

肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜转移预后列线图模型的构建与验证

安松林¹ 姬忠贺¹ 李鑫宝¹ 刘刚¹ 张彦斌¹ 高超¹ 张凯¹ 张新静¹ 闫国军¹
闫利军¹ 李雁²

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院腹膜肿瘤外科,北京 100038;²清华大学附属北京清华长庚医院肿瘤外科,北京 102218

通信作者:李雁,Email:liyansd2@163.com

【摘要】目的 评估影响肿瘤细胞减灭术(CRS)加腹腔热灌注化疗(HIPEC)治疗结直肠癌腹膜转移患者总体生存的重要预后因素,并生成有效的列线图模型,以预测该类患者的总生存率。**方法** 采用回顾性观察性研究的方法,回顾性收集2007年1月至2020年12月期间,在首都医科大学附属北京世纪坛医院接受CRS+HIPEC综合治疗的结直肠癌腹膜转移患者的临床资料与预后信息。纳入的病例均为确诊结直肠癌腹膜转移且腹膜转移为单一转移部位,未合并其他部位远处转移者,排除因梗阻或出血行急诊手术,合并其他恶性肿瘤,合并严重的心、肺、肝、肾疾病而不能耐受治疗,以及失访者。本研究观察指标包括:(1)基本临床病理特征;(2)CRS+HIPEC治疗情况;(3)总生存期和总体生存率;(4)影响总体生存的独立预后因素;(5)基于独立预后因素构建列线图预测模型,并评估模型的性能。本研究采用的评价标准包括:(1)卡氏评分(KPS):评估肿瘤患者生活质量,评分越低则患者状态越差;(2)腹膜癌指数(PCI):即将整个腹腔分为13个区域,每个区域最高得分为3分,分数越低,治疗价值越大;(3)肿瘤细胞减灭程度评分(CC):CC-0和CC-1指完全肿瘤细胞减灭,CC-2和CC-3为不完全肿瘤细胞减灭;(4)列线图预测模型的验证和评估:从原始数据中随机抽样(Bootstrap)1 000次组成内部验证数据集,使用该数据集进行列线图内部验证,当C-index值为0.70~0.90时,表示模型预测准确度较高;用校准曲线判断预测符合度,预测风险越接近于标准曲线,则模型的符合度越好。**结果** 共纳入240例接受CRS+HIPEC综合治疗的结直肠癌腹膜转移患者,女性104例,男性136例;中位年龄52(10~79)岁;术前中位KPS评分90分;PCI≤20分者116例(48.3%),>20分者124例(51.7%);术前肿瘤标志物异常175例(72.9%),正常38例(15.8%)。HIPEC时长30 min、60 min、90 min和120 min的患者分别有7例(2.9%)、190例(79.2%)、37例(15.4%)和6例(2.5%);CC评分0~1分142例(59.2%),2~3分98例(40.8%)。术后Ⅲ~Ⅴ级不良事件发生率21.7%(52/240)。全组患者中位随访15.3(0.4~128.7)个月,中位总生存期为18.7个月,1、3和5年总体生存率分别为65.8%、37.2%和25.7%。多因素分析结果显示,KPS评分、术前肿瘤标志物、CC评分和HIPEC时长均为影响CRS+HIPEC综合治疗结直肠癌腹膜转移预后的独立因素(均 $P<0.05$)。采用上述4个变量构建的列线图模型,发现其在预测1、2、3年生存率方面表现良好。在1、2、3年生存率校准曲线中预测值和实际值一致性良好,C-index值为0.70(95%CI:0.65~0.75)。**结论** 以KPS评分、术前肿瘤标志物、CC评分和HIPEC时长构建的列线图,可有效预测结直肠癌腹膜转移患者接受CRS+HIPEC后的生存率。

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230309-00071

收稿日期 2023-03-09 本文编辑 卜建红

引用本文:安松林,姬忠贺,李鑫宝,等.肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜转移预后列线图模型的构建与验证[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(5):434-441. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230309-00071.



【关键词】 结直肠肿瘤； 腹膜转移； 腹腔热灌注化疗； 肿瘤细胞减灭术； 预后； 列线图模型

基金项目：国家自然科学基金(82073376)；北京市海淀区卫生健康发展科研培育计划(HP2021-04-50603)

Construction and evaluation of a nomogram for predicting the prognosis of patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

An Songlin¹, Ji Zhonghe¹, Li Xinbao¹, Liu Gang¹, Zhang Yanbin¹, Gao Chao¹, Zhang Kai¹, Zhang Xinjing¹, Yan Guojun¹, Yan Lijun¹, Li Yan²

¹Department of Peritoneal Cancer Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ²Department of Surgical Oncology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: Li Yan, Email: liyansd2@163.com

【 Abstract 】 Objectives To construct a nomogram incorporating important prognostic factors for predicting the overall survival of patients with colorectal cancer with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), the aim being to accurately predict such patients' survival rates. **Methods** This was a retrospective observational study. Relevant clinical and follow-up data of patients with colorectal cancer with peritoneal metastases treated by CRS + HIPEC in the Department of Peritoneal Cancer Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University from 2007 January to 2020 December were collected and subjected to Cox proportional regression analysis. All included patients had been diagnosed with peritoneal metastases from colorectal cancer and had no detectable distant metastases to other sites. Patients who had undergone emergency surgery because of obstruction or bleeding, or had other malignant diseases, or could not tolerate treatment because of severe comorbidities of the heart, lungs, liver or kidneys, or had been lost to follow-up, were excluded. Factors studied included: (1) basic clinicopathological characteristics; (2) details of CRS+HIPEC procedures; (3) overall survival rates; and (4) independent factors that influenced overall survival; the aim being to identify independent prognostic factors and use them to construct and validate a nomogram. The evaluation criteria used in this study were as follows. (1) Karnofsky Performance Scale (KPS) scores were used to quantitatively assess the quality of life of the study patients. The lower the score, the worse the patient's condition. (2) A peritoneal cancer index (PCI) was calculated by dividing the abdominal cavity into 13 regions, the highest score for each region being three points. The lower the score, the greater is the value of treatment. (3) Completeness of cytoreduction score (CC), where CC-0 and CC-1 denote complete eradication of tumor cells and CC-2 and CC-3 incomplete reduction of tumor cells. (4) To validate and evaluate the nomogram model, the internal validation cohort was bootstrapped 1000 times from the original data. The accuracy of prediction of the nomogram was evaluated with the consistency coefficient (C-index), and a C-index of 0.70-0.90 suggest that prediction by the model was accurate. Calibration curves were constructed to assess the conformity of predictions: the closer the predicted risk to the standard curve, the better the conformity. **Results** The study cohort comprised 240 patients with peritoneal metastases from colorectal cancer who had undergone CRS+HIPEC. There were 104 women and 136 men of median age 52 years (10 - 79 years) and with a median preoperative KPS score of 90 points. There were 116 patients (48.3%) with PCI≤20 and 124 (51.7%) with PCI>20. Preoperative tumor markers were abnormal in 175 patients (72.9%) and normal in 38 (15.8%). HIPEC lasted 30 minutes in seven patients (2.9%), 60 minutes in 190 (79.2%), 90 minutes in 37 (15.4%), and 120 minutes in six (2.5%). There were 142 patients (59.2%) with CC scores 0 - 1 and 98 (40.8%) with CC scores 2 - 3. The incidence of Grade III to V adverse events was 21.7% (52/240). The median follow-up time is 15.3 (0.4-128.7) months. The median overall survival was 18.7 months, and the 1-, 3- and 5-year overall survival rates were 65.8%, 37.2% and 25.7%, respectively. Multivariate analysis showed that KPS score, preoperative tumor markers, CC score, and duration of HIPEC were independent prognostic factors. In the nomogram constructed with the above four variables, the predicted and actual values in the calibration curves for 1, 2 and 3-year survival rates were in good agreement, the C-index being 0.70 (95% CI: 0.65 - 0.75). **Conclusions** Our nomogram, which was constructed with KPS score, preoperative tumor markers,

CC score, and duration of HIPEC, accurately predicts the survival probability of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Peritoneal metastasis; Prognosis; Nomogram

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82073376); Beijing Haidian District health development scientific research cultivation plan (hp2021-04-50603)

我国每年结直肠癌新发病例 37.6 万,死亡 19.1 万^[1]。腹膜转移是结直肠癌死亡的主要原因之一,其中同时性腹膜转移发生率为 7%,术后异时性腹膜转移发生率为 6%^[2]。据估算,2015 年,我国新发结直肠癌腹膜转移 31 721 例,发病率约 22.9/百万人,截至 2020 年底,结直肠癌腹膜转移总患病人数 66 482 人,患病率约 47.1/百万人^[3]。

既往结直肠癌腹膜转移被认为是结直肠癌终末期表现,预后极差,常规治疗中位总体生存期(overall survival, OS)仅 6~9 个月,不主张积极治疗^[4]。近 30 年来,肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)加腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)整合治疗策略,在结直肠癌腹膜转移临床诊治研究中取得了显著的生存获益,且安全性良好^[5-8]。2003 年,Verwaal 等^[7]发表了 CRS+HIPEC 治疗结直肠癌腹膜转移的首个前瞻性随机对照试验结果,CRS+HIPEC 组中位生存期达 22.3 个月,较传统化疗组(12.6 个月)延长近 1 倍。2004 年,法国大样本多中心研究,回顾分析了 506 例 CRS+HIPEC 治疗的结直肠癌腹膜转移患者,1、3、5 年生存率分别达到了 72%、39% 和 19%,其中完全 CRS 组的中位 OS 达 32.4 个月^[8]。因此,完全 CRS+HIPEC 已被推荐为结直肠癌腹膜转移患者的推荐治疗或标准治疗方案^[9-10]。

然而,2021 年 PRODIGE7 研究结果在肯定了完全 CRS 疗效的基础上,对 HIPEC 的作用提出了质疑,也暴露出 CRS+HIPEC 整合体系治疗结直肠癌腹膜转移尚无公认的高效预后预测体系^[11]。本研究拟通过回顾性分析本中心 CRS+HIPEC 治疗的结直肠癌腹膜转移临床资料,筛选出独立预后因子,建立生存预后列线图预测模型,为该技术体系标准化应用及推广提供依据。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性观察性研究的方法。

病例纳入标准:(1)确诊结直肠癌腹膜转移,并符合腹膜转移为单一转移部位,不合并其他部位远处转移;(2)按《细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识》^[12]的推荐方法,完善术前检查;(3)接受 CRS+HIPEC 整合治疗;(4)病例资料完整。

排除标准:(1)因梗阻或出血行急诊手术;(2)同时合并其他恶性肿瘤;(3)合并严重的心、肺、肝、肾疾病,不能耐受治疗;(4)失访。

按照上述标准,首都医科大学附属北京世纪坛医院 2007 年 1 月至 2020 年 12 月期间,接受 CRS+HIPEC 标准操作的 240 例结直肠癌腹膜转移患者纳入本研究。

本治疗方案的实施和本研究的开展获得首都医科大学附属北京世纪坛医院伦理委员会的审批[审批号:sjtkyll-lx-2021(12)]。

二、手术情况

CRS+HIPEC 由腹膜肿瘤专科医师团队,按照标准流程实施。开腹后,通过腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)评估肿瘤负荷及播散程度,然后手术切除原发肿瘤、转移灶,必要时切除受侵组织器官并行全腹膜剥除术;通过肿瘤细胞减灭程度评分(completeness of cytoreduction, CC)评估 CRS 效果,CRS 完成后行术中开放式 HIPEC,将每种药物加入 3 000 ml 生理盐水溶液中,加热至(43.0±0.3)°C,以 400 ml/min 的循环速度灌注治疗。HIPEC 完成后,行消化道或泌尿道重建,留置腹腔化疗泵和腹腔引流管,关腹,术后返回病房。

三、观察指标和评价标准

本研究观察指标包括:(1)基本临床病理特征;(2)CRS+HIPEC 治疗情况;(3)生存情况;(4)影响生存的预后因素;(5)基于预后因素构建列线图模型,并评估模型的性能。

本研究涉及的评价标准及其定义包括:(1)肿瘤患者生活质量卡氏评分(Karnofsky performance status score, KPS)^[13]:正常、无症状和无体征为 100 分;评分越低,患者状态越差。(2)PCI^[14]:即将

整个腹腔分为 13 个区域,每个区域最高得分为 3 分,最高可获得 39 分的总分;分数越低,治疗价值越大。(3)CC^[14]:CC-0 指 CRS 后无可见腹膜播散;CC-1 指 CRS 后有 <0.25 cm 肿瘤结节残留,腹腔化疗药物可渗透入肿瘤结节,亦认为是完全肿瘤细胞减灭;CC-2 指残余肿瘤结节大小在 0.25~2.5 cm 之间;CC-3 指残余肿瘤结节 >2.5 cm,或腹盆腔内残余不可切除肿瘤结节或融合病灶。CC-2 和 CC-3 为不完全肿瘤细胞减灭。(4)严重不良事件按照国际腹膜癌联盟(Peritoneal Surface Oncology Group International, PSOGI)推荐标准^[15]进行分级,共包含 9 大分类,48 个不良事件,每个不良事件分为 I~V 级, I 级不良事件无需干预, II 级不良事件需要药物治疗, III 级不良事件可通过保守治疗治愈,常需要影像科医生介入, IV 级不良事件需要进入手术室进行干预治疗, V 级不良事件为患者死亡,其中 III~V 级不良事件定义为严重不良事件。(5)总生存期定义为接受 CRS+HIPEC,至结直肠癌腹膜转移相关死亡或随访截止时间。

四、随访方法

患者自综合治疗完成后,进入规律随访阶段,术后 2 年内,每 3 月 1 次,术后第 3 年起,每 6 个月 1 次,随访内容包括:体格检查、血清肿瘤标志物检查(包含 CEA、CA125、CA199)、胸腹盆腔增强 CT+三维重建,其他项目根据病情调整,本组患者末次集中随访截至 2022 年 12 月。

五、统计学方法

采用 SPSS 20.0、R3.5.1 (<https://www.r-project.org/>) 软件进行数据分析和图表绘制,使用的 R 软件包包括“rms”和“survival”。非正态分布的计量资料用 M (范围)表示;计数资料采用例(%)表示。采用 Kaplan-Meier 生存曲线来描述生存情况。采用 Cox 比例风险回归模型来进行生存预后的单因素和多因素分析,仅将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析。利用多因素 Cox 比例风险回归模型,绘制列线图。从原始数据中随机抽样(Bootstrap) 1 000 次组成内部验证数据集,使用该数据集进行列线图内部验证,用一致性指数(consistency index, C-index)评估该模型预测性能,用校准曲线判断预测符合度。C-index 值的范围为 0.50~1.00,当 C-index 值为 0.50 时,表示模型完全没有预测能力;C-index 值为 0.50~0.70 时,表示模型具有的预测准确度较低;C-index 值为 0.70~0.90 时,表示模型预测

准确度较高;C-index 值 >0.90 时,表示模型预测准确度高。校准曲线是预测情况和患者真实情况的图像比较,预测风险越接近于标准曲线,则模型的符合度越好。

结 果

一、基本临床病理特征和 CRS+HIPEC 手术情况

240 例患者中,女性 104 例(43.3%),男性 136 例(56.7%);中位年龄 52(10~79)岁,本组患者的临床病理特征见表 1。240 例患者均完成腹盆腔脏器及腹膜联合切除并成功实施 CRS+HIPEC 治疗,具体术中和术后情况见表 2。

表 1 240 例结直肠癌腹膜转移患者基本临床病理特征

临床病理特征	数据
年龄[岁,例(%)]	
<60	178(74.2)
≥60	62(25.8)
性别[例(%)]	
男	136(56.7)
女	104(43.3)
KPS 评分[分, M (范围)]	90(50~100)
体质指数[kg/m ² ,例(%)] ^a	
<18.5	30(12.5)
18.5~24.0	118(49.2)
>24.0	80(33.3)
肿瘤组织学分级[例(%)] ^b	
高-中分化腺癌	64(26.7)
低分化腺癌	27(11.3)
黏液腺癌	43(17.9)
印戒细胞癌	8(3.3)
伴黏液腺癌和(或)印戒细胞癌	66(27.5)
术前肿瘤标志物[例(%)] ^c	
异常	175(72.9)
正常	38(15.8)
腹膜癌指数[分,例(%)]	
≤20	116(48.3)
>20	124(51.7)

注:KPS 评分为肿瘤患者生活质量评分;^a12 例缺失;^b32 例缺失;^c27 例缺失

二、生存情况

全组患者中位随访时间为 15.3(0.4~128.7)个月,中位 OS 为 18.7(15.1~27.1)个月。1、3 和 5 年 OS 分别为 65.8%、37.2% 和 25.7%。见图 1。

三、影响总体生存的预后因素

单因素预后分析结果显示,患者年龄、KPS 评

表 2 240 例结直肠癌腹膜转移患者手术治疗情况

手术治疗情况	病例数(%)
器官切除(个)	
0~1	78(32.5)
2~3	72(30.0)
>4	90(37.5)
腹膜切除(区域个数)	
0~3	85(35.4)
4~6	91(37.9)
7~9	64(26.7)
腹腔热灌注化疗药物方案 ^a	
顺铂+丝裂霉素	27(11.2)
顺铂+多西他赛	166(69.2)
洛铂+多西他赛	14(5.8)
其他 ^b	18(7.5)
腹腔热灌注化疗时长(min)	
30	7(2.9)
60	190(79.2)
90	37(15.4)
120	6(2.5)
肿瘤细胞减灭程度评分(分)	
0~1	142(59.2)
2~3	98(40.8)
严重不良事件	
有	52(21.7)
无	188(78.3)

注:^a15 例缺失;^b括单药多西他赛、丝裂霉素及多西他赛+丝裂霉素

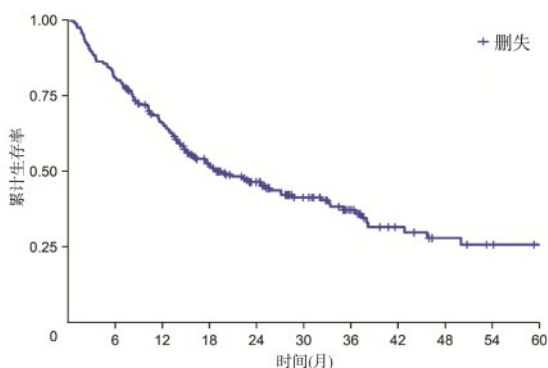


图 1 240 例结直肠癌腹膜转移患者的总体生存曲线

分、体质指数、肿瘤组织学分级、术前肿瘤标志物、PCI、HIPEC 药物方案、HIPEC 时长、CC 评分和腹膜切除区域数均为影响患者总生存期的预后因素(均 $P < 0.05$)。多因素分析结果显示, KPS 评分、术前肿瘤标志物和 CC 评分和 HIPEC 时长为影响本组患者 OS 的独立预后影响因素(均 $P < 0.05$)。见表 3。

四、生存率预测列线图模型

根据多因素 Cox 回归分析结果,以 KPS 评分、术前肿瘤标志物、CC 评分和 HIPEC 时长 4 个独立预测因素绘制列线图,预测生存预后。该列线图 C-index 值为 0.70(95%CI: 0.65~0.75),提示通过此列线图所得预测值与实际观察值的一致性符合标准,列线图具有较高准确度。见图 2。经过 1 000 次 Bootstrap 的自抽样内部验证,绘制校准曲线,分别比较 1 年、2 年和 3 年列线图生存可能性预测值与实际值,结果显示,其生存可能性预测值接近实际值,符合度好。见图 3。

讨 论

本研究以 KPS 评分、术前肿瘤标志物、CC 评分和 HIPEC 时长 4 个独立预测因子构建了结直肠癌腹膜转移接受 CRS+HIPEC 后的生存率预测列线图模型,且内部验证显示,其预测准确度良好,具有较好的临床应用价值。

影响 CRS+HIPEC 治疗结直肠癌腹膜转移的独立预后因素包括 PCI、CC 评分、患者年龄、淋巴结转移数目、肿瘤分化程度、原发肿瘤部位、原发肿瘤有无梗阻或穿孔、新辅助化疗以及术后辅助化疗等,其中 PCI 和 CC 评分被鉴定为独立预后因素的次数最多,已被公认为结直肠癌腹膜转移患者接受 CRS+HIPEC 后生存预后最重要的决定因素^[7-8, 16-21]。

本研究发现, KPS、术前肿瘤标志物、CC 评分和 HIPEC 时长是影响 CRS+HIPEC 治疗结直肠癌腹膜转移的独立预后因素。KPS 评分 < 90 分患者的 HR 是 0.969(95%CI: 0.950~0.989),术前肿瘤标志物异常患者的死亡风险是正常者的 2.116 倍,这提示术前需要严格筛选病例;CC 评分 2~3 分患者死亡风险是 CC 评分 0~1 分者的 1.909 倍,提示术中应在安全的前提下,努力达到满意细胞减灭程度,CC 评分 0 分患者将最大程度获益,而残余肿瘤直径 < 0.25 cm (CC 评分 1 分)时,这正是 HIPEC 药物渗透的有效范围,术中 HIPEC 可为患者带来显著生存获益。

列线图是一种广泛应用于恶性肿瘤预后预测的量化统计工具,它根据 Cox 回归和 Logistic 回归结果对各独立预后因子定量赋值,通过计算各预测因子的总得分与终点事件发生概率之间的函数关系,预测患者终点事件发生的概率。列线图将现有的生存预测模型简化,将风险函数转化为在特定条件组合下预测终点事件发生的概率,在生存预测中

表 3 影响本组 240 例结直肠癌腹膜转移患者总体生存率的 Cox 比例风险模型分析结果

临床因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(岁,每减少 1 分)	0.983(0.970~0.996)	0.008	1.00(0.983~1.019)	0.919
性别(男/女)	1.009(0.721~1.412)	0.957	-	-
KPS 评分(每减少 1 分)	0.958(0.942~0.975)	<0.001	0.969(0.950~0.989)	0.002
体质指数				
<18.5 kg/m ² / ≥24.0 kg/m ²	2.375(1.294~4.001)	0.004	1.937(0.988~3.796)	0.054
18.5~24.0 kg/m ² / ≥24.0 kg/m ²	2.137(1.427~3.200)	<0.001	1.305(0.798~2.133)	0.289
组织学分级				
低分化 / 高-中分化	1.738(0.957~3.157)	0.070	-	-
黏液腺癌 / 高-中分化	1.643(0.968~2.790)	0.066	-	-
印戒细胞癌 / 高-中分化	3.001(1.235~7.293)	0.015	1.205(0.375~3.866)	0.754
伴黏液腺癌和(或)印戒细胞癌 / 高-中分化	1.795(1.099~2.930)	0.019	1.118(0.570~2.194)	0.745
术前肿瘤标志物(异常/正常)	3.072(1.647~5.730)	<0.001	2.116(1.006~4.449)	0.048
腹膜癌指数(每减少 1 分)	1.038(1.023~1.054)	<0.001	1.016(0.989~1.044)	0.256
腹腔热灌注化疗(HIPEC)药物				
顺铂+多西他赛/顺铂+丝裂霉素 C	0.567(0.355~0.904)	0.017	0.837(0.402~1.747)	0.636
洛铂+多西他赛/顺铂+丝裂霉素 C	1.307(0.670~2.550)	0.432	-	-
其他/顺铂+丝裂霉素 C	0.587(0.271~1.272)	0.177	-	-
腹腔热灌注时长				
60 min / 30 min	0.940(0.298~2.969)	0.916	1.827(0.552~6.045)	0.324
90 min / 30 min	1.915(0.588~6.242)	0.281	3.912(1.090~14.038)	0.036
120 min / 30 min	2.029(0.507~8.118)	0.317	2.184(0.516~9.247)	0.289
肿瘤细胞减灭程度(2~3 / 0~1)	2.015(1.445~2.809)	<0.001	1.909(1.222~2.981)	0.004
脏器切除数				
0~1 个 / >4 个	0.853(0.569~1.278)	0.440	-	-
2~3 个 / >4 个	1.048(0.705~1.558)	0.816	-	-
腹膜切除区域				
0~3 / 7~9	0.548(0.360~0.834)	0.005	1.117(0.529~2.356)	0.772
4~6 / 7~9	0.677(0.455~1.007)	0.054	0.945(0.554~1.612)	0.836
严重不良事件(有 / 无)	1.201(0.805~1.792)	0.370	-	-

注：“-”示无数据；KPS 评分为生活质量评分

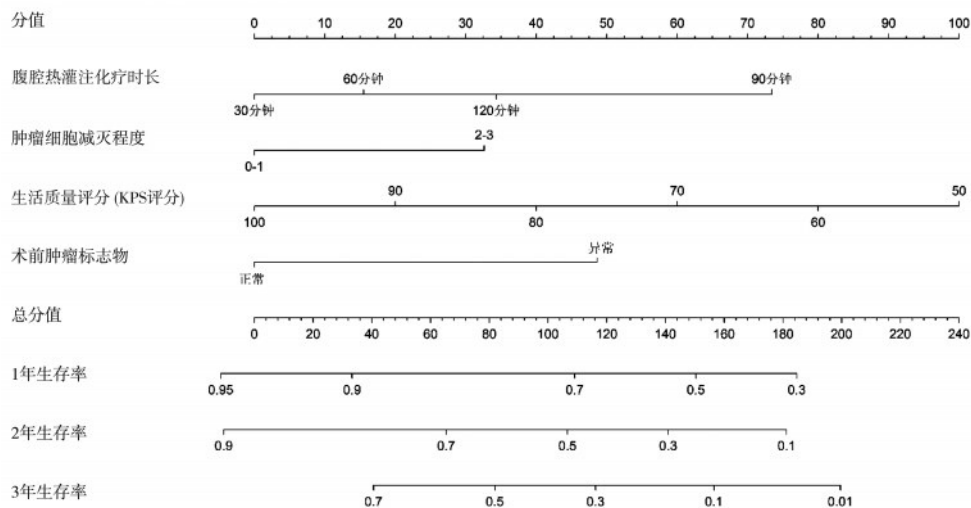


图 2 本组结直肠癌腹膜转移患者 1、2 和 3 年生存率预后预测列线图

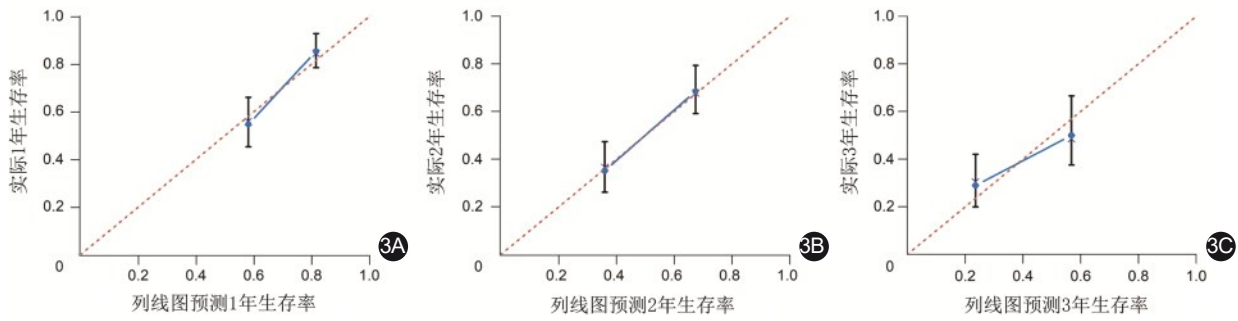


图3 本组 240 例结直肠癌腹膜转移患者生存率预测校准曲线 3A.1 年生存率;3B.2 年生存率;3C.3 年生存率

即某时间段内的生存概率,结果直观、易懂,说服力强,操作简单,临床应用方便,可有效提高患者的依从性,在恶性肿瘤临床治疗领域的应用价值极大^[22]。本研究根据 Cox 多因素回归分析结果,选取 KPS 评分、术前肿瘤标志物、CC 评分和 HIPEC 时长等 4 个独立预后因子构建列线图模型,C-index 值为 0.70(95%CI:0.65~0.75),提示该列线图具有较高的预测准确性。采用 Bootstrap 方法进行 1 000 次自抽样内部数据集验证,校准曲线显示,列线图 1、2 和 3 年生存率预测值与实际观测值符合度良好。因此,本研究首次建立了接受 CRS+HIPEC 的结直肠癌腹膜转移患者预后预测列线图,且预测准确度较好,临床应用前景较大。

本研究尚存不足之处:(1)本预后模型基于单中心数据,仅采用内部验证,而无外部验证,因此该模型外推困难,外推后的效能尚无法评价;(2)本研究纳入病例时间跨度较大(长达 14 年),导致预测模型结果的可信度下降;(3)纳入病例的异质性较大。

综上所述,以 KPS 评分、术前肿瘤标志物、CC 评分和 HIPEC 时长构建的列线图可有效预测结直肠癌腹膜转移患者接受 CRS+HIPEC 后的生存率,有助于患者的筛选,从而改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 安松林:研究方案设计、数据收集,文章撰写;姬忠贺:统计分析,文章撰写;李鑫宝、刘刚、张彦斌、高超、张凯、张新静、闫国军、闫利军:资料收集、随访;李雁:研究方案设计,文章修改

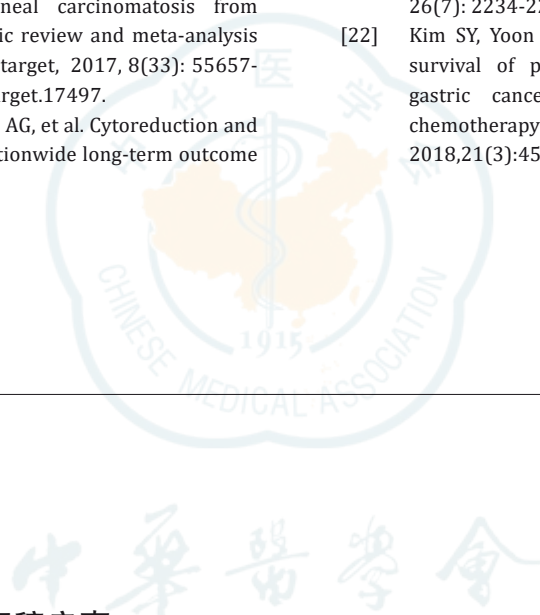
参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(5): 699-705. DOI: 10.1002/bjs.8679.
- [3] Yang R, Su YD, Ma R, et al. Clinical epidemiology of

peritoneal metastases in China: The construction of professional peritoneal metastases treatment centers based on the prevalence rate[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(1):173-178. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.08.023.

- [4] Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study [J]. *Cancer*, 2000, 88(2):358-363. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cnrc16>3.0.co;2-o.
- [5] 于洋,李鑫宝,林育林,等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜癌 1 384 例疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(3):230-239. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201110-00603.
- [6] 刘铎,王辉,袁紫旭,等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗能否提高结直肠癌腹膜转移患者生存率的 Meta 分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(3):256-263. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201111-00604.
- [7] Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(20):3737-3743. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187.
- [8] Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3284-3292. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.012.
- [9] Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of colorectal metastases[J]. *Cancer*, 2020, 126(11): 2534-2540. DOI: 10.1002/cncr.32874.
- [10] Esquivel J, Elias D, Baratti D, et al. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4): 263-267. DOI: 10.1002/jso.21053.
- [11] Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 256-266. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.
- [12] 李雁,周云峰,梁寒,等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4): 198-206. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20150013.
- [13] Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of

- the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma[J]. *Cancer*, 1948, 1(4): 634-656. DOI: 10.1002/1097-0142(194811)1: 4<634:: Aid-cnrcr2820010410>3.0.Co;2-l.
- [14] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 359-374. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.
- [15] Sugarbaker PH, Speeten KVD, Stuart OA, et al. Patient- and treatment-related variables, adverse events and their statistical relationship for treatment of peritoneal metastases[M]. Woodbury: Cine-Med Inc, 2017: 207-219.
- [16] 唐元新, 李晓霞, 逯晓波. 972 例结肠癌患者预后多因素分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2010, 25(3): 189-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2010.03.005.
- [17] Huang CQ, Min Y, Wang SY, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55657-55683. DOI: 10.18632/oncotarget.17497.
- [18] Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4224-4230. DOI: 10.1245/s10434-013-3145-9.
- [19] Huang CQ, Feng JP, Yang XJ, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a case-control study from a Chinese center[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(7): 730-739. DOI: 10.1002/jso.23545.
- [20] Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 63-68. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
- [21] Kotha NV, Baumgartner JM, Veerapong J, et al. Primary tumor sidedness is predictive of survival in colon cancer patients treated with cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a US HIPEC collaborative study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(7): 2234-2240. DOI: 10.1245/s10434-019-07373-0.
- [22] Kim SY, Yoon MJ, Park YI, et al. Nomograms predicting survival of patients with unresectable or metastatic gastric cancer who receive combination cytotoxic chemotherapy as first-line treatment[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(3): 453-463. DOI: 10.1007/s10120-017-0756-z.



·读者·作者·编者·

本刊“胃肠新视野”栏目征稿启事

“胃肠新视野”栏目为本刊特设的视频栏目。视频内容通过“e-Surgery 伊索云®/医路有伴®平台”为我刊设置的“专区”呈现,大家可通过手机进行观看。同时,视频内容的相关文字内容(包括手术方式的介绍、新技术的创新背景、病例介绍、手术相关并发症的处理要点等)会在相应的杂志上刊登并附二维码。诚挚欢迎各位同道积极投稿,具体投稿要求如下。

1. 内容:主要为手术视频,侧重展示胃肠新技术、新术式以及术中并发症的处理等;并附相应的文字介绍(1000字左右)。

2. 视频:视频时长不超过9 min,视频附带解说,大小< 350 MB,格式:MPEG、MOV、MP4、AVI或WMV。请注明解剖部位;无背景音乐,避免“花俏”转场。已发行的具有著作权的视频资料DVD不宜。

3. 本栏目的视频内容请以“胃肠新视野栏目投稿”为主题,发至我刊Email: china_gisj@vip.163.com;文字部分的内容请从我刊的“中华医学会投稿系统”投来。