



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.022
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.022
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(4):581-588.

· 文献综述 ·

结直肠癌预后预测研究进展

张利飞¹ 综述 裴海平² 审校

(1. 河北省人民医院 普通外科, 河北 石家庄 050051; 2. 中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 且发病率及病死率仍呈上升趋势。根据预后预测指导治疗是一种有效的降低结直肠癌病死率的手段。近年来, 有关结直肠癌预后预测的研究逐渐成为热门, 并发现了大量的潜在指标。笔者从组织病理形态学、染色体、分子及基因4个水平对结直肠癌预后预测指标做一综述。

关键词

结直肠肿瘤; 预后; 生物学标记; 综述文献
中图分类号: R735.3

Prognosis prediction of colorectal cancer: research progress

ZHANG Lifei¹, PEI Haiping²

(1. Department of General Surgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050051, China; 2. Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Changsha 410008, China)

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors, with morbidity and mortality exhibiting an increasing trend. Appropriate therapy based on prognosis is an effective approach to reduce the mortality. In recent years, research concerning the prognosis prediction of colorectal cancer has increasingly become a hot-button field, and a lot of potential indicators have been proposed. In this paper, the authors, from the perspectives of histopathology, chromosomes, molecules and genes, describe the prognosis predictor for colorectal cancer.

Key words

Colorectal Neoplasms; Prognosis; Biological Markers; Review
CLC number: R735.3

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在我国排名前10位恶性肿瘤中, 结直肠癌发病率和病死率男性排第5位, 女性第3位, 城市地区排名第2位, 仅次于肺癌, 占有前10位恶性肿瘤中的10.98%, 且仍以每年4.2%的增长速度呈上升趋势, 尤其是年青患者的发病率和病死率上升显著^[1-5]。控制发病率及降低病死率是结直肠癌防治工作的重点。因此, 迫切需要寻找一种敏感性及

特异性高的指标, 预测结直肠癌患者的发生、发展、转移、复发风险, 来制定个体化治疗方案。目前, 手术仍然是结直肠癌治疗中最重要的一环, 虽然, TNM分期是预后预测最可靠的指标, 但其他指标也有其意义, 尤其是对于不能接受手术治疗的患者, 这些指标将成为指导后续治疗的依据。

1 组织病理形态学水平

1.1 肿瘤性质

判断结直肠癌预后的最主要依据是美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer AJCC)/国际抗癌联盟(International Union

收稿日期: 2014-07-02; 修订日期: 2014-09-15。

作者简介: 张利飞, 河北省人民医院住院医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通信作者: 张利飞, Email: 723433442@qq.com

Against Cancer UICC) 制定的 TNM 分期, TNM 分期是根据肿瘤的生物特性总结出来的, 包括肿瘤局部浸润深度、淋巴结转移数目及远处转移。TNM 分期提供了结直肠癌的治疗标准, 是选择最佳治疗模式、估计预后的重要依据。局部淋巴结转移状况是影响结直肠癌预后判断和辅助治疗方案选择的重要因素之一, 根据 AJCC 第 7 版 TNM 分期, I、II、III、IV 期的 5 年生存率分别为 90.1%、72.6%、53.8%、10.4%^[6], I 期患者手术治疗, 术后随访观察, III 期患者行手术联合术后化疗治疗, 但学术界对于 II 期结直肠癌患者术后是否应给予辅助化疗长期以来存在争议, II 期结直肠癌定义为 T₄N₀M₀, 即肿瘤穿透脏层腹膜、无淋巴结转移及无远处转移, ASCO、NCCN、ESMO 指南认为肿瘤分化差、伴脉管神经侵犯、梗阻或穿孔等并发症为患者预后差的高危因素, 应为 II 期结直肠癌患者术后常规辅助化疗的依据。

解剖学上以脾曲为界, 可以将结肠分为左半结肠及右半结肠, 右半结肠包括回盲部、升结肠及横结肠, 左半结肠包括结肠脾曲、降结肠以及乙状结肠, 研究发现, 左、右半结肠在肿瘤发生的流行病学、分子机制、临床表现及转移规律上不同, Konopke 等^[7] 研究显示, 左半结肠癌更容易发生肝转移, 左半结肠癌预后较右半结肠癌差。国内牟春山^[8] 对 146 例结直肠癌患者的预后行多因素分析, 显示直肠癌较结肠癌术后易发生肺转移, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 认为肿瘤原发部位是影响结直肠癌术后肺转移的独立危险因素。

实体肿瘤浸润转移的首要条件是去分化, 然后肿瘤细胞从瘤体解离、移行而出。肿瘤出芽是指在肿瘤浸润前沿的间质中有单个独立的癌细胞或者由小于 5 个癌细胞组成的癌细胞簇^[9-10], 在肿瘤浸润和转移过程中起重要作用, 其最早由 Imai 于 1954 年提出, 并在乳腺癌、宫颈癌等肿瘤中报道。研究^[11] 显示, 15%~20% 结直肠肿瘤患者有肿瘤出芽现象, 且预示具有较高的肿瘤恶性潜能。肿瘤出芽同上皮-间质转变 (EMT) 密切相关, 与结直肠癌淋巴结转移、局部复发、远处转移及预后有关^[9]。目前, 国内外关于肿瘤出芽尚无统一的评价标准, Ueno 等^[10] 根据 25 倍镜下每个视野的出芽数目, 把肿瘤分为 4 个等级, 肿瘤出芽数目 < 5 个为无, 5~9 个之间为轻度, 10~19 个之间为中度, 20 个以上为重度, 且认为高度的肿瘤预示结直肠癌的不良预后, 应采取积极的治疗策略。

1.2 外科手术

结肠全系膜切除 (complete mesocolic excision, CME) 来源于直肠全系膜切除 (total mesorectal excision, TME), 由 Heald 等^[12] 于 1982 年系统提出, 强调沿胚胎发育形成的解剖界面锐性分离脏层筋膜与壁层筋膜、血管高位结扎和淋巴结清扫。CME 可以增加淋巴结清扫数量, 不增加术后并发症, 可以有效降低局部复发率, 提高生存期。Hohenberger 等^[13] 对 1 329 例 R₀ 切除的结肠癌患者研究发现, CME 可降低 5 年局部复发率, 提高 8% 的 5 年生存率, 特别是 III 期结肠癌患者, 存活率增高更明显, 但 CME 的远期疗效目前尚缺乏多中心前瞻性实验验证。

环周切缘 (circumferential resection margin, CRM), 由 Quirke 等^[14] 于 1986 年首次提出, 对于直肠癌患者, 病变局限于直肠系膜内, 行 TME 手术完整切除直肠及其系膜可保证切除标本边缘无肿瘤残留, 且切除了原发灶及局部播散灶后, 降低了局部复发风险。Glynne-Jones 等^[15] 研究结果显示, CRM 阳性患者术后局部复发率为 15%~85%, 而 CRM 阴性患者术后局部复发率为 3%~10%。Kaplan-Meier 生存分析^[16] 结果显示, CRM 状态和生存时间密切相关, 提示 CRM 浸润是局部复发最重要的预测因子, CRM 的意义已经超过局部淋巴结转移, 具有单独预测直肠癌预后的作用, 因此, 常规病理检测直肠癌标本的 CRM 状态可以为术后放化疗提供依据。

1.3 新辅助治疗

新辅助治疗不仅能使肿瘤降期, 消灭微小转移灶, 而且可以减少长期治疗的副作用, 对于直肠癌患者, 还能提高手术切除率、保肛率、降低局部复发率, 甚至有些患者能达到病理学完全缓解。

新辅助治疗包括化疗和放疗两方面。术前新辅助化疗是一种全身性治疗, 是以氟尿嘧啶为基础的化疗, 新辅助化疗作为一种在体药物敏感性试验, 患者对药物的反应在一定程度上预示着预后, 术前新辅助化疗敏感, 肿瘤消退程度高的患者, 预后较好, 而疗效差, 肿瘤消退不明显患者预后差。而术前新辅助放疗是一种局部治疗, 利用 X、 γ 等高能射线照射并杀伤癌细胞, 它杀伤细胞的敏感部位在细胞核, 胞核对放疗的敏感性是胞质的 100 倍以上。其杀伤作用包括直接作用和间接作用^[17], 直接作用是射线照射导致 DNA 的单链或双链断裂, 或核酸-蛋白交联破坏等; 间接作用

是射线照射下,细胞内的分子或原子产生自由基,造成DNA损伤,这有赖于氧的存在^[18]。目前,常规放疗和适形/调强放疗是放疗中的常用技术方式,适形/调强放疗较普通放疗提高了放射的精确度,更大限度地提高了肿瘤部位的照射剂量、减少了周围正常组织或器官的照射剂量,在提高放疗的疗效和降低副作用方面较常规放疗优势明显,逐渐成为放疗的主要技术方式。近期一项研究^[19]表明,术前放化疗加术后化疗与术后放化疗相比,5年局部复发率分别为6%和13%,差异有统计学意义。NCCN指南推荐cT3以上中低位直肠癌患者行术前新辅助放化疗。

2 染色体水平

结直肠癌的发生通常伴有染色体改变。染色体改变可引起众多癌基因的激活以及抑癌基因的失活,常见的有染色体改变包括染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)和CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)3种,其中染色体不稳定性通常继发于APC基因突变,微卫星不稳定性与错配修复基因有关,CpG岛高甲基化表型主要包括组氨酸修饰、染色质重构和DNA甲基化。

2.1 CIN

CIN是结直肠癌最常见的基因异常表现,发生率约为80%~85%^[20]。CIN通常有染色体数目改变和结构改变,CIN相关基因常见于18q、5q、9p、17p等染色体上的基因缺失和20q、APC、TP53等^[21]的基因扩增。染色体不稳定性相关基因突变可以导致CIN的发生,主要包括纺锤体功能缺陷、有丝分裂异常、DNA损伤修复异常以及端粒异常等^[22]。

2.1.1 18q杂合性丢失 Smad7、Smad4、Smad2和DCC基因起抑癌基因作用,位于18q21,与结直肠癌的发病和进展有关。18q的杂合性丢失(LOH)多发生在抑癌基因附近,一对染色体中的一条发生核苷酸缺失,甚至整条丢失,提示结直肠癌的预后不良。Qgunbiyi等^[23]用PCR法对126例已行根治手术的结肠腺癌患者肿瘤标本行18qLOH分析,67例为阳性,无病生存相对危险度为1.65($P=0.01$),与无18qLOH相比,显著缩短。Watannabe等^[24]研究了221例接受III期辅助化疗的结直肠癌患者发现,存在18qLOH的

患者无病生存和总生存率相对于无18qLOH患者显著降低,提示18q可以作为判断结直肠癌预后的独立指标。

2.1.2 20q的扩增 恶性肿瘤的发生发展是一个关键性调节性基因的累积改变过程。越来越多的恶性肿瘤中发现基因拷贝数增加,常见的有7p、8q、13q和20q,其中20q13的扩增存在于多种实体肿瘤中,是肿瘤相关染色体不稳定研究的热点区域。Nicolet等^[25]通过aCGH分析发现,入组39例结直肠癌患者中,30例患者的20号染色体扩增,其中20q扩增的占53%,缺失的占27%,另外7%病例表现为端粒缺失,其余未见异常。Carvalho等^[26]通过微距阵方法分析发现,在结直肠腺癌恶变的过程中,20q13上的AURKA、RNPCI、TH1L等基因起重要作用。Hidaka等^[27]发现结直肠癌肝转移患者比无肝转移的患者20q13拷贝数明显增加。提示20q13扩增预示结直肠癌的高转移风险和不良预后倾向。

2.2 MSI

微卫星(microsatellite MS)是指基因组中<10个核苷酸的简单重复序列,以两个核苷酸组成的重复序列最丰富,重复次数10~50次,主要包括在基因的非编码区,其序列短,多数<200bp,其重复序列的改变可引起相当高的多态性。简单重复序列的增加或丢失即被称为MSI。错配修复(MMR)相关基因异常导致MMR蛋白缺失,从而不能纠正DNA复制错误,由此产生MSI,因此,MMR蛋白缺乏是MSI的标志之一。

通过检测基因组上的5个微卫星位点(BAT-25、BAT-26、D5S346、D2S123 D17S250)^[28]的不稳定性来判断微卫星不稳定性程度。2个或2个以上位点不稳定为微卫星高度不稳定(MSI-H);1个位点不稳定为微卫星低度不稳定(MSI-L);无位点出现不稳定为微卫星稳定(MSS)。无检测的微卫星位点超过5个,则将MSI-H定义为检测到的不稳定序列 $\geq 30\%$ 。亦可以通过免疫组化检测MMR蛋白是否存在,将MS分为MSI-H与非MSI-H。

目前,多数证据表明MSI-H的结直肠癌患者预后较MSS患者好。Gryfe等^[29]使用NCI推荐的MSI定义对607例结直肠癌的预后进行分析,发现I~IV期的MSI-H结直肠癌患者对比MSS者具有显著的生存优势;MSI-H患者具有较低的区域淋巴结转移率和远处器官转移率,该研究首次提出MSI

是结直肠癌患者的独立预后预测指标。Merokl 等^[30]研究提示 MSI 对不同分期的结直肠癌预后预测意义是不同的,其研究纳入 613 例行 R₀ 切除的患者,结果显示,MSI 的 II 期结直肠癌患者较 MSS 患者 5 年生存率延长,而在 III 期患者未得出同样结论 ($P=0.686$)。Popat 等^[31]将 32 项研究共 7 000 多例患者进行了 Meta 分析,其中 MSI-H 表达率为 18%,该研究提示 MSI-H 患者死亡风险较 MSS 低。NCCN 指南推荐 <50 岁和所有 II 期结直肠癌患者均应考虑 MMR 检测。

2.3 CIMP

目前,应用最广泛的分子分型标记是 CIMP 和 MSI。CpG 岛主要位于基因的启动子和第一外显子区域,富含非甲基化的 CpG 双核苷酸,长度大于 197bp。CpG 岛甲基化异常发生在结直肠癌病变的早期阶段,发生率约 10%~20%。正常状况下,启动子区域有起保护作用的特殊蛋白与非甲基化状态的 CpG 岛结合,CpG 岛甲基化后,染色质构象发生改变,蛋白结合活性降低,从而使启动子活性降低,基因转录受到抑制,抑癌基因失活,从而诱发肿瘤,对 CpG 岛甲基化异常的检测有助于肿瘤的早期诊断,评估肿瘤进程及预后,指导临床诊疗工作。

p15、p16 基因位于 9p21。p15 基因编码蛋白产物是一种细胞周期的负性调节分子,通过抑制细胞周期素依赖酶 4/6 (CDK4/6) 阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期,阻止肿瘤发生和发展。Lin 等^[32]运用 MSP 研究结直肠癌组织中 p15 的甲基化情况,认为在 p15 的启动子 CpG 岛甲基化失活促进结直肠癌发生发展。p16 编码产物是 16 kD 的细胞周期蛋白和抑制蛋白,定位于细胞核内,对细胞周期依赖激酶 (CDKs) 起负平衡调节作用。p16CpG 岛甲基化导致 p16 抑癌基因失活。Liang 等^[33]研究发现,p16CpG 区甲基化的结直肠癌患者生存期短。提示 9p 可以作为判断结直肠癌预后的指标。

3 分子水平

3.1 CD44

CD44 是一种分布广泛的细胞表面黏附分子,最初由 Dalchau 等^[34]在 1980 年用单克隆抗体技术发现,是细胞与细胞、细胞与 ECM 相互识别和作用的分子基础。由于 mRNA 的不同拼接方式及翻译后的广泛糖基化修饰不同,CD44 有多种变构体,研究较多的有 CD44s 和 CD44v,且认为 CD44v5、

CD44v6 的表达与恶性肿瘤进展程度、转移及预后密切相关^[35]。Bhatavdeka 等^[36]用免疫组化法分析了 98 例结直肠癌标本的 CD44 表达状态,发现表达 CD44 的结直肠癌患者无病生存期和总生存期显著降低,预后较差。Liu 等^[37]使用免疫组化法检测 62 例结直肠癌患者中 CD44s 和 CD44v6 的表达,发现 CD44s 和 CD44v6 高表达与肿瘤转移有关,且 CD44v6 的过度表达与细胞分化程度密切相关。提示 CD44 可常规作为临床病例免疫组化检测的指标之一,以评价结直肠癌患者的预后。

3.2 CD133

CD133/prominin-1 基因位于人类 4 号染色体上,局限表达于胞质膜突出处的含有 5 个跨膜区和 2 个胞外区的膜蛋白分子。CD133 分子具有胞外的 N 端和胞内的 C 端,以及胞外的 8 个 N 糖基化位点。CD133 是由 Yin 等^[38]于 1997 年在白血病中发现,最早作为分离 CD34 阳性造血干细胞的表面标志,被认为是血液系统原始干细胞的标记,随着对其研究深入,发现 CD133 在多种实体肿瘤干细胞表达,包括中枢神经系统肿瘤,且其表达会随着细胞的分化而迅速下降,该特征使其成为一个独特的分离和鉴定干细胞的分子标记^[39]。虽然 CD133 没有特异性的于结直肠肿瘤干细胞表达,分化的细胞在 mRNA 和蛋白水平也有表达,但其作为结直肠癌干细胞鉴定标记物已为广泛接受。O'Brien 等^[40]于 2007 年采用 NOD/SCID 小鼠肾被囊接种的方法鉴定了人结肠癌激发细胞 (colon cancer-initiating cell, CC-IC),CC-IC 具有自我更新和分化、重建结肠癌异质性细胞群体的能力。纯化实验表明所有的 CC-IC 都是 CD133⁺ 细胞,而占绝大多数的 CD133⁻ 细胞不成瘤。同时,CD133⁺ 细胞在体外无血清培养条件下以未分化结肠肿瘤球的方式呈指数生长可超过 1 年之久,并且还能保持形成与原发肿瘤形态和抗原特征一致的肿瘤的能力。因此,认为结直肠癌是由一小群未分化、致瘤性 CD133 细胞产生和扩增形成的恶性肿瘤。Kojima 等^[41]用免疫组化法观察 189 例结直肠癌患者术后标本中 CD133 表达情况,发现 CD133 阳性组总生存率明显较低,提示 CD133 的表达是结直肠癌低生存率的一项独立预后标志。Kemper 等^[42]研究认为,CD133 表达同肿瘤细胞活性程度有关,同 ras-raf 突变状态密切相关。

3.3 MEK

ras/raf/MEK/ERK 信号传导通路作为 MAPK

众多通路中的一个,在多种肿瘤中表达上调,与肿瘤的发生、发展、复发、转移密切相关。MEK是ras/raf/MEK/ERK信号通路的关键节点分子,有MEK1和MEK2两种蛋白分子形式。生长因子、细胞因子、肿瘤因子等细胞外信号通过结合细胞表面G蛋白偶联受体或者受体酪氨酸激酶受体使ras激活,活化的ras-GTP进一步同raf的氨基端结合,从而激活raf,raf可以使MEK1/2上的两个调节性丝氨酸磷酸化,其磷酸化激活后能活化下游ERK分子,后者进入细胞核,调控基因表达,最终导致细胞增殖。研究发现,MEK活性异常增高可导致细胞转化,MEK激活在肿瘤细胞的增殖、转化中扮演及其重要的角色。于波等^[43]利用免疫组化法检测了86例患者中MEK1的表达情况,发现MEK1增强表达同结直肠癌的发生及淋巴结核肝转移有关,MEK1表达对判断结直肠癌患者预后具有重要意义,MEK1高表达患者预后较差。张辉等^[44]研究显示结直肠癌组织中,MEK2蛋白表达水平明显高于癌旁组织,且MEK2表达水平同肿瘤分化程度及淋巴结转移有关。

4 基因水平

4.1 p53 基因

常见的抑癌基因有p53、p21、p27、p16、PTEN、PHIT、BRCA1/BRCA2等^[45]。p53基因是目前已知与人类肿瘤联系最密切的基因。在人类染色体中,它定位于17p13.1,长约20 kb,包含11个外显子、10个内含子。其中2、4、5、7、8外显子分别编码5个高度保守的结构域,p53基因有5个高度保守的区域,即13~19、17~142、171~192、236~258、270~286编码区。p53基因极易发生突变,其突变率高达50%以上。其突变位点主要位于其高度保守区域。p53转录生成mRNA,长约2.5kb,编码p53蛋白。p53分子量53 kD,393个氨基酸组成。其氨基端(N-端)为酸性区,由1~80位氨基酸残基构成,羧基端(C-端)为碱性区,由319~393位氨基酸残基构成,从氨基端至羧基端依次为活性区1、活性区2、核锚定区、四聚物区。p53基因有两种类型,野生型和突变型。野生型p53在正常细胞周期中起重要调节作用,在DNA损伤时使细胞周期停止在G₁期,从而激活DNA修复酶系统,修复DNA损伤或诱导细胞凋亡,除此之外,野生型p53还能抑制c-myc、ras

等基因的作用,抑制细胞转化。p53基因丢失或者突变后,抑癌活性丧失,失去对细胞生长、转化的抑制作用,导致肿瘤发生,即诱发癌变。p53突变是结直肠癌发生过程中最普遍的早期事件之一,突变率在60%左右^[46]。p53基因参与肿瘤发生发展,已基本达成共识,其过度表达被认为与多种肿瘤预后不良有关^[47]。Haseba等^[48]研究表明,p53突变的结直肠癌患者预后较差。

4.2 APC 基因

Wnt信号通路是调控细胞增殖、分化的通路之一,APC是Wnt信号通路组成中的一个重要分成。APC基因位于染色体5q上,被认为是结直肠黏膜上皮细胞转变的关键基因,其突变发生在结直肠癌发生的早期阶段,存在于80%的结直肠腺瘤-腺癌转化过程中^[49]。APC基因突变使 β -catenin-axin-APC-GST3 β 复合体无法形成, β -catenin大量积蓄导致Wnt信号通路功能紊乱,下游c-myc等靶基因持续增加,从而使细胞增殖失控。此外,APC可以通过 β -catenin和E-catenin调节细胞间的粘附,通过影响胃管蛋白调节细胞迁移,APC突变使细胞黏附-迁移功能异常,有利于肿瘤细胞的侵袭、转移。

4.3 K-ras 基因

K-ras属于ras原癌基因家族,是MAPK信号通路的一个重要成分,位于12号染色体上,编码p21蛋白,p21蛋白以有活性的p21-GTP与无活性的p21-GDP两种形式存在于细胞膜表面,当细胞外配体与跨膜细胞受体结合后p21-GTP激活,ras-raf-MEK-ERK通路激活,下游信号分子表达增高。K-ras基因突变后,其编码的p21蛋白GTP酶活性降低,水解有活性的p21-GTP能力下降,p21与GTP牢固结合,MAPK信号通路持续激活,刺激细胞生长、发育、增殖,引起细胞恶变。

ras基因点突变约85%是K-ras突变^[50],35%~45%结直肠癌患者存在K-ras突变^[51]。K-ras突变多位于12、13密码子,而结直肠癌患者发现12密码子突变的预后较差,晚期易出现恶性生物学行为^[52]。多项研究表明,K-ras突变的结直肠癌患者对抗表皮生长因子受体(EGFR)治疗的疗效欠佳,甚至无效。NCCN指南推荐只有K-ras基因野生型患者才建议接受抗EGFR单抗如西妥昔单抗和帕尼单抗治疗。K-ras野生型结直肠癌患者中,40%~60%对靶向EGFR治疗无应答^[53],提示MAPK信号通路中ras下游有潜在生物学标志,预

测患者是否接受靶向治疗。

4.4 B-raf 基因

B-raf 是 raf 激酶家族成员之一,其基因编码的蛋白激酶在 ras-raf 信号通路中是 ras 蛋白的直接下游效应因子。研究^[54]证实,在结直肠癌中 B-raf 突变率为 10%~15%,且同 K-ras 突变相互独立,两者任何一个突变都会导致 ras-raf-MAPK 信号通路的激活,从而对抗 EGFR 治疗无应答^[55]。最常见的 B-raf 致癌突变是 V600E,突变率约为 5%~15%,B-raf 突变患者较 B-raf 野生型患者治疗效果更差,2012 年 ASCO 大会上关于转移性结直肠癌靶向治疗的 B-raf 相关报告认为 B-raf 和 K-ras 突变与错配修复(MMR)缺失有关,在散发的 MSI-H 结直肠癌中,B-raf 突变率为 40%~50%,且均导致无进展生存期和总生存期明显降低^[56]。

4.5 N-ras 基因

N-ras 是一个和 K-ras 相似的基因,在肠癌中 N-ras 突变率占 3%~5%^[57],大部分 N-ras 突变发生在 61 密码子上,同 B-raf 一样,N-ras 和 K-ras 突变是相互独立的^[55]。N-ras 突变异常激活 MAPK 信号通路,产生生物学效应。N-ras 突变患者对抗 EGFR 治疗效果较差,药物敏感性显著降低^[56]。N-ras 可作为潜在的靶向治疗疗效预测生物标记物,NCCN 推荐 K-ras 野生型患者除检测 B-raf 外,还需要检测 N-ras 状态。

4.6 miRNA 基因

miRNA 是一类非编码小分子 RNA,含 18~25 个核苷酸,参与细胞增殖、分化、凋亡、代谢等生物学过程^[58]。miRNA 具有双链结,其形成过程中有 RNA 聚合酶和核酸酶参与,首先 RNA 聚合酶转录出含有茎环结构的 miRNA 初级前体,随后初级前体被核酸酶识别并剪切,形成 miRNA 前体,miRNA 前体被转运至细胞质,在另一种核酸酶作用下,最终形成 miRNA。miRNA 形成后迅速解螺旋,其中一条链为功能链,可以同基因沉默复合物结合,形成 miRNA 基因沉默复合物,特异性与 mRNA 结合,引起翻译抑制或者 mRNA 降解,从而在转录后水平调控靶基因表达。miRNA 都可以通过与 mRNA 结合调控基因表达,人类基因组中有 30% 的基因受 miRNA 调控^[59],miRNA 的异常表达与多种肿瘤的发生和发展有关。

Michael 等^[60]于 2003 年首次报道结直肠腺瘤及癌组织 miR-143 和 miR-145 表达降低。随后各项研究开始大规模检测 miRNA 表达谱。近年来,

一些研究^[61]显示,特定的 miRNA 表达谱与结直肠癌的不同分期分型等临床特征有高度的相关性,提示 miRNA 作为肿瘤预后预测的潜在指标。Feng 等^[62]的研究证实,miRNA-106a 的高表达与结直肠癌的局部浸润及远处转移均有关。Slaby 等^[63]利用 RT-PCR 技术发现,结直肠癌组织中 miRNA-21 呈高表达,且与淋巴结阳性率、远处转移率及肿瘤分期有关。Zhang 等^[64]设计了一项研究,预测 II 期结直肠癌术后的复发风险。其采用 miRNA 微序列手段,分析了 40 对 II 期结直肠癌和癌旁组织,并确定了在癌组织和正常组织间的 35 个 miRNA,应用来自另外 138 名 II 期结直肠癌患者的石蜡标本,采用 qRT-PCR 证实了这些 miRNA 之间的不同表达,然后采用 Cox 回归模型建立了一个基于 6 个 miRNAs (miR-21-5p、miR-20a-5p、miR-103a-3p、miR-106b-5p、miR-143-5p、miR-215) 的分类系统。使用该系统,研究者能够对患者进行分类(高危组和低危组),在两组之间,无病生存期存在显著差异,低危组 5 年生存率 89%,高危组 60%,HR 为 4.24,差异有统计学意义。该研究能预测 II 期结直肠癌患者术后疾病复发的发生率,能更好的促进个体化管理,但其预测效果目前尚缺乏多中心前瞻性实验验证。

5 结 语

近 20 年来,大量新型标志物的发现,结直肠癌患者的规范化管理,个体化治疗的实施,使患者的预后有了显著改善。但到目前为止,没有哪种标志物能够代替 TNM 分期的预后预测效果。除了 MSI 在结直肠癌治疗、预后评价等方面的临床应用价值较明确外,尚没有其他可靠预后预测指标。潜在指标预测作用的证实,需要多学科医生密切合作,优化当前结直肠癌分子模型,设计大型多中心前瞻性研究。随着技术进步,可能会发现更有效多新指标,来指导治疗,改善预后,降低结直肠癌患者的复发率和病死率。

参考文献

- [1] 王宁,孙婷婷,郑荣寿,等.中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析[J].中国肿瘤,2013,22(7):515-520.
- [2] 陈万青,张思维,郑荣寿,等.中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2013,22(1):2-12.

- [3] 陈琼,刘志才,程兰平,等. 2003~2007年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3):179-182.
- [4] 张思维,陈万青,郑荣寿,等. 2003~2007年中国癌症死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3):171-178.
- [5] 郝捷,陈万青. 2012中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2012:32-35.
- [6] 易呈浩,葛维挺,黄彦钦,等. 1368例结直肠癌TNM分期及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(9):597-601.
- [7] Konopke R, Distler M, Ludwig S, et al. Location of liver metastases reflects the site of the primary colorectal carcinoma[J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(2):192-195.
- [8] 牟春山. 结直肠癌根治术后肺转移的危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(4):544-546.
- [9] Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, et al. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(1):134-141.
- [10] Ueno H, Murphy J, Jass JR, et al. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer[J]. Histopathology, 2002, 40(2):127-132.
- [11] Sagaert X. Prognostic biomarkers in colorectal cancer: where do we stand?[J]. Virchows Arch, 2014, 464(3):379-391.
- [12] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?[J]. Br J Surg, 1982, 69(10):613-616.
- [13] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(4):354-364.
- [14] Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision[J]. Lancet, 1986, 2(8514):996-999.
- [15] Glynne-Jones R, Mawdsley S, Pearce T, et al. Alternative clinical end points in rectal cancer--are we getting closer?[J]. Ann Oncol, 2006, 17(8):1239-1248.
- [16] 周岩冰, 嵇洪庆, 吕亮, 等. 中低位直肠癌不同程度直肠系膜浸润的预后分析[J]. 消化肿瘤杂志:电子版, 2009, 1(1):29-32.
- [17] Katz D, Ito E, Liu FF. On the path to seeking novel radiosensitizers[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(4):988-996.
- [18] Vaupel P, Schlenger K, Knoop C, et al. Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized O₂ tension measurements[J]. Cancer Res, 1991, 51(12):3316-3322.
- [19] Baek SJ, Kim SH, Cho JS, et al. Robotic versus conventional laparoscopic surgery for rectal cancer: a cost analysis from a single institute in Korea[J]. World J Surg, 2012, 36(11):2722-2729.
- [20] Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis[J]. Gastroenterology, 2008, 135(4):1079-1099.
- [21] Laurent-Puig P, Agostini J, Maley K. Colorectal oncogenesis[J]. Bull Cancer, 2010, 97(11):1311-1321.
- [22] Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer[J]. Gastroenterology, 2010, 138(6):2059-2072.
- [23] Ogunbiyi OA, Goodfellow PJ, Herfarth K, et al. Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(2):427-433.
- [24] Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 344(16):1196-1206.
- [25] Nicolet C, Guérin E, Neuville A, et al. Evidence for various 20q status using allelotyping, CGH arrays, and quantitative PCR in distal CIN colon cancers[J]. Cancer Lett, 2009, 282(2):195-204.
- [26] Carvalho B, Postma C, Mongera S, et al. Multiple putative oncogenes at the chromosome 20q amplicon contribute to colorectal adenoma to carcinoma progression[J]. Gut, 2009, 58(1):79-89.
- [27] Hidaka S, Yasutake T, Takeshita H, et al. Differences in 20q13.2 copy number between colorectal cancers with and without liver metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(7):2712-2717.
- [28] Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 1998, 58(22):5248-5257.
- [29] Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2000, 342(2):69-77.
- [30] Merok MA, Ahlquist T, Røyrvik EC, et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series[J]. Ann Oncol, 2013, 24(5):1274-1282.
- [31] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3):609-618.
- [32] Lin SY, Yeh KT, Chen WT, et al. Promoter CpG methylation of caveolin-1 in sporadic colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2004, 24(3a):1645-1650.
- [33] Liang JT, Chang KJ, Chen JC, et al. Hypermethylation of the p16 gene in sporadic T3N0M0 stage colorectal cancers: association with DNA replication error and shorter survival[J]. Oncology, 1999, 57(2):149-156.
- [34] Dalchau R, Kirkley J, Fabre JW. Monoclonal antibody to a human brain-granulocyte-T lymphocyte antigen probably homologous to the W 3/13 antigen of the rat[J]. Eur J Immunol, 1980, 10(10):745-749.
- [35] Yamamichi K, Uehara Y, Kitamura N, et al. Increased expression

- of CD44v6 mRNA significantly correlates with distant metastasis and poor prognosis in gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 1998, 79(3):256-262.
- [36] Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR, et al. Molecular markers are predictors of recurrence and survival in patients with Dukes B and Dukes C colorectal adenocarcinoma[J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(4):523-533.
- [37] Liu YJ, Yan PS, Li J, et al. Expression and significance of CD44s, CD44v6, and nm23 mRNA in human cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(42):6601-6606.
- [38] Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Blood*, 1997, 90(12):5002-5012.
- [39] Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors[J]. *Blood*, 2000, 95(3):952-958.
- [40] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice[J]. *Nature*, 2007, 445(7123):106-110.
- [41] Kojima M, Ishii G, Atsumi N, et al. Immunohistochemical detection of CD133 expression in colorectal cancer: a clinicopathological study[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(8):1578-1583.
- [42] Kemper K, Versloot M, Cameron K, et al. Mutations in the Ras-Raf Axis underlie the prognostic value of CD133 in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(11):3132-3141.
- [43] 于波, 苏宏, 李世拥, 等. MEK1在结直肠癌中表达及临床意义[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(21):2415-2417.
- [44] 张辉, 张有成, 王杉, 等. 结直肠癌中MEK2/ERK信号传导通路的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(4):257-260.
- [45] 李晓东, 王小菁. 肿瘤抑制基因p53的研究进展[J]. *华南师范大学学报:自然科学版*, 2002, (3):112-119.
- [46] 冯波, 郑民华. 结直肠肿瘤预后相关分子标记物[J]. *国外医学:消化系疾病分册*, 2004, 24(4):241-244.
- [47] 吴小明. p73基因与p53抑癌基因的比较[J]. *惠州学院学报*, 2003, 23(6):56-62.
- [48] Haseba M, Hidaka S, Tsuji T, et al. Detection of p53 gene mutations by nonisotopic RNase cleavage assay as a predictor of poor prognosis in colorectal cancers[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(10):1984-1989.
- [49] Luchtenborg M, Weijenberg MP, Roemen GM, et al. APC mutations in sporadic colorectal carcinomas from The Netherlands Cohort Study[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(7):1219-1226.
- [50] Rodriguez-Viciana P, Warne PH, Dhand R, et al. Phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras[J]. *Nature*, 1994, 370(6490):527-532.
- [51] Plesec TP, Hunt JL. KRAS mutation testing in colorectal cancer[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(4):196-203.
- [52] Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(5):692-696.
- [53] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(11):1160-1174.
- [54] Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35):5705-5712.
- [55] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):753-762.
- [56] Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(3):151-157.
- [57] Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(1):11-22.
- [58] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4):259-269.
- [59] Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs[J]. *Nature*, 2005, 433(7027):769-773.
- [60] Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia[J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(12):882-891.
- [61] Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, et al. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2010, 79(3/4):313-320.
- [62] Feng B, Dong TT, Wang LL, et al. Colorectal cancer migration and invasion initiated by microRNA-106a[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43452. doi: 10.1371/journal.pone.0043452.
- [63] Slaby O, Svoboda M, Fabian P, et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2007, 72(5/6):397-402.
- [64] Zhang JX, Song W, Chen ZH, et al. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13):1295-1306.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 张利飞, 裴海平. 结直肠癌预后预测研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(4):581-588. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.022

Cite this article as: ZHANG LF, PEI HP. Prognosis prediction of colorectal cancer: research progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(4):581-588. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.022