



术前血清CA125预测血清CA19-9正常胰腺癌患者术后生存的价值

徐华祥, 徐帅帅, 李硕, 李浩, 虞先濬, 刘亮

引用本文:

徐华祥, 徐帅帅, 李硕, 等. 术前血清CA125预测血清CA19-9正常胰腺癌患者术后生存的价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 50-54.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192204>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

晚期非小细胞肺癌患者肿瘤突变负荷与靶向治疗疗效相关性

Relationship between tumor mutational burden and efficacy of targeted therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer

中国临床医学. 2019, 26(4): 538-542 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190157>

FK506结合蛋白65在肝细胞肝癌组织间质细胞中的表达及临床意义

Expression of FK506 binding protein 65 in stroma cells of hepatocellular carcinoma tissues and its clinical significances

中国临床医学. 2019, 26(1): 98-102 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181045>

血液透析联合血液灌流清除维持性血液透析患者成纤维细胞生长因子23的疗效观察

Clearance effect of hemodialysis combined with hemoperfusion on serum fibroblast growth factor-23 in maintenance hemodialysis patients

中国临床医学. 2017, 24(6): 930-934 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170640>

II/III型食管胃结合部腺癌临床预后相关因素分析

Analysis of clinical prognostic factors in patients with Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction

中国临床医学. 2017, 24(3): 369-376 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170239>

血清25-羟基维生素D和骨钙素水平对2型糖尿病患者病程转归的预警价值

Warning effects of serum 25-hydroxyvitamin D and osteocalcin levels on the progression of type 2 diabetes mellitus

中国临床医学. 2017, 24(3): 382-386 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170194>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192204

术前血清 CA125 预测血清 CA19-9 正常胰腺癌患者术后生存的价值

徐华祥, 徐帅帅, 李 硕, 李 浩, 虞先濬, 刘 亮*

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科, 上海市胰腺肿瘤研究所, 上海 200032

[摘要] **目的:**分析糖类抗原 125(CA125)在 CA19-9 正常胰腺癌人群中的预后预测价值。**方法:**回顾性分析 2010 年 3 月至 2015 年 12 月在复旦大学附属肿瘤医院胰腺肿瘤研究所接受根治性切除的 182 例术前 CA19-9 正常胰腺癌患者的临床资料。分析血清 CA125 与患者临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和多因素 Cox 回归分析模型分析血清 CA125 对患者预后的预测价值。**结果:**术前血清 CA125 高水平患者的肿瘤分化程度越差($P=0.013$), 淋巴结转移发生率更高($P=0.016$)。术前血清 CA125 高水平患者的中位总生存时间(OS, 16.8 个月)和无复发生存时间(RFS, 10.4 个月)显著短于术前血清 CA125 低水平患者(OS: >24.3 个月, $P<0.001$; RFS: 16.3 个月, $P=0.001$)。多因素 Cox 回归分析显示, 术前血清 CA125 高水平是术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者 OS(风险比=2.171, 95%置信区间 1.229~3.836, $P=0.008$)和 RFS(风险比: 1.648, 95%置信区间 1.114~2.438, $P=0.012$)短的独立预测因子。**结论:**术前血清 CA125 是术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者的独立预后预测因子, 能为患者术后辅助治疗策略的选择提供依据。

[关键词] 胰腺癌; CA19-9; CA125; 预测; 生存时间**[中图分类号]** R 735.9 **[文献标志码]** A**Predictive value of preoperative serum CA125 for survival of pancreatic cancer patients with normal level of preoperative serum CA19-9**

XU Hua-xiang, XU Shuai-shuai, LI Shuo, LI Hao, YU Xian-jun, LIU Liang*

Department of Pancreatic Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the prognostic value of carbohydrate antigen 125 (CA125) for pancreatic cancer patients with normal CA19-9. **Methods:** The clinical data of 182 pancreatic cancer patients with normal preoperative CA19-9 underwent radical resection at the Pancreatic Cancer Institute of Fudan University, Shanghai Cancer Center from March 2010 to December 2015 were retrospectively analyzed. The relationship between serum CA125 and clinicopathological characteristics was analyzed. Kaplan-Meier survival curve and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the prognostic value of serum CA125 in patients. **Results:** Patients with higher preoperative serum CA125 level had worse tumor differentiation ($P=0.013$) and lymph node metastasis ($P=0.016$). The median over survival (OS, 16.8 months) and recurrence-free survival (RFS, 10.4 months) of patients with higher level of serum CA125 before surgery were significantly shorter than those of patients with lower level of preoperative serum CA125 (OS: >24.3 months, $P<0.001$; RFS: 16.3 months, $P=0.001$). Multivariate Cox regression analysis results showed that high level of preoperative serum CA125 level was an independent predictor of short OS (hazard ratio=2.171, 95% confidence interval 1.229-3.836, $P=0.008$) and RFS (hazard ratio=1.648, 95% confidence interval 1.114-2.438, $P=0.012$) in pancreatic cancer patients with normal preoperative serum CA19-9 level. **Conclusions:** Preoperative serum CA125 level is an independent prognostic factor for pancreatic cancer patients with normal preoperative serum CA19-9 level, which would provide evidence for the selection of postoperative adjuvant treatment strategies.

[Key Words] pancreatic cancer; CA19-9; CA125; prediction; overall survival

胰腺癌是预后很差的消化道恶性肿瘤, 5 年生存率 $<5\%$ ^[1]。手术是胰腺癌患者获得长期生存的唯一手段, 但由于术后存在高复发风险, 胰腺癌患

者术后的 5 年生存率仅维持在 20% ^[2-3]。血清糖类抗原 19-9(CA19-9)是胰腺癌最重要的肿瘤标志物之一, 其在胰腺癌的诊断、预后预测和疗效评估中

[收稿日期] 2019-12-04**[接受日期]** 2019-12-17

[基金项目] 国家自然科学基金(81872366, 81871941, 81827807, 81802675, 81702341), 国家自然科学基金杰出青年基金(81625016), 上海市自然科学基金委员会基金(19ZR1410800)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81872366, 81871941, 81827807, 81802675, 81702341), National Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (81625016), and the National Natural Science Foundation of Shanghai City (19ZR1410800).

[作者简介] 徐华祥, 博士, 副主任医师。E-mail: xuhuaxiang@fudanpci.org

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64175590, E-mail: liuliang@fudanpci.org

发挥着重要作用。然而,20%的可切除胰腺癌患者的术前 CA19-9 处于正常水平^[4]。因此,在 CA19-9 正常的胰腺癌人群中寻找潜在肿瘤标志物显得尤为重要。本研究回顾分析 CA19-9 正常胰腺癌患者的临床病理特征,探讨临床上常用的肿瘤标志物糖类抗原 125(CA125)在 CA19-9 正常胰腺癌人群中的预后预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 3 月至 2015 年 12 月在复旦大学附属肿瘤医院胰腺肿瘤研究所接受根治性切除的 182 例术前 CA19-9 正常胰腺癌患者的临床资料。排除标准:(1)临床病理资料和随访资料不全;(2)术前接受抗肿瘤治疗;(3)既往其他恶性肿瘤史;(4)术前 CA19-9 高于正常值。所有入组患者的临床病理特征[包括血清 CA19-9、CA125 和癌胚抗原(CEA)]、治疗方式及随访数据均在本所数据库登记。本研究经复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会讨论批准;患者均依据伦理委员会的条例签署知情同意书。

1.2 患者随访 依据本研究所胰腺癌术后随访的标准流程,每例患者在术后均接受常规随访,至肿瘤复发死亡。患者术后每 1~2 个月来院进行体格检查和实验室检查(包括血清 CA19-9、CA125 和 CEA)。如果怀疑患者有肿瘤复发,建议患者进行影像学检查(上腹部增强计算机辅助影像、上腹部增强磁共振、骨扫描和正电子计算机辅助影像)。总体生存时间(overall survival time, OS)定义为从患者手术日至术后死亡或最后 1 次随访之间的时间段。无复发生存时间(recurrence-free survival, RFS)定义为从患者手术日至术后复发或最后 1 次随访之间的时间段。胰腺癌患者术后的中位生存时间一般约为 24 个月,因此,术后最后 1 次随访时间一般要求超过 24 个月。

1.3 肿瘤标志物检测 应用放射免疫检测法检测所有患者术前 1 周内及术后 8 周内的 CA19-9、CEA 和 CA125 水平。CA19-9 的正常值上限定义为 37 U/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件录入并进行统计分析。定量数据应用 Pearson 卡方检验或者 Fisher 精确检验进行分析。采用 X-tile 软件(v3.6.1,耶鲁大学)确定术前 CA125 和 CEA 预测预后的最佳分界值(最佳 P 值法)。当术前 CA125 分界值定为 15.29 U/mL 时,预测胰腺癌患者术后生存的

P 值最小($P=0.000\ 031$),因此,定义 15.29 U/mL 为术前 CA125 最佳分界值。用 Kaplan-Meier 生存曲线描绘每个亚组患者的 OS 和 RFS 分布,采用 log-rank 检验。将单因素分析差异有统计学意义的指标纳入多因素 Cox 回归分析模型,分析 OS 和 RFS 的独立预测因子。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 临床病理特征和预后 结果(表 1)表明:182 例患者中,男性 99 例,年龄 29~82 岁,中为年龄 62 岁。94 例患者的肿瘤位于胰头,69 例肿瘤的病理分级为低分化,79 例肿瘤存在淋巴结转移,37 例存在脉管侵犯,143 例存在神经侵犯。肿瘤最大径为 0.3~10.0 cm,平均(3.72 ± 1.79) cm。截至最后 1 次随访,114 例患者复发,其中 63 例死于肿瘤复发。中位 OS 和 RFS 时间分别为 25.8 个月和 12.1 个月;1 年和 3 年的 OS 率分别 75.3%和 46.1%,1 年和 3 年的 RFS 率分别为 50.4%和 21.0%。

表 1 术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者的临床病理特征
N=182

临床病理特征	n(%)
性别	
男	99(54.4)
女	83(45.6)
肿瘤位置	
头部	94(51.6)
体尾部	88(48.4)
术前 CA125	
>15.29 U/mL	92(50.5)
≤15.29 U/mL	90(49.5)
术前 CEA	
>4.23 ng/mL	48(26.4)
≤4.23 ng/mL	134(73.6)
淋巴结转移	
无	103(56.6)
有	79(43.4)
TNM 分期	
I A	9(4.9)
I B	34(18.7)
II A	60(33.0)
II B	79(43.4)
分化	
高/中	113(62.1)
低	69(37.9)
神经侵犯	
有	143(78.6)
无	39(21.4)
脉管侵犯	
有	37(20.3)
无	145(79.7)

2.2 术前血清 CA125 高低水平患者临床病理特征的比较 结果(表 2)表明:术前血清 CA125 预测术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者术后生存时间的最佳分界值为 15.29 U/mL。术前血清 CA125 高水平(>15.29 U/mL)患者的肿瘤分化程度更差($P=$

0.013),淋巴结转移率更高($P=0.016$,表 2)。结果(图 1)表明:术前血清 CA125 高水平患者的中位 OS(16.8 个月)和 RFS 时间(10.4 个月)较术前血清 CA125 低水平患者(OS: >24.3 个月, $P<0.001$;RFS:16.3 个月, $P=0.001$)更短。

表 2 术前血清 CA125 水平与 CA19-9 正常临床病理特征的关系

临床病理特征	术前血清 CA125 水平		P 值
	≤15.29 U/mL(N=90)	>15.29 U/mL(N=92)	
年龄			0.234
≤62 岁	40(44.4)	49(53.3)	
>62 岁	50(55.6)	43(46.7)	
性别			0.756
女性	40(44.4)	43(46.7)	
男性	50(55.6)	49(53.3)	
肿瘤位置			0.183
头部	42(46.7)	52(56.5)	
体尾部	48(53.3)	40(43.5)	
TNM 分期			0.08
I A	4(4.4)	5(5.4)	
I B	21(23.3)	13(14.1)	
II A	34(37.8)	26(28.3)	
II B	31(34.4)	48(52.2)	
肿瘤最大径			0.674
≤4.0 cm	68(75.6)	67(72.8)	
>4.0 cm	22(24.4)	25(27.2)	
淋巴结转移			0.016
阴性	59(65.6)	44(47.8)	
阳性	31(34.4)	48(52.2)	
肿瘤分化程度			0.013
高/中分化	64(71.1)	49(53.3)	
低分化	26(28.9)	43(46.7)	
神经侵犯			0.536
阴性	21(23.3)	18(19.6)	
阳性	69(76.7)	74(80.4)	
脉管侵犯			0.398
阴性	74(82.2)	71(77.2)	
阳性	16(17.8)	21(22.8)	

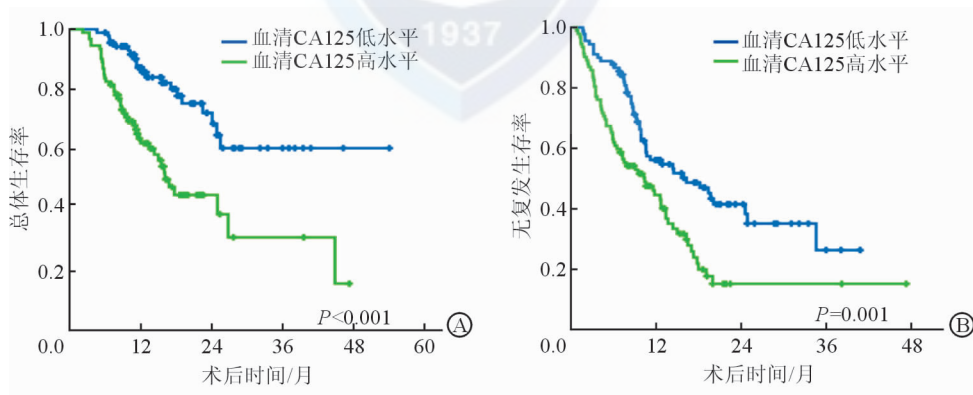


图 1 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

2.3 生存时间的影响因素 结果(表3、表4)表明:术前血清 CA125 高水平是术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者 OS (HR = 2.171, 95% CI 1.229 ~

3.836, $P = 0.008$) 和 RFS (HR = 1.648, 95% CI 1.114 ~ 2.438, $P = 0.012$) 的独立预测因子。

表3 术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者 OS 的影响因素分析

临床病理特征	单因素分析			多因素 Cox 分析		
	HR	95 %CI	P 值	HR	95 %CI	P 值
年龄 (>62 vs ≤62, 岁)	1.382	0.837~2.280	0.206			
性别 (男/女)	1.177	0.711~1.947	0.526			
肿瘤位置 (头部 vs 尾部)	0.780	0.474~1.284	0.328			
术前 CA125 (>15.29 vs ≤15.29, U/mL)	2.965	1.735~5.067	<0.001	2.171	1.229~3.836	0.008
术前 CEA (>4.23 vs ≤4.23, ng/mL)	2.456	1.480~4.073	0.001	1.738	1.023~2.951	0.041
肿瘤大小 (>4.0 vs ≤4.0, cm)	1.597	1.067~2.391	0.023			
淋巴结转移 (阳性 vs 阴性)	1.854	1.128~3.048	0.015			
TNM 分期 (II B vs II A vs I B vs I A)	1.797	1.292~2.499	<0.001	1.527	1.102~2.117	0.011
分化 (低 vs 高/中)	2.760	1.669~4.566	<0.001	2.140	1.267~3.615	0.004
神经侵犯 (阳性 vs 阴性)	1.380	0.701~2.718	0.352			
脉管侵犯 (阳性 vs 阴性)	1.876	1.095~3.215	0.022			

表4 术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者 RFS 的影响因素分析

临床病理特征	单因素分析			多因素 Cox 分析		
	HR	95 %CI	P 值	HR	95 %CI	P 值
年龄 (>62 vs ≤62, 岁)	1.293	0.893~1.873	0.173			
性别 (男 vs 女)	1.064	0.735~1.540	0.742			
肿瘤位置 (头部 vs 尾部)	0.852	0.588~1.234	0.396			
术前 CA125 (>15.29 vs ≤15.29, U/mL)	1.904	1.307~2.774	0.001	1.648	1.114~2.438	0.012
术前 CEA (>4.23 vs ≤4.23, ng/mL)	1.507	1.011~2.246	0.044			
肿瘤大小 (>4.0 vs ≤4.0, cm)	1.378	1.032~1.840	0.030			
淋巴结转移 (阳性 vs 阴性)	1.541	1.163~2.040	0.003			
TNM 分期 (II B vs II A vs I B vs I A)	1.262	1.071~1.487	0.005	1.168	0.989~1.380	0.067
分化 (低 vs 高/中)	1.991	1.366~2.900	<0.001	1.807	1.231~2.651	0.002
神经侵犯 (阳性 vs 阴性)	1.148	0.720~1.830	0.563			
脉管侵犯 (阳性 vs 阴性)	1.167	0.744~1.833	0.501			

3 讨论

胰腺癌患者间术后生存和复发时间常差异较大。因此,寻找有效的肿瘤标志物预测胰腺癌患者的预后显得十分重要。CA19-9 目前是诊断胰腺癌最有价值的血清肿瘤标志物。然而,在约 20% 的胰腺癌患者中,术前血清 CA19-9 处于正常水平,且术后 CA19-9 仍维持在正常水平内^[5]。

CA125 是卵巢癌最重要的血清肿瘤标志物。既往研究^[6-7]发现,血清 CA125 和 CEA 是血清 CA19-9 诊断胰腺癌的重要补充。血清 CA125 在胰

腺癌中具有诊断价值^[8]。本课题组以往研究^[9]发现,血清 CA125 和 CEA 在 Lewis 抗原阴性的胰腺癌患者中具有较高的诊断价值。一项来自英国的研究^[8]亦提示,血清 CA125 在诊断胰腺癌方面有重要作用。该研究中的一部分卵巢癌患者在后续随访中被发现罹患腺癌。血清 CA125 在胰腺癌亚临床阶段即开始升高,特别是 CA19-9 还处于正常水平时^[8]。本研究发现,术前血清 CA125 高水平表达是术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患者的总体生存和无复发生存的独立危险因素之一。因此推荐将血清 CA125 应用于术前血清 CA19-9 正常胰腺癌患

者的筛查。

本课题组以往研究^[10]发现,血清 CA125 与胰腺癌转移的关系密切,术前血清 CA125 升高可预测胰腺癌微转移。术前血清 CA125 升高的患者发生腹腔转移或者肝转移的概率高于血清 CA125 正常的患者^[10]。本研究发现,血清 CA125 与胰腺癌淋巴结转移存在相关性,血清 CA125 高水平患者淋巴结转移发生率高于血清 CA125 低水平患者。因此,对于血清 CA19-9 正常的胰腺癌患者,血清 CA125 升高提示淋巴结转移高风险,需加强辅助治疗。

综上所述,血清 CA125 有助于预测 CA19-9 水平正常胰腺癌患者的术后风险,为后续的治疗策略选择提供依据。此外,血清 CA19-9 易受到胆道疾病(如梗阻性黄疸)的影响,在高胆红素患者中亦明显升高^[11]。而血清 CA125 较少受到血清胆红素的影响,因此相对血清 CA19-9,血清 CA125 在高胆红素的患者中更具有优势。此外,CA125 是临床常规检测的肿瘤标志物,检测价格低廉,因此适用于基层医院。然而,血清 CA125 对胰腺癌中的促发机制仍不清楚,需要进一步探索。

参考文献

- [1] KAMISAWA T, WOOD LD, ITOI T, et al. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039):73-85.
- [2] STROBEL O, NEOPTOLEMOS J, JAGER D, et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(1):11-26.
- [3] VAN ROESSEL S, KASUMOVA G G, VERHEIJ J, et al. International validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system in

patients with resected pancreatic cancer [J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(12):e183617.

- [4] FERRONE C R, FINKELSTEIN D M, THAYER S P, 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.
- [5] LUO G, LIU C, GUO M, et al. CA19-9-Low&-Lewis (+) pancreatic cancer: A unique subtype[J]. *Cancer Lett*, 2017, 385:46-50.
- [6] LIU L, XU H, WANG W, et al. A preoperative serum signature of CEA +/CA125 +/CA19-9 \geq 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(9):2216-2227.
- [7] XU H X, LIU L, XIANG J F, et al. Postoperative serum CEA and CA125 levels are supplementary to perioperative CA19-9 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Surgery*, 2017, 161(2):373-384.
- [8] OBRIEN D P, SANDANAYAKE N S, JENKINSON C, et al. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3):622-631.
- [9] LUO G, LIU C, GUO M, et al. Potential biomarkers in Lewis negative patients with pancreatic cancer [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(4):800-805.
- [10] LIU L, XU H X, WANG W Q, et al. Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis-associated burden [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5):5943-5956.
- [11] SCARÀ S, BOTTONI P, SCATENA R. CA 19-9: Biochemical and clinical aspects [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867:247-260.

[本文编辑] 姬静芳