

治疗前胆碱酯酶联合纤维蛋白原/前白蛋白比值对转移性结直肠癌患者预后价值研究

陈云, 张永杰

(徐州医科大学附属淮安医院, 江苏 淮安 223002)

摘要: [目的] 探讨治疗前血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)联合纤维蛋白原/前白蛋白比值(fibrinogen-to-prealbumin ratio, FPR)对转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的预后价值, 建立 mCRC 患者的预后列线图预测模型并进行验证。[方法] 回顾性分析 161 例 mCRC 患者的临床病理学资料。应用 Cox 回归模型分析临床基线特征和实验室检测指标在全体、左侧和右侧 mCRC 患者预后中的作用, 确定独立预后因素; 建立列线图预测模型。[结果] 161 例 mCRC 患者中, CHE、FPR 的最佳截断值分别为 4 140 U/L 和 23.6。生存分析显示, CHE $\geq$ 4 140 U/L 组和 CHE $<$ 4 140 U/L 组中位生存期分别为 23.0 个月和 10.1 个月 ($\chi^2=40.429$, $P<0.001$); FPR $<$ 23.6 组和 FPR $\geq$ 23.6 组中位生存期分别为 27.0 个月和 12.0 个月 ($\chi^2=59.338$, $P<0.001$); CHE-FPR 评分为 0、1 和 2 分组中位生存期分别为 29.6 个月、14.6 个月和 7.2 个月 (1 vs 0: $\chi^2=80.984$, 2 vs 0: $\chi^2=161.671$, P 均 <0.001)。单因素和多因素 Cox 回归分析显示, ECOG 评分(HR=1.923, 95%CI: 0.989~3.739, $P=0.05$)、临床治疗方案 (HR=0.663, 95%CI: 0.403~1.092, $P=0.01$)、CHE (HR=0.187, 95%CI: 0.041~0.850, $P=0.03$)、FPR (HR=1.956, 95%CI: 1.014~3.775, $P=0.04$) 和 CHE-FPR (HR=7.906, 95%CI: 4.636~13.481, $P<0.001$) 是 mCRC 的独立预后因素, 构建列线图预测模型, 包含 CHE-FPR 评分指标的预后列线图预测模型的一致性指数(C-index)为 0.754; 而不包含 CHE-FPR 评分指标的预后列线图预测模型的 C-index 则为 0.606。[结论] 治疗前 CHE-FPR 评分是 mCRC 患者有效的独立预后指标, 可较准确个体化地预测不同治疗方式、不同原发肿瘤部位 mCRC 患者的预后, 并可以辅助临床医生进行治疗决策。

关键词: 结直肠癌; 血清胆碱酯酶; 纤维蛋白原/前白蛋白比值; 预后; 列线图预测模型

中图分类号: R735.3⁺4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0490-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B009

Prognostic Value of Pre-treatment Cholinesterase and Fibrinogen-to-prealbumin Ratio (CHE-FPR) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

CHEN Yun, ZHANG Yong-jie

(Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical University, Huai'an 223002, China)

Abstract: [Objective] To investigate the prognostic value of pretreatment serum cholinesterase(CHE) and fibrinogen-to-prealbumin ratio (FPR) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), and to establish and validate a prognostic nomogram based on CHE-FPR. [Methods] The clinical and pathological data of 161 mCRC patients were reviewed retrospectively. The factors related to the prognosis of mCRC patients were analyzed by Cox regression model. A prognostic nomogram model was established and validated. [Results] Among 161 patients with mCRC, the best cut-off values of CHE and FPR were 4 140 U/L and 23.6. Survival analysis showed that the median survival time of CHE $\geq$ 4 140 U/L was 23.0 months, CHE $<$ 4 140 U/L was 10.1 months ($\chi^2=40.429$, $P<0.001$). The median survival time of FPR $<$ 23.6 was 27.0 months, FPR $\geq$ 23.6 was 12.0 months ($\chi^2=59.338$, $P<0.001$). The median survival time in mCRC patients with CHE-FPR score 0 was greater than those with CHE-FPR score 1 (29.6 vs 14.6 months, $\chi^2=80.984$, $P<0.001$) and 2 (29.6 months vs 7.2 months, $\chi^2=161.671$, $P<0.001$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that ECOG PS score(HR=1.923, 95%CI: 0.989~3.739, $P=0.05$), clinical therapeutic regimen (HR=0.663, 95%CI: 0.403~1.092, $P=0.01$), CHE (HR=0.187, 95%CI: 0.041~0.850, $P=0.03$), FPR (HR=1.956, 95%CI: 1.014~3.775, $P=0.04$), CHE-FPR score (HR=7.906, 95%CI: 4.636~13.481, $P<0.001$) were independent prognostic factors for mCRC. A nomogram prediction model was constructed based on above indicators. The C-index of prognostic nomogram with CHE-FPR score was 0.754. On the contrary, C-index of the nomogram without CHE-FPR score was only 0.606. [Conclusion] The pre-treatment CHE-FPR score is an effective independent prognostic factor for patients with mCRC. It can be used to predict the prognosis of mCRC patients with different clinical therapeutic regimens and primary tumor locations.

Subject words: colorectal neoplasms; cholinesterase; fibrinogen-to-prealbumin ratio; prognosis; nomogram

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见恶性肿

瘤之一,是中国癌症相关死亡的第 5 大原因^[1]。转移

性结直肠癌(mCRC)患者预后差, mCRC 的流行病学

研究进展有限^[2-3]。因此,探究可用于预测 mCRC 患

者之一,是中国癌症相关死亡的第 5 大原因^[1]。转移性结直肠癌(mCRC)患者预后差, mCRC 的流行病学研究进展有限^[2-3]。因此,探究可用于预测 mCRC 患

者预后的生物标志物有重要临床意义。已证实生存期不仅取决于肿瘤相关因素,还取决于宿主相关因素,特别是术前机体营养状况^[4]和凝血功能状态^[5]。血清生物标志物在常规临床环境中经常被用来评估患者机体营养及凝血功能状态,包括白蛋白(前白蛋白)、总胆固醇、胆碱酯酶和外周血纤维蛋白原。血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)是能较灵敏、准确反映肝脏受损害程度的指标,可反映肝细胞合成功能,常用于评估肝脏的储备功能^[6]。在临床实践中,我们发现 mCRC 患者治疗后 CHE 活力降低,且 CHE 与 mCRC 预后的相关性研究较少。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)是止血系统的关键调节因子,在凝血、细胞黏附中发挥重要作用^[7]。外周血 Fib 水平升高可促进肿瘤患者的疾病进展、侵袭和远处转移,并与不良预后相关^[8]。由肝脏产生的前白蛋白(prealbumin, pAlb)可以在短时间内观察到患者营养不良的轻微变化,这使得它比白蛋白(albumin, Alb)能更有效地作为预测营养不良和炎症应激的血清生物标志物^[9]。最近的研究表明,纤维蛋白原/前白蛋白比值(fibrinogen-to-prealbumin ratio, FPR)可作为多种癌症的预后指标^[10-11],而在 mCRC 中的预后价值尚不明确。使用单一参数评估预测晚期恶性肿瘤患者的预后,因灵敏度和特异度不佳,预测价值较低。因此,联合 CHE 及 FPR 指标,同时反映患者机体营养状况及凝血功能,肝脏受损程度及储备功能,将有助于更好地筛选出远期预后差的 mCRC 患者,尽早进行干预,以期在提高成本效益的同时延长生存时间。列线图模型是一个可靠的统计预测模型,它创建了一个简单直观的图表,准确地明确了临床事件的风险^[12]。本研究通过回顾性分析 161 例 mCRC 患者治疗前临床病理资料,探讨 CHE、FPR 与总生存期(overall survival, OS)的相关性,建立 CHE-FPR 评分,对不同风险亚组分层,并建立列线图预后预测模型,为 mCRC 患者生存提供预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用回顾性病例对照研究方法,收集 2013 年 1 月至 2019 年 12 月徐州医科大学附属淮安医院肿瘤内科收治的 161 例 mCRC 患者的临床

资料。男性 101 例(62.7%),女性 60 例(37.3%),平均年龄(61.3±12.5)岁;右侧 mCRC 73 例,左侧 mCRC 88 例。有肝转移患者 85 例,肺、脑及膀胱转移患者各 18、19 及 10 例;腹腔、盆腔广泛转移患者 29 例(Table 1)。

纳入标准:病理证实为结直肠癌,通过 CT 或 MRI 检查证实存在转移灶,且有至少一处可测量评价靶病灶的病例;预计生存期≥3 个月;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~2 分;签署知情同意书;无合并其他恶性肿瘤,近期无细菌病毒感染,无自身免疫、血液学及心脑血管疾病;所有患者既往无肝病病史;肾功能正常;所有患者近 3 个月未服用抗菌药物、非甾体类抗炎药物、抗血小板或抗凝药物,也未静脉补充白蛋白。排除标准:临床病理学及随访资料不完整;合并心、脑、肺、肾等重要器官严重疾病;同时合并其他晚期恶性肿瘤。

1.2 资料收集

治疗前 1 周内采集空腹前预处理外周血标本,检测包括血清 CHE 水平、Alb、pAlb、Fib、血细胞等生物标志物的水平。FPR 和中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)计算公式:FPR=Fib/pAlb×1 000, NLR=N/L。根据最佳截断值(Figure 1),CHE-FPR 评分法则如下:血清 FPR 值升高(≥23.6)且 CHE 值降低(<4 140 U/L)的患者评分为 2 分;血清 FPR 和 CHE 值均升高或降低的患者评分为 1 分;血清 CHE 值升高(CHE≥4 140 U/L)且 FPR 值降低(FPR<23.6)的患者评分为 0 分。在 161 例符合条件的患者中,CHE-FPR 评分为 0 分的患者 82 例(50.9%),评分为 1 分的患者 45 例(28.0%),评分为 2 分的患者 34 例(21.1%)。

1.3 随访

采用电话随访、病历查询等方式调查患者的生存状况,2021 年 8 月进行最后一次随访。OS 是本研究的主要终点,定义为从手术到任何原因死亡或最后一次随访的时间。在最后一个随访日没有任何症状(转移或死亡)的患者视为随机截尾。

1.4 统计学处理

所有统计数据采用 IBM SPSS 统计软件 24.0 版和 R 4.0.5 进行分析。采用 X-tile 3.6.1 软件确定最佳截断值。Kaplan-Meier 曲线和 Log-rank 检验计算

Table 1 Univariate and multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in mCRC

Variable	N(%)	Univariate			Multivariate		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age(years old)							
≤60	62(38.5)	1					
>60	99(61.5)	0.965	0.680~1.370	0.843			
Gender							
Male	101(62.7)	1					
Female	60(37.3)	1.086	0.758~1.556	0.653			
Primary tumor site							
Right-sided colon	73(45.3)	1					
Left-sided colon	88(54.7)	1.581	1.115~2.241	0.010			
ECOG PS Score							
0~1	144(89.7)	1			1		
2	17(10.3)	5.360	3.109~9.243	0.001	1.923	0.989~3.739	0.050
Clinical therapeutic regimen							
A	76(47.2)	1			1		
B	45(28.0)	0.272	0.176~0.421	0.001	0.663	0.403~1.092	0.010
C	32(19.8)	0.244	0.143~0.416	0.001	0.476	0.298~0.761	0.002
No treatment	8(5.0)						
Liver metastasis							
Yes	85(52.8)	1.784	1.239~2.570	0.002			
No	76(47.2)	1					
AST (U/L)							
0~40	141(87.6)	1					
>40	20(12.4)	1.401	0.859~2.287	0.177			
LDH (U/L)							
<332	55(34.2)	1.617	1.106~2.364	0.013			
≥332	106(65.8)	1					
CHE (U/L)							
≥4140	38(23.6)	0.296	0.198~0.441	<0.001	0.187	0.041~0.850	0.030
<4140	123(76.4)	1			1		
FPR							
≥23.6	76(47.2)	3.944	2.714~5.732	<0.001	1.956	1.014~3.775	0.040
<23.6	85(52.8)	1			1		
NLR							
≥3.56	80(49.7)	4.515	3.059~6.662	<0.001	1.525	1.065~2.184	0.021
<3.56	81(50.3)	1			1		
CHE-FPR							
0	82(50.9)	1			1		
1	45(28.0)	7.836	4.694~13.081	<0.001	7.906	4.636~13.481	<0.001
2	34(21.1)	56.660	13.356~56.685	<0.001	39.231	8.189~18.944	<0.001

Notes: A; radiochemotherapy; B; palliative resection plus radiochemotherapy; C; Cetuximab plus radiochemotherapy; AST; aspartate transaminase; LDH; lactate dehydrogenase; CHE; cholinesterase; FPR; fibrinogen-to-pre-albumin ratio; NLR; neutrophil-lymphocyte ratio

生存率差异。单变量 Cox 比例风险分析临床变量对 OS 的潜在影响。向前逐步法在多变量 Cox 模型中进一步评估在单变量 Cox 模型中 $P<0.05$ 的具有统计学意义的变量。基于 Cox 分析所得的独立影响因素绘制列线图预测模型, 预测 OS 的个体结果。采用

Bootstrap 进行内部验证, 重复抽样 1 000 次, 对校准进行评估, 并计算出一致性指数(C-index)用来评估模型准确性(指数范围 0.5~1, 越接近 1 说明模型预测结果与实际一致性越好)。所有分析均为双侧分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

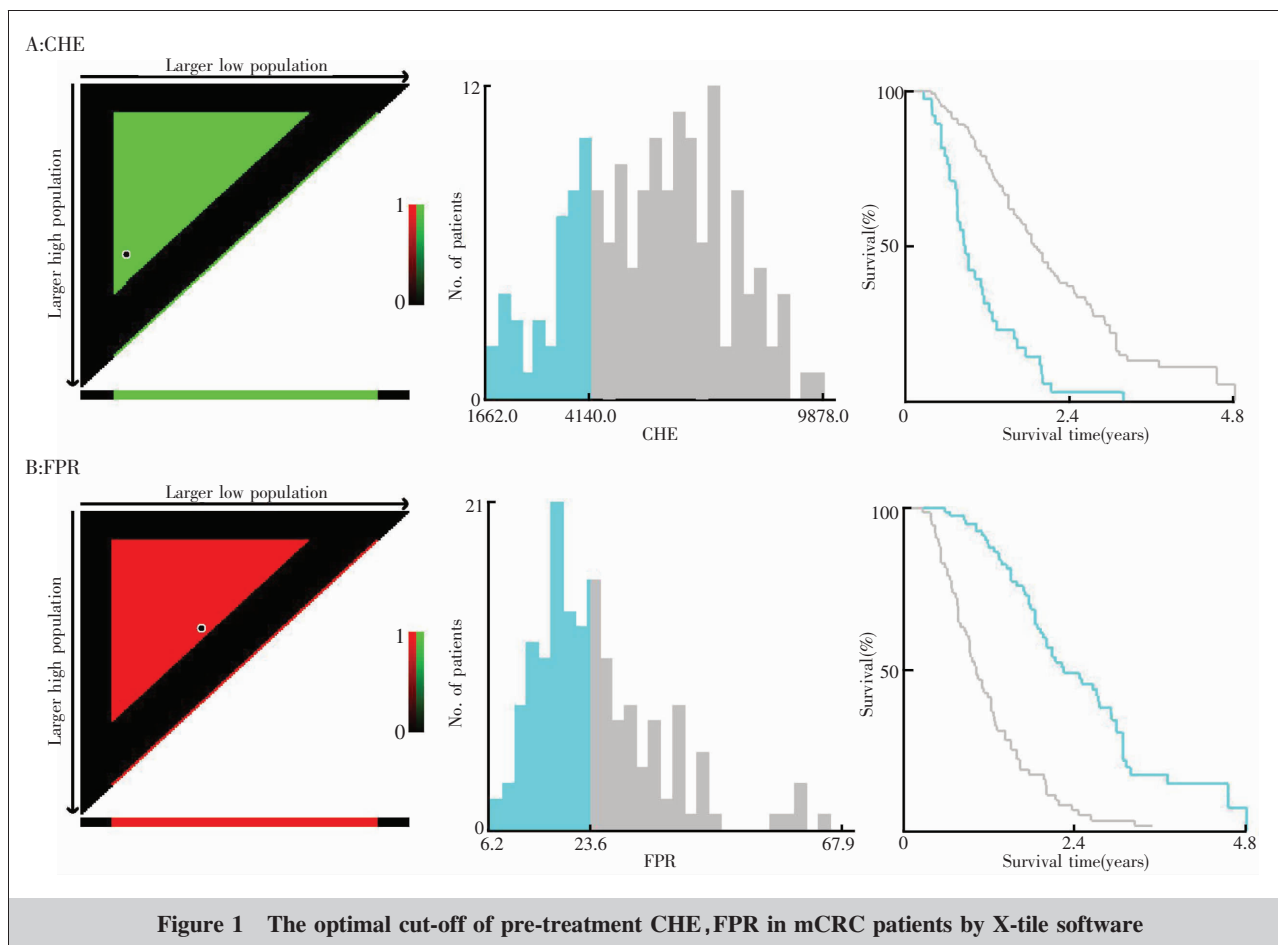


Figure 1 The optimal cut-off of pre-treatment CHE, FPR in mCRC patients by X-tile software

2 结果

2.1 CHE、FPR 和 CHE-FPR 评分的预后作用

以 CHE 和 FPR 的最佳截断值作为分组依据, 采用 Kaplan-Meier 法绘制 mCRC 的生存曲线。在所有 mCRC 患者中, CHE ≥ 4140 U/L 组和 CHE < 4140 U/L 组中位生存期分别为 23.0 个月和 10.1 个月 ($\chi^2 = 40.429, P < 0.001$); FPR < 23.6 组和 FPR ≥ 23.6 组中位生存期分别为 27.0 个月和 12.0 个月 ($\chi^2 = 59.338, P < 0.001$); CHE-FPR 评分为 0、1 和 2 分组中位生存期为别为 29.6 个月、14.6 个月和 7.2 个月 [$\chi^2(1 \text{ vs } 0) = 80.984, \chi^2(2 \text{ vs } 0) = 161.671, P < 0.001$]。基于 CHE 和 FPR 之上的 CHE-FPR 评分升高为 mCRC 患者预后危险因素 (Figure 2)。而在无肝转移的 mCRC 患者中, CHE ≥ 4140 U/L 组和 CHE < 4140 U/L 组中位生存期分别为 27.0 个月和 13.6 个月 ($\chi^2 = 18.232, P < 0.001$); FPR < 23.6 组和 FPR ≥ 23.6 组中位生存期分别为 32.6 个月和 14.6 个月 ($\chi^2 = 16.190, P < 0.001$); CHE-FPR

评分为 0、1 和 2 分组中位生存期为别为 29.5 个月、27.0 个月和 15.2 个月 ($\chi^2 = 12.794, P = 0.002$)。CHE 降低、FPR 升高和 CHE-FPR 评分升高也是无肝转移 mCRC 患者预后不良因素 (Figure 3)。

2.2 CHE、FPR 和 CHE-FPR 评分与原发肿瘤部位的关系

在右侧 mCRC 中, CHE ≥ 4140 U/L 组和 CHE < 4140 U/L 组中位生存期分别为 29.6 个月和 14.6 个月 ($\chi^2 = 7.118, P = 0.017$); 左侧 mCRC CHE < 4140 U/L 组预后显著差于右侧 CHE ≥ 4140 U/L 组 ($\chi^2 = 9.439, P = 0.002$), 而左、右侧 CHE 低值组之间生存差异无统计学意义 ($P = 0.483$); 在高 CHE 亚组中, 左、右侧 mCRC 患者中位生存期分别为 20.0 个月和 29.6 个月, 明显优于低值组的 19.0 个月和 14.6 个月 ($\chi^2 = 4.368, P = 0.037; \chi^2 = 5.722, P = 0.017$)。在高 FPR 亚组中, 相较于左侧, 右侧 FPR 高值组预后最差 ($\chi^2 = 5.071, P = 0.024$), 其余组间比较未见统计学差异 (Figure 4)。综上, 无论左侧还是右侧 CRC, CHE 及

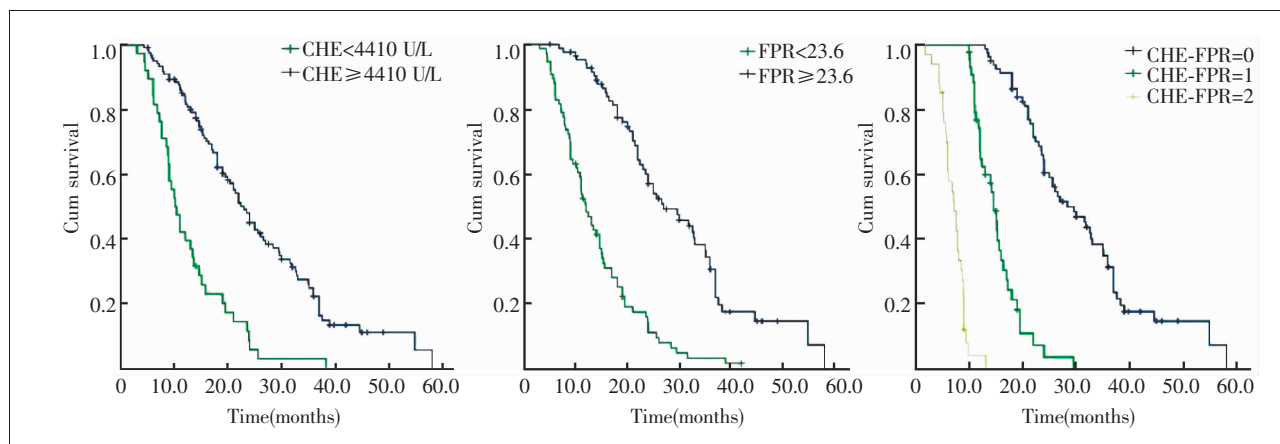


Figure 2 Survival curves of overall mCRC patients of prognostic value of CHE, FPR and CHE-FPR

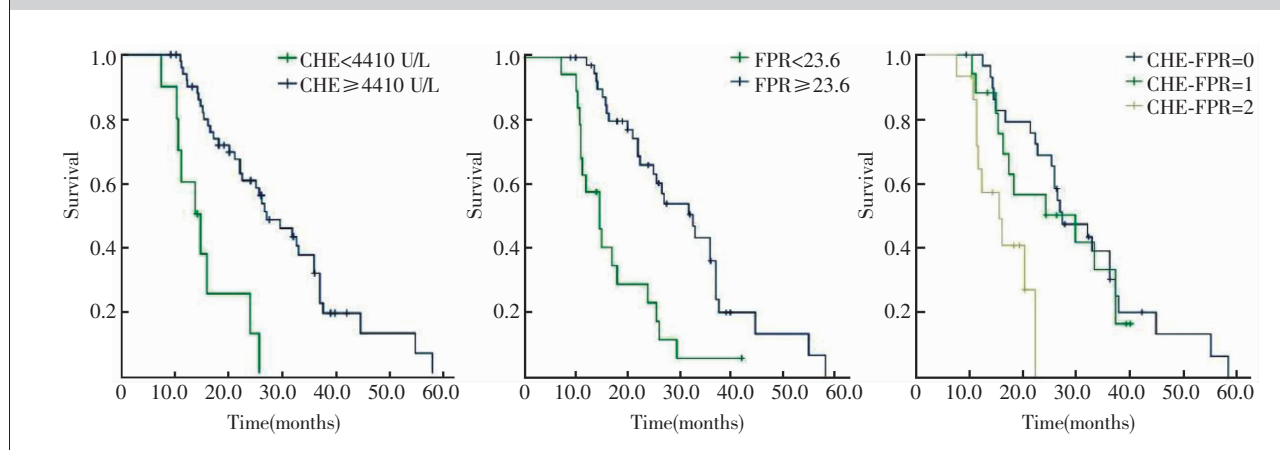
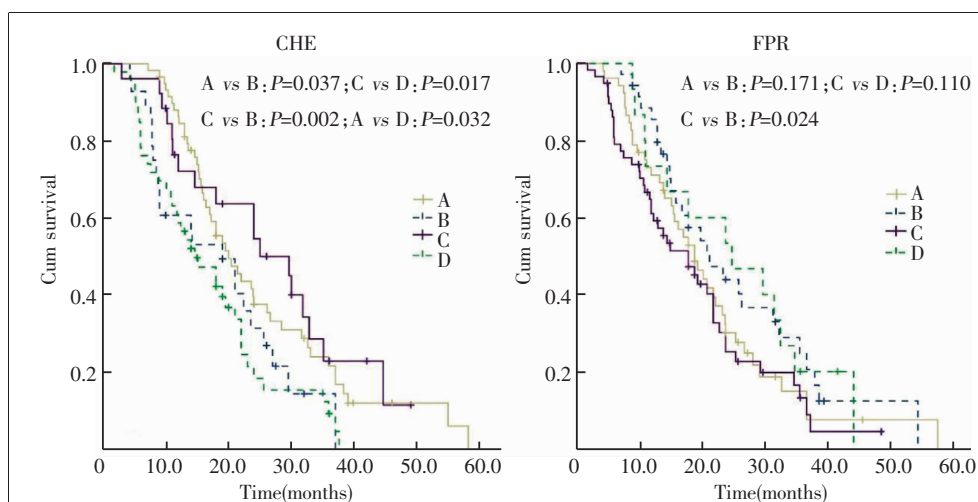


Figure 3 Survival curves of non-liver metastasis mCRC patients of prognostic value of CHE, FPR and CHE-FPR

FPR 均显示出良好的预后价值,且 FPR 更倾向于评估右侧 mCRC 患者的预后。根据 CHE-FPR 评分,采用 Kaplan-Meier 法对左、右侧 mCRC 绘制生存曲线。在左侧 mCRC 中,CHE-FPR 评分为 0、1 和 2 分组的中位生存期为别为 31.8 个月、14.0 个月和 6.0 个月 ($\chi^2=121.825, P<0.001$);在右侧 mCRC 中,CHE-FPR 评分为 0、1 和 2 分组的中位生存期为别为 26.6 个月、15.6 个月和 8.0 个月 ($\chi^2=141.289, P<0.001$)。CHE-



Notes: CHE: A:left-sided mCRC patients with high-CHE; B:left-sided mCRC patients with low-CHE; C:right-sided mCRC patients with high-CHE; D:right-sided mCRC patients with low-CHE. FPR: A:left-sided mCRC patients with high-FPR; B:left-sided mCRC patients with low-FPR; C:right-sided mCRC patients with high-FPR; D:right-sided mCRC patients with low-FPR

Figure 4 Survival curves of mCRC patients of prognostic value between CHE, FPR and primary tumor location

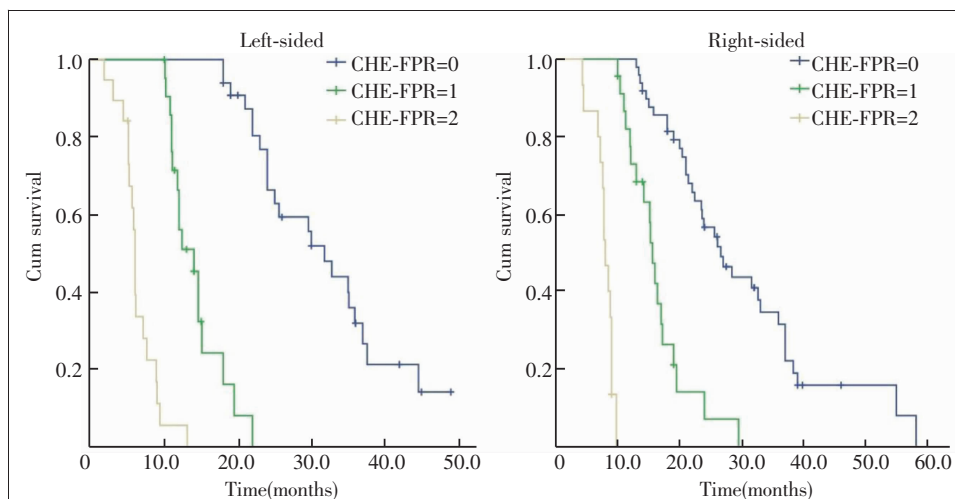
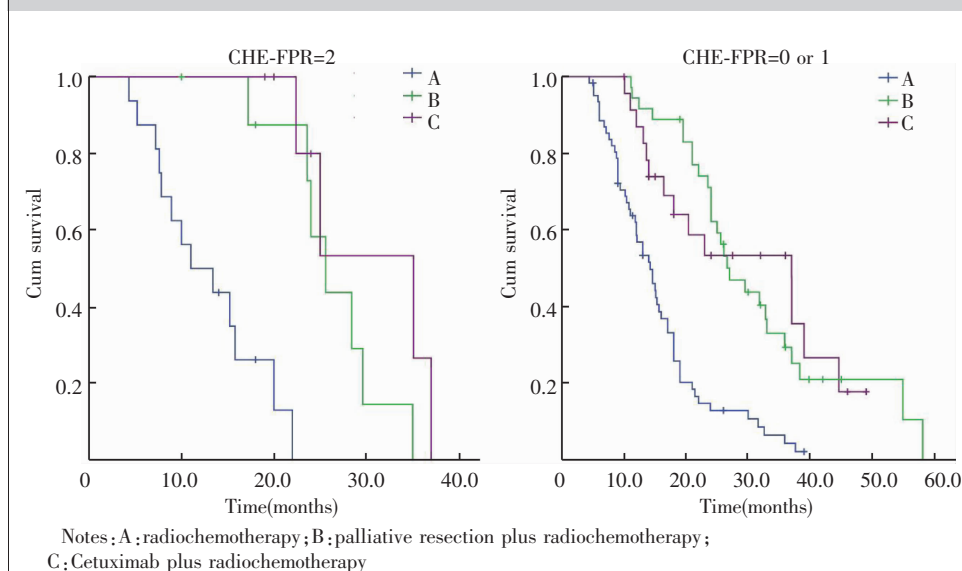


Figure 5 Survival curves of different primary tumor location in mCRC patients of prognostic value of CHE-FPR



Notes: A; radiochemotherapy; B; palliative resection plus radiochemotherapy; C; Cetuximab plus radiochemotherapy

Figure 6 Survival comparison of mCRC patients received different treatments in the different CHE-FPR subgroups

FPR 评分升高在左侧和右侧 mCRC 中都是患者预后的不良因素 (Figure 5)。

2.3 CHE-FPR 评分与不同治疗方案的关系

在 CHE-FPR 为 0 分或 1 分组中,仅接受辅助放疗组、姑息性切除联合辅助放疗化疗组以及西妥昔单抗联合辅助放疗化疗组中位生存期分别为 14.2 个月、27.0 个月和 37.0 个月 ($\chi^2=38.295, P<0.001$);在 CHE-FPR 2 分组中,仅接受辅助放疗化疗组、姑息性切除联合辅助放疗化疗组以及西妥昔单抗联合辅助放疗化疗组的中位生存期分别为 11.0 个月、25.6 个月和 30.1 个月 ($\chi^2=50.094, P<0.001$) (Figure 6)。

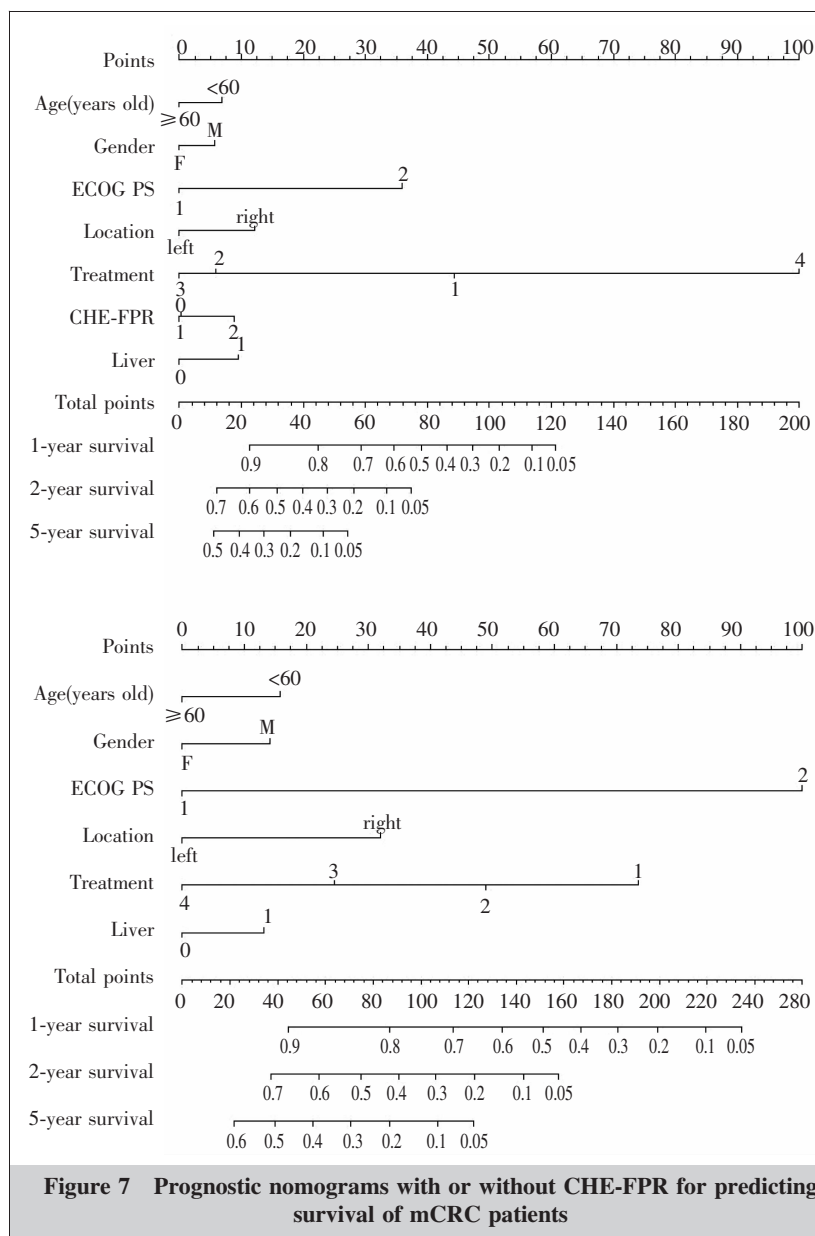
2.4 建立列线图预测模型

经过单因素 Cox 回归分析,与本组 mCRC 患者 OS 相关的因素 ($P<0.20$)为 ECOG 评分、原发肿瘤部位、有无肝转移、临床治疗方案、CEA、CA199、LDH、NLR、CHE、FPR。多因素 Cox 回归分析显示, ECOG 评分 ($HR=1.923, 95\% CI:0.989 \sim 3.739, P=0.05$),临床治疗方案 ($HR=0.663, 95\% CI:0.403 \sim 1.092, P=0.01$),CHE ($HR=0.187, 95\% CI:0.041 \sim 0.850, P=0.03$),FPR ($HR=1.956, 95\% CI:1.014 \sim 3.775, P=0.04$)、CHE-FPR ($HR=7.906, 95\% CI:4.636 \sim 13.481, P<0.001$)是 OS 的独立预测因子 (Table 1)。运用 R 软件,将上述 Cox 回归模型多因素分析确定的差异具有统计学意义的因素,构建列线图预测模型,预测 mCRC 患者的 OS。每个因素对应至上方位标尺,即可得到该因素的得分;通过对各项因素得分的相加,可计算出总分,根据此分数可以计算出对

应的 12、24 及 60 个月的生存率,得分越高,预后越差。使用 Bootstrap 方法执行内部验证,包含 CHE-FPR 评分指标的预后列线图预测模型的一致性指数 (C-index) 为 0.754;然而,不包含 CHE-FPR 评分指标的预后列线图预测模型的 C-index 则为 0.606 (Figure 7)。

3 讨论

在包括结直肠癌在内的各种恶性肿瘤中,全身慢性炎症反应和营养状况导致疾病进展的风险很



高,且与预后显著相关^[13-14]。准确预测晚期肿瘤患者的生存对姑息治疗决策和避免过度治疗^[15]具有重要意义。因此,在 mCRC 患者接受治疗前发现一种简单有效的预后生物标志物是一个重要的研究目标。

生物标志物作为有效的预后因素,应同时反映机体炎症和营养状况。本研究 CHE-FPR 评分将 CHE 和 FPR 两个指标相结合,以降低混杂因素的影响,探讨其对 mCRC 患者预后的影响。结果发现, CHE-FPR 的预测能力较单独指标具有明显优势。 CHE-FPR 评分越高, mCRC 患者的远期生存率越低,可作为 mCRC 的独立预后因素。临床医生需要

更加关注 CHE-FPR 评分较高的患者,并给予适当的干预,如充分的营养支持和更积极的术后辅助治疗,延长该类患者的生存。

CHE-FPR 评分可对使用不同治疗方案患者进行分层,使临床治疗方案获益最大化。且治疗方案本身也具有倾向性,对于 *KRAS* 野生型、机体能够耐受的 mCRC 患者,联合治疗方案能够显著延长患者的中位生存期,改善预后。此外, CHE-FPR 评分可以提高预测 mCRC 患者生存的预后列线图的准确性。

由于 mCRC 存在持续右移现象^[16],关注的焦点正逐渐向原发肿瘤部位倾斜。研究表明起源于右侧结肠肿瘤比左侧结肠肿瘤分化低、侵袭性强、更倾向于晚期,导致右侧 mCRC 患者的生存结局不佳^[17-18]。在本研究中,我们发现右侧 mCRC 患者中 FPR 低值组的 OS 优于左侧 FPR 高值组,说明右侧 mCRC 患者的临床预后并不完全劣于左侧患者, FPR 可作为预测 mCRC 患者预后的重要分层因素。右侧 CHE 高值组患者预后显著优于左侧 CHE 低值组,这与我们在 FPR 预测指标中得到的结果一致。而 CHE 低值组的 mCRC 患者预后普遍较差,无论肿瘤位于左侧还是右侧。使用

CHE-FPR 评分对左、右侧 mCRC 患者进行预后评估,预测效果优于单独使用 CHE 或者 FPR 指标,证实了此评分系统的可靠性与实用价值。

本研究也有一些局限性。首先,这项回顾性研究选取的方法缺乏对照,纳入的患者来自单一机构且数量有限,更容易造成一些偏差,需要在更大的患者群体中验证这些结果。其次, CHE、FPR 等血清学指标仅在治疗前的单个时间点进行评价,而其在抗癌治疗期间的变化可能对患者的预后具有更显著影响,本研究未对其进行评价。再次选取变量不全面及列线图预测模型的局限性。后续我们将进一步扩

大样本量进行更加深入的临床病理及生物标志物方面的研究。

综上,本研究探讨了术前 CHE、FPR、CHE-FPR 评分对 mCRC 患者预后的意义。结果显示治疗前低 CHE、高 FPR 和较高的 CHE-FPR 评分与 mCRC 患者的远期生存结局不良显著相关,并根据 CHE-FPR 评分和不同临床治疗方式建立预测 mCRC 患者 OS 的列线图预后模型,CHE-FPR 评分高与预后不良相关,是预测 mCRC 患者生存的独立危险因素。CHE-FPR 评分简单方便、性价比相对较高,是监测 mCRC 病情进展,优化治疗策略的潜在指标。

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.
- [2] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207):1467-1480.
- [3] Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(12):713-732.
- [4] Sakurai K, Ohira M, Tamura T, et al. Predictive potential of preoperative nutritional status in long-term outcome projections for patients with gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(2):525-533.
- [5] Perisanidis C, Psyrris A, Cohen EE, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(10):960-970.
- [6] Poetsch N, Sturdza A, Aust S, et al. The value of pretreatment serum butyrylcholinesterase level as a novel prognostic biomarker in patients with cervical cancer treated with primary (chemo-)radiation therapy [J]. Strahlenther Onkol, 2019, 195(5):430-440.
- [7] Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, et al. Proposal of the coagulation score as a predictor for short-term and long-term outcomes of patients with resectable gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(2):502-509.
- [8] Guan X, Gong M, Wang X, et al. Low preoperative fibrinogen level is risk factor for neurological complications in acute aortic dissection[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(21):e10830.
- [9] Han WX, Chen ZM, Wei ZJ, et al. Preoperative pre-albumin predicts prognosis of patients after gastrectomy for adenocarcinoma of esophagogastric junction [J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1):279.
- [10] Sun DW, An L, Lv GY. Albumin-fibrinogen ratio and fibrinogen-prealbumin ratio as promising prognostic markers for cancers: an updated meta-analysis [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1):9.
- [11] Chen C, Liu Y, Han P, et al. Research progress of preoperative FPR, FAR or AFR in patients with colorectal cancer[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:1791-1801.
- [12] Liang W, Zhang L, Jiang G, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8):861-869.
- [13] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203):436-444.
- [14] Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, et al. Malnutrition identified by the nutritional risk index and poor prognosis in advanced epithelial ovarian carcinoma[J]. Nutr Cancer, 2016, 68(5):772-779.
- [15] Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the steering committee of the european association for palliative care [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25):6240-6248.
- [16] Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials [J]. Eur J Cancer, 2017, 70:87-98.
- [17] Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum[J]. Gut, 2012, 61(6):847-854.
- [18] Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1):77-87, e72.