

370 例结直肠癌患者预后影响因素及预后预测分析

柳巍 聂绍发 陈继贵 黄甜 何晶晶 刘畅

【摘要】 目的 探讨结直肠癌患者的预后影响因素并建立模型预测预后。**方法** 选择病理诊断的结直肠癌原发病例 370 例,收集临床病理因素并进行随访。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,Log-rank 检验进行单因素分析,比例风险回归模型(Cox 模型)进行多因素分析,计算预后指数(PI),Cox 模型比例风险假定(PH 假定)的检验采用对数累积风险函数图法。**结果** 结直肠癌患者 1、3、5 年生存率分别为 90.5%、78.3% 和 76.5%;淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式进入结直肠癌预后的 Cox 模型,并满足 PH 假定,为结直肠癌独立的预后因素;对不同 PI 值分组,组间生存率存在差异($P < 0.001$);以 PI 值中位数作为基准,随机选取 $PI = 3.0$ 的个体,该个体相对于基准的预期 1、3、5 年生存率分别为 33.1%、6.8% 和 3.5%。**结论** 淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式是影响结直肠癌预后的独立因素;对 Cox 模型的人选因素有必要进行 PH 假定的检验;利用预后 Cox 模型和 PI 值可有效地预测结直肠癌患者的长期生存状况。

【关键词】 结直肠肿瘤; 预后; 生存分析; 比例风险回归模型; 比例风险假定

Study on the prognostic factors of colorectal cancer and on suggested model for prediction LIU Wei*, NIE Shao-fa, CHEN Ji-gui, HUANG Tian, HE Jing-jing, LIU Chang. *Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: NIE Shao-fa, Email: sf_nie@mails.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the factors related to the prognosis of colorectal cancer (CRC) and to establish a prognostic model for evaluating the prognosis of the patients with CRC. **Methods** 370 cases with CRC were selected in the study and clinical/pathological factors were collected and patients were followed. Kaplan-Meier method was used to calculate survival rate. Log-rank test and proportional-hazards regression model (Cox model) were used for univariate and multivariate analysis. Log cumulative hazards function plot was used to test Cox model proportional-hazards assumption (PH assumption). Prognostic index (PI) was calculated based on the results of multivariate analysis. **Results** (1) One-year, three-year and five-year survival rates were 90.5%, 78.3% and 76.5% respectively. (2) Lymphatic metastasis, Dukes classification and therapeutic measure were independent prognostic factors of CRC and all passed PH assumption. (3) Patients with different PI were classified into 3 groups and there were significant differences noticed in survival rates ($P < 0.001$). (4) Individual survival rate was evaluated based on the prognostic Cox model and PI. **Conclusion** Lymphatic metastasis, Dukes classification and therapeutic measure were independent prognostic factors of CRC. To test PH assumption of the factors, selection of Cox model was essential. Cox model and PI seemed to be available in predicting the long term survival rate of patients with CRC.

【Key words】 Colorectal cancer; Prognosis; Survival analysis; Proportional hazard regression model; Proportional hazard assumption

近年来,结直肠癌在我国呈逐年上升的趋势,作

为一种预后较差的恶性肿瘤,中晚期患者的 5 年生存率仅为 50%。目前影响结直肠癌患者生存时间及预后的因素不完全明确,预后影响因素的研究结果报道不一。本文对 370 例结直肠癌患者的临床病理资料进行分析,以期筛选出影响结直肠癌患者预后的因素,建立预后模拟并对患者预后进行有效的评价,从而为临床预后的判断和治疗方法的选择提

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371239、30571598)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学系(柳巍、聂绍发、黄甜、何晶晶);武汉市第八医院肛肠外科(陈继贵、刘畅)

通讯作者:聂绍发,Email: sf_nie@mails.tjmu.edu.cn

供依据,进而达到改善结直肠癌患者预后及生存质量的目的。

资料与方法

1. 临床资料:2000 年 1 月至 2004 年 1 月在武汉市第八医院经病理学诊断为结直肠癌的原发住院病例 425 例,排除随访资料不完整的患者,共收集病例 370 例。其中男性 209 例,女性 161 例;年龄 28~97 岁,中位年龄 68 岁;直肠癌 242 例,结肠癌 128 例。对随访资料不完整未纳入生存分析的 55 例患者的年龄、性别、肿瘤部位等一般情况与纳入分析的 370 例患者进行比较,其差异无统计学意义。

2. 随访:采用电话访问及信访的形式,对出院患者每年随访一次,随访截止时间为 2006 年 7 月 1 日,中位随访时间 29 个月,失访 32 人,随访率 91.3%。

3. 统计学分析:建立数据库对资料进行复查核对,采用 SPSS 12.0 软件进行生存分析,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,Log-rank 检验进行单因素分析,对单因素分析筛选出的变量进行多因素分析,建立预后影响因素的 Cox 模型并计算预后指数(PI)。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。Cox 模型比例风险假定的检验采用对数累积风险函数图法。

结 果

1. 生存情况:370 例结直肠癌患者 1、3、5 年生存率分别为 90.5%、78.3% 和 76.5%,中位生存时间 54.7 个月。

2. 单因素分析:单因素分析显示,年龄、大体分型、组织学分型、分化程度、是否有淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式、是否有并发症、血清 CEA 水平是否正常以及家族史是影响结直肠癌患者预后的重要因素(表 1)。其中,血清 CEA 水平和家族史中均含有“不详”项,为排除“不详”项对结果可能造成的干扰,对上述两个因素进一步进行层内两组间生存率的比较,Log-rank 检验结果显示,有家族史和无家族史患者生存率的差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CEA 水平正常和异常者生存率的差异亦有统计学意义($P < 0.001$)。因此,家族史和血清 CEA 水平尚可认为与预后有关。

3. 多因素分析:对单因素分析有意义的因素引入 Cox 模型进行多因素分析。结果显示,年龄、淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式是影响结直肠癌患

者预后的独立因素(表 2)。结直肠癌不同 Dukes 分期及治疗方式的生存曲线见图 1。

表 1 370 例结直肠癌患者生存资料的单因素分析

变 量	例数	生存率(%)			χ^2 值	P 值 ^a
		1 年	3 年	5 年		
年龄(岁)					19.479	0.001
<50	61	92.8	90.3	90.3		
50~	91	94.0	86.3	83.8		
60~	101	95.0	84.0	81.4		
70~	84	84.4	68.4	60.9		
80~100	33	78.8	63.6	63.6		
大体分型					49.995	0.000
溃疡	146	93.7	85.2	82.2		
隆起	160	94.2	85.6	85.6		
浸润	62	75.2	45.6	43.4		
其他	2	50.0	50.0	50.0		
组织学分型					9.244	0.026
乳头状腺癌	82	92.4	90.7	83.3		
管状腺癌	209	92.6	80.2	78.1		
黏液腺癌	62	86.9	71.2	67.0		
其他	17	69.4	55.6	55.6		
分化程度					8.205	0.017
高	78	96.1	94.2	86.1		
中	202	90.8	79.6	77.8		
低	90	91.1	68.5	65.6		
淋巴结转移					37.553	0.001
有	133	82.5	60.4	55.8		
无	237	95.1	88.8	88.8		
Dukes 分期					180.872	0.000
A	25	100.0	100.0	100.0		
B	208	98.1	90.3	90.3		
C	81	93.8	85.7	85.7		
D	56	78.6	23.1	12.8		
治疗方式					94.480	0.000
根治术	236	93.0	86.7	85.0		
根治术+化疗	100	95.9	79.3	76.3		
姑息治疗	30	69.8	24.9	24.9		
其他	4	75.0	75.0	75.0		
并发症					19.738	0.000
有	69	74.5	61.8	58.2		
无	301	94.1	82.0	82.0		
家族史					8.610	0.014
有	47	97.6	86.2	86.2		
无	309	90.3	78.3	76.3		
不详	14	71.4	51.4	51.4		
血 CEA 水平					20.125	0.000
正常	143	95.0	87.1	87.1		
异常	202	83.8	42.9	42.9		
不详	25	88.1	74.8	73.2		
合 计	370	90.5	78.3	76.5		

注:^a Log-rank 检验

4. Cox 模型的 PH 假定检验:建立 Cox 模型的前提是进入模型的因素必须满足比例风险恒定,即 PH 假定。采用对数累积风险函数图(LLS 图)检验年龄、淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式 4 个因素是否满足 PH 假定。结果显示,淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式的 LLS 曲线平行,且间距基本一致,提

示满足 PH 假定; 年龄的 LLS 曲线出现交叉, 不满足 PH 假定。因此, 将年龄从预后 Cox 模型中剔除。

表2 370 例结直肠癌患者生存资料的 Cox 多因素分析

变量	β	s_e	Wald χ^2 值	P 值	RR 值(95% CI)
年龄	0.156	0.240	4.638	0.031	1.675(1.047~2.679)
大体分型	-0.110	0.380	0.084	0.772	0.896(0.425~1.888)
组织学分型	0.413	0.595	0.481	0.488	1.511(0.471~4.846)
分化程度	0.184	0.656	0.079	0.779	1.202(0.333~4.346)
淋巴转移	1.300	0.666	3.807	0.051	3.668(0.994~13.532)
Dukes 分期	1.824	0.450	16.424	0.000	6.194(2.564~14.961)
治疗方式	0.665	0.294	5.093	0.024	1.944(1.091~3.461)
并发症	0.260	0.638	0.167	0.683	1.297(0.372~4.526)
CEA 水平	0.627	0.634	0.098	0.322	1.873(0.541~6.483)
家族史	-0.215	0.834	0.066	0.797	0.807(0.157~4.136)

注: 模型似然比检验, $\chi^2 = 91.441, P = 0.000$

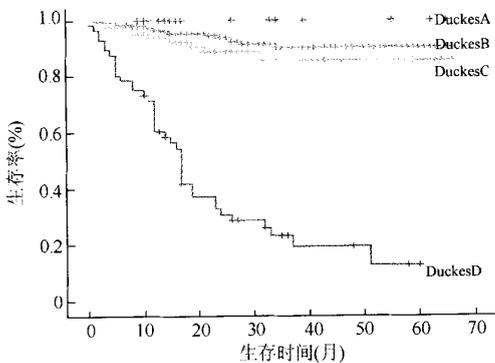


图1 结直肠癌不同 Dukes 分期生存曲线图

(1) Cox 模型的建立及 PI 计算: 预后影响因素的 Cox 模型为^[1]

$$h(t, x) = h_0(t) \exp(1.300x_8 + 1.824x_9 + 0.665x_{10})$$

$$PI = \beta'_2 x'_2 + \beta'_8 x'_8 + \beta'_9 x'_9 + \beta'_{10} x'_{10}$$

$$= \beta_0 + \beta_2 x_2 + \beta_8 x_8 + \beta_9 x_9 + \beta_{10} x_{10}$$

$$\beta_0 = -(\beta_2 \bar{x}_2 + \beta_8 \bar{x}_8 + \beta_9 \bar{x}_9 + \beta_{10} \bar{x}_{10}) = -(1.300 \times 1.636 + 1.824 \times 2.451 + 0.665 \times 1.451) = -7.562$$

式中, x_8 为是否有淋巴转移(1=是, 2=否), x_9 为 Dukes 分期(1=A 期, 2=B 期, 3=C 期, 4=D 期), x_{10} 为治疗方式(1=手术治疗, 2=手术+化疗, 3=姑息治疗及其他), β' 为标准偏回归系数, x' 为标准变量; β 为偏回归系数, x 为变量取值。

本研究中预后指数的计算公式为

$$PI = -7.562 + 1.300x_8 + 1.824x_9 + 0.665x_{10}$$

(2) 不同 PI 等级的结直肠癌患者生存率的比较: 根据预后 Cox 模型和上述 PI 值公式计算每个个体的 PI 值, 以 PI 值的上下四分位数为界, 将 370 例结直肠癌患者分为三组。PI < -0.7 为低危组, PI(-0.7~0.4) 为中危组, PI ≥ 0.4 为高危组。比

较 PI 不同分级结直肠癌患者的生存率, 结果显示, 差异有统计学意义(表 3)。结直肠癌不同 PI 分级的生存曲线见图 2。

表3 结直肠癌患者不同 PI 等级的生存率

PI 分级	例数	生存率(%)			χ^2 值	P 值 ^a
		1 年	3 年	5 年		
低危组	30	99.2	95.7	95.2	144.417	0.000
中危组	243	94.6	88.1	88.1		
高危组	97	67.8	34.1	24.8		
合计	370	90.5	78.3	76.5		

注: ^a Log-rank 检验

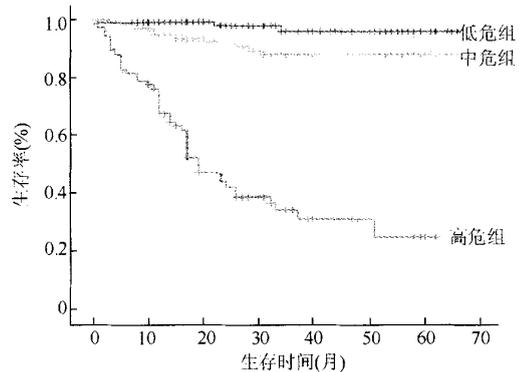


图2 结直肠癌患者不同 PI 分级的生存曲线

(3) 个体生存率的预测: 在 PH 假定的前提下, 估计每个个体的预期生存率。首先计算相应于 PI 平均水平的 n 年生存率 $S(t)$ 。本研究取 PI 的中位数作为基准。某个体的相对风险 $RR = \exp(PI - M)$, 则该个体的 t 年生存率为 $S(t)^{RR}$ 。随机选取 4 个个体, 计算该个体与基准相比的预期生存率(表 4)。

表4 研究对象中 4 个随机抽取个体的预期生存率

个体	PI 值	RR 值	预期生存率(%)		
			1 年	3 年	5 年
1	-2.5	0.1	99.5	98.9	98.6
2	-0.6	0.6	97.2	93.4	91.9
基准	-0.2	1.0	95.8	90.1	87.8
3	1.7	6.8	74.6	49.1	41.2
4	3.0	25.8	33.1	6.8	3.5

讨 论

目前有关结直肠癌预后影响因素的研究结果各异。本次研究对可能影响结直肠癌患者预后的多个临床病理因素先进行单因素分析, 显示年龄、大体分型、组织学分型、分化程度、淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式、并发症、血清 CEA 水平以及家族史与结

直肠癌预后有关。将上述因素引入多因素 Cox 模型,结果显示,年龄、淋巴转移、Dukes 分期、治疗方式为结直肠癌独立的预后因素。

在诸多临床病理因素中,Dukes 分期和淋巴转移是显著的预后因素。Dukes 分期越晚,预后越差;发生淋巴转移,预后较差。这与以往的诸多报道一致^[2],因此,Dukes 分期和淋巴转移可以认为是结直肠癌明确的预后影响因素。本研究发现,Dukes A 期、B 期患者预后相对较好,D 期预后差,5 年生存率仅为 12.8%,提示结直肠癌应尽可能在早中期予以合理治疗以改善预后。

治疗方式是结直肠癌的独立预后因素。目前结直肠癌的治疗主要以手术切除为主。研究发现,对于中晚期患者,手术治疗辅助化疗的治疗效果明显好于单纯手术切除,可认为是改善预后的有效治疗方式。

性别、肿瘤部位、肿瘤大小、围手术期输血在以往结直肠癌预后研究中报道不一^[2,4]。本次研究均未见与预后有关。肿瘤分化程度、组织学分型以及家族史也是影响结直肠癌预后有较大争议的因素,本次研究也未发现与预后有关。这可能与临床对于分化程度和组织学分型的判断有较大的主观性,在常规病理报告中对此没有较为规范统一的标准,家族史信息提供尚不能完全确保准确性。

目前预后多因素研究多采用 Cox 模型,但使用 Cox 模型的前提条件为比例风险恒定,不随时间改变,即 PH 假定。以往采用 Cox 模型进行生存分析的预后研究很少检验进入模型的因素是否满足 PH 假定。一旦将不满足 PH 假定的因素纳入模型,往往会造成模型失拟,模型中的所有因素检验效能均会降低,同时还可能对比例风险不恒定因素的相对危险度进行错误的估计^[5]。文献报道,PH 假定的判定比较简单、直观,易于实现的方法为对数累积风险函数图法(LLS 图),即在同一坐标系中绘制进入模型的人选因素不同水平或不同层的 LLS 曲线,若曲线大致平行,无明显交叉,则满足 PH 假定,反之则不满足 PH 假定^[6]。本研究显示 Cox 模型的四个人选因素中不同年龄组的 LLS 曲线呈明显交叉,不满足 PH 假定,故从模型中剔除。目前有关年龄和预后关系的报道尚不一致,因此可进一步采用非比例风险回归模型或 Buckley-James 模型对年龄进行分析^[7,9]。此外,研究也提示,为保证 Cox 模型的检

验效能和预测效果,检验入选因素是否满足 PH 假定是非常必要的。

目前绝大部分预后研究主要集中在筛选预后影响因素的分析上,而对患者的预后进行预测,并依据预后状况对患者分类,利用预后分类信息指导临床治疗的研究很少。对预后进行预测是 Cox 模型的一个重要功能。有学者指出,Cox 模型只有按 PI 值分组后估计的生存率才具有实际意义,并且还兼具估计模型拟合优度和每个患者个体生存率的作用^[10]。本研究建立了结直肠癌患者预后的 Cox 模型,并依据模型给出 PI 值的公式。通过计算 370 例结直肠癌患者每个个体的 PI 值,以 PI 值分布的四分位数为界,将患者分为高危、中危、低危组,结果显示三组生存率存在较大差异。此外,通过 Cox 模型的建立和 PI 值的计算,还可估计样本中每个个体的生存率。本研究再次证实, PI 值在实际工作中计算简单,可以预测结直肠癌患者的长期生存,并为临床治疗方法的选择提供参考^[11,12]。

参 考 文 献

- [1] 陈冠民. 生存分析//孙振球. 医学统计学. 北京:人民卫生出版社,2002:286.
- [2] 杨艳芳,李佩珍,梁小波,等. 根治术大肠癌预后因素和个体预后预测模型的研究. 中华流行病学杂志,2005,26:214-217.
- [3] 蔡善荣,郑树,张苏展. 842 例大肠癌生存状况及其影响因素的多因素分析. 实用肿瘤杂志,2005,20:40-43.
- [4] 王晓娜,梁寒,王家仑,等. 1829 例直肠癌患者的临床病理特征及预后分析. 中华胃肠外科杂志,2004,7:439-442.
- [5] Michael S. Cox analysis of survival data with non-proportional hazard functions. Statistician,1992,41:455-465.
- [6] 余红梅,何大卫. 检查 Cox 模型比例风险假定的几种图示法. 中国卫生统计,2000,17:215-218.
- [7] Giorgi R, Hedelin G, Schaffer P. Relative survival: comparison of regressive models and advice for the user. J Epidemiol Biostat, 2001, 6:455-462.
- [8] 陈兵,骆福添. Buckley-James 模型在生存分析中的应用. 中国医院统计,2006,13:138-140.
- [9] Heller G, Simonoff JS. Prediction in censored survival data: a comparison of proportional hazards and linear regression models. Biometrics,1992,48:101-115.
- [10] 刘勤,金丕焕,何大卫. 按 PI 值分组估计 Cox 模型生存率的剖析. 中国卫生统计,1997,14:4-6.
- [11] 余红梅,何大卫. 预后指数在慢性病及肿瘤病人长期生存预测中的应用. 中国公共卫生,2001,17:749-750.
- [12] Guerra A, Borda F, Javier JF, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in resected colorectal cancer: a new prognostic index. Eur J Gastroenterol Hepatol,1998,10:51-58.

(收稿日期:2006-11-01)

(本文编辑:张林东)