

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.29

◆ 论著 ◆

血清 CCSA-2 在直肠癌患者中的表达与临床病理学特征和预后的关系

余咸静¹, 周家田²

(1. 四川大学华西公共卫生学院, 四川大学华西第四医院; 2. 成都医学院研究生院, 四川 成都 610500)

【摘要】目的: 探究血清直肠癌特异性抗原-2 (CCSA-2) 在直肠癌患者中的表达其与临床病理学特征和预后的关系。**方法:** 118 例直肠癌患者及同期体检的 80 名健康对照者, 分析患者的年龄、性别、肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、组织学分级以及是否合并淋巴结转移; 采用 ELISA 检测血清样品中 CCSA-2 表达水平; 随访 3 年, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 CCSA-2 表达与预后生存之间的关系。**结果:** 直肠癌患者血清 CCSA-2 表达水平为 $(12.25 \pm 1.30) \mu\text{g}/\text{mL}$, 显著高于对照组 $(9.25 \pm 0.84) \mu\text{g}/\text{mL}$ ($P < 0.05$); 直肠癌患者术后 1 周血清 CCSA-2 表达水平为 $(10.87 \pm 1.25) \mu\text{g}/\text{mL}$, 显著低于术前水平 $(12.25 \pm 1.30) \mu\text{g}/\text{mL}$ ($P < 0.05$); 术前血清 CCSA-2 表达与患者肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、组织学分级以及合并淋巴结转移有关 ($P < 0.05$); 直肠癌患者术前血清 CCSA-2 低表达患者 3 年总生存率和无病生存率显著高于 CCSA-2 高表达患者 ($P < 0.05$)。**结论:** 血清 CCSA-2 水平在直肠癌患者中明显升高, 且与患者肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、组织学分级以及合并淋巴结转移有关, 术前 CCSA-2 高表达或可降低直肠癌患者 3 年总生存率和无病生存率, 可作为预后评估指标之一。

【关键词】 直肠癌特异性抗原-2; 直肠癌; 临床病理学特征; 预后

【中图分类号】 R735.34 **【文献标志码】** A

Expression of serum CCSA-2 in rectal cancer patients and its relationship with clinicopathological features and prognosis

YU Xian-jing¹, ZHOU Jia-tian²

(1. West China School of Public Health, West China Forth Hospital of Sichuan University; 2. Graduate School of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the expression of serum colon cancer-specific antigen-2 (CCSA-2) in rectal cancer patients and its relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods:** 118 patients who were confirmed with rectal cancer and 80 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled. The general data of patients were analyzed, including age, gender, tumor diameter, differentiation degree, TNM staging, histological grading and lymph node metastasis. ELISA was applied to detect expression level of CCSA-2 in serum samples. The follow-up lasted for 3 years. Kaplan-Meier survival curves were drawn to analyze relationship between expression of serum CCSA-2 and prognosis survival. **Results:** The expression level of serum CCSA-2 in rectal cancer group was significantly higher than that in control group [$(12.25 \pm 1.30) \mu\text{g}/\text{mL}$ vs. $(9.25 \pm 0.84) \mu\text{g}/\text{mL}$, $P < 0.05$]. The expression level of serum CCSA-2 in rectal cancer patients 1 week after surgery was significantly lower than that before surgery [$(10.87 \pm 1.25) \mu\text{g}/\text{mL}$ vs. $(12.25 \pm 1.30) \mu\text{g}/\text{mL}$, $P < 0.05$]. Preoperative expression of serum CCSA-2 was related to tumor diameter, differentiation degree, TNM staging, histological grading and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The 3-year overall survival and disease free survival in rectal cancer patients with low expression of preoperative serum CCSA-2 were significantly higher than those with high expression ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of serum CCSA-2 is significantly increased in patients with rectal cancer, and was related to tumor diameter, differentiation degree, TNM stage, histological grade, and whether or not patients with lymph node metastasis. Preoperative high expression of CCSA-2 may reduce the 3-year overall survival rate and disease-free survival rate of patients with rectal cancer, guiding the prognosis assessment of patients.

【Key words】 Colon cancer-specific antigen-2; Rectal cancer; Clinicopathological feature; Prognosis

直肠癌系消化系统常见恶性肿瘤, 随着经济水平提高及饮食结构改变, 低纤维素及高脂肪类食物

的过量摄入, 可刺激肠道诱发直肠癌的发生^[1]。据 2015 年中国癌症统计数据显示, 我国直肠癌发病率

和死亡率居全部恶性肿瘤第 5 位,新发病例数为 37.63 万人,因直肠癌死亡患者达 19.10 万人,且其发病率逐年增高并出现年轻化趋势^[2]。但直肠癌和痔疮的发病部位很近,临床表现非常相似,且普通大众对直肠癌的认识不足,直肠癌易被误认为是痔疮,耽误疾病最佳治疗时机,多数患者就诊时已经处于中晚期^[3-4]。直肠癌特异性抗原-2 (CCSA-2) 是新近发现的一种具有高敏感性和特异性的直肠癌特异性抗原,目前临床研究主要分析其对直肠癌的诊断价值^[5],本研究通过分析直肠癌患者血清 CCSA-2 的表达,探讨其与临床病理学特征和预后的关系,为临床手术方案的治疗及预后评估提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院医学伦理委员会批准,选择 2014 年 9 月至 2016 年 9 月本院确诊的 118 例直肠癌患者,纳入标准:(1)术后病理确诊;(2)获得患者及其家属知情同意。排除标准:(1)并发其它恶性肿瘤者;(2)肝肾肾功能不全,严重心、脑血管疾病者;(3)精神系统疾病患者;(4)依从性不佳,或拒绝参与本研究者。其中男性 72 例,女性 46 例,年龄 24 ~ 78 岁,平均(57.42 ± 12.18)岁,肿瘤直径 ≤ 5 cm 60 例,直径 > 5 cm 58 例;分化程度:中低分化 78 例,高分化 40 例;TNM 分期:I 期 19 例,II 期 41 例,III 期 48 例,IV 期 10 例;组织学分级:G1 期 25 例,G2 期 73 例,G3 期 20 例;合并淋巴结转移 36 例。选择同期在本院体检的 80 名健康者为健康对照组,其中男性 48 例,女性 32 例,年龄 25 ~ 78 岁,平均(57.80 ± 10.85)岁。两组性别、年龄比较无显著差异($P > 0.05$),可进行组间比较。

1.2 血清 CCSA-2 表达检测

所有入选直肠癌患者均于术前(对照组于体检当日)及术后 1 周空腹抽血 3 mL,3 500 rpm 离心 10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清样品中 CCSA-2 表达水平,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,严格参照说明操作。

1.3 随访

患者自术后 1 年内每 3 个月经门诊复查 1 次,此后 2 年内每 6 个月经门诊复查 1 次,随访截止 2019 年 9 月,共计随访 36 个月,记录患者复发、死亡、生存情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件处理数据,血清 CCSA-2 表达水平以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验或方差分析;采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,分析血清 CCSA-2 表达

与预后生存之间的关系,以 3 年总生存率和 3 年无病生存率作为主要观察终点,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前血清 CCSA-2 水平比较

直肠癌患者血清 CCSA-2 水平为(12.25 ± 1.30) $\mu\text{g/mL}$,显著高于对照组(9.25 ± 0.84) $\mu\text{g/mL}$,差异有统计学意义($t = 18.215, P < 0.05$)。

2.2 直肠癌患者手术前、后血清 CCSA-2 水平比较

直肠癌患者术后 1 周血清 CCSA-2 水平为(10.87 ± 1.25) $\mu\text{g/mL}$ 显著低于术前(12.25 ± 1.30) $\mu\text{g/mL}$,差异有统计学意义($t = 8.312, P < 0.05$)。

2.3 术前血清 CCSA-2 水平与直肠癌临床病理学特征的关系

术前血清 CCSA-2 水平与患者性别、年龄无关($P > 0.05$),与肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、组织学分级以及合并淋巴结转移有关($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 术前血清 CCSA-2 表达与直肠癌临床病理学特征的关系

临床病理特征	例数	CCSA-2 ($\mu\text{g/mL}$)	t/F 值	P 值
性别			1.865	0.065
男性	72	12.06 ± 1.08		
女性	46	12.45 ± 1.15		
年龄(岁)			1.247	0.215
<60	64	12.18 ± 0.92		
≥60	54	12.42 ± 1.17		
肿瘤直径(cm)			6.934	<0.001
≤5	60	11.24 ± 1.13		
>5	58	12.78 ± 1.28		
分化程度			6.696	<0.001
中低分化	78	13.04 ± 1.08		
高分化	40	11.70 ± 0.92		
TNM 分期			7.246	0.002
I 期	19	11.66 ± 0.62		
II 期	41	11.85 ± 0.56		
III 期	48	12.30 ± 0.68		
IV 期	10	12.53 ± 0.73		
组织学分级			3.552	0.033
G1 期	25	11.85 ± 0.96		
G2 期	73	12.28 ± 0.75		
G3 期	20	12.37 ± 0.45		
合并淋巴结转移			5.749	<0.001
是	36	12.75 ± 0.83		
否	82	11.82 ± 0.80		

2.4 术前血清 CCSA-2 表达与直肠癌预后的关系

采用中位数法(本研究中位数离界点为 12.20 $\mu\text{g/mL}$),将患者分为 CCSA-2 高表达组(≥12.20 $\mu\text{g/mL}$)和低表达组(<12.20 $\mu\text{g/mL}$)各 59 例。直肠癌患者术前血清 CCSA-2 低表达患者 3 年总生存率和无病生存率显著高于 CCSA-2 高表达患者

(77.97% vs. 61.02%, Log-rank $\chi^2 = 4.062$, $P = 0.044$; 71.19% vs. 45.76%, Log-rank $\chi^2 = 6.708$, $P = 0.025$), 见图1、图2。

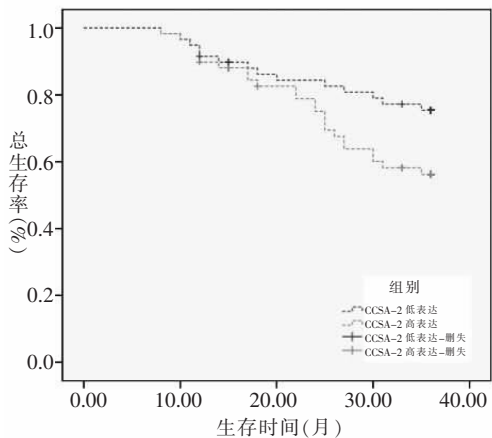


图1 术前血清CCSA-2高表达与低表达的总生存曲线

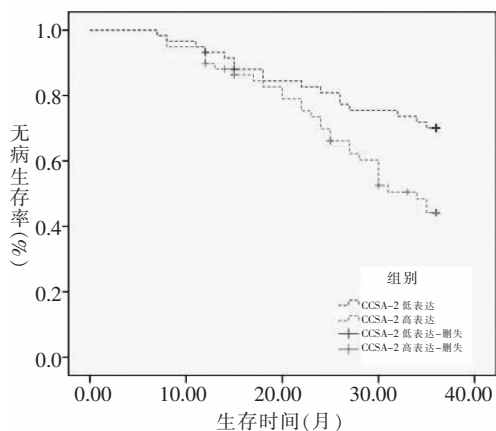


图2 术前血清CCSA-2高表达与低表达的无病生存曲线

3 讨论

临床上常采用蛋白质组学检测、大便隐血试验、大便基因检测、放射影像学 and 内镜检查等方法筛查直肠癌,但其具有各种不同的缺陷和风险,患者依从性较差^[6]。肿瘤标志物检测是一种简单易行、便于操作的检查方法,可重复检查、减轻患者痛苦,避免严重并发症的发生,并减轻患者医疗费用^[7]。因此近年来开始有学者寻找相关的标志物希望能起到正确评估患者预后的作用^[8]。CCSA-2是近年新发现的直肠癌血清标志物,薛刚等^[9]研究发现,肠息肉中血清CCSA-2明显升高,直肠癌患者CCSA-2表达可达80%,其对直肠癌的诊断价值高于以往临床常检测的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原CA-199、糖类抗原CA-125等。本研究结果也发现,直肠癌组血清CCSA-2表达水平显著高于对照组血清CCSA-2表达水平,术后1周血清CCSA-2表达水平

显著低于术前水平,且术前血清CCSA-2表达与患者性别、年龄无关,与肿瘤直径、分化程度、TNM分期、组织学分级以及是否合并淋巴结转移有关,进一步提示CCSA-2或可成为直肠癌诊断及预后评估的有效血清标志物。王平等^[10]的研究显示,CCSA-3和CCSA-4的表达与直肠癌的临床病理特征相关,可以在一定程度上反映病情发展。

CCSA-2属核基质蛋白(NMP),NMP将肿瘤病毒蛋白、带基因蛋白和抑癌基因蛋白富集在核基质上,可为DNA的复制提供支架,癌基因或抑癌基因功能改变可使得NMP成分改变,进而影响细胞的生物学行为,其组织特异性在癌变的细胞中表现更加明显,因此其常被应用于肿瘤的临床诊断和监测^[11-12]。韩晶等^[13]学者研究也发现CCSA-2可在血清中检测到,其一旦进入血液中能非常稳定的存在,并推测可能与细胞崩解或凋亡相关,癌基因或抑癌基因功能改变可导致肿瘤的发生发展。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,直肠癌患者术前血清CCSA-2低表达患者3年总生存率和无病生存率显著高于CCSA-2高表达患者,提示CCSA-2高表达可以推进直肠癌的恶性发展,降低术后生存率。薛刚等^[14]研究随访也发现,发生复发转移的结直肠癌患者术前血清CCSA-2表达明显高于未发生复发转移的结直肠癌患者,提示血清CCSA-2有望成为直肠癌患者预后评价的独立生物学标记物,及时发现肿瘤复发和转移,改善患者预后,提高其生存质量。且血清CCSA-2样本采集容易、操作简单,患者无需肠道准备,无传染病传播、肠道撕裂、出血、穿孔等风险,随访期进行常规检测可增加患者遵从性,防止其因恐惧检查或限于经济压力而失访,影响手术疗效^[15-16]。

综上所述,血清CCSA-2水平在直肠癌患者中明显升高,且与患者肿瘤直径、分化程度、TNM分期、组织学分级以及是否合并淋巴结转移有关,术前CCSA-2高表达可显著降低患者术后生存率,检测血清CCSA-2水平有助于指导临床诊断方案的制定,更好的评估患者的预后。本研究虽为临床直肠癌的预后评估提供了一定的理论依据,但也存在一定不足,如研究样本量较少,且人们目前对CCSA-2的认识还远没有十分清楚,其应用于临床也许仍需时日。

参考文献

[1] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3): 305-310.

(下转第682页)