

进展期大肠癌患者术中应用化疗药物外周血CEA、CA19-9的检测及临床意义

杨茂鹏, 于洪亮, 王夫景, 黄跃南, 杨维良

■背景资料

大肠癌术后肝脏的转移是患者死亡的主要原因, 有关文献报道, 对于进展期大肠癌患者, 即使行根治性切除手术后, 肿瘤复发和转移仍很常见, 大肠癌术后复发率达20%左右。

杨茂鹏, 于洪亮, 王夫景, 黄跃南, 杨维良, 哈尔滨医科大学第二临床附属医院普外三科 黑龙江省哈尔滨市 150086
通讯作者: 王夫景, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第二临床附属医院普外三科.

yangmaopeng_yd2@163.com

电话: 0451-86605575

收稿日期: 2006-10-22 接受日期: 2006-11-02

Detection of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in patients with progressive colon cancer and its clinical significance

Mao-Peng Yang, Hong-Liang Yu, Fu-Jing Wang, Yue-Nan Huang, Wei-Liang Yang

Mao-Peng Yang, Hong-Liang Yu, Fu-Jing Wang, Yue-Nan Huang, Wei-Liang Yang, the Third Department of General Surgery, the Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Correspondence to: Fu-Jing Wang, the Third Department of General Surgery, the Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China. yangmaopeng_yd2@163.com

Received: 2006-10-22 Accepted: 2006-11-02

Abstract

AIM: To observe the pre- and post-operational changes of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in patients with progressive colon cancer and their clinical significances.

METHODS: The serum levels of CEA and CA19-9 were detected by indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 60 patients (30 cases received chemotherapy during operation while 30 cases did not) diagnosed with colon cancer and 30 normal volunteers.

RESULTS: The serum levels of CEA and CA19-9 were significantly higher in all the cancer patients before operation than those in the normal controls (60.73 ± 25.99 mg/L vs 2.67 ± 1.643 mg/L, $P < 0.01$; 112.73 ± 78.76 kU/L vs 14.6 ± 6.68 kU/L, $P < 0.01$).

CEA and CA19-9 levels were rapidly decreased in the patients received chemotherapy (7 d post-operation: 7.96 ± 3.32 mg/L, 29.34 ± 11.05 kU/L, $P < 0.01$ vs pre-operation), but they were not significantly decreased in the patients without chemotherapy (7 d: post-operation: 34.23 ± 20.59 mg/L, 88.12 ± 32.28 kU/L, $P > 0.05$ vs pre-operation).

CONCLUSION: Detection of CEA and CA19-9 in the peripheral blood confirms that portal vein continuous chemotherapy and great volume of intraperitoneal chemotherapy are effective in preventing postoperative metastasis of colorectal cancer.

Key Words: Colorectal cancer; Intraperitoneal chemotherapy; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 19-9

Yang MP, Yu HL, Wang FJ, Huang YN, Yang WL. Detection of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in patients with progressive colon cancer and its clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(1):82-85

摘要

目的: 检测大肠癌患者术中应用化疗药物后, 手术前后血清CEA和CA19-9的变化, 确定其对预防大肠癌微转移, 降低术后复发率和死亡率的临床意义。

方法: 采用ELISA方法测定30例术中应用化疗药物大肠癌患者及30例术中未应用化疗药物大肠癌患者手术前后外周血中CEA和CA19-9含量的变化, 同时选用30例非肿瘤人群作为正常对照。

结果: 60例大肠癌患者(Duck C期)术前外周血中CEA, CA19-9均值高于正常值(60.73 ± 25.99 mg/L vs 2.67 ± 1.643 mg/L, $P < 0.01$; 112.73 ± 78.76 kU/L vs 14.6 ± 6.68 kU/L, $P < 0.01$)。30例术中应用化疗药物的大肠癌患者手术后血清CEA、CA19-9下降较快(术后7 d: 7.96

± 3.32 mg/L, 29.34 ± 11.05 kU/L, $P < 0.01$ vs 术前), 术中未应用化疗药物组的大肠癌患者术后血清CEA和CA-199下降缓慢(术后7 d: 34.23 ± 20.59 mg/L, 88.12 ± 32.28 kU/L, $P > 0.05$ vs 术前).

结论: 通过定量检测大肠癌患者外周血CEA和CA19-9的含量, 证明手术中温热灌注化疗+动脉化疗以及术后联合化疗的辅助治疗是十分必要的, 对预防大肠癌微转移, 降低术后复发率和死亡率的有重要的临床意义.

关键词: 大肠癌; 术中化疗; 癌胚抗原; 糖类抗原19-9

杨茂鹏, 于洪亮, 王夫景, 黄跃南, 杨维良. 进展期大肠癌患者术中应用化疗药物外周血CEA、CA19-9的检测及临床意义. 世界华人消化杂志 2007;15(1):82-85
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/82.asp>

0 引言

大肠癌是我国常见恶性肿瘤之一, 其发病率呈逐年上升趋势^[1], 虽然包括外科手术在内的治疗方法有了很大的进步, 但是大肠癌患者实行了根治性手术后, 仍会有相当一部分的患者不可避免的出现复发情况, 大肠癌根治术后5 a生存率一直徘徊在45%-55%之间^[2]. 治疗失败的主要原因是复发和转移, 肝脏是大肠癌最常见的转移部位. 半数以上的大肠癌患者死亡时存在肝转移, 约40%大肠癌患者发生异时性的肝转移^[3], 这严重影响了大肠癌患者手术后的生存率. 手术过程中应用化疗药物可以直接杀伤癌细胞, 减少微转移, 对降低大肠癌患者术后复发率和死亡率具有重要意义^[4]. 我们运用ELISA方法, 对健康人群及术中应用温热化疗+动脉化疗药物+术后常规化疗组的大肠癌患者和术中未应用化疗药物仅术后常规化疗组的大肠癌患者手术前后外周血CEA和CA19-9水平进行动态观察, 其结果对评价手术效果、术后疗效的观察及预后的判断有重要的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 2003-02/2005-09我院实行大肠癌根治术, 有确切病理诊断的患者60例(全部选用Duck C期患者且无术中并发症死亡, 否则标本弃用), 腺癌30例, 腺鳞癌16例, 印戒细胞癌8例, 未分化细胞癌6例; 男33例, 女27例, 平均年龄55岁; 选择同期非肿瘤人群30例作为对照组. 采用间接酶联

免疫吸附试验(ELISA)检测血清CEA, CA199的含量, 使用仪器: ESECSYS1010自动酶标仪及配套试剂盒(由瑞士罗氏公司提供).

1.2 方法 将受试者分为A对照组: 选择同期非肿瘤人群30例作为对照组; B实验组: 30例患者在术中直肠癌根治术的基础之上, 行术中温热化疗+术中动脉化疗+术后常规化疗, 术中静滴表阿霉素40 mg+亚叶酸钙200 mg, 切除肿瘤前, 从支配所切除肠管的动脉中注入丝裂霉素8 mg+氟尿嘧啶脱氧核苷0.15 g, 切除肿瘤后, 腹腔内注入45℃蒸馏水1000 mL+氟尿嘧啶脱氧核苷0.15 g, 留置20 min后吸出; C实验组: 30例患者在术中根治术的基础上仅术后应用常规化疗药物, 每位患者取术前3天、术后第7天和第30天(应用术后常规化疗药物之前)的外周新鲜血液各5 mL, 取材后, 标本迅速离心, 保留血清, 并置于-80℃冰箱保存, 之后使用ESECSYS1010自动酶标仪及相应配套的试剂盒, 采用间接酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中CEA, CA19-9的含量. CEA和CA19-9阳性标准分别为 >5 μ g/L和 >37 kU/L.

统计学处理 采用 χ^2 检验和 t 检验进行统计学分析.

2 结果

2.1 血清CEA及CA 19-9的测定结果 60例大肠癌患者手术前CEA和CA19-9的含量分别为 60.73 ± 25.99 mg/L和 112.73 ± 78.76 kU/L均值高于对照组A($P < 0.01$), 术后B实验组: 30例患者术中应用温热化疗+术中动脉化疗后, 术后第7天患者血清CEA和CA19-9的含量分别为 7.96 ± 3.32 mg/L和 29.34 ± 11.05 kU/L, 与手术前比较差异有显著性($P < 0.01$), 第30天患者血清当中CEA, CA19-9的含量分别为 2.99 ± 2.45 mg/L和 17.62 ± 7.29 kU/L, 与手术前比较差异有显著性($P < 0.01$), 术后C实验组: 30例患者术中未应用化疗药物, 仅常规腹腔冲洗, 术后第7天患者血清当中CEA和CA19-9的含量分别为 34.23 ± 20.59 mg/L和 88.12 ± 32.28 kU/L, 与手术前比较无显著性差异($P > 0.05$), 第30天患者血清当中CEA和CA19-9的含量分别为 9.97 ± 3.29 mg/L和 44.54 ± 20.22 kU/L两者比较有显著差异性($P < 0.05$, 表1).

2.2 大肠癌患者手术前后血清CEA和CA19-9阳性率及转阴性率的比较 术前血清CEA和CA19-9的阳性率分别为85.0%和81.6%, B组术中化疗后术后第7天, 血清CEA, CA19-9的阳

■同行评价

本文研究了进展期大肠癌患者术中应用化疗药物外周血CEA、CA19-9的检测及临床意义,思路正确,设计基本合理,具有一定临床应用价值。

表 1 大肠癌患者手术前后血清CEA和CA19-9含量 (mean ± SD)

| 分组 | n | CEA (mg/L) | CA19-9 (U/mL) |
|----------|----|---------------|----------------|
| 术前 | 60 | 60.73 ± 25.99 | 112.73 ± 78.76 |
| 应用化疗药物组 | | | |
| 术后第7天 | 30 | 6.96 ± 3.32 | 29.34 ± 11.05 |
| 术后第30天 | 30 | 2.99 ± 2.45 | 17.62 ± 7.29 |
| 未应用化疗药物组 | | | |
| 术后第7天 | 30 | 34.23 ± 20.59 | 88.12 ± 32.28 |
| 术后第30天 | 30 | 9.97 ± 3.29 | 43.54 ± 20.22 |
| 非肿瘤对照组 | 30 | 2.67 ± 1.64 | 14.60 ± 6.68 |

表 2 大肠癌患者手术前后及手术中应用与未应用化疗药物血清CEA和CA19-9阳性率及转阴性率的比较

| 分组 | n | | 阳性例数 (%) | | 阴性例数 (%) | |
|----------|-----|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | CEA | CA19-9 | CEA | CA19-9 | CEA | CA-199 |
| 术前 | 60 | 60 | 51 (85.0) | 49 (81.6) | 9 (30.0) | 11 (36.7) |
| 应用化疗药物组 | | | | | | |
| 术后第7天 | 30 | 30 | 9 (30.0) | 6 (20.0) | 21 (70.0) | 24 (80.0) |
| 术后第30天 | 30 | 30 | 3 (10.0) | 1 (3.3) | 27 (90.0) | 29 (96.7) |
| 未应用化疗药物组 | | | | | | |
| 术后第7天 | 30 | 30 | 24 (80.0) | 21 (70.0) | 6 (20.0) | 9 (30.0) |
| 术后第30天 | 30 | 30 | 13 (43.3) | 12 (40.0) | 17 (56.7) | 18 (60.0) |

性率分别30.0%和20.0%,与术前相比差异显著($P<0.05$),术后第30天血清CEA, CA19-9的阳性率分别10.0%和3.3%,术前相比差异显著($P<0.01$),而C组组术中未应用化疗药物术后第7天血清CEA, CA199的阳性率分别80.0%和70.0%,与术前相比无显著差异($P>0.05$),术后第30天血清CEA, CA199的阳性率分别43.3%和40%,术前相比差异不显著($P>0.05$,表2)。

3 讨论

在大肠癌的辅助诊断中,CEA和CA19-9都是常见的肿瘤标志。有关研究发现,在检测到的复发病状、体征或影像学改变出现前,就可检测到血清CEA和CA19-9水平的持续升高,尤以CEA为更早,也就是说,在出现临床症状之前,结肠癌细胞已分泌相应的分子标志物,如CEA和CA19-9等。所以本实验对CEA和CA19-9的水平动态监测,其结果有助于对术后出现升高的患者加以重视,更早的发现复发情况。

大肠癌术后肝脏的转移是患者死亡的主要原因^[5],有关文献报道对于进展期大肠癌患者,即使行根治性切除手术后,肿瘤复发和转移仍很常见,大肠癌术后复发率达20%左右^[6]。造成大肠癌术后复发和转移的主要原因:一是术前已经存在的血液及淋巴的亚临床微转移,术后进一步发展为转移灶;二是手术时不可避免的

创伤所导致的肿瘤细胞经过淋巴管或静脉血扩散;三是手术中不适当的刺激挤压导致肿瘤细胞进入血液进而发生远处转移^[7],大肠的血液回流具有特殊性,其静脉回流主要是通过肠系膜静脉入门静脉系,继而进入肝脏。而肝脏又是恶性细胞良好的捕获器,恶性细胞一旦被捕获,就再也无法循环,因而,肝脏成为其转移的主要靶器官^[8]。对肿瘤转移的研究发现,大肠癌早期,哪怕是Dukes A的患者已有部分血液中检出癌细胞^[9]。研究发现,胃癌患者腹腔脱落游离癌细胞检出率高达43.13%-55.18%^[10]。手术操作和刺激可进一步增加癌细胞的脱落,而腹腔低渗温热化疗+术中动脉化疗+术后常规化疗可降低复发率,提高生存率^[11]。

本研究可见,60例大肠癌患者(Duck C期)手术前后血清CEA及CA19-9水平作比较:(1)大肠癌患者手术前CEA及CA19-9的含量均值高于对照组($P<0.01$),B实验组:术中温热化疗+术中动脉化疗,术后第7天患者血清中CEA及CA19-9的含量与手术前比较差异有显著性($P<0.01$),第30天患者血清当中CEA和CA19-9的含量与手术前比较差异有显著性($P<0.01$),此结果说明,术中温热化疗+术中动脉化疗后,术后血清CEA及CA19-9水平下降十分明显,这对大肠癌术后预防复发和转移具有重要意义;(2)C实验组:术中未应用化疗药物,仅常规腹腔冲

洗, 术后第7天患者血清当中CEA及CA19-9的含量与手术前比较无显著性差异($P>0.05$), 第30天患者血清当中CEA及CA19-9的含量与手术前比较差异有显著性($P<0.05$), 结果说明, 术中未应用化疗药物, 术后血清CEA及CA19-9水平下降十分缓慢, 这说明术前、术中或术后已经存在的血液及淋巴的亚临床微转移, 术后有可能进一步发展为转移灶; (3)术前血清CEA, CA19-9的阳性率分别为85.0%和81.6%, B实验组术中化疗后术后第7天, 血清CEA, CA19-9的阳性率分别30.0%和20.0%与术前相比差异显著($P<0.05$), 术后第30天血清CEA及CA19-9的阳性率分别10.0%和3.3%术前相比差异显著($P<0.01$), 而C组术中未应用化疗药物术后第7天血清CEA, CA19-9的阳性率分别80.0%和70.0%与术前相比无显著差异($P>0.05$), 术后第30天血清CEA和CA19-9的阳性率分别43.3%和40%术前相比无显著差异($P>0.05$), 此结果说明, 对于Duke C期的大肠癌患者术中未应用化疗药物, 将大大增加了大肠癌术后复发和转移的危险性^[12]。临床研究证明, 手术+术中化疗防治肿瘤术后肝转移的效果优于单纯手术^[13], 热能直接导致的肿瘤细胞杀伤作用本质上不同于放疗造成的细胞死亡, 热疗可以达到闭塞肿瘤血管、破坏或抑制肿瘤新生血管达到抗肿瘤作用, 除能直接杀伤癌细胞和增强放射敏感性外, 还可促进化疗药物的细胞毒作用。所以热疗不仅可以促进化疗药物进入肿瘤组织内, 而且使不同抗癌药物产生协同作用, 从而有效降低腹腔内种植及复发率, 降低病死率。临床研究证实, 45℃蒸馏水在腹腔内留置20-30 min, 能杀死近80%的癌细胞^[14], 所以, 本文采用此方法, 达到了最佳效果。我们还通过术中门静脉和肠腔内化疗, 以提高门静脉系统抗癌药物浓度, 减少癌细胞扩散和(或)肝转移, 从而减少了肝转移率、提高了生存率。万德森 *et al*^[15]在术中进行肠腔化疗后测定肠系膜静脉及周围静脉血药浓度, 证实前者血药浓度可高达杀死癌细胞的浓度, 肠腔内化疗可使Dukes C期患者生存率有所提高。这些研究表明, 大肠癌的肝转移主要是通过门静脉发生的, 通过阻断门静脉途径, 可有

效的防治大肠癌的术后复发转移。

总之, 术中温热化疗+动脉化疗在治疗大肠癌、预防肝转移和肿瘤复发、降低患者病死率等方面明显优于单纯术后化疗。因本组病例有限, 其确切临床效果有待进一步证实, 还需要对患者进行长期监测、长期随访。

4 参考文献

- 1 吕伟, 张超. 大肠癌基因治疗的现状和进展. 中国癌症杂志 2004; 14: 482-485
- 2 雷静, 青晓, 杨顺蓉, 谭榜宪. 大肠癌化疗进展. 肿瘤研究与临床 2005; 17: 427-430
- 3 Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JR, Guillou PJ. Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg* 1993; 80: 205-209
- 4 卢献平, 李宝金, 陈声乐, 吕斌, 蒋宁一. 化疗及导向化疗治疗大肠癌与癌细胞凋亡研究. 世界华人消化杂志 1999; 7: 332-334
- 5 Seya T, Tanaka N, Shinji S, Yokoi K, Koizumi M, Teranishi N, Yamashita K, Tajiri T, Ishiwata T, Naito Z. Lumican expression in advanced colorectal cancer with nodal metastasis correlates with poor prognosis. *Oncol Rep* 2006; 16: 1225-1230
- 6 Gutt CN, Kim ZG, Schemmer P, Krahenbuhl L, Schmedt CG. Impact of laparoscopic and conventional surgery on Kupffer cells, tumor-associated CD44 expression, and intrahepatic tumor spread. *Arch Surg* 2002; 137: 1408-1412
- 7 骆成玉, 李世拥, 赵丹宁. 大肠癌术后血播散的动态追踪检测. 中华普通外科杂志 2001; 16: 118-119
- 8 Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 71-76
- 9 宰守峰, 王简, 郭明, 谢振斌. 进展期大肠癌患者术中腹腔内低渗温热灌注化疗的临床研究. 中原医刊杂志 2005; 12: 41-42
- 10 何建苗, 蒲永东, 曹志宇, 朱志东, 杨波, 董立国, 赵学伟. 胃癌患者腹腔游离癌细胞的监测与腹腔灌注化疗. 中国普外基础与临床杂志 2002; 9: 156-158
- 11 张立, 姜朝晖, 方旭东, 洪宇. 胃癌患者术中腹腔低渗热灌注化疗的长期预后观察. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 289-291
- 12 张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华. 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1790-1791
- 13 杜卫东, 袁祖荣, 沈达明, 乔伟伟, 黄春锦, 唐健雄, 程爱群, 张赣生, 王一倩, 于晓峰, 竺越. 血管抑素基因联合氟尿嘧啶腹腔化疗预防大肠癌术后肝转移的实验. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1449-1451
- 14 魏志刚, 卿三华. 腹腔热灌注化疗治疗胃结肠癌. 世界华人消化杂志 2006; 14: 134-137
- 15 万德森, 王东梅. 直肠癌围手术期的辅助化疗. 国外医学肿瘤分册 2003; 30: 44

电编 李琪 编辑 王晓瑜