

血清CEA、CA199、CA125、CA242联合检测在大肠癌诊断中的意义

珠珠, 黄鉴, 李文亮, 洪敏, 殷亮, 杨军, 陈明清, 董坚

珠珠, 黄鉴, 李文亮, 殷亮, 杨军, 陈明清, 昆明医科大学附属第一医院肿瘤科 云南省昆明市 650032

洪敏, 董坚, 昆明医科大学附属第一医院肿瘤内科 云南省昆明市 650032

珠珠, 在读博士, 主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81160245

作者贡献分布: 珠珠、董坚及陈明清对此文所做贡献均等; 此课题设计由董坚、珠珠及黄鉴设计; 数据采集由珠珠、黄鉴、李文亮、洪敏、殷亮及杨军完成; 数据统计由珠珠与黄鉴完成; 本论文写作由珠珠、董坚及黄鉴完成。

通讯作者: 董坚, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学附属第一医院肿瘤内科。

dongjian18@yahoo.com

电话: 0871-65361621 传真: 0871-65361621

收稿日期: 2013-06-17 修回日期: 2013-07-15

接受日期: 2013-07-31 在线出版日期: 2013-09-08

Significance of combined detection of tumor markers CA199, CA242, CEA and CA125 in the diagnosis of colorectal carcinoma

Zhu Zhu, Jian Huang, Wen-Liang Li, Min Hong, Liang Yin, Jun Yang, Ming-Qing Chen, Jian Dong

Zhu Zhu, Jian Huang, Wen-Liang Li, Liang Yin, Jun Yang, Ming-Qing Chen, Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Min Hong, Jian Dong, Department of Internal Medicine-Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81160245

Correspondence to: Jian Dong, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine-Oncology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. dongjian18@yahoo.com

Received: 2013-06-17 Revised: 2013-07-15

Accepted: 2013-07-31 Published online: 2013-09-08

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of combined detection of tumor markers CA199, CA242, CEA and CA125 in colorectal carcinoma.

METHODS: Serum levels of CEA, CA199, CA125 and CA242 were determined in 1628 patients with colorectal cancer, 898 patients with colon

polyps, and 750 healthy persons.

RESULTS: Serum levels of CEA, CA199, CA125 and CA242 were significantly higher in patients with colorectal cancer than in patients with colon polyps and healthy controls. The sensitivity and specificity of combined detection of the four indicators for the diagnosis of colorectal cancer were significantly higher than those of detection of any single indicator. Patients with stage C and D colorectal cancer had significantly higher serum levels of tumor markers than patients with stage A and B disease ($P < 0.05$). The level of serum tumor markers had no significant association with tumor pathological type ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Combined detection of CEA, CA199, CA125 and CA242 can help improve the accuracy of diagnosis of colorectal cancer. Higher serum levels of CEA, CA199, CA125 and CA242 are associated with more advanced stage of colorectal cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Colorectal carcinoma; Tumor markers; Combined detection

Zhu Z, Huang J, Li WL, Hong M, Yin L, Yang J, Chen MQ, Dong J. Significance of combined detection of tumor markers CA199, CA242, CEA and CA125 in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(25): 2601-2605 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2601.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i25.2601>

摘要

目的: 探讨血清癌胚抗原(CEA)、CA199、CA125、CA242联合检测在大肠癌诊断中的临床应用价值。

方法: 分别检测1628例大肠癌患者、898例大肠息肉患者和750例健康者血清中CEA、CA199、CA125、CA242水平, 并对结果进行分析。

■背景资料

大肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 早期诊断、早期治疗是提高大肠癌患者生存率的关键。在患者外周血中寻找分子标志物成为目前研究的热点, 临床上常将几种肿瘤标志物联合起来进行检测, 来提高大肠癌诊断的敏感性和特异性。

■同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院

■研究前沿

在我国大肠癌发病率逐年上升,由于其早期一般无明显症状,多数患者确诊时已是中晚期,常已发生转移,因此患者常失去最佳治疗时机。血清肿瘤标志物检测是一种无创而且有效的诊断方法,但是,单项检测在大肠癌诊断方面缺乏足够的敏感性和特异性。

结果: 大肠癌组血清CEA、CA199、CA125、CA242水平显著高于大肠息肉组和健康对照组,4项指标联合筛查灵敏度和特异度高于单用任何一项指标,分别为95.8%和98.2%;C期、D期大肠癌患者各血清肿瘤标志物水平显著高于A期和B期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);不同病理类型中,各血清肿瘤标志物水平没有显著差异,无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 联合CEA、CA199、CA125、CA242检测大肠癌,可弥补单项检测的不足,提高临床诊断的准确性,CEA、CA199、CA125、CA242阳性表达水平高低大肠癌的分期有关,阳性表达水平越高提示分期越晚,患者的预后可能越差。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 大肠癌; 肿瘤标志物; 联合检测

核心提示: 联合血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、CA199、CA125、CA242检测大肠癌,可弥补单项检测的不足,提高临床诊断的准确性,CEA、CA199、CA125、CA242阳性表达水平高低大肠癌的分期有关,阳性表达水平越高提示分期越晚,患者的预后有可能越差。

珠珠, 黄鉴, 李文亮, 洪敏, 殷亮, 杨军, 陈明清, 董坚. 血清CEA、CA199、CA125、CA242联合检测在大肠癌诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(25): 2601-2605 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2601.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i25.2601>

0 引言

大肠癌包括结肠癌和直肠癌,是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居第3位。早发现、早诊断、早治疗是提高大肠癌患者生存率的关键。血清肿瘤标志物与肿瘤的发生、发展密切相关,通过检测血清、血浆或其他体液中肿瘤标志物的存在或量变可以提示肿瘤的性质并对其进行诊断和分类,有效评估患者的预后或监测患者的治疗反应,对提高临床肿瘤诊疗水平具有重要的意义。在临床诊断中,使用肿瘤标志物的关键是合理应用及正确评价,所以寻找能够用于早期诊断、治疗观察、预后判断且具有高灵敏度和特异度的肿瘤标志物,成为关注的重点。目前临床最常用的大肠癌肿瘤标志物为癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、CA199、CA125、CA724等,但单项检测在大肠癌诊断方面缺乏足够的敏感性和特异性,大多数报道

认为,联合使用肿瘤标志物可以提高诊断灵敏性和特异性^[1,2]。因此,本文联合CEA、CA199、CA125、CA242检测,探讨其在大肠癌诊断中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集昆明医科大学第一附属医院2001-01/2012-12收治的有完整记录、术后组织学确诊的1628例大肠癌患者,病理分期采用Dukes分期,分为A期、B期、C期、D期。同时收集同期在我院外科治疗并经病理组织学确诊为大肠息肉的患者898例。健康对照组为在我院体检的正常人群750例,并经大肠镜检查排除大肠疾病。

1.2 方法 采患者空腹静脉血3 mL,分离血清,立即行CEA、CA199、CA125和CA242的测定。其阳性判定标准: CEA>5 ng/mL, CA199>35 U/mL, CA125>35 U/mL, CA242>15 U/mL。

统计学处理 收集资料,整理得到数据库,数据处理采用SPSS17.0软件进行统计分析,资料正态分布,采用mean±SD描述资料集中趋势,组间样本均数比较采用两个独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组中4种肿瘤标志物的水平比较 大肠癌患者血清中肿瘤标志物CEA、CA199、CA125和CA242的水平明显高于大肠息肉组和健康人群组。两组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 CEA、CA199、CA125、CA242单项和联合检测 以4项指标的正常上限值作为临界,小于临界值为阴性,大于或等于临界值为阳性,计算敏感性、特异性(敏感性 = 恶性肿瘤组测定指标的阳性例数/该恶性肿瘤组的例数,特异性 = 良性疾病组测定指标的阳性例数/该良性疾病组的例数)结果如表2。综合单一肿瘤标志物可以发现CA242的灵敏度和特异度最高,CEA次之。综合分析各种联合检测结果,发现CEA+CA199+CA125+CA242组合的敏感性和特异性为检测的最佳指标。联合检测可以提高大肠癌诊断的敏感性和特异性。

2.3 大肠癌不同Dukes分期血清CEA、CA199、CA125和CA242检测水平比较 C期、D期大肠癌患者各血清肿瘤标志物水平显著高于A期和B期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 大肠癌不同病理类型血清CEA、CA199、

表 1 3组疾病中各血清肿瘤标志物水平 (n , mean \pm SD)

分组	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA242(U/mL)
大肠癌组	1628	12.35 \pm 7.89 ^{bd}	55.74 \pm 23.63 ^{bd}	48.48 \pm 19.25 ^{bd}	61.37 \pm 33.61 ^{bd}
大肠息肉组	898	3.19 \pm 1.54 ^a	23.37 \pm 10.42 ^b	18.73 \pm 8.51 ^b	10.64 \pm 8.25 ^a
健康对照组	750	1.67 \pm 0.97	13.51 \pm 6.36	8.92 \pm 3.78	8.43 \pm 7.11

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 健康对照组; ^d $P < 0.01$ vs 大肠息肉组. CEA: 血清癌胚抗原.

表 2 各肿瘤标志物单项和联合检测结果 (%)

标志物	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CEA	63.4	62.9	36.6	37.4
CA199	57.2	71.3	42.8	28.7
CA125	41.5	55.7	58.5	44.3
CA242	72.6	73.1	27.4	26.9
CEA+CA199	81.7	88.3	19.3	11.7
CEA+CA199+CA125	92.5	96.8	7.5	3.2
CEA+CA199+CA125+CA242	95.8	98.2	4.2	1.8

表 3 大肠癌不同Dukes分期各血清肿瘤标志物水平 (n , mean \pm SD)

分期	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA242(U/mL)
A期	236	9.27 \pm 8.55	32.52 \pm 12.76	27.33 \pm 13.04	43.58 \pm 27.91
B期	372	11.31 \pm 8.75 ^a	44.23 \pm 20.50 ^b	30.47 \pm 19.33 ^a	44.11 \pm 23.76 ^b
C期	498	12.56 \pm 9.11 ^{bc}	48.27 \pm 15.48 ^{bc}	42.51 \pm 16.66 ^{bd}	55.43 \pm 28.42 ^{bd}
D期	522	13.92 \pm 8.78 ^{bce}	62.42 \pm 19.22 ^{bdf}	45.83 \pm 17.81 ^{bde}	66.83 \pm 19.74 ^{bdf}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs A期; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs B期; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs C期. CEA: 血清癌胚抗原.

表 4 大肠癌不同病理类型各血清肿瘤标志物水平 (n , mean \pm SD)

分组	n	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA242(U/mL)
腺癌	1417	12.03 \pm 7.22	56.03 \pm 22.11	43.97 \pm 17.43	63.22 \pm 31.72
黏液癌	192	11.59 \pm 8.39	56.27 \pm 21.34	44.11 \pm 16.52	62.94 \pm 32.58
其他癌	19	12.06 \pm 6.75	55.95 \pm 23.25	44.27 \pm 18.21	63.12 \pm 30.39

CA125和CA242检测水平比较 腺癌、黏液癌及其他癌中, 各血清肿瘤标志物水平没有显著差异, 无统计学意义($P > 0.05$)(表4).

3 讨论

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤. 在我国, 随着人民生活饮食习惯的改变、人口老龄化的发展及卫生资源分配的不合理, 大肠癌发病率逐年上升^[3]. Ntouriopi等^[4]应用自动扫描荧光显微镜发现92%大肠癌患者外周血中存在肿瘤细胞. 这

就提示我们, 通过检测外周血合适的肿瘤标志物可以筛查出大肠癌. 癌胚抗原在1965年首先由El-Awady等^[5]从大肠癌中发现, 来源于内胚层. CEA 是大肠癌诊断中最常用的一种肿瘤标志物, 但血清中CEA浓度改变常不具有特异性. 另有报道称, 约90%的结肠癌中其表达增加, 但在其他肿瘤中如胃癌、肺癌、壶腹周围癌、卵巢癌等^[6]表达也增加. CA199是唾液酸化的Lewis a血型抗原, 是由单克隆抗体116NS19-9识别的抗原成分^[7], 在多种恶性肿瘤中都有表达, 包括大

■ 相关报道

朱玉琨、陈恺杰等报道, 血清CA242、CA19-9和CEA的联合检测有利于大肠癌的早期诊断, 也可作为大肠癌治疗药物疗效评价的重要依据. 因此将CEA、CA199、CA125和CA242联合应用筛查大肠癌比单用一种肿瘤标志物效果更好, 可以提高筛查的准确率.

■应用要点

联合CEA、CA199、CA125、CA242检测大肠癌,为大肠癌临床筛查提供早期、可靠、简便、安全、有效的方法,联合检测可提高大肠癌的早期诊断率。

肠癌、胰腺癌、卵巢癌等,因此该抗原不宜作为大肠癌筛查的指标。CA125是1981年由BAST发现的一种大分子量糖蛋白,由鼠抗人乳头状囊性卵巢上皮细胞系OC125制备而成,他是一种分化抗原,在来源于体腔上皮衍生物的胎儿组织中升高;还存在于浆液性卵巢癌细胞和浆液性腺癌的组织中,在胃癌、大肠癌和胰腺癌中也有较高的检出率^[8]。CA242是一种黏蛋白,在正常胰腺和结肠黏膜中存在,但表达很低。目前临床上常用的大肠癌肿瘤标志物有CEA、CA199、CA724等,但没有任何一种肿瘤标志物单独使用有较高的灵敏度和特异度。CEA、CA199、CA125和CA242都属于黏蛋白类物质,联合筛查可以弥补单一肿瘤标志物筛查的很多缺陷,提高灵敏度和特异度。

本研究结果发现:大肠癌患者中CEA、CA199、CA125和CA242水平显著高于大肠息肉组和大肠良性疾病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。就单项指标而言,CA242的灵敏度和特异度最高,CEA次之。从联合筛查来看,4项指标联合筛查灵敏度和特异度较高,分别为95.8%和98.2%。朱玉琨等^[9]报道血清CA242、CA19-9和CEA的联合检测有利于大肠癌的早期诊断,也可作为大肠癌治疗药物疗效评价的重要依据。陈恺杰^[10]亦报道了CEA与CA199、CA242联合检测可使其敏感性提高(83.6% vs 46.7%)。因此将CEA、CA199、CA125和CA242联合应用筛查大肠癌比单用一种肿瘤标志物效果更好,可以提高筛查的准确率。而且筛查方法简单、无创,因此我们认为联合这4种肿瘤标志物可以广泛地应用于大肠癌的筛查。在大肠癌的不同Dukes分期中血清CEA、CA199、CA125和CA242检测水平相比较,C期、D期各肿瘤标志物水平显著高于A期和B期,差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明血清肿瘤标志物阳性表达水平高低大肠癌的分期有关,阳性表达水平越高提示分期越晚,患者的预后有可能越差。主要原因是由于CA199、CA242、CEA和CA125能起到细胞间黏附分子的作用,这在肿瘤转移过程中具有重要意义。这与吴健雄等^[11]、胡毅等^[12]的研究相一致。也有研究表明^[13]术前血清CEA水平对大肠癌的诊断和预后有意义,CEA会随分期的提高而增加;但CEA、CA199二者联合检测对提示复发和预后更有价值,而在不同病理类型的大肠癌患者中,CEA、CA199、CA125和CA242

的表达水平没有显著差异,差异无统计学意义($P>0.05$)。这与燕世德等的研究一致^[14],但也有些学者认为^[15]血清肿瘤标志物的阳性表达率与病理类型有一定相关性。因此,对于CEA、CA199、CA125和CA242阳性表达水平高低与不同病理类型是否有关,有待进一步商榷。

到目前为止,我们尚未发现一个既敏感又特异的肿瘤标志物可单独应用于临床结直肠癌的检测。因此,联合CEA、CA199、CA125、CA242检测大肠癌,应用多变量分析的方法,可弥补单项检测的不足,提高临床诊断的准确性。而且,以上4种血清肿瘤标志物阳性表达水平高低大肠癌的分期有关,阳性表达水平越高提示分期越晚,患者的预后有可能越差。

4 参考文献

- 1 张会涛,刘晓琨,沈滨,杜雅菊. 大肠癌外周血肿瘤标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 991-995
- 2 贺燕丽,王民宪,李忠廉. 联合检测血清癌胚抗原和糖链抗原-199对消化系统恶性肿瘤的诊断意义. 中华消化杂志 2010; 30: 560
- 3 Zhao P, Dai M, Chen W, Li N. Cancer trends in China. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 281-285 [PMID: 20085904 DOI: 10.1093/jjco/hyp187]
- 4 Ntouriopi TG, Ashraf SQ, McGregor SB, Turney BW, Seppo A, Kim Y, Wang X, Kilpatrick MW, Tsipouras P, Tafas T, Bodmer WF. Detection of circulating tumour cells in peripheral blood with an automated scanning fluorescence microscope. *Br J Cancer* 2008; 99: 789-795 [PMID: 18682708 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604545]
- 5 El-Awady S, Lithy R, Morshed M, Khafagy W, Abd Monem H, Waleed O, Badr S, Fekry A, El Nakeeb A, Ghazy H, El Yamany M, Metwally T, El-Arman M, Farid M. Utility of serum preoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 361-366 [PMID: 19579599]
- 6 Lim YK, Kam MH, Eu KW. Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? *Singapore Med J* 2009; 50: 862-865 [PMID: 19787171]
- 7 Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 37-52 [PMID: 12063828 DOI: 10.1016/S0889-8588(01)00007-7]
- 8 田力,王晓艳,沈守荣. 肿瘤标志物CA199、CA242、CEA、CA125联合检测在胰腺癌诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3047-3050
- 9 朱玉琨,瞿良,袁荣国,张悦,李雪梅. 大肠癌患者血清CA242、CA19-9和CEA水平测定的临床意义. 肿瘤研究与临床 2004; 16: 227-229
- 10 陈恺杰. 3种血清肿瘤标志物在诊断大肠癌中的价值. 广东医学院学报 2005; 23: 384-385
- 11 吴健雄,余宏超,绍永孚,韩晓红,张郁. CEA和CA242在大肠癌中的诊断意义. 中华肿瘤杂志 1995; 17: B438
- 12 胡毅,刘兵,杨旭. 血清CEA、CA242、CA19-9及其联检对大肠癌的诊断价值. 中国普外基础与临床杂志

- 2007; 11: 700
- 13 Grotowski M. [Antigens (CEA and CA 19-9) in diagnosis and prognosis colorectal cancer]. *Pol Merkur Lekarski* 2002; 12: 77-80 [PMID: 11957811]
- 14 燕世德, 江鸣, 钱小星. 血清CA125、CA19-9、CEA检测在大肠癌诊断中的临床价值. *安徽医药* 2011; 15: 1404-1406
- 15 Chen C, Chen LQ, Yang GL, Li Y. Value of tumor markers in diagnosing and monitoring colorectal cancer and strategies for further improvement: analysis of 130 cases. *Ai Zheng* 2007; 26: 1221-1226 [PMID: 17991322]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



■同行评价

本文有一定的创新性和科学性, 立题新颖, 样本多, 设计合理 结论可信, 是一篇有一定学术价值的论文, 对大肠癌的诊断及治疗有一定的临床意义。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。