

直肠癌根治术后肝转移的危险因素分析

杨全波¹, 吴秀书², 蒋建中¹, 张双江¹, 方中海¹ (1. 四川省南充市仪陇县妇女儿童医院普外科 637600; 2. 重庆医科大学附属第一医院 400000)

【摘要】 目的 分析影响直肠癌根治术后肝转移的危险因素。**方法** 对本院 2005 年 9 月至 2010 年 8 月收治的 97 例患者进行回顾分析, 分析肝转移发生的相关危险因素。**结果** 比较未发生肝转移与发生肝转移患者的一般临床特征, 发现年龄、血型、肝功能指标、肿瘤分化程度及肿瘤大小等差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而两组浸润深度差异有统计学意义 ($P<0.05$), 肝转移患者浸润深度较深, 显示出该因素易引发术后肝转移。对出现肝转移患者的临床指征进行单因素回归分析, 可见除淋巴结转移外 ($P<0.05$), Dukes 分期、血管神经侵犯等均非影响直肠癌根治术后肝转移的独立危险因素 ($P>0.05$)。**结论** 淋巴结转移情况及浸润深度是影响直肠癌根治术后肝转移的主要因素, 出现淋巴结转移、肿瘤侵袭深度增加, 则术后肝转移发生率上升。

【关键词】 直肠癌根治术; 肝转移; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.18.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)18-2391-02

Risk factors of liver metastasis after radical resection of rectal carcinoma YANG Quang-bo¹, WU Xiu-shu², JIANG Jian-zhong¹, ZHANG Shuang-jiang¹, FANG Zhong-hai¹ (1. Women and Children Hospital of Yilong, Nan-chong, Sichuan 637600, China; 2. the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of hepatic metastasis after radical resection of rectal cancer. **Methods** Clinical data of 97 patients, receiving radical resection of rectal cancer during Sep. 2005 and Aug. 2010 in this hospital, were retrospectively analyzed to identify risk factors of hepatic metastasis. **Results** Between patients with or without hepatic metastasis, the differences of age, blood type, liver function, differentiation degree of cancer and primary lesion size were all without statistical significance ($P>0.05$), but the difference of invasion depth was significant ($P<0.05$). Single factor analysis indicated that, except lymph node metastasis ($P<0.05$), other factors, such as Dukes stage, vascular nerve invasion and so on, were not independent factors influencing hepatic metastasis ($P>0.05$). **Conclusion** Lymph node metastasis and invasion depth could be the factors influencing hepatic metastasis after radical resection of rectal carcinoma. The rate of liver metastasis could be increased with lymph node metastasis and the increasing of invasion depth.

【Key words】 radical resection of rectal cancer; liver metastasis; risk factors

结直肠癌是一类常见的胃肠道恶性肿瘤, 多由饮食结构不合理或遗传原因导致, 美国癌症研究院最新数据显示^[1], 该病发病率已跃居发达国家地区首位, 目前临床多采取直肠癌根治术进行治疗, 而由于该病早期症状不明显, 治疗时多为晚期, 易遗留性功能下降、排泄功能受损等后遗症, 且结直肠癌发病率较高, 可达 15%~25%^[2], 影响预后。而探讨影响结直肠癌发病的危险因素, 对疾病的治疗与预防均有重要意义。因此, 2005 年 9 月至 2010 年 8 月收治的 97 例直肠癌根治术后肝转移患者进行回顾分析, 现将研究过程与结论报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 9 月至 2010 年 8 月, 共有 481 例直肠癌患者在四川省南充市仪陇县妇女儿童医院(下称本院)住院治疗, 其中 97 例于直肠癌根治术后出现肝转移, 经所有患者及其家属知情同意并签署协议书后, 将其纳入本次研究范围。97 例肝转移患者中, 男 62 例, 女 35 例, 男女比例 1.8:1, 年龄 22~79 岁, 平均年龄 (56.2±12.1) 岁, 所有患者肝转移均经术后 B 超、CT 或核磁共振证实, 其中同时性肝转移 31 例 (32.0%), 异时性肝转移 66 例 (68.0%), 转移时间 2~48 个月, 平均转移时间为 (13.1±10.5) 个月。

1.2 危险因素分析 通过病因分析及文献总结^[3], 笔者筛选

出如下可能影响直肠癌根治术后肝转移的危险因素并进行分析: 年龄、性别、原发灶大小、肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况、Dukes 分期、神经侵犯、软组织侵犯、术后辅助化疗、手术方式等, 肿瘤病理学诊断由本院病理学专家进行判定, 诊断标准参照国际抗癌联盟 (UICC) 及 TNM 分级标准^[4-5], 比较未出现肝转移与出现肝转移患者上述因素的差异。

1.3 统计学方法 对本临床研究的所有数据采用 SPSS13.0 进行分析, 采取逐步前进法, 对资料进行两分类反应变量的 Logistic 回归分析; 建立单因素和多因素回归分析模型, 分析有意义的相关指标。

2 结果

2.1 比较未发生肝转移与发生肝转移患者的一般临床特征, 发现年龄、血型、肝功能指标、肿瘤分化程度及肿瘤大小等差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而两组浸润深度存在明显统计学差异, 肝转移患者浸润深度较深 ($P<0.05$), 显示出该因素易引发术后肝转移, 见表 1。

2.2 对出现肝转移患者的临床指征进行单因素回归分析 可见, 除淋巴结转移外 ($P<0.05$), Dukes 分期、血管神经侵犯等均非影响直肠癌根治术后肝转移的独立危险因素 ($P>0.05$), 见表 2。

表 1 两种患者的一般临床特征比较(n)				
临床病例特征		观察组(n=97)	对照组(n=384)	P
肿瘤分化程度	高	42	215	>0.05
	中等	30	73	
	低	35	96	
浸润深度	T1	35	92	<0.05
	T2	40	115	
	T3	22	114	
	T4	0	63	
肿瘤大小($\bar{x}\pm s$,cm)		5.01±2.2	4.69±2.0	>0.05

表 2 肿瘤肝转移患者单因素回归分析				
临床病例特征		n	solitary	P
淋巴结转移	N0	34	12	<0.05
	N1	47	12	
	N2	13	1	
	N3	3	1	
Dukes 分期	A	14	7	>0.05
	B	22	5	
	C	61	13	
神经侵犯	存在	26	3	>0.05
	不存在	71	22	
软组织侵入	存在	12	2	>0.05
	不存在	85	22	
术后化疗	存在	64	17	>0.05
	不存在	33	7	
手术过程	DIXON	54	12	>0.05
	Miles	33	10	
其他		10	2	

2.3 对影响肝转移危险因素进行多因素回归分析,可见淋巴结转移情况与肿瘤浸润深度是影响肝转移发生的危险因素,见表 3。

表 3 影响肝转移危险因素的多因素回归分析			
影响因素	P	OR	95%CI
淋巴结转移	0.001	5.593	1.795~18.012
浸润深度	0.000	14.995	4.059~56.133

3 讨 论

直肠癌术后易出现转移,而肝脏是最常见的远处转移器官,患者的预后及生存率受肝脏转移率影响极大^[6],目前,由于直肠癌术后复诊率较低,多数患者出现癌细胞肝转移且无法早期发现,严重影响其生存质量,病死率可达 60%~71%^[7]。因此,对于肝转移的危险因素分析为降低肝转移率、提高预后均有重要意义。

过往临床多认为肿瘤大小、患者年龄、性别、手术方式等指标是影响肿瘤转移的主要因素,而本次单因素研究即将上述因素排除,与类似文献研究结果大致相同^[8-10],但另有研究认为,女性患者更易出现肝转移,这可能与研究范围、种族差异或样本数量有关,关于性别影响肝转移发生的危险因素仍有待进一步探究。本中发生与未发生肝转移患者的对比显示,两组患者

仅肿瘤浸润深度的差异存在明显统计学意义,这与 Magaji 等^[12]研究结果相同,可见肿瘤浸润深度是影响直肠癌术后肝转移的危险因素。由于肿瘤侵袭的增加,附近血管受到侵袭,增加了肿瘤细胞进入血管而弥散至全身各器官的可能,且 Hsu 等^[13]发现,肿瘤浸润至浆膜层或肠道周围组织血管时,发生肝转移概率最大。在单因素回归分析中笔者发现,淋巴结转移情况是影响肝转移发生的独立危险因素,笔者认为,仅有高转移潜能癌细胞可进入血液、淋巴液而导致淋巴结转移^[14]。因此,存在淋巴结转移的患者体内必定存在高转移潜能癌细胞,上述细胞可在临近区域发生转移,并通过人体淋巴回流形成全身性扩散、克隆,跟随血液回流转移至肝脏时,则易在肝脏中快速生长发展,形成肝转移病灶。通过多因素回归分析及综合过往文献^[15-17],笔者再次排除了其他影响因素,最终得到淋巴结转移情况与肿瘤浸润深度是影响肝转移发生的危险因素,且两项因素具有协同促进作用。淋巴结转移可侵袭细胞外基质、进入门脉系统^[18]、参与机体循环及在肝脏内增生,上述过程促进了肿瘤浸润深度的增加,而随着肿瘤侵袭加深,恶性肿瘤更易进入肝脏,形成转移灶^[19],诱发肿瘤的肝脏转移。

此外,Sugihara 等^[20]通过对上述参数的预测实验认为,可将淋巴结转移作为肿瘤恶性能力的标志,存在淋巴结转移的直肠癌患者,具有较高的肝转移风险,应在治疗中加以重视。

综上所述,年龄、血型、肿瘤大小等情况对肝转移率无明显影响,而淋巴结转移情况及浸润深度是影响直肠癌根治术后肝转移的主要因素,出现淋巴结转移、肿瘤侵袭深度增加,则术后肝转移发生率上升。

参考文献

[1] Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal Cancer patients(EORTC Intergroup Trial 40983)[J]. Ann Surg,2012,255(3):534-539.

[2] Hawcroft G, Volpato M, Marston G, et al. The omega-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid inhibits mouse MC-26 colorectal Cancer cell liver metastasis via inhibition of PGE2-dependent cell motility[J]. Br J Pharmacol,2012,166(5):1724-1737.

[3] Neumann J, Reu S, Kirchner T. Prognostic marker profiles for risk of distant metastases in colorectal Cancer[J]. Pathologe,2012,33(1):39-44.

[4] Au-Yeung AW, Luk WH, Lo AX. Imaging features of colorectal liver metastasis in FDG PET-CT: a retrospective correlative analysis between CT attenuation and FDG uptake[J]. Nucl Med Commun,2012,33(4):403-407.

[5] Zaytseva YY, Rychahou PG, Gulhati P, et al. Inhibition of fatty acid synthase attenuates CD44-associated signaling and reduces metastasis in colorectal Cancer[J]. Cancer Res,2012,72(6):1504-1517.

[6] Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, et al. Perioperative change in peripheral blood monocyte count May predict prognosis in patients with colorectal liver metastasis after hepatic resection[J]. J Surg Oncol,2012,106(1):31-35.

[7] Munoz-Bellvis L, Fontanillo C, González-González M, et al. Unique genetic profile of sporadic (下转第 2394 页)

量资料,计量资料比较采用 t 检验,重复测量资料比较采用方差检验,用频数描述计数资料,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组痊愈 16 例,有效 6 例,无效 3 例,总有效率为 88.0%(22/25)。对照组痊愈 11 例,有效 8 例,无效 6 例,总有效率为 76.0%(19/25)。观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者淀粉酶、脂肪酶恢复正常及腹痛缓解的时间 观察组的淀粉酶、脂肪酶恢复正常时间及腹痛缓解时间分别为(5.1±1.4)U/L、(5.8±2.1)d、(32.1±4.6)h;对照组 3 项指标结果为(6.2±2.2)U/L、(9.5±2.8)d、(44.4±5.7)h,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者炎症因子指标比较 两组治疗后炎症因子均较治疗前降低,但治疗组的降低水平优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后炎症因子变化($\bar{x}\pm s, n=40$)

组别	时间	IL-6(ng/L)	TNF- α (IU/mL)	CPR(mg/L)
观察组	治疗前	211.3±15.4	99.1±9.2	225.4±34.2
	治疗后	140.5±6.4 ^{ab}	40.1±4.9 ^{ab}	104.2±20.5 ^{ab}
对照组	治疗前	212.7±14.6	98.5±10.0	227.6±34.2
	治疗后	189.3±9.7 ^a	78.6±7.5 ^a	141.8±25.3 ^a

注:组间比较,^a $P<0.05$;组内治疗前后比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

SAP 是一种胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应,早期即可发生全身炎症反应综合征、多脏器功能障碍综合征^[3-4],死亡率为 20%~30%。目前非手术治疗 SAP 侧重于抑制胰酶活性,减少胰腺外分泌,联合应用抗菌药物并给予充分的营养支持^[5]。生长抑素是人工合成的环状十四氨基酸肽,其结构和生理效应与天然生长抑素完全相同,主要表现为抑制胰液、胃酸等消化液的分泌,可松弛 oddi 括约肌,降低胰管压力,减少胰管内胰液进入胰组织,从而减轻由此引起的胰腺的自身消化作用^[6]。

有研究表明,SAP 发病与白细胞过度激活产生的细胞因子和炎症介质有关。血必净注射液以血府逐瘀汤为基础,主要

成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归等活血化瘀药物^[7],有清热凉血、行气活血、解毒止痛的作用。现代药理学证明,血必净可提高超氧化物歧化酶活性,强效抗内毒素,强效拮抗单核巨噬细胞产生的内源性炎症介质失控释放的作用,调节过高或过低的免疫反应,对炎症因子和免疫功能具有双向调节能力^[8]。本研究在常规治疗的基础上采用生长抑素联合血必净治疗 SAP,结果发现,观察组的疗效、酶学指标恢复正常的时间、腹痛缓解时间以及炎症因子的改善水平均优于对照组($P<0.05$)。

综上所述,生长抑素联合血必净治疗 SAP 的疗效较好,可改善患者的炎症状态,缩短患者的临床症状缓解时间,值得临床推广。

参考文献

[1] 叶国富.血必净联合生长抑素治疗重症胰腺炎疗效观察[J].北方药学,2012,9(8):22-23.

[2] 吴浩,陈晶晶.参麦注射液联合生长抑素治疗急性胰腺炎临床观察[J].中国基层医药,2010,17(4):500-501.

[3] 刘海燕,李静.生长抑素联合加贝酯对急性重症胰腺炎的疗效观察[J].陕西医学杂志,2009,38(12):1670-1672.

[4] 李晓娟.探讨乌司他丁联合生长抑素治疗重症胰腺炎的临床疗效及相关护理[J].健康必读:中旬刊,2012,11(8):299-300.

[5] 张万祥,李志军,王今达.血必净注射液治疗重症急性胰腺炎 42 例疗效观察[J].中国急救医学,2006,26(8):635-636.

[6] 张明智,雷敏.乌司他汀联合生长抑素治疗急性胰腺炎疗效观察[J].中国医药导报,2009,6(10):194-195.

[7] 田宁.血必净注射液治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J].山东医学高等专科学校学报,2010,32(2):139-141.

[8] 张晓峰,徐华平,赵国海.血必净注射液对重症急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-10 的影响[J].浙江临床医学,2009,11(2):118-121.

(收稿日期:2013-01-28 修回日期:2013-03-26)

(上接第 2392 页)

colorectal Cancer liver metastasis versus primary tumors as defined by high-density single-nucleotide polymorphism arrays[J]. Mod Pathol,2012,25(4):590-601.

[8] Tanaka Y,Satou N,Hayashi N,et al. Economic validity of hepatectomy for colorectal liver metastasis after chemotherapy[J]. Nihon rinsho,2011,69(Suppl 3):639-643.

[9] Kobayashi H,Uetake H,Higuchi T,et al. Repeated resections for originally unresectable liver metastasis from

colorectal Cancer after multiagent chemotherapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2011,38(12):2301-2303.

[10] Nam SJ,Cho JY,Lee HS,et al. Chemotherapy-associated hepatopathy in korean colorectal Cancer liver metastasis patients: oxaliplatin-based chemotherapy and sinusoidal injury[J]. Korean J Pathol,2012,46(1):22-29.

(收稿日期:2013-01-28 修回日期:2013-03-02)