

# 初诊胃癌肝转移患者预后模型的建立及风险分层

张晓杰, 赵东兵\*

国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院 北京协和医学院  
肿瘤医院 胰胃外科, 北京 100021

**【摘要】** 目的 通过列线图的方式构建初诊为胃癌肝转移患者预后模型并进行风险分层。方法 通过对美国国立癌症研究所数据库(Surveillance, Epidemiology and End Results database, SEER 数据库)2010—2015年初诊为胃癌肝转移的患者预后危险因素进行分析, 构建列线图模型并依据列线图评分进行风险分层。结果 共1721例初诊为胃癌肝转移的患者被纳入研究, 其1年、2年、3年总生存率分别为26.3%、12.1%和8.2%。通过单因素及多因素分析发现性别、年龄、分化程度、T分期、骨转移、肺转移、原发部位手术以及化疗是影响预后的独立因素( $P<0.05$ )。列线图模型内部验证一致性指数分别为0.728(95%CI:0.715~0.741), 校准曲线显示模型预测能力良好。通过列线图评分将初诊为胃癌肝转移患者分为三组: 低危组(950例), 中危组(381例)及高危组(390例)。三组预后具有统计学差异( $P<0.001$ )。结论 列线图模型及风险分层对初诊为胃癌肝转移患者预后具有良好的预测能力。

**【关键词】** 胃癌; 肝转移; 列线图; 预后

## Risk stratification and nomogram model to predict the prognosis of gastric cancer with liver metastasis

Zhang Xiaojie, Zhao Dongbing\*

Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China

**【Abstract】** **Objective** Constructing the prognosis model and risk stratification through nomogram for gastric cancer with liver metastasis. **Methods** The prognostic factors of newly diagnosed gastric cancer with liver metastasis from 2010—2014 years in the Surveillance, Epidemiology and End Results database (SEER database) were analyzed. The nomogram model was used to predict its prognosis. Finally, risk stratification was conducted based on the nomogram score. **Results** A total of 1721 patients with newly diagnosed GCLM were included in the study. The 1-year, 2-year, and 3-year overall survival rates were 26.3%, 12.1%, and 8.2%, respectively. Univariate and multivariate analysis revealed that gender, age, degree of differentiation, T stage, bone metastasis, lung metastasis, primary site surgery, and chemotherapy were independent factors affecting prognosis ( $P<0.05$ ). The internal verification demonstrated that C-index of the nomogram model was 0.728 (95% confidence interval: 0.715~0.741), and the calibration curve showed that the model had good predictive ability. The patients with newly diagnosed GCLM were divided into three groups by the nomogram score: low-risk group (950 people), middle-risk group (381 people) and high-risk group (390 people). The prognosis of the three groups was statistically different ( $P<0.001$ ). **Conclusion** The nomogram model and risk stratification have a good predictive ability for the prognosis of patients with newly diagnosed GCLM, but we still need more data to further verify.

**【Key words】** Gastric cancer; Liver metastasis; Nomogram; Prognosis

\*通信作者: 赵东兵, 主任医师, E-mail: dbzhao@cicams.ac.cn

胃癌是发病率及死亡率较高的恶性肿瘤之一。统计显示,2018年全球胃癌新发病例超过100万,死亡病例近80万<sup>[1]</sup>。由于缺少理想的早期筛查及诊断技术,因而超过一半胃癌患者初诊时即为进展期或晚期<sup>[2]</sup>。肝是胃癌最常见的远处转移部位之一,4%~14%的胃癌患者在初诊时已经发生肝转移<sup>[3]</sup>。通过对美国国立癌症研究所数据库(Surveillance, Epidemiology and End Results database, SEER数据库)2010—2014年的胃癌数据进行分析显示,肝转移患者比例为16.9%,在IV期胃癌患者中的比例达到了41.3%<sup>[4]</sup>。对于具有肝转移的胃癌患者,其预后较差,5年生存率不足10%<sup>[5]</sup>。

尽管目前有研究发现了一些胃癌肝转移(gastric cancer with liver metastasis, GCLM)患者的预后预测因素,但是目前仍然未能达成一致<sup>[6-8]</sup>。因而对于GCLM患者的预后判断缺少足够的方法。因而,本研究期望依靠SEER数据库建立GCLM患者的预后列线图模型,进而通过模型评分建立风险分层,从而为临床实践提供一定的理论依据。

## 1 材料及方法

1.1 伦理学申明 研究中采用数据来自SEER数据库。研究者通过签署相关协议可以使用相关数据并不受伦理学审核。本研究通过账号‘10456-Nov2019’获取相关研究信息。

1.2 患者筛选 采用SEER \* State v8.3.6软件对2010—2015年初诊时发生肝转移的胃癌患者进行筛选。患者纳入标准为:①诊断年份为2010—2015;②肿瘤部位为胃;③初诊具有肝转移的M1期恶性肿瘤患者;④通过病理学确认为胃癌。排除标准为:①第一原发肿瘤非胃癌者;②缺少随访信息或随访数据未知者;③缺少必要的治疗信息者;④其他重要临床信息不完整或未知者。

1.3 研究变量与结局 纳入的研究变量包括种族、性别、年龄、分化程度、病理类型、AJCC第8版肿瘤分期(根据第7版及相关信息转换而来)、骨转移、脑转移、肺转移、原发部位手术、放疗以及化疗。主要结局指标为总生存(overall survival, OS)时间,次要结局指标为肿瘤特异性生存(cancer specific survival, CSS)时间。OS时间及CSS时间定义为从肿瘤初次诊断到最终因各种原因死亡及因该肿瘤死亡的时间间隔。

1.4 统计学方法 首先,采用SPSS 21统计软件

进行单因素秩和检验生存分析,对于 $P < 0.2$ 的变量进一步纳入Cox回归多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。此后,对具有统计学差异的变量使用R3.6.3软件及相关软件包进行列线图模型的绘制。使用Bootstrap方法进行内部验证,通过计算一致性指数(C-index)及绘制校准曲线来评价模型的准确性。最后根据列线图模型计算每个个体评分,通过X-tile软件进行风险分层,通过绘制生存曲线来评价不同风险患者的生存差异。

## 2 结果

2.1 患者基本信息 研究共纳入1721例初诊为GCLM患者,其中男性患者(71.5%)及白种人(70.1%)患者占据多数。从年龄分布来看,老年患者( $\geq 65$ 岁)比例为51.5%。对于所纳入患者,大多数病理类型为腺癌(78.7%)。从肿瘤分期来看,有部分T<sub>1</sub>(37.2%)以及N<sub>0</sub>(39.3%)患者已经出现了肝转移,而除肝转移外同时发生骨转移、脑转移、以及肺转移的比例分别为9.2%、1.5%和16.9%。对于GCLM患者的治疗,仍然是化疗(61.0%)为主要方式,接受原发部位手术的患者比例仅为16.8%(表1)。对于接受原发部位手术的289例患者进行亚组分析,发现全胃及近全胃切除40例,部分胃切除220例,其他姑息性手术29例。

2.2 生存分析 总体来讲,GCLM患者的1年总生存率(overall survival rate, OSR)、2年OSR及3年OSR分别为26.3%、12.1%和8.2%,此外1年肿瘤特异性生存率(cancer specific survival rate, CSSR)、2年CSSR和3年CSSR分别为28.1%、13.4%和9.3%。通过单因素及多因素分析发现性别、年龄、分化程度、T分期、骨转移、肺转移、原发部位手术以及化疗是影响OS的独立因素(表2)。其中男性( $P=0.036$ )、原发部位未手术( $P < 0.001$ )及未接受化疗( $P < 0.001$ )是影响OS的独立危险因素,而年龄较小( $\leq 57$ 岁比 $\geq 81$ 岁)、分化程度高(G<sub>1</sub>比G<sub>4</sub>)、T分期低(T<sub>2</sub>比T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>比T<sub>4</sub>)、无骨转移及无肺转移为OS的独立保护因素( $P < 0.05$ )(图1)。通过对不同原发部位术式比较,发现差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 列线图模型的建立及风险分层 基于多因素分析的结果,列线图模型被建立来预测1年生存率、2年生存率以及3年生存率(图2)。通过Bootstrap方法进行内部验证计算一致性指数为

**表 1** 纳入患者的基本临床特征和总生存时间的单因素分析结果

临床特征	例数(%)	单因素分析
		<i>P</i>
人种		0.060
白种人	1207(70.1)	
黑种人	294(17.1)	
其他	220(12.8)	
性别		0.018
男性	1231(71.5)	
女性	490(28.5)	
年龄		<0.001
≤57岁	505(29.3)	
58~80岁	1013(58.9)	
≥81岁	203(11.8)	
分化程度		<0.001
G <sub>1</sub>	50(2.9)	
G <sub>2</sub>	534(31.0)	
G <sub>3</sub>	1085(63.0)	
G <sub>4</sub>	52(3.0)	
病理类型		0.001
腺癌	1355(78.7)	
其他	366(21.3)	
T分期		<0.001
T <sub>1</sub>	640(37.2)	
T <sub>2</sub>	99(5.8)	
T <sub>3</sub>	412(23.9)	
T <sub>4</sub>	570(33.1)	
N分期		0.688
N <sub>0</sub>	676(39.3)	
N <sub>1</sub>	765(44.5)	
N <sub>2</sub>	143(8.3)	
N <sub>3</sub>	137(8.0)	
骨转移		0.002
无	1563(90.8)	
有	158(9.2)	
脑转移		0.061
无	1696(98.5)	
有	25(1.5)	
肺转移		<0.001
无	1430(83.1)	
有	291(16.9)	
原发部位手术		<0.001
无	1432(83.2)	
有	289(16.8)	
化疗		<0.001
无	671(39.0)	
有	1050(61.0)	
放疗		0.455
无	1397(81.2)	
有	324(18.8)	

0.728(95%CI:0.715~0.741)。内部验证校准曲线显示模型拟合度良好(图3)。根据列线图模型对每个独立因素进行评分结果如表3所示。通过计算每个个体的评分,将GCLM患者进行风险分层为低危组(评分≤206.7分)、中危组(评分206.8~277.1分)以及高危组(评分≥277.2分)(图4)。其中低危组950例,1年OSR、2年OSR及3年

**表 2** 初诊胃癌肝转移患者总生存时间的多因素分析结果

临床特征	多因素分析	
	HR(95%CI)	<i>P</i>
人种		0.160
白种人	1.151(0.985~1.345)	0.077
黑种人	1.071(0.887~1.294)	0.474
其他	参考	
性别		0.036
男性	1.130(1.008~1.266)	
女性	参考	
年龄		0.001
≤57岁	0.737(0.616~0.881)	0.001
58~80岁	0.878(0.747~1.031)	0.112
≥81岁	参考	
分化程度		<0.001
G <sub>1</sub>	0.445(0.282~0.704)	0.001
G <sub>2</sub>	0.898(0.646~1.250)	0.525
G <sub>3</sub>	1.223(0.889~1.681)	0.216
G <sub>4</sub>	参考	
病理类型		0.137
腺癌	1.108(0.968~1.268)	
其他	参考	
T分期		0.016
T <sub>1</sub>	0.920(0.814~1.040)	0.181
T <sub>2</sub>	0.770(0.609~0.973)	0.029
T <sub>3</sub>	0.822(0.717~0.943)	0.005
T <sub>4</sub>	参考	
骨转移		0.003
无	0.771(0.648~0.916)	
有	参考	
脑转移		0.171
无	0.750(0.497~1.132)	
有	参考	
肺转移		<0.001
无	0.710(0.622~0.811)	
有	参考	
原发部位手术		<0.001
无	2.116(1.808~2.476)	
有	参考	
化疗		<0.001
无	3.150(2.808~3.532)	
有	参考	

OSR 分别为40.6%、18.6%及 13.3%；中危组 381 例,1 年 OSR、2 年 OSR 及 3 年 OSR 分别为 15.3%、7.6%及 3.5%；高危组 390 例,1 年 OSR 为

1.7%,2 年及 3 年 OSR 均<1.0%。不同风险其生存具有统计学差异( $P<0.001$ )。根据风险分层生存曲线如图 5。

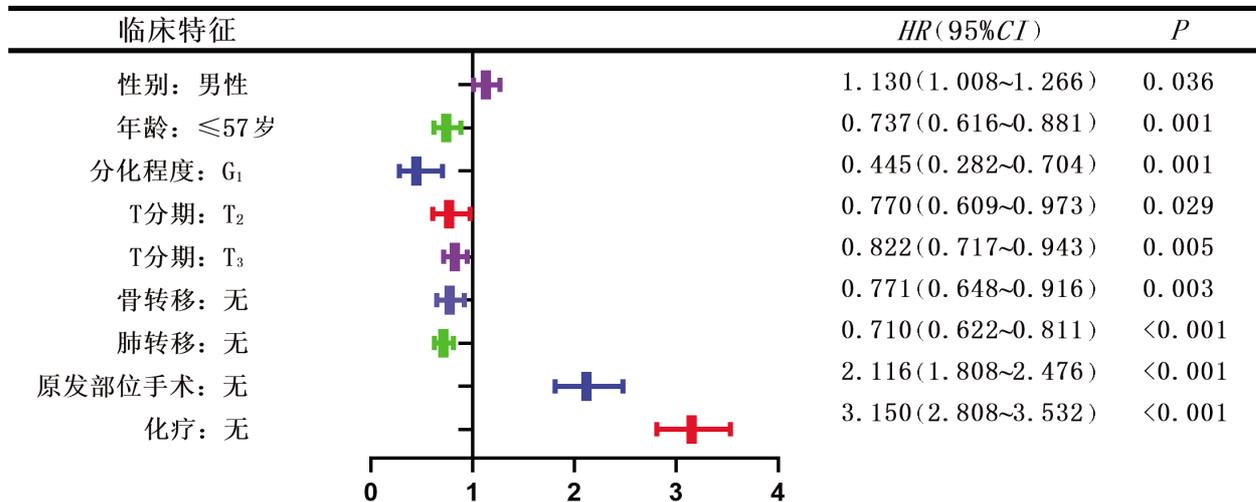


图 1 总生存时间的多因素分析结果森林图显示

表 3 根据列线图模型不同变量的列线图评分(分)

临床特征	评分	临床特征	评分
年龄		T 分期	
≤57 岁	0	T <sub>1</sub>	17.9
58~80 岁	15.7	T <sub>2</sub>	0
≥81 岁	25.7	T <sub>3</sub>	7.5
性别		T <sub>4</sub>	24.1
男	10.8	骨转移	
女	0	无	0
分化程度		有	24.1
G <sub>1</sub>	0	肺转移	
G <sub>2</sub>	63.3	无	0
G <sub>3</sub>	87.3	有	30.4
G <sub>4</sub>	68.2	化疗	
原发部位手术		无	100
无	65.7	有	0
有	0		

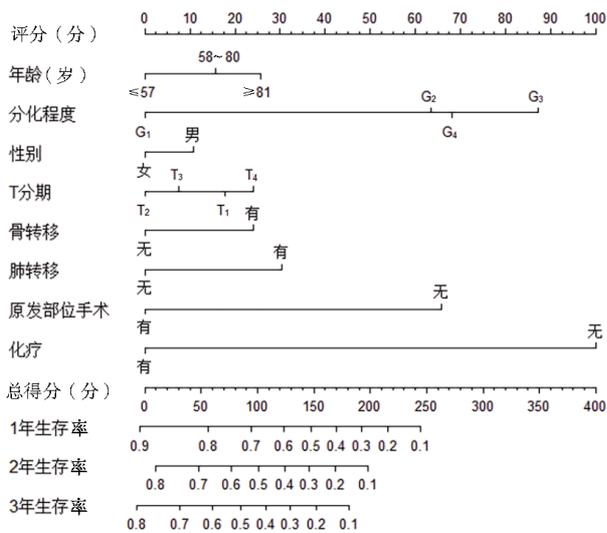


图 2 列线图模型预测 1 年、2 年、3 年生存率

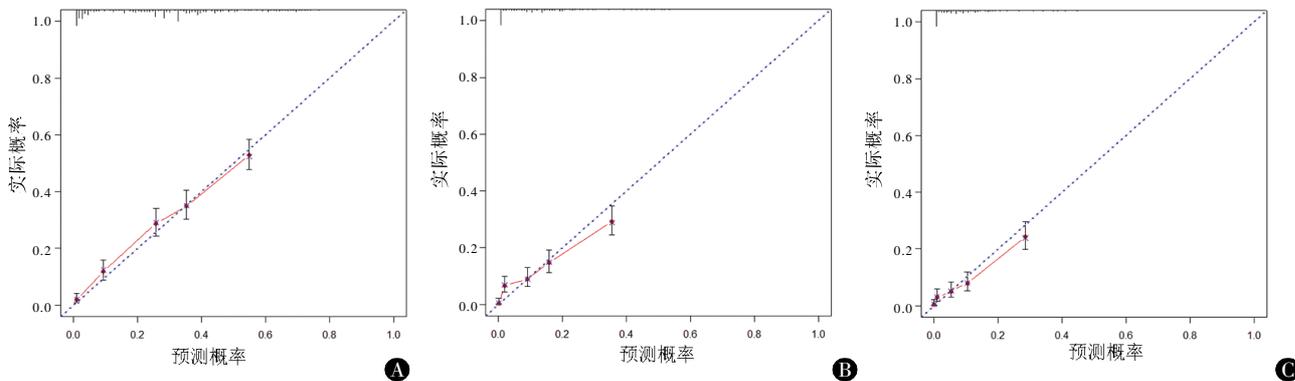


图 3 内部验证校准曲线

注:A 为 1 年总生存率;B 为 2 年总生存率;C 为 3 年总生存率

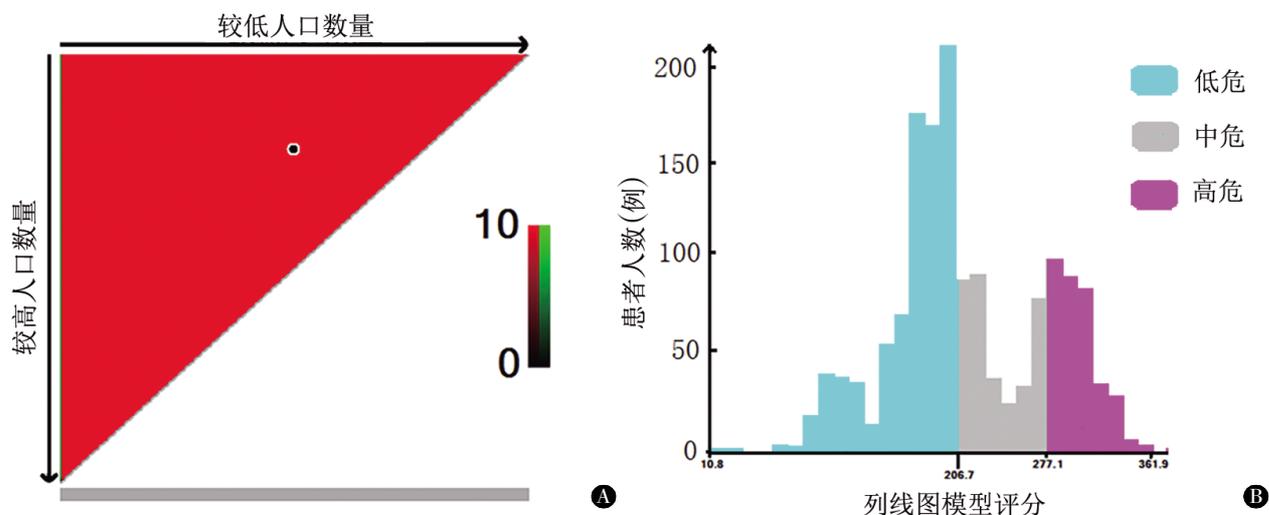


图4 根据列线图评分进行初诊胃癌肝转移患者预后风险分层评分截断值

注:A为列线图模型评分卡方检验;B为预后危险分层列线图模型评分截断值

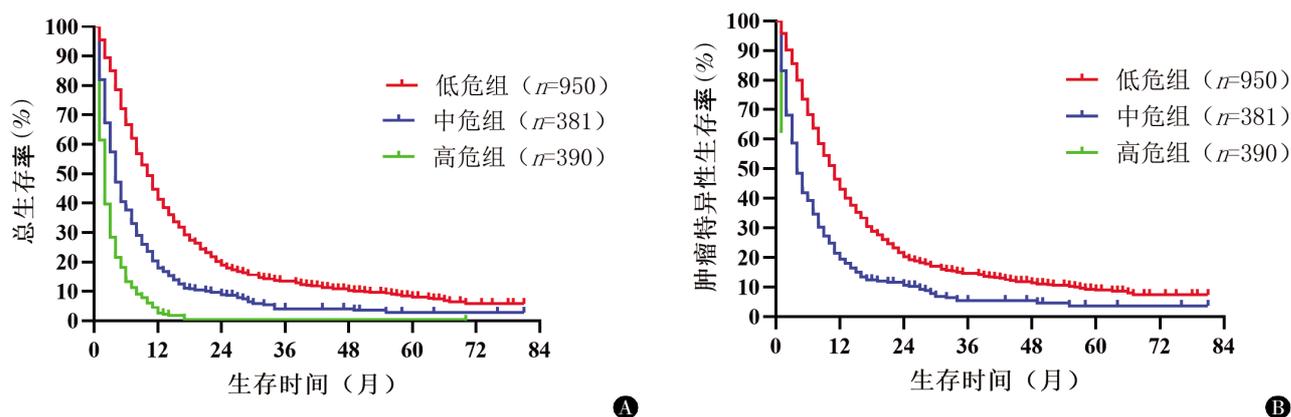


图5 不同风险初诊胃癌肝转移患者生存曲线

注:A为总生存曲线;B为肿瘤特异性生存曲线

### 3 讨论

对于 GCLM 患者, 预后较差。有研究报道 GCLM 的 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 51.3%~79.2%、20.0%~33.3% 和 2.6%~11.4%<sup>[9-12]</sup>。而在本研究中的生存率远低于此, 这可能是由于在本研究中纳入的患者为初诊时即为肝转移的胃癌患者, 而在之前的研究中纳入患者则包括但不限于初诊时肝转移的患者。由于部分在后期发生肝转移的患者被纳入相应的分析, 因而这部分患者对于生存率具有较大的影响。另外一项研究通过纳入初诊时即为 GCLM 的患者发现其 1 年、2 年及 3 年的生存率分别为 31.4%、13.1% 和 6.9%<sup>[8]</sup>, 这与本研究结果相似。由此可见, 对于初诊时即为

GCLM 的患者其预后更差。

有研究认为除肝转移外其他部位的转移是影响 GCLM 患者生存的一个独立危险因素<sup>[8]</sup>。本研究发现骨转移和肺转移是独立的危险因素, 而脑转移则不是。而这可能是由于胃癌脑转移患者数量较少, 另外, 在临床实践中对于脑转移的评估可能不足, 因而对于部分可能存在脑转移的患者未能很好地识别。GCLM 患者术后淋巴结转移率可能是影响患者 OS 的独立危险因素<sup>[13]</sup>。而目前没有足够的证据支持术前淋巴结分期对 OS 具有独立的影响。本研究中发现术前淋巴结分期并非是 GCLM 患者的独立影响因素, 尽管有部分患者 N<sub>0</sub> 期已发生肝转移。这可能是由于发生远处转移与淋巴结转移对于 OS 结局具有一定的竞争关系, 由

于远处转移的 GCLM 患者 OS 明显缩短使得淋巴结转移对于 OS 的影响未到达时已经发生了死亡结局。

GCLM 患者的手术治疗一直是一个争议性的话题。REGATTA 研究探索了对于具有不可治愈因素的胃癌患者姑息性手术的价值,其结果显示并未能够提高患者的 OSR<sup>[14]</sup>。而在另外一项研究中回顾分析了 GCLM 患者,发现相对于单纯化疗(2979 例),胃切除联合化疗(196 例)能够提高患者的 OS 时间(16 个月比 9.7 个月, $P<0.001$ )<sup>[15]</sup>。本发现原发部位手术对于 GCLM 患者的 OS 具有重要影响,在列线图模型评分中达到 65.7 分。这提示对于初诊为 GCLM 的患者联合原发部位手术能够降低患者的死亡风险。

当然,本研究存在一定的不足:数据源于 SEER 数据库,其中一些重要的临床变量如腹膜转移等并未被记载,从而可能造成一定的偏倚;列线图及风险分层模型并未受到外部数据的验证,因而对于模型的临床应用缺少更多的支持。

本研究是通过列线图模型及评分进行初诊为 GCLM 患者风险分层的研究。列线图模型已经在多种肿瘤中被应用并证实了良好的临床价值。通过列线图评分进一步评估患者生存风险,发现对于不同风险的患者其生存曲线完全分离,这也提示这种风险评估模式可能具有较好的临床实用价值,但仍然需要更多的研究来进一步验证。

#### 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] SHEN YH, CHEN S, ZHANG WT, et al. Clinical analysis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor with liver metastasis, compared with primary hepatic neuroendocrine tumor [J]. *Cancer Res Ther*, 2014, 10(8): Supp276-280.
- [3] KERKAR S P, KEMP C D, AVITAL I J H. Liver resections in metastatic gastric cancer [J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(9): 589-596.
- [4] QIU M Z, SHI S M, CHEN Z H, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 3662-3672.
- [5] MARTELLA L, BERTOZZI S, LONDERO A P, et al. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *Medicine*, 2015, 94(31):e1113.
- [6] JERRAYA H, SAIDANI A, KHALFALLHA M, et al. Management of liver metastases from gastric carcinoma: Where is the evidence? [J]. *La Tunisie Médicale*, 2013, 91(1):1-5.
- [7] 胡祥. 胃癌肝转移的高危因素和预后 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(2):108-111.
- [8] SONG J C, DING X L, ZHANG Y, et al. Prospective and prognostic factors for hepatic metastasis of gastric carcinoma: A retrospective analysis [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(2): 298-304.
- [9] IKEGUCHI M, SAITO H, TATEBE S, et al. Outcome of treatment of liver metastasis after curative surgery for gastric cancer [J]. *Am Surg*, 2011, 77(9): 1274-1276.
- [10] ISHIDA M, MORITA S, SAKA M, et al. Metachronous liver metastasis from early gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(4): 837-841.
- [11] LIU J, LI J H, ZHAI R J, et al. Predictive factors improving survival after gastric and hepatic surgical treatment in gastric cancer patients with synchronous liver metastases [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(2): 165-171.
- [12] NASHIMOTO A, AKAZAWA K, ISOBE Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(1): 1-27.
- [13] LI M X, JIN Z X, ZHOU J G, et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Patients Receiving Combined Surgical Resection for Gastric Cancer Liver Metastasis: Results from Two National Centers in China [J]. *Medicine*, 2016, 95(16): e3395.
- [14] FUJITANI K, YANG H K, MIZUSAWA J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 309-318.
- [15] PICADO O, DYGERT L, MACEDO F I, et al. The Role of Surgical Resection for Stage IV Gastric Cancer With Synchronous Hepatic Metastasis [J]. *J Surg Res*, 2018, 232: 422-429.