

文章编号:1005-6947(2008)10-0950-05

· 胃肠道肿瘤专题研究 ·

结直肠癌同时肝转移和腹膜转移的处理及预后

宋武, 何裕隆, 蔡世荣, 张常华, 陈创奇, 詹文华

(中山大学附属第一医院 胃肠胰外科、中山大学胃癌诊治中心, 广东 广州 510080)

摘要:目的 探讨结直肠癌同时性肝转移和腹膜扩散患者的相关临床病理因素以及手术干预对其预后的影响。方法 回顾性分析12年间中山大学附属第一医院肠癌数据库资料中有同时性肝转移和/或腹膜扩散患者(166例/150例)的临床病例资料及随访结果。结果 在诸多病理因素中肿瘤分化程度和浆膜浸润与腹膜扩散有关($P < 0.01$),而肿瘤分化程度,浆膜浸润和Dukes分期等与同时性肝转移有关($P < 0.01$);手术不可切除的结直肠癌伴同时性肝转移组与伴腹膜扩散组的短期和长期生存率差异无统计学意义($P > 0.05$),而在手术可切除组中伴腹膜扩散者的长期生存率优于伴肝转移者($P < 0.01$)。结论 结直肠癌腹膜转移患者较同时性肝转移患者长期预后好;手术不可切除的结直肠癌伴腹膜扩散或肝转移才标志着肿瘤的终末期;结直肠癌伴腹膜转移根治切除组较伴同时性肝转移根治切除组预后好,局限的结直肠癌伴腹膜转移通过手术可能得到根治。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(10): 950-954]

关键词: 结直肠肿瘤/外科学; 肝肿瘤/继发性; 腹膜扩散; 肿瘤转移; 预后

中图分类号: R 735.3

文献标识码: A

Treatment and prognosis of synchronous hepatic metastasis and peritoneal dissemination in colorectal cancer

SONG Wu, HE Yulong, CAI Shirong, ZHANG Changhua, CHEN Chuangqi, ZHAN Wenhua
(Department of Gastrointestinal and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yet-san University; Gastric Cancer Diagnosis and Therapeutic Center, Zhongshan University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of pathologic factors with the prognosis of colorectal cancer patients with peritoneal dissemination and/or synchronous liver metastasis, and the effect of surgical intervention on the prognosis. **Methods** Based on our 12-year database, the clinicopathologic data and the result of follow-up of colorectal cancer complicated with peritoneal dissemination (150 cases) and/or synchronous liver metastasis (166 cases) were analyzed retrospectively. **Results** Multi-variate analysis indicated that peritoneal dissemination from colorectal cancer was associated with the depth of tumor infiltration and tumor differentiation, while liver metastasis was associated with tumor differentiation, depth of tumor infiltration and the Dukes staging ($P < 0.01$). Both short-term and long-term overall survival rates showed no statistical difference between unresectable colorectal cancer patients with peritoneal dissemination and unresectable colorectal cancer patients with liver metastasis ($P > 0.05$). However, in the resectable colorectal cancer patients, long-term overall survival of the patients with peritoneal dissemination was significantly better than those with liver metastasis ($P < 0.01$). **Conclusions** Patients with peritoneal dissemination have better long term prognosis than those with liver metastasis in colorectal cancer. Only the unresectable peritoneal dissemination or liver metastasis is indicative of end-stage colorectal cancer. Radical resection of colorectal cancer with peritoneal dissemination has a better prognosis than radical resection for patients with synchronous liver metastasis. Radical excision could be achieved in patients with local peritoneal

收稿日期: 2008-04-29; 修订日期: 2008-07-23。

作者简介: 宋武, 男, 广州中山大学附属第一医院主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

通讯作者: 何裕隆 E-mail: YLH@medical.com

dissemination.

[Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(10): 950 - 954]

CLC number: Colorectal Neoplasms/surg; Liver Neoplasms /second; Peritoneal Dissemination; Neoplasm Metastasis; Prognosis

Key words: R 735.3

Document code: A

结直肠癌根治术后5年生存率已达到60%~70%;但若伴肝转移或腹膜转移则是无法行根治性手术的重要原因,故此类患者预后较差。结直肠癌伴肝转移治疗原则在国内外已形成共识,但关于肠癌伴腹膜转移的治疗原则及方式还存在争议,然而通过手术切除及其他综合治疗方式处理腹膜转移患者,可以明显提高5年生存率^[1]。目前文献报道尚缺少结直肠癌伴肝转移和腹膜转移的对比的研究。本研究通过对数据库临床病理资料和最新随访结果进行回顾性分析,探讨结直肠癌伴腹膜转移和腹膜转移患者的病理的相关因素、近远期临床结局、以及手术干预对预后的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

我科1994年8月—2006年10月共完成肠癌手术2 019例。按数据库入库拟定膜扩散分级标准,将腹膜扩散组患者分为:P0组(无腹膜扩散组),1 869例;P组(肠癌伴腹膜扩散组)150例(7.40%)。P组又按腹膜扩散程度分为3组:(1)P1组(有腹膜扩散,较局限,肉眼完全切除);(2)P2组(手术无法完全切除转移扩散腹膜肿瘤,手术切除后残留区域性腹膜转移扩散范围为2.5 cm < 残留腹膜转移扩散范围 < 5 cm);(3)P3组(广泛腹膜转移扩散无法切除,或切除后残留范围 > 5 cm)。P1组63例,P2组67例,P3组20例。将同时性肝转移分为:H0组(无同时性肝转移)1 824例(90.30%);缺乏记录29例(1.50%)例;H组(肠癌伴同时性肝转移者)166例(8.10%)。P+H组(同时伴腹膜扩散和肝转移)共有30例,其中,P1组7例,P2组16例,P3组7例。单纯腹膜转移和单纯肝转移分别是120例和136例。患者的性别、年龄、肿瘤部位、分型、大小、周径、部位、输血、肠梗阻、分化程度、浸润深度、Dukes分期、淋巴结转移等临床病理资料见表1。

1.2 手术方式

伴腹膜转移150例肠癌患者按手术方式分为3组:(1)肉眼根治切除组(radical sugery,RS),59例,实施原发病灶切除加局部转移灶切除术;(2)姑息手术切除组(palliative resection PO),74

例,实施原发病灶切除加局部转移灶姑息切除术;(3)非切除手术组(nonresection operatiou,NR),15例,行减瘤手术、旁路手术或捷径手术解决梗阻的手术。H组166例肠癌伴同时性肝转移组按原发病灶和肝转移手术方式分为:(1)HR组(同时性肝转移者可根治性手术切除肝转移病灶组)50例;(2)H+P组(结直肠癌伴同时性肝转移姑息外科治疗组,包括原发病灶姑息切除,多个肝转移病灶无法全部切除,切缘病理阳性,伴有其他部位转移,姑息对症治疗组等)共116例。

1.3 随访

随访间隔为术后第1年每3个月1次,第2年起每半年1次;同时为为避免过多的截尾数据对结果造成影响,故剔除部分随访时间短患者,被纳入分析的患者其术后观察时间不短于1年。随访时间为1~147个月,总随访率为95.7%,其中腹膜扩散组失访4例,随访率为96.3%;非腹膜扩散组随访率为94.9%,同时性肝转移组随访率为97.3%,不伴同时性肝转移组的随访率为94.0%

1.4 统计学处理

应用SPSS11.0统计软件进行统计学分析。计量资料采用Chi-square检验。对于单因素分析有意义的病理指标,应用Cox风险回归模型采用逐步引入的方法分析影响肠癌伴腹膜转移或同时性肝转移的预后的独立临床病理因素。相关性分析用 χ^2 检验;根据寿命表法计算生存率;用寿命表法进行术后1,3,5,年生存分析时,为避免过多的截尾数据对结果造成影响,被纳入分析的患者其术后观察时间不短于1,3,5年。

2 结果

2.1 临床病理资料分析

与腹膜扩散密切相关的因素有:年龄、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移、肝转移、肿瘤穿透浆膜、癌性梗阻等($P < 0.05$);与肝转移显著密切相关的因素有术前CEA水平、性别、输血量、腹水、盆底种植、淋巴结阳性、脏器侵犯、病灶部位、肿瘤穿透浆膜、Ducks分期, ($P < 0.05$);多因素分析显示肿瘤分化程度和浆膜浸润与腹膜扩散有关,而性别,Ducks分期,肿瘤分化程度和脏器侵犯和浆膜浸润与同时性肝转移有关(表1)。

表1 结直肠癌伴腹膜扩散和肝转移组与非腹膜扩散和肝转移组的部分临床病理特征分析

临床病理	P0组	P组	χ^2	P	H0组	H组	χ^2	P
性别								
男	1050	99	4.54	0.03	1040	109	4.66	0.03
女	790	51						
癌性肠梗阻								
无	1626	106	38.89	<0.01	1601	131	11.69	0.003
不完全	119	26						
完全	95	18						
输血								
0-400	1406	99	8.20	0.017	1403	102	20.14	<0.01
400-800	278	32						
>800	156	19						
脏器侵犯								
无	1 569	65	166.00	<0.001	1530	103	49.26	<0.01
有	271	85						
淋巴结肿大								
无	576	30	8.36	0.004	580	26	18.70	<0.001
有	1 264	120						
瘤周径								
<1/2	358	7	33.72	<0.001	358	7	30.23	<0.01
1/2~2/3	276	15						
2/3~3/4	266	22						
>3/4	354	30						
全圈	586	76						
浸润深度								
黏膜层	49	0	47.17	<0.01	49	0	31.47	<0.01
黏膜下层	86	3						
肌层	406	9						
浆膜层	1136	106						
浆膜外	163	32						
组织分型								
腺癌	1661	125	10.83	0.004	1622	153	3.74	0.15
黏液腺癌	144	25						
其它	35							
分化程度								
高分化	306	19	34.43	<0.01	310	15	9.35	<0.01
中分化	1197	74						
低或未分化	337	57						
年龄								
<60	905	77	0.26	0.61	910	72	2.59	0.11
≥60	935	73						
浆膜浸润								
S ₀	486	7	134.54	<0.01	485	8	54.51	<0.001
S ₁	428	7						
S ₂	542	47						
S ₃	384	89						
大体分型								
溃疡型	703	58	25.55	<0.001	704	57	1.22	0.54
肿块型	866	48						
浸润型	271	44						
Ducks分期								
A	224	1	201.00	<0.001	225	0	675.29	<0.001
B	795	26						
C	586	39						
D	235	84						
术前CEA水平								
正常	592	41	1.49	0.22	615	18	35.65	<0.001
高	1 248	109						

2.2 生存情况分析

2.2.1 P, H组及PH组生存分析比较 H组术后1, 3, 5年生存率分别为73%, 24%, 10%; P组1, 3, 5年生存率分别为76%, 45%, 37%; P+H组1, 3, 5年生存率分别为46%, 5%, 和0。经Wilcoxon检验: P, H及PH组总的生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 10.89, P = 0.004$), H组总体生存率最高, PH组总体生存率最低。两两比较显示: P组与H组比较, P组与P+H组比较, H组和P+H组比较, 差异均有统计学意义($P = 0.04, P = 0.03, P = 0.003$) (图1)。

2.2.2 根治性手术和姑息性手术对预后的影响 (1)腹膜转移可切除组1, 3, 5年生存率分别为88%, 67%和55%; 肝转移可切除组1, 3, 5年生存率分别为87%, 37%和16%。经Wilcoxon检验: 两组总的生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 6.62, P = 0.01$), 表明腹膜转移可切除组总的生存率高于肝转移可切除组(图2)。

(2)腹膜转移不可切除组1, 3, 5年生存率分

别为48%, 4%和0%; 肝转移不可切除组1, 3, 5年生存率分别为52%, 8%, 0%; 肝转移并腹膜转移不可切除组1, 3, 5年生存率分别为46%, 0%, 0%。经Wilcoxon检验, 3组总的生存率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.216, P = 0.898$) (图3)。

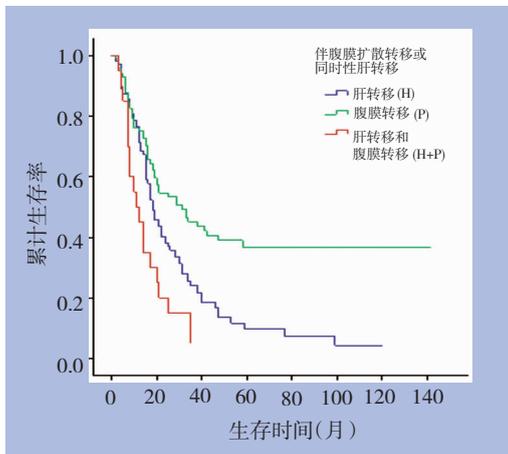


图1 P, H组及P+H组总体生存曲线

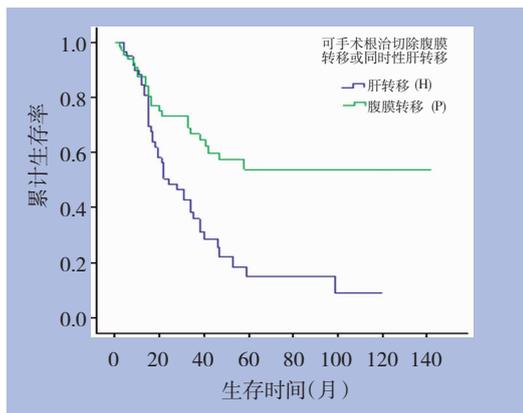


图2 可手术切除结直肠癌伴腹膜组和肝转移组总体生存曲线

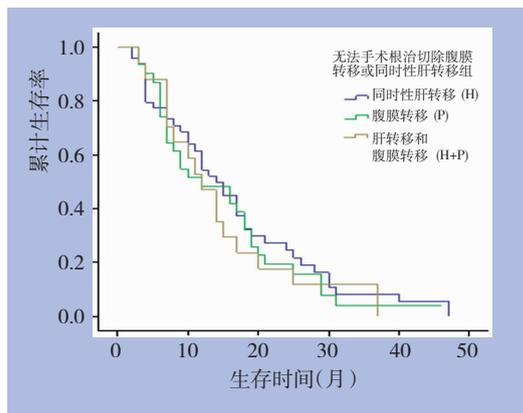


图3 不可切除组结直肠癌伴腹膜扩散组和肝转移组及同时伴腹膜和肝转移组总体生存曲线

3 讨论

文献报道结直肠癌腹膜扩散的高危因素有年龄和PT4, CA-199^[2], 与肝转移相关的高危因素有术前CEA水平、淋巴结转移、浆膜浸润、肿瘤分化程度等^[3]。本研究结果显示, 结直肠癌腹膜扩散的高危因素有浆膜浸润和肿瘤分化程度; 同时性肝转移的高危因素有性别、Duck分期、肿瘤分化程度和脏器侵犯与浆膜浸润。文献与本研究结果显示, 与结直肠癌腹膜扩散和肝转移相关的临床病理因素均为预后较差的因素, 说明腹膜转

移和肝转移患者的预后较差。肿瘤穿透浆膜层可以促进肿瘤的腹膜转移, 本组138(138/150)明显浆膜穿透浸润的患者发生了腹膜转移(另12例未穿透浆膜层也发生了腹膜扩散), 肿瘤穿透浆膜说明肿瘤本身侵袭性较强, 同时在浸润过程中也易通过血循环转移到结直肠癌血道转移主要靶器官-肝; 病理分化程度差的肿瘤侵袭性及转移能力强, 也易通过血道和淋巴道转移, 容易导致腹膜和肝转移。

文献报道, 未经治疗结直肠癌伴腹膜转移的自然病程中位生存时间是5~9个月^[4-5], 而伴肝转移的自然病程约为5~10个月左右^[6]。本文结

果显示,结直肠癌伴腹膜转移不可切除组和同时性肝转移不可切除组1年生存率为48%和52%,3年生存率为4%和8%,无1例生存期超过5年。笔者认为结直肠癌伴有不可切除的肝转移或腹膜扩散都是结直肠肿瘤的不可逆的最晚期事件,是肿瘤发展的终末阶段,此时姑息性手术切除无益于预后,应该考虑主要采取化疗为主结合其他治疗的综合措施,以延长患者寿命,改善生活质量。对这类患者考虑进行姑息手术切除时要慎重,主要用于伴有急性梗阻和出血的患者。

肝脏是结直肠癌最常见的转移部位,10%~25%的结直肠癌患者在诊断时即已存在肝转移,另有20%~25%的患者在肠癌术后发生肝转移。因此结直肠癌肝转移的发生率可高达50%。结直肠癌肝转移若未经治疗,其中位生存期仅为5~10个月左右。手术切除是唯一能够达到根治的手段,可使其5年生存率提高到约20%~40%左右,甚至可能治愈^[6-7]。故结直肠癌合并某种程度肝转移,并不标志着肿瘤进入终末期,此时有条件的应尽可能进行肿瘤原发病灶及肝转移病灶的切除,这已在国际国内形成共识^[7-8]。而结直肠癌伴有局限的腹膜扩散可以通过原发结直肠病灶和腹膜转移病灶切除而获得根治痊愈的效果^[9],本研究也证实了这一观点。文献报道结直肠癌伴腹膜扩散与胃癌伴腹膜扩散的生存率不同,前者预后远远好于后者;结直肠癌肝转移预后也明显好于胃癌肝转移^[10-11]。说明结直肠癌肝转移与腹膜转移的肿瘤生物学特性及预后与胃癌不同,对于可根治手术切除的肝或腹膜病灶并不代表肿瘤的终末期。本资料显示,结直肠癌伴腹膜转移可切除组1,3,5年生存率分别为88%,67%,55%;肝转移可切除组1,3,5年生存率分别为87%,37%,16%,腹膜转移5年生存率在文献报道范围内^[12],而同时性肝转移5年生存率比国内外文献报道低^[7,13]。虽然结直肠癌伴肝转移可切除组1年生存率与结直肠癌伴腹膜扩散的1年生存率相仿,但远期预后却远远低于腹膜扩散组。笔者分析可能与下列因素有关:一是由于某种程度的腹膜转移是局限扩散性质的,相当部分可通过手术及以完全切除;而同时性肝转移容易遗漏肝脏微转移病灶;二是由于约60%~70%结直肠癌伴同时性肝转移手术后出现复发,复发多数发生于肝脏^[14]。有研究认为结直肠癌同时性肝转移预示相对异时性肝转移更易

肝脏复发和面临相对差的预后^[8]。相对于结直肠癌同时性肝转移病灶,在早期和局限浸润状态的腹膜转移是可以通过手术切除而达到更多的根治且不会继续发生腹膜扩散转移。由于很难通过术前检查或肉眼判定腹膜扩散是局限、区域性、还是深部浸润、广泛的,故笔者建议手术者对于可以切除的腹膜转移应持积极的态度,尽量切除原发及腹膜转移病灶,对术中和术后综合处理也应持积极态度。

参考文献:

- [1] Sugarbaker PH. Strategies for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer [J]. *Cancer Invest*, 2005, 23(2): 155-172.
- [2] Yang SH, Lin JK, Lai CR, *et al.* Risk factors for peritoneal dissemination of colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2004, 87(4): 167-173.
- [3] Leporrier J, Maurel J, Chiche L, *et al.* Population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2006, 93(4): 465-474.
- [4] Gómez-Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, *et al.* Principles of the treatment of peritoneal carcinomatosis due to colorectal cancer: Current review and update [J]. *Cir Esp*, 2005, 77(1): 6-17.
- [5] 晏仲舒. 对待腹膜肿瘤种植转移的新概念 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15, (10): 801-802.
- [6] Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal liver metastases. [J]. *Colorectal Dis*, 2003, 5, (1): 2-23.
- [7] 蔡成机. 对胃、结直肠癌肝转移几个临床问题的思考 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14, (10): 721-722.
- [8] Tsai MS, Su YH, Ho MC, *et al.* Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2): 786-794.
- [9] Sugarbaker PH. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy [J]. *Tech Coloproctol*, 2005, 9(2): 95-103.
- [10] Vogel P, Rüschoff J, Kümmel S, *et al.* Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination: comparison between colon and gastric cancer [J]. 2000, 43(1): 92-100.
- [11] Hiratsuka M, Yano T, Yamamoto M, *et al.* Management of patients with hepatic metastases from gastric carcinoma [J]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 2003, 104(10): 711-716.
- [12] Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, *et al.* Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin Incidence and Current Treatment Strategies [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(2): 212-222.
- [13] Wang X, Hershman DL, Abrams JA, *et al.* Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(12): 1606-1612.
- [14] Tocchi A, Mazzone G, Brozzetti S, *et al.* Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19(6): 580-585.