

血清结肠癌特异性抗原-2 检测在结直肠癌随访和预后判断中的应用

薛 刚¹, 周 均², 曹永宽², 王晓娟¹, 蒋金恒¹, 杨 勇¹
(成都军区总医院 1. 甲状腺乳腺外科; 2. 普通外科, 成都 610083)

【摘要】目的:评估血清结肠癌特异性抗原-2(colon cancer-specific antigen-2, CCSA-2)检测在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)术后随访监测和预后判断中的价值。**方法:**收集 49 例 CRC 住院患者(含结肠癌 14 例、直肠癌 35 例)术前 3 d、术后 7 d 的血液样本各 3 ml, 酶联免疫吸附法测定其中 CCSA-2 的含量。术后每 3~6 月检测血清 CCSA-2 含量 1 次, 观察其含量变化与肿瘤复发转移之间的关系。**结果:**术后第 7 天 CRC 患者血清中 CCSA-2 的含量明显较术前降低($t=26.53, P<0.001$)。肿瘤复发转移后其血清 CCSA-2 的含量再次升高, 高于术后第 7 天水平($P<0.01$)。发生了复发转移者的术前血清 CCSA-2 含量明显高于未发生复发转移者的术前含量($t=4.94, P<0.001$)。**结论:**血清 CCSA-2 有望成为 CRC 患者术后随访的一个有用的监测指标, 同时也有望成为判断 CRC 患者预后的一个血清标志物。

【关键词】结肠癌特异性抗原-2; 结直肠癌; 监测; 预后; 标志物

【中图分类号】R735.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-02-21

Application of serum colon cancer-specific antigen-2 in postoperative follow-up and prognostic judgment of colorectal cancer

Xue Gang¹, Zhou Jun², Cao Yongkuan², Wang Xiaojuan¹, Jiang Jinheng¹, Yang Yong¹
(1. Department of Breast and Thyroid Surgery; 2. Department of General Surgery, Chengdu Military General Hospital)

【Abstract】Objective: To evaluate the value of serum colon cancer-specific antigen-2 (CCSA-2) as a surveillance and prognostic marker for colorectal cancer (CRC). **Methods:** CCSA-2 content in the serum was measured using ELISA method from 49 CRC patients (including 14 colon cancer patients and 35 rectal cancer patients) on 3 d before surgery and on 7 d after surgery, respectively. Serum CCSA-2 level was also detected every 3~6 months during the follow-up to observe the relationship between CCSA-2 level and tumor recurrence and metastasis. **Results:** Serum CCSA-2 content in CRC patients was significantly decreased on 7 d after surgery ($t=26.53, P<0.001$), but it was rebounded to a high level again when the recurrence occurred ($P<0.01$). Pre-operative serum CCSA-2 level in patients with recurrence after surgery was significantly higher than that in the patients without recurrence. **Conclusion:** Serum CCSA-2 may be a useful biomarker in surveillance and prognosis estimate for CRC.

【Key words】 colon cancer-specific antigen-2; colorectal cancer; surveillance; prognosis; marker

Leman 等^[1]和 Walgenbach-Brunagel 等^[2]研究发现血清结肠癌特异性抗原-2 (colon cancer specific antigen-2, CCSA-2) 用于诊断结直肠进展期腺瘤和腺癌的敏感性和特异性可分别高达 78.4%~88.8% 和 84.2%~97.3%, 有望成为结直肠癌 (colorectal cancer,

CRC) 筛查和诊断的一个血清学标志物。但对于血清 CCSA-2 检测是否可用于评判手术疗效、是否可用于监测复发转移、是否可用于判断患者预后等均未见文献报道。本文拟就血清 CCSA-2 在 CRC 术后随访及预后评判中的价值作一初步观察。

作者介绍: 薛 刚, Email: kpardan@163.com,

研究方向: 胃肠道及甲状腺乳腺肿瘤的综合诊治。

基金项目: 四川省卫生厅基金资助项目 (编号: 080009); 成都军区总医院英杰人才培养计划。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000044.html>

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2008 年 7 月至 12 月间我院收治的经病理学确诊

的初诊 CRC 患者 49 例,男 33 例,女 16 例,年龄 23~83 岁,平均(57.39 ± 13.18)岁,其中结肠癌患者 14 例,直肠癌患者 35 例。TNM 分期:Ⅰ期 12 例,ⅡA 期 15 例,ⅢA 期 4 例,ⅢB 期 15 例,ⅢC 期 3 例。细胞核分级:G1 级 8 例,G2 级 28 例,G3 级 13 例。采血及手术前均未接受过任何手术、化疗、放疗及免疫治疗等。另取 31 例胃癌、6 例乳腺癌、11 例腹股沟疝、8 例急性阑尾炎患者和 20 名健康志愿者为阴性对照。

1.2 实验方法

术前 3 d 经前臂采取静脉血 3 ml,4 000 r/min 离心后取上清液于 -80°C 冻存,采血后 3 d,在积极术前准备后由同一组医生实施直肠癌/结肠癌根治术,术后第 7 天再次采血,相同处理后冻存。实验采用盲法,将上述所有血清样本送往实验室,由第 2 组人员按照试剂盒操作指南(R&D Systems, USA),用 ELISA 法检测各血清样本中 CCSA-2 的含量,所得数据由第 3 组人员作最后处理及统计分析。

1.3 随访

所有患者术后均接受 FOLFOX4 方案化疗 6 周期,部分患者接受盆腔放疗。以后参照美国国立综合癌症网(national comprehensive cancer network, NCCN)直肠癌和结肠癌随访指南,每 3~6 个月进行 1 次体检、检测 1 次血清 CCSA-2 以及癌胚抗原(narcino-embryonic antigen, CEA),每年进行 1 次胸、腹及盆腔 CT,每年 1 次纤维结肠镜检查。对于血清 CEA 持续升高或 CCSA-2 升高的患者则及时行 CT 及纤维结肠镜检查以明确有无远处转移和(或)局部复发。共随访 49~54 个月。

1.4 统计处理

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。复发情况用百分率表示,采用卡方检验分析,其余数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,其中复发与年龄之间的关系以及发生复发者与未发生复发者术前 CCSA-2 含量之间的比较用 t 检验;其余的比较用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 术前术后 CRC 患者血清 CCSA-2 含量的变化

术前 3 d CRC 患者血清 CCSA-2 的含量为(99.27 ± 6.25) ng/ml,而术后第 7 天其含量则为(65.75 ± 6.09) ng/ml,较术前有明显下降,但仍然比非 CRC 患者的平均血清 CCSA-2 含量(53.58 ± 2.73) ng/ml 高($F=1\ 285.83, P=0.000$,经 LSD- t 法两两比较,各组间 P 值均为 0.000,图 1)。

2.2 随访结果

经过 49~54 个月随访,有 11 例患者发生了局部复发和(或)肝脏转移,复发时间为 5~36 个月,平均(15.82 ± 11.78)月。发生复发与患者性别及年龄无关(表 1、2)。复发转移者血清 CCSA-2 含量再次回升为(81.95 ± 9.35) ng/ml,明显高于术后第 7 天的含量,但仍然低于术前的含量($F=109.65, P=$

0.000,经 LSD- t 法两两比较,各组之间 P 值均为 0.000,图 2)。

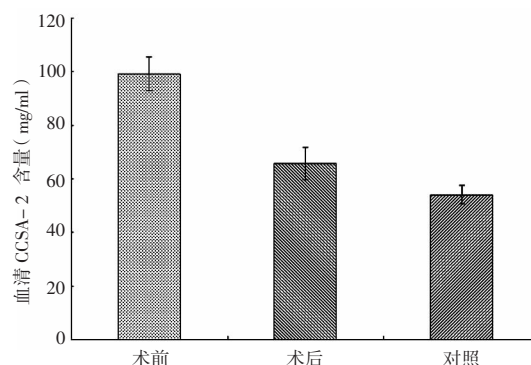


图 1 术前和术后 CRC 患者血清 CCSA-2 的比较

Fig.1 Pre-operative and post-operative serum CCSA-2 levels of CRC patients

表 1 CRC 术后复发/转移与患者年龄的关系

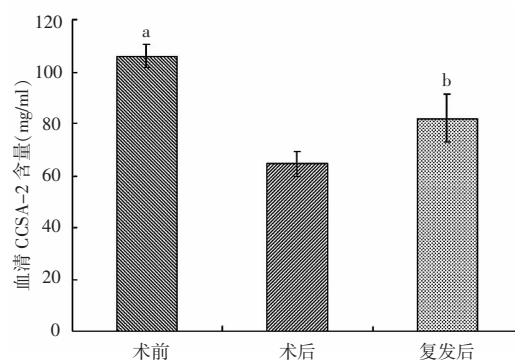
Tab.1 Relationship between patients' age and CRC postoperative tumor recurrence/metastasis

分组	年龄(岁)	t 值	P 值
复发者	54.36 ± 17.20	0.85	0.40
未复发者	58.18 ± 11.88		

表 2 CRC 术后复发/转移与患者性别的关系

Tab.2 Relationship between patients' gender and CRC postoperative tumor recurrence/metastasis

分组	例数(n)	复发率(%)	χ^2 值	P 值
男性	33	18.20	1.06	0.30
女性	16	31.30		



a, b. 分别与术后相比, $P=0.000$

图 2 复发患者术前、术后及复发后血清 CCSA-2 的含量

Fig.2 Preoperative, postoperative and recurred CCSA-2 levels in patients with recurred CRC

2.3 CCSA-2 在 CRC 患者预后判断中的价值

分析 CRC 患者血清 CCSA-2 的含量与肿瘤分期分级的关系,发现 CCSA-2 含量与 TNM 分期、Dukes 分级以及细胞核分级之间均不存在明显关系(表 3)。比较随访期间发生了复发转移的 11 例患者与未发生复发转移的另 38 例患者术

前血清 CCSA-2 的含量,发现前者为 (105.99 ± 4.40) ng/ml,后者为 (97.32 ± 5.30) ng/ml,二者之间有统计学差异(图 3, $t=4.94, P=0.000$)。

表 3 血清 CCSA-2 含量与 CRC 分期、Dukes 分级的关系

Tab.3 Relationship between CCSA-2 content and CRC stage,

Dukes grade				
变量	例数 (<i>n</i>)	CCSA-2 (ng/ml)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
Dukes分期				
A	12	98.81 ± 7.02	0.47	0.63
B	15	100.89 ± 6.04		
C	22	98.95 ± 6.27		
TNM分期				
I	12	98.81 ± 7.02	0.34	0.85
II a	15	100.89 ± 6.04		
III a	4	101.27 ± 4.12		
III b	15	98.58 ± 5.73		
III c	3	98.28 ± 12.45		
细胞核分级				
G1	8	97.23 ± 6.46	0.84	0.44
G2	28	99.74 ± 6.57		
G3	13	101.39 ± 4.78		

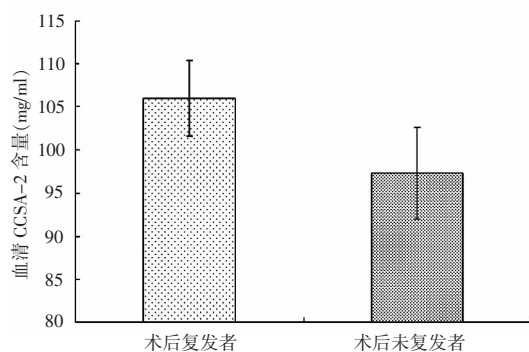


图 3 发生与未发生复发转移的 CRC 患者术前血清 CCSA-2 比较

Fig.3 Preoperative CCSA-2 levels in CRC patients with and without recurrences

3 讨论

临床观察发现, I、II 期 CRC 可以通过手术切除治愈,近 73% 的 III 期 CRC 也可以通过手术结合化疗而治愈,但 IV 期患者仍然是无法治愈的^[3-5]。尽管目前对 CRC 的诊治水平有了很大的进步,但因为确诊时仍仅有 38% 的患者肿瘤局限于肠壁内,使其整体 5 年生存率也仅有 62%^[6]。其中,手术后肿瘤的复发转移就是一个严重影响患者生存率、生存质量和心理承受能力并困扰临床医生的严峻问题,

Dukes 分期越差,局部复发的可能性越大,有报道 Dukes A 期局部复发率为 9.1%,B 期 16.7%,C 期 40.8%。因此,在术后随访期内如能及时发现 CRC 的局部复发和(或)转移将有利于制定有效地治疗方案,提高再次手术切除率,延长患者的生存时间,改善生存质量。

根据 NCCN 指南,目前用于 CRC 术后随访的手段包括病史、体格检查、血清学指标如 CEA 检测、腹部 B 超、胸腹盆腔 CT 以及纤维结肠镜检查等。所有这些监测手段均存在着或多或少的缺点,如发现率低或不能及时发现,有创,需要肠道准备,价格高昂,对操作者技术要高,存在出血、肠壁撕裂、肠道穿孔、传染病传播等风险,导致因患者顺从性低而不能按时就诊,不利于肿瘤复发转移的及时发现。

血清学标志物检测是一种肿瘤诊断和监测的理想手段,具有低创甚至无创、操作简单、重复性好、样本来源简单、价格低廉以及安全等优点,有利于提高患者的到院复诊的顺从性,进而及时发现并有效处理肿瘤的复发转移,达到改善患者生存质量、延长生存期的目的。临床上较常使用的血清标志物是 CEA,其在 CRC 术后的随访监测和早期患者的预后判定中则有一定的价值,尤其在术后 1 年以内的患者中,如发现其持续升高,则存在复发转移的可能性较大^[7-10],此现象多见于术前 CEA 升高的患者,但仅有 20% 左右的 CRC 患者存在术前 CEA 升高,因此其实际适用人群有限。此外,糖类抗原 CA19-9、CA242、CA50、CA74-2,转化生长因子 $\beta 1$ 以及组织多肽抗原等在 CRC 预后判断和术后随访监测的应用也有文献报道,但多认为联合检测意义更大^[11],势必会增加检测和分析的复杂性以及患者的经济负担。本研究发现,CRC 患者术后血清 CCSA-2 含量明显降低,说明血清 CCSA-2 的升高与患者负荷 CRC 细胞有一定的关系。数据显示,虽然术后血清 CCSA-2 含量低于术前,但仍然高于其它疾病患者及健康人,推测这可能与术中淋巴清扫不够彻底和/或血液中存在循环肿瘤细胞有关。

进一步的随访观察发现,当患者发生术后复发转移后,其血清 CCSA-2 的含量再次升高,明显高于术后第 7 天时的水平,说明血清 CCSA-2 的检测可用于 CRC 术后监测,有利于及时发现肿瘤的复发和转移,并且由于样本采集容易、操作简单、无副作用,用于随访期间的常规检测可增加患者的顺从性,避免由于恐惧检查或囿于经济压力而失访,有望提

肿瘤发病机制与治疗

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000125

胰腺癌临床诊断现状的单中心调查分析

付 岚, 张晓霞, 陈旭霞, 李俊英

(四川大学华西医院肿瘤中心, 成都 610041)

【摘要】目的:研究胰腺癌患者从出现症状到确诊所经历的过程, 分析其中的经验教训, 为如何从患者和医护人员两方面共同努力提高胰腺癌的早期诊断率提供决策依据。**方法:**对已经确诊为胰腺癌的 120 例患者进行调查分析, 调查内容包括最先出现的症状、就诊的科室、最初的诊断、出现症状到确诊的时间、是否接受手术治疗及手术方式等内容。**结果:**患者从出现症状到确诊平均耗时 12 周。80% 的患者初始症状为上腹部不适、腹痛、腹胀、消化不良等非特异性表现, 患者就诊往往首先选择消化内科、中医科(中西医结合科)等, 约 1/3 的患者最初被诊断为胃炎/胃病/胃脘痛。仅有不到 20% 的患者首次就诊时得到确诊。**结论:**胰腺癌患者早期症状没有特异性, 漏诊、误诊率高, 确诊时往往已是晚期。消化内科、中医科(中西医结合科)医护人员提高对胰腺癌的警惕性以及普及有关胰腺癌的基本知识对提高胰腺癌的早期诊断、改善胰腺癌预后至关重要。

【关键词】胰腺癌; 诊断; 调查**【中图分类号】**R735.9**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-03-11

作者介绍: 付 岚, Email: fulan816@126.com,

研究方向: 肿瘤护理临床与基础。

通信作者: 李俊英, Email: bo-le@medmail.com.cn。

基金项目: 四川省科技支撑计划资助项目(编号: 2012SZ0141)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000125.html>

高复发转移的及时发现率, 改善患者预后、提高生存质量。本研究发现 CRC 术后复发与患者年龄及性别无关, 并且 CRC 患者血清 CCSA-2 的含量与肿瘤分期以及肿瘤细胞核分级之间没有明显关系, 但进一步分析患者术前血清 CCSA-2 的含量时发现, 有术后复发转移者, 其术前的 CCSA-2 含量明显高于未发生复发转移的患者, 提示血清 CCSA-2 检测有望成为一个独立于肿瘤分期和分级以外的有助于判断 CRC 患者预后的生物标记物。

参 考 文 献

- [1] Leman ES, Schoen RE, Magheli A, et al. Evaluation of colon cancer-specific antigen 2 as a potential serum marker for colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(5): 1349-1354.
- [2] Walgenbach-Brunagel G, Burger B, Leman ES, et al. The use of a colon cancer associated nuclear antigen CCSA-2 for the blood based detection of colon cancer[J]. J Cell Biochem, 2008, 104(1): 286-294.
- [3] DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1232-1284.
- [4] Abeloff MD, Armitage J, Niederhuber JE, et al. Abeloff's clinical

oncology[M]. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008: 1477-1534.

- [5] Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2343-2351.
- [6] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [7] 李 岩. 合理应用结直肠癌血清肿瘤标志物的临床检测[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(29): 2023-2024.
- [8] Yeh CY, Hsieh PS, Chiang JM, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen elevation in colorectal cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(109): 1171-1176.
- [9] Hara M, Sato M, Takahashi H, et al. Accuracy of monitoring serum carcinoembryonic antigen levels in postoperative stage III colorectal cancer patients is limited to only the first postoperative year[J]. Surg Today, 2011, 41(10): 1357-1362.
- [10] Ghesani M, Belgraier A, Hasni S. Carcinoembryonic antigen (CEA) scan in the diagnosis of recurrent colorectal carcinoma in a patient with increasing CEA levels and inconclusive computed tomographic findings[J]. Clin Nucl Med, 2003, 28(7): 608-609.
- [11] Yang XQ, Chen C, Wang FB, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and carbohydrate antigen 125 as prognostic factors for recurrence-free survival in colorectal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(5): 1251-1256.

(责任编辑: 唐秋姗)