·论 著·

基因检测及超声灰度值预测结直肠癌肝转移患者消融治疗预后及影响因素分析

孙 宇[1],张晨雪[1],闫 骥[1],武雪亮[2],张建锋[3],王立坤[4*]

(1.河北省张家口市第一医院超声科,河北 张家口 075000;2.河北北方学院附属第一医院普外科,河北 张家口 075000;3.河北医科大学第四医院外二科,河北 石家庄 050011;4.河北北方学院附属第一医院超声医学科,河北 张家口 075000)

[摘要] **目的** 从基因检测、临床特征及超声检查指征等多维度探讨结直肠癌异时性肝转移根治性消融治疗后无进展生存时间(progression free survival,PFS)和(overall survival,OS)的主要影响因素,初步确定结直肠癌肝转移消融治疗的主要预后风险因素并建立预测模型。**方法** 多中心回顾性筛选符合条件的结直肠癌肝转移患者 298 例,随机分为模型训练集 208 例,验证集 90 例。收集所有患者临床资料、肿瘤临床特征、影像学和实验室常规指标,采用单因素和多因素 Cox 模型分析方法确定结直肠癌肝转移患者预后的主要影响因素,根据 Cox 模型的风险结果比对独立因素赋值构建 1 年 PFS 和 3 年 OS 的风险预测列线图并进行曲线验证。**结果** 单因素分析结果显示,患者性别、年龄、超声灰度值≥100、靶向药物治疗是患者较差 PFS 的影响因素($P<0.05$)。多因素分析结果显示,患者性别为男性、年龄≥60 岁、超声灰度值≥100、患者接受靶向治疗是患者较差 PFS 的影响因素($P<0.05$)。单因素分析结果显示,患者 BRAF 基因检测突变、超声灰度值≥100 是患者较差 OS 的影响因素($P<0.05$)。多因素分析结果显示,患者 BRAF 基因突变型和肝脏超声灰度值≥100 是患者较差 OS 的影响因素($P<0.05$)。基于对训练集数据进行模型分析的结果,将相关性较高的几个变量纳入患者根治性消融的预后模型,绘制 1 年 PFS 和 3 年 OS 预后评价模型列线图,1 年 PFS 总体概率=27.5×(女性)+31×(年龄<60)+100×(超声灰度值<100)+22.5×(未接受靶向治疗),3 年 OS 总体概率=25×(BRAF 野生型)+100×(超声灰度值<100)。1 年 PFS 预测模型在训练集中,AUC 值为 0.88,95%*CI*:0.76~1.00;在验证集中,AUC 值为 0.81,95%*CI*:0.71~0.90。3 年 OS 预测模型在训练集中,AUC 值为 0.80,95%*CI*:0.66~0.94;在验证集中,AUC 值为 0.54,95%*CI*:0.36~0.72。**结论** 超声灰度值、基因突变情况和治疗方式等是结直肠癌异时性肝转移 PFS 和 OS 的影响因素,通过对预后风险因素的综合模型可以对患者中长期预后进行有效预测。

[关键词] 结直肠肿瘤;肿瘤转移;基因检测;超声灰度值 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.017

[中图分类号] R735.34 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)01-0099-09

Gene detection and value of gray-scale ultrasound for predicting the prognosis and influencing factors analysis of ablation treatment in patients with colorectal liver metastasis

SUN Yu[1], ZHANG Chen-xue[1], YAN Ji[1], WU Xue-liang[2], ZHANG Jian-feng[3], WANG Li-kun[4*]

(1.*Department of Ultrasound, the First Hospital of Zhangjiakou City, Hebei Province, Zhangjiakou* 075000, *China*; 2.*Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou* 075000, *China*; 3.*The Second Department of External Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050011, *China*;

[收稿日期]2023-05-24

[基金项目]河北省重点研发计划(22377786D);河北省医学科学研究课题计划(20220028);河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目

[作者简介]孙宇(1987-),女,河北涿鹿人,河北省张家口市第一医院主治医师,医学学士,从事医学超声诊断研究。

*通信作者。E-mail:wanglikum@tmu.edu.cn

4.*Department of Ultrasound Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou* 075000, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the key factors influencing progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) after radical ablation therapy for metachronous liver metastases from colorectal cancer (CRC) from multiple dimensions, including genetic testing, clinical characteristics, and ultrasound indicators, to identify the primary prognostic risk factors for ablation treatment of colorectal liver metastases (CRLM) and to establish a predictive model. **Methods** A retrospective, multicenter analysis was conducted, including 298 eligible patients with CRLM. These patients were randomly divided into a model training cohort ($n=208$) and a validation cohort ($n=90$). Clinical data, clinical characteristics of tumor, imaging, and routine laboratory indicators were collected for all patients. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to identify the main factors affecting prognosis in patients with CRLM. Based on the Cox model's risk results, independent factors were assigned scores, and risk prediction nomograms were constructed to predict 1-year PFS and 3-year OS, followed by curve validation. **Results** Univariate analysis identified patient gender, age, ultrasound grayscale values ≥100, and targeted therapy as factors associated with poorer PFS ($P<0.05$). Multivariate analysis confirmed that male gender, age ≥60, value of gray-scale ultrasound ≥100, and targeted therapy were influencing factors of poorer PFS ($P<0.05$). Similarly, univariate analysis showed that BRAF gene mutation and value of gray-scale ultrasound ≥100 were associated with poorer OS ($P<0.05$). Multivariate analysis confirmed BRAF gene mutation and value of gray-scale ultrasound ≥100 as significant factors influencing OS ($P<0.05$). Based on the model analysis of the training set data, several highly correlated variables were included in the prognostic model for radical ablation. Nomograms were developed to predict 1-year PFS and 3-year OS, where the overall probability of 1-year PFS was calculated as follows: 27.5×(female)+ 31×(age<60)+ 100×(value of gray-scale ultrasound<100)+ 22.5×(no targeted therapy). The 3-year OS probability was calculated as: 25×(BRAF wild-type) + 100×(value of gray-scale ultrasound< 100). The area under the ROC curve (AUC) of the 1-year PFS prediction model was 0.88 (95% *CI*: 0.76−1.00) in the training cohort and 0.81 (95%*CI*: 0.71−0.90) in the validation cohort. For the 3-year OS prediction model, the AUC value was 0.80 (95%*CI*: 0.66−0.94) in the training cohort and 0.54 (95%*CI*: 0.36−0.72) in the validation cohort. **Conclusion** Value of gray-scale ultrasound, genetic mutations, and treatment modalities are influencing factors of PFS and OS in patients with metachronous liver metastases from CRC. By integrating these prognostic risk factors into a comprehensive model, it may effectively predict the medium-and long-term outcomes for these patients.

[**Key words**] colorectal neoplasms; neoplasm metastasis; genetic testing; value of grayscale ultrasound

结直肠癌是全世界范围内最常见的消化系统恶性肿瘤之一，据统计每年约有170余万例新发患者和80余万例死亡患者[1]。肝脏是结直肠癌患者最常见的远处转移部位，超过50%的结直肠癌患者会在确诊原发肿瘤的同时或很短时间内便出现肝脏的转移病灶，对患者的预后构成了严重威胁[2]。早期结直肠癌患者在接受根治性治疗后5年生存率可以达到90%，而出现远处转移或控制不理想的晚期结直肠癌患者的生存率则骤降至8%和12%[3]。目前对结直肠癌肝脏转移病灶的主要治疗手段包括外科手术切除、经皮穿刺冷/热消融、局部放射治疗、生物靶向药物及系统性化疗等[4−6]。尽管多种综合性治疗手段极大地提升了患者的预后，但在治疗前对患者的预后进行精准判断的临床需求依然存在。良好

的预后预测工具可以帮助临床医师及家属制定和选择更加合适的治疗方案，实现尽量延长患者生命、减轻不良反应、提升生存质量的目的。通过建立合理的预后风险预测模型，也有助于为患者制定个体化的治疗方案，更好地把握各种治疗手段的时机，从而以最少的伤害和最佳的手段来控制局部肝脏转移的进展，取得最好的肿瘤控制效果。正常组织和病变组织的灰度值的特征通常不同，超声灰度值作为超声检查中最常用的评价指标之一，可以对病灶的性质、密度、组织的弹性等进行评估。本研究的目的是明确与结直肠癌异时性肝转移患者消融疗效相关的临床特征、病理学、影像学、基因检测等多重维度的风险因素，确定3年总生存时间(overall survival，OS)和1年疾病无进展生存时间(progression free survival，PFS)等预后结果与这些风险因素之间的关系，创建及应用相关的预后风险模型并为将来的结直肠癌肝转移治疗提供借鉴与参考。报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析2015年1月1日—2020年12月31日在3个合作单位(河北省张家口市第一医院，河北北方学院附属第一医院，河北医科大学第四医院)接受根治性消融治疗(包括射频消融及微波消融)并具备完整随访资料的结直肠癌患者。纳入标准：①年龄≥18岁且具备完全民事行为能力；②术后病理样本经病理学确诊为结直肠癌；③在确诊结直肠癌2个月后出现肝脏转移病灶且肝脏是唯一的转移部位；④既往无其他恶性肿瘤病史；⑤患者确认由于肿瘤相关因素死亡。排除标准：①经复查或回顾分析时被认定为同时性肝转移；②由于其他因素导致死亡；③失访或数据资料不完整者；④合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus，HIV)感染、存在严重肝肾功能不全或妊娠。经过纳入标准和排除标准筛选后，共有298例患者符合条件并被纳入本研究。从病历系统患者资料中提取下列信息：①性别和年龄；②患者烟酒史及慢性病毒性肝炎感染史；③原发病灶治疗与肿瘤特征，包括原发肿瘤的位置，手术治疗方案、靶向药物治疗方案等；④术前血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen，CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9)表达水平；⑤肝转移灶特征，包括肝转移灶的数目、转移灶最大直径等；⑥肝转移灶的联合治疗方式，包括靶向药物治疗、新辅助治疗、化疗等；⑦患者进行肿瘤样本的基因检测结果；⑧经超声检查获得的肝脏转移灶的平均灰度值。随访数据通过治疗复诊、电话随访和微信随访等方式获取，并由指定的研究者进行整理。

本研究经所有合作单位的医学伦理委员会审批通过。

1.2　研究方法

1.2.1　临床及实验室检测指标　患者的年龄、CEA、CA19-9表达水平、肿瘤学特征测量、影像学特征以初次住院的病历和检查记录为准，患者的治疗过程以在治疗单位的病历记录为准。患者的血液生化检查和影像学检查由各治疗单位进行，并由专人进行质量检查和数据单位一致化。患者的影像学检查结果由治疗所在研究单位医学影像部门2名以上中高年资医师共同出具。研究数据记录和校对由通信作者单位承担，并由通信作者进行保管。

1.2.2　研究终点及相关指标　本研究的研究终点是患者的OS和肝脏转移灶的PFS。OS以消融后增强检查显示结直肠癌肝转移病灶完全消融的日期为始点，以患者确定的死亡日期或随访期中最末次的随访出院日期为计算终点。肝脏转移灶的PFS计算是以消融后增强检查显示结直肠癌肝转移病灶完全消融的日期为始点，以肝脏病灶出现体积进展、出现更多新病灶或者末次随访日期为终点来计算。结直肠癌的确诊以病理学检查结果为准，消融治疗结果及进展以影像学检查为准。肝转移病灶的出现或随访检查结果的评估方法为上腹部(使用对比剂增强)影像学检查为准，肝脏转移灶的灰度值数据以超声检查确定并进行记录。

1.3　统计学方法　应用SPSS 25.0统计软件和R(4.1.3)软件进行数据分析。将患者按照7∶3比例随机分为训练集(Trianing)和验证集(Validation)，对相关因素进行χ^2检验。使用Cox比例风险回归模型确定OS和肝脏PFS的影响因素，结果以风险比(hazard ratio，HR)和95%可信区间(95%*CI*)来表示。将单因素分析中表现出差异有统计学意义的变量纳入多因素分析，利用分析结果中表现出差异有统计学意义的风险变量建立新的综合预后风险模型。根据Cox模型中每个变量的HR值分别确定其在新预后模型中的分值(权重)，构建临床预测模型的诺模图，根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve，ROC)的曲线下面积结果来判定新综合预后风险模型的风险预测能力，并使用Calibration检验。研究中所有统计学分析均为双侧检验。在进行风险因素分析时，为避免遗漏重要变量和控制混杂因素影响，提高模型预测性能，评估交互作用，减少偏倚和错误推断，特选定

$P \leqslant 0.05$ 为差异有统计学意义纳入多因素风险分析中进行评价，并开展向前逐步回归分析。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料与特征 本研究共纳入结直肠癌肝转移患者 298 例，其中男性 187 例，女性 111 例，年龄 34～74 岁，平均（60.35±8.90）岁。PFS 为（9.90±5.28）个月，OS 为（35.85±6.75）个月。本研究中纳入分析的所有患者均已经接受了原发部位肿瘤的根治性外科切除，并在确诊转移后接受了根治性消融，入组患者的 1 年、2 年和 3 年的生存率分别为 100%、90.27%和 54.03%。298 例患者有 172 例患者在消融后接受了免疫制剂或生物靶向药物治疗，其中 66 例患者额外接受了西妥昔单抗治疗，136 例患者接受了贝伐珠单抗治疗（数据包含有同时或交替使用的患者）。173 例患者接受了肝转移灶微波消融治疗，125 例接受了肝转移灶射频消融治疗。除肝脏转移灶最大直径外，验证集和训练集患者一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

表 1 验证集和训练集患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between validation group and training group

（例数，%）

组间	例数	性别		年龄		酗酒史	慢性病毒性肝炎史	家族肿瘤史
		男性	女性	≥60 岁	<60 岁			
训练组	207	131(62.98)	77(37.02)	108(51.92)	100(48.08)	111(53.37)	105(50.48)	111(53.37)
验证组	90	56(62.22)	34(37.78)	54(60.00)	36(40.00)	44(48.89)	43(47.78)	39(43.33)
χ^2 值		0.020		1.650		0.500	0.180	2.530
P 值		0.901		0.199		0.478	0.668	0.112

组间	例数	原发肿瘤		肝转移灶数量		最大直径		CEA 表达水平	
		结肠癌	直肠癌	1 个	≥2 个	<30 mm	≥30 mm	<5 μg/L	≥5 μg/L
训练组	207	99(47.60)	109(52.40)	93(44.71)	115(55.29)	116(55.77)	92(44.23)	100(48.08)	108(51.92)
验证组	90	41(45.56)	49(54.44)	31(34.44)	59(65.56)	37(41.11)	53(58.89)	41(45.56)	49(54.44)
χ^2 值		0.110		2.730		5.400		0.160	
P 值		0.746		0.099		0.020		0.689	

组间	例数	CA19-9 表达水平		KRAS/NRAS		BRAF		超声灰度值	
		<40 kU/L	≥40 kU/L	野生型	突变型	野生型	突变型	<100	≥100
训练组	207	111(53.37)	97(46.63)	116(55.77)	92(44.23)	107(51.44)	101(48.56)	111(53.37)	97(46.63)
验证组	90	46(51.11)	44(48.89)	53(58.89)	37(41.11)	48(53.33)	42(46.67)	43(47.78)	47(52.22)
χ^2 值		0.130		0.250		0.090		0.790	
P 值		0.720		0.618		0.764		0.375	

组间	例数	化疗	靶向治疗	新辅助化疗	消融方式	
					RFA	MWA
训练组	207	108(51.92)	121(58.17)	114(54.81)	88(42.31)	120(57.69)
验证组	90	53(58.89)	51(56.67)	60(66.67)	37(41.11)	53(58.89)
χ^2 值		1.230	0.060	3.640	0.040	
P 值		0.268	0.809	0.057	0.848	

2.2 变量赋值 以 PFS（<1 年=0，≥1 年=1）和 OS（<3 年=0，≥3 年=1）为因变量，以性别（女性=0，男性=1）；年龄（≥60 岁=0，<60 岁=1）；酗酒史（否=0，是=1）；慢性病毒性肝炎史（否=0，是=1）；家族肿瘤史（否=0，是=1）；原发肿瘤（结肠癌=0，直肠癌=1）；肝转移灶数量（1 个=0，≥2 个=1）；最大直径（<30 mm=0，≥30 mm=1）；CEA 表达水平（<5 μg/L=0，≥5 μg/L=1）；CA19-9 表达水平（<40 kU/L=0，≥40 kU/L=1）；KRAS/NRAS（野生型=0，突变型=1）；BRAF（野生型=0，突变型=1）；超声灰度值（<100=0，≥100=1）；化疗（否=0，是=1）；靶向治疗（否=0，是=1）；新辅助化疗（否=0，是=1）；消融方式（RFA=0，MWA=1）为自变量，进行的 Cox 回归分析。

2.3 患者 PFS 的单因素与多因素分析 对肝脏转移患者的 PFS 为结局进行分析，单因素分析结果显示，患者性别、年龄、超声灰度值≥100、靶向药物治疗是患者较差 PFS 的影响因素，见表 2。多因素分析结果显示，患者性别为男性、年龄≥60 岁、超声灰度值≥100、患者接受靶向治疗是患者较差 PFS 的影响因素（$P < 0.05$），见表 3。

表 2　肝脏转移患者 PFS 的单因素 Cox 回归分析

Table 2　Univariate Cox regression analysis of PFS in patients with liver metastasis

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
性别	−0.915	0.143	6.404	＜0.001	0.400	0.303～0.530
年龄≥60 岁	−0.354	0.155	2.290	0.022	0.702	0.518～0.950
酗酒史	0.020	0.132	0.156	0.876	1.021	0.789～1.321
慢性病毒性肝炎史	0.075	0.132	0.566	0.571	1.078	0.832～1.396
家族肿瘤史	−0.024	0.132	0.182	0.856	0.976	0.753～1.265
原发肿瘤	−0.032	0.132	0.240	0.810	0.969	0.748～1.255
肝转移灶数量	0.057	0.132	0.431	0.667	1.059	0.817～1.371
肝脏最大直径	0.102	0.134	0.758	0.449	1.107	0.851～1.440
CEA 表达水平	0.064	0.132	0.481	0.631	1.066	0.822～1.382
CA19-9 表达水平	0.195	0.133	1.465	0.143	1.215	0.936～1.577
KRAS/NRAS	0.142	0.133	1.072	0.284	1.153	0.889～1.495
BRAF	0.119	0.141	0.846	0.397	1.126	0.855～1.483
超声灰度值≥100	0.486	0.174	2.788	0.005	1.626	1.155～2.288
化疗	−0.015	0.132	0.116	0.908	0.985	0.761～1.275
靶向治疗	−0.674	0.162	4.171	＜0.001	0.509	0.371～0.699
新辅助化疗	0.090	0.132	0.687	0.492	1.095	0.845～1.417
消融方式	−0.188	0.132	1.424	0.155	0.828	0.639～1.074

表 3　肝脏转移患者 PFS 的多因素 Cox 回归分析

Table 3　Multivariate Cox regression analysis of PFS in patients with liver metastasis

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
性别	−0.824	0.147	5.621	＜0.001	0.439	0.329～0.585
年龄≥60 岁	−0.315	0.156	2.025	0.043	0.730	0.538～0.990
超声灰度值≥100	0.396	0.176	2.256	0.024	1.486	1.053～2.097
靶向治疗	−0.445	0.166	2.680	0.007	0.641	0.463～0.887

2.4　患者 OS 的单因素与多因素分析　对肝脏转移患者的 OS 进行分析，单因素分析结果显示，患者 BRAF 基因检测突变、超声灰度值≥100 是患者较差 OS 的影响因素（P＜0.05），见表 4。多因素分析结果显示，患者 BRAF 基因突变型和肝脏超声灰度值≥100 是患者较差 OS 的影响因素（P＜0.05），见表 5。

表 4　肝脏转移患者 OS 单因素 Cox 回归分析

Table 4　Univariate Cox regression analysis of OS in patients with liver metastasis

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
性别	−0.296	0.584	0.506	0.613	0.744	0.237～2.337
年龄≥60 岁	−0.036	0.160	0.223	0.823	0.965	0.706～1.319
酗酒史	−0.204	0.200	1.021	0.307	0.816	0.551～1.206
慢性病毒性肝炎史	0.069	0.143	0.477	0.633	1.071	0.808～1.419
家族肿瘤史	−0.200	0.145	1.377	0.168	0.819	0.617～1.088
原发肿瘤	0.115	0.143	0.798	0.425	1.121	0.846～1.486
肝转移灶数量	0.030	0.144	0.207	0.836	1.030	0.777～1.366
最大直径	−0.037	0.144	0.254	0.799	0.964	0.727～1.278
CEA 表达水平	0.060	0.144	0.420	0.674	1.062	0.802～1.407
CA19-9 表达水平	0.119	0.144	0.824	0.410	1.126	0.849～1.495
KRAS/NRAS	−0.098	0.145	0.674	0.500	0.907	0.683～1.204
BRAF	−0.319	0.147	2.172	0.030	0.727	0.545～0.969
超声灰度值≥100	−0.319	0.149	2.150	0.032	0.727	0.543～0.972
化疗	0.070	0.145	0.481	0.631	1.072	0.807～1.424
靶向治疗	−0.080	0.168	0.478	0.632	0.923	0.664～1.282
新辅助化疗	0.037	0.144	0.256	0.798	1.038	0.783～1.375
消融方式	−0.082	0.144	−0.572	0.567	0.921	0.694～1.221

表5　肝脏转移患者OS的多因素Cox回归分析

Table 5　Multivariate Cox regression analysis of OS in patients with liver metastasis

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR值	95%CI
BRAF	−0.308	0.147	2.091	0.037	0.735	0.551～0.981
超声灰度值≥100	−0.307	0.149	2.064	0.039	0.736	0.550～0.985

2.5　患者预后的预测模型构建　基于对训练集数据进行模型分析的结果，将相关性较高的几个变量纳入患者根治性消融的预后模型，绘制1年PFS和3年OS预后评价模型列线图(图1)，根据患者个体情况，将各因素的得分相加即可预测患者预后。由列线图可以得出，1年PFS总体概率＝27.5×(女性)＋31×(年龄＜60)＋100×(超声灰度值＜100)＋22.5×(未接受靶向治疗)，3年OS总体概率＝25×(BRAF野生型)＋100×(超声灰度值＜100)。

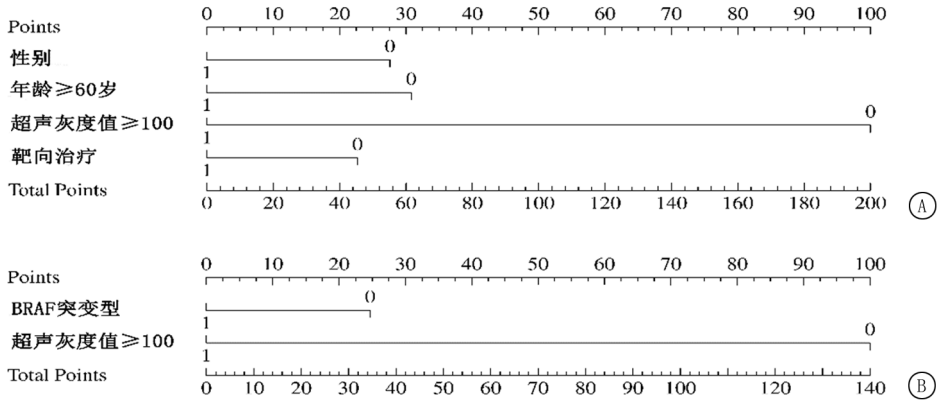

图1　1年PFS和3年OS预后评价模型列线图

A.1年PFS；B.3年OS

Figure 1　Nomogram for 1-year PFS and 3-year OS prognostic evaluation models

2.6　患者列线图预测模型的验证　通过绘制ROC曲线、计算AUC值评价模型区分度，图2A为1年PFS预测模型在训练集和验证集上的ROC曲线，其中橙色线代表训练集，蓝色线代表验证集。在训练集中，AUC值为0.88，95%CI：0.76～1.00；在验证集中，AUC值为0.81，95%CI：0.71～0.90。图中的虚线代表随机猜测模型的表现，AUC值为0.5，模型的实际表现远优于随机猜测。置信区间显示模型AUC值的可信范围，训练集和验证集的AUC值较为接近，模型在训练集和验证集上的表现一致，没有明显过拟合现象。

图2B为3年OS预测模型在训练集和验证集上的ROC曲线，其中橙色线代表训练集，蓝色线代表验证集。在训练集中AUC值为0.80，95%CI：0.66～0.94；在验证集中，AUC值为0.54，95%CI：0.36～0.72，说明该模型的区分度在训练集上较好，但在验证集上较差。图中的虚线代表随机猜测模型的表现，AUC值为0.5，模型的实际表现远优于随机猜测。此置信区间显示模型AUC值的可信范围，训练集和验证集的AUC值差异较大，表明模型在训练集上表现良好，但在验证集上存在过拟合现象。

通过校准图来衡量模型的校准性能，其中图的Y轴代表真实概率，X轴代表预测概率，对角线是基准线，曲线则表示预测概率与实际概率的匹配情况。1年PFS(图3A)和3年OS(图3B)的预测的概率与实际的概率非常接近，表明该列线图模型的校准性能优秀。

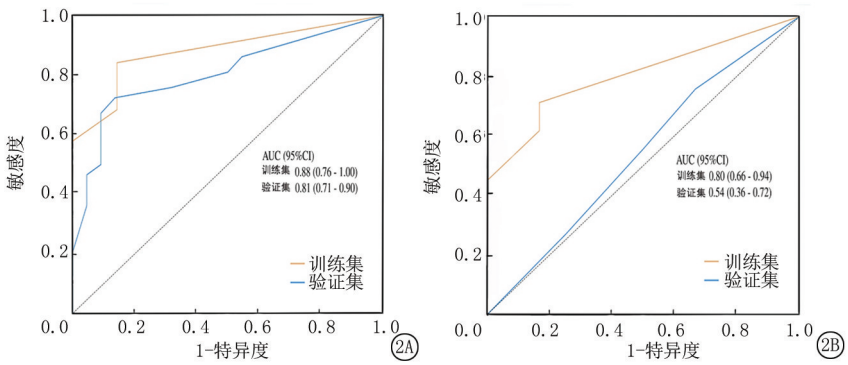

图2　预测模型的ROC曲线与曲线下面积

A.1年PFS；B.3年OS

Figure 2　ROC curve and AUC of the prediction model

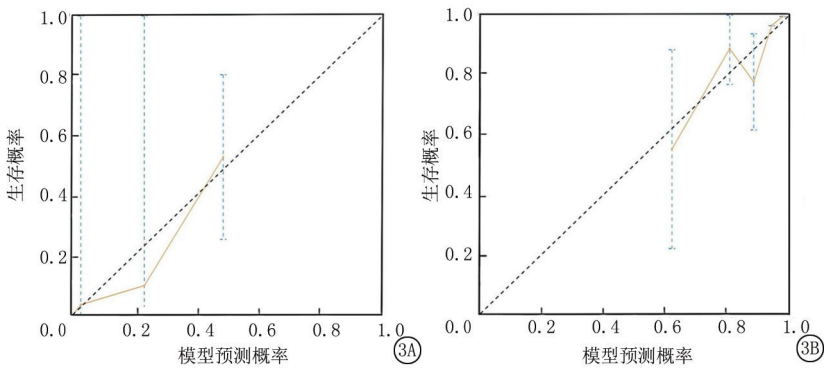

图3　预测模型列线图的校准度评价曲线

A.1年PFS；B.3年OS

Figure 3　Calibration evaluation curve of nomogram of the prediction model

3　讨　论

远处转移是接受过原发病灶根治性切除的结直肠癌患者最主要死亡原因，其中以肝脏、淋巴结、颅脑等部位转移较为常见[7-8]。根据国内外相关研究统计结果所显示，有超过半数以上的结直肠癌患者在早期或晚期出现肝脏转移。目前，针对肝脏转移病灶的处理方法主要分为姑息性和根治性两种，其中姑息性治疗主要包括化疗、放疗、放射性粒子植入术和靶向药物等，而根治性治疗则主要为肝叶切除术和经皮穿刺肿瘤消融术等[9-10]。根治性热消融治疗由于对患者心肺功能及体质要求相对手术较低、可重复性好、可根治性治疗等优势，在结直肠癌肝转移患者的治疗中获得逐步普及和临床应用。

随着基因检测技术和治疗手段的不断进步和普及，结直肠癌肝转移患者的生存时间得到了明显的提升[11]。相对于原发性肝癌患者，目前对结直肠癌肝转移的根治性消融的预后预测的关注还有所欠缺，特别是对于患者预后的多维研究还相对罕见。转移性肝癌特别是异时性结直肠癌肝转移患者的预后之间存在着不同的差异，影响其预后的危险因素也在着不同特点[12-13]。为了加强对消融后结直肠癌肝转移患者的规范管理，本研究对与疗效关联性比较密切的基因突变情况、超声检查特征和临床资料进行回顾性分析并确定了相关的预后危险因素，创建了多重维度信息的预后风险评估模型。

患者临床特征和肝脏转移病灶的特征是影响肝脏转移病灶PFS的主要危险因素[14]。肝脏转移灶的超声灰度值与患者预后之间存在相关性[15]，患者转移病灶的直径越大、数量越多，则完整消融的成功率越低，患者的预后可能越不理想[16]。本研究分析结果显示，患者性别、年龄、病灶超声灰度和和是否接受靶向治疗是PFS的有效影响因素，同时肝脏转移病灶的超声灰度值也是OS的有效影响因素。

在对PFS的影响因素分析中，患者性别和年龄对患者PFS表现出了一定的影响。结直肠癌肝转移中，女性预后表现较好，原因可能涉及多种生物学因素。女性体内的雌激素可能具有抑制肿瘤生长的作用，同时女性的免疫系统在面对肿瘤时通常表现出更强的反应性，能够更有效地抑制肿瘤的扩散。

此外，中国女性较少饮酒、遗传和基因表达的差异也可能在某种程度上为女性提供了更强的保护机制。值得注意的是，靶向治疗在本研究中与 PFS 呈负相关，这一结果与临床常规经验不符。造成这一结果的原因可能是由于本研究纳入的患者数量相对较少，导致分析结果存在一定的偏倚，从而影响了结论的准确性。此外，靶向治疗对 PFS 的影响可能因患者的个体特征和疾病的特性而有所不同。一些靶向药物可能会破坏局部免疫功能和正常微环境，这可能间接影响 PFS。尽管免疫功能异常与肿瘤进展相关，但这并不一定直接反映在 PFS 的差异上。除了以上因素，患者的整体健康状况、癌症的类型和分期、治疗方式以及个人生活方式等也可能对 PFS 产生影响。因此，进一步的大规模研究和分层分析是必要的，以验证这些观察结果的可靠性。

影响 OS 的主要因素包括较高的超声灰度值和基因突变。高灰度值可能代表肿瘤内异质性增加，提示肿瘤内部结构复杂，可能对消融治疗的反应较差，从而影响治疗效果与患者预后。在某些情况下，灰度值的变化还可能与肿瘤内血流的特征有关。肝转移病灶中的血流减少或出现瘢痕组织时，灰度值会升高，提示该肿瘤可能在血供不足的情况下存活，可能表现出对消融治疗的抵抗。虽然早前有研究显示基因突变与肝转移未表现出足够的强烈相关性，但在本研究中患者 BRAF 突变只与患者的 3 年 OS 显示了一定的统计学关联[17]。因此针对本研究对基因表达类型与患者预后之间的关联有待于进一步的研究明确。肝脏出现不可控的转移病灶及出现严重肝功能损害是影响肝转移癌患者生存的主要原因之一[18]，这其中既包括肝脏转移病灶导致的肝脏功能衰竭、肝脏肿瘤破裂出血等直接导致死亡因素导致的死亡[19]，也包括患者本身存在慢性病毒性肝炎或长期酗酒史导致的肝功能异常并发症，如凝血异常、门脉高压、肝性脑病、营养不良、肝窦梗阻综合征等间接因素导致的死亡[20-21]。在分析结果中比较令人意外的是对 CEA 表达水平与患者生存时间的分析结果并没有显示出强烈的相关性。CEA 以往被认为是与患者肿瘤进展较为密切的一种生物信号因子。当被检者存在恶性肿瘤、吸烟史、心血管疾病、2 型糖尿病、消化系统炎症等原因都可能导致非肿瘤因素的血清 CEA 表达水平异常升高，可能干扰了模型的统计结果[22-23]。针对目前这一分析结果及可能存在的混杂因素，还有待于将来进行更大规模的临床研究和相关机制研究进行探讨。

远处器官转移是导致结直肠癌患者根治性切除后复发和最终死亡的最主要因素[24-26]。与出现同时性肝转移的患者不同的是，异时性肝转移患者的生存预期较长，体质状况较好，治疗窗口期较长，可采用的治疗手段也相对更加丰富，因此也是肿瘤防治工作中有较大研究前景的热点问题[27]。本研究通过收集患者的相关资料，从基本信息、实验室指标和超声灰度值出发，分析肝脏转移病灶消融后 PFS 和 OS 的影响因素，探讨可能影响肝转移根治性消融后预后的危险因素，将为临床预测相关患者的预后提供依据。本研究的局限性在于：①本研究所纳入的被研究者范围较为局限，所获得的预后风险模型评分是基于小范围患者的资料所获得的，样本数量相对较少，代表性不足。在未来需要进行更大范围和更大数量的大型研究对本研究所获的风险模型进行验证和修正；②本研究中部分患者使用了靶向药物对肝脏转移病灶的预后影响的大小尚不清楚，两者是否能够作为肝脏转移阶段的治疗生物靶点，有待今于进一步的实验研究进行探索；③受制于临床治疗和伦理限制，本研究是单纯的回顾性研究，因此存在一定程度的选择性偏倚；④由于本研究为多中心研究，患者来源不一，因此对患者进行生化分析和超声检查获取灰度值所使用的机器存在的差异或许会对研究结果产生一定的影响。这种偏倚或许是轻微的，但仍需要再次作出明确的提醒。由于目前已有的不同规模的多中心临床研究均存在着以上或多或少的局限性，所以依然可以认为本研究的结果是相对可信的。在后续的研究中，如果能纳入更多规模的患者，制定更加精细的纳入与排除标准，则将更进一步地提升本模型的准确性，更便于临床医师对该治疗方式预后进行准确风险评估。

综上所述，通过对 298 例异时性结直肠癌肝转移患者根治性消融后 PFS 和 OS 相关数据进行回顾性归纳分析与整理，利用两种生存风险因素分析结果同步验证并获得的主要预后危险因素创建了一个相对准确的综合预后风险模型并进行了验证。通过不断扩大分析样本数量和对模型进行不断地校正与适当的验证，这一预后风险模型可应用于临床实践，从而为临床决策提供足够的参考信息。

[参考文献]

[1] Eriksen JD, Thaysen HV, Emmertsen KJ, et al. Implementation of a standardized surgical technique in robot-assisted restorative rectal cancer resection: a single center cohort study[J]. BMC Surg, 2022, 22(1): 360.

[2] Wang LJ, Wang HW, Jin KM, et al. Comparison of

sequential, delayed and simultaneous resection strategies for synchronous colorectal liver metastases[J]. BMC Surg, 2020, 20(1): 16.

[3] Rankoviç B, Zidar N, Žlajpah M, et al. Epithelial-mesenchymal transition-related micrornas and their target genes in colorectal cancerogenesis[J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1603.

[4] Qu H, Zhai H, Zhang S, et al. Dynamic radiomics for predicting the efficacy of antiangiogenic therapy in colorectal liver metastases[J]. Front Oncol, 2023, 13: 992096.

[5] Spiers HVM, Lancellotti F, de Liguori Carino N, et al. Irreversible electroporation for liver metastases from colorectal cancer: a systematic review[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(9): 2428.

[6] Liu X, Quan J, Shen Z, et al. Metallothionein 2A (MT2A) controls cell proliferation and liver metastasis by controlling the MST1/LATS2/YAP1 signaling pathway in colorectal cancer[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 205.

[7] Gerovska D, Garcia-Gallastegi P, Crende O, et al. GeromiRs are downregulated in the tumor microenvironment during colon cancer colonization of the liver in a murine metastasis model[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4819.

[8] Yuan Y, Wang J, Xu M, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2 as agent for the treatment of LMN-CRC via regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. Biosci Rep, 2020, 40(3): BSR20191507.

[9] Molla NW, Hassanain MM, Fadel Z, et al. Effect of non-alcoholic liver disease on recurrence rate and liver regeneration after liver resection for colorectal liver metastases[J]. Curr Oncol, 2017, 24(3): e233-e243.

[10] Filippiadis DK, Velonakis G, Kelekis A, et al. The role of percutaneous ablation in the management of colorectal cancer liver metastatic disease[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(2): 308.

[11] Spurr LF, Martinez CA, Katipally RR, et al. A proliferative subtype of colorectal liver metastases exhibits hypersensitivity to cytotoxic chemotherapy[J]. NPJ Precis Oncol, 2022, 6(1): 72.

[12] Cheung KS, Chen L, Chan EW, et al. Statins reduce the progression of non-advanced adenomas to colorectal cancer: a postcolonoscopy study in 187 897 patients[J]. Gut, 2019, 68(11): 1979-1985.

[13] Booth C, Nanji S, Wei X, et al. Management and outcome of colorectal cancer liver metastases in elderly patients: a population-based study[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1111-1119.

[14] Hackl C, Neumann P, Gerken M, et al. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5 772 cases of primary colorectal adenocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 810.

[15] Kawamura H, Honda M, Takiguchi K, et al. Clinical impact of primary tumor site in stage Ⅳ colorectal cancer: a statewide cohort study[J]. Anticancer Res, 2021, 41(11): 5693-5702.

[16] Hazhirkarzar B, Khoshpouri P, Shaghaghi M, et al. Current state of the art imaging approaches for colorectal liver metastasis[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9(1): 35-48.

[17] 苟海梅，方莉，钟晓武. KRAS, NRAS及BRAF基因突变与结直肠癌肝转移的关系[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 44(1): 1-6.

[18] Fujino S, Miyoshi N. Oct4 gene expression in primary colorectal cancer promotes liver metastasis[J]. Stem cells international, 2019, 2019: 7896524.

[19] Lewis AL, Holden RR, Chung ST, et al. Feasibility, safety and pharmacokinetic study of hepatic administration of drug-eluting beads loaded with irinotecan (DEBIRI) followed by intravenous administration of irinotecan in a porcine model [J]. J Mater Sci Mater Med, 2013, 24(1): 115-127.

[20] Zhu C, Ren X, Liu D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Toxicology, 2021, 460: 152882.

[21] Matsumura T, Noura S, Hirota M, et al. Two cases of hepatic encephalopathy after chemotherapy for metastatic colorectal cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2018, 45(4): 694-696.

[22] Xie HL, Gong YZ, Kuang JA, et al. The prognostic value of the postoperative serum CEA levels/preoperative serum CEA levels ratio in colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 7499-7511.

[23] de Gooyer JM, Elekonawo FMK, Bremers AJA, et al. Multimodal CEA-targeted fluorescence and radioguided cytoreductive surgery for peritoneal metastases of colorectal origin[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2621.

[24] Tran NL, Ferreira LM, Alvarez-Moya B, et al. Continuous sensing of IFNα by hepatic endothelial cells shapes a vascular antimetastatic barrier[J]. Elife, 2022, 11: e80690.

[25] Zhou H, Shen H, Xiang F, et al. Correlation analysis of the expression of mesenchymal circulating tumor cells and CD133 with the prognosis of colorectal cancer[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(5): 3489-3499.

[26] Zhang SM, Shen C, Li J, et al. Identification of Hub genes for colorectal cancer with liver metastasis using miRNA-mRNA network[J]. Dis Markers, 2023, 2023: 2295788.

[27] Gavriilidis P, Katsanos K, Sutcliffe RP, et al. Simultaneous, delayed and liver-first hepatic resections for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Clin Med Res, 2019, 11(8): 572-582.

（本文编辑：赵丽洁）