

结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况

王振贤, 郑友峰, 梁勇, 许俊旭

王振贤, 郑友峰, 梁勇, 许俊旭, 海口市中医医院 海南省海口市 570216

王振贤, 副主任医师, 主要从事危重症的研究。

作者贡献分布: 本文由王振贤、郑友峰、梁勇及许俊旭共同完成。

通讯作者: 王振贤, 副主任医师, 570216, 海南省海口市金盘路

45号, 海口市中医医院. wangzx1303490@163.com

电话: 0898-65887381

收稿日期: 2014-02-27 修回日期: 2014-04-12

接受日期: 2014-04-20 在线出版日期: 2014-06-18

Pulmonary metastases of colorectal carcinoma: Clinical characteristics, metastatic features, therapeutic methods and prognosis

Zhen-Xian Wang, You-Feng Zheng, Yong Liang, Jun-Xu Xu

Zhen-Xian Wang, You-Feng Zheng, Yong Liang, Jun-Xu Xu, Haikou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570216, Hainan Province, China

Correspondence to: Zhen-Xian Wang, Associate Chief Physician, Haikou City Hospital of Traditional Chinese Medicine, 45 Jinpan Road, Haikou 570216, Hainan Province, China. wangzx1303490@163.com

Received: 2014-02-27 Revised: 2014-04-12

Accepted: 2014-04-20 Published online: 2014-06-18

Abstract

AIM: To explore the clinical characteristics, metastatic features, therapeutic methods and prognosis in patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma.

METHODS: The clinical data of 120 patients with pulmonary metastases of colorectal cancer were retrospectively analyzed. The clinical parameters of the patients, treatment methods and the factors affecting prognosis were analyzed.

RESULTS: In patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma, the 6-mo, 1-, 2-, 3-, and 5-year survival rates were 78%, 44%, 26%, 19% and 16%, respectively, with an overall median overall survival (OS) period of 18.0 mo. Pulmonary symptoms, sex, age, single or

multiple pulmonary metastases, the presence or absence of liver metastases, mediastinal and/or hilar lymph node involvement were not significant prognostic factors of OS ($P > 0.05$). Univariate analysis showed that factors significantly predicting a poor prognosis included primary tumor site ($P = 0.017$), vessel invasion ($P = 0.024$) and high T stage ($P = 0.008$). However, none of these were prognostic factors on multivariate analysis. There was a trend of better survival in patients submitted to metastasectomy compared with those submitted to chemotherapy alone, although there was no statistical difference (median OS: 33.0 mo vs 18.0 mo, $P = 0.128$). Among 153 patients who underwent radical colorectal resection, 82 had pulmonary metastases in two years after surgery, with a median disease free interval (DFI) of 20.0 mo. The factors that affected DFI included primary tumor site, morphotype, differentiation degree, T stage and N stage ($P < 0.05$). T stage was an independent predictive factor of DFI ($P = 0.019$).

CONCLUSION: T stage is an independent predictor of DFI, showing that the tumor with strong ability of invasion tend to cause lung metastasis more commonly.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal neoplasms; Pulmonary metastasis; Prognosis

Wang ZX, Zheng YF, Liang Y, Xu JX. Pulmonary metastases of colorectal carcinoma: Clinical characteristics, metastatic features, therapeutic methods and prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2513-2517 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2513.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2513>

摘要

目的: 探讨结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况。

方法: 回顾120例结直肠癌肺转移患者的临床

■背景资料

结直肠癌已成为临床最常见的恶性肿瘤, 在世界范围内其发病率逐年上升。我国每年有大量患者罹患结直肠癌。由于结直肠癌发病后易在体内发生肿瘤的转移, 给临床治疗和控制其恶化造成了极大的困难。研究发现, 肺是结直肠癌最易转移的部位之一, 仅次于肝脏, 转移率达到了10%以上。在结直肠癌肝转移中, 大量研究表明通过对肝脏病灶进行手术切除可获得治愈机会, 但在结直肠癌肺转移中, 采用何种治疗手段以及有哪些因素影响预后还不明确。

■同行评议者

姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化科

■ 研究前沿

结直肠癌患者最常发生转移的部位是肝和肺,目前针对结直肠癌肝转移已有大量研究,而针对肺转移的研究也逐渐成为热点。

资料,对患者的临床参数、治疗方法和影响预后的相关因素进行分析。

结果: 结直肠癌肺转移患者6 mo、1、2、3和5年的累积生存率分别为78%、44%、26%、19%和16%,中位生存时间(overall survival, OS)为18 mo。有或无特异性肺部症状、性别、年龄、伴或不伴肝转移、肺转移灶单发或多发、是否存在纵隔和/或肺门淋巴结转移均与OS无关(均 $P>0.05$)。单因素分析发现结直肠癌原发部位($P=0.017$)、脉管浸润($P=0.024$)和T分期($P=0.008$)是影响肺转移患者中位OS的因素,但多因素分析未发现独立预后因子。接受肺转移灶切除术者相比单纯化学治疗者中位OS更长(分别为33和18 mo),但因例数较少,差异无统计学意义($P=0.128$)。153例接受结直肠癌根治术者中,术后两年内有82例患者出现肺转移,中位无病间期(disease-free interval, DFI)为20 mo。中位DFI与结直肠癌原发部位、形态类型、分化程度、T分期和N分期相关(均 $P<0.05$),其中肿瘤浸润程度(T分期)是DFI的独立预测因子($P=0.019$)。

结论: T分期是影响DFI的独立预测因子,表明侵袭能力强的肿瘤更易发生肺转移,在临床早期诊断时应关注肿瘤浸润程度对预后的影响。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠肿瘤; 肺转移; 预后

核心提示: 本研究通过回顾性分析结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况,明确了肿瘤浸润程度是影响中位无病间期(disease-free interval)的独立预测因子,为临床尽早诊断结直肠癌肺转移提供依据。

王振贤, 郑友峰, 梁勇, 许俊旭. 结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2513-2517 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2513.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2513>

0 引言

结直肠癌已成为临床最常见的恶性肿瘤,在世界范围内其发病率逐年上升,我国每年也有大量患者罹患结直肠癌^[1-3]。由于结直肠癌发病后易在体内发生肿瘤的转移,给临床治疗和控制其恶化造成了极大的困难^[4,5]。研究发现,肺是结直肠癌最易转移的部位之一,仅次于肝脏,转移率达到了10%以上^[6]。在结直肠癌肝转移中,大

量研究表明通过对肝脏病灶进行手术切除可获得治愈机会^[7],但在结直肠癌肺转移中,采用何种治疗手段以及有哪些因素影响预后还不明确。本研究通过回顾性分析结直肠癌肺转移患者的临床资料,为临床诊疗结直肠癌肺转移及其预防提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2002-01/2012-12在我院进行诊疗的结直肠癌肺患者200例。其中男性113例,女性87例,平均年龄 58.7 ± 15.7 岁。入选标准: (1)经纤维结肠镜活检病理检查或手术病理检查证实为结直肠癌; (2)以X线检查、CT检查或者其他影像学检查证实肺部存在病灶; (3)肺部病灶呈球形,表现为边缘光滑、密度均匀或呈弥漫性结节状; (4)诊断确定是肺转移性肿瘤,排除原发性肺癌。排除标准: (1)合并有其他部位原发性肿瘤者; (2)心、肝功能严重不全者; (3)肺部有严重疾病或肺功能不全者。200例患者中,原发肿瘤部位位于结肠者68例,位于直肠者129例,另3例无法明确病灶部位。根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)结直肠癌TNM分期标准^[8]对患者重新分期。

1.2 方法 回顾性分析患者门诊或住院病史登记资料,记录原发灶手术情况、肺转移的基本情况(包括时间、部位、数目等)、治疗方法等。采用的随访方式包括电话、门诊和电子邮件,末次随访时间为2013-04-30。将发现肺转移至患者死亡或末次随访结束时定义为生存时间(overall survival, OS); 自结直肠癌原发肿瘤根治术后至发现肺转移时定义为无病间期(disease-free interval, DFI)。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据分析。OS和DFI的计算采用Kaplan-Meier法,并用Logistic回归分析确定其差异性。采用寿命表法计算累积生存率,以COX比例风险模型进行多因素分析确定影响OS或DFI的相关因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌肺转移的典型特征 结直肠癌肺转移患者经X线检查,肺部病灶多呈球形,表现为边缘光滑、密度均匀或呈弥漫性结节状(图1)。

2.2 总体生存情况 200例患者中有4例失访,剩余196例中死亡者88例。6 mo、1、2、3和5年的累积生存率分别为78%、44%、26%、19%和16%。

表 1 脉管浸润、T分期、肿瘤原发部位与患者中位生存时间的关系

项目	n	中位生存时间(mo)	95%可信区间(mo)	P值
脉管浸润				0.024
有	39	11	3.4-17.1	
无	13	8	4.1-10.3	
T分期				0.008
T1	12	12	0.9-22.4	
T2	25	6	4.9-9.9	
T3	52	15	10.3-18.7	
T4	59	20	16.3-23.3	
肿瘤原发部位				0.017
直肠	129	17	9.9-21.8	
升结肠	22	28	10.1-47.5	
横结肠	3	8	5.4-12.3	
降结肠	13	12	3.4-18.4	
乙状结肠	25	14	7.3-18.5	
回盲部	4	15	8.7-19.9	

表 2 无病间期与结直肠癌病理特征的关系

项目	n	无病间期(mo)	95%可信区间(mo)	P值
肿瘤部位				0.022
直肠	108	20	16.8-24.8	
结肠	50	14	11.2-17.3	
形态类型				0.017
隆起型	12	45	25.9-68.7	
溃疡型	46	16	8.8-24.5	
浸润型	10	14	10.3-16.2	
分化程度				0.002
高	16	29	15.7-35.8	
中	62	16	12.4-20.9	
低	12	9	3.1-17.4	
肿瘤浸润程度				0.000
T1	13	60	38.7-80.1	
T2	26	21	17.0-27.3	
T3	48	16	11.2-18.8	
T4	33	13	8.1-18.1	
局部淋巴结转移				0.015
N0	41	23	14.6-29.2	
N1	60	17	12.3-20.0	
N2	17	15	13.8-18.7	

中位生存时间为18 mo, 95%CI: 11.8-20.1 mo.

2.3 患者临床表现与生存时间的关系 200例患者中男性113例, 女性87例, 年龄>60岁者75例, 经Logistic回归分析, 性别和年龄均不是影响生存时间的因素(P 值分别为0.764、0.923). 观察结直

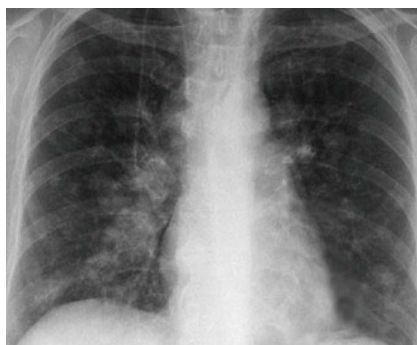


图 1 肺部弥漫性结节状病灶.

肠癌肺转移患者的肺部症状, 仅有15例有特异性表现, 其中咳痰者13例, 咳血者2例, 发热者1例. 出现肺部症状者的OS为14 mo, 未出现肺部症状者的OS为16 mo, 两者相比无显著差异($P = 0.988$). 200例患者中, 发现伴有肝转移者137例, OS为13 mo, 相比未出现肝转移者(OS = 19 mo)较低, 但两者相比无显著差异($P = 0.118$).

2.4 脉管浸润、T分期、肿瘤原发部位与患者中位生存时间的关系 肿瘤原发于直肠者为129例, 原发于结肠者为67例, 两者相比有显著差异($P < 0.05$). 肿瘤原发部位与中位生存时间有关($P < 0.05$). 回盲部癌、升结肠癌和直肠癌的中位OS长于降结肠癌, 横结肠癌的中位OS长于直肠癌, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$). 单因素分析结果表明, 结直肠癌肺转移患者脉管浸润、T分期与中位生存时间有关(均 $P < 0.05$)(表1). 但对以上项目进行多因素分析发现, 并无任何因素是中位生存时间的独立预测因素. 另外, 200例中153例(76.5%)患者接受了结直肠癌根治术, 另有37例(18.5%)行姑息性手术.

2.5 肿瘤肺转移病灶情况 200例肿瘤肺转移患者中128例为多发病灶, OS为14 mo; 单发病灶者为72例, OS为18 mo, 两者相比无显著差异($P = 0.834$). 单发病灶者中, 绝大部分的病灶部位为右肺下叶(37例/51.4%). 仅25例存在肺门淋巴结或纵膈淋巴结肿大, OS为13 mo; 淋巴结无转移者OS为18 mo, 两者相比无显著差异($P = 0.334$).

2.6 肿瘤肺转移的治疗情况 在对结直肠癌肺转移患者进行的治疗中, 化疗为主要方式. 有139例患者采取单纯化疗方式进行治疗, 20例单纯肺转移患者进行了切除肺转移灶的手术治疗, 5例进行了放疗结合化疗的方式, 剩余所有患者仅采取了支持治疗. 接受肺转移灶切除术者的中位OS(33 mo)长于单纯接受化学治疗者(18 mo), 但因例数较少, 差异无统计学意义($P =$

■ 相关报道

有大量研究表明, 切除转移病灶可明显提高病患的生存机会. 因此在结肠癌肺转移的治疗中, 针对肺转移灶进行治疗就成为常规的治疗手段.

■ 同行评价

本研究结果详细, 结论有一定的参考价值。

表 3 多因素分析无病间期的独立预测因素

项目	β	SE	Wald值	OR	95%CI	P值
肿瘤原发部位	-0.417	0.392	1.159	0.659	0.3-1.4	0.287
病理类型	0.421	0.317	1.714	1.523	0.8-2.8	0.186
分化程度	0.468	0.273	2.826	1.597	0.9-2.7	0.090
肿瘤浸润程度	0.395	0.169	5.168	1.485	1.1-2.1	0.019
局部淋巴结转移	0.417	0.268	2.464	1.518	0.9-2.6	0.121

0.128)。行手术治疗的患者有4例在术后再次肺转移, 其中2例再次进行了手术治疗联合化疗, 另2例未再次手术治疗的患者1年后死亡。

2.7 DFI及其影响因素 进行结肠癌根治术的153例患者中, 术后第1年出现37例肺转移, 第2年出现45例, 中位DFI为19 mo。DFI<12 mo、DFI=12-35 mo、DFI>35 mo的三组患者其DFI与OS无相关性($P=0.589$)。以单因素分析统计无病间期及其影响因素, 发现肿瘤位于直肠的患者DFI高于位于结肠部位的患者, 肿瘤为隆起型形态、分化程度高、浸润程度为T1期以及无局部淋巴结转移的患者的DFI相比其他患者均较高(表2)。将上述影响因素进行多因素分析发现, 仅肿瘤浸润程度(T分期)是DFI的独立预测因素(表3)。

3 讨论

结直肠癌患者最常发生转移的部位是肝和肺, 目前针对结直肠癌肝转移已有大量研究, 而针对肺转移的研究也逐渐成为热点^[9,10]。有大量研究表明, 切除转移病灶可明显提高病患的生存机会^[11,12]。因此在结肠癌肺转移的治疗中, 针对肺转移灶进行治疗就成为常规治疗手段。本研究回顾了结直肠癌肺转移患者的临床资料, 为其临床诊断和早期预防提供依据。

肺转移肿瘤可能发于单侧, 也可能双侧都有, 本研究中直肠癌肺转移患者占绝大多数, 这可能是由于其转移途径是经直肠静脉通过椎骨从而流入下腔静脉, 从而到达肺^[13], 因此直肠癌发生肺转移的概率较结肠癌大。在临床表现上, 结直肠癌肺转移患者大部分不会出现明显症状, 极少数会出现咳嗽、发热甚至咯血, 只有到晚期才会出现与原发肺癌相似的情况^[14]。本研究中共有15例患者出现类似的特异性表现, 与上述特点一致。本研究发现, 回盲部癌、升结肠癌和直肠癌肺转移后中位OS长于降结肠癌, 国内外均无相关报道, 产生该结果的原因尚待继续研究。此外, 影响肺转移患者生存时间的相关因素

包括脉管浸润和T分期, 但二者均不是生存时间的独立预测因素。

结直肠癌肺转移的治疗包括手术治疗、放疗、化疗及支持辅助治疗^[15]。随着技术的发展和进步, 外科手术治疗成为主要的治疗方式^[16,17]。王锡山等^[18]研究显示, 采用手术切除肺转移病灶部位, 可显著提升患者的生存率。本研究大部分患者采用化疗方式进行肺转移的治疗, 这可能是由于大部分病患为多发病灶, 手术治疗有所不便, 仅有20例单纯肺转移患者则采用了手术治疗。可能正因为多数患者并未行手术治疗, 化学治疗减弱了脏器转移部位对生存时间的影响, 故伴肝转移者与不伴肝转移者的OS无统计学差异。手术切除病灶治疗的患者数量过少也导致多发病灶与单发病灶者的OS无统计学差异。有研究表明^[19], 在进行肺癌根治术时对纵膈淋巴结进行清扫的患者中, 肿瘤侵犯肺门淋巴结或纵膈淋巴结标志着不良预后。本研究中, 25例存在肺门淋巴结或纵膈淋巴结肿大, 淋巴结转移和无转移者的OS相比并无显著差异, 这可能是由于例数较少引起的。

DFI是指接受结直肠癌根治术后到诊断出肺转移的阶段。有研究表明^[20], DFI的长短可影响肺转移患者的预后, DFI越长, 生存时间越长。本研究中, 采用结直肠癌根治术治疗的患者, 共有82例出现了肺转移, 其中位DFI为19 mo, DFI与OS没有相关性。Olmez等^[21]的研究也有类似结果。此外, 多因素分析结果显示, 肿瘤浸润程度(T分期)是DFI的独立预测因素, 这表明, 侵袭能力较强的肿瘤更可能出现肺转移, 明确该点有助于肺转移的早期诊断。

总之, 本研究通过回顾性分析结直肠癌肺转移患者的临床特点、转移灶表现、治疗方式及预后情况, 明确了肿瘤浸润程度是影响DFI的独立预测因子, 为临床尽早诊断结直肠癌肺转移提供依据。

4 参考文献

- 1 万德森. 结直肠癌流行病学与预防. 中国中西医结合外科杂志 2011; 17: 3-7
- 2 Homan SG, Steward BR, Armer JM. Public health and cooperative group partnership: a colorectal cancer intervention. *Semin Oncol Nurs* 2014; 30: 61-73 [PMID: 24559782 DOI: 10.1016/j.soncn.2013.12.010]
- 3 Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology* 2013; 62: 367-386 [PMID: 23339363 DOI: 10.1111/his.12055]
- 4 刘俊宝, 张育荣, 屈涛, 史书萍, 邵竹筠, 杨婷婷, 汤海舰, 王楠, 刘伟, 高春会, 崔成旭. 奥沙利铂和伊立替康治疗失败后转移性结直肠癌的化疗选择. 中国肿瘤临床 2013; 40: 1464-1467
- 5 Kye BH, Jung JH, Kim HJ, Kang SG, Cho HM, Kim JG. Tumor budding as a risk factor of lymph node metastasis in submucosal invasive T1 colorectal carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg* 2012; 12: 16 [PMID: 22866826 DOI: 10.1186/1471-2482-12-16]
- 6 刘长江, 李龙. 帕尼单抗在治疗转移性结直肠癌中的应用. 国际免疫学杂志 2011; 34: 106-110
- 7 姚宏伟, 修典荣. 从循证医学角度看结直肠癌肝转移的规范化诊治. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 710-713
- 8 易呈浩, 葛维挺, 黄彦钦, 周伦, 郑树. 1368例结直肠癌TNM分期及预后分析. 中国肿瘤临床 2012; 39: 597-601
- 9 Kawano D, Takeo S, Tsukamoto S, Katsura M, Masuyama E, Nakaji Y. Prediction of the prognosis and surgical indications for pulmonary metastectomy from colorectal carcinoma in patients with combined hepatic metastases. *Lung Cancer* 2012; 75: 209-212 [PMID: 21821306 DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.07.010]
- 10 刘斌, 皇婷, 宫爱民. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗进展. 中国医药指南 2012; 10: 90-91
- 11 Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, Nakagawa K, Fukuhara K, Maeda H, Takeda S, Minami M, Ohno Y, Matsuda H. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 238-244 [PMID: 15223436 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.017]
- 12 梁立, 吕世旭, 许剑民, 王群, 钟芸诗, 任黎, 韦烨, 秦新裕. 结直肠癌肺转移外科手术疗效评价. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 333-336
- 13 张成海, 陈蕾, 崔明. 结直肠癌根治术后肺转移的危险因素分析. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 463-466
- 14 Sourrouille I, Mordant P, Maggiori L, Dokmak S, Lesèche G, Panis Y, Belghiti J, Castier Y. Long-term survival after hepatic and pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *J Surg Oncol* 2013; 108: 220-224 [PMID: 23893480 DOI: 10.1002/jso.23385]
- 15 张能冲, 赵任. 结直肠癌肺转移的外科诊疗路径. 中国肿瘤外科杂志 2012; 4: 169-170
- 16 周逸鸣, 姜格宁, 朱余明. 结直肠癌肺转移瘤的外科治疗进展. 中华外科杂志 2013; 51: 930-932
- 17 梁建伟, 周志祥, 刘骞, 毕建军, 王征, 张兴茂, 赵平. 可切除结直肠癌肺转移的预后因素分析. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 694-697
- 18 王锡山, 郝云鹤. 结直肠癌肺转移预后因素及治疗策略. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1017-1019
- 19 Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA. Current status of pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 955-962 [PMID: 21115259 DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.10.001]
- 20 Nozawa H, Sunami E, Nakajima J, Nagawa H, Kitayama J. Synchronous and metachronous lung metastases in patients with colorectal cancer: A 20-year monocentric experience. *Exp Ther Med* 2012; 3: 449-456 [PMID: 22969910 DOI: 10.3892/etm.2011.443]
- 21 Olmez OF, Cubukcu E, Bayram AS, Akcali U, Evrensel T, Gebitekin C. Clinical outcomes of lung metastasectomy in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 662-665 [PMID: 22363137 DOI: 10.3748/wjg.v18.i7.662]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

