

文章编号: 1005-6947(2013)04-0438-04

· 结直肠肿瘤专题研究 ·

结直肠癌肝转移患者的预后因素分析

张言¹, 李启驹¹, 王伟¹, 赵斌¹, 王争²

(1. 上海市黄浦区中心医院 普通外科, 上海 200002; 2. 上海市交通大学医学院附属仁济医院 普通外科, 上海 200127)

摘要

目的: 分析结直肠癌伴肝转移患者手术切除后影响术后生存率的危险因素。

方法: 回顾性分析 54 例手术治疗的结直肠癌肝转移患者的临床及随访资料, 对相关因素行单因素和多因素分析。

结果: 单因素分析显示, 原发瘤分化程度、淋巴转移、肝转移灶数目、肝转移灶肿瘤大小、手术方式及是否术后进行综合治疗等为影响患者预后的因素(均 $P < 0.05$); 多因素分析表明, 手术方式、淋巴结转移和原发肿瘤分化程度是主要危险因素(均 $P < 0.05$)。

结论: 及早发现并进行根治切除以及加强术后综合治疗是提高本病远期疗效的关键。

关键词

结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 预后; 危险因素

中图分类号: R735.3 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.04.011

<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3458.shtml>

Analysis of prognostic factors for colorectal cancer patients with liver metastases

ZHANG Yan¹, LI Qiju¹, WANG Wei¹, ZHAO Bin¹, WANG Zheng²

(1. Department of General Surgery, Huangpu Central Hospital, Shanghai 200002, China; 2. Department of General Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

Corresponding author: ZHANG Yan, Email: yanzhang612@sina.com

ABSTRACT

Objective: To determine the risk factors affecting the survival of patients with colorectal cancer liver metastases after surgical resection.

Methods: The clinical and follow-up data of 54 patients with colorectal cancer liver metastases undergoing surgical treatment were reviewed. The associated factors were examined by univariate and multivariate analyses.

Results: The univariate analysis showed that the degree of differentiation of the primary tumor, lymph node metastasis, number and size of the liver metastases, surgical approach and whether the postoperative comprehensive treatment was given were associated with the prognosis of the patients (all $P < 0.05$). The multivariate analysis identified that surgical approach, lymph node metastasis and the degree of differentiation of the primary tumor were the major risk factors (all $P < 0.05$).

收稿日期: 2012-07-16; 修订日期: 2013-03-19。

作者简介: 张言, 上海市黄浦区中心医院主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床方面的研究。

通信作者: 张言, Email: yanzhang612@sina.com

Conclusion: Early detection and radical resection followed by intensive postoperative treatment are critical to improve long-term outcomes in these patients.

KEY WORDS Colorectal Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Prognosis; Risk Factors

CLC number: R735.3 **Document code:** A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.04.011

结直肠癌是西方国家高发肿瘤之一,在我国也是常见的消化道恶性肿瘤,且近年来其发病率呈现上升趋势^[1-4]。肝脏是结直肠癌最常见的转移部位^[5-6]。研究显示约40%~50%的结直肠癌发生同时或异时肝转移,其中20%~30%的转移灶仅限于肝脏,约有10%~25%的结直肠癌患者在原发肿瘤诊断时即有肝转移^[7-10]。目前手术切除是惟一的根治性治疗手段。本研究对上海市黄浦区中心医院(其中部分病例资料来自上海交通大学医学院附属仁济医院)2000年4月—2012年3月收治的54例结直肠癌伴随肝转移手术患者的临床资料进行回顾性分析,以探讨影响此类患者预后的因素。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男30例,女24例;年龄24~71岁,中位年龄48.3岁。肝转移部位:左半肝8例(14.8%),右半肝7例(13%),双侧肝39例(72.2%)。所有病例经B超或CT作出初步诊断,并通过结肠镜及活检,手术探查和术后病理确诊。

1.2 设定的分析因素

设定性别、年龄、原发肿瘤位置、肝转移灶大小及数目、肝转移部位及类型、手术方式、有无淋巴结转移、原发肿瘤分化程度、术前CEA及是否进行化疗泵等综合治疗等12个临床分析因素及其病例数(表1)。

表1 54例结直肠癌肝转移生存时间单因素分析

Table 1 Univariate analysis of the survival time of 54 patients with colorectal cancer liver metastases

临床因素	n	中位生存时间(月)	P	临床因素	n	中位生存时间(月)	P
性别				治疗方式			
男	30	33	0.7629	单纯手术	30	30	0.0369
女	24	35		综合治疗(化疗泵)	24	35	
年龄(岁)				肝转移部位			
≤50	28	31	0.2378	左半肝	8	33	0.2653
>50	26	36		右半肝	7	30	
原发灶位置				双侧肝	39	29	
直肠	34	30	0.2176	肝转移类型			
升结肠	5	32		同时性	10	31	0.4312
横结肠	3	30		异时性	44	29	
降结肠	3	33		淋巴结转移			
乙状结肠	7	29	0.0001	有	34	24	0.0001
回盲部	2	35		无	20	36	
肝转移灶数目				原发癌分化程度			
单个	9	44	0.016	低分化	8	20	0.0001
多个	45	28		中高分化	46	31	
肝转移灶肿瘤最大径(cm)				术前CEA(μg/L)			
≥5	16	26	0.0324	<15	10	34	0.0112
<5	38	32		≥15	44	29	
手术方式							
根治性	36	35	0.0001				
非根治性	18	22					

1.3 治疗方法

肝转移按照国际通用分类法分为同时性肝转

移和异时性肝转移,本组同时性10例(18.5%),异时性44例(81.5%),与首次手术间隔时间

为 8~34 个月；本组根治性切除 36 例，非根治性切除 18 例（包括姑息性切除及术后行化疗等综合治疗）。术后患者均给予奥沙利铂为主的 FOLFOX4 的化疗方案，共 4~6 个疗程。

1.4 随访

采用电话与门诊复查方式。随访时间 6~72（中位随访时间 41.2）个月；失访 5 例，随访率为 90.7%。

1.5 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理。应用 Kaplan-Meier 法计算中位生存期，将 12 种临床因素与中位生存时间的关系用 Log-rank 检验法进行单因素分析；对单因素分析有统计学差异的指标，采用 Cox 风险回归模型对预后具有显著影响的变量进行多因素分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

Log-rank 检验法结果显示：患者性别、年龄、原发灶位置、肝转移部位、肝转移类型 5 个因素分组间中位生存时间差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），肝转移灶数目、肝转移灶肿瘤大小、有无淋巴转移、原发肿瘤分化程度、手术方式、治疗方法及术前 CEA 7 个因素分组间中位生存时间差异有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）（表 1）。

2.2 多因素分析

将单因素分析结果有意义的 7 项因素作为自变量，将中位生存时间作为应变量，应用 Cox 风险回归分析结果显示，影响结直肠癌肝转移预后的主要因素有手术方式、有无淋巴转移和原发肿瘤分化程度。其中根治性手术较非根治性手术预后好；无淋巴转移相较有淋巴转移预后好；原发肿瘤中高分化程度较低分化预后好（表 2）。

表 2 54 例结直肠癌肝转移预后的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of the survival time of 54 patients with colorectal cancer liver metastases

因素	回归系数	标准误	相对危险度	P
手术方式	0.186	0.086	1.79	<0.01
淋巴转移	0.467	0.226	2.01	<0.01
原发癌分化程度	0.375	0.164	2.23	<0.01

3 讨论

门静脉血液回流的解剖学特点决定了肝脏是结直肠癌转移和复发的主要部位^[11]。大约有 10%~25% 的患者在初诊时即已发生了肝转移，30%~50% 的患者在根治性手术切除后出现复发肝转移^[12-17]。因此探讨结直肠癌肝转移的临床病理因素对预测可能存在的肝转移灶，提高结直肠癌患者的治愈率与生存率具有极其重要的意义。传统的观点认为，结直肠癌肝转移为临床 IV 期，已经失去治疗的意义和机会。但随着影像技术的进步，早期、孤立、较小的转移灶可以及时发现；又因手术、麻醉及围手术期处理水平的大大提高，现已降低了手术的并发症发生率和病死率。以新辅助化疗为主的辅助治疗手段可以降低患者的临床分期，使不能手术切除的肿瘤转变为可切除肿瘤。但手术是目前临床治疗结直肠癌肝转移的常用方法。近年来学者们广泛探讨结直肠癌肝转移预后的相关因素，并且认为选择适当的病例进行根治性手术治疗是提高患者生存率的根本举措。本研究经过随访并进行统计学处理，单因素分析结果显示结直肠癌肝转移患者的预后与肝转移灶肿瘤大小、肝转移灶数目、手术方式、原发肿瘤分化程度、有无淋巴转移、是否进行综合治疗等因素显著相关，而与性别、年龄、原发肿瘤位置、肝转移部位及类型无明显关系。

多因素回归分析结果显示，手术方式、淋巴转移、原发肿瘤分化程度是影响结直肠癌肝转移预后最重要的 3 个因素。本研究结果显示，手术切除同时进行综合治疗能够明显提高患者生存期。手术根治性切除的同时进行淋巴结清扫，尤其是肝门区域淋巴结清扫对改善患者预后具有积极作用。

此外，肿瘤的微环境对肿瘤的形成和发展具有重要意义。肿瘤微环境包括肿瘤相关间质和免疫炎症性细胞。与其他大多数实体瘤发生转移的过程类似，结直肠癌肝转移也是一个动态的多步骤过程。期间涉及到肿瘤微环境的改变和相应的分子机制的改变。这些改变包括新生血管的生成、细胞黏附、侵袭转移等诸多环节分子水平的变化。这一复杂的过程需要肿瘤细胞和肿瘤微环境之间的相互作用，使得肿瘤细胞能够适应并能很好地

利用微环境中的有利因素,包括生长因子、细胞因子以及新生血管提供的血供等良好条件以促进肿瘤迅速生长。随着手术技术的提高,既往认为不适宜的手术变得安全,手术适应证扩大,生存率也将进一步提高。同时重视结直肠癌肝转移的及时诊断和合理治疗,深入地开展针对结直肠癌肝转移的分子机制,积极寻找治疗靶点,是未来临床研究的基础和方向。

志谢:感谢上海交通大学医学院附属仁济医院普外科王争老师提供的临床病例资料及吴志勇教授对本文提出的宝贵建议!

参考文献

- [1] Bradley AL, Chapman WC, Wright JK, et al. Surgical experience with hepatic colotectal metastasis[J]. *Ann Surg*, 1999, 65(6):560-567.
- [2] Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review[J]. *Int J Oncol*, 2011, 16(5):452-463.
- [3] Xu XL, Yu J, Zhang HY, et al. Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(23):3441-3454.
- [4] Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1):195-201.
- [5] Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumganr LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver[J]. *Annu Rev Med*, 2005, 56:139-156.
- [6] Sasson AR, Sigurdson ER. Surgical treatment of liver metastases[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(2):107-118.
- [7] Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(9):643-650.
- [8] Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2000, 231(5):743-751.
- [9] Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, et al. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2004, 11(2):84-91.
- [10] Ammori JB, D'Angelica MI, Fong Y, et al. Hepatic artery infusional chemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases and extrahepatic disease[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(8):953-958.
- [11] Stein A, Rüssel J, Peinert S, et al. The role of peri-operative treatment in resectable liver metastases of colorectal cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2010, 2(6):389-398.
- [12] Nuzzo G, Giulianti F, Ardito F, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience[J]. *Surgery*, 2008, 143(3):384-393.
- [13] Bouchahda M, Lévi F, Adam R, et al. Modern insights into hepatic arterial infusion for liver metastases from colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(18):2681-2690.
- [14] Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Colorectal liver metastasis in the setting of lymph node metastasis: defining the benefit of surgical resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2):435-442.
- [15] 柯恩明, 邹耀祥, 何宁, 等. 结直肠癌肝转移预后影响因素的分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(10):1044-1046.
- [16] 周进学, 曹新广, 陈小兵, 等. 结直肠癌肝转移复发再次肝切除术的疗效与预后分析[J]. *中国普通外科学杂志*, 2011, 20(10):1029-1032.
- [17] 蔡成机. 对胃、结直肠癌肝转移几个临床问题的思考[J]. *中国普通外科学杂志*, 2005, 14(10):721-722.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:张言,李启驹,王伟,等.结直肠癌肝转移患者的预后因素分析[J].中国普通外科杂志,2013,22(4):438-441. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.04.011
Cite this article as: ZHANG Y, LI QJ, WANG W, et al. Analysis of prognostic factors for colorectal cancer patients with liver metastases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2013,22(4):438-441. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.04.011