

结直肠癌肺转移患者手术切除肺转移灶的疗效及影响手术预后的因素

吴大和, 赵迎超, 张瑞光, 熊敏, 王礼, 董晓荣

背景资料

结直肠癌肿瘤细胞会从原发部位经淋巴系统转移, 此转移过程常为结肠癌恶化的特征。结肠癌的转移部位以肝、肺以及结肠旁淋巴结为主, 常伴有不同程度的腹痛并继发产生坏死及感染。

吴大和, 熊敏, 王礼, 湖北省通城县人民医院肿瘤科 湖北省咸宁市 437400

赵迎超, 张瑞光, 董晓荣, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心 湖北省武汉市 430022

吴大和, 主治医师, 主要从事肿瘤机制的研究。

作者贡献分布: 吴大和负责课题的设计、研究过程及论文写作; 董晓荣负责数据分析; 张瑞光负责试剂的提供; 赵迎超、熊敏及王礼参与本研究过程。

通讯作者: 董晓荣, 副教授, 430022, 湖北省武汉市江汉区解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心.
xr.dong@gmail.com

电话: 027-85872108

收稿日期: 2014-08-19 修回日期: 2014-09-25

接受日期: 2014-10-02 在线出版日期: 2014-11-28

used for survival analysis. Records of general information, operation mode and history were analyzed.

RESULTS: The median overall survival time was 36.5 (4.0-159.0) mo, and the 5-year survival rate was 37%. Location of primary tumor, chemotherapy, preoperative CEA level and tumor TNM stage were significantly related with the survival of patients after resection of pulmonary metastases ($P = 0.012, 0.033, 0.007, 0.008$). Multi-factor Cox regression model analysis showed that location of primary tumor and preoperative CEA level were independent risk factors for death ($OR = 5.023, 4.332; P = 0.002, 0.017$).

CONCLUSION: Pulmonary metastasectomy can significantly improve the survival of patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma, and the prognosis is related with location of primary tumor, chemotherapy, preoperative CEA level and tumor TNM stage, with location of primary tumor and preoperative CEA level being independent risk factors for mortality of patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal neoplasms; Neoplasm metastasis; Pneumonectomy; Disease-free interval

Wu DH, Zhao YC, Zhang RG, Xiong M, Wang L, Dong XR. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Efficacy and prognostic factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(33): 5198-5202 URL: <http://www.wjnet.com/1009-3079/22/5198.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5198>

Abstract

AIM: To assess the efficacy and prognostic factors for surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer.

METHODS: Forty patients underwent surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer at our hospital between May 1996 and March 2012. Data of follow-up till June 30, 2013 were obtained. The disease-free interval, progression-free survival and overall survival were

摘要

目的: 探究结直肠癌合并肺转移患者手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素。

方法: 选取1996-05/2012-03于湖北省通城县

同行评议者
王文跃, 主任医师,
中日友好医院
普通外科



人民医院诊断为结直肠癌术后出现肺转移并接受肺转移灶切除手术患者共40例。通过随访的方法获得患者的后期预后资料, 随访时间截至2013-06-30。记录患者的一般资料、手术方式以及病史情况, 通过患者的无瘤间期(disease free interval, DFI)、无进展生存时间(progression free survival, PFS)以及总生存时间(overall survival, OS)进行生存分析。

结果: 40例行结直肠癌肺转移灶切除术患者术后恢复良好, 中位总生存时间为36.5 mo(4.0-159.0 mo), 5年总生存率为37%; 患者原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平以及肿瘤淋巴结转移(Tumor Node Metastasis, TNM)分期与行结直肠癌患者行肺转移灶切除术后的患者生存时间有关, 差异具有统计学意义($P = 0.012, 0.033, 0.007, 0.008$); 多因素Cox回归模型分析结果显示: 患者原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素, 差异具有统计学意义($OR = 5.023, 4.332; P = 0.002, 0.017$)。

结论: 肺转移灶切除术可明显提高结直肠癌合并肺转移患者的生存率, 原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素。

© 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; 肿瘤转移; 肺切除术; 无瘤间期

核心提示: 结直肠癌根治术后最常见的恶化标志为肝转移, 其次为肺转移。因此, 临床中常常将治疗重点放在肝转移而忽视肺转移。虽然手术大大提高了患者的生存率, 但对影响其生存的因素仍未有明确的结论。本研究通过对结直肠癌肺转移患者进行肺转移切除灶手术的临床预后情况进行回顾性分析, 探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素, 以便为临床选择手术方式以及术后效果预测提供有力依据。

吴大和, 赵迎超, 张瑞光, 熊敏, 王礼, 董晓荣. 结直肠癌肺转移患者手术切除肺转移灶的疗效及影响手术预后的因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5198-5202 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5198.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5198>

0 引言

结直肠癌是常见的发生于结直肠部位的消化系

恶性肿瘤, 占胃肠道肿瘤的第3位。当其发展到晚期时, 肿瘤细胞会从原发部位经淋巴系统转移, 此转移过程常为结肠癌恶化的特征^[1]。结肠癌的转移部位以肝、肺以及结肠旁淋巴结为主, 常伴有不同程度的腹痛并继发产生坏死及感染。因肝脏转移发病率较高, 目前研究以肝转移为主, 证明结直肠癌肝转移灶切除术安全有效, 可提高患者长期生存率, 而对占据肝外转移主要器官的肺转移进行手术后的恢复情况知之甚少^[2-5]。这种情况有碍于医务人员进行临床治疗方式的选择, 同时对患者预后情况不能起到有意义的推测。因此, 本文对40例结直肠癌肺转移患者进行肺转移切除灶手术的临床预后情况进行回顾性分析, 探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素。

1 材料和方法

1.1 材料 选取1996-05/2012-03于湖北省通城县人民医院诊断为结直肠癌并接受肺转移灶切除手术患者共40例。入选标准: 所有患者经病理学诊断为结直肠癌^[6]并已行原发肿瘤切除术, 术后出现肺部病变症状, 接受螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查发现肺部多个病灶; 或曾行肺外转移灶切除术后病情得到控制, 心脏功能良好; 术前评估患者转移灶可完整切除。术后肺转移灶组织与原发肿瘤病理形态由病理科医生证明为同一来源的肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 随访: 通过随访的方法获得患者的后期预后资料, 随访时间截至2013-06-30。随访方式包括门诊随访和电话随访, 主要随访程序包括: (1)为每位患者建立随访卡, 记录其一般资料, 如年龄、性别、电话、住址、随访开始时间、影像表现以及手术相关信息等; (2)嘱配合度高的患者定期到门诊进行影像学复查, 填写生存质量评分量表, 无法门诊检查患者通过电话、信件对其随访; (3)个别无法联系患者, 可根据居委会提供信息并经其同意登门拜访^[7,8]。

1.2.2 疗效评定: 记录患者的无瘤间期、无进展生存时间以及总生存时间并进行生存分析。无瘤间期(disease free interval, DFI)为自结直肠癌原发灶切除术后到发现转移到肺的间隔时间; 无进展生存时间(progression free survival, PFS)为患者行肺转移病灶切除术后至疾病进展时间间隔; 总生存时间(overall survival,

研发前沿
目前证明结直肠癌肝转移灶切除术安全有效, 可提高患者长期生存率, 而对占据肝外转移主要器官的肺转移进行手术后的恢复情况知之甚少。

相关报道
将临床结肠癌的转移状况进行分期, 与临床治疗情况相结合, 探讨肺结肠癌转移的相关预后情况。

创新盘点

结直肠癌根治术后最常见的恶化标志为肝转移,其次为肺转移。因此,临床中常常将治疗重点放在肝转移而忽视肺转移。对于发生结直肠癌肺转移的患者,目前临上选用的是肺转移灶切除术,结合化疗等方法可使5年生存率由20世纪80年代的5%提高到50%左右。

表1 结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Log-rank检验结果

临床资料	患者n(%)	中位生存期(mo)	P值
年龄(岁)			0.215
60	25(62.5)	33.0	
<60	15(37.5)	35.0	
性别			0.887
男	23(57.5)	53.8	
女	17(42.5)	23.7	
原发肿瘤位置			0.012
结肠	17(42.5)	24.1	
直肠	23(57.5)	52.7	
肿瘤大小(cm)			0.346
<5	30(75.0)	36.5	
5	10(25.0)	14.8	
肺转移灶数量(个)			0.427
2	32(80.0)	55.3	
>2	8(20.0)	21.7	
辅助化疗			0.033
有	34(85.0)	36.5	
无	6(15.0)	18.0	
术前癌胚抗原水平(μg/L)			0.007
<5	26(65.0)	54.2	
5	14(35.0)	34.5	
切除方式			0.981
楔形切除	26(65.0)	36.2	
肺叶切除	14(35.0)	17.9	
原发灶病理类型			0.657
腺癌	32(80.0)	65.4	
黏液腺癌	8(20.0)	21.7	
T分期			0.122
T1 - 2	7(17.5)	55.3	
T3 - 4	33(82.5)	17.0	
TNM分期			0.008
I - II	22(55.0)	54.9	
III	18(45.0)	12.9	

OS)为患者肺转移灶切除术后至死亡或最后随访截止时间^[9]。

统计学处理 所有数据均采用SPSS20.0进行处理, 计量数据以mean±SD表示, 用Kaplan-Meier法计算累计生存率, 用Log-rank检验对生存率影响因素进行单因素分析, 使用Cox回归模型对其进行多因素分析。所有统计检验均为双侧概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术后生存率的一般情况 40例行结直肠癌肺转移灶切除术患者术后恢复良好, 中位总生存时间为36.5 mo(4.0-159.0 mo), 5年总生存率为37%。其中位随访时间为47.5 mo, 在随访期间共有21例患者因肿瘤扩散进展而死亡, 19例生存患者中, 12例带瘤生存, 7例无瘤生存。生存期最长的1例患者达无瘤生存159.0 mo。在合并肺外转移的患者中, 肝肺联合手术切除者生存期为48.2 mo, 腮腺肺联合手术切除者生存期为16.3 mo, 死亡原因为脑转移及骨转移, 肺脑转移者生存期为10.8 mo。

2.2 患者行肺转移灶切除术后相关情况进展 首次切除肺转移灶后有31例患者出现肿瘤的进展, 其中肺外转移患者为20例, 肺内转移患者11例。疾病进展组的中位PFS为12.5 mo, 其中11例肺转移复发患者有6例再次行肺转移灶切除术, 距首次切除时间间隔分别为17、19、23、28、40 mo, 其中位OS为64.2 mo(48.7-69.1 mo), 其中2例随访至今未见复发(无瘤生存48.2, 57.3 mo)。

2.3 关于结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Log-rank检验结果 对患者资料进行单因素的Log-rank检验结果显示, 患者原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前CEA水平以及肿瘤TNM分期与行结直肠癌患者行肺转移灶切除术后的患者生存时间有关, 差异具有统计学意义($P = 0.012, 0.033, 0.007, 0.008$)(表1)。

2.4 结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Cox模型检验结果 经多因素Cox回归模型分析结果显示: 患者原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素, 差异具有统计学意义($OR = 5.023, 4.332; P = 0.002, 0.017$)(表2)。

3 讨论

结直肠癌根治术后最常见的恶化标志为肝转移, 其次为肺转移。因此, 临床中常常将治疗重点放在肝转移而忽视肺转移^[10-12]。对于发生结直肠癌肺转移的患者, 目前临上选用的是肺转移灶切除术, 结合化疗等方法可使5年生存率由20世纪80年代的5%提高到50%左右^[13]。虽然手术大大提高了患者的生存率, 但对影响其生存的因素仍未有明确的结论, 因此本研究通过对70例结直肠癌肺转移患者进行肺转移切除灶手术的临床预后情况进行回顾性分析, 探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素, 以便为临床选择手术方式及术后效果预测提供有力依据。

应用要点

研究通过对70例结直肠癌肺转移患者进行肺转移切除灶手术的临床预后情况进行回顾性分析, 探究手术切除肺转移灶的疗效以及影响手术预后的因素, 以便为临床选择手术方式及术后效果预测提供有力依据。



表 2 结直肠癌患者行肺转移灶切除术患者预后影响因素的Cox模型检验结果

危险因素	回归系数	标准误	P值	OR值(95%CI)
原发肿瘤位置	1.677	0.558	0.002	5.023(1.887 - 15.449)
辅助化疗	1.113	0.644	0.079	3.002(0.862 - 11.433)
术前癌胚抗原水平	1.502	0.617	0.017	4.332(1.343 - 13.445)
TNM分期	1.075	0.621	0.101	2.917(0.773 - 9.434)

本文选择了于湖北省通城县人民医院进行肺转移灶切除术后的40例患者资料进行回顾性分析, 行切除术后患者恢复情况良好, 其中7例患者无瘤生存, 最长生存期可达159 mo. 本结果显示手术可有效提高患者的生存率及生存质量, 对于部分结直肠癌肺转移灶切除术患者, 手术甚至有潜在治愈疾病的可能. 而在合并肺外转移的患者中, 肝肺联合手术切除者生存期可达48.2 mo, 但腮腺肺联合手术切除者生存期为16.3 mo, 肺脑转移者生存期仅为10.8 mo, 这说明联合不同部位转移进行手术后的效果不同, 因此在合并肺外脏器转移后对患者是否应进行再次手术治疗应根据转移部位慎重考虑. 在切除肺转移灶后, 因淋巴系统及血管的循环, 有31例患者出现肿瘤进展, 其中6例患者行再次肺转移灶切除术后中位生存期可达64.2 mo, 效果良好.

统计患者的年龄、性别、原发肿瘤部位、手术方式以及转移灶大小及数量等基本资料进行单因素的Log-rank检验, 结果显示患者原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前CEA水平以及肿瘤TNM分期与行结直肠癌患者行肺转移灶切除术后的患者生存时间有相关关系. 结直肠癌经下腔静脉直接进入肺循环, 因此原发肿瘤的位置以及距静脉远近对患者肺转移后的预后情况有重要意义, 而CEA能够参与胞内信号识别以促进肿瘤细胞与宿主细胞的黏附, 在结直肠癌术后肺转移切除术后仍对肿瘤进展具有重要影响作用^[14-16]. 单因素分析同时发现患者手术后发生率与原发灶的TNM分期有关, III至IV期病灶肿瘤大、浸润性高, 在手术时难以彻底清除, 常常影响患者术后恢复, 且结果行辅助化疗组发生死亡的危险高于未化疗者, 似乎结果表明化疗是发生死亡的促进因素. 但结合TNM分期则可考虑发生化疗的均是III期患者, 因此结果不能说明化疗是降低患者生存期的因素.

选取单因素分析中有意义的因素进行多因

素Cox回归模型分析, 结果显示患者原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素, 特别对于术前CEA异常增高及肿瘤位置位于直肠的患者, 更综合考虑患者对手术的耐受性并进行彻底的淋巴结清除术^[17-20].

总之, 肺转移灶切除术可明显提高结直肠癌合并肺转移患者的生存率, 且其预后效果与原发肿瘤位置、辅助化疗的施行、术前CEA水平以及肿瘤TNM分期有关, 其中原发肿瘤位置以及术前CEA水平是患者发生死亡的独立危险因素.

4 参考文献

- Kamiyoshihara M, Igai H, Kawatani N, Ibe T, Tomizawa N, Obayashi K, Shimizu K, Takeyoshi I. Lung metastasectomy for postoperative colorectal cancer in patients with a history of hepatic metastasis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 314-320 [PMID: 24505023 DOI: 10.1007/s11748-014-0376-z]
- Fiorentino F, Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: making the case for a randomized controlled trial in the zone of uncertainty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 748-752 [PMID: 23915919 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.025]
- Baisi A, De Simone M, Ravagli F, Cioffi U. Risk factors for survival in candidates for lung metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 740-741 [PMID: 23910129 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.066]
- 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]
- Cho S, Song IH, Yang HC, Jheon S. Prognostic factors of pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 303-307 [PMID: 23613338 DOI: 10.1093/icvts/ivt164]
- Younes RN, Abrao F, Gross J. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: long-term survival and prognostic factors. *Int J Surg* 2013; 11: 244-248 [PMID: 23340340 DOI: 10.1016/j.ijsu.2013.01.003]
- Marín C, Robles R, López Conesa A, Torres J, Flores DP, Parrilla P. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 43-50 [PMID: 23222279 DOI: 10.1097/

名词解释
 无瘤间期(disease free interval, DFI): 为自结直肠癌原发灶切除术后到发现转移到肺的间隔时间;
 无进展生存时间(progression free survival, PFS): 为患者行肺转移病灶切除术后至疾病进展时间间隔时间;
 总生存时间(overall survival, OS): 为患者肺转移灶切除术后至死亡或最后随访截止时间.

同行评价

本研究设计合理,
结果可靠, 具有较
好的学术价值.

- DCR.0b013e3182739f5e]
- 8 Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Swisher SG, Walsh GL, Vaporiyan AA. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1802-1809 [PMID: 23063195 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.014]
 - 9 Hiroseawa T, Itabashi M, Ohnuki T, Yamaguchi N, Sugihara K, Kameoka S. Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today* 2013; 43: 494-499 [PMID: 23085967 DOI: 10.1007/s00595-012-0373-8]
 - 10 Sclafani F, Incarbone M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, Alloisio M, Santoro A. The role of hepatic metastases and pulmonary tumor burden in predicting survival after complete pulmonary resection for colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 97-103 [PMID: 22939863 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.097]
 - 11 Hawkes EA, Ladas G, Cunningham D, Nicholson AG, Wassilew K, Barbachano Y, Ratnayake G, Rao S, Chau I. Peri-operative chemotherapy in the management of resectable colorectal cancer pulmonary metastases. *BMC Cancer* 2012; 12: 326 [PMID: 22849559 DOI: 10.1186/1471-2407-12-326]
 - 12 Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Oki E, Minami K, Toh Y, Okamura T. Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2012; 36: 2708-2713 [PMID: 22782440 DOI: 10.1007/s00268-012-1708-8]
 - 13 Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, Wigle DA. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1796-1800 [PMID: 22721598 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.049]
 - 14 Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, Mentha G, Roth A, Perneger T, Ris HB, Gervaz P. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg* 2012; 36: 386-391 [PMID: 22167262 DOI: 10.1007/s00268-011-1381-3]
 - 15 Poullis M, Littler J, Gosney J. Biology of colorectal pulmonary metastasis: implications for surgical resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 140-142 [PMID: 22159245 DOI: 10.1093/icvts/ivr050]
 - 16 Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, Bazter argui N, Izquierdo JM, Hernández CJ, Enriquez-Navascués JM, Emparanza JI. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 786-790 [PMID: 21723689 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.05.014]
 - 17 Jarabo JR, Fernández E, Calatayud J, Gómez AM, Fernández C, Torres AJ, Hernando F. More than one pulmonary resections or combined lung-liver resection in 79 patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2011; 104: 781-786 [PMID: 21713777 DOI: 10.1002/jso.22007]
 - 18 Schiergens TS, Khalil PN, Mayr D, Thasler WE, Angele MK, Hatz RA, Jauch KW, Kleespies A. Pulmonary sclerosing hemangioma in a 21-year-old male with metastatic hereditary non-polyposis colorectal cancer: report of a case. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 62 [PMID: 21645337 DOI: 10.1186/1477-7819-9-62]
 - 19 Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: a citation network analysis. *Br J Cancer* 2011; 104: 1085-1097 [PMID: 21386844 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606060]
 - 20 Suemitsu R, Takeo S, Kusumoto E, Hamatake M, Ikejiri K, Saitsu H. Results of a pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer. *Surg Today* 2011; 41: 54-59 [PMID: 21191691 DOI: 10.1007/s00595-009-4244-x]

编辑 韦元涛 电编 都珍珍

