

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.08.016

血清 CA19-9、CEA、CA125 动态变化在判断胰腺癌同期放化疗患者疗效及预后中的应用

穆晓峰,王迎选,俞立权,宁健,曹京旭,史铭,付淑云,宋薇,李韧

CA19-9, CEA and CA125 as A Predictor for Response and Survival in Unresectable Pancreatic Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy

MU Xiao-feng, WANG Ying-xuan, YU Li-quan, NING Jian, CAO Jing-xu, SHI Ming, FU Shu-yun, SONG Wei, LI Ren

Department of Radiotherapy, General Hospital of The Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Corresponding Author: CAO Jing-xu, E-mail: Cao.JV@163.com.cn

Abstract: Objective To investigate the significance of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer antigen 125 (CA125) levels for predicting response and survival in unresectable pancreatic cancer (UPC) treated with concurrent chemoradiotherapy. **Methods** We retrospectively reviewed data from 24 patients with UPC between 2004 and 2009. CA 19-9, CA125 and CEA levels (pre-, post-treatment and intra-treatment every week) and their decline were analyzed for radiologic response and overall survival. **Results** Of all patients, response rate was 25%, the median survival time (MST) was 8.4 months. Pretreatment CA 19-9 $\geq 1\ 000$ u/ml (MST, 12 vs. 6 months; $P = 0.039$), CA125 ≥ 50 u/ml (MST, 12 vs. 6 months; $P = 0.04$), were unfavorable prognostic factors. Post-treatment tumor marker (CA19-9 or CA125 or CEA) decline $\geq 50\%$ (MST, 12 vs. 6.0 months; $P = 0.005$) was prognostic factors. Intra-treatment all patients were divided into "up-tendency" and "down-tendency" according to tumor marker (CA19-9 or CA125 or CEA) levels every week. MST was 6 months and 15 months and response rate was 0 and 50% in "up-tendency" and "down-tendency" group. **Conclusion** CA19-9, CEA and CA125 may possibly serve as a predictor for response and survival in unresectable pancreatic cancer patients treated with chemoradiotherapy.

Key words: Pancreatic cancer; Concurrent chemoradiotherapy; CEA; CA19-9; CA125

摘要:目的 明确血清 CA19-9、CEA 及 CA125 动态变化在胰腺癌同期放化疗患者疗效、预后及随访中的临床意义。**方法** 采用回顾性分析的方法,通过对本院 24 例胰腺癌同步放化疗患者血清 CA19-9、CEA 及 CA125 治疗前后及治疗期间的动态观察,探讨其变化对临床疗效及预后的关系。**结果** 全组患者中位生存期 8.4 月;CR 4 例、PR 2 例,有效率为 25%;治疗前 CA19-9 ≥ 200 ku/L、CEA ≥ 10 $\mu\text{g/L}$ 、CA125 ≥ 50 ku/L 者中位生存期明显短于 CA19-9 < 200 ku/L、CEA < 10 $\mu\text{g/L}$ 、CA125 < 50 ku/L 者,分别为 (8.0 \pm 1.4) 月 vs. (15.0 \pm 3.7) 月, (6.0 \pm 1.8) 月 vs. (12.0 \pm 1.7) 月, (6.0 \pm 1.6) 月 vs. (12.0 \pm 5.6) 月 ($P < 0.05$ 或 < 0.01);在治疗过程中,标志物呈“下降趋势”的患者有 12 例,中位生存期可达 (15.0 \pm 3.5) 月,有效率为 50%;而呈“上升趋势”的 12 名患者中位生存期仅 (6.0 \pm 0.6) 月,有效率为 0, $P < 0.001$;治疗前后若异常血清标志物下降 50% 可能预测患者预后,中位生存期为 (12.0 \pm 3.24) 月, $P < 0.05$ 。**结论** 在胰腺癌同期放化疗患者中,血清 CA19-9、CA125 及 CEA 联合动态检测,可有效评价治疗效果及预后判断。

关键词: 胰腺癌; 同期放化疗; CEA; CA19-9; CA125

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)08-1038-04

收稿日期:2010-09-19;修回日期:2011-01-25

作者单位:100039 北京,武警总医院放疗科

通信作者:曹京旭, E-mail: Cao.JV@163.com.cn

作者简介:穆晓峰(1972-),男,硕士,副主任医师,主要

从事恶性肿瘤同步放化疗研究

0 引言

胰腺癌是常见消化系统恶性肿瘤,预后极差^[1]。血清肿瘤标志物 CA19-9、CEA 及 CA125 的检测作为一种有效且无创的检查方法,已广泛用于胰腺癌的临床。而血清标志物的检测不仅在肿瘤早

期诊断中具有重要意义,而且在判断预后及指导临床治疗亦具有重要参考价值^[2-3],而后者作用临床探讨较少,甚至存在较多争论。现将我院 24 例胰腺癌同期放化疗患者血清 CA19-9、CEA 及 CA125 治疗前后及治疗期间每周动态检测结果的变化与临床预后及转归进行分析,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

武警总医院 2004 年 5 月—2009 年 5 月共收治同期放化疗胰腺癌患者 24 例,其中男 19 例,女 5 例,年龄 27~76 岁,中位年龄 59.2 岁。经病理组织学或穿刺细胞学明确诊断 12 例,均为腺癌。其中低分化腺癌 6 例,中分化腺癌 5 例,高分化腺癌 1 例;行 CT、MRI 影像学检查结合肿瘤标志物检测临床诊断 12 例。依据 2002 年 AJCC 临床分期Ⅳ期患者 10 例(9 例为肝转移,病灶个数 1~5 个;1 例肺转移),Ⅲ期患者 14 例;胰腺肿瘤体积 2.5 cm×1.8 cm×1.5 cm~6 cm×4.5 cm×3 cm。2 例患者因梗阻性黄疸在治疗前分别行胆肠吻合术和胆道支架置入术。患者 KPS 评分均>70 分,无放化疗禁忌症。

1.2 同期放化疗

1.2.1 化疗 化疗于放疗前开始,吉西他滨每周 600 mg/m²,30 min 静脉滴注完毕,每周一次,共七周;化疗前及治疗期间监测血常规、肿瘤标志物、便常规及肝肾功能变化,每周一次。

1.2.2 放疗 采用三维适形放疗,以 CT 扫描显示大体肿瘤体积作为肿瘤靶区(GTV),中位 GTV 体积为:112 cm³;GTV 外扩 0.5 cm 作为计划靶区(PTV);采用 5~6 野共面适形野进行适形放疗,通过剂量体积直方图(DVH)进行治疗计划的优化,90%~95%的剂量曲线覆盖 PTV,并确保周围重要脏器照射剂量在安全范围内。靶区总剂量(DT)36~58 Gy,2~5 Gy/次,3~5 次/周,放疗持续时间为 4 周~7 周,中位放疗时间 5.4 周。

1.3 CA19-9、CEA 及 CA125 水平测定

在同步放化疗前、同步放化疗疗效评价时及治疗中每周定期抽取晨起空腹静脉血 2 ml,分离血清,每人共 6~9 次,采用电化学发光法测定 CA19-9、CEA 及 CA125,以 CA19-9<37 ku/L、CA125<35 ku/L 及 CEA<5 μg/L 为临界值。对于检验数值>10 000 ku/L 者以 10 000 ku/L 计算。待治疗结束将标志物测定值连线作趋势图,末次检测较前一次下降超过 10%纳入“下降趋势”;末次检测较前一次下降程度小于 10%或上升者纳入“上升趋势”;介于两者之间者纳入“稳定趋势”。

1.4 疗效评价及随访

患者同步放化疗结束后 4 周行 CT、MRI 影像学检查,据 2000 年 RECIST 标准评价近期疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。客观缓解率(ORR)包括至少相隔 4 周确认的 CR 和 PR,疾病控制率(DCR)包括 CR、PR、SD。截至 2010 年 06 月 30 日,无失访患者,中位随诊时间 8 月;总生存期(OS)指首次用药治疗到任何原因死亡时间,在数据截止时间尚存活的患者或研究中失访的患者将以最后一次联络的日期作为截尾值进行分析。

1.5 维持治疗

治疗结束疗效评价至少稳定患者,若身体可耐受,行维持化疗,化疗方案为单药吉西他滨 1.0 g/m²,静脉滴注 30 min,每周一次,连用三周,休息一周为一周期。

1.6 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计软件包处理数据,各组间生存期比较采用 Kaplan-Meier 法,Log-rank 检验;组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 整体疗效及生存期

本研究共入组 24 例患者,其中 22 例完成既定 7 周期吉西他滨化疗,2 例因出现Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制提前终止化疗;全组患者 CR 4 例、PR 2 例、SD 14 例、PD 4 例,ORR 25%、DCR 83.3%,生存期波动于 4.5~36 月,中位生存期为(8.4±1.9)月;有 12 名患者接受维持化疗,中位生存期为(15.1±2.7)月,而未接受维持化疗者中位生存期仅(6.0±0.9)月, $P<0.05$;临床Ⅲ期患者中位生存期(12.0±5.3)月,临床Ⅳ期患者中位生存期(6.0±1.2)月, $P>0.05$ 。

2.2 治疗前各肿瘤标志物水平与生存期的关系

24 例胰腺癌患者治疗前单纯 CA19-9 异常者仅为 12.5% (3/24),CEA+CA19-9 异常者 20.8% (5/24),CA125+CEA+CA19-9 异常者 33.3% (8/24),CA125+CA19-9 异常者 20.8% (5/24),CEA+CA125 异常者 8.3% (2/24)。1 例晚期肝转移患者初诊时,CEA、CA125、CA19-9 均正常。但治疗前肿瘤标志物的数值与预后及生存期有一定相关性;治疗前 CA19-9 ≥ 200 ku/L、CEA ≥ 10 μg/L、CA125 ≥ 50 ku/L 者中位生存期明显短于 CA19-9<200 ku/L、CEA<10 μg/L、CA125<50 ku/L 者 ($P<0.05$ 或 <0.01),见表 1。

表 1 不同肿瘤标志物水平患者中位生存期比较($\bar{x} \pm s$, 月)

Table 1 Different levels of tumor markers in comparison with the median survival time($\bar{x} \pm s$, month)

Levels of tumor markers	Case	Median survival time	P
CA19-9 \geq 200 ku/L	17	8.0 \pm 1.4	
CA19-9<200 ku/L	7	15.0 \pm 3.7	<0.05
CEA \geq 10 μ g/L	8	6.0 \pm 1.8	
CEA<10 μ g/L	16	12.0 \pm 1.7	<0.01
CA125 \geq 50 ku/L	14	6.0 \pm 1.6	
CA125<50 ku/L	10	12.0 \pm 5.6	<0.05

2.3 肿瘤标志物动态变化趋势与生存期的关系

将患者肿瘤标志物动态变化连成曲线,表现为“ \wedge ”“ \vee ”“ \backslash ”“/”“N”五种趋势;若将标志物末次检查(疗效评价时)与前一次结果比较可分成“上升趋势”及“下降趋势”,未出现“稳定趋势”。CA19-9、CEA 及 CA125 变化趋势相符率为 23/24;仅有 1 例患者出现差异,表现为 CA19-9 呈上升趋势而 CA125 呈下降趋势,而纳入“上升趋势”,但 2 周后随诊,CA125 亦呈上升趋势。标志物呈“下降趋势”的患者有 12 例,中位生存期可达(15.0 \pm 3.5)月,而呈“上升趋势”的 12 名患者中位生存期仅(6.0 \pm 0.6)月,见表 2。

表 2 肿瘤标志物变化趋势与生存期的关系($\bar{x} \pm s$, 月)

Table 2 The relationship between median survival time and tendency of tumor markers($\bar{x} \pm s$, month)

Tendency of tumor markers	Case	Median survival time	P
Down-tendency	12	15.0 \pm 3.5	
Up-tendency	12	6.0 \pm 0.6	<0.01

2.4 肿瘤标志物动态变化趋势与疗效的关系

在“下降趋势”患者中,CR 4 例、PR 2 例、SD 6 例,ORR 为 50%,DCR 为 100%;而“上升趋势”的患者中 CR 0 例、PR 0 例、SD 8 例,PG 4 例,ORR 为 0,DCR 66.7%,见表 3。在“下降趋势”中 SD 患者 6 例,中位生存期为(12.0 \pm 1.8)月;而在上升趋势中 SD 患者 8 例,中位生存期为(6.0 \pm 0.7)月; $P > 0.05$ 。

表 3 肿瘤标志物变化趋势与疗效的关系

Table 3 The relationship between the effcetion and tendency of tumor markers

Tendency of tumor markers	ORR	P	DCR	P
Down-tendency	50%		100%	
Up-tendency	0	<0.01	66.7%	<0.05

2.5 肿瘤标志物下降程度与疗效及生存期的关系

治疗前、后任何一种标志物下降程度 \geq 50%的患者有 14 例,其中 CR 4 例、PR 2 例、SD 8 例,ORR 43%,DCR 为 100%,中位生存期为(12.0 \pm 3.2)月;而下降程度未达到 50%的患者 10 例,CR 0 例、PR 0 例、SD 6 例 PG 4 例,ORR 为 0,DCR 60%,中位生存期仅(6.0 \pm 0.5)月;两者比较 $P < 0.05$ 。若原表达异常的标志物均下降 \geq 50%的患者 11 例,CR 4 例、PR 2 例、SD 5 例,ORR 为 55%,其中位生存期可达(18.0 \pm 3.3)月。

3 讨论

胰腺癌侵袭性强,缺乏特异性临床症状及标志物,早诊困难,临床预后差。同期放化疗是临床 III、IV 期胰腺癌患者标准治疗模式之一,但中位生存期仅波动于 3~12 月。因而目前绝大多数 III、IV 期胰腺癌患者治疗仍属姑息性治疗,治疗期间需更多兼顾患者生存质量^[4]。如何快速、有效地评价及预测治疗效果是为患者选择合适治疗方法,避免不必要医源性损伤的重要手段。CA19-9、CEA、CA125 是目前胰腺癌临床常用的血清标志物^[5],而其动态检测及趋势变化也在疗效判断及预后分析方面提供了有效帮助。

理论上肿瘤负荷越大,血清标志物浓度越高;而且血清标志物水平会随胰腺癌浸润进展而逐渐升高,有远处转移时升高则更为明显。但由于标志物特异性差^[6]、检测方法不同以及人群的异质性^[7],导致 CA19-9、CEA、CA125 三种血清标志物的高低与临床预后关系的临床研究结果存在出入,临床中尚无公认的血清标志物数值来判断预后。本组研究资料显示对于初诊 CA19-9<200 ku/L 者中位生存期可达(15.0 \pm 3.7)月,而 CA19-9 \geq 200 ku/L 者中位生存期仅(8.0 \pm 1.4)月($P < 0.05$)。与 Ferrone 等^[8]研究结果类似。同时发现 CA125<50 ku/L、CEA<10 μ g/L 者中位生存期分别可达(12.0 \pm 1.7)月和(12.0 \pm 5.6)月($P < 0.01$ 或 < 0.05)。但是否将初诊时 CA19-9 \geq 200 ku/L、CA125 \geq 50 ku/L、CEA \geq 10 μ g/L 作为预后不良因素,尚需进一步扩大样本进行论证。

肿瘤标志物的动态变化间接的反映了肿瘤对所应用治疗方法的生物学变化,甚至可以辅助预测疗效及预后,而国内尚未见系统研究。本组患者将每周血清标志物数值连成曲线,可表现出“ \wedge ”“ \vee ”“ \backslash ”“/”“N”五种趋势;但可简单的分为“上升趋势”及“下降趋势”。两种趋势胰腺癌患者的中位生存期分别为 15 月和 6 月, $P < 0.05$;而疗效也完全不同,在

下降趋势组 ORR 为 50%, DCR 为 100%, 上升趋势组 ORR 为 0, DCR 为 66.7%, $P < 0.05$ 。对于临床多数获得 SD 的患者其生存期的判断及维持治疗的选择, 目前尚无人探讨。本组显示若标志物呈下降趋势的 SD 患者, 其中位生存期可达 12 月, 相反, 其中位生存期仅 6 月, 两者比较 $P = 0.16$, 考虑与样本例数较少有关。而对于上升趋势的 SD 患者, 考虑肿瘤已对吉西他滨出现耐药, 在维持治疗阶段需要考虑更换药物; 而对于标志物呈下降的 DCR 患者仍可考虑应用吉西他滨作为维持用药, 但维持治疗时间是否需要等到标志物出现拐点后应用, 尚需进一步探讨。总共 4 例 PD 患者, 标志物变化表现为 3 例“V”; 1 例“/”, 其拐点分别位于治疗后第 3、4 周, 因而在治疗过程中第 3~4 周出现标志物上升趋势, 考虑肿瘤已经出现耐药, 提示需调整治疗方案。

CA19-9、CEA 及 CA125 三种血清标志物治疗前后的变化程度体现了肿瘤对治疗方案的生物敏感度。有资料^[9]显示若肿瘤标志物下降 50%, 可有效改善预后。本组将任意一种标志物下降程度超过 50% 作为标准, 结果显示标志物下降超过 50% 者, ORR 为 43%, DCR 为 100%, 中位生存期为 12 月; 而对照组, ORR 为 0, DCR 为 60%, 中位生存期仅 6 月; 两者比较 $P < 0.05$ 。若将 CA19-9、CEA 及 CA125 进行联合检测, 治疗前后异常标志物均下降 50% 的患者, ORR 为 55%, DCR 为 100%, 其中位生存期可达 18 月。

本文研究显示动态检测 CA19-9、CEA 及 CA125, 不仅可有效判断预后, 尚可准确的判断疗效, 为临床治疗方案的调整以及维持治疗时间及药物选择提供依据。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Slfi F, Schlosser W, Falkenreck S, et al. Prognostic Value of CA19-9 serum course in pancreatic cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45(19): 253-259.
- [3] 廖克军, 杨利民. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统对胰腺癌诊断价值的初步探讨[J]. *临床医学*, 2005, 25(11): 35-36.
- [4] Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the Management of Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Qualitative Systematic Review [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13): 2269 - 2277.
- [5] Cappelli G, Paladini S, D'Agata A. Tumor markers in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Tumori*, 1999, 85 (1 Suppl 1): S19-21.
- [6] Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, et al. Sensitivity and Specificity CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9 [J]. *Br J Cancer*, 1992, 65(2): 215-221.
- [7] Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies[J]. *Somatic Cell Genet*, 1979, 5(6): 957-971.
- [8] Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2897-2902.
- [9] Berg EL, Robinson MK, Mansson O, et al. A carbohydrate domain common to both sialylLe(a) and sialylLe(X) is recognized by the endothelial cell leukocyte adhesion molecule E-LAM-1 [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(23): 14869-14872.
- [10] Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(9): 1413-1417.

[编辑:安 凤;校对:黄国玲]