

· 论著 ·

同时性与异时性结直肠癌肝内微转移的危险因素分析*

广东省佛山市南海区第四人民医院普外科 (广东 佛山 528211)

周宾经 秦宏兴 刘庆文 李葵芬 夏红波

【摘要】目的 分析影响同时性与异时性结直肠癌(CRLM)肝内微转移的危险因素。方法 回顾性分析我院和外院同期收治的行肝切除手术的228例CRLM患者的临床资料,根据肝转移时间的不同,分为同时性组(同时性CRLM,118例)和异时性组(异时性CRLM,110例),比较两组患者术后肝内微转移发生率,并进行影响CRLM肝内微转移的logistic回归分析。结果 同时性组肝内微转移发生率为66.10%(78/118),明显高于异时性组的41.82%(46/110)($P<0.05$);原发肿瘤分化程度、原发癌灶TNM分期、原发癌灶切缘宽度是影响CRLM肝内微转移的独立危险因素($P<0.05$)。结论 同时性CRLM肝内微转移发生率高于异时性CRLM,原发肿瘤分化程度、原发癌灶TNM分期、原发癌灶切缘宽度是影响CRLM肝内微转移的独立危险因素。

【关键词】结直肠癌;肝转移;同时性;异时性;微转移

【中图分类号】R735.3+7

【文献标识码】A

【基金项目】佛山市卫生和计生局医学科研课题(20160184)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2018.04.010

Risk Factors of Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer with Liver Metastases*

ZHOU Bin-jing, QIN Hong-xing, LIU Qing-wen, et al., Department of General Surgery, the Fourth People's Hospital of Nanhai District, Foshan 528211, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective To analyze the risk factors of synchronous and metachronous colorectal cancer with liver metastases (CRLM). Methods The clinical data of 228 patients with CRLM treated by hepatectomy in our hospital during the period from February to August 2017 were retrospectively analyzed. According to the different time of liver metastasis, the patients were divided into synchronous group (synchronous CRLM, 118 cases) and metachronous group (metachronous CRLM, 110 cases). The incidence of postoperative intrahepatic micrometastases was compared between the two groups, and logistic regression analysis was performed to determine the influencing factors of intrahepatic micrometastases in CRLM. Results The incidence of intrahepatic micrometastasis in the synchronous group [66.10% (78/118)] was significantly higher than that in the metachronous group [41.82% (46/110)] ($\chi^2=13.53$, $P<0.05$). The differentiation degree of primary tumors, TNM stage of primary tumors, the resection margin width of primary tumors were independent risk factors for intrahepatic micrometastases in CRLM ($P<0.05$). Conclusion The incidence of intrahepatic micrometastases in synchronous CRLM is higher than that in metachronous CRLM. The differentiation degree of primary tumors, TNM stage of primary tumors, the resection margin width of primary tumors are independent risk factors of intrahepatic micrometastases in CRLM.

【Key words】Colorectal Cancer; Liver Metastasis; Synchronous; Metachronous; Micrometastasis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道最常见的癌症之一,而60%以上的CRC患者因癌细胞从结直肠脱离而转移至肝脏发生肝转移而死亡^[1]。结直肠癌肝转移(colorectal liver metastases, CRLM)是与机体免疫、癌细胞生物学特性、肝脏微环境有关的复杂过程,根据肝转移发生时间的不同,分为同时性CRLM和异时性CRLM,两种类型CRLM的生物学特性存在差异,故行肝切除手术的疗效和预后影响因素均不同^[2]。回顾性分析我院和外院同期收治的行肝切除术

的228例CRLM患者的临床资料,同时性CRLM(118例)、异时性CRLM(110例)患者行肝切除手术的疗效进行对比研究,旨在探讨同时性与异时性CRLM肝内微转移发生率及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年2月~2017年8月我院和外院同期收治的行肝切除手术的228例CRLM患

者的临床资料，纳入标准：符合中国卫生部2015年制定的《CRC诊疗规范》^[3]；经病理和影像学检查确诊为CRC，且存在CRC所致的肝转移；其他脏器无癌细胞转移；术前肝功能Child-Pugh分级为A或B级；年龄42~70岁；临床病理资料完整者。排除标准：伴有其他脏器原发性恶性肿瘤者；不确定肝转移由CRC所致者；原发性癌灶未切除者；有其他恶性肿瘤史者；术后1个月内死亡、失访或病理资料不全者。其中男性139例，女性89例，平均年龄(55.42±6.17)岁；同时性CRLM者118例，异时性CRLM者110例。

1.2 方法 所有患者均行肝切除术，手术切缘均大于1cm，术后28d后开始接受FOLF0X4化疗方案，肝切除组织均制成标本，沿着活体位置从肿瘤最大直径线至肝门这一平面剖开标本，将标本平行且分成约0.8cm厚的层片，层片上分别画出从肿瘤中心至肝门的虚线和向两边切缘末端的连线，分别做中心线和两端连线间的角平分线DLA，两条DLA线内侧为近端(靠近肝门)区域，外侧为远端(远离肝门)区域，用10%的甲醛将组织层片固定3d，而后常规进行脱水、透明、浸蜡、包埋，分别行细胞角蛋白(CK)-20免疫组化染色和苏木素-伊红染色(试剂盒均购于福建迈新公司)，再用Leica轮转式切片机及REICHERT-JunG电动大切片机制作肝转移肿瘤连续病理切片，厚度约4.5 μm。

1.3 资料收集与分析

①肝内微转移发生率：阅片，在大切片上检测并定位肝内微转移灶，包括门静脉癌栓、其他血管癌栓和微小播散结节，若静脉血管内有微小癌栓，并伴有动脉和胆管，定义为门静脉微癌栓，否则为其他血管微癌栓，计算同时性和异时性CRLM肝内微转移发生率。②收集所有患者临床资料，包括性别、年龄、原发癌部位、原发肿瘤直径、肿瘤分化程度、TNM分期、转移数量和原发癌灶切缘宽度等，分析将这些因素代入logistic回归分析方程，分析影响

CRLM肝内微转移的独立危险因素。

1.4 数据分析 数据分析采用SPSS19.0软件，计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示，行t检验，计数数据以[n(%)]，行 χ^2 检验，采用logistic回归分析方程进行单因素和多因素影响因素分析，P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肝内微转移发生率比较 同时性组118例标本的肿瘤周围肝组织中共检出376个微转移灶，肝内微转移发生率为66.10%(78/118)，其中门静脉微癌栓270个(71.81%)，其他血管微癌栓98个(26.06%)，微小播散结节8个(2.13%)。异时性组110例标本的肿瘤周围肝组织中共检出235个微转移灶，肝内微转移发生率为41.82%(46/110)，其中门静脉微癌栓164个(69.79%)，其他血管微癌栓64个(27.23%)，微小播散结节7个(2.98%)。两组肝内微转移发生率比较，同时性组明显高于异时性组($\chi^2=13.53$, P<0.05)。

2.2 影响CRLM肝内微转移的logistic回归分析 原发肿瘤分化程度、原发癌灶TNM分期、原发癌灶切缘宽度是影响CRLM肝内微转移的独立危险因素。见表1。

表1 影响CRLM肝内微转移的logistic回归分析

因素		有肝内微转移 (n=124)	无肝内微转移 (n=104)	χ^2 值	P值	OR	95%CI
性别	男	72(58.06)	67(64.42)	0.96	>0.05	0.782	0.349-1.035
	女	52(41.94)	37(35.58)				
年龄	<60岁	79(63.71)	74(71.15)	1.42	>0.05	1.023	0.667-1.852
	≥60岁	45(36.29)	30(28.85)				
原发癌部位	直肠	46(37.10)	31(29.81)	1.34	>0.05	0.937	0.225-1.409
	结肠	78(62.90)	73(70.19)				
转移瘤体直径(cm)	<5	66(53.23)	70(67.31)	4.66	<0.05	1.531	1.007-3.856
	≥5	58(46.77)	34(32.69)				
分化程度	高	11(8.87)	13(12.5)	10.65	<0.05	2.344	1.069-5.140
	中	78(62.90)	43(41.35)				
	低	35(28.23)	48(46.15)				
原发癌灶TNM分期	I期	3(2.42)	8(7.69)	10.61	<0.05	2.445	1.147-5.211
	II期	25(20.16)	34(32.70)				
	III期	45(36.29)	35(33.65)				
	IV期	51(41.13)	27(25.96)				
转移数量	≤2	52(41.94)	60(57.69)	5.62	<0.05	1.560	1.086-3.521
	>2	72(58.06)	44(42.31)				
原发癌切缘宽度	1-2cm	69(55.65)	82(78.85)	13.61	<0.05	2.453	1.092-5.508
	≥2cm	55(4.35)	22(21.15)				

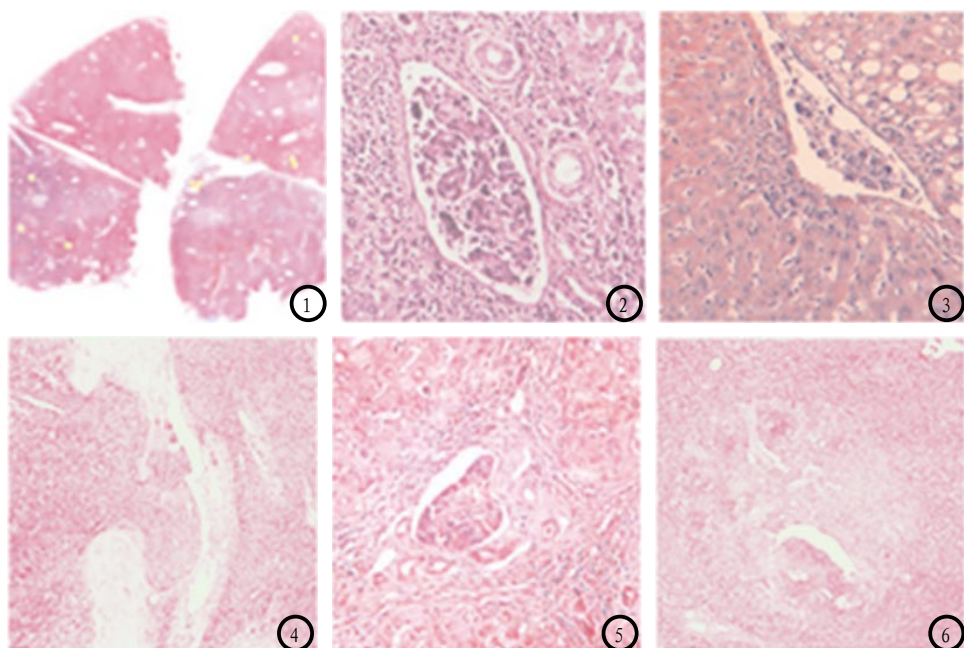


图1-6 肝内微转移图片。图1为大切片拼合图片，黄色点为转移位置；图2为门静脉微癌栓；图3为肝静脉内微转移；图4为癌灶穿越周围血管壁，入侵血管腔；图5为血管腔内癌栓；图6为微小播散结节。

3 讨论

肝转移是CRC患者最主要的死亡原因之一，目前治疗CRLM的方法呈多样化，国内外研究表明，根治性肝切除术可以显著提高CRLM患者的5年存活率^[4]。但许多患者由于经济压力、身体状况等原因不愿意接受肝切除术，肝脏是人体储备功能较强的一个器官，一旦出现肝转移，意味着患者肝脏代偿功能存在障碍，严重影响患者各脏腑正常功能和生存期^[5]。CRC术后6个月内发生肝转移为同时性CRLM，CEC术后6个月后出现肝转移为异时性CRLM，两者发生肝转移的时间、生物学特性不同，故行肝切除术后的预后也不同^[6]。国内关于影响CRLM肝切除术预后的研究较多，但在同时性和异时性CRLM肝内微转移方面的研究鲜有。本研究回顾性分析2017年2月-2017年8月我院和外院同期收治的行肝切除术的228例CRLM患者的临床资料，发现两者肝内微转移发生率存在差异。

微转移是非血液系统的癌灶在发展过程中散播在淋巴、血管、肝、骨髓等组织中的微小癌细胞灶，直径低于2mm，可逃避影像学等手段的监测。本研究通过观察切除肝组织制成的病理切片统计两组患者肝内微转移的发生率，发现同时性CRLM患者肝内微转移发生率为66.10%，明显高于异时性CRLM患者的41.82%，说明同时性CRLM的危险系数高于异时性CRLM。既往研究发现，低分化CRC患者的预后优于高分化CRC患

者，CRC的远处转移与原发肿瘤分期有关，说明原发肿瘤的分化程度和肿瘤分期与患者复发或转移息息相关^[7]。本文中，TNM分期IV期CRLM患者发生肝内微转移的概率为41.13%，显著高于TNM分期为I期的2.42%，回归分析结果显示，原发肿瘤分化程度、原发肿瘤TNM分期是影响CRLM肝内微转移的独立危险因素。

目前，国内行根治性肿瘤切除手术的原则为无肿瘤残留，但原发癌灶切缘宽度具体为多少却存在争议，有研究表明切缘宽度是影响同

期肝切除患者生存率的独立因素^[8]。本研究数据显示，原发癌灶切缘宽度是影响CRLM患者肝内微转移的独立危险因素，因此，在切除癌灶手术中，在避免癌细胞散播的前提下应尽量扩大切缘宽度，以防术后癌细胞转移。肝转移时间是判断CRLM同时性或异时性的唯一指标，许多同时性CRLM患者确诊时病程相对更晚期，同时性CRLM的生物学行为也更为恶性，为避免并发症和癌灶转移，临床一般建议同期手术，但二期手术与同期手术的存活率相似^[9]。对于异时性CRLM患者而言，肝切除术是安全有效的治疗方法，异时性CRLM患者术后生存期也相对长于同时性CRLM患者^[10]。

综上所述，同时性CRLM肝内微转移发生率高于异时性CRLM，两者生物学特性存在差异，不可一概而论，原发肿瘤分化程度、原发癌灶TNM分期、原发癌灶切缘宽度是影响CRLM肝内微转移的独立危险因素，临床中应重视高危人群的治疗。

参考文献

- [1] 黄霞.含西妥昔单抗化疗方案对k-ras基因野生型结直肠癌肝转移手术切除率的影响[J].中国基层医药,2015,22(4):484-486.
- [2] 艾冬梅,乔秀真,俞宏伟,等.微波消融、TACE与全身化疗治疗结直肠癌肝转移的疗效[J].医学临床研究,2017,34(7):1258-1260.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局.结直肠癌诊疗规范(2015年版)[J].中国实用外科杂志,2015,53(11):1177-1191.

(下转第88页)