

·综述·

结直肠癌临床结局预后评估方法研究进展

张世纪, 肖君*

南京中医药大学附属医院(江苏省中医院) 消化内镜中心, 江苏 南京 210023

【摘要】 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球高发恶性肿瘤。其预后评估主要围绕病理评估、生物标志物和数学预测模型三大领域展开。病理评估以 TNM 分期和组织学特征为核心,但存在一定的主观性和异质性局限。生物标志物如微卫星不稳定性、循环肿瘤 DNA 和炎症指标等,为动态监测和个体化预后评估提供了新途径。数学模型尤其是机器学习方法,通过整合多源数据显著提升了预测精度。未来研究应注重多组学整合、液体活检技术的标准化及机器学习模型的综合性,以构建更精准、动态的 CRC 预后评估体系。

【关键词】 结直肠癌; 预后评估; 生物标志物; 数学模型; 机器学习

Progress in the study of prognostic assessment methods for clinical outcome of colorectal cancer

Zhang Shiji, Xiao Jun*

Endoscopy Center, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China

*Corresponding author: Xiao Jun, E-mail: cutujun@aliyun.com

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is a highly prevalent malignant tumor worldwide. Prognostic assessment for CRC primarily focuses on three major areas: pathological evaluation, biological markers, and mathematical prediction models. Pathological assessment, centered on TNM staging and histological features, remains limited by subjectivity and heterogeneity. Biological markers such as microsatellite instability (MSI), circulating tumor DNA (ctDNA), and inflammatory indicators offer new avenues for dynamic monitoring and individualized prognostic assessment. Mathematical models, particularly machine learning methods, significantly enhance predictive accuracy by integrating multi-source data. Future research should emphasize multi-omics integration, standardization of liquid biopsy techniques, and comprehensiveness of machine learning models to establish a more precise and dynamic prognostic assessment system for CRC.

【Key words】 Colorectal cancer; Prognostic assessment; Biomarkers; Mathematical models; Machine learning

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。据统计, CRC 的发病率位居所有恶性肿瘤的第3位,且年轻群体的发病率日益上升^[1-2]。2022年中国新发结直肠癌病例51.71万例,死亡病例24.00万例,总体呈上升趋势^[3]。在临床预后方面, CRC 患者的5年生存率差异显著,早期患者可达90%以上,而晚期转移性患者的5年生存率不足20%^[4]。早期检测和诊断可显著改善 CRC 患者的预后,但由于早

期症状隐匿,约50%的患者确诊时已进展至中晚期,错失了最佳治疗时机^[5-6]。在此背景下,如何精准识别临床预后不良的高风险患者群体,并实施早期干预策略,对于改善 CRC 患者预后、提升生存质量及延长生存期具有重要的临床价值。近年来,分子标志物和人工智能技术的快速发展,为 CRC 预后评估提供了新思路。本文旨在系统阐述 CRC 预后评估的现状与进展,探讨传统病理学、生物标志物及数学模型的协同价值,并展望未来研究方向,以期为个体化诊疗提供理论依据。

1 病理评估

病理评估是 CRC 预后判断的核心工具,通过

基金项目:江苏省第六期“333 高层次人才培养工程”项目(200116010);第四批江苏省中医临床优秀人才研修项目(2025YL01606);国家科技重大专项项目(2025ZD0544901)

*通信作者:肖君, E-mail: cutujun@aliyun.com

整合肿瘤的解剖学范围(TNM分期)、组织学特征[分化程度、脉管/神经侵犯、肿瘤出芽(tumor budding, TB)]等,全面揭示肿瘤的生物学行为和侵袭潜能。TNM分期为预后分层提供基础框架,明确局部进展与转移风险;组织学特征则提示肿瘤侵袭性和复发倾向。病理评估因其不可替代的低成本、可及性及在多学科协作中的枢纽作用,成为了目前CRC预后评估研究领域的主流热点。

1.1 TNM分期

TNM分期被认为是传统预后评估的“金标准”^[7],其由美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)共同制定,通过综合考虑肿瘤的大小、浸润深度(tumor, T)、区域淋巴结转移情况(node, N)以及远处转移(metastasis, M)来对肿瘤患者进行分期(I~IV期),为全球医疗机构的沟通和治疗方案制定提供基础^[8-9]。文献报道,I期(T_{1-2} 、 N_0 、 M_0 期)患者因肿瘤局限于肠壁且无淋巴结转移,手术完整切除(R0)率极高,5年生存率最高(90%以上)^[10],是预后最佳的群体。随着肿瘤浸润深度增加(T_{3-4} 期)及淋巴结转移(N_{1-2} 期)的出现,患者的复发风险呈现阶梯式上升,而生存率则呈现进行性下降。II期(T_{3-4} 、 N_0 、 M_0 期)患者虽无淋巴结转移,但当肿瘤穿透肠壁肌层(T_3 期)或侵犯邻近器官(T_4 期)时,局部复发和微转移风险升高,5年生存率为70%~85%^[11-12]。III期(任何T、 N_{1-2} 、 M_0 期)因淋巴结转移的存在,5年生存率降至55%~75%^[13-14],但异质性显著: N_1 期(1~3枚淋巴结转移)患者术后辅助化疗获益明确,而 N_2 期(≥ 4 枚淋巴结转移)或伴淋巴结外肿瘤沉积(tumor deposits, TDs)者即使接受强化治疗,生存率仍可能低于预期^[15]。IV期(任何T、任何N、 M_1 期)患者因出现远处转移,预后最差,5年生存率不足20%^[10,16],其生存差异主要取决于转移灶的可切除性:仅20%的转移性CRC患者可通过手术联合全身治疗(化疗或靶向治疗)获得潜在治愈机会,而广泛转移如腹膜播散、多器官受累等,其中位生存期常短于12个月^[17]。

1.2 组织学特征

CRC的组织学特征是其病理诊断和预后评估的核心依据,当中的肿瘤分化程度(高、中、低分化)与预后显著相关,低分化肿瘤侵袭性强,患者生存率较低。在一项纳入1151例IV期CRC患者的多中

心队列研究中,1031例患有分化良好/中度分化腺癌(well or moderately differentiated adenocarcinoma, Wel/Mod),120例患有分化不良腺癌(poorly differentiated adenocarcinoma, Por)、黏液腺癌(mucinous adenocarcinoma, Muc)或印戒细胞癌(signet-ring cell carcinoma, Sig),Wel/Mod和Por/Muc/Sig患者的中位总生存(overall survival, OS)期分别为19.2个月和11.9个月($P<0.001$)^[18]。此外,在CRC的预后评估中,组织学特征中的脉管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)和神经侵犯(perineural invasion, PNI)提示肿瘤扩散倾向与远处转移风险升高,已被多项研究证实与CRC患者的OS率和无病生存(disease-free survival, DFS)率降低相关。一项纳入1474例CRC患者的回顾性分析发现,LVI阳性是CRC患者OS率下降($HR=2.25$, 95%CI 1.70~2.96, $P<0.0001$)和DFS率下降($HR=2.34$, 95%CI 1.76~3.12, $P<0.0001$)的独立危险因素^[19]。Bianchi等^[20]收集了2652例I~III期接受手术的CRC患者数据,发现LVI阳性患者的5年OS率(44.9%)低于LVI阴性患者(64.1%),中位生存期分别为44个月与104个月,差异均有统计学意义($P<0.001$);在多变量分析中,LVI阳性也被确认为预后的独立危险因素($HR=1.30$, 95%CI 1.06~1.58, $P=0.009$)。该研究最后依据LVI阳性患者的T和N分期进一步分层分析: T_{1-2} 期(无论N状态)患者预后良好(5年OS率约70%),而 T_{3-4} 期患者预后差异显著,其中 N_0 期者5年OS率约52%, N^+ 期者则仅为35%,这表明LVI联合TNM分期,能对CRC患者进行更精准的预后风险分层。Chen等^[21]的研究纳入了3508例II期CRC患者,多变量分析显示,与非PNI相比,深部PNI与较短的OS期($HR=3.546$, 95%CI 2.307~5.449, $P<0.001$)和无进展生存(progression-free survival, PFS)期($HR=2.921$, 95%CI 2.032~4.198, $P<0.001$)相关。TB作为CRC的重要组织学特性,其高级别同样与CRC的高复发率、短生存期显著相关。Rueda-Lara等^[22]将390例CRC患者纳入研究,其中高级别TB患者(≥ 10 个芽)占24%(94/390),中位随访46.1个月,发现高级别TB患者的复发时间缩短,24个月无复发生存率仅为69%,低于中、低级别TB患者(84%、92%);多变量分析证实,高TB是预测复发的独立危险因素($HR=2.39$, 95%CI 1.42~4.04, $P=0.01$)。

尽管病理评估对于 CRC 预后的预测有着诸多优势,但由于 TNM 分期是基于解剖学范围的静态分层,未能整合肿瘤生物学异质性,即便是处于相同 TNM 分期的 CRC 患者,其长期生存率也存在显著差异^[23-24]。例如,相同分期的患者可能因高微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 或 *BRAF* 基因突变等分子特征的不同而有不同的预后,Ⅲ期 MSI-H 患者的生存率可能会高于部分Ⅱ期患者^[25],而 *BRAF* 突变者即使分期较早也可能快速进展^[16]。此外,组织学特性和淋巴结评估存在局限性,组织学分级(高、中、低分化)依赖于病理医师的主观判断,缺乏绝对量化标准^[26]。转移淋巴结数目(N 分期)受手术清扫范围等多重因素影响,存在主观性,可能导致分期偏差^[27];且当前 TNM 分期将 TDs 仅归类为 N_{1c} 期(无淋巴结转移时),因而多发性 TDs 患者可能被错误归入低分期,但其生物学行为与淋巴结转移相似,可能导致患者治疗不足且预后更差^[28]。更重要的是,传统组织学特征与分子分型的整合尚不充分,未能建立多模态评估体系。通过病理信息来判断 CRC 患者的预后,有其优势,又存在局限性,还不能完全满足临床需求。未来应探索组织学特征与分子标志物的交互作用,建立整合形态学和分子特征的复合预后模型,同时加强对特殊组织学亚型(如 Sig、Muc)的分子机制研究,为开发针对性治疗策略提供依据,以充分发挥组织学特征在 CRC 预后评估中的优势。

2 生物标志物

生物标志物在 CRC 预后评估中发挥着越来越重要的作用,能够弥补传统 TNM 分期和组织病理学评估的局限性,为精准医学时代的个体化治疗提供关键依据。分子标志物可预测肿瘤生物学行为,液体活检标志物可动态监测微小残留病灶,相较于影像学检查等传统方法,可提前预警复发风险,并评估治疗反应。炎症相关标志物反映全身炎症状态,其升高与免疫抑制微环境及不良预后显著相关。

2.1 分子标志物

微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 已成为 CRC 的一个重要生物学特征。多项研究表明,MSI-H 患者(尤其是Ⅱ/Ⅲ期)的预后显著优于微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) 患者,表现为更长的 DFS 期和 OS 期^[25, 29-30]。一项纳

入了 1757 例 CRC 患者的研究,将患者分为 MSI-H 和低微卫星不稳定 (microsatellite instability-low, MSI-L)+MSS 两组,采用 Kaplan-Meier 法分析 OS 期和 DFS 期,结果表明 MSI 是Ⅱ~Ⅳ期 CRC 患者预后良好的独立预测因素;在Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期患者中,两组的 5 年 OS 率($P=0.018$ 、 $P=0.002$ 、 $P<0.001$)和 DFS 率($P=0.008$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$)差异均有统计学意义,而在Ⅰ期患者中,两组的 5 年 OS 率($P=0.461$)和 DFS 率($P=0.442$)差异无统计学意义^[31]。尽管有研究表明 MSI 可作为独立预后因素,但其预测价值仍存争议^[30]。MSI 在近端结肠癌中的预后意义较明确,但在直肠癌中的作用仍不明确。Swets 等^[32]分析了 2 项前瞻性Ⅲ期试验中的 1250 例患者,结果发现,与 MSS 直肠癌相比,MSI 直肠癌患者的 OS 期 ($HR=1.00$, 95% CI 0.69~1.47) 和 DFS 期 ($HR=1.00$, 95% CI 0.68~1.45) 差异没有统计学意义。可见 MSI-H 表型所带来的生存优势可能存在肿瘤部位特异性,其在直肠癌与结肠癌中的预后意义不宜一概而论。此外,由于分子亚型的复杂性,MSS 型 CRC 患者也可表现出良好的预后,如 Zhang 等^[33]通过分析癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据,发现染色体 20q 扩增主要发生在 MSS 型 CRC 患者中,可能形成一种预后良好的特殊亚群。深入探索 MSS 群体的分子异质性,识别其中可能存在的预后良好亚群,同时推动 MSS 及 MSI 检测的标准化及其与免疫评分、基因突变谱的整合应用,有助于为 CRC 患者提供更个体化、精准的预后判断和治疗选择。

2.2 液体活检标志物

液体活检标志物通过无创、可重复的动态监测优势,正在改变传统依赖组织活检的静态评估模式。循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 是从原发肿瘤或转移病灶脱落进入血液循环的完整肿瘤细胞,其通过血液运输形成转移灶,被认为是肿瘤转移的“种子”^[34-35]。Yu 等^[36]的前瞻性研究发现,在Ⅲ/Ⅳ期 CRC 患者中,细胞表面波形蛋白阳性 CTC (cell surface vimentin-positive CTC, CSV-CTC) 占主导地位,CSV-CTC ≥ 3 个是预后的独立危险因素 ($HR=1.47$, 95% CI 1.12~1.92, $P<0.01$), 且与更短的 DFS 期相关 ($HR=4.678$, $P<0.001$); CSV-CTC 的数量与更高的 T 分期 ($P=0.01$)、N 分期 ($P<0.01$) 呈正相关,印证了其作为独立预后因素的临床意义。细胞游离 DNA (cellular free DNA,

cfDNA)是指正常或肿瘤细胞通过凋亡/坏死释放到血液循环中的DNA片段,而循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)则是指肿瘤细胞释放的cfDNA片段,其携带肿瘤特异性遗传信息^[37]。ctDNA可用于评估早期CRC患者术后是否存在微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)以预测复发风险,术后ctDNA阳性提示高复发风险,而阴性则预示较长的DFS期^[38-40]。此外,在监测阶段,ctDNA的再次出现可早于影像学检查等传统方式发现复发。Chen等^[41]的多中心前瞻性研究招募了276例II/III期CRC患者,收集了1290份连续血浆样本,发现术后3~7d ctDNA阳性患者的复发风险升高($HR=10.98, 95\% CI 5.31 \sim 22.72, P<0.001$),辅助化疗后ctDNA阳性者的复发风险更高($HR=12.76, 95\% CI 5.39 \sim 30.19, P<0.001$),连续ctDNA阳性患者的复发风险是阴性患者的32.02倍($HR=32.02, 95\% CI 10.79 \sim 95.08, P<0.001$),且其2年无复发生存(relapse-free survival, RFS)率仅为24.0%,远低于阴性患者的96.0%;该方法识别疾病复发的总体准确率达92.0%(敏感度82.6%,特异度94.1%),可比传统的计算机断层扫描(computed tomography, CT)影像学检查提前5.01个月发现复发($P=0.002$)。虽然多数研究证实了液体活检标志物优异的预测价值,但将其结果转化为具体的临床干预决策(如基于ctDNA阳性而启动抢先治疗等)仍需更多III期临床试验的证据支持。未来需开展前瞻性干预性临床研究,明确基于液体活检结果指导治疗调整能否最终改善患者的OS。

2.3 炎症相关标志物

炎症反应在CRC的发生、进展及预后中扮演重要角色,全身或局部炎症标志物可作为CRC患者预后的预测因素补充传统分期系统,系统性炎症标志物如高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、细胞因子[白介素(interleukin, IL)-6、可溶性肿瘤坏死因子 α (soluble tumor necrosis factor- α , sTNF- α)]等与CRC发展和进展密切相关,其机制可能与慢性炎症促进肿瘤微环境免疫抑制和促癌信号激活有关^[42]。多项研究表明,血清高水平hsCRP和IL-6与较低的CRC患者生存率相关,二者均可作为独立的预后预测因子^[43-46],以评估患者的复发风险和长期生存概率。高NLR与肿瘤侵袭性、化疗耐药性及较

低的RFS率相关^[45,47],高sTNF- α 水平通常与CRC晚期和较差的分化程度相关^[48],其机制可能是激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)等信号通路,介导促凋亡和促炎效应,从而增强肿瘤细胞的迁移、侵袭和免疫逃逸^[49]。Cheng等^[50]的队列研究纳入了1494例具有可进行炎症生物标志物检测血浆样本的患者,检测其血浆炎症生物标志物(IL-6、sTNF- α 、hsCRP),结果显示炎症程度最高的五分位数患者的复发或死亡风险增加(IL-6: $HR=1.52, 95\% CI 1.07 \sim 2.14, P=0.01$;sTNF- α : $HR=1.77, 95\% CI 1.23 \sim 2.55, P<0.001$;hsCRP: $HR=1.65, 95\% CI 1.17 \sim 2.34, P=0.006$),证实了较高的炎症指标水平与较差的生存预后相关。

尽管生物标志物如MSI、ctDNA、CTC、hsCRP和NLR等在CRC预后评估中具有重要价值,但其应用仍存在一定局限性。MSI检测依赖组织样本,无法动态监测肿瘤演变,且与ctDNA的联合分析(如ctDNA-MSI)仍需更多临床试验验证^[51-52]。此外,研究表明CTC存在上皮型、间质型和混合型等多种表型,这些表型因上皮-间质转化过程而发生动态变化^[53],目前缺乏系统研究探讨不同表型CTC比例与预后的关联,导致单纯CTC计数的预测价值有限^[54]。ctDNA释放受肿瘤大小、增殖能力等影响,缺乏标准化阈值,可能导致假阴性,且动态监测ctDNA时,需多次采血和测序,经济负担较重,研究显示其与传统影像学监测相比临床获益有限^[55-56]。NLR、hsCRP、IL-6等炎症标志物易受感染或非肿瘤因素干扰,单独使用时预测效能较低^[57-58]。未来需结合多组学分析、标准化检测技术及动态监测策略,以提高这些标志物在预后评估中的精准性和临床实用性。

3 数学模型

CRC预后数学模型通过整合临床病理特征、分子标志物及动态监测数据,显著提升了预后预测的精准度。传统统计学模型(如Cox比例风险回归模型)基于TNM分期、炎症因子等变量构建,可量化个体患者的复发风险与生存概率。机器学习模型(如随机森林、支持向量机)则通过分析多组学数据识别复杂非线性关系,在生存预测中表现卓越,可更早预警复发风险,指导提前干预。

3.1 传统数学模型

Cox比例风险回归模型是较常用的多变量生

存分析方法,用于评估多个协变量(如临床病理特征、分子标志物等)对生存时间的联合影响。Cowling 等^[59]基于英格兰和威尔士的国家级真实世界电子数据库,开发了1个用于预测患者诊断后90、180、365 d内因CRC死亡的多因素Cox比例风险回归模型。该模型纳入了年龄、性别、社会经济地位、转诊来源、肿瘤部位、TNM分期及治疗意图等10个临床可用变量,具有较高的代表性和普适性,并通过一致性指数(index of concordance, C指数)、Brier评分和校准图等评估模型性能。该研究结果显示,在英格兰和威尔士测试人群中的C指数分别为0.873~0.890和0.856~0.873;Brier评分显示,该模型预测365 d死亡风险的准确率最高(约40%),体现了其具有较好的区分和校准能力。Lin 等^[60]的研究纳入了628例CRC患者,该队列以中老年男性为主(男性占59.9%),中位年龄60岁,涵盖各TNM分期患者,其中Ⅲ期和Ⅳ期患者合计占比超过70%。在中位22.33个月的随访中,共有171例(27.3%)死亡,初步分析发现高NLR(≥ 2.42)和低细胞内水分与总体水分(intracellular water/total body water, ICW/TBW)比值(<0.61)均是CRC患者OS期缩短的独立危险因素,其中高NLR患者的HR为2.04(95%CI 1.44~2.88, $P<0.001$),低ICW/TBW比值患者的HR为1.45(95%CI 1.04~2.02, $P=0.028$),由此基于NLR和ICW/TBW比值的截断点(NLR ≥ 2.42 , ICW/TBW <0.61)构建了1个炎症-水分评分(inflammation-water score, IWS)。多因素Cox比例风险回归模型显示,IWS为1分和2分的患者死亡风险增加,HR分别为1.71(95%CI 1.17~2.57, $P=0.006$)和2.86(95%CI 1.77~4.63, $P<0.001$);该模型的预测效能(C指数=0.621)优于单独使用NLR(C指数=0.584)或ICW/TBW比值(C指数=0.582),但由于C指数仅为0.621,表明模型的区分度并不十分理想。原因可能是该研究样本量较小,特别是早期患者的病例数较少,降低了统计效能和模型稳定性,同时该模型缺乏外部数据集的验证,难以确定模型是否可以在其他类似的患者群体中保持同样的预测效果。此外,该研究对治疗方案异质性的调整不足,未能纳入具体药物、剂量与疗效等对生存影响较大的关键要素,且经典Cox比例风险回归模型虽擅长处理静态基线数据,但难以有效整合治疗反应、复发、并发症、标志物变化等时变信息,

导致预测信息滞后且不完整。因此,在临床实践中,需要更多大规模、多中心的研究,从单一时间点转向纵向多组学数据整合,从线性模型转向机器学习等非线性方法处理复杂关联,从内部验证转向外部验证与临床校准,以构建更具临床实用性和预测准确性的风险预测模型。

3.2 机器学习模型

机器学习模型通过挖掘复杂数据中的隐藏模式,显著提升了CRC预后评估的精度。Osman 等^[61]纳入了来自美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)数据库的364 316例CRC患者,使用了轻量级梯度提升机器(light gradient boosting machine, LightGBM)算法构建机器学习模型,通过18折交叉验证进行内部验证,并在独立的韩国数据集(1572例CRC患者)上进行外部验证,该模型使用了多种临床病理特征作为输入变量,包括年龄、性别、肿瘤位置、组织学类型、肿瘤分期、肿瘤大小等,并通过受试者操作特征曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)来衡量其预测5年生存率的准确性。研究结果显示,内部验证的平均AUC为0.817(95%CI 0.803~0.831, $P<0.001$),而外部验证结果则显示,与传统的AJCC分期系统相比,该机器学习模型在预测5年生存率方面的表现更好(AUC分别为0.736和0.804, $P<0.001$),进一步证明了其稳健性和泛化能力。Tsai 等^[62]的研究纳入了来自TCGA队列、美国前列腺、肺癌、结直肠癌和卵巢癌筛查试验(prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial, PLCO)队列、美国护士健康研究(nurses' health study, NHS)队列以及健康专业人员随访研究(health professionals follow-up study, HPFS)队列的1888例CRC患者,涵盖了不同的人口学特征(如年龄、性别、种族)、肿瘤位置(近端结肠、远端结肠、直肠)和疾病分期(I~Ⅳ期),开发了1个创新性的机器学习模型框架,即多组学多队列评估平台(multi-omics multi-cohort assessment, MOMA),MOMA通过图像预处理(如切片、颜色标准化和特征提取)、多实例学习和视觉变换器等技术,将全切片病理图像与患者的临床和分子特征联系起来,预测患者的OS率、DFS率、MSI状态等。在TCGA测试集中,MOMA模型基于病理图像将I/Ⅱ期CRC患者分为高风险组与低风险组,两组的OS率($P=0.01$)和DFS率($P=0.02$)差异均有统计学意义,模型预测的区分能力C指

数分别为0.67和0.88。对于Ⅲ期患者,该模型同样成功识别出生存结局显著不同的风险组:高风险组与低风险组的OS率($P=0.02$,C指数=0.66)和DFS率($P=0.02$,C指数=0.74)差异均有统计学意义。这些预测结果在NHS、HPFS和PLCO等多个独立队列中均得到验证。此外,模型可视化揭示,腺癌细胞密集簇、肿瘤相关基质及癌细胞与平滑肌的相互作用区域是预测不良预后的关键组织学特征,与已知的肿瘤侵袭和微环境重塑机制高度一致。该模型在MSI状态预测中也展现出良好的性能,MOMA模型在TCGA测试集中的AUC达0.88,较Kather等^[63]的方法提升4%。在NHS/HPFS验证集中,其AUC仍保持在0.76,展现出良好的泛化性能。

传统统计学模型通过风险比量化如TNM分期等的变量对生存的影响,结果可直接指导治疗决策,临床可解释性强;其适用于中小样本数据,无需复杂的计算资源,且可分析带有丢失数据的资料并分析多个因素对生存时间的影响。而与传统风险预测模型相比,机器学习模型能够有效处理海量的标记训练数据,适合分析包含大量变量的高维数据集;而且此类模型具备强大的自主学习能力,可以自动识别和捕捉数据中复杂的非线性关系和交互作用,同时整合临床、影像、分子特征等多源数据,构建综合预后模型,提供更为灵活和强大的建模能力。然而,需要特别注意的是,这类模型的性能表现高度依赖于输入数据的质量和多样性,数据偏差或不足可能显著影响预测结果。

4 结语与展望

综上所述,CRC患者普遍存在预后异质性显著等临床特征。现有评估体系(包括病理分型、生物标志物、数学模型等)虽在预后预测方面展现出一定应用价值,但仍存在诸多局限性。未来可整合多组学数据(基因组、转录组、蛋白组等)构建更全面的预后评估体系,同时完善液体活检的动态监测系统,实现从静态评估向实时预警的转变。此外,应推动检测方法的标准化和普及,确保不同医疗机构的评估结果具有可比性。通过多学科协作和技术创新,有望建立更精准的CRC预后评估体系,制定精准的个体化诊疗方案,从而有效提升患者生存率、改善生活质量并优化长期预后。这一方向的深入研究具有重要的临床意义和应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12–49.
- [2] WANG M, ZHENG C, WANG Z, et al. Colorectal cancer: highlight the clinical research current progress [J]. Holistic Integrative Oncology, 2025, 4(1): 1–19.
- [3] 国家卫生健康委员会. 结直肠癌筛查与早诊早治方案(2024年版)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(4): 410–411.
- [4] BILLER LH, SCHRAG D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review [J]. JAMA, 2021, 325(7): 669–685.
- [5] CROSBY D, BHATIA S, BRINDLE KM, et al. Early detection of cancer[J]. Science, 2022, 12(6): 124–136.
- [6] 杜继明, 赵长林. 从多维度视角论述如何应对影响中国结直肠癌5年生存率的因素[J/OL]. 中华普通外科学文献(电子版), 2025, 19(1): 9–15. <https://zhptwxwx.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2025.01.002>.
- [7] DEKKER E, TANIS PJ, VLEUGELS JLA, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467–1480.
- [8] CLARK I, MEHREEN A, DICKSON PV, et al. Current Challenges and Controversies in Colorectal Carcinoma Pathologic Staging –A Practical Guide [J]. Adv Anat Pathol, 2024, 31(1): 43–51.
- [9] DELATTRE JF, SELCEN OGUZ ERDOGAN A, COHEN R, et al. A comprehensive overview of tumour deposits in colorectal cancer: Towards a next TNM classification[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 103(7): 10–15.
- [10] GUO L, WANG L, CAI L, et al. Global Distribution of Colorectal Cancer Staging at Diagnosis: An Evidence Synthesis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 23(12): 2088–2101.
- [11] WANG R, LIAN J, WANG X, et al. Survival rate of colorectal cancer in China: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2023, 13(3): 103–121.
- [12] QADERI SM, DICKMAN PW, DE WILT JHW, et al. Conditional Survival and Cure of Patients With Colon or Rectal Cancer: A Population-Based Study [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(9): 1230–1237.

- [13] QUAN J, ZUO K, LI G, et al. Prognostic stratification of patients with pT4bN0M0 colorectal cancer following multivisceral resection: a multi-institutional case series analysis[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(9): 5323–5333.
- [14] FAN H, WEN R, ZHOU L, et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous and metachronous colorectal cancer: a retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2023, 109(12): 4073–4090.
- [15] COHEN R, RAEISI M, CHIBAUDEL B, et al. Impact of tumor and node stages on the efficacy of adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy in stage III colon cancer patients: an ACCENT pooled analysis [J]. *ESMO Open*, 2025, 10(3): 104481.
- [16] ABU-FREHA N, AFAWI Z, YOUSEF M, et al. A machine learning approach to differentiate stage IV from stage I colorectal cancer [J]. *Comput Biol Med*, 2025, 18(2): 110–119.
- [17] WANG D, WANG L, ZHANG W, et al. Extracellular vesicle-mediated gene therapy targets BRAF (V600E)-mutant colorectal cancer by inhibiting the MEK1/2 – ERK1/2 pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 129.
- [18] MIYAKAWA T, KAWAMURA H, HONDA M, et al. Impact of histological subtype on prognosis in stage IV colorectal cancer: A population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3): 59–68.
- [19] WANG X, CAO Y, DING M, et al. Oncological and prognostic impact of lymphovascular invasion in Colorectal Cancer patients [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7): 1721–1729.
- [20] BIANCHI G, ANNICCHIARICO A, MORINI A, et al. Three distinct outcomes in patients with colorectal adenocarcinoma and lymphovascular invasion: the good, the bad, and the ugly [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(12): 2671–2681.
- [21] CHEN H, WANG C, CHEN Z, et al. The depth of perineural invasion is an independent prognostic factor for stage II colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 433.
- [22] RUEDA-LARA A, VIÑAL D, MARTÍNEZ-PÉREZ D, et al. Analysis of tumor budding as a prognostic factor for recurrence in patients with stage II and III colon cancer: Experience in a tertiary hospital [J]. *Oncologist*, 2025, 30(3): 79–95.
- [23] GARCÍA-ARANDA M, ABITEI C, MARTÍN-GARCÍA D, et al. Long-term prognostic value of apoptotic index in colorectal cancer: a 5-year multicentre cohort study [J]. *Pathology*, 2025, 57(4): 443–449.
- [24] 余超, 王瑜茹, 聂宇魁, 等. 结直肠癌术后早期预测复发研究进展[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(3): 354–359.
- [25] KIM K, LEE K, CHO S, et al. PAIP 2020: Microsatellite instability prediction in colorectal cancer [J]. *Med Image Anal*, 2023, 89(5): 102–136.
- [26] JESINGHAUS M, SCHMITT M, LANG C, et al. Morphology Matters: A Critical Reappraisal of the Clinical Relevance of Morphologic Criteria From the 2019 WHO Classification in a Large Colorectal Cancer Cohort Comprising 1004 Cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(7): 969–978.
- [27] QIAO Y, ZHU J, HAN T, et al. Finding the minimum number of retrieved lymph nodes in node-negative colorectal cancer using Real-world Data and the SEER database [J]. *Int J Surg*, 2023, 109(12): 4173–4184.
- [28] LUNDSTRÖM S, AGGER E, LYDRUP ML, et al. Tumour deposit count is an independent prognostic factor in colorectal cancer—a population-based cohort study [J]. *Br J Surg*, 2024, 112(1): 41–74.
- [29] RANTANEN P, KERÄNEN A, BAROT S, et al. The prognostic significance of microsatellite instability in colorectal cancer: a Swedish multi-center study [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2023, 38(1): 197.
- [30] CAI J, YANG Y, ZHANG L, et al. Investigation of ENO2 as a promising novel marker for the progression of colorectal cancer with microsatellite instability-high [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 573.
- [31] TONG G, ZHANG G, HU Y, et al. Correlation between mismatch repair statuses and the prognosis of stage I–IV colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13(4): 127–133.
- [32] SWETS M, GRAHAM MARTINEZ C, VAN VLIET S, et al. Microsatellite instability in rectal cancer: what does it mean? A study of two randomized trials and a systematic review of the literature [J]. *Histopathology*, 2022, 81(3): 352–362.
- [33] ZHANG B, YAO K, ZHOU E, et al. Chr20q Amplification Defines a Distinct Molecular Subtype of Microsatellite Stable Colorectal Cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8): 1977–1987.
- [34] PAN C, WANG X, YANG C, et al. The culture and application of circulating tumor cell-derived organoids [J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(5): 364–380.
- [35] HE S, YU S, WEI J, et al. New horizons in the identification of circulating tumor cells (CTCs): An

- emerging paradigm shift in cytosensors [J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 203(5): 114–143.
- [36] YU J, YANG M, PENG T, et al. Evaluation of cell surface vimentin positive circulating tumor cells as a prognostic biomarker for stage III/IV colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18791.
- [37] HITCHEN N, SHAHNAM A, TIE J. Circulating Tumor DNA: A Pan-Cancer Biomarker in Solid Tumors with Prognostic and Predictive Value [J]. *Annu Rev Med*, 2025, 76(1): 207–223.
- [38] 米思源, 康达, 廖毅俊, 等. 2025年美国临床肿瘤学会年会结直肠癌围手术期治疗研究进展: 辅助免疫治疗证据、循环肿瘤DNA指导辅助治疗决策与腹膜转移综合治疗策略 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2025, 17(4): 471–476.
- [39] LOFT M, TO YH, GIBBS P, et al. Clinical application of circulating tumour DNA in colorectal cancer [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(9): 837–852.
- [40] MALLA M, LOREE JM, KASI PM, et al. Using Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer: Current and Evolving Practices [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(24): 2846–2857.
- [41] CHEN G, PENG J, XIAO Q, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 80.
- [42] BHAT AA, NISAR S, SINGH M, et al. Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(8): 689–715.
- [43] YANG M, LIN S, LIU X, et al. Association between C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and overall survival in patients with colorectal cancer: From the investigation on nutrition status and clinical outcome of common cancers study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1): 113–149.
- [44] BEKKI T, SHIMOMURA M, YANO T, et al. C-reactive Protein-albumin-lymphocyte Index Is a Useful Indicator for Recurrence and Survival Following Curative Resection of Stage I–III Colorectal Cancer [J]. *J Anus Rectum Colon*, 2025, 9(2): 192–201.
- [45] CHIANG SW. The Association of Inflammatory Related Markers with the Prognosis in Elderly Patients with Colorectal Cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2024, 16: 37–48.
- [46] PENNEL KAF, KURNIAWAN A, SAMIR FOAD AL-BADRAN S, et al. IL6 and IL6R as Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(12): 1629.
- [47] YAMAMOTO T, KAWADA K, HIDA K, et al. Combination of lymphocyte count and albumin concentration as a new prognostic biomarker for rectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5027.
- [48] ZHENG J, WANG X, YU J, et al. IL-6, TNF- α and IL-12p70 levels in patients with colorectal cancer and their predictive value in anti-vascular therapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(8): 76–85.
- [49] XU H, LIU T, LI J, et al. Roburic Acid Targets TNF to Inhibit the NF- κ B Signaling Pathway and Suppress Human Colorectal Cancer Cell Growth [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(2): 85–96.
- [50] CHENG E, SHI Q, SHIELDS AF, et al. Association of Inflammatory Biomarkers With Survival Among Patients With Stage III Colon Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 404–413.
- [51] EVRARD C, ROCHELLE T, MARTEL M, et al. Prognostic and predictive value of microsatellite instability analysis in ctDNA by digital droplet PCR for patients with MSI colorectal cancers [J]. *Lab Invest*, 2025, 105(8): 10417.
- [52] CAI Z, WANG Z, LIU C, et al. Detection of Microsatellite Instability from Circulating Tumor DNA by Targeted Deep Sequencing [J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(7): 860–870.
- [53] GAO T, DING P, LI W, et al. Isolation of DNA aptamers targeting N-cadherin and high-efficiency capture of circulating tumor cells by using dual aptamers [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(44): 22574–22585.
- [54] LI C, LI R, WU X, et al. Capture of Heterogeneous Circulating Tumor Cells in Colorectal Cancer Patients on an Immunomagnetic and Anti-Nonspecific Adsorption Platform [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(44): 15240–15249.
- [55] FAKIH M, SANDHU J, WANG C, et al. Evaluation of Comparative Surveillance Strategies of Circulating Tumor DNA, Imaging, and Carcinoembryonic Antigen Levels in Patients With Resected Colorectal Cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): 221–263.
- [56] JI J, WANG C, GOEL A, et al. Circulating Tumor DNA Testing in Curatively Resected Colorectal Cancer and Salvage Resection [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(12): 452–461.
- [57] ACEVEDO-LEÓN D, GÓMEZ-ABRIL S, SANZ-GARCÍA P, et al. The role of oxidative stress, tumor and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A

- one-year follow-up study [J]. Redox Biol, 2023, 6(3): 102-122.
- [58] GIELEN AHC, MELENHORST J, BREUKINK SO, et al. The Relation of Lifestyle with Inflammation at the Time of Diagnosis in Patients with Colorectal Cancer [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(17): 4307.
- [59] COWLING TE, BELLOT A, BOYLE J, et al. One-year mortality of colorectal cancer patients: development and validation of a prediction model using linked national electronic data[J]. Br J Cancer, 2020, 123(10): 1474-1480.
- [60] LIN S, XIE H, GE Y, et al. Association between systemic inflammation and water composition and survival in colorectal cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12(5): 60-81.
- [61] OSMAN MH, MOHAMED RH, SARHAN HM, et al. Machine Learning Model for Predicting Postoperative Survival of Patients with Colorectal Cancer [J]. Cancer Res Treat, 2022, 54(2): 517-524.
- [62] TSAI PC, LEE TH, KUO KC, et al. Histopathology images predict multi-omics aberrations and prognoses in colorectal cancer patients [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2102.
- [63] KATHER JN, PEARSON AT, HALAMA N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer [J]. Nat Med, 2019, 25(7): 1054-1056.

收稿日期:2026-01-21