

# 血清CEA、CA125及CA72-4在胃癌腹膜转移中的临床意义

孙立秋, 崔海, 崔演, 金文彪, 崔玉珍, 高爱花, 沈雄虎

延边大学附属医院肿瘤科, 吉林 延吉 133000

**[摘要]** **背景与目的:** 胃癌腹膜转移多处于疾病终末期, 但每种肿瘤标志物在胃癌腹膜转移中的临床意义仍不是很明确。该研究探讨血清肿瘤标志物CEA、CA125及CA72-4在胃癌腹膜转移中的诊断价值及其临床意义。**方法:** 收集延边大学附属医院肿瘤科2008年1月—2013年12月间经影像学、手术和病理学等检查确诊、并接受静脉及腹腔灌注化疗的108例胃癌腹膜转移患者为研究对象, 分别于确诊时、每次化疗前检测血清CEA、CA125及CA72-4, 分析单独、2或3种肿瘤标志物同时检测在胃癌腹膜转移的诊断敏感性, 并分析其与临床病理因素、化疗疗效及生存期之间的相关性。**结果:** 在胃癌腹膜转移患者CEA、CA125和CA72-4的阳性率分别为20.4%、46.3%和45.4%, 联合CEA/CA125、CEA/CA72-4、CA125/CA72-4及CEA/CA125/CA72-4的阳性率分别为54.7%、52.8%、69.5%和79.6%, 3种标志物联合检测明显优于单独检测( $P<0.05$ )。CEA、CA125和CA72-4水平均与ECOG分级存在相关性( $P<0.05$ )。CA125阳性与腹水有关( $P<0.001$ )。CA72-4阳性与卵巢转移相关( $P<0.05$ )。确诊时血清CEA、CA125和CA72-4阳性患者中位生存期短于CEA、CA125和CA72-4阴性的患者( $P<0.05$ )。在3周期化疗后3种肿瘤标志物较治疗前均下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。化疗后CA125下降与腹水量的减少有明显相关性( $P<0.05$ )。确诊时肿瘤标志物阳性患者经化疗3个周期后转为阴性的患者生存期明显延长( $P<0.001$ )。**结论:** 联合检测血清CEA、CA125和CA72-4可明显提高胃癌腹膜转移的诊断率。

**[关键词]** 肿瘤标志物; CEA; CA125; CA72-4; 胃癌; 腹膜转移

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.03.005

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)03-0191-06

**Clinical significance of serum CEA, CA125 and CA72-4 in gastric carcinoma with peritoneal metastasis** SUN Liqiu, CUI Hai, CUI Yan, JIN Wenbiao, CUI Yuzhen, GAO Aihua, SHEN Xionghu (Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China)  
Correspondence to: SHEN Xionghu E-mail: xim918@126.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Peritoneal metastasis of gastric cancer is mainly discovered in the advanced cancer. Nonetheless, the clinical applicability of each tumor biomarker in peritoneal metastasis of gastric cancer is still ambiguous. Therefore, this study investigated the diagnostic value and clinical significance of CEA, CA125 and CA72-4 in gastric carcinoma patients with peritoneal metastases. **Methods:** A total of 108 gastric carcinoma patients with peritoneal metastases from Jan. 2008 to Dec. 2013 were studied. All patients were diagnosed by imaging, operations and pathological examination, and also received intravenous or intraperitoneal chemotherapy. Serum tumor markers such as CEA, CA125 and CA72-4 were determined during diagnosis and before each chemotherapy. The diagnostic sensitivity of single marker and combined detection with 2 or 3 markers were analyzed. The correlations among the serum tumor markers and clinical pathological factors, chemotherapeutic effects and survival time were analyzed. **Results:** Positive rates of CEA, CA125 and CA72-4 were 20.4%, 46.3% and 45.4% in gastric cancer patients with peritoneal metastases, respectively. For these patients, the positive rates of CEA/CA125, CEA/CA72-4, CA125/CA72-4 and CEA/CA125/CA72-4 were 54.7%, 52.8%, 69.5% and 79.6%, respectively. The combined detection of 3 tumor markers was much better than single marker detection ( $P<0.05$ ). Positive rates of CEA, CA125 and CA72-4 were correlated with the ECOG scale ( $P<0.05$ ). Positive rate of CA125 was associated with ascites ( $P<0.001$ ), while positive

rate of CA72-4 was associated with ovarian metastasis ( $P<0.05$ ). Median survival time of patients with positive rates of CEA, CA125 and CA72-4 was significantly lower than that of the patients with normal levels of these markers ( $P<0.05$ ). Compared with pre-treatment, the levels of all three tumor markers significantly declined after three cycles of chemotherapy ( $P<0.05$ ). The decline in CA125 level after chemotherapy was significantly correlated with decreased amount of ascites ( $P<0.05$ ). The tumor markers turned negative after 3 cycles chemotherapy in patients with positive markers upon initial diagnosis, their survival was significantly prolonged ( $P<0.001$ ). **Conclusion:** Combined detection of serum CEA, CA125 and CA72-4 can significantly promote diagnostic rate of gastric cancer with peritoneal metastasis, and may be helpful in evaluating chemotherapeutic effects and predicting prognosis.

[ **Key words** ] Tumor markers; CEA; CA125; CA72-4; Gastric cancer; Peritoneal metastasis

腹膜转移是胃癌进展过程中常见的生物学行为之一, 由于早期缺乏典型症状, 易被忽略, 而确诊时多处于疾病终末期。影像及病理结果仍是恶性肿瘤确诊的重要依据, 已有多项研究指出<sup>[1]</sup>: CT、MRI、PET/CT等检查在包括胃癌腹膜转移的消化系统肿瘤诊断中具有较高的准确性、特异性, 但是, 敏感性较差是其重要的缺陷, 包括PET/CT在内的这些检查均难以检测到5 mm以下的结节, 而腹膜转移癌的病灶通常较小, 很难早期发现, 存在较高的漏诊率<sup>[2-4]</sup>。临床上常通过联合检测肿瘤标志物来提高诊断的敏感性。在众多的肿瘤标志物中, CEA、CA125和CA72-4在胃肠道肿瘤的诊断中具有重要的作用, 临床工作中常根据这几种肿瘤标志物的变化情况来监测有无复发、转移以及评估疗效。然而, 上述肿瘤标志物中, 每种肿瘤标志物在胃癌腹膜转移中的临床意义仍不是很明确。本研究选择2008年1月—2013年12月期间在延边大学附属医院肿瘤科确诊并接受治疗的胃癌腹膜转移的108例患者, 检测血清肿瘤标志物 CEA、CA125和CA72-4的水平, 探讨其在胃癌腹膜转移中的临床意义, 为临床诊断和治疗提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 患者资料

#### 1.1.1 一般资料

选择2008年1月—2013年12月在延边大学附属医院确诊的胃癌腹膜转移患者为研究对象, 并通过患者返院复诊资料、信件、电话以及公

安局查找户籍资料进行随访。排除标准: ① 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)分级大于等于3级; ② 存在除卵巢以外的实质脏器转移患者; ③ 未接受系统治疗。

ECOG评分标准: ① 0分, 活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异。② 1分, 能自由走动及从事轻体力活动, 包括一般家务或办公室工作, 但不能从事较重的体力活动。③ 2分, 能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动。④ 3分, 生活仅能部分自理, 日间一半以上时间卧床或坐轮椅。⑤ 4分, 卧床不起, 生活不能自理。⑥ 死亡。

本研究共收集108例胃癌腹膜转移患者, 平均年龄为55岁(27~79岁), 其中男性56例, 女性52例。根据ECOG评分标准评估患者体力状况, 其中0级76例, 1级30例, 2级2例。根据病理结果分为3种类型, 其中腺癌10例, 印戒细胞癌85例, 混合病理类型13例。根据术中情况及影像学检查结果, 腹水阳性75例, 阴性33例; 卵巢转移阳性17例, 阴性35例。

#### 1.1.2 临床诊断和治疗

本研究中的所有病例主要通过以下两种方式确诊: ① 行胃癌切除术的患者根据术后石蜡病理切片结果明确病理类型, 根据术中情况诊断腹水、腹膜转移以及卵巢转移, 必要时通过腹腔灌洗液细胞学检查明确有无腹膜转移。② 未手术及术后复发的患者根据胃镜检查及病理活检结果确诊胃癌, 并明确病理类型, 通过肿瘤标志物、临床表现、CT或MRI明确有无腹

水、腹膜转移及卵巢转移, 或者通过腹水脱落细胞学检查证实腹腔内存在肿瘤细胞而确诊腹膜转移。根据胃癌腹膜转移多学科综合治疗方法推荐<sup>[5]</sup>, 可采用多药、多途径联合化疗的方法进行治疗。化疗方案需每3个周期重复, 反复应用直到疾病进展或不良反应难以耐受, 每3个周期评估疗效, 其中29例患者化疗不足3个周期。

### 1.1.3 随访

随访从患者确诊时开始, 至患者死亡时截止(2~26个月), 其中患者相关因素包括年龄、性别和治疗前体力状态, 肿瘤相关因素包括病理类型、腹水、卵巢转移, 以及CEA、CA125和CA72-4的水平。分析肿瘤标志物与临床病理因素和总生存期的关系。分别于确诊时、每次化疗前1周内抽取外周静脉血3~5 mL(空腹), 检测肿瘤标志物CEA、CA125和CA72-4, 其阳性判定标准分别为检测指标高于5.0、35.0和4.0 U/mL。于确诊时、化疗每3个周期后行多层螺旋CT增强扫描(对造影剂过敏者改为MRI平扫替代), 并根据腹部CT或MRI结果对腹水量进行评估, 可分为4组: 无腹水、少量腹水(腹水局限于盆腔)、中等量腹水(腹水超过盆腔)和大量腹水(有明显腹胀、需要放腹水来缓解症状)。将每次的检查结果与前一次对比, 以评估疗效。同时注意观察患者化疗期间及化疗间歇期的一般状态、临床症状等, 及时处理化疗相关不良反应。

### 1.2 实验仪器和试剂

DXI-800全自动化学发光分析仪购自贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司, E170电化学发光自动免疫分析仪购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。癌胚抗原测定试剂盒(化学发光法)和糖类抗原125检测试剂盒(化学发光法)购自贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司, 糖类抗原72-4检测试剂盒(电化学发光法)购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。

### 1.3 实验方法

所有入组患者分别于确诊时、每次化疗前1周内抽取外周静脉血3~5 mL(空腹), 所采取的静脉血凝固后以3 000 r/min的速度离心10 min, 分离血清, 将样本在15~30 °C的室温下保存, 时间不超过8 h。若8 h内无法完成, 需在2~8 °C的环境中冷藏保存, 但不能超过48 h。其中CEA和CA125采用化学发光免疫分析(chemiluminescent immunoassay, CLIA)法检测。CA72-4采用电化学发光免疫分析(electrical chemiluminescent immunoassay, ECLIA)法检测。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析处理, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计数资料采用卡方检验, 用 $t$ 检验比较计量资料, 采用Kaplan-Meier法进行生存分析, 应用log-rank检验比较其统计学差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 血清CEA、CA125和CA72-4对胃癌腹膜转移诊断的敏感性

肿瘤标志物检测的阳性率计算方法为肿瘤标志物阳性的患者数除以患者总数, 而联合检测2种或2种以上的肿瘤标志物时, 如果有一项肿瘤标志物的检测结果高于正常上限时(CEA大于5.0 ng/mL, CA125大于35 U/mL, CA72-4大于4.0 U/mL)即为阳性。由于本研究中所有患者均已通过病理或影像学检查确诊, 认为肿瘤标志物检测的阳性率与灵敏度相同。CEA、CA125和CA72-4在胃癌腹膜转移患者中的阳性率分别为20.4%、46.3%和45.4%, 联合CEA/CA125、CEA/CA72-4、CA125/CA72-4以及联合CEA/CA125/CA72-4的阳性率分别为54.7%、52.8%、69.5%和79.6%。3种肿瘤标志物联合检测明显优于单独检测, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

表 1 3种肿瘤标志物单独及联合检测的阳性率

Tab. 1 The positive rates of 3 kinds of tumor markers alone and combined with each other

Test project	Positive patients	[n(%)]
CEA	22(20.4)	
CA125	50(46.3)	
CA72-4	49(45.4)	
CEA+CA125	59(54.7)	
CEA+CA72-4	57(52.8)	
CA125+CA72-4	75(69.5)	
Three types combination	86(79.6)	

## 2.2 血清CEA、CA125和CA72-4与临床病理因素的关系

本研究结果显示, CEA、CA125和CA72-4均与ECOG分级之间存在显著的相关关系( $P<0.05$ )。CA125与腹水显著相关( $P<0.001$ ), 而与CEA和CA72-4无明显关系。卵巢转移与CA72-4具有相关关系( $P<0.05$ ), 与CEA和CA125无明显关系。而3种肿瘤标志物与性别、年龄及

病理类型均无明显相关关系, 差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表2)。

## 2.3 血清CEA、CA125和CA72-4与生存期的关系

在本研究中, 血清CEA阳性的患者22例, CEA阴性86例。血清CEA阴性的患者中位生存期为14.8个月, CEA阳性患者中位生存期为6.8个月, 血清CEA阳性的患者生存期明显缩短( $P<0.001$ , 图1A)。

在所研究的108例胃癌腹膜转移患者中, 血清CA125阴性58例, CA125阳性50例。CA125阴性的患者中位生存期为18.3个月, 而CA125阳性的患者中位生存期仅10.3个月, 血清CA125阳性的患者生存期明显短于阴性的患者( $P<0.001$ , 图1B)。

在本研究的108例患者中, 血清CA72-4阴性59例, CA72-4阳性49例。血清CA72-4阳性的患者与CA72-4阴性的患者相比生存期明显缩短, 中位生存期分别为11.5和15.7个月, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 图1C)。

表 2 CEA、CA125和CA72-4与临床病理因素之间的关系

Tab. 3 The relationship between CEA, CA125, CA72-4 and clinical pathological factors

Item	CEA		P value	CA125		P value	CA72-4		P value
	Positive	Negative		Positive	Negative		Positive	Negative	
Gender									
Male	12(21.43)	44(78.57)	0.483	29(51.79)	27(48.21)	0.160	23(41.07)	33(58.93)	0.230
Female	10(19.23)	42(80.77)		21(40.38)	31(59.62)		26(50.00)	26(50.00)	
Age/year									
< 55	10(20.83)	38(79.17)	0.551	22(45.83)	26(54.17)	0.543	25(52.08)	23(47.92)	0.145
≥55	12(20.00)	48(80.00)		28(46.67)	32(53.33)		24(40.00)	36(60.00)	
ECOG score									
0	11(14.47)	65(85.53)	0.021	30(39.47)	46(60.53)	0.024	30(39.47)	46(60.53)	0.046
≥1	11(35.48)	21(67.74)		20(62.50)	12(37.50)		19(59.38)	13(40.62)	
Pathologic type									
Signet ring	17(20.00)	68(80.00)	0.529	40(47.06)	45(52.94)	0.474	39(45.88)	46(54.12)	0.514
Non signet ring	5(21.74)	18(78.26)		10(43.48)	13(56.52)		10(43.48)	13(56.52)	
Ascites									
Positive	18(24.00)	57(76.00)	0.123	43(57.33)	32(42.67)	0.000	36(48.00)	39(52.00)	0.269
Negative	4(12.12)	29(87.88)		7(21.21)	26(78.79)		13(39.39)	20(60.61)	
Ovarian-metastasis									
Positive	3(17.65)	14(82.35)	0.299	9(52.94)	8(47.06)	0.162	12(70.59)	5(29.41)	0.037
Negative	3(8.57)	32(91.83)		12(34.29)	23(65.71)		14(40.00)	21(60.00)	

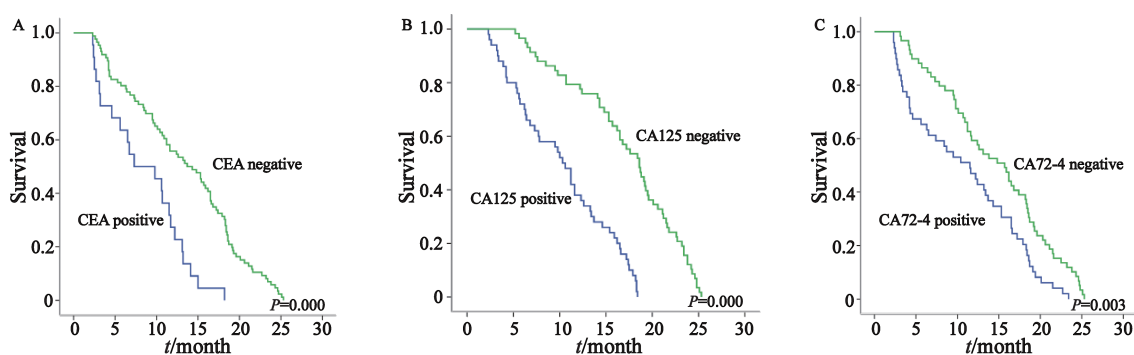


图1 胃癌腹膜转移中不同肿瘤标志物阴性及阳性患者的生存曲线

Fig. 1 The survival curves of different tumor markers in peritoneal metastasis of gastric cancer patients

A: CEA; B: CA125; C: CA72-4

### 2.4 化疗3个周期后血清CEA、CA125和CA72-4的变化情况

79例患者在化疗3个周期后，3种肿瘤标志物均有不同程度下降，并且肿瘤标志物水平在治疗前与治疗后相比差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ，表3)。

表3 化疗3个周期前后肿瘤标志物检测结果比较

Tab. 3 Detection of tumor markers before and after 3 cycles of chemotherapy

Group	chemotherapy		
	CEA	CA125	CA72-4
Before-treatment	45.32±5.78	97.96±8.32	56.52±4.76
After-treatment	30.97±4.29*	49.26±5.34*	34.33±3.71*

\*:  $P < 0.05$ , as compared with before treatment group

### 2.5 化疗后血清CA125变化与腹水量的关系

化疗前血清CA125与腹水均阳性的患者数为43例，其中42例完成了3个周期的化疗。在化疗3个周期后对这42例患者的血清CA125水平及腹水量进行重新评估，并将化疗后腹水量变化情况分为腹水未减少(包括腹水增加和无改变)及腹水减少(包括腹水减少和消失)两组，将化疗前血清CA125阳性的患者根据CA125改变情况分为正常组和增加组，并进行统计分析。结果显示，化疗后CA125的改变与腹水量的变化有明显的相关关系 ( $P < 0.05$ ，表4)。

### 2.6 化疗后血清肿瘤标志物的变化与生存期关系

化疗前肿瘤标志物阳性的患者共86例，化

疗3个周期后肿瘤标志物转为阴性的患者有52例，而肿瘤标志物仍为阳性的患者有34例。在化疗3个周期后肿瘤标志物由阳性转为阴性的患者中位生存期为15.3个月，较肿瘤标志物仍为阳性的7.3个月明显延长 ( $P < 0.001$ ，图2)。

表4 化疗后血清CA125水平的变化与腹水关系

Tab. 4 Relationship between serum CA125 level and ascites after chemotherapy

CA125	Ascites		$\chi^2$	P value
	Not reduced	reduced		
Normal	8	22	5.815	0.032
Increased	8	4		

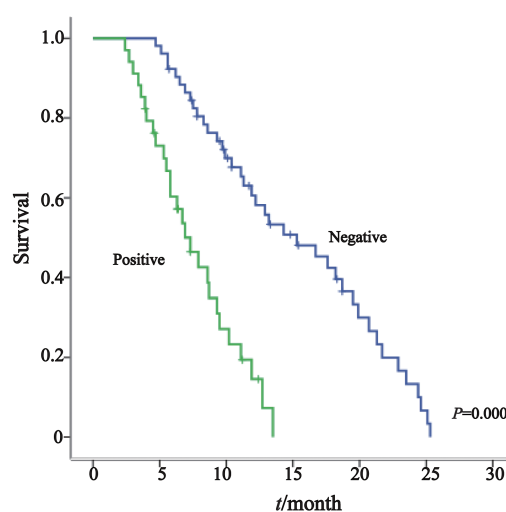


图2 化疗后肿瘤标志物阳性及阴性患者的生存曲线

Fig. 2 The survival curves of patients with positive or negative tumor markers after chemotherapy

### 3 讨 论

早期胃癌通过手术可根治性切除, 治愈率较高。但对于晚期患者, 腹膜转移是影响预后的重要因素。随着人们对腹膜转移癌发生的生物学行为认识的增加, 腹膜转移癌已被定义为区域性疾病, 通过积极治疗可在很大程度上延长患者的生存期, 改善患者的生活质量。

本研究的108例胃癌腹膜转移患者中仅有22例血清CEA升高, 阳性率仅20.4%。但与CA125、CA72-4联合检测时阳性率可达到50%。当CEA大于10 ng/mL, 同时出现CA125大于100 U/mL时, 临床上应考虑大细胞癌或腺癌的可能<sup>[6]</sup>。还有研究认为<sup>[7]</sup>, 若肿瘤患者术后出现血清CEA升高提示为复发的危险因素, 也可根据术前的CEA水平来预测有无转移及中位生存期。在定期监测过程中, 当CEA大于50 ng/mL时, 通常提示病情持续进展、恶化。欧洲肿瘤标志物协作组(European Group on Tumor Markers, EGTm)认为, 若连续检测血清CEA比以前升高超过30%即具有临床意义。但是, 也不能因为CEA升高小于30%, 或者小幅度的持续升高而认为病情稳定无进展, 即使CEA在正常范围内, 也不能完全排除复发、转移。本研究结果显示, 患者血清CEA水平在化疗3个周期后明显下降, 认为动态监测血清CEA对评估胃癌腹膜转移患者的化疗疗效具有重要作用。

本研究中CA125诊断胃癌腹膜转移的阳性率为46.3%, 而在腹水阳性的患者中, 血清CA125阳性率明显高于腹水阴性的患者, 两者之间存在显著相关关系( $P < 0.001$ )。血清CA125常与实体瘤的疗效评价标准指南联合应用来评价治疗疗效及监测有无复发、转移<sup>[8]</sup>。CA125迅速升高应考虑恶性肿瘤复发。对于经治疗后缓解的患者, 血清CA125升高可能在明显的临床症状及影像学异常出现之前2~6个月即可出现, 尤其是治疗前血清CA125升高的患者, 更应该给予高度重视。而治疗前CA125正常的患者若出现短期内CA125持续升高, 无论是否超过正

常值上限, 都应高度怀疑肿瘤复发。本研究治疗前血清CA125阳性的患者的中位生存期明显短于CA125阴性的患者。

本研究结果显示, 血清CA72-4阳性的患者中位生存期短于血清CA72-4阴性的患者。此外本研究却发现与治疗前相比血清CA72-4明显下降, 并且治疗前后的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 这可能是由于本研究中评估疗效的时间已超过CA72-4的半衰期(约20 d)。

综上, 在胃癌腹膜转移的诊断中, 血清肿瘤标志物CEA、CA125和CA72-4起着重要作用, 若胃癌患者存在以上肿瘤标志物升高, 应考虑存在腹膜转移的可能。

#### [参 考 文 献]

- [1] MOEHLER M, BALTIN C T, EBERT M, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(3): 550-563.
- [2] KIM S J, KIM H H, KIM Y H, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer [J]. *Radiology*, 2009, 253(2): 407-415.
- [3] KOCHI M, FUJII M, KANAMORI N, et al. Evaluation of serum CEA and CA19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2000, 3(4): 177-186.
- [4] TAKAHASHI Y, TAKEUCHI T, SAKAMOTO J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study [J]. *Gastric Cancer*, 2003, 6(3): 142-145.
- [5] YONEMURA Y, ELNEMR A, ENDOU Y, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(2): 85-97.
- [6] MOLINA R, FILELLA X, AUGE J M, et al. Tumor markers (CEA, CA125, CYFRA21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors [J]. *Tumor Biol*, 2003, 24(4): 209-218.
- [7] SUN Z, ZHANG N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 397.
- [8] 赵丽红. 胃癌肿瘤标志物的临床研究现状及进展 [J]. *中国继续医学教育*, 2015, 33(7): 34-35.

(收稿日期: 2016-08-01 修回日期: 2016-12-15)