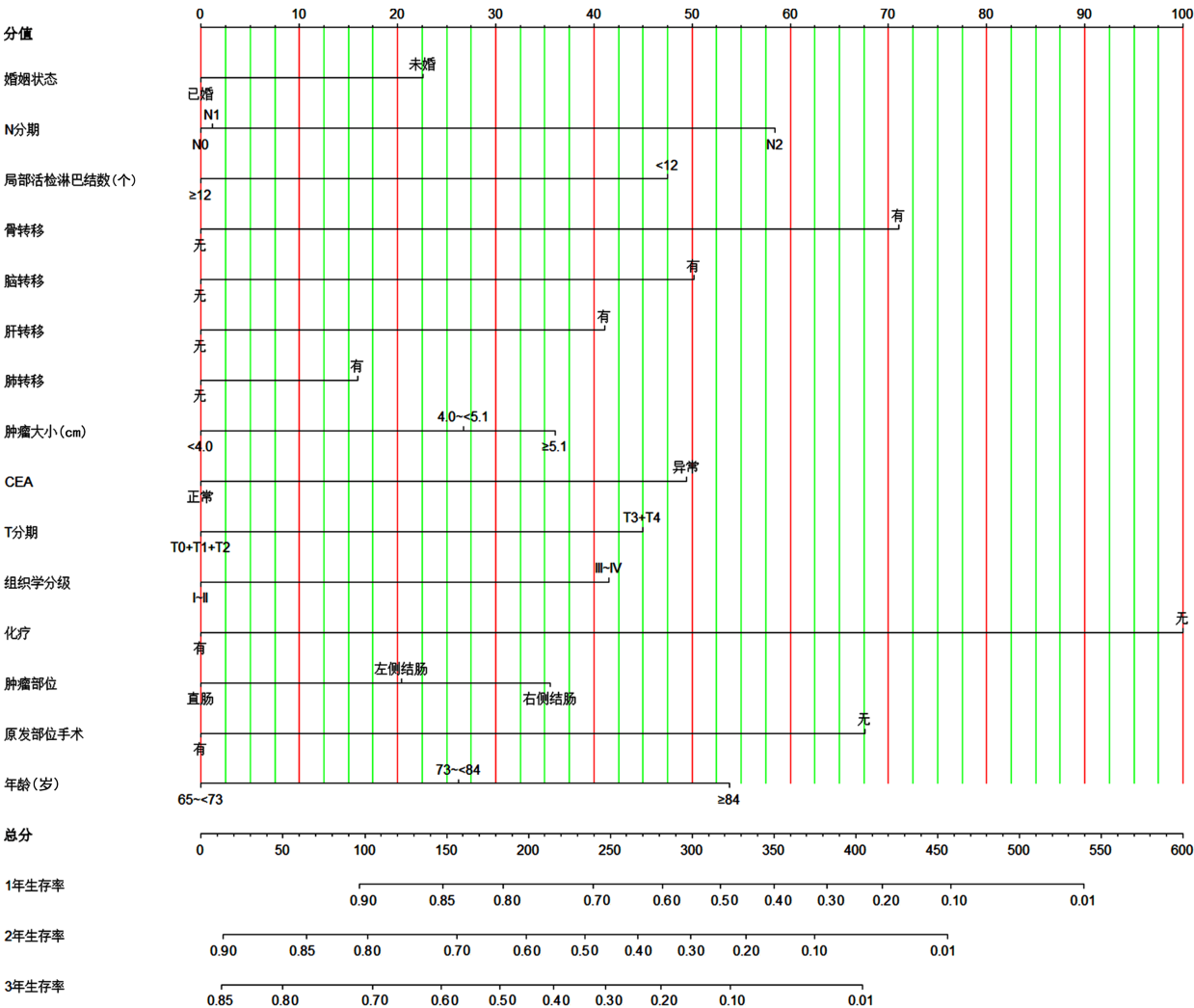
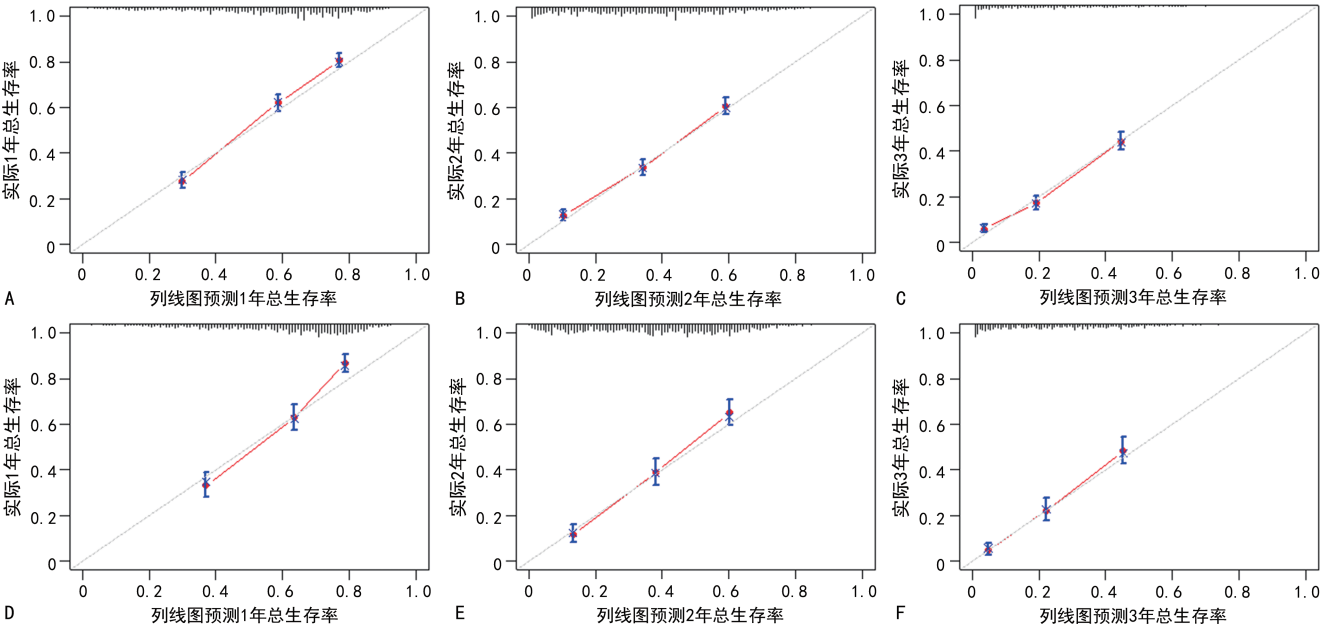
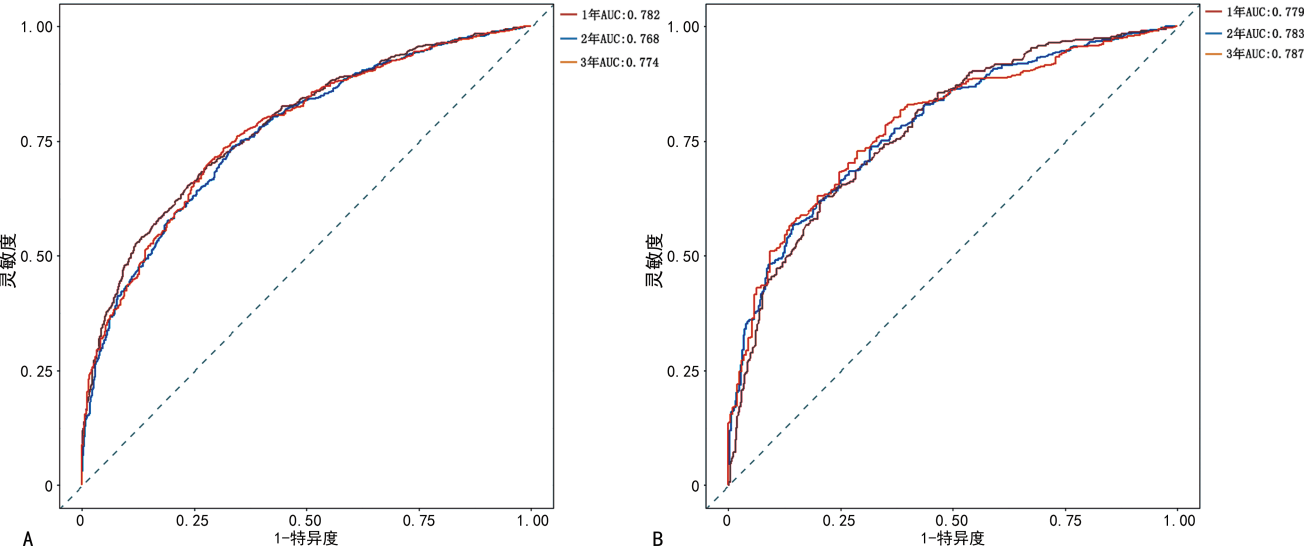


图 2 老年结直肠癌远处转移患者预后的列线图模型



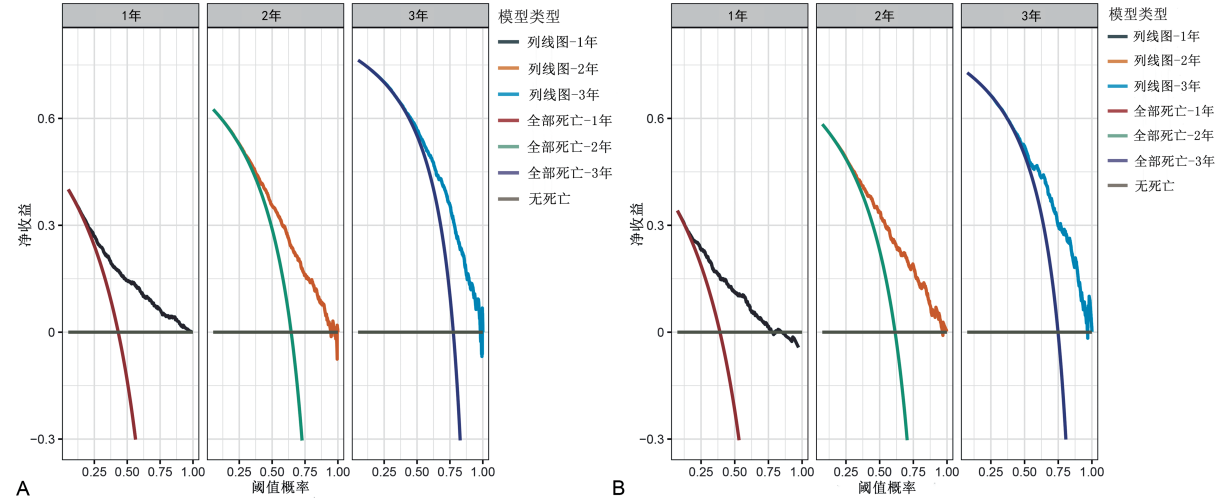
A~C: 训练集; D~F: 验证集。

图 3 训练集和验证集老年结直肠癌远处转移患者 1、2、3 年总生存率列线图模型的校准图



A: 训练集; B: 验证集。

图 4 训练集和验证集老年结直肠癌远处转移患者 1、2、3 年总生存率列线图模型的 ROC 曲线



A: 训练集; B: 验证集。

图 5 训练集和验证集老年结直肠癌远处转移患者 1、2、3 年总生存率列线图模型的 DCA 曲线

3 讨 论

目前对老年结直肠癌远处转移患者的预后报道较少。本研究构建预后列线图模型,较为全面地分析了影响其预后的相关因素,发现年龄、婚姻状态、肿瘤大小、肿瘤部位、组织学分级、原发部位手术、局部活检淋巴结数、TN 分期、CEA、化疗、肝、肺、脑、骨转移等是老年结直肠癌远处转移患者预后的影响因素。该列线图模型具有良好的预测价值,将有助于临床医生为患者提供有针对性的治疗建议。

在该列线图分析的临床人口学资料中,婚姻状态是老年结直肠癌远处转移患者预后的影响因素,未婚患者的预后较差,这与大部分研究者的结果相一致^[8-9]。右侧结肠较左侧结肠及直肠预后更差,这与相关研究的观点相同^[10-11]。除此之外,有研究^[12-13]表明,肿瘤大小是结直肠癌远处转移预后的影响因素,本研究也发现肿瘤直径 <4.0 cm 患者要比肿瘤直径 ≥ 4.0 cm 的患者生存期更长,而肿瘤直径 ≥ 5.1 cm 的患者预后最差。本研究还研究了化疗、手术等治疗方式对老年结直肠癌远处转移患者预后的影响,结果显示手术和化疗均是预后的保护性因素。目前,化疗仍是晚期结直肠癌的主要治疗方式,接受化疗者预后更佳,然而对于初次就诊的 IV 期患者,手术切除原发性结直肠癌仍存在争议。有学者^[14-15]认为,与从未切除的患者相比,切除患者的中位生存期延长,这与本研究结果一致。美国临床肿瘤学会和国家综合癌症网络已经发布了在临床评估工作中至少活检 12 个淋巴结的指南^[16],检查足够数量的淋巴结将有益于结直肠癌患者的生存。淋巴结检查可以通过检测是否发生淋巴结转移准确地确定肿瘤的阶段^[17]。

结直肠癌的预后传统上依赖于国际癌症控制联盟(UICC)和 AJCC 定义的 TNM 分期。更高的组织学分级和 TNM 分期的结直肠癌患者的预后更差。转移是癌症患者死亡的主要原因。与年轻结直肠癌患者相比,老年结直肠癌患者的发病率有所升高,但其转移率却在下降^[18]。结直肠癌常发生肝、肺、骨、脑等转移,因此将上述信息纳入分析,发现老年结直肠癌患者发生远处转移的预后较差。本研究发现,CEA 是老年结直肠癌远处转移患者预后的影响因素。有学者^[19-20]也认为,CEA 作为结直肠癌普遍使用的肿瘤生物标志物,不仅是晚期结直肠癌患者预后的独立影响因素,术前血清 CEA 检测还可以整合信息以增强患者风险分层和定制治疗。

本研究利用 SEER 数据库中的临床病理资料构建了列线图模型,根据模型预测老年结直肠癌远处转移患者 1、2、3 年生存率的效果较好,为临床诊疗提供了参考。然而,由于 SEER 数据库的数据限制,预后

模型不能考虑一些临床上的重要因素,如复发、肿瘤边缘和鼠类肉瘤病毒癌基因同源物,因此需要进一步研究以优化模型。在本研究中,没有国内的临床数据可以用于进一步的外部验证,在今后将基于本研究进行多中心研究,进一步验证和完善研究结果。

参考文献

- [1] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [2] PARIZADEH S M, JAFARZADEH-ESFEHANI R, GHANDEHARI M, et al. Personalized peptide-based vaccination for treatment of colorectal cancer: rational and progress[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(14): 1486-1495.
- [3] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685.
- [4] ANDREI P, BATTUELLO P, GRASSO G, et al. Integrated approaches for precision oncology in colorectal cancer: the more you know, the better[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 84: 199-213.
- [5] WATANABE T, MURO K, AJIOKA Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(1): 1-34.
- [6] MARTIN L W, WARREN R S. Current management of colorectal liver metastases[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2000, 9(4): 853-876.
- [7] PAPAMICHAEL D, HERNANDEZ P, MISTRY R, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Is there a role in the older adult? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(3): 363-368.
- [8] YANG C C, CHENG L C, LIN Y W, et al. The impact of marital status on survival in patients with surgically treated colon cancer[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(11): e14856.
- [9] WANG X, CAO W, ZHENG C, et al. Marital status and survival in patients with rectal cancer: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database[J].

- Cancer Epidemiol, 2018, 54: 119-124.
- [10] ALESE O B, ZAKKA K, HUO X, et al. Perioperative therapy in metastatic colorectal cancer: pattern of use and survival outcomes[J]. J Surg Oncol, 2021, 123(2): 596-605.
- [11] KAWAMURA H, HONDA M, TAKIGUCHI K, et al. Clinical impact of primary tumor site in stage iv colorectal cancer: a statewide cohort study[J]. Anticancer Res, 2021, 41(11): 5693-5702.
- [12] YAN Q, ZHANG K, GUO K, et al. Value of tumor size as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients after chemotherapy: a population-based study [J]. Future Oncol, 2019, 15(15): 1745-1758.
- [13] KORNPRAT P, POLLHEIMER M J, LINDTNER R A, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal[J]. Am J Clin Oncol, 2011, 34(1): 43-49.
- [14] RUO L, GOUGOUTAS C, PATY P B, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients [J]. J Am Coll Surg, 2003, 196(5): 722-728.
- [15] HEALY M A, PRADARELLI J C, KRELL R W, et al. Variation in primary site resection practices for advanced colon cancer: a study using the National Cancer Data Base[J]. Am J Surg, 2016, 212(4): 579-586.
- [16] GUAN X, WANG Y, HU H, et al. Reconsideration of the optimal minimum lymph node count for young colon cancer patients: a population-based study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 623.
- [17] LYKKE J, ROIKJAER O, JESS P, et al. The relation between lymph node status and survival in stage I - III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(5): 559-565.
- [18] PRETZSCH E, NIESS H, BOSCH F, et al. Age and metastasis-How age influences metastatic spread in cancer. Colorectal cancer as a model [J]. Cancer Epidemiol, 2022, 77: 102112.
- [19] 俞雷来. CEA、CA19-9 水平与晚期结直肠癌化疗预后的关系[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 905-907.
- [20] IACUZZO C, GERMANI P, TROIAN M, et al. Serum carcinoembryonic antigen pre-operative level in colorectal cancer: revisiting risk stratification[J]. ANZ J Surg, 2021, 91(6): 367-374.

(收稿日期: 2022-11-18 修回日期: 2023-03-16)

(编辑: 唐璞)

(上接第 2480 页)

- [13] 刘晋敏, 张合茂, 李文谦, 等. 血管紧张素 II-2 受体在丙泊酚重复麻醉致新生大鼠基底节神经细胞凋亡中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(5): 548-551.
- [14] 陶勇, 李琼, 孙婷婷, 等. 不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑对老年患者无痛肠镜检查镇静程度及血流动力学的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(9): 1506-1510, 1515.
- [15] 高宏燕, 谭晶. 丙泊酚注射痛的发生机制及其预防药物的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(2): 312-315.
- [16] GUAN X, JIAO Z, GONG X, et al. Efficacy of pre-treatment with remimazolam on prevention of propofol-induced injection pain in patients undergoing abortion or curettage: a prospective, double-blinded, randomized and placebo-controlled clinical trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4551-4558.
- [17] XIE H, LU F, LIU W, et al. Remimazolam alleviates neuropathic pain via regulating bradykinin receptor B1 and autophagy [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(12): 1643-1651.
- [18] HUANG Q, ZOU Y, KONG G. Hiccup, a neglected side-effect of remimazolam bolus? [J]. Minerva Anesthesiol, 2022, 88(3): 193-194.
- [19] 朱越, 王倩, 杨天爽, 等. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼在无痛胃镜检查中的临床应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(12): 1265-1271.

(收稿日期: 2022-12-28 修回日期: 2023-06-03)

(编辑: 石芸)