

结直肠癌肝转移的危险因素分析138例

王健, 余强

■背景资料

肝脏是结直肠癌远处转移的主要好发部位。越来越多的专家学者尝试分析与结直肠癌肝转移相关的临床病理危险因素, 以期对结直肠癌肝转移的早期预测及合理治疗提供一定的理论依据。

王健, 常熟市第五人民医院肿瘤内科 江苏省常熟市 215500
余强, 南京医科大学附属苏州市立医院消化内科 江苏省苏州市 215002

王健, 主治医师, 主要从事肿瘤内科治疗研究。

作者贡献分布: 王健与余强对此文所作贡献均等; 此研究由王健与余强设计; 研究过程由王健与余强操作完成; 数据分析由王健完成; 本论文写作由王健与余强完成。

通讯作者: 余强, 主治医师, 215002, 江苏省苏州市道前街26号, 南京医科大学附属苏州市立医院消化内科。24500265@qq.com
电话: 0512-62362044

收稿日期: 2012-02-09 修回日期: 2012-05-03

接受日期: 2012-06-01 在线出版日期: 2012-06-28

Analysis of prognostic factors in patients with colorectal cancer with liver metastases

Jian Wang, Qiang Yu

Jian Wang, Department of Medical Oncology, the Fifth People's Hospital of Changshu, Changshu 215500, Jiangsu Province, China

Qiang Yu, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qiang Yu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Suzhou Municipal Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, 26 Daoqian Street, Suzhou 215002, Jiangsu Province, China. 24500265@qq.com

Received: 2012-02-09 Revised: 2012-05-03

Accepted: 2012-06-01 Published online: 2012-06-28

Abstract

AIM: To explore prognostic factors in patients with colorectal cancer with liver metastases.

METHODS: The survival and prognostic factors in 138 patients with liver metastases from colorectal cancer, who had complete follow-up data, were retrospectively assessed by Kaplan-Meier analysis and multivariate regression analysis.

RESULTS: The median survival time of the 138 patients was 18.3 months. Univariate analysis demonstrated that age ($P = 0.460$), primary tumor site ($P = 0.568$), primary tumor size ($P = 0.250$), and histological grade of primary tumor ($P = 0.589$) had no significant correlation with the overall survival. However, gender ($P = 0.048$), pretreatment serum CEA level ($P = 0.023$),

number ($P = 0.000$) and size ($P = 0.001$) of liver metastases, lymphatic invasion ($P = 0.001$), and resection of liver metastases ($P = 0.002$) were all independently related with the prognosis of patients. Multivariate regression analysis showed that pretreatment serum CEA level ($P = 0.028$), number ($P = 0.001$) and size ($P = 0.001$) of liver metastases, lymphatic invasion ($P = 0.049$), and resection of liver metastases ($P = 0.003$) were key factors affecting the prognosis of patients with liver metastases from colorectal cancer.

CONCLUSION: Pretreatment serum CEA level, number and size of liver metastases, lymphatic invasion, and resection of liver metastases are independent prognostic factors for colorectal cancer with liver metastases.

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastases; Risk factor

Wang J, Yu Q. Analysis of prognostic factors in patients with colorectal cancer with liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(18): 1690-1693

摘要

目的: 探讨影响结直肠癌肝转移的危险因素。

方法: 采用Kaplan-Meier和多因素回归分析方法, 分析138例有完整随访资料的结直肠癌肝转移患者的生存情况及影响预后的相关因素。

结果: 138例患者的中位生存时间为18.3 mo。单因素分析显示, 患者年龄($P = 0.460$)、原发肿瘤部位($P = 0.568$)、原发肿瘤最大直径($P = 0.250$)、原发肿瘤组织学分级($P = 0.589$)与患者的总生存时间无关, 而性别($P = 0.048$)、治疗前血清CEA水平($P = 0.023$)、肝转移灶数目($P = 0.000$)、肝转移灶最大直径($P = 0.001$)、区域淋巴结转移情况($P = 0.001$)、肝转移灶手术与否($P = 0.002$)与患者的预后有关。多因素回归分析显示, 治疗前血清CEA水平($P = 0.028$)、肝转移灶数目($P = 0.001$)、肝转移灶最大直径($P = 0.001$)、区域淋巴结转移情况($P = 0.049$)、肝转移灶手术与否($P = 0.003$)是影响结直肠癌肝转移患者预后的主

■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

要因素.

结论: 治疗前血清CEA水平、肝转移灶数目、肝转移灶最大直径、区域淋巴结转移情况、肝转移灶手术与否是结直肠癌肝转移患者预后的影响因素; 治疗前血清CEA水平越低、肝转移灶数目越少、肝转移灶最大直径越小、无区域淋巴结转移、肝转移灶通过手术治疗的患者预后越好.

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 危险因素

王健, 余强. 结直肠癌肝转移的危险因素分析138例. 世界华人消化杂志 2012; 20(18): 1690-1693
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1690.asp>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer)是常见的恶性肿瘤之一, 据报道, 2010年全美有102 900例结肠癌和约39 670例直肠癌的新发病例, 而有51 370例患者死于结直肠癌^[1]. 有研究显示, 15%-25%的结直肠癌患者同时存在肝脏转移^[2], 而经手术切除的结直肠癌患者中, 约50%的患者最终会发生肝转移^[3]. 本研究回顾2007-01/2010-12常熟市第五人民医院及南京医科大学附属苏州市立医院收治的138例结直肠癌肝转移患者的临床资料, 研究结直肠癌肝转移的相关危险因素.

1 材料和方法

1.1 材料 本组结直肠癌肝转移患者138例, 其中男78例, 女60例. 年龄30-85岁, 中位58岁. 结肠癌52例, 直肠癌86例.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 本组病例中125例进行了原发病灶手术, 其中根治性手术112例, 姑息性手术13例. 肝转移灶手术切除19例, 未行肝转移灶手术切除119例. 单纯行全身化疗84例, 肝转移灶介入化疗联合全身化疗31例, 单纯肝转移灶介入化疗15例, 未化疗8例. 所有患者均经CT、B超、术中探查或术后病理学检查证实为肝转移.

1.2.2 随访: 患者随访时间为6-48 mo, 中位随访时间26 mo. 随访方式为门诊、信访和电话随访, 本组无失访病例.

统计学处理 所有资料应用SPSS17.0统计学软件进行统计分析, 生存曲线采用Kaplan-Meier方法, 并用Log-rank检验. 建立COX比例风险回归模型进行多因素分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

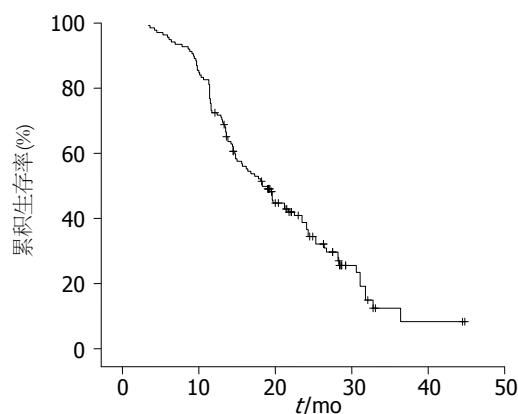


图1 138例结直肠癌肝转移患者总生存曲线.

■ 创新盘点

收集结直肠癌肝转移患者的临床资料及预后情况, 用Kaplan-Meier生存分析及Log-rank检验进行单因素分析, 将有统计学意义的预后因素纳入Cox回归模型进行多因素分析, 从而得出结直肠癌肝转移的临床预后因素及治疗方案对预后的影响.

2 结果

2.1 生存分析 本组138例结直肠癌肝转移患者总生存期为3.4-44.8 mo, 中位生存期为18.3 mo. 生存曲线见图1.

2.2 单因素分析 单因素分析结果显示, 患者性别、治疗前血清CEA水平、肝转移灶数目、肝转移灶最大直径、区域淋巴结转移情况、肝转移灶手术与否均与预后有关, 患者为女性、治疗前血清CEA水平 $< 20 \mu\text{g/L}$ 、肝转移灶数目仅1个、肝转移灶最大直径 $< 3 \text{ cm}$ 、区域淋巴结没有转移、肝转移灶施行手术切除者预后较好(表1).

2.3 多因素分析 将单因素分析结果有统计学意义的6个因素作为自变量, 生存时间作为应变量, 应用COX比例风险回归模型进行多因素分析. 结果显示治疗前血清CEA水平、肝转移灶数目、肝转移灶最大直径、区域淋巴结转移情况、肝转移灶手术与否是影响结直肠癌肝转移患者预后的主要因素(表2).

3 讨论

结直肠癌是常见的恶性肿瘤, 肝脏是结直肠癌远处转移的好发部位, 继发性肝癌中最常见的就是结直肠癌肝转移. 结直肠癌肝转移死亡占结直肠癌死亡的60%-71%^[4], 如不进行治疗, 中位生存期仅为6-12 mo^[5]. 结直肠癌肝转移是影响患者远期疗效的一个重要因素. 本研究中, 单因素显示结直肠癌患者性别与预后有一定相关, 但在多因素分析中被排除. 表明患者性别并非独立危险因素. 而治疗前血清CEA水平、肝转移灶数目、肝转移灶最大直径、区域淋巴结转移情况、肝转移灶手术与否是影响结直肠癌肝转移患者预后的独立因素.

本组结果显示, 女性结直肠癌肝转移患者

■应用要点

本文从大量结肠癌肝转移临床病例中分别对性别、年龄、治疗前血清CEA水平、原发肿瘤部位等多种因素进行分析, 尝试总结这些因素与结肠癌肝转移预后的相关性, 为个体化治疗提供依据。

表 1 138例结肠癌肝转移患者预后的单因素分析

临床因素	n	中位生存期(mo)	P值
性别			0.048
男	78	15.7(11.1–20.3)	
女	60	19.6(16.1–23.1)	
年龄(岁)			0.460
≥60	63	18.3(14.3–22.3)	
<60	75	19.5(14.2–24.8)	
治疗前血清CEA水平(μg/L)			0.023
≥20	64	14.4(13.0–15.8)	
<20	74	21.2(17.6–24.8)	
原发肿瘤部位			0.568
结肠	52	17.3(13.0–21.6)	
直肠	86	19.6(15.2–24.0)	
原发肿瘤最大直径(cm)			0.250
≥3	61	14.8(11.3–18.3)	
<3	77	19.6(18.1–21.1)	
原发肿瘤组织学分级			0.589
高分化	58	19.7(13.3–26.1)	
中分化	43	17.3(12.4–22.2)	
低分化	37	18.3(13.2–23.4)	
肝转移灶数目(个)			0.000
1	44	24.1(16.1–32.1)	
2–3	41	18.1(12.0–24.2)	
≥4	53	13.4(9.8–17.0)	
肝转移灶最大直径(cm)			0.001
≥3	85	15.6(12.8–18.4)	
<3	53	24.3(18.4–30.2)	
区域淋巴结转移			0.001
有	56	14.2(8.4–20.0)	
无	69	24.1(16.4–31.8)	
无法评估	13	21.7(18.3–25.1)	
肝转移灶手术与否			0.002
手术	19	28.2(24.2–31.9)	
未手术	119	15.7(12.7–18.7)	

中位生存时间优于男性(19.6 mo vs 15.7 mo, $P = 0.048$)。多因素Logistic回归分析未显示两者差异有统计学意义($P = 0.338$)。有学者认为雌激素对结肠癌的发生具有保护作用, 是女性患者预后好于男性患者的主要原因, 其机制尚未明确^[6]。但也有报道显示性别与患者的预后无关^[7]。年龄同结肠癌患者预后的关系同样存在争议。有学者认为, 年轻患者肿瘤的恶性程度高, 发展较快, 发生淋巴结及远处转移的可能性更大, 所以预后较差^[8]。本组研究中<60岁组及≥60岁两组患者的中位生存时间无统计学差异, 其中可能与≥60岁组患者年龄大, 并发症较多, 存在非肿瘤死亡原因有关。因此, 性别、年龄是否影响预后还需更多病例研究证实。

表 2 138例结肠癌肝转移患者预后的多因素分析

影响因素	风险比	95%CI	P值
性别	0.802	0.511–1.260	0.338
治疗前血清CEA水平(μg/L)	0.630	0.418–0.951	0.028
肝转移灶数目(个)	1.362	1.131–1.641	0.001
肝转移灶最大直径(cm)	2.187	1.387–3.447	0.001
区域淋巴结转移	1.324	1.001–1.752	0.049
肝转移灶手术与否	2.537	1.362–4.728	0.003

本组资料分析结果显示原发肿瘤大小及肿瘤分化程度与患者预后无明显相关性, P 值分别为0.250和0.589。虽然一般认为肿瘤越大, 其侵犯周围器官和腹膜播散的可能性也越大, 根治切除机会越小。但罗吉辉等^[9]报道结肠癌肿瘤大小与患者预后无关。低分化肿瘤更容易发生远处转移, 由此肿瘤分化越低, 其预后越差, 中高分化肿瘤患者的预后相对较好。Kaiser等^[10]认为虽然肝转移有随着分化程度减低而增加的趋势, 但尚无证据说明肿瘤分化程度与结肠癌肝转移有关。本组结果与国内外研究结果相类似。

Fujita等^[11]曾报道了97例结肠癌伴肝转移患者施行同期切除术, 发现结肠癌肝脏转移瘤数目、大小以及分布与预后无关。本组病例中肝转移灶数目为1个、2-3个和≥4个的3组患者中位生存时间分别为24.1 mo、18.1 mo和13.4 mo, P 值为0.000, 差异具有统计学意义。肝转移灶最大直径≥3 cm和<3 cm的两组患者中位生存时间分别为15.6 mo和24.3 mo, P 值为0.001, 差异亦有统计学意义。分析其中原因, 考虑是因为大直径转移灶及卫星灶的出现提示肿瘤的倍增时间短, 增殖速度快, 肿瘤的播散范围广, 造成患者预后差。

本研究显示区域淋巴结转移与患者生存相关, 是结肠癌肝转移患者预后的独立危险因素。只有高转移潜能的癌细胞进入血液和淋巴液中才能形成转移癌。有区域淋巴结转移者表明机体内高转移潜能癌细胞存在。这些癌细胞在邻近区域发生淋巴结转移, 并通过淋巴系统播散至邻近区域淋巴结形成癌细胞克隆。同时通过血液系统转移至肝脏, 在肝脏中生长发展成明显的肝转移病灶。

血清CEA是结肠癌特异性最高的肿瘤标志物。术后血清CEA水平持续升高提示复发或转移的几率明显增加, 术前高CEA水平往往

提示病情较重, 存在邻近或远处转移. 本文结果显示, 结直肠癌肝转移患者中CEA水平较低者预后明显优于CEA水平较高者, 两者具有显著性差异($P = 0.023$). 国内赖新峰等^[12]研究显示, 术前CEA水平正常组3年生存率明显高于术前CEA水平异常组(86.7% vs 51.7%, $P = 0.014$). Arru等^[5]亦报道术前CEA>200 $\mu\text{g/L}$ 的患者预后较差. 美国癌症联合委员会(AJCC)更将CEA水平归为I类危险因子, 这都表明CEA指标在结直肠癌诊治过程中有着重要的参考价值.

本组患者中行肝转移灶手术者的预后明显优于未行手术切除者($P = 0.002$). 以往认为结直肠癌肝转移已属肿瘤晚期, 一般不再考虑手术治疗, 除非合并肠梗阻、肠穿孔、出血等并发症, 且患者长期生存率低. 但现已有大量回顾性对照研究支持手术切除是唯一能根治的治疗方法^[13]. 现在认为, 肝转移灶的大小、数目、部位、分布已经不是影响结直肠癌转移患者手术的因素, 只要患者的心肺功能等情况允许, 能够达到完全切除并保证足够的残余肝脏体积, 均可以手术切除^[14]. 有研究显示^[15], 手术切除的肝转移患者5年生存率为25%-55%, 而未手术的肝转移患者5年生存率为0%-5%. 可见手术在结直肠癌肝转移患者的治疗中有着举足轻重的地位.

4 参考文献

- 1 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
- 2 Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212-2221
- 3 Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist* 2003; 8: 553-566
- 4 Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Inoperable colorectal liver metastases: a declining entity? *Eur J Cancer* 2008; 44: 2555-2572
- 5 Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Orsenigo E, Stella M, Pulitanò C, Gavazzi F, Ferla G, Di Carlo V, Staudacher C. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 2008; 32: 93-103
- 6 许慈, 俞丽芬, 蔡劬, 卢君瑶, 钟捷. 人结肠癌细胞株HCT116中雌激素受体 β 与mTOR基因相互作用的初步研究. *外科理论与实践* 2011; 16: 392-396
- 7 胡金龙, 黄建瑾, 付鲜花. 结直肠癌肝转移患者生存情况及预后因素分析. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 286-289
- 8 Zamboni BA, Yothers G, Choi M, Fuller CD, Dignam JJ, Raich PC, Thomas CR, O'Connell MJ, Wolmark N, Wang SJ. Conditional survival and the choice of conditioning set for patients with colon cancer: an analysis of NSABP trials C-03 through C-07. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2544-2548
- 9 罗吉辉, 高枫, 张森, 陈利生, 杨剑锋. 122例结直肠癌同时性肝转移患者的临床预后分析. *中国肿瘤临床* 2009; 36: 308-312
- 10 Kaiser AM, Kang JC, Chan LS, Beart RW. The prognostic impact of the time interval to recurrence for the mortality in recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 696-703
- 11 Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 7-11
- 12 赖新峰, 林良辉, 张茂忠. 结直肠癌肝转移的手术治疗及预后分析. *中国临床实用医学* 2010; 4: 9-11
- 13 Al-Asfoor A, Fedorowicz Z, Lodge M. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006039
- 14 Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005; 32: S118-S122
- 15 Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56-62

■同行评价

本研究针对结直肠癌肝转移的因素作相应分析, 设计合理, 方法科学, 取材得当, 统计分析可靠, 结论可信, 对临床有指导意义.

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2011年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31, 《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇, 退稿932篇, 退稿率59.13%, 发表文章644篇, 所有文章均经过编委专家同行评议. 其中, 发表述评35篇(5.43%), 基础研究135篇(20.96%), 临床研究71篇(11.02%), 焦点论坛17篇(2.64%), 文献综述111篇(17.24%), 研究快报58篇(9.01%), 临床经验189篇(29.35%), 病例报告24篇(3.73%); 文章作者分布遍及全国各地, 绝大多数来自高等院校及附属医院. 在此, 特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家, 你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献; 也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章, 为科学知识的传播做出贡献! (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)