维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)06-0623-03

五种血清标志物在乳腺癌疗效评价中的应用

高 寒,姜 军,杨新华,范林军,谢 竟

(第三军医大学附属西南医院乳腺中心,重庆 400038)

【摘 要】目的:探讨血清标志物 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 在乳腺癌新辅助化疗前、后检测值的变化,筛选评价乳腺癌化疗效果较好的标志物。方法:采用 ELISA 法测定 48 例乳腺癌患者化疗前及经新辅助化疗后的血清 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 的检测值。结果:在化疗有效组患者血清中,化疗前、后 CA15-3、CEA 和 CYFRA21-1 的检测值显著降低($P<0.05$),在化疗无效组患者血清中,CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 的检测值无显著变化($P>0.05$),经 logistic 多因素回归分析,CA15-3、CYFRA21-1 和 CEA 可作为评价乳腺癌化疗疗效的指标,其评价作用由强到弱依次降低。结论:血清中 CA15-3、CYFRA21-1 和 CEA 在评价乳腺癌化疗效果中均有一定价值,而 CA15-3 价值更大。

【关键词】标志物;乳腺癌

【中国图书分类法分类号】R737.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-01-22

The application of five serum markers in therapeutic effectiveness evaluation with breast cancer

GAO Han, et al

(*Breast Diseases, Southwest Hospital, the Third Military Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To approach the change of five serum markers such as CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 and TPS with breast cancer between pre-and post-neoadjuvant chemotherapy, to screen the better treatment effectiveness evaluation markers. *Methods*: The serum markers such as CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 and TPS of 48 cases with breast cancer were detected by enzyme linked immunosorbent assay respectively pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Results*: In effective group, CA15-3、CYFRA21-1 and CEA were significantly decreased($P<0.05$), but in ineffective group, CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 and TPS had no obviously change ($P>0.05$). Through Logistic multiple factor regression analysis, CA15-3、CYFRA21-1and CEA were the better markers of among the five markers to evaluate the neoadjuvant chemotherapy efficacy of breast cancer, and evaluate role from strong to poor by turns. *Conclusion*: CA15-3 was the best marker of five serum markers to evaluate the neoadjuvant chemotherapy efficacy of breast cancer.

【Key words】Markers; Breast cancer

近年来,乳腺癌的发病率日益增高,已经严重威胁着妇女的生命健康,新辅助化疗自从 1970 年开展以来,从早期的转移性乳腺癌治疗越来越多应用于可手术乳腺癌的治疗。但如何评价新辅助化疗对患者是否有效,临床常规通过查体、B 超及钼靶 X 线对原发灶及腋窝淋巴结的检查来评定[1],本实验尝试结合肿瘤标志物浓度的测定来评价新辅助化疗的疗效。为此,我们选择了敏感性和特异性相对较高的 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 等 5 种标记志物,通过检测乳腺癌患者化疗前及经新辅助化疗后的血清 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 的浓度,经多因素分析,筛选较好的评价乳腺癌疗效的指标。

作者介绍:高 寒(1973-),女,硕士生,主治医师,主要研究方向:乳腺癌血清标志物。

1 材料和方法

1.1 检测对象

48 例乳腺癌病例均系我院 2005 年 3 月~2005 年 8 月的住院病人,均为女性,所有病例均经病理学证实,其中有浸润性导管癌 41 例,浸润性小叶癌 4 例,髓样癌 2 例,乳腺浸润性筛状癌 1 例,采用 1997 年国际抗癌联盟(UICC)公布的乳腺癌 TNM 分类法进行 TNM 分期,其中Ⅰ期有 17 例,Ⅱ期有 15 例,Ⅲ期有 9 例,Ⅳ期有 7 例,平均年龄 43 岁,两组病例

维普资讯 http://www.cqvip.com

均于入院时取晨血 3ml,离心沉淀后取上清液备用。

1.2 检测方法

CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 试剂盒均购自瑞典 CanAg 公司,TPS 试剂盒购自瑞典 IDL 生物试剂公司,原理均为生物素-亲和素双单抗夹心法,形成亲和素-生物素-抗体-抗原-酶标抗体复合物,均采用日本 BIO-RAD 公司生产的 MODEL550 全自动酶标仪进行检测,测定程序按试剂盒所附操作规范进行。

1.3 临床疗效评价标准

按 WHO 实体瘤疗效判定标准,完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),所有病例均经 TE 方案(紫杉醇 175mg/m^2,表阿霉素 60mg/m^2,14 天/周期)化疗 2~4 个周期,所有入组病例中包块直径<2.0cm 者行 2 周期化疗,包块直径>2.0cm 者行 3~4 周期化疗,化疗前、后均行查体及超声检查。

1.4 统计学处理

用配对 t 检验和 Logistic 多因素回归分析进行统计学处理。

2 结 果

2.1 肿瘤对新辅助化疗的临床反应

根据 WHO 实体瘤疗效判定标准,在 48 例病例中 34 例临床有效,14 例临床无效,有效率为 70.83%,且化疗周期与化疗疗效无相关性。

2.2 五种标志物在有效组和无效组化疗前、后浓度变化

于有效组中,化疗后血清 CA15-3、CEA、CYFRA21-1 浓度显著降低,有统计学差异(P<0.05),化疗后 CA125 和 TPS 浓度亦降低,但未见显著性差异(P>0.05);于无效组中,血清 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 浓度在化疗前、后均无显著变化(P>0.05)。结果见表 1。

2.3 CYFRA21-1、CA15-3 和 CEA 浓度变化对乳腺癌新辅助化疗疗效评价的分析

把 CYFRA21-1、CA15-3 和 CEA 作为自变量(X_j),化疗疗效作为应变量(Y),量化后行 Logistic 全因素分析(表 2)。从全因素 Logistic 回归模型上看 CA15-3(X_2),CYFRA21-1(X_1)、CEA(X_3)对化疗结果的影响有显著性,且 CA15-3 对化疗疗效评价价值更大(表 3)。

表 1 五种血清标志物在乳腺癌化疗前、后检测结果

标志物	有效组			无效组		
	化疗前	化疗后	P	化疗前	化疗后	P
CA15-3(U/ml)	42.5±31.6	20.7±18.6	0.0132	40.1±33.8	41.9±38.1	0.253
CA125(U/ml)	23.1±18.4	20.7±11.8	0.0704	25.9±19.8	23.7±20.8	0.198
CEA(μg/l)	21.5±20.4	15.0±11.3	0.0267	19.1±18.4	17.2±14.3	0.187
CYFRA21-1(ng/ml)	50.3±38.1	27.8±20.7	0.0214	51.9±41.5	48.8±38.8	0.212
TPS(U/l)	24.6±20.7	21.6±13.5	0.0652	26.2±22.1	25.8±23.4	0.243

表 2 Logistic 回归各因素量化表

因素	变量名	说明
CYFRA21-1 浓度变化	X_1	降低=1,升高=2
CA15-3 浓度变化	X_2	降低=1,升高=2
CEA 浓度变化	X_3	降低=1,升高=2
化疗效果	Y	有效=0,无效=1

表 3 全因素 Logistic 回归分析结果表

变量	回归系数	标准误	Wald	Wald	标准化	比数比
X_j	b	S_{bj}	χ^2	P	回归系数	OR
常数项	-4.563	1.432	9.12	0.006		
X_1	1.231	0.564	3.86	0.038	0.403	4.38
X_2	3.125	1.236	6.25	0.014	0.695	21.45
X_3	0.924	0.492	3.42	0.046	0.384	3.94

3 讨 论

新辅助化疗是近十年来在乳腺癌综合治疗中重要手段之一,在临床中主要用于早中期及局部晚期乳腺癌患者,前者的目的是增加保乳手术的机会,后者是提高手术切除率及总体生存率;同时新辅助化疗能减小播散,消灭微转移[2],但由于化疗药物本身具有细胞毒性,而肿瘤存在对化疗药物的不敏感性,致使患者在接受化疗后可能出现肿瘤没有得到有效控制,反而产生不良反应,有时即使根据肿瘤类型选择了相应的经典化疗方案,但由于肿瘤的异质性也无法预测化疗疗效,使治疗存在盲目性,现在,评价乳腺癌化疗疗效的方法较多,但由于各种方法都有其不足之处,如磁共振费用过高,物

维普资讯 http://www.cqvip.com

理检查和 B 超检查存在人为及技术偏差带来的影响,因而有必要从不同的层面探索一种既准确又简便、可重复性强的评价方法来评价新辅助化疗疗效,以指导临床选择化疗药物和化疗方案,实现乳腺癌的个体化治疗,提高临床化疗疗效。

目前,已经发现多种与乳腺癌相关的血清标志物,如 CA15-3、CA27.29、CA19-9、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 等,其中 CA15-3 是一种得到公认的乳腺癌相关抗原,国外研究者认为它可以常规的用于乳腺癌的诊断、化疗疗效评价及术后随访[3],有研究者发现 CA15-3 作为一个预测因子是与肿瘤的大小和淋巴结状况相独立的,并且较肿瘤的大小和淋巴结状况具有更强的预测评价作用,因此,认为它可以作为乳腺癌独立的预测因子[4]。国外有学者报道在进展期乳腺癌化疗有效患者中 CA15-3 的浓度可以下降 90.5%[5]。在我们的研究中发现 CA15-3 在化疗有效组病例中,血清浓度下降明显,在化疗无效组病例中,浓度反而较化疗前增高,说明该化疗方案不适合患者,并通过 Logistic 回归分析发现 CA15-3 在五个指标中对新辅助化疗疗效评价价值最大,因此,CA15-3 可以用于乳腺癌疗效评价,并可以指导临床改变相应的适合患者的化疗方案。

CEA 作为一种较为广谱的血清标志物,在乳腺癌患者中可以作为选择高危人群的检测手段,并且监测疗效分析和预测乳腺癌复发或转移方面有一定价值[6],也有研究者发现 CEA 可以反应肿瘤的一些生物学特征,如 ER 或 PR 的状态[7],Martínez 等研究者也发现当预测因子 CEA 不正常时,患者 5 年总生存率从 78%下降至 52%,无瘤生存率从 68%下降至 47%[8]。CYFRA21-1 作为一种研究较为广泛的血清标志物,它也可以用于监测乳腺癌的复发和观察乳腺癌治疗效果,对复发乳腺癌患者其阳性率为 84.6%,经手术治疗以后,CYFRA21-1 水平可降至正常,并且 CYFRA21-1 与乳腺癌化疗反应具有很好的相关性[9]。Nzkata 等人也研究发现乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 水平逐渐升高提示有远处转移和(或)疗效不佳[10]。

在本研究中,我们发现血清标志物 CA15-3、CYFRA21-1 和 CEA 都能够很好的反应化疗效果,在化疗后肿块缩小明显的患者中标志物浓度下降明显,而在癌块缩小不明显的患者中标志物下降不明显,并且通过 Logistic 多因素回归分析,CA15-3、CYFRA21-1 和 CEA 作用强度由强到弱依次减低,但这些标志物的浓度降低是否提示患者预后较好尚需要我们进一步随访观察。

(通讯作者:姜 军,电话:68775416,E-mail:jcbd@med-mail.com.cn)

参 考 文 献

[1] Loehberg CR,Lux MP,Ackermanns,et al.Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer:which diagnostic procedures can be used[J].Anticancer Res,2005;25(3c):2519-2525.

[2] Hutcheon AW,Heys SD,Sarkar TK,et al.Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer[J].Breast Cancer Res Treat,2003;79suppl 1:S19-24.

[3] Einarsson R.,Lindman H.,Bergh J.Use of TPS and CA 15-3 assays for monitoring chemotherapy in metastatic breast cancer patients[J]. Anticancer Res,2000;20:5089-5093.

[4] Duffy M J,Shering S,Sherry F,et al.CA 15-3:a prognostic marker in breast cancer[J].The International Journal Of Biological Markers,2000;15:330-333.

[5] Izabela liwowskal BCDEF,Zygmunt KopczyńskilADFG,Diagnostic,et al.value of measuring serum CA 15-3,TPAand TPS in women with breast cancer[J].Postepy Hig Med Dosw,2006;60:295-299.

[6] Lumachi F,Ermani M,Brandes A A,et al.Predictive value of different prognostic factors in breast cancer recurrences:multivariate analysis using a logistic regression model[J].Anticancer Research,2001;21(6A):4105-4108.

[7] Nishimura R,Nagao K,Miyayama H,et al.Elevated serum CA15-3 levels correlate with positive estrogen receptor and initial favorable outcome in patients who died from recurrent breast cancer [J].Breast cancer,2003;10(3):220-227.

[8] Martínez-Trufero.Serum markers and prognosis in locally advanced breast cancer[J].Cancer,2005;91(6):522-530.

[9] Nakata B,Takashima T.Serum CYFRA 21-1 (cytokeratin-19 fragments) is a useful tumour marker for detecting disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer[J].Cancer,2004;91(5):873-878.

[10] NzkataB,OgawaY.Serum CYFRA21-1 is one of the most reliable markers for breast Carcinoma[J].Cancer,2000;89 (6):1285-1292.