



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.029
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.029
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(10):1490-1493.

· 临床报道 ·

结直肠癌骨转移患者的临床特征及预后分析

顾夙, 翟亚业

(河南省南阳市中心医院 骨科, 河南 南阳 473000)

摘要

目的: 探讨结直肠癌骨转移患者的临床特征及预后。

方法: 回顾性分析2010年1月—2014年1月收治的116例结直肠癌骨转移患者的临床资料。收集其临床病史、血液指标、影像学及病理学资料、治疗方法及随访资料等。分析结直肠癌骨转移的临床特征及预后影响因素,生存率用Kaplan-Meier法计算,单因素分析用Log-rank方法,多因素分析采用Cox回归模型。

结果: 116例患者以中老年患者居多,单发骨转移51例(44.0%),多发骨转移65例(56.0%),最常见的部位依次为骨盆、胸椎、腰椎、骶椎和肋骨。108例(93.1%)患者合并其他部位转移。从确诊结直肠癌至骨转移的中位时间为15.42个月,从骨转移至首次发生骨相关事件中位时间为2.35个月。骨相关性事件中骨转移灶放疗、严重骨痛和病理性骨折发生率分别为42.2%、22.4%、8.6%。发生骨转移后患者的1、2、3年生存率分别为36.9%、21.4%、12.5%,中位生存时间为11.45个月,单因素分析结果显示:ECOG评分、原发灶大小、ALP水平、CEA水平、是否合并其他部位转移、骨转移后化疗和双膦酸盐治疗与预后相关(均 $P<0.05$);Cox模型多因素分析结果显示:ECOG评分和化疗是预后的独立影响因素($P<0.05$)。

结论: 结直肠癌骨转移患者的预后较差,放疗及双膦酸盐类药物可以为提高生活质量提供帮助,全身化疗可以使患者生存获益。

关键词

直肠肿瘤; 肿瘤转移, 骨; 临床特征; 预后
中图分类号: R735.3

结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤,在恶性肿瘤中居第三位^[1]。调查发现,全球每年死于结直肠癌的患者约有60万^[2]。晚期结直肠癌易发生骨转移,国内文献^[3]报道结直肠癌骨转移发生率为7.5%~16.4%。临床发现骨转移严重影响结直肠癌患者的生活质量和生存期。近年来,随着恶性肿瘤诊疗水平的提高,结直肠癌患者的生存期不断提高,骨转移发生率也有所上升^[4]。因此,分析结直肠癌骨转移患者的临床特征及预后影响因素,探讨防治结直肠癌的有效手段,改善患者的生活质量和生存期具有重要的临床意义。本研究回顾性分析116例结直肠癌骨转移患者的临床资料,分析其临床特征、治疗方法、生存结果及预后影响

因素,希望能为结直肠癌骨转移临床防治方案的制定提供一定帮助。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析2010年1月—2014年1月我院收治结直肠癌骨转移患者的临床资料。纳入标准:(1)病理确诊为结直肠癌,X线、CT、PET-CT、MRI等检查确诊为骨转移者;(2)临床治疗及随访资料完整者。排除双原发或多原发肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 病例采集方法 在我院病案室电脑内输入结肠癌、直肠癌和骨转移,共有129例患者符合,除去13例随访资料不完整者,共有116例患者纳入本研究。收集116例患者的临床病史、影像学、血液指标、病理学检查资料、治疗方法及随访结果。

1.2.2 随访 采取门诊随访及电话随访的方式,

收稿日期: 2015-01-10; 修订日期: 2015-08-22。

作者简介: 顾夙, 河南省南阳市中心医院主治医师, 主要从事骨科专业方面的研究。

通信作者: 顾夙, Email: gusuyishi2011@163.com

随访截至2014年10月30日,随访时间为6~58个月,平均随访时间12.4个月。

1.3 统计学处理

采用SPSS 15.0版统计学软件进行处理。计数资料以百分率表示组间比较采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料以中位数表示,组间比较采用非参数检验。生存率用Kaplan-Meier法计算,单因素分析用Log-rank方法,多因素分析采用Cox回归模型,检验标准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌骨转移临床特征

116例患者中结肠癌40例,直肠癌76例;男69例,女47例,年龄32~78岁,平均年龄 (54.7 ± 16.5) 岁。从确诊结直肠癌至骨转移的进展时间为1~78个月,中位进展时间为15.42个月。肿瘤部位、临床分期、分化程度、骨转移前化疗、术前后放疗及手术方式与结直肠癌确诊至骨转移的进展时间有关(表1)。116例患者发现骨转移时有疼痛症状85例(73.3%),其中重度疼痛38例(32.8%),轻中度疼痛47例(40.5%);以骨痛为首发症状的结直肠癌患者7例(6.0%)。

116例患者中,29例(25.0%)患者以骨转移为首发远处转移。8例(6.9%)患者骨转移为唯一的远处转移,108例(93.1%)患者合并其他部位转移,其中合并1个转移灶者40例,合并2个转移灶者68例,常见的合并转移灶部位为肺79例(68.1%),肝56例(48.3%),腹膜后淋巴结33例(28.4%),纵膈淋巴结20例(17.2%),肾上腺13例(11.2%),脑11例(9.5%),大网膜10例(8.6%),子宫及附件6例(5.2%)和胰腺4例(3.4%)。

116例患者中单发骨转移51例(44.0%),多发骨转移65例(56.0%)。骨转移最常见的部位依次为骨盆50例(43.1%)、胸椎46(39.7%)、腰椎45例(38.8%)、骶椎34例(29.3%)、肋骨34例(29.3%)、股骨15例(12.9%)、颈椎10例(8.6%)、肩胛骨8例(6.9%)、肱骨6例(5.2%)、颅骨3例(2.6%)、胸骨1例(0.9%)、锁骨1例(0.9%)。影像学检查提示:116例患者中溶骨性损害97例(83.6%),成骨性损害9例(7.8%),混合型损害10例(8.6%)。血

清癌胚抗原(CEA)水平升高89例(76.7%),血清碱性磷酸酶(ALP)水平升高38例(32.8%),血钙升高6例(5.2%)。

表1 结直肠癌骨转移临床特征

临床特征	n	中位进展时间(月)	95% CI	P
肿瘤部位				
结肠	40	9.24	5.3~15.8	0.007
直肠	76	19.32	14.9~24.6	
首诊临床分期				
I~II期	25	24.82	20.7~43.7	0.006
III期	49	17.97	15.3~25.4	
IV期	42	4.34	1.5~8.4	
分化程度				
高分化	27	20.68	16.5~27.3	0.004
中分化	62	18.37	12.3~22.4	
低分化	27	6.55	1.3~10.5	
骨转移前化疗				
是	90	16.87	13.7~20.5	0.005
否	26	4.36	1.5~9.4	
术前、后放疗				
是	54	23.24	16.5~29.6	0.008
否	62	12.65	8.6~19.6	
手术情况				
是	69	18.43	14.5~26.5	0.009
否	47	7.25	3.2~12.4	

2.2 骨相关事件

116例患者骨相关事件发生率为72例(62.1%),依次为骨转移灶放疗49例(42.2%),严重骨痛26例(22.4%),病理性骨折10例(8.6%),脊髓压迫8例(6.9%)及骨转移灶手术2例(1.7%)。有16例(13.8%)患者发生过2次骨相关事件。自发现骨转移至首次发生骨相关事件的时间为1~7个月,中位时间2.35个月。有30例(25.6%)在发生骨转移的1个月内即发生骨相关事件。72例发生骨相关事件患者的中位生存时间为8.24个月。

2.3 治疗方案及疗效

116例患者中有94例(81.0%)接受全身化疗,平均6个周期,化疗药物以奥沙利铂、氟尿嘧啶、伊立替康、卡培他滨为主;38例(32.8%)患者接受分子靶向治疗,主要由西妥昔单抗、贝伐单抗、重组人血管内皮抑制素;50例(43.1%)患者接受骨转移灶放疗。116例(100%)患者接受双磷酸盐治疗;70例(60.3%)患者应用阿片类镇痛药物。

接受化疗+骨转移灶放疗+双磷酸盐治疗患者的疼痛缓解率为84.3%,高于单纯放疗的70.2%、双磷酸盐+化疗的57.4%及单纯化疗的34.5%,

差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$), 双磷酸盐+化疗与单纯化疗的疼痛缓解率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 预后及影响因素分析

116例患者1、2、3年生存率分别为36.9%, 21.4%, 12.5%, 中位生存时间为11.45个月 (95% CI 8.3~15.8个月); 接受化疗的患者中位生存期为11.87个月, 明显高于未接受化疗患者的3.96个月。单因素分析结果显示: ECOG评分、原发灶大小、ALP水平、CEA水平、是否合并其他部位转移、骨转移后化疗和双磷酸盐治疗与预后有关 (均 $P<0.05$); 年龄、骨转移数目、骨转移灶放疗、确诊结直肠癌至骨转移时间、是否发生骨相关事件与预后无关 (均 $P>0.05$) (表2)。Cox模型多因素分析结果显示: ECOG和化疗是预后的独立影响因素 ($P<0.05$) (表3)。

表2 结直肠癌骨转移患者预后影响因素的单因素分析

因素	n	中位生存期(月)	χ^2	P
年龄(岁)				
≤ 60	57	13.67	2.073	0.182
> 60	59	10.23		
ECOG评分(分)			19.763	0.001
0~2	90	12.65		
> 2	26	3.34		
原发灶大小(cm)			16.653	0.005
≤ 3	62	15.67		
> 3	54	9.25		
骨转移灶数目			1.283	0.184
单发	51	13.28		
多发	65	11.23		
骨转移后化疗			13.564	0.002
是	92	11.87		
否	24	3.96		
骨转移后放疗			2.553	0.087
是	57	11.65		
否	59	8.76		
骨转移后双磷酸盐治疗			12.374	0.003
是	64	12.43		
否	52	5.12		
确诊肿瘤至骨转移时间(月)			2.052	0.102
≤ 12	50	9.34		
> 12	66	11.04		
发生骨相关事件			1.664	0.174
是	72	9.34		
否	44	11.56		
骨转移后ALP水平(U/L)			22.765	0.003
≤ 150	76	18.76		
> 150	40	5.43		
骨转移后CEA水平(ng/mL)			12.765	0.004
≤ 5	42	17.34		
> 5	74	8.97		

表3 结直肠癌骨转移患者预后影响因素的多因素分析

因素	B	Wald	RR	95% CI	P
ECOG评分(分)	1.654	7.564	3.643	1.553~6.974	0.007
原发灶大小	0.535	1.453	0.651	0.365~1.278	0.175
骨转移后化疗	1.275	6.909	2.985	1.064~5.793	0.006
骨转移后双磷酸盐治疗	0.212	1.543	0.763	0.543~1.423	0.273
骨转移后ALP水平	0.765	1.364	0.465	0.263~1.075	0.209
骨转移后CEA水平	0.453	1.263	0.352	0.174~1.283	0.374

3 讨论

结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤, 易发生肺和肝转移, 骨转移相对少见, 但近年来, 随着肿瘤治疗水平的提高, 结直肠癌患者生存期延长, 结直肠癌骨转移发生率有所升高^[5]。临床发现以单纯结直肠癌骨转移非常少见, 结肠癌骨转移患者多合并其他部位转移。欧洲进行的一项多中心回顾性研究发现结肠癌骨转移多伴有其他部位转移灶, 并且骨转移的时间要明显的晚于肺肝等其他部位转移^[6]。本研究中116例结直肠癌患者中, 108例患者(93.1%)合并其他部位转移, 仅有8例患者(6.9%)以骨为唯一的转移灶, 但是此8例患者未行PET-CT检查, 不能排除其他部位微小转移漏诊的可能性。本研究中骨转移的好发部位依次为骨盆、胸椎、腰椎、骶椎和肋骨, 与以往的报道^[7]基本一致。本研究中从结直肠癌确诊至骨转移的中位时间为15.42个月, 与以往的报道^[8]基本一致, 同时发现从结直肠癌至骨转移时间与结直肠癌确诊时的肿瘤分期有关, 结直肠癌IV期患者的中位进展时间仅为4.34个月, 明显短于III期患者17.97个月及I~II期患者的24.82个月。

疼痛是骨转移患者最常见的临床表现, 部分患者会发生严重骨痛, 本研究中严重骨痛患者38例(32.8%), 有70例(60.3%)患者需应用阿片类镇痛药物。

另外, 本研究发现接受化疗+骨转移灶放疗+双磷酸盐治疗患者的疼痛缓解率为84.3%明显高于双磷酸盐+化疗的57.4%及单纯化疗的34.5%, 说明放疗对缓解结直肠癌骨转移患者的疼痛效果良好。

本研究116例患者骨相关事件发生率为72例(62.1%), 依次为骨转移灶放疗49例(42.2%), 严重骨痛26例(22.4%), 病理性骨折10例(8.6%), 脊髓压迫8例(6.9%)及骨转移灶手术2例(1.7%)。有16例(13.8%)患者发生过2次骨相关事件。较高的骨相关事件发生率严

重的影响患者的生活质量。同时本研究发现,自发现骨转移至首次发生骨相关事件的中位时间仅为2.35个月,有25.6%的患者在发生骨转移的1个月内即发生了骨相关事件,与Choi等^[9]学者的报道基本一致,提示结直肠癌骨转移进展迅速,在发现骨转移后应尽快采取防治措施,以减少骨相关事件的发生率或延缓骨相关事件的发生。Santini等^[10]学者报道双磷酸盐类药物可以显著降低结直肠癌骨转移患者骨相关事件的发生风险,延缓骨相关事件的发生时间。

本研究单因素分析发现: ECOG评分、原发灶大小、ALP水平、CEA水平、是否合并其他部位转移、骨转移后化疗和双磷酸盐治疗与预后相关,与以往的报道^[10]基本一致。但多因素Cox回归分析结果显示仅有ECOG评分和骨转移后化疗是结直肠癌骨转移患者预后的独立危险因素,与Roth等^[11]学者的报道基本一致。

目前,全身化疗能延长结直肠癌患者的生存时间,在化疗的基础上应用分子靶向药物可进一步延长生存时间已经获得了临床广泛认同^[13]。本研究中接受化疗的患者中位生存期为11.87个月,明显高于未接受化疗患者的3.96个月。这提示尽管结直肠癌骨转移患者已经处于病程的晚期,但是对于ECOG评分较好且预计生存时间较长的结直肠癌骨转移患者,仍应积极进行全身化疗。

综上所述,结直肠癌骨转移发展迅速,很短的时间内发生骨相关事件,应强调结肠癌骨转移早期诊断干预的重要性,以延长患者的生存时间,改善患者的生活质量。转移灶放疗及双磷酸盐类药物可以为提高结直肠癌骨转移患者的生活质量提供帮助,全身化疗可以使结直肠癌骨转移患者生存获益。但本研究纳入的样本数量较小,并且采用的是回顾性分析的研究方式,可能会使结果产生一定的偏倚,尚需扩大样本数量,采取前瞻性随机对照的研究方式进一步验证。

参考文献

[1] 张利飞. 结直肠癌预后预测研究进展[J]. 中国普通外科杂志,

2015, 24(4):581-588.

- [2] 蒲涛, 邓泽武, 许莉, 等. 直肠癌骨转移患者核素骨显像特征及多因素分析[J]. 西部医学, 2014, 26(9):1214-1215.
- [3] 赵亮, 苏佳灿. 结直肠癌骨转移研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2012, 1(2):182-184.
- [4] 彭盛梅, 覃伟武, 谭晓丹, 等. 核素全身骨显像在结直肠癌骨转移中的临床价值[J]. 广西医学, 2011, 33(7):825-827.
- [5] 吴凡, 吴健雄. 结直肠癌骨转移的诊断与综合治疗[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2006, 5(2):120-122.
- [6] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(12):2013-2019.
- [7] 洪若熙, 罗健. 结直肠癌骨转移的诊治现状和进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(20):1619-1622.
- [8] 洪若熙, 林秋菊, 罗健, 等. 104例结直肠癌骨转移患者的临床特征及预后[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(10): 787-791.
- [9] Choi SJ, Kim JH, Lee MR, et al. Long-term disease-free survival after surgical resection for multiple bone metastases from rectal cancer [J]. World J Clin Oncol, 2011, 2(8):326-328.
- [10] Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, et al. Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study[J]. Ann Oncol, 2012, 23(34):2072-2077.
- [11] Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, et al. Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study[J]. Ann Oncol, 2012, 23(8):2072-2077.
- [12] Roth ES, Fetzer DT, Barton BJ, et al. Does colon cancer ever metastasize to bone first? a temporal analysis of colorectal cancer progression[J]. BMC Cancer, 2009, 9:274. doi: 10.1186/1471-2407-9-274.
- [13] 胡岳棣, 盛桂凤, 董益忠, 等. 氟屈膦酸二钠替换唑来膦酸治疗直肠癌骨转移1例报告[J]. 癌症进展, 2009, 7(4): 345-346.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 顾夙, 翟亚业. 结直肠癌骨转移患者的临床特征及预后分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(10):1490-1493. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.029

Cite this article as: GU S, ZHAI YY. The clinical features and prognosis of colorectal cancer patients with bone metastases[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(10):1490-1493. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.029