

# 结直肠癌独立预后因素: TNM 分期、肿瘤芽、神经周围侵犯、瘤旁淋巴细胞浸润和尿糖

徐芳英 董健康 朱益民 瞿美娟 汪芬娟 金以森 任国平 来茂德

**【摘要】** **目的** 探讨临床因素与病理形态学因素对结直肠癌预后的影响。**方法** 运用单因素及多因素 Cox 比例风险模型对 226 例结直肠癌的临床与病理形态学因素与预后的关系进行分析。结果单因素分析显示肿瘤浸润深度、脉管侵犯、神经周围侵犯、肿瘤芽、肿瘤间质淋巴细胞浸润、Crohn's 样反应、转移淋巴结数目、远处转移、TNM 分期、尿糖与预后有关。多因素分析显示年龄大、TNM 分期高、肿瘤芽级别高、存在神经周围侵犯、肿瘤间质淋巴细胞浸润少及尿糖阳性的相对危险度高。**结论** 年龄、TNM 分期、肿瘤芽、神经周围侵犯、肿瘤间质淋巴细胞浸润和尿糖是估计结直肠癌患者预后的独立指标。

**【关键词】** 结直肠肿瘤; 预后

**Study on independent factors on the prognosis of colorectal carcinoma: TNM stage, tumor budding, perineural invasion, peritumoral-lymphocytic infiltration and urine glucose** XU Fang-ying\*, DONG Jian-kang, ZHU Yi-min, QU Mei-juan, WANG Fen-juan, JIN Yi-sen, REN Guo-ping, LAI Mao-de. \*Department of Pathology and Pathophysiology, Centre for Environmental Genomics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China  
Corresponding author: LAI Mao-de, Email: lmd@zju.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To study the influence of clinical and pathological-morphological parameters on the prognosis of colorectal carcinoma. **Methods** Univariate and multivariate Cox proportional hazard model were used to study the influence of clinical and pathological-morphological factors on the prognosis in 226 colorectal carcinoma cases. **Results** Using univariate analysis, data showed that the factors significantly related to disease prognosis would include: the depth of direct spread, vessel invasion, perineural invasion, tumor budding, peritumoral-lymphocytic infiltration, Crohn-like reaction, number of positive lymph nodes, distant metastasis, TNM stage and urine glucose. Multivariate Cox proportional hazard model showed that six factors were identified to be associated with higher relative-risk (RR), including: older age, advanced TNM stage, more severe budding, perineural invasion, less peritumoral-lymphocytic infiltration and urine glucose. **Conclusion** Age, TNM stage, tumor budding, perineural invasive, peritumoral-lymphocytic infiltration and urine glucose were independent predictors to the prognosis of colorectal carcinoma.

**【Key words】** Colorectal carcinoma; Prognosis

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率一直在上升。根据中国 12 市县 1993-1997 年肿瘤发病和死亡的调查,在城市地区男性结直肠癌发病率排第四位,女性排在第三位,农村地区男、女性均排在第五位<sup>[1]</sup>。1972-1994 年我国在食管癌、胃癌、肝癌发病率降低的同时,结直肠癌的发病率却

迅速上升,但其 5 年生存率一直徘徊不前。我们对浙江省杭州市萧山地区 1990-2000 年的结直肠癌患者的临床及病理资料进行回顾性研究,以期发现与预后相关的临床病理因素,为临床实践提供参考。

## 对象与方法

1. 研究对象:从 1990-2000 年萧山地区肿瘤登记系统的结直肠癌患者中,选取档案资料完整的患者共计 308 例,复习所有患者病案,剔除在术后 1 个月内死亡的病例,选出 226 例(除了 20 例有远处转移无法切除转移灶外,余均为根治性手术患者)。其

作者单位:310031 杭州,浙江大学医学院病理学与病理生理学系 环境基因组学研究中心(徐芳英、朱益民、来茂德);杭州市萧山区疾病预防控制中心(董健康、汪芬娟、金以森);杭州市萧山人民医院(瞿美娟);浙江大学附属第一医院(任国平)

通讯作者:来茂德,Email:lmd@zju.edu.cn

中男性 124 例、女性 102 例;结肠癌 71 例、直肠癌 155 例。

## 2. 研究内容:

(1) 临床因素:①确诊年龄分为 $\leq 60$ 、 $60\sim$ 、 $\geq 75$ 岁;②性别;③肿瘤家族史;④既往病史包括肿瘤史、肠道疾病史、心血管疾病史、胆道疾病史、糖尿病史;⑤吸烟史和饮酒史;⑥肿瘤部位分为结肠(从盲肠到乙状结肠)、直肠(直肠乙状结肠连接和直肠);⑦确诊时肿块大小分为 $< 4$ 、 $4\sim 6$ 、 $> 6$  cm;⑧确诊时远处转移情况;⑨治疗方法包括根治性手术、根治性手术后辅助化疗、根治性手术后辅助放化疗;⑩大便潜血分为 $-$ 、 $+$ 、 $++$ 、 $+++$ ;⑪尿糖分为 $-$ 、 $+$ ;⑫血糖分为 $< 7$ 、 $\geq 7$  mmol/L;⑬癌胚抗原(CEA)分为 $< 10$ 、 $\geq 10$  ng/ml。

(2) 病理形态学因素:复习所有 HE 切片。对 11 项指标进行评估:①组织学类型:根据 WHO 2002 年制定的标准分为管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、未分化癌和髓样癌,另外根据中国肿瘤病理学分类增加乳头状腺癌。②组织学分级:管状腺癌根据腺腔形成 $> 50\%$ 或 $< 50\%$ 分为低级和高级二个级别。③浸润深度:分为浆膜层以内和浆膜外。④转移淋巴结数目:分为 $-$ (0 个)、 $+$ (1~3 个)、 $++$ ( $\geq 4$  个)。⑤生长方式:包括推进式和浸润式。⑥脉管侵犯和神经周围侵犯。⑦肿瘤芽:指的是肿瘤浸润前沿的单个或小丛(不超过 5 个)未分化的癌细胞,根据 Morodomi 等<sup>[2]</sup>的规则,用南京光学集团公司生产的测微仪,沿浸润最前沿取 4 个视野,视野大小为 $500\ \mu\text{m} \times 2500\ \mu\text{m}$ ,计数并取均值,计为 $-$ (0~4 个)、 $+$ (5~14 个)、 $++$ ( $\geq 15$  个)。⑧肿瘤实质淋巴细胞浸润:即存在于肿瘤实质成分内的淋巴细胞,观察时从浅至深取 4 个视野( $10\times$ ),尽量取浸润丰富处,计数并取均值,计为 $-$ ( $< 4$  个)、 $+$ ( $\geq 4$  个)<sup>[3]</sup>。⑨肿瘤间质淋巴细胞浸润:即存在于肿瘤间质内的淋巴细胞,观察时从浅至深取 4 个视野( $10\times$ ),尽量取浸润丰富处,计数并取均值,计为 $-$ ( $< 50$  个)、 $+$ ( $\geq 50$  个)。⑩ Crohn 样反应:表现为肿瘤浸润前缘 3 个或以上淋巴滤泡样结构形成。⑪ TNM 分期。

3. 资料收集及统计学分析方法:回顾各医院病案室保存的病案资料,然后从各医院病理科调取档案切片,复习所有切片,并填写统一的调查表。随访信息通过萧山地区肿瘤登记系统跟踪获得,并进行复核。经过手术治疗的患者共计 226 例,其中死亡病例的死因均与结直肠癌有关。用寿命表法、以

年为间隔计算结、直肠癌患者的 5 年累积生存概率,用单因素 Cox 比例风险模型进行单因素分析, $\alpha = 0.05$ 。将单因素分析中有统计学意义的指标纳入多因素 Cox 比例风险模型,筛选出对预后具有独立意义的指标( $\alpha = 0.05$ )。两因素间相关性分析采用 $\chi^2$ 检验。数据处理与分析应用 SPSS 10.0 软件。

## 结 果

226 例患者中男性 124 例、女性 102 例;发病年龄最大者 86 岁,最小者 22 岁,中位年龄为 62 岁;结肠癌 71 例、直肠癌 155 例,直肠癌明显高于结肠癌(2.18:1)。随访截止于 2002 年 12 月 31 日,随访时间最长 152 个月,最短 1 个月,中位随访时间为 53 个月。结、直肠癌的 5 年累积生存概率分别为 76%、66%,无淋巴结转移者 5 年累积生存概率为 83%,淋巴结转移者 5 年累积生存概率为 53%。

### 1. 单因素 Cox 比例风险模型分析:

(1) 临床因素:单因素分析显示在所有临床指标中,只有远处转移显示有预后意义( $P < 0.05$ ),尿糖对预后也存在一定影响( $P = 0.052$ )。一般指标包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史等均无统计学意义。传统意义上认为对预后影响的化疗在此次研究中显示无预后意义(表 1),另外其他一些曾报道对预后影响的指标,如肿瘤部位、确诊时肿块大小、大便潜血情况、CEA 水平等也均无统计学意义。

(2) 病理形态学因素:单因素分析表明组织学分级、肿瘤浸润深度、脉管侵犯、神经周围侵犯、肿瘤芽、肿瘤间质淋巴细胞浸润、Crohn 样反应、转移淋巴结、TNM 分期有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 1)。对组织学类型进行分析时,因印戒细胞癌及未分化癌例数较少,分析时将其剔除,本组资料中无髓样癌。结果显示乳头状腺癌与其他类型相比在生存上有差异,预后相对较好,黏液腺癌的预后并未比管状腺癌差(表 1)。而肿瘤生长方式与肿瘤实质淋巴细胞浸润则无统计学意义。

2. 多因素 Cox 比例风险模型分析:将经过单因素分析表明有意义的因素(肿瘤浸润深度、脉管侵犯、神经周围侵犯、肿瘤间质淋巴细胞浸润、Crohn 样反应、转移淋巴结数目、肿瘤芽、远处转移情况、TNM 分期及尿糖)纳入 Cox 比例风险模型,另将年龄、化疗两个因素也纳入模型。因为组织学分级仅针对管状腺癌,所以未纳入模型。最后显示有独立预后意义的因素包括年龄、TNM 分期、肿瘤芽、神

经周围侵犯、肿瘤间质淋巴细胞浸润及尿糖(表 2)。

3. 因素间相关性分析:经  $\chi^2$  检验,肿瘤芽与脉管侵犯( $\chi^2 = 59.65, P = 0.003$ )、神经周围侵犯与脉管侵犯( $\chi^2 = 11.26, P = 0.001$ )有相关性,肿瘤间质淋巴细胞浸润与肿瘤实质淋巴细胞浸润( $\chi^2 = 40.92, P = 0.000$ )及 Crohn 样反应( $\chi^2 = 18.27, P = 0.000$ )有相关性。

### 讨 论

本组资料回顾性分析了 1990-2000 年萧山地区结直肠癌患者 226 例,其 5 年生存率均高于以往报道。比较分析既往的资料后<sup>[4,6]</sup>,认为本组资料 5 年累积生存率较高的原因可能有三。首先统计学计算方法的不同。不仅不同的统计学方法之间有差

异,且即使同样用寿命表法,因间隔不同结果也会不同。我们用寿命表法,以 1 年为间隔得出结、直肠癌 5 年累积生存概率分别为 76%、66%,若以 5 年为间隔则结、直肠癌 5 年累积生存概率分别为 70%、61%。其次本组资料是以根治性手术患者为主。另外随着医疗卫生水平的发展,5 年生存率也在逐步提高。

肿瘤浸润深度、转移淋巴结数目与远处转移都被包括在 TNM 分期内,故在多因素分析时被排除在模型之外。肿瘤芽是一个简单实用的指征,只需要 HE 切片便可完成判断,肿瘤前缘的这些未分化肿瘤细胞可能与淋巴管侵犯有着密切联系,因此预后较差<sup>[2]</sup>。另外,肿瘤芽、神经周围侵犯均与脉管侵犯密切相关,我们认为这可能是脉管侵犯被排除在

表1 结直肠癌临床与病理指标单因素 Cox 比例风险模型分析

因 素	$\beta$ 值	$s_{\beta}$	P 值	RR 值(95% CI)
远处转移 (无=0;有=1)	1.528	0.299	0.000	4.610(2.567~8.278)
尿糖 (阴性=0;阳性=1)	1.006	0.517	0.052	2.735(0.992~7.537)
化疗 (无=0;有=1)	-0.299	0.252	0.235	0.742(0.452~1.215)
组织学分级 (低级=0;高级=1)	0.588	0.292	0.044	1.800(1.016~3.188)
浸润深度 (浆膜内=0;浆膜外=1)	1.418	0.360	0.000	4.129(2.040~8.358)
脉管侵犯 (无=0;有=1)	0.633	0.278	0.023	1.883(1.091~3.250)
神经周围侵犯 (无=0;有=1)	1.163	0.261	0.000	3.200(1.919~5.335)
肿瘤芽 阴性=0				
+ = 1	0.538	0.342	0.115	1.713(0.876~3.348)
++ = 2	1.337	0.332	0.000	3.808(1.985~7.306)
肿瘤间质淋巴细胞 (阴性=0;阳性=1)	-0.781	0.257	0.002	0.458(0.277~0.757)
Crohn 样反应 (阴性=0;阳性=1)	-0.746	0.274	0.006	0.474(0.277~0.811)
淋巴结转移 阴性=0				
+ = 1	1.152	0.300	0.000	3.166(1.757~5.702)
++ = 2	1.829	0.340	0.000	6.231(3.203~12.121)
TNM 分期 I = 0				
II = 1	0.515	0.526	0.328	1.673(0.597~4.694)
III = 2	1.520	0.482	0.002	4.571(1.777~11.761)
IV = 3	2.462	0.528	0.000	11.730(4.168~33.011)
组织学类型 管状腺癌=0				
乳头状腺癌=1	-1.641	0.721	0.023	0.194(0.047~0.796)
黏液腺癌=2	0.067	0.361	0.852	1.070(0.527~2.171)
印戒细胞癌=3	0.545	1.010	0.589	1.725(0.238~12.492)

表2 结直肠癌临床与病理指标多因素 Cox 比例风险模型分析

因 素	$\beta$ 值	$s_{\beta}$	P 值	RR 值(95% CI)
年龄(岁) <60=0				
60~ = 1	0.665	0.296	0.024	1.945(1.090~3.473)
>75 = 2	1.464	0.489	0.003	4.323(1.658~11.273)
神经周围侵犯 (阴性=0;阳性=1)	0.610	0.305	0.046	0.841(0.012~0.351)
肿瘤间质淋巴细胞 (阴性=0;阳性=1)	-0.605	0.286	0.034	0.546(0.312~0.956)
肿瘤芽 阴性=0				
+ = 1	0.850	0.371	0.022	2.340(1.130~4.845)
++ = 2	1.218	0.371	0.001	3.380(1.633~6.996)
TNM 分期 I = 0				
II = 1	-0.147	0.547	0.788	0.863(0.296~2.521)
III = 2	0.792	0.507	0.118	2.207(0.817~5.963)
IV = 3	2.402	0.554	0.000	11.041(3.727~32.711)
尿糖 (阴性=0;阳性=1)	1.508	0.551	0.006	4.518(1.533~13.316)

Cox 模型之外的原因,肿瘤芽及神经周围侵犯在临床判断上均比脉管侵犯更精确,故建议用这两个指标。

有报道认为黏液腺癌容易发生淋巴结转移、腹膜播散,分期较高不易根治,5 年生存率较低<sup>[7,8]</sup>。黄健等<sup>[4]</sup>分析 742 例(黏液腺癌 159 例、非黏液腺癌 583 例),虽然总体上黏液腺癌的 5 年生存率低于非黏液腺癌,但若是根治切除的黏液腺癌,其 5 年生存率与非黏液腺癌差异则无统计学意义。也有报道称黏液腺癌伴有高频率微卫星不稳定性时较其他类型结肠癌预后好<sup>[9,10]</sup>。我们在单因素分析时发现黏液腺癌与管状腺癌相比在预后上并无区别。

在现有的研究中,分析血糖与结直肠癌关系的文章较多,但关于尿糖与结直肠癌预后关系的还未见报道,在我们的这次研究中,尿糖对预后有独立意义,而血糖却无意义。尿糖测定通常可作为判断血糖水平的一个指标,血糖愈高、尿糖愈多、阳性程度愈强,高糖血症可通过抑制结肠的动力学影响结直肠癌的预后<sup>[11]</sup>,同时血糖可直接为肿瘤细胞提供充足的能量,从而导致预后不佳<sup>[12]</sup>。

本次研究还发现,是否化疗在生存上并无明显区别,但由于本组资料时间跨度近 10 年,在此期间化疗本身包括的药物与疗程都发生了很大的变化,且由于这些差异,使得我们的结果存在一定的偏倚。但目前对于化疗的意义还存有争议<sup>[13-16]</sup>。

在最后的多元因素分析中,年龄呈现出独立的预后意义,年龄越大则预后越差,这也符合一般规律。

总之,在我们这组结直肠癌病例预后相关因素分析资料中,证明年龄、TNM 分期、肿瘤芽、神经周围侵犯、肿瘤间质淋巴细胞浸润和尿糖是结直肠癌预后的独立指标。行根治手术的黏液腺癌患者其预后与非黏液腺癌类似。以上病理形态学指标的观察只需普通的 HE 切片即可,简便易行,因此临床病理医生在进行诊断时观察这些指标,将为患者的后续治疗及预后提供指导性意见。

#### 参 考 文 献

1 李连弟,饶克勤,张思维,等. 中国 12 市县 1993-1997 年肿瘤发病和死亡登记资料统计分析. 中国肿瘤, 2002, 11: 497-507.

- 2 Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, et al. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. *Cancer*, 1989, 63: 539-543.
- 3 Compton C. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Modern Pathology*, 2003, 16: 376-388.
- 4 黄健, 吴金民, 杨工, 等. 结直肠癌临床病理参数预后意义的多因素 Cox 回归分析. *中国肿瘤临床*, 1996, 23: 156-162.
- 5 孙喜斌, 段文杰, 王景萍, 等. 大肠癌临床病理因素与预后关系的 Cox 模型分析. *肿瘤防治研究*, 2001, 28: 383-384.
- 6 Du WB, Chia KS, Rengaswamy S, et al. Population-based survival analysis of colorectal cancer patients in Singapore, 1968-1992. *Int J Cancer*, 2002, 99: 460-465.
- 7 Kanemitsu Y, Kato T, Hairai T, et al. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46: 160-167.
- 8 Du W, Mah JT, Sankila R, et al. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47: 78-85.
- 9 Wendum D, Boelle PY, Rigau V, et al. Mucinous colon carcinomas with microsatellite instability have a lower microvessel density and lower vascular endothelial growth factor expression. *Virchows Arch*, 2003, 442: 111-117.
- 10 Kakar S, Aksoy S, Burgart LJ, et al. Mucinous carcinoma of the colon: correlation of loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol*, 2004, 27: 696-700.
- 11 Sims MA, Hasler WL, Chey WD, et al. Hyperglycemia inhibits mechanoreceptor-mediated gastrocolonic responses, and colonic peristaltic reflexes in healthy humans. *Gastroenterology*, 1995, 108: 350-359.
- 12 Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*, 1991, 325: 938-948.
- 13 The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 1995, 25: 91-103.
- 14 Sinicrope FA, Sugarman SM. Role of adjuvant therapy in surgically resected colorectal carcinoma. *Gastroenterology*, 1995, 109: 984-993.
- 15 Chau I, Cunningham D. Chemotherapy in colorectal cancer: new options and new challenges. *Br Med Bull*, 2002, 64: 159-180.
- 16 Ragnhammar P, Hafstrom L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects on colorectal cancer. *Acta Oncol*, 2001, 40: 282-308.

(收稿日期: 2004-08-06)

(本文编辑: 张林东)