

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.17.011
文章编号: 1005-8982 (2018) 17-0059-06

肿瘤标志物、临床病理因素与结直肠癌 淋巴结转移的关系*

谭杨波¹, 甘嘉亮², 陈龙¹

(1. 广西科技大学医学院 外科护理学教研室, 广西 柳州 545005; 2. 广西
医科大学第一附属医院 结直肠肛门外科, 广西 南宁 530021)

摘要: 目的 探讨结直肠癌 (CRC) 淋巴结转移与临床病理类型和肿瘤标志物等因素的关系, 研究其高危因素。**方法** 选取 2012 ~ 2014 年于广西医科大学第一附属医院结直肠肛门外科 499 例行手术治疗的 CRC 患者完整的临床资料, 对其进行回顾性研究分析, 对数据进行单因素分析, 有差异的因素进入多因素 Logistic 回归分析。**结果** 患者性别、年龄、肿瘤部位、大体类型浸润及术前 CA153 表达水平与淋巴结转移无相关 ($P > 0.05$)。术前 CEA、CA724、CA199、CA242 及 CA125 的表达与淋巴结转移呈正相关 ($P < 0.05$)。浸润深度、癌周脉管癌栓、组织学类型及 CA242 是影响淋巴结转移的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 术前检查肿瘤标志物 CEA、CA724、CA199 及 CA125 对判断 CRC 淋巴结转移有一定的参考价值。

关键词: 结直肠癌; 淋巴结转移; 临床病理因素; 肿瘤标志物

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Correlations of lymphatic metastasis with clinicopathological factors and tumor markers in colorectal cancer*

Yang-bo Tan¹, Jia-liang Gan², Long Chen¹

(1. Department of Surgical Nursing, Medical College of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi Zhuang Autonomous Region 545005, China; 2. Department of Colorectal and Anal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530021, China)

Abstract: Objective To explore the correlations of lymph node metastasis with clinicopathological factors and tumor markers (TM) in colorectal cancer, and to look for the risk factors for lymphatic metastasis. **Methods** The complete clinicopathological data and TM data of 499 patients with colorectal cancer who underwent radical resection in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from 2012 to 2014 were retrospectively analyzed. The correlations of lymphatic metastasis with clinicopathological factors and TM were evaluated by single-factor analysis and multivariate logistic regression analysis. **Results** The results of single-factor analysis indicated that there was no significant correlation between lymphatic metastasis and patients' age, gender, tumor location, tumor type, perineural invasiveness, or preoperative CA153 level ($P > 0.05$). The preoperative levels of CEA, CA724, CA199, CA242 and CA125 were significantly correlated with lymph metastasis ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the depth of invasion, carcinoma vascular tumor emboli, tumor histological types and CA242 were the independent risk factors for lymphatic metastasis ($P < 0.05$). **Conclusions** The depth of cancer invasion, carcinoma vascular tumor

收稿日期: 2016-11-23

* 基金项目: 广西自然科学基金面上项目 (No: 2013GXNSFAA019153)

emboli, tumor histological types and CA242 are the independent risk factors for lymph node metastasis. Preoperative detection of CEA, CA724, CA199 and CA125 has certain reference value in the diagnose of lymph node metastasis in colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; lymphatic metastasis; clinicopathological factor; tumor marker

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 在全球的发病率呈逐年上升趋势^[1]。美国国家癌症协会最新统计数据显示, CRC 的发病率和死亡率是继肺癌和前列腺癌之后的第 3 位癌症致死疾病^[2]。CRC 在我国恶性肿瘤死亡疾病排名居第 5 位^[3]。目前治疗 CRC 的首选方法是手术治疗, 但大多数患者发现就是中晚期, 术后的 5 年生存率均 <60%^[4]; 国外的回顾性研究指出早期 CRC 外科手术 5 年复发率可达 16.8%^[5]。导致 CRC 患者术后复发和死亡的重要原因是肿瘤的转移, 而淋巴结转移是 CRC 最主要的转移方式。CRC 有无淋巴结转移对于患者的术后 5 年生存率有着显著的影响。本研究选取 2012 ~ 2014 年于广西医科大学第一附属医院结直肠肛门外科 499 例 CRC 患者的临床资料, 分析淋巴结转移与患者的临床病理和肿瘤标志物 (tumor markers, TM) 之间的关系, 探讨 CRC 淋巴结转移与临床病理类型和 TM 等因素的相关性及潜在规律。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 2 月 -2014 年 6 月于本院结直肠肛门外科 499 例 CRC 患者 (肿瘤的分化程度均较好) 手术后的临床资料。其中, 男性 312 例, 女性 187 例; 年龄 17 ~ 92 岁; 直肠癌 254 例, 左半结肠癌 113 例, 右半结肠癌 132 例。术后病理结果显示: 腺癌 449 例, 黏液癌 44 例, 印戒细胞癌 3 例, 鳞癌 1 例, 其他癌 2 例; 大体类型: 肿块型 93 例, 溃疡型 349 例, 浸润型 57 例; T₁ (黏膜层) 12 例, T₂ (肌层) 115 例, T₃ (浆膜层) 370 例, T₄ (浆膜外层) 2 例。淋巴结转移患者 241 例, 转移率为 48.30%。纳入标准: ①患者均行手术治疗, 完整切除大肠肿瘤标本; ②每例标本检出淋巴结数 ≥ 12 枚; ③临床病理组织学和 TM 资料完整; ④所有病理标本均经病理科明确诊断。排除标准: ①大肠多原发癌; ②结肠癌术后复发; ③术前放化疗。

1.2 方法

通过科室电脑查阅 40 例肿瘤周围神经浸润患

者病案, 搜集患者术前常规血液检查指标: 癌胚抗原 (carcino embryonic antigen, CEA)、糖链抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153)、糖链抗原 CA242 (carbohydrate antigen 242, CA242) 及糖类抗原 724 (carbohydrate antigen 724, CA724)。癌周脉管癌栓 64 例; CEA 阳性 148 例; CA724 阳性 98 例; CA199 阳性 65 例; CA153 阳性 6 例; CA242 阳性 104 例; CA125 阳性 112 例。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料以率表示, 比较用 χ^2 检验; 相关性分析用 Pearson 法; 影响因素用多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理因素与淋巴结转移的单因素分析

不同年龄、大体类型、性别、周围神经浸润及肿瘤部位患者的淋巴结转移率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同肿瘤浸润肠壁的深度、癌周脉管癌栓及组织学类型患者的淋巴结转移率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 TM 与淋巴结转移的单因素分析

患者淋巴结转移与 CEA、CA724、CA199、CA242 及 CA125 阳性呈正相关 ($r = 2.668$ 、 2.240 、 2.572 、 3.385 和 2.157 , $P = 0.008$ 、 0.025 、 0.010 、 0.010 和 0.031)。淋巴结转移与 CA153 阳性无相关 ($P > 0.05$)。

2.3 淋巴结转移与临床病理因素、肿瘤标志物的 Logistic 多因素回归分析

患者临床病理因素和肿瘤标志物的 Logistic 多因素回归分析结果提示: 肠壁的浸润深度、癌周脉管癌栓、组织学类型及 CA242 是影响 CRC 淋巴结转移的因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 患者临床病理因素与淋巴结转移的单因素分析

病理因素	例数	淋巴结阳性例数	转移率 /%	χ^2 值	P 值
年龄					
<40 岁	56	31	55.4	5.006	0.082
40 ~ 60 岁	222	105	47.3		
>60 岁	221	91	41.2		
大体类型					
肿块型	93	34	36.6	4.474	0.107
溃疡型	349	169	48.4		
浸润型	57	24	42.1		
浸润深度					
T ₁	12	1	8.33	28.266	0.000
T ₂	115	28	24.3		
T ₃	370	193	52.1		
T ₄	2	2	100		
性别					
男	312	141	45.2	0.084	0.073
女	187	87	46.5		
神经浸润					
无	459	268	58.4	2.529	0.077
有	40	30	75.0		
癌周脉管癌栓					
无	435	182	41.8	20.610	0.000
有	64	46	71.9		
组织学类型					
腺癌	449	195	43.4	6.307	0.012
黏液癌	44	23	52.3		
印戒细胞癌	3	2	66.6		
鳞癌	1	0	0.0		
其他癌	2	0	0.0		
肿瘤部位					
直肠癌	254	117	46.0	0.842	0.656
左半结肠	113	52	46.0		
右半结肠	132	59	44.7		

表 2 淋巴结转移与临床病理因素、肿瘤标志物的 Logistic 多因素回归分析

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95%CI	
						下限	上限
浸润深度	0.777	0.206	14.220	0.001	2.175	1.452	3.257
癌周脉管癌栓	1.209	0.304	15.811	0.001	3.350	1.846	6.079
组织学类型	0.522	0.383	10.913	0.012	1.686	0.421	1.826
CA242	0.009	0.003	10.844	0.001	1.009	1.004	1.015

3 讨论

肿瘤大体类型是肿瘤生长方式的重要体现。CRC 的肿瘤大体类型可以分为肿块型、溃疡型及浸润型，本次研究的淋巴结转移率分别为 36.6%、48.4% 及 42.1%。肿块型的淋巴结转移率最低，可能与肿块型肿瘤多为外生型有关，不容易侵犯肠壁黏膜下的淋巴管，故不易发生淋巴结转移。溃疡型肿瘤向肠壁内浸润，淋巴结转移发生较肿块型要高。浸润型肿瘤向肠壁内渗透性生长，肿瘤往往侵犯到肠壁全层，而肠壁的黏膜下层富有淋巴管，故浸润型易发生淋巴结转移。CRC 诊疗规范（2015 年版）指出：CRC 的组织学类型可以分为腺癌、黏液癌、印戒细胞癌、鳞癌、腺鳞癌、髓样癌、未分化癌、其他及癌不能确定等类型^[6]。本研究因病理科所提供资料的原因，把 499 例 CRC 分为腺癌、黏液癌、印戒细胞癌、鳞癌及其他癌 5 种类型，其他癌包括：神经内分泌癌和肉瘤样癌。单因素分析提示 CRC 的组织学类型影响淋巴结转移，Logistic 多因素回归分析显示：组织学类型与淋巴结转移相关，是影响 CRC 淋巴结转移的重要因素之一。黏液癌多呈浸润性生长，更容易侵犯淋巴管道发生转移。而腺癌多呈隆起型或溃疡型生长，管状腺癌是大肠癌中最常见的病理组织学类型，约占全部大肠癌的 66.9% ~ 82.1%，癌组织形成腺管状结构为主要特征，肿瘤的生长方式为溃疡型生长，侵袭性相对黏液癌较小。印戒细胞癌属于高度恶性，这种癌细胞分化比较差，容易发生淋巴结转移，死亡率高。詹新恩等^[7]报道 48 例 CRC 的 556 个淋巴结中腺癌、管状腺癌和黏液癌的淋巴结转移率分别为 18.55%、23.89% 及 59.63%，与本次研究结果相同。

结肠和直肠的肠壁组织学层次可以分为黏膜层、

黏膜下层、肌层及浆膜层。2014 年 CRC 诊疗指南按照肿瘤对肠壁的侵犯层次，将 CRC 分为 T₁、T₂、T₃ 及 T₄ 期，定义 T₁ 侵犯黏膜层和黏膜下层，T₂ 侵犯肌层，T₃ 侵犯浆膜层，T₄ 侵犯浆膜外层。本次研究 T₁、T₂、T₃ 及 T₄ 的淋巴结转移率分别为 8.33%、24.3%、52.1% 及 100%，Logistic 多因素回归分析发现肿瘤对肠壁的浸润深度是影响 CRC 淋巴结转移的重要因素之一。T₁、T₂、T₃ 及 T₄ 的 CRC 淋巴结转移率随着侵犯层次的加深逐渐升高。研究发现：结直肠肠壁黏膜层未见淋巴管存在，而在黏膜下层和肌层却有丰富的淋巴管存在，故肿瘤侵犯的层次越深，周围淋巴结和淋巴管受到侵袭的可能性也就越大。而肌层和浆膜层是阻止癌细胞扩散的两道屏障，浆膜层比肌层有更加丰富的淋巴管道，所以肿瘤突破浆膜层时，患者更容易发生淋巴结转移。肿瘤突破浆膜层后，也更加容易向周围器官转移。薛虎臣等^[8]研究 180 例患者临床病理因素与淋巴结转移的密切程度由高到低依次为：浸润深度、分化程度及大体类型，表明浸润深度是影响 CRC 淋巴结转移的最主要因素。TSAI 等^[9]研究发现：随着浸润深度的加深，淋巴结转移率增加，其中肿瘤侵犯浆膜外和邻近器官时最高（51.5%）。由此可以看出肿瘤侵犯肠壁深度越深，发生淋巴结转移的可能性也就越大。

临床病理科常将肿瘤周围的淋巴管和细静脉统称为脉管，癌周脉管阳性指的是肿瘤周围的淋巴管和细静脉受到肿瘤的侵袭。早期 CRC 淋巴结转移主要依靠肿瘤组织周围淋巴管播散至淋巴结，故淋巴管的侵犯与淋巴结转移密切相关^[10]。本项研究 CRC 淋巴结转移与肿瘤周围癌周脉管癌栓浸润的关系，499 例 CRC 患者中无癌周脉管癌栓 435 例，其中有淋巴结

转移 182 例,淋巴结转移率为 41.8%;有癌周脉管癌栓 64 例,其中有淋巴结转移 46 例,淋巴结转移率为 71.9%。单因素分析癌周脉管癌栓浸润是患者发生淋巴结转移的重要因素。Logistic 多因素回归分析显示:癌周脉管癌栓浸润与 CRC 发生淋巴结转移相关,是影响 CRC 淋巴结转移的重要因素之一。分析原因可能是肿瘤周围的淋巴管和细静脉受到侵袭后容易发生淋巴结和血行转移。有些无淋巴结转移的患者其实也已经发生了淋巴结的微转移。刁永鹏等^[11]研究发现:淋巴管生成是 CRC 淋巴道转移的重要步骤,尤其是肿瘤周边淋巴管生成可作为淋巴结转移的独立危险因素。刘传渊等^[12]研究了 100 例 CRC 淋巴结转移的患者,61 例存在脉管内癌栓,其中 37 例存在淋巴结转移,而 39 例无脉管癌栓者,仅有 4 例发生了淋巴结转移,转移率为 10.5%。BOSCH 等^[13]分析了 17 项相关研究,指出脉管侵犯是早期 CRC 淋巴结转移有力影响因素之一。

国外有文献报道:CA242 在早期诊断 CRC 中更有价值,在消化道恶性肿瘤如胰腺癌和 CRC 中可呈阳性表达^[14];CA125 主要在卵巢癌患者中呈阳性表达,但在乳腺癌、胃癌、胰腺癌及 CRC 中也有一定的阳性表达;CA724 主要存在于结肠、胰腺及卵巢等癌组织中,是胃肠道和卵巢肿瘤的标志物,对于结肠和胰腺肿瘤有一定的诊断和鉴别诊断价值。在肿瘤状态下,CEA 易进入血液和淋巴循环,引起血清 CEA 异常增高,在 CRC 患者的血清中阳性表达^[15]。CA199 在多种腺癌中升高,是诊断胰腺癌、胆管癌、胃癌及 CRC 的一项敏感性和特异性较高的肿瘤标志物;CA153 是乳腺癌中最重要的特异性标志物,但在肺癌、结肠癌、胰腺癌及肝癌的血清中也有表达^[16]。本研究采用 *t* 检验和秩和检验的统计学方法研究了 TM 与 CRC 淋巴结转移的关系,发现 CEA、CA724、CA199、CA125 及 CA242 与 CRC 淋巴结转移关系有相关性,而 CA153 与淋巴结转移无相关。表明术前 CEA、CA724、CA199、CA125 及 CA242 阳性的 CRC 患者更容易发生淋巴结转移。肿瘤标志物的 Logistic 多因素回归,分析结果提示:术前 CA242 水平是影响 CRC 淋巴结转移的独立因素。HU 和 ZHONG 等^[17-18]研究显示:术前血清 CEA、CA199 及 CA125 等肿瘤标志物水平与淋巴结转移等临床病理因素关系密切。

YANG^[19]认为:CA242 可以作为 1 个独立因素来预测 CRC 患者的淋巴结转移。这与本次研究观点基本一致。

综上所述,CRC 淋巴结转移与临床病理因素中的肿瘤浸润深度、癌周脉管癌栓浸润和肿瘤的组织学类型和术前血清 CA242 水平密切相关。TM 中 CEA、CA724、CA199、CA242 及 CA125 是影响 CRC 淋巴结转移的重要因素。所以术前 CT、MRI 及经直肠 B 超等影像学检查和术前血清学 TM 检查对术前判定 CRC 的肿瘤分期和有无淋巴结转移都有重要意义,从而指导医务人员对 CRC 进行规范化的治疗。

参 考 文 献:

- [1] 江志远,钟武,黄永红,等. 结直肠癌患者外周血 LAP+CD4+ 调节性 T 细胞的细胞因子谱分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(23): 1819-1823.
- [2] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] 陈万青,张思维,曾红梅,等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [4] KUMAR S, BURNEY I A, ZAHID K F, et al. Colorectal cancer patient characteristics, treatment and survival in oman a singal center study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12): 4853-4858.
- [5] PATEL S A, CHEN Y H, HOMICK J L, et al. Early-stage rectal cancer:clinical and pathologic prognostic markers of time to local recurrence and overall survival after resection[J]. Dis Colon Rectum, 2014, 57(4): 449-459.
- [6] 中华医学会肿瘤分会. 结直肠癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(11): 1179-1180.
- [7] 詹新恩,石彦. 结直肠癌淋巴结转移规律的临床研究 [J]. 肿瘤防治研究, 2011, 28(3): 227-229.
- [8] 薛虎臣,杜晓辉,肖春红,等. T3/T4 结直肠癌淋巴结转移的影响因素分析 [J]. 中华普外科手术学杂志, 2014, 8(2): 139-141.
- [9] TSAI H L, CHENG K I, LU C Y, et al. Prognostic significance of depth of invasion, vascular invasion and numbers of lymph node retrievals in combination for patients with stage II colorectal cancer under going radical resection[J]. Surg Oncol, 2011, 97(5): 383-387.
- [10] 吴浩,柏愚,李兆申. 早期结直肠癌组织病理学特征与转移的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2016, 35(5): 331-332.
- [11] 刁永鹏,许庆,李非,等. 结直肠癌淋巴管生成的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(5): 397-400.
- [12] 刘传渊,夏来阳,赖志华,等. 结直肠癌淋巴结转移相关因素分析 [J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(6): 936-938.
- [13] BOSCH S L, TEERENSTRA S, DE WILT J H, et al. Predicting lymph node metastasis in PT1 Colorectal cancer: a systematic

- review of risk factors providing rationale for the rapy decisions[J]. Endoscopy, 2013, 45: 827-834.
- [14] NILSSON O, JOHANSSON C, GLIMELIUS B, et al. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9[J].Cancer, 1992, 65(2): 215-221
- [15] TRAPE J FILELLA X, ALSINA-DONADEU M, et al. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(10): 1605-1620.
- [16] 赵先文, 江波, 韩存芝, 等. 大肠癌患者血清肿瘤标记物含量测定与临床研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(5): 286-288.
- [17] HU Y, WANG J L, TAO H T, et al. Expression and significance of TSGF, CEA and AFP in patients before and after radical surgery colon cancer[J]. Asian Pac J Cancer Pre, 2013, 14(6): 3877-3880.
- [18] ZHONG W, YU Z, ZHANG J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA724 and disease characteristics in colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1): 83-95.
- [19] YANG X Q, CHEN C, HOU J X, et al. Preoperative serum carbohydrate antigen 242 is a Useful predictive and prognostic marker in colorectal cancer[J]. 2011, 58(106): 377-382.

(李科 编辑)