

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.08.0993

• 论 著 •

结直肠癌根治术后5年内脑转移的危险因素分析

杨晓虹, 李昂, 傅传刚, 于恩达*

第二军医大学长海医院肛肠外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨影响结直肠癌根治术后5年内脑转移的危险因素。**方法** 回顾性分析2003年1月至2011年12月间第二军医大学长海医院肛肠外科收治的1104例结直肠癌患者的临床资料, 其中30例(2.7%)术后出现脑转移。所有患者均行结直肠癌根治性切除术, 其中直肠癌患者遵循全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)原则。术后TME分期提示为Ⅱ期或更晚分期的患者, 根据情况接受卡培他滨联合奥沙利铂方案(XELOX)或氟尿嘧啶联合奥沙利铂方案(FOLFOX)的化疗。分别采用 χ^2 检验和logistic多因素分析模型, 对性别、年龄、肿瘤位置、术前血清癌胚抗原(CEA)水平、肿瘤组织学类型、肿瘤浸润深度、是否有淋巴结转移、是否伴肺转移、是否伴肝转移等可能影响术后脑转移的临床病理特征进行单因素和多因素分析。**结果** 单因素分析显示, 肿瘤位置($\chi^2=5.844, P=0.016$)、术前血清CEA水平($\chi^2=5.395, P=0.020$)、肿瘤组织学类型($\chi^2=4.950, P=0.026$)和是否伴肺转移($\chi^2=52.569, P=0.000$)是影响结直肠癌根治术后5年内脑转移的相关因素。Logistic多因素分析显示, 肿瘤位置($OR=0.278, 95\%CI: 0.095\sim0.817, P=0.020$)、术前血清CEA水平($OR=0.423, 95\%CI: 0.192\sim0.933, P=0.033$)和是否伴肺转移($OR=10.814, 95\%CI: 4.705\sim24.856, P=0.000$)是影响结直肠癌根治术后5年内发生脑转移的独立危险因素。**结论** 肿瘤位置为直肠、高术前CEA水平及伴有肺转移的结直肠癌患者术后5年内更容易发生脑转移。

[关键词] 结直肠肿瘤; 脑转移; 根治术; 危险因素

[中图分类号] R 656.9

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2017)08-0993-04

Risk factor analysis for brain metastasis after radical resection of colorectal cancer within 5 years

YANG Xiao-hong, LI Ang, FU Chuan-gang, YU En-da*

Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors of brain metastasis after radical resection of colorectal cancer within 5 years. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 1104 patients with colorectal cancer in the Department of Colorectal Surgery of Changhai Hospital of Second Military Medical University from Jan. 2003 to Dec. 2011. Thirty of 1104 cases (2.7%) had brain metastasis. All patients received radical resection of colorectal cancer, and the rectal cancer patients followed the total mesorectal excision (TME) principle. According to the TME stage, the patients of stage II or later were treated with capecitabine combined with oxaliplatin (XELOX) or fluorouracil plus oxaliplatin (FOLFOX) chemotherapy. The clinicopathological features that might affect post-operative brain metastasis, including gender, age, tumor location, pre-operative serum carcino-embryonic antigen (CEA) level, tumor histological type, depth of tumor invasion, lymph node metastasis, pulmonary metastases and liver metastases, were analyzed by univariate analysis using Chi square test. Multivariate analysis was performed to search for the independent risk factors of brain metastasis from colorectal cancer using logistic regression. **Results** Univariate Chi square test indicated that the relative factors associated with the brain metastasis of colorectal cancer within 5 years were tumor location ($\chi^2=5.844, P=0.016$), pre-operative CEA level ($\chi^2=5.395, P=0.020$), tumor histological type ($\chi^2=4.950, P=0.026$) and with pulmonary metastasis ($\chi^2=52.569, P=0.000$). Multivariate analysis showed that the tumor location ($OR=0.278, 95\%CI: 0.095-0.817, P=0.020$), pre-operative CEA level ($OR=0.423, 95\%CI: 0.192-0.933, P=0.033$) and with pulmonary metastasis ($OR=10.814, 95\%CI: 4.705-24.856, P=0.000$) were the independent risk factors of brain metastasis of colorectal cancer within 5 years. **Conclusion** Patients with rectal cancer, higher pre-operative CEA

[收稿日期] 2017-02-19 **[接受日期]** 2017-06-24

[作者简介] 杨晓虹, 硕士, 住院医师. E-mail: 198365707@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161612, E-mail: yuenda@163.com

level and pulmonary metastasis have a high risk of brain metastasis of colorectal cancer within 5 years.

[Key words] colorectal cancer; brain metastasis; radical resection; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(8): 993-996]

结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤之一^[1],主要转移部位是肝和肺,脑转移的发生率仅为0.6%~4%^[2]。正因为结直肠癌脑转移发生率较低,以往临床上给予的重视不足^[3]。结直肠癌患者发生脑转移后预后较差,5年生存率为5%~10%^[4],早期发现结直肠癌术后脑转移并给予手术切除能够获得较好的控制率^[5]。因此,评估结直肠癌术后脑转移的风险具有重要的临床意义。本研究回顾性分析了1 104例结直肠癌患者的临床资料,以探讨结直肠癌根治术后5年内发生脑转移的高危因素。

1 资料和方法

1.1 病例纳入和排除标准 病例纳入标准:(1)术前经电子结肠镜、病理活检及腹部影像学检查诊断为结直肠癌;(2)行根治性切除术;(3)术后病理证实为腺癌或黏液腺癌。

病例排除标准:(1)术前有明确的远处转移;(2)术前合并其他多原发肿瘤;(3)术后局部复发或3个月内出现远处转移;(4)术前行新辅助放化疗;(5)失访。

1.2 研究对象的基本资料 按上述标准,2003年1月至2011年12月间第二军医大学长海医院肛肠外科收治的1 104例结直肠癌患者被纳入研究。全组男性674例、女性430例,中位年龄62(21~97)岁。直肠癌687例,结肠癌417例。30例(2.7%)患者发生脑转移,其中伴肝转移者5例,伴肺转移者13例,伴骨转移者2例,全身广泛转移者1例,单纯脑转移者1例,伴有非肝、肺的其他部位转移8例。随访1年内发生脑转移2例(6.7%),2年内累计发生16例(53.3%),3年内累计发生25例(83.3%),4年内累计发生28例(93.3%),5年内累计发生30例(100%)。中位无脑转移生存期为23(11~52)个月。

1.3 治疗方法 所有患者均行根治性切除术,其中直肠癌患者遵循全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)原则,手术方式包括传统开腹手术、

小切口手术和腹腔镜手术。术后TME分期提示为Ⅱ期或更晚分期的患者,根据情况接受卡培他滨联合奥沙利铂方案(XELOX)或氟尿嘧啶联合奥沙利铂方案(FOLFOX)的化疗。

1.4 随访方法 术后2年内,每3个月随访1次;术后2~5年每6个月随访1次。通过电话、门诊复查进行随访。门诊随访时采用腹部或盆腔增强CT及胸部平扫CT复查,对出现颅内压增高或神经定位症状的疑似患者,采用头颅增强CT或MRI检查,部分可采取PET-CT检查。随访终点为发现脑转移或肿瘤死亡、或满60个月,末次随访时间为2016年12月15日。

1.5 统计学处理 应用SPSS 20.0软件处理分析数据。采用 χ^2 检验或精确概率法,将患者性别、年龄、肿瘤位置、术前血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平、肿瘤组织学类型、肿瘤浸润深度、是否有淋巴结转移、是否伴肺转移和是否伴肝转移共9项变量纳入单因素分析。将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入logistic回归模型,进一步行多因素分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 单因素分析结果 将9项变量进行分类,经 χ^2 检验或精确概率法检验,结果显示肿瘤位置、术前血清CEA水平、肿瘤组织学类型和是否伴肺转移是影响结直肠癌根治术后5年脑转移的相关因素($P<0.05$),而患者性别、年龄、肿瘤浸润深度、是否有淋巴结转移和是否伴肝转移与5年脑转移无关。见表1。

2.2 Logistic多因素分析结果 将单因素分析中 $P<0.05$ 的4个变量纳入logistic回归模型,经分析显示,肿瘤位置、术前血清CEA水平以及是否伴有肺转移是影响结直肠癌根治术后5年脑转移的独立危险因素($P<0.05$),见表2。

表 1 1 104 例结直肠癌患者根治术后 5 年脑转移影响因素的单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of risk factors for the development of brain metastasis after radical resection of colorectal cancer within 5 years

Patient variable	N	Brain metastasis <i>n</i> (%)	χ^2 value	<i>P</i> value
Gender			0.249	0.618
Male	674	17(2.5)		
Female	430	13(3.0)		
Age			0.128	0.721
<60 years	480	14(2.9)		
\geq 60 years	624	16(2.6)		
Tumor location			5.844	0.016
Rectum	687	25(3.6)		
Colon	417	5(1.2)		
Pre-operative CEA level			5.395	0.020
<5 μ g/L	765	15(2.0)		
\geq 5 μ g/L	339	15(4.4)		
Histological type			4.950	0.026
Adenocarcinoma	959	22(2.3)		
Mucous adenocarcinoma	145	8(5.5)		
Tumor invasion			0.357	0.550
T ₁₋₂	385	12(3.1)		
T ₃₋₄	719	18(2.5)		
Node involvement			0.064	0.801
No	712	20(2.8)		
Yes	392	10(2.6)		
Metachronous pulmonary metastasis			52.569	0.000
No	1 016	17(1.7)		
Yes	88	13(14.8)		
Metachronous liver metastasis			0.146	0.702
No	1 011	25(2.5)		
Yes	93	5(5.4)		

CEA: Carcino-embryonic antigen

表 2 结直肠癌根治术后 5 年脑转移影响因素的多因素分析

Tab 2 Multivariate analysis of risk factors for the development of brain metastasis after radical resection of colorectal cancer within 5 years

Risk factor	B	OR(95%CI)	<i>P</i> value
Tumor location (colon vs rectum)	-1.280	0.278(0.095,0.817)	0.020
Pre-operative CEA level (<5 μ g/L vs \geq 5 μ g/L)	-0.861	0.423(0.192,0.933)	0.033
Histological type (adenocarcinoma vs mucous adenocarcinoma)	0.668	1.951(0.730,5.212)	0.183
Metachronous pulmonary metastasis (yes vs no)	2.381	10.814(4.705,24.856)	0.000

CEA: Carcino-embryonic antigen; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

3 讨论

脑转移是结直肠癌的晚期表现。多学科综合治疗延长晚期结直肠癌患者生存期的同时,脑转移的发生率也较过去增多^[6]。研究结直肠癌根治术后 5 年内脑转移的高危因素,可对高危患者进行脑部针对性复查,以便早期诊断。

Christensen 等^[7]的荟萃分析指出直肠癌脑转移发生率明显高于结肠癌。本组资料亦显示,肿瘤位置是结直肠癌根治术后发生脑转移的独立危险因

素,直肠癌根治术后 5 年内脑转移发生率(3.6%)高于结肠癌(1.2%),两者差异有统计学意义($P=0.016$)。有研究认为,癌细胞可通过直肠中下静脉回流至下腔静脉,进入大循环后发生脑转移;此外,直肠中下静脉密切关联无瓣膜的 Baton 椎静脉丛,癌细胞可通过此途径逆流入脑,因此直肠癌更易发生脑转移^[8]。

本研究对结直肠癌术后脑转移的危险因素进行了多因素分析,结果显示术前 CEA 水平是影响脑转移发生的独立危险因素。本组资料中,低 CEA 水平

患者的脑转移发生率为2.0%,明显低于高CEA水平的患者(4.4%, $P=0.020$)。Tarantino等^[9]通过研究指出,术前CEA水平较高的结直肠癌患者在术后发生远处转移的概率较大。对于术前CEA水平较高的患者,术后更易发生脑转移。

Mongan等^[10]对1620例结直肠患者进行随访研究,结果显示结直肠癌脑转移一般发生在肺转移之后。国内有学者指出,结直肠癌患者1年内发生肺转移后,更易发生脑转移^[11]。本组资料显示,发生肺转移的结直肠癌患者更容易发生脑转移($OR=10.814, 95\%CI: 4.705\sim 24.856, P=0.000$)。分析其原因,肺部转移瘤可经肺静脉进入左心房,随体循环进一步转移至脑部。因此,结直肠癌患者在发生肺转移后,更易出现脑转移。

本组资料的单因素分析显示,组织学类型是结直肠癌根治术后脑转移的影响因素,而多因素分析却未确认这一结论,这可能与样本量较小有关。组织学类型对评估局部进展期结直肠癌患者的预后具有重要价值^[12],但其与结直肠癌术后脑转移的关系尚不确定,仍需大样本的研究进一步阐明。

综上所述,本研究发现直肠癌、术前CEA水平高及伴有肺转移的患者术后5年内更容易发生脑转移。肠癌术后脑转移瘤的常见症状为颅内压升高(头痛、呕吐)、定位症状(偏瘫、下肢乏力及失语)以及癫痫^[13],合并高危因素的结直肠癌术后患者如出现这些症状需高度怀疑脑转移,应进行脑部复查。由于本组患者中发生脑转移的病例数较少,且随访数据不够全面,本研究未对脑转移瘤具体部位及数目进行分析,存在一定的局限性,尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 吴鸣,吉永烁,孔祥东,龚建鸣,张宇. 热疗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 第二军医大学学报, 2016,37:173-176.
- [2] WU M, JI Y S, KONG X D, GONG J M, ZHANG Y. Clinical effect of chemotherapy combined with hyperthermia for treatment of patients with advanced colorectal cancer[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37: 173-176.
- [3] TAN W S, HO K S, EU K W. Brain metastases in colorectal cancers[J]. World J Surg, 2009, 33: 817-821.
- [4] KRUSER T J, CHAO S T, ELSON P, BARNETT G H, VOGELBAUM M A, ANGELOV L, et al. Multidisciplinary management of colorectal brain metastases: a retrospective study[J]. Cancer, 2008, 113: 158-165.
- [5] KYE B H, KIM H J, KANG W K, CHO H M, HONG Y K, OH S T. Brain metastases from colorectal cancer: the role of surgical resection in selected patients[J/OL]. Colorectal Dis, 2012, 14: e378-e385. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.02962.x.
- [6] NIEDER C, PAWINSKI A, BALTESKARD L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome[J]. Oncology, 2009, 76: 369-374.
- [7] CHRISTENSEN T D, SPINDLER K L, PALSHOF J A, NIELSEN D L. Systematic review: brain metastases from colorectal cancer—incidence and patient characteristics[J/OL]. BMC Cancer, 2016, 16: 260. doi: 10.1186/s12885-016-2290-5.
- [8] ONODERA H, NAGAYAMA S, TACHIBANA T, FUJIMOTO A, IMAMURA M. Brain metastasis from colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2005, 20: 57-61.
- [9] TARANTINO I, WARSCHKOW R, WORN I M, MERATI-KASHANI K, KÖBERLE D, SCHMIED B M, et al. Elevated preoperative CEA is associated with worse survival in stage I-III rectal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2012, 107: 266-274.
- [10] MONGAN J P, FADUL C E, COLE B F, ZAKI B I, SURIAWINATA A A, RIPPLE G H, et al. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines[J]. Clin Colorectal Cancer, 2009, 8: 100-105.
- [11] 孙增峰,孙亚方,谈丽彩,何佳,李晓霞,余春华,等. 结直肠癌脑转移的临床特征及预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2016,38:63-68.
- [12] PAPAPOULOS V N, MICHALOPOULOS A, NETTA S, BASDANIS G, PARAMYTHIOTIS D, ZATAGIAS A, et al. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma[J]. Tech Coloproctol, 2004, 8(Suppl 1): s123-s125.
- [13] 项建斌,顾晓冬,孙鹏,陈宗祐. 大肠癌脑转移的临床特征及其手术治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2010,25: 442-445.