

肿瘤大小分类对 0~Ⅲ期结直肠癌预后的影响

童国俊 严强 张贵阳 刘剑 郑照正 陈燕 祁飞 余胜 徐旭婷 钮萍萍

【摘要】目的 探讨肿瘤大小分类对 0~Ⅲ期结直肠癌(CRC)预后的影响。**方法** 选择 538 例 0~Ⅲ期 CRC 患者进行研究,术后随访 5 年。对术后大体标本肿瘤按 3 种大小分类方法(a: ≤ 1 、 $>1\sim 3$ 、 $>3\sim 5$ 、 >5 ; b: ≤ 2 、 $>2\sim 5$ 、 >5 ; c: ≤ 2 、 $>2\sim 4$ 、 >4 ; 单位:cm)进行分类,根据美国癌症协会第 6 版 TNM 分期(合并亚分期)进行 0~Ⅲ分期。分析以上 3 种分类方法与 TNM 分期的关系,并就 3 种分类方法对 5 年总生存率(OS)作单因素和多因素分析,以探讨哪种分类方法更有优越性。**结果** 3 种肿瘤大小分类方法与 TNM 分期均相关,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);且分类方法 a、b、c 与 TNM 分期均呈正相关($r_s=0.436$ 、 0.379 和 0.415 , 均 $P<0.01$)。采用 log-rank 检验对肿瘤大小分类与 5 年 OS 作单因素分析,发现差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);进一步作 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示肿瘤大小分类方法 a 的风险系数及 95%CI 为 $0.401(0.025\sim 6.412)$, 差异有统计学意义($P<0.05$);肿瘤大小分类方法 b、c 的风险系数及 95%CI 分别为 $4.586(0.523\sim 40.181)$ 、 $1.121(0.816\sim 1.541)$, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 3 种肿瘤大小分类方法均与 TNM 分期、预后相关,其中分类方法 a 是影响预后的独立因素,对预后的意义优于其他 2 种分类方法。

【关键词】 结直肠癌 TNM 分期 预后

Correlation of tumor size classification with TNM classification and prognosis of colorectal cancer TONG Guojun, YAN Qiang, ZHANG Guiyang, et al. Department of Rectal and Anal Surgery, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China

【Abstract】Objective To investigate the correlation of tumor size classifications with TNM classification and prognosis of colorectal cancer. **Methods** Clinical data 538 patients with colorectal cancer, who were surgically treated from January 2006 to January 2010 and followed for 5 years, were retrospectively reviewed. The tumor grades were classified by three tumor size classifications: classification A (≤ 1 , $>1\sim 3$, $>3\sim 5$, >5), classification B (≤ 2 , $>2\sim 5$, >5), classification C (≤ 2 , $>2\sim 4$, >4). The correlation of three tumor size classifications with TNM 6th combined sub-staging was analyzed with CROSS TAB and exact χ^2 test. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, the multivariate COX regression was applied to analyze the independent factors for prognosis. **Results** Three tumor size classifications were positively correlated with TNM stages ($r_s=0.436$, 0.379 and 0.415 , all $P<0.01$). There were significant differences in 5-year overall survival rate among different grades in all three classifications (all $P<0.01$). Multivariate Cox regression showed that the risk coefficients of three classifications were (0.401 , 95% CI: $0.025\sim 6.412$, $P=0.006$), (4.586 , 95% CI: $0.523\sim 40.181$, $P=0.169$) and (1.121 , 95% CI: $0.816\sim 1.541$, $P=0.48$). **Conclusion** Three tumor size classifications are correlated to TNM stage and prognosis of colorectal cancer, while only classification A is an independent determinant factor for prognosis of patient.

【Key words】 CRC TNM stage Prognosis

结直肠癌(CRC)是世界第三大恶性肿瘤。在我国,随着居民饮食习惯的改变,CRC 发病率呈逐年升高趋势,目前我国 CRC 发病率居全部癌症第四位。有资料显

示,2015 年我国新发病例 37.6 万例,死亡 19.1 万例,CRC 发病率和死亡率均呈上升趋势^[1]。目前,国内外专家对 CRC 预后影响因素的研究虽然较多^[2-3],但关于肿瘤大小对预后影响的研究较少,尤其是肿瘤大小的分类尚无一致的标准,Min 等^[4]以 5cm 分类,而韩冬等^[5]以 4cm 分类。故笔者就肿瘤大小分类对 0~Ⅲ期结直肠癌预后的影响作一探讨,以寻找一种理想的肿瘤大小分类方法。

1 对象和方法

1.1 对象 选择本院 2006 年 1 月至 2010 年 1 月 538

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.19.2017-1253

基金项目:浙江省科技计划项目(2017C33189)

作者单位:313000 湖州市中心医院肛肠科(童国俊、张贵阳、刘剑、郑照正、陈燕),普外科(严强、祁飞、余胜),中心实验室(徐旭婷、钮萍萍)

通信作者:严强,E-mail:1837803391@qq.com

例 0~Ⅲ期 CRC 患者为研究对象,术后随访 5 年。其中男 272 例 (50.6%), 女 266 例 (49.4%); 年龄 17~89 (62.13±14.7) 岁; 肿瘤部位: 回盲部 35 例, 升结肠 42 例, 横结肠 86 例, 降结肠 118 例, 乙状结肠 58 例, 直肠癌 199 例。纳入标准: (1) 初次 CRC 切除术; (2) 术后病理诊断明确, 且病理记录肿瘤大小; (3) 临床病理及术后随访资料完整。排除标准: (1) 再次 CRC 手术; (2) 伴完全梗阻急诊 CRC 手术; (3) 手术前后发现远处转移 (M1 期); (4) 术后病理资料或随访资料不全; (5) 具有严重心血管肺疾病, 术后 30d 内病死; (6) 非肿瘤原因病死。

1.2 方法 根据文献及习惯按对手术切除的大体标本中肿瘤大小进行 3 种方法分类 (单位: cm), 方法 a: ≤ 1 、 $>1 \sim \leq 3$ 、 $>3 \sim \leq 5$ 、 >5 ; 方法 b: ≤ 2 、 $>2 \sim \leq 5$ 、 >5 ; 方法 c: ≤ 2 、 $>2 \sim 4$ 、 >4 。分析以上 3 种分类方法与美国癌症协会第 6 版 TNM 分期的关系, 就 3 种分类方法对 5 年总生存率 (OS) 作单因素和多因素分析, 以探讨哪种分类方法更有优越性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件。分类资料的比较采用 CROSS TAB 交叉分析和确切概率法, 肿瘤大小分类与 TNM 分期的相关性采用 Spearman 秩相关, 肿瘤大小分类与 5 年 OS 的单因素分析采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验; 3 种肿瘤大小分类方法的多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤大小分类与结直肠癌 TNM 分期的关系 按 3 种方法进行肿瘤大小分类, 不同肿瘤大小分组的 TNM 分期比较, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$), 见表 1。

2.2 肿瘤大小分类与 TNM 分期的相关性 经 Spearman 秩相关分析, 肿瘤大小分类方法 a、b、c 与 TNM 分期均呈正相关 ($r_s = 0.436, 0.379$ 和 0.415 , 均 $P < 0.01$)。

2.3 肿瘤大小分类与 5 年 OS 的单因素分析 按照 3 种肿瘤大小分类方法进行分类, 不同肿瘤大小患者的 5 年 OS、平均生存时间及 95%CI, 见表 2 和图 1 (插图); 经 log-rank 检验, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

2.4 3 种肿瘤大小分类方法的 Cox 比例风险回归模型分析 对 3 种肿瘤大小分类方法进行 Cox 比例风险回归模型分析, 结果显示肿瘤大小分类方法 a 的风险系数及 95%CI 为 0.401 (0.025~6.412), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肿瘤大小分类方法 b、c 的风险系数及 95%CI 分别为 4.586 (0.523~40.181)、1.121 (0.816~1.541), 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。3 种肿瘤大小分类方

表 1 3 种肿瘤大小分类与结直肠癌 TNM 分期的关系 [例 (%)]

分类方法(cm)	TNM 分期				P 值
	0 期	I 期	II 期	III 期	
方法 a					
≤1	9(81.8)	2(18.2)	0(0.0)	0(0.0)	0.000
>1~≤3	12(22.2)	31(57.4)	5(9.3)	6(11.1)	
>3~≤5	0(0.0)	34(8.2)	117(28.1)	265(63.7)	
>5	0(0.0)	0(0.0)	16(28.1)	41(71.9)	
方法 b					
≤2	21(55.3)	17(44.7)	0(0.0)	0(0.0)	0.000
>2≤5	0(0.0)	50(11.3)	122(27.5)	271(61.2)	
>5	0(0.0)	0(0.0)	16(28.1)	41(71.9)	
方法 c					
≤2	21(55.3)	17(44.7)	0(0.0)	0(0.0)	0.000
>2~≤4	0(0.0)	48(19.2)	68(27.2)	134(53.6)	
>4	0(0.0)	2(0.8)	70(28.0)	178(71.2)	

注: 采用 Fisher 确切概率法

表 2 肿瘤大小分类与 5 年 OS 的单因素分析

分类方法 (cm)	5 年 OS (%)	平均生存时间(月)	生存时间 (95%CI,月)	log-rank 值	P值
方法a					
≤1	90.9	59.09	57.39~60.79	17.01	0.001
>1~≤3	88.9	59.04	57.89~60.19		
>3~≤5	62.2	53.46	52.40~54.51		
>5	62.9	53.17	50.28~56.07		
方法 b					
≤2	94.7	59.45	58.70~60.19	13.24	0.001
>2≤5	62.4	53.77	52.76~54.77		
>5	62.9	53.17	50.28~56.07		
方法 c					
≤2	94.7	59.45	58.70~60.19	13.22	0.001
>2~≤4	62.2	54.39	53.20~55.59		
>4	64.5	53.00	51.53~54.47		

法的风险函数, 见图 2。

3 讨论

肿瘤大小是 CRC 切除术后标本病理科测量的一项重要指标; 该指标出现在多篇文献中, 但多数对均值、标准差作分析。肿瘤大小被认为是判断预后的重要因素之一, 大部分研究试图寻找一个临界点以作为判断预后的分界线^[6]。王泉杰等^[7]研究发现 641 例结直肠癌患者的肿瘤大小为 (4.3±3.1) cm, 并指出肿瘤大小是影响预后的独立因素, 但未对临界点进行探讨。故笔者就肿瘤大小分类对 0~Ⅲ期结直肠癌预后的影响作一探讨, 以寻找一种理想的肿瘤大小分类方法。

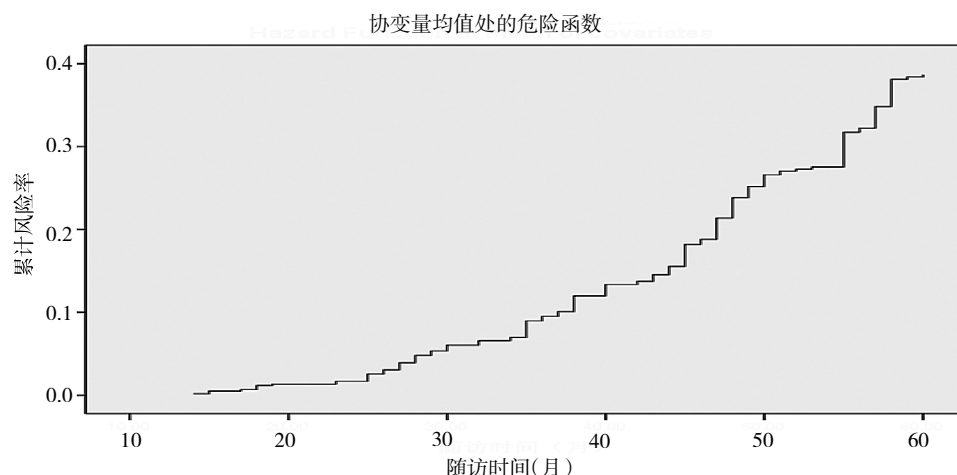


图 2 3 种肿瘤大小分类方法的风险函数

以上 3 种肿瘤大小分类方法各有优缺点。分类方法 a: 将小癌、微小癌单独设为一组, 可为 0 期结直肠癌患者的研究作参考, 但缺点是 II、III 期分布不对称; 分类方法 b: 是较多文献使用的肿瘤大小分类方法, 但缺点也是 II、III 期分布不对称; 分类方法 c: II、III 期分布比较对称是其优点, 但以 4cm 为节点分类的文献不多。本研究表明 3 种肿瘤大小分类方法均和 TNM 分期相关, Spearman 秩相关分析结果与 CROSS TAB 交叉分析结果一致。姜永武等^[8]研究认为, 肿块 $>5\text{cm}$ 的患者 5 年 OS 明显低于肿块 $\leq 5\text{cm}$ 的患者。本研究结果发现以上 3 种肿瘤大小分类方法均与预后相关, 且每种分类方法中 II、III 期患者集中组的 OS 较低; 提示并非肿瘤越大, OS 越低。考虑原因是肿瘤越大, 可能分化程度越高; 患者数在这几组比较集中, 其他组患者相对较少, 可能出现偏倚; 此外, 预后与多种因素有关^[9]。笔者将以上 3 种单因素分析有统计学意义的肿瘤分类方法进行 Cox 比例风险回归模型分析, 结果提示肿瘤大小分类方法 a 是影响预后的独立因素, 而其他 2 种分类方法不是。可见, 肿瘤大小分类方法 a 对预后的意义优于其他 2 种。

综上所述, 笔者认为 3 种肿瘤大小分类方法均与 TNM 分期、预后相关, 其中分类方法 a 是影响预后的独立因素, 对预后的意义优于其他 2 种分类方法。但本文也存在一定的缺陷: (1) 病例资料并非来源于大宗多机构数据, 可能出现结果偏倚; (2) 研究方法较少, 类似研究的文献检索不多; (3) 未使用各种分类方法在不同 TNM 分

期作层内分析。

4 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [2] Nieves G, Isabel P, Laura del P N, et al. 2017 up date on the relationship between diabetes and colorectal cancer epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. Diabetes Cancer Connect Consortium Oncotarget, 2017, 14, 8(11): 18456–18485.
- [3] Angelika C, Dariusz W, Andrzej W, et al. Clinical significance and prognostic relevance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 107.
- [4] Min G P, Hyong J K, Mee S R. Clinicopathologic significance of TRAP1 expression in colorectal cancer: a large scale study of human colorectal adenocarcinoma tissues[J]. Diagnostic Pathology, 2017, 12(1): 6.
- [5] 韩冬, 魏颖, 王曦迪, 等. 周围神经侵犯与结直肠癌临床病理因素及预后的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1): 62–66.
- [6] 李嘉琳, 黄明君, 李立. 结直肠癌根治术预后影响因素的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(6): 407–409.
- [7] 王泉杰, 池畔, 林惠铭, 等. 建立非转移性结直肠癌患者预后的列线图预测模型[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(6): 654–659.
- [8] 姜永武, 张锦辉, 刘波. 结直肠癌根治术患者预后影响因素[J]. 辽东学院学报, 2013, 20(2): 111–114.
- [9] Mármol, Inés, Sánchez de D, et al. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 197.

(收稿日期: 2017-06-01)

(本文编辑: 陈丹)