

术前使用列线图预测胃癌患者淋巴结转移

盖晋维^{1,2}, 车金超¹, 恩日乐图¹, 王腾祺^{1,2}

(1. 巴彦淖尔市医院, 内蒙古 巴彦淖尔 015000;

2. 包头医学院研究生学院, 内蒙古 包头 014000)

摘要: [目的] 拟构建列线图预测术前胃癌淋巴结转移情况。[方法] 回顾性分析接受胃癌根治术患者 170 例, 按照病理结果将患者分为淋巴结转移组 110 例和无淋巴结转移组 60 例。采用 Logistic 回归分析筛选出胃癌淋巴结转移的独立危险因素, 建立预测模型, 并用 1 000 个 bootstrap 样本进行校正以减少过拟合偏差。[结果] 通过单因素和多因素 Logistic 回归分析, 显示与胃癌淋巴结转移相关的因素有 CA72-4、PLR、CT 影像学 T 分期、N 分期, 结合这 4 个因素构建的列线图在预测胃癌淋巴结转移风险方面表现出良好的准确性, C 统计量为 0.87(95% CI: 0.81~0.93), 内部验证校正后的 C 统计量为 0.86, 具有良好的拟合校准曲线。当列线图评分 ≥ 110 分的胃癌患者高度怀疑有淋巴结转移。[结论] 列线图提供了较准确的胃癌患者术前淋巴结转移预测。

关键词: 胃肿瘤; 淋巴结转移; 临床预测模型; 列线图

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)12-1022-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.12.B009

Development of a Nomogram for Preoperative Prediction of Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer Patients

GAI Jin-wei^{1,2}, CHE Jin-chao¹, EN Riletu¹, WANG Teng-qi^{1,2}

(1. Bayannur Hospital, Bayannur 015000, China; 2. Baotou Medical College, Baotou 014000 China)

Abstract: [Objective] To develop a nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer patients. [Methods] Clinical data of 170 gastric cancer patients undergoing radical gastrectomy were retrospectively analyzed, including 110 cases with lymph node metastasis (metastasis group) and 60 cases without lymph node metastasis (non-metastasis group). Logistic regression analysis was used to determine independent risk factors for lymph node metastasis of gastric cancer, and a prediction nomogram was developed; and 1 000 bootstrap samples were used for correction to reduce over fitting deviation. [Results] Multivariate logistic regression analysis showed that CA72-4(OR=3.35, 95% CI: 1.14~10.98, $P<0.05$), PLR (OR=4.08, 95% CI: 1.67~10.81, $P<0.05$), cT (OR=3.07, 95% CI: 2.00~5.04, $P<0.05$), cN(OR=2.62, 95% CI: 1.50~4.91, $P<0.05$) were independent risk factors of lymph node metastasis in gastric cancer. On the bases of risk factors a nomogram was developed, The C statistic of the nomogram was 0.87(95% CI: 0.81~0.93), after internal verification and correction it was 0.86, and had a good fitting calibration curves. Gastric cancer patients with the score of 110 or greater were highly suspected of having lymph node metastasis. [Conclusion] The nomogram developed in the study provides accurate preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer patients.

Subject words: gastric cancer; lymph node metastasis; clinical prediction model; nomogram

胃癌是目前第五大常见癌症发病和第三大常见癌症死亡原因^[1]。虽然近几年我国幽门螺杆菌和胃镜等胃癌早期筛查手段已经广泛应用^[2], 但目前大多数患者首次就诊时肿瘤已处于进展期。而淋巴结转移(pN⁺)是影响术式选择的主要原因之一, 根据日

本第 5 版《胃癌治疗指南》, 近端胃切除适应证是胃癌肿瘤分期为 cT₁N₀M₀^[3]。虽然目前影像学检查已经明显提高了临床分期的准确性^[4], 但仍存在一定的假阳性和假阴性率^[5], 我们想要寻找一种新的指标用于预测胃癌患者是否存在淋巴结转移。

外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 和血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 等炎症指标已被证

通信作者: 王腾祺, 院长, 教授, 本科; 巴彦淖尔市医院肿瘤中心, 内蒙古自治区巴彦淖尔市临河区乌兰布和路 98 号 (015000);
E-mail: wangtengqi@bynesy.com

收稿日期: 2021-06-23; 修回日期: 2021-08-26

明和胃癌转移和预后相关^[6-8]。近年来研究发现胆红素作为人体内的一种还原剂具有一定抗炎和抗肿瘤功能,并且已被验证是胃癌预后的保护因素^[9],与红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)一起可以预测胃癌的预后^[10]。另外,CEA、CA72-4、CA19-9作为胃肠道肿瘤标志物与胃癌淋巴结转移、预后的关系也十分密切^[11]。但上述指标单独预测胃癌淋巴结转移均具有一定的局限性,因此本研究拟结合多方面指标共同构建预测胃癌淋巴结转移模型,尽可能提高胃癌患者术前诊断淋巴结转移的准确率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日,在巴彦淖尔市医院接受胃癌根治术患者。纳入标准:(1)术前未接受新辅助治疗;(2)无血液系统疾病;(3)无合并其他肿瘤。排除标准:(1)胃部转移瘤;(2)胃癌复发;(3)临床资料不齐全。最终收集 170 例患者临床资料,其中 pN⁺组 110 例,无淋巴结转移组(pN₀)60 例。研究得到巴彦淖尔市医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标

收集与胃癌 pN⁺可能相关的术前指标,其中影像学特征包括术前肿瘤 T、N 分期、肿瘤原发位置,内镜下观察有无溃疡,实验室指标包括术前 CEA、CA72-4、CA19-9、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、RDW、淋巴细胞、血小板和中性粒细胞。本研究中所有影像学结果均由两位从事本专业 10 年以上的主任医师评估,当意见不统一时讨论解决,并生成最终报告。

通过 ROC 分析取得最佳 cut-off 值和中位数的方法将数据分为高低两组,其中 NLR 截断值为 4.025, PLR 截断值为 169.13, C 反应蛋白和白蛋白比值(C-reactive protein to albumin ratio, CAR)截断值为 0.25, CEA 截断值为 3.825 ng/mL, CA72-4 截断值为 5.645 U/mL, CA19-9 截断值为 24.235 U/mL;年龄中位数为 66 岁;RDW 中位数为 13.05%;TBIL 中位数为 9.6 μmol/L;IBIL 中位数为 5.45 μmol/L。

1.2 统计学处理

采用 R 软件(R, version 3.0.3; <http://www.r-project.org>)进行统计分析。计数资料使用率(%)表示,

采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布的用 $P_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。Logistic 回归评估各变量与胃癌 pN⁺的相关性。

通过单因素 Logistic 回归分析评估建模队列中每个变量的重要性,以研究其作为胃癌 pN⁺的独立危险因素。与胃癌 pN⁺相关的变量在显著水平上都作为多因素 Logistic 回归分析变量的候选对象。基于多因素 Logistic 回归分析的结果并使用 R version 3.0.3 的 rms 软件包(<http://www.r-project.org/>)制定了列线图。将多因素 Logistic 回归中的每个回归系数等比转换成 0~100 点,然后构建列线图。具有最高 β 系数(绝对值)的变量效果被分配 100 点。将这些点与独立变量相加以得出总点,将其转换为预测概率。列线图的预测性能通过一致性指数(*C* 指数)进行测量,并用 1 000 个 bootstrap 样本进行校正以减少过拟合偏差^[12]。

2 结果

2.1 临床资料比较

pN⁺和 pN₀ 两组比较, pN⁺组 CA72-4、PLR 明显高于 pN₀ 组 ($P < 0.05$), pN⁺组 TBIL 和 IBIL 低于 pN₀ 组 ($P < 0.05$), pN⁺组 cT 和 cN 分期均较晚 ($P < 0.05$), 肿瘤位置 pN⁺组多见于胃窦癌, 而 pN₀ 组贲门癌多见 ($P < 0.05$)。两组在年龄、CEA、CA19-9、NLR、CAR、RDW 和内镜下是否可见溃疡方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (Table 1)。

2.2 预测列线图的构建与验证

Logistic 回归分析结果显示:CEA (OR=2.47, 95% CI: 1.21~5.35)、CA72-4 (OR=4.01, 95% CI: 1.81~9.88)、CA19-9 (OR=2.97, 95% CI: 1.28~7.79)、PLR (OR=4.30, 95% CI: 2.12~9.29)、TBIL (OR=0.43, 95% CI: 0.22~0.82)、IBIL (OR=0.43, 95% CI: 0.21~0.84)、cT (OR=2.72, 95% CI: 1.93~3.96)、cN (OR=2.56, 95% CI: 1.63~4.22) 与胃癌 pN⁺密切相关 ($P < 0.05$) (Table 2)。将单因素 Logistic 回归中具有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析中, 结果发现 CA72-4 (OR=3.35, 95% CI: 1.14~10.98)、PLR (OR=4.08, 95% CI: 1.67~10.81)、cT (OR=3.07, 95% CI: 2.00~5.04)、cN (OR=2.62, 95%

Table 1 Comparison of clinicopathological features between two groups

Feature	pN ⁺ (n=110)	pN ₀ (n=60)	Z/t/χ ²	P
Age (years old)	65.05±10.24	61.97± 8.89	-1.960	0.052
CEA (ng/mL)	2.63 (1.62, 6.26)	2.44 (1.52, 3.77)	-1.280	0.201
CA72-4 (U/mL)	2.87 (1.48, 12.05)	2.29 (1.25, 4.13)	-2.038	0.042
CA19-9 (U/mL)	13.28 (8.13, 24.33)	11.16 (6.76, 19.27)	-1.220	0.223
NLR	2.57 (1.82, 4.84)	2.32 (1.47, 3.15)	-1.776	0.076
PLR	172.34 (111.53, 227.38)	135.07 (96.99, 168.69)	-2.951	0.003
CAR	0.04 (0.01, 0.10)	0.02 (0.01, 0.08)	-1.091	0.275
RDW (%)	13.00 (12.48, 13.90)	13.20 (12.40, 13.95)	-0.121	0.904
TBIL (μmol/L)	8.87 (6.22, 11.61)	10.50 (7.07, 13.82)	-2.224	0.026
IBIL (μmol/L)	5.11 (3.47, 7.05)	6.00 (4.00, 8.00)	-2.203	0.028
Location				
Cardia	41 (0.37)	25 (0.42)		
Body	16 (0.15)	17 (0.28)	7.068	0.029
Pylorus	53 (0.48)	18 (0.30)		
Ulcer				
Yes	57 (0.52)	34 (0.57)		
No	53 (0.48)	26 (0.43)	0.367	0.545
cT				
T ₁	4 (0.04)	15 (0.25)		
T ₂	7 (0.06)	17 (0.28)		
T ₃	28 (0.25)	11 (0.19)	39.821	<0.001
T ₄	71 (0.65)	17 (0.28)		
cN				
N ₀	34 (0.31)	37 (0.62)		
N ₁	45 (0.41)	20 (0.33)		
N ₂	27 (0.25)	1 (0.02)	21.725	<0.001
N ₃	4 (0.03)	2 (0.03)		

Table 2 Univariate Logistic regression analysis of lymph node metastasis in gastric cancer

Index	OR (95%CI)	P
Age	1.68 (0.89~3.20)	0.110
CEA	2.47 (1.21~5.35)	0.010
CA72-4	4.01 (1.81~9.88)	0.001
CA19-9	2.97 (1.28~7.79)	0.010
NLR	1.35 (0.69~2.62)	0.380
PLR	4.30 (2.12~9.29)	<0.001
CAR	1.20 (0.45~3.60)	0.720
RDW	0.54 (0.28~1.01)	0.050
TBIL	0.43 (0.22~0.82)	0.010
IBIL	0.43 (0.21~0.84)	0.020
Location	1.33 (0.93~1.90)	0.120
Ulcer	0.82 (0.43~1.55)	0.540
cT	2.72 (1.93~3.96)	<0.001
cN	2.56 (1.63~4.22)	<0.001

CI: 1.50~4.91) 与胃癌 pN⁺ 独立相关 ($P<0.05$) (Table 3)。

术前预测胃癌淋巴结转移风险列线图由上述独立危险因素构成 (Figure 1)。该列线图具有最大的 ROC 曲线下面积 (AUC=0.87), 均大于 CA72-4 (AUC=0.59)、PLR (AUC=0.64)、cT (AUC=0.74) 和 cN (AUC=0.69) 各单项指标的 ROC 曲线下面积 (Figure 2)。该列线图的最佳 cut-off 值 (110 分), 得分大于 110 分高度怀疑存在淋巴结转移。

为验证结果模型的一致性, 通过 1 000 次重抽样的 Bootstrap 验证方法进行内部验证。列线图在估计胃癌淋巴结转移风险方面表现出良好的准确性, C 统计量为 0.87 (95%CI: 0.81~0.93), Bootstrap 内部验证校正后的 C 统计量为 0.86。此外, 校准图以图形方式显示了列线图风险估计与手术标本的组织病理学确认之间存在 pN⁺ 的良好一致性 (Figure 2)。

将病理检测到 pN⁺ 作为状态变量, 列线图所得的风险预测值作为检验变量, 并且增加了以术前影像学诊断作为对照, 采用“rmda”程序

包绘制临床决策曲线分析法 (decision curve analysis, DCA) 曲线 (Figure 3)。由 DCA 曲线可知, 当 pN⁺ 风险预测列线图的预测概率阈值为 0~0.92 时, 预测模型的临床净收益率大于“纳入所有预测指标”、“不纳入预测指标”和“单以 T 和 N 预测”, 证明该列

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of lymph node metastasis in gastric cancer

Index	OR (95%CI)	P
CEA	0.68 (0.24~1.87)	0.450
CA72-4	3.35 (1.14~10.98)	0.030
CA19-9	3.13 (0.98~11.35)	0.070
PLR	4.08 (1.67~10.81)	0.003
TBIL	0.53 (0.14~2.14)	0.370
IBIL	0.90 (2.22~3.52)	0.880
cT	3.07 (2.00~5.04)	<0.001
cN	2.62 (1.50~4.91)	0.001

线图具有较好的临床适用性。由图 (Figure 3B~C) 可以看出, 图中蓝色曲线表示实际高风险数, 红色曲线表示样本扩大至 1 000 预测到的高风险数, 同一横坐标上红色曲线和蓝色曲线纵坐标差值代表预测准确性, 差值越小代表预测能力越强, 经过对比可以得出该列线图的预测能力更佳, 误差更小。

3 讨论

胃癌 pN⁺是影响胃癌患者预后和胃癌根治术式选择的主要因素之一^[13], 过多胃组织被切除将明显降低患者术后生活质量^[14], 精准的预测术前是否存在胃癌 pN⁺也会在治疗方式的选择上起到一定的辅助作用^[15]。为了提高术前预测胃癌 pN⁺的概率, 本研究通过查阅文献和基于临床实际结果的方式, 筛选出实验室化验检查、胃癌相关肿瘤标志物、CT 影像学分期指标和胃镜下观察指标共 14 项指标, 将术后病理资料中是否有 pN⁺作为因变量, 经单因素 Logistic 回归分析发现, CEA、CA72-4、CA19-9、PLR、TBIL、IBIL、cT、cN 与胃癌 pN⁺密切相关。

CEA、CA72-4 和 CA19-9 作为目前临床常用的胃癌肿瘤标志物, 已被验证与胃癌 pN⁺和预后密切相关^[16-17]。本组单因素 Logistic 回归分析中, 上述 3 种肿瘤标志物均与胃癌 pN⁺密切相关。胆红素是人体内的一种抗氧化和抗肿瘤因子^[18-19], 本研究发现高胆红素水平和高 RDW 水平均对胃癌 pN⁺起保护作用 (OR=0.43、0.53)。NLR、PLR 和 CAR 等是全身炎症反应的代表性血液标志物之一, 目前此类指标逐渐成为研究实体肿瘤预后和早期诊断的研究热点^[20], 并且发现 PLR 与胃癌 pN⁺密切相关, 但未发现 NLR 与

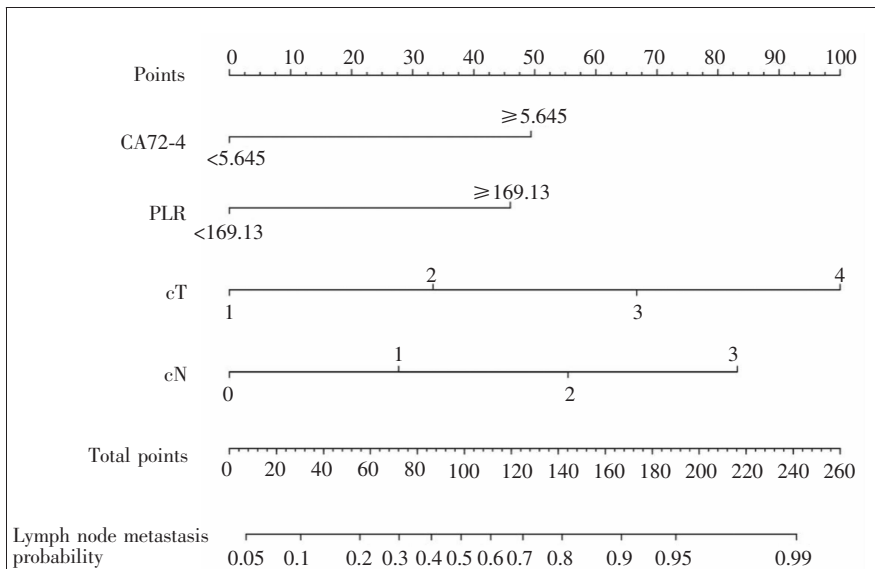


Figure 1 A nomogram for predicting the risk of lymph node metastasis in gastric cancer

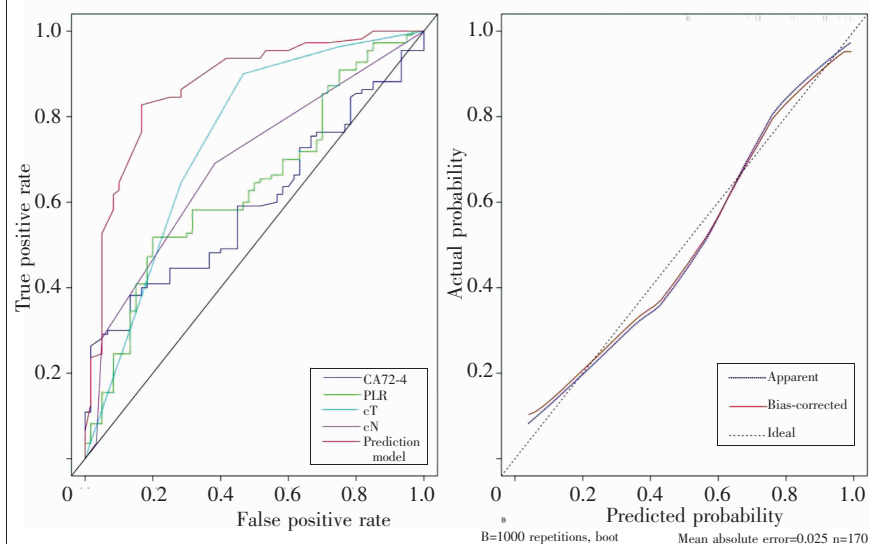
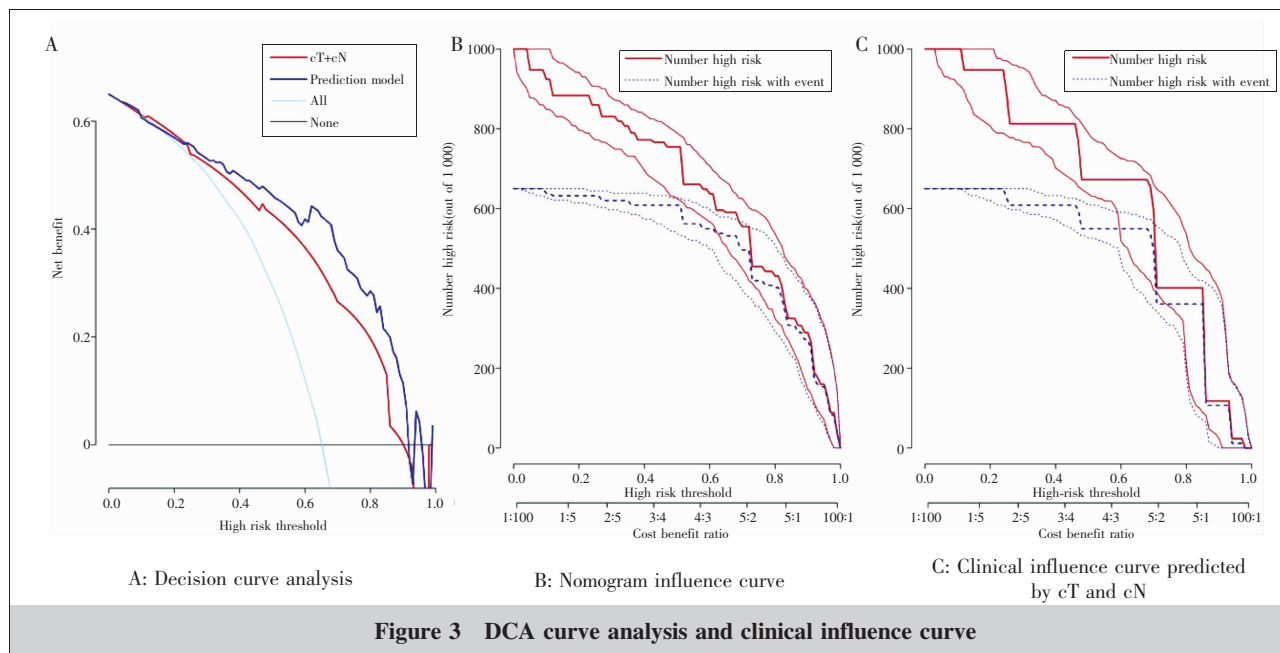


Figure 2 ROC curve and calibration curve analysis

胃癌 pN⁺的明显相关性, 可能与地域差异性和时空差异性有关, 有待进一步验证。

将单因素 Logistic 回归分析中与 pN⁺显著相关的指标纳入多因素 Logistic 回归分析发现 CA72-4、PLR、cT 和 cN 均为与胃癌 pN⁺相关的独立因素, 并将其纳入列线图中构建预测 pN⁺模型, 列线图在预测结果方面具有较高的准确性和良好的区分特性, 并且易于使用^[21]。在本研究中, 所提出的列线图包含 4 个全面且易于获得的术前变量, 表现良好; 并且经过 1 000 次 Bootstrap 重抽样验证得到训练和验证队



列中 C 指数值分别为 0.87 和 0.86, 证明其为预测和实际观察之间一致性的最佳校准曲线。

该预测模型的预测能力均大于 CA72-4、PLR、cT 和 cN 各单项指标预测能力, ROC 曲线下面积均分别大于 CA72-4、PLR、cT 和 cN, 取得其最佳 cut-off 值为 110 分。根据列线图最终计算出 pN⁺ 风险概率大于 110 分时高度怀疑存在 pN⁺。并且根据临床决策曲线分析图可以看出构建的预测模型的预测概率阈值在 0~0.92 时患者净获益大于单以影像学指标预测的患者净获益, 并且预计将样本扩大至 1 000 后该预测模型的误差小于以 cT 和 cN 两项指标预测的误差。

本研究也有一些不足。首先, 该列线图的制定基于单一机构的数据, 有必要验证其他中心的结果; 其次, 需要前瞻性研究来进一步验证该列线图是否准确; 第三, 虽然列线图实现了良好的预测准确性, 但当取其最大 cut-off 值 110 分时用于预测 pN⁺, 假阳性和假阴性率分别为 15.45% 和 25.00%, 如果需要重大临床决策, 该值仍然很高; 最后, 由于该模型基于术前临床数据, 使用预测胃癌 pN⁺ 的特定标志物可能会进一步提高准确率。

综上, 通过结合胃癌 pN⁺ 的 4 个危险因素, 构建的列线图提供了较准确的术前 pN⁺ 情况预测, 可以确定个体患者胃癌 pN⁺ 的风险, 从而辅助术者选择合适的胃癌根治术式。

参考文献:

- [1] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635–648.
- [2] 谢晓岚, 徐萍, 赖跃兴, 等. 新型胃癌筛查评分系统在卫生系统健康体检人员早期胃癌筛查中的应用[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 1(38): 33–37.
- [3] Xie XL, Xu P, Lai YX, et al. Application of a new scoring system of gastric cancer screening to health examination population in health system[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2021, 1(38): 33–37.
- [4] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 1–21.
- [5] Malaj A, Bilaj F, Shahini A, et al. CT/MRI accuracy in detecting and determining preoperative stage of gastric adenocarcinoma in Albania[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2017, 21(2): 168–173.
- [6] Zhou Z, Liu Y, Meng K, et al. Application of spectral CT imaging in evaluating lymph node metastasis in patients with gastric cancers: initial findings[J]. Acta Radiol, 2019, 60(4): 415–424.
- [7] Zhao G, Liu N, Wang S, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(10): e19405.
- [8] Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term

- outcomes in gastric cancer patients [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018,44(5):607–612.
- [8] Fang T,Wang Y,Yin X,et al. Diagnostic sensitivity of NLR and PLR in early diagnosis of gastric cancer[J]. *J Immunol Res*,2020,2020:9146042.
- [9] Sun H,He B,Nie Z,et al. A nomogram based on serum bilirubin and albumin levels predicts survival in gastric cancer patients[J]. *Oncotarget*,2017,8(25):41305–41318.
- [10] Wei TT,Wang LL,Yin JR,et al. Relationship between red blood cell distribution width,bilirubin,and clinical characteristics of patients with gastric cancer[J]. *Int J Lab Hematol*,2017,39(5):497–501.
- [11] Shimada H,Noie T,Ohashi M,et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer:a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. *Gastric Cancer*,2014,17(1): 26–33.
- [12] Steyerberg EW,Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models:seven steps for development and an ABCD for validation[J]. *Eur Heart J*,2014,35(29):1925–1231.
- [13] Deng JY,Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2014, 20(14):3967–3975.
- [14] Li S,Gu L,Shen Z,et al. A meta-analysis of comparison of proximal gastrectomy with double-tract reconstruction and total gastrectomy for proximal early gastric cancer[J]. *BMC Surg*,2019,19(1):117.
- [15] Kinami S,Nakamura N,Tomita Y,et al. Precision surgical approach with lymph-node dissection in early gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2019,25(14):1640–1652.
- [16] Gong X,Zhang H. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724,CA19-9,and CEA for young patients with early gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*,2020,34(7):e23268.
- [17] Feng F,Tian Y,Xu G,et al. Diagnostic and prognostic value of CEA,CA19-9,AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. *BMC Cancer*,2017,17(1):737.
- [18] Li N,Xu M,Cai MY,et al. Elevated serum bilirubin levels are associated with improved survival in patients with curatively resected non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol*,2015,39(5):763–768.
- [19] Tomaro ML,Battle AM. Bilirubin:its role in cytoprotection against oxidative stress[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2002, 34(3):216–220.
- [20] Hirahara T,Arigami T,Yanagita S,et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer[J]. *BMC Cancer*,2019,19(1): 672.
- [21] Shariat SF,Capitanio U,Jeldres C,et al. Can nomograms be superior to other prediction tools?[J]. *BJU Int*,2009, 103(4):492–495,discussion 495–497.