

术前血清肿瘤标志物水平在直肠癌术前分期中的应用评价

林双明¹, 郑志学², 步召德², 李子禹², 吴晓江², 武爱文², 许东波¹, 季加孚²

(1. 福建医科大学附属龙岩第一医院, 福建 龙岩 364000;

2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 北京 100142)

摘要: [目的] 探讨直肠癌术前血清肿瘤标志物水平与肿瘤浸润深度及淋巴结转移之间的关系, 评价其在直肠癌术前分期中的应用价值。[方法] 回顾性分析北京大学肿瘤医院 178 例行手术治疗直肠癌患者的术前血清肿瘤标志物(CEA、CA199、CA724、CA242)水平和临床病理资料。[结果] 单因素分析结果表明直肠癌肿瘤浸润深度与术前 CEA、CA242 水平、肿瘤部位、最大径、大体类型、分化程度、淋巴结转移相关($P<0.05$)。淋巴结转移与肿瘤大体类型、分化程度、最大径、脉管癌栓、浸润深度相关($P<0.05$)。多因素分析表明直肠癌患者术前的 CEA 水平和肿瘤最大径是肿瘤浸润深度的独立危险因素; 肿瘤浸润深度和脉管癌栓是淋巴结转移的独立危险因素。[结论] 术前血清 CEA 水平是影响直肠癌术前 T 分期的重要因素, 术前血清肿瘤标志物水平对直肠癌术前分期的应用价值有限。

关键词: 直肠癌; 肿瘤标志物; 浸润深度; 淋巴结转移; 术前分期

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)07-0616-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.07.A017

Evaluation of Preoperative Serum Levels of Tumor Markers in Preoperative Staging of Rectal Cancer

LIN Shuang-ming¹, ZHENG Zhi-xue², BU Zhao-de², et al.

(1. Longyan First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Longyan 364000, China;

2. Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between preoperative serum tumor marker levels with the depth of tumor invasion and lymph node metastasis, and to evaluate the application in the preoperative staging in the patients with rectal carcinoma. [Methods] The level of preoperative serum tumor markers(CEA, CA199, CA724, CA242) and clinicopathologic features in 178 patients with surgery in Beijing Cancer Hospital were retrospectively evaluated. [Results] The depth of tumor invasion in patients with rectal cancer was significantly related to preoperative CEA, CA242 levels, tumor location, tumor size, macroscopic type, differentiation and lymph node metastasis($P<0.05$). Lymph node metastasis was significantly correlated with macroscopic type, differentiation, tumor size, lymphovascular invasion and depth of tumor invasion ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that preoperative CEA level and tumor size were independent factors of depth of tumor invasion in patients with rectal cancer. The depth of invasion and lymphovascular involvement were independent factors in patients with rectal cancer. [Conclusion] Preoperative CEA level seems to be promising to predict the depth of tumor invasion in the patients with rectal cancer. The value of preoperative serum tumor marker level in predicting the stage of rectal carcinoma before surgery is limited.

Key words: rectal cancer; tumor marker; depth of tumor invasion; lymph node metastasis; preoperative staging

直肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 我国目前结直肠癌发病率呈快速增长的趋势^[1]。血清肿瘤标志物

在辅助诊断直肠癌、评估病情等方面有着重要的作用, 在临床中被广泛使用。CEA、CA242、CA199 联合筛查可得到相对较高的检出率^[2]。本研究拟通过回顾性分析 178 例直肠癌患者的临床病理资料, 分析术前血清肿瘤标志物在临床分期中的应用价值。

收稿日期: 2014-01-23; 修回日期: 2014-02-25

通讯作者: 许东波, E-mail: xdb2292388@sina.com;

季加孚, E-mail: jiafuj@gmail.com.

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集北京大学肿瘤医院 2008 年 2 月至 2013 年 4 月收治 178 例经术前肠镜病理确诊直肠癌患者的临床病理资料, 其中男性 91 例, 女性 87 例; 年龄 23~83 岁, 中位年龄 58 岁; 肿瘤最大径 0.5~7.5cm, 最大径中位值为 4cm; 高位直肠癌 26 例, 中低位直肠癌 152 例; 高分化腺癌 7 例, 中分化腺癌 144 例, 低分化腺癌 19 例, 黏液腺癌及印戒细胞 8 例。所有患者手术都按照直肠癌标准手术(R₀ 切除)执行。

1.2 方 法

1.2.1 肿瘤标志物测定

术前 CEA、CA199、CA724、CA242 水平检测试剂为罗氏原装试剂盒, 测定方法电化学发光免疫分析法(ELLIA), 检查仪器为罗氏 E-170 电化学发光分析仪。取术前清晨空腹静脉血 4ml, 离心后提取血清, 所有检测严格按照试剂及仪器操作说明书进行。正常范围: CEA 0~5ng/ml, CA199 0~37U/ml, CA724 0~50U/ml, CA242 0~20U/ml。

1.2.2 手术方式及标本处理

手术方式按直肠癌根治手术标准分直肠低位前切除或腹会阴联合切除, 切除的标本离体后 30min 内用福尔马林固定液固定, 然后送病理科进行固定、脱水、浸蜡、包埋、切片、染色等处理。肿瘤最大径在标本固定前测量并记录。

1.2.3 临床病例资料标准

本组患者直肠癌部位定义采用传统定义: 上段:

肿瘤下缘距肛缘>10cm; 中下段: 肿瘤下缘距肛缘≤10cm。TNM 分期按 2010 版 NCCN 进行肿瘤分期^[3]: T₁: 肿瘤侵犯黏膜下层; T₂: 肿瘤侵犯固有肌层; T₃: 肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下层, 或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织; T₄: 肿瘤穿透脏层腹膜, 直接侵犯或粘连于其他器官或结构。N₀: 无区域淋巴结转移; N₁: 有 1~3 枚区域淋巴结转移; N₂: 4 枚或以上区域淋巴结转移。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件包进行统计学分析。肿瘤浸润深度(T)及淋巴结转移(N)与肿瘤标志物及临床病理因素之间的关系采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 并采用 Logistic 逐步回归模型进行多因素分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前肿瘤标志物水平与肿瘤浸润深度、淋巴结转移的关系

术前 CEA、CA242 水平与肿瘤浸润深度有关(P<0.001 和 P=0.021), 而且随着患者肿瘤浸润深度的增加(T₃₋₄), CEA>5ng/ml 和 CA242>20U/ml 的患者比例升高, 分别为 92.4% 和 100.0%。同样, 随着肿瘤浸润深度的增加(T₃₋₄), CA199 和 CA724 水平高于正常值的患者比例也随之升高, 分别为 93.8% 和 100.0%, 但无统计学差异(P>0.05)。

术前 CEA、CA724、CA242 水平与淋巴结转移有关(P<0.05), 而 CA199 水平与淋巴结转移无关(P>

Table 1 Relationship between the depth of tumor invasion/lymph node metastasis and tumor marker level preoperation

Tumor marker	Depth of tumor invasion				Lymph node metastasis			
	T ₁₋₂	T ₃₋₄	χ^2	P	No	Yes	χ^2	P
CEA(ng/ml)			20.931	<0.001			9.801	0.002
≤5	44 (39.3%)	68 (60.7%)			69(62.2%)	42(37.8%)		
>5	5 (7.6%)	61 (92.4%)			25(37.9%)	41(62.1%)		
CA199(U/ml)			3.990	0.074			3.374	0.066
≤37	48 (29.6%)	114 (70.4%)			89(55.3%)	72(44.7%)		
>37	1 (6.2%)	15 (93.8%)			5(31.2%)	11(68.8%)		
CA724(U/ml)			1.535	0.576			4.643	0.046
≤50	48 (27.9%)	124 (72.1%)			93(54.4%)	78(45.6%)		
>50	0	4 (100.0%)			0	4(100%)		
No records	2							
CA242(U/ml)			5.246	0.021			8.040	0.007
≤20	48 (29.4%)	115 (70.6%)			91(56.2%)	71(43.8%)		
>20	0	13 (100.0%)			2(15.4%)	11(84.6%)		
No records	2				2			

0.05),但是在 CA199 升高的病例中出现淋巴结转移的比例远高于无淋巴结转移中的比例 (68.8% vs 31.2%)(Table 1)。

2.2 肿瘤浸润深度、淋巴结转移与临床病理因素之间的关系

本组病例中直肠癌患者肿瘤浸润深度与肿瘤部位、最大径、大体类型、分化程度、淋巴结转移有关

($P<0.05$),而与患者的性别、年龄、组织学类型、脉管癌栓无关($P>0.05$)。直肠癌患者淋巴结转移与肿瘤大体类型、分化程度、最大径、脉管癌栓、浸润深度相关($P<0.05$),而与患者的性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型无关($P>0.05$)(Table 2)。

2.3 直肠癌浸润深度 Logistic 多因素回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示,术前 CEA

Table 2 Relationship between depth of tumor invasion/lymph node metastasis with clinicopathological feature in patient with rectal cancer

Clinicopathological features	Depth of tumor invasion				Lymph node metastasis			
	T ₁₋₂	T ₃₋₄	χ^2	P	No	Yes	χ^2	P
Gender			0.124	0.724			1.604	0.205
Male	24(26.4%)	67(73.6%)			52(57.8%)	38(42.2%)		
Female	25(28.7%)	62(71.3%)			42(48.3%)	45(51.7%)		
Age(years)			0.764	0.382			0.002	0.966
≤ 60	23(24.7%)	70(75.3%)			49(53.3%)	43(46.7%)		
>60	26(30.6%)	59(69.4%)			45(52.9%)	40(47.1%)		
Tumor location			5.321	0.023			2.532	0.112
Upper	3(10.0%)	27(90.0%)			12(40.0%)	18(60.0%)		
Mid~low	44(30.6%)	100(69.4%)			80(55.9%)	63(44.1%)		
No records	4				1			
Macroscopic type			7.123	0.008			4.191	0.041
Protrude type	19(42.2%)	26(57.8%)			29(65.9%)	15(34.1%)		
Ulcerative & other type	28(21.7%)	101(78.3%)			68(48.1%)	67(51.9%)		
No records	4				5			
Histotype			0.504	0.729			2.228	0.194
Adenocarcinoma	46(28.0%)	118(72.0%)			89(54.3%)	75(45.7%)		
Mucinouscarcinoma & others	2(18.2%)	9(81.8%)			3(30.0%)	7(70.0%)		
No records	3				3			
Tumor size(cm)			47.909	<0.001			4.708	0.030
<4.0	35(58.3%)	25(41.7%)			38(63.3%)	22(36.7%)		
≥ 4.0	11(9.6%)	103(90.4%)			52(46.0%)	61(54.0%)		
No records	4							
Differentiation			8.358	0.015			7.456	0.026
Well	5(71.4%)	2(28.6%)			6(75.0%)	2(25.0%)		
Moderate	39(27.1%)	105(72.9%)			80(55.2%)	65(44.8%)		
Poor	3(15.0%)	16(85.0%)			5(27.8%)	13(72.2%)		
No records	7				6			
Lymphovascular invasion			1.232	0.267			9.497	0.002
No	40(42.6%)	54(57.4%)			86(58.1%)	62(41.9%)		
Yes	5(18.5%)	22(81.5%)			7(25.9%)	20(74.1%)		
No records	2				5			
Lymph node metastasis			22.139	<0.001				
No	40(42.6%)	54(57.4%)			—	—		
Yes	9(10.8%)	74(89.2%)			—	—		
No records	1							
Depth of tumor invasion	—	—					22.139	<0.001
T ₁₋₂	—	—			40(81.6%)	9(18.4%)		
T ₃₋₄					54(42.2%)	74(57.8%)		

水平、肿瘤直径、淋巴结转移是直肠癌浸润深度的独立危险因素($P<0.05$)。其中,CEA 的 RR 值为 5.197 (95% CI:1.627~16.597),肿瘤最大径的 RR 值为 11.350 (95% CI:4.464~28.858),淋巴结转移的 RR 值为 4.712 (95% CI:1.720~12.910),肿瘤部位的 RR 值为 0.063 (95% CI:0.022~0.180)(Table 3)。

2.4 直肠癌淋巴结转移 Logistic 多因素回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示:直肠癌淋巴结转移的独立相关危险因素是肿瘤浸润深度和脉管癌栓($P<0.05$)。其中,脉管癌栓的 RR 值 3.431(95% CI:1.273~9.247),肿瘤浸润深度的 RR 值 5.062(95% CI:2.189~11.705)(Table 4)。

3 讨论

目前直肠癌的治疗模式已从单纯的手术切除转变为以手术治疗为主,联合放疗、化疗和靶向治疗的多学科综合治疗模式^[4]。不同临床分期的直肠癌患者接受不同个体化、综合性的治疗,而治疗方案的制定是以准确的术前分期为前提。目前直肠癌的术前分期主要以超声内镜和 MRI 为主,以术前血清肿瘤标志物预测术前分期相关研究较少。

既往研究表明,CEA 和 CA199 升高的人群患肿瘤性疾病的比例最高,分别为 26.9%和 27.8%^[5]。Chen 等^[6]研究认为 CEA 水平与直肠癌的分期呈明显相关;Lloyd 等^[7]研究发现,术前 CEA 升高的患者在接受治疗时常已发生微小转移灶,并且 CEA 升高的患者中原发癌灶较大者更易发生转移;Park 等^[8]也认为术前 CEA 水平可用于预警结直肠癌患者术后复发转移。本研究中单因素分析显示,术前 CEA 水平与直肠癌的 T、N 分期均有关,且多因素分析显示 CEA 是 T 分期的独立危险因素。因此,术前 CEA 水平升高可预测直肠癌患者的术前分期,还可以预测复发和转移。Levy 等^[9]研究发现,CA199 是肠癌患者最重要的肿瘤标志物,而且 CA199 水平是结直肠癌腹膜种植转移的危险因素^[10]。在本研究中 CA199 水平升高的病例中 T₃~T₄ 和淋巴结阳性转移的比例升高,但与 T、N 分期无统计学意义相关($P>0.05$)。

Table 3 Logistic regression multivariate analysis results of the depth of tumor invasion

Clinicopathological feature	χ^2	P	RR	95%CI
Depth of tumor invasion				
CEA	7.737	0.005	5.197	1.627~16.597
Tumor size	26.869	0.000	11.350	4.464~28.858
Lymph node metastasis	9.089	0.003	4.712	1.720~12.910
Tumor location	26.869	0.000	0.063	0.022~0.180

Table 4 Logistic regression multivariate analysis results of lymph node metastasis

Clinicopathological feature	χ^2	P	RR	95%CI
Lymphovascular invasion	5.940	0.015	3.431	1.273~9.247
Depth of tumor invasion	15.483	0.000	5.062	2.189~11.705

究其原因可能与本研究入组病例中早期和转移期病例较少有关。CA724 是胃肠道肿瘤标志物,但 CA724 检测在结直肠癌中的敏感度低于 CEA^[11]。本研究入组病例中仅有 4 例 CA724 水平高于正常值(50U/ml),而且 CA724 水平与肿瘤浸润深度无关,由此得出 CA724 在直肠癌的术中分期中应用价值很小。CA242 在正常人和良性疾病中含量极低,消化道肿瘤患者水平增高^[12],在本研究单因素分析中 CA242 水平与肿瘤的 T、N 分期均相关($P<0.05$),但多因素分析中不是独立的危险因素,可能与样本量较少有关,需扩大样本量进一步研究。

直肠癌的术前分期主要以 T、N 分期为主,本研究发现术前肿瘤标志物中只有 CEA 水平是 T 分期的独立危险因素。因此,我们认为术前肿瘤标志物水平在直肠癌的术前分期中的应用价值不大,仅 CEA 有统计学意义。但因本研究病例数相对较少,有待进一步增加样本量,寻找简单、经济、合适的术前肿瘤标志物组合,协助直肠癌的诊断和分期。

综上所述,术前肿瘤标志物在直肠癌的分期中应用有限,仅 CEA 与 T 分期独立相关,但是肿瘤标志物联合检测可以提高肿瘤的筛选和早期诊断,提高直肠癌的诊断和治疗水平。

参考文献:

- [1] He J,Chen P,Chen WQ. 2012 Annual Report of Cancer Registration in China [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012.15.[赫捷,陈平,陈万青.2012 中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012.15.]
- [2] Long C,Hu YD,Cao ZH. Value of protein chip system-detected multi-tumor markers for diagnosis of colorectal

- cancer[J]. Journal of Third Military Medical University, 2012, 34(1):13-15.[龙池, 胡义德, 曹正怀.血清多肿瘤标志物蛋白芯片检测结果在结直肠癌诊断中的价值[J].第三军医大学学报, 2012, 34(1):13-15.]
- [3] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010. 197-199.
- [4] Wang JP. Current status of the treatment of colorectal cancer in China—development and limitations [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012, 15(10):989-992. [汪建平. 中国结直肠癌治疗现状—进步与局限并存[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(10):989-992.]
- [5] Liu J, Xu ZJ, Zhang K, et al. Clinical significance of tumor marker elevation in screened person[J]. China Cancer, 2013, 22(12):1029-1032.[刘炬, 徐志坚, 张凯, 等. 体检人员常见肿瘤标志物异常的临床意义[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(12):1029-1032.]
- [6] Chen CC, Yang SH, Lin JK, et al. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer?[J]. J Surg Res, 2005, 124(2):169-174.
- [7] Lloyd JM, McIver CM, Stephenson SA, et al. Identification of early-stage colorectal cancer patients at risk of relapse post-resection by immunobead reverse transcription-PCR analysis of peritoneal lavage fluid for malignant cells[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(2):417-423.
- [8] Park JY, Lee KH. Carcinoembryonic antigen and patterns of recurrence after curative resection of the colorectal cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(79):1966-1969.
- [9] Levy M, Visokai V, Lipska L, et al. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma[J]. Neoplasma, 2008, 55(2):138-142.
- [10] Liu F. Application of genome-wide microarray in screening the related genes of peritoneal metastasis in colorectal cancer[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2012. [刘峰. 基因芯片技术筛选和鉴定结直肠癌腹膜种植转移相关基因[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.]
- [11] Park IJ, Choi GS, Lim KH, et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(11):3087-3093.
- [12] Ge YB, Shi SD. Clinical significance of changes of CA50, CA242 and Hey levels in postoperative patients with colorectal cancer [J]. Journal of Radioimmunology, 2012, 25(1):12-14.[葛玉兵, 史硕达. 直肠癌患者手术治疗前后血清CA50, CA242 和 Hey 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(1):12-14.]