

影响早期食管癌患者淋巴结转移的危险因素：预测性列线图的开发和验证

张海玲

(石家庄市人民医院, 河北 石家庄 050051)

摘要: [目的] 开发和验证一个列线图, 以预测早期食管癌患者的淋巴结转移。[方法] 在临床病理证实的早期食管癌患者中建立一个预测模型。2014年1月至2017年12月期间272例因pT₁期食管癌行食管切除术的患者纳入训练队列, 114例于2018年1月至2019年12月因pT₁期食管癌行食管切除术的患者纳入验证队列。纳入的指标有年龄、性别、肿瘤的位置、肿瘤大小、组织学分级、组织学类型和淋巴结转移。采用二元Logistic回归模型评估淋巴结转移的危险因素。利用多因素分析的结果, 建立了预测淋巴结转移的列线图。Hosmer-Lemeshow试验用于评估拟合优度, Harrell一致性指数(C指数)和ROC曲线下面积评价列线图的预测性能。[结果] 与淋巴结转移相关的两个变量为肿瘤大小(OR=13.685, 95%CI: 4.216~44.425; $P<0.001$)和组织学分级(OR=23.289, 95%CI: 7.659~70.819, $P<0.001$)。训练队列(272例患者)的C指数为0.95(95%CI: 0.93~0.97), ROC曲线下面积0.966; 验证队列(114例患者)的C指数为0.91(95%CI: 0.88~0.94), ROC曲线下面积0.950。[结论] 早期食管癌的列线图可以有效预测淋巴结转移的风险。

主题词: 早期食管癌; 列线图; 淋巴结转移

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)04-0294-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.04.B007

Development and Validation of Nomogram for Predicting Lymph Node Metastasis in Patients with Early Esophageal Cancer

ZHANG Hai-ling

(Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract: [Objective] To develop and validate a nomogram to predict lymph node metastasis in patients with early esophageal cancer. [Methods] A total of 386 patients who underwent esophagectomy for pT₁ esophageal cancer in Shijiazhuang People's Hospital were enrolled in the study, including 272 cases admitted from January 2014 to December 2017 in training cohort and 114 cases admitted from January 2018 to December 2019 in validation cohort. The clinical data of patients, including age, gender, tumor location, tumor size, histological grade, histological type and lymph node metastasis were collected. Binary logistic regression model was used to evaluate the risk factors of lymph node metastasis. Based the risk factors a nomogram was established to predict lymph node metastasis. Hosmer-Lemeshow test was used to evaluate the goodness of fit, Harrell consistency index (C index) and the area under the ROC curve were used to evaluate the predictive performance of the nomogram. [Results] The logistic analysis showed that tumor size (OR=13.685, 95% CI: 4.216~44.425, $P<0.001$) and histological grade (OR=23.289, 95% CI: 7.659~70.819, $P<0.001$) were independent risk factors for lymph node metastasis in training cohort. The C index of the nomogram in the training cohort was 0.95 (95%CI: 0.93~0.97), and the area under the ROC curve was 0.966. The C index of the nomogram in the validation cohort was 0.91(95%CI: 0.88~0.94), and the area under the ROC curve was 0.950. [Conclusion] A prediction nomogram has been developed in the study, which can effectively predict the risk of lymph node metastasis in patients with early esophageal cancer.

Subject words: early esophageal cancer; nomogram; lymph node metastasis

食管癌是常见的消化道肿瘤, 其发病率在全球

恶性肿瘤中居第7位, 死亡率居第6位。中国是食管癌高发国家, 每年新发病例约占全球新发病例的一半^[1]。食管癌预后差, 在中国每年导致20多万人

通信作者: 张海玲, E-mail: zhanghailingxh@163.com

收稿日期: 2022-06-01; 修回日期: 2022-08-02

死亡^[2]。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌最主要的组织学类型,占食管癌的90%以上^[3]。与根治性切除术相比,内镜下黏膜切除术和内镜下黏膜剥离术在早期食管癌的治疗中越来越受到重视。食管癌的内镜治疗与低发病率和低死亡率相关^[4]。然而,早期食管癌的内镜治疗仅适用于淋巴结受累概率低的患者^[5],对于淋巴结阳性的患者应行食管切除加淋巴结清扫术^[6]。为了选择适合内镜治疗的患者,需要预测患者淋巴结受累的情况。

列线图可以将临床事件概率可视化,是一种统计预测模型^[7]。目前,列线图已被广泛用于量化一些肿瘤的淋巴结转移以及预后风险^[8-10]。本研究旨在开发和验证早期食管癌淋巴结转移危险因素的列线图。

1 资料与方法

1.1 一般资料

训练队列包括2014年1月至2017年12月在石家庄市人民医院因pT₁食管癌而接受食管切除术的患者。肿瘤分期根据第8版TNM恶性肿瘤分类^[11],使用内镜检查和活检、内镜超声检查和胸部/腹部CT进行。验证队列包括2018年1月至2019年12月因pT₁食管癌而接受食管切除术的患者,均排除了术前接受新辅助治疗或内镜下黏膜剥离术的患者。患者来自同一机构数据库,采用与训练队列相同的纳入和排除标准。

本研究纳入的指标包括年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小、组织学分级、组织学类型和淋巴结状态。

1.2 患者手术及病理资料

标准的手术方法包括开放式或微创食管切除术^[12]。本研究中的胸上段食管癌(包括T_{1b}期患者),采用经右胸腔镜微创食管癌切除加左颈吻合术,并进行完全性颈、胸、腹三野淋巴结清扫;胸中、下段食管癌(包括T_{1b}期患者)采用左胸入路进行手术切除治疗,并进行了两个区域的淋巴结切除术和沿双侧喉返神经的广泛淋巴结清扫术。开发队列中阳性淋巴结患者37例,平均淋巴结清扫个数为8个,阳性淋巴结个数42个;验证队列中阳性淋巴结患者16例,平均淋巴结清扫个数8个,阳性淋巴结个数17个。

所有切除标本均由两位经验丰富的病理学家进行评估。切除标本固定在软木上,浸泡在10%甲醛溶液中。将整个标本切成2 mm厚的标本进行脱水浸蜡,然后切成4 μm厚进行HE染色。组织病理学检查肿瘤大小(先通过肉眼测量其长径、宽径、浸润深度,然后显微镜下进行对比修正)、组织学分级、组织学类型(包括腺癌和鳞状细胞癌)及切缘情况。肿瘤侵犯黏膜下层为T_{1b}。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。两个数据集中患者临床病理特征的比较采用 χ^2 检验。单变量和多变量分析确定预测淋巴结转移的因素。采用二元Logistic回归评估淋巴结转移的危险因素。

利用多变量分析的结果和R中的rms包建立预测淋巴结转移的列线图,并用R中的pROC软件包构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。列线图的预测性能用Harrell的一致性指数(C-index)来衡量。进行Hosmer-Lemeshow检验,以评估模型的校准度。该预测模型在一个独立的外部队列中得到验证。双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴结转移情况

272例患者被纳入训练队列,114例患者被纳入验证队列。训练队列和验证队列中患者临床病理特征差异无统计学意义(Table 1)。在训练和验证队列中,分别有37例(13.6%)和16例(14.0%)患者出现淋巴结转移。单因素和多因素分析显示,肿瘤大小及组织学分级与淋巴结转移有关(Table 2~3)。

2.2 列线图的开发

Logistic回归模型确定了与淋巴结转移相关的两个变量:肿瘤大小及组织学分级。构建包含上述因素的列线图(Figure 1)。在训练队列中,通过Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估构建模型校准能力。在预测患者淋巴结转移的分析中得出,该模型风险预测值与实际风险观察值之间的差异无统计学意义($P=0.625$),模型有良好的校准能力,即模型风险预测值与实际风险观察值之间一致性高(Figure 2A)。

对于训练队列,预测列线图的C指数为0.95

Table 1 Clinicopathological features of patients with esophageal cancer[n(%)]

Index	Training cohort(n=272)	Validation cohort(n=114)	P
Gender			
Male	183(67.28)	66(57.89)	0.079
Female	89(32.72)	48(42.11)	
Age(years old)			
≥60	135(49.63)	61(53.51)	0.487
<60	137(50.37)	53(46.49)	
Tumor location			
Lower	145(53.31)	67(58.77)	0.510
Middle	77(28.31)	26(22.81)	
Upper	50(18.28)	21(18.42)	
Tumor size(cm)			
>1.5	123(45.22)	45(39.47)	0.299
≤1.5	149(54.78)	69(60.53)	
Histological grade			
1	60(22.06)	23(20.18)	0.242
2	157(57.72)	59(51.75)	
3	55(20.22)	32(28.07)	
Histological type			
Adenocarcinoma	24(8.82)	13(11.40)	0.432
Squamous cell carcinoma	248(91.18)	101(88.60)	
Lymph node status			
Metastatic	37(13.60)	16(14.04)	0.919
Non-metastatic	235(86.40)	98(85.96)	

Table 2 Univariate analysis of risk factors affecting lymph node metastasis of early esophageal cancer

Index	β	SE	OR	95%CI	P
Gender	-1.093	0.756	0.985	0.470~0.985	0.968
Age	0.052	0.661	1.228	0.612~2.461	0.563
Tumor location	1.592	0.500	1.059	0.672~1.669	0.805
Tumor size	6.043	1.288	3.363	1.586~7.128	0.002
Histological type	2.950	1.280	1.776	0.620~5.090	0.285
Histological grade	6.282	1.161	5.887	3.052~11.357	<0.001

Table 3 Multivariate analysis of risk factors affecting lymph node metastasis of early esophageal cancer

Index	β	SE	OR	95%CI	P
Tumor size	2.616	0.601	13.685	4.216~44.425	<0.001
Histological grade	3.148	0.567	23.289	7.659~70.819	<0.001

(95% CI: 0.93~0.97), 训练队列的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.966(Figure 3A), 表明该模型对于预测早期食管癌具有较高的准确性。

2.3 列线图验证

验证队列中 Hosmer-Lemeshow 检验结果为 0.232(Figure 2B), 显示验证队列中淋巴结转移概率的预测和观察结果之间也有很好的一致性。预测列线图的 C 指数

为 0.91 (95%CI: 0.88~0.94), 验证队列构建的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.950(Figure 3B), 同样表明该模型对于预测早期食管癌具有较高的准确性。

2.4 决策曲线分析

决策曲线分析的结果显示了列线图预测模型的性能。基于列线图对早期食管癌患者淋巴结是否转移的预测可获得更大的净效益(Figure 4)。决策曲线分析显示, 列线图具有更大的实用性和净效益, 并且能够更准确地预测早期食管癌患者淋巴结是否转移, 可指导临床医生为患者制定个性化治疗方案。

3 讨论

随着内镜切除术在 T₁ 期食管癌中的应用日益增加, 准确预测淋巴结转移的能力对于选择最佳治疗方式变得尤为重要。本研究中开发和验证了一个列线图, 以预测早期食管癌患者的淋巴结转移。本研究纳入分析了 6 个指标, 通过 Logistic 回归, 发现肿瘤大小及组织学分级可预测早期食管癌患者的淋巴结受累情况。

然而, 不同预测因素对早期食管癌患者的淋巴结受累的影响如何量化和综合? 一些研究已经揭示了列线图预测直肠癌、小细胞肺癌、肝细胞癌预后的预测能力^[13-15]。因此, 列线图可以被用来解决上述问题。

列线图是一种由一簇互不相交的线段将多因素回归分析结果展示在同一平面上的定量预测图形, 主要由 3 个部分组成, 分别为预测模型的变量、变量相应的得分和预测事件的发生概率。本研究中列线图包括组织学分级与肿瘤大小两个指标, 且分别通过训练队列和验证队列对该模型进行了一致性和准确性分析。通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估构建模型校准能力。在训练队列和验证队列中, 该模型风险预测值与实际风险观察值之间的差异均无统计学意义($P=0.625, 0.232$), 说明该模型有良好的校准能力, 即模型风险预测值与实际风险观察值之间一致性高; 在训练队列和验证队列中, 预测列线图的 C 指数分别为 0.95

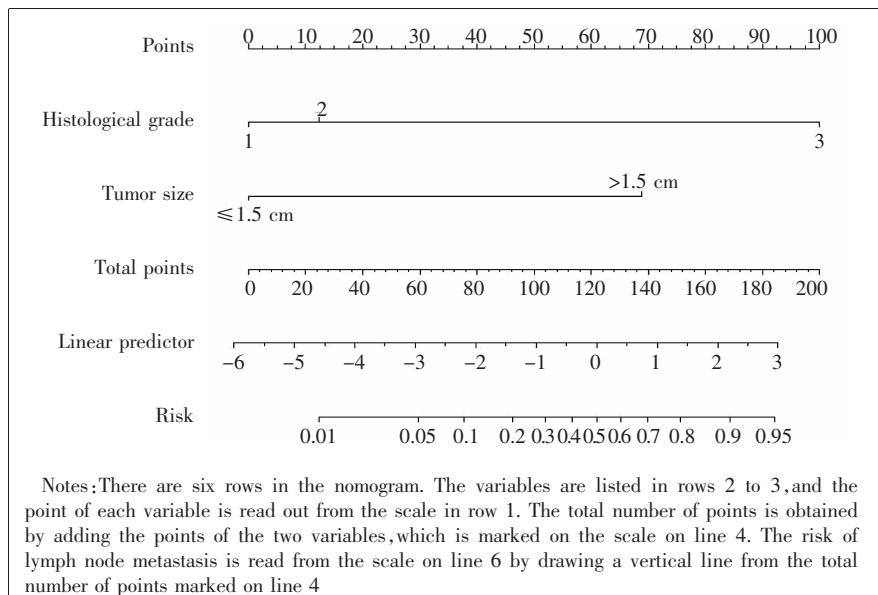


Figure 1 Nomogram for predicting lymph node metastasis of early esophageal cancer

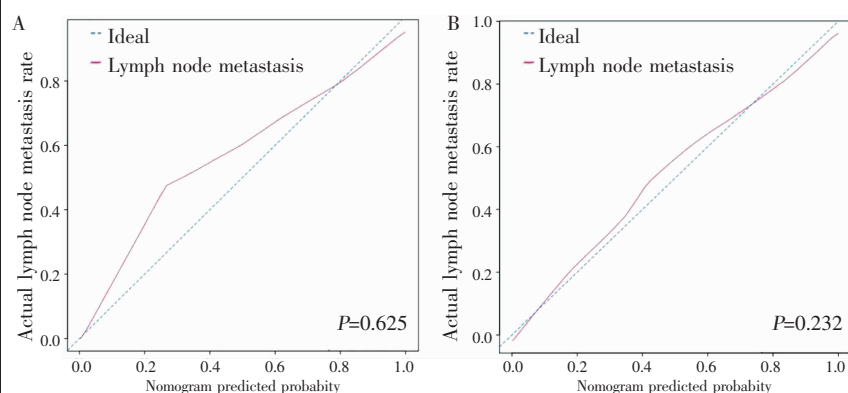


Figure 2 Hosmer-Lemeshow goodness of fit test chart of training cohort and validation cohort

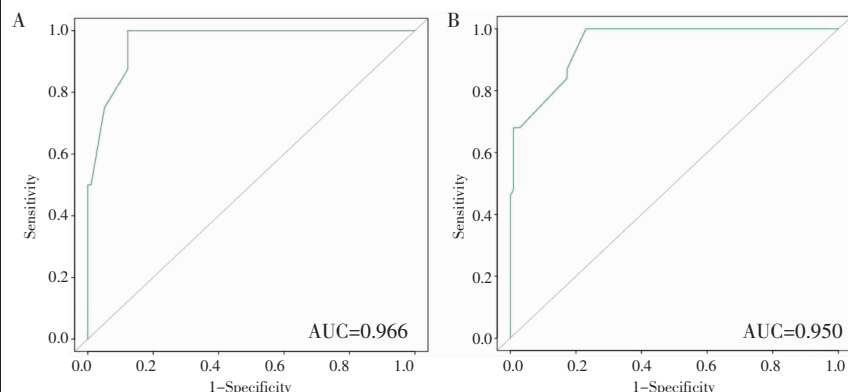


Figure 3 ROC curve of training cohort and validation cohort

(95% CI: 0.93~0.97), 0.91 (95% CI: 0.88~0.94), ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.966、0.950, 表明该模型对于预测早期食管癌具有较高的准确性。本研究还绘制了临床决策曲线来分析列线图预测模型的性能, 该曲线表明列线图具有更大的实用性和净效益, 并且能够更准确的预早期食管癌患者淋巴结是否转移。

国内大多学者认为淋巴结转移是影响食管癌术后患者预后重要的因素^[16-20]。因此, 评估早期食管癌淋巴结受累情况对于选择最佳治疗方式非常重要^[21]。内镜下切除术后患者的生活质量明显提高, 且淋巴结受累是肿瘤复发的危险因素^[22-24]。Wang 等^[22]报道淋巴侵袭是淋巴结转移的独立预测因子, 有超过 70% 的淋巴侵袭患者有淋巴结转移。在一项对 189 例 pT₁ 食管癌患者的研究中, 发现黏膜内肿瘤患者的淋巴结转移率为 4%, 黏膜下肿瘤患者的淋巴结转移率为 33%, 远高于黏膜内肿瘤患者^[25]。此外, 研究人员已经开发了列线图模型来预测食管癌淋巴结转移的风险^[26-27]。如 Zheng 等^[28]最近开发了一种用于预测早期 ESCC 患者淋巴结转移的列线图, 研究包括 4 个指标: 肿瘤侵犯深度、肿瘤分化程度、肿瘤大小和淋巴血管侵犯, 并且还用另一个病例队列验证了该模型。值得注意的是, 当肿瘤位于食管下段时, 淋巴结受累的风险更高。然而, 在训练队列的单变量分析中, 肿瘤位置并不是淋巴结转移的危险

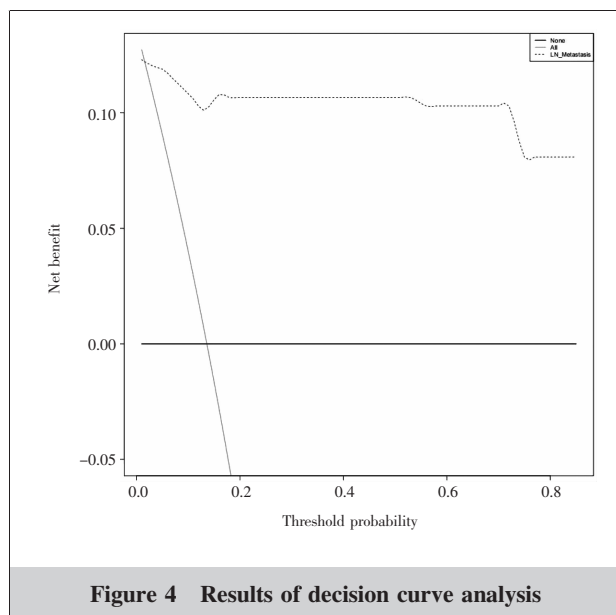


Figure 4 Results of decision curve analysis

因素。此外,以前的研究没有发现肿瘤位置是早期食管癌淋巴结转移的危险因素。

本研究也有一些局限性。理想情况下,外部验证应使用另一机构的独立数据集进行,本研究的验证队列来自同一个中心,这可能导致模型的过度拟合。此外,该列线图仅基于中国患者,可能不适用于西方人群,还需其他中心的进一步验证。

参考文献:

- [1] He H, Chen N, Hou Y, et al. Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: a SEER database analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(5): 1121–1128.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Zhang X, Jain D. Updates in staging and pathologic evaluation of esophageal carcinoma following neoadjuvant therapy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1482(1): 163–176.
- [4] Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer[J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(4): 452–493.
- [5] Gamboa AM, Kim S, Force SD, et al. Treatment allocation in patients with early-stage esophageal adenocarcinoma: prevalence and predictors of lymph node involvement[J]. *Cancer*, 2016, 122(14): 2150–2157.
- [6] Dumoulin FL, Hildenbrand R, Oyama T, et al. Current trends in endoscopic diagnosis and treatment of early esophageal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 752.
- [7] Liu X, Guo W, Shi X, et al. Construction and verification of prognostic nomogram for early-onset esophageal cancer [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, 21(6): 760–772.
- [8] 张子凡,程志远,孟茜茜,等. 食管癌肝转移预后列线图的建立—基于人群的分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(7): 618–623.
- [9] Zhang ZF, Cheng ZY, Meng QQ, et al. Establishment of prognostic nomogram of liver metastasis of esophageal cancer—population-based analysis [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2019, 39 (7): 618–623.
- [9] 方依寒,赵毅. 乳腺癌新辅助化疗后腋窝淋巴结转移综合预测模型的建立[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(1): 53–57.
- [9] Fang YH, Zhao Y. Establishment of a comprehensive prediction model for axillary lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2020, 28 (1): 53–57.
- [10] Yan Y, Liu H, Mao K, et al. Novel nomograms to predict lymph node metastasis and liver metastasis in patients with early colon carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 193.
- [11] Rice TW, Ishwaran H, Ferguson M K, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 36–42.
- [12] Hoepfner J, Plum PS, Buhr H, et al. Surgical treatment of esophageal cancer—indicators for quality in diagnostics and treatment[J]. *Chirurg*, 2021, 92(4): 350–360.
- [13] Liu S, He F, Guan Y, et al. Pathologic-based nomograms for predicting overall survival and disease-free survival among patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1777–1789.
- [14] Zeng Q, Li J, Tan F, et al. Development and validation of a nomogram prognostic model for resected limited-stage small cell lung cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(9): 4893–4904.
- [15] Dong W, Yan K, Yu H, et al. Prognostic nomogram for sorafenib benefit in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy[J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 605057.
- [16] 郭雪蓉,王国平,丁梯,等. 食管癌术后患者生存情况及其影响因素分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 26(1): 13–16.
- [16] Guo XR, Wang GP, Ding T, et al. Analysis of survival and influencing factors of postoperative patients with esophageal cancer [J]. *Cancer Research and Clinical*, 2014, 26 (1): 13–16.
- [17] 刘阳,赵妍,袁翎,等. 食管鳞癌患者预后因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(2): 91–95.
- [17] Liu Y, Zhao Y, Yuan L, et al. Analysis of prognostic factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma

- [J] Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2016,23 (2):91-95.
- [18] 祝淑钗,宋长亮,沈文斌,等. 食管癌根治性切除术后患者预后的影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(4):281-286.
- Zhu SC,Song CL,Shen WB,et al. Analysis of influencing factors on prognosis of patients after radical resection of esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Oncology,2012,34 (4):281-286.
- [19] Tamari K,Isohashi F,Akino Y,et al. Risk factors for pericardial effusion in patients with stage I esophageal cancer treated with chemoradiotherapy[J]. Anticancer Res,2014,34(12):7389-7393.
- [20] 刘照平,李保中. 食管癌根治术后患者预后的相关研究[J]. 实用癌症杂志,2015,(4):583-586.
- Liu ZP,Li BZ. Study on prognosis of patients after radical resection of esophageal cancer[J]. Journal of Practical Cancer,2015,(4):583-586.
- [21] Pech O,May A,Manner H,et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus[J]. Gastroenterology,2014,146(3):652-660,e1.
- [22] Wang S,Chen X,Fan J,et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion for thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol,2016,23(12):4101-4109.
- [23] Kang CH,Hwang Y,Lee HJ,et al. Risk factors for local recurrence and optimal length of esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Thorac Surg,2016,102(4):1074-1080.
- [24] 亓磊,田辉,李林,等. 微创食管癌切除术后淋巴结转移规律及预后分析 [J]. 中华腔镜外科杂志 (电子版),2018,11(2):39-43.
- Qi L,Tian H,Li L,et al. Analysis of lymph node metastasis and prognosis after minimally invasive resection of esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Endoscopic Surgery (Electronic Edition),2018,11 (2):39-43.
- [25] Oguma J,Ozawa S,Kazuno A,et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion in lymph node-negative superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. Dis Esophagus,2019,32(11):doz001.
- [26] Weksler B,Kennedy K,Sullivan J. Using the National Cancer Database to create a scoring system that identifies patients with early-stage esophageal cancer at risk for nodal metastases [J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2017,154 (5):1787-1793.
- [27] Newton A,Predina J,Xia L,et al. Surgical Management of early-stage esophageal adenocarcinoma based on lymph node metastasis risk[J]. Ann Surg Oncol,2018,25(1):318-325.
- [28] Zheng H,Tang H,Wang H,et al. Nomogram to predict lymph node metastasis in patients with early oesophageal squamous cell carcinoma[J]. British J Surg,2018,105(11):1464-1470.