

基于 SEER 数据库构建初诊结直肠癌脑转移患者的生存预测模型*

李莉¹ 柯亚妮² 谢杰斌³ 庞月珊¹

(1. 南充市中心医院老年科, 四川 南充 637000; 2. 南充市社会福利中心, 四川 南充 637000;

3. 川北医学院附属医院胃肠外科, 四川 南充 637002)

【摘要】 目的 构建初诊结直肠癌脑转移患者(SBCRC)生存预测模型。方法 回顾性分析 SEER 数据库 2010~2016 年 SBCRC 患者临床病理及治疗数据。用多因素 Cox 比例风险模型确定独立预后因素;然后用 R 软件建立列线图预测模型及验证。**结果** 单因素分析结果显示年龄、肿瘤位置、CEA、放疗、化疗、是否手术是 SBCRC 预后危险因素($P<0.05$),而组织分化程度、性别、T 分期、N 分期与 SBCRC 预后无关($P>0.05$)。多因素分析结果显示年龄、化疗、骨转移、CEA 阳性 and 是否手术治疗是影响 SBCRC 患者的独立预后因素($P<0.05$)。列线图预后模型的 C-index 为 0.749 (95% CI: 0.726~0.772),半年及 1 年 ROC 曲线下面积分别为 0.823 和 0.788,同时校准曲线显示列线图预测半年、1 年生存率与实际观察半年和 1 年生存率有很好的 consistency。**结论** 基于年龄、CEA、骨转移、是否手术及化疗建立的列线图预测效果良好。

【关键词】 结直肠癌;SEER 数据库;脑转移癌;列线图;肿瘤

【中图分类号】 R735.3+7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.021

Nomogram for prediction of survival of synchronous brain metastasis in newly diagnosed colorectal cancer: an analysis based on SEER

LI Li¹, KE Yani², XIE Jiebin³, PANG Yueshan¹

(1. Department of Geriatrics, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Nanchong Social Welfare Center, Nanchong 637000, Sichuan, China;

3. Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To establish a prediction model for predicting the prognosis of synchronous brain metastasis in newly diagnosed colorectal cancer (SBCRC). **Methods** The clinicopathological and treatment data of SBCRC patients from 2010 to 2016 in SEER database were retrospectively analyzed. Independent prognostic factors were identified using multivariate Cox proportional hazard model. Then R software was used to establish the nomogram prediction model, and verify the model. **Results** Univariate analysis showed that age, tumor location, carcino-embryonic antigen (CEA), radiotherapy, chemotherapy, liver metastasis, lung metastasis and bone metastasis were prognostic risk factors of SBCRC patients (all $P<0.05$). But the degree of tissue differentiation, race, gender, T stage and N stage were not correlated with the prognosis of SBCRC patients (all $P>0.05$). Multivariate analysis showed that age, chemotherapy, operation, bone metastasis and positive CEA were independent prognostic factors of SBCRC patients (all $P<0.05$). The C-index of the prognosis model of the nomogram was 0.749 (95% CI: 0.726-0.772), and the areas under the ROC curves were 0.823 and 0.788, respectively. Meanwhile, the calibration curve showed that the predicted 6-month and 1-year survival rate by the nomogram was in good agreement with the observed 6-month and 1-year survival rate. **Conclusion** The nomogram based on the age, CEA, bone metastases, operation and chemotherapy were tested to have an effective predictive prognosis power in SBCRC patients.

基金项目:南充市市校科技战略合作项目课题(18SXHZ0357;19SXHZ0088);南充市科技局项目(16YFZJ0017)

通信作者:谢杰斌, E-mail: xiejiebin84@126.com

引用本文:李莉,柯亚妮,谢杰斌,等. 基于 SEER 数据库构建初诊结直肠癌脑转移患者的生存预测模型[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1361-1365.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.021

【Key words】 Colorectal cancer; SEER database; Brain metastasis; Nomogram

脑转移作为结直肠癌的终末期事件,其发生率约 3%~9%^[1-3],既往较少受到关注,多数研究存在病例数量少、时间跨度长、结果差异大等特点,且对其生存率预测鲜见报道。随着结直肠癌患者生存期的延长和影像诊断技术的进步,近年来研究显示结直肠癌患者出现脑转移机率有逐渐增加趋势^[2,4],为让医师更好掌握患者的预后状况并制定个体化的治疗方案,同时也为了让患者和家属对病情有更清楚地认识和理解,对结直肠癌脑转移患者预后危险因素的研究和生存预测模型的构建有重要意义。本研究通过回顾性分析 SEER 数据库 2010~2016 年初诊发生脑转移结直肠癌患者的临床资料,分析同时性脑转移患者的预后危险因素,并建立列线图预测患者的生存率,同时进行内部验证其准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 SEER 数据库收集了来自美国 18 个州百余万癌症患者的临床信息,SEER 数据库是多中心、大样本且基于现实事件的数据库,具有较高的可靠性。研究前本研究获得了使用该数据库的权限(Reference Number 11112-Nov2019)。本研究中使用国际肿瘤学疾病分类第三版(ICD-O-3)组织学代码 8140/3(腺癌,NOS),8144/3(腺癌,肠型),8210/3(腺瘤样息肉的癌),8211/3(管状腺癌),8255/3(混合亚型腺癌),8260/3(乳头状腺癌),腺癌 8263/3(腺癌、管状腺癌),8480/3(粘液腺癌),8481/3(产生粘液性腺癌)和 8490/3(印戒细胞癌)确定直肠腺癌,同时使用 SEER * stat8.3.8 软件从 SEER 数据(最后更新日期 2020 年 11 月)提取结直肠癌脑转移患者临床病理及治疗相关信息。纳入标准:2010~2016 年,经病理证实的原发性、非多源结直肠癌患者。排除标准:①人口信息未知,包括性别、年龄和种族。②肝、肺、骨转移情况未知。③治疗信息未知的,是否手术、是否放化疗等。④原发肿瘤不明确(T0)的患者。⑤随访信息不完整和生存期为 0 天的患者。

1.2 统计学分析 利用 X-tile 3.6.1 软件获得诊断年龄的最佳截断值,采用 SPSS 22.0 和 R 软件进行统计分析和作图。用 Kaplan-Meier 计算生存率,单因素生存分析采用 Log-rank 法,纳入所有影响预后的因素通过多因素 Cox 比例风险模型分析总生存期(Overall survival,OS)的独立预后因素,基于独立的预后因素用 R 软件的 survival、rms 和 survival ROC 包建列线图、校正曲线、ROC 曲线并计算 C-index。所有检测均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。OS 定义为

从诊断到肿瘤导致死亡的时间,为本研究的终点。

2 结果

2.1 流行病学特征 从 SEER 数据库共检索出 2010 年~2016 年经病理确诊的原发、非多源结直肠癌脑转移患者 480 例,排除骨转移情况未知 25 例,肝转移情况未知 6 例,肺转移情况未知 9 例,原发病灶不清(T0)3 例,生存时间 0 天 1 例,随访信息不完整 3 例,最终纳入 433 例。结直肠癌脑转移患者的中位生存时间为 4 个月;半年及 1 年的生存率分别为(41.3±2.4)%和(27.7±2.3)%。其中 34~74 岁占 82.91%,75~91 岁占 17.09%,以白人为主,占 80.14%,而黑人和其他种族占 19.86%。纳入男性患者 232 例占 53.58%,女性 201 例占 46.42%;结肠癌患者 297 例数占 68.59%,直肠癌患者 136 例占 31.41%。X-tile 软件获得年龄的最佳截断值为 75 岁($\chi^2 = 40.04, P < 0.001$)。

2.2 影响预后的单因素分析 单因素分析结果显示年龄,肿瘤位置,CEA,手术,放疗、化疗均是初诊结直肠癌脑转移患者的预后危险因素($P < 0.05$),而性别、组织分化程度、T 分期和 N 分期则与预后无显著相关性($P > 0.05$),见表 1。

2.3 影响预后的多因素分析 将影响预后的因素全部纳入多因素分析,结果显示手术、化疗、合并骨转移、高龄、CEA 都是其预后独立危险因素($P < 0.05$)。其中是否化疗是影响预后的主要因素,未化疗患者的风险比(Hazard Ratio,HR)是化疗患者的 2.986 倍;其次手术是影响预后的保护因素,未手术患者的 HR 是手术患者的 1.409 倍;CEA 阳性患者的 HR 是 CEA 阴性的 1.506 倍;年龄小于 75 岁及不合并骨转移是影响患者预后的保护因素,HR 分别为 0.599 和 0.743;而放疗、肿瘤位置及合并肝肺转移则不是影响预后的独立危险因素($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 列线图的构建与验证 将多因素分析中的独立预后因素纳入模型构建,同时考虑到 CEA 对结直肠肿瘤有较高的预测价值,且 CEA 阳性时 $P < 0.05$,故也将其纳入模型构建。最终列线图中每个项目的风险得分,见图 1。风险评分以化疗所占比例最大,其次为年龄期和 CEA。已建立的列线图的 C-index 为 0.749 (95% CI:0.726~0.772),半年的曲线下面积(AUC)为 0.828,1 年的 AUC 为 0.788。校准曲线显示列线图预测与实际观察的半年和 1 年生存率有很好的的一致性,表明模型有良好的预测效果。见图 2。

表 1 433 例直肠癌脑转移患者预后单因素分析结果

Table 1 Univariate survival analysis of 433 patients with brain metastasis of colorectal cancer

项目	病例 ($\times 10^{-2}$)	中位生存 时间(月)	95% CI (月)	χ^2	P
年龄(岁)				40.041	<0.001
<75	359(82.9)	5	3.634~6.366		
≥ 75	74(17.1)	2	1.520~2.480		
性别				1.078	0.299
男	232(53.6)	5	1.777~4.223		
女	201(46.4)	3	3.720~6.280		
部位				4.456	0.035
直肠	136(31.4)	7	5.465~8.535		
结肠	297(68.6)	3	2.118~3.882		
CEA				8.426	0.015
阴性	49(11.3)	7	4.012~9.988		
阳性	254(58.7)	4	2.936~5.064		
T 分期				4.160	0.125
T1/T2	61(14.1)	3	0.518~5.428		
T3	102(23.6)	7	5.112~8.888		
T4	83(19.2)	5	2.605~7.395		
N 分期				0.003	0.959
N0	150(29.5)	4	2.692~5.308		
N1	193(37.9)	5	2.952~7.048		
是否手术				13.289	<0.001
是	149(34.4)	7	4.255~9.745		
否	284(65.6)	3	2.066~3.934		
是否化疗				136.454	<0.001
是	231(53.3)	11	8.667~13.333		
否	202(46.7)	1	0.707~1.293		
是否放疗				9.587	0.002
是	265(38.8)	6	4.827~7.173		
否	168(61.2)	2	1.286~2.714		

注:CEA. 癌胚抗原;CI. 可信区间

表 2 433 例结直肠癌脑转移患者预后的多因素分析结果

Table 2 Multivariate survival analysis of 433 patients with brain metastasis of colorectal cancer

项目	HR	CI	P
直肠(ref=结肠)	0.932	0.736-1.179	0.555
手术(ref=非手术)	1.409	1.112~1.787	0.005
放疗(ref=未放疗)	1.035	0.826~1.298	0.765
未化疗(ref=化疗)	2.986	2.352~3.79	<0.001
无骨转移(ref=骨转移)	0.743	0.581~0.95	0.018
无肝转移(ref=肝转移)	0.822	0.656~1.03	0.089
无肺转移(ref=肺转移)	0.889	0.713~1.108	0.294
CEA(ref=CEA 阴性)			0.076
未知	1.436	0.984~2.096	0.061
CEA 阳性	1.506	1.057~2.148	0.024
年龄(ref= >75 岁)	0.599	0.451~0.794	<0.001

注:CEA. 癌胚抗原;CI. 可信区间;HR. 风险比;ref. 参考

3 讨论

结直肠癌患者在初诊时最常见的转移部位是肝、肺,脑转移发生率极低^[3,5-6],故单中心病例数量少,目前国内外对结直肠癌脑转移的研究主要集中在术后继发脑转移的危险因素预后分析^[3,7],而对初诊结直肠癌脑转移患者研究国内仅有少量报道,研究认为脑转移灶数目、CEA 水平、治疗方式、KPS 评分及年龄等是影响患者预后的因素^[8],但无相关生存预测模型建立。本研究从 SEER 数据库提取结直肠癌脑转移患者的临床病理及治疗相关信息,通过列线图构建了初诊结直肠癌脑转移患者的生存预测模型。研究结果表明,初诊结直肠癌脑转移患者预后较差,与既往报道的 1 年生存率 29% 基本一致^[8-11]。本研究提示年龄、骨转移、手术、化疗及 CEA 是影响初诊结直肠癌脑转移患者预后的独立危险因素,基于这些危险因素

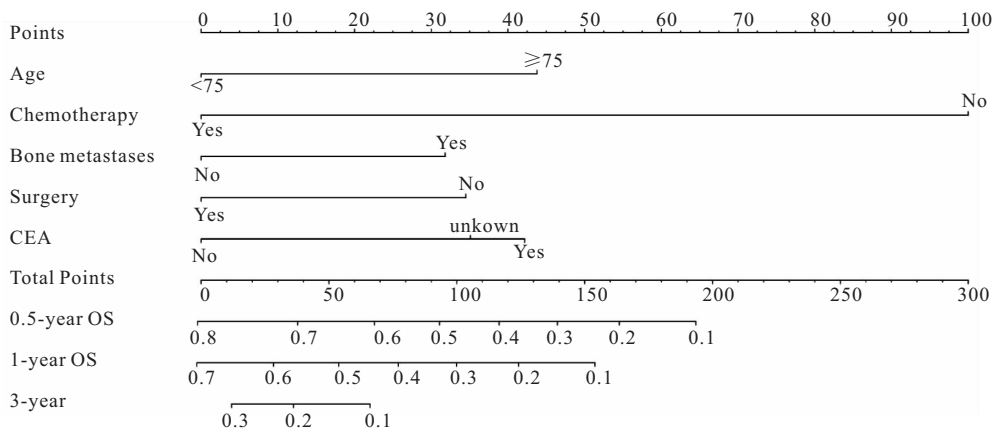


图 1 初诊结直肠癌脑转移患者的列线图

Figure 1 The nomogram for brain metastasis in newly diagnosed colorectal cancer

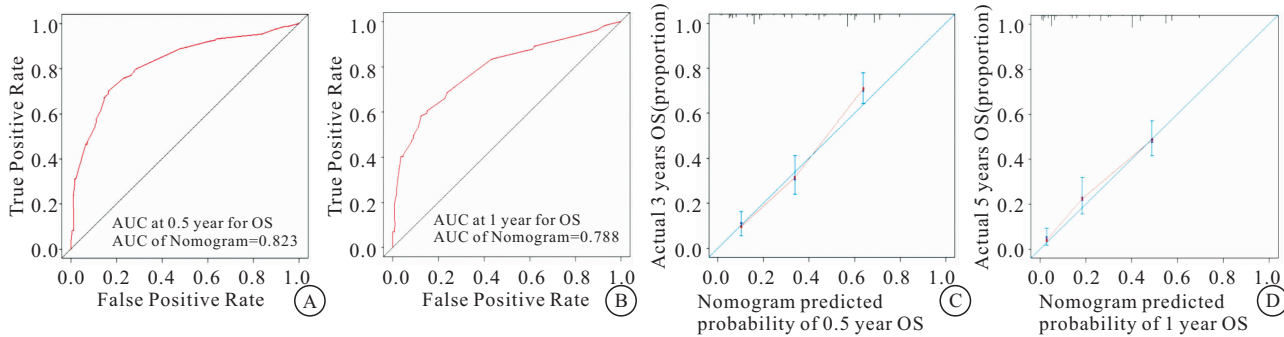


图 2 ROC 曲线和校正曲线

Figure 2 The ROC and calibration curves

注: A. 半年的 ROC 曲线; B. 1 年的 ROC 曲线; C. 半年总生存的校准曲线; D. 1 年总生存的校准曲线

建立的列线图预后预测模型,表现出较好的预测价值,可作为初诊结直肠癌脑转移患者的个体化治疗的工具。

对于结直肠癌脑转移患者其影响预后的因素与局部进展期结直肠癌患者影响预后的因素存在很多不同。影响进展期结直肠癌预后的重要因素有 T 分期、N 分期、细胞分化程度及性别等^[11-14],但在本研究中对初诊结直肠癌脑转移患者生存无明显影响,而合并肝、肺、骨转移的患者其预后存在显著差异。原因可能两方面:①既往研究的 T、N 分期来源于术后病理的精准 T、N 分期,而本研究对象仅有 34.4% 行手术治疗,大多数患者的 T、N 分期来源于影像学诊断,这可能影响了 T、N 分期预后的判断价值。② T、N 分期及细胞分化程度等对患者生存的影响主要是通过影响其远处器官转移或局部复发的率,而当患者已经出现远处器官转移时,影响患者生存的主要因素则为器官功能,受累的器官越多,残留的功能越差,其预后也就越差,这符合既往研究成果^[15]。

化疗是晚期结直肠癌患者姑息治疗的重要方法之一,如患者能耐受化疗,其生存获益将明显增大^[16]。本研究表明化疗是初诊结直肠癌脑转移患者独立的预后因素,如不行化疗,或者死亡风险将增加 2.986,这与既往研究结果一致^[17],故对于能耐受化疗的患者应建议化疗。放疗是脑转移瘤的主要治疗手段之一^[18],本研究提示单因素分析表明接受放疗的患者其生存将明显受益,但在多因素分析中放疗不是其独立的预后因素,这可能与脑转移患者同时合并其他器官转移(327/433, 75.52%)有关。局部治疗虽能提高患者的生存率^[19],但同时合并多器官转移的患者很难获益,放疗的对患者生存率的影响还需要行前瞻性的研究进行验证。

手术作为目前唯一能治愈进展期结直肠癌的重要治疗方案,在晚期结直肠癌患者中仍有价值^[20]。首

先对于合并梗阻的患者手术可以解决影响患者生命的急诊事件^[21],晚期肿瘤原发灶的切除可以降低患者体内的肿瘤复发,延长患者的生存^[20,22],与本研究结果一致。但大部分终末期的患者营养状况差,病情严重,手术风险大,故应根据患者预期生存率、家属意见、医院综合条件等情况决定患者的治疗方案。

列线图作为患者生存预测的重要方法,目前在各个领域都有重要的应用^[23],它可以快速、简单、直观地得到患者的预后情况。事实上,脑转移虽然是结直肠癌患者的终末期事件,但并非无治疗价值,转移灶的切除或立体定向放疗仍能显著延长患者的生存期^[7,24-25]。如预测患者生存期长,给以激进治疗仍可使患者获益,如预测患者生存期短,医生可以根据患者具体的预后信息调整治疗方案,进行个体化治疗。经过测试,本研究用患者就诊时年龄、骨转移、CEA 及是否手术或行化疗建立的列线图对患者半年及 1 年生存率预测有较高的准确率,且一致性指数及 ROC 曲线下面积也证明其较高的准确,这些指标都无需特殊检查即可获得,简单、无创、易行,对病情的准确掌握及治疗方案的选择有重要的意义。

本研究存在的不足:①虽然纳入 SEER 数据库 2010~2016 中的 433 例脑转移患者,但其中有相当一部分患者 T 分期、N 分期、肿瘤分化程度的信息缺失,且 T、N 分期评价的方式不一致,只有一小部分获得手术治疗的患者有病理的 T、N 分期,这可能影响对 T、N 分期预后价值的判断。②与其他很多研究一样,本研究结果难以避免的会受到患者的治疗意愿的影响。③本试验是基于数据库的回顾性分析研究,有试验本身的局限性,且研究人群主要为美国人,需要进行前瞻性队列研究进一步验证才能真正获得充分证据。

4 结论

年龄、CEA、骨转移、是否手术及化疗是影响初诊结直肠癌脑转移患者预后的独立危险因素,基于这些

危险因素建立的列线图预后预测模型, 预测效果良好, 可作为初诊结直肠癌脑转移患者的个体化治疗的工具。

【参考文献】

- [1] KRUSER T J, CHAO S T, ELSON P, *et al.* Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study [J]. *Cancer*, 2008, 113(1): 158-165.
- [2] GO P H, KLAASSEN Z, MEADOWS M C, *et al.* Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign [J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3630-3640.
- [3] MICHL M, THURMAIER J, SCHUBERT-FRITSCHLE G, *et al.* Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients; Survival and Analysis of Prognostic Factors [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(4): 281-290.
- [4] YAEGER R, COWELL E, CHOU J F, *et al.* RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2015, 121(8): 1195-1203.
- [5] VAN CUTSEM E, NORDLINGER B, ADAM R, *et al.* Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(14): 2212-2221.
- [6] RAHBARI N N, CARR P R, JANSEN L, *et al.* Time of Metastasis and Outcome in Colorectal Cancer [J]. *Ann Surg*, 2019, 269(3): 494-502.
- [7] NOZAWA H, ISHIHARA S, KAWAI K, *et al.* Brain Metastasis from Colorectal Cancer: Predictors and Treatment Outcomes [J]. *Oncology*, 2017, 93(5): 309-314.
- [8] 曹淑琴, 段利侠. 直肠癌脑转移患者预后的影响因素分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(6): 918-920.
- [9] LU X, CAI Y, XIA L, *et al.* Treatment modalities and relative survival in patients with brain metastasis from colorectal cancer [J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(2): 182-188.
- [10] KIM B H, PARK H J, KIM K, *et al.* Novel graded prognostic assessment for colorectal cancer patients with brain metastases [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(6): 1112-1120.
- [11] ROXBURGH C S, MCMILLAN D C, RICHARDS C H, *et al.* The clinical utility of the combination of T stage and venous invasion to predict survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(6): 1156-1165.
- [12] JIN M, FRANKEL W L. Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(2): 401-412.
- [13] HSU Y L, LIN C C, JIANG J K, *et al.* Clinicopathological and molecular differences in colorectal cancer according to location [J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(1): 47-53.
- [14] CONTI L, DEL C M, GESSANI S. Revisiting the impact of lifestyle on colorectal cancer risk in a gender perspective [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 145: 102834.
- [15] 张子凡, 程志远, 孟茜茜, 等. 食管癌多器官转移预后分析与列线图的建立 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(7): 607-612.
- [16] KIM J H. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(17): 5158.
- [17] 赵荣昌, 于文艳, 冯羽昕, 等. S-1 与卡培他滨或氟尿嘧啶治疗晚期结直肠癌的疗效对比 Meta 分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(12): 1123-1130.
- [18] 王锡山, 万经海, 任骅, 等. 中国结直肠癌脑转移多学科综合治疗专家共识 (2020 版) [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2020, 9(2): 109-114.
- [19] 孙增峰, 孙亚方, 谈丽彩, 等. 结直肠癌脑转移的临床特征及预后因素分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(1): 63-68.
- [20] STEWART C L, WARNER S, ITO K, *et al.* Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? [J]. *Curr Probl Surg*, 2018, 55(9): 330-379.
- [21] BAER C, MENON R, BASTAWROUS S, *et al.* Emergency Presentations of Colorectal Cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(3): 529-545.
- [22] ZHANG G T, ZHANG X D. The Feasibility of Hand-assisted Laparoscopic and Laparoscopic Multivisceral Resection Compared With Open Surgery for Locally Advanced Colorectal Cancer [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2017, 27(4): e57-e65.
- [23] SHARIAT S F, MARGULIS V, LOTAN Y, *et al.* Nomograms for bladder cancer [J]. *Eur Urol*, 2008, 54(1): 41-53.
- [24] 李兆全, 冯伟. 手术治疗大肠癌脑转移 15 例临床分析 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(8): 125-126.
- [25] ACHROL A S, RENNERT R C, ANDERS C, *et al.* Brain metastases [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 5.

(收稿日期: 2021-04-13; 修回日期: 2021-12-21; 编辑: 张翰林)