

• 临床检验研究论著 •

血清 VEGF CEA CA19-9 和 SF 水平变化在晚期胃癌患者化疗疗效评估中的价值

顾金花¹, 顾涛¹, 周丽娜², 王李强², 陈玲^{1△}

(江苏大学附属昆山医院:1. 检验中心;2. 肿瘤科, 江苏昆山 215300)

摘要:目的 探讨检测晚期胃癌患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)和铁蛋白(SF)水平变化在化疗疗效评估中的价值。方法 测定 85 例晚期胃癌患者化疗前、化疗 1 周期后血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 的水平;并在化疗 2 周期后进行疗效评价。结果 化疗有效组血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平均较化疗前明显下降($P < 0.05$);进展组血清 VEGF、CEA 水平均较化疗前明显上升($P < 0.05$);稳定组血清 VEGF、CEA、CA19-9、SF 及进展组血清 CA19-9、SF 水平均较治疗前无明显变化($P > 0.05$);多重回归分析显示,血清 CEA、VEGF、CA19-9 水平变化与化疗疗效相关,具有统计学意义,而血清 SF 与化疗疗效相关性无统计学意义($t = 1.58, P = 0.119$)。结论 血清 CEA、VEGF、CA19-9 水平变化与胃癌化疗疗效相关,其检测有助于预测化疗效果。

关键词:胃癌; 血清; 肿瘤指标; 化疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)18-2459-03

Values of serum VEGF, CEA, CA19-9 and SF for predicting the efficacy to chemotherapy in advanced gastric cancer

Gu Jinhua¹, Gu Tao¹, Zhou Lina², Wang Liqiang², Chen Ling^{1△}

(1. Department of Medical Laboratory Center; 2. Department of Medical Oncology, Kunshan

Hospital Affiliated to Jiangsu University, Kunshan, Jiangsu 215300, China)

Abstract: Objective To investigate the values of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and ferritin (SF) determination in assessing the efficacy of chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Methods We determined the concentrations of serum VEGF, CEA, CA19-9 and SF for 85 patients with advanced gastric cancer, before and after 1 cycles of chemotherapy and evaluated the the effect of chemotherapy after 2 cycle of chemotherapy. Results In effective group, serum concentrations of VEGF, CEA, CA19-9 and SF significantly decreased after chemotherapy cycle ($P < 0.05$), serum VEGF and CEA concentrations significantly increased in progress group ($P < 0.05$), serum VEGF, CEA, CA19-9 and SF concentrations in stable group and serum CA19-9 and SF concentrations in progress group did not change significantly ($P > 0.05$), compared with those before chemotherapy cycle. Multiple regression analysis showed that serum CEA, VEGF, CA19-9 concentration changes correlated with chemotherapy efficiency, while serum SF didn't ($t = 1.58, P = 0.119$).

Conclusion Serum CEA, VEGF, CA19-9 concentration changes associated with gastric cancer chemotherapy efficiency, which help predict the efficiency of chemotherapy.

Key words: gastric cancer; serum; tumor marker; chemotherapy

胃癌患者确诊时大多数为晚期,临床上多采用化疗以达到姑息治疗的目的,有效率目前长期维持在 40%~60%^[1]。目前临床常用的评价化疗效果的方法为 CT 或 PET/CT,每 2 个治疗周期评价 1 次^[2]。早期及时发现化疗无效的患者具有重要的临床意义。迄今为止,检测血清肿瘤生物标志已成为评价肿瘤恶性程度、复发和进展风险的指标^[3]。据多个研究发现,血清血管内皮生长因子(VEGF)^[4-5]、癌胚抗原(CEA)^[6-7]、糖类抗原 19-9(CA19-9)^[7-8]和铁蛋白(SF)^[9]对癌症的诊断及预后具有重要的价值。这些指标阳性的胃癌患者临床上多为进展期或晚期,与胃癌临床分期呈正相关,其升高可作为胃癌转移的指标,是判断术后疗效及有无复发转移的有效手段,但是否能够用于监测评价化疗效果,目前仍需要进一步研究证实。因此,本课题组开展了本项回顾性研究,旨在分析晚期胃癌患者血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平与化疗效果的关

系,并评价了这些指标的水平变化对胃癌化疗疗效的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 7 月至 2013 年 7 月于本院肿瘤科进行治疗的晚期胃癌患者。纳入标准:(1)经病理学及影像学证实为晚期胃癌患者;(2)术后复发或无手术指征;(3)体力状况评分(ECOG)PS 0~1 分;(4)年龄小于或等于 75 岁,性别不限;(5)入组前 3 个月以上未接受放疗、化疗及其他治疗;(6)有客观病变用于疗效评价;(7)受试者无主要脏器的功能障碍;(8)预计生存期大于 3 个月。排除标准:剔除感染、出血或组织创伤等情况;PS≥2 分;未按医嘱要求按时治疗者。患者基本特征:男性 50 例,女性 35 例;年龄 32~76 岁,平均(54.5±14.5)岁;肿瘤高分化 24 例,中分化 23 例,低分化 38 例;有淋巴结转移 68 例,肝转移 24 例;肿瘤分期ⅢA 期 5 例

(16.7%),ⅢB 期 21 例(35.0%),ⅢC 期 27 例(28.3%),Ⅳ期 32 例(20.0%)。

1.2 治疗方法 选择以下两种方案之一予以化疗:(1)奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX 方案):奥沙利铂 130 mg/m²(第 1 天);卡培他滨 1 g/m² bid(第 1~14 天),每 21 天为一个疗程。(2)多西紫杉醇联合顺铂和 5-氟尿嘧啶(mDCF 方案):多西紫杉醇 60 mg/m²(第 1 天),顺铂 20 mg/m²(第 1~3 天),5-氟尿嘧啶(5-FU)500 mg/m²,CIV24 h(第 1~5 天),21~28 d 为一疗程。治疗时常规使用止吐、补液等支持治疗,用药期间监测不良反应,同时检测血常规、肝肾功能。两周期后复查增强 CT,评价疗效。治疗方案使用至疾病进展或不能耐受药物不良反应为止。

1.3 疗效评价 根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria solid tumors1.1,RECIST 1.1)对所有靶病灶和非靶病灶进行疗效评价:所有患者予以行 2 次化疗 3 周后行 CT 评价疗效。完全缓解,所有靶病灶消失并维持 4 周以上;部分缓解,基线靶病灶长径总和缩小达 30%以上并维持 4 周以上;稳定,基线靶病灶长径总和缩小但未达部分缓解,或有增大但未达进展的程度;进展,基线靶病灶长径总和增加 20%或出现新病灶。根据实体瘤疗效评价标准评价患者化疗疗效,将治疗组分为有效组(部分缓解+完全缓解)、稳定组、进展组。

1.4 血清检测 所有患者于化疗前和第 2 个化疗周期前采集空腹静脉血 4 mL,混匀后按离心力 3 000×g 离心 10 min 后分离血清,于-70 ℃保存待测。排除患者在观察期间存在感染、出血或组织创伤等情况。检测前室温下复温,所有标本均冻融 1 次。VEGF 采用美国 R&D systems 进口的 ELISA 试剂盒,CEA、CA19-9 和 SF 诊断试剂盒购自美国罗氏诊断试剂公司。VEGF 采用酶联免疫分析法,检测仪为 Anthos 2001 酶标仪,CEA、CA19-9 和 SF 采用电化学发光法(ECLIA),检测仪为 Roche 电化学发光仪(Modular analytics E170 型),各项操作严格按照试剂盒中说明进行,质控品为试剂盒配套试剂。VEGF>56 pg/mL,CEA>5 ng/mL,CA199>37 U/mL,SF>337 μg/L

为阳性。
1.5 统计学处理 采用 STATA11.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用前后对照配对设计 *t* 检验,*P*<0.05 为差异具有统计学意义。根据 RECIST1.1 评价患者化疗疗效。对疗效及肿瘤标志物检测结果进行数值转化(有效设为-1,稳定设为 0,进展设为 1;血清肿瘤指标变化临界值设为 20%,肿瘤指标下降超过 20%,设为-1,变化不超过 20%,设为 0,指标上升超过 20%,设为 1),采用 Spearman 等级相关及多重回归对检测指标与疗效进行相关性分析,*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效评价 参与治疗的 85 例患者均按计划完成了 2 个疗程以上的治疗。2 个疗程后,经评价无完全缓解的患者,部分缓解患者占 42.4%(36/85),稳定患者 35.3%(30/85),疾病进展患者占 22.3%(19/85)。

2.2 化疗前后血清指标水平分析 化疗前后血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平的比较,见表 1。

2.3 化疗前后血清指标水平与疗效关系的分析 见表 2。血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平的变化与胃癌疗效呈正相关。多重回归分析显示,血清 CEA 水平变化与疗效的相关性最大(*t*=7.23,*P*<0.01),血清 VEGF、CA19-9 水平的变化与疗效相关性次之,而血清 SF 水平与化疗疗效相关性最小且无统计学意义(*t*=1.58,*P*=0.119)。因此,血清肿瘤指标水平与化疗疗效相关大小的顺序由大到小依次为 CEA、VEGF、CA19-9 和 SF。

表 1 化疗前后血清指标水平的比较($\bar{x} \pm s, n=85$)				
时间	VEGF (pg/mL)	CEA (ng/mL)	CA19-9 (ng/mL)	SF (μg/L)
化疗前	395±231	29.5±27.9	153±118	575±320
化疗后	362±237	27.9±26.7	149±122	537±270
<i>P</i>	0.361	0.728	0.848	0.407

表 2 化疗前后血清指标表达水平与疗效关系分析

检测项目	有效组(<i>n</i> =17)			稳定组(<i>n</i> =23)			进展组(<i>n</i> =20)			相关分析			
	化疗前	化疗后	<i>P</i>	化疗前	化疗后	<i>P</i>	化疗前	化疗后	<i>P</i>	化疗前	化疗后	<i>P</i>	
VEGF(pg/mL)	378±193	267±155	<0.01	405±260	409±267	0.426	413±258	470±256	0.014	0.634	1	4.37	<0.01
CEA (ng/mL)	28.8±27.5	22.9±21.9	<0.01	24.7±25.8	23.5±22.4	0.191	38.2±31.2	44.8±34.6	<0.01	0.721	7	7.23	<0.01
CA19-9(ng/mL)	143±115	119±94	<0.01	156±124	161±133	0.398	168±117	189±143	0.161	0.348	1	2.68	0.009
SF(μg/L)	599±385	519±311	<0.01	542±259	520±211	0.253	581±283	599±277	0.132	0.242	9	1.58	0.119

3 讨 论

在中国,胃癌是发病率和病死率较高的恶性肿瘤类型,2008 年全球胃癌发病 160 万例,死亡 140 万例^[10]。化疗是目前晚期胃癌的主要治疗手段,Xelox 方案及 DCF 方案已成为晚期胃癌患者治疗的标准一线方案。而化疗疗效评价目前主要依靠肿瘤影像前后对比来判断。敏感的肿瘤相关物质的表达在肿瘤进展和稳定时有明显区别,肿瘤稳定时(2~3 个月内肿瘤大小变化少于±25%),肿瘤标志物可为临床提供更有用的

信息。在影像学所示的稳定期内,敏感的肿瘤标志物的同期增长能反映疾病在发展,降低则反映抗肿瘤有效。肿瘤影像学变化迟于肿瘤功能或活性的变化,肿瘤治疗有效初始并不完全表现为肿瘤缩小^[11],因而敏感的肿瘤标志物的检测可为肿瘤的疗效的判定提供依据,快速准确评判每次化疗治疗效果,避免延误患者治疗。但是血清肿瘤标志物均为非特异的肿瘤相关抗原,单一项目在检测肿瘤时灵敏度和特异度均不够理想。因此,肿瘤标志物的联合检测是提高恶性肿瘤诊断准确性较为有

效的方法。胃癌中的血清肿瘤标记物已被广泛研究,但没有一个是特定的用于胃癌检测。几种肿瘤标志物,包括 VEGF、CA19-9、CEA 和 SF,在胃癌中被认为具有诊断和预后价值。

VEGF 在肿瘤血管生成中起到关键作用,肿瘤血管形成是肿瘤生长、侵袭、转移过程中的重要环节,VEGF 的血清水平在胃癌患者更高,并与预后和胃癌患者的治疗反应相关^[4]。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特异性的酸性糖蛋白,是首先自人结肠癌组织中被发现的一种胚胎性致癌抗原,也是世界上最广泛应用的肿瘤标记物之一^[6]。CA19-9 是一种低聚糖类肿瘤相关糖类抗原,在消化道肿瘤患者血清中的浓度明显升高^[7-8]。SF 是人体内含铁最丰富的可溶性组织蛋白,健康人血清中含有少量 SF,恶性肿瘤细胞具有较强合成 SF 的能力,许多学者把 SF 作为一种新的肿瘤标志^[9]。因此,笔者选择了这 4 种常规检测的肿瘤指标作为研究对象。

本研究发现,化疗 1 个疗程后,第 2 次化疗前复查血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平,化疗有效组血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平均较化疗前下降,进展组血清 VEGF 和 CEA 水平均较化疗前上升,进展组血清 CA19-9 和 SF 水平及稳定组血清 VEGF、CEA、CA19-9 和 SF 水平均治疗前无明显变化。血清肿瘤指标变化水平与化疗疗效相关大小的顺序,由大到小依次为 CEA、VEGF、CA19-9 和 SF。通过检测血清 CEA、VEGF、CA19-9 能够提前了解化疗疗效,血清 CEA、VEGF、CA19-9 可作为胃癌肿瘤标志物,有望用于胃癌的化疗疗效辅助诊断,预测疗效。而血清 SF 水平变化与化疗疗效相关性最小,用于预测疗效无统计学意义。

总之,回顾性研究了血清 4 个肿瘤指标变化水平与化疗疗效的关系,其中,血清 VEGF、CEA 和 CA19-9 水平变化与胃癌化疗疗效变化相关,可以提前反映患者病情的变化,有望用于胃癌的化疗疗效辅助诊断,预测疗效。最后,值得注意的是,此研究是回顾性研究,需下一步前瞻性大样本对胃癌化疗患者血清 VEGF、CEA 和 CA19-9 的定期连续测定结果进一步证实。

参考文献

[1] Okines AF, Norman AR, Mccloud P, et al. Meta-analysis of the

REAL-2 and ML17032 trials; evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2009, 20(9): 1529-1534.

[2] Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in stomach Cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy[J]. Radiographics, 2006, 26(1): 143-156.

[3] Pietrantonio F, De Braud F, Da Prat V, et al. A review on biomarkers for prediction of treatment outcome in gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(4): 1257-1266.

[4] Wu J, Liu X, Wang Y. Predictive value of preoperative serum CCL2, CCL18, and VEGF for the patients with gastric cancer [J]. BMC Clin Pathol, 2013, 13(1): 15.

[5] Villarejo-Campos P, Padilla-Valverde D, Martin RM, et al. Serum VEGF and VEGF-C values before surgery and after postoperative treatment in gastric cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15(4): 265-270.

[6] Li F, Li S, Wei L, et al. The correlation between pre-operative serum tumor markers and lymph node metastasis in gastric cancer patients undergoing curative treatment[J]. Biomarkers, 2013, 18(7): 632-637.

[7] Jiexian J, Xiaoqin X, Lili D, et al. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer[J]. Int J Biol Markers, 2013, 28(2): 192-200.

[8] Xiao J, He X, Wang Z, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 and prognosis of patients with gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2): 1331-1334.

[9] Gür T, Demir H, Kotan M. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(11): 3147-3150.

[10] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.

[11] Diederich S. Imaging beyond RECIST: CT and MRI in molecular therapies [J]. Cancer Imaging, 2012, 12(1): 347-350.

(收稿日期: 2014-04-22)

(上接第 2458 页)

Positive Chlamydia pneumoniae serology is associated with elevated levels of tumor necrosis factor alpha in patients with coronary heart disease[J]. Atherosclerosis, 2002, 164(1): 153-160.

[4] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(14): 1387-1397.

[5] 刘正刚, 尹岭. 冠心病与感染性危险因子的关系[J]. 实用预防医学, 2010, 17(8): 1710.

[6] 唐林. 冠心病感染因子的血清学研究[J]. 中华现代内科学杂志, 2005, 2(8): 680-683.

[7] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Circulation, 2001, 103(13): 1813-1818.

[8] 刘冰冰. 肺炎衣原体(CPIgG)感染与冠心病关系的临床研究[J]. 中华医学全科杂志, 2003, 2(2): 8-12.

[9] 郭新贵, 王守东, 林宪如. 冠心病患者抗幽门螺杆菌抗体的检出及与冠心病危险因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(1): 82-84.

[10] 任利群, 曾秋棠. 人类巨细胞病毒感染与冠心病关系的临床研究[J]. 江苏医药, 2005, 31(10): 723-725.

(收稿日期: 2014-03-18)