

论著·临床研究

血清 CA125 预测上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌化疗反应性的价值

杨琳,肖子文

(贵阳医学院附属医院妇产科,贵阳 550004)

摘要:目的 探讨腹腔肿瘤(上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌)化疗前后血清糖类抗原 125(CA125)水平的变化及其对预后效果的临床预测价值。方法 收集该院 2005 年 1 月至 2008 年 1 月收治的腹腔肿瘤患者 174 例(上皮性卵巢癌 107 例、输卵管癌 35 例、腹膜癌 32 例),同时计算化疗 3 疗程后患者血清 CA125 水平与术前相比下降的百分比,并分析 CA125 下降水平与化疗敏感性不同 CA125 水平患者中位生存时间及生存期限的差异。结果 化疗后,CA125 下降水平大于或等于 75% 42 例,下降 51%~75% 62 例,下降 25%~50% 32 例,下降小于 25% 38 例,其中 CA125 水平下降大于或等于 75% 组的化疗效果优于其余各组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经单因素分析可知,CA125 水平下降比例与患者化疗效果呈正相关($r=0.396, P=0.000$)。采用 Kaplan-Meier 法计算患者生存率及中位生存时间可知,CA125 水平下降大于或等于 75% 组 5 年生存率及中位生存时间显著优于其他各组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经单因素分析可知,CA125 水平下降比例与患者远期疗效呈正相关($r=0.412, P=0.000$)。经 COX 风险模型分析可知,患者 FIGO 分期、CA125 水平、化疗效果是影响患者预后的独立危险因素。结论 血清 CA125 水平是腹腔肿瘤患者预后的独立危险因子,CA125 下降的比例可了解患者化疗的效果及远期治疗效果,可作为评价腹腔肿瘤患者预后指标。

关键词:血清糖类抗原 125;上皮性卵巢癌;输卵管癌;腹膜癌

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)05-0553-03

The predict value of serum CA125 in epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer and peritoneal cancer chemotherapy reactivity

Yang Lin, Xiao Ziwen

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of CA125 level with intra-abdominal tumor(epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer and peritoneal cancer) before and after chemotherapy serum and their effect on the prognosis of patients and their the clinical predictive value. **Methods** 174 cases(107 cases of epithelial ovarian cancer, 35 cases of fallopian tube cancer, and 32 cases of peritoneal cancer) with peritoneal cancer patients were selected from January 2007 to January 2008. The percentage decrease of serum CA125 were calculated after 3 courses of chemotherapy and CA125 decreased level of sensitivity with chemotherapy were analyzed. The different levels of CA125 of median survival time and median survival time were compared. **Results** After chemotherapy, CA125 decreased $\geq 75\%$ in 42 cases, decreased from 51% to 75% in 62 cases, decreased from 25% to 50% in 32 cases, and decreased less than 25% in 38 cases. In CA125 decreased $\geq 75\%$ group, the chemotherapy effects was better than the other groups ($P<0.05$). Univariate analysis showed that the decrease proportion of CA125 was positively correlated with chemotherapy effect ($r=0.396, P=0.000$). Using the Kaplan-Meier method, the patient's survival rate and median survival time were calculated and it showed that the 5 years survival and median survival time were significantly better in group CA125 decline $\geq 75\%$ than the other groups ($P<0.05$). Univariate analysis shows that the CA125 decline proportion of patients and long term efficacy was positively correlated($r=0.412, P=0.000$). The COX risk model analysis showed that FIGO stage, CA125 level and the effect of chemotherapy were independent prognostic risk factors. **Conclusion** The level of CA125 is the independent risk factor of epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer and peritoneal cancer prognosis. CA125 decline proportion could be used to know the effect of chemotherapy and long term treatment, and be the prognosis indicators for patients with intra abdominal tumor.

Key words: serum CA125; epithelial ovarian neoplasms; fallopian tube neoplasms; peritoneal neoplasms

上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌均属于腹腔肿瘤,三者临床表现及症状相似,因此三者临床处理方法相同,对符合手术指征的患者给予手术治疗并配合紫杉醇联合铂类化疗是目前治疗该类疾病的主要方法^[1]。目前大量研究表明^[2],除了年龄、FIGO 分期、术后病灶残余情况是决定患者术后远期治疗效果的独立危险因素外,化疗的敏感性也是影响患者远期疗效的重要因素。相关研究表明,糖类抗原 125(CA125)是卵巢癌中常用的标记物,可作为卵巢癌预后的评价指标^[3]。为此本文将对上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌患者采用 CA125 评价患者化疗效果及远期治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2005 年 1 月至 2008 年 1 月收治的

腹腔肿瘤患者 174 例,其中上皮性卵巢癌 107 例,输卵管癌 35 例,腹膜癌 32 例;年龄 48~82 岁,平均(68.5±11.2)岁;肿瘤大小 1~8 cm,平均(5.8±1.2)cm,病程为 3 个月至 2 年,平均(13.5±2.4)年。患者 FIGO 分期:Ⅰ期 52 例,Ⅱ期 58 例,Ⅲ期 34 例,Ⅳ期 20 例,患者病理学分级:G₁ 级 49 例, G₂ 级 75 例, G₃ 级 50 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者术后均接受肿瘤减灭手术治疗,每次化疗前均行 CT、腹腔 B 超检查以确定肿瘤大小,并在化疗结束后进行门诊随访。(1)化疗方案:顺铂剂量依照体表面积适量给予,紫杉醇浓度为 135 mg/m²,顺铂加入生理盐水中静脉滴注,或腹腔给药,紫杉醇加入生理盐水中静脉滴注时间大于

表 1 血清 CA125 下降水平与预后相关性[n(%)]

| 组别 | n | CR | PR | NC | PD | RR |
|--------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|
| 下降大于或等于 75%组 | 42 | 18(42.86) | 18(42.86) | 5(11.90) | 1(2.38) | 36(85.71) |
| 下降 51%~75%组 | 62 | 20(32.26) | 27(43.55) | 9(14.52) | 6(9.68) | 47(75.81)* |
| 下降 25%~50%组 | 32 | 10(31.25) | 8(25.00) | 8(25.00) | 6(18.75) | 18(56.25) Δ |
| 下降小于 25%组 | 38 | 7(18.42) | 8(21.05) | 12(31.58) | 11(28.95) | 15(39.47) \blacktriangle |

*: $P < 0.05$, 与下降大于或等于 75%组比较; Δ : $P < 0.05$, 与 51%~75%组比较; \blacktriangle : $P < 0.05$, 与 25%~50%组比较。

表 2 血清 CA125 下降水平与患者远期治疗效果分析[n(%)]

| 组别 | n | 1 年生存率 | 3 年生存率 | 5 年生存率 | 中位生存时间(月) |
|--------------|----|------------|-----------|-----------|--|
| 下降大于或等于 75%组 | 42 | 42(100.00) | 38(90.47) | 35(83.33) | 55.8(95%CI 35.2~61.3) |
| 下降 51%~75%组 | 62 | 62(100.00) | 54(87.09) | 42(67.74) | 44.3(95%CI 31.2~51.2)* |
| 下降 25%~50%组 | 32 | 31(96.88) | 24(75.00) | 16(50.00) | 34.2(95%CI 24.2~42.2) Δ |
| 下降小于 25%组 | 38 | 35(92.10) | 25(65.79) | 15(39.47) | 25.9(95%CI 18.9~35.8) \blacktriangle |

*: $P < 0.05$, 与下降大于或等于 75%组比较; Δ : $P < 0.05$, 与 51%~75%组比较; \blacktriangle : $P < 0.05$, 与 25%~50%组比较。

表 3 上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌 COX 多因素分析

| 变量 | 回归系数 | 标准误 | S. E | Wald | OR(95%CI) | P |
|----------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------|
| CA125 水平 | 0.566 | 0.135 | 0.386 | 3.175 | 3.066(1.021~7.298) | 0.016 |
| FIGO 分期 | 0.332 | 0.142 | 0.257 | 3.469 | 1.984(1.021~5.201) | 0.011 |
| 化疗效果 | 0.503 | 0.131 | 0.178 | 2.247 | 1.658(1.187~3.964) | 0.001 |
| 术后肿瘤大小 | 0.510 | 0.321 | 0.198 | 2.684 | 1.587(1.085~3.412) | 0.024 |

3 h^[4]。为了预防患者出现过敏反应,患者化疗前 12 h 开始静脉推注地塞米松每次 5 mg,间隔 6 h,连用 2 次。(2)CA125 检测:患者均在术前及化疗后静脉抽取血液 3 mL 并采用免疫荧光法检查血清 CA125 水平,试剂盒为 OC125(有美国西格玛公司提供),操作过程严格按照试剂盒说明术进行操作。

1.2.2 分组 根据血清 CA125 下降水平不同分为 4 组,血清 CA125 下降大于或等于 75%组、下降 51%~75%组、下降 25%~50%组、下降小于 25%组。

1.2.3 疗效评价 近期疗效参照 WHO 在 2003 年对癌症化疗效果的评定标准^[5],完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD),CR 与 PR 之和为治疗总有效率(RR)。远期疗效采用 Kaplan-Meier 生存曲线法计算患者生存 5 年的生存率及中位生存时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性采用单因素分析,影响患者远期生存率的相关因素采用 COX 风险模型分析,进一步的两两比较采用 LSD- t 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 CA125 下降水平与预后相关性 化疗后,CA125 水平下降大于或等于 75% 42 例,下降 51%~75% 62 例,下降 25%~50% 32 例,下降小于 25% 38 例,其中 CA125 水平下降大于或等于 75%组的化疗效果优于其余各组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经单因素分析可知,CA125 下降比例与患者化疗效果呈正相关($r = 0.396, P = 0.000$),见表 1。

2.2 血清 CA125 下降水平与患者远期治疗效果分析 采用 Kaplan-Meier 法计算患者生存率及中位生存时间可知,CA125 下降大于或等于 75%组 5 年生存率及中位生存时间显著优于

其他各组($P < 0.05$)。经单因素分析可知,CA125 下降比例与患者远期疗效呈正相关($r = 0.412, P = 0.000$),见表 2。

2.3 上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌 COX 多因素分析 经 COX 风险模型分析可知,患者 FIGO 分期、CA125 水平、化疗效果、术后肿瘤大小是影响患者预后的独立危险因素,见表 3。

3 讨论

CA125 是上皮性卵巢癌常用的标记物之一,其对卵巢癌病情监测、诊断及预后具有重要的意义^[6]。CA125 属于糖类抗原,主要存在苗勒管上皮及间质细胞组织及其分化生成的肿瘤上皮癌血清中^[7]。有临床研究表明,上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌患者均存在不同程度的 CA125 上升情况,但在某些良性妇科肿瘤、早期妊娠、肝硬化及某些自身免疫性疾病患者中也可出现 CA125 上升的情况,因此临床上并不能单纯依靠 CA125 对上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌进行确诊^[8]。尽管如此,目前 CA125 仍是监测上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌化疗敏感性 & 预后效果的重要指标。

在以往的研究中已有 CA125 用于评价上皮卵巢癌化疗后效果的报道, Kim 等^[9]研究指出,对卵巢癌患者化疗 2 疗程后检测患者血清 CA125,并计算 CA125 较治疗前下降的比例时发现,CA125 下降大于或等于 75%组的中位生存时间及 5 年存活率显著高于 CA125 下降小于 25%组。近年相关表明,CA125 半衰期可有效评价上皮卵巢癌预后及转归。祝英杰等^[10]对晚期行手术及化疗治疗的上皮卵巢癌患者定期进行随访,随访过程中发现患者血清 CA125 半衰期与患者近期放疗效果有密切的关系,血清中 CA125 半衰期小于 25 d 时患者完全缓解的比例显著大于半衰期大于 25 d 的患者,从而表明连续监测血清中 CA125 的含量对评估上皮卵巢癌具有重要的临床意义。

本研究中,根据化疗 3 疗程后 CA125 较术前下降的百分比进行分组,通过分组发现,CA125 下降大于或等于 75% 组化疗总有效率为 85.71%,CA125 下降 51%~75% 组总有效率为 75.81%、下降 25%~50% 组总有效率为 56.25% 以及下降小于 25% 组总有效率为 39.47%,两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),从而提示 CA125 可作为化疗敏感性的预测指标,当 CA125 下降比例越大时,患者化疗总有效率越高,且经单因素分析可知 CA125 下降比例与患者化疗效果呈正相关 ($r = 0.396, P = 0.000$),因此 CA125 可作为判断上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌敏感指标,通过测定血清中 CA125 的水平可预测患者对化疗的敏感程度,为及时调整化疗方案及药物剂量提供指导^[11]。采用 Kaplan-Meier 法计算患者生存率及中位生存时间可知,CA125 下降大于或等于 75% 组 5 年生存率及中位生存时间显著优于其他各组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),从而说明化疗后血清中 CA125 下降幅度越大,患者预后效果越理想,5 年生存率及中位生存时间显著提高,因此 CA125 除了能作为化疗敏感程度的预测指标外,同时也可作为肿瘤患者疾病预后及转归的预测指标^[12]。FIGO 分期、化疗效果、术后肿瘤大小是肿瘤患者预后的独立危险因素已获得一致的认可,本研究中经 COX 风险模型分析可知,除了 FIGO 分期、化疗效果、术后肿瘤大小外,CA125 水平也是影响上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌预后的危险独立因素之一,与患者预后具有密切关系。

综上所述,通过测定患者血清中 CA125 下降的比例可了解患者化疗的效果及远期治疗效果,可作为评价腹腔肿瘤患者预后的指标。

参考文献:

- [1] 张宇,谌小卫,叶敏娟,等. 评价血清 CA125 诊断上皮性卵巢癌的意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2010,4(5):468-469.
- [2] 赵肖波,陶洁,孙静. 血清 CA125 用于预测上皮性卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌化疗反应性的研究[J]. 现代妇产科进展, 2012,8(5):145-146.
- [3] Osman N, O'Leary N, Mulcahy E. Correlation of serum CA125 with stage, grade and survival of patients with ep-

ithelial ovarian cancer at a single centre[J]. Irish Med J, 2008,6(8):678-679.

- [4] 龚妹,金鑫,方勇,等. 新辅助化疗治疗晚期卵巢癌的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2011,18(2):362-363.
- [5] Kang H, Kim TJ, Lee YY. Topotecan combined with carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer; results of a single-institutional phase II study[J]. Gynecol Oncol, 2009,114(2):354-355.
- [6] 刘露,张木坤,陈景连,等. 血清 CA125、CA199 与 CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的意义[J]. 重庆医学, 2011,24(5):378-379.
- [7] 陈武,吴元宝,刘洋,等. 血清 CA125、VEGF 表达水平与卵巢癌分期、疗效及生存时间的临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2010,33(2):178-179.
- [8] Rocconi RP, Matthews KS, Kemper MK. The timing of normalization of CA-125 levels during primary chemotherapy is predictive of survival in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009,114(2):478-479.
- [9] Kim HS, Park NH, Chung HH. Serum CA-125 level after 6 cycles of primary adjuvant chemotherapy is a useful prognostic factor for complete responders' survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. Onkologie, 2008,31(2):436-437.
- [10] 祝英杰,杨宏英,董菊颖,等. 血清 CA125 水平监测在卵巢癌肿瘤细胞减灭术中的应用价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010,2(5):478-479.
- [11] Chi, DS, Zivanovic, O, Palayekar, MJ. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2009,112(2):635-636.
- [12] 吴京,林珊娜,卓静. 动态监测血清 CA125 对上皮性卵巢癌疗效及预后评估[J]. 河北医学, 2012,10(2):638-640.

(收稿日期:2013-08-29 修回日期:2013-10-25)

(上接第 552 页)

- kinase 4 activation[J]. Circ Res, 1999,85(11):985-991.
- [3] Baillie G, MacKenzie SJ, Houslay MD. Phorbol 12-myristate 13-acetate triggers the protein kinase A-mediated phosphorylation and activation of the PDE4D5 cAMP phosphodiesterase in human aortic smooth muscle cells through a route involving extracellular signal related kinase(ERK)[J]. Mol Pharmacol, 2001,60(5):1100-1111.
- [4] Ariga M, Neitzert B, Nakae S, et al. Nonredundant function of phosphodiesterases 4D and 4B in recruitment to the site of inflammation[J]. J Immunol, 2004,173(12):7531-7538.
- [5] Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke[J]. Nat Genet, 2003,35(2):131-138.
- [6] Chen MS, Bhatt DL. Highlights of the 2002 update to the

2000 American College of Cardiology/American Heart Association acute coronary syndrome guidelines[J]. Cardiol Rev, 2003,11(3):113-121.

- [7] Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis; part I: new genes and pathways[J]. Circulation, 2004,110(13):1868-1873.
- [8] Banerjee I, Pandey U, Hasan OM, et al. Association between inflammatory gene polymorphisms and coronary artery disease in an Indian population[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009,27(1):88-94.
- [9] Nakayama T, Asai S, Sato N, et al. Genotype and haplotype association study of the STRK 1 region on 5q12 among Japanese; a case-control study[J]. Stroke, 2006,37(1):69-76.

(收稿日期:2013-09-11 修回日期:2013-11-14)