

# 乳腺癌术后上肢淋巴水肿的 风险预测可视化模型构建与验证

赵慧朵<sup>1</sup>, 吴冰<sup>1</sup>, 车志英<sup>2</sup>

(1. 河南中医药大学第一附属医院 乳腺外科, 河南 郑州, 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州, 450000)

**摘要:** **目的** 探讨乳腺癌术后上肢淋巴水肿的危险因素, 构建风险预测可视化模型并验证。 **方法** 回顾性分析 528 例行手术治疗的乳腺癌患者的临床资料, 将患者随机分为训练集 352 例和验证集 176 例。根据是否并发上肢淋巴水肿将训练集患者分为淋巴水肿组 67 例和非淋巴水肿组 285 例, 采用 Logistic 回归分析筛选乳腺癌术后上肢淋巴水肿的危险因素, 通过 R 软件绘制风险预测可视化模型并验证效能。 **结果** 乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿的发生率为 20.08% (106/528)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 体质量指数 (BMI) 高、高血压、TNM 分期 III a 期、双侧病变、腋窝淋巴结清扫水平 III 级、术后放疗均为乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。基于这 6 个独立危险因素构建列线图模型, 该模型在训练集、验证集中的校正曲线均与理想曲线拟合良好; 受试者工作特征曲线分析结果显示, 列线图模型在训练集、验证集中预测术后上肢淋巴水肿的曲线下面积分别为 0.950、0.886; 决策曲线分析结果显示, 该模型在训练集和验证集中预测术后上肢淋巴水肿的总体净获益均高于所有患者全干预或未干预。 **结论** BMI 高、高血压、TNM 分期 III a 期、双侧病变、腋窝淋巴结清扫水平 III 级、术后放疗均为乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的独立危险因素, 据此构建的风险预测列线图模型具有良好的预测效能。

**关键词:** 乳腺癌; 手术; 上肢淋巴水肿; 可视化模型; 列线图模型

中图分类号: R 737.9; R 619; R 319 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)24-030-07 DOI: 10.7619/jcmp.20232484

## Construction and validation of risk predictive visualized model of upper limb lymphedema after breast cancer surgery

ZHAO Huiduo<sup>1</sup>, WU Bing<sup>1</sup>, CHE Zhiying<sup>2</sup>

(1. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450000; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450000)

**Abstract:** **Objective** To explore the risk factors of upper limb lymphedema after breast cancer surgery and to construct and validate a risk prediction visualized model. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 528 breast cancer patients who underwent surgery. The patients were randomly divided into training set (352 cases) and validation set (176 cases). The training set patients were divided into lymphedema group (67 cases) and non-lymphedema group (285 cases) based on whether they had upper limb lymphedema. Logistic regression analysis was used to screen risk factors for upper limb lymphedema after breast cancer surgery. A risk prediction visualized model was constructed and validated using R software. **Results** The incidence of upper limb lymphedema after breast cancer surgery was 20.08% (106/528). Multivariate Logistic regression analysis showed that high body mass index (BMI), hypertension, TNM stage III a, bilateral lesions, level III of axillary lymph node dissection, and postoperative radiotherapy and chemotherapy were independent risk factors for upper limb lymphedema after breast cancer surgery ( $P < 0.05$ ). A risk prediction nomogram model was constructed based on above six independent risk factors. The calibration curve of the model in the training set and validation set both fitted the ideal curve well; the receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of the nomogram model in

收稿日期: 2023-08-04 修回日期: 2023-11-29

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (21A360005)

通信作者: 车志英, E-mail: chezy365@126.com

the training set and validation set for predicting upper limb lymphedema after surgery was 0.950 and 0.886, respectively; the decision curve analysis showed that the overall net benefit of the model in predicting upper limb lymphedema after surgery in the training set and validation set was higher than that of all patients receiving full intervention or no intervention. **Conclusion** High BMI, hypertension, stage III a of TNM, bilateral lesions, level III of axillary lymph node dissection, and postoperative radiotherapy and chemotherapy are independent risk factors for upper limb lymphedema after breast cancer surgery. The risk prediction nomogram model constructed based on these factors has good predictive performance.

**Key words:** breast cancer; surgery; upper limb lymphedema; visualized model; nomogram model

2020 年全球最新癌症负担数据报告<sup>[1]</sup>显示,乳腺癌新增发病人数达 226 万,已取代肺癌成为全球第一大癌症。手术为目前临床治疗乳腺癌的重要手段,能有效改善患者预后,提高生存率。上肢淋巴水肿是乳腺癌手术后最常见的并发症之一,发生率为 15%~30%,且随着乳腺癌发生时间的推移,发生率逐渐升高<sup>[2]</sup>。长期水肿可严重影响患者的肢体形态和功能,增加淋巴管炎症风险,还会对患者术后生存时间造成不良影响。因此,探究风险因素并构建风险预测可视化模型,对乳腺癌术后上肢淋巴水肿的临床预防和个体治疗方案优化十分重要。既往研究<sup>[3]</sup>显示,乳腺癌患者术后发生上肢淋巴水肿的风险较高。另有研究<sup>[4]</sup>指出,肥胖、清扫淋巴结数量多、腋窝清扫范围大、合并高血压、术后缺乏锻炼均为乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的危险因素。列线图是一种基于多因素回归分析的可视化预测模型,能够将纳入的独立危险因素对事件发生概率的影响程度量化评分,可直观反映各因素对事件发生的影响程度,已被广泛应用于疾病发生风险的预测<sup>[5]</sup>。本研究构建乳腺癌术后上肢淋巴水肿的风险预测可视化模型,以期为高危人群的早期筛查和诊断治疗提供临床指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 8 月河南中医药大学第一附属医院收治的 528 例行手术治疗的乳腺癌患者的临床资料,将患者随机分为训练集 352 例和验证集 176 例。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)》<sup>[6]</sup>中乳腺癌诊断标准者;②符合手术指征,接受乳腺癌手术治疗者;③年龄 $\geq 18$  岁者;④

临床随访资料完整者。排除标准:①入院前接受过其他抗肿瘤治疗者;②合并重要脏器功能不全或其他部位肿瘤者;③合并营养不良性、心源性、肾源性等水肿症状者;④上肢有重大外伤或手术史者;⑤妊娠期或哺乳期女性。528 例患者中,男 5 例,女 523 例;年龄 36~65 岁,平均(53.20 $\pm$ 8.14)岁;体质指数(BMI)18.0~32.2 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.19 $\pm$ 2.41) kg/m<sup>2</sup>;合并糖尿病 101 例,合并高血压 115 例;TNM 分期为 I 期 66 例,II 期 287 例,IIIa 期 175 例;病变部位为单侧 491 例,双侧 37 例;病理分型为浸润型导管癌 396 例,浸润型小叶癌 108 例,其他 24 例;肿瘤直径 $\geq 2$  cm 286 例,肿瘤直径 $< 2$  cm 242 例;组织分化程度为高分化 262 例,中分化 195 例,低未分化 71 例。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

分组和资料收集方法:将训练集患者根据术后是否并发上肢淋巴水肿分为淋巴水肿组和非淋巴水肿组,收集 2 组患者的临床资料,进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。①一般资料,包括性别、年龄、BMI;②合并症,包括糖尿病、高血压;③临床资料,包括 TNM 分期、病变部位、病理分型、肿瘤直径、组织分化程度;④手术及术后情况,包括术式、腋窝淋巴结清扫水平、手术清扫淋巴结数量、术后是否放化疗。

上肢淋巴水肿诊断标准和随访方法:患肢存在沉重、酸痛、肿胀等不适,且患侧腕关节、尺骨鹰嘴上下各 10 cm 的任意部位上肢周径与健侧差值 $\geq 2$  cm,则诊断为上肢淋巴水肿<sup>[7]</sup>。通过微信、电话沟通和门诊复查等方式对患者随访 6 个月,记录患者并发上肢淋巴水肿情况。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理。

年龄、BMI、手术清扫淋巴结数量为计量资料,经 K-S 检验均符合正态分布,以均数  $\pm$  标准差表示,组间比较行独立样本  $t$  检验;性别、合并糖尿病情况、合并高血压情况、TNM 分期、病变部位、病理分型、肿瘤直径、组织分化程度、术式、腋窝淋巴结清扫水平为计数资料,以  $[n(\%)]$  表示,比较行  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析明确乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的危险因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 R 软件(R4.1.0 版本)rms 程序包构建乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的风险预测可视化模型。以一致性指数(C-index)量化模型预测性能,通过 Bootstrap 法进行内部验证,采用 MedCalc 软件绘制受试者工作特征

(ROC)曲线,评估模型的预测效能;采用 R 软件 rms 程序包绘制校正曲线,评估模型的准确性;采用 R 软件 rms 程序包绘制决策曲线,评估模型的临床净获益。

## 2 结果

### 2.1 训练集和验证集患者一般资料比较

训练集患者性别、年龄、BMI、合并糖尿病、合并高血压、TNM 分期、病变部位、病理分型、肿瘤直径、组织分化程度、术式、腋窝淋巴结清扫水平、手术清扫淋巴结数量、术后是否放化疗情况与验证集患者比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 验证集和训练集患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ ) [ $n(\%)$ ]

指标	分类	训练集( $n=352$ )	验证集( $n=176$ )	$t/\chi^2$	$P$																																																																																																																		
性别	男	3(0.85)	2(1.14)	0.101	0.751																																																																																																																		
	女	349(99.15)	174(98.86)			年龄/岁		$52.94 \pm 8.05$	$53.72 \pm 8.33$	1.037	0.300	体质量指数/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )		$23.26 \pm 2.33$	$23.05 \pm 2.20$	0.994	0.320	糖尿病	是	68(19.32)	33(18.75)	0.024	0.876	否	284(80.68)	143(81.25)	高血压	是	80(22.73)	35(19.89)	0.556	0.456	否	272(77.27)	141(80.11)	TNM 分期	I ~ II 期	240(68.18)	113(64.20)	0.838	0.360	III a 期	112(31.82)	63(35.80)	病变部位	单侧	326(92.61)	165(93.75)	0.233	0.630	双侧	26(7.39)	11(6.25)	病理分型	浸润型导管癌	265(75.28)	131(74.43)	0.094	0.759	浸润型小叶癌	70(19.89)	38(21.59)	其他	17(4.83)	7(3.98)	肿瘤直径	$\geq 2$ cm	192(54.55)	94(53.41)	0.061	0.805	$< 2$ cm	160(45.45)	82(46.59)	组织分化程度	高分化与中分化	301(85.51)	156(88.64)	0.984	0.321	低分化与未分化	51(14.49)	20(11.36)	术式	切除术	129(36.65)	55(31.25)	0.612	0.434	根治术	51(14.49)	33(18.75)	扩大根治术	38(10.79)	24(13.64)	改良根治术	134(38.07)	64(36.36)	腋窝淋巴结清扫水平	I ~ II 级	175(78.48)	94(77.69)	0.029	0.866	III 级	48(21.52)	27(22.31)	手术清扫淋巴结数量/个		$14.52 \pm 2.78$	$14.19 \pm 2.72$	1.295	0.196	术后放化疗	是	107(30.40)	62(35.23)	1.258	0.262
年龄/岁		$52.94 \pm 8.05$	$53.72 \pm 8.33$	1.037	0.300																																																																																																																		
体质量指数/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )		$23.26 \pm 2.33$	$23.05 \pm 2.20$	0.994	0.320																																																																																																																		
糖尿病	是	68(19.32)	33(18.75)	0.024	0.876																																																																																																																		
	否	284(80.68)	143(81.25)			高血压	是	80(22.73)	35(19.89)	0.556	0.456	否	272(77.27)	141(80.11)	TNM 分期	I ~ II 期	240(68.18)	113(64.20)	0.838	0.360	III a 期	112(31.82)	63(35.80)	病变部位	单侧	326(92.61)	165(93.75)	0.233	0.630	双侧	26(7.39)	11(6.25)	病理分型	浸润型导管癌	265(75.28)	131(74.43)	0.094	0.759	浸润型小叶癌	70(19.89)	38(21.59)	其他	17(4.83)	7(3.98)	肿瘤直径	$\geq 2$ cm	192(54.55)	94(53.41)	0.061	0.805	$< 2$ cm	160(45.45)	82(46.59)	组织分化程度	高分化与中分化	301(85.51)	156(88.64)	0.984	0.321	低分化与未分化	51(14.49)	20(11.36)	术式	切除术	129(36.65)	55(31.25)	0.612	0.434	根治术	51(14.49)	33(18.75)	扩大根治术	38(10.79)	24(13.64)	改良根治术	134(38.07)	64(36.36)	腋窝淋巴结清扫水平	I ~ II 级	175(78.48)	94(77.69)	0.029	0.866	III 级	48(21.52)	27(22.31)	手术清扫淋巴结数量/个		$14.52 \pm 2.78$	$14.19 \pm 2.72$	1.295	0.196	术后放化疗	是	107(30.40)	62(35.23)	1.258	0.262	否	245(69.60)	114(64.77)																		
高血压	是	80(22.73)	35(19.89)	0.556	0.456																																																																																																																		
	否	272(77.27)	141(80.11)			TNM 分期	I ~ II 期	240(68.18)	113(64.20)	0.838	0.360	III a 期	112(31.82)	63(35.80)	病变部位	单侧	326(92.61)	165(93.75)	0.233	0.630	双侧	26(7.39)	11(6.25)	病理分型	浸润型导管癌	265(75.28)	131(74.43)	0.094	0.759	浸润型小叶癌	70(19.89)	38(21.59)		其他	17(4.83)	7(3.98)			肿瘤直径	$\geq 2$ cm	192(54.55)	94(53.41)	0.061	0.805	$< 2$ cm	160(45.45)	82(46.59)	组织分化程度	高分化与中分化	301(85.51)	156(88.64)	0.984	0.321	低分化与未分化	51(14.49)	20(11.36)	术式	切除术	129(36.65)	55(31.25)	0.612	0.434		根治术	51(14.49)	33(18.75)			扩大根治术	38(10.79)	24(13.64)	改良根治术	134(38.07)	64(36.36)	腋窝淋巴结清扫水平	I ~ II 级	175(78.48)	94(77.69)	0.029	0.866	III 级	48(21.52)	27(22.31)	手术清扫淋巴结数量/个		$14.52 \pm 2.78$	$14.19 \pm 2.72$	1.295	0.196	术后放化疗	是	107(30.40)	62(35.23)	1.258	0.262	否	245(69.60)	114(64.77)																					
TNM 分期	I ~ II 期	240(68.18)	113(64.20)	0.838	0.360																																																																																																																		
	III a 期	112(31.82)	63(35.80)			病变部位	单侧	326(92.61)	165(93.75)	0.233	0.630	双侧	26(7.39)	11(6.25)	病理分型	浸润型导管癌	265(75.28)	131(74.43)	0.094	0.759	浸润型小叶癌	70(19.89)	38(21.59)		其他	17(4.83)	7(3.98)			肿瘤直径	$\geq 2$ cm	192(54.55)	94(53.41)	0.061	0.805	$< 2$ cm	160(45.45)	82(46.59)	组织分化程度	高分化与中分化	301(85.51)	156(88.64)	0.984	0.321	低分化与未分化	51(14.49)	20(11.36)	术式	切除术	129(36.65)	55(31.25)	0.612	0.434	根治术	51(14.49)	33(18.75)		扩大根治术	38(10.79)	24(13.64)			改良根治术	134(38.07)	64(36.36)	腋窝淋巴结清扫水平	I ~ II 级	175(78.48)	94(77.69)	0.029	0.866	III 级	48(21.52)	27(22.31)	手术清扫淋巴结数量/个		$14.52 \pm 2.78$	$14.19 \pm 2.72$	1.295	0.196	术后放化疗	是	107(30.40)	62(35.23)	1.258	0.262	否	245(69.60)	114(64.77)																														
病变部位	单侧	326(92.61)	165(93.75)	0.233	0.630																																																																																																																		
	双侧	26(7.39)	11(6.25)			病理分型	浸润型导管癌	265(75.28)	131(74.43)	0.094	0.759	浸润型小叶癌	70(19.89)	38(21.59)		其他	17(4.83)	7(3.98)			肿瘤直径	$\geq 2$ cm	192(54.55)	94(53.41)	0.061	0.805	$< 2$ cm	160(45.45)	82(46.59)	组织分化程度	高分化与中分化	301(85.51)	156(88.64)	0.984	0.321	低分化与未分化	51(14.49)	20(11.36)	术式	切除术	129(36.65)	55(31.25)	0.612	0.434	根治术	51(14.49)	33(18.75)		扩大根治术	38(10.79)	24(13.64)			改良根治术	134(38.07)	64(36.36)	腋窝淋巴结清扫水平	I ~ II 级	175(78.48)	94(77.69)	0.029	0.866	III 级	48(21.52)	27(22.31)	手术清扫淋巴结数量/个		$14.52 \pm 2.78$	$14.19 \pm 2.72$	1.295	0.196	术后放化疗	是	107(30.40)	62(35.23)	1.258	0.262	否	245(69.60)	114(64.77)																																							
病理分型	浸润型导管癌	265(75.28)	131(74.43)	0.094	0.759																																																																																																																		
	浸润型小叶癌	70(19.89)	38(21.59)																																																																																																																				
	其他	17(4.83)	7(3.98)																																																																																																																				
肿瘤直径	$\geq 2$ cm	192(54.55)	94(53.41)	0.061	0.805																																																																																																																		
	$< 2$ cm	160(45.45)	82(46.59)																																																																																																																				
组织分化程度	高分化与中分化	301(85.51)	156(88.64)	0.984	0.321																																																																																																																		
	低分化与未分化	51(14.49)	20(11.36)																																																																																																																				
术式	切除术	129(36.65)	55(31.25)	0.612	0.434																																																																																																																		
	根治术	51(14.49)	33(18.75)																																																																																																																				
	扩大根治术	38(10.79)	24(13.64)																																																																																																																				
	改良根治术	134(38.07)	64(36.36)																																																																																																																				
腋窝淋巴结清扫水平	I ~ II 级	175(78.48)	94(77.69)	0.029	0.866																																																																																																																		
	III 级	48(21.52)	27(22.31)																																																																																																																				
手术清扫淋巴结数量/个		$14.52 \pm 2.78$	$14.19 \pm 2.72$	1.295	0.196																																																																																																																		
术后放化疗	是	107(30.40)	62(35.23)	1.258	0.262																																																																																																																		
	否	245(69.60)	114(64.77)																																																																																																																				

腋窝淋巴结清扫水平指标中,训练集总例数为 223 例,验证集总例数为 121 例。

### 2.2 乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的单因素分析

本研究中,乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿发生率为 20.08% (106/528),根据是否并发上肢淋巴水肿将训练集患者分为淋巴水肿组 67 例和

非淋巴水肿组 285 例。淋巴水肿组 BMI、手术清扫淋巴结数量和合并高血压者、TNM 分期 III a 期者、双侧病变者、肿瘤直径  $\geq 2$  cm 者、腋窝淋巴结清扫水平 III 级者、术后放化疗者占比均高于非淋巴水肿组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表2 乳腺癌术后患者并发上肢淋巴水肿的单因素分析( $\bar{x} \pm s$ ) [n(%)]

指标	分类	淋巴水肿组(n=67)	非淋巴水肿组(n=285)	$t/\chi^2$	P																																																																																																																		
性别	男	0	3(1.05)	0.711	0.399																																																																																																																		
	女	67(100.00)	282(98.95)			年龄/岁		53.32 ± 8.20	52.85 ± 8.14	0.425	0.671	体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )		27.15 ± 2.58	22.35 ± 2.27	15.163	<0.001	糖尿病	是	17(25.37)	51(17.89)	1.946	0.163	否	50(74.63)	234(82.11)	高血压	是	24(35.82)	56(19.65)	8.078	0.004	否	43(64.18)	229(80.35)	TNM分期	I~II期	34(50.75)	206(72.28)	11.596	0.001	IIIa期	33(49.25)	79(27.72)	病变部位	单侧	56(83.58)	270(94.74)	9.867	0.002	双侧	11(16.42)	15(5.26)	病理分型	浸润型导管癌	45(67.16)	220(77.19)	1.353	0.227	浸润型小叶癌	17(25.38)	53(18.60)	其他	5(7.46)	12(4.21)	肿瘤直径	≥2 cm	48(71.64)	144(50.53)	9.755	0.002	<2 cm	19(28.36)	141(49.47)	组织分化程度	高分化与中分化	55(82.09)	246(86.32)	0.783	0.377	低分化与未分化	12(17.91)	39(13.68)	术式	切除术	23(34.33)	106(37.19)	0.647	0.421	根治术	11(16.42)	40(14.03)	扩大根治术	8(11.94)	30(10.53)	改良根治术	25(37.31)	109(38.25)	腋窝淋巴结清扫水平	I~II级	18(40.91)	157(87.71)	45.796	<0.001	III级	26(59.09)	22(12.29)	手术清扫淋巴结数量/个		18.78 ± 3.16	13.52 ± 2.08	16.682	<0.001	术后放疗	是	32(47.76)	75(26.32)	11.792	0.001
年龄/岁		53.32 ± 8.20	52.85 ± 8.14	0.425	0.671																																																																																																																		
体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )		27.15 ± 2.58	22.35 ± 2.27	15.163	<0.001																																																																																																																		
糖尿病	是	17(25.37)	51(17.89)	1.946	0.163																																																																																																																		
	否	50(74.63)	234(82.11)			高血压	是	24(35.82)	56(19.65)	8.078	0.004	否	43(64.18)	229(80.35)	TNM分期	I~II期	34(50.75)	206(72.28)	11.596	0.001	IIIa期	33(49.25)	79(27.72)	病变部位	单侧	56(83.58)	270(94.74)	9.867	0.002	双侧	11(16.42)	15(5.26)	病理分型	浸润型导管癌	45(67.16)	220(77.19)	1.353	0.227	浸润型小叶癌	17(25.38)	53(18.60)	其他	5(7.46)	12(4.21)	肿瘤直径	≥2 cm	48(71.64)	144(50.53)	9.755	0.002	<2 cm	19(28.36)	141(49.47)	组织分化程度	高分化与中分化	55(82.09)	246(86.32)	0.783	0.377	低分化与未分化	12(17.91)	39(13.68)	术式	切除术	23(34.33)	106(37.19)	0.647	0.421	根治术	11(16.42)	40(14.03)	扩大根治术	8(11.94)	30(10.53)	改良根治术	25(37.31)	109(38.25)	腋窝淋巴结清扫水平	I~II级	18(40.91)	157(87.71)	45.796	<0.001	III级	26(59.09)	22(12.29)	手术清扫淋巴结数量/个		18.78 ± 3.16	13.52 ± 2.08	16.682	<0.001	术后放疗	是	32(47.76)	75(26.32)	11.792	0.001	否	35(52.24)	210(73.68)																		
高血压	是	24(35.82)	56(19.65)	8.078	0.004																																																																																																																		
	否	43(64.18)	229(80.35)			TNM分期	I~II期	34(50.75)	206(72.28)	11.596	0.001	IIIa期	33(49.25)	79(27.72)	病变部位	单侧	56(83.58)	270(94.74)	9.867	0.002	双侧	11(16.42)	15(5.26)	病理分型	浸润型导管癌	45(67.16)	220(77.19)	1.353	0.227	浸润型小叶癌	17(25.38)	53(18.60)		其他	5(7.46)	12(4.21)			肿瘤直径	≥2 cm	48(71.64)	144(50.53)	9.755	0.002	<2 cm	19(28.36)	141(49.47)	组织分化程度	高分化与中分化	55(82.09)	246(86.32)	0.783	0.377	低分化与未分化	12(17.91)	39(13.68)	术式	切除术	23(34.33)	106(37.19)	0.647	0.421		根治术	11(16.42)	40(14.03)			扩大根治术	8(11.94)	30(10.53)	改良根治术	25(37.31)	109(38.25)	腋窝淋巴结清扫水平	I~II级	18(40.91)	157(87.71)	45.796	<0.001	III级	26(59.09)	22(12.29)	手术清扫淋巴结数量/个		18.78 ± 3.16	13.52 ± 2.08	16.682	<0.001	术后放疗	是	32(47.76)	75(26.32)	11.792	0.001	否	35(52.24)	210(73.68)																					
TNM分期	I~II期	34(50.75)	206(72.28)	11.596	0.001																																																																																																																		
	IIIa期	33(49.25)	79(27.72)			病变部位	单侧	56(83.58)	270(94.74)	9.867	0.002	双侧	11(16.42)	15(5.26)	病理分型	浸润型导管癌	45(67.16)	220(77.19)	1.353	0.227	浸润型小叶癌	17(25.38)	53(18.60)		其他	5(7.46)	12(4.21)			肿瘤直径	≥2 cm	48(71.64)	144(50.53)	9.755	0.002	<2 cm	19(28.36)	141(49.47)	组织分化程度	高分化与中分化	55(82.09)	246(86.32)	0.783	0.377	低分化与未分化	12(17.91)	39(13.68)	术式	切除术	23(34.33)	106(37.19)	0.647	0.421	根治术	11(16.42)	40(14.03)		扩大根治术	8(11.94)	30(10.53)			改良根治术	25(37.31)	109(38.25)	腋窝淋巴结清扫水平	I~II级	18(40.91)	157(87.71)	45.796	<0.001	III级	26(59.09)	22(12.29)	手术清扫淋巴结数量/个		18.78 ± 3.16	13.52 ± 2.08	16.682	<0.001	术后放疗	是	32(47.76)	75(26.32)	11.792	0.001	否	35(52.24)	210(73.68)																														
病变部位	单侧	56(83.58)	270(94.74)	9.867	0.002																																																																																																																		
	双侧	11(16.42)	15(5.26)			病理分型	浸润型导管癌	45(67.16)	220(77.19)	1.353	0.227	浸润型小叶癌	17(25.38)	53(18.60)		其他	5(7.46)	12(4.21)			肿瘤直径	≥2 cm	48(71.64)	144(50.53)	9.755	0.002	<2 cm	19(28.36)	141(49.47)	组织分化程度	高分化与中分化	55(82.09)	246(86.32)	0.783	0.377	低分化与未分化	12(17.91)	39(13.68)	术式	切除术	23(34.33)	106(37.19)	0.647	0.421	根治术	11(16.42)	40(14.03)		扩大根治术	8(11.94)	30(10.53)			改良根治术	25(37.31)	109(38.25)	腋窝淋巴结清扫水平	I~II级	18(40.91)	157(87.71)	45.796	<0.001	III级	26(59.09)	22(12.29)	手术清扫淋巴结数量/个		18.78 ± 3.16	13.52 ± 2.08	16.682	<0.001	术后放疗	是	32(47.76)	75(26.32)	11.792	0.001	否	35(52.24)	210(73.68)																																							
病理分型	浸润型导管癌	45(67.16)	220(77.19)	1.353	0.227																																																																																																																		
	浸润型小叶癌	17(25.38)	53(18.60)																																																																																																																				
	其他	5(7.46)	12(4.21)																																																																																																																				
肿瘤直径	≥2 cm	48(71.64)	144(50.53)	9.755	0.002																																																																																																																		
	<2 cm	19(28.36)	141(49.47)																																																																																																																				
组织分化程度	高分化与中分化	55(82.09)	246(86.32)	0.783	0.377																																																																																																																		
	低分化与未分化	12(17.91)	39(13.68)																																																																																																																				
术式	切除术	23(34.33)	106(37.19)	0.647	0.421																																																																																																																		
	根治术	11(16.42)	40(14.03)																																																																																																																				
	扩大根治术	8(11.94)	30(10.53)																																																																																																																				
	改良根治术	25(37.31)	109(38.25)																																																																																																																				
腋窝淋巴结清扫水平	I~II级	18(40.91)	157(87.71)	45.796	<0.001																																																																																																																		
	III级	26(59.09)	22(12.29)																																																																																																																				
手术清扫淋巴结数量/个		18.78 ± 3.16	13.52 ± 2.08	16.682	<0.001																																																																																																																		
术后放疗	是	32(47.76)	75(26.32)	11.792	0.001																																																																																																																		
	否	35(52.24)	210(73.68)																																																																																																																				

腋窝淋巴结清扫水平指标中,淋巴水肿组总例数为44例,非淋巴水肿组总例数为179例。

### 2.3 乳腺癌术后患者并发上肢淋巴水肿的

#### 多因素 Logistic 回归分析

共线性检验结果显示,肿瘤直径≥2 cm、手术清扫淋巴结数量分别与 TNM 分期存在显著多重共线性(VIF > 10),故剔除。将单因素分析结果中差异有统计学意义的因素作为自变量并赋值(BMI:自测值;有高血压=1,无高血压=0;TNM分期IIIa期=1,I~II期=0;双侧病变=1,单侧病变=0;腋窝淋巴结清扫水平III级=1,I~II级=0;术后进行放疗=1,术后未进行放疗=0),将是否并发上肢淋巴水肿作为因变

量并赋值(是=1,否=0)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,BMI高、高血压、TNM分期IIIa期、双侧病变、腋窝淋巴结清扫水平III级、术后放疗均为乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的独立危险因素(OR=1.799、1.543、1.939、1.996、1.726、1.829,P<0.05),见表3。

### 2.4 乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的风险预测可视化模型构建

基于多因素分析中上肢淋巴水肿的6个独立危险因素构建乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的风险预测列线图模型。列线图模型显示,各因素最

表3 乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
BMI	0.587	0.190	9.545	<0.001	1.799	1.239~2.610
高血压	0.434	0.155	7.840	0.008	1.543	1.139~2.091
TNM分期IIIa期	0.662	0.301	4.837	0.026	1.939	1.075~3.497
双侧病变	0.691	0.214	10.426	<0.001	1.996	1.312~3.036
腋窝淋巴结清扫水平III级	0.546	0.148	13.610	<0.001	1.726	1.292~2.307
术后放疗	0.604	0.207	8.514	0.004	1.829	1.219~2.745

高分值分别为 BMI 65 分、高血压 55 分、TNM 分期 III a 期 60 分、双侧病变 81 分、腋窝淋巴结清扫水平 III 级 88 分、术后放化疗 57 分,见图 1。

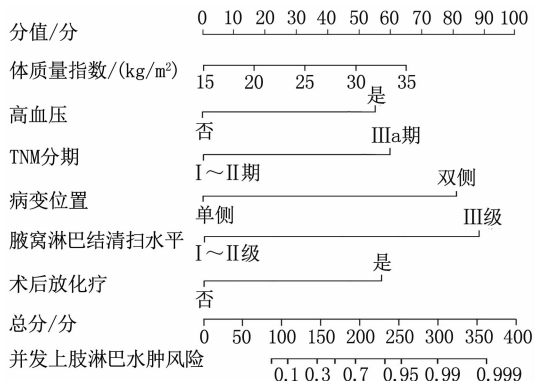
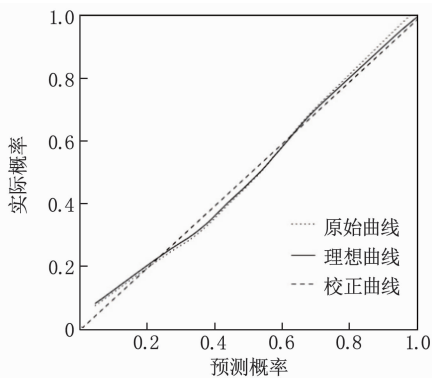
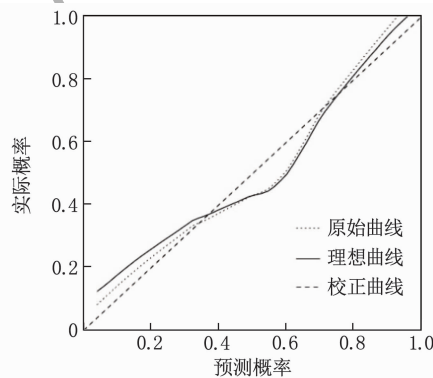


图 1 乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的风险预测列线图模型



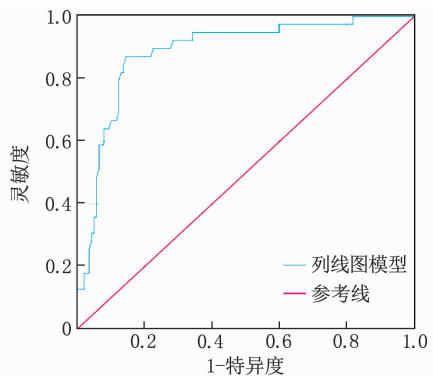
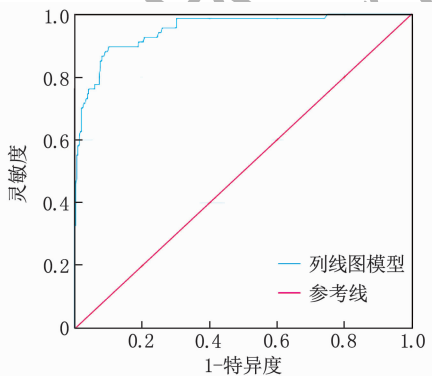
### 2.5 乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的风险预测可视化模型验证

训练集、验证集的 C-index 分别为 0.831 (95% CI: 0.766 ~ 0.890)、0.814 (95% CI: 0.753 ~ 0.859), 说明列线图模型的区分度较好; 训练集、验证集的校正曲线均与理想曲线拟合良好, 说明列线图模型预测乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的准确性良好, 见图 2; ROC 曲线分析结果显示, 训练集、验证集的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.950 (95% CI: 0.922 ~ 0.970)、0.886 (95% CI: 0.830 ~ 0.929), 灵敏度分别为 89.55%、87.18%, 特异度分别为 89.82%、85.40%, 说明列线图模型对乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的预测效能高, 见图 3; 决策曲线分析结果显示, 列线图模型在训练



A: 训练集; B: 验证集。

图 2 列线图模型预测乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的校正曲线



A: 训练集; B: 验证集。

图 3 列线图模型预测乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的 ROC 曲线

集和验证集中预测乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的总体净获益均高于所有患者全干预或未干预, 提示该模型具有良好的临床适用性, 见图 4。

### 3 讨论

上肢淋巴水肿是乳腺癌患者术后常见的并发症, 乳腺癌手术可损伤上肢淋巴组织, 引起远端淋

巴管阻塞, 使上肢淋巴回流受阻, 大量富含蛋白质的淋巴液聚集在组织间隙, 促进机体结缔组织发生胶原蛋白沉积及增生, 从而导致上肢水肿, 甚至并发上肢淋巴管炎和蜂窝织炎<sup>[8]</sup>。目前, 上肢淋巴水肿的临床治疗方式主要包括手术、物理疗法和口服药物法等, 但个体间疗效差异性大, 整体疗效欠佳<sup>[9]</sup>。本研究中, 乳腺癌患者术后上肢淋巴

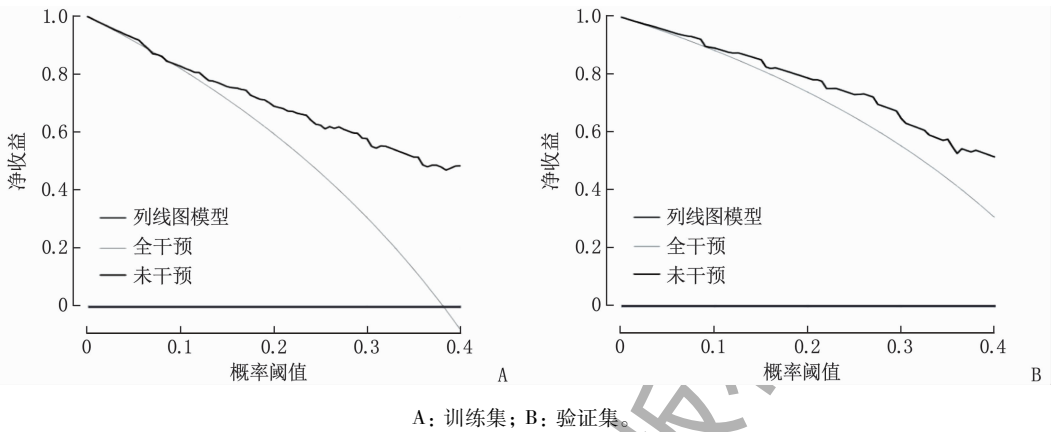


图 4 列线图模型预测乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的决策曲线

水肿发生率为 20.08% (106/528), 与 HARA Y 等<sup>[10]</sup>报道的 20.22%、SHEN A M 等<sup>[11]</sup>报道的 21.9% 相近,但高于 BRUNELLE C L 等<sup>[12]</sup>报道的 9.9%, 这可能与个人体质差异等因素有关。总之,乳腺癌患者术后并发上肢淋巴水肿的风险较高,探讨其危险因素并构建乳腺癌术后上肢淋巴水肿的风险预测模型具有重要的临床意义。

本研究结果显示, BMI 高、高血压、TNM 分期 III a 期、双侧病变、腋窝淋巴结清扫水平 III 级、术后放化疗均是乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的独立危险因素。BMI 高的患者机体存在过多的脂肪组织,可导致皮肤过度拉伸,降低肌肉收缩能力,导致淋巴回流不畅,且更易发生脂肪液化和坏死,引起淋巴管阻塞及淋巴管炎,进而增加上肢淋巴水肿发生风险<sup>[13]</sup>。高血压状态可促进机体淋巴液进入组织间隙,且高血压患者易发生水钠潴留,使血管内液增多,进而增加上肢淋巴水肿发生风险<sup>[14]</sup>。既往研究<sup>[15]</sup>显示,合并高血压的乳腺癌患者术后发生上肢淋巴水肿的风险较血压正常患者显著升高,且高血压病史是乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的危险因素。TNM 分期为 III a 期提示患者病情发展至中晚期,且发生淋巴结转移,手术范围大,可加重淋巴组织损伤,使上肢淋巴水肿发生风险升高。乳腺癌双侧病变患者的双侧乳腺均存在癌细胞,临床症状较单侧病变患者更复杂,身体抵抗力更低,从而更易发生术后感染,造成淋巴管损伤、堵塞,增加上肢淋巴水肿发生风险。腋窝淋巴结清扫水平 III 级提示手术清扫范围大,对淋巴管组织损伤较重,可严重破坏淋巴通路,导致淋巴液在患肢末端滞留,从而升高上肢淋巴水肿发病率<sup>[16]</sup>。术后放化疗在杀灭肿瘤细胞的同时也会对机体正常组织细胞造成损伤,引起静脉闭塞、淋巴管炎症、局部肌肉纤维化,不利于上肢淋巴回流,从而促进上肢淋巴水肿的发生<sup>[17]</sup>。BYUN H

K 等<sup>[18]</sup>指出,与仅接受根治术的患者相比,术后联合进行淋巴结区域放疗的乳腺癌患者发生上肢淋巴水肿的风险升高 2~4 倍。

列线图是一种新兴的临床风险预测可视化模型,其以多因素回归分析为基础,将多种预测指标直观清晰地整合绘制于同一平面,可反映预测模型中各预测指标对预测结局的影响,已被广泛应用于疾病发生风险预测和临床预后评估中。本研究基于上肢淋巴水肿的 6 个独立危险因素构建了乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的风险预测列线图模型(各因素最高分值分别为 BMI 65 分、高血压 55 分、TNM 分期 III a 期 60 分、双侧病变 81 分、腋窝淋巴结清扫水平 III 级 88 分、术后放化疗 57 分),可个体化预测乳腺癌患者术后并发上肢淋巴水肿的概率。本研究采用校正曲线和 ROC 曲线对列线图模型进行验证,结果显示该模型具有良好的区分度和预测准确性;决策曲线分析结果显示,该模型在训练集和验证集中预测乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的总体净获益均高于所有患者全干预或未干预,提示该模型具有良好的临床适用性。

综上所述, BMI 高、高血压、TNM 分期 III a 期、双侧病变、腋窝淋巴结清扫水平 III 级、术后放化疗均为乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的独立危险因素,据此构建的风险预测列线图模型可直观且准确地量化乳腺癌术后并发上肢淋巴水肿的风险,从而为高风险患者的筛选提供高效方案。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] PASKETT E D, LE-RADEMACHER J, OLIVERI J M, *et al*. A randomized study to prevent lymphedema in women treated for breast cancer: CALGB 70305 (Alliance) [J]. *Cancer*, 2021, 127(2): 291-299.

[3] SIQUEIRA T C, FRÁGOAS S P, PELEGRINI A, *et al.* Factors associated with upper limb dysfunction in breast cancer survivors[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29 (4): 1933-1940.

[4] ENGIN O, SAHIN E, SARIBAY E, *et al.* Risk factors for developing upper limb cellulitis after breast cancer treatment[J]. *Lymphology*, 2022, 55(2): 77-83.

[5] 朱婷, 周海兰, 华晓帆. 基于多维度指标预测乳腺癌术后复发的列线图模型建立及应用[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(5): 43-48.

[6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-759.

[7] CZERNIEC S A, WARD L C, REFSHAUGE K M, *et al.* Assessment of breast cancer-related arm lymphedema: comparison of physical measurement methods and self-report[J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(1): 54-62.

[8] MARCHICA P, D'ARPA S, MAGNO S, *et al.* Integrated treatment of breast cancer-related lymphedema: a descriptive review of the state of the art[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3233-3246.

[9] BIANCHI A, SALGARELLO M, HAYASHI A, *et al.* Breast cancer related upper limb lymphedema: approach and surgical management[J]. *Minerva Surg*, 2021, 76(6): 575-579.

[10] HARA Y, OTSUBO R, SHINOHARA S, *et al.* Lymphedema after axillary lymph node dissection in breast cancer: prevalence and risk factors-a single-center retrospective study[J]. *Lymphat Res Biol*, 2022, 20(6): 600-606.

[11] SHEN A M, LU Q, FU X, *et al.* Risk factors of unilateral breast cancer-related lymphedema: an updated systematic re-

view and meta-analysis of 84 cohort studies[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 31(1): 18.

[12] BRUNELLE C L, ROBERTS S A, HORICK N K, *et al.* Integrating symptoms into the diagnostic criteria for breast cancer-related lymphedema: applying results from a prospective surveillance program[J]. *Phys Ther*, 2020, 100(12): 2186-2197.

[13] KALEMIKERAKIS I, EVAGGELAKOU A, KAVGA A, *et al.* Diagnosis, treatment and quality of life in patients with cancer-related lymphedema[J]. *J BUON*, 2021, 26(5): 1735-1741.

[14] 饶坤林, 陈健健. 乳腺癌患者术后发生上肢淋巴水肿的危险因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(9): 1083-1085.

[15] YUSOF K M, AVERY-KIEJDA K A, AHMAD SUHAIMI S, *et al.* Assessment of potential risk factors and skin ultrasound presentation associated with breast cancer-related lymphedema in long-term breast cancer survivors[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(8): 1303.

[16] NOGUCHI M, INOKUCHI M, NOGUCHI M, *et al.* Axillary surgery for breast cancer: past, present, and future[J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(1): 9-15.

[17] AOISHI Y, OURA S, NISHIGUCHI H, *et al.* Risk factors for breast cancer-related lymphedema: correlation with docetaxel administration[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(5): 929-937.

[18] BYUN H K, CHANG J S, IM S H, *et al.* Risk of lymphedema following contemporary treatment for breast cancer: an analysis of 7617 consecutive patients from a multidisciplinary perspective[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(1): 170-178.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋)

(上接第 29 面)

[5] HU Y, YANG Y P, GU R, *et al.* Does patient age affect the PPV3 of ACR BI-RADS Ultrasound categories 4 and 5 in the diagnostic setting[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(6): 2492-2498.

[6] COATES A S, WINER E P, GOLDHIRSCH A, *et al.* Tailoring therapies: improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.

[7] LAWSON B T, VINNICOMBE S, WHELEHAN P, *et al.* Associations between the ultrasound features of invasive breast cancer and breast cancer specific survival[J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(11): 879. e13-879. e21.

[8] WU T, LI J, WANG D M, *et al.* Identification of a correlation between the sonographic appearance and molecular subtype of invasive breast cancer: a review of 311 cases[J]. *Clin Imaging*, 2019, 53: 179-185.

[9] TSANG J, TSE G. Molecular classification of breast cancer[J]. *Advances in Anatomic Pathol*, 2020, 27(1): 27-35.

[10] XU J, LI F, CHANG F L. Correlation of the ultrasound imaging of breast cancer and the expression of molecular biological indexes[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(Suppl 4): 1425-1430.

[11] ANDY E, TING S Y, BROOKE L, *et al.* The value of prognostic ultrasound features of breast cancer in different molecular subtypes with a focus on triple negative disease[J]. *Breast Cancer Tokyo Jpn*, 2021, 29(2): 1-6.

[12] 朱绘绘, 刘海珍, 郁春红, 等. 乳腺浸润性导管癌的超声特征及其与分子分型的相关性[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44(1): 29-33.

[13] 曹春莉, 李军, 曹玉文, 等. 乳腺癌常规超声特征和剪切波弹性参数与其分子亚型的关系[J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29(8): 801-806.

[14] 靳娟, 谭宏强, 何蕾蕾, 等. Ki67 在非特殊型浸润性乳腺癌中的表达及临床病理意义[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(29): 32-33.

[15] HOWLADER N, CRONIN K A, KURIAN A W, *et al.* Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(6): 619-626.

[16] FAN R, CHEN Y F, NECHUTA S, *et al.* Prediction models for breast cancer prognosis among Asian women[J]. *Cancer*, 2021, 127(11): 1758-1769.

[17] 李双, 范红敏, 肖菲菲, 等. 不同分子分型及临床病理特征与乳腺癌术后患者预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(1): 39-44.

[18] 王欣月, 张树华. 乳腺实性结节超声声像图危险因素评分法临床应用价值探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(6): 400-405.

[19] ZHANG L, LI J, XIAO Y, *et al.* Identifying ultrasound and clinical features of breast cancer molecular subtypes by ensemble decision[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11085.

[20] 毛羨仪, 梁伟翔, 蒋殿虎, 等. 乳腺癌高回声晕超声特征与 ER、PR 表达水平的相关性分析[J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(6): 1001-1004, 1013.

[21] 郭丹, 兰梦, 范风景, 等. 非特殊型浸润性乳腺癌的超声征象与病理分级的相关性[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(5): 766-770.

[22] 卓家伟, 何以救, 张美恋, 等. 乳腺癌常规超声及剪切波弹性成像表现与淋巴结转移关系的研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(8): 709-713.

(本文编辑: 梁琥 钱锋)