

以肺转移为首发表现的结肠癌预后分析

葛菁茹¹, 朱静雅¹, 苏日新¹, 罗会芹², 吴书胜², 闫滢², 陈文菊², 何义富¹

(1.安徽医科大学附属省立医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230000;

2.中国科学技术大学附属第一医院西区/安徽省肿瘤医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230000)

摘要:目的 分析以肺转移为首发表现的结肠癌患者的预后的因素。方法 回顾性分析 2011 年 10 月~2020 年 4 月安徽医科大学附属省立医院确诊的以肺转移为首发表现的 47 例结肠癌患者资料, 采用 Kaplan-Meier 法分析临床病理特征(年龄、性别、原发灶位置、N 分期、分化程度、有无肠梗阻、肺部病灶位置、有无肝转移、肿瘤标志物 CEA 及 CA199)与无疾病生存期(DFS)的关系, 并采用多因素 Cox 模型分析影响患者 DFS 的独立因素。结果 全组患者中位 DFS 为 16.5 个月。单因素分析显示, 肺部病灶位置及有无肝转移与 DFS 有关($P<0.05$); 而年龄、性别、原发灶位置、N 分期、分化程度、有无肠梗阻、肿瘤标志物 CEA 及 CA199 与 DFS 无相关性($P>0.05$)。多因素分析显示, 肺部病灶位置、有无肝转移为影响 DFS 的独立因素。结论 在以肺转移为首发表现的结肠癌中肺部病灶位置、有无肝转移可能为影响疾病进展的独立预后因素。

关键词:结肠癌; 肺转移; 无病生存期

中图分类号: R735.3+5

文献标识码: A

DOI: A10.3969/j.issn.1006-1959.2021.04.025

文章编号: 1006-1959(2021)04-0096-03

Prognostic Analysis of Colon Cancer with Lung Metastasis as the First Manifestation

GE Jing-ru¹, ZHU Jing-ya¹, SU Ri-xin¹, LUO Hui-qin², WU Shu-sheng², YAN Ying², CHEN Wen-ju², HE Yi-fu¹

(1.Department of Medical Oncology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui, China;

2.Department of Medical Oncology, West District, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230000, Anhui, China)

Abstract: Objective To analyze the prognostic factors of colon cancer patients with lung metastasis as the first manifestation. Methods A retrospective analysis of the data of 47 patients with colon cancer diagnosed in Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University from October 2011 to April 2020 with lung metastasis as the first manifestation. The Kaplan-Meier method was used to analyze clinicopathological characteristics (age, gender, location of primary tumor, N stage, degree of differentiation, intestinal obstruction, location of lung lesions, liver metastasis, tumor markers CEA and CA199) and disease-free relationship between survival time (DFS), and the use of a multivariate Cox model to analyze independent factors that affect disease-free survival (DFS) of patients. Results The median DFS of all patients was 16.5 months. Univariate analysis showed that the location of lung lesions and the presence or absence of liver metastasis were related to DFS ($P<0.05$); There was no correlation between age, gender, location of primary tumor, N stage, degree of differentiation, intestinal obstruction, tumor markers CEA and CA199 and DFS ($P>0.05$). Multivariate analysis showed that the location of lung lesions and the presence or absence of liver metastasis were the influence Independent factors of DFS. Conclusion In colon cancer with lung metastasis as the first manifestation, the location of lung lesions and the presence or absence of liver metastasis may be independent prognostic factors affecting disease progression.

Key words: Colon cancer; Lung metastasis; Disease-free survival

结直肠癌(colorectal cancer)是胃肠道常见肿瘤之一,其发病率在世界范围内居所有恶性肿瘤的第3位,死亡率约56%^[1],术后复发和转移是导致患者死亡的主要原因。在结直肠癌中,肺是紧邻肝脏的转移部位。有研究发现^[2],肺转移占有转移性结直肠癌的32.9%,约24.5%的患者先转移至肺。一般而言,直肠癌患者肺转移的发生率高于结肠癌患者,原因可能是因为直肠癌细胞由直肠下静脉流向腔静脉后可直接转移到肺,从而形成肺转移灶,而结肠癌细胞则通过门脉系统首先转移到肝脏^[3]。在临床上,一些结肠癌患者会跳过肝脏首先发生肺转移,关于此类患者的报道较少,基于此,本研究收集以肺转移为首发表现的结肠癌患者临床资料,分析影响无病

生存期(disease-free survival, DFS)的因素,以期评估该疾病预后及临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2011 年 10 月~2020 年 4 月安徽医科大学附属省立医院收治的 47 例以肺转移为首发表现的结肠癌患者,纳入标准:①均经病理组织学或影像学诊断确诊;②手术时无肺转移或其他部位转移证据,在随访或化疗过程中首先发生肺转移;③术前没有进行放化疗处理;④均行结肠癌根治术,术后均以铂类为基础的联合化疗方案治疗为主,同时联合最佳支持治疗;⑤临床资料和随访资料完整。排除标准:同时性转移^[4]患者。

1.2 肺转移癌诊断标准 ①病理学诊断:转移部位通过手术或穿刺取组织经病理学明确诊断;②影像学确诊:通过 CT 检查确诊肺转移,CT 扫描的结果得到了两位影像科医生的认可,或 PET-CT 提示肺转移。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集患者临床资料,包括年龄、性别、原发灶位置、N 分期、分化程度、有无肠梗阻、肺转移单肺或双肺、随访过程中是否出现肝转移、血清

基金项目:1.安徽省自然科学基金项目(编号:1808085MH234);2.中国肝炎防治基金会——天晴肝病研究基金资助课题项目(编号:TQGB20170171)

作者简介:葛菁茹(1995.8-),女,安徽蚌埠人,硕士研究生,主要从事消化道肿瘤的研究

通讯作者:何义富(1972.6-),男,安徽桐城人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事消化道肿瘤的研究

CEA及CA199。

1.3.2 随访方法 通过电话、邮件及门诊复查等进行随访,获得中位DFS。DFS计算方法为结肠癌手术时间至确诊肺转移的时间间隔。有无肝转移的随访截止至2020年7月。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计数资料以[n(%)]进行描述;采用Kaplan-Meier法计算生存率,并绘制生存曲线;采用Log-rank检验对预后影响因素进行单因素分析,采用Cox回归模型进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

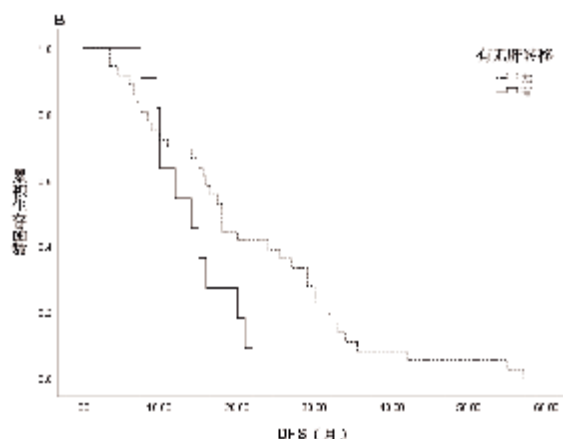
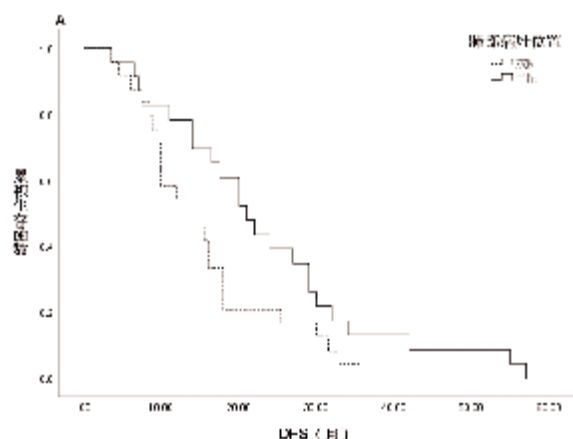
2 结果

2.1 影响DFS的单因素分析 全组患者中位DFS为16.5个月。单因素分析显示,单因素分析显示,肺部病灶位置及有无肝转移与DFS有关($P<0.05$);而年龄、性别、原发灶位置、N分期、分化程度、有无肠梗阻、肿瘤标志物CEA及CA199与DFS无相关性($P>0.05$),见表1、图1。

2.2 影响DFS的多因素分析 多因素分析显示,肺部病灶位置、有无肝转移为影响DFS的独立因素,见表2。

表1 结肠癌患者预后影响因素的单因素分析

项目	n	中位DFS(个月)	95%CI	P	项目	n	中位DFS(个月)	95%CI	P
年龄(岁)				0.428	有无肠梗阻				0.781
≥60	26	18.00	14.512~21.488		无	37	16.00	12.524~19.476	
<60	21	15.50	13.257~17.743		有	10	18.00	9.478~26.522	
性别				0.611	肺部病灶位置				0.041
男	26	18.00	15.531~20.469		单肺	23	21.00	15.718~26.282	
女	21	15.50	13.257~17.743		双肺	24	15.00	8.422~21.578	
原发灶位置				0.388	有无肝转移				0.034
右半	24	15.00	10.199~19.801		无	36	18.00	15.809~20.191	
左半	23	20.00	11.392~28.608		有	11	14.00	8.605~19.395	
N分期				0.375	CEA				0.077
N ₀	15	21.00	13.426~28.574		升高	18	14.00	2.566~25.434	
N ₁ /N ₂	32	15.50	13.283~17.717		正常	29	18.00	11.847~24.153	
分化程度				0.069	CA199				0.460
高中分化	36	18.00	15.809~20.191		升高	8	16.00	11.842~20.158	
低分化	11	12.00	5.931~18.069		正常	39	16.50	13.441~19.559	



注:A:肺部病灶位置;B:肝转移

图1 47例结肠癌患者不同临床病理特征的DFS曲线

表2 47例结肠癌患者预后影响因素的Cox多因素分析结果

因素	B	Wald	Exp(B)	P	95%CI
肺部病灶位置	-0.635	4.180	0.530	0.041	0.288~0.974
有无肝转移	0.806	4.411	2.239	0.036	1.055~4.749

3 讨论

在我国,结直肠癌死亡率已位于恶性肿瘤死亡的第5位,因其易复发或转移,给治疗带来了巨大的

困难^[9]。受解剖因素的影响,结肠癌易通过门脉系统转移到肝脏,再通过下腔静脉转移到肺,因此既往关于结肠癌肝转移临床特征的研究较多。但临床上,部分结肠癌患者会跳过肝脏首先转移到肺,这种跳跃转移的确切机制尚不清楚,可能与个体差异、肿瘤类型、甚至同一肿瘤内的肿瘤生物学差异有关,这一现象符合“种子和土壤”假说^[6,7]。Tan KK等^[8]研究报道,

结肠癌肺转移患者的中位DFS为17个月。本研究中47例患者的中位DFS是16.5个月,与国外报道相符。

研究发现^[9,10],血清CEA水平可作为监测结肠癌术后复发和转移的参考指标。还有报道发现^[11],术前高水平CEA与DFS有关。本研究结果显示,血清CEA水平与结肠癌肺转移的预后无关,其原因可能与本研究样本量较小有关。也有报道称^[8,12],血清CEA在监测结直肠癌肝转移的预后方面具有较大的价值,在预测其他部位的转移癌方面敏感性则较低,这也有可能是本研究发现血清CEA水平与DFS无关的原因之一。血清CA199作为判断结肠癌预后的参考指标的报道一直有争议。本研究结果显示,血清CA199水平与结肠癌肺转移的DFS无关,与Peng Y等^[13]研究报道一致。本研究中有23例单肺转移患者,24例双肺转移患者,单因素分析显示,双肺转移者DFS较单肺转移者缩短,且多因素分析显示,肺部病灶位置为影响DFS的独立因素,说明短期内发生肺转移的患者出现双肺转移的可能性更大。本研究有11例患者在随访过程中出现了肝转移,其中位DFS与未出现肝转移相比,差异有统计学意义($P<0.05$);采用Cox回归模型多因素分析显示,有无肝转移是影响DFS的独立因素,说明短期内发生肺转移的患者后期更容易发生肝转移。目前暂无文献支持上述结论,因本研究得到的样本量有限,可能存在偏倚,需要扩大样本,进行进一步研究。研究报道^[14],早期发现和手术治疗肺转移可使5年生存率提高至50%以上。本研究仅有12例单肺转移患者进行了手术治疗,其余患者因双肺转移、单肺多发转移、后期出现肝转移或一些其他原因未行肺转移灶切除术。目前尚无结肠癌肺转移治疗的确切指南,业内部分专家认为多学科团队(MDT)治疗能根据每位结直肠癌患者的具体情况制定出适宜的治疗策略,从而达到取长补短、治疗效果最大化的目的^[15],治疗方法包括全身治疗、根治性局部治疗(如R0手术切除、立体定向放射治疗和消融治疗)和局部姑息治疗。对于可治愈的肺转移患者,治疗目标是达到无疾病证据(NED)状态,从而降低复发风险;而对于经过全身强化治疗后仍无法治愈的患者,治疗目标是延长生存时间,提高生活质量。

综上所述,肺转移为首表现的结肠癌常为双肺转移或者单肺多发转移,其中高、中分化型腺癌多见。肺部病灶位置、有无肝转移为影响此类患者预后的独立因素。结合此类患者的临床特点,通过早期进行胸部CT初筛,尽早确诊并接受以手术为主的联合治疗,可能有助于提高其生存质量及延长总生存期。但因本研究样本量不大,且截止随访结束

时有一半患者生存,因此未对OS进行讨论,有待扩大样本量进一步研究分析。

参考文献:

- [1]Riihimäki M,Hemminki A,Sundquist J,et al.Patterns of metastasis in colon and rectal cancer [J].Scientific Reports,2016,6(1):29765.
- [2]Wang Z,Wang X,Yuan J,et al.Survival Benefit of Palliative Local Treatments and Efficacy of Different Pharmacotherapies in Colorectal Cancer With Lung Metastasis: Results From a Large Retrospective Study[J].Clin Colorectal Cancer,2018,17(2):e233-e255.
- [3]魏振军,李虹义,罗继征,等.以孤立性肺转移灶为首发症状的结肠癌1例[J].武警医学,2012,23(7):621-622.
- [4]Jeong S,Heo JS,Park JY,et al.Surgical resection of synchronous and metachronous lung and liver metastases of colorectal cancers[J].Ann Surg Treat Res,2017,92(2):82-89.
- [5]Chen W,Zheng R,Baade PD,et al.Cancer statistics in China, 2015[J].CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [6]Liu Q,Zhang H,Jiang X,et al.Factors involved in cancer metastasis:a better understanding to "seed and soil" hypothesis[J].Molecular Cancer,2017,16(1):176.
- [7]de Groot AE,Roy S,Brown JS,et al.Revisiting Seed and Soil: Examining the Primary Tumor and Cancer Cell Foraging in Metastasis[J].Molecular Cancer Research,2017,15(4):361-370.
- [8]Tan KK,Lopes GL,Sim R.How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer?A review from database of 754 patients over 4 years[J].J Gastrointest Surg,2009,13(4):642-648.
- [9]Campos-da-Paz M,Dórea JG,Galdino AS,et al.Carcinoembryonic Antigen (CEA)and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches[J].Recent Patents on Biotechnology,2018,12(4):269.
- [10]Baqar AR,Wilkins S,Staples M,et al.The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer:A cohort study from two cancer centres[J].International Journal of Surgery(London,England),2019(64):10-15.
- [11]王凤.回顾性分析129例Ⅱ期结肠癌预后相关性因素[D].大连医科大学,2016.
- [12]Rocklin MS,Senagore AJ,Talbott TM.Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma [J].Dis Colon Rectum,1991,34(9):794-797.
- [13]Peng Y,Zhai Z,Li Z,et al.Role of blood tumor markers in predicting metastasis and local recurrence after curative resection of colon cancer[J].Int J Clin Exp Med,2015,8(1):982-990.
- [14]Cao G,Cheng D,Ye L,et al.Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer:11 years of experiences[J].PLoS One,2017,12(4):e175284.
- [15]Li J,Yuan Y,Yang F,et al.Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition)[J].J Hematol Oncol,2019,12(1):16.

收稿日期:2020-12-09;修回日期:2020-12-21

编辑/杜帆