

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.019

基于术前实验室参数的诺模图预测转移性结直肠癌的研究

倪红元, 杨滇宇, 李 冬[△]

同济大学附属同济医院/上海市同济医院检验科, 上海 200065

摘要:目的 探讨基于术前实验室检测参数的诺模图用于预测转移性结直肠癌(mCRC)的价值。方法 选取 2014 年 7 月至 2018 年 4 月在该院接受手术治疗的 106 例结直肠癌(CRC)患者,回顾性地收集其术前的实验室指标检测结果。根据美国癌症联合会(AJCC)第八版癌症分期手册将患者分为有转移组、无转移组,进行单因素和多因素分析以确定 mCRC 的独立预测因素,通过 R 软件整合独立预测因素构建诺模图。采用校准图、受试者工作特征曲线(ROC)和决策曲线分析(DCA)分别评估诺模图的校准效能、诊断效能和临床应用价值。**结果** 共纳入 106 例确诊的 CRC 患者并收集其术前实验室指标检测结果,经单因素分析和多因素回归分析,显示术前糖类抗原 242(CA242)、血红蛋白(Hb)及国际标准化比值(INR)是 mCRC 的独立预测因素。诺模图是在这些预测因素的基础上建立起来的,该模型的曲线下面积(AUC)为 0.731(95%CI:0.637~0.826),并具有良好的校准效果。决策曲线分析表明,当阈值概率大于 10%时,诺模图预测 mCRC 是临床有效的。**结论** 该研究开发了并内部验证了基于术前 CA242、Hb 和 INR 的诺模图,其对术前预测 CRC 的转移状态具有良好的临床应用价值。

关键词:诺模图; 转移性结直肠癌; 决策曲线分析

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)20-2816-04

Prediction of metastatic colorectal cancer by nomogram based on preoperative laboratory parameters

NI Hongyuan, YANG Dianyue, LI Dong[△]

Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital of Tongji University/Shanghai
Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China

Abstract: **Objective** To explore laboratory parameters and develop a preoperative nomogram for predicting metastatic colorectal cancer (mCRC). **Methods** From July 2014 to April 2018, laboratory data of 106 patients with colorectal cancer (CRC) were collected retrospectively. The patients were classified into groups, with or without metastasis, according to the eighth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Univariate and multivariate analysis were performed to identify the independent predictors for metastatic CRC (mCRC), and the nomogram was constructed by integrating independent predictors with R software. Calibration plotst, receiver operating characteristic curve (ROC) and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the calibration efficiency, diagnostic efficiency and clinical application value of nomogram. **Results** A total of 106 patients newly diagnosed with CRC were included in this study. Multivariate regression analysis of preoperative laboratory parameters showed that carbohydrate antigen 242 (CA242), hemoglobin (Hb) and international normalized ratio (INR) were independent predictive factors for mCRC. The nomogram was developed on the basis of these predictors. The model had a good performance with an area under the ROC curve (AUC) at 0.731 (95%CI:0.637—0.826) and also had a good calibration. Decision curve analysis showed that the nomogram predicting mCRC was clinically valid when the threshold probability was > 10%. **Conclusion** This study developed and internally verified a nomogram based on preoperative CA242, Hb and INR, which has good clinical value in predicting the metastasis of colorectal cancer.

Key words: nomogram; metastatic colorectal cancer; decision curve analysis

在世界范围内,结直肠癌(CRC)是癌症患者发病和死亡的主要原因之一,在诊断时,大约 21%的患者出现转移,超过 50%的 CRC 患者在疾病过程中发生转移^[1-2]。转移性结直肠癌(mCRC)患者的总生存期

在过去 20 年中有了显著改善,在一项随机临床试验中,中位总生存期为 30 个月或更长^[3]。总生存期持续时间的增加是由于一线治疗的改善,以及通过各种检测手段(如生物标志物)更准确并及早地识别

mCRC,这些检测手段有助于优化治疗分配,从而改善患者预后。

目前筛查 CRC 的方法很多,主要包括粪便常规检查、结肠镜检查、结肠成像术、计算机断层扫描(CT)、钡灌肠双对比造影检查^[4]。然而,这些方法大多敏感性有限或特异性不高,且具有侵入性使患者遭受痛苦。肿瘤标志物检测是重要的临床诊断 CRC 的手段之一,具有无创、快速、简单、可重复性好的特点,在临床上对 CRC 的早期诊断、治疗和预后起着重要作用。CRC 的诊断标志物包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 242(CA242)、糖类抗原 72-4(CA72-4)和糖类抗原 50(CA50)^[5]。此外,CRC 患者的一些常规实验室指标也可能存在明显的异常,如 CRC 患者凝血异常、贫血等,这些指标与癌症转移、分期和预后相关。在这些 CRC 的潜在标志物中,采用多个标志物的联合诊断而不是采用单一标志物被证明是更具有发展前景的方法,其更有益于患者的临床管理。本研究中,本课题组回顾性分析了 CRC 患者的一些实验室指标,以确定与转移相关的潜在因素。并且,本课题组开发并内部验证了一种诺模图用于术前对患者 CRC 转移进行预测,以促进充分的术前评估和准确的临床决策,以进行个体化治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 7 月至 2018 年 4 月同济大学附属同济医院初诊为 CRC 患者的病例资料。排除标准:血液病患者;入院前 3 个月进行过输血治疗者;血液标本检测和手术前接受过放化疗者;临床及病理资料不完整者。最终 106 例患者纳入本研究,其中男 66 例、女 40 例,年龄 17~93 岁、中位年龄 65 岁。根据美国癌症联合会(AJCC)发布的第八版癌症分期手册^[6-7],将患者分为转移组 52 例(49.1%),未转移组 54 例(50.9%)。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 XN9000 全自动血细胞分析仪(日本希森美康公司);原装配套试剂和高、低两个浓度水平的质控品(日本希森美康公司)。罗氏 E601 电化学发光免疫分析仪(德国罗氏公司),罗氏糖类抗原检测试剂盒及罗氏糖类抗原定标液(德国罗氏公司),质控品为 Bio-Rad 公司的 Lyphocheck Tumor Marker Control。

1.2.2 标本采集和检测 采集研究对象清晨空腹静脉血于含抗凝剂(EDTA-K₂)的真空采血管和促凝真空采血管。血常规采用 XN9000 全自动血细胞分析仪(日本希森美康公司)检测,肿瘤标志物采用罗氏 E601 电化学发光免疫分析仪(德国罗氏公司)检测,检测前均确定仪器在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件包分析,使用二元 Logistic 回归分析比较 mCRC 和非 mCRC 患者的实验室参数,并对有差异有统计学意义的变量

($P<0.05$)进行多元 Logistic 回归分析,从而得到独立的预测因子。使用 R 软件中的“rms”库(3.4.3 版; <http://www.Rproject.org>)建立基于独立预测因子的诺模图。采用一致性指数(C-指数)和受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价诺模图的诊断效能。通过决策曲线分析(DCA)确定阈值概率范围,并对诺模图进行临床验证。

2 结果

2.1 CRC 患者的一般临床资料 本研究共纳入 106 例新诊断的 CRC 患者。中位年龄为 65 岁(年龄 17~93 岁)。男性患者占比较高(男性 62.3%,女性 37.7%)。52 例(49.1%)最终确诊为 mCRC。相关实验室指标:血红蛋白(Hb)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FBG)的检测结果见表 1。

表 1 患者的实验室指标检测结果		
指标	检测值	
	中位数	最小值~最大值
CEA(ng/mL)	3.41	0.83~1 000.00
CA19-9(U/mL)	12.33	0.60~544.60
CA242(U/mL)	10.38	0.10~150.00
CA72-4(U/mL)	1.68	0.27~131.60
CA50(μ g/mL)	7.30	0.50~131.90
Hb(g/L)	118	47~170
INR	1.00	0.88~1.63
APTT(s)	27.9	20.5~45.2
TT(s)	17.9	15.7~20.1
FBG(g/L)	2.53	1.69~4.63

2.2 mCRC 的独立预测因子 对所有参数进行单因素分析,结果显示 CEA、CA19-9、CA242、CA50、Hb、INR 与 CRC 是否转移有关($P<0.05$);其他参数,包括年龄、性别、CA72-4、APTT、TT、FBG 等参数与 CRC 是否转移不相关($P>0.05$)。多元分析中,采用 Logistic 回归方法对单变量分析中的所有重要参数进行评价,只有 CA242($P=0.044$)、Hb($P=0.034$)和 INR($P=0.013$)对 mCRC 有独立预测作用。见表 2。因此,选择这些预测因子建立了该模型。

表 2 术前各参数用于预测 CRC 是否转移的单因素和多因素分析

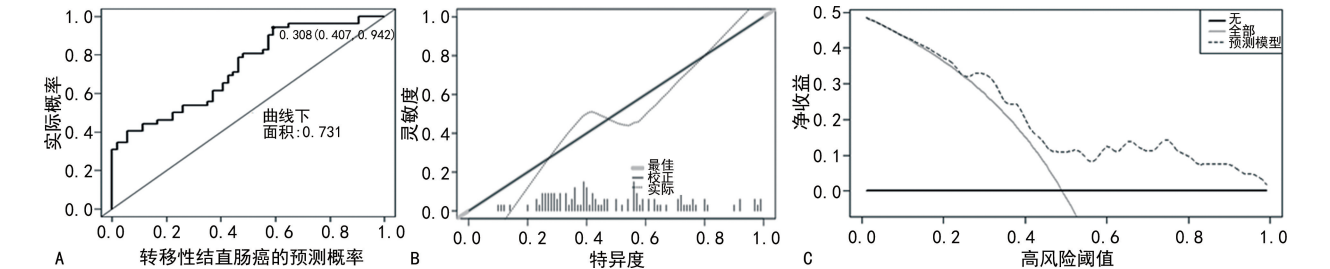
参数	单因素分析 (<i>P</i>)	多元分析 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	0.857	—	—
性别	0.581	—	—
CEA	0.005	—	0.166
CA19-9	0.042	—	0.891
CA242	0.018	1.023(1.001~1.046)	0.044

续表 2 术前各参数用于预测 CRC 是否转移的单因素和多因素分析

参数	单因素分析 (P)	多元分析 OR(95%CI)	P
CA72-4	0.219	—	—
CA50	0.023	—	0.452
Hb	0.013	0.977(0.957~0.998)	0.034
INR	0.004	1.095(1.020~1.176)	0.013
APTT	0.206	—	—
TT	0.622	—	—
FBG	0.270	—	—

注：—表示该项无数据。

2.3 预测诺模图的建立 所选预测值的诺模图如图 1 所示。每个变量在分值表上都有一个分数。通过将每个变量的得分相加,并以总分为参考,可以画一条直线来预测 CRC 患者的转移概率。



注:A 为预测概率和实际概率之间的校准图;B 为使用诺模图得出的总分作为预测因子进行 ROC 曲线分析;C 为诺模图的 DCA。

图 2 预测概率和实际概率之间的校准图及预测 mCRC 的诺模图 AUC 和 DCA

3 讨 论

CRC 的早期诊断和转移监测一直是临床研究的难点。随着基因突变筛查、脱落细胞 DNA(cfDNA)、循环肿瘤细胞(CTCs)等新检测方法的发展,mCRC 的诊断能力不断提高^[8-9]。然而,由于方法学和实验室条件的限制,这些方法尚未广泛应用于临床。目前,CRC 的临床诊断仍依赖传统的肿瘤标志物和 CT 等工具,无法准确的判断是否转移。有研究发现^[10],术前 CT 或磁共振成像(MRI)临床诊断为非转移性侧淋巴结癌的患者中,有 7.4% 的患者在行 LLN 病理解剖时发现转移。因此,一些研究开发了放射组学诺模图预测 CRC 的淋巴结转移和远处转移^[11]。诺模图是一种简单直观的统计预测模型,可以产生预测事件的数值概率。因此被广泛用作预测疾病预后的实用模型^[12],由于它们的简单性和图形表示,也有研究发现^[13]其可以用于预测癌症转移。在诺模图中,每个变量根据其权重分配不同的点,并显示在刻度的顶部。所有选定变量的总分产生事件概率的数值预测,以最低标度显示。这是第一项根据术前实验室参数制定诺模图用于术前预测 mCRC 的研究。

在本研究中,首先通过单因素和多因素回归分析回顾性地确定了转移性 CRC 的一些术前实验室参

2.4 诺模图的性能 经内部验证,预测概率和实际概率之间的校准图显示出良好的一致性,见图 2A。此外,当使用诺模图得出的总分作为预测因子进行 ROC 曲线分析时,预测 mCRC 的诺模图 AUC 为 0.731(95%CI:0.637~0.826),见图 2B。诺模图的决策曲线分析(DCA)如图 2C 所示。DCA 的结果表明,当患者的阈值概率大于 10% 时,诺模图预测 mCRC 的能力在临床上是有效的。例如,如果患者的阈值概率为 40%,那么决定是否进行临床干预的净收益为 0.198。

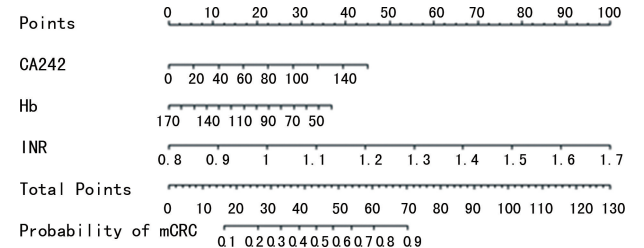


图 1 所选预测值的诺模图

数。本研究结果显示,CRC 患者 CA242、Hb 和 INR 是 CRC 转移的独立预测因子,基于这 3 个参数,本课题组建立了 mCRC 的术前诺模图,并采用 ROC 曲线验证了预测模型的准确性可信。DCA 结果表明,诺模图在预测 CRC 转移方面效果良好,并可根据其阈值概率来预测其临床净效益。

CRC 的治疗策略基于精确的术前分期,这意味着不同的治疗方案和不良预后。肿瘤标志物的检测是临床实验室癌症诊断中最常用的方法。预测标志物的大规模临床评估正在进行中,包括确定分期、转移和治疗反应。先前的研究表明^[14],一些肿瘤标志物与 CRC 的分期、转移和预后相关。本研究结果显示:CEA、CA19-9、CA242 和 CA50 在转移性 CRC 和非转移性 CRC 之间有显著差异。多因素分析显示,CA242 是术前预测转移性 CRC 的独立因素,提示 CA242 可能是一个更好的预测因子。这也与先前的研究一致,LEVY 等^[15]报告 CA242 在术前分期方面似乎比 CA19-9 和 CEA 更敏感,尤其是在比较 CRC 早期诊断和转移阶段方面。此外,本研究还表明,Hb 和 INR 是 mCRC 的独立预测因子。贫血是各种癌症的常见不良反应,贫血的术前管理已经被强调为一个特别关注的领域,这在 CRC 手术中尤其重要。贫血

的早期诊断非常重要,因为如果不治疗,从诊断到手术,Hb 水平会继续下降,而且术前贫血与异基因红细胞输血(ARBT)需求增加有关。此外,本研究的诺模图显示:INR 对 mCRC 术前预测的贡献最大。以前的一项研究报告称,在 95% 的转移性癌症中,近一半的患者有一些凝血参数异常^[16]。研究发现^[17],在 CRC 中,PT 水平与肿瘤大小相关;而 D-二聚体和 INR 值与 CRC 的疾病分期相关。根据美国临床肿瘤学会 2014 年临床实践指南更新,接受重大肿瘤手术的患者应接受预防性治疗,治疗应在术前开始,术后至少持续 7~10 d。对于那些有高危特征的腹部或盆腔手术患者,应考虑将术后预防延长至 4 周。此外,有研究表明^[18],在同时使用口服抗凝药物(如华法林和瑞格拉非尼)的晚期 CRC 患者中,应定期监测 INR。

本研究也存在一些需要注意的局限性。本研究为回顾性研究,可能存在选择偏倚。其次,由于患者数量有限,无法建立外部验证队列。最后,只收集了可用的实验室参数。应增加更多的临床预测因子以改善模型的性能,包括 CRP、ESR 等炎症因子或一些新兴的分子标记,以及基因突变,包括 RAS 突变和 BRAF 突变,也应该被引入。当然,该预测模型仍需要由多中心和大规模人群进行外部验证。总之,本研究提出了一个基于实验室参数的诺模图,该诺模图在计算 mCRC 术前预测的有效性时得到了内部验证。基于这些标志物的模型对 mCRC 的诊断和预后预测也具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.
- [3] CREMOLINI C, LOUPAKIS F, ANTONIOTTI C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1306-1315.
- [4] REX D K, BOLAND C R, DOMINITZ J A, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U. S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer[J]. Gastroenterology, 2017, 153(1): 307-323.
- [5] DONG D, ZHANG L, JIA L, et al. Identification of serum periostin as a potential diagnostic and prognostic marker for colorectal cancer[J]. Clin Lab, 2018, 64(6): 973-981.
- [6] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S, et al. AJCC Cancer Staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [7] 姚宏伟, 吴鸿伟, 刘荫华. 从传统“群体化”诊治到精准“个体化”医疗: AJCC 第八版结直肠癌分期系统更新解读[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(1): 24-27.
- [8] SPINDLER KG, BOYSEN A K, PALLISGARD N, et al. Cell-Free DNA in metastatic colorectal cancer: a systematic review and Meta-Analysis[J]. Oncologist, 2017, 22(9): 1049-1055.
- [9] OGUNWOBI O O, MAHMOOD F, AKINGBOYE A. Biomarkers in colorectal cancer: current research and future prospects[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5311-5313.
- [10] HUANG YQ, LIANG CH, HE L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(18): 2157-2164.
- [11] HU T, WANG S, HUANG L, et al. A clinical-radiomics nomogram for the preoperative prediction of lung metastasis in colorectal cancer patients with indeterminate pulmonary nodules[J]. Eur Radiol, 2019, 29(1): 439-449.
- [12] BAI R, TAN Y, LI D, et al. Development and validation of a novel prognostic nomogram including tumor deposits could better predict survival for colorectal cancer: a population-based study[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 620.
- [13] LIANG J Y, LIN H C, LIU J, et al. A novel prognostic nomogram for colorectal cancer liver metastasis patients with recurrence after hepatectomy[J]. Cancer Med, 2021, 10(5): 1535-1544.
- [14] PENG H X, YANG L, HE B S, et al. Combination of preoperative NLR, PLR and CEA could increase the diagnostic efficacy for I-III stage CRC[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(5): e22075.
- [15] LEVY M, VISOKAI V, LIPSKA L, et al. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma[J]. Neoplasma, 2008, 55(2): 138-142.
- [16] 刘秋颖, 陈锋, 崔婵娟, 等. 恶性肿瘤患者出现单纯凝血酶时间明显延长的原因探讨[J]. 检验医学, 2018, 33(10): 967-968.
- [17] 阳莎, 何佳, 陈鸣. 结直肠癌患者凝血功能指标和肿瘤标志物与临床病理特征的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 257-262.
- [18] 徐勇, 张侠. 结直肠癌患者血液高凝状态的临床研究[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 1020-1026.

(收稿日期: 2022-02-05 修回日期: 2022-07-08)