

结直肠癌根治性手术后复发时间与生存时间的相关性分析

王远鹤¹ 周进¹ 高余佳¹ 唐域¹ 陶秀娟¹ 赵滢²

1. 辽宁省肿瘤医院胃肠外科, 辽宁 沈阳 110042 ;
2. 中国医科大学附属盛京医院胃肠外科, 辽宁 沈阳 110004

[摘要] 背景与目的: 结直肠癌根治性手术后复发率达30%~40%, 肿瘤复发影响患者生存时间。本研究旨在探讨结直肠癌复发时间(time to relapse, TTR)与肿瘤临床病理参数的关系, 并进一步分析TTR对复发后生存时间的影响。方法: 分析辽宁省肿瘤医院收治的375例结直肠癌患者的临床资料、病理结果及随访数据, 比较结直肠癌复发与临床资料和病理类型的相关性, 并研究TTR与复发后总体生存时间的关系。结果: TTR与确诊时肿瘤分期以及有无肺、肝脏转移密切相关。短期复发(<2年)与生存时间密切相关, 2~5年内复发与5年以上复发的患者, 其生存时间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 结直肠癌患者术后复发时间与肿瘤分期及有无肺、肝脏转移密切相关, 短期复发是预测复发后生存时间的重要指标。

[关键词] 结直肠癌; 复发; 生存时间

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.10.010

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)10-0841-04

The relationship between time to relapse and survival after curative surgery in colorectal cancer patients WANG Yuan-he¹, ZHOU Jin¹, GAO Yu-jia¹, TANG Yu¹, TAO Xiu-juan¹, ZHAO Ying² (1. Department of Gastrointestinal Surgery, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang Liaoning 110042, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang Liaoning 110004, China)

Correspondence to: WANG Yuan-he E-mail: wangyuanhe@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** The risk of recurrence for colorectal cancer after curative surgery is up to 30%-40%. We aimed to evaluate the relationship between time to relapse (TTR) of colorectal cancer with clinical pathological parameters and overall survival after recurrence. **Methods:** We carried out the analysis of clinical data, pathological examination and follow up information of 375 colorectal cancer patients who admitted to Liaoning Cancer Hospital. Patients were categorized into relapse at <2, 2-5 and >5 years following their initial surgery. **Results:** TTR was associated with the clinical stage at diagnosis and liver or lung metastasis status. Short TTR (<2 years) was positively associated with survival. However, there was no significant difference in survival between patients who relapsed at 5 years or later compared with those who relapsed between 2 and 5 years. **Conclusion:** TTR within 2 years is an important predictor of shorter survival for colorectal cancer patients who experienced a relapse.

[Key words] Colorectal cancer; Time to relapse; Overall survival

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 近年来其发病率和病死率显著升高^[1]。随着外科手术技术的进步, 80%的早期肿瘤可行根治性切除术, 且术后复发率低预后较好^[2]。而对于II、III期肿瘤, 尽管有手术及术后辅助化疗, 但复发率高达40%。结直肠癌的复发风险以及预后在很

大程度上取决于肿瘤的病理分期。术后随访有助于早期发现无症状的复发, 患者能接受及时的治疗, 获得更长的生存时间。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2001年1月—2008年12月在辽宁省肿瘤

基金项目: 辽宁省教育厅课题(No: L2012295)。
通信作者: 王远鹤 E-mail:wangyuanhe@sina.com

医院胃肠外科就诊的860例结直肠癌患者的临床资料, 筛选复发病例375例, 所有患者均为原发病例, 手术前未经放疗、化疗。分析随访数据, 患者一般资料包括性别, 年龄, 肿瘤直径大小, 肿瘤部位以结肠脾曲为界分为近端及远端, 有无淋巴结和(或)肝、肺转移, TNM分期。

1.2 患者分组

依据原发结直肠癌根治术后复发时间将患者分为3组: 复发时间(time to relapse, TTR)<2年为A组(209例), 2~5年为B组(122例), >5年为C组(44例)。

1.3 随访方式

随访截止日期2012年12月31日, 采用电话方式与患者或家属联系, 以TTR为起点, 随访

至受试对象死亡, 若超出随访时限患者依然存活视为删失数据, 计算复发后平均生存期。

1.4 统计学处理

数据分析采用SPSS 17.0统计学软件, 生存分析应用Kaplan-Meier法, log-rank检验比较各组间的生存率, 率的比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TTR与肿瘤病理参数相关性分析

TTR与肿瘤病理参数分析结果显示, TTR与肿瘤的TNM分期以及淋巴结、肝、肺转移密切相关。此外, A组中更多的右侧原发肿瘤与TTR关系密切。3组患者年龄差异有统计学意义, 与随访时间有一定关系(表1)。

表1 TTR与肿瘤病理参数分析结果

Tab. 1 Patient characteristics at time of diagnosis according to TTR

	Group A	Group B	Group C	<i>P</i>
Left-sided primary	106 (50.7)	80 (65.6)	30 (68.2)	0.03
TNM stage				
I	2 (1.0)	7 (5.7)	4 (9.1)	<0.01
II	67 (32.0)	52 (42.6)	21 (47.7)	
III	75 (35.9)	29 (23.8)	11 (25.0)	
IV	65 (31.1)	34 (27.9)	8 (18.2)	
Lymph node metastasis				
N ₀	140 (67.0)	60 (49.2)	41 (93.2)	0.008
N ₁ -N ₂	69 (33.0)	62 (50.1)	3 (6.8)	
Liver metastasis	45 (21.5)	22 (18.0)	7 (15.9)	0.006
Lung metastasis	21 (10.0)	24 (19.7)	4 (9.1)	0.001

2.2 结直肠癌患者预后影响因素

单因素分析结果显示, 右侧原发灶、TNM分期、淋巴结以及肺、肝脏转移是影响患者生存期的重要预后因素(表2)。

2.3 复发转移结果分析

结直肠癌术后复发原因在于肿瘤的转移特性, 肿瘤在相对根治性切除后, 残留的癌细胞继续生长而出现新的病灶, 复发可表现为单发及多发转移, 复发转移后治疗措施包括手术及非手术治疗(表3)。

单发转移者186例(49.6%), 中位生存时间为21.2个月, 多发转移者189例(50.4%), 中位生存时间为15.3个月, 单发与多发转移者生存

时间差异有统计学意义($P<0.05$)。接受再次手术治疗患者165例(44.0%), 中位生存时间为26.3个月, 非手术患者210例(56.0%), 中位生存时间18.2个月, 接受再次手术治疗者生存时间明显长于非手术治疗者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 TTR与患者生存时间相关性分析

自确诊复发开始统计, 3组患者的中位生存时间分别为18.8、25.5和27.9个月, A组与B、C组患者生存时间差异有统计学意义($P<0.05$), 而B组与C组患者生存时间差异无统计学意义($P>0.05$, 图1)。

表 2 结直肠癌患者预后影响因素

Tab. 2 relationship between clinicopathologic parameters and survival for CRC patients (Univariate analysis)

Parameter	Case	Survival/month	P	[n(%)]
Gender			0.074	
Male	196 (52.3)	73.2±1.6		
Female	179 (47.7)	75.1±1.3		
Primary			0.037	
Left	216 (57.6)	74.4±1.4		
Right	159 (42.4)	70.3±2.1		
Age/year			0.046	
≤40	45 (12.0)	69.5±4.1		
40-60	176 (46.9)	75.4±1.7		
>60	154 (41.1)	74.9±2.4		
TNM stage			<0.001	
I + II	153 (40.8)	95.4±3.1		
III+IV	222 (59.2)	64.1±4.2		
Lymph node metastasis			<0.001	
N ₀	241 (64.3)	98.2±1.9		
N ₁ -N ₂	134 (35.7)	58.9±3.1		
Liver metastasis			<0.001	
With	74 (19.7)	41.7±1.9		
Without	301 (80.3)	83.2±2.6		
Lung metastasis			<0.001	
With	49 (13.1)	40.3±1.6		
Without	326 (86.9)	89.5±2.6		

表 3 375例复发结直肠癌患者转移情况分析

Tab. 3 Recurrence result of 375 colorectal cancer patients

	Group A	Group B	Group C	[n(%)]
Recurrence type				
Single lesion	98 (46.9)	64 (52.5)	24 (54.5)	
Multiple lesions	111 (53.1)	58 (47.5)	20 (45.5)	
Treatment				
Surgical treatment	80 (38.3)	70 (57.4)	15 (34.1)	
Non-surgical treatment	129 (61.7)	52 (42.6)	29 (65.9)	

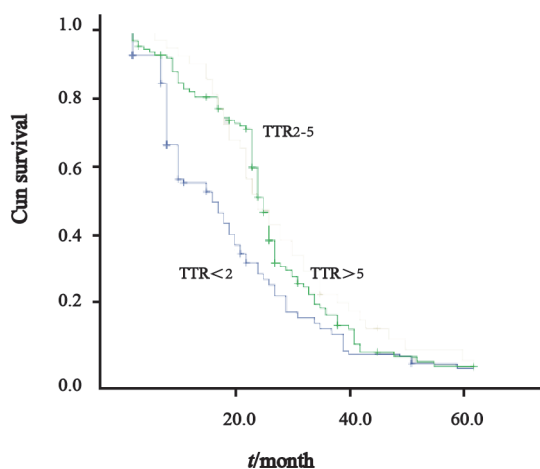


图 1 A、B、C组患者复发后生存曲线

Tab. 1 The survival curves 375 recurrence colorectal cancer patients

3 讨 论

结直肠癌的术后复发是影响患者生存的重要因素，其TTR以及TTR与生存时间的相关性目前国内鲜见报道。本研究旨在探讨结直肠癌术后的干预治疗及预后判断的指标。

本研究数据显示，有11.7%的患者在接受根治性手术5年后出现了复发。以往的临床经验认为，复发较晚的患者可能有更长的预后生存时间，但本研究结果发现，根治性手术5年后复发与2~5年内复发的患者相比，生存时间差异无统计学意义($P>0.05$)，这一结果对术后定期复查以及干预治疗有指导意义。

国外研究提示, 结肠癌经初次手术根治性切除后, 首个3年是肿瘤复发的高发期, 且II、III期复发率最高^[3]。O'Connell等^[4]的研究结果与本研究结果相似, 疾病确诊时肿瘤的病理分期是判断肿瘤预后以及术后生存时间的重要因素^[5]。美国临床肿瘤协会以及美国国立肿瘤网络治疗指南推荐术后前3年应注重复查, 血清CEA和腹部CT能有效地检测肿瘤的转移性种植和原发部位的复发, 早期发现复发有助于通过再次手术以获得更好的预后。本研究中, 55.7%的患者在根治术后2年内出现复发, 这些患者的共同点包括: III期肿瘤比率高, 癌细胞低分化, 伴发肝或肺脏转移。

肿瘤分期是影响预后的主要因素之一, 本研究结果显示, I、II期患者复发后的预后较好。在A组患者中, III、IV期患者占67%, 为3组中最高, 低分化腺癌以及肝、肺脏转移比率更高, 这些因素导致A组患者的TTR以及复发后生存时间较B、C组患者短。在本研究中, 发现右侧原发肿瘤可能是影响预后的另一个因素, 但这与Brule等^[6]以及Missiaglia等^[7]研究者结果不一致, 有待于进一步大样本统计研究阐释。

Gonzalez等^[8]的研究结果提示, 患者自确诊原发结肠肿瘤到出现首次转移的无瘤间隔期越短(<12个月), 其预后越差。Kaiser等^[9]发现肿瘤复发间隔与其分期呈负相关, 手术后的辅助治疗并不能延长时间间隔。

与1年后复发的患者相比, 12个月内复发的患者可能具有不同的生物学机制, 肿瘤具有更强的侵袭性, 不易被化疗药物所影响; 也可能是这些预后较差的患者罹患更多的隐性转移性疾病以致手术后很快复发。考虑到这些因素, 本研究将早期TTR定为<2年, 得出较好的研究结果。

对比B组和C组数据, TTR>5年的转移性结直肠癌患者并未获得更长的预后生存时间。因此, 结直肠癌根治性手术5年后的严格复查可能并不必要。出现这一结果的原因可能是C组患者确诊复发时年龄更大, 很难做到规范化的

定期复查, 以致于延误早期发现及治疗, 此外TTR>5年的患者仅占11.7%, 样本数的差异在一定程度上也影响了统计结果, 导致其预后与2~5年内复发的患者差异无统计学意义($P>0.05$)。

总之, 本研究证实转移性强的结直肠癌患者TTR较短, 且复发后生存时间也明显短于2年后复发的患者。此外, 与TTR为2~5年的患者相比, >5年的患者并未获得更好的预后。更进一步的随访研究显示, 针对性的治疗能改变结直肠癌生物学行为, 进而延长患者生存时间。

[参 考 文 献]

- [1] YEOH K G, HO K Y, CHIU H M, et al. The Asia-Pacific colorectal screening score: A validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects [J]. *Gut*, 2011, 60(9): 1236-1241.
- [2] DELBE K E D, MARTIN W H. PE and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma [J]. *Semin Nucl Med*, 2004, 34(3): 209-223.
- [3] SARGENT D, SOBRERO A, GROTHEY A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 872-877.
- [4] O'CONNELL J B, MAGGARD M A, KO C Y. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(19): 1420-1425.
- [5] DESCH C E, BENSON A B, SOMERSFIELD M R, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8512-8519.
- [6] BRULE S Y, JONKER D J, KARAPETIS C S, et al. Location of colon cancer (right-sided [RC] versus left-sided [LC]) as a predictor of benefit from cetuximab (CET): NCIC CTG CO.17 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl): abstr 35280.
- [7] MISSIAGLIA E, JACOBS B, DI NARZO A F, et al. Proximal and distal colon tumors as distinct biologic entities with different prognoses [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl): abstr 3526.
- [8] GONZALEZ M, ROBERT J H, HALKIC N, et al. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases [J]. *World J Surg*, 2012, 36(2): 386-391.
- [9] KAISER A M, KANG J C, CHAN L S, BEART R W. The prognostic impact of the time interval to recurrence for the mortality in recurrent colorectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8(8): 696-703.

(收稿日期: 2013-05-13 修回日期: 2013-09-02)