

· 经验交流 ·

晚期结直肠癌腹膜转移回顾性分析及基因表达特征

管亮 吴云红 毛华君 劳征虹

结直肠癌的腹膜转移表现为肠梗阻、腹水、肠瘘和肠管穿孔,带来很多临床并发症,恶性程度高。国内外研究表明腹膜转移的发生率大约占有 2% ~ 19%^[1,2],是继肝脏、肺脏后出现的第三大常见转移部位。同时出现腹膜转移的占 4.3%,腹膜是首发转移位点的占 4.8%^[3]。近年来,对结直肠癌腹膜转移的机制及治疗等认识程度不断增加,对其治疗效果也有了很大的提高。本次研究旨在探索我国晚期结直肠癌腹膜转移患者的临床病理分子特征以及基因表达特征,以期进一步规范其诊疗方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008 年 1 月至 2018 年 1 月在邵逸夫医院德清院区/德清县人民医院(健保集团三个院区)收治的 1 013 例晚期结直肠癌患者。全部患者均符合世界卫生组织肿瘤组织学诊断标准,所有病例均经过手术及病理学明确诊断。对于结直肠癌的分期严格采用肿瘤 TNM 分期系统^[4]。1013 例晚期结直肠癌患者中男性 598 例、女性 415 例,中位年龄为 62.00 岁。

1.2 方法 回顾性分析 1013 例结直肠癌,以腹膜转移为界进行分组,比较两组患者年龄、原发肿瘤部位、美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体能状态评分、体重指数(body mass index, BMI)、是否存在肝转移、肺转移,并进行 KRAS 及 BRAF 基因检测。

1.3 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件,非正态分布数据采用中位数描述,采用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验,进一步采用 logistic 多因素回归分析方法筛选腹膜转移危险因素。设 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

腹膜转移及无腹膜转移晚期结直肠癌患者一般资料及组织分子特征比较见表 1。

表 1 腹膜转移及无腹膜转移晚期结直肠癌患者一般资料及组织分子特征比较

指标	腹膜转移组 (n=131)	无腹膜转移组 (n=882)
性别/例(%)		
女	58(44.27)	357(40.48)
男	73(55.73)	525(59.52)
年龄/岁	65.00(61 ~ 72)	61.00(22 ~ 74)
体重指数/例(%)		
<20 kg/m ²	17(12.98)	291(32.99)
20 ~ 25 kg/m ²	58(44.27)	331(37.53)
26 ~ 30 kg/m ²	40(30.53)	44(4.99)
>30 kg/m ²	16(12.22)	216(24.49)
肿瘤位置/例(%)		
左半结肠	40(30.53)	234(26.53)
右半结肠	42(32.06)	151(17.12)
直肠	49(37.41)	497(56.35)
ECOG 评分/例(%)		
0 分	74(56.49)	417(47.28)
1 分	47(35.88)	381(43.20)
2 分	10(7.63)	84(9.52)
肝转移/例(%)		
有	76(58.02)	662(75.06)
无	55(41.98)	220(24.94)
肺转移/例(%)		
有	32(24.43)	426(48.30)
无	99(75.57)	456(51.70)

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.011.020

作者单位:313200 浙江德清,浙江大学医学院附属邵逸夫医院德清院区/德清县人民医院肿瘤内科

续表 表1 腹膜转移及无腹膜转移晚期结直肠癌患者一般资料及组织分子特征比较

指标	腹膜转移组 (n=131)	无腹膜转移组 (n=882)
组织学分级/例(%)		
高-中	60(45.80)	514(58.28)
中低-低	16(12.21)	121(13.72)
不详	55(41.99)	247(28.00)
组织学类型/例(%)		
黏液腺癌	40(30.53)	65(7.37)
印戒细胞癌	6(4.58)	165(18.71)
其他	85(64.89)	652(73.92)
KRAS/例(%)		
突变	62(47.33)	373(42.29)
野生	69(52.67)	509(57.71)
BRAF/例(%)		
突变	13(9.92)	85(9.64)
野生	118(90.08)	797(90.36)

由表1可见,两组患者在组织学分级和类型、体重指数、肿瘤位置、肝转移及肺转移方面比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=10.80、73.81、113.65、21.64、16.75、26.24, P 均 <0.05),而两组的年龄、性别、ECOG、KRAS、BRAF基因突变情况比较,差异均无统计学意义($u=1.24$, χ^2 分别=0.68、3.88、1.18、0.01, P 均 >0.05)。

2.2 多因素非条件 logistic 回归分析 右半结肠和组织学分级中低-低为腹膜转移的危险因素,其OR值分别为2.27(95% CI 1.23~4.10), 2.45(95% CI 1.13~5.90)。

3 讨论

结直肠癌是我国最常见的消化道肿瘤之一,结直肠癌的发生率和死亡率均居于前五位^[5]。早期结直肠癌难以发现,一旦发现均已晚期,所以诊治结直肠癌的已成为一个重要问题。腹膜转移是结直肠癌仅次于肝、肺转移的常见部位,总发生率约为2%~19%^[1,2]。结直肠癌发生腹膜转移早期缺乏特异性表现,使得临床上确诊比较困难,以至于大部分的结直肠癌伴腹膜转移的患者是在术中及术后病理发现的。目前已有研究表明,组织学类型、原发肿瘤位置、BRAF基因是否突变等都是结直肠癌腹膜转移的危险因素^[6~10]。国内文献也有报道黏液腺癌更容易发生腹膜转移^[11]。本次研究显示,组织

学类型、原发肿瘤位置与腹膜转移存在统计学差异(P 均 <0.05),进一步多因素非条件 logistic 回归分析显示,右半结肠和组织学分级中低-低为腹膜转移的危险因素,右半结肠和组织学分级中低-低的直肠癌患者更倾向于发生腹膜转移,而两组的性别、年龄、组织学分级、ECOG评分、BMI、KRAS、BRAF基因突变情况比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。BRAF基因在本次研究中未见明显差异,但是国外相关报道提示 BRAF 突变是结直肠癌腹膜转移的危险因素,可能与本次研究样本量较少造成偏倚有关。

调查文献发现,PRDX1即 Peroxiredoxin1 属于抗氧化蛋白超家族,其在肺癌中高表达^[12],蛋白组学研究还发现,PRDX1在结肠癌中也呈高表达^[13],但是其对腹膜转移的作用与机制并不明确,是否也与其对氧化代谢的调节有关,还有待进一步研究。SLPI为分泌型白细胞蛋白酶抑制剂,在呼吸道及消化道黏膜上皮表达,有报道其在口腔癌中表达^[14],也有报道其可以介导血管内皮细胞的炎症反应^[15],其通过何种机制作用于肿瘤转移仍有待于进一步研究。

综上所述,存在腹膜转移的晚期结直肠癌患者具备独特的临床病理及分子特征,其生物学行为值得特别关注,肿瘤位置在右半结肠和组织学分级中低-低均为晚期结直肠癌患者腹膜转移的危险因素。但是本次研究也存在相关不足,例如并未有生存及治疗的相关随访,探索的分子标志物也较少,将来可以加强随访及进行更多分子标志物的探索。

参考文献

- 1 Van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(8): 963-969.
- 2 Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies[J]. Ann Surg, 2006, 243(2): 212-222.
- 3 Guend H, Patel S, Nash GM. Abdominal metastases from colorectal cancer: Intraperitoneal therapy[J]. J Gastrointest Oncol, 2015, 6(6): 693-698.
- 4 Edge SB, Byrd SR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th edition. Springer-Verlag[M]. New York (NY): 2010: 143-164.
- 5 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

(下转第1030页)

状旁腺,同时可指示淋巴结清扫范围,协助术者更好地进行颈部淋巴结清扫操作,提高术后病理学检查淋巴结的检出率。本次研究为单中心回顾性研究,且样本量较少,难免存在选择偏倚,未来尚需扩大样本量,开展多中心前瞻性研究。

参考文献

- 1 Teshima M, Otsuki N, Morita N, et al. Postoperative hypoparathyroidism after total thyroidectomy for thyroid cancer[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(6): 1233-1238.
- 2 Zhang CJ, Lei SS, Zhang ZG, et al. Evaluation of the clinical value of carbon nanoparticles as lymph node tracer in differentiated thyroid carcinoma requiring reoperation[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(1): 68-74.
- 3 Liu Y, Li L, Yu J, et al. Carbon nanoparticle lymph node tracer improves the outcomes of surgical treatment in papillary thyroid cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(2): 227-233.
- 4 Wang B, Su AP, Xing TF, et al. The function of carbon nanoparticles to improve lymph node dissection and identification of parathyroid glands during thyroid reoperation for carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(32): 1-6.
- 5 Yu W, Xu G, Sun J, et al. Carbon nanoparticles guide contralateral central neck dissection in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 447-452.
- 6 Yan S, Zhao W, Wang B, et al. Preoperative injection of carbon nanoparticles is beneficial to the patients with thyroid papillary carcinoma: From a prospective study of 102 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(27): 1-6.
- 7 汤国军, 童骏, 胡丛岗, 等. 老年甲状腺癌手术中纳米碳示踪剂对甲状旁腺的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11): 2615-2617.
- 8 张卓妮, 潘印, 林立忠, 等. 纳米碳显影在甲状腺癌手术中的应用[J]. *全科医学临床与教育*, 2018, 16(1): 62-64.
- 9 郭呈宇, 白俊文. 甲状腺术中甲状旁腺功能保护的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(4): 738-741, 747.
- 10 王斌, 苗玉堂, 杨丽兵. 纳米碳在甲状腺癌手术中保护甲状旁腺的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 628-633.

(收稿日期 2019-06-05)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第1027页)

- 6 Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer[J]. *Radiology*, 2002, 223(2): 495-499.
- 7 Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(5): 699-705.
- 8 Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(12): 1545-1550.
- 9 Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(11): 2717-2725.
- 10 Quere P, Facy O, Manfredi S, et al. Epidemiology, management, and survival of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a population-based study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(8): 743-752.
- 11 朱信强, 管文贤. 结直肠癌同时性腹膜转移影响因素的多因素分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(6): 696-701.
- 12 Park JH, Kim YS, Lee HL, et al. Expression of peroxiredoxin and thioredoxin in human lung cancer and paired normal lung[J]. *Respirology*, 2006, 11(3): 269.
- 13 Rho JH, Qin S, Wang JY, et al. Proteomic expression analysis of surgical human colorectal cancer tissues: up-regulation of PSB7, PRDX1, and SRP9 and hypoxic adaptation in cancer[J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(7): 2959-2972.
- 14 Wen J, Nikitakis NG, Chaisuparat R, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) expression and tumor invasion in oral squamous cell carcinoma[J]. *American J Pathol*, 2011, 178(6): 2866-2878.
- 15 Henriksen PA, Hitt M, Xing Z, et al. Adenoviral gene delivery of elafin and secretory leukocyte protease inhibitor attenuates NF- κ B-dependent inflammatory responses of human endothelial cells and macrophages to atherogenic stimuli[J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4535-4544.

(收稿日期 2019-05-23)

(本文编辑 蔡华波)