

# 基于 MFPC-Cox 的结直肠癌患者预后动态预测模型

杜雪<sup>1,2</sup>, 李春霞<sup>1,2</sup>, 刘云霞<sup>1,2</sup>, 张涛<sup>1,2</sup>

(1. 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院生物统计学系, 山东 济南 250012;

2. 山东大学健康医疗大数据研究院, 山东 济南 250002)

**摘要:** **目的** 评估重复测量癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)对改善结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者预后的应用价值,动态预测患者未来 CEA 和 CA19-9 变化趋势及生存概率。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2018 年 12 月在云南省肿瘤医院接受根治性切除术治疗的 CRC 患者为研究对象,基于患者的临床资料及围手术期 CEA 和 CA19-9 纵向测量信息,使用多元函数型主成分分析(multivariate functional principal components analysis, MFPCA)提取患者术后 12 个月内纵向 CEA 和 CA19-9 的轨迹特征,将相应的多元函数型主成分得分作为协变量,纳入 Cox 比例风险模型,构建 MFPC-Cox 预后动态预测模型。通过随时间变化的曲线下面积(area under curve, AUC)和 Brier 评分(Brier score, BS)定量评价模型的预测性能,并与仅考虑基线信息的静态预测模型进行比较。**结果** 对于 CEA 和 CA19-9 的 MFPCA,选择前 7 个主成分描述其纵向特征。与静态模型相比,动态预测模型术后 60 个月生存率的 AUC 由 0.727 增加到 0.787,BS 由 0.077 下降至 0.072。考虑上述标志物的纵向测量信息后,动态模型预测的准确性明显上升。**结论** 考虑 CEA 和 CA19-9 围手术期纵向测量信息后,基于 MFPC-Cox 的 CRC 预后模型具有较高的准确性,并能够在每一次随访时更新风险,实现动态预测。推荐在 CRC 患者术后随访过程中重复测量 CEA 和 CA19-9。

**关键词:** 结直肠癌;血清肿瘤标志物;MFPC-Cox 模型;动态预测;预后

中图分类号:R735.3

文献标志码:A

## Dynamic prediction model for the colorectal cancer patients' prognosis based on MFPC-Cox

DU Xue<sup>1,2</sup>, LI Chunxia<sup>1,2</sup>, LIU Yunxia<sup>1,2</sup>, ZHANG Tao<sup>1,2</sup>

(1. Department of Biostatistics, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. Institute for Medical Dataology, Shandong University, Jinan 250002, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the utility of repeated measurements of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in improving the prognosis of colorectal cancer (CRC) patients, and to predict dynamically the future longitudinal trajectories of CEA and CA19-9, as well as the survival probability. **Methods** CRC patients who underwent radical resection at Yunnan Cancer Hospital between January 2011 and December 2018 were selected as the study subjects. Based on the clinical data and perioperative longitudinal measurements of CEA and CA19-9 in patients, multivariate functional principal component analysis (MFPCA) was used to extract the trajectory features of longitudinal CEA and CA19-9 measurements within 12 months postoperatively. The corresponding multivariate functional principal component scores were incorporated as covariates into the Cox proportional hazards model to construct a MFPC-Cox dynamic prediction model for the colorectal cancer patients' prognosis. The predictive performance of models was quantitatively assessed by the time-varying area under the curve (AUC) and Brier score (BS), and compared with a static prediction model that only considered baseline information. **Results** The first seven principal components were

selected to describe their longitudinal characteristics in the MFPCA of CEA and CA19-9. Compared to the static model, the dynamic prediction model increased the AUC of the 60-month postoperative survival rate from 0.727 to 0.787 and reduced the BS from 0.077 to 0.072. The accuracy of the model prediction improved significantly with the inclusion of aforementioned longitudinal biomarker measurements. **Conclusion** After considering the perioperative longitudinal measurements of CEA and CA19-9, the prognostic model for CRC based on the MFPC-Cox has high accuracy and can update the risk at each follow-up visit, enabling dynamic prediction. It is recommended to repeatedly measure CEA and CA19-9 during the postoperative follow-up of CRC patients.

**Key words:** Colorectal cancer; Serum tumor markers; MFPC-Cox model; Dynamic prediction; Prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,可造成严重伤害甚至死亡。据2022年全球癌症数据统计,CRC新发病例超过190万例,死亡病例超过90万例,其发病率和死亡率分别居于三位和第二位<sup>[1]</sup>。术后复发或转移是导致患者远期生存率下降的关键因素<sup>[2-3]</sup>。因此,制定精确的术后监测方案以早期发现无症状的局部复发和转移对改善CRC患者预后至关重要。

已经确定的CRC预后预测因素包括肿瘤淋巴结转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度、组织学类型、脉管癌栓及神经束侵犯等临床病理学指标和肿瘤标志物水平<sup>[2-4]</sup>。临床工作者常通过构建基于上述病理学指标的“静态预测模型”来预测患者预后<sup>[5-7]</sup>,仅利用了患者基线暴露信息,而未考虑CRC术后病情进展的动态性及群体异质性特征,可能存在“校准漂移”等问题<sup>[8]</sup>。由于血清肿瘤标志物的测量成本低且对患者的伤害较小,已被广泛用以癌症预后监测。糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等标志物均被证实与CRC预后存在显著关联<sup>[9-10]</sup>。对此,已有研究提出利用重复测量的肿瘤标志物信息来提高CRC患者预后模型预测的准确性<sup>[11]</sup>。然而,当前研究仅局限于单一肿瘤标志物,联合监测多种标志物对CRC患者预后的临床意义尚有待进一步研究<sup>[11-13]</sup>。

目前,针对CRC患者预后的动态预测模型较少。临床上常采用列线图来预测患者预后<sup>[14-16]</sup>。该模型虽然可同时考虑多种影响因素来量化个体风险,但并不能充分利用患者的动态信息,也不能对患者未来风险进行动态预测。在动态预测领域,联合模型、界标模型等是常用的预测模型。基于联合模型,Parr等<sup>[17]</sup>利用纵向前列腺特异性抗原测量值构建了动态预测前列腺癌患者复发的预后预测模型。Wijnands等<sup>[18]</sup>借助界标模型实现了

动态预测晚期炎症性肠病患者发生CRC的风险。然而,联合模型假定纵向数据服从一定的参数分布,在实际应用中常难以确定纵向数据的真实分布。界标模型仅利用相应界标时间段内的纵向信息,而不考虑患者的整个纵向历史。此外,传统的联合模型和界标模型无法同时处理多个纵向变量,其临床应用往往受到限制。近年来,MFPC-Cox模型已开始应用于医学领域,在阿尔茨海默病和帕金森病等多种疾病预后模型的构建中具有良好的预测性能,表现出良好的临床应用价值<sup>[19-20]</sup>。该模型通过多元函数型主成分分析(multivariate functional principal components analysis, MFPCA)<sup>[21]</sup>计算反映多个指标纵向特征的多元函数型主成分(multivariate functional principal components, MFPC)得分,并将MFPC得分作为Cox比例风险模型中的预测因子进行风险预测。MFPC-Cox模型不仅能解释多个指标间的潜在相关性,有效处理测量误差,还能实现相应指标的轨迹变化趋势及感兴趣结局事件发生风险的动态预测。

因此,本研究旨在评估术后监测CEA和CA19-9对改善CRC患者预后的临床价值,基于MFPC-Cox构建CRC患者的预后动态预测模型,实现CEA和CA19-9纵向轨迹及生存概率的动态预测,以期为患者术后监测方案的调整提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

#### 1.1.1 研究对象

本研究共纳入云南省肿瘤医院2011年1月至2018年12月间接受根治性切除术治疗的1453例CRC患者,其中男861例、女592例,58.0(49.0, 65.0)岁,研究对象的血清标志物数据包括人口学指标(年龄、性别),临床病理学指标(原发部位、肿

瘤分化程度、手术路径、病理分期、病理类型、病理淋巴结送检数目、淋巴血管侵犯、周围神经侵犯及辅助放疗情况)以及重复测量的 CEA 和 CA19-9 等肿瘤标志物信息。纳入标准:①术前进行 CEA 和 CA19-9 测量;②术后 12 个月内有两次以上 CEA 和 CA19-9 重复测量。排除标准:年龄、性别缺失的患者。本研究经云南省肿瘤医院伦理委员会审核批准(KY2019141)。由于本研究为回顾性研究,委员会免除知情同意要求,所有患者数据均已匿名。

### 1.1.2 肿瘤标志物测量

术前 4 周内最接近手术时间的肿瘤标志物测量值被定义为术前测量值。术后对肿瘤标志物进行重复测量,测量时间和间隔因人而异。通常要求患者术后 2 年内每隔 3~6 个月及术后 2~5 年内每隔 6 个月检测一次血清肿瘤标志物水平。

## 1.2 方法

基于 Cox 比例风险模型构建仅考虑基线信息的静态预测模型,同时基于 MFPC-Cox 模型构建考虑基线和纵向测量信息的动态预测模型,用以预测 CRC 患者术后 18~60 个月的生存概率。为了验证预测模型的准确性和稳健性,采用 10 折交叉验证进行模型的内部验证。通过不同时间点的曲线下面积(area under curve, AUC)<sup>[22]</sup>和 Brier 评分(Brier score, BS)<sup>[23]</sup>来评估模型预测的准确性。

### 1.2.1 静态预测模型的构建

将患者的人口学指标、临床病理学指标及术前 CEA 和 CA19-9 测量值等基线信息作为协变量纳入 Cox 比例风险模型中,构建静态模型。

### 1.2.2 动态预测模型的构建

首先利用 MFPCA 计算反映患者术后 12 个月内 CEA 和 CA19-9 轨迹变化特征的 MFPC 得分;进一步将人口学指标、临床病理学指标及术前 CEA、CA19-9 测量值等基线信息和 MFPC 得分纳入 Cox 比例风险模型中,构建动态预测模型。

#### 1.2.2.1 MFPCA

首先分别对 CEA 和 CA19-9 进行函数型主成分分析(functional principal component analysis, FPCA),然后对上述两个指标的函数型主成分(functional principal component, FPC)得分进行主成分分析实现降维<sup>[24]</sup>,其基本过程如下。

(1)在选定的时间  $s$ ,对每个指标  $l$  观察到的轨迹  $Y_i^{(l)} = (Y_{i1}^{(l)}, \dots, Y_{i(n_i(s))}^{(l)})'$ ,  $l = 1, \dots, q$  进行单变量 FPCA,通过条件估计算法(principal analysis by

conditional estimation, PACE)估计出每个指标相应的 FPC 得分  $\hat{\xi}_{ik}^{(l)}$ <sup>[25]</sup>:

$$\hat{\xi}_{ik}^{(l)} = \hat{\lambda}_k^{(l)} (\hat{\phi}_{ik}^{(l)})^T \hat{\Sigma}_{Y_i^{(l)}}^{-1} (Y_i^{(l)} - \hat{\mu}_i^{(l)}), k=1, \dots, K_l,$$

其中,  $Y_i^{(l)} = \{Y_{ij}^{(l)}\}_{j=1, \dots, J_i}$ ,  $\hat{\mu}_i^{(l)} = \{\hat{\mu}^{(l)}(t_{ij})\}_{j=1, \dots, J_i}$ ,

$\hat{\phi}_{ik}^{(l)} = \{\hat{\phi}_k^{(l)}(t_{ij})\}_{j=1, \dots, J_i}$ ,  $(\hat{\Sigma}_{Y_i^{(l)}})_{j, j'} = \hat{\Sigma}^{(l)}(t_{ij}, t_{ij'}) + \hat{\sigma}_{\varepsilon^{(l)}}^2 \delta_{jj'}$ , 当  $j=j'$  时  $\delta_{jj'} = 1$ , 当  $j \neq j'$  时  $\delta_{jj'} = 0$ 。  $K_l$  是  $X_i^{(l)}(t)$  合适的截断值,  $K_l$  根据预先设定的方差解释百分比(percentage of variance explained, PVE)选择,即要求  $\sum_{k=1}^{K_l} \lambda_k^{(l)} / \sum_{k=1}^{\infty} \lambda_k^{(l)} \geq \text{PVE}$ 。

(2)对所估计的 FPC 得分进行主成分分析,通过矩阵特征分析获得特征函数  $\{\hat{\psi}_m\}_{m=1, \dots, M}$  和正交特征向量  $\{\hat{c}_m\}_{m=1, \dots, M}$ 。

(3)计算多元特征函数  $\hat{\psi}_m^{(l)}(t)$  和 MFPC 得分  $\hat{\eta}_{im}$ :

$$\hat{\psi}_m^{(l)}(t) = \sum_{k=1}^{K_l} [\hat{c}_m]_k^{(l)} \hat{\phi}_k^{(l)}(t),$$

$$\hat{\eta}_{im} = \sum_{l=1}^q \sum_{k=1}^{K_l} [\hat{c}_m]_k^{(l)} \hat{\xi}_{ik}^{(l)},$$

其中,  $[\hat{c}_m]^{(l)}$  为指标  $l$  所对应的正交特征向量,  $\hat{\psi}_m^{(l)}(t)$  可反映纵向指标的变化模式,  $\hat{\eta}_{im}$  描述了个体  $i$  的指标符合相应变化模式的程度。MFPC 的数目依据 PVE 和 Akaike's 信息准则(Akaike's information criterion, AIC)确定。前  $D$  个 MFPC 得分  $\hat{\eta}_i = \{\hat{\eta}_{im}\}_{m=1, \dots, D}$  描述了多个指标的轨迹特征:

$$E(Y_i^{(l)}(t)) = \hat{X}_i^{(l)}(t) \approx \hat{\mu}^{(l)}(t) + \sum_{m=1}^D \hat{\eta}_{im} \hat{\psi}_m^{(l)}(t).$$

#### 1.2.2.2 生存分析

将代表患者  $i$  的 CEA 和 CA19-9 两种标志物纵向轨迹特征的 MFPC 得分及其年龄、性别、原发部位、肿瘤分化程度、手术路径、病理分期、病理类型、病理淋巴结送检数目、淋巴血管侵犯、周围神经侵犯、辅助放疗情况及术前 CEA 和 CA19-9 测量值等基线信息纳入 Cox 比例风险模型进行生存分析,其风险函数可表示为:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp\{Z_i^T \gamma + \hat{\eta}_i^T \beta\},$$

其中,  $h_0(t)$  为基线风险函数;  $Z$  代表非时依协变量向量,包括人口学指标和临床病理学指标;  $\gamma$  为相应的回归系数;  $\beta$  是经 MFPCA 计算得到的 MFPC 得分的回归系数。

通过计算 Cox 比例风险模型中各变量的 Wald  $\chi^2$  值与其自由度(degree of freedom, df)的差值,来评估各变量在预测 CRC 患者预后中的相对重要性<sup>[26]</sup>。

### 1.2.3 个体化动态预测

利用动态预测模型获得 CRC 患者术后死亡风险的动态预测,即给定截止到相应预测时点的人口学、临床病理学指标、CEA 和 CA19-9 术前测量值及其纵向测量信息后,估算患者的条件生存概率。条件生存概率可表示为:

$$\hat{\pi}_N(s' | s) = p(T_N^* \geq s' | T_N^* > s, Z_N, \hat{\xi}_N) = \left\{ \frac{\hat{S}_0(s')}{\hat{S}_0(s)} \right\}^{\exp\{|Z_N^T \gamma + \eta_N^T \beta|\}}$$

其中,  $\hat{S}_0(s)$  为基线风险函数,  $T$  为生存时间,  $Z_N$  为非时依协变量,  $\hat{\xi}_N$  为 MFPC 得分。随着标志物纵向测量值的更新,患者  $N$  的 MFPC 得分将会被重新估计,从而获得新的条件生存概率预测值。

### 1.2.4 预测性能比较

通过不同时间点的 AUC 和 BS 分别评估预测模型的区分度和校准度。AUC 值越大,BS 值越小,说明模型的预测准确性越高<sup>[27]</sup>。通过计算患者术后 18、24、36、48 和 60 个月的 AUC 及 BS 值,比较静态和动态预测模型对 CRC 患者死亡风险预测的准确性。

### 1.3 统计学处理

采用 R 4.3.1 进行数据整理与分析。连续变量用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,分类变量用构成比(%)表示。通过 MFPCA<sup>[28]</sup> 和 survival<sup>[29]</sup> 程序包提取函数型主成分和构建生存模型。检验水准  $\alpha=0.05$ (双侧)。

## 2 结果

### 2.1 研究对象基本情况

1 453 例 CRC 患者中,男性占比为 59.3%,中位随访时间(四分位数)为 44.7(28.8, 63.7)个月。随访期间共 176 例(12.1%)患者死亡。死亡患者中接受开腹手术治疗的比例为 74.4%,被诊断为 III 期 CRC 的比例为 77.8%,病理分化程度以低分化或未分化 CRC 为主(41.5%)。此外,死亡患者中存在脉管癌栓、神经束侵犯及接受术后辅助化疗的比例分别为 18.8%、6.2%和 93.2%。CEA 和 CA19-9 在术后 12 个月内共有 9 888 次测量,重复测量次数 3~16 次,中位数为 8 次。图 1 展示了 CEA 和 CA19-9 的个体纵向轨迹分布情况。

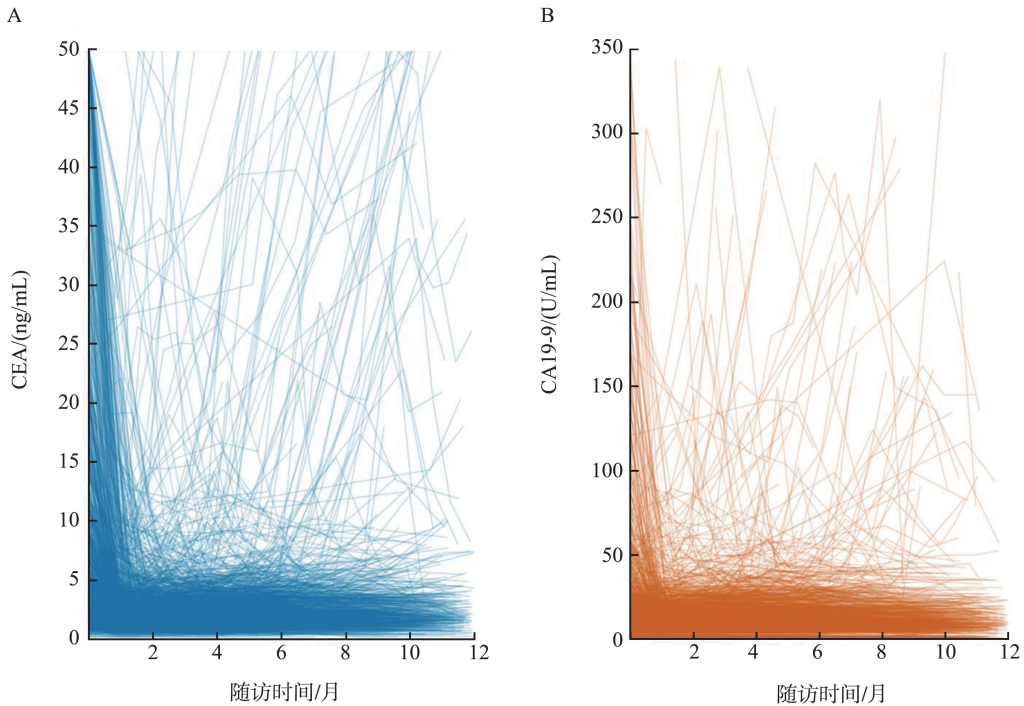


图 1 CEA(A)和 CA19-9(B)测量值随时间变化的折线图

Figure 1 Line charts of CEA (A) and CA19-9 (B) measurement values over time

### 2.2 静态预测模型结果

当手术路径为开腹(HR: 1.421, 95% CI: 1.006~2.006)、病理分期为 II 期(HR: 3.293, 95% CI: 1.085~9.996)和 III 期(HR: 11.824, 95% CI: 3.975~35.174),

以及存在淋巴血管侵犯(HR: 2.079, 95% CI: 1.346~3.211)和周围神经侵犯(HR: 2.125, 95% CI: 1.067~4.230)时,患者发生术后死亡的风险更高。见表 1。

表 1 静态预测模型中基线影响因素与 CRC 预后的关联  
Table 1 The associations between baseline factors and CRC prognosis in static prediction model

变量	$\beta$ (SE)	$z$	HR(95%CI)	$P$
年龄	0.012(0.007)	1.775	1.012(0.999~1.026)	0.076
性别(女 vs. 男)	0.112(0.160)	0.702	1.119(0.818~1.531)	0.483
原发部位(直肠 vs. 结肠)	0.115(0.157)	0.735	1.122(0.825~1.527)	0.462
肿瘤分化程度				0.361
高分化或中分化			1(ref.)	
低分化或未分化	0.151(0.161)	0.935	1.163(0.848~1.594)	0.350
未知	0.169(0.347)	0.487	1.184(0.600~2.337)	0.626
手术路径(开腹 vs. 腹腔镜)	0.351(0.176)	1.996	1.421(1.006~2.006)	0.046
病理分期				<0.001
I 期			1(ref.)	
II 期	1.192(0.566)	2.104	3.293(1.085~9.996)	<0.001
III 期	2.470(0.556)	4.441	11.824(3.975~35.174)	0.035
病理类型(非黏液成分癌 vs. 黏液成分癌)	0.544(0.313)	1.736	1.723(0.932~3.186)	0.083
病理淋巴结送检数目(<12 vs. $\geq$ 12)	0.063(0.197)	0.321	1.065(0.724~1.567)	0.748
淋巴血管侵犯(有 vs. 无)	0.732(0.222)	3.299	2.079(1.346~3.211)	0.001
周围神经侵犯(有 vs. 无)	0.754(0.351)	2.145	2.125(1.067~4.230)	0.032
辅助放疗(有 vs. 无)	-0.339(0.357)	-0.949	0.713(0.354~1.434)	0.343
术前 CEA	0.003(0.002)	1.463	1.003(0.999~1.008)	0.143
术前 CA19-9	0.001(0.001)	1.527	1.001(1.000~1.002)	0.127

### 2.3 FPCA 和 MFPCA 分析结果

经 FPCA 方法得到了 CEA 和 CA19-9 的特征值和累积贡献率,根据 AIC 准则分别选择前 4 和 3 个主成分代表术后 12 个月内相应标志物的变化模式,其分别解释了数据总变异的 99.66% 和 99.24%,见表 2。FPCA 中 CEA 和 CA19-9 的特征函数代表标志物轨迹的主要变异模式。CEA 的第 1 特征函数解释了 82.83% 的变异,在术后 12 个月内呈现随时间增长而递增的趋势,提示肿瘤负荷可能在逐步增加;第 2、3 和 4 特征函数则分别解释了总变异的 13.46%、2.58% 和 0.79%。CA19-9 的第 1 特征函数解释了 82.33% 的变异,变化趋势与 CEA 类似;第 2 和 3 特征函数的变异解释度分别为 15.26% 和 1.65%。其中,第 2 特征函数在术后 7 个月开始呈现下降趋

势;第 3 特征函数则呈现“U”形变化,最低点在术后第 7 个月左右,见图 2。经 MFPCA 方法得到了特征值及累计贡献率。对于 CEA 和 CA19-9,均选择前 7 个主成分描述两个标志物的纵向特征,累积贡献率达到 100%,见表 3。CEA 和 CA19-9 的 MFPCA 特征函数中,前 7 个分别解释了总变异的 82.36%、16.89%、0.37%、0.22%、0.10%、0.04% 和 0.02%,见图 3。

动态预测模型中前 10 个最重要的预测变量显示,CEA 和 CA19-9 纵向测量的第 3 和第 6 主成分重要性仅次于病理分期的预后预测因子。由此可以得出,经 MFPCA 提取得到的反映 CEA 和 CA19-9 的纵向特征 MFPC 得分可在预测 CRC 患者预后中发挥重要作用,见图 4。

表 2 FPCA 特征值及贡献率  
Table 2 Eigenvalues and contribution rates for FPCA

主成分	CEA			CA19-9		
	特征值	贡献率/%	累计贡献率/%	特征值	贡献率/%	累计贡献率/%
第 1 函数主成分	11.65	82.83	82.83	19.83	82.33	82.33
第 2 函数主成分	1.89	13.46	96.29	3.68	15.26	97.59
第 3 函数主成分	0.36	2.58	98.87	0.40	1.65	99.24
第 4 函数主成分	0.11	0.79	99.66	—	—	—

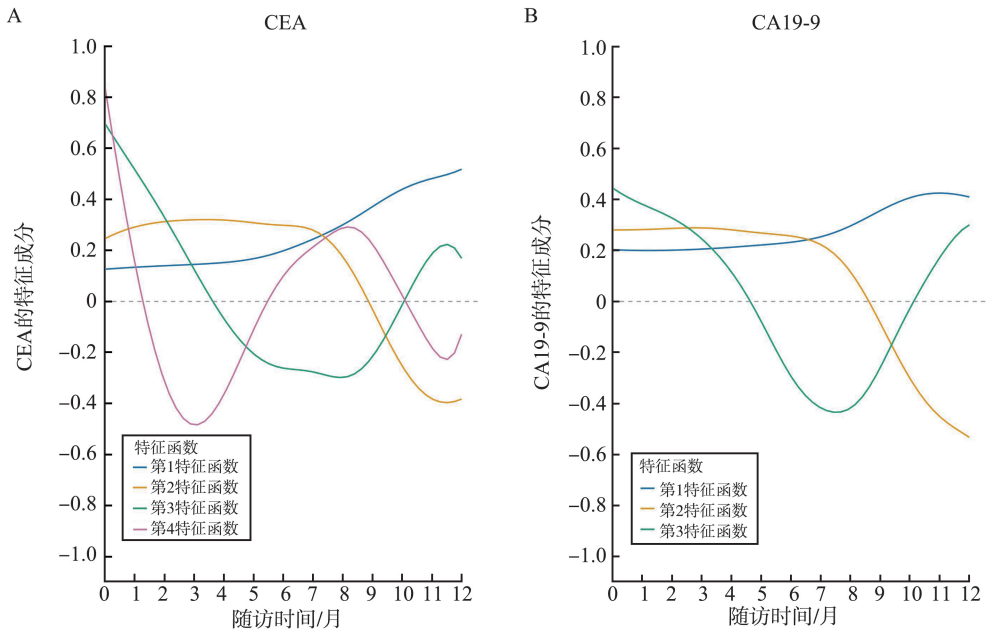


图2 基于CEA(A)和CA19-9(B)的FPCA估计得到的特征函数  
Figure 2 The eigenfunctions of FPCA for CEA (A) and CA19-9 (B)

表3 MFPCA的特征值及贡献率  
Table 3 Eigenvalues and contribution rates for MFPCA

主成分	特征值	贡献率/%	累计贡献率/%
第1函数主成分	3 176.31	82.36	82.36
第2函数主成分	651.55	16.89	99.25
第3函数主成分	14.32	0.37	99.62
第4函数主成分	8.26	0.22	99.84
第5函数主成分	3.88	0.10	99.94
第6函数主成分	1.82	0.04	99.98
第7函数主成分	0.65	0.02	100.00

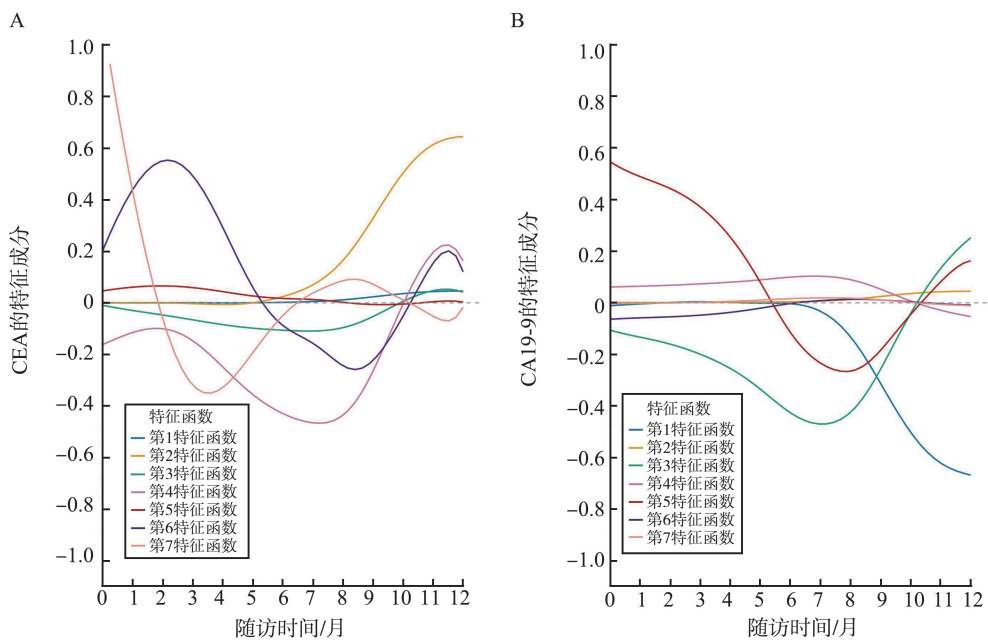


图3 基于CEA(A)和CA19-9(B)的MFPCA估计得到的特征函数  
Figure 3 The eigenfunctions of MFPCA for CEA(A) and CA19-9(B)

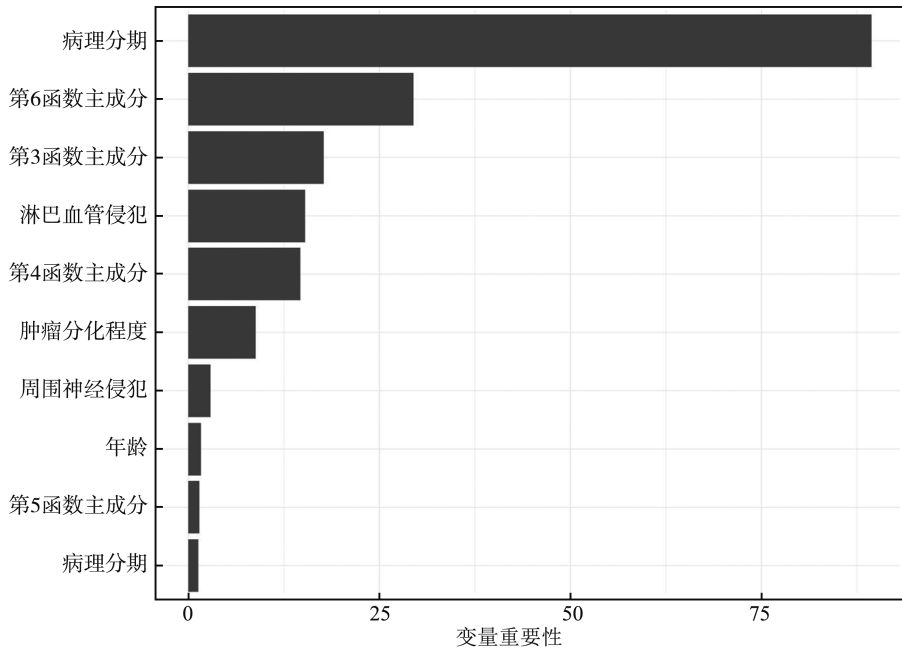


图4 动态预测模型中前10个最重要变量的重要性排序

Figure 4 The importance ranking of the top 10 most important variables in a dynamic prediction model

### 2.4 静态和动态预测模型的预测性能比较

相比于静态预测模型,基于 CEA 和 CA19-9 纵向测量值的动态预测模型的预测准确性明显提高。静态模型预测术后 24、36、48 和 60 个月生存率的

AUC 分别为 0.748、0.736、0.738 和 0.727,BS 分别为 0.028、0.057、0.072 和 0.077;而动态预测模型的 AUC 分别增加至 0.833、0.809、0.808 和 0.787,BS 则分别下降至 0.025、0.050、0.065 和 0.072,见图 5。

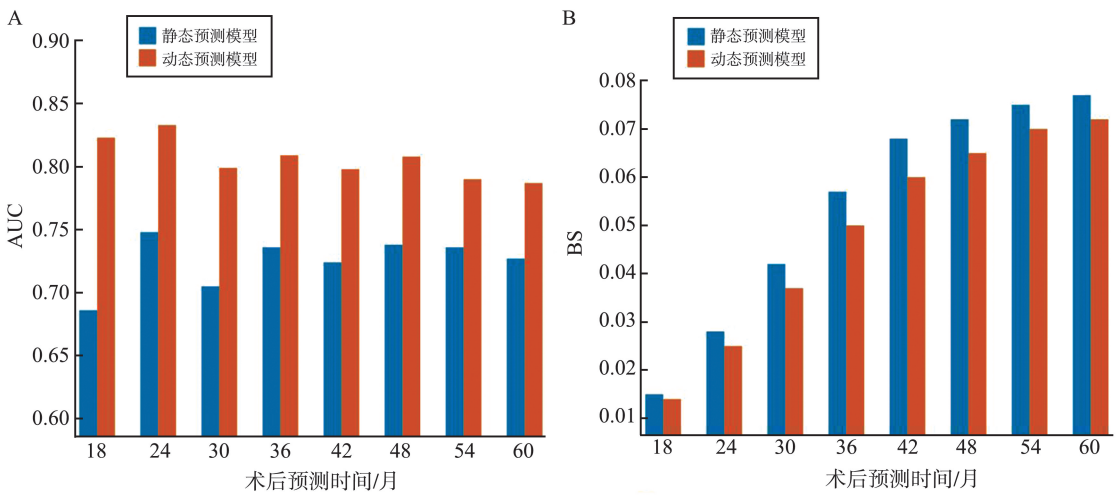


图5 静态和动态预测模型的区分度(A)和校准度(B)

Figure 5 AUC (A) and BS (B) of static and dynamic prediction models

### 2.5 个性化动态预测结果

本研究利用基于 MFPC-Cox 的动态预测模型对 CRC 患者进行术后死亡风险动态预测,根据结果,该模型可表示为:

$$\hat{\pi}_N(s'|s) = \frac{\hat{S}_0(s')}{\hat{S}_0(s)} \exp\{Z_1\gamma_1 + Z_2\gamma_2 + \dots + Z_{14}\gamma_{14} + Z_{15}\gamma_{15} + \eta_1\beta_1 + \dots + \eta_7\beta_7\}$$

其中,  $Z_1 \sim Z_{15}$  分别为年龄、性别、原发部位、肿瘤分化程度(低分化或未分化)、肿瘤分化程度(未知)、手

术路径、病理分期(II期)、病理分期(III期)、病理类型、病理淋巴结送检数目、淋巴血管侵犯、周围神经侵犯及辅助放疗情况、术前 CEA 和术前 CA19-9 测量值,其对应的系数  $\gamma_1 \sim \gamma_{15}$  分别为 0.003、0.195、0.207、0.241、0.391、0.307、2.319、1.157、0.579、0.011、0.706、0.446、-0.339、-0.006 和 0.001。 $\eta_1 \sim \eta_7$  分别为第 1、2、3、4、5、6、7 函数型主成分,其对应系数  $\beta_1 \sim \beta_7$  分别为 -0.001、0.002、-0.096、-0.119、

0.054、0.297 和 0.095。

为了展示个性化动态预测的应用,本研究从云南省肿瘤医院的研究人群中随机选择了两名目标患者:患者 A 为女性,65 岁,被诊断为 III 期低分化直肠癌;患者 B 为男性,61 岁,患有 I 期结肠癌。分别利用患者 A 术后 1.3、5.3、7.1 和 10.0 个月及患者 B 术后 0.9、5.8、8.6 和 11.9 个月的 CEA 和 CA19-9 测量信息,进行生存概率的个性化动态预测,结果见

图 6。可见,基于动态预测模型估计得到的 CEA 和 CA19-9 水平与实际测量值相似,且随着标志物纵向测量值的逐步纳入,模型对患者实际状况的预测更加精确。患者 A 在术后 CEA 和 CA19-9 水平逐渐升高,相应地,模型预测的生存概率则随时间增长而迅速下降;而患者 B 的 CEA 和 CA19-9 水平在术后逐渐下降并维持在较低水平,生存概率则保持在较高水平。

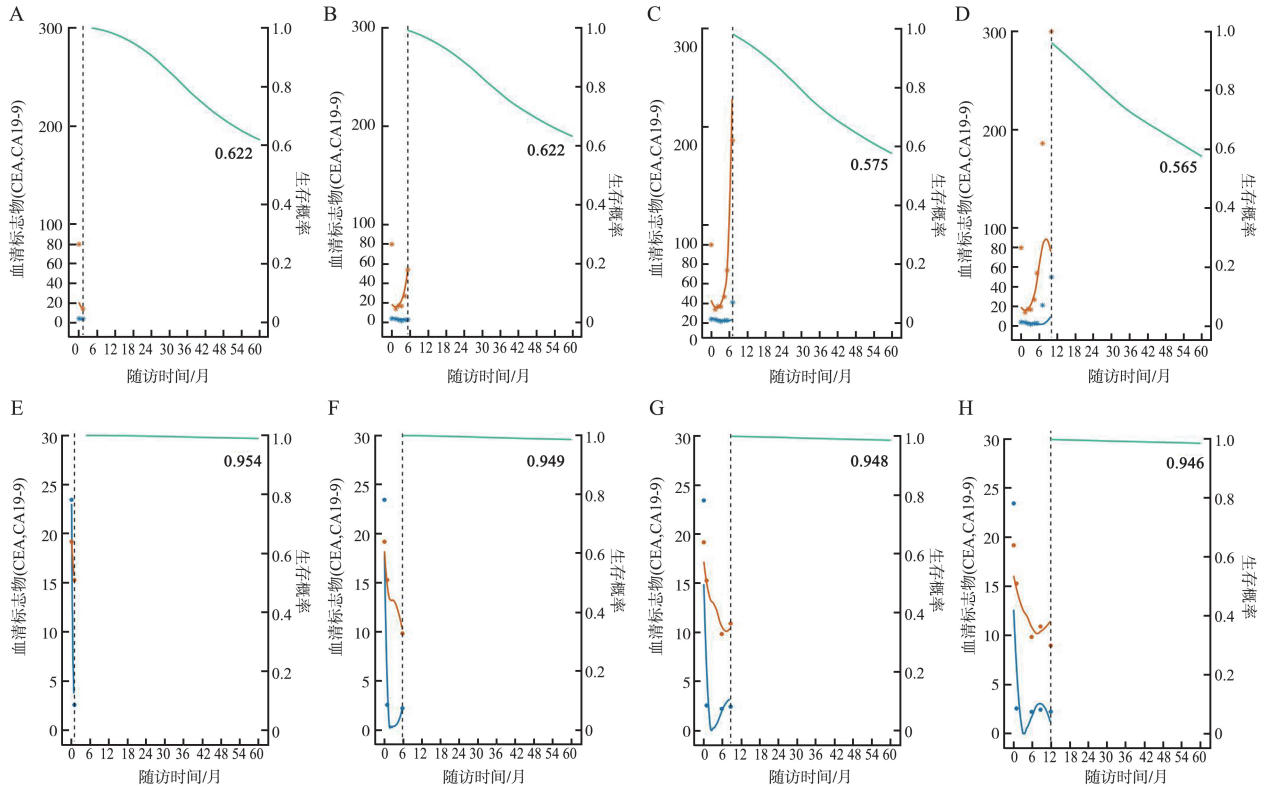


图 6 动态预测模型对患者 A 和 B 生存概率的个性化动态预测

A: 患者 A 术后 1.3 个月; B: 患者 A 术后 5.3 个月; C: 患者 A 术后 7.1 个月; D: 患者 A 术后 10.0 个月; E: 患者 B 术后 0.9 个月; F: 患者 B 术后 5.8 个月; G: 患者 B 术后 8.6 个月; H: 患者 B 术后 11.9 个月。

实际测量的时间点用垂直虚线表示,虚线左侧是实际观察得到的 CEA 和 CA19-9 测量值(CEA 用蓝色点表示,CA19-9 用橙色点表示)和模型估计的 CEA 和 CA19-9 水平(CEA 用蓝色线表示,CA19-9 用橙色线表示),虚线右侧为基于模型预测的生存概率(用绿色线表示),黑色加粗数值为患者术后 60 个月时生存概率的预测值。

Figure 6 Personalized dynamic prediction for the survival probability of patient A and patient B based on the dynamic prediction model

A: Patient A at 1.3 months postoperatively; B: Patient A at 5.3 months postoperatively; C: Patient A at 7.1 months postoperatively; D: Patient A at 10.0 months postoperatively; E: Patient B at 0.9 months postoperatively; F: Patient B at 5.8 months postoperatively; G: Patient B at 8.6 months postoperatively; H: Patient B at 11.9 months postoperatively. The actually measured time points are indicated by vertical dotted lines. The left side of the dotted lines are the observed CEA and CA19-9 values (CEA is indicated by blue dots, and CA19-9 by orange dots) and the model-estimated CEA and CA19-9 levels (CEA is indicated by blue line, and CA19-9 by orange line). The right side of the dotted lines are the predicted survival probabilities based on the model, which is indicated by green lines. The bold black value is the predicted survival probability of the patient at 60 months postoperatively.

### 3 讨论

目前,TNM 分期是 CRC 预后评估的金标准,但 TNM 分期相同的患者之间仍存在生存异质性,因此需要探索更精准的预后预测因素来指导个体化监测

策略的调整。除常规的临床病理学因素以外,术后肿瘤标志物的变化模式也被证实与 CRC 患者预后相关<sup>[30]</sup>。临床工作者期望根据新获得的肿瘤标志物测量值,及时更新患者的预后风险估计值,进而调整个性化治疗方案。基于此,本研究利用 1 453 例 CRC 患者的基线临床资料及标志物的随访测量信

息,分别构建静态预测模型和基于 MFPC-Cox 的动态预测模型,评估纳入 CEA 和 CA19-9 的纵向测量信息后能否改善预后模型的预测性能,并实现患者预后的个体化精准预测。

既往研究表明,CEA 和 CA19-9 均与 CRC 患者预后存在关联。术后 CEA 升高与 CRC 患者不良预后之间存在相关性,术后 CEA 持续升高的患者死亡或复发风险高于术后 CEA 下降并保持稳定的患者;术前 CA19-9 升高时,术后 CA19-9 的升高对早期发现 CRC 患者复发具有较高的灵敏度<sup>[11,31-33]</sup>。本研究结果表明,考虑 CEA 和 CA19-9 纵向测量特征后,CRC 预后预测模型的 AUC 和 BS 均优于仅考虑患者基线信息的静态预测模型,并能根据新获得的标志物的测量值,实时更新 CRC 患者的生存概率。术后常规监测 CEA 和 CA19-9 水平对改善 CRC 患者预后具有重要意义。

本研究利用 MFPCA 提取 CEA 和 CA19-9 的特征信息,可灵活处理标志物的非线性变化模式,并充分考虑纵向结果之间的相关性。在此基础上构建预后动态预测模型,能够及时更新患者的死亡风险评估值,具有较高的临床应用价值,有利于改善 CRC 患者的预后监测和治疗管理效果。

本研究局限性在于,研究仅包括术后 12 个月内至少进行 3 次 CEA 和 CA19-9 测量的患者,可能导致选择偏倚。MFPC-Cox 为两阶段模型,在一定程度上忽略了纵向过程和生存过程之间的潜在联系。基于 Cox 比例风险模型来预测未来结局事件发生风险时未考虑竞争风险事件对预测结果的影响,进一步的研究将探讨利用竞争风险模型<sup>[34-35]</sup>来更好地解决相关医学问题。此外,该预测模型未进行外部验证,后续研究将使用其他数据集进一步验证其预测性能。

综上所述,纳入围手术期 CEA 和 CA19-9 的重复测量信息后,基于 MFPC-Cox 的 CRC 预后模型的预测性能得到显著改善。因此,建议在术后随访 CRC 患者过程中重复测量 CEA 和 CA19-9,以便实时预测患者的预后情况。

**致谢** 感谢云南省肿瘤医院李振辉老师在临床数据收集及临床意义解释上给予的支持。

## 参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Benson AB, Venook AP, Adam M, et al. Colon cancer, Version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(2D): e240029. doi:10.6004/jnccn.2024.0029
- [3] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(10): 1139-1167.
- [4] 谢雅, 闫文锋, 夏晓博. 基于列线图模型预测结直肠癌淋巴结转移率与临床特征及预后的关系[J]. 癌症进展, 2023, 21(17): 1877-1880.  
XIE Ya, YAN Wenfeng, XIA Xiaobo. Correlation of metastatic lymph node ratio with clinical characteristics and prognosis in colorectal cancer predicted by nomogram model[J]. Oncology Progress, 2023, 21(17): 1877-1880.
- [5] 王廉源, 杨毅, 丛慧文, 等. 基于竞争风险模型的早发性结直肠癌患者预后影响因素分析[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(3): 199-205.  
WANG Lianyuan, YANG Yi, CONG Huiwen, et al. Analysis of prognostic factors in patients with early-onset colorectal cancer based on a competitive risk model[J]. Journal of China Medical University, 2023, 52(3): 199-205.
- [6] 翟雅娜, 张敬东. 结直肠癌伴同时肝转移患者同期切除术后预后风险模型的创建及应用[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(16): 2826-2832.  
ZHAI Yana, ZHANG Jingdong. Creation and application of prognostic risk model after simultaneous liver and colorectal resection for patients with synchronous colorectal liver metastasis[J]. Journal of Modern Oncology, 2020, 28(16): 2826-2832.
- [7] Zhang Q, Wang L, Sun RR, et al. Implications of pre-treatment serum carcinoembryonic antigen levels and perineural invasion with staging, prognosis, and management in stage I-III colon cancer after surgery: a retrospective cohort study in the SEER database[J]. Ann Ital Chir, 2024, 95(2): 144-154.
- [8] Davis SE, Lasko TA, Chen GH, et al. Calibration drift in regression and machine learning models for acute kidney injury[J]. J Am Med Inform Assoc, 2017, 24(6): 1052-1061.
- [9] Kamada T, Ohdaira H, Takahashi J, et al. Novel tumor marker index using carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 is a significant prognostic factor for resectable colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 4192. doi:10.1038/s41598-024-54917-w
- [10] Ren GM, Li RK, Zheng GZ, et al. Prognostic value of normal levels of preoperative tumor markers in colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 22830. doi:10.1038/s41598-023-49832-5
- [11] Li ZH, Li CX, Pu HJ, et al. Trajectories of perioperative serum carcinoembryonic antigen and colorectal cancer outcome: a retrospective, multicenter longitudinal cohort

- study[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(2): e293. doi:10.1002/ctm2.293
- [12] You WQ, Yan L, Cai ZR, et al. Clinical significances of positive postoperative serum CEA and post-preoperative CEA increment in stage II and III colorectal cancer; a multicenter retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 671. doi:10.3389/fonc.2020.00671
- [13] Li ZH, Zhu HB, Pang XL, et al. Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in the colorectal patients with preoperative normal serum CEA: a multicenter retrospective cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 962. doi:10.1186/s12885-022-10051-2
- [14] Zhu J, Hao J, Ma Q, et al. A novel prognostic model and practical nomogram for predicting the outcomes of colorectal cancer: based on tumor biomarkers and log odds of positive lymph node scheme[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 661040. doi:10.3389/fonc.2021.661040
- [15] Kinnier CV, Asare EA, Mohanty S, et al. Risk prediction tools in surgical oncology[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(5): 500-508.
- [16] Chang GJ, Hu CY, Eng C, et al. Practical application of a calculator for conditional survival in colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5938-5943.
- [17] Parr H, Porta N, Tree AC, et al. A personalized clinical dynamic prediction model to characterize prognosis for patients with localized prostate cancer; analysis of the CHHiP phase 3 trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 116(5): 1055-1068.
- [18] Wijnands AM, Penning de Vries BBL, Lutgens MWMD, et al. Dynamic prediction of advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(8): 1697-1708.
- [19] Li K, Luo S. Dynamic prediction of Alzheimer's disease progression using features of multiple longitudinal outcomes and time-to-event data[J]. *Stat Med*, 2019, 38(24): 4804-4818.
- [20] Ren XH, Lin J, Stebbins GT, et al. Prognostic modeling of Parkinson's disease progression using early longitudinal patterns of change[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2853-2861.
- [21] Happ C, Greven S. Multivariate functional principal component analysis for data observed on different (dimensional) domains[J]. *J Am Stat Assoc*, 2018, 113(522): 649-659.
- [22] Wichitaksorn N, Boris Choy ST, Gerlach R. A generalized class of skew distributions and associated robust quantile regression models [J]. *Can J Statistics*, 2014, 42(4): 579-596.
- [23] Sène M, Taylor JM, Dignam JJ, et al. Individualized dynamic prediction of prostate cancer recurrence with and without the initiation of a second treatment; development and validation [J]. *Stat Methods Med Res*, 2016, 25(6): 2972-2991.
- [24] 李春霞. 结直肠癌围手术期血清肿瘤标志物轨迹分析及动态预测研究[D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [25] Yao F, Müller HG, Wang JL. Functional data analysis for sparse longitudinal data[J]. *J Am Stat Assoc*, 2005, 100(470): 577-590.
- [26] Lyu Y, Liu Y, Xiao X, et al. High level of intraoperative lactate might predict acute kidney injury in aortic arch surgery via minimally invasive approach in patients with type A dissection [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1188393. doi:10.3389/fcvm.2023.1188393
- [27] Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature[J]. *JAMA*, 2017, 318(14): 1377-1384.
- [28] Happ C, Greven S. Multivariate functional principal component analysis for data observed on different (dimensional) domains[J]. *J Am Stat Assoc*, 2018, 113(522): 649-659.
- [29] Therneau TM. A package for survival analysis in R[EB/OL]. (2023-03-12) [2024-05-01]. R package version 3.5-5, 2023. <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/survival.pdf>
- [30] Ushigome M, Shimada H, Miura Y, et al. Changing pattern of tumor markers in recurrent colorectal cancer patients before surgery to recurrence; serum p53 antibodies, CA19-9 and CEA[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(4): 622-632.
- [31] Sonoda H, Yamada T, Matsuda A, et al. Elevated serum carcinoembryonic antigen level after curative surgery is a prognostic biomarker of stage II-III colorectal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(11): 2880-2887.
- [32] Zhou SY, Sheng NQ, Ren JZ, et al. Clinical significance of and predictive risk factors for the postoperative elevation of carcinoembryonic antigen in patients with non-metastatic colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 741309. doi:10.3389/fonc.2021.741309
- [33] Lee JO, Kim M, Lee JH, et al. Carbohydrate antigen 19-9 plus carcinoembryonic antigen for prognosis in colorectal cancer; an observational study[J]. *Colorectal Dis*, 2023, 25(2): 272-281.
- [34] Proust-Lima C, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Joint modeling of repeated multivariate cognitive measures and competing risks of dementia and death; a latent process and latent class approach[J]. *Stat Med*, 2016, 35(3): 382-398.
- [35] Elashoff RM, Li G, Li N. A joint model for longitudinal measurements and survival data in the presence of multiple failure types[J]. *Biometrics*, 2008, 64(3): 762-771.