

结直肠癌手术前后血清P53抗体, CEA及CA19-9的检测意义

张宏, 丛进春, 陈春生, 乔雷, 冯勇, 刘恩卿

张宏, 丛进春, 陈春生, 乔雷, 冯勇, 刘恩卿, 中国医科大学附属第二医院(盛京医院)普外科 辽宁省沈阳市 110004
通讯作者: 张宏, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属第二医院(盛京医院)普外科.
zhanghong1203@yahoo.com.cn
电话: 024-83955074 传真: 024-23862410
收稿日期: 2006-07-10 接受日期: 2006-07-31

Pre- and post-operative sequential changes of serum P53 antibody, carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in patients with colorectal cancer

Hong Zhang, Jin-Chun Cong, Chun-Sheng Chen, Lei Qiao, Yong Feng, En-Qing Liu

Hong Zhang, Jin-Chun Cong, Chun-Sheng Chen, Lei Qiao, Yong Feng, En-Qing Liu. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital (Shengjing Hospital) of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Hong Zhang, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital (Shengjing Hospital) of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. zhanghong1203@yahoo.com.cn

Received: 2006-07-10 Accepted: 2006-07-31

Abstract

AIM: To investigate the value of sequential change of pre- and post-operative serum P53 antibodies, carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in patients with colorectal cancer.

METHODS: A total of 132 patients with colorectal cancer and 36 ones with benign lesions (as controls) were included in this prospective study. The blood samples were collected 1 h before operation and 30 d postoperatively. The presence of serum P53 antibody was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of serum CEA and CA19-9 were detected using radioimmunoassay (RIA).

RESULTS: The positive rate of serum P53 antibodies in patients with colorectal cancer were significantly higher than that in ones with benign disease ($\chi^2 = 18.11, P < 0.0001$). Thirty-nine (74%) of P53 seropositive patients showed negative conversion 1 mo after operation, including 3 cases (33%) in palliative surgery group and 36 cases (82%) in radical operation group ($\chi^2 = 9.04, P = 0.0026$). Thirteen (54%) of CEA seropositive patients showed negative conversion 1 mo after operation, including 2 cases (18%) in palliative surgery group and 11 cases (85%) in radical operation group ($\chi^2 = 10.60, P = 0.0011$). Seven (41%) of CA19-9 seropositive patients showed negative conversion 1 mo after operation, including 2 cases (20%) in palliative surgery group and 5 cases (71%) in radical operation group ($\chi^2 = 4.50, P = 0.034$).

CONCLUSION: Monitoring of sequential changes of pre- and post-operative serum P53 antibodies, CEA and CA19-9 in patients with colorectal cancer can help to evaluate responses to treatment, judge prognosis and guide the comprehensive treatment after operation.

Key Words: Colorectal cancer; Serum P53 antibodies; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 19-9

Zhang H, Cong JC, Chen CS, Qiao L, Feng Y, Liu EQ. Pre- and post-operative sequential changes of serum P53 antibody, CEA and CA19-9 in patients with colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(29):2897-2900

摘要

目的: 通过检测结直肠癌患者手术前后血清P53抗体, CEA, CA19-9的变化, 评价其临床意义。

方法: 选择2002-04/2003-01手术治疗的结直肠癌患者132例和36例非肿瘤患者为研究对象。用ELISA法定性检测血清P53抗体, 放射免疫分析法(RIA)定量检测CEA, CA19-9。

■背景资料

目前已知CEA, CA19-9等与结直肠癌预后相关, 国内外近年又陆续有血清P53抗体作为一种新的肿瘤标志物的报道。国内目前对结直肠癌患者术后随访的一项主要内容就是监测血清CEA水平, 而血清P53抗体的敏感性明显高于像CEA等肿瘤标志物。国外已有学者已经开始联合应用血清P53抗体, CEA及CA19-9作为结直肠癌术后监测的指标。

■创新盘点

对结直肠癌手术前后血清P53抗体, CEA及CA19-9等肿瘤标志物的动态监测文献报道不多, 这是本文的创新和立题新颖之处。

结果: 结直肠癌组中53例血清P53抗体阳性, 而对照组仅1例阳性($\chi^2 = 18.11, P < 0.0001$)。CEA和CA19-9在结直肠癌患者中的阳性率分别为18.2%和12.9%。血清P53抗体阳性患者术后1 mo有39例(74%)抗体转阴, 其中姑息性手术组3例(33%), 而根治性切除组36例(82%)($\chi^2 = 9.04, P = 0.0026$)。CEA阳性的24例患者中, 术后1 mo有13例(54%)转为阴性, 其中姑息性手术组2例(18%), 而根治性手术组11例(85%)($\chi^2 = 10.60, P = 0.0011$)。术前CA19-9阳性的17例患者中7例(41%)在术后1 mo转为阴性, 在姑息性手术组和根治性切除组的转阴率分别为20%(2例)和71%(5例)($\chi^2 = 4.50, P = 0.034$)。

结论: 血清P53抗体, CEA, CA19-9的手术前术后动态检测有助于临床判定病情, 监测疗效。

关键词: 结直肠癌; 血清P53抗体; 癌胚抗原; 糖类抗原CA19-9

张宏, 丛进春, 陈春生, 乔雷, 冯勇, 刘恩卿. 结直肠癌手术前后血清p53抗体, CEA及CA19-9的检测意义. 世界华人消化杂志 2006;14(29):2897-2900

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2897.asp>

0 引言

结直肠癌是威胁人类健康和生命的常见恶性肿瘤之一, 即使手术切除仍然有部分患者出现复发和转移。目前已知CEA, CA19-9等与结直肠癌预后相关, 国内外近年又陆续有血清P53抗体作为一种新的肿瘤标志物的报道。我们通过对结直肠癌患者手术前后血清P53抗体, CEA及CA19-9阳性率的检测, 评价其在判定疗效、监测预后中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2002-04/2003-01手术治疗的结直肠腺癌患者132例和非肿瘤患者36例为研究对象。结直肠癌术后吻合口复发或伴有其他脏器原发癌肿的患者不在本研究之内。结直肠癌组临床资料见表1。其中男74例, 女58例; 年龄32-87(平均64.8)岁。右半结肠癌43例, 包括肿瘤位于盲肠、升结肠、结肠肝曲、横结肠的患者; 左半结肠癌33例, 包括肿瘤位于结肠脾曲、降结肠、乙状结肠的患者; 直肠癌56例, 包括腹膜返折上方15 cm远端的癌肿, 肛管癌除外。所有病例术前未采取化疗和/或放疗, 术后经病理组织学检查证实诊断。其中高分化腺癌35例, 中分化腺癌69例, 低分化腺癌28例。Dukes分期: A期7

表 1 132例结直肠癌患者临床病理资料

临床病理		n
性别	男	74
	女	58
肿瘤位置	右半结肠	43
	左半结肠	33
	直肠	56
组织分化	高分化腺癌	35
	中分化腺癌	69
	低分化腺癌	28
Dukes分期	A	7
	B	64
	C	43
	D	18

表 2 对照组36例患者临床资料

临床病理	n
男	19
女	17
急性阑尾炎	9
腹股沟疝	11
腹部闭和伤	7
单纯性下肢静脉曲张	3
混合痔	6

例, B期64例, C期43例, D期18例。对照组患者年龄33-75(平均65.3)岁; 男19例, 女17例。急性阑尾炎9例, 腹股沟疝11例, 腹部闭和伤7例, 单纯性下肢静脉曲张3例, 混合痔6例(表2)。分别于术前1 h及术后1 mo采取外周静脉血10 mL, 室温静置30 min, 4℃下1500 r/min离心10 min, 取上清放置-80℃冰箱保存备用。血清P53抗体ELISA试剂盒为德国Dianova公司生产(购于Cosmobio公司)。

1.2 方法 P53抗体的测定: 严格按照说明书的要求操作。稀释100倍的血清样品100 μ L和标准对照样品分别加入人重组P53蛋白包被的聚苯乙烯微量反应板内, 室温下孵育1 h。洗涤5次后, 加入100 μ L过氧化物酶标记的羊抗人IgG抗体结合液, 室温下孵育1 h。洗涤后加入反应底物TMB(四甲基联苯胺), 避光反应30 min后加入终止液2 mol/L的HCl。用酶标仪在450 nm读取光吸收值。参照说明书, P53抗体效价指数(titre index)大于10%为阳性。CEA和CA19-9的测定: 采用放射免疫分析法(RIA), 由医院中心检验科统一检测。CEA大于5 μ g/L为阳性, CA19-9大于37 U/mL为阳性。

统计学处理 所有统计分析用Statview version 5.0.1 (SAS institute Inc 产品) 统计软件处理, $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 血清P53抗体, CEA和CA19-9阳性率的比较 132例结直肠癌患者中53例(40.2%)血清P53抗体呈阳性, 而对照组仅1例(2.9%)阳性, 两组间有显著差异($\chi^2 = 18.11$, $P < 0.0001$)。尽管CEA和CA19-9在结直肠癌患者中的阳性率分别为18.2%和12.9%, 但是与对照组比较无显著差异(图1)。

2.2 术后1 mo血清P53抗体, CEA和CA19-9的变化 血清P53抗体阳性的53例患者中, 术后1 mo有39例(74%)抗体转阴, 其中姑息性手术组3例(33%), 根治性切除组36例(82%), 二组间有显著差异, $\chi^2 = 9.04$, $P = 0.0026 < 0.01$ 。术前CEA阳性的24例患者中, 术后1 mo有13例(54%)转为阴性, 其中姑息性手术组2例(18%), 而根治性手术组11例(85%), 差异有显著性($\chi^2 = 10.60$, $P = 0.0011 < 0.01$)。术前CA19-9阳性的17例患者中7例(41%)在术后1 mo转为阴性, 在姑息性手术组和根治性切除组的转阴率分别为20%(2例)和71%(5例), 差异有显著性($\chi^2 = 4.50$, $P = 0.034 < 0.05$) (图2)。

3 讨论

CEA是肠腺癌和胎儿肠中的一种胚胎抗原, 也是一种膜抗原和可溶性抗原, 分子质量约200 kDa, 在细胞质中形成, 越过细胞膜进入体液中, 故可在多种体液中检测出, 是消化系统恶性肿瘤诊断的可靠指标, 尤其是结直肠癌的诊断意义最大。CA19-9是消化道肿瘤细胞株分泌的低聚糖肿瘤相关抗原, 主要存在于胃肠或胰腺癌患者的组织中, 正常人血清中含量甚微。最近国外学者应用ELISA技术在各种恶性肿瘤患者血清中检测到P53抗体^[1-2], 尤其是在结直肠癌和卵巢癌中抗体的阳性率最高^[3], 因而受到众多学者的关注。资料显示, 血清P53抗体的阳性率在结直肠癌患者中为23%-68%^[4-7], 在健康人群为1%-4%^[3-4, 6]。本研究中血清P53抗体在结直肠癌中的阳性率为40.2%, 对照组的非肿瘤患者为2.9%。这一结果充分说明血清P53抗体和结直肠癌有显著的相关性, 可以作为诊断的辅助指标之一。同时我们还发现CEA和CA19-9的敏感性较低, 在结直肠癌组的阳性率分别为18.2%

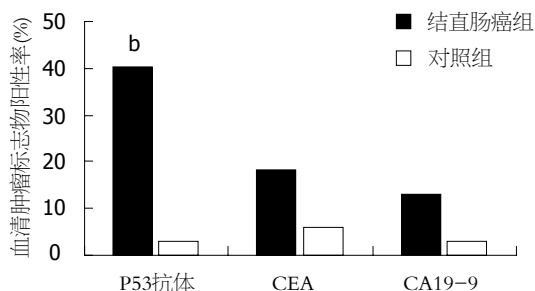


图1 血清P53抗体, CEA及CA19-9在结直肠癌组和对照组中阳性率的比较。^b $P < 0.01$ vs 对照组。

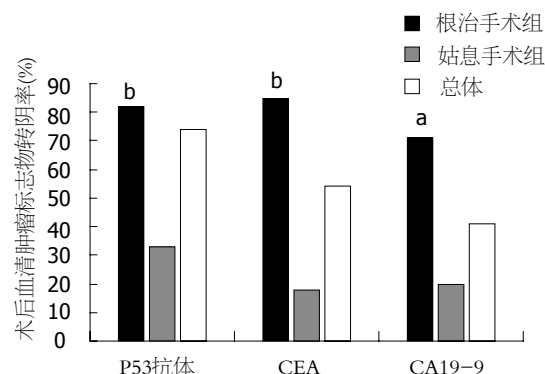


图2 术后1 mo血清P53抗体, CEA及CA19-9转阴率的比较。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 姑息手术组。

和12.9%, 且阳性率在结直肠癌组和对照组间的差异无显著性。这些都表明CEA和CA19-9这些简易的肿瘤标志物对结直肠癌诊断价值不大。Kressner *et al*^[8]对一组根治性切除的结直肠癌患者的多变量分析显示, 血清P53抗体是独立的预后因素。术前血清P53抗体水平升高的患者生存期明显缩短。因此我们主张对于术前血清P53抗体阳性的患者, 应在手术切除后采取辅助性治疗来改善预后。近年很多文献都显示出辅助性化疗和/或放疗可以降低复发率, 提高5 a生存率。

我们对血清P53抗体, CEA及CA19-9阳性的患者, 在术后1 mo再次测定这些标志物, 结果显示74%的血清P53抗体阳性患者抗体转阴, 54%的CEA阳性患者转阴, 41%的CA19-9阳性患者转阴, 在根治性切除组和姑息性手术组的转阴率有显著差异。这表明可以通过血清学检测这3种肿瘤标志物来判定临床疗效。然而遗憾的是我们只随访至术后1 mo, 无法说明是否会有部分患者由于时间短而暂时没有转为阴性。Takeda *et al*^[9]也发现手术根治度与术后血清P53抗体的转阴有显著相关, 28例术前抗体阳性的行根治切除患者中, 27例(96%)术后抗体转阴。Broll *et al*^[10]认为对于术前血清P53抗体阳性的患者, 通过术

应用要点
对结直肠癌手术前后血清P53抗体, CEA及CA19-9的动态监测将有助于判定疗效, 监测预后。

■同行评价

本文通过检测结肠直肠癌患者手术前后血清P53抗体, CEA, CA19-9的变化, 评价其临床意义. 选题思路清晰, 技术可行, 具有一定临床价值.

后的动态监测将有助于早期发现转移或复发. 国内目前对结直肠癌患者术后随访的一项主要内容就是监测血清CEA水平, 而血清P53抗体的敏感性明显高于像CEA等肿瘤标志物^[6]. 国外已有学者已经开始联合应用血清P53抗体, CEA及CA19-9作为结直肠癌术后监测的指标. 因此对手术前后血清P53抗体, CEA及CA19-9的动态监测将是我们今后的进一步研究内容.

4 参考文献

- 1 Tang R, Ko MC, Wang JY, Changchien CR, Chen HH, Chen JS, Hsu KC, Chiang JM, Hsieh LL. Humoral response to p53 in human colorectal tumors: a prospective study of 1,209 patients. *Int J Cancer* 2001; 94: 859-863
- 2 Angelopoulou K, Stratis M, Diamandis EP. Humoral immune response against p53 protein in patients with colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1997; 70: 46-51
- 3 Angelopoulou K, Diamandis EP, Sutherland DJ, Kellen JA, Bunting PS. Prevalence of serum antibodies against the p53 tumor suppressor gene protein in various cancers. *Int J Cancer* 1994; 58: 480-487
- 4 Coomber D, Hawkins NJ, Clark M, Meagher A, Ward RL. Characterisation and clinicopathological correlates of serum anti-p53 antibodies in breast and colon cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 757-762
- 5 Shiota G, Ishida M, Noguchi N, Oyama K, Takano Y,

Okubo M, Katayama S, Tomie Y, Harada K, Hori K, Ashida K, Kishimoto Y, Hosoda A, Suou T, Kanbe T, Tanaka K, Nosaka K, Tanida O, Kojo H, Miura K, Ito H, Kaibara N, Kawasaki H. Circulating p53 antibody in patients with colorectal cancer: relation to clinicopathologic features and survival. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 122-128

- 6 Takeda A, Shimada H, Nakajima K, Yoshimura S, Suzuki T, Asano T, Ochiai T, Isono K. Serum p53 antibody as a useful marker for monitoring of treatment of superficial colorectal adenocarcinoma after endoscopic resection. *Int J Clin Oncol* 2001; 6: 45-49
- 7 Shibata Y, Kotanagi H, Andoh H, Koyama K, Itoh H, Kudo S. Detection of circulating anti-p53 antibodies in patients with colorectal carcinoma and the antibody's relation to clinical factors. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1269-1274
- 8 Kressner U, Glimelius B, Bergstrom R, Pahlman L, Larsson A, Lindmark G. Increased serum p53 antibody levels indicate poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 1848-1851
- 9 HTakeda A, Shimada H, Nakajima K, Imaseki H, Suzuki T, Asano T, Ochiai T, Isono K. Monitoring of p53 autoantibodies after resection of colorectal cancer: relationship to operative curability. *Eur J Surg* 2001; 167: 50-53
- 10 Broll R, Duchrow M, Oevermann E, Wellm C, Schwandner O, Schimmelpenninck H, Roblick UJ, Bruch HP, Windhovel U. p53 autoantibodies in sera of patients with a colorectal cancer and their association to p53 protein concentration and p53 immunohistochemistry in tumor tissue. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 22-27

电编 张焕兰 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者. (世界胃肠病学杂志社2006-09-08)