·临床研究·

Dukes'C期结直肠癌异时性肝转移相关因素分析*

刘传渊 张 森 高 枫 柳俊刚 黄 深

摘要 **目的:**探讨影响结直肠癌异时性肝转移的临床病理相关因素。**方法:**收集2003年1月～2006年12月的所有Dukes´C期手术患者的临床病理及随访资料。选择性别、年龄、肿瘤大小、组织学类型、肠壁浸润程度、血清CEA水平等因素作为研究对象。采用非条件Logistic回归单因素分析,对有统计学意义的变量进行非条件Logistic回归多因素分析。**结果:**随访170例Dukes´C期患者36例(21.2%)出现异时性肝转移,其中26例(72.2%)发生于术后2年内,32例(88.9%)发生于术后3年内。单因素分析示肠壁浸润层次、组织学类型和血清CEA是异时性肝转移的相关因素。性别、年龄、肿瘤大小、分化程度等与肝转移无相关性。多因素分析显示肿瘤浸润程度、血清CEA水平是异时性肝转移的独立危险因素,组织学类型是独立保护性因素。**结论:**肿瘤浸润程度、组织学类型和血清CEA是异时性肝转移的独立相关因素。结直肠癌根治术后2～3年内密切随访,特别是术前CEA值高于正常,肿瘤浸润达浆膜或浆膜外的Dukes´C期患者,早期发现异时性肝转移显得尤为必要。

关键词 Dukes´C期 结直肠癌 异时性肝转移 相关因素

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.06.004

Analysis of Related Factors of Metachronous Liver Metastases in Patients with Dukes´C Colorectal Cancer

LIU Chuanyuan, ZHANG Sen, GAO Feng, LIU Jungang, HUANG Shen

Corresponding author: ZHANG Sen, E-mail: zs0771@hotmail.com

Department of Colorectal and Anal Surgery, The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Grant support: National Natural Science Foundation of China (30560150, 30672059)

Abstract **Objective:** To investigate the clinical and pathological factors related to metachronous liver metastases in patients with Dukes'C colorectal cancer. **Methods:** A total of 170 patients with Dukes'C colorectal cancer treated with radical surgery in our hospital between January 2003 and December 2006 were reviewed. Factors including sex, age, tumor size (cm), depth of invasion, histological type, and serum CEA level were analyzed. Univariate and multivariate analyses were used to evaluate the factors concerned by Binary logistic regression (SPSS 13.0 for windows). **Results:** Of the 170 cases, 36 cases had metachronous liver metastases and 26 of them (72.2%) were found with metachronous liver metastases within two years after surgery. Thirty-two cases (88.9%) were identified with metachronous liver metastases within three years after surgery. Univariate analysis showed that depth of invasion, histological type and serum CEA level were predictors that could affect metachronous liver metastases. Depth of invasion and serum CEA level were independent risk factors for metachronous liver metastases of colorectal cancer. Multivariate analysis revealed that histological type was independent favorable factor for metachronous liver metastases of colorectal cancer. **Conclusion:** Depth of invasion, histological type and serum CEA level were independent factors related to metachronous liver metastases of colorectal cancer. It is necessary to closely follow up Dukes'C colorectal cancer patients for two or three years after surgery in order to detect metachronous liver metastases early, especially for patients with higher preoperative serum CEA level or with tumor invasion to serosa.

Keywords Dukes'C stage; Colorectal carcinoma; Metachronous liver metastases; Related factors

结直肠癌是最常见的消化道肿瘤之一,术后5年生存率在50%左右,导致治疗失败的主要原因是复发和转移,而肝脏是结直肠癌最常见的转移部位。据报道,25%～50%的结直肠癌患者根治术后3年内发生异时性肝转移,最终约50%的患者会因此而死亡[1]。结直肠癌肝转移行肝切除术后,其5年生存率可达16%～49%,手术死亡率0～9%[2],仅有10%～25%的结直肠癌肝转移患者适合做肝切除术[3]。淋巴结转移是Dukes分期的重要依据之一,送检淋巴结数过少,可使部分Dukes´C期患者而被诊断为Dukes´B期[4]。为了消除这种影响所带来的评估偏移,本文就Dukes´C期患者异时性肝转移的相关因素进行探讨,以期对临床治疗和随访提供依据。

1 材料与方法

作者单位:广西医科大学第一附属医院结直肠肛门外科(南宁市530021)

* 本文课题受国家自然科学基金(编号:30560150,30672059)和广西医疗卫生重点科研课题项目资助(编号:200404)

通讯作者:张森 zs0771@hotmail.com

1.1 病例选择

2003年1月～2006年12月在广西医科大学第一附属医院行结直肠癌根治术，术后明确诊断为Dukes′C期患者184例，其中随访资料完整176例，符合纳入排除标准170例。纳入标准：所有病例均符合结直肠癌Dukes′C期诊断标准，手术性质为根治性，术后肝转移发生于原发病灶切除术后>6个月，均经病理、B超或CT等证实。排除标准：术后6个月内死亡病例，家族性腺瘤性息肉病恶变病例，同时或既往患有其它恶性肿瘤。170例患者中，男101例，女69例。年龄24～87岁，中位年龄56岁。病理分期参照我国大肠癌协作组2002年制订的病理分期标准。

1.2 观察指标

性别、年龄、血型、输血、病程、首发症状、肿瘤大小、肿瘤部位、组织类型、分化程度、大体类型、肠壁浸润程度、贫血、HBsAg、CEA共16项因素（表1）。

表1 异时性肝转移非条件Logistic回归单因素分析

Table 1 Analysis of metachronous liver metastases of the 170 CRC with Logistic univariate regression model

编号	因素	赋值	B	SE	Wald	df	*P*	Exp(B)	95.0% CI
X1	性别	男=0，女=1	0.344	0.378	0.829	1.000	0.362	1.411	(0.673～2.960)
X2	年龄(岁)*	<40=1，40～64=2，≥64=3			1.601	2.000	0.449		
	X2(1)		0.951	0.785	1.467	1.000	0.226	2.589	(0.555～12.069)
	X2(2)		1.001	0.810	1.528	1.000	0.216	2.721	(0.556～13.304)
X3	血型*	A=1，B=2，AB=3，O=4			0.748	3.000	0.862		
	X3(1)		−0.267	0.579	0.213	1.000	0.644	0.766	(0.246～2.380)
	X3(2)		0.297	0.662	0.202	1.000	0.653	1.346	(0.368～4.923)
	X3(3)		−0.100	0.495	0.041	1.000	0.840	0.905	(0.343～2.386)
X4	输血	否=0，是=1	−0.265	0.396	0.447	1.000	0.504	0.767	(0.353～1.669)
X5	病程(月)	≤6=1，>6=2	−0.560	0.402	1.936	1.000	0.164	0.571	(0.260～1.257)
X6	首发症状*	黏液血便=1，腹痛=2，大便习惯改变=3，便条变细=4，腹部包块=5，贫血=6，其他=7			1.671	6.000	0.947		
	X6(1)		−1.310	1.440	0.827	1.000	0.363	0.270	(0.016～4.541)
	X6(2)		−1.050	1.481	0.503	1.000	0.478	0.350	(0.019～6.376)
	X6(3)		−1.308	1.458	0.805	1.000	0.370	0.270	(0.016～4.712)
	X6(4)		−21.203	23205.422	0.000	1.000	0.999	0.000	0.000
	X6(5)		−2.079	1.768	1.384	1.000	0.239	0.125	(0.004～3.996)
	X6(6)		−21.203	40192.970	0.000	1.000	1.000	0.000	0.000
X7	肿瘤部位	结肠=1，直肠=2	−0.264	0.388	0.461	1.000	0.497	0.768	(0.359～1.644)
X8	占肠周径	≤1/2周=1，>1/2周=2	0.282	0.468	0.364	1.000	0.546	1.326	(0.530～3.314)
X9	肿瘤大小	≤5cm=1，>5cm=2	−0.195	0.425	0.211	1.000	0.646	0.823	(0.358～1.891)
X10	肿瘤大体*	肿块型=1，溃疡型=2，浸润型=3			0.419	2.000	0.811		
	X10(1)		−0.036	0.492	0.005	1.000	0.941	0.964	(0.367～2.531)
	X10(2)		0.308	0.637	0.235	1.000	0.628	1.361	(0.391～4.742)
X11	组织类型	腺癌=1，黏液腺癌+印戒细胞癌+未分化癌=2	−2.312	1.035	4.989	1.000	0.026	0.099	(0.013～0.753)
X12	分化程度*	低=1，中=2，高=3			1.491	2.000	0.475		
	X12(1)		0.455	1.116	0.166	1.000	0.684	1.576	(0.177～14.044)
	X12(2)		−0.125	1.182	0.011	1.000	0.916	0.882	(0.087～8.941)
X13	浸润层次*	肌层=1，浆膜层=2，浆膜外=3			6.872	2.000	0.028		
	X13(1)		0.366	0.512	0.510	1.000	0.475	1.442	(0.528～3.933)
	X13(2)		1.360	0.574	5.608	1.000	0.018	3.895	(1.264～12.001)
X14	贫血	有(HGB<120g/L)=0，无(HGB≥120g/L)=1	−0.716	0.406	3.106	1.000	0.012	0.489	(0.220～1.084)
X15	HBsAg	阴性=0，阳性=1	0.338	0.564	0.359	1.000	0.549	1.402	(0.464～4.234)
X16	CEA	≤10ng/mL=0，>10ng/mL=1	1.114	0.426	6.833	1.000	0.009	3.046	(1.321～7.023)

*以最低取值为对照，设置哑变量进行比较

1.3 随访

本研究病例采用门诊复查，电话，信件随访。随访率95.6%（176/184）。随访截止日期为2009年1月。发生异时性肝转移的时间为自手术日起，止于

肝转移发现的时间。

1.4　统计学方法

应用SPSS13.0软件进行统计分析，采用非条件Logistic回归单因素分析，对有统计学意义的变量进行非条件Logistic回归多因素分析（逐步后退法wald），从而消除变量之间的干扰交互作用，确立影响异时性肝转移发生的独立因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　异时性肝转移发生率

本组病例异时性肝转移患者36例，占所有Dukes′C期患者的21.2%（36/170）。其中发生于术后1年内17例，占47.2%（17/36），术后2年内26例，占72.2%（26/36），术后3年内32例，占88.9%（32/36）。发生异时性肝转移中位时间为14.2个月。

2.2　单因素分析

影响异时性肝转移的指标有肿瘤浸润层次、组织学类型和血清CEA值（$P<0.05$），而患者的性别、年龄、肿瘤部位、分化程度等与肝转移无相关性（$P>0.05$，表1）。

2.3　多因素分析

肿瘤浸润程度、组织学类型和血清CEA值是影响异时性肝转移的独立因素，其中肿瘤浸润程度、血清CEA是独立危险因素，组织学类型是独立保护性因素（表2）。

表2　异时性肝转移非条件Logistic回归多因素分析

Table 2　Analysis of metachronous liver metastases of the 170 CRC with Logistic multivariate regression model

编号	因素	B	SE	Wald	df	*P*	Exp(B)	95.0% CI
X11	组织类型	−2.330	1.069	4.755	1.000	0.029	0.097	(0.012～0.790)
X13(2)	浸润层次	1.369	0.656	4.353	1.000	0.037	3.932	(1.086～14.227)
X16	术前CEA	0.959	0.461	4.324	1.000	0.038	2.609	(1.057～6.442)
	Constant	−0.579	1.318	0.193	1.000	0.661	0.561	

3　讨论

本组病例异时性肝转移发生率为21.2%，术后2年、3年发生率分别为72.2%、88.9%，发生异时性肝转移的中位时间为14.2个月。Park等[5]报道95%的复发转移在术后3年内出现，Manfredi等[6]对1976～2000年期间的3 655例结直肠癌患者根治术后发生肝转移的时间进行统计，结果也表明肝转移大多在3年内发生。

本研究单因素、多因素分析均示肿瘤的浸润层次，组织类型，血清CEA值为异时性肝转移的相关因素。

本研究示肿瘤浸润程度越深，发生肝转移的风险越大。本组病例未突破肌层的肝转移率为13.6%，浸润浆膜者为19.1%，侵及浆膜外者高达38.7%，差异具统计学意义（$P=0.025$），多因素分析也显示侵及浆膜外者其转移风险是肌层的3.932倍。这可能与浆膜层的血管、淋巴管丰富，肿瘤一旦穿透肌层进入浆膜下，极易加快肿瘤细胞的血行、淋巴转移有关，而突破浆膜至浆膜外，需要更久的生长时间，同时也增加了癌肿腹腔种植播散的可能性，使其转移率进一步增加。

本组病例腺癌、黏液腺癌（印戒细胞癌）、未分化癌异时性肝转移率依次为22.3%、4.3%、0，差异具统计学意义（$P=0.047$）。从多因素回归模型中也可以看出组织学类型为保护性因素，即随着肿瘤恶性程度的加深，异时性肝转移的可能性越小（B=−2.330，OR=0.097）。这可能与以下因素有关：1）恶性程度高的未分化癌、黏液腺癌、印戒细胞癌，还未及发生肝转移，就出现了临近部位转移或局部复发而导致死亡，从而显得恶性程度越高的结直肠癌发生异时性肝转移的概率小。本组病例显示，截止随访日期，未分化癌8例中，7例由于肝外转移或局部复发而死亡，占87.5%；黏液腺癌（印戒细胞癌）23例，死亡10例，占43.5%，其中仅1例合并有肝转移；腺癌139例，死亡54例，占38.8%，其中31例合并有肝转移。3组病例死亡率差异具统计学意义（$P=0.025$）。异时性肝转移发生率低并不能说明其转移侵袭性低。2）恶性程度高的低分化癌常呈单个细胞或极小的细胞团进入肝脏，易被肝脏的枯否细胞所吞噬不易形成转移灶，而恶性程度低的高分化癌细胞容易脱落在血管内，易以瘤细胞块的形式进入肝脏，被嵌在肝窦中着床、增殖[7]。Topal等[8]通过小鼠门静脉注入结肠癌细胞，发现注入呈聚集状态的癌细胞株，肝转移率明显高于呈单个细胞形式注入的同一细胞株。

癌胚抗原（CEA）是大肠癌细胞分泌的膜糖蛋白，作为免疫球蛋白超家族中的一员，具有粘附分子的特性和抗肿瘤细胞凋亡作用[9]。易增加肿瘤细胞粘附并滞留于肝脏的机会[10]。CEA广泛应用于结直肠癌肝转移的早期检测中。术前血清CEA水平异常升高或术后呈动态迅速升高者，往往被认为是肝转移

的信号之一。许多研究认为血清CEA值可作为独立的预后影响因子，CEA值处于正常水平的结直肠癌患者具有更好的预后。Wiratkapun等[11]认为术前高水平CEA值预示病理分期较晚，以及存在远处转移的可能性增大。Duffy则建议结直肠癌术后，每隔2～3个月应检测CEA的水平，至少持续3年，以便及时发现肝转移[12]。本研究>10ng/mL的结直肠癌患者肝转移率是31.7%，明显高于≤10ng/mL的15.5%，多因素分析显示血清CEA是异时性肝转移的独立危险因素，>10ng/mL发生肝转移的风险是≤10ng/mL的2.6倍。

有研究报道，HBsAg阳性的患者结直肠癌肝转移率低于阴性患者，但本研究显示差异无统计学意义，肿瘤的大小与部位、分化程度、大体类型等未显示出与结直肠癌异时性肝转移有密切相关性。

结直肠癌一旦发生肝转移，其预后生存率显著下降。若能依据临床病理因素来准确预测肝转移的发生，并指导术后进一步治疗和随访，对于提高患者的生存率，改善预后有重要意义。对于Dukes´C期患者，尤其是术前CEA高于正常值，浸润浆膜或浆膜外的Dukes´C期患者，术后要密切随访，特别是术后2～3年内，对于早期发现异时性肝转移显得尤为必要。

参考文献

1 Marti J, Modolo MM, Fuster J, et al. Prognostic factors and time–related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single–center analysis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(21): 2587–2594.

2 Memon MA, Beckingham IJ. Surgical resection of colorectal liver metastases[J]. Colorectal Dis, 2001, 3(6): 361–373.

3 Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection[J]. Oncologist, 2007, 12(7): 825–839.

4 Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(2): 179–189.

5 Park YJ, Park KJ, Park JG, et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases [J]. World J Surg, 1999, 23(7): 721–726.

6 Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer[J]. Ann Surg, 2006, 244(2): 254–259.

7 Asbun HJ, Hughes KS. Management of recurrent and metastatic colorectal carcinoma[J]. Surg Clin North Am, 1993, 73(1): 145–166.

8 Topal B, Roskams T, Fevery J, et al. Aggregated colon cancer cells have a higher metastatic efficiency in the liver compared with non-aggregated cells: an experimental study[J]. J Surg Res, 2003, 112(1): 31–37.

9 Wirth T, Soeth E, Czubayko F, et al. Inhibition of endogenous carcinoembryonic antigen (CEA) increases the apoptotic rate of colon cancer cells and inhibits metastatic tumor growth[J]. Clin Exp Metastasis, 2002, 19(2): 155–160.

10 Gangopadhyay A, Lazure DA, Thomas P. Adhesion of colorectal carcinoma cells to the endothelium is mediated by cytokines from CEA stimulated Kupffer cells[J]. Clin Exp Metastasis, 1998, 16(8): 703–712.

11 Wiratkapun S, Kraemer M, Seow–Choen F, et al. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five–year study [J]. Dis Colon Rectum 2001, 44(2): 231–235.

12 Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use[J]. Eur J Cancer 2007, 43(9): 1348–1360.

（2009–10–28收稿）
（2010–01–10修回）
（周晓颖校对）

中国抗癌协会赢得第二十二届亚太癌症大会的举办权

2009年11月12～14日，在日本筑波市召开的“第二十届亚太癌症大会”期间，中国抗癌协会赢得了2013年在天津举办第二十二届亚太癌症大会的举办权。

亚太癌症大会自1973年在日本召开第一届会议以来，每两年在亚太地区的国家召开一届，许多国家多次积极争取大会的举办权。中国抗癌协会早在1991年由张天泽理事长成功申请在北京举办了第十届亚太癌症大会。

随着目前中国抗癌协会在国际抗癌领域影响力的日益扩大，以及郝希山院士学术地位的不断提高，2009年10月中国抗癌协会向亚洲癌症控制组织联盟提交了申办会议的申请书。在日本筑波举办的理事会与全体会员大会上，经全体理事和会员国代表投票选举，一致通过了第二十二届会议在中国天津召开。由此，中国抗癌协会成功赢得了2013年第二十二届亚太癌症大会在天津的举办权。