

联合检测血清肿瘤标志物在结直肠癌诊断和预后判断中的应用

常俊峰, 李明, 李虎林, 王 昌, 安桂香 (甘肃省天水四〇七医院 741000)

【摘要】 目的 探讨联合检测血清肿瘤标志物在结直肠癌诊断和预后判断中的应用, 为结直肠癌的早期诊断以及预后的判断提供依据。方法 天水四〇七医院 2010 年 3 月至 2012 年 6 月收治的 70 例结直肠癌患者作为观察组, 另选取 70 例健康体检者为健康对照组, 观察两组多项肿瘤标志物, 如癌胚抗原(CEA)、癌相关糖抗原(CA19-9、CA72-4)及细胞角蛋白 19 的可溶性片段(CYFRA21-1)等检测情况。**结果** 70 例结直肠癌患者术前 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CYFRA21-1 的水平分别为(29.7±16.3)、(53.1±18.9)、(17.2±18.8)和(14.8±10.2)ng/mL, 显著高于健康对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组肿瘤标志物检测阳性率分别为 31.4%、12.9%、10.0% 和 12.9%, 而联合检测阳性率为 48.5%, 联合检测可明显提高诊断的敏感度, 与单个指标检测相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。TNM II、III 期患者 4 项肿瘤标志物均明显高于 TNM I 期患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后 1 年随访检测 4 项指标均有下降。然而肿瘤复发和转移时, CEA、CA19-9、CA72-4 和 CYFRA21-1 再度明显升高。**结论** 联合检测血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CYFRA21-1 可提高结直肠癌诊断率, 有助于结直肠癌的早期诊断, 可用于判断结直肠癌预后。

【关键词】 结直肠癌; 肿瘤标志物; 联合检测

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.034 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)08-1082-02

目前临床最常用的结直肠癌肿瘤标志物主要包括癌胚抗原(CEA)、癌相关糖抗原(CA19-9、CA72-4)及细胞角蛋白 19 的可溶性片段(CYFRA21-1)等^[1-2]。但血清中肿瘤标志物均为非特异性肿瘤相关抗原, 单独检测敏感性及特异性有限^[3]。本文采取联合检测的方法对结直肠癌的诊断和预后进行评价, 取得了较好的效果, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对本院 2010 年 3 月至 2012 年 6 月收治的 70 例结直肠癌患者进行分析, 所有患者均经病理证实为结直肠癌, 排除心功能不全、肝肾功能不全以及患有神经系统疾病的患者。其中男 46 例, 女 24 例, 年龄 34~87 岁, 平均(63.2±7.8)岁。按照 TNM 分期来看, I 期 13 例, II 期 38 例, III 期 19 例。并选择同期健康体检者 70 例为健康对照组, 其中男 48 例, 女 22 例, 年龄 33~88 岁, 平均(64.1±7.9)岁。两组患者年龄、性别等差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 所有患者经积极手术或放疗、化疗治疗, 且获得 1 年的随访。分别在术前、术后或随访 1 年后采取患者空腹抽取静脉血约 3 mL, 37℃水浴 1 h 后, 4 000 r/min 离心 10 min 后分离上清液, 采用罗氏公司 E411 电化学发光全自动免疫分析仪和罗氏原装试剂盒检测血清中 CEA、CA19-9、CA72-4 及 CYFRA21-1 等。并与组织病理学检查进行对照, 分析联合检查血清肿瘤标志物特异性和灵敏度^[4]。

1.3 肿瘤标志物正常值范围 CEA≤3.4 ng/mL, CA19-9≤27 ng/mL, CA72-4≤6.9 ng/mL, CYFRA21-1≤3.3 ng/mL, 大于正常参考值视为阳性。联合检测中, 将 4 项检测值中任何一项为阳性的患者, 将判断肿瘤标志物为阳性^[5]。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS13.0 软件分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间进行 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。显著性水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清肿瘤标志物检测情况 观察组患者血清 CEA、CA19-9、CA72-4 及 CYFRA21-1 水平显著高于健康对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1; CEA、CA19-9、CA72-4 以及 CYFRA21-1 的异常率也显著高于健康对照组,

差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者血清肿瘤标志物检测情况比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	CEA	CA19-9	CA72-4	CYFRA21-1
观察组	29.7±16.3	53.1±18.9	17.2±18.8	14.8±10.2
健康对照组	2.1±0.9	12.1±4.3	3.2±0.7	0.9±0.2
t	14.09	23.71	8.63	8.24
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组患者肿瘤标志物异常率比较 [$n(\%)$]

组别	CEA	CA19-9	CA72-4	CYFRA21-1
观察组	22(31.4)	9(12.9)	7(10.0)	9(12.9)
健康对照组	2(2.9)	3(4.3)	0(0)	1(1.4)
χ^2	17.71	5.09	32.07	6.73
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 4 种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌诊断情况比较 4 种肿瘤标志物检测以 CEA 检测灵敏度最高, 为 64.3%, 而联合检测灵敏度达 88.2%, 显著高于单项检测, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。特异性各指标及联合检测中差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 4 种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌诊断情况比较 (%)

肿瘤标志物	灵敏度	特异性
CEA	64.3	91.0
CA19-9	34.8	89.9
CA72-4	42.0	92.1
CYFRA21-1	53.8	89.4
联合检测	88.2	89.0

2.3 血清肿瘤标志物与结直肠癌分期的关系 随着结直肠癌病情的进展, 其血清 4 种肿瘤标志物均呈现逐步升高的趋势,

TNM II ~ III 期患者血清平均水平显著高于 I 期患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 血清肿瘤标志物与结直肠癌 TNM 分期的关系 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

TNM 分期	CEA	CA19-9	CA72-4	CYFRA21-1
I 期	10.2 ± 7.8	36.7 ± 16.3	6.3 ± 4.7	4.6 ± 3.4
II 期	18.3 ± 8.7	49.9 ± 18.1	10.8 ± 8.2	9.8 ± 7.2
III 期	54.6 ± 22.4	78.7 ± 25.3	27.9 ± 15.1	21.6 ± 12.4

2.4 血清肿瘤标志物在治疗前、后及随访期表达差异 对结直肠癌患者术后进行 1 年的随访, 并在随访期进行血清肿瘤标志物的检测, 结果发现, 术后 1 年, 各项指标均显著下降, 但肿瘤复发或转移的患者, 其标志物再次升高, 见表 5。

表 5 血清肿瘤标志物在治疗前、后及随访期情况 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

时间	CEA	CA19-9	CA72-4	CYFRA21-1
术前	29.7 ± 16.3	53.1 ± 18.9	17.2 ± 18.8	14.8 ± 10.2
术后 1 年	12.1 ± 1.9	32.7 ± 2.3	9.6 ± 1.4	6.5 ± 1.5
未复发者	3.7 ± 1.3	30.3 ± 3.7	6.2 ± 1.8	3.1 ± 1.1
复发、转移者	17.1 ± 5.9	38.2 ± 3.8	10.6 ± 1.4	8.9 ± 2.1

3 讨论

结直肠癌发病率在全球呈上升趋势, 平均每年递增 2%, 在欧美国家病死率居恶性肿瘤第二位; 在我国居癌症病死率第五位^[6]。目前对于结直肠癌的治疗主要以手术为主, 配合放化疗的治疗方式。研究显示, 手术切除后的结直肠癌患者 5 年生存率可达 40%~60%, 故早期发现、早期诊断和治疗, 是提高手术疗效及预后的关键^[7]。

随着分子生物学的研究进展, 一些肿瘤标志物随之应用于癌症的术前检查和术后预后的判断, 与早期的常规检查和创伤性检查相比, 显著提高了诊断的灵敏性以及患者的耐受性和依从性^[8]。目前临床最常用的结直肠癌肿瘤标志物主要包括 CEA、CA19-9、CA72-4 及 CYFRA21-1 等^[9]。

本研究结果发现, 结直肠癌患者血清水平值显著高于健康对照组, CEA、CA19-9、CA72-4 以及 CYFRA21-1 的异常率也显著高于健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且 4 种肿瘤标志物检测以 CEA 检测灵敏度最高为 64.3%, 而联合检测灵敏度达 88.2%, 显著高于单项检测, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。各指标特异性及联合检测差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这说明结直肠癌患者体内血清肿瘤标志物的水平显著高于健康受试者, 早期检测有助于疾病的诊断。

结直肠癌预后评估的方法虽有很多, 而目前得到临床公认和最强的预后指标仍然是肿瘤的病理分期, 但病理分期的方法对预后判断缺乏精确性, 这直接影响了结直肠癌患者的预后^[10]。目前临床研究已证实, 肿瘤标志物在结直肠癌的疗效评估和预后评价中有着较好的作用, 且目前正得到广泛地研究^[11]。本研究结果发现, 随着结直肠癌病情的发展, 其血清 4 种肿瘤标志物均呈现逐步升高的趋势, TNM II ~ III 期患者血清平均水平显著高于 I 期患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

随着肿瘤标志物检测在癌症患者中的应用, 使得患者在治疗后的预后评价有了较为客观的标准。目前研究证实, 术后 2 周联合检测 CEA、CA125、CA199, 有益于 Dukes B、C 期结直

肠癌手术效果的评估及指导后续的治疗。作者对本院 70 例结直肠癌患者均获 1 年的随访, 分别对术前、术后 1 年患者血清肿瘤标志物的检测, 结果发现术后 1 年, 各项指标均显著下降, 但肿瘤复发或转移的患者, 其标志物再次升高。这说明肿瘤标志物的检测有助于早期诊断或预后的判断。因此, 经根治术后患者的血清 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CYFRA21-1 水平在术后短期内有明显的下降, CEA 若不降或下降缓慢 (半衰期延长) 都提示有肿瘤细胞残留或已有微转移灶发生, 预后将不良。

CEA、CA19-9、CA72-4 和 CYFRA21-1 是临床常用的肿瘤标志物, 其对结直肠癌的临床诊断有辅助作用, 但其单项检测对结直肠癌的检出率低, 限制了其临床应用, 而联合检测的报道较少。本组研究采用联合检测血清 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CYFRA21-1, 可提高结直肠癌诊断率, 有助于结直肠癌的早期诊断, 并可用于判断结直肠癌预后。

参考文献

- [1] 庄珊珊, 陈炯玉, 方裕森, 等. 血清 CA199 与 CEA 检测对结直肠癌的诊断价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(7): 1359-1361.
- [2] 万彩凤. 联合检测血清肿瘤标志物对大肠癌辅助诊断及预后研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(18): 1169-1171.
- [3] 杨雪梅, 左向华, 孙士欣, 等. 3 项血清肿瘤标志物检测在结直肠癌诊断中的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2107-2108.
- [4] 朱学文. 血清 CA19-9、Hcy、CA50 和 SA 联检对胰腺癌的诊断价值 [J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(2): 132-133.
- [5] 叶颖江, 王杉, 高志海, 等. 胃癌和大肠癌患者血清肿瘤标志物联合检测的临床意义 [J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21(4): 272-274.
- [6] Kawamura YJ, Tokumitsu A, Mizokami K, et al. First alert for recurrence during follow-up after potentially curative resection for colorectal carcinoma: CA 19-9 should be included in surveillance programs [J]. Clin Colorectal Cancer, 2010, 9(1): 48-51.
- [7] 任金冬, 任峰, 周希科, 等. 联合检测血清肿瘤标志物在大肠癌诊断中的价值 [J]. 中外医学研究, 2012, 10(31): 36-38.
- [8] Ferroni P, Roselli M, Spila A, et al. Serum sE-selectin levels and carcinoembryonic antigen mRNA-expressing cells in peripheral blood as prognostic factors in colorectal Cancer patients [J]. Cancer, 2010, 116(12): 2913-2921.
- [9] Lee IK, Kim do H, Gorden DL, et al. Prognostic value of CEA and CA 19-9 tumor markers combined with cytology from peritoneal fluid in colorectal Cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(4): 861-870.
- [10] Haas RJ, Wicherts D, Flores E, et al. Tumor marker evolution; comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy inpatients with colorectal liver metastases [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(4): 1010-1023.
- [11] 魏宜胜, 常家聪, 王少波. 血清 CA125、CA19-9、CEA 的检测在大肠癌诊断及治疗中的意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(8): 585-587.