

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.009

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.009

62例结直肠癌肝转移患者术后复发时间的风险因素

宋锦添¹, 陈奕贵¹, 杨建伟¹, 许春伟², 蔡雄超¹, 郑亮¹, 吴光锋¹, 汤忠秀¹, 张娟¹

(福建医科大学附属肿瘤医院 1. 消化道肿瘤内科; 2. 病理科, 福州 350014)

[摘要] 目的: 研究影响结直肠癌肝转移(colon rectal liver metastases, CRLM)术后复发时间的相关风险因素。方法: 回顾性收集62例经原发灶切除及肝转移灶局部治疗的CRLM患者临床病理特征、分子特征、治疗方式和预后信息, 分析以上因素对术后复发时间(recurrence-free survival, RFS)的影响。结果: 单因素分析显示术前接受治疗、术前接受多学科讨论、BRAF基因野生型对比术前未接受治疗、未进行术前多学科讨论及BRAF基因突变型对患者RFS有统计学意义($P < 0.05$); 多因素分析发现仅术前癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)水平($P < 0.001$)、术前多学科讨论($P = 0.004$)是影响RFS的独立因素。结论: 肠癌肝转移术前CEA水平和术前多学科讨论是术后RFS的独立预后因素。

[关键词] 结直肠癌肝转移; 术后复发时间; 癌胚抗原; 多学科团队

Prognostic risk factors of postoperative recurrence-free survival in 62 patients with colorectal cancer liver metastasis

SONG Jintian¹, CHEN Yigui¹, YANG Jianwei¹, XU Chunwei², CAI Xiongchao¹, ZHENG Liang¹, WU Guangfeng¹, TANG Zhongxiu¹, ZHANG Juan¹

(1. Department of Gastrointestinal Oncology; 2. Department of Pathology, Cancer Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China)

Abstract **Objective:** To determine the prognostic risk factors on progression-free survival of colon rectal liver metastases (CRLM) undergoing surgical treatment. **Methods:** The clinicopathological characteristics, genetic factors and treatment method of 62 CRLM cases undergoing resection of primary tumor and local treatment of liver metastases were collected retrospectively. The relationship between these factors and postoperative recurrence-free survival (RFS) were investigated. **Results:** Univariate analysis showed that preoperative carcino embryonic antigen (CEA) level and tumor pathological type, number of liver metastases, primary tumor location, preoperative treatment, multidisciplinary team (MDT), BRAF status was statistically significant associated with

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-29

通信作者 (Corresponding author): 陈奕贵, Email: 1141554200@qq.com; 杨建伟, Email: 1148534431@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家临床重点专科建设项目 (2013)。This work was supported by the National Clinical Key Specialty Construction Program, China (2013).

RFS ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that only preoperative CEA level ($P<0.001$) and MDT ($P=0.004$) were independent factors that affected RFS. **Conclusion:** Preoperative CEA level and MDT are independent prognostic factors of RFS for CRLM.

Keywords colon rectal liver metastases; recurrence-free survival; carcino embryonic antigen; multidisciplinary team

肝是结直肠癌血行转移最主要的器官之一^[1], 并且结直肠癌肝转移(colon rectal liver metastases, CRLM)是晚期结直肠癌治疗的重点和难点之一。15%~20%的结直肠癌患者在确诊时即合并肝转移, 而另外15%~20%的结直肠癌患者在原发灶根治切除术后发生肝转移^[2-7]。在不接受治疗的前提下, CRLM患者中位生存时间为6.9个月, 5年生存率接近0%^[8], 而肝转移灶能完全切除患者的中位生存期为35个月, 5年生存率可达30%~50%^[9-10], 因此肝转移灶的局部治疗对提高CRLM患者的生存率有重要意义。但是即使对于结直肠癌原发灶切除后, 并对肝转移灶经同期或分期手术切除、射频消融或介入栓塞局部治疗后, 仍有将近80%~85%的CRLM患者会出现复发^[11-12]。本研究通过回顾性分析62例经过原发灶切除及肝转移灶局部治疗后CRLM患者的临床病理特征、分子特征和治疗情况, 分析以上因素对术后无复发时间(recurrence free survival, RFS)的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2012年1月至2016年12月福建医科大学附属肿瘤医院收治的CRLM患者62例, 经原发灶根治性切除术后及肝转移灶局部治疗后, 其中18例随访至今仍处于无瘤状态(肺部CT+腹部CT或MRI检查确认无瘤状态)。纳入标准: 1) 经福建医科大学附属肿瘤医院肠镜病理活检确诊为结直肠癌患者, 或外院肠镜病理活检、经福建医科大学附属肿瘤医院病理科确诊的患者; 2) 腹部CT或MRI检查确诊存在肝转移灶, 同时全身其余各处影像学检查未提示存在转移灶; 3) 经积极治疗后, 影像学检查提示曾获得一段无瘤生存状态或至今仍处于无瘤状态。其中1年无瘤生存率为43.5%(24/62), 2年无瘤生存率为32.2%(20/62), 3年无瘤生存率为29%(18/62)。

1.2 方法

1.2.1 收集患者临床基本信息

入选患者的临床基本信息包括年龄、性

别、既往史、治疗前癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)水平, 肝转移灶影像学(CT或MRI), 记录转移灶大小及个数。对原发灶切除后有详细的病理分析, 并行KRAS, BRAF及错配修复(mismatch repair, MMR)基因DNA测序, 免疫组织化学检测MMR蛋白表达(包括MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)。

1.2.2 术前治疗

术前采用新辅助治疗或转化治疗, 化学治疗(以下简称为化疗)方案采用奥沙利铂或伊立替康为主的方案, 联合或不联合靶向治疗(贝伐单抗或西妥昔单抗)对于接受术前贝伐单抗联合方案应选择最后一次使用贝伐单抗后6~8周进行手术, 对于术前接受含西妥昔单抗方案治疗仅在RAS基因野生型的患者中应用。对于新辅助治疗或转化治疗患者, 每3周期复查影像学, 根据实体瘤治疗疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行疗效评估。对于转化治疗后肿瘤缩小到能进行R₀切除即接受手术。新辅助治疗不超过6周期, 在2~3个月内完成并接受手术治疗。

1.2.3 随访

采用电话或信函方式进行随访, 随访截止至2017年12月。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析, 进行成组配对 t 检验、 χ^2 检验和Kaplan-Meier法及log-rank进行影响疾病复发的单因素分析; 与复发相关的单因素全部代入Cox比例风险回归模型进行多因素分析, 得到影响复发的独立因素; 术后RFS的计算由手术R₀切除开始至患者出现明确证据的复发或转移。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在62例患者中, 男38例, 女24例, 年龄 ≤ 60 岁25例, >60 岁37例; 术前CEA >200 ng/mL 32例, CEA >200 ng/mL 30例; 肝转移灶 ≤ 3 个26例, >3 个36例; 病理类型: 低分化或印戒细胞癌共38例, 高分化或中分化24例; 肝转移病灶 >5 cm 28例, ≤ 5 cm

34例;同时性肝转移34例,异时性肝转移28例;术后区域淋巴结转移阳性34例,阴性28例;右半结肠35例,左半结肠及直肠27例;术前进行多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论31例,未进行MDT讨论31例;术前接受治疗42例,其中接受化疗29例,接受化疗联合靶向治疗13例,未接受治疗20例;MSI-H 8例, MSS或MSI-L 54例;KRAS突变型31例, KRAS野生型31例; BRAF突变型32例, BRAF野生型30例(表1)。

表1 62例CRLM患者临床资料及病理特征

Table 1 Clinical data and pathological feature of 62 patients with CRLM

特征	例数(%)	P
性别		0.089
男	38 (61.3)	
女	24 (38.7)	
年龄/岁		0.059
≤60	25 (40.3)	
>60	37 (59.7)	
术前CEA水平/(ng·mL ⁻¹)		0.001
>200	32 (51.6)	
≤200	30 (48.4)	
肝转移灶数目/个		0.04
≤3	26 (41.9)	
>3	36 (58.1)	
肝转移灶大小/cm		0.075
>5	28 (45.2)	
≤5	34 (54.8)	
病理类型		0.019
低分化或印戒细胞	38 (61.3)	
高分化或中分化	24 (38.7)	
转移类型		0.083
同时性肝转移	34 (54.8)	
异时性肝转移	28 (45.2)	
术后区域淋巴结转移		0.079
阳性	34 (54.8)	
阴性	28 (45.2)	
原发肿瘤部位		0.020
左半结肠	27 (43.5)	
右半结肠	35 (56.5)	
术前MDT讨论		0.001
是	31 (50.0)	
否	31 (50.0)	

表1 (续表)

特征	例数(%)	P
术前治疗		0.060
术前化疗	29 (46.8)	
术前靶向联合化疗	13 (20.9)	
未进行术前治疗	20 (32.3)	
MSI状态		0.095
MSI-H	8 (12.9)	
MSS/MSI-L	54 (87.1)	
KRAS状态		0.076
突变型	31 (50.0)	
野生型	31 (50.0)	
BRAF状态		0.031
突变型	32 (51.6)	
野生型	30 (48.4)	

单因素分析显示:不同性别、年龄、KRAS基因状态、MSI基因状态、区域淋巴结转移情况、肝转移时间性、肝转移灶大小、术前治疗方案是否联合靶向药物对患者RFS无影响($P>0.05$);术前CEA ≤ 200 ng/mL、病理学为高分化或中分化、肝转移灶 ≤ 3 个、左半结肠癌、术前接受多学科讨论、BRAF野生型分别对比术前CEA >200 ng/mL、病理学为低分化或印戒细胞癌、肝转移灶 >3 个、右半结肠癌、术前未接受多学科讨论、BRAF突变型对患者RFS有延长(图1, 图2; $P<0.05$)。复发相关的单因素全部代入Cox比例风险回归模型进行多因素分析,发现仅术前CEA水平、术前多学科讨论是影响RFS的独立因素($P<0.05$, 表2)。

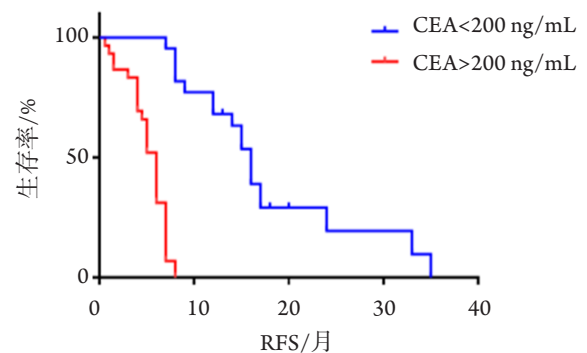


图1 单因素分析CEA >200 ng/mL组与CEA <200 ng/mL组中位无进展生存期($P<0.001$)

Figure 1 Single analysis of median progression-free survival in the CEA >200 ng/mL group and CEA <200 ng/mL group ($P<0.001$)

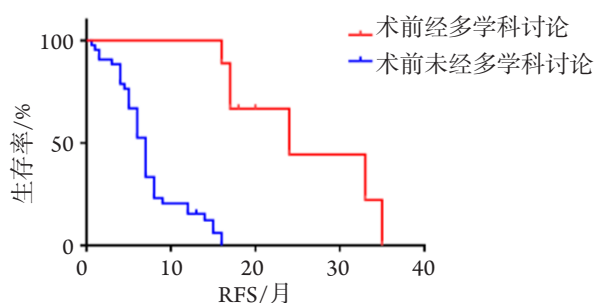


图2 单因素分析接受术前治疗组与未接受术前治疗组中位无进展生存期($P=0.004$)

Figure 2 Single analysis of median progression-free survival between the preoperative treatment group and the non-preoperative treatment group ($P=0.004$)

表2 62例CRLM病例术后复发时间单因素和多因素分析

Table 2 Single and multiple factor analysis of postoperative recurrence time in 62 CRIM

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
CEA	19.68 (6.07~63.78)	0.001	9.96 (2.80~35.41)	0.001
病理类型	2.12 (1.13~3.98)	0.019	1.08 (0.49~2.41)	0.844
转移灶个数	2.57 (1.33~4.95)	0.004	1.04 (0.57~2.11)	0.798
原发部位	2.28 (1.14~4.57)	0.020	0.89 (0.42~1.85)	0.749
术前治疗	0.42 (0.22~0.77)	0.006	0.92 (0.46~1.84)	0.809
MDT	0.04 (0.006~0.24)	0.001	0.04 (0.005~0.36)	0.004
BRAF	2.76 (1.10~6.96)	0.031	1.13 (0.37~3.44)	0.826

3 讨论

本研究结果显示：术前CEA水平、肿瘤病理类型、肝转移灶个数、左右半结肠、术前治疗、术前多学科讨论、BRAF基因状态与患者术后复发时间差异有统计学意义；术前CEA水平、术前多学科讨论是影响复发时间的独立因素。目前评估结直肠癌转移预后最为知名的是斯隆·凯特琳癌症纪念医院创建的MSKCC预后风险评分系统(Clinical Risk Scores, CRS)，评估因素包括原发灶淋巴结转移状态(阳性)、原发肿瘤与肝转移的无间歇期(<12个月)、肝转移灶数目(>1个)、最大肝转移灶的大小(>5 cm)以及CEA水平(>200 ng/mL)，每符合上述其中一项标准获评1分^[13]。评分结果可体现患者的预后差异：0分的患者5年总生存率(overall survival, OS)可达到60%，而5分的患者仅为14%^[14]。本研究单因素分析结果与CRS评分系统

基本一致，主要区别在于术前MDT讨论对延长术后复发时间的积极影响。MDT是CRLM治疗的良好模式，综合多个学科意见指导的个性化方案能更有效延长患者生存、提高生活质量，并且能减少医疗支出^[14-16]。近年来，随着对结直肠癌生物学特性的进一步认识以及对KRAS, NRAS, BRAF等基因的深入了解，CRLM的研究正在向微观化方向发展。Vauthey等^[17]报道的193例经肝转移灶切除的CRLM患者中，RAS基因突变的患者3年复发率更高，且与术后早期的肺转移灶相关，也和更差的预后相关。Odisio等^[18]则报道了92例CRLM患者，其中36例(39%)RAS基因变异的患者经消融治疗后，RAS基因变异患者更容易出现局部肿瘤进展。但本研究结果并未发现RAS基因与CRLM术后复发时间相关，这可能与治疗方式、东西方人群的肠癌生物学特性存在差异相关。

本研究通过对62例肠癌肝转移患者的临床因素、病理因素及基因因素的回顾分析，发现术前CEA水平和术前多学科讨论是患者RFS的独立影响因素，因此为确定CRLM预后的分子分型，将有利于筛选出真正需要进行新辅助化疗的高危人群，同时进一步甄别肝转移灶切除后获益不大的患者，以避免不必要的手术创伤，并且提示高危患者围手术期接受强化治疗，最终达到精确分层治疗的目标，从而提高综合治疗的效果。但鉴于本研究为回顾性研究，同时本中心收集符合条件人群有限，因此结果存在局限性，故需要更多前瞻性、随机、多中心的临床研究，以明确真正影响CRLM患者术后复发的相关因素。

参考文献

- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(3): 938-946.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(14): 2212-2221.
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9243-9249.
- Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(17): 2947-2959.
- Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer[J]. Oncology (Williston Park), 2006, 20(10): 1161-1176, 1179;

- discussion 1179-1180, 1185-1186.
6. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2): 766-770.
 7. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis[J]. *BMC Surg*, 2010, 10: 27.
 8. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases[J]. *Lancet*, 1994, 343(8910): 1405-1410.
 9. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases[J]. *Ann Surg*, 2002, 235(6): 759-766.
 10. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of progression after hepatic resection for colorectal metastases[J]. *Ann Surg*, 2005, 241(5): 715-722, discussion 722-724.
 11. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8): 2138-2146.
 12. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 10(8): 801-809.
 13. Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 174.
 14. 张齐, 滕皋军. 结直肠癌肝转移的介入治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(6): 621-624.
ZHANG Qj, TENG Gaojun. Interventional therapy of colorectal liver metastasis[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 20(6): 621-624.
 15. Yip VS, Collins B, Dunne DF, et al. Optimal imaging sequence for staging in colorectal liver metastases: analysis of three hypothetical imaging strategies[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(5): 937-943.
 16. 王杉, 申占龙. 对我国结直肠癌肝转移治疗现状的思考[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(10): 993-996.
WANG Shan, SHEN Zhanlong. Considerations on the therapy of colorectal cancer liver metastasis in China[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery* 2012, 15(10): 993-996.
 17. Vauthey JN, Zimmiti G, Kopetz SE, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(4): 619-626; discussion 626-627.
 18. Odisio BC, Yamashita S, Huang SY, et al. Local tumour progression after percutaneous ablation of colorectal liver metastases according to RAS mutation status[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(6): 760-768.

本文引用: 宋锦添, 陈奕贵, 杨建伟, 许春伟, 蔡雄超, 郑亮, 吴光锋, 汤忠秀, 张娟. 62例结直肠癌肝转移患者术后复发时间的风险因素[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1646-1650. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.009

Cite this article as: SONG Jintian, CHEN Yigui, YANG Jianwei, XU Chunwei, CAI Xiongchao, ZHENG Liang, WU Guangfeng, TANG Zhongxiu, ZHANG Juan. Prognostic risk factors of postoperative recurrence-free survival in 62 patients with colorectal cancer liver metastasis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1646-1650. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.009