

结直肠癌骨转移患者的临床特点和预后分析

An Analysis of Clinical Characteristics and Prognosis of Colorectal Cancer Patients with Bone Metastasis

ZHENG Hong, GUO Wei-jian, ZHANG Ning, et al.

郑 鸿¹, 郭伟剑², 张 宁¹, 肖 谜¹

(1. 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院, 上海 200240,

2. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200135)

摘要: [目的] 分析结直肠癌骨转移患者的临床特点。[方法] 回顾性分析 86 例结直肠癌伴骨转移患者的临床资料。[结果] 86 例骨转移结直肠癌患者占同期治疗结直肠癌患者的 4.3%; 86 例骨转移患者中结肠癌占 3.3%, 直肠癌占 5.3%, 具有统计学差异 ($\chi^2=4.45, P<0.05$); 发生骨转移合并肺转移占 65.1%; 未发生骨转移患者肺转移占 12.7%, 两者具有统计学差异 ($\chi^2=17.7, P<0.01$)。除 1 例 (1.2%) 患者仅有骨转移之外, 其余 85 例 (98.8%) 患者均合并其他部位转移。单因素分析中, ECOG 评分、骨转移时间、骨转移灶数目及其他脏器的转移与结直肠癌骨转移患者的预后有关 ($P<0.05$); 多因素分析中, 仅骨转移时间和其他脏器转移是影响结直肠癌骨转移患者预后的独立因素 ($P<0.05$)。[结论] 结直肠癌骨转移中, 直肠癌所占比例高于结肠癌, 结直肠癌骨转移发生可能与肿瘤部位有关; 结直肠癌骨转移与肺转移具有一定的相关性。

关键词: 结直肠肿瘤; 骨转移; 临床特点

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)12-1046-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.12.B016

目前我国结直肠癌的发病率居恶性肿瘤第 3 位, 且发病率呈逐年升高趋势^[1]。因此骨转移的发生也相应增加, 是结直肠癌晚期表现, 其发生率仅次于肝脏和肺部, 骨转移的发生常提示预后不佳^[2]。由于结直肠癌骨转移发生率相对较低, 目前对其研究及重视程度不足。有文献报道用来判断结直肠癌预后的实验室指标 CEA、MiR-141 均无法直接判断结直肠癌是否发生骨转移^[3], 这也使得骨转移的早发现、早诊断较为困难, 从而延误了治疗, 且关于结直肠癌骨转移的治疗, 目前尚无好的方法。我们通过回顾性分析结直肠癌骨转移患者的临床特点尽可能探其高危及预后的影响因素, 以提高随访的针对性和早诊率。本研究分析了本院 86 例结直肠癌骨转移患者的临床资料, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

复旦大学附属肿瘤医院 2008 年 1 月 1 日至 2013 年 1 月 31 日同期治疗的 1 988 例结直肠癌患者, 其中结肠癌 986 例, 直肠癌 1 002 例; 骨转移 86 例 (4.3%, 86/1 988), 其中男

性 52 例, 女性 34 例, 年龄 22~82 岁, 中位年龄 56 岁; 结肠癌 33 例, 直肠癌 53 例。均经病理确诊, 有完整的病史, 并排除双原发或多原发肿瘤。骨转移均经 X 线、CT 或磁共振成像 (MRI)、骨扫描或正电子发射计算机断层扫描 (PET-CT) 检查确诊。其中低分化 31 例, 中分化 55 例; I~II 期 26 例, III~IV 期 60 例; 发生 1 处转移 43 例, 2 处转移 23 例, 3 处转移 4 例。

1.2 随访

采用电话方式随访。随访截至 2013 年 8 月 20 日, 随访时间为 1~56 个月, 中位随访时间为 11 个月。失访 5 例, 随访率为 94.2%。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验, 生存时间的单因素分析采用 Kaplan-Meier 法, 多因素分析采用 Logistic 回归模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌骨转移发生率

86 例骨转移肠癌患者占本院同期治疗 1 988 例结直肠癌患者的 4.3% (86/1 988); 86 例结直肠癌骨转移患者中结肠癌占 3.3% (33/986), 直肠癌占 5.3% (53/1 002); 差异具有显著统计学意义 ($\chi^2=4.45, P<0.05$)。发生骨转移合并肺转移占 65.1% (56/86); 未发生骨转移患者肺转移 12.7% (242/1 902), 差异有统计学意义 ($\chi^2=17.7, P<0.01$)。发生骨转移者合并肝转移占 38.5% (33/86); 未发生骨转移患者肝转移 48.1% (916/1 902), 无统计学差异 ($\chi^2=3.06, P>0.05$)。

2.2 结直肠癌骨转移部位

86 例结直肠癌骨转移中, 单发骨转移 10 例 (11.6%), 多发骨转移 76 例 (88.4%)。骨转移最常见的部位为骨盆 27 例 (31.4%), 腰椎 21 例 (24.4%), 胸椎 19 例 (22.1%), 骶椎 17 例 (19.8%), 肋骨 15 例 (17.4%), 四肢骨 13 例 (15.1%), 少见的部位有肩胛骨 3 例 (3.5%), 枕骨、颅骨各 2 例 (2.3%), 胸骨、颈椎各 1 例 (1.2%)。X 线、CT 或 MRI 提示, 溶骨性破坏 77 例 (89.5%), 成骨性破坏 3 例 (3.5%), 混合性破坏 6 例 (7.0%)。

通讯作者: 郑 鸿, 副主任医师, 硕士; 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤内科, 上海市闵行区瑞丽路 106 号 (200240); E-mail: zzhzhzj@163.com

收稿日期: 2014-03-24; **修回日期:** 2014-06-16

2.3 结直肠癌远处转移

患者从确诊结直肠癌到出现骨转移的进展时间为 0~168 个月,中位时间为 19 个月。有 1 例(1.2%)患者以骨为惟一远处转移灶,85 例(98.8%)患者合并其他部位转移,其中肺转移有 56 例(65.1%),结、直肠癌分别占 39.2%(22/56)和 60.7%(34/56);肺转移至骨转移的进展时间为 0~23 个月,中位时间为 7 个月。肝转移 33 例(38.4%),至骨转移的进展时间为 0~39 个月,中位时间为 9 个月;12 例(13.9%)合并脑转移患者均伴有肺转移;确诊骨转移到脑转移 0~17 个月,中位时间 3 个月;其他少见的部位有:腹膜后淋巴结 20 例(23.3%)、肾上腺 8 例(9.3%)、纵隔淋巴结 5 例(5.8%)、子宫和附件 4 例(4.7%)、膀胱 4 例(4.7%)和腹腔积液 3 例(3.5%)。

2.4 预后及影响因素分析

本组患者骨转移后 1 年生存率为 37.2%,中位生存时间为 9.5 个月(95%CI:6.9~13)。单因素分析中,有效的预后因素包括患者的 ECOG 评分、骨转移时间(从首诊结直肠癌到出现骨转移的时间)、骨转移灶数目及其他脏器的转移($P<0.05$);骨转移后放化疗与结直肠癌骨转移患者的预后无关($P>0.05$)(Table 1)。多因素分析中,仅骨转移时间和其他脏器转移是影响结直肠癌骨转移患者预后的独立因素($P<0.05$)(Table 2)。

Table 1 Univariate analysis of prognosis of colorectal cancer with bone metastasis

Factors	N	Median survival time (months)	χ^2	P
ECOG 0~2/>2	66/20	10/4	17.8	<0.001
Chemotherapy (y/n)	63/23	13/6	3.2	0.350
Radiotherapy (y/n)	38/48	11/9	4.8	0.080
Other viscera metastasis (y/n)	60/26	6/22	7.2	<0.05
Number of bone metastasis (single/multiple)	10/76	20/9	16.9	<0.001
Time of bone metastasis (months) <12/>12	23/63	8/18	15.4	<0.001

Table 2 Multivariate analysis of prognosis of colorectal cancer with bone metastasis

Factors	Regression coefficient	Relative risk	P
Other viscera metastasis	0.26	1.31	0.010
Time of bone metastasis	0.23	1.26	0.040

3 讨论

近年来,有研究显示,晚期结直肠癌患者的中位生存时间达到 20 个月以上,生存时间的延长增加了骨转移患者的发生率^[4]。骨是癌症远处转移的好发部位,不同恶性肿瘤骨转移的发生率不同。文献统计^[5],结直肠癌骨转移的临床发生率为 0.96%~11.1%,且一旦发生,往往提示预后不佳。Roth 等^[6]回顾性分析了 252 例结直肠癌患者的临床资料,约 5.5%患者在首诊时即伴骨转移。另有学者临床研究显示,结直肠癌骨转移的发生率约为 6%~10.4%,在尸检结果中约为 8.6%~23.7%^[2]。本研究 86 例结直肠癌骨转移患者中,骨转移的阳性率为 4.3%;结直肠癌分别占 3.3%和 5.3%,两者差异具有统

计学意义($\chi^2=4.45, P<0.05$)。该结果提示直肠癌较结肠癌易发生骨转移,骨转移的发生与肿瘤的部位有关。据文献报道,直肠癌骨转移率高于结肠癌的原因可能与直肠癌骨转移多经椎静脉系统有关^[7]。

86 例骨转移患者中—高分化腺癌 55 例 (63.9%), 未分化—低分化腺癌 31 例 (31.4%), 中分化腺癌骨转移病例多,可能与分化好的患者自然病程较长,骨转移最终得以表现有关。初诊临床分期 I~II 期 26 例(30.2%)、III~IV 期 60 例(69.8%)。说明结直肠癌骨转移与初诊临床分期有关,而与病理分化程度无关。

本研究组单发骨转移 10 例 (11.6%), 多发骨转移 76 例(88.4%)。骨盆 27 例(31.4%),腰椎 21 例(24.4%),胸椎 19 例(22.1%)和肋骨 15 例(17.4%),与文献报道相似^[2,7]。除 1 例(1.2%)患者仅有骨转移之外,其余 85 例(98.8%)患者均合并其他部位转移。

本组从确诊结直肠癌至骨转移的进展时间为 0~168 个月,中位时间为 19 个月;与文献报道的 8.5~21.2 个月基本一致^[6,8~10]。肝转移 33 例(38.4%),至骨转移的进展时间 0~39 个月,中位时间为 9 个月;56 例肺转移至骨转移的中位时间为 7 个月。12 例(13.9%)脑转移均伴发肺、骨转移,且在肺、骨转移之后,确诊骨转移到脑转移的中位时间为 3 个月;该结果分析提示结直肠癌伴发常见部位转移的患者,可根据至骨转移中位时间密切随访相关部位。这为临床医师了解结直肠癌转移规律提供了循证学依据。

此外,本研究结果发现脑转移患者均合并其他部位尤其是肺转移,这提示结直肠癌脑转移可能不会单独发生,在临床工作中如出现肺转移后应警惕脑转移发生的可能。86 例患者中有 1 例只出现骨转移而无其他部位的转移,提示结直肠癌只转移到骨而没有其他器官转移很少见。与其他实体瘤如原发性肺癌、乳腺癌及前列腺癌不同,此结果与 Roth 等^[6]报道的相似。其具体转移机理尚不明确。

86 例结直肠癌骨转移患者中肺转移 56 例,其中结肠癌占 39.3%(22/56),直肠癌占 60.7%(34/56);发生骨转移合并肺转移 65.1%(56/86);未发生骨转移患者肺转移 12.7%(24/21902),两者肺转移率具有统计学差异($\chi^2=17.7, P<0.01$)。发生骨转移合并肝转移占 38.5%(33/86);提示结直肠癌骨转移与肺转移可能具有一定的相关性,这与洪若熙等^[8]学者报道的相似。且直肠癌所占比例高于结肠癌患者,有文献报道其可能的原因,直肠癌一般经直肠中下静脉通过下腔静脉直接进入肺循环,而结肠癌多经门静脉入肝脏,导致结肠癌多发肝转移^[11]。而与肝转移不具相关性($\chi^2=3.06, P>0.05$)。根据此结果能否给临床医生提供思路——对高危患者有针对性随访相关部位且随访时间密切,以提高早诊率,防止骨相关事件的发生,从

而提高生活质量,值得临床进一步深入研究。

本研究对骨转移预后影响因素进行多因素回归分析,从结果中可知预后的主要影响因素包括患者的一般状况、其他脏器转移及骨转移时间。我们认为可能的原因是其可以反映肿瘤恶性程度的高低及侵袭性的强弱,从而影响预后。原发性肿瘤部位、骨转移后是否接受过化疗、骨转移灶放疗及骨转移灶数目在本研究中无统计学差异($P>0.05$)。但有相关的文献报道支持骨转移后放化疗可以改善患者的预后。这可能与本研究为回顾性分析存在少部分信息的缺失,且样本量相对较少有关,本结果还需临床大样本多中心随机对照研究进一步验证,才有利于得出对预后影响的合理结论。

由于目前结直肠癌治疗效果的提高,患者生存期延长,对于骨转移的治疗效果及预后的研究才引起临床医务人员的重视。争取做到早发现、早治疗,从而提高结直肠癌患者的生活质量延长生存期。希望在研究结直肠癌骨转移预后因素的基础上,能够进一步提出有效的肠癌骨转移预后评分系统以提高骨转移癌的治疗水平。

参考文献:

- [1] Dai Z, Zheng RS, Zou XN, et al. Analysis and prediction of colorectal incidence trend in China[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012, 46(2): 598–602. [代珍, 郑荣寿, 邹小农, 等. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(2): 598–602.]
- [2] Sundmeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2005, 5(1): 108–113.
- [3] Zhao L, Su JC. Research advances of the bone metastasis of the colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Bone and Joint, 2012, 1(2): 182–184. [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] Van Cutsem E, Köhen CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 360(14): 1408–1417.
- [5] Liu BS. The anus oncology [M]. First edition. Chengdu: Sichuan Science and Technology Publishing House, 1998. 464–465. [刘宝善. 大肠肛门肿瘤学[M]. 第1版. 成都: 四川科学技术出版社, 1998. 464–465.]
- [6] Roth ES, Fetzter 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.
- [7] Liu F, Ding XJ, Zhang JR, et al. Clinical analysis of large bowel carcinoma with bone marrow metastasis in 191 cases [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2001, 16(6): 354–355. [刘放, 丁秀杰, 张菁茹, 等. 大肠癌骨转移 191 例临床分析[J]. 中华普通外科杂志, 2001, 16(6): 354–355.]
- [8] Hong RX, Lin QJ, Luo J, et al. Clinical features and prognosis in 104 colorectal cancer patients with bone metastasis[J]. Chinese Journal of Oncology, 2013, 35(10): 787–790. [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): 787–790.]
- [9] 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(12): 2072–2077.
- [10] Wu JX, Li XH, Qi FZ, et al. Diagnosis and treatment of bone metastases from colorectal carcinoma with a report of 28 cases[J]. Chinese Journal of Bone Tumor and Bone Disease, 2003, 2(1): 215–216. [吴健雄, 李兴华, 祁付珍, 等. 结直肠癌骨转移 28 例诊治分析 [J]. 中国骨肿瘤骨病, 2003, 2(1): 215–216.]
- [11] Zhang CH, Chen L, Cui M, et al. Analysis of risk factors for pulmonary metastasis after curative resection of colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2013, 16(5): 463–466. [张成海, 陈蕾, 崔明, 等. 结直肠癌根治术后肺转移的危险因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(5): 463–466.]