

· 临床论著 ·

## pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期结直肠癌患者的预后危险因素

董久兴<sup>1</sup>, 赵佳<sup>2</sup>, 武振明<sup>1</sup>, 刘军<sup>1</sup>, 王保信<sup>1</sup>, 苏宇<sup>1</sup>, 齐秀恒<sup>1</sup>

1. 河北中国石油天然气集团公司中心医院肿瘤科, 河北 廊坊 065000;

2. 河北中国石油天然气集团公司中心医院急诊科, 河北 廊坊 065000

**摘要:** **目的** 分析在根治性切除 pT<sub>4b</sub>期结直肠癌、病理显示无淋巴结转移(N<sub>0</sub>)的患者中,不同侵犯部位的预后特点及对疾病进展的影响。**方法** 回顾性分析 2017年1月1日至2021年12月21日河北中石油中心医院经手术切除的结直肠癌且病理分期为 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>患者的临床及病理资料,随访至2022年12月31日,记录患者手术时间、出现局部复发或远处转移的时间及死亡时间。根据侵犯部位不同分组生存分析;根据随访是否出现疾病进展分组比较不同组的预后情况。**结果** 共纳入 61 例患者,生存分析显示肿瘤侵犯腹壁、网膜患者的无病生存期(DFS)为(22.2±3.2)个月,肿瘤侵犯胃、肠 DFS 为(28.3±5.6)个月,肿瘤侵犯子宫、附件 DFS 为(35.7±2.6)个月,肿瘤侵犯膀胱、输尿管 DFS 为(30.1±3.4)月,各组间 Log-rank  $P=0.001$ 。多因素分析显示右半结肠癌( $OR=6.829, 95\%CI:1.603\sim 29.093, P<0.05$ ),肿瘤侵犯腹壁、网膜( $OR=6.198, 95\%CI:1.231\sim 31.210, P<0.05$ ),病灶最大径( $OR=0.565, 95\%CI:0.365\sim 0.874, P<0.05$ )为疾病进展的独立影响因素。**结论** 病理分期 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期的结直肠癌患者中,肿瘤侵犯子宫、附件的患者预后最好,侵犯腹壁、网膜的患者预后最差。肿瘤位于右半结肠,肿瘤侵犯腹壁、网膜或肿瘤病灶较小的患者更易出现手术后的区域复发或远处转移。

**关键词:** pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>; 结直肠癌; 肿瘤进展; 危险因素; 腹壁; 网膜; 复发转移

**中图分类号:** R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)03-0410-04

## Prognostic risk factors of colorectal cancer patients with stage pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

DONG Jiuxing\*, ZHAO Jia, WU Zhenming, LIU Jun, WANG Baoxin, SU Yu, QI Xiuheng

\* Department of Oncology, China National Petroleum Corporation Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Corresponding author: QI Xiuheng, E-mail: qxh1966@sina.com

**Abstract: Objective** To analyze the prognostic characteristics of different invasion sites and the risk factors affecting overall prognosis, in patients with pT<sub>4b</sub> stage colorectal cancer who underwent radical resection and showed no lymph node metastasis (N<sub>0</sub>) by pathology. **Methods** The clinical and pathological data of colorectal cancer patients received surgical resection in China National Petroleum Corporation Central Hospital from 2017-01-01 to 2021-12-21 were calculated and followed up to 2022-12-31. The time of operation, the time of local recurrence or distant metastasis and the time of death were recorded. Risk factor analysis was grouped based on whether there was disease progression during follow-up. Prognosis of different groups was compared and logistic binary regression was used to screen for meaningful risk factors. **Results** Survival analysis showed that the disease-free survival (DFS) of patients with tumor invasion of abdominal wall or omentum was (22.2±3.2) months, DFS of tumor invasion of stomach or intestine was (28.3±5.6) months, DFS of tumor invasion of uterus or adnexal was (35.7±2.6) months, and DFS of tumor invasion of the bladder or ureteral was (30.1±3.4) months, Log-rank  $P=0.001$  among groups. Multivariate analysis showed that the right colon ( $OR=6.829, 95\%CI:1.603\sim 29.093, P=0.009$ ), tumor invasion of abdominal wall, omentum ( $OR=6.198, 95\%CI:1.231\sim 31.210, P=0.027$ ), tumor maximum diameter ( $OR=0.565, 95\%CI:0.365\sim 0.874, P=0.010$ ) were independent factors affecting the progression of colorectal cancer. **Conclusion** Among colorectal cancer patients with pathological staging pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, patients with tumor invasion of the uterus and appendix have the best prognosis, while patients with

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.018

基金项目: 河北省廊坊市科技支撑计划项目(2021013038)

通信作者: 齐秀恒, E-mail: qxh1966@sina.com

出版日期: 2024-03-20

invasion of the abdominal wall and omentum have the worst prognosis. Patients with tumors located in the right colon and invading the abdominal wall, omentum, or smaller tumor lesions are more likely to experience regional recurrence or distant metastasis after surgery.

**Keywords:** pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>; Colorectal cancer; Tumor progression; Risk factors; Abdominal wall; Reticulum; Recurrent metastasis

**Fund program:** Science and Technology Support Project of Langfang City (2021013038)

我国结直肠癌的发病率和病死率逐年快速上升,2020年的最新数据显示中国结直肠癌的发病率位居第2位,死亡率位居第5位<sup>[1]</sup>。我国结直肠癌的生存率与美国等发达国家存在着一定的差距<sup>[2]</sup>,临床上结直肠癌患者多数处于中晚期,甚至部分患者因消化道梗阻就诊。大约5%的结直肠癌患者在发病时已经侵犯了邻近的器官或结构(T<sub>4b</sub>期),多脏器切除的手术模式可以改善患者的预后<sup>[3-4]</sup>。结直肠癌极易出现淋巴结转移,达T<sub>4b</sub>期的结直肠癌患者术后病理淋巴结转移阴性的发生率极低,针对此类患者(pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)的研究较少。本研究收集并分析了61例病理分期pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>患者的临床、病理、肿瘤进展时间等数据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2017年1月1日至2021年12月21日河北中石油中心医院经手术切除的结直肠癌患者临床、病理资料,记录患者手术时间、出现局部复发或远处转移的时间及死亡时间。入组标准:(1)全部经手术治疗,包括腹腔镜及开腹,并符合病理学根治的结直肠癌患者;(2)未行术前新辅助化疗及放射治疗;(3)清扫淋巴结 $\geq 12$ 枚;(4)病理分期为pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>;(5)按照指南要求完成术后辅助化疗及辅助放疗。共入组61例患者,统计入组患者的年龄、性别、身体质量指数(BMI)、吸烟、糖尿病、高血压、血红蛋白、白蛋白、肝肾功能、病灶位置、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)等术前资料,及手术方式、侵犯部位、病灶最大径(石蜡病理描述)、清扫淋巴结数目、病理类型、免疫组化、微卫星、基因检测结果、术后并发症、辅助化疗方案等术中及术后资料。

**1.2 随访** 所有入组患者均通过门诊复查及电话随访。以入组患者手术日期为随访开始日期,以2022年12月31日为随访截止日期。无病生存期(DFS)的研究起点为手术日期,研究终点为肿瘤进展日期或死亡日期。

**1.3 分组方法** 生存分析根据肿瘤侵犯部位不同进行分组,I组,肿瘤侵犯腹壁、网膜;II组,肿瘤侵犯胃、肠;III组,肿瘤侵犯子宫、附件;IV组,肿瘤侵犯膀

胱、输尿管。根据随访患者是否出现疾病进展分为疾病未进展组和疾病进展组。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS 26.0软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验和校正 $\chi^2$ 检验。筛选有意义的危险因素纳入logistic二元回归建立模型,进行多因素分析,单因素筛选标准为 $P < 0.1$ 。生存分析采用Kaplan-Meier法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 随访及生存分析结果** 共完成入组患者61例,随访时间3.2~36.9个月,平均随访时间为26.7个月。I组的DFS为(22.2 $\pm$ 3.2)个月,II组的DFS为(28.3 $\pm$ 5.6)个月,III组的DFS为(35.7 $\pm$ 2.6)个月,IV组的DFS为(30.1 $\pm$ 3.4)个月,各组间Log-rank  $P = 0.001$ 。生存曲线见图1。

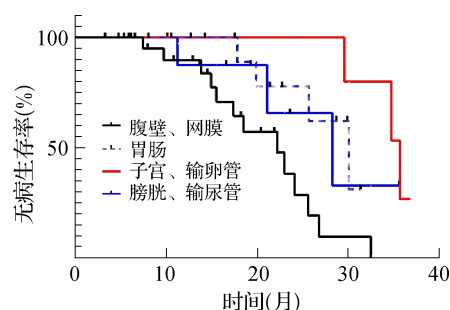


图1 不同侵犯部位患者的无病生存分析曲线

Fig. 1 Disease free survival analysis curve of patients with different invasion sites

**2.2 疾病进展的单因素分析** 单因素分析筛选出的危险因素为右半结肠癌、病灶最大径、Ki-67 $\geq 60\%$ 、微卫星稳定(MSS)。将肿瘤侵犯部位转换为二分类变量后,腹部、网膜为危险因素( $\chi^2 = 5.566, P = 0.018$ )。见表1。

**2.3 疾病进展的多因素分析结果** 将右半结肠癌,肿瘤侵犯腹壁、网膜,病灶最大径,Ki-67 $\geq 60\%$ ,MSS纳入logistic二元回归建立模型,自变量的筛选方法选择输入法,分析显示右半结肠癌、肿瘤侵犯腹壁、网膜是pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期结直肠癌患者疾病进展的独立危险因素,病灶最大径是其保护因素。见表2。

表 1 疾病进展单因素分析结果

Tab. 1 Single factor analysis results of disease progression

因素	未进展组 (n=38)	进展组 (n=23)	$\chi^2/t$ 值	P 值
术前因素				
年龄(年) <sup>a</sup>	59.37±7.48	59.50±7.18	0.067	0.947
性别(例,男/女)	25/13	15/8	0.002	0.964
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	23.14±2.60	23.62±3.13	0.647	0.520
吸烟史(例)	22	13	0.011	0.916
糖尿病史(例)	7	4	0.059	0.809
高血压史(例)	11	10	1.340	0.247
血红蛋白(g/L) <sup>a</sup>	105.74±18.20	108.58±23.17	0.532	0.597
白蛋白(g/L) <sup>a</sup>	36.54±3.63	35.48±4.19	1.043	0.301
AST(U/L) <sup>a</sup>	33.16±17.54	28.00±14.54	1.184	0.241
ALT(U/L) <sup>a</sup>	40.89±21.98	37.25±16.27	0.687	0.495
肌酐( $\mu$ mol/L) <sup>a</sup>	65.51±27.74	55.10±22.95	1.512	0.136
尿素(mmol/L) <sup>a</sup>	5.82±1.96	5.40±2.43	0.740	0.462
病灶位置(例,左/右) <sup>b</sup>	26/12	9/14	5.026	0.025
CEA(ng/mL) <sup>a</sup>	49.69±44.58	64.70±62.98	1.088	0.281
CA199(U/mL) <sup>a</sup>	36.56±20.29	47.43±44.31	1.307	0.196
术中、术后因素				
腹腔镜/经腹(例)	11/27	7/16	0.015	0.902
侵犯部位(例)				
腹壁、网膜	10	13		
胃、肠	12	4	0.644	0.130
子宫、附件	9	3		
输尿管、膀胱	7	3		
病灶最大径(cm) <sup>a</sup>	4.22±1.57	3.49±1.62	1.739	0.087
淋巴结数目(个) <sup>a</sup>	15±2	15±2	0.068	0.795
病理类型(例,腺癌/其他)	33/5	21/2	0.013	0.908
Ki-67(例,<60%/≥60%)	27/11	10/13	4.565	0.033
MSS/MSI(例)	28/10	21/2	2.815	0.093
RAS/BRAF(例,野生/突变) <sup>c</sup>	12/15	6/12	0.556	0.456
术后并发症(例)	7	5	0.443	0.506
辅助化疗(例,CapOx/FOLFOX)	23/15	16/7	0.508	0.476
辅助放疗(例)	11	6	0.033	0.856

注:<sup>a</sup>以 $\bar{x}\pm s$ 表示;<sup>b</sup>直肠癌归为左半结肠组;<sup>c</sup>两组均有部分患者未行基因检测。

表 2 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期结肠癌患者复发转移危险因素的多因素分析

Tab. 2 Multivariate analysis of risk factors for recurrence and metastasis in pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> stage colorectal cancer patients

项目	$\beta$ 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
右半结肠癌	1.921	0.739	6.749	0.009	6.829	1.603~29.093
侵犯腹壁、网膜	1.824	0.825	4.891	0.027	6.198	1.231~31.210
病灶最大径	-0.571	0.223	6.570	0.010	0.565	0.365~0.874
Ki-67	0.136	0.750	0.033	0.856	1.145	0.263~4.985
MSS	1.716	1.148	2.233	0.135	5.561	0.586~52.782
常量	-1.419	1.322	1.153	0.283	0.242	

### 3 讨论

结肠直肠癌是全球常见的恶性肿瘤,也是导致癌症相关死亡的主要原因,尤其在中国,其发病率持续升高<sup>[5]</sup>。在所有原发性结肠直肠癌中,多达 20% 的病灶对邻近器官有局部侵犯<sup>[6]</sup>,约 5% 的结肠癌患者初次就诊时已经存在邻近器官或结构的侵犯(T<sub>4b</sub>)<sup>[3]</sup>,需要进行多脏器切除以实现根治性治疗的目的。同时由于部分结肠直肠癌患者初诊时存在梗阻、出血等相关

临床症状,急诊手术不可避免,也在一定程度上造成了 pT<sub>4b</sub> 结肠直肠癌手术数量的增多。结肠直肠癌患者极易出现淋巴结转移,临床工作中,肿瘤病灶侵犯周围组织、脏器(T<sub>4b</sub>),手术后病理提示淋巴结转移阴性(N<sub>0</sub>)的患者比较少见,少有针对此类患者的临床研究。本研究通过临床数据的回顾性分析及入组患者的随访结果分析,进一步研究 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期患者的临床特点,及影响疾病进展的危险因素。

本研究生存分析结果显示,肿瘤侵犯子宫、附件的结肠直肠癌患者根治性切除后的预后最好,侵犯腹壁、网膜的患者根治性切除后的预后最差,侵犯膀胱、输尿管患者的预后略优于侵犯胃肠道的患者,且四组患者的 DFS 差异有统计学意义。

多因素分析显示,肿瘤位于右半结肠是 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期患者疾病进展的独立危险因素之一。针对 IV 期结肠直肠癌,右半结肠癌的预后明显差于左半结肠癌,是预后不良的独立危险因素,已得到多家不同研究机构的数据支持<sup>[7-9]</sup>。但针对 I~III 期结肠直肠癌患者的既往研究多数显示右半结肠癌与左半结肠癌在 DFS 上差异无统计学意义。Benedix 等<sup>[10]</sup> 研究显示,右半结肠癌和左半结肠癌的 5 年 DFS 分别为 73% 和 74%。Moritani 等<sup>[11]</sup> 研究显示,右半结肠癌和左半结肠癌的 5 年 DFS 分别为 88.6% 和 89.4%,在进一步的亚组分析中,I 期时,右半结肠癌患者的 5 年 DFS 甚至优于左半结肠癌患者(100.0% vs 95.2%, $P=0.034$ )。但是 You 等<sup>[12]</sup> 研究显示,针对 T<sub>4b</sub> 患者,3 年无病生存率和 3 年总生存率右半结肠癌均低于左半结肠癌,提示右半结肠癌是 T<sub>4b</sub> 患者预后不良的危险因素。考虑本研究结果与上述文献的分析结果不完全相同的原因可能为:(1) 上述临床研究入组患者病理分期跨度大,包含 I~III 期,其中 pT<sub>4b</sub> 期患者比例较少;(2) 所有研究中患者分期均采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 分期系统,近年的研究结果显示该分期标准下,II B/C 期结肠癌和 III A 期患者,出现了生存悖论,分期系统中 T 分期的权重可能不足;(3) 本研究为单中心数据,入组人数偏少,不能除外数据偏倚。本研究结果虽与 You 等<sup>[12]</sup> 相同,但其入组标准不同,仅选取了腹腔镜手术的人群,而本研究包含腹腔镜及经腹手术患者。

本研究结果显示肿瘤病灶侵犯腹壁肌肉、网膜是 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期患者疾病进展另外一个独立危险因素。检索相关文献,罕有相关报道。2020 年 Wasmann 等<sup>[13]</sup> 报道行多脏器切除的结肠癌患者,肿瘤侵犯腹壁、大网膜、卵巢与腹腔内复发独立相关,文章中可将可

能的原因归为一种假说:在肿瘤浸润、侵犯之前,相邻组织首先出现炎症性黏连,结肠癌病灶临近胃、肠等脏器,其浆膜及肠祥的包裹起到了屏障作用,相反腹壁相对固定,浆膜层的包裹不全,结肠癌灶腹腔内脱落肿瘤细胞的机会更多<sup>[14]</sup>。分析后笔者也认为浆膜层的屏障作用可能是其中的一个因素,但认为肿瘤侵犯腹壁、网膜切除范围不足可能也是其中的因素。结直肠癌侵犯胃肠道的切除范围,一般遵循受侵部位原发肿瘤的切除,切除的范围相对规范。但肿瘤侵犯腹壁、网膜没有相关指南、共识推荐切除范围,手术者的主观因素起主要作用,容易造成切除范围不足。

本研究结果显示,肿瘤直径是 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期结直肠癌患者预后的保护因素,病灶每增大 1 cm,患者术后复发的风险减少 0.565,病灶越小复发风险越大。较小的肿瘤即出现周围组织、器官的侵犯,可能体现其更高的恶性程度。本研究中单因素分析 Ki-67 ≥ 60%、MSS 与疾病进展有关,但多因素分析其差异无统计学意义,同样需要扩大入组患者,进行后续的分析论证。Huang 等<sup>[15]</sup> 研究显示,肿瘤体积小的 T<sub>4b</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>结直肠癌患者,特别是 T<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>患者的预后比肿瘤体积大的患者更差,本研究结果与其临床数据相符。关于小肿瘤手术后预后更差的原因,笔者认为依然不能除外受术者的主观因素影响,因病灶较小,客观上更易造成切除范围不足,当然这仍然是笔者主观推断,手术记录中的描写并不支持此观点。

本研究的局限性:(1) 入组人数偏少,单中心数据分析,影响因素较多,可能会存在偏倚。(2) 文章中的结论均来源于临床数据回顾性分析,部分原因分析均来源于研究团队的推断,缺少研究支持,仅提出团队的一种观点。

综上所述,病理分期 pT<sub>4b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>的结直肠癌患者,肿瘤侵犯部位不同,预后不同。侵犯子宫、附件的患者预后最好,侵犯腹壁、网膜的患者预后最差。病灶位于右半结肠,肿瘤侵犯腹壁、网膜或肿瘤体积小的患者更易出现手术后的复发或远处转移,临床医生对此类患者应给予足够的重视。特别是手术医师,针对肿瘤病灶较小,却出现腹壁、网膜侵犯,术中的切除范围应谨慎评估,给予针对性的治疗,并在后续复查、随访中密切关注。

利益冲突 无

#### 参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [3] Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, et al. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(20): 1474-1481.
- [4] Lehnert T, Methner M, Pollok A, et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients [J]. Ann Surg, 2002, 235(2): 217-225.
- [5] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018; GLOBOCAN sources and methods [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [6] Vuillermet C, Meillat H, Manceau G, et al. Advanced colonic cancer with clinically suspected bladder invasion: outcomes and prognosis from a multicentric study of 117 patients from the FRENCH research group [J]. Surgery, 2020, 168(5): 786-792.
- [7] Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, et al. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(9): 2388-2394.
- [8] Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? [J]. Cancer, 2015, 121(6): 830-835.
- [9] Suttie SA, Shaikh I, Mullen R, et al. Outcome of right- and left-sided colonic and rectal cancer following surgical resection [J]. Colorectal Dis, 2011, 13(8): 884-889.
- [10] Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Comparison of 17, 641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival [J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(1): 57-64.
- [11] Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, et al. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution [J]. Surg Today, 2014, 44(9): 1685-1691.
- [12] You K, Park HC, Park SC, et al. Laparoscopic approach for T4 colon cancer can be associated with poor prognosis in right-sided T4b tumours [J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(7): 1645-1650.
- [13] Wasmann KATGM, Klaver CEL, van der Bilt JDW, et al. Subclassification of multivisceral resections for T4b colon cancer with relevance for postoperative complications and oncological risks [J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(9): 2113-2120.
- [14] De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions [J]. Nat Med, 2013, 19(5): 614-618.
- [15] Huang B, Feng Y, Mo SB, et al. Smaller tumor size is associated with poor survival in T4b colon cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(29): 6726-6735.

收稿日期:2023-06-02 修回日期:2023-08-11 编辑:叶小舟