

· 论著 · 一次研究 ·

术前临床参数对结直肠癌肝转移根治性切除术后早期复发的预测价值



马瑞东, 李佳玮, 罗诗樵

重庆医科大学附属第一医院肝胆外科 (重庆 400016)

【摘要】目的 探究影响结直肠癌肝转移 (colorectal cancer liver metastases, CRLM) 患者根治性切除术后早期复发的危险因素并建立预测模型。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2023 年 6 月重庆医科大学附属第一医院接受根治性切除术的 CRLM 患者的临床资料。使用 Logistic 回归和 Lasso 回归分析方法探究影响早期复发的危险因素, 并根据危险因素构建列线图预测模型。使用受试者工作特征曲线的曲线下面积 (AUC)、校准曲线、临床决策曲线评估模型的区分度、校准度和临床适用性。**结果** 共纳入 242 例患者, 并随机分为训练组 (169 例) 和验证组 (73 例)。Logistic 回归分析和 Lasso 回归分析结果显示, 术前系统免疫炎症指数 (SII) ≥ 470.1 [OR=2.96, 95%CI (1.14, 7.67)]、预后营养指数 (PNI) < 43.5 [OR=5.91, 95%CI (1.41, 24.84)]、白蛋白与球蛋白比值 (AGR) < 1.3 [OR=7.62, 95%CI (2.78, 20.90)]、癌胚抗原 (CEA) ≥ 5.8 ng/mL [OR=2.93, 95%CI (1.09, 7.86)]、肝转移瘤双叶分布 [OR=3.66, 95%CI (1.40, 9.57)] 是影响 CRLM 患者术后早期复发的独立危险因素。以此为基础构建列线图模型, 模型在训练组、验证组的 AUC 分别为 0.884、0.869, 提示列线图区分度良好; 校准曲线显示该列线图模型具有良好的校准度, 临床决策曲线分析显示其临床适用性较强。**结论** 术前 SII ≥ 470.1 、PNI < 43.5 、AGR < 1.3 、CEA ≥ 5.8 ng/mL、肝转移瘤双叶分布是影响 CRLM 术后早期复发的独立危险因素, 以此为依据构建列线图模型可有效预测患者术后的早期复发。

【关键词】 结直肠癌肝转移; 早期复发; 根治性切除; 预测模型; 列线图

【中图分类号】 R 735.7 **【文献标识码】** A

Predictive value of preoperative clinical parameters for early recurrence after radical resection of colorectal cancer liver metastases

MA Ruidong, LI Jiawei, LUO Shiqiao

Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: LUO Shiqiao, Email: 202065@hospital.cqmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the risk factors influencing early recurrence after radical resection in patients with colorectal cancer liver metastases (CRLM) and to develop a predictive model. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of CRLM patients who underwent radical resection from January 2012 to June 2023. Logistic regression and Lasso regression analysis were utilized to explore the risk factors for early recurrence, and a nomogram was constructed based on the risk factors. Assessing model discrimination using

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202409144

基金项目: 重庆医科大学未来医学青年创新团队项目 (W0087)

通信作者: 罗诗樵, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 202065@hospital.cqmu.edu.cn

area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve, plotting calibration curves, and clinical decision curves to assess model calibration and clinical utility. **Results** The study included 242 patients, who were randomly divided into a training cohort (169 patients) and a validation cohort (73 patients). The Logistic and Lasso regression analyses identified preoperative systemic immune-inflammation index (SII) ≥ 470.1 [OR=2.96, 95%CI (1.14, 7.67)], prognostic nutritional index (PNI) < 43.5 [OR=5.91, 95%CI (1.41, 24.84)], albumin-globulin ratio (AGR) < 1.3 [OR=7.62, 95%CI (2.78, 20.90)], carcinoembryonic antigen (CEA) ≥ 5.8 ng/mL [OR=2.93, 95%CI (1.09, 7.86)], and bilobar distribution of liver metastases [OR=3.66, 95%CI (1.40, 9.57)] as independent risk factors for early recurrence. The nomogram developed from these findings demonstrated good discriminative ability with AUCs of 0.884 in the training cohort and 0.869 in the validation cohort. The calibration curve indicated that the nomogram model exhibited excellent calibration, and the clinical decision curve analysis suggested strong clinical utility. **Conclusion** Preoperative SII ≥ 470.1 , PNI < 43.5 , AGR < 1.3 , CEA ≥ 5.8 ng/mL, and bilobar distribution of liver metastases are significant independent risk factors for early recurrence in CRLM patients. The nomogram constructed based on these factors can effectively predict early recurrence in postoperative patients.

【Keywords】 Colorectal cancer liver metastases; Early recurrence; Radical resection; Prediction model; Nomogram

结直肠癌是全球范围内发病率第三的恶性肿瘤，也是癌症死亡的第二大原因^[1]。肝脏是结直肠癌血行转移最主要的靶器官，结直肠癌肝转移（colorectal cancer liver metastases, CRLM）是结直肠癌治疗的难点，约有 50% 的结直肠癌最终会发生肝转移^[2-3]。肝转移已成为结直肠癌患者最主要的死亡原因，也是影响结直肠癌患者预后的重要因素^[2, 4]。CRLM 的治疗方式包括手术、放化疗、靶向及免疫治疗等，但手术切除被认为是最佳方法^[5-7]。然而，部分 CRLM 患者根治性切除术后仍会出现肿瘤复发^[8]。有文献报道 CRLM 患者在手术后 2 年内的复发率超过 50%，5 年复发率达 70%^[9-10]。据统计，CRLM 术后复发患者的 5 年生存率仅为 38%~57%^[8]。同时，根治性切除术后肿瘤复发越早，预后越差。与术后晚期复发相比，早期复发患者生存期明显更短^[11-12]。术后早期复发已成为 CRLM 患者生存的重要挑战。

有研究表明，术前生物标志物对肿瘤患者的预后具有良好的预测价值^[13-15]。中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）升高是胰腺癌术后早期复发的危险因素^[16]，预后营养指数（prognostic nutritional index, PNI）与肝癌早期复发有关^[17-18]，系统免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index, SII）和血清胆红素水平影响胰腺癌的复发^[19-20]。寻找对预后具有预测价值的生物标志物对于患者的术后管

理极其重要^[21]。本研究拟对行根治性切除术的 CRLM 患者进行分析和总结，基于术前临床参数探究 CRLM 根治性切除术后早期复发的危险因素并构建预测模型，为临床中识别早期复发的高危患者和风险分层提供参考，以辅助医生为患者制定个体化的随访计划和治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析 2012 年 1 月至 2023 年 6 月于重庆医科大学附属第一医院接受根治性切除术的 CRLM 患者的临床资料。纳入标准：①结直肠原发肿瘤和肝转移肿瘤均行根治性手术切除，包括同期切除和分期切除；②术后病理学检查证实为 CRLM，且距手术标本切缘 1.0 mm 内无肿瘤细胞残留（R0 切除）；③术前无肝外其他器官转移和远处转移；④年龄 18 岁以上。排除标准：①手术切除前接受介入治疗、射频消融等局部治疗；②存在其他类型的恶性肿瘤、血液系统疾病（贫血除外）、免疫系统疾病、术前感染或高热；③术前有输血史、抗凝治疗史、白蛋白输注史；④术后 30 d 内死亡；⑤临床资料不完整。本研究经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批（批号：K2024-207-01），并豁免患者知情同意。

1.2 资料收集

通过查询电子病历系统获取患者以下信息：

①一般资料：年龄、性别、身高、体重等人口统计学特征；②根治性切除术前距离手术日期最近一次的血液学检查结果（最长不超过手术前 2 周）：中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、血清白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原、总胆红素、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、丙氨酸氨基转移酶（alanine amino-transferase, ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate transferase, AST）、癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、糖类抗原 19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA19-9）、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）抗原抗体检测结果；③术前超声、增强 CT、增强 MRI 等影像学检查结果：肿瘤分布、肝转移瘤个数、肝转移瘤最大直径（cm）；④术后病理学检查结果：病理类型、肿瘤分化程度、是否存在淋巴结转移；⑤术后辅助治疗情况。

1.3 临床参数计算

根据患者临床资料计算下列指标：身体质量指数（body mass index, BMI）= 体重 / 身高²（kg/m²）；SI^[19]= 中性粒细胞计数 × 血小板计数 / 淋巴细胞计数；血小板计数与淋巴细胞计数比值（platelet to lymphocyte ratio, PLR）；纤维蛋白原与白蛋白比值（fibrinogen to albumin ratio, FAR）；PNI^[17]= 白蛋白 + 5 × 淋巴细胞计数；白蛋白与碱性磷酸酶比值（albumin to alkaline phosphatase ratio, AAPR）；白蛋白与球蛋白比值（albumin to globulin ratio, AGR）；白蛋白 - 胆红素（albumin-bilirubin, ALBI）评分^[22]= $0.66 \times \lg[\text{总胆红素}(\mu\text{mol/L})] - 0.085 \times [\text{白蛋白}(\text{g/L})]$ 。

1.4 术后随访

通过电话和查询门诊复查资料的方式进行随访，患者术后前 2 年内每 3 个月于门诊复查一次，3~5 年内每 6 个月复查一次，5 年后每年复查一次，门诊复查内容包括病史询问、体格检查、血清学肿瘤标志物检测、肝脏超声检查或胸腹部 CT 检查，必要时行肝脏增强 MRI 和盆腔增强 CT 检查。根据既往研究^[23-25]，CRLM 根治性切除术后早期复发定义为：术后复查过程中，通过影像学检查和（或）实验室检查证实手术区域存在新发肿瘤或远处转移，自肿瘤根治性切除手术后第 1 日起至确诊复发的时间 ≤ 12 个月。总生存期（overall survival, OS）定义为从根治性手术切除至死亡或最后一次随访的时间间隔。

1.5 统计学分析

采用 X-tile、SPSS 26.0 和 R 4.1.2 软件进行统计分析。使用 X-tile 软件计算各临床参数的最佳截断值，其工作原理是将临床参数数据集中的每一个值作为潜在截断点，计算以该截断点为界限分组的两组间 Log-rank 检验的 *P* 值，两组间差异最大且 *P* 值 < 0.05 的截断点即为该临床参数的最佳截断值。使用随机数字表法按照 7 : 3 比例将研究对象随机分为训练组和验证组。正态分布的计量资料以均值和标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较使用 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距 [*M* (IQR)] 表示，组间比较使用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料以例数和百分比（*n*, %）表示，组间比较使用卡方检验或 Fisher 确切概率法。绘制早期与非早期复发组 Kaplan-Meier 生存曲线，使用 Log-rank 检验比较两组间 OS 差异。使用单因素 Logistic 回归方法分析影响早期复发的危险因素，同时为避免变量之间多重共线性和预测模型的过拟合，使用 Lasso 回归筛选变量^[26]，通过逐步增加惩罚系数 λ 排除无意义变量（ λ 通过 10 倍交叉验证确定）^[27]。将筛选出的变量纳入多因素 Logistic 回归分析，最终得到影响早期复发的危险因素并以此构建列线图预测模型。使用受试者工作特征曲线的曲线下面积（area under curve, AUC）评估模型的区分度，绘制校准曲线评估模型校准度，通过决策曲线分析（decision curve analysis, DCA）评估临床适用性。其中，DCA 是一种评估预测模型在实际临床决策中应用价值的方法，通过比较不同决策方案在特定阈值范围内的净收益（即考虑假阳性和假阴性结果带来的益处和损失后的净效果）评估预测模型在临床实践中的应用价值。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 242 例患者（训练组 169 例、验证组 73 例），其中男性 155 例（64.0%），女性 87 例（36.0%），60 岁及以上者 131 例（54.1%）。共 101 例（41.7%）患者出现术后早期复发，其中训练组术后早期复发者 74 例（43.8%）、非早期复发者 95 例（56.2%）；验证组术后早期复发者 27 例（37.0%）、非早期复发者 46 例（63.0%）。

根据 X-tile 软件的计算结果, PLR、SII、FAR、PNI、AAPR、AGR、AST、ALT、ALP、CEA、CA19-9、肝转移瘤最大直径的最佳截断值依次为 245.4、470.1、0.1、43.5、0.4、1.3、21、37、121、5.8、20.7、2.5。根据 ALBI 评分分为 1 级 (评分 ≤ -2.60)、2 级 ($-2.60 < \text{评分} \leq -1.39$)、3

级 (评分 > -1.39)。除验证组患者 HBV 感染比例偏高外, 训练组与验证组的基线特征差异无统计学意义 (表1)。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 发现早期复发组患者 OS 显著短于非早期复发组患者[HR=5.800, 95%CI(3.900,8.626), $P < 0.001$] (图 1)。

表1 训练组和验证组基线数据特征比较 (n, %)
Table 1. Comparison of baseline data characteristics between training group and test group (n, %)

项目	合计 (n=242)	训练组 (n=169)	验证组 (n=73)	χ^2 值	P值
性别				0.132	0.717
男性	155 (64.0)	107 (63.3)	48 (65.8)		
女性	87 (36.0)	62 (36.7)	25 (34.2)		
年龄 (岁)				0.977	0.323
≥ 60	131 (54.1)	95 (56.2)	36 (49.3)		
< 60	111 (45.9)	74 (43.8)	37 (50.7)		
BMI (kg/m ²)				0.005	0.943
≥ 24	92 (38.0)	64 (37.9)	28 (38.4)		
< 24	150 (62.0)	105 (62.1)	45 (61.6)		
PLR				0.073	0.787
≥ 245.4	32 (13.2)	23 (13.6)	9 (12.3)		
< 245.4	210 (86.8)	146 (86.4)	64 (87.7)		
SII				1.658	0.198
≥ 470.1	101 (41.7)	66 (39.1)	35 (47.9)		
< 470.1	141 (58.3)	103 (60.9)	38 (52.1)		
FAR				3.672	0.055
≥ 0.1	57 (23.6)	34 (20.1)	23 (31.5)		
< 0.1	185 (76.4)	135 (79.9)	50 (68.5)		
PNI				0.140	0.708
≥ 43.5	192 (79.3)	133 (78.7)	59 (80.8)		
< 43.5	50 (20.7)	36 (21.3)	14 (19.2)		
AAPR				0.464	0.496
≥ 0.4	182 (75.2)	125 (74.0)	57 (78.1)		
< 0.4	60 (24.8)	44 (26.0)	16 (21.9)		
AGR				0.632	0.427
≥ 1.3	167 (69.0)	114 (67.5)	53 (72.6)		
< 1.3	75 (31.0)	55 (32.5)	20 (27.4)		
ALBI分级				0.001	0.977
1级	176 (72.7)	123 (72.8)	53 (72.6)		
2级	66 (27.3)	46 (27.2)	20 (27.4)		
AST (U/L)				2.607	0.106
≥ 21	154 (63.6)	102 (60.4)	52 (71.2)		
< 21	88 (36.4)	67 (39.6)	21 (28.8)		
ALT (U/L)				0.001	0.972
≥ 37	56 (23.1)	39 (23.1)	17 (23.3)		
< 37	186 (76.9)	130 (76.9)	56 (76.7)		
ALP (U/L)				3.021	0.082
≥ 121	26 (10.7)	22 (13.0)	4 (5.5)		
< 121	216 (89.3)	147 (87.0)	69 (94.5)		

续表1

项目	合计 (n=242)	训练组 (n=169)	验证组 (n=73)	χ^2 值	P值
CEA (ng/mL)				2.083	0.149
≥ 5.8	146 (60.3)	107 (63.3)	39 (53.4)		
< 5.8	96 (39.7)	62 (36.7)	34 (46.6)		
CA19-9 (U/mL)				0.454	0.500
≥ 20.7	124 (51.2)	89 (52.7)	35 (47.9)		
< 20.7	118 (48.8)	80 (47.3)	38 (52.1)		
HBV感染	28 (11.6)	15 (8.9)	13 (17.8)	3.976	0.046
原发肿瘤部位				1.417	0.494
左半结肠	75 (31.0)	49 (29.0)	26 (35.6)		
右半结肠	51 (21.1)	35 (20.7)	16 (21.9)		
直肠	116 (47.9)	85 (50.3)	31 (42.5)		
肝转移瘤分布情况				1.010	0.315
单叶分布	175 (72.3)	119 (70.4)	56 (76.7)		
双叶分布	67 (27.7)	50 (29.6)	17 (23.3)		
肝转移瘤最大直径 (cm)				1.134	0.287
≥ 2.5	122 (50.4)	89 (52.7)	33 (45.2)		
< 2.5	120 (49.6)	80 (47.3)	40 (54.8)		
淋巴结转移	104 (43.0)	72 (42.6)	32 (43.8)	0.032	0.859
术后化疗	167 (69.0)	113 (66.9)	54 (74.0)	1.205	0.272
同期切除	115 (47.5)	81 (47.9)	34 (46.6)	0.038	0.847

注: BMI. 身体质量指数; PLR. 血小板计数与淋巴细胞计数比值; SII. 系统免疫炎症指数; FAR. 纤维蛋白原与白蛋白比值; PNI. 预后营养指数; AAGR. 白蛋白与碱性磷酸酶比值; AGR. 白蛋白与球蛋白比值; ALBI. 白蛋白-胆红素评分; AST. 天冬氨酸氨基转移酶; ALT. 丙氨酸氨基转移酶; ALP. 碱性磷酸酶; CEA. 癌胚抗原; CA19-9. 糖类抗原19-9; HBV. 乙型肝炎病毒。

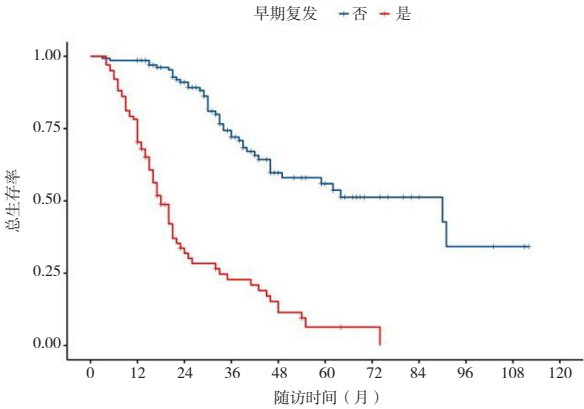


图1 早期复发与非早期复发CRLM患者总生存曲线比较
Figure 1. The Kaplan-Meier survival curves of OS in CRLM patients with or without early recurrence

2.2 CRLM患者根治性切除术后早期复发的影响因素分析

在训练组中, 单因素 Logistic 回归分析结果显示, PLR、SII、FAR、PNI、AAGR、AGR、ALBI 分级、AST、ALT、CEA、CA19-9、肝转移瘤分布情况是 CRLM 患者术后早期复发的影响因素 (表 2)。在单因素分析结果基础上经 Lasso 回归分析筛选出 8 个变量, 分别为

PLR、SII、PNI、AGR、AST、ALT、CEA、肝转移瘤分布情况 (图 2)。将上述 8 个变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 SII ≥ 470.1 [OR=2.96, 95%CI (1.14, 7.67), $P=0.025$]、PNI < 43.5 [OR=5.91, 95%CI (1.41, 24.84), $P=0.015$]、AGR < 1.3 [OR=7.62, 95%CI (2.78, 20.90), $P<0.001$]、CEA ≥ 5.8 ng/mL [OR=2.93, 95%CI (1.09, 7.86), $P=0.033$]、肝转移瘤双叶分布 [OR=3.66, 95%CI (1.40, 9.57), $P=0.008$] 是 CRLM 根治性切除术后早期复发的危险因素 (表 2)。计算 SII、PNI、AGR、CEA、肝转移瘤分布情况的 AUC 值, 分别为 0.694、0.695、0.751、0.598、0.609, 表明上述 5 个变量具有一定的预测价值。

2.3 列线图构建

以术前 SII、PNI、AGR、CEA、肝转移瘤分布情况为预测因素构建 CRLM 患者根治性切除术后早期复发的列线图预测模型 (图 3)。使用列线图计算各项指标的分数之和, 总分越高, 对应的早期复发概率越大。

表2 CRLM患者根治性切除术后早期复发的影响因素分析
Table 2. Analysis of influencing factors about early recurrence after radical resection in CRLM patients

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR值（95%CI）	P值	OR值（95%CI）	P值
性别				
男性	Ref.			
女性	1.34（0.72，2.52）	0.359	—	—
年龄（岁）				
≥60	Ref.			
<60	1.73（0.93，3.20）	0.081	—	—
BMI（kg/m ² ）				
≥24	Ref.			
<24	1.11（0.59，2.08）	0.744	—	—
PLR				
≥245.4	Ref.		Ref.	
<245.4	0.05（0.01，0.24）	<0.001	0.33（0.06，1.90）	0.214
SII				
<470.1	Ref.		Ref.	
≥470.1	5.47（2.79，10.72）	<0.001	2.96（1.14，7.67）	0.025
FAR				
≥0.1	Ref.			
<0.1	0.21（0.09，0.47）	<0.001	—	—
PNI				
≥43.5	Ref.		Ref.	
<43.5	17.33（5.76，52.17）	<0.001	5.91（1.41，24.84）	0.015
AAPR				
≥0.4	Ref.			
<0.4	2.04（1.02，4.09）	0.045	—	—
AGR				
≥1.3	Ref.		Ref.	
<1.3	13.19（5.90，29.49）	<0.001	7.62（2.78，20.90）	<0.001
ALBI分级				
1级	Ref.			
2级	2.30（1.15，4.58）	0.018	—	—
AST（U/L）				
≥21	Ref.		Ref.	
<21	0.34（0.18，0.65）	0.001	0.43（0.15，1.19）	0.105
ALT（U/L）				
≥37	Ref.		Ref.	
<37	0.34（0.16，0.71）	0.004	2.20（0.73，6.64）	0.160
ALP（U/L）				
≥121	Ref.			
<121	0.75（0.31，1.84）	0.530	—	—
CEA（ng/mL）				
<5.8	Ref.		Ref.	
≥5.8	2.39（1.24，4.63）	0.010	2.93（1.09，7.86）	0.033
CA19-9（U/mL）				
≥20.7	Ref.			
<20.7	0.41（0.22，0.77）	0.005	—	—

续表2

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR值 (95%CI)	P值	OR值 (95%CI)	P值
HBV感染				
是	Ref.			
否	1.52 (0.53, 4.41)	0.438	—	—
原发肿瘤部位				
左半结肠	Ref.			
右半结肠	0.62 (0.25, 1.49)	0.283	—	—
直肠	0.80 (0.40, 1.63)	0.542	—	—
肝转移瘤分布情况				
单叶分布	Ref.		Ref.	
双叶分布	2.88 (1.46, 5.71)	0.002	3.66 (1.40, 9.57)	0.008
肝转移瘤最大直径 (cm)				
≥2.5	Ref.			
<2.5	0.61 (0.33, 1.13)	0.119	—	—
淋巴结转移				
是	Ref.			
否	1.41 (0.76, 2.60)	0.277	—	—
术后化疗				
是	Ref.			
否	0.69 (0.36, 1.31)	0.253	—	—
同期切除				
否	Ref.			
是	1.05 (0.57, 1.93)	0.869	—	—

注：BMI. 身体质量指数；PLR. 血小板计数与淋巴细胞计数比值；SII. 系统免疫炎症指数；FAR. 纤维蛋白原与白蛋白比值；PNI. 预后营养指数；AAPR. 白蛋白与碱性磷酸酶比值；AGR. 白蛋白与球蛋白比值；ALBI. 白蛋白-胆红素评分；AST. 天冬氨酸氨基转移酶；ALT. 丙氨酸氨基转移酶；ALP. 碱性磷酸酶；CEA. 癌胚抗原；CA19-9. 糖类抗原19-9；HBV. 乙型肝炎病毒。

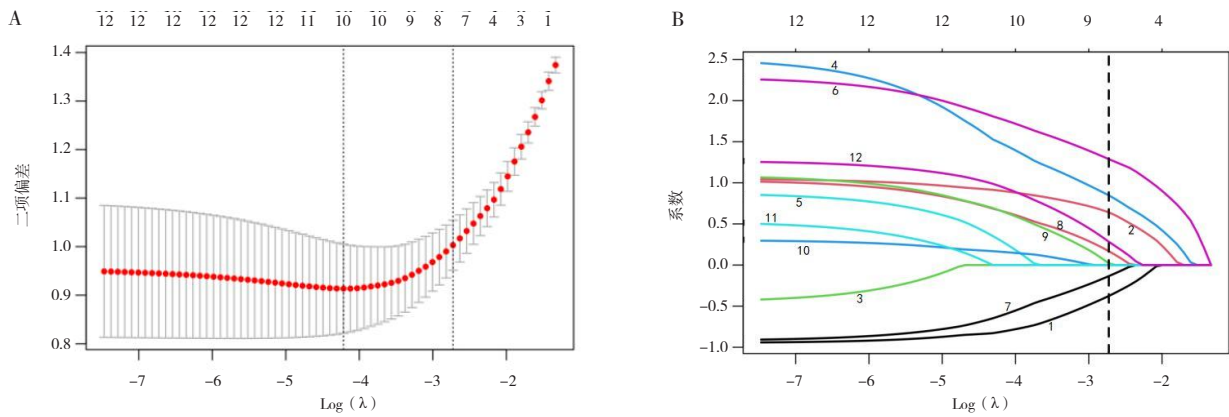


图2 使用Lasso回归分析筛选CRLM患者早期复发的危险因素
Figure 2. Screening risk factors for early recurrence in CRLM patients using Lasso regression analysis
注：A.使用交叉验证法选取Lasso回归分析中参数λ最优值；B.变量系数的变化特征；1.PLR；2.SII；3.FAR；4.PNI；5.AAPR；6.AGR；7.AST；8.ALT；9.CEA；10.CA19-9；11.ALBI；12.肝转移瘤分布情况。

2.4 列线图评估与验证

绘制该列线图模型在训练组和验证组的 ROC 曲线，训练组 AUC 值为 0.884，验证组为 0.869，反映该模型可有效区分早期复发患者。训练组和验证组中预测模型的校准曲线均与理想曲线基本

贴近，说明该模型预测概率与实际概率之间具有良好的一致性（图 4）。DCA 显示预测模型在训练组和验证组中高于“全部干预”线和“无干预”线，反映使用该模型可使患者获得临床净收益（图 5）。

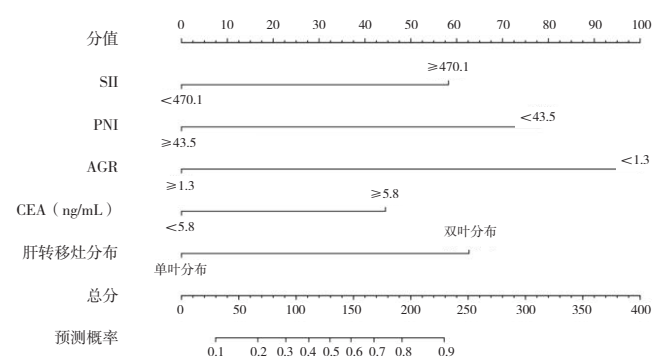


图3 CRLM患者根治性切除术后早期复发的列线图预测模型

Figure 3. Nomogram predicting the probability of early recurrence in CRLM patients

注：SII.系统免疫炎症指数；PNI.预后营养指数；AGR.白蛋白与球蛋白比值；CEA.癌胚抗原。

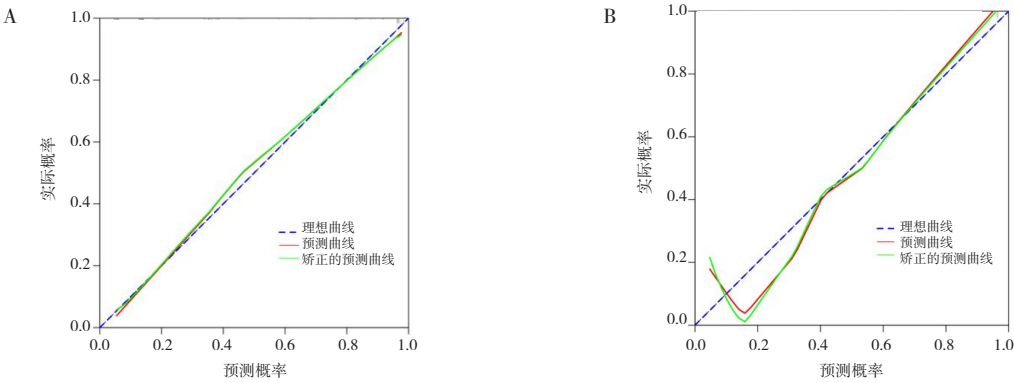


图4 列线图预测模型的校准曲线

Figure 4. The calibration curve of the nomogram prediction model

注：A.训练组；B.验证组。

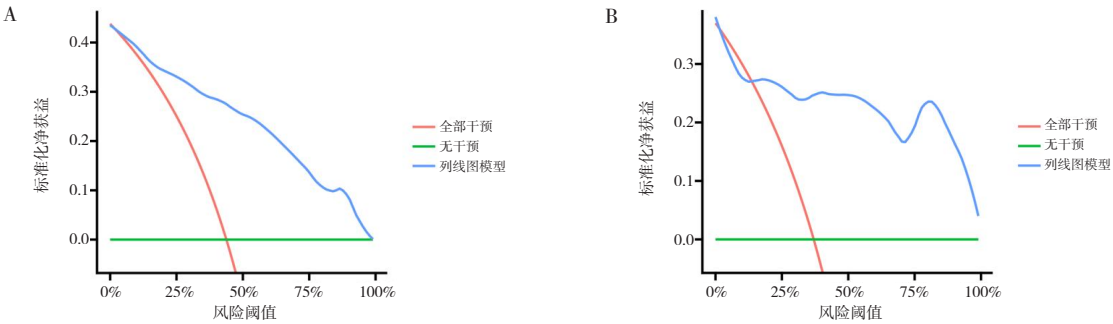


图5 列线图预测模型的决策曲线分析

Figure 5. Decision curve analysis of the nomogram prediction model

注：A.训练组；B.验证组。

3 讨论

尽管手术切除 CRLM 在技术上已经成熟，但术后早期复发仍然是影响患者长期生存和生活质量的一个重要挑战。本研究基于术前临床参数，通过 Logistic 和 Lasso 回归分析发现术前 SII、PNI、AGR、CEA、肝转移瘤分布情况是 CRLM 患者根治性切除术后早期复发的独立危险因素。

有研究发现，机体的免疫功能受损、全身慢性炎症反应和营养不良状况影响肿瘤的发生、发展和预后 [28-29]。基于术前血液学指标的免疫、炎症、营养相关生物标志物在许多类型的肿瘤中均具有预测价值 [30-31]。SII 由中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数计算而来，综合反映了机体在手术前的免疫功能和炎症状况。有研究指出，中性粒细胞在肿瘤的发生和转移中起重要作用。

用^[32-33],其数量的增加可上调血管内皮生长因子的水平,促进肿瘤的生长^[34]。活化的中性粒细胞释放的 DNA- 组蛋白复合物和蛋白质组成的网状结构形成中性粒细胞胞外陷阱,可促进肿瘤细胞的转移^[35]。既往有研究报道,血小板增多症常见于转移性肿瘤患者群体中,可能是由于血小板促进循环肿瘤细胞的生成并保护其免受免疫系统攻击^[36]。已有研究表明,血小板可通过抑制 T 淋巴细胞对肿瘤的反应而抑制机体的免疫功能^[37]。血小板不仅支持肿瘤细胞黏附到微血管内皮上,还可以聚集在循环中的肿瘤细胞周围形成防御屏障,使肿瘤细胞逃避宿主的免疫监视^[20]。有研究发现淋巴细胞计数的下降与癌症患者较差的生存率相关,这可能与淋巴细胞能分泌穿孔素攻击肿瘤细胞进行肿瘤免疫有关^[38, 34]。白蛋白是肝脏合成的重要蛋白质之一,也是反映肝功能的指标之一,白蛋白水平下降可能提示肝功能不全,这与结直肠癌肝转移的预后不良相关^[39]。白蛋白是反映机体营养状况的指标之一,低白蛋白血症提示患者较差的全身营养状况,与肿瘤患者较差的预后相关^[40]。血清中球蛋白水平升高可能反映机体处于慢性炎症状态^[41],进一步证明了慢性炎症与肿瘤预后不良相关。因此,低 PNI 和低 AGR 通常提示患者抗肿瘤免疫抑制、慢性炎症状态和营养不良,是 CRLM 患者术后早期复发的危险因素。CEA 是 CRLM 特异性的肿瘤标志物,高 CEA 水平通常提示肿瘤恶性程度较高^[42-43]。肝转移肿瘤双叶分布不仅代表着更恶劣的肿瘤生物学行为,而且增加了肿瘤隐性肝内扩散的可能,影响治疗效果,为术后早期复发埋下了隐患^[43]。同时,在肿瘤双叶转移的肝脏中,为了达到根治性切除的目的可能会进行更加广泛的肝脏切除,这增加了术后肝功能不全、低白蛋白血症和营养不良的风险,影响患者预后。

本研究基于以上独立危险因素构建列线图预测模型,在训练组和验证组中均体现出了良好的准确度、一致性和较高的临床应用价值。既往有研究提出 CRLM 术后早期复发的预测模型,但存在样本量较少、纳入变量较少、不能排除模型过拟合、临床适用性不强等问题^[44-45]。本研究纳入的样本量较多,并通过 Lasso 回归分析减少变量的多重共线性和预测模型的过拟合。同时,本预测模型纳入的影响因素均可从术前常规检查中获

得,临床适用性强。值得注意的是,本研究纳入的术前危险因素 SII、PNI 和 AGR 侧重于患者术前整体机能情况,CEA 侧重于肿瘤学特性,肝转移瘤分布情况侧重于转移瘤属性,通过纳入来自不同领域的术前临床参数构建列线图模型,可更加全面地预测患者术后早期复发风险,为 CRLM 根治性切除术后的患者风险分层和个体化肿瘤综合治疗提供依据。列线图模型评分较高的 CRLM 患者术后早期复发风险更高,应接受更加严密的随访监测和术后管理,更谨慎地预防术后早期复发,以实现更好的预后和更长的生存期。

本研究存在一些不足。本研究为单中心研究,缺乏外部验证,尽管收集了较多的术前指标,但不能排除可能遗漏影响研究结果的术前指标和参数。此外,本研究为回顾性研究,可能存在选择偏倚,且所分析的血液学相关变量均来自根治性切除术前距离手术日期最近一次的血液学检查结果,不可避免地存在术前血液学检查时间不统一的情况,未来研究团队计划开展前瞻性研究并选取术前统一时间的血液学检查结果,以消除不同的术前血液学检查时间对研究结果可能造成的影响。

伦理声明: 本研究已获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审核批准(批号: K2024-207-01)

作者贡献: 研究设计和论文审定: 马瑞东、罗诗樵; 数据采集: 马瑞东、李佳玮; 数据分析和论文撰写: 马瑞东; 经费支持: 罗诗樵

数据获取: 本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3): 233-254. DOI: [10.3322/caac.21772](https://doi.org/10.3322/caac.21772).
- 3 Giannis D, Sideris G, Kakos CD, et al. The role of liver transplantation for colorectal liver metastases: a systematic review and pooled analysis[J]. Transplant Rev (Orlando), 2020, 34(4): 100570. DOI: [10.1016/j.tre.2020.100570](https://doi.org/10.1016/j.tre.2020.100570).

- 4 Qin S, Liu GJ, Huang M, et al. The local efficacy and influencing factors of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation in colorectal liver metastases: a review of a 4-year experience at a single center[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 36–43. DOI: [10.1080/02656736.2018.1528511](https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1528511).
- 5 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467–1480. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).
- 6 Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver[J]. *Annu Rev Med*, 2005, 56: 139–156. DOI: [10.1146/annurev.med.56.082103.104630](https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104630).
- 7 Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, et al. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6113–6122. DOI: [10.3748/wjg.v20.i20.6113](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6113).
- 8 Liang JY, Lin HC, Liu J, et al. A novel prognostic nomogram for colorectal cancer liver metastasis patients with recurrence after hepatectomy[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5): 1535–1544. DOI: [10.1002/cam4.3697](https://doi.org/10.1002/cam4.3697).
- 9 de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(3): 440–448. DOI: [10.1097/SLA.0b013e3181b4539b](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b4539b).
- 10 Karanjia ND, Lordan JT, Fawcett WJ, et al. Survival and recurrence after neo-adjuvant chemotherapy and liver resection for colorectal metastases: a ten year study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(8): 838–843. DOI: [10.1016/j.ejso.2008.09.017](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.09.017).
- 11 Zeng JX, Zeng JH, Lin KY, et al. Development of a machine learning model to predict early recurrence for hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2022, 11(2): 176–187. DOI: [10.21037/hbsn-20-466](https://doi.org/10.21037/hbsn-20-466).
- 12 Zeng CDD, Jin CC, Gao C, et al. Preoperative folate receptor-positive circulating tumor cells are associated with occult peritoneal metastasis and early recurrence in gastric cancer patients: a prospective cohort study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 769203. DOI: [10.3389/fonc.2022.769203](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.769203).
- 13 Nøst TH, Alcalá K, Urbarova I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(8): 841–848. DOI: [10.1007/s10654-021-00752-6](https://doi.org/10.1007/s10654-021-00752-6).
- 14 Xie H, Ruan G, Ge Y, et al. Inflammatory burden as a prognostic biomarker for cancer[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(6): 1236–1243. DOI: [10.1016/j.clnu.2022.04.019](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.04.019).
- 15 Jung SH, Hao J, Shivakumar M, et al. Development and validation of a novel strong prognostic index for colon cancer through a robust combination of laboratory features for systemic inflammation: a prognostic immune nutritional index[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(11): 1539–1547. DOI: [10.1038/s41416-022-01767-w](https://doi.org/10.1038/s41416-022-01767-w).
- 16 Li S, Zhang G, Lu Y, et al. Perioperative serum scoring systems predict early recurrence and poor prognosis of resectable pancreatic cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 841819. DOI: [10.3389/fonc.2022.841819](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.841819).
- 17 Hu Y, Cai Y, Ma W, et al. The prognostic nutritional index and tumor pathological characteristics predict the prognosis of elderly patients with early-stage hepatocellular carcinoma after surgery[J]. *Biosci Trends*, 2023, 17(5): 369–380. DOI: [10.5582/bst.2023.01212](https://doi.org/10.5582/bst.2023.01212).
- 18 Chan AW, Chan SL, Wong GL, et al. Prognostic nutritional index (pni) predicts tumor recurrence of very early/early stage hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4138–4148. DOI: [10.1245/s10434-015-4516-1](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4516-1).
- 19 van 't Land FR, Aziz MH, Michiels N, et al. Increasing systemic immune-inflammation index during treatment in patients with advanced pancreatic cancer is associated with poor survival: a retrospective, multicenter, cohort study[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(6): 1018–1023. DOI: [10.1097/SLA.0000000000005865](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005865).
- 20 Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(1): 139–146. DOI: [10.1097/SLA.0000000000002660](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002660).
- 21 Zhang D, Hu D. Exploring better stratification methods for individualized treatment of patients with colorectal cancer liver metastases[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(10): 3369–3370. DOI: [10.21037/apm-22-754](https://doi.org/10.21037/apm-22-754).
- 22 Man ZR, Gong XK, Qu KL, et al. Albumin-bilirubin grade as a predictor of survival in hepatocellular carcinoma patients with thrombocytopenia[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 16(5): 1763–1772. DOI: [10.4251/wjgo.v16.i5.1763](https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i5.1763).
- 23 Nishioka Y, Chun YS, Overman MJ, et al. Effect of co-mutation of RAS and TP53 on postoperative ctDNA detection and early recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. *J Am Coll Surg*, 2022, 234(4): 474–483. DOI: [10.1097/XCS.0000000000000093](https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000093).
- 24 Sakai N, Furukawa K, Takayashiki T, et al. Recurrence patterns and their effects on clinical outcomes after R1 resection of colorectal liver metastases: a propensity score-matched analysis[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(8): 2739–2747. DOI: [10.1007/s00423-021-02096-x](https://doi.org/10.1007/s00423-021-02096-x).
- 25 Hellingman T, de Swart ME, Heymans MW, et al. Repeat hepatectomy justified in patients with early recurrence of colorectal cancer liver metastases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2021, 74: 101977. DOI: [10.1016/j.canep.2021.101977](https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101977).
- 26 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]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1019638. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1019638](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019638).
- 27 Dai P, Chang W, Xin Z, et al. Retrospective study on the influencing factors and prediction of hospitalization expenses for chronic renal failure in China based on random forest and

- Lasso regression[J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 678276. DOI: [10.3389/fpubh.2021.678276](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.678276).
- 28 Kiely M, Lord B, Ambs S. Immune response and inflammation in cancer health disparities[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(4): 316–327. DOI: [10.1016/j.trecan.2021.11.010](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.11.010).
- 29 Wiseman MJ. Nutrition and cancer: prevention and survival[J]. *Br J Nutr*, 2019, 122(5): 481–487. DOI: [10.1017/S0007114518002222](https://doi.org/10.1017/S0007114518002222).
- 30 Li WZ, Hua X, Lv SH, et al. A scoring system based on nutritional and inflammatory parameters to predict the efficacy of first-line chemotherapy and survival outcomes for de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 817–828. DOI: [10.2147/JIR.S296710](https://doi.org/10.2147/JIR.S296710).
- 31 Zhu J, Wang D, Liu C, et al. Development and validation of a new prognostic immune-inflammatory-nutritional score for predicting outcomes after curative resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1165510. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1165510](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165510).
- 32 Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173. DOI: [10.1186/s13045-021-01187-y](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y).
- 33 Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 983698. DOI: [10.1155/2015/983698](https://doi.org/10.1155/2015/983698).
- 34 Ishii K, Pouzolles M, Chien CD, et al. Perforin-deficient CAR T cells recapitulate late-onset inflammatory toxicities observed in patients[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5425–5443. DOI: [10.1172/JCI130059](https://doi.org/10.1172/JCI130059).
- 35 Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1749. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01749](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01749).
- 36 Lou XL, Sun J, Gong SQ, et al. Interaction between circulating cancer cells and platelets: clinical implication[J]. *Chin J Cancer Res*, 2015, 27(5): 450–460. DOI: [10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.10](https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.10).
- 37 Zimmer N, Krebs FK, Zimmer S, et al. Platelet-derived GARP induces peripheral regulatory T cells-potential impact on T cell suppression in patients with melanoma-associated thrombocytosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3653. DOI: [10.3390/cancers12123653](https://doi.org/10.3390/cancers12123653).
- 38 Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5383–5391. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-08-3845](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3845).
- 39 Cheng DX, Xu KD, Liu HB, et al. Prognostic value of a nomogram model for postoperative liver metastasis of colon cancer[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024, 16(4): 1055–1065. DOI: [10.4240/wjgs.v16.i4.1055](https://doi.org/10.4240/wjgs.v16.i4.1055).
- 40 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature[J]. *Nutr J*, 2010, 9: 69. DOI: [10.1186/1475-2891-9-69](https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-69).
- 41 Zhang W, Zhangyuan G, Wang F, et al. High preoperative serum globulin in hepatocellular carcinoma is a risk factor for poor survival[J]. *J Cancer*, 2019, 10(15): 3494–3500. DOI: [10.7150/jca.29499](https://doi.org/10.7150/jca.29499).
- 42 Viganò L, Gentile D, Galvanin J, et al. Very early recurrence after liver resection for colorectal metastases: incidence, risk factors, and prognostic impact[J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26(3): 570–582. DOI: [10.1007/s11605-021-05123-w](https://doi.org/10.1007/s11605-021-05123-w).
- 43 Tian Y, Wang Y, Wen N, et al. Prognostic factors associated with early recurrence following liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 426. DOI: [10.1186/s12885-024-12162-4](https://doi.org/10.1186/s12885-024-12162-4).
- 44 Dai S, Ye Y, Kong X, et al. A predictive model for early recurrence of colorectal-cancer liver metastases based on clinical parameters[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2021, 9(3): 241–251. DOI: [10.1093/gastro/goaa092](https://doi.org/10.1093/gastro/goaa092).
- 45 Deng Y, Chen Q, Li C, et al. Nomogram predicting early recurrence defined by the minimum P value approach for colorectal liver metastasis patients receiving colorectal cancer resection with simultaneous liver metastasis resection: development and validation[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(3): 1279–1292. DOI: [10.21037/jgo-22-934](https://doi.org/10.21037/jgo-22-934).

收稿日期: 2024 年 09 月 26 日 修回日期: 2025 年 01 月 12 日

本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 马瑞东, 李佳玮, 罗诗樵. 术前临床参数对结直肠癌肝转移根治性切除术后早期复发的预测价值[J]. 医学新知, 2025, 35(4): 419–429. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409144](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409144).

Ma RD, Li JW, Luo SQ. Predictive value of preoperative clinical parameters for early recurrence after radical resection of colorectal cancer liver metastases[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(4): 419–429. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409144](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202409144).