

传统肿瘤标记物预测胃癌 新辅助化疗疗效 的研究

刘传绪*, 王熙勋, 胡金晨, 张翼飞, 姚增武, 姜立新#

青岛大学附属烟台毓璜顶医院胃肠外一科, 山东 烟台
Email: 1115036766@qq.com, #jianglixin1969@hotmail.com

收稿日期: 2021年6月19日; 录用日期: 2021年7月25日; 发布日期: 2021年8月2日

摘要

目的: 分析传统肿瘤标记物预测胃癌新辅助化疗疗效的研究。方法: 回顾性分析90例接受新辅助化疗胃癌患者的临床病理资料, 记录患者新辅助化疗前后CEA、CA199、CA724的表达水平, 并在新辅助化疗和手术结束后根据recist1.1评分标准将患者分为疾病控制组(CR + PR + SD)和疾病进展组(PD), 根据Ryan标准将患者分为病理完全退缩组(pCR)和非病理完全退缩组(Non-pCR)。分别分析CEA、CA199、CA724在新辅助化疗前水平和化疗前后变化量对胃癌新辅助化疗疗效和病理完全缓解率的预测。结果: CEA阳性率与肿瘤的分化程度、淋巴结转移、疾病进展有关。CA724与肿瘤大小、TNM分期等因素相关。3种肿瘤标记物联合检测阳性与淋巴结转移、分化程度密切相关。CEA化疗前高水平对疾病进展可能具有预测作用(AUC = 0.682, 95%CI: 0.549~0.815, P = 0.010), 最大化该试验的灵敏度(52.2%)和特异性(83.6%)的临界值为17.65 ng/ml。新辅助化疗后3种传统肿瘤标记物的水平较化疗前下降, CA724的降低量可能具有预测疾病控制的作用(AUC = 0.749, 95%CI: 0.550~0.947, P = 0.047), 同时使试验的灵敏度(56.0%)和特异性(85.7%)最大化的最佳截止值降低了64.0%。CA199化疗前水平对非病理完全缓解可能具有预测作用(AUC = 0.740, 95%CI: 0.538~0.942, P = 0.036), 最大化该试验的灵敏度(74.7%)和特异性(85.7%)的临界值为6.89 U/ml。CA724的降低量对病理完全缓解可能具有预测作用(AUC = 0.933, 95%CI: 0.839~1.000, P = 0.043), 同时使试验的灵敏度(100%)和特异性(90.0%)最大化的最佳截止值降低了90.6%。结论: CEA、CA199、CA724可能对胃癌新辅助化疗的疗效和病理反应具有预测作用, 对于胃癌的新辅助化疗可能具有指导作用。

关键词

胃癌, 新辅助化疗, 疗效评估, CEA, CA199, CA724

*第一作者。
#通讯作者。

Study on Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Efficacy of Traditional Tumor Markers in Gastric Cancer

Chuanxu Liu*, Xixun Wang, Jinchen Hu, Yifei Zhang, Zengwu Yao, Lixin Jiang#

The First Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Email: 1115036766@qq.com, #jianglixin1969@hotmail.com

Received: Jun. 19th, 2021; accepted: Jul. 25th, 2021; published: Aug. 2nd, 2021

Abstract

Objective: To analyze the efficacy of traditional tumor markers in predicting neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. **Methods:** The clinicopathological data of 90 patients with gastric cancer who received neoadjuvant chemotherapy were retrospectively analyzed. The expression levels of CEA, CA199, and CA724 before and after neoadjuvant chemotherapy were recorded. After neoadjuvant chemotherapy and surgery, the patients were divided according to the recast1.1 scoring standard. For the disease control group (CR + PR + SD) and the disease progression group (PD), patients were divided into pathological complete remission group (pCR) and non-pathological complete remission group (Non-pCR) according to Ryan standard. The levels of CEA, CA199, and CA724 before and after neoadjuvant chemotherapy were analyzed respectively to predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete remission rate for gastric cancer. **Results:** The positive rate of CEA is related to the degree of tumor differentiation, lymph node metastasis, and disease progression. CA724 is related to tumor size, TNM stage and other factors. The positive combined detection of the three tumor markers is closely related to the degree of lymph node metastasis and differentiation. The high level of CEA before chemotherapy may have a predictive effect on disease progression (AUC = 0.682, 95%CI: 0.549~0.815, P = 0.010), maximizing the critical value of the sensitivity (52.2%) and specificity (83.6%) of the test, it is 17.65 ng/ml. The levels of the three traditional tumor markers after neoadjuvant chemotherapy were lower than before chemotherapy. The reduction of CA724 may have a predictive effect on disease control (AUC = 0.749, 95%CI: 0.550~0.947, P = 0.047). The optimal cutoff value for maximizing sensitivity (56.0%) and specificity (85.7%) is reduced by 64.0%. The level of CA199 before chemotherapy may have a predictive effect on non-pathological complete remission (AUC = 0.740, 95%CI: 0.538~0.942, P = 0.036), maximizing the sensitivity (74.7%) and specificity (85.7%) of the test, the value is 6.89 U/ml. The reduction of CA724 may have a predictive effect on pathological complete remission (AUC = 0.933, 95%CI: 0.839~1.000, P = 0.043), while maximizing the sensitivity (100%) and specificity (90.0%) of the test, the best cut-off value is reduced by 90.6%. **Conclusion:** CEA, CA199, and CA724 may have predictive effects on the efficacy and pathological response of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer, and may have a guiding role for neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Evaluations of Response, CEA, CA199, CA724

Copyright © 2021 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

胃癌是我国也是世界上最常见的恶性肿瘤之一,严重危害人类的生存健康。近年来由于胃癌检查手段和治疗手段的提高,胃癌的发病率和死亡率逐步下降,但仍然是全球癌症死亡第四大原因[1],胃癌仍是威胁人类健康的主要恶性肿瘤之一,尤其是晚期胃癌的五年生存率仍然比较低[2],这与胃癌传统肿瘤标记物的灵敏度和特异度是分不开的。CEA、CA199、CA724 作为胃癌密切相关的传统肿瘤标记物,不仅对早期胃癌具有诊断价值,而且对检测复发和远处转移、预测患者生存率和术后监测是有用的[3]。新辅助化疗有助于降低肿瘤分期,并可能降低总体死亡率[4],越来越多的胃癌患者从中收益。本研究主要对 CEA、CA199、CA724 传统肿瘤标记物对新辅助化疗疗效及病理反应的关系进行研究,揭露 3 种传统肿瘤标记物预测胃癌新辅助化疗疗效的作用。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究共纳入 2014 年 1 月至 2021 年 1 月于青岛大学附属烟台毓璜顶医院就诊的共 90 例进展期胃癌患者,均接受新辅助化疗和根治性手术,其中男性 69 例,女性 21 例;年龄 38~78 岁,平均年龄 63 岁。

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准:① T3-4aN + M0 的进展期胃癌患者;② 所有患者均是首次诊断胃癌,经胃镜及术后病理活检确诊为胃癌;③ 入院前未行任何治疗;④ 既往无其他恶性肿瘤史;⑤ 临床资料完整者。

排除标准:① 早期或晚期胃癌患者;② 合并其他系统恶性肿瘤;③ 既往有其他肿瘤病史;④ 复发后再治疗及非肿瘤因素死亡的患者;⑤ 临床病理资料不全。

2.3. 疗效评估

在新辅助化疗前后,所有患者都要进行传统肿瘤标记物水平检测。腹部的计算机断层扫描或核磁共振图像被用来确定胃恶性肿瘤的侵犯程度。正电子发射断层扫描排除任何远处转移。新辅助化疗及手术结束后,根据 recist1.1 评分标准,分为疾病控制组(CR + PR + SD)和疾病进展组(PD),肿瘤化疗后病理反应根据肿瘤回归分级(tumor regression grading),采用 Ryan 标准:0:无肿瘤残留(完全退缩);1:仅见少量或单个癌细胞残留;2:肿瘤退缩但有部分残留;3:表示肿瘤无退缩。根据 TRG 分级将 TRG0 分为 pCR(病理完全缓解);TRG1-3 分为 Non-pCR(非病理完全缓解)。

2.4. 研究方法

收集患者以下资料:① 一般资料:年龄、性别;② 临床病理资料:肿瘤的分化程度(参照日本《胃癌处理规约》第 15 版规定)、肿瘤直径、Borrmann 分型、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期、脉管癌栓情况、神经浸润、肿瘤部位等。

在患者入院未行任何治疗前,于清晨空腹状态下抽取患者血液并于 2 小时之内检测患者外周血中 CEA、CA199、CA724 的水平,治疗前完善胃镜、超声、多层螺旋 CT 或磁共振等检查,化疗方案为 XELOX 或 SOX 方案,完成 2~4 周期化疗。在新辅助化疗完成 2~4 周期后行胃癌根治术并评估患者治疗疗效,并

再次检测并记录外周血中 CEA、CA199、CA724 的水平。

2.5. 统计方法

应用 IBMSPSS 25.0 统计软件进行统计分析。计数资料的单因素分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；采用配对样本 t 检验对配对计量资料进行分析；采用独立样本 t 检验对计量资料进行分析；构建 ROC 曲线对 3 种传统肿瘤标记物的表达水平与化疗疗效和肿瘤病理反应的相关性进行分析。

3. 结果

3.1. 癌胚抗原、CA199、CA724 的阳性率与胃癌临床病理因素的关系

癌胚抗原、CA19-9 和 CA72-4 的化疗前水平分别在 46.6%、23.3% 和 35.5% 的病例中高于临界值。共有 63 名患者对一种或多种肿瘤标志物呈阳性(总敏感度: 70.0%)。表 1 显示了肿瘤标志物在新辅助化疗前水平和不同临床病理参数之间的相关性。表 1 显示, 癌胚抗原阳性率可能与肿瘤的分化程度、淋巴结转移、疾病进展有关。CA199 阳性率可能与神经浸润相关。CA724 阳性率可能与肿瘤大小、TNM 分期等因素相关。3 种肿瘤标志物联合检测阳性与淋巴结转移、分化程度密切相关。

Table 1. The relationship between the status of tumor markers before treatment and clinicopathological parameters

表 1. 肿瘤标志物治疗前状态与临床病理参数的关系

变量	数量	癌胚抗原 (+) N (%)	P value	CA199 (+) N (%)	P value	CA72-4 (+) N (%)	P value	Combined detection (+) N (%)	P value
性别:									
男	69	34 (49.2)		18 (26.0)		23 (33.3)		48 (69.5)	
女	21	8 (38)	0.369	5 (23.8)	0.834	9 (42.8)	0.425	15 (71.4)	0.870
年龄(岁):									
≤60	34	18 (52.9)		9 (26.4)		14 (41.1)		26 (76.4)	
>60	56	24 (42.8)	0.353	14 (25.0)	0.877	18 (32.1)	0.385	37 (66.0)	0.297
分化程度:									
分化较好	38	11 (28.9)		7 (18.4)		10 (26.3)		22 (57.8)	
分化不良	52	31 (59.6)	0.004	16 (30.7)	0.185	22 (42.3)	0.117	41 (78.8)	0.032
肿瘤直径:									
≤4 cm	80	36 (45.0)		22 (27.5)		25 (31.2)		55 (68.7)	
>4 cm	10	6 (60)	0.575	1 (10)	0.417	7 (70)	0.039	8 (80)	0.714
浸润深度:									
T1 + T2	36	13 (36.1)		6 (16.6)		14 (38.8)		22 (61.1)	
T3 + T4	54	29 (53.7)	0.101	17 (31.4)	0.114	18 (33.3)	0.590	41 (75.9)	0.133
淋巴结转移数:									
N0 + N1	49	18 (36.7)		10 (20.4)		15 (30.6)		29 (59.1)	
N2 + N3	41	24 (58.5)	0.039	13 (31.7)	0.221	17 (41.4)	0.284	34 (82.9)	0.014
TNM 分期:									
I + II	34	12 (35.2)		5 (14.7)		7 (20.5)		20 (58.8)	
III + IV	56	30 (53.5)	0.092	18 (32.1)	0.066	25 (44.6)	0.021	43 (76.7)	0.071

Continued

脉管癌栓:									
阳性	23	10 (43.4)		5 (21.7)		10 (43.3)		16 (69.5)	
阴性	67	32 (47.7)	0.722	18 (26.8)	0.627	22 (32.8)	0.358	47 (70.1)	0.958
神经浸润:									
阳性	21	10 (47.6)		9 (42.8)		8 (38.0)		17 (80.9)	
阴性	69	32 (46.3)	0.920	14 (20.2)	0.038	24 (34.7)	0.781	46 (66.2)	0.211
肿瘤部位:									
胃窦	54	28 (51.8)		15 (27.7)		21 (38.8)		36 (66.6)	
胃体 + 胃底	36	14 (38.8)	0.227	8 (22.2)	0.554	11 (30.5)	0.418	27 (75.0)	0.398
化疗疗效:									
CR + PR + SD	67	26 (38.8)		17 (25.3)		25 (37.3)		44 (65.6)	
PD	23	16 (69.5)	0.011	6 (26.0)	0.946	7 (30.4)	0.552	19 (82.6)	0.126
病理反应:									
pCR	7	5 (71.4)		1 (14.2)		2 (28.5)		6 (85.7)	
Non-pCR	83	37 (44.5)	0.245	22 (26.5)	0.794	30 (36.1)	1.000	57 (68.6)	0.670

注: CEA 正常值参考范围: 0~5.0 ng/ml; CA199 正常值参考范围: 0~39.0 U/ml; CA724 正常值参考范围: 0~6.9 U/ml。Combined detection (+): 联合检测阳性是指癌胚抗原、CA199、CA724 中任意一种或多种阳性即称为联合检测阳性, 仅当癌胚抗原、CA199、CA724 均为阴性的时候称为联合检测阴性。CR: 完全缓解。PR: 部分缓解。SD: 无明显缓解或进展。PD: 疾病进展。pCR: 病理完全退缩。Non-pCR: 非病理完全退缩。将高、中分化乳头状腺癌和管状腺癌归为分化良好, 低分化腺癌、印戒细胞癌、粘液腺癌和未分化癌归为分化不良。

3.2. 化疗前癌胚抗原、CA199、CA724 的表达水平预测疾病进展

化疗前癌胚抗原、CA199、CA724 的表达水平与疾病进展构建 ROC 曲线

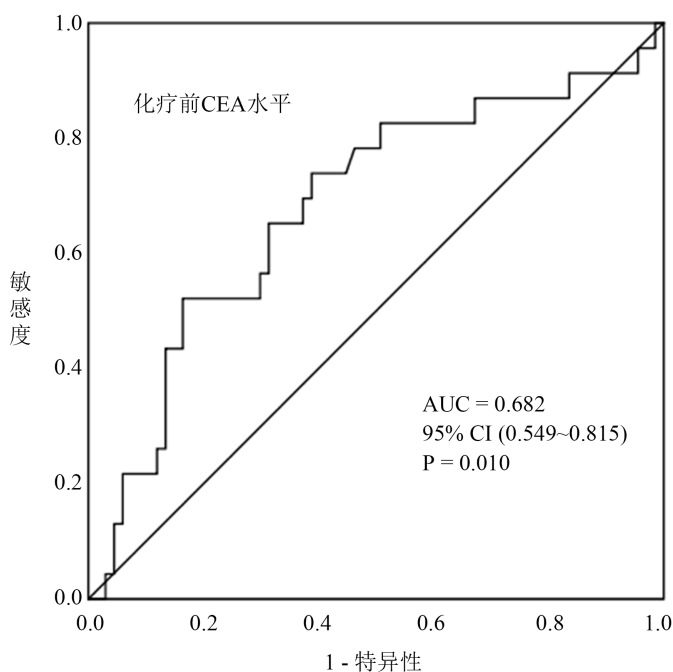


Figure 1. Carcinoembryonic antigen

图 1. 癌胚抗原

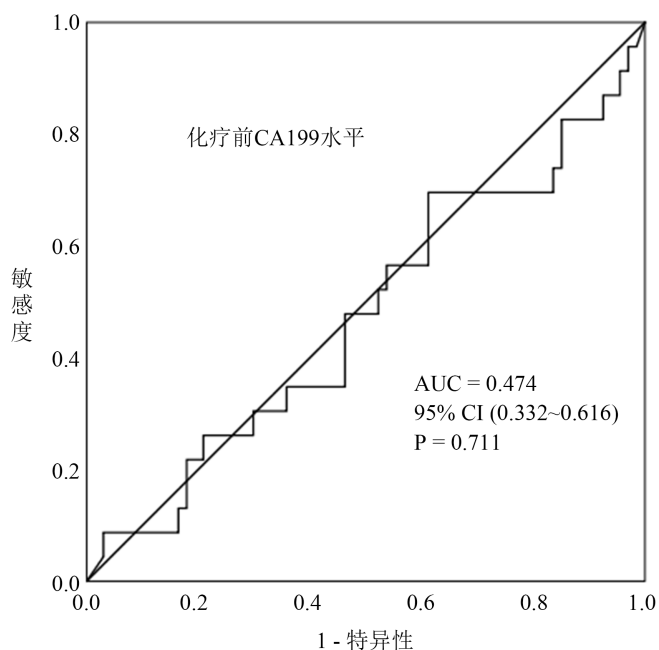


Figure 2. CA199
图 2. CA199

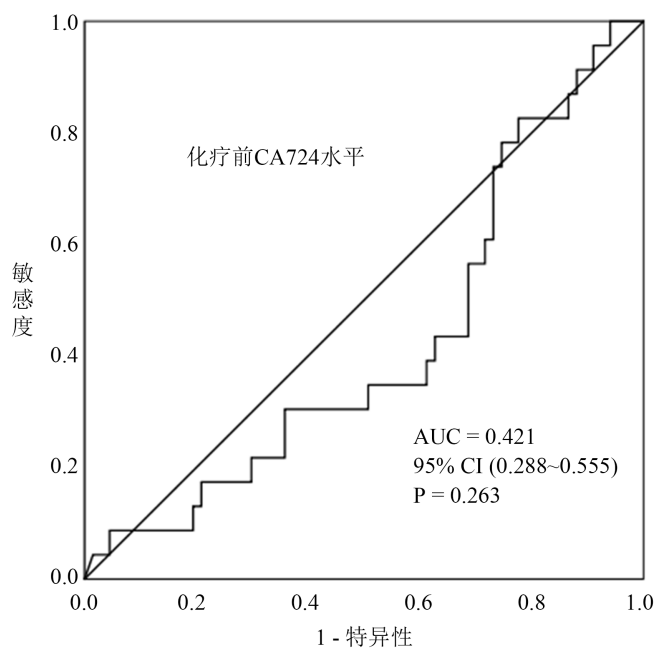


Figure 3. CA724
图 3. CA724

癌胚抗原、CA199、CA724 在化疗前的表达水平预测新辅助化疗后疾病进展的 ROC 曲线。癌胚抗原化疗前水平的 ROC 曲线下面积为 0.682 (95% 置信区间: 0.549~0.815, $P = 0.010$); 最大化该试验的灵敏度(52.2%)和特异性(83.6%)的临界值为 17.65 ng/ml。图 2、图 3 显示 CA199、CA72-4 的预处理水平无统计学意义(P 值分别为 0.711 和 0.263)(图 1、图 2、图 3)。

3.3. 化疗前后癌胚抗原、CA199、CA724 的变化与新辅助化疗疗效的关系

3.3.1. 化疗前后癌胚抗原、CA199、CA724 的变化趋势

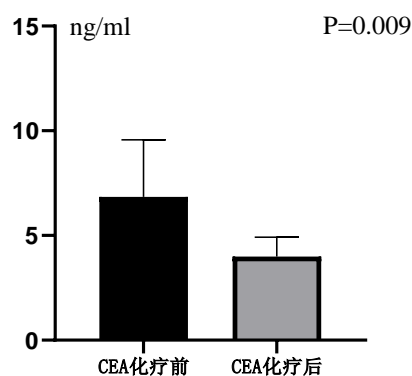


Figure 4. Carcinoembryonic antigen
图 4. 癌胚抗原

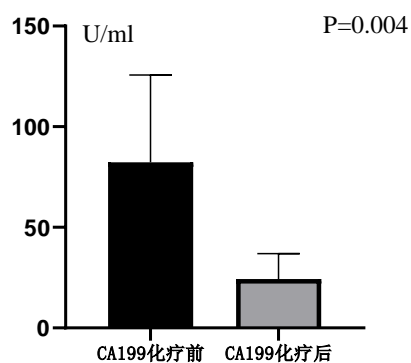


Figure 5. CA199
图 5. CA199

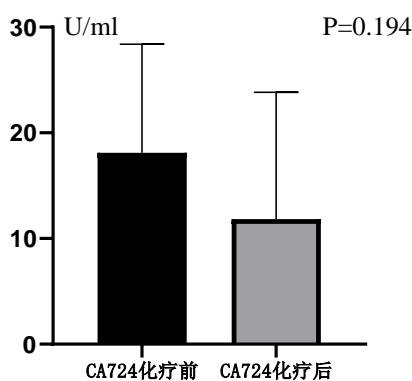


Figure 6. CA724
图 6. CA724

癌胚抗原、CA199、CA724 分别在新辅助化疗前后进行配对样本 t 检验, 结果发现表达量均有所下降(如图 4、图 5、图 6), 其中癌胚抗原和 CA199 下降明显, 具有统计学差异(P 值分别为 0.009 和 0.004)。CA724 虽有下降趋势, 但没有统计学意义(P = 0.194)。

3.3.2. 化疗前后癌胚抗原、CA199、CA724 的降低量与新辅助化疗疗效之间的关系

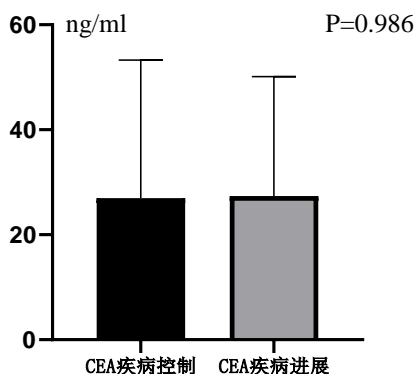


Figure 7. Carcinoembryonic antigen
图 7. 癌胚抗原

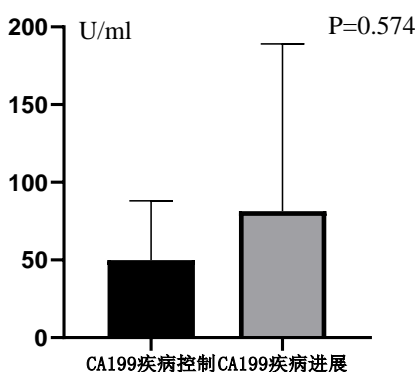


Figure 8. CA199
图 8. CA199

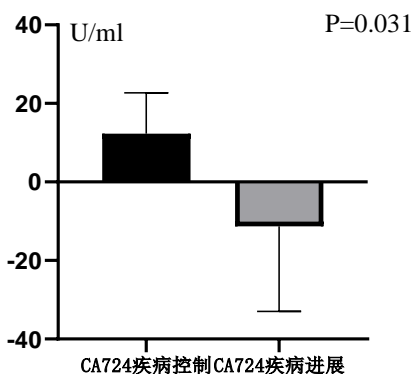


Figure 9. CA724
图 9. CA724

对疾病控制组和疾病进展组中癌胚抗原、CA199、CA724 的下降量进行独立样本 t 检验，结果发现癌胚抗原、CA199 的下降量在疾病控制组和疾病进展组中无明显差异(P 值分别为 0.986 和 0.574)。CA724 的下降量在疾病控制组中明显高于疾病进展组，甚至 CA724 在疾病进展组中呈升高趋势，差异有统计学意义(P = 0.31) (图 7、图 8、图 9)。

3.4. 化疗前后癌胚抗原、CA199、CA724 的降低量预测疾病控制

3 种肿瘤标志物降低量预测新辅助化疗后疾病控制的 ROC 曲线

预测新辅助化疗后疾病控制的 3 种肿瘤标志物降低量的 ROC 曲线。分别选取接受化疗前 CEA、CA199、CA724 是阳性的患者, 对其化疗前后的降低量与疾病控制构建 ROC 曲线, 显示 CEA、CA199 的降低与疾病控制无统计学意义(P 值分别为 0.897 和 0.889)。CA724 变化值的 ROC 曲线下面积为 0.749 (95% 置信区间: 0.550~0.947, $P = 0.047$); 同时使试验的灵敏度(56.0%)和特异性(85.7%)最大化的最佳截止值降低了 64.0% (图 10、图 11、图 12)。

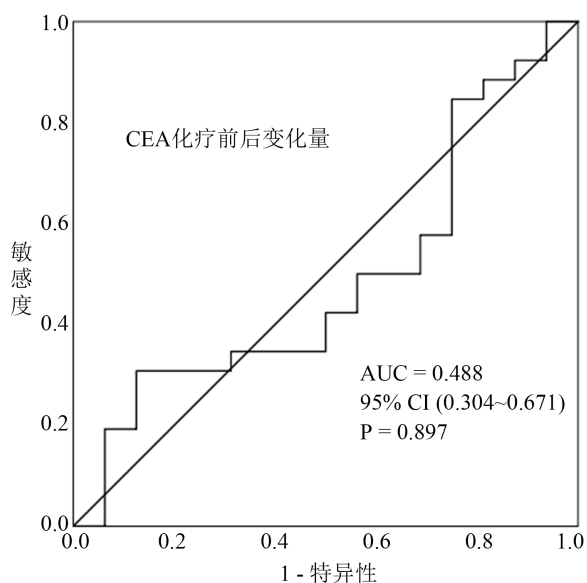


Figure 10. Carcinoembryonic antigen

图 10. 癌胚抗原

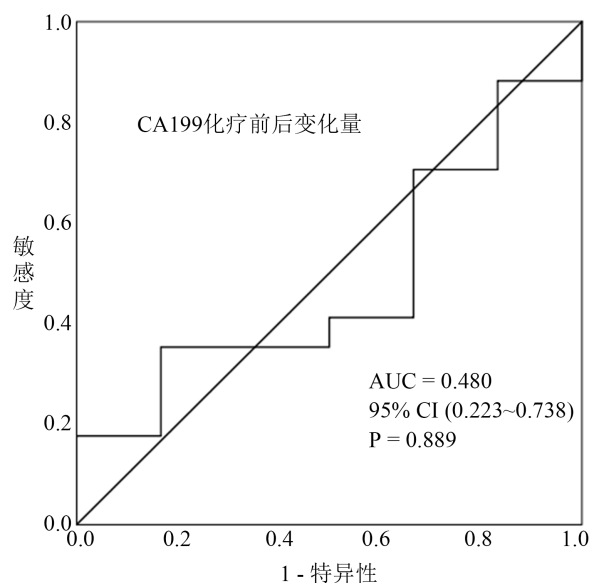


Figure 11. CA199

图 11. CA199

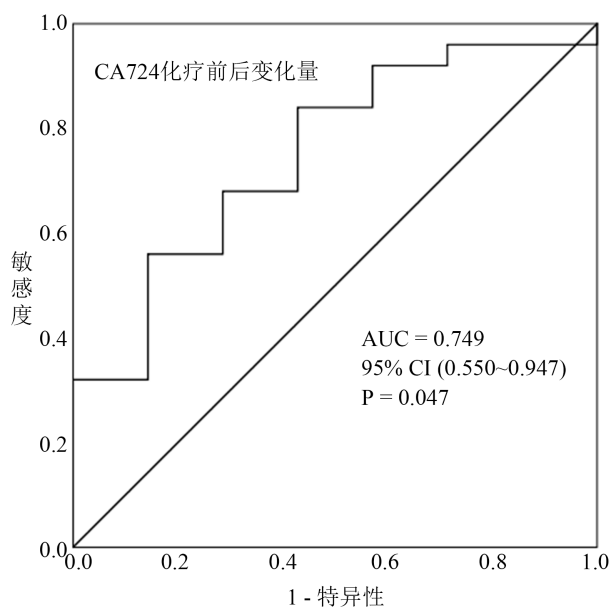


Figure 12. CA724
图 12. CA724

3.5. 化疗前癌胚抗原、CA199、CA724 的表达水平预测 Non-pCR

化疗前 3 种肿瘤标记物的表达水平与术后 Non-pCR 关系的 ROC 曲线

癌胚抗原、CA199、CA724 肿瘤标志物化疗前水平预测非 pCR 的 ROC 曲线。CA199 化疗前水平的 ROC 曲线下面积为 0.740 (95% 置信区间: 0.538~0.942, $P = 0.036$); 最大化该试验的灵敏度(74.7%)和特异性(85.7%)的临界值为 6.89 U/ml。图 2、图 3 显示癌胚抗原、CA724 的预处理水平无统计学意义(P 值分别为 0.231 和 0.922)(图 13、图 14、图 15)。

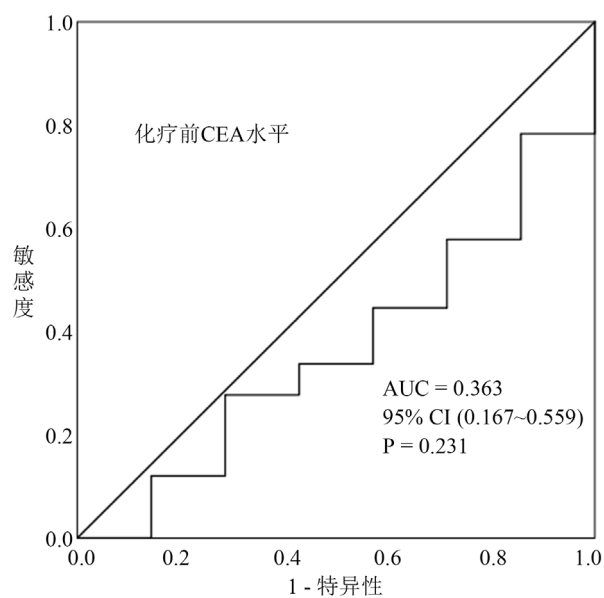


Figure 13. Carcinoembryonic antigen
图 13. 癌胚抗原

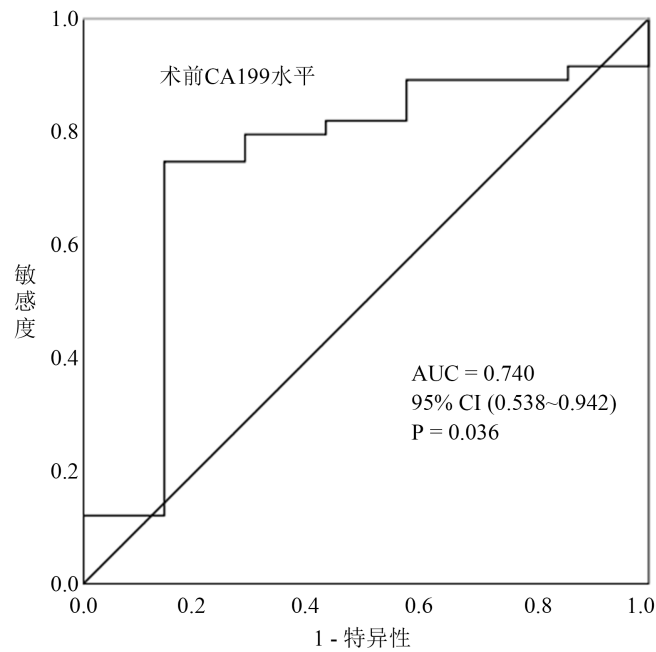


Figure 14. CA199

图 14. CA199

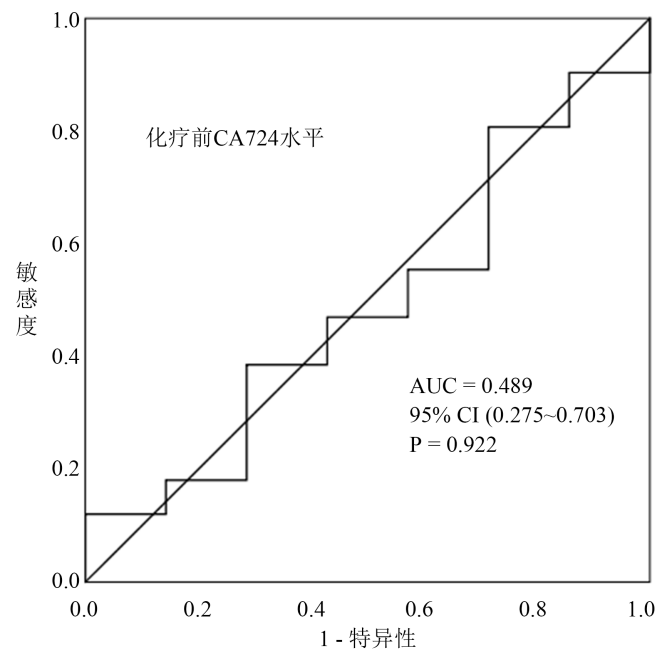


Figure 15. CA724

图 15. CA724

3.6. 化疗前后癌胚抗原、CA199、CA724 的降低量预测 pCR

化疗前后 3 种肿瘤标志物降低量与术后 pCR 的 ROC 曲线

预测新辅助化疗后 pCR 与 3 种肿瘤标志物降低量的 ROC 曲线。分别选取接受化疗前癌胚抗原、CA199、CA724 是阳性的患者，对其化疗前后的降低量与疾病控制构建 ROC 曲线，显示癌胚抗原、CA199

的降低与疾病控制无统计学意义(P 值分别为 0.627 和 0.291)。CA724 变化值的 ROC 曲线下面积为 0.933 (95%置信区间: 0.839~1.000, P = 0.043); 同时使试验的灵敏度(100%)和特异性(90.0%)最大化的最佳截止值降低了 90.6% (图 16、图 17、图 18)。

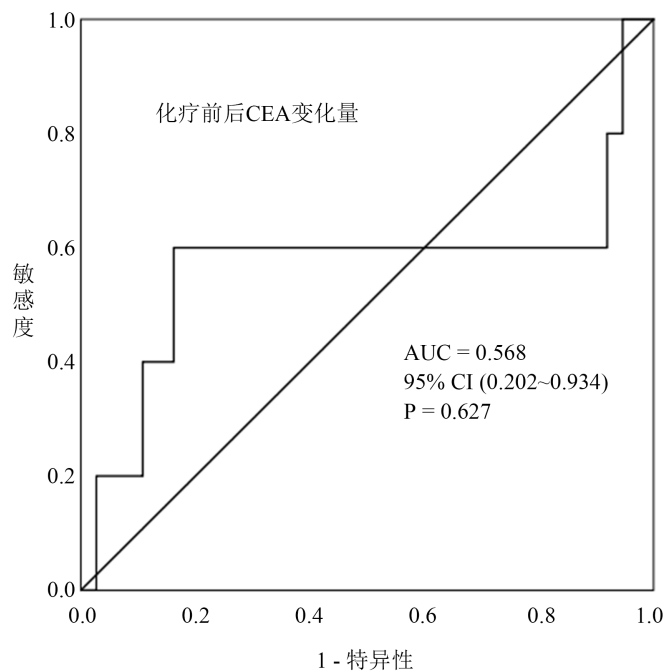


Figure 16. Carcinoembryonic antigen
图 16. 癌胚抗原

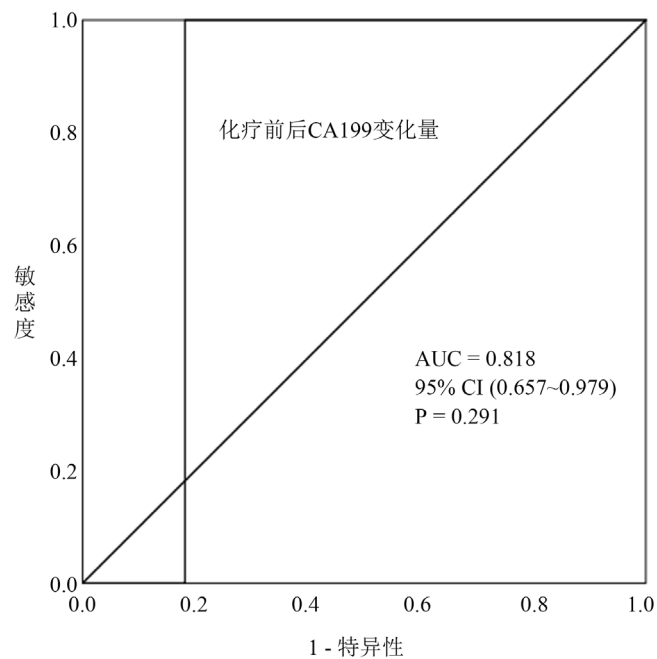


Figure 17. CA199
图 17. CA199

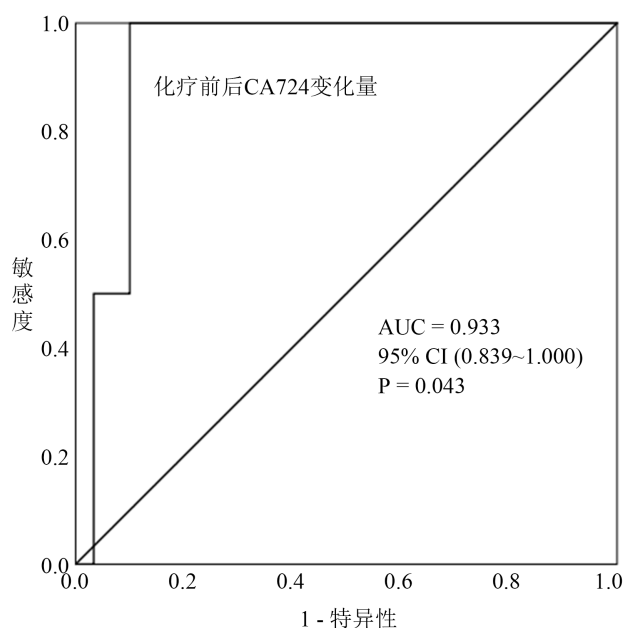


Figure 18. CA724

图 18. CA724

4. 讨论

随着现代生活的发展，人类的生活环境与生活方式发生了巨大的改变，不规则饮食、抽烟喝酒、电离辐射和特殊职业暴露等胃癌风险因素导致了胃癌发病率居高不下[5]。很多患者在胃癌早期往往症状不明显，大多数就诊时已经处于疾病中晚期。术前进行新辅助化疗可以使肿瘤缩小，降低了肿瘤分期、减少脉管癌栓和神经浸润的阳性率，术后并发症和住院时间也随之减少[6]，越来越多的患者在新辅助化疗中所收益。外周血清中的肿瘤标记物癌胚抗原、CA199、CA724 是与胃癌密切相关的，不仅具有易获得的特点，而且癌胚抗原、CA19-9 和 CA72-4 的组合是手术或化疗前分期的有效方法，特别是监测手术或化疗前升高的肿瘤标记物可能有助于检测复发或评估反应[3]。在新辅助化疗的临床应用中，反应标记非常重要，关于这一方面的研究已经有不少报道表明术前肿瘤标记物水平与预后相关[7] [8]。为了监测新辅助化疗过程中的临床疗效及病理反应，我们注重分析化疗前后传统肿瘤标记物癌胚抗原、CA199、CA724 之间的变化。

作为胃癌的传统肿瘤标记物，癌胚抗原、CA199、CA724 均具有诊断价值，其在 90 名患者中的阳性率分别为 46.6%、23.3%和 35.5%。共有 63 名患者对一种或多种肿瘤标志物呈阳性(总阳性率：70.0%)。通过卡方检验分析，化疗前癌胚抗原阳性率与肿瘤的分化程度、淋巴结转移、疾病进展有关。CA724 与肿瘤大小、TNM 分期等因素相关。Jia 等人对 322 名晚期胃癌患者进行分析，发现血清癌胚抗原和 CA19-9 的表达水平与肿瘤入侵、淋巴结转移和 TNM 阶段(所有 $P < 0.05$)密切相关[9]。Tong 等人通过对 290 名接受新辅助化疗和 D2 根治手术的胃癌患者进行回顾性分析，发现化疗前 CA199 和 CA724 水平与淋巴结转移和 TNM 分期有关[8]。不同中心研究的结果不尽相同，这可能与地区不同、样本量差异、检测技术不一样有关。

在新辅助化疗和手术结束后，根据 recist1.1 评分标准将化疗疗效分为疾病控制组和疾病进展组。通过对化疗前 3 肿瘤标记物的水平与化疗后疾病进展构建 ROC 曲线，结果分析化疗前癌胚抗原水平与疾病进展密切相关($P = 0.010$)，高癌胚抗原水平(+17.65 ng/ml)化疗疗效较差。化疗前 CA199 ($P = 0.711$)、CA724

($P = 0.263$)与疾病进展无明确相关。一项对 184 名接受 FOLFOX 方案新辅助化疗的胃癌患者进行回顾性分析表明, 高术前癌胚抗原水平($+50 \text{ ng/ml}$)可预测新辅助化疗后的临床疾病进展[7]。临界值不同可能与化疗方案、样本量差异产生的偏倚有关。同样, 传统肿瘤标记物对化疗疗效的预测不仅体现在新辅助化疗的患者, 在其他接受化疗的患者身上也体现出传统肿瘤标记物具有化疗疗效的预测作用。在一项评估传统肿瘤标记物监测胃癌姑息化疗疗效的研究中发现, 化疗前癌胚抗原和 CA199 的高水平与疾病进展和不良预后呈正相关[10]。化疗前 CA724 的水平与新辅助化疗疗效的关系暂不清楚, 但已有研究表明化疗 CA724 的高水平可以预测腹膜转移[11]。

本研究通过配对样本 t 检验发现, 新辅助化疗前后 3 种肿瘤标记物的表达水平均有不同程度的下降, 其中癌胚抗原、CA199 的下降量在疾病控制组和疾病进展组中无明显差异, CA724 在两组之间显著不同。一些研究表明, 传统肿瘤标记物变化的测量可能有助于监测胃癌患者对化疗的反应, 肿瘤减少与患者血清癌胚抗原的减少之间有显著的相关性[12] [13]。本研究分别在 3 种肿瘤标记物阳性的患者中分析标记物化疗前后变化与疾病控制的关系, 结果表明 CA724 的下降与疾病控制相关, 当 CA724 下降了化疗前水平的 64.0% 及以上的时候, 可使预测疾病控制的灵敏度(56.0%)和特异性(85.7%)达到最大化。一项评估晚期胃癌化疗期间 CA724 血清水平下降预测化疗疗效的研究表明, CA724 血清水平的下降似乎可以预测晚期胃癌化疗的疗效, 构建 ROC 曲线后确定 CA724 血清水平减少的最佳截止值为 20.5% [14]。

术前化疗后的 TRG 是胃腺癌患者的一个重要预后因素, 它反映了新辅助化疗后切除标本组织形态评价的重要分级标准, 主要用于评估肿瘤组织纤维化程度和残留肿瘤细胞比例, 而病理反应是生存率较差的一个独立预测因素[15] [16] [17]。pCR 是指经过新辅助化疗之后, 术后病理未发现原发性肿瘤细胞。已有研究表明, pCR 的患者比 Non-pCR 的患者预后要好[15] [18], 所以本研究对新辅助化疗手术后的病理数据进行了收集, 采用 TRG 分级并分析传统肿瘤标记物能否对新辅助化疗后的肿瘤病理反应进行预测。本研究发现, 化疗前 CA199 的水平能够预测肿瘤的病理反应, 化疗前 CA199 水平越高, 肿瘤病理达到完全缓解的几率就越小。一项研究曾对新辅助化疗后胃癌的病理完全缓解构建预测模型, 结果发现治疗前临床分期、CA199 水平、肿瘤最长径及治疗模式是胃癌新辅助化疗达到完全缓解的影响因素[19]。由此可见, CA199 可能与患者对新辅助化疗的敏感性有关, 因新辅助化疗前监测患者 CA199 的表达水平, 可能预测新辅助化疗的病理反应, 从而为患者是否行新辅助化疗及决定化疗方案提供了参考。本研究选取了新辅助化疗前传统肿瘤标记物阳性的患者, 观察标记物前后变化与病理反应的关系。结果发现 CA724 的降低量可能与病理完全缓解有关, 但经过筛选新辅助化疗前传统肿瘤标记物阳性的病理完全患者的患者较少, 所以新辅助化疗前后传统肿瘤标记物变化量与病理反应的关系有待进一步研究。但已有研究发现 CA72-4 的下降(+70%)可能预测对新辅助化疗的病理反应[7]。因此可以通过观察新辅助化疗前后 CA724 水平的变化来预测新辅助治疗的病理反应, 并决定是否继续化疗或更改治疗方案。

5. 结论

综上所述, 传统肿瘤标记物癌胚抗原、CA199、CA724 可能对新辅助化疗的疗效具有预测作用, 结合新辅助治疗前和治疗后肿瘤标记物的变化, 可能有助于更好地判断新辅助化疗的疗效, 从而指导胃癌患者的进一步诊疗。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

该实验获得医院伦理委员会批准，获得患者的知情同意并签署知情同意书。

基金项目

山东大学项目(3460019005); 烟台市科技发展计划(2019MSGY136)。

参考文献

- [1] Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., *et al.* (2020) Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, E4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
- [2] 本刊编辑部. 《中国肿瘤临床》文章荐读: 中国胃癌流行病学现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(6): 60.
- [3] Shimada, H., Noie, T., Ohashi, M., *et al.* (2014) Clinical Significance of Serum Tumor Markers for Gastric Cancer: A Systematic Review of Literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, **17**, 26-33. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>
- [4] Xu, A.M., Huang, L., Liu, W., *et al.* (2014) Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery versus Surgery Alone for Gastric Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, **9**, e86941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086941>
- [5] Yusefi, A.R., Bagheri Lankarani, K., Bastani, P., *et al.* (2018) Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 591-603.
- [6] Charruf, A.Z., Ramos, M.F.K.P., Pereira, M.A., *et al.* (2020) Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Surgical and Pathological Results of Gastric Cancer Patients: A Case-Control Study. *Journal of Surgical Oncology*, **121**, 833-839. <https://doi.org/10.1002/jso.25839>
- [7] Sun, Z. and Zhang, N. (2014) Clinical Evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in Gastric Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*, **12**, 397. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-397>
- [8] Tong, Y., Zhao, Y., Shan, Z., *et al.* (2021) CA724 Predicts Overall Survival in Locally Advanced Gastric Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy. *BMC Cancer*, **21**, 4. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07666-8>
- [9] Wang, J.H., Mai, C., Hong, J., *et al.* (2012) Predicting Value of Serum CEA and CA19-9 in Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Gastric Carcinoma. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **15**, 1273-1276. (In Chinese)
- [10] Abbas, M., Ahmed, A., Khan, G.J., *et al.* (2019) Clinical Evaluation of Carcinoembryonic and Carbohydrate Antigens as Cancer Biomarkers to Monitor Palliative Chemotherapy in Advanced Stage Gastric Cancer. *Current Problems in Cancer*, **43**, 5-17. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.08.003>
- [11] Emoto, S., Ishigami, H., Yamashita, H., *et al.* (2012) Clinical Significance of CA125 and CA72-4 in Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination. *Gastric Cancer*, **15**, 154-161. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0091-8>
- [12] Imamura, Y., Yasutake, K., Yoshimura, Y., *et al.* (1990) The Changes in Tumor Markers Such as Serum CEA, CA 19-9, TPA and CA125 in the Chemotherapy of Patients with Advanced Gastric Cancer. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **17**, 1501-1507.
- [13] Caponetti, R., Caponetti, T. and Vici, P. (2002) Changes in Tumor Markers CEA, Ca 19-9 and Ca 125 in Monitoring of Response to Chemotherapy in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer. *Clinical Therapeutics*, **153**, 373-375. (In Italian).
- [14] Zou, L. and Qian, J. (2014) Decline of Serum CA724 as a Probable Predictive Factor for Tumor Response during Chemotherapy of Advanced Gastric Carcinoma. *Chinese Journal of Cancer Research*, **26**, 404-409.
- [15] Derieux, S., Svrcek, M., Manela, S., *et al.* (2020) Evaluation of the Prognostic Impact of Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy Using Mandard's Tumor Regression Grade (TRG) in Gastric Adenocarcinoma. *Digestive and Liver Disease*, **52**, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.07.010>
- [16] Ma, Q. and Yuan, F. (2018) Pathological Evaluation System for Preoperative Treatment of Gastric Cancer. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **21**, 1121-1124. (In Chinese)
- [17] Xu, X., Zheng, G., Zhang, T., *et al.* (2019) Is Pathologic Tumor Regression Grade after Neo-Adjuvant Chemotherapy a Promising Prognostic Indicator for Patients with Locally Advanced Gastric Cancer? A Cohort Study Evaluating Tumor Regression Response. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **84**, 635-646. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03893-4>
- [18] Koh, Y.W., Park, Y.S., Ryu, M.H., *et al.* (2013) Postoperative Nodal Status and Diffuse-Type Histology Are Independen-

dent Prognostic Factors in Resectable Advanced Gastric Carcinomas after Preoperative Chemotherapy. *The American Journal of Surgical Pathology*, **37**, 1022-1029. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828778fd>

- [19] 田园, 杨沛刚, 李勇, 等. 进展期胃癌新辅助治疗后病理完全缓解相关因素分析及风险预测模型建立[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(16): 829-834.