

肿瘤标志物 CEA、CA724、CA199 在评估胰腺癌治疗预后中的应用价值

侯慧, 刘慧敏, 古再丽阿依·阿不力孜, 李炳雪, 何思锐
新疆医科大学第五附属医院消化内科, 新疆 乌鲁木齐 830011

【摘要】 目的 探讨肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 724(CA724)和糖类抗原 199(CA199)在评估胰腺癌治疗预后中的应用价值。方法 选取于 2012 年 1 月~2013 年 3 月新疆医科大学第五附属医院首诊, 并行手术治疗的胰腺癌患者 46 例, 术后 7 d、1 个月和 3 个月采用放射免疫分析法检测肿瘤标志物 CEA、CA724 和 CA199 水平, 分析以上三种肿瘤标志物在胰腺癌治疗预后质量评估中的应用效果。结果 血清 CEA、CA724 和 CA199 在不同分期胰腺癌患者中表达情况差异显著, 均超过正常水平, 且随着临床分期增高, 血清表达水平逐渐增高, II、III 期患者血清 CEA、CA724 和 CA199 表达水平明显高于 I 期患者, 数据比较差异有统计学意义($P<0.05$); 手术前, 检测患者血清 CEA、CA724 和 CA199 水平明显高于正常值, 手术治疗后 7 d、1 个月和 3 个月, 患者各项指标水平明显低于治疗前, 数据比较差异有统计学意义($P<0.05$); 术后 3 个月血清 CEA、CA724 和 CA199 水平正常者生存率更高, 与各指标升高者相比差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 肿瘤标志物 CEA、CA724 和 CA199 水平可作为评估胰腺癌患者治疗预后质量的重要指标, 为后续治疗方案制定提供参考依据, 有进一步研究价值。

【关键词】 肿瘤标志物; 癌胚抗原; 糖类抗原 724; 糖类抗原 199; 预后

Application value of tumor markers CEA, CA724 and CA199 in evaluating prognosis of pancreatic cancer

HOU Hui, LIU Hui-min, ABULIZI Guzailiayi, LI Bing-xue, HE Si-rui

Department of Gastroenterology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 724 (CA724) and carbohydrate antigen 199 (CA199) as tumor markers in evaluating the prognosis of pancreatic cancer. **Methods** From January 2012 to March 2013, 46 patients with pancreatic cancer who were treated surgically in the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected. The levels of CEA, CA724 and CA199 were detected by radioimmunoassay 7 days, 1 month and 3 months after operation. The application effect of the above three tumor markers in evaluating the prognosis quality of pancreatic cancer treatment was analyzed. **Results** The expression of serum CEA, CA724 and CA199 in patients with pancreatic cancer at different stages were significantly different, all above normal levels. With the increase of clinical stages, the expression of serum CEA, CA724 and CA199 in patients with stage II and III were significantly higher than those in patients with stage I. The difference of data was statistically significant. Before operation, the serum CEA, CA724 and CA199 levels were significantly higher than the normal values. After 7 days, 1 month and 3 months of operation, the levels of patients' indicators were significantly lower than those before operation, with significant difference ($P<0.05$). The survival rate of patients with normal serum CEA, CA724 and CA199 levels at 3 months after operation was higher, and the difference was statistically significant. ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CEA, CA724 and CA199 can be used as important indicators for evaluating the prognosis quality of pancreatic cancer patients, providing a reference for the formulation of follow-up treatment plans, and has further research value.

基金项目:新疆维吾尔自治区卫生计生委青年科技人才专项科研项目(2015Y27)

通讯作者:侯慧,女,副主任医师,E-mail: inwsuwk@163.com

【Key words】 Tumor markers; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 724; Carbohydrate antigen 199; Prognosis

胰腺癌是临床较为常见的消化道恶性肿瘤之一,具有死亡率高、预后质量极差等特点^[1]。受近年来人生活方式、饮食习惯和生存环境改变影响,近年来胰腺癌患病人数明显增多,且呈逐年增长趋势,已成为威胁人身健康和生命安全的重要因素^[2]。胰腺癌患者早期无特异性症状,诊断难度较大,临床确诊时病情往往已进展至中后期,多数合并周围淋巴结转移和侵犯,基本无法根治,只能采取各种措施延长患者生存时间,改善其生活质量,积极评估患者治疗预后状况,对调整后治疗方案有重要意义^[3]。血清肿瘤标志物 CEA、CA724 和 CA199 是临床常用的评估肿瘤患者病情、治疗和预后效果的参考指标,但查阅相关资料发现,其在胰腺癌患者中的应用较少,具体应用效果也尚不明确^[4]。本文回顾性分析本院 46 例胰腺癌患者手术治疗前后的血清 CEA、CA724 和 CA199 水平,目的即探讨以上指标在评估胰腺癌治疗预后中的应用价值,供临床选择和参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 1 月~2013 年 3 月在新疆医科大学第五附属医院首诊,按照卫生部《胰腺癌诊疗规范(2011 年版)》^[5],结合实验室检查、影像学检查及组织病理学和细胞学检查结果确诊为胰腺癌且行外科手术治疗的所有患者。纳入标准:(1)既往病史及临床资料完整,随访未脱离;(2)符合胰腺癌诊断并行胰腺癌手术治疗的本市人群,经评估符合手术指征,且手术耐受良好;(3)术前均未接受化疗、放疗及其他肿瘤治疗;(4)肿瘤无明显外周侵犯和远处转移;(5)未伴有其他基础疾病,如冠心病、高血压、高血脂等;(6)无严重的心、肝、肾功能不全。(7)在院内术前 24 h 及术后 7 d,术后 1 个月、3 个月患者回院复查均留取了血清样本,并测定了各项肿瘤标志物水平。排除标准:(1)不符合胰腺癌诊断、手术耐受性较差或行保守治疗者;(2)伴凝血、免疫功能障碍;(3)伴其他传染性、血液性疾病,需接受隔离治疗者;(4)手术治疗前接受放疗或新辅助治疗;(5)精神、智力或神经功能障碍,无法配合相关工作开展;(6)术中、术后严重并发症者。根据纳入和

排除标准共获得 46 例患者的临床和随访资料。全部患者中胰头癌 19 例,胰体尾部癌 27 例;行保留幽门十二指肠切除术、扩大胰十二指肠切除术各 13 例,次全胰切除术 11 例,胰十二指肠切除术 9 例。经手术治疗所有患者均达到切缘阴性。术后发生胰痿合并腹腔内出血 1 例、胃排空延迟 2 例,通过引流、抗感染、营养支持等保守治疗后痊愈。

1.2 一般资料 46 例患者平均年龄 61.30 ± 6.41 岁,其中男 27 例,年龄 43~70 岁,平均 (58.60 ± 7.20) 岁;病程 1~4 年,平均 (2.03 ± 0.55) 年;女 19 例,年龄 45~72 岁,平均 (59.11 ± 7.02) 岁;病程 1~5 年,平均 (1.93 ± 0.49) 年。患者文化程度:高中以下 7 例、高中至中专 25 例、大专及以上 14 例。根据《胰腺癌诊疗规范(2011 年版)》TNM 分期^[5]: I 期 18 例、II 期 15 例、III 期 13 例。研究获得医院伦理委员会审批,患者及家属同意并签署知情同意书。不同分期患者基线资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同分期胰腺癌患者血清 CEA、CA724 和 CA199 表达情况比较($\bar{x} \pm s$)

肿瘤分期	n	CEA(ng/ml)	CA724(U/ml)	CA199(U/ml)
I 期	18	5.93±1.83	6.93±1.22	49.60±13.88
II 期	15	21.10±5.16	13.50±3.66	96.60±28.49
III 期	13	41.60±9.88	21.42±5.10	183.48±42.61
F 值	-	129.573	63.215	79.257
P 值	-	<0.001	<0.001	<0.001

1.3 肿瘤标志物检测方法 取样及检测方法:检查前一日晚餐后指导患者常规禁食禁饮,检查当日取患者清晨空腹肘静脉血 5 ml 于无菌试管中,试管静置半小时后常规离心,3000 r/min,离心时间为 15 min,后分离血清、血浆,放入低温冷冻箱中保存备用。检测仪器为 Autolum oA 全自动化学发光检测仪,相关配套试剂均购自同一公司,检测项目包括血清 CEA、CA724 和 CA199 肿瘤标志物。CEA<5 ng/ml 为正常水平,CA724<6 U/ml 为正常水平,CA199<35 U/ml 为正常水平。

1.4 观察指标 (1)比较术前肿瘤标志物 CEA、CA724 和 CA199 在不同分期胰腺癌患者中的表达水平;(2)比较手术前后患者血清肿瘤标志物变化情况;(3)对所有病例均从出院后起进行每年 1 次

的电话或入户随访,随访信息由患者本人或其家属提供。所有患者末次随访时间为2018年3月,记录患者的生存状态和死亡时间,以患者死亡或未次随访时间为随访终点,最终获得完整随访信息的患者46例。计算患者总生存率,分析术后3个月血清肿瘤标志物水平对患者后期生存率的影响。

1.5 统计学方法 使用统计学软件SPSS19.0处理数据,“平均数±标准差”表示计量资料,比较用t检验;率(%)表示计数资料,比较用 χ^2 检验。应用Kaplan-Meier法进行生存率分析。应用Log Rank Test进行生存曲线比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEA、CA724和CA199在不同分期胰腺癌患者中的表达 血清CEA、CA724和CA199在不同分期胰腺癌患者中表达情况差异显著,均超过正常水平,且随着临床分期增高,血清表达水平逐渐增高,II、III期患者血清CEA、CA724和CA199表达水平明显高于I期患者,数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 手术治疗前后血清肿瘤标志物变化情况 手术前,检测患者血清CEA、CA724和CA199水平明显高于正常值,手术治疗后7d、1个月和3个月,患者各项指标水平明显低于治疗前,数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 患者术后肿瘤标志物水平与生存时间的关系 按照患者术后3个月测定的血清肿瘤标志物水平分为CEA、CA724和CA199正常组和升高组,对比两组1年、3年和5年生存率发现,不论标志物水平正常或升高,从术后1年至5年,胰腺

癌患者的生存率呈下降趋势,见表3。经生存率比较发现,与血清CEA、CA724和CA199升高组相比,水平正常组5年生存率更高,数据比较差异有统计学意义,不同CEA、CA724和CA199水平生存率比较的Log Rank (Mantel-Cox) χ^2 分别为:4.483、5.358和6.063(均有 $P < 0.05$),见图1。

3 讨论

近年来国内外恶性肿瘤疾病发病率均有不断增高趋势,其中以胰腺癌最具代表性^[6]。胰腺癌是公认的预后最差的恶性肿瘤之一,诊断后一年内有超过60%患者死亡,死亡率仅次于肺癌、结肠癌和乳腺癌,如何提升胰腺癌诊断、治疗和预后质量

表2 手术治疗前后血清肿瘤标志物变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

时间	n	CEA (ng/ml)	CA724 (U/ml)	CA199 (U/ml)
术前	46	20.98±15.70	13.17±6.84	102.76±62.06
术后7d	46	13.52±5.97	8.15±3.58	62.11±29.15
术后1月	46	7.67±2.90	5.59±2.60	39.70±18.72
术后3月	46	6.20±2.09	3.89±1.48	28.57±8.74
F值	-	28.115	43.946	38.528
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001

表3 术后肿瘤标志物水平与生存时间的关系[n(%)]

指标	n	1年生存率	3年生存率	5年生存率
CEA	-	-	-	-
正常	20	13(65.00)	11(55.00)	6(30.00)
升高	26	14(53.85)	8(30.77)	4(15.38)
CA724	-	-	-	-
正常	23	16(69.57)	14(60.87)	6(26.09)
升高	23	11(47.83)	5(21.74)	3(13.04)
CA199	-	-	-	-
正常	27	17(62.96)	13(48.15)	8(29.63)
升高	19	9(47.37)	6(31.58)	2(10.53)

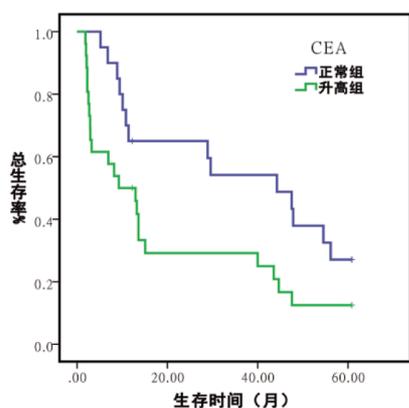


图1a 不同CEA组

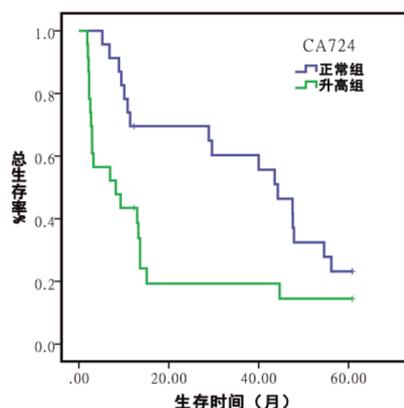


图1b 不同CA724组

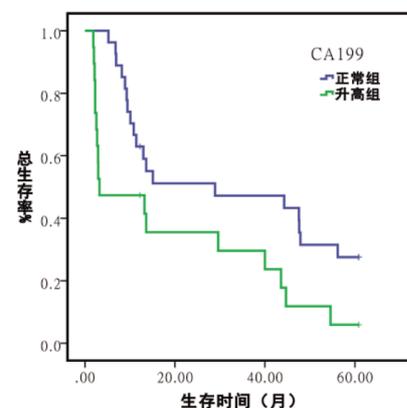


图1c 不同CA199组

图1 不同肿瘤标志物水平5年生存率比较

一直是临床关注的焦点。影像学检查是恶性肿瘤诊断的常用手段,但在胰腺癌早期诊断方面效果欠佳^[7]。近年来,血清肿瘤标志物在临床诊断和检验中越发受到重视,仅针对胰腺癌的诊断的标志物已超过十种,但敏感度和特异性普遍不高,尤其是针对血清CEA、CA724和CA199三项指标,临床报道多局限于胰腺癌早期诊断中,在评估胰腺癌患者治疗及预后效果方面应用较少,在预后评估方面既往研究对局限于胰腺癌治疗前的肿瘤标志物水平与生存时间的关系,对手术后肿瘤标志物水平对预后的影响少有研究^[7-8]。本文主要研究内容即探讨血清肿瘤标志物CEA、CA724和CA199在胰腺癌术前、术后的变化以及术后肿瘤标志物水平在评估胰腺癌预后可行性。

研究前查阅相关资料文献,发现血清肿瘤标志物CEA、CA724和CA199近年来在临床中主要应用于胃癌、直肠癌、结肠癌等肿瘤疾病诊断,具有较高的敏感度^[9-11]。本文纳入46例胰腺癌患者,分别在术前和术后不同时间段测定血清肿瘤标志物水平,同时分析几项指标在评估患者治疗预后质量中的应用效果^[12]。检测结果显示,不同临床分期胰腺癌患者血清CEA、CA724和CA199水平差异显著,分期越高,各项指标水平越高,肿瘤标志物的发生与肿瘤细胞的增殖、肿瘤与机体发生的免疫反应有关,而肿瘤的增殖程度越明显,肿瘤的负荷越大,理论上肿瘤标志物的水平越高。既往的研究也证实肿瘤标志物水平随着肺癌TNM分期的增加而升高^[13]。经手术或其他相应治疗后,血清肿瘤标志物水平明显降低,李佳怡等的研究也发现胰腺癌患者术后相关的肿瘤标志物水平较术前有明显的降低^[14]。此外,本研究还分析了胰腺癌患者术后生存时间与肿瘤标志物的关系,发现术后3个月血清CEA、CA724和CA199水平正常患者1年、3年和5年生存率均高于指标异常者,与国外学者Liska V等^[15]研究一致,推测可通过测定血清肿瘤标志物水平来评估患者预后质量。

血清CA199是目前临床发现的对胰腺癌敏感度最高的肿瘤标志物之一,在胰腺、肠道组织中较为多见,部分胎儿胆囊中也可检出,有研究证实,当胰腺癌发生远处转移和外周侵犯时,血清CA199水平会明显升高,且随转移和侵犯程度加重而增高^[16]。有研究发现术

后CA199升高为影响胰腺癌预后的因素,并

且是转移的重要预测因子^[17]。在确定CA199的预测能力之前,CEA是唯一用于诊断胰腺癌的血清抗原,CEA属于黏蛋白物质一类,主要存在于肿瘤细胞表面,CEA的发生发展与肿瘤发生密切相关,在很多数消化道肿瘤中都呈高表达,因此需要与其他标志物联合诊断提高其在胰腺癌诊断的特异性。日本的一项研究也发现,高水平CEA是胰腺癌患者预后差的影响因素,总生存时间短于CEA水平正常患者^[18]。CA724是一种高相对分子质量糖蛋白抗原,主要存在于胃癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌等腺癌组织中^[19]。研究发现,80%以上的人体腺癌可检测到CA724,与一些在正常组织中可表达的糖类抗原CA19-9、CA125等相比,CA724的特异性更强。在评估胰腺癌患者预后方面比其他标志物具有更明显的优势^[20]。

除辅助诊断外,血清肿瘤标志物也可作为胰腺癌患者治疗、预后效果评估的重要指标^[21]。随肿瘤病灶发展转移,血清肿瘤标志物水平升高,经手术或其他治疗后,肿瘤病灶得到清除或发展受到抑制,血清肿瘤标志物的水平自然降低或不再升高。出院后,若血清肿瘤标志物水平升高或有升高趋势,证明肿瘤病灶有复发或再次进展风险,应及时前往医院就诊^[22]。尽管血清CEA、CA724和CA199在评估胰腺癌患者治疗预后质量中均有较高的敏感度,但任何单一的指标均达不到令人满意的效果,其检测结果也存在随机性,所以联合检测能最大限度提高胰腺癌评估的敏感度和特异性^[23]。对比以往研究,发现本次研究仍有一定缺陷,如不同分期的胰腺癌可能对预后也有一定的影响,肿瘤标志物与不同分期对预后影响的交互作用需要继续进行亚组分析,但由于本次研究样本量较小,亚组分析的效力会减低,因此在排除胰腺癌分期的影响后的肿瘤标志物的应用价值,还需要下一步纳入更多样本进行更深入的分析。

综上所述,动态测定肿瘤标志物CEA、CA724和CA199水平可作为评估胰腺癌患者治疗预后质量的重要指标,为后续治疗方案制定提供参考依据,有进一步研究价值。

参考文献

- [1] 谢海涛. 肿瘤标志物CA724、CA199、CA242、CEA联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2017,5(1):127-129.

- [2] Xiaojuan C ,Kun W ,Jing Y U . Clinical Value of Abnormal Prothrombin Combined with CEA, CA72 -4 and CA199 on Patients with Gastric Cancer [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2018,6(11):60-63.
- [3] 陈舒颖,邱芳华,李秋明,等.血清DCD、CA199、CA724和CEA联合检测对大肠癌的诊断价值 [J].实用医学杂志,2017,6(15):64-67.
- [4] Wen Z, Si A, Yang J, et al. Elevation of CA19-9 and CEA is associated with a poor prognosis in patients with resectable gallbladder carcinoma[J]. HPB, 2017, 19(11):80-83.
- [5] 中华人民共和国卫生部.胰腺癌诊疗规范(2011年版)[J].临床肿瘤学杂志,2011,27(11):1135-1140
- [6] 苗毅,陈建敏.胰腺癌的诊断和外科治疗进展 [J].消化肿瘤杂志(电子版),2011,03(4):199-202.
- [7] 徐超,黄秋兰,杜金龙,等. CEA、CA199、CA724、NSE和CYFR211联合检测对老年胃癌的诊断价值 [J].中国老年学杂志,2018,38(23):75-77.
- [8] 梁夏宜,孙娟,刘军杰.肿瘤标志物对胰腺癌诊断及预后评估作用的研究进展 [J].中国普通外科杂志,2018,27(3):355-361
- [9] 吴文辉,肖隆斌,杨世斌,等.监测血清肿瘤标志物水平预测结肠癌根治术后复发或转移的意义[J].消化肿瘤杂志(电子版),2010,02(2):93-96.
- [10] 虞静芳,李翔翔,沈昊,等.血浆游离DNA水平检测在胃癌诊断、转移中的应用价值[J].山东医药,2018,7(1):48-50.
- [11] [11] 黄跃明,周仕海,陈宏,等.肿瘤标志物在结直肠癌诊治中的临床应用 [J].消化肿瘤杂志(电子版),2018,v.10(1):41-44.
- [12] Hasbahceci M , Malya F U , Kunduz E , et al. Use of serum and peritoneal CEA and CA19 -9 in prediction of peritoneal dissemination and survival of gastric adenocarcinoma patients: Are they prognostic factors?[J]. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2018, 100(4):257-260.
- [13] 贾昂,肖建英,刘馨.血清肿瘤标志物 CA199、CA125、CA242、CEA 检测对不同分期胰腺癌相关性的分析 [J].重庆医学,2011,40(35):3605-3606.
- [14] 李佳怡,刘嘉.胰腺癌患者术后 CA19-9、CA242 含量与预后的相关性研究[J].海南医学,2015,26(19):2879-2881.
- [15] Liska V , Treska V , Skalicky T , et al. Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas - A Pilot Study [J]. Anticancer research, 2017, 37(4):2003-2009.
- [16] Xu F ,Cui W ,Wei Y , et al. Association of serum tumor markers with interstitial lung disease in patients with or without connective tissue disease: A cross -sectional study [J]. Traditional Medicine & Modern Medicine, 2018,7(13):1-7.
- [17] 田力,王晓艳,沈守荣.肿瘤标志物 CA199、CA242、CEA、CA125 联合检测在胰腺癌诊断中的意义[J].世界华人消化杂志,2012(31):3047-3050.
- [18] Miyamae M , Komatsu S , Ichikawa D , et al. Plasma microRNA profiles: identification of miR -744 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in pancreatic cancer[J]. British Journal of Cancer, 2015.
- [19] Liu W ,Wang Z ,Ma J ,et al. Elevated Serum Level of CA125 Is a Biomarker That Can Be Used to Alter Prognosis Determined byr, BRCAr, Mutation and Family History in Ovarian Cancer [J]. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 2017;gtmb. 2017,7(11).01-04.
- [20] 贾明利,王莹,史丽玲. CA199、CA242 及 CA724 在消化系恶性肿瘤患者血清中的表达及意义[J].中国实用医药,2017,12(32):14-16.
- [21] 章静,王贵峰,李婉莹,等.应用 PCA-决策树模型评价胃泌素 17 与四种血清肿瘤标志物对胃癌的诊断价值 [J].中华疾病控制杂志,2018,22(08):111-114.
- [22] 蔡晓娟,王堃,喻晶.异常凝血酶原联合 CEA、CA72-4 和 CA199 在胃癌诊治中的价值 [J].肿瘤防治研究,2018,7(6):50-53.
- [23] 陈洛海,张雨,陈旻湖,等.肿瘤标志物癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 125 和糖类抗原 19-9 在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的升高情况及其对预后评估的价值 [J].中华胃肠外科杂志,2017,20(09):1002-1008.