DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.22.008
第26卷第22期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 22
2004年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2004

文章编号:1000-5404(2004)22-2001-03

论著

血清CA125动态变化与上皮性卵巢癌患者预后关系的初探

何 畏[1],叶之美[2],熊光武[1],姚珍薇[2],梁志清[1] ([1]第三军医大学西南医院妇产科,重庆 400038;[2]重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400014)

提 要:目的 探讨血清CA125动态变化与卵巢癌患者预后的关系。方法 应用放免法测定手术前后以及应用含铂类的联合化疗过程中血清CA125水平,并回顾分析CA125的动态变化、转阴时间和半衰期与患者预后的关系。结果 所有上皮性卵巢癌患者术前CA125均大于正常值,且晚期肿瘤明显高于早期肿瘤;CA125转阴时间(NT)与肿瘤期别有一定关系,NT≤8周者平均4年生存率高于NT>8周者;$T_{1/2}$≤20 d者平均存活36个月,而>20 d者(30例)平均存活25个月。结论 血清CA125转阴时间和半衰期对上皮性卵巢癌患者的预后有较重要的提示价值。重视治疗后8周或第3次化疗前血清CA125水平,对于适时调整临床治疗方案有重要的指导作用。

关键词:上皮性卵巢癌;CA125;动力学;预后
中图法分类号:R730.23;R730.43;R737.31 文献标识码:A

Relationship between the kinetics of serum CA125 and the prognosis of epithelial ovarian carcinoma patients

HE Wei[1], YE Zhi-mei[2], XIONG Guang-wu[1], YAO Zhen-wei[2], LIANG Zhi-qing[1] ([1]Department of Obstetrics and Gynecology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the dynamic changes of serum CA125 and the prognosis of epithelial ovarian carcinoma (EOC) patients. **Methods** The CA125 serum levels were determined by radioimmunoassay before and after operation and during platinum-based combination chemotherapy in 48 EOC patients. The kinetics, half-life time ($T_{1/2}$), the time for normalization (NT) of CA125, and the prognosis of EOC patients were analyzed retrospectively. **Results** The pre-operative CA125 level higher than 35 U/ml was found in each EOC patient. The average four-year-survival rate of patients with CA125 level below the upper normal limit at 8 weeks after operation was higher than that of patients without normal CA125 ($P<0.05$). There was a close correlation between the half-life and the survival rate. The average survival time of patients with $T_{1/2}<20$ d and $T_{1/2}>20$ d was 36 and 25 months, respectively. **Conclusion** CA125 is well established as an accurate and reliable means for monitoring the response to treatment of EOC. It is possible to predict treatment response by the half-time of CA125 during chemotherapy and the time needed for normalization of CA125 levels can be used to divide patients into good and poor prognostic groups early during chemotherapy.

Key words: epithelial ovarian carcinoma; CA125; kinetics; prognosis

卵巢癌是一种恶性程度较高的妇科肿瘤。由于它深居盆腔,难于发现,早期症状不典型,又缺乏较特异的检测手段,故发现时多属晚期,其5年存活率徘徊在30%左右。如何预测患者预后,更科学地指导临床治疗,改善患者生存质量,延长存活期是临床工作迫切需要解决的问题。已知CA125是上皮性卵巢癌的一种肿瘤相关抗原[1]。为了解其动态变化与肿瘤预后的关系,我们对48例上皮性卵巢癌做一回顾。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择1997年至今在我科及重庆医科大学附属第一医院妇产科初诊的上皮性卵巢癌(epithelial ovarian carcinoma, EOC)患者共48例,平均年龄54.5岁,均接受肿瘤细胞减灭术,并根据

作者简介:何 畏(1970-),女,四川省蓬溪县人,博士,主治医师,主要从事计划生育、妇科肿瘤方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68754000-73145

收稿日期:2003-08-22;修回日期:2004-04-16

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

术中发现按FIGO(1988年)标准分期:Ⅰ期2例,Ⅱ期6例,Ⅲ期31例,Ⅳ期9例。手术后残余肿瘤直径小于2 cm者32例,分别为2例Ⅰ期、6例Ⅱ期和24例Ⅲ期患者。术后病理报告证实浆液性囊腺癌39例、粘液性囊腺癌5例、低分化腺癌和卵巢子宫内膜样癌各2例。

所有患者术后1~6 d开始化疗,以后每4周化疗1次,总共8~12个疗程,其中大剂量腹腔化疗2~4次,以后续以静脉化疗。化疗方案为顺铂加环磷酰胺(PC)、顺铂加环磷酰胺加阿霉素(PAC)、顺铂加环磷酰胺加足叶乙甙(PVC)、卡铂加环磷酰胺、紫杉醇加环磷酰胺。行2次细胞减灭术者10人(Ⅲ期7人、Ⅳ期3人),其中术后残余肿瘤小于2 cm者4人;另行腹腔镜检查2人,均为Ⅲ期患者,术后活检均为微小腹膜转移瘤。患者随访时间2~62个月。

1.2 血清CA125的检测

手术前、手术后1周及每次化疗前抽取静脉血3 ml,自然凝固后离心收集上清液置冰箱备检;以放免法检测CA125水平;停止化疗后的病员每3个月随访1次,除测定CA125外,还需行妇科三合诊、盆腹腔B超、胸部X片和/或CT、MRI检查。

CA125半衰期(half-time,$T_{1/2}$)计算参照文献[1],计算公式如下:其中C_1为术前的CA125,C_2为术后3个月内最低CA125值;t_1和t_2分别为对应的时间(单位:d)。

$$T_{1/2}=\frac{\ln 2\times(t_2-t_1)}{\ln C_2/C_1}$$

CA125转阴时间(normalization time,NT)患者CA125降至正常上限的最早时间(单位:月)。CA125正常值上限为35 U/ml。

1.3 统计学处理

计量资料数据用$\bar{x}\pm s$表示,行t检验,Kaplan-Meier法计算生存率,对生存率做对数秩和检验。

2 结果

2.1 卵巢癌患者血清CA125水平与临床分期的关系

测定48例患者手术前后CA125水平,并与其术后具体临床分期相对应(表1)。晚期卵巢癌患者(Ⅲ+Ⅳ期)的CA125值明显高于早期患者(Ⅰ+Ⅱ期);不论期别早晚,手术后血清CA125值均明显低于手术前($P<0.05$)。

表1 卵巢癌患者血清CA125水平与临床分期的关系($\bar{x}\pm s$, U/ml)

Tab 1 Relationship between clinical stages and levels of serum CA125 in EOC patients($\bar{x}\pm s$, U/ml)

Clinical stage	n	Before operation	After operation
Ⅰ+Ⅱ	8	776.68±68.52	189.54±41.32 #
Ⅲ+Ⅳ	40	1024.62±258.40 *	343.23±84.55 #

*: $P<0.05$, *vs* Ⅰ+Ⅱ; #: $P<0.05$, *vs* before operation

2.2 卵巢癌患者血清CA125转阴时间与临床分期的关系

48例患者手术后定期治疗或随访,测定血清CA125水平,可见早期肿瘤患者其转阴时间明显短于晚期患者;晚期患者中约50%患者在8周左右出现CA125转阴。

2.3 卵巢癌患者血清CA125半衰期与临床分期及生存期的关系

按上述公式计算每一位ECO患者血清CA125的半衰期,结果早期卵巢癌患者的$T_{1/2}$为(16.85±2.66) d;晚期卵巢癌患者的$T_{1/2}$为(25.96±19.52) d,二者间未发现明显差别。

以$T_{1/2}$ 20 d为界将病员分为2组,分别计算平均存活时间。小于20 d者(18例)平均存活36个月,而大于20 d者(30例)为25个月。

2.4 CA125转阴时间与生存期

以手术后8周为界,根据第3次化疗前CA125是否降至正常上限以下,将病员分为两组,统计各自的生存期,按Kaplan-Meier法计算生存率(图1);NT≤8周的4年存活率为41.18%明显高于NT>8周组14.28%($P<0.05$)。

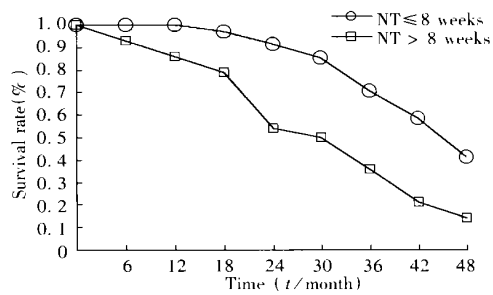


图1 CA125转阴时间与生存率的关系

Fig 1 Relationship between NT of CA125 and the survival rate

3 讨论

影响卵巢癌预后的因素众多,包括:肿瘤期别、组织类型、患者年龄、机体免疫机能状况、抑癌基因的表达、肿瘤标志物水平、术后肿瘤残留灶大小等。CA125被公认为是上皮性卵巢恶性肿瘤最敏感的标志物,其水平高低与肿瘤期别、体积均存在一致性[3];CA125升高的病员生存时间明显短于正常组[4];CA125成为监测依据要比临床客观证据早1~6个月[5];故目前CA125已成为卵巢癌诊治和随访过程中一个常规的检测项目,可辅助临床了解上皮性卵巢癌治疗效果,然而在预测病员预后方面,其作用尚无明确认识[6,7]。

分析以往资料可以明确看出:肿瘤细胞减灭术可使肿瘤负荷明显缩小,血清中CA125水平显著下降;且肿瘤临床分期与CA125的升高程度有一定关系。从患者CA125的动态变化可见转阴时间多集中在8~12周左右,早期肿瘤患者其转阴时间明显短于晚期;以8周为界,转阴时间≤8周者其4年生存率显著高于转阴时间大于8周者,提示转阴时间可作为预测患

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

者预后的重要指标。

CA125半衰期是以卵巢癌治疗前水平为基数，以Buller模型计算的，并认为其半衰期延长提示患者病情进展和对化疗敏感性缺乏[2]；Hunter等[8]报道CA125半衰期≤20 d者生存时间较＞20 d者长两倍。我们的资料显示虽早期卵巢癌患者的$T_{1/2}$（16.85 d）与晚期（25.96 d）间未发现明显差别；但以20 d为界，$T_{1/2}$＞20 d者平均生存期明显小于$T_{1/2}$≤20 d者。

综上，CA125作为临床治疗上皮性卵巢癌的常规检测指标，在预测患者预后方面有较重要的提示价值。对CA125的观测不仅重视单次数值，而且要结合初治时水平，计算$T_{1/2}$和转阴时间。重视治疗后8周或第3次化疗前血清CA125水平，对于适时调整临床治疗方案有重要的指导价值。

参考文献：

[1] Buller R E, Berman M L, Bloss J D, *et al*. CA125 regression: a model for epithelial ovarian cancer response[J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 165(2): 360－367.

[2] Colakovic S, Lukic V, Mitrovic L, *et al*. Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer[J]. Int J Biol Markers, 2000, 15(2): 147－152.

[3] Akahira J I, Yoshikawa H, Shimizu Y, *et al*. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study[J]. Gynecol Oncol, 2001, 81(3): 398－403.

[4] Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, *et al*. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma [J]. Gynecol Obstet Invest, 1999, 47(1): 52－57.

[5] Berek J S, Bast R C Jr. Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection[J]. Cancer, 1995, 76(suppl 10): 2092－2096.

[6] Meyer T, Rustin G J. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer[J]. Br J Cancer, 2000, 82(9): 1535－1538.

[7] Hogdall C K, Norgaard Pedersen B, Mogensen O. The prognostic value of pre-operative serum tetranectin, CA-125 and a combined index in women with primary ovarian cancer[J]. Anticancer Res, 2002, 22(3): 1765－1768.

[8] Hunter V J, Daly L, Helms M, *et al*. The prognostic significance of CA125 half-life in patients with ovarian cancer who have received primary chemotherapy after surgical cytoreduction[J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163: 1164.

（编辑　刘洪娥）

（上接2000页）

以性别分组，177名女性中抗-HBs阳性数为154，阳转率为87%（154/177），达到免疫保护阈值117人，占女性人数66.1%（117/177），而95名男性抗-HBs阳性数为72，阳转率为75.8%（72/95），达到免疫保护阈值有51例，占男性人数53.7%（51/95），两组抗-HBs阳转率比较有显著性差异（$\chi^2=7.49$，$P<0.01$），说明女性在接种重组（酵母）乙型肝炎疫苗后的免疫应答效果高于男性。

以年龄分组，≤35岁的100人中抗-HBs阳性数为91，阳转率为91%（91/100），达到免疫保护阈值77人，占≤35岁77%（77/100）；而＞35岁的172人中抗-HBs阳性数为135，阳转率为78.5%（135/172），达到免疫保护阈值91人，占＞35岁52.9%（91/172），两组抗-HBs阳转率比较免疫应答效果差异显著（$\chi^2=7.05$，$P<0.01$）。

3　讨论

我国是乙肝病毒的高发地区，接种乙肝疫苗是预防、阻断乙肝病毒感染最有效的方法。医务人员由于工作的特殊性，更应加强自身保护意识，提供免疫保护最有效的方法就是接种重组酵母乙型肝炎疫苗。本次调查结果显示，272人中抗-HBs阳转率为83.1%，免疫效果良好。本次调查结果表明女性接种乙肝疫苗后抗-HBs的阳转率高于男性，与以往的研究报道结论一致。从年龄组结果分析35岁以下组抗-HBs的阳转率高于35岁以上组，且差异显著，可能与机体的免疫状况有关。因此，建议医院对每年新分配医务人员进行乙肝疫苗接种。

但是从调查结果显示接种疫苗后仍有16.9%（46/272）的人无抗-HBs抗体产生，一部分人所产生的抗-HBs不足以抵抗乙肝病毒，属弱应答者。出现这种情况，原因甚多，接种的剂量、浓度、部位、方法、程序是否准确可直接影响免疫效果。Roome等[1]研究报道：体重指数小于25者无（弱）应答率为8.6%，25～29者为11.0%，30～35者为11.5%，大于35者为61.5%（$P<0.001$）；吸烟者的无（弱）应答率为20.5%，不吸烟者为6.7%（$P=0.0002$）。有研究表明：对乙肝疫苗的无反应与宿主的II类主要组织相容性抗原（MHCII）表达有关，MHCII基因决定着对乙肝疫苗接种的反应性，提示人类对HBsAg的抗体无反应性为MHC连锁的隐性遗传[2]。无、弱免疫应答与HLA-DR7有关[3]。

关键词：重组（酵母）乙肝疫苗；免疫效果；乙肝表面抗体阳转率

中图法分类号：R392.7　　文献标识码：B

参考文献：

[1] Roome A J, Walsah S J, Cartter M J, *et al*. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel[J]. JAMA, 1993, 270(24): 2931－2934.

[2] 王吉耀. 现代肝病治疗——理论与进展[M]. 上海：上海医科大学出版社，1999. 5.

[3] 钱　毅，梁雪梅，邹　东，等. 乙肝疫苗无、弱应答与HLADR2.7、9相关性的研究[J]. 免疫学杂志，2001，17(6)：463－465.

（编辑　张　宁）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net