

论 著

MSCT检查联合肿瘤标志物检测对结直肠癌淋巴结转移的列线图的构建和验证*

文翠叶¹ 陈光文¹ 匡敏¹
代文婷^{2,*} 唐婧² 卿勇²
1.成都市第二人民医院影像科
2.成都肛肠专科医院肛肠专科
(四川 成都 610000)

【摘要】目的 基于MSCT检查联合肿瘤标志物检测建立结直肠癌患者淋巴结转移的列线图模型并加以验证。方法 本研究选取了300例结直肠癌患者作为研究对象，依据患者入组的先后顺序，我们按照7:3的比例将这些患者分为两个队列：训练队列包含210例，用于模型的训练与优化；验证队列包含90例，用于对训练得到的模型进行验证和效果评估。通过这样的分组方式，我们旨在确保研究结果的准确性和可靠性。然后将患者的一般临床资料收集并分组进行比较。我们运用LASSO回归来筛选出潜在的危险因素，然后采用多因素logistic回归分析来探究结直肠癌患者发生淋巴结转移的危险因素。在模型构建完成后，我们分别使用受试者工作特征曲线(ROC曲线)和Hosmer-Lemeshow拟合优度检验来评估所构建的模型在训练队列和验证队列中的区分度和校准度。此外，我们还利用决策曲线分析来检验模型的临床效能。结果 MSCT、ESM-1和CA199是结直肠癌患者发生淋巴结转移的危险因素(P<0.05)。训练队列和验证队列的ROC曲线下面分别是0.94、0.93，Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示良好的一致性。决策曲线分析结果显示训练队列和验证队列具有较高的净获益值。结论 本研究建立的基于MSCT检查和肿瘤标志物检测的预测模型，可以有效评估结直肠癌患者发生淋巴结转移的风险。该模型为临床医生提供了重要参考，有助于制定个性化的治疗方案。

【关键词】结直肠癌；淋巴结转移；
多层螺旋CT；肿瘤标志物
【中图分类号】R322.2+5
【文献标识码】A
【基金项目】四川省科技厅科普培训项目
(2022JDKP0054)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.07.047

Construction and Validation of a Nomogram for Predicting Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer Based on MSCT Examination Combined with Tumor Marker Detection*

WEN Cui-ye¹, CHEN Guang-wen¹, KUANG Min¹, DAI Wen-ting^{2,*}, TANG Jing², QING Yong².
1.Department of Radiology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China
2.Chengdu Anorectal Specialty Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

ABSTRACT
Objective To develop and validate a nomogram model for predicting lymph node metastasis in patients with colorectal cancer based on MSCT imaging combined with tumor marker analysis. **Methods** A total of 300 colorectal cancer patients were enrolled as study subjects. According to the chronological order of enrollment, these patients were randomly divided into two cohorts at a ratio of 7:3: the training cohort (n = 210) was used for model development and optimization, while the validation cohort (n = 90) was used to evaluate the performance of the established model. This stratification approach aimed to ensure the robustness and generalizability of the research findings. Subsequently, comprehensive clinical data were collected and compared between groups. Potential risk factors were identified using LASSO regression, followed by multivariate logistic regression analysis to determine independent predictors of lymph node metastasis. After model construction, its discriminatory ability and calibration were assessed using the receiver operating characteristic curve (ROC curve) and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test in both the training and validation cohorts. Additionally, decision curve analysis was conducted to evaluate the clinical utility of the model. **Results** MSCT features, ESM-1 levels, and CA199 concentrations were identified as significant risk factors for lymph node metastasis in colorectal cancer patients (P<0.05). The areas under the ROC curves were 0.94 in the training cohort and 0.93 in the validation cohort, indicating excellent discrimination. The Hosmer-Lemeshow test demonstrated good calibration in both cohorts. Decision curve analysis revealed that the model provided substantial net benefits in both cohorts. **Conclusion** The predictive model developed in this study, integrating MSCT imaging and tumor marker assessment, demonstrates high accuracy in evaluating the risk of lymph node metastasis among colorectal cancer patients. This tool offers valuable support for clinicians in making evidence-based decisions and facilitating individualized treatment planning.
Keywords: Colorectal Cancer; Lymph Node Metastasis; Multi-slice Spiral CT; Tumor Markers

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在近年来全球发病率和致死率均显著上升，造成严重的经济负担和社会压力^[1]。据全球癌症统计报告，CRC发病率排名所有恶性肿瘤的第3位，病死率排名第4位^[2]。CRC的治疗多样化，其中淋巴结转移会影响患者的治疗方式的选择和生存预后。通常CRC在发生肠周淋巴结转移的情况下，存在不良预后，需在手术治疗之前行辅助治疗^[2]。多层螺旋CT(multi-slice CT, MSCT)在结直肠癌变检查中，对异常淋巴结具有较好的观测效果，进而可以辅助进行术前N分期和指导术中淋巴结清扫^[3-4]。此外，血清肿瘤标志物(tumor marker, TM)是临床上常见的与结直肠癌变良恶性相关的评估指标^[5]。虽然临床已有预测模型评估结直肠癌患者发生淋巴结转移的风险，但影像学结合肿瘤标志物预测该病发生淋巴结转移的预测模型较少。LASSO回归是一种为得到更精准的筛选变量，通过建立一个惩罚函数来缩小变量集，最终将变量系数压缩的方法^[6]。列线图可通过结合多种危险因素来预测特定事件发生，已成为量化风险的一种常用和可靠的研究方法^[7]。本研究首先采用LASSO回归对危险因素进行了筛选，然后基于筛选出的危险因素构建了CRC患者淋巴结转移的预测模型并进行验证，目的在于为CRC患者提供更为精准的诊疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年1月至2023年12月于成都市第二人民医院就诊的300例CRC患者作为实验组。其中男性154例，女性146例。年龄范围为54.53±10.58岁。

纳入标准：明确的病理学诊断为CRC；均行MSCT检查；未接受放疗或化疗；均采集血清肿瘤标志物。排除标准：活动性传染患者；严重血液系统疾病者；伴其他恶性肿瘤者；孕妇或哺乳期女性；病理资料缺失者。

1.2 方法

1.2.1 MSCT扫描 受试者需要平躺于检查床上，接受CT平扫检查。本次扫描采用xx扫描仪，具体参数设置如下：电压设定在120kV，电流为200mA，仪器旋转时间为0.6秒，每层扫描厚度为1.25毫米，螺距为1.375，重建间隔同样设定为1.25毫米。扫描范围涵盖

【第一作者】文翠叶，女，主治医师，主要研究方向：医学影像诊断与治疗。E-mail: 18081089890@163.com
【通讯作者】代文婷，女，主治医师，主要研究方向：中西医结合肛肠外科方向。E-mail: 402135334@qq.com

从膈顶至盆底的整个区域。若肠道内有少量积液，可调整患者体位，如采取俯卧位再次扫描。随后，由两名具备丰富经验的副主任放射科医师以盲法方式对图像进行解读，如遇意见分歧，则经讨论达成共识。

在进行增强扫描时，我们选用碘海醇(浓度为300mgI/mL)作为造影剂，按照1.5毫升每千克的剂量，利用高压注射器以每秒3毫升的速度注入。动脉期与静脉期的延时时间分别设定为30秒和90秒。淋巴结受侵犯的判定依据包括：肠周脂肪间隙或肠系膜内可见软组织结节，淋巴结呈现异常强化，CT增强扫描时强化明显，或淋巴结边缘形态不规则，或成簇淋巴结数量超过三枚。

1.2.2 CRC的TNM分期准则 根据美国癌症联合会(AJCC)所发布的结直肠癌分期系统(第8版)，CRC的TNM分期标准如下：N0期表示无淋巴结转移；N1期则表示淋巴结转移数目不超过3个；而N2期则指淋巴结转移数量达到或超过4个。

1.2.3 血清TM的检测 患者于清晨空腹状态下，抽取静脉血5mL，并置于促凝管中。经过离心处理(转速为3000转/分钟，时长10分钟)后，取得血清样本，并将其保存在-80℃的低温环境中。随后，我们利用电化学发光法来测定血清中的癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)以及内皮细胞特异性分子(ESM-1)的水平。至于结直肠癌特异性抗原2(CCSA-2)和CA242的测定，我们则采用罗氏cobas e801全自动生化免疫仪来完成。

1.3 统计学处理 本研究采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分

析。对于呈正态分布的计量资料，我们采用($\bar{x} \pm s$)的形式表示，并使用独立样本t检验进行组间比较；而对于不符合正态分布的资料，我们则采用非参数检验进行比较。对于计数资料，我们以例数和百分比的形式表示，并采用 χ^2 检验进行组间比较。此外，我们还利用LASSO回归筛选危险因素，并通过多因素logistic回归分析来评估ACI患者LDVT的危险因素。

为了更准确地预测ACI患者LDVT的发生风险，我们采用R语言(R4.2.0)构建了列线图模型。为了评估该模型在训练队和验证队列中的预测准确性，我们使用了校准曲线，并进行了Hosmer-Lemeshow拟合优度检验。同时，我们还绘制了受试者工作特征(ROC)曲线及决策曲线，计算了ROC曲线下面积(AUC)，并利用决策曲线分析法计算净收益，以此来全面判断列线图的临床效能。在本研究中，我们设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRC患者转移与非转移情况的一般资料对比 转移与非转移CRC患者性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、临床分期、肿瘤位置无统计学差异($P > 0.05$)，MSCT、ESM-1、CEA、CA199比较有统计学差异($P < 0.05$)，见表1。将2组间临床资料的比较绘制成热力图，见图1。

2.2 验证集和训练集患者一般临床资料比较 验证集和训练集两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)，见表2。

表1 转移与非转移CRC患者一般临床资料比较[例(%)]

变量	无转移(n=145)	转移(n=155)	P值
性别			0.988
女	75(52)	79(51)	
男	70(48)	76(49)	
年龄	55.05±10.53	54.05±10.64	0.413
肿瘤大小			0.507
<4cm	72(50)	70(45)	
>4cm	73(50)	85(55)	
分化程度			0.317
低分化	49(34)	58(37)	
中分化	50(34)	41(26)	
高分化	46(32)	56(36)	
临床分期			0.477
I、II期	62(43)	59(38)	
III、IV期	83(57)	96(62)	
肿瘤位置			0.189
升结肠	20(14)	31(20)	
横结肠	23(16)	30(19)	
降结肠	27(19)	30(19)	
乙状结肠	40(28)	42(27)	
直肠	35(24)	22(14)	
MSCT			<0.001
NO	109(75)	0(0)	
N1	36(25)	100(65)	
N2	0(0)	55(35)	
ESM-1(ng/mL)	40.18(27.58,54.13)	58.58(42.99,71.61)	<0.001
CEA(ng/mL)	23.5(14.65,32.56)	30.47(22.7,39.54)	<0.001
CA199(U/mL)	50.86(26.52,91.88)	91.77(54.9,137.68)	<0.001

表2 验证集和训练集一般临床资料比较[例(%)]

变量	验证集(n=89)	训练集(n=211)	P值
性别			1
女	43(48)	102(48)	
男	46(52)	109(52)	
年龄	52.84±10.04	55.24±10.75	0.066
肿瘤大小			0.874
<4cm	41(46)	101(48)	
>4cm	48(54)	110(52)	
分化程度			0.124
低分化	25(28)	82(39)	
中分化	27(30)	64(30)	
高分化	37(42)	65(31)	
临床分期			0.876
I、II期	37(42)	84(40)	
III、IV期	52(58)	127(60)	
肿瘤位置			0.878
升结肠	14(16)	37(18)	
横结肠	14(16)	39(18)	
降结肠	20(22)	37(18)	
乙状结肠	24(27)	58(27)	
直肠	17(19)	40(19)	
MSCT			0.398
NO	36(40)	73(35)	
N1	35(39)	101(48)	
N3	18(20)	37(18)	
ESM-1(ng/mL)	43.3(27.01,63.55)	52.04(34.62,63.92)	0.053
CEA(ng/mL)	27.46(19.76,35.58)	26.57(17.63,37.29)	0.418
CA199(U/mL)	71.94(35.31,121.55)	71.51(38.91,114.14)	0.956

2.3 危险因素的筛选：基于Lasso回归的分析 在训练队列中，为了准确识别并筛选出关键的危险因素，我们采用了LASSO回归交叉验证法。这一方法有效地从10个候选变量中挑选出了3个具有非零系数的变量，这些变量被确定为影响结果的主要危险因素。详细结果如图2所示。

2.4 危险因素的综合分析 经过深入的多因素logistic回归分析，我们得出以下结论：MSCT、ESM-1以及CA199均为影响结直肠癌患者淋巴结转移的重要因素，这些指标在统计学上均呈现出显著的相关性($P<0.05$)。这一发现为我们进一步理解结直肠癌的淋巴结转移机制提供了新的视角，同时也为未来的临床诊断和治疗提供了重要的参考依据。

表3 结直肠癌患者发生淋巴结转移风险的多因素logistic回归分析

因素	β 值	S.E.	OR	Wald值	P值
MSCT	0.0612	0.0086	1.023	3.72	0.0012
ESM-1 (ng/mL)	0.0537	0.0149	1.055	3.6	0.0003
CA199 (U/mL)	0.0175	0.0068	1.0177	2.57	0.001

2.5 列线图绘制和验证 针对上述预测出的危险因素，我们进行了整合并将其纳入相应的模型中。为了更直观地展现这些危险因素的预测效能，我们采用了列线图的形式进行表示，见图3。训练集ROC曲线下面积为0.94，验证集ROC曲线下面积为0.93，见图4。校准曲线和决策曲线见图5和图6。

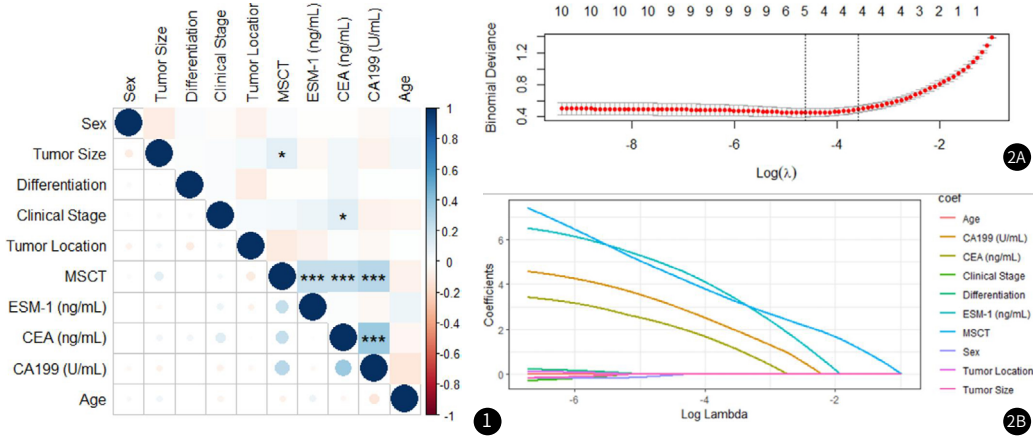


图1 转移与非转移CRC患者单因素分析热力图。图2A-图2B LASSO回归筛选危险因素 (2A: 10个变量的LASSO回归系数分布; 2B: 10个变量的LASSO回归系数)

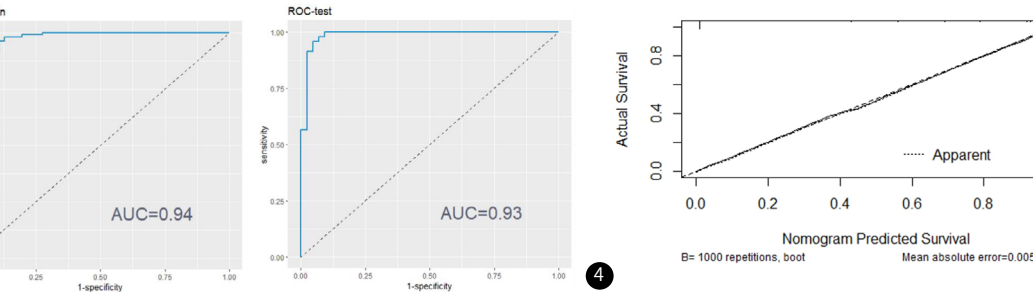
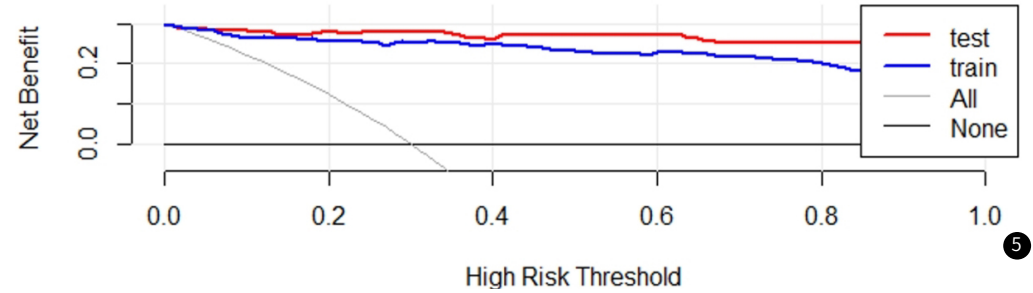
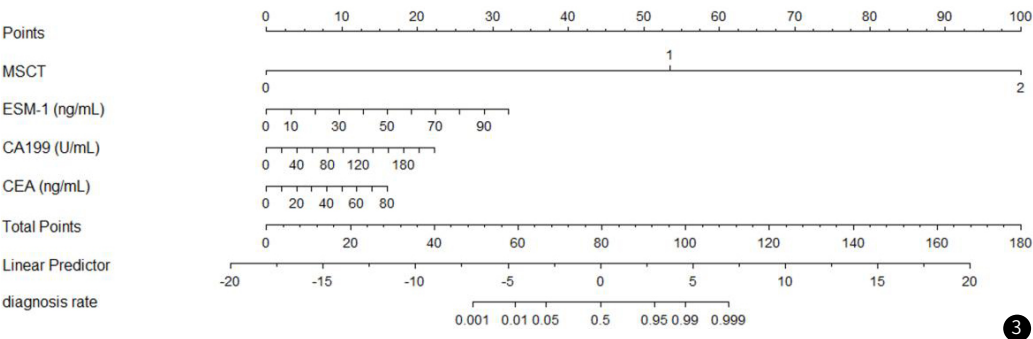


图3 结直肠癌患者发生淋巴结转移风险的列线图。图4 ROC曲线：列线图模型的检验与评价。图5 绘制训练队列和验证队列的列线图决策曲线。图6 校准曲线。

3 讨论

针对CRC的治疗,手术治疗被认为是首选和有效的治疗方案。然而,CRC不同的肿瘤分期评估对术后的预后和术中的风险具有重要指导作用^[8-9]。现有的研究表明为避免过度治疗,CRC患者在无淋巴结转移的情况下可予局部组织切除。CRC患者在有淋巴结转移的情况下,若无法做到根治性处理,有一定概率复发^[10]。因此,如果术前就能够对CRC患者的淋巴结转移情况进行准确评估和判断,则对制定后续治疗方案以及改善患者预后具有重要价值^[11]。本研究共纳入300例CRC患者,其中病理结果出现淋巴结转移为155例,未出现淋巴结转移的N0期为145例。本研究基于纳入的患者,首先确定了CRC患者的10个常见危险因素,随后利用LASSO回归方法筛选出3个最具代表性的危险因素并建立了构建了列线图模型。通过内部交叉验证,结果显示该模型展现出良好的预测性能。此外,进一步的决策曲线分析表明,本研究所构建的列线图模型在为临床医生提供有价值的临床决策方便具有指导意义。

既往研究已证实血清肿瘤标志物如CEA、CA199和ESM-1是CRC的特异性诊断标志物,在临床应用方面广泛。同时,也有研究证实:ESM-1是一类对细胞黏附具有调节作用的蛋白多糖,与CRC患者的淋巴结转移具有相关性^[12]。ESM-1在CRC患者的血清样本中高表达,被认为参与了肿瘤的发生、发展过程^[13]。本研究发现CCSA-2、CA242在N0期和N1+N2期之间无显著差异,表明这些指标在CRC诊断方面有意义,在评估淋巴结转移方面有待争议。这一结果和此前的研究一致^[14]。CA199、ESM-1和CEA在N0期和N1+N2期存在显著差异。Lasso回归提示选取CA199、ESM-1和CEA这三个指标。研究显示,ESM-1过表达与肿瘤大小、浸润深度、淋巴结状态、远处转移以及Dukes分期具有相关性,是影响肿瘤复发和生存的独立预后因素^[15]。CA199高水平表达和肿瘤的分化程度相关,提示肿瘤具有更强的转移能力^[16]。

当前临床单一的影像学指标在评估临床诊断方面仍存在一定的局限性^[17]。血清标志物结合影像学检查共同预测疾病的严重程度成为新型的诊断模式,并具有极高的准确度。本研究构建了一个基于MSCT与肿瘤标志物联合应用的,用于诊断CRC患者是否存在淋巴结转移的列线图模型。研究结果显示,联合使用这些指标时,AUC达到0.94,显示出较高的诊断准确性。进一步的内部验证ROC分析也显示AUC为0.93,验证了该模型的有效性和稳定性。该模型有利于提高单独使用影像学对CRC是否存在淋巴结转移的诊断,有助于确定手术方案。

本研究相比既往研究有许多优点:(1)和之前研究相比,本研究采用了当前热点人工智能,建立预测模型,进行内部验证,为临床医务工作者手术方案的决策提供理论基础;(2)影像特点和肿瘤标志物相结合,大大提升了结果的可靠性和创新性。尽管取得一些突破性进展,本研究仍存在一定的局限:(1)作为一项回顾性研究,患者样本量较小,且来源局限,存在一定的偏倚;(2)本研究缺乏外部验证,后期有望进一步数据收集验证模型。

综上所述,MSCT,CA199,CEA,ESM-1是结直肠癌患者发生淋巴结转移的高危因素,Nomogram预测模型有利于识别术前发生结直肠癌发生淋巴结转移的患者,为医务人员提供合理的手术准备和方案提供理论依据。

参考文献

- [1] YU F, VOCK D M, ZHANG L, et al. Cognitive effects of aerobic exercise in alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial[J]. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD, 2021, 80(1): 233-44.
- [2] BAIDOUN F, ELSHIWIY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes[J]. *Current drug targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [3] ANYENE I, CAAN B, WILLIAMS G R, et al. Body composition from single versus multi-slice abdominal computed tomography: Concordance and associations with colorectal cancer survival[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2022, 13(6): 2974-2984.
- [4] 牛敬伟. 直肠癌术前T、N分期诊断中应用多层螺旋CT扫描与MRI的临床价值[J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29(3): 82-84.
- [5] CIARDIELLO F, CIARDIELLO D, MARTINI G, et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2022, 72(4): 372-401.
- [6] WANG Q, QIAO W, ZHANG H, et al. Nomogram established on account of Lasso-Cox regression for predicting recurrence in patients with early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1019638.
- [7] LI G, WU F, ZENG F, et al. A novel DNA repair-related nomogram predicts survival in low-grade gliomas[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2021, 27(2): 186-195.
- [8] JOUNG R H, MULLETT T W, KURTZMAN S H, et al. Evaluation of a National Quality Improvement Collaborative for Improving Cancer Screening[J]. *JAMA Network Open*, 2022, 5(11): e2242354.
- [9] 蒋志国, 宋玲玲, 胡春玲. CT三维血管重建联合高分辨率磁共振成像评估结直肠癌新辅助化疗后分期的准确性[J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31(07): 104-106.
- [10] LEE L H, DAVIS L, YLAGAN L, et al. Identification of a Subset of Stage I Colorectal Cancer Patients With High Recurrence Risk[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2022, 114(5): 732-739.
- [11] 周红俐, 田云鸿, 陈世孝, 等. 高分辨率盆腔MRI扫描在直肠癌淋巴结转移中的应用价值研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(1): 166-170.
- [12] SUN H, DU Y, ZHANG L, et al. Increasing circulating ESM-1 and adhesion molecules are associated with early stage atherosclerosis in OSA patients: A cross-sectional study[J]. *Sleep Medicine*, 2022, 98: 114-120.
- [13] SUN J K, LIU J H, MO D G. ESM-1 might be a potential target to prevent coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Medicine*, 2022, 100: 487.
- [14] LUO H, SHEN K, LI B, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer[J]. *Oncology Letters*, 2020, 20(1): 742-750.
- [15] DAI C, ZHANG X, MA Y, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 serves as a novel diagnostic biomarker of early-stage colorectal cancer[J]. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 2021, 26(7): 598-605.
- [16] KIM J H, PARK M Y, KIM C N, et al. Expression of endothelial cell-specific molecule-1 regulated by hypoxia inducible factor-1 α in human colon carcinoma: impact of ESM-1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features[J]. *Oncology Reports*, 2012, 28(5): 1701-1708.
- [17] 毕研翠, 翟所席, 孟慧英. MSCT与MR-DWI在诊断结直肠癌区域淋巴结分期与转移中的价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(5): 52-55.

(收稿日期: 2024-07-03)

(校对编辑: 韩敏求、姚丽娜)