

结直肠癌患者脉管癌栓与预后的相关性分析

崔建明,李繁宏,程 腾

(安徽省黄山市人民医院胃肠外科 245000)

[摘要] **目的** 探讨结直肠癌患者脉管癌栓和临床病理特征及肿瘤组织中 KRAS 基因突变情况的关系及其对结直肠癌预后的意义。**方法** 回顾性分析 2011—2014 年 182 例结直肠癌患者术后的临床病理资料并随访。**结果** 结直肠癌脉管癌栓阳性的患者共 45 例,其与淋巴结转移、病理分化程度、肝转移、神经浸润及术前 CEA、CA199 水平有关($P < 0.05$),而与患者年龄、性别、肿块大小、浸润深度和病理类型无相关性。脉管癌栓阳性患者的 3 年生存率为 51.1%,显著低于阴性患者 61.3%($P < 0.05$)。脉管癌栓阳性合并 KRAS 基因突变患者与脉管癌栓阳性患者的 3 年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 结直肠癌脉管癌栓降低患者 3 年生存率影响患者预后,合并 KRAS 基因突变生存率与其相近。

[关键词] 结直肠肿瘤;脉管癌栓;KRAS 基因;预后

[中图分类号] R735.3+5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)20-2791-02

Analysis on correlation between vessel cancer embolus with prognosis in patients with colorectal cancer

Cui Jianming, Li Fanhong, Cheng Teng

(Department of Gastrointestinal Surgery, Huangshan Municipal People's Hospital, Huangshan, Anhui 245000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between vessel cancer embolus with other clinicopathological features and tumor tissue KRAS gene mutation in the patients with colorectal cancer and its significance to colorectal cancer prognosis. **Methods** The postoperative clinicopathological data in 182 patients with colorectal cancer during 2011—2014 were retrospectively analyzed and the patients were followed up. **Results** Forty-five cases showed vessel cancer embolus positive of colorectal cancer, which had the relationship with the lymph node metastasis, pathological differentiation degree, liver metastasis, nerve infiltration and increase of CEA and CA199 levels, while had no relationship with the age, sex, tumor size, infiltration depth and pathological type. The 3-year survival rate was 51.1% in the vessel cancer embolus positive group, which was significantly lower than 61.3% in the negative group ($P < 0.05$). However, the 3-year survival rate had no statistically significant difference between the vessel cancer embolus positive complicating KRAS gene mutation group and the vessel cancer embolus positive group ($P > 0.05$). **Conclusion** Vessel cancer embolus decreases the 3-year survival rate and affects the prognosis in the patients with colorectal cancer. The survival rate in complicating KRAS gene mutation is similar.

[Key words] colorectal neoplasms; vessel cancer embolus; KRAS gene; prognosis

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,肿瘤的侵袭和转移是影响结直肠癌患者预后的重要因素,而脉管癌栓是肿瘤侵犯脉管系统和淋巴结转移的先决条件^[1]。目前研究认为,结直肠癌是一类基因分子水平上高度异质性的疾病,KRAS 基因在结直肠癌发生、发展中发挥了重要的作用^[2-4]。本文通过对存在脉管癌栓结直肠癌患者的临床病理特征及 KRAS 基因突变情况进行分析,探究结直肠癌脉管癌栓在临床中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011—2014 年本院收治并行结直肠癌根治术治疗的 182 例患者,其中男 121 例,女 61 例,年龄 25~87 岁,平均(59.45±3.85)岁。所有患者均有完整的临床病理资料,其中脉管癌栓阳性 45 例,占 24.7%。

1.2 方法 患者临床病理资料、KRAS 基因突变情况依据患者病例及术后病理报告结果确定。采用电话方式与患者或家属联系,随访截止时间至 2016 年 2 月 1 日,随访时间为 4~48 个月,中位随访时间为 40 个月,7 人失访。所有数据均采用 AJCC 结直肠癌 TNM 分期系统(第 7 版)进行分期。将患者年龄、性别、肿块大小、浸润深度、病理类型、淋巴结转移、病理分化程度、肝转移、神经浸润,术前 CEA、CA199 水平及 KRAS 基

因突变情况等信息均纳入临床研究中。本研究经医院伦理委员会审核通过,患者及家属签署知情同意书。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析,用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法评估结直肠癌脉管癌栓与其他临床病理特征间的关系。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,生存曲线差异使用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 结直肠癌患者脉管癌栓与临床病理特征的关系 结直肠癌脉管癌栓发生与淋巴结转移、病理分化程度、肝转移、神经浸润及术前 CEA、CA199 水平有相关性($P < 0.05$),而与患者年龄、性别、肿块大小、浸润深度和病理类型无相关性。见表 1。

表 1 脉管癌栓与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	阴性	阳性	P
年龄(岁)	≤60	68(78.2)	0.388
	>60	69(72.6)	
性别	男	87(82.0)	0.137
	女	34(18.0)	

续表 1 脉管癌栓与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病例特征	阴性	阳性	P
性别	女 50(71.9)	11(28.1)	
肿块大小(cm)	≤5 96(72.7)	36(27.3)	0.196
	>5 41(82.0)	9(18.0)	
浸润深度	T ₁ +T ₂ 20(74.1)	7(25.9)	0.875
	T ₃ +T ₄ 117(75.5)	38(24.5)	
淋巴结转移	有 55(89.1)	35(10.9)	0.001
	无 80(61.6)	10(38.4)	
分化程度	中高分化 129(80.1)	32(19.9)	0.001
	低分化 8(38.1)	13(61.9)	
病理类型	腺癌 126(75.9)	40(24.1)	0.548
	黏液+印戒 11(68.8)	5(31.2)	
部位	右半 39(84.8)	7(15.2)	0.215
	左半 26(72.2)	10(27.8)	
	直肠 71(71.7)	28(28.3)	
肝转移	有 4(23.5)	13(76.5)	0.001
	无 133(80.6)	32(19.4)	
神经浸润	有 15(41.7)	21(58.3)	0.001
	无 122(83.6)	24(16.4)	
KRAS 基因	野生 81(77.9)	23(22.1)	0.346
	突变 56(71.8)	22(28.2)	
CEA(ng/mL)	<5 113(81.3)	26(18.7)	0.001
	≥5 24(55.8)	19(44.2)	
CA199(U/mL)	<34 123(78.8)	33(21.2)	0.006
	≥34 14(53.8)	12(46.2)	

2.2 脉管癌栓与 KRAS 基因突变的关系 结直肠癌患者脉管癌栓与 KRAS 基因突变与无明显相关性($P>0.05$)。见表 2。

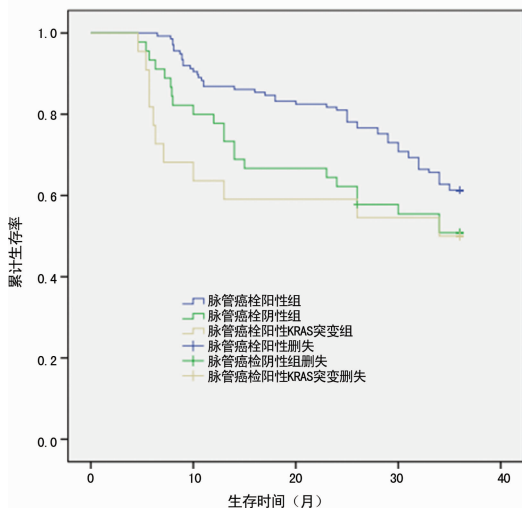


图 1 不同组别患者对结直肠癌生存的影响

2.3 脉管癌栓及 KRAS 基因突变对结直肠癌生存的影响 Log-rank 法结果显示:脉管癌栓阳性患者生存率低于阴性患

者($P<0.05$),脉管癌栓阳性合并 KRAS 基因突变患者与脉管癌栓阳性患者差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、表 3。

表 2 脉管癌栓与 KRAS 基因突变的关系[n(%)]

KRAS 基因	阴性	阳性	P
野生	81(77.9)	23(22.1)	0.346
突变	56(71.8)	22(28.2)	

表 3 不同组别患者 1 年及 3 年生存率比较(%)

组别	n	1 年生存率	3 年生存率
脉管癌栓阴性患者	137	84.90	61.30
脉管癌栓阳性患者	45	76.70	51.10
脉管癌栓 KRAS 突变阳性患者	22	73.30	50.00

3 讨论

脉管癌栓可分为淋巴管癌栓及血管癌栓。由于小动脉、小静脉及小的淋巴管在光镜下不易区分,统称为“脉管”^[5],其管径一般在 300 μm 以下。肿瘤的生长依赖于肿瘤性血管生成,肿瘤内形成微血管,一旦脉管内的肿瘤细胞与异种细胞结合,就形成脉管癌栓。近年来脉管癌栓对结直肠癌预后的影响越来越被重视^[6]。

文献报道肿瘤脉管癌栓与淋巴结转移、肿块大小、肿瘤分期淋巴结转移阳性等病理指标有显著相关性^[7]。本研究显示,结直肠癌患者脉管癌栓发生与淋巴结转移、病理分化程度、肝转移、神经浸润及术前 CEA、CA199 水平有关($P<0.05$),而与患者年龄、性别、肿块大小、浸润深度和病理类型无相关性,提示癌栓与肿瘤性血管生成和淋巴结转移关系密切,是影响预后的危险因素,这进一步证实了脉管癌栓可作为预测结直肠癌预后的一个重要指标。因此对结直肠癌组织查找脉管癌栓对判断预后及选择辅助治疗方案有重要意义,CEA、CA199 升高是结直肠癌肝转移或腹腔转移的重要指标^[8-9],而结直肠癌脉管癌栓阳性者术前 CEA、CA199 水平明显升高,提示脉管癌栓阳性者较易出现转移。

KRAS 基因是 EGFR 及其他酪氨酸激酶受体通道中重要的中间媒介物^[10],在促进结直肠癌的发生及肿瘤进展起重要作用。本研究结果显示,脉管癌栓与 KRAS 基因突变无相关性,提示二者在结直肠癌疾病进展中有着各自不同的途径。

综上所述,结直肠癌脉管癌栓影响患者的 3 年生存率,因此对存在脉管癌栓的患者在术后应密切随访并制订综合治疗方案。脉管癌栓和 KRAS 基因突变有着不同的途径,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Tsubamoto H, Yamamoto S, Kanazawa R, et al. Prognostic factors for locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant intravenous and transarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(8): 1470-1475.
- [2] Zlobec I, Bihl MP, Schwarb H, et al. Clinicopathological and protein characterization of BRAF- and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis[J]. Int J Cancer, 2010, 127(2): 367-380. (下转第 2796 页)

- 1377-1390.
- [8] Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders, and functional abdominal pain[J]. *GUT*, 1999, 45(Suppl II):1143-1147.
- [9] 黄海辉, 张小敏, 张燕顺, 等. 普芦卡必利联合小剂量聚乙二醇治疗难治性功能性便秘 90 例的短期疗效[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(7):485-488.
- [10] Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(5):540-551.
- [11] Ji SW, Park HJ, Cho JS, et al. Investigation into the effects of mosapride on motility of Guinea pig stomach, ileum, and colon[J]. *Yonsei Med J*, 2003, 44(4):653-664.
- [12] 任宏宇, 罗和生, 陈继红, 等. 莫沙必利治疗功能性便秘的随机双盲对照研究[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(10):614-616.
- [13] Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22):2344-2354.
- [14] Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of Life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(3):315-328.
- [15] Tack J, Van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives[J]. *Gut*, 2009, 58(3):357-365.
- [16] 邹多武, 柯美云, 袁耀宗, 等. 普芦卡必利治疗慢性便秘的中国多中心随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12):847-851.
- [17] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉)[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(10):605-612.
- [18] 王玉芬, 刘冀, 李容. 莫沙必利与普芦卡必利治疗老年慢性便秘的疗效比较[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(36):5889-5893.
- [19] Dinning PG, Zarate N, Hunt LM, et al. Pancolonic spatio-temporal mapping reveals regional deficiencies in, and disorganization of colonic propagating pressure waves in severe constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(12):e340-349.
- [20] Lunniss PJ, Gladman MA, Benninga MA, et al. Pathophysiology of evacuation disorders[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(Suppl 2):31-40.
- [21] Emmanuel A, Cools M, Vandeplassche L, et al. Prucalopride improves bowel function and colonic Transit time in patients with chronic constipation; an integrated analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(6):887-894.
- [22] Müller-Lissner S, Ryck A, Kerstens R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(9):991-998.
- [23] Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation; a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(12):e1171-1256.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-20)

(上接第 2792 页)

- [3] Wang HL, Lopategui J, Amin MB, et al. KRAS mutation testing in human cancers; The pathologist's role in the era of personalized medicine[J]. *Adv Anat Pathol*, 2010, 17(1):23-32.
- [4] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer; a retrospective multicentric study of 167 patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5):916-922.
- [5] Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2):317-328.
- [6] Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, et al. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(7):1263-1267.
- [7] Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer; Hoosier Oncology Group GI03-53[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(1):25-32.
- [8] 邱绪文, 王祖斌. 血清 CEA、CA199、CA724、CA242 与结肠直肠癌关系的临床研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2016, 19(4):326-327.
- [9] 刘琳, 张养民. 血清多种肿瘤标志物联合检测对结肠直肠癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(6):976-978.
- [10] Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier PA, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer; Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10):1466-1475.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-16)