

结直肠癌患者血清 LMTK3、SCC-Ag 水平与异时性肝转移的相关性

王晓勇¹, 刘艳霞^{2△}

1. 咸阳肿瘤医院肿瘤内科, 陕西咸阳 712044; 2. 彩虹医院内一科, 陕西咸阳 712021

摘要:目的 分析结直肠癌(SCC)患者血清猴酪氨酸激酶-3(LMTK3)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)水平与异时性肝转移的相关性。方法 选择2019年1月至2021年1月咸阳肿瘤医院收治的80例SCC患者为研究对象,根据患者是否发生异时性肝转移分为未转移组及转移组,比较两组年龄、肿瘤最大径、TNM分期等临床指标,采集两组患者清晨空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清LMTK3水平,采用电化学发光法检测血清SCC-Ag水平,采用Spearman相关分析血清LMTK3、SCC-Ag水平与临床指标的相关性,采用Logistic回归分析SCC患者发生异时性肝转移的危险因素。结果 转移组肿瘤最大径>3 cm、肿瘤浸润程度为T3~T4、分化程度低、有淋巴结转移、TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期患者比例明显高于未转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。发生异时性肝转移的SCC患者血清LMTK3水平与TNM分期、肿瘤最大径、淋巴结转移呈正相关($r=0.512, 0.385, 0.474, P<0.05$);发生异时性肝转移的SCC患者血清SCC-Ag水平与TNM分期、肿瘤最大径、淋巴结转移呈正相关($r=0.411, 0.538, 0.395, P<0.05$)。LMTK3及SCC-Ag水平升高、TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、肿瘤最大径>3 cm、有淋巴结转移均为SCC患者发生异时性肝转移的独立危险因素($P<0.05$)。结论 SCC患者血清LMTK3、SCC-Ag水平异常升高是SCC患者发生异时性肝转移的独立危险因素,有助于评估SCC患者发生异时性肝转移的趋向。

关键词:结直肠癌; 猴酪氨酸激酶-3; 鳞状细胞癌抗原; 异时性肝转移

中图分类号:R735;R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0438-04

Correlations between serum levels of LMTK3 and SCC-Ag in patients with colorectal cancer complicated with metachronous liver metastasis

WANG Xiaoyong¹, LIU Yanxia^{2△}

1. Department of Internal Oncology, Xianyang Cancer Hospital, Xianyang, Shaanxi 712044, China;

2. First Department of Internal Medicine, Caihong Hospital, Xianyang, Shaanxi 712021, China

Abstract: Objective To analyze the correlations between serum lemur tyrosine kinase-3 (LMTK3) and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in patients with colorectal cancer (SCC) complicated with metachronous liver metastasis. **Methods** A total of 80 patients with SCC admitted to Xianyang Cancer Hospital from January 2019 to January 2021 were collected as research objects. They were divided into the non-metastatic group and the metastatic group according to whether the patients had metachronous liver metastasis. Clinical indicators such as age, maximum tumor diameter and TNM stage were compared between the two groups, and fasting venous blood was collected in the morning from patients in the two groups. Serum LMTK3 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, serum SCC-Ag level was detected by electrochemiluminescence assay, the correlations between serum LMTK3, SCC-Ag levels and clinical indicators were analyzed by Spearman correlation analysis, and the risk factors of metachronous liver metastasis in patients with SCC were analyzed by Logistic regression. **Results** The proportions of tumor maximum diameter > 3 cm, degree of tumor invasion T3-T4, low degree of differentiation, lymph node metastasis and TNM stage Ⅲ-Ⅳ in the metastasis group were significant higher than those in the non-metastasis group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum LMTK3 level correlated positively with TNM stage, maximum tumor diameter and lymph node metastasis in SCC patients with metachronous liver metastasis ($r=0.512, 0.385, 0.474, P<0.05$). Serum SCC-Ag level correlated positively with TNM stage, maximum tumor diameter and lymph node metastasis in SCC patients with metachronous liver metastasis ($r=0.411, 0.538, 0.395, P<0.05$). Increased levels of LMTK3 and SCC-Ag, TNM stage Ⅲ-Ⅳ, maximum tumor diameter > 3 cm and lymph node metastasis were independent risk factors for metachronous liver metastasis in SCC patients ($P<0.05$). **Conclusion** Abnormal increase of serum LMTK3 and SCC-Ag levels were independent risk fac-

tors affecting the occurrence of metachronous liver metastasis in SCC patients, which might provide certain help for the evaluation of patients with metachronous liver metastasis.

Key words: colorectal cancer; lemur tyrosine kinase-3; squamous cell carcinoma antigen; metachronous liver metastasis

结直肠癌(SCC)是全球范围常见的恶性肿瘤,目前治疗 SCC 的主要方式为手术切除治疗,但术后仍有 20% 的患者出现异时性肝转移,而出现异时性肝转移的患者预后更差^[1-2],因此,早期评估 SCC 患者异时性肝转移趋势,并给予针对性干预治疗对改善患者生活质量、延长患者生命具有重要意义。狐猴酪氨酸激酶-3(LMTK3)是酪氨酸激酶家族成员之一,具有调节雌激素受体,介导 Wnt/ β -catenin 通路,调控癌细胞转移及侵袭等作用^[3-4]。鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)是近年新发现的肿瘤标志物,可参与癌细胞的生长、凋亡及增殖,且研究发现,SCC-Ag 可在肝细胞癌中异常表达,早期监测 SCC-Ag 水平有助于筛查发展为肝细胞癌的肝硬化患者^[5-6]。近年研究发现,血清 SCC-Ag 水平与 SCC、食管癌等恶性肿瘤的发生及发展密切相关^[7]。本研究选择咸阳肿瘤医院(以下简称本院)收治的 80 例 SCC 患者为研究对象,旨在分析 SCC 患者血清 LMTK3、SCC-Ag 水平与异时性肝转移的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月本院收治的 80 例 SCC 患者为研究对象。(1)纳入标准:①所有患者均符合《中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)》^[8]中关于结直肠癌的相关诊断标准;②患者依从性良好,可配合完成检查及治疗。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并肝、肺、肾等重要器官功能严重紊乱;③合并其他肠道疾病;④患者拒绝参与本研究或临床资料不完整。根据患者是否发生异时性肝转移分为未转移组(57 例,腹部增强 CT 或肝脏 MRI

评估无肝转移患者)及转移组(23 例,腹部增强 CT 或肝脏 MRI 评估发现合并异时性肝转移患者),异时性肝转移为接受结直肠癌根治术 6 个月后发生的肝转移。所有患者及家属对本研究知情,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 收集并比较两组患者年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤最大径、肿瘤浸润程度、肿瘤形态、病理类型、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期等临床指标。采集两组患者治疗前的清晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取血清于-80 °C 环境中低温保存,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 LMTK3 水平,采用电化学发光法检测患者血清 SCC-Ag 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析血清 LMTK3、SCC-Ag 水平与临床指标的相关关系;采用 Logistic 回归分析 SCC 患者发生异时性肝转移的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床参数比较 转移组肿瘤最大径 > 3 cm、肿瘤浸润程度为 T3~T4、分化程度低、有淋巴结转移、TNM 分期为 III~IV 期患者比例明显高于未转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组不同年龄、性别、原发肿瘤位置、肿瘤形态、病理类型患者比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床参数比较[n(%)]

组别	n	年龄(岁)		性别		原发肿瘤位置	
		≤65	>65	男	女	直肠	结肠
未转移组	57	32(56.14)	25(43.86)	30(52.63)	27(47.37)	35(61.40)	22(38.60)
转移组	23	13(56.52)	10(43.48)	12(52.17)	11(47.83)	14(60.87)	9(39.13)
χ^2		0.001		0.001		0.002	
P		0.975		0.975		0.965	

组别	n	肿瘤最大径(cm)		肿瘤浸润程度		肿瘤形态		
		≤3	>3	T1~T2	T3~T4	肿块型	溃疡型	浸润型
未转移组	57	42(73.68)	15(26.32)	42(73.68)	15(26.32)	29(50.88)	20(35.09)	8(14.03)
转移组	23	8(34.78)	15(65.22)	5(21.74)	18(78.26)	13(56.52)	8(34.78)	2(8.70)
χ^2		10.581		18.246		0.473		
P		0.001		<0.001		0.789		

续表 1 两组患者临床参数比较[n(%)]

组别	n	病理类型			分化程度		
		腺癌	黏液腺癌	未分化癌	高	中	低
未转移组	57	38(66.67)	16(28.07)	3(5.26)	30(52.63)	25(43.86)	2(3.51)
转移组	23	10(43.48)	7(30.43)	5(21.74)	12(52.17)	5(21.74)	6(26.09)
χ^2			5.430			10.492	
P			0.066			0.005	

组别	n	淋巴结转移		TNM 分期	
		有	无	I~II	III~IV
未转移组	57	5(8.77)	52(91.23)	41(71.93)	16(28.07)
转移组	23	13(56.52)	10(43.48)	4(17.39)	19(82.61)
χ^2			12.957		19.807
P			<0.001		<0.001

2.2 两组患者血清 LMTK3、SCC-Ag 水平比较 转移组血清 LMTK3、SCC-Ag 水平明显高于未转移组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血清 LMTK3、SCC-Ag 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	LMTK3	SCC-Ag
未转移组	57	12.56 ± 2.16	1.78 ± 0.46
转移组	23	16.95 ± 1.42	2.19 ± 1.05
χ^2		8.977	2.439
P		<0.001	0.017

2.3 血清 LMTK3、SCC-Ag 水平与临床指标的相关性分析 采用 Spearman 相关分析发现, 发生异时性肝转移的 SCC 患者血清 LMTK3 水平与 TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移呈正相关($r = 0.512, 0.385, 0.474, P < 0.05$); 发生异时性肝转移的 SCC 患者血清 SCC-Ag 水平与 TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移呈正相关($r = 0.411, 0.538, 0.395, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 LMTK3、SCC-Ag 水平与临床指标的相关性分析

项目	TNM 分期	肿瘤最大径	淋巴结转移	分化程度	肿瘤浸润程度
LMTK3					
r	0.512	0.385	0.474	-0.285	0.279
P	0.012	0.039	0.014	0.142	0.186
SCC-Ag					
r	0.411	0.538	0.395	-0.291	0.241
P	0.019	0.015	0.031	0.113	0.234

2.4 SCC 患者发生异时性肝转移的危险因素分析 以患者转移情况(异时性肝转移/未转移)为因变量, 将表 1、2 差异有统计学意义的因素作为自变量纳入 Logistic 回归模型进行回归分析, 结果显示, LMTK3 及 SCC-Ag 水平升高、TNM 分期为 III~IV 期、肿瘤最大径 > 3 cm、有淋巴结转移均为 SCC 患者发生异时

性肝转移的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 SCC 患者发生异时性肝转移的危险因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LMTK3	0.946	0.459	4.325	0.028	2.615	1.018~5.487
SCC-Ag	1.298	0.618	4.258	0.034	3.465	1.048~6.238
TNM 分期	2.315	1.065	4.715	0.012	3.985	1.154~7.054
肿瘤最大径	1.568	0.785	4.318	0.015	3.652	1.128~6.585
淋巴结转移	1.285	0.985	1.582	0.049	1.895	1.125~3.015
分化程度	0.784	0.854	0.256	0.585	1.756	0.985~2.468
肿瘤浸润程度	0.569	1.318	0.185	0.652	1.569	0.895~2.054

3 讨论

SCC 是临床常见的消化道恶性肿瘤, 具有发病率高、病死率高等特点, 发病率居恶性肿瘤的第 3 位, 病死率居恶性肿瘤的第 4 位, 严重影响患者的生活质量, 威胁患者健康和生命^[9]。尽管目前医学技术发展迅速, SCC 的治疗方法不断更新进步, 但 SCC 的局部复发及远处转移仍是临床治疗失败的主要原因^[10]。近年研究表明, SCC 伴有远处转移的患者 5 年生存率可降至 14%。肝脏是 SCC 最常见的转移靶器官, 约有 1/4 的患者在诊断 SCC 5 年内发生异时性肝转移^[11-12], 因此, 如何早期评估 SCC 患者发生异时性肝转移风险成为目前全世界医学界学者关注的重点。

目前, 用于预测 SCC 患者发生异时性肝转移的生物标志物较少, 有研究认为淋巴结转移、原发肿瘤位置及癌胚抗原(CEA)水平均为 SCC 患者发生异时性肝转移的影响因素^[13], 但对于该结论仍存在较大争议。LMTK3 是酪氨酸激酶家族成员之一, 在肺癌、甲状腺癌及乳腺癌等恶性肿瘤中异常表达, 是近年来靶向治疗研究的常见靶点^[14]。LMTK3 最早发现与乳腺癌的增殖及耐药存在密切联系, 可通过介导 PKC 信号通路调控乳腺癌细胞化疗敏感性, 还可通过介导相关信号通路参与癌细胞的转移及侵袭过程^[15]。SCC-Ag 是一种由鳞状细胞产生的特异性抗原, 可调控细胞凋亡及鳞状上皮分化。朱成功等^[16]研究发现,

SCC-Ag 在宫颈鳞癌等恶性肿瘤中异常表达,与宫颈鳞癌的侵袭程度及淋巴结转移情况等有关。近年研究发现,SCC 患者血清中 SCC-Ag 水平异常表达,但其具体机制尚未完全明确。本研究中,转移组血清 LMTK3、SCC-Ag 水平明显高于未转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 SCC 患者 LMTK3、SCC-Ag 水平与异时性肝转移存在一定联系,与任子健等^[17]研究结果相近。

SCC 治疗后发生异时性肝转移是导致治疗失败的主要原因,早期评估 SCC 患者发生异时性肝转移风险对改善患者预后情况具有重要帮助^[18]。本研究采用 Spearman 相关分析发现:异时性肝转移的 SCC 患者血清 LMTK3 水平与 TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移呈正相关($P < 0.05$);血清 SCC-Ag 水平与 TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移呈正相关($P < 0.05$)。以上结果提示 LMTK3、SCC-Ag 水平变化与 SCC 患者病情变化存在一定相关性,可能为评估 SCC 患者病情严重程度及异时性肝转移倾向提供一定数据支持。为进一步分析 LMTK3、SCC-Ag 水平变化与 SCC 患者异时性肝转移的关系,本研究采用 Logistic 回归分析发现,LMTK3 及 SCC-Ag 水平升高、TNM 分期为 III~IV 期、肿瘤最大径 > 3 cm、有淋巴结转移均为 SCC 患者发生异时性肝转移的独立危险因素,提示血清 LMTK3、SCC-Ag 水平异常升高可能有助于医师早期评估异时性肝转移倾向并采取相应措施,对改善患者预后、延长患者生命有极其重要的意义。

综上所述,发生异时性肝转移的 SCC 患者血清 LMTK3、SCC-Ag 水平异常升高,与异时性肝转移存在一定联系,是 SCC 患者发生异时性肝转移的独立危险因素,可能为评估 SCC 患者发生异时性肝转移提供一定帮助。

参考文献

[1] BALA P, SINGH A K, KAVADIPULA P, et al. Exome sequencing identifies ARID2 as a novel tumor suppressor in early-onset sporadic rectal cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(Suppl 1): 1-12.

[2] HURTADO C G, FENGYI W, FRANCK H, et al. Roles for interleukin 17 and adaptive immunity in pathogenesis of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 155(6): 1706-1715.

[3] RFD A, LWT B, BING Z C, et al. Neuroprotective effect of FMS-like tyrosine kinase-3 silence on cerebral ischemia/reperfusion injury in a SH-SY5Y cell line[J]. *Gene*, 2019, 697: 152-158.

[4] BLACK L E, LONGO J F, CARROLL S L. Mechanisms of receptor tyrosine-protein kinase erbB-3 (ERBB3) action in human neoplasia[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(10): 1898-1912.

[5] 朱呈祥,王伟,于跃,等. 黑素瘤抗原编码基因 A1 蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(1): 37-41.

[6] GIL-GÓMEZ A, ROJAS Á, LIU C H, et al. Combination of squamous cell carcinoma antigen immunocomplex and alpha-fetoprotein in mid- and long-term prediction of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(48): 8343-8356.

[7] 王艳玲,杨存敏,李海霞. 肿瘤抑制候选基因-7、叉头框转录因子 M1、鳞状细胞癌抗原在食管癌中的表达及意义分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(6): 79-81.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 40(6): 563-588.

[9] PARIENTE A, MILAN C, LAFON J, et al. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroentérologues des Hpitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505)[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(1): 7-12.

[10] PMD A, DORG L, PHAM S, et al. DNA repair protein expression and oxidative/nitrosative stress in ulcerative colitis and sporadic colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3261-3270.

[11] ZHANG Y B, SONG J J, ZHAO Z W, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals tumor immune microenvironment heterogeneity and granulocytes enrichment in colorectal cancer liver metastases[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470(1): 84-94.

[12] NITSCHKE U, WEBER C, KAUFMANN B, et al. Simultaneous versus staged resection of colorectal cancer liver metastasis: a retrospective single-center study[J]. *J Surg Res*, 2020, 255(1): 346-354.

[13] AMABLE G, MARTÍNEZ-LEÓN, PICCO M E, et al. Metformin inhibits β -catenin phosphorylation on ser-552 through an AMPK/PI3K/AKT pathway in colorectal cancer cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 112: 88-94.

[14] ROZEN E J, SHOHET J M. Systematic review of the receptor tyrosine kinase superfamily in neuroblastoma pathophysiology[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2022, 41(1): 33-52.

[15] GONG J, ZHANG L. Tyrosine kinase inhibitors as induction therapy in nonsmall-cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(1): 55-58.

[16] 朱成功,姜继勇,张文清,等. 术前血清鳞状细胞癌抗原水平对早期宫颈鳞癌淋巴结转移的预测价值[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(12): 896-900.

[17] 任子健,夏鑫,曹萌. LMTK3 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. *解剖学研究*, 2018, 40(5): 377-379.

[18] 罗治文,陈晓,张业繁,等. 同时性结直肠癌肝转移术后早期复发的影响因素[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(10): 741-747.