

网络出版时间: 2025-03-26 13:27:13 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250325.1730.017>

◇ 临床医学研究 ◇

糖类抗原 19-9 下降动力学在晚期胆胰肿瘤中的应用价值

张逸寅, 戴映, 何子然, 瞿子庭, 卢丽丽, 朱清波, 亓晓文, 顾康生

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 合肥 230022)

摘要 目的 探讨晚期胆胰肿瘤患者在真实世界中接受一线或二线抗肿瘤治疗时,应用糖类抗原 19-9(CA19-9)下降动力学预测近期疗效、判断生存预后的价值。方法 回顾性收集晚期胆胰来源腺癌患者 89 例,记录不同时间节点和不同下降幅度的 CA19-9 动力学数据。评估其与患者临床病理特征、接受抗肿瘤治疗近期疗效和生存预后的关系。结果 纳入患者基线 CA19-9 水平为 1.20~65 706.40 U/ml,中位值是 303.11 U/ml。基线 CA19-9 水平与性别、年龄、体质量指数、原发肿瘤部位、肝转移、肺转移、淋巴结转移、腹腔腹膜转移、体力状态评分、治疗线数和治疗方式均无统计学关联。患者基线 CA19-9 与系统免疫炎症指数、预后营养指数和总胆红素也无显著相关性。治疗 2~3 程后 CA19-9 下降达 25% 或 50% 时,预示患者可以获得肿瘤客观缓解或疾病控制的近期疗效。治疗方式选择多类型药物联合以及 1 程治疗后 CA19-9 下降达 25% 是患者接受一或二线治疗获得较长无进展生存时间的独立预后因素。结论 CA19-9 下降动力学在预测晚期胆胰肿瘤治疗疗效和生存预后中具有一定的价值。

关键词 胆道肿瘤; 胰腺癌; 糖类抗原 19-9; 下降动力学; 疗效; 预后

中图分类号 R 735.8; R 735.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)04-0712-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.04.018

胆胰肿瘤是临床上较为常见恶性肿瘤,根据 2022 年中国最新恶性肿瘤流行情况的报告^[1],胆道癌的发病人数为 3.11 万,死亡 2.45 万;而胰腺癌的发病人数为 11.87 万,死亡 10.63 万。近年来,随着免疫检查点抑制剂、针对多个靶点的靶向药物以及新型化疗药物不断涌现,胆胰肿瘤的治疗效果有了一定提升。针对胆胰肿瘤发掘可靠外周血分子标志物预测治疗疗效和生存时间,就成为实施个体化治疗的前提。

糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)是临床上胆胰肿瘤最常见的分子标志物^[2-3],但对该标志物在临床上的应用还存在一些新的问题。第一,针对胆胰肿瘤免疫、靶向和新的化疗药物层出不穷。在新的不同联合治疗方案中 CA19-9 的预测价值目前缺乏真实世界中的数据;第二,CA19-9 在部分患者检测结果超过试剂盒上限。故使用 CA19-9 变化的具体数值来做为判读依据存在一定的偏

倚。据此,针对 CA19-9 动力学变化的研究可能进一步提高该标志物在胆胰肿瘤中的应用价值。规避不同患者该指标具体数值波动过大的问题,并早于影像学检查提示内科抗肿瘤治疗的疗效。

1 材料与方法

1.1 病例资料 该研究获得了安徽医科大学第一附属医院临床研究伦理委员会的批准,批准号:快-PJ-2024-06-37。共回顾性收集了 2020 年 05 月—2024 年 03 月在安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科住院的晚期胆胰肿瘤患者 89 例。病例的纳入标准如下:①经细胞学或组织病理学明确诊断为胆道或胰腺来源腺癌;②通过病史采集和影像学检查明确为晚期转移性或术后复发患者;③接受了目前临床常用的内科抗肿瘤治疗,并获得近期疗效评价结果;④具有较为完整的临床随访资料,包括接受治疗前后的 CA19-9 的数值等。病例的排除标准如下:①排除原发性肝细胞癌、肝转移性腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤等容易与胆胰原发性腺癌相混淆的恶性肿瘤;②排除可接受手术的非晚期患者;③排除病历资料不完整,包括缺乏基线 CA19-9 和近期疗效评估结果等重要数据的患者。

1.2 治疗方案与疗效评估 所有纳入的患者均接受了内科抗肿瘤治疗。方案的选择结合国内外指南

2024-12-22 接收

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:2008085QH424);安徽省高校自然科学研究重点项目(编号:2024AH050816);安徽医科大学基础与临床提升计划项目(编号:2023xkjT039)

作者简介:张逸寅 男,副主任医师,副教授;

顾康生 男,主任医师,教授,博士生导师,通信作者, E-mail: gukangsheng@ahmu.edu.cn

推荐、相关临床试验的数据结果以及主管医师个体化治疗的临床经验。其中选择化疗 45 例,化疗联合免疫治疗 31 例,化疗联合靶向治疗 6 例,化疗、免疫和靶向联合治疗 5 例,免疫联合靶向治疗 1 例,以及单纯靶向治疗 1 例。其中,胰腺癌亚组化疗 37 例,化疗联合免疫治疗 5 例,化疗联合靶向治疗 4 例,化疗、免疫和靶向联合治疗 1 例,以及单纯靶向治疗 1 例。胆道癌亚组化疗 8 例,化疗联合免疫治疗 26 例,化疗联合靶向治疗 2 例,化疗、免疫和靶向联合治疗 4 例,以及免疫联合靶向治疗 1 例。所有患者至少接受了 2 程抗肿瘤治疗以及总体一或二线的治疗,并参照实体瘤近期疗效评价标准 1.1 版获得近期疗效评估结果,包括完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和进展 (progression disease, PD)。其中,CR 与 PR 患者在所有患者中所占的比例为客观缓解率 (objective remission rate, ORR); CR、PR 和 SD 的患者在全部患者中所占的比例为疾病控制率 (disease control rate, DCR)。

1.3 临床特征收集与随访 收集纳入患者的性别、年龄、体质量指数、原发病灶部位、肝转移、肺转移、淋巴结转移、腹腔腹膜转移、体力状况、治疗线数和基线总胆红素等情况。通过基线血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数得出基线系统免疫炎症指数 (systemic immune inflammatory index, SII),采用基线血清白蛋白 $+5\times$ 淋巴细胞计数得出基线预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI)。收集基线、治疗 1 程后 (3 周左右)、2 程后 (6 周左右)、3 程后 (9 周左右) 和 4 程后 (12 周左右) CA19-9 的数值。通过与基线数据的比较,分别得出在治疗 1~4 程后 CA19-9 下降达 25%、50% 和 75% 患者的例数。通过计算从治疗开始到观察到疾病进展、因任何原因死亡或末次随访之间的时间即无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 来进行生存分析。

1.4 统计学处理 该研究采用 SPSS 23.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。基线 CA19-9 数据非正态分布,采用 Mann-Whitney U 检验评估主要临床病理特征与基线 CA19-9 的关系。通过 Spearman 相关系数评估基线 SII、PNI、总胆红素值与基线 CA19-9 的关系。使用卡方检验评判不同时间节点的 CA19-9 下降幅度与患者接受内科抗肿瘤治疗近期疗效的关系。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。各变量经检验符合 Cox 回归分析等比例风险假设,应用单因素和多因素回归分析评估 CA19-

9 下降动力学在预测患者接受一或二线治疗 PFS 中的价值。双侧 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的临床特征 该研究纳入晚期胆胰肿瘤患者 89 例,具体这些患者的基线临床特征见表 1。纳入患者基线 CA19-9 水平为 1.20~65 706.40 U/ml,中位值是 303.11 U/ml;总胆红素为 5.79~67.30 $\mu\text{mol/L}$,中位值是 15.34 $\mu\text{mol/L}$;SII 为 69.70~1 993.85,中位数是 455.82;PNI 为 39.45~71.10,中位数是 49.40。纳入患者基线 CA19-9 水平与性别、年龄、体质量指数、原发肿瘤部位、肝转移、肺转移、淋巴结转移、腹腔腹膜转移、体力状态评分、治疗线数和治疗方式均无统计学关联 ($P>0.05$) (表 1)。通过相关性分析,患者基线 CA19-9

表 1 纳入胆胰肿瘤患者的主要临床病理特征

Tab.1 The main clinicopathological features of included patients with biliary or pancreatic cancer

Clinicopathological features	<i>n</i>	Proportion(%)	<i>P</i> value
Gender			0.360
Male	52	58.4	
Female	37	41.6	
Age(years)			0.218
≥ 60	43	48.3	
< 60	46	51.7	
Body mass index(kg/m^2)			0.805
< 18.5	10	11.2	
≥ 18.5	79	88.8	
Primary tumor site			0.172
Pancreas	48	53.9	
Biliary tract	41	46.1	
Hepatic metastasis			0.082
Yes	49	55.1	
No	40	44.9	
Pulmonary metastasis			0.486
Yes	12	13.5	
No	77	86.5	
Lymph node metastasis			0.993
Yes	53	59.6	
No	36	40.4	
Abdominal or peritoneal metastasis			0.435
Yes	12	13.5	
No	77	86.5	
Performance status			0.856
≤ 1	86	96.6	
≥ 2	3	3.4	
Treatment line			0.645
1	78	87.6	
2	11	12.4	
Treatment mode			0.718
Multitype drug combination	43	48.3	
Single type drug	46	51.7	

与 SII、PNI 和总胆红素的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 CA19-9 下降动力学与近期疗效的关系 所有纳入的患者均接受了内科抗肿瘤治疗,并可评估近期疗效。其中,CR 0 例,PR 13 例,SD 54 例,PD 22 例。进一步计算 ORR 为 14.6%,DCR 为 75.3%。分别按照时间维度和 CA19-9 下降幅度来评估该标志物下降动力学。时间维度分别选取治疗 1~4 程后。CA19-9 下降幅度选取较基线任何程度的下降、下降达 25%、下降达 50% 和下降达 75%。其中,1~4 程后的 CA19-9 数值分别有 14、8、15 和 19 例患者未收集到,胰腺癌亚组治疗 1 程后无 CA19-9 下降达 75% 的患者。具体下降动力学和近期疗效的关系情况见表 2。结果提示,总体患者治疗 2~3 程后(距基线 6~9 周) CA19-9 下降达 25% 或 50% 时,以及胰腺癌亚组患者治疗 2 程后 CA19-9 下降达 50% 时,患者可以获得肿瘤客观缓解或疾病控制的近期疗效。

2.3 CA19-9 下降动力学与患者生存的关系 所有纳入患者均至少接受了一或二线的内科抗肿瘤治疗。随访时间截至 2024 年 8 月 1 日。随访时间跨度为 0.9~46.0 个月,平均随访时间 11.5 个月。随访结果提示进展 61 例,未进展 28 例。生存分析提

示,基线 CA19-9 高低与患者接受一或二线治疗 PFS 无统计学关联。接受 1 疗程治疗后 CA19-9 下降达 25% (16.2 个月对比 5.4 个月, $P=0.024$) (图 1A), 治疗 2 程后 CA19-9 任意程度下降 (10.1 个月对比 5.4 个月, $P=0.024$) (图 1B)、下降达 25% (11.0 个月对比 5.4 个月, $P=0.006$) (图 1C)、治疗 3 程后 CA19-9 任意程度下降 (8.6 个月对比 4.2 个月, $P=0.028$) (图 1D)、下降达 50% (11.0 个月对比 5.4 个月, $P=0.014$) (图 1E), 以及治疗 4 程后 CA19-9 下降达 50% (17.0 个月对比 6.6 个月, $P=0.018$) (图 1F) 与患者接受一或二线治疗较长的 PFS 呈统计学相关。而其余 CA19-9 下降维度和幅度与患者 PFS 延长无统计学关联。另一方面,实施多类型药物联合治疗患者较接受单一类型药物治疗患者具有较长的 PFS (10.5 个月对比 7.0 个月, $P=0.032$), 差异有统计学意义 (图 1G)。

亚组分析提示,胰腺癌患者治疗 4 程后 CA19-9 任意程度下降 (8.6 个月对比 3.1 个月, $P=0.006$) (图 2A)、下降达 25% (9.9 个月对比 2.9 个月, $P=0.004$) (图 2B)、下降达 50% (17.0 个月对比 3.1 个月, $P=0.004$) (图 2C) 和下降达 75% (17.0 个月对比 5.4 个月, $P=0.028$) (图 2D) 均与患者接受一或

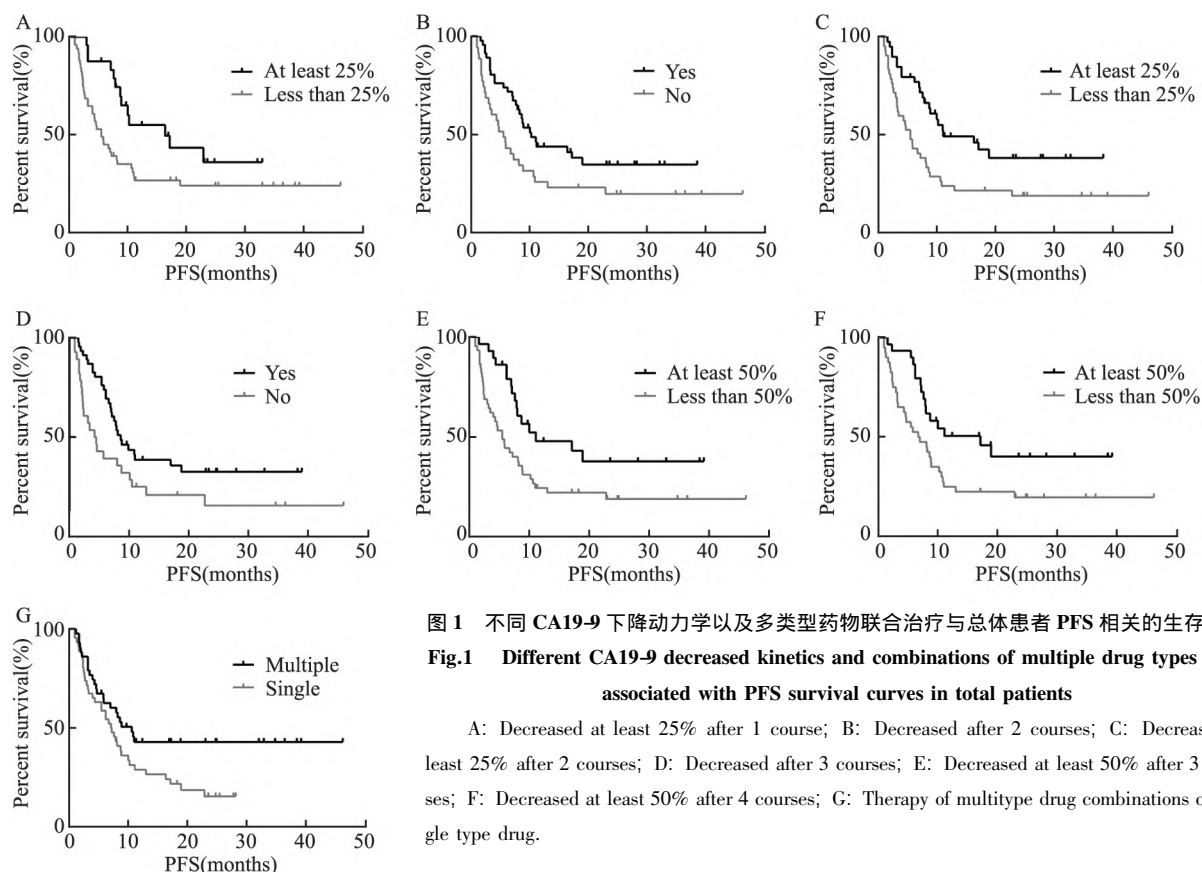


图 1 不同 CA19-9 下降动力学以及多类型药物联合治疗与总体患者 PFS 相关的生存曲线
Fig.1 Different CA19-9 decreased kinetics and combinations of multiple drug types were associated with PFS survival curves in total patients

A: Decreased at least 25% after 1 course; B: Decreased after 2 courses; C: Decreased at least 25% after 2 courses; D: Decreased after 3 courses; E: Decreased at least 50% after 3 courses; F: Decreased at least 50% after 4 courses; G: Therapy of multitype drug combinations or single type drug.

二线治疗较长的 PFS 呈统计学相关。而在胆道肿瘤患者中,治疗 2 程后 CA19-9 任意程度下降(NA 个月对比 4.6 个月, $P=0.009$) (图 2E)、下降达 25% (NA 个月对比 5.7 个月, $P=0.019$) (图 2F),以及治疗 3 程后任意程度下降(11.0 个月对比 4.5 个月, $P=0.027$) (图 2G) 与患者接受一或二线治疗较长的 PFS 呈统计学相关。其余 CA19-9 不同下降幅度亚组和实施多类型药物联合治疗在胰腺癌和胆道肿瘤患者亚组中未见生存分析的差异。

2.4 CA19-9 下降动力学与患者预后的关系 使用

Cox 回归模型,在单因素分析中发现治疗方式选择多类型药物联合、1 程治疗后 CA19-9 下降达 25%、2 程治疗后 CA19-9 任意程度下降、2 程治疗后 CA19-9 下降达 25%、3 程治疗后 CA19-9 任意程度下降、3 程治疗后 CA19-9 下降达 50% 以及 4 程治疗后 CA19-9 下降达 50% 显著影响患者接受一或二线治疗的 PFS。进一步将以上因素纳入多因素模型,发现治疗方式选择多类型药物联合以及 1 程治疗后 CA19-9 下降达 25% 是影响患者接受一或二线治疗获得较长 PFS 的独立预后因素(表 3)。

表 2 CA19-9 下降动力学与近期疗效关系的 P 值

Tab.2 P value of the relationship between CA19-9 decline kinetics and short-term efficacy

Patients	Courses	ORR				DCR			
		Any decreased	Decreased at least 25%	Decreased at least 50%	Decreased at least 75%	Any decreased	Decreased at least 25%	Decreased at least 50%	Decreased at least 75%
Overall patients	1	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	0.003	0.006	0.197	0.567
	2	0.110	0.023	0.005	0.103	0.005	0.001	0.003	0.144
	3	0.128	0.042	0.015	0.006	0.002	0.009	0.001	0.054
	4	0.042	0.026	0.067	0.031	0.326	0.031	0.016	0.321
Pancreas	1	>0.999	0.570	0.100	—	0.002	0.114	0.648	—
	2	0.689	0.412	0.017	0.190	0.195	0.007	0.024	0.140
	3	0.388	0.407	0.085	0.103	0.227	0.273	0.021	0.116
	4	0.077	0.206	0.205	0.172	0.737	0.074	0.034	0.210
Biliary tract	1	>0.999	0.640	0.299	>0.999	0.658	0.074	0.299	>0.999
	2	0.180	0.075	0.157	0.315	0.019	0.048	0.273	0.989
	3	0.207	0.177	0.191	0.043	0.011	0.018	0.108	0.484
	4	0.333	0.172	0.625	0.093	0.333	0.600	0.621	>0.999

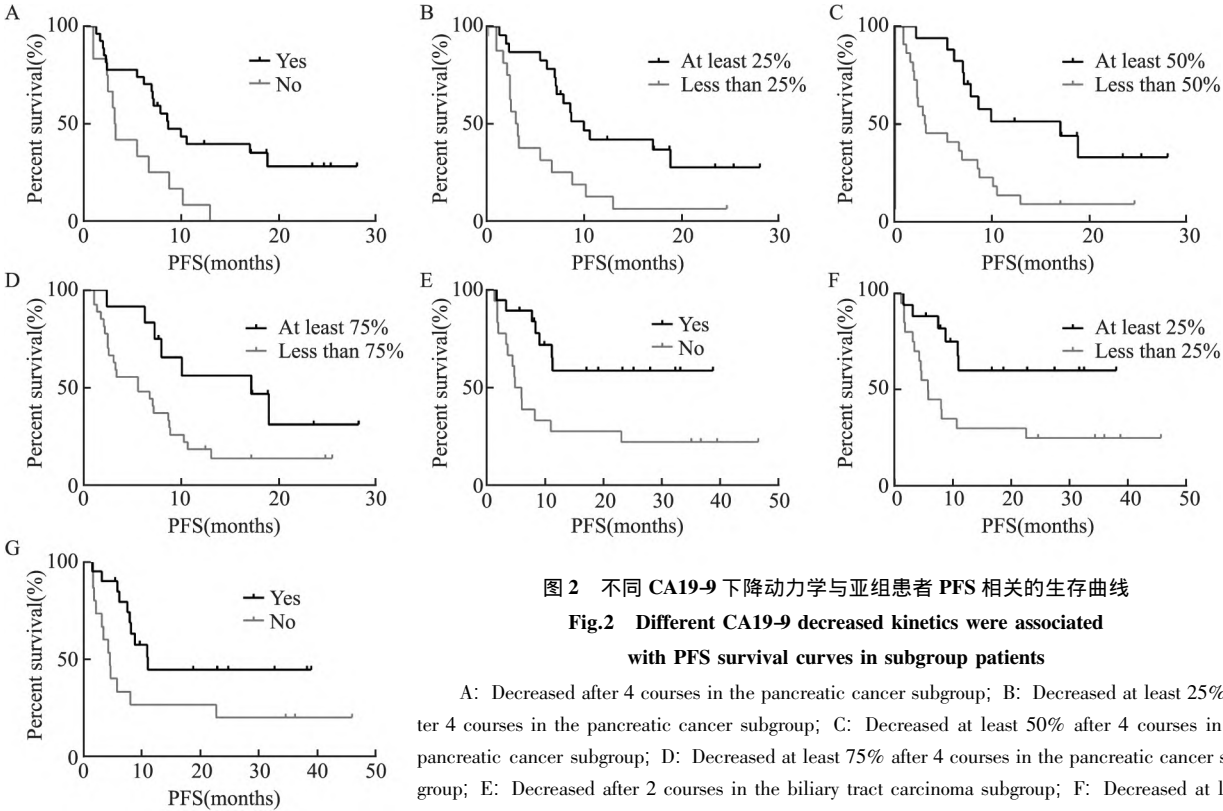


图 2 不同 CA19-9 下降动力学与亚组患者 PFS 相关的生存曲线
Fig.2 Different CA19-9 decreased kinetics were associated with PFS survival curves in subgroup patients

A: Decreased after 4 courses in the pancreatic cancer subgroup; B: Decreased at least 25% after 4 courses in the pancreatic cancer subgroup; C: Decreased at least 50% after 4 courses in the pancreatic cancer subgroup; D: Decreased at least 75% after 4 courses in the pancreatic cancer subgroup; E: Decreased after 2 courses in the biliary tract carcinoma subgroup; F: Decreased at least 25% after 2 courses in the biliary tract carcinoma subgroup; G: Decreased after 3 courses in the biliary tract carcinoma subgroup.

表3 CA19-9下降动力学在预测患者接受治疗 PFS 中的价值

Tab.3 Value of decreased CA19-9 kinetics in predicting the PFS of patients receiving treatment

Prognostic factors	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P value	HR(95%CI)	P value
Base line CA19-9	1.306(0.785-2.175)	0.304	-	-
CA19-9 decreased after 1 course of treatment	0.852(0.491-1.479)	0.570	-	-
CA19-9 decreased at least 25% after 1 course of treatment	0.492(0.262-0.926)	0.028	0.300(0.126-0.716)	0.007
CA19-9 decreased at least 50% after 1 course of treatment	0.766(0.372-1.575)	0.468	-	-
CA19-9 decreased at least 75% after 1 course of treatment	0.336(0.046-2.438)	0.281	-	-
CA19-9 decreased after 2 courses of treatment	0.553(0.327-0.934)	0.027	0.669(0.134-3.328)	0.623
CA19-9 decreased at least 25% after 2 courses of treatment	0.479(0.280-0.822)	0.008	1.638(0.286-9.375)	0.579
CA19-9 decreased at least 50% after 2 courses of treatment	0.570(0.315-1.031)	0.063	-	-
CA19-9 decreased at least 75% after 2 courses of treatment	0.686(0.336-1.401)	0.301	-	-
CA19-9 decreased after 3 courses of treatment	0.545(0.315-0.944)	0.030	0.910(0.369-2.243)	0.837
CA19-9 decreased at least 25% after 3 courses of treatment	0.607(0.351-1.049)	0.074	-	-
CA19-9 decreased at least 50% after 3 courses of treatment	0.485(0.269-0.875)	0.016	0.453(0.097-2.114)	0.314
CA19-9 decreased at least 75% after 3 courses of treatment	0.580(0.304-1.109)	0.099	-	-
CA19-9 decreased after 4 courses of treatment	0.588(0.332-1.040)	0.068	-	-
CA19-9 decreased at least 25% after 4 courses of treatment	0.592(0.335-1.046)	0.071	-	-
CA19-9 decreased at least 50% after 4 courses of treatment	0.492(0.269-0.898)	0.021	0.783(0.216-2.838)	0.710
CA19-9 decreased at least 75% after 4 courses of treatment	0.559(0.285-1.098)	0.091	-	-
Gender	1.105(0.666-1.834)	0.698	-	-
Age	1.306(0.789-2.161)	0.299	-	-
Body mass index	1.170(0.555-2.463)	0.680	-	-
Primary tumor site	1.613(0.962-2.705)	0.070	-	-
Hepatic metastasis	1.159(0.699-1.923)	0.567	-	-
Pulmonary metastasis	0.707(0.322-1.555)	0.389	-	-
Lymph node metastasis	1.164(0.693-1.957)	0.566	-	-
Abdominal or peritoneal metastasis	0.805(0.366-1.771)	0.590	-	-
Performance status	1.595(0.498-5.106)	0.432	-	-
Treatment line	1.346(0.611-2.968)	0.461	-	-
Treatment mode	0.574(0.343-0.961)	0.035	0.189(0.086-0.417)	<0.001
SII	0.763(0.460-1.265)	0.294	-	-
PNI	1.318(0.797-2.181)	0.282	-	-
TB	1.005(0.607-1.661)	0.986	-	-

3 讨论

CA19-9 在胆胰来源腺癌患者中的水平差异很大,该研究中纳入患者的基线 CA19-9 数值也是如此。同时发现基线 CA19-9 水平与患者的主要临床病理特征和生存时间并无统计学关联,且基线 CA19-9 也不是影响患者预后的独立因素。这说明,在目前肿瘤内科治疗手段不断发展的背景下,通过单一基线 CA19-9 的水平来预测疗效和判断预后已经过时。

在此背景下,CA19-9 动力学在近年来获得了越来越多的关注。一项有关胰腺癌的研究^[4]分别检测了患者接受化疗或化疗联合靶向治疗后 1~6 个月 CA19-9 动力学变化,并设定 2 个月作为时间截断值。分别将 CA19-9 在 2 个月时的水平按照 200、400、600、800 和 1 000 U/ml 作为分界值进行预后分

析,得出了 CA19-9 在基线和治疗 2 个月后的变化动力学可以作为有效的外周血指标判断患者预后的结论。另一项针对胰腺癌的研究^[5]则是计算了患者接受化疗 8 周后的 CA19-9 下降速率和肿瘤增殖率,患者接受化疗 90 d 后的肿瘤增殖和炎症指数,发现接受化疗 8 周后 CA19-9 降低超过 20% 的患者具有较好的预后。2024 年美国临床肿瘤学会年会上,一篇壁报展示了针对 NAPOLI 3 研究^[6]数据的分析,结果显示 CA19-9 在化疗后 16 周时的下降可以早期提示患者具有较长的生存时间和较高的治疗反应率。在针对胆道癌的研究中,其中一项检测了患者在基线和接受 2 疗程化疗后 CA19-9 的动力学变化。该研究将 CA19-9 下降超过 30% 称为降低组,CA19-9 上升超过 20% 称为升高组,变化在这两者之间的称为稳定组。通过生存和预后分析显示 CA19-9 动力学是影响患者生存的预后因素^[7]。而另一项针

对胆道癌的研究^[8] 同样也是比较了患者在基线和接受 2 疗程化疗后 CA19-9 的变化,但使用的分界值分别是下降达 25%、50% 和 75%。该研究表明 2 疗程后 CA19-9 超过 50% 的下降是早期提示较好化疗疗效的指标。

从上述结果可以看出,在胆胰肿瘤中针对 CA19-9 下降动力学的研究仍存在很多实际的问题。描述下降动力学的时间节点不统一。在临床实操中,通常接受治疗 2 程(6 周)后就需要通过影像学评估疗效。若选择的时间节点迟于 6 周,则该动力学指标在预测近期疗效方面就失去了意义,仅能作为判断患者生存预后标志物。在描述动力学的下降幅度上不统一,每项研究选择的下降幅度节点不一致,缺乏公认的结论。这些研究纳入患者接受的治疗以化疗为主,无法体现靶向治疗时代临床实际的全貌。既往的类似研究多是将 CA19-9 动力学作为预后指标进行分析,很少有利用该指标评估近期疗效。因此,该研究设计中分别在患者接受治疗 1 程(3 周左右)、2 程(6 周左右)、3 程(9 周左右)和 4 程(12 周左右)时监测 CA19-9 数值,以期早于影像学评估提示抗肿瘤治疗疗效。另分别在以上时间节点检测 CA19-9 变化幅度,设定 CA19-9 任意程度的下降、下降 25%、50% 和 75% 这 4 个下降幅度节点,这是综合了既往各项研究设定的数值,以期更全面的评估 CA19-9 动力学。此外,该研究纳入的患者中有接近一半接受了多种类型药物的联合治疗,更能体现目前临床现状。

在近期疗效评价方面,总体患者治疗 1 程后的 CA19-9 下降动力学更值得关注,因为其可早于影像学提示近期疗效。该研究表明,总体患者 1 程后 CA19-9 任意程度的下降或下降达 25% 以及胰腺癌亚组 1 程后 CA19-9 任意程度的下降可提示患者获得疾病控制,但是这种趋势在 CA19-9 下降达 50% 以上或采用 ORR 作为近期疗效评价指标时差异无统计学意义,分析原因可能与 1 程后 CA19-9 下降达 50% 以上和获得 PR 以上疗效的患者人数较少有关,若今后样本量扩大可能减轻这项偏倚。另外,按照先前临床经验,CA19-9 下降超过 75% 一般提示近期疗效好。但综合该研究数据,结果显示在许多时间节点中此部分患者近期疗效并不令人满意,这同样可能与样本量有关,该研究胰腺癌亚组中未收集到治疗 1 程后 CA19-9 下降达 75% 的患者。即本身胆胰肿瘤恶性程度较高,能获得 75% CA19-9 下降的患者在临床实际中相对较少。在生存分析方面,通

过多因素预后分析最终发现治疗方式选择多类型药物联合以及 1 程治疗后 CA19-9 下降达 25% 是影响患者接受一或二线治疗获得较长 PFS 的独立预后因素。这明确了 1 程治疗后 CA19-9 下降达 25% 既能预测近期疗效,又能判断生存和预后,这个时间点的检测可能早于影像学提示患者临床结局。

胆胰肿瘤作为消化系统恶性肿瘤之一,炎症和营养状态可能也影响患者预后。既往研究^[9-10] 表明,SHI 和 PNI 作为重要外周血标志物可影响接受手术胆胰肿瘤患者的预后。同时,SHI 反映了患者免疫状态和功能,也可能影响患者接受免疫等内科抗肿瘤治疗的疗效^[11-12]。该研究同样分析了基线 CA19-9 与 SHI、PNI 的相关性,并评估了这 2 项炎症和营养指标与患者预后的关系。由于该研究纳入的都是晚期一或二线治疗的患者,免疫和营养状态相对较好,且系针对 PFS 而非总生存期(overall survival, OS)的预后判断,故这 2 项指标得出的均系阴性结果。

该研究同样存在一些局限性。该研究为真实世界分析,在剔除掉临床资料不全的病例后,纳入的总样本量有限,导致各亚组中的样本量较少,这可能导致亚组分析结果的偏倚;该研究为回顾性研究,无法对治疗方案、药物剂量和随访时间等进行统一规定,故无法明确 CA19-9 在特定治疗方案中的价值;该研究未能收集到足够多患者的 OS 数据,故未对影响 OS 的预后因素进行分析;在前线治疗中治疗方式对 PFS 的影响最大,故导致淋巴结转移和脏器转移等常见预后因素均对 PFS 无影响。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-31. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [1] Zheng R S, Chen R, Han B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chin J Oncol, 2024, 46(3): 221-31. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1188-95. doi: 10.1200/JCO.2012.41.5984.
- [3] Haas M, Heinemann V, Kullmann F, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multi-center, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(4): 681-9. doi: 10.1007/s00432-012-1371-3.
- [4] Chen Y, Shao Z, Chen W, et al. A varying-coefficient cox model

- for the effect of CA19-9 kinetics on overall survival in patients with advanced pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 29925-34. doi: 10.18632/oncotarget.15557.
- [5] Colloca G A, Venturino A, Guameri D. Tumor growth kinetics by CA 19-9 in patients with unresectable pancreatic cancer receiving chemotherapy: a retrospective analysis [J]. *Pancreatol*, 2020, 20(6): 1189-94. doi: 10.1016/j.pan.2020.07.397.
- [6] Wainberg Z A, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10409): 1272-81. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1.
- [7] Takahara N, Nakai Y, Isayama H, et al. CA19-9 kinetics during systemic chemotherapy in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(6): 1105-12. doi: 10.1007/s00280-017-3456-9.
- [8] Lee B S, Lee S H, Son J H, et al. Prognostic value of CA 19-9 kinetics during gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced cholangiocarcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2): 493-500. doi: 10.1111/jgh.13059.
- [9] Huang G, Xi P, Yao Z, et al. The clinical association between the inflammation-nutritional condition and prognosis of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma after R0 resection: evidence from competing risk and propensity matching analysis [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 2787-99. doi: 10.2147/JIR.S460103.
- [10] Lu J N, Zhou L S, Zhang S, et al. Performance of nutritional and inflammatory markers in patients with pancreatic cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2024, 15(8): 1021-32. doi: 10.5306/wjco.v15.i8.1021.
- [11] Yang Z, Zhang D, Zeng H, et al. Inflammation-based scores predict responses to PD-1 inhibitor treatment in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5721-31. doi: 10.2147/JIR.S385921.
- [12] Sun Y, Hu J, Wang R, et al. Meaningful nomograms based on systemic immune inflammation index predicted survival in metastatic pancreatic cancer patients receiving chemotherapy [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(13): e7453. doi: 10.1002/cam4.7453.

Value of decreased carbohydrate antigen 19-9 kinetics for patients with advanced biliary or pancreatic cancers

Zhang Yiyin, Dai Ying, He Ziran, Qu Ziting, Lu Lili, Zhu Qingbo, Qi Xiaowen, Gu Kangsheng
(Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the value of decreased carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) kinetics in predicting short-term outcomes and determining prognosis among advanced biliary or pancreatic cancer patients receiving first- or second-line therapy in the real world. **Methods** Eighty-nine patients were retrospectively collected with advanced biliary or pancreatic cancer, especially on the CA19-9 dynamics and decline rates at different time points. This study evaluated the association of CA19-9 changes with clinicopathological features, short-term response to antitumor therapy, and survival outcomes. **Results** The enrolled patients recorded baseline CA19-9 levels ranging from 1.20 to 65 706.40 U/ml, with a median of 303.11 U/ml. There was no statistical correlation between baseline CA19-9 levels and gender, age, body mass index, primary tumor site, hepatic metastases, pulmonary metastases, lymph node metastases, peritoneal metastases, performance status, treatment lines, and combinations of drug types. Baseline CA19-9 levels were not associated with systemic immunoinflammatory index, prognostic nutritional index, and total bilirubin. A 25% or 50% decrease in CA19-9 after 2-3 therapy courses indicated short-term efficacy in reaching tumor objective remission or disease control. Both combinations of multiple drug types and a 25% decline in CA19-9 after one course of treatment were independent prognostic factors that affected the longer progression-free survival of patients receiving first or second line of treatment. **Conclusion** Decreased CA19-9 kinetics has specific values in predicting the efficacy and prognosis of advanced biliary or pancreatic cancer.

Key words biliary tract tumors; pancreatic cancer; carbohydrate antigen 19-9; decreased kinetics; efficacy; prognosis

Found programs Natural Science Foundation of Anhui Province (No.2008085QH424); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No.2024AH050816); Basic and Clinical Collaborative Research Enhancement Project of Anhui Medical University (No.2023xkjT039)

Corresponding author Gu Kangsheng, E-mail: gukangsheng@ahmu.edu.cn