

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.019

212 例结直肠癌术后复发转移的危险因素分析

姚雨君,周航[△],刘霄

(遵义医学院附属肿瘤医院腹部肿瘤科,贵州遵义 563003)

[摘要] **目的** 探讨影响结直肠癌术后复发转移的临床病理因素,以期提高结直肠癌的疗效。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2013 年 12 月在该院行结直肠癌手术治疗的 212 例 I~III 期结直肠癌患者的临床病理资料及随访资料,选择对结直肠癌术后复发转移可能产生影响的临床病理因素进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。**结果** 单因素分析显示,T 分期、大体类型、合并梗阻或穿孔、术后淋巴管侵犯与术后局部复发有关($P<0.05$);年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、T 分期、分化程度、合并梗阻或穿孔、术后淋巴管侵犯与术后远处转移有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、肿瘤大小、分化程度是影响结直肠癌术后转移的独立危险因素($P<0.05$);复发的多因素 Logistic 回归分析结果差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 年龄、肿瘤大小、分化程度是影响结直肠癌术后转移的独立危险因素。

[关键词] 结直肠肿瘤;手术后期;肿瘤复发;肿瘤转移;危险因素;因素分析,统计学

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)02-0205-04

Risk factors analysis of recurrence and metastasis in 212 cases with colorectal cancer after resection

Yao Yujun, Zhou Hang[△], Liu Xiao

(Department of Abdominal Tumor, the Affiliated Tumor Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical pathological factors related to recurrence and metastasis of colorectal cancer patients treated with resection, expect to improve the treatment effects. **Methods** The clinicopathologic and follow-up data of 212 patients with stage I-III colorectal cancer patients treated with resection from January 2009 to December 2013 were retrospectively analyzed by univariate and multivariate Logistic regression methods. **Results** Univariate analysis showed that T staging systems, gross type, intestinal obstruction or perforation, lymphatic and vascular invasion were correlated to recurrence of colorectal cancer after operation($P<0.05$); age, tumor size, lymph node involvement, T staging systems, histological differentiation, intestinal obstruction or perforation, lymphatic and vascular invasion were correlated to metastasis of colorectal cancer after operation($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, tumor size and histological differentiation were independent factors for metastasis rate of colorectal cancer after operation($P<0.05$). There were no significant differences in Logistic regression analysis for recurrence($P>0.05$). **Conclusion** Age, tumor size and histological differentiation are independent factors for metastasis rate of colorectal cancer after operation.

[Key words] colorectal neoplasms; postoperative period; neoplasm recurrence; neoplasm metastasis; risk factors; factor analysis, statistical

结直肠癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,2014 年预估美国将会有 136 830 例结直肠癌的新发病例,且有 50 310 例死于该病,其发病率和病死率位于全身肿瘤第 3 位^[1];在我国,结直肠癌的发病率和病死率在全身肿瘤中分别位列第 3 位和第 5 位^[2]。目前,临床上主要以外科手术为主,采用放射治疗、化学治疗以及靶向治疗等多学科综合治疗的方法。然而,一项综合了 18 个临床试验的荟萃分析表明,患者术后 3 年内复发率高达 80.00%^[3],而 I~III 期结直肠癌患者术后复发并死于转移性结直肠癌的比例为 5.00%~35.00%^[4]。由此可见,术后复发转移已成为结直肠癌患者死亡的主要原因。本文回顾性分析了 212 例结直肠癌根治术后病例,分析相关临床病理因素与术后复发转移的关系,探讨影响结直肠癌预后的危险因素,以期减少和预防结直肠癌的复发转移、提高生存率提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2013 年 12 月,选取本院行根治手术的 I~III 期结直肠癌患者,排除多原发结肠癌、家族性

腺瘤性息肉病、同时或既往患其他恶性肿瘤、术后 1 个月内复发转移或者死亡以及资料不完整的病例,共有 212 例患者入组。其中男 116 例,女 96 例;年龄 22~82 岁,中位年龄 55 岁;直肠癌 132 例,左半结肠癌 34 例,右半结肠癌 46 例;Dukes' A 期 12 例, B 期 104 例, C 期 96 例;入选的全部病例经病理确诊,腺癌 169 例,黏液腺癌 20 例,印戒细胞癌 9 例,其他病理类型 14 例;手术方式包括右半结肠切除术、横结肠切除术、左半结肠切除术、乙状结肠切除术、直肠癌经腹前切除术(Dixon 术)、腹会阴联合根治术(Miles 术)。术后辅助化学治疗采用 FOLFOX、FOLFIRI 或 CapeOX, 4~6 个疗程;直肠癌化学治疗方式为盆腔调强适形放疗,剂量 50 Gy, 25 次。复发转移病例经 CT、B 超、X 线片、临床病理等证实,病理通过再次手术或肠镜检查获得。212 例患者的临床病理资料见表 1。

1.2 随访 以首次根治手术治疗作为观察起点,术后第 1~2 年每 3 个月随访 1 次,第 3 年开始每 6 个月随访 1 次,随访截止时间 2014 年 4 月。随访时间 7~60 个月,中位随访时间 22 个月,随访方式采取门诊复查和电话相结合。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,以患者复发、转移作为终点事件。对复发、转移相关因素先进行单因素分析,对单因素分析有意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析。以 $P>0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发转移情况 本组 212 例患者中复发转移 102 例,占 48.11%;其中,局部复发 30.39%(31/102),远处转移 69.61%(71/212),局部复发合并远处转移为 21.57%(22/102);远处转移中,肝转移 33.80%(24/71),肺转移 16.90%(12/71),多发转移 19.72%(14/71),其他部位转移 29.58%(21/71);远处转移中,Dukes' A 期 2.82%(2/71),B 期 29.58%(21/71),C 期 67.61%(48/71)。术后复发转移时间为 2~44 个月,中位时间为 22 个月。术后 24 个月内出现复发转移者 37.26%(79/

212),36 个月内出现者占 42.92%(91/212)。

2.2 单因素分析 对可能影响结直肠癌患者根治术后复发转移的相关临床病理因素进行单因素分析。结果显示,T 分期、大体类型、合并梗阻或穿孔以及术后淋巴管侵犯与术后复发有关($P<0.05$)。年龄、肿瘤大小、T 分期、淋巴结转移、分化程度、合并梗阻或穿孔以及术后淋巴管侵犯与术后转移有关($P<0.05$)。见表 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中有统计学意义的影响因素带入 Logistic 回归模型中进一步行多因素 Logistic 回归分析,结果表明,年龄、肿瘤大小、分化程度是影响结直肠癌术后转移的独立危险因素($OR\geq 1, P<0.05$);复发的多因素分析结果差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 患者的临床病理资料以及术后复发、转移的单因素分析结果

因素	n	复发			转移		
		例数[n(%)]	OR	P	例数[n(%)]	OR	P
性别							
男	116	14(12.07)	0.547	0.125	36(31.03)	0.784	0.405
女	96	17(17.71)			35(36.46)		
年龄(岁)							
<50	86	15(17.44)	0.721	0.402	21(24.42)	2.156	0.013
≥50	126	16(12.70)			50(39.68)		
肿瘤部位							
右半结肠	46	6(13.04)	1.134	0.692	12(26.09)	1.057	0.815
左半结肠	34	3(8.82)			7(20.59)		
直肠	132	22(16.67)			52(39.39)		
肿瘤大小(cm)							
<5	107	12(11.21)	1.749	0.160	19(17.76)	4.544	0.000
≥5	105	19(18.10)			52(49.52)		
病理类型							
腺癌	169	20(11.83)	1.429	0.063	57(33.73)	1.097	0.582
黏液腺癌	20	5(25.00)			4(20.00)		
印戒细胞癌	9	3(33.33)			4(44.44)		
其他	14	3(21.43)			6(42.86)		
大体类型							
肿块型	121	26(21.49)	0.353	0.005	44(36.36)	0.830	0.337
溃疡型	54	3(5.56)			16(29.63)		
浸润型	37	2(5.41)			11(29.73)		
分化程度							
高、中分化	173	22(12.72)	2.045	0.107	48(27.75)	3.714	0.000
低分化	39	9(23.08)			23(58.97)		
合并肠梗阻或穿孔							
有	93	21(22.58)	0.260	0.002	42(45.16)	0.146	0.000
无	119	9(7.56)			19(15.97)		
T 分期							
T ₁ ~T ₂	80	5(6.25)	3.630	0.012	12(15.00)	4.513	0.000

续表 1 患者的临床病理资料以及术后复发转移的单因素分析结果

因素	n	复发			转移		
		例数[n(%)]	OR	P	例数[n(%)]	OR	P
T ₃ ~T ₄	132	26(19.70)			59(44.70)		
Dukes' 分期							
A	12	0	1.000	1.000	2(16.67)	1.034	1.000
B	104	14(13.46)			21(20.19)		
C	96	17(17.71)			48(50.00)		
淋巴结转移							
有	96	17(17.71)	0.630	0.237	48(50.00)	0.242	0.000
无	116	14(12.07)			23(19.83)		
术后淋巴血管侵犯							
有	96	21(21.88)	0.340	0.009	48(50.00)	0.250	0.000
无	116	10(8.62)			23(19.83)		

表 2 患者术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

临床病理因素	B	SE	Wald	P	OR
复发					
T 分期	0.507	0.554	0.839	0.360	1.661
大体类型	-0.783	0.393	3.959	0.047	0.457
合并肠梗阻或穿孔	-0.645	0.468	1.903	0.168	0.524
术后淋巴血管侵犯	-0.415	0.457	0.827	0.363	0.660
转移					
年龄	1.367	0.397	11.878	0.001	3.924
大小	0.944	0.461	4.192	0.041	2.569
淋巴结转移	-0.327	0.463	0.500	0.480	0.721
T 分期	0.719	0.433	2.760	0.097	2.052
分化程度	1.176	0.469	6.287	0.012	3.240
合并肠梗阻或穿孔	0.560	0.440	1.620	0.203	1.752
术后淋巴血管侵犯	-0.834	0.470	3.142	0.076	0.434

3 讨 论

结直肠癌的多学科综合治疗已迅速发展,但其病死率仍居高不下,国内外众多研究表明,根治术后复发转移是至关重要的因素。因此,了解结直肠癌术后复发转移的影响因素,对判断预后、指导临床治疗具有重要意义。

3.1 患者年龄 本研究结果显示,年龄小于 50 岁的患者复发率为 17.44%,高于年长者;≥50 岁的患者转移率为 39.68%,且年龄为结直肠癌根治术后转移的独立危险因素(P=0.001,OR=3.924),说明在其他临床病理因素不变的条件下,年龄大者容易发生肿瘤转移。目前各方面报道年龄对结直肠癌预后的影响结论不同。Aghili 等^[5]研究发现,早期复发的患者相较晚期复发患者更为年轻[(48±16)岁 vs. (54±13)岁],并且年轻患者的肿瘤分化程度较低、肿瘤分期较晚,邻近器官更易受累。Derwinger 等^[6]则发现老年患者术后病死率较中青年更高,总生存期则较短。在临床工作中发现,年长患者由于体质较差,术后易出现肠梗阻、肠穿孔、造口瘘及感染等并发症,以及对化学治疗耐受性较差等因素对预后造成一定影响,可能影

响预后。

3.2 肿瘤大小 本研究结果显示,肿瘤大于或等于 5 cm 的复发率和转移率分别为 18.10%及 49.52%,多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤越大,转移可能性越大。目前,许多研究致力于找到肿瘤大小与预后的关系。Shaik 等^[7]报道,肿瘤大小与肺癌、乳腺癌和肾癌的复发转移有关,但并没有发现与结肠癌有关。相继又将 312 名结肠癌患者按不同肿瘤大小进行分组(<2 cm,2~<4 cm,4~6 cm,>6 cm),发现肿瘤大小与 5 年生存率呈负相关(分别为 65.5%、52.4%、45.5%、41.2%);Cox 模型证实肿瘤大小为 4~6 cm 和大于 6 cm 的 HR 分别为 1.23(95%CI:1.14~1.34)和 1.70(95%CI:1.50~1.80)。

3.3 分化程度 本文研究显示肿瘤分化程度为术后转移的独立危险因素(P=0.012,OR=3.240),说明在其他临床病理因素不变的条件下,分化程度越差,越容易发生肿瘤转移,这与国内外研究报道的结果一致。Beaton 等^[8]进行的荟萃分析发现,低分化结直肠癌患者与淋巴结转移的关系较高分化者更紧密(OR_低=5.60,95%CI_低:2.90~10.80;OR_高=4.74,95%CI_高:3.37~6.67;P<0.01)。英国伦敦大学^[9]对 124 例无淋巴结转移的结直肠癌患者进行随访观察,高、中、低分化组的术后复发转移率随分化程度的降低而升高(分别为 15.5%、26.2%、33.3%),中分化和低分化为术后复发转移的独立危险因素(RR 分别为 2.121、8.917)。分化程度与预后的关系应该与其生物学特性有密切联系。肿瘤的分化是从成熟走向幼稚的过程,分化程度差,提示其分化程度幼稚。对大多数肿瘤而言,分化程度越差的肿瘤恶性程度越高,肿瘤细胞生长潜能越强,越容易发生侵袭和转移^[10]。

3.4 大体类型 本文结果显示,肿块大体类型与术后复发有关,但不是复发转移的独立危险因素。大体类型与预后的关系可能与其不同的恶性程度及侵袭性有关。隆起型肿瘤凸向肠腔内,多为分化成熟的腺癌,侵袭性低,预后较好;溃疡型肿瘤表面形成溃疡,底部易形成坏死,多为低分化腺癌,恶性程度高,淋巴结转移早;浸润型肿瘤向肠壁各层弥漫浸润,伴纤维组织异常增生,易引起梗阻,多为分化极低的硬性腺癌,恶性程度高,转移早。综上所述,可以解释大体类型与复发转移相关的原因。

3.5 合并肠梗阻或穿孔 高达 30.00%的结直肠癌患者会出

现急性肠梗阻,其中约 70.00% 是左半结肠癌^[11]。肠管的阻塞和扩张可导致出血、坏死和穿孔,以致急诊手术与围术期并发症和病死率升高。尤其是老年人发生梗阻容易造成急性炎症反应、代谢紊乱等,增加了结直肠癌患者的病死率^[12]。法国的 Cortet 等^[13]对 3 375 例进行根治术的结肠癌患者进行回顾性调查,合并肠梗阻与未发现肠梗阻患者的 5 年累积复发率分别为 14.20% 和 7.60% ($P=0.003$),5 年累积转移率分别为 36.10% 和 23.10% ($P<0.01$),肠梗阻是术后复发 ($HR=1.53,95\%CI:1.01\sim 2.34$)、转移 ($HR=1.25,95\%CI:0.99\sim 1.59$) 的独立危险因素。

3.6 浸润深度 T 分期是根据肿瘤浸润深度划分的,本组资料发现肿瘤浸润深度与术后复发转移有关, $T_3\sim T_4$ 的复发率及转移率高于 $T_1\sim T_2$ 。韩国的 Yoo 等^[14]将 T_3 分期根据浸润深度细分为 4 期, $T_{3a}<1\text{ mm}$, $T_{3b}1\sim<5\text{ mm}$, $T_{3c}5\sim 15\text{ mm}$, $T_{3d}>15\text{ mm}$,4 期的淋巴结转移率随浸润深度增加而升高(分别为 39.50%、56.50%、74.00% 和 75.50%),远处转移率也越来越高(分别为 7.00%、9.10%、27.10% 和 40.00%),并且肿瘤浸润深度为复发转移的独立危险因素。病理组织学也许可以解释浸润深度与复发转移的关系:黏膜层无淋巴管,所以不会发生淋巴结转移;黏膜下层有淋巴管分布,肿瘤浸润达到该层及以下时发生淋巴道转移的可能性非常大^[15],若突破浆膜层,更易浸及周围组织、血管、淋巴管,导致复发转移率增加。

3.7 淋巴结转移及淋巴血管侵犯 Bosch 等^[16]进行的包括 17 个研究项目的荟萃分析表明,淋巴管及血管侵犯均为淋巴结转移的独立危险因素 ($RR_{淋巴管}=5.2,95\%CI:4.0\sim 6.8$; $RR_{血管}=2.2,95\%CI:1.4\sim 3.2$)。肿瘤细胞进入淋巴血管后通常有以下几种转归方式^[17]:(1)癌细胞在淋巴管中潜伏;(2)癌细胞继续进入远处的淋巴结;(3)癌细胞在淋巴管中增殖;(4)癌细胞在淋巴管内被免疫系统杀死。本文可以看到,有淋巴结转移及术后淋巴血管侵犯的复发率及转移率均较高。2004 年来自 ASCO 的一项荟萃分析综合了 7 个随机试验发现淋巴结转移、肿瘤浸润深度、分化程度均与肿瘤无病生存率有关,且淋巴结转移数目越多,预后越差^[18]。本文显示淋巴结转移与术后远处转移有关,术后淋巴血管侵犯与术后复发、转移有关,与文献报道一致。

综上所述,年龄、肿瘤大小、T 分期、大体类型、分化程度、合并梗阻或穿孔以及术后淋巴血管侵犯与复发、转移有关,年龄、肿瘤大小与分化程度为结直肠癌术后转移的独立危险因素。本研究显示复发的多因素 Logistic 回归分析差异无统计学意义 ($P>0.05$),该结果可能与样本量不够大、随访观察时间不够长有关。进一步的研究还需多中心大样本的临床前瞻性研究。

参考文献

[1] Siegel R, Ma JM, Zou ZH, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.

[2] 赫捷,赵平,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012:27-30.

[3] Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(6):872-877.

[4] Goodwin RA, Asmis TR. Overview of systemic therapy

for colorectal cancer[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2009, 22(4):251-256.

- [5] Aghili M, Izadi S, Madani H, et al. Clinical and pathological evaluation of patients with early and late recurrence of colorectal cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2010, 6(1):35-41.
- [6] Derwinger K, Kodeda K, Gerjy R. Age aspects of demography, pathology and survival assessment in colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(12):5227-5231.
- [7] Shaik M, Saha S, Saha SK, et al. Tumor size as a prognostic indicator in colon cancer (CCa) patients undergoing sentinel lymph node mapping (SLNM) versus conventional surgery (CS) in National Cancer Data Base (NCDB)[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(3 Suppl):411.
- [8] Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(7):788-797.
- [9] Oñate-Ocaña LF, Montesdeoca R, López-Graniell CM, et al. Identification of patients with high-risk lymph node-negative colorectal cancer and potential benefit from adjuvant chemotherapy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(6):323-328.
- [10] 王越,俞伟平,沈春键,等. 结肠癌根治术后复发的危险因素分析[J]. 大连医科大学学报, 2013, 35(1):65-67.
- [11] Gorissen KJ, Tuynman JB, Fryer E, et al. Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer[J]. Br J Surg, 2013, 100(13):1805-1809.
- [12] Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, et al. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(7):733-739.
- [13] Cortet M, Grimault A, Cheynel N, et al. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(9):1100-1106.
- [14] Yoo HY, Shin R, Heon-Kyun H, et al. Does T3 subdivision correlate with nodal or distant metastasis in colorectal cancer? [J]. Ann Coloproctol, 2012, 28(3):160-164.
- [15] 徐肇斌,熊斌,张坤林,等. 大肠癌淋巴结转移规律的相关因素分析[J]. 临床外科杂志, 2003, 11(2):90-91.
- [16] Bosch SL, Teerenstra S, De Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions[J]. Endoscopy, 2013, 45(10):827-834.
- [17] 刘印,贺利平. 结肠癌淋巴结转移程度与预后关系的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(4):502-505.
- [18] Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(10):1797-1806.