

胃癌新辅助治疗对肿瘤标志物影响的临床研究

张凯哲¹, 刘 悅^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年8月11日; 录用日期: 2024年9月4日; 发布日期: 2024年9月11日

摘要

新辅助治疗作为胃癌综合治疗中的重要一环, 目前已被各大指南所推荐。局部进展期的胃癌患者在经过新辅助治疗后, 部分可以达到病理完全缓解, 从而得到相对较好的预后。CEA、CA-199等肿瘤标志物在胃癌诊断方面有重要意义, 但在新辅助治疗方面研究较少, 本文通过对胃癌新辅助治疗相关文献进行学习, 探讨胃癌新辅助治疗前后肿瘤标志物变化与其治疗疗效关系。

关键词

新辅助治疗, 胃癌, 肿瘤标志物

Clinical Study on the Effect of Neoadjuvant Therapy on Tumor Markers in Gastric Cancer

Kaizhe Zhang¹, Yue Liu^{2*}

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 11th, 2024; accepted: Sep. 4th, 2024; published: Sep. 11th, 2024

Abstract

Neoadjuvant therapy, as an important part of comprehensive treatment for gastric cancer, has been recommended by various guidelines. After neoadjuvant therapy, some patients with locally advanced gastric cancer can achieve complete pathological remission, thereby achieving relatively good prognosis. Tumor markers such as CEA and CA-199 are of great significance in the diagnosis

*通讯作者。

of gastric cancer, but there is limited research on neoadjuvant therapy. This article aims to study relevant literature on neoadjuvant therapy for gastric cancer and discuss the relationship between changes in tumor markers before and after neoadjuvant therapy and its therapeutic efficacy.

Keywords

Neoadjuvant Chemotherapy, Gastric Cancer, Tumor Markers

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一，早期时由于无明显特异性症状，在确诊时，大部分胃癌已至病情的中晚期。目前，临床工作中胃癌的治疗多以手术为主，术后放、化疗为辅，虽具有一定疗效，但晚期胃癌患者的5年生存率仍不超过20%。为更好地提升手术治疗的效果，临幊上开始寻找一种新的治疗方式。新辅助治疗是近几年来临幊治疗恶性肿瘤的新兴方式，旨在缩小肿瘤大小，减少肿瘤细胞数量。已有研究发现，新辅助治疗可有效提高肿瘤的切除率，消除术后残留的微小转移病灶，新辅助治疗在降低肿瘤分期，缩小病变范围，提高手术切除率，延长患者术后存活时间方面起着至关重要的作用[1]。目前，胃癌新辅助治疗疗效的评估主要依靠于影像学、病理检查，但检查耗时耗力且费用高昂，因此，寻找有效的治疗疗效预测指标对及时调整新辅助治疗方案具有重要意义。肿瘤标志物获取简单，癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA-199)、糖类抗原724(CA-724)、糖类抗原242(CA-242)、糖类抗原125(CA-125)和HER-2是临床工作中常用的肿瘤标志物，在胃癌、结、直肠癌等多种癌症的诊断中具有较高价值，对胃癌的筛查有一定帮助。鉴于此，本研究分析CEA、CA-199、CA-724、CA-242、CA-125和HER-2在胃癌新辅助治疗患者疗效评估中的临床价值。

2. CEA

CEA是一种肿瘤相关抗原，是一种人类胚胎抗原特异性的酸性糖蛋白，在健康人群中的血清浓度极低，而胃癌、肝癌、食管癌患者中的血清浓度较高，是一种广谱肿瘤标志物。主要存在于内胚层细胞分化的肿瘤细胞表面，可通过细胞膜进入体液中，在胃液、血清、脑脊液、尿液等多种体液中均可检测到CEA。过去临幊将CEA作为结、直肠癌的特异性诊断指标，但随着临幊研究的深入，发现CEA在其他恶性肿瘤患者中的表达水平同样呈升高趋势。因此，虽然CEA不能作为恶性肿瘤诊断的特异性指标，但是在恶性肿瘤疗效评估、鉴别诊断中具有较高的价值。有报道表明新辅助治疗肿瘤无缓解组血清CEA水平平均较缓解组高，相关性分析结果显示血清CEA的水平与治疗的疗效呈负相关。提示CEA水平的高低与胃癌新辅助治疗患者的疗效有关[2]。

3. CA-199

CA-199属于常见的肿瘤标志物，是一种血清中肿瘤相关的蛋白质类物质，主要用于胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、胃癌、肝癌、结肠癌等恶性肿瘤的筛查，也可作为恶性肿瘤的治疗效果和复发的监测指标，虽然CA199还可以出现在急性胰腺炎、胆囊炎等良性疾病中。但其在健康人体内的血清当中含量较少，部分恶性肿瘤细胞会产生CA-199，而CA-199可以经过胸导管进而入侵人体的血液循环系统，这样就致使

患者血清当中的 CA-199 含量显著提高，从而提示人体内的消化系统出现了恶性的肿瘤。有研究表明临床完全缓解组 + 部分缓解组患者新辅助治疗后血清 CA-199 较治疗前明显下降，表明 CA-199 可以作为胃癌新辅助治疗效果的预测指标[3]。另有研究表明 CA-199 低水平表达有利于胃癌患者达到 pCR，显著改善胃癌患者的 OS；也有研究指出术前 CA-199 高表达是复发胃癌患者预后影响因素[3]，均表明 CA-199 可以作为胃癌新辅助治疗效果的负向预测指标[4]。

4. CA-724

CA-724 是一种黏蛋白，其水平在卵巢癌血清、消化系统肿瘤异常升高，可用于检测胃癌和各种消化道癌症，敏感度较高，该肿瘤标志物对非小细胞肺癌及胃癌具有较高的敏感性，特别是对于胃癌患者的诊断灵敏度可以超过 65%，属于非特异性肿瘤标志物，可作为参考指标之一[5]。有研究结果显示，在新辅助治疗后 3 个月时，新辅助治疗组血清 CA-724 水平低于对照组，提示在行胃癌根治术前应用新辅助治疗对血清肿瘤标志物具有显著下调作用[6]。

5. CA-242

CA242 是一种黏蛋白，通过杂交瘤技术获得单克隆抗体 C242 所识别的肿瘤相关抗原，具有唾液酸化的糖类结构。在健康人群中的表达水平较低，但是在非鳞状恶性肿瘤中的表达水平较高，研究发现，新辅助化疗后完全缓解组与部分缓解组患者新辅助化疗后血清 CA-242 水平明显下降，与化疗前比较差异有统计学意义；疾病稳定组化疗后 CA-242 变化不显著，与化疗前比较差异无统计学意义；疾病进展组化疗后 CA242 反而升高，表明 CA-242 的水平变化可能与新辅助化疗疗效、预后相关[7]。

6. CA-125

CA-125 来源于胎儿体腔上皮组织，一般分布于正常人的间皮组织细胞中，包括胸膜、腹膜等。CA-125 对多种肿瘤，包括肝癌、肺癌、卵巢癌、结直肠癌等常见肿瘤，都有较高的灵敏度，一些炎性疾病和卵巢良性疾病也可以使其大幅度升高，是一类灵敏度高，但特异性差的肿瘤标志物。在病理情况下，CA-125 可对 NK 细胞起到抑制作用，使得癌细胞不再受免疫监视，异常升高的情况下还可使得肿瘤更易发生转移；另外 CA-125 还可与间皮素结合提高肿瘤细胞的侵入能力。有研究表示，行新辅助化疗后，血清 CA-125 水平显著降低，差异具有统计学意义，可见对进展期胃癌患者给予新辅助化疗方案有助于降低 CA-125 水平表达，降低患者肿瘤转移的风险[8] [9]。

7. HER-2

HER-2 作为表皮生长因子受体家族的成员之一，在乳腺癌和胃癌等治疗及预后研究中占据着重要地位，其过度表达和异常扩增可增强有丝分裂，从而导致细胞的恶性转化，目前，HER-2 对胃癌预后价值仍具有争议，有部分研究指出 HER-2 过表达是侵袭性肿瘤行为和不良预后的预测因子，但这却在其他研究中未得到证实。HER-2(2+)合并荧光原位杂交技术呈扩增状态的患者具有很高的预后风险，而这可以从曲妥珠单抗药物治疗中获益[10]。

8. 讨论

随着新辅助治疗方案在局部进展期胃癌的广泛应用，有研究者发现肿瘤病理学反应能够客观反映新辅助治疗效果，且可以预测患者的预后情况。然而，胃癌不同于结直肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤，其新辅助治疗后的病理完全缓解率较低。肿瘤分期较晚、自身对化疗方案敏感性不高甚至不敏感、肿瘤分化程度低的患者往往不能达到病理完全缓解目标。探索针对新辅助治疗后的没有达到病理完全缓解的胃癌患

者生存预后的有效、准确的预测因素是有必要的，也因此成为目前新辅助治疗领域的研究热点之一。术前血清肿瘤标志物对胃癌患者生存预后的影响一直存在争议[11]。此前一项研究发现术前 CEA 和 CA-199 高表达均与胃癌患者的生存率相关，CEA 和 CA-199 水平越高，患者预后往往越差[12]。此外，一项针对多种肿瘤标志物的预后研究中发现，CA-199 水平的增高是其中唯一一个影响行 D2 切除术后的胃癌患者预后的独立危险因素[13]。而对于新辅助治疗疗效的研究方面，有研究指出低水平的 CA-199 有助于患者达到病理完全缓解，显著改善该类患者的 OS [14]。也有研究表明术前 CA-199 和 CEA 高表达水平是复发胃癌患者预后影响因素[15][16]。总体而言，新辅助治疗对于胃癌患者是有益的，有以下几点优势：(1) 达到肿瘤降期的目的，从而提高手术成功切除率；(2) 避免切除原发肿瘤操作刺激剩余肿瘤继续生长；(3) 减少术中播散、种植转移，消除潜存的微小转移灶，从而降低术后复发、转移风险。

9. 结论

肿瘤标志物的变化可有效检测新辅助治疗疗效，化疗后肿瘤标志物的降低也往往提示更好的疗效及预后，对进展期胃癌患者实行新辅助治疗可明显提升患者手术成功率，降低术后转移复发以及更好的生存率。

参考文献

- [1] 余武林, 周斌, 张小龙, 等. XELOX 方案新辅助化疗治疗进展期胃癌的效果[J]. 河南医学研究, 2024, 33(4): 720-723.
- [2] 杨建伟, 蔡灵静, 陈雅珠. 健脾扶正方联合 SOX 新辅助化疗对胃癌根治术患者肿瘤标志物水平及免疫功能的影响[J]. 药品评价, 2023, 20(11): 1357-1360.
- [3] 金文海, 陈建新, 林铭. 以替吉奥为基础的新辅助化疗对胃癌患者肿瘤标志物水平及近期生存率的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(32): 65-67+71.
- [4] 应晨辉. XELOX 方案新辅助化疗联合腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌患者的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(12): 69-71.
- [5] 郑蕊. CEA、CA19-9、AFP、CA125 在胃癌新辅助化疗患者疗效评估中的临床价值[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(11): 88-90+94.
- [6] 谢益, 李敏, 苏霁清. 多西他赛联合替吉奥新辅助化疗治疗进展期胃癌的疗效及其对肿瘤标志物的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(6): 88-90.
- [7] 赵淑霞, 肖琼. XELOX 与 FOLFOX4 新辅助化疗方案对进展期胃癌根治术疗效的对比研究[J]. 河南外科学杂志, 2022, 28(5): 39-41.
- [8] 周志峰, 叶炆凤. 奥沙利铂、卡培他滨联合紫杉醇脂质体新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(23): 69-72.
- [9] 景聪丽, 李永峰, 冯献明, 等. 肿瘤标志物对进展期胃癌新辅助化疗敏感性预测价值探讨[J]. 社区医学杂志, 2022, 20(6): 319-324.
- [10] 王华斌. 新辅助化疗方案联合腹腔镜切除术治疗 T1 期胃癌的近期效果及其对患者血清肿瘤标志物的影响研究[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(36): 52-54.
- [11] 苏杭. DOX 化疗方案对中晚期胃癌患者炎症因子及血管内皮因子的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(19): 3075-3076.
- [12] 施育鹏, 潘妍. 新辅助化疗对进展期胃癌患者血清 VEGF、肿瘤标志物水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(17): 7-9.
- [13] 潘妍, 施育鹏. 多西他赛联合替吉奥新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(4): 17-19.
- [14] 张智燕. CEA、CA199、CA724 在胃癌新辅助化疗疗效评估中的应用[J]. 系统医学, 2018, 3(7): 4-6.
- [15] 宁琳洪, 廖忠莉, 谢霞, 等. 新辅助化疗对胃癌组织中 p53、APC、C-erbB-2 和 CEA 表达水平的影响分析[J]. 中

国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(4): 38-41.

- [16] 韩龙才, 闫金银, 韩娜, 等. 血清 CEA、CA-199 和 CA-153 联合检测在进展期胃癌化疗疗效评价中的临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(23): 159-160.