



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.010  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.010  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(7):1111-1121.

· 临床研究 ·

## 结直肠癌同时性肝肺转移的预后因素分析及预后预测模型构建

朱江鹏, 李光耀, 姚远, 朱伟伟, 黄伟

[安徽省芜湖市第二人民医院 (华东师范大学附属芜湖医院) 胃肠一科, 安徽 芜湖 241001]

### 摘要

**背景与目的:** 结直肠癌 (CRC) 可发生远处器官转移, 导致预后不良, 其中以肝脏和肺转移最为常见。然而, 相较于 CRC 单纯肺转移或肝转移, 同时性肝肺转移 (SLLMCRC) 的报道甚少。因此, 本研究探讨 SLLMCRC 患者的预后相关因素并构建预后预测模型, 为诊疗方案的选择及疗效评估提供参考。

**方法:** 在 SEER 数据库中提取 2010—2019 年诊断为 SLLMCRC 患者的病理资料, 通过纳入和排除标准, 最终筛选出 800 例符合要求的患者。根据 7:3 比例随机分成建模集 (560 例) 和验证集 (240 例), 利用 Cox 比例风险回归模型筛选出 SLLMCRC 患者总体生存 (OS) 的独立危险因素, 利用 Fine-Gray 竞争风险模型筛选出 SLLMCRC 患者肿瘤特异性生存 (CSS) 的独立危险因素。根据独立危险因素, 以此构建预测 SLLMCRC 患者 OS 和 CSS 的列线图模型。分别采用一致性指数、受试者工作特征 (ROC) 曲线、校正曲线对构建模型进行可靠性验证。

**结果:** 建模集与验证集患者基线因素差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。年龄 (50~69 岁,  $HR=1.39$ ,  $95\% CI=1.07\sim1.81$ ;  $\geq 70$  岁,  $HR=1.94$ ,  $95\% CI=1.46\sim2.58$ )、原发灶手术 ( $HR=0.67$ ,  $95\% CI=0.48\sim0.95$ )、CEA 水平 ( $HR=1.39$ ,  $95\% CI=1.04\sim1.87$ )、化疗 ( $HR=0.22$ ,  $95\% CI=0.18\sim0.28$ ) 是 SLLMCRC 患者 OS 的独立影响因素 (均  $P<0.05$ )；SLLMCRC 患者年龄越大的 OS 率越差, 而行原发灶手术、CEA 阴性、接受化疗则有更高的 OS 率。年龄 (50~69 岁,  $HR=1.05$ ,  $95\% CI=1.01\sim1.12$ ;  $HR=1.17$ ,  $95\% CI=1.02\sim1.35$ )、区域淋巴结清扫数目 ( $HR=0.67$ ,  $95\% CI=0.48\sim0.90$ )、化疗 ( $HR=0.45$ ,  $95\% CI=0.34\sim0.61$ ) 是 SLLMCRC 患者 CSS 的独立影响因素 (均  $P<0.05$ )；SLLMCRC 患者的年龄越大 CSS 率越低, 而区域淋巴结清扫数目多、接受化疗则有更高的 CSS 率。对基于以上因素构建的列线图预测模型的验证结果显示, 建模集 1、2、3 年 OS 的 ROC 值分别为 0.643、0.587 和 0.591；验证集分别为 0.631、0.623 和 0.628。建模集 1、2、3 年 CSS 的 ROC 值分别为 0.607、0.610 和 0.681；验证集分别为 0.624、0.618 和 0.624。OS 和 CSS 的校准曲线相对接近理想 45° 参考线。

**结论:** 年龄、原发灶手术、CEA 水平、区域淋巴结清扫数目、化疗情况是 SLLMCRC 患者的预后密切相关, 放疗可能无法让 SLLMCRC 患者获益。构建的预测模型具有较高的准确性和可靠性, 为临床医生关于诊疗方案的选择及评估疗效提供了证据支持。

### 关键词

结直肠肿瘤; 肿瘤转移; SEER 规划; 预后; 列线图

中图分类号: R735.3

收稿日期: 2023-06-28; 修订日期: 2023-12-25。

作者简介: 朱江鹏, 安徽省芜湖市第二人民医院 (华东师范大学附属芜湖医院) 住院医师, 主要从事胃肠道消化肿瘤方面的研究。

通信作者: 李光耀, Email: 18409444@masu.edu.cn

# Prognostic factors and construction of prognostic prediction model for simultaneously diagnosed liver and lung metastases from colorectal cancer

ZHU Jiangpeng, LI Guangyao, YAO Yuan, ZHU Weiwei, HUANG Wei

[Department of Gastrointestinal Surgery, the Second People's Hospital, Wuhu (Wuhu Hospital, East China Normal University), Wuhu, Anhui 241001, China]

## Abstract

**Background and Aims:** Colorectal cancer (CRC) can metastasize to distant organs, leading to poor prognosis, with liver and lung metastases being the most common. However, simultaneous diagnosed liver and lung metastases from colorectal cancer (SLLMCRC) are rarely reported compared to isolated lung or liver metastases. Therefore, this study was conducted to explore the prognostic factors for patients with SLLMCRC and to develop a prognostic prediction model to provide reference for the selection of treatment plans and evaluation of therapeutic efficacy.

**Methods:** Data of patients diagnosed with SLLMCRC from 2010 to 2019 were extracted from the SEER database. After applying inclusion and exclusion criteria, 800 eligible patients were selected. These were randomly divided into a modeling cohort (560 cases) and a validation cohort (240 cases) in a 7:3 ratio. The Cox proportional hazards regression model was used to identify independent risk factors for overall survival (OS) of SLLMCRC patients, while the Fine-Gray competitive risk model was employed to identify independent risk factors for cancer-specific survival (CSS). Prognostic nomograms for predicting OS and CSS were constructed based on these independent risk factors. The reliability of the models was validated using the consistency index, ROC curve, and calibration curve.

**Results:** There were no statistically significant differences in baseline factors between the modeling and validation cohorts (all  $P > 0.05$ ). Age (50–69 years:  $HR=1.39$ , 95%  $CI=1.07-1.81$ ;  $\geq 70$  years:  $HR=1.94$ , 95%  $CI=1.46-2.58$ ), primary tumor resection ( $HR=0.67$ , 95%  $CI=0.48-0.95$ ), CEA level ( $HR=1.39$ , 95%  $CI=1.04-1.87$ ), and chemotherapy ( $HR=0.22$ , 95%  $CI=0.18-0.28$ ) were independent factors affecting SLLMCRC patients OS (all  $P < 0.05$ ). The older age of SLLMCRC patients, the lower the OS rate, while having primary tumor resection, negative CEA result, and receiving chemotherapy result in higher OS rate. Age between 50–69 years ( $HR=1.05$ , 95%  $CI=1.01-1.12$ ), number of regional lymph nodes removed ( $HR=0.67$ , 95%  $CI=0.48-0.90$ ), and chemotherapy ( $HR=0.45$ , 95%  $CI=0.34-0.61$ ) were independent factors affecting CSS (all  $P < 0.05$ ). Older age correlated with lower CSS rate, while more extensive regional lymph node removal and receiving chemotherapy correlated with higher CSS rate. The nomogram validation showed that the 1, 2, and 3-year OS ROC values for the modeling cohort were 0.643, 0.587, and 0.591, respectively; for the validation cohort, these values were 0.631, 0.623, and 0.628. The 1, 2, and 3-year CSS ROC values for the modeling cohort were 0.607, 0.610, and 0.681, respectively; for the validation cohort, these values were 0.624, 0.618, and 0.624. The calibration curves for OS and CSS were relatively close to the ideal 45° reference line.

**Conclusion:** Age, primary tumor resection, CEA level, number of regional lymph nodes removed, and chemotherapy are closely related to the prognosis of patients with SLLMCRC. Radiotherapy may not benefit SLLMCRC patients. The constructed prediction model has high accuracy and reliability, providing evidence to support clinical decision-making and evaluation of treatment efficacy for clinicians.

## Key words

Colorectal Neoplasms; Neoplasm Metastasis; SEER Program; Prognosis; Nomograms

**CLC number:** R735.3

结直肠癌 (colorectal carcinoma, CRC) 是全球第三常见的恶性肿瘤, 其病死率仅次于肺癌, 居全球恶性肿瘤的第二位<sup>[1-2]</sup>。中国每年CRC新发病例和相关死亡人数均居世界首位<sup>[3]</sup>。CRC可有远处器官转移, 其中以肝脏和肺最为常见。据有关数据<sup>[4]</sup>统计, 15%~25%的CRC患者一经确诊, 已伴有肝转移, 而5年内发生异时性肝转移 (CRC根治术6个月后发生的肝转移) 可达18%~25%。相较于CRC肝转移, 大约10%的CRC患者会伴随肺转移<sup>[5]</sup>。相较于CRC单纯肺转移或肝转移的报道, 结直肠癌同时性肝肺转移 (simultaneously diagnosed liver and lung metastases from colorectal cancer, SLLMCRC) 甚少。同时性肝转移是指CRC确诊时发现的或CRC原发灶根治性切除术后6个月内发生的肝转移; 同时性肺转移是指在初始CRC分期检查时发现的肺转移, 相较于CRC肝转移, 肺转移患者预后较好<sup>[6]</sup>。王立军等<sup>[7]</sup>通过对2008年1月—2020年12月在北京大学肿瘤医院行手术治疗的127例SLLMCRC患者的资料进行分析, 发现手术可以使患者受益。Engstrand等<sup>[8]</sup>对160例SLLMCRC患者资料进行回顾性分析, 只有39例患者 (36%) 完成了最初预期的根治性切除, 并从中获益。虽然放疗、化疗、靶向、免疫治疗近些年取得了长足的进步, 但SLLMCRC的患者总体预后仍不甚理想, 中位生存期仅11个月<sup>[6]</sup>。因此, 研究SLLMCRC患者的临床特征和预后情况, 进行个体化干预对于改善其预后具有重要意义。

列线图模型利用多个独立危险因素进行综合分析, 对评估患者的生存预后具有重要价值。本研究通过对SLLMCRC患者预后因素的分析, 构建其预后模型, 为诊疗方案的选择及评估疗效提供证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库详细记录了自1973年以来美国各地区患者的疾病信息, 具体包括患者基本信息、治疗方案、病理类型及预后等信息<sup>[9]</sup>。本研究采用SEER\*Stat8.4.1软件, 提取2010—2019年诊断为SLLMCRC患者的病理资料。纳入标准: (1) 首诊时

原发肿瘤位于结直肠; (2) 影像学或病理检查证实SLLMCRC; (3) 有完整的临床、病理及随访资料。排除标准: (1) 患者存在多种原发性肿瘤; (2) 继发性CRC; (3) 仅有肝或肺转移的CRC; (4) 除SLLMCRC外还存在其他部位的远处转移; (5) 异时性肝转移 (CRC根治术6个月后发生的肝转移) 或 (和) 异时性肺转移 (基线检查后发现的肺转移)<sup>[6]</sup>; (6) 大量数据指标缺失的病例。

### 1.2 变量因素

变量因素包括: (1) 人口学信息: 诊断年龄、性别、婚姻情况、种族; (2) 肿瘤信息: 部位、大小、TNM分期 (AJCC第7版)、分化程度、癌胚抗原 (CEA) 水平; (3) 治疗信息: 是否放疗、是否化疗、是否原发灶手术、是否转移灶手术、淋巴结相关信息; (4) 预后信息: 生存状态、死亡原因和生存时间等。

纳入分析的SEER数据编码名称包括: Sex、Age at Diagnosis、Primary Site、Histologic Type ICD-O-3、Grade、Stage-7th Edition、Derived AJCC 7th、RX Summ-Surg Prim Site、RX Summ-Surg Oth Reg/Dis、Radiation Recode、Chemotherapy Recode、Regional Nodes Examined、SEER Combined Mets at DX-liver、CS Tumor Size、SEER Cause-Specific Death Classification、SEER Other Cause of Death Classification、Survival Months、Vital Status Recode、First Malignant Primary Indicator、Total Number of in Situ/Malignant Tumors for Patient、Race Recode、Marital Status at Diagnosis、Insurance Recode、CS Site-Specific Factor 1。

### 1.3 统计学处理

采用R 4.2.2软件进行数据分析。采用 $\chi^2$ 检验比较各组间变量差异, 利用Cox比例风险回归模型对SLLMCRC患者总体生存 (overall survival, OS) 进行单因素、多因素分析, 基于Kaplan-Meier和Log-rank检验方法运用R软件绘制生存曲线; 利用Fine-Gray竞争风险模型对肿瘤特异性生存 (cancer-specific survival, CSS) 进行变量分析。R软件建立SLLMCRC患者OS和CSS的列线图预测模型, 分别采用一致性指数、受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线、校正曲线对构建模型进行可靠性的验证。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 建模集和验证集中患者临床基线特征比较

依据纳入和排除标准,对SEER数据库中数据进行逐层筛选(图1),最终纳入SLLMCRC患者800例,按7:3比例随机分成建模集(560例)和验证集(240例),根据 $\chi^2$ 检验结果显示:建模集和验证集所有因素,包括年龄、性别、种族、肿瘤分级、肿瘤T、N分期、病理类型、肿瘤位置、区域淋巴结清扫数目、原发灶手术、放化疗、CEA水平、是否清扫出阳性淋巴结、肿瘤大小、婚姻状态等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )(表1)。

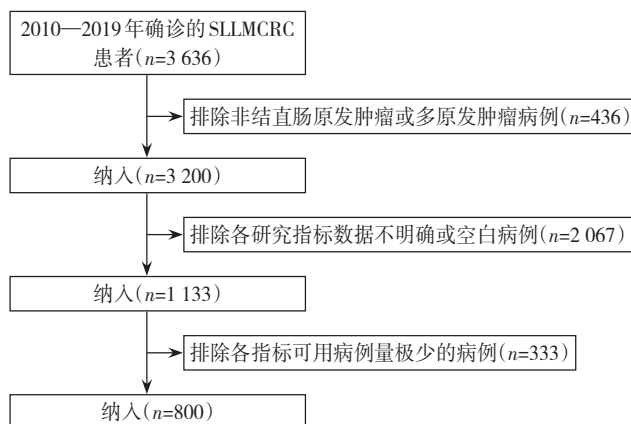


图1 病例筛选流程图

Figure 1 The flowchart of case inclusion

表1 建模集和验证集的患者基本特征[n(%)]

Table 1 The basic characteristics of SLLMCRC patients in modeling set and validation set [n(%)]

变量	建模集 (n=560)	验证集 (n=240)	$\chi^2$	P	变量	建模集 (n=560)	验证集 (n=240)	$\chi^2$	P
年龄(岁)					区域淋巴结清扫数目(枚)				
<50	98(17.5)	34(14.2)			≥12	177(31.6)	71(29.6)	0.234	0.629
50~69	273(48.8)	138(57.5)	5.169	0.075	<12	383(68.4)	169(70.4)		
≥70	189(33.7)	68(28.3)			原发灶手术				
性别					是(有梗阻、出血等症状)	162(28.9)	60(25.0)		
男	322(57.5)	134(55.8)	0.013	0.720	否	340(60.7)	155(64.6)	1.340	0.51
女	238(42.5)	106(44.2)			其他	58(10.4)	25(10.4)		
种族					放疗情况				
白人	404(72.1)	176(73.3)			是	80(14.3)	38(15.8)	0.209	0.648
黑人	77(13.8)	27(11.3)	1.039	0.595	否/情况不明	480(85.7)	202(84.2)		
其他人种	79(14.1)	37(15.4)			化疗情况				
T分期					是	416(74.3)	177(73.8)	0.005	0.944
T0	2(0.4)	0(0)			否/情况不明	144(25.7)	63(26.2)		
T1	66(11.8)	37(15.4)			CEA水平				
T2	9(1.6)	8(3.3)			异常	498(88.9)	222(92.5)	2.000	0.157
T3	185(33.0)	69(28.8)	9.308	0.097	正常	62(11.1)	18(7.5)		
T4	145(25.9)	49(20.4)			清扫出阳性淋巴结				
Tx	153(27.3)	77(32.1)			是	177(31.6)	63(26.3)	2.048	0.152
N分期					否	383(68.4)	177(73.7)		
N0	157(28.0)	71(29.6)			婚姻状态				
N1	202(36.1)	87(36.3)	1.450	0.694	已婚	290(51.8)	118(49.2)		
N2	122(21.8)	44(18.3)			单身	111(19.8)	54(22.5)	0.811	0.667
Nx	79(14.1)	38(15.8)			其他(包括离婚丧偶)	159(28.4)	68(28.3)		
肿瘤部位					肿瘤大小(cm)				
结肠	399(71.2)	161(67.1)	1.200	0.270	<5	158(28.2)	56(23.3)	1.801	0.180
直肠	161(28.8)	79(32.9)			≥5	402(71.8)	184(76.7)		
病理类型									
腺癌	498(88.9)	219(91.3)	0.033	0.856					
非腺癌	62(11.1)	21(8.7)							

## 2.2 各变量对患者OS的影响分析

Cox 比例风险回归模型单因素生存分析显示, 年龄、区域淋巴结清扫数目、原发灶手术、放疗、化疗、CEA 水平、是否清扫出阳性淋巴结、婚姻状态八项指标与 SLLMCRC 患者的 OS 预后有关 (均  $P<0.05$ ), 经 Cox 多因素分析显示, 年龄、原发灶手术、CEA 水平、化疗是影响 SLLMCRC 患者 OS 预

后的独立影响因素 (均  $P<0.05$ ) (表 2)。基于 Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验方法, 利用 Cox 比例风险回归模型绘制出各主要变量的生存曲线, 结果显示: SLLMCRC 患者年龄越大的 OS 率越差, 而行原发灶手术、CEA 阴性、接受化疗则有更高的 OS 率 (图 2)。

表2 影响SLLMCRC患者OS的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of factors for OS in patients with SLLMCRC

变量	单因素		多因素	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(岁)				
<50	1	—	1	—
50~69	1.25(0.99~1.59)	<0.01	1.39(1.07~1.81)	<0.01
≥70	1.93(1.50~2.48)	<0.01	1.94(1.46~2.58)	<0.01
性别				
男	1	0.43	—	—
女	0.93(0.79~1.11)		—	
种族				
白人	1	—	—	—
黑人	1.39(1.08~1.78)	<0.01	—	—
其他人种	1.18(0.93~1.51)	0.18	—	
T分期				
T0	1	—	1	—
T1	0.34(0.08~1.39)	0.13	0.29(0.07~1.24)	0.1
T2	0.42(0.09~1.95)	0.27	0.58(0.12~2.82)	0.5
T3	0.24(0.06~0.98)	0.04	0.29(0.07~1.18)	0.08
T4	0.33(0.08~1.34)	0.12	0.31(0.07~1.33)	0.11
Tx	0.44(0.11~2.08)	0.25	0.36(0.09~1.52)	0.17
N分期				
N0	1	—	1	—
N1	0.91(0.73~1.12)	0.37	1.22(0.95~1.57)	0.12
N2	0.91(0.72~1.16)	0.45	1.45(1.03~2.03)	<0.01
Nx	1.58(1.20~1.80)	<0.01	1.22(0.90~1.65)	0.21
肿瘤部位				
结肠	1	0.07	1	—
直肠	0.91(0.83~1.01)		0.91(0.82~1.01)	
病理类型				
腺癌	1	0.39	—	—
非腺癌	1.13(0.79~1.47)		—	
区域淋巴结清扫数目(枚)				
<12	1	<0.01	1	—
≥12	0.62(0.52~0.75)		0.91(0.62~1.09)	0.17
原发灶手术				
否	1	<0.01	1	—
是(有梗阻、出血等症状)	0.61(0.51~0.73)		0.67(0.48~0.95)	0.03
放疗情况				
是	1	<0.01	1	—
否/情况不明	0.79(0.62~1.01)		0.99(0.76~1.32)	0.99



表2 影响SLLMCRC患者OS的单因素和多因素分析(续)

Table 2 Univariate and multivariate analysis of factors for OS in patients with SLLMCRC (continued)

变量	单因素		P	多因素		P
	HR(95% CI)			HR(95% CI)		
化疗情况						
否/情况不明	1			1		—
是	0.23(0.19~0.29)		<0.01	0.22(0.18~0.28)		<0.01
CEA水平						
异常	1			1		—
正常	1.59(1.20~2.10)		<0.01	1.39(1.04~1.87)		0.02
清扫出阳性淋巴结						
否	1			1		—
是	0.68(0.56~0.81)		<0.01	0.75(0.49~1.15)		0.19
婚姻状态						
已婚	1		—	1		—
单身	1.8(1.03~1.61)		<0.01	1.08(0.84~1.38)		0.55
其他(包括离婚、丧偶等)	1.33(1.10~1.63)		<0.01	1.07(0.93~1.32)		0.53
肿瘤大小(cm)						
<5	1			—		—
≥5	1.17(0.99~1.39)		0.07	—		—

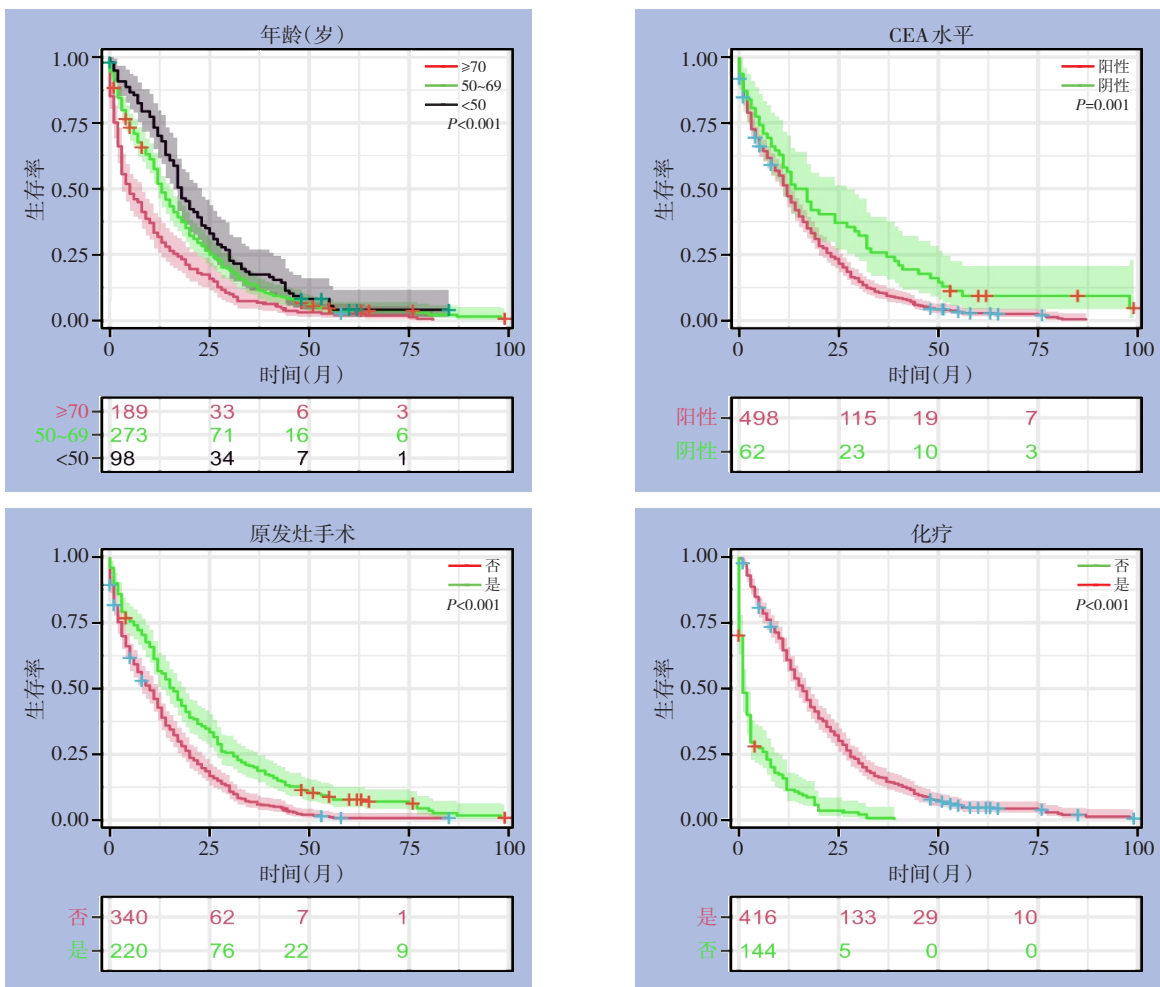


图2 主要变量对SLLMCRC患者OS的影响生存曲线分析

Figure 2 Survival curve analysis of influences of the main variables on the OS in SLLMCRC patients

### 2.3 各变量对患者CSS的影响分析

本研究利用 Fine-Gray 竞争风险模型对 SLLMCRC 患者 CSS 进行分析,经过多因素分析后,最终结果显示,年龄、区域淋巴结清扫数目、化疗是影响 SLLMCRC 患者 CSS 的独立危险因素(均

$P < 0.05$ ) (表3)。绘制出各主要变量的累积发病率曲线,结果显示:SLLMCRC 患者的年龄越大,CSS 率越低,而区域淋巴结清扫数目多、接受化疗则有更高的 CSS 率(图3)。

表3 影响SLLMCRC患者CSS的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of factors for CSS in patients with SLLMCRC

变量	HR(95% CI)	P
年龄(岁)		
<50	1	—
50~69	1.05(1.01~1.12)	0.02
≥70	1.17(1.02~1.35)	0.03
区域淋巴结清扫数目(枚)		
<12	1	—
≥12	0.67(0.48~0.90)	<0.01
化疗情况		
否/情况不明	1	—
是	0.45(0.34~0.61)	<0.01

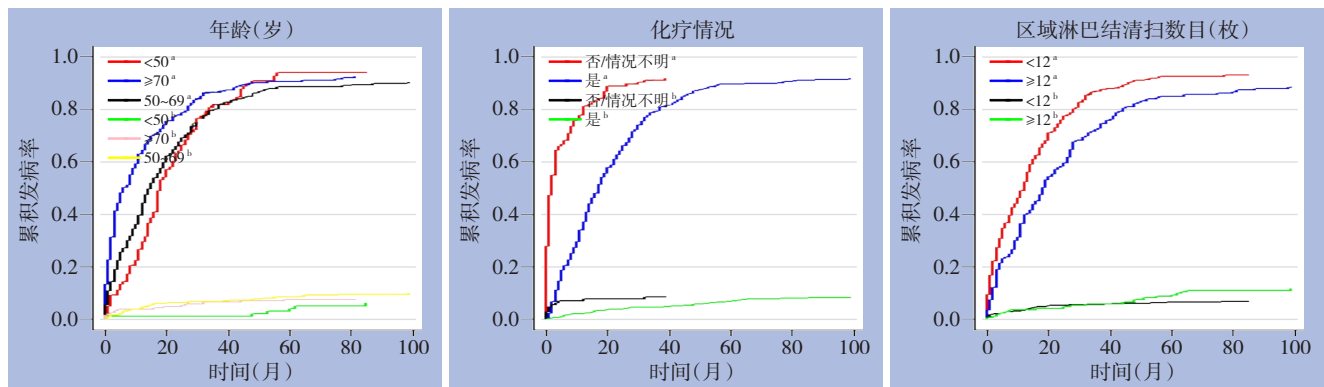


图3 主要变量对SLLMCRC患者CSS的累积发病率曲线分析(a:死亡为该肿瘤导致;b:死亡为其他原因导致)

Figure 3 Cumulative incidence rate curve analysis of influences of the main variables on the CSS of SLLMCRC patients (a: death caused by the tumor; b: death caused by other reasons)

### 2.4 SLLMCRC患者的生存预后列线图模型构建

据 Cox 多因素分析结果,年龄、原发灶手术、CEA 水平、化疗是影响 SLLMCRC 患者的生存预后的危险因素。根据竞争风险模型多因素分析结果,年龄、区域淋巴结清扫数目、化疗是影响

SLLMCRC 患者肿瘤所致特异性死亡的危险因素。将上述变量分别纳入 OS 和 CSS 的列线图模型(图4)。根据列线图对应位置评分,累计总分,预测患者 1、2、3 年生存率。

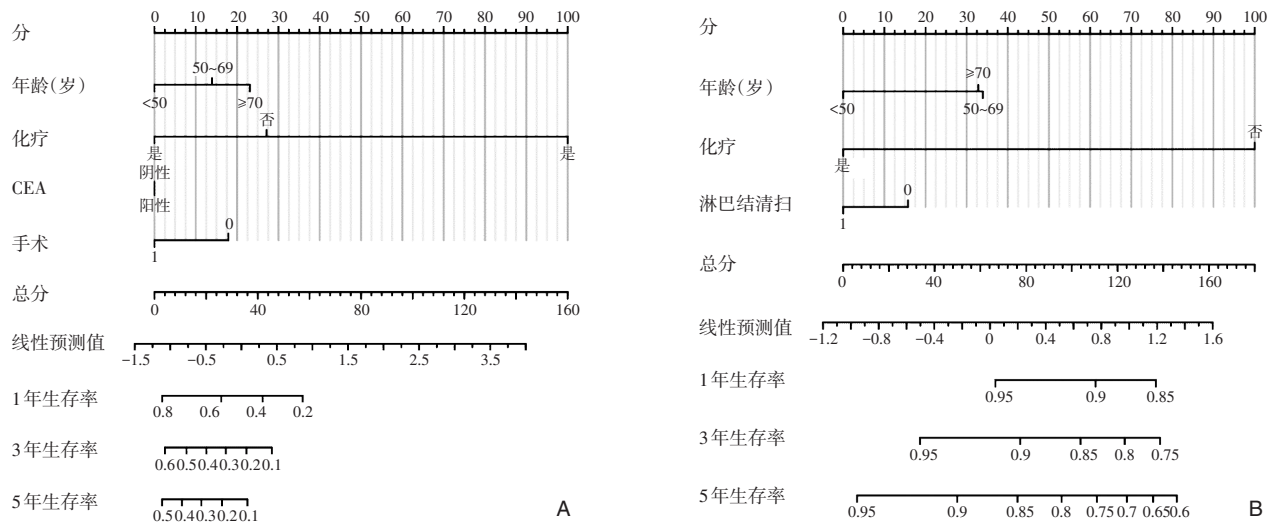


图4 SLLMCRC患者预后列线图预测模型 A: OS; B: CSS

Figure 4 Nomogram prediction model for prognosis of SLLMCRC patients A: OS; B: CSS

### 2.5 列线图预测模型的验证

通过对建模集和验证集的数据进行验证分析，建模集中预测SLLMCRC患者的OS和CSS均具有良好的区别度，一致性指数分别为0.719（95% CI=0.706~0.732）、0.632（95% CI=0.592~0.672）。验证集中一致性指数分别为0.632（95% CI=0.592~0.672）、0.688（95% CI=0.622~0.754）。绘制出ROC曲线，建模集1、2、3年OS的ROC值分别为0.643、0.587和0.591；验证集分别为0.631、0.623和0.628。

建模集1、2、3年CSS的ROC值分别为0.607、0.610和0.616；验证集分别为0.624、0.618和0.624。建模集和验证集中OS、CSS均具有较大的曲线下面积（area under curve, AUC），表明预测模型具有较好的准确性（图5）。对1、2、3年生存率构建校正曲线，结果显示模型的预测概率和实际概率一致性相对较好（图6）。综上，通过对模型的内外部验证，均说明该模型具有良好的区分度和准确性。

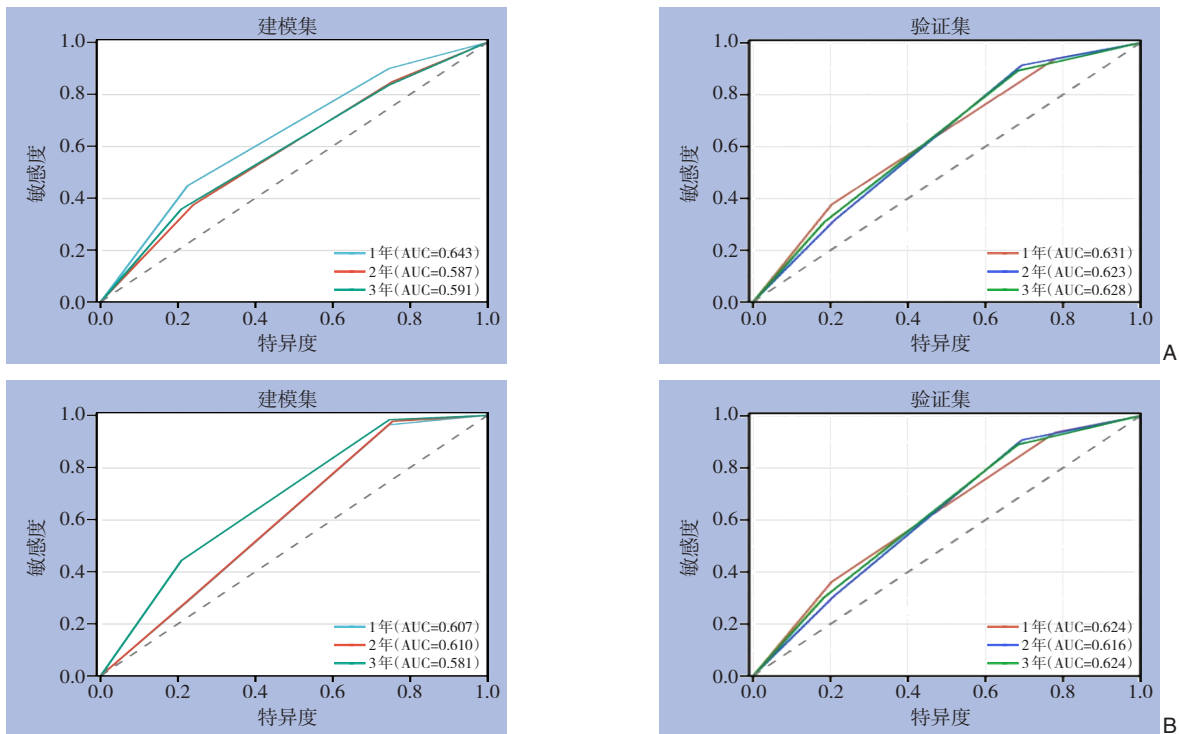


图5 评价预测模型可靠性的ROC曲线 A: OS; B: CSS

Figure 5 ROC curves for evaluating the reliability of the prediction models A: OS; B: CSS



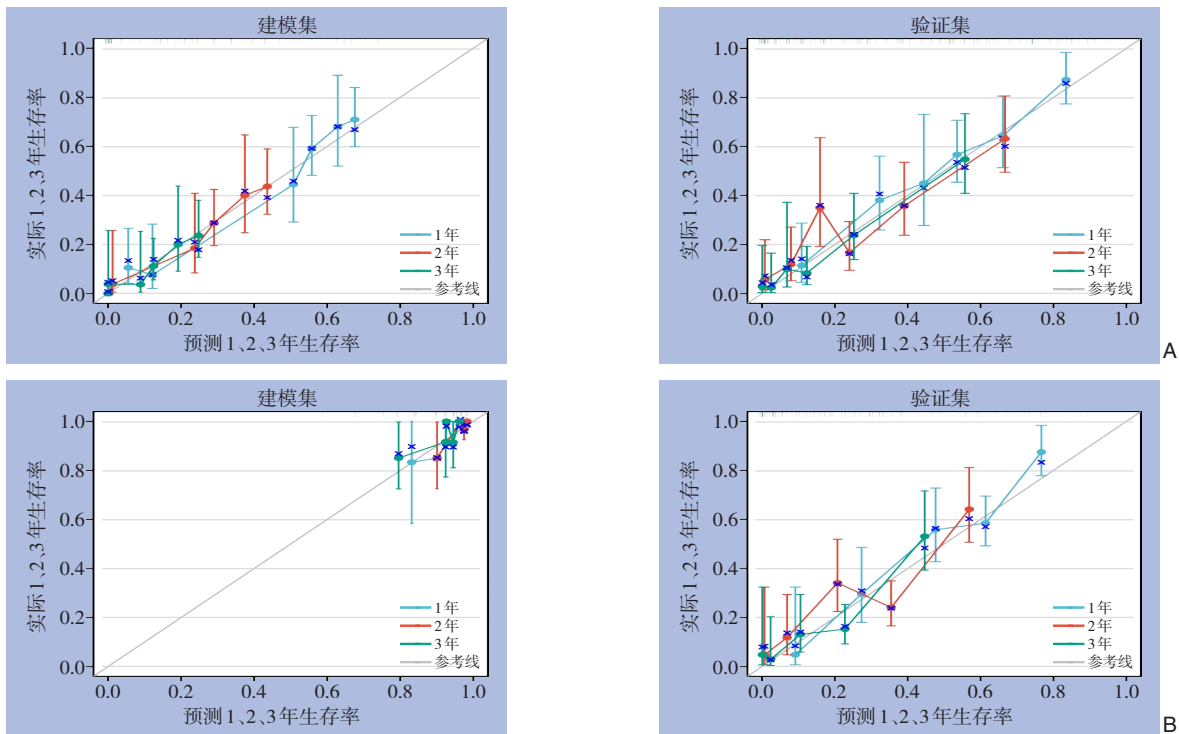


图6 建模集和验证集中SLLMCRC患者列线图预测模型1、2、3年OS和CSS的校正曲线(图中横坐标表示列线图模型预测生存率,纵坐标表示Kaplan-Meier法计算的生存率,对角线表示两者匹配完全一致性) A: OS; B: CSS

Figure 6 The calibration curves of nomogram prediction model of 1-, 2- and 3-year OS and CSS in SLLMCRC patients in modeling set and validation set (the horizontal axis showing the predicted survival rates by the nomogram prediction model, and the vertical axis showing the actual survival rates obtained by Kaplan-Meier method) A: OS; B: CSS

### 3 讨论

本研究发现,影响SLLMCRC患者OS的独立危险因素包括年龄、原发灶手术、CEA水平、化疗情况。而影响SLLMCRC患者CSS的独立危险因素包括年龄、区域淋巴结清扫数目、化疗情况。

本研究结果表明,年龄越大的SLLMCRC患者预后越差,可能与患者未能及时诊断治疗、自身免疫力差、经济能力不足等因素有关。樊启林等<sup>[10]</sup>对1 474例CRC患者进行了回顾性研究,结果表明年龄是影响CRC预后的重要因素,年龄<65岁是CRC患者预后相对良好的因素,而年龄≥75岁则提示预后不良。自20世纪90年代以来,相较于老年CRC患者发病率的下降,年轻患者的发病率几乎翻了一番。而75%的早发性CRC患者没有家族史,究其原因可能与饮食习惯、环境因素和生活方式等有关<sup>[11]</sup>。绝大多数指南推荐从50岁开始进行CRC筛查,但面对逐年升高的CRC发病率,降低筛查患者的年龄可能是可行的解决方案。Fisher等<sup>[12]</sup>表明将筛查起始年龄从50岁降至45岁,

可降低CRC患者的发病率和病死率,延长其生存期。

据相关报道<sup>[13]</sup>,CRC肝转移和肺转移患者的5年生存率分别为25%~56%、21%~43%。转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)一线化疗方案主要包括FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗,而对于微卫星高度不稳定和错配修复功能缺陷的mCRC患者而言,免疫治疗可获得较好的治疗效果<sup>[14-15]</sup>。Dinu等<sup>[16]</sup>发现,贝伐珠单抗联合化疗在治疗mCRC具有不错的OS。Zhou等<sup>[17]</sup>也认为贝伐珠单抗加化疗作为一线治疗可能是mCRC患者的最佳选择。传统靶向药物贝伐珠单抗主要通过抑制血管内皮生长因子,使肿瘤血管消失,阻止肿瘤的发展而起到抗肿瘤的作用<sup>[13]</sup>。免疫药物程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂通过结合PD-1并阻断PD-1与程序性死亡配体-1(PD-L1)和程序性死亡配体2(PD-L2)的结合,解除免疫抑制效应,激活T细胞功能,增强T细胞对肿瘤的免疫监视能力和杀伤能力,产生肿瘤免疫应答和消灭肿瘤细胞<sup>[18]</sup>。

本研究发现化疗可能是影响SLLMCRC患者预

后的因素,张志勇等<sup>[19]</sup>通过对上海市第四人民医院肿瘤科收治的103例晚期mCRC患者临床资料研究表明,mFOLFIRI+贝伐珠单抗治疗可有效改善患者预后。张莹等<sup>[20]</sup>研究结果揭示,贝伐珠单抗联合XELOX化疗方案可提高治疗总有效率和1年生存率。

对于mCRC,手术一直备受争议。本研究行原发灶手术治疗,与原发肿瘤梗阻、出血和其他临床症状有关。王立军等<sup>[7]</sup>采用回顾性队列研究方法,对127例SLLMCRC患者积极行原发灶和肝转移的手术治疗以及肺转移的局部治疗,结果表明可以为患者带来生存获益。邓自建等<sup>[21]</sup>回顾性分析46例CRC单纯性肺转移和91例CRC肝转移患者,结果表明对于严格手术指征的CRC肝转移或肺转移患者积极手术可能提高其生存率。对于SLLMCRC的治疗,大多数人的观点仍是化疗、免疫治疗等综合治疗为主<sup>[22-24]</sup>。本研究结果显示,化疗能延长患者生存期,改善预后。

放疗也是治疗CRC的一种手段,II期和III期患者通常采用新辅助化疗加放射治疗。相较于直肠癌,放疗在结肠癌中鲜有应用。有研究<sup>[25]</sup>发现,对于T4期结肠腺癌患者,在术后辅助化疗的基础上增加放疗可明显延长其无病生存期。本研究中,放疗不是影响SLLMCRC患者的独立影响因素,并不能使其获益。

列线图将各个重要因素进行整合,对结果进行预测。具有直观易懂、灵活方便、易于推广等众多优点,广泛应用于胃癌、肝癌等多种肿瘤类型中<sup>[26-27]</sup>。本研究通过列线图模型对SLLMCRC患者OS和CSS进行预测,并利用验证集对该预测模型加以验证,采用多种方法对该模型的是否准确可行进行评估,结果表明,该列线图模型可有效地预测SLLMCRC患者的OS和CSS,显示出良好的辨别和校准。临床医生能够对SLLMCRC患者提供个性化预后和探索治疗方案。

尽管SEER数据库具有临床病理资料涵盖面广、数据量大的优势,但就本研究而言,样本量仍不够充沛。其次,列线图的建立是基于SEER数据集的回顾性信息,这可能会导致选择偏差。再次,SEER数据库具体信息不够完善,如缺少具体化疗方案,放疗相关信息等。

综上,年龄、原发灶手术、CEA水平、化疗情况是影响SLLMCRC患者OS的独立危险因素,而年龄、区域淋巴结清扫数目、化疗情况是影响

SLLMCRC患者CSS的独立危险因素。放疗有可能无法让SLLMCRC患者获益,未来仍需更多外部验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:朱江鹏负责进行数据统计、撰写文稿;姚远、朱伟伟、黄伟负责对本文进行数据的整理、补充、校对;李光耀负责构思本文总体框架并对文稿撰写进行指导。

## 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
- [2] 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 Clinicians, 2021, 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [3] Yang Y, Han Z, Li X, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(6):729-741. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.06.
- [4] Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases-a population-based study on incidence, management and survival[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):78. doi:10.1186/s12885-017-3925-x.
- [5] Osoegawa A, Kometani T, Fukuyama S, et al. Prognostic factors for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 22(1):6-11. doi: 10.5761/atcs.0a.14-00345.
- [6] 陈晨,王超,刘彦龙,等. 结直肠癌肝和/或肺转移患者的预后影响因素分析:一项基于SEER数据库的回顾性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3326-3330. doi: 10.3969/j. issn. 1672-4992.2022.18.014.  
Chen C, Wang C, Liu YL, et al. Prognostic factors of colorectal cancer patients with liver and/or lung metastasis: a retrospective study based on SEER database[J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30(18): 3326-3330. doi: 10.3969/j. issn. 1672-4992.2022.18.014.
- [7] 王立军,王宏伟,金克敏,等. 结直肠癌肝转移合并同时性肺转移患者手术治疗疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(8): 1071-1079. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.010.  
Wang LJ, Wang HW, Jin KM, et al. Efficacy analysis of surgical treatment for patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(8):1071-1079. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.010.
- [8] Engstrand J, Sterner J, Hasselgren K, et al. Treatment intention and outcome in patients with simultaneously diagnosed liver and lung metastases from colorectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48

- (8):1799-1806. doi:10.1016/j.ejso.2022.03.006.
- [9] 王俊男, 闫枫尚, 徐拯, 等. 基于SEER数据库的甲状腺髓样癌预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(5):547-552. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.004.
- Wang JN, Yan FS, Xu Z, et al. Analysis of prognostic factors for medullary thyroid carcinoma based on SEER database[J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(5): 547-552. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.05.004.
- [10] 樊启林, 张松, 文峰, 等. 1 474例不同年龄段结直肠癌患者的临床病理特征及预后分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(2):127-132. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.022.
- Fan QL, Zhang S, Wen F, et al. Clinicopathological features and prognosis of 1 474 colorectal cancer patients of different ages[J]. Journal of Practical Oncology, 2023, 38(2):127-132. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.022.
- [11] Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055.
- [12] Fisher DA, Saoud L, Finney Rutten LJ, et al. Lowering the colorectal cancer screening age improves predicted outcomes in a microsimulation model[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(6):1005-1010. doi:10.1080/03007995.2021.1908244.
- [13] Krämer I, Lipp HP. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer[J]. J Clin Pharm Ther, 2007, 32(1): 1-14. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00800.x.
- [14] Zhu J, Li G, Zhang Z, et al. A case of complete remission in proficient mismatch repair (pMMR) advanced colon cancer treated with sintilimab and XELOX[J]. ImmunoTargets Ther, 2023, 12:17-23. doi:10.2147/itt.s393526.
- [15] Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9:396. doi:10.3389/fonc.2019.00396.
- [16] Dinu IM, Mihăilă M, Diculescu MM, et al. Bevacizumab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in Real-World Clinical Practice[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(2): 350. doi: 10.3390/medicina59020350.
- [17] Zhou YW, Long YX, Chen Y, et al. First-line therapy of bevacizumab plus chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with mucinous adenocarcinoma or mucinous component[J]. Cancer Med, 2021, 10(10):3388-3402. doi:10.1002/cam4.3876.
- [18] Liu J, Chen Z, Li Y, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in tumor immunotherapy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:731798. doi:10.3389/fphar.2021.731798.
- [19] 张智勇, 丁昌利, 郑盈, 等. mFOLFOXIRI和mFOLFIRI联合贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌的疗效比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(13):806-811. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.13.06.
- Zhang ZY, Ding CL, Zheng Y, et al. Comparison of mFOLFOXIRI and mFOLFIRI combined with bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2023, 30(13): 806-811. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.13.06.
- [20] 张莹, 刘峻伯. 贝伐珠单抗联合XELOX化疗方案治疗转移性结直肠癌患者的效果[J]. 中国民康医学, 2022, 34(12):46-49.
- Zhang Y, Liu JB. Effects of Bevacizumab combined with XELOX chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2022, 34(12):46-49. doi:10.3969/j.issn.1672-0369.2022.12.014.
- [21] 邓自建, 张轲, 易波, 等. 结直肠癌肺转移和同时性肝转移生存分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(2): 130-134. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2020.02.009.
- Deng ZJ, Zhang K, Yi B, et al. Lung metastasis and synchronous liver metastases of colorectal cancer: a survival analysis[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2020, 12(2):130-134. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2020.02.009.
- [22] Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCO, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR) [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(10):1357-1363. doi:10.1016/j.dld.2019.05.035.
- [23] Weng J, Li SB, Zhu Z, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):95. doi:10.1186/s13045-022-01294-4.
- [24] Patelli G, Tosi F, Amatu A, et al. Strategies to tackle RAS-mutated metastatic colorectal cancer[J]. ESMO Open, 2021, 6(3):100156. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100156.
- [25] Ludmir EB, Arya R, Wu Y, et al. Role of adjuvant radiotherapy in locally advanced colonic carcinoma in the modern chemotherapy era[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(3):856-862. doi:10.1245/s10434-015-4907-3.
- [26] Zhu Y, Fang XF, Wang LQ, et al. A predictive nomogram for early death of metastatic gastric cancer: a retrospective study in the SEER database and China[J]. J Cancer, 2020, 11(18):5527-5535. doi:10.7150/jca.46563.
- [27] Shen Q, Hu G, Wu J, et al. A new clinical prognostic nomogram for liver cancer based on immune score[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0236622. doi:10.1371/journal.pone.0236622.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:朱江鹏,李光耀,姚远,等. 结直肠癌同时性肝肺转移的预后因素分析及预后预测模型构建[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(7):1111-1121. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.010

Cite this article as: Zhu JP, Li GY, Yao Y, et al. Prognostic factors and construction of prognostic prediction model for simultaneously diagnosed liver and lung metastases from colorectal cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(7): 1111-1121. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.010