



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.029
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.029
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(6):934-938.

· 临床报道 ·

血清 CEA 和 CA19-9 水平与乳腺癌化疗疗效及预后的关系

汤继英^{1,2}, 汪选斌^{1,2}, 蔡晓军¹, 潘东风¹, 张莉¹, 曹风军¹

(湖北医药学院附属人民医院 1. 肿瘤中心 2. 中药药理实验室, 湖北 十堰 442000)

摘要

目的: 探讨乳腺癌患者外周血清癌胚抗原(CEA)、肿瘤相关抗原(CA19-9)水平与患者化疗疗效及预后的关系。

方法: 选取收治的69例复发转移性乳腺癌患者,均予以卡培他滨进行化疗,分别检测患者化疗前、化疗结束3周后的血清CEA、CA19-9水平,并根据患者的近期疗效、远期预后进行分组分析。

结果: 随访时间8~36个月,平均随访时间(28.4±6.6)个月,随访结束时12例患者存活,36个月的存活率为17.39%;无进展中位生存时间10.9个月(6.9~17.4)个月,总中位生存时间26.4(20.5~35.0)个月;CEA、CA19-9基线水平正常者的无进展中位生存时间、总中位生存时间与基线水平升高患者比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对于CEA或CA19-9升高的患者,化疗后CEA、CA19-9水平较化疗前基线水平降低 $\geq 25\%$ 者无进展中位生存时间、总中位生存时间均显著的长于化疗前基线水平降低 $<25\%$ 者($P<0.05$)。

结论: 检测复发转移性乳腺癌患者化疗前后的CEA、CA19-9水平可以预测化疗效果及预后。

关键词

乳腺肿瘤 / 化学疗法; 癌胚抗原; 肿瘤相关抗原; 预后

中图分类号: R737.9

体内激素水平的紊乱、过量的外源性雌激素的刺激以及BRCA1或者BRCA2基因的遗传易感性,均促进了我国现阶段乳腺癌的发病率的增高。虽然早

期的体格检查、钼靶射线以及乳腺超声检查可以显著提高乳腺癌筛查的成功率,但仍然存在25%~30%左右的患者临床确诊时已发生了明显的淋巴结转移或者脑转移,5年生存率不足25%^[1]。

根治性手术切除以及保留乳腺的根治性手术虽然可以显著改善临床预后,但对于发生明显转移的患者难以彻底切除而需要联合化学药物治疗。对于以紫杉醇、多西他赛、吉西他滨以及多

收稿日期: 2016-03-04; 修订日期: 2016-05-16。

作者简介: 汤继英, 湖北医药学院附属人民医院主治医师, 主要从事肿瘤放疗方面的研究。

通信作者: 曹风军, Email: tjyzls@sina.com

射治疗下肢浅静脉曲张[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(6):769-770.

Chen ZL, Zhang XC, Ma BB, et al. Endovenous laser ablation combined with foam sclerotherapy in treatment of varicose veins of lower extremities[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(6):769-770.

[8] Blaise S, Bosson JL, Diamand JM. Ultrasound-Guided Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein with 1% vs. 3% Polidocanol Foam: A Multicentre Double-Blind Randomised Trial with 3-Year Follow-Up [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2010, 39(6):779-786.

[9] 温朝阳, 刘小平, 王月香, 等. 超声引导下注射泡沫硬化剂治疗大隐静脉曲张[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(7):578-581.

Wen CY, Liu XP, Wang YX, et al. Follow-up of varicose veins with

incompetent great saphenous vein treated with ultrasound guided foam sclerotherapy[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2009, 18(7):578-581.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 王林君, 董阳民, 王松茂, 等. 超声引导下聚多卡醇泡沫硬化剂治疗大隐静脉曲张的早期临床疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(6):931-934. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.028

Cite this article as: Wang LJ, Dong YM, Wang SM, et al. Ultrasound-guided foam sclerotherapy with polidocanol in the treatment of incompetent great saphenous vein: analysis of early clinical efficacy[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(6):931-934. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.028

柔比星等化疗药物的随访研究较少,淋巴结转移以及细胞学分化程度可以为乳腺癌患者的临床转归提供参考依据,但对于预后预测的敏感性以及特异性均不足60%,且难以反应患者病情的波动情况^[2-4]。本次研究重在探讨乳腺癌患者外周血血清癌胚抗原(CEA)、肿瘤相关抗原(CA19-9)水平与患者化疗疗效及预后的关系,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院肿瘤科收治的69例复发转移性乳腺癌患者作为研究对象。年龄33~65岁,平均年龄(51.5±8.3)岁。化疗前KPS评分(75.5±3.2)分,其中术后胸壁复发13例,肺转移29例,肝转移17例,脑转移6例,腹膜后淋巴结转移4例。化疗方案为TAX联合Herceptin治疗,静脉滴注北京四环制药厂的TAX,35 mg/m²,三周进行1次;Herceptin为罗氏公司生产,静脉滴注,首剂量为4 mg/kg,一周1次,其后将剂量降低为2 mg/kg,周期2个月。TAX治疗过程中每隔6 h检测一次血压。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 乳腺癌患者的诊断主要依据术前超声、穿刺活检、术后病理证实;(2) 复发转移患者的诊断主要依据影像学检查作为依据;(3) 化疗前患者的KPS评分≥70分;(4) 化疗前获得患者的知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 合并严重的肝肾功能障碍的患者;(2) 本次研究前已经接受过化疗、免疫治疗的患者;(3) 不能耐受相关治疗措施的患者。

1.3 外周血CEA、CA19-9检测

患者于入院当时采肘静脉血,2 mL血样在室温下静置30 min后,4 000 r/min离心10 min分离血清,-80 ℃超低温冰箱保存,避免反复冻融,采集完成后一次性成批检测CEA、CA19-9。放射免疫试剂盒(LINCO,美国)检测血清CEA浓度,免疫放射试剂盒(北京佳科生物技术公司)检测血清CA19-9浓度。

1.4 研究方法

(1) 根据患者化疗前的外周血CEA、CA19-9检测水平分为正常组、升高组,CEA水平的正常水平为0~5 ng/mL,CA19-9的正常水平为0~27 U/mL;(2) 根据化疗结束后3周测定的外周血CEA、CA19-9检测水平,将外周血CEA、CA19-9升高的

患者分为下降率≥25%组和<25%组,对比各组患者的中位生存时间(接受治疗至因为乳腺癌死亡的时间)、无进展生存时间(治疗时到有确切证据证实患者疾病出现恶化的迹象的时间)差异。

1.5 统计学处理

数据分析在SAS 9.3软件包中处理,正态分布的计量指标采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;生存分析采用Kaplan-Meier法,中位时间组间比较采用Log-rank法;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 复发转移性乳腺癌患者的预后

随访时间8~36个月,平均随访时间(28.4±6.6)个月。随访结束时12例患者存活,36个月的存活率为17.39%,无进展中位生存时间10.9个月(6.9~17.4)个月(图1);总中位生存时间26.4个月(20.5~35.0)个月(图2)。

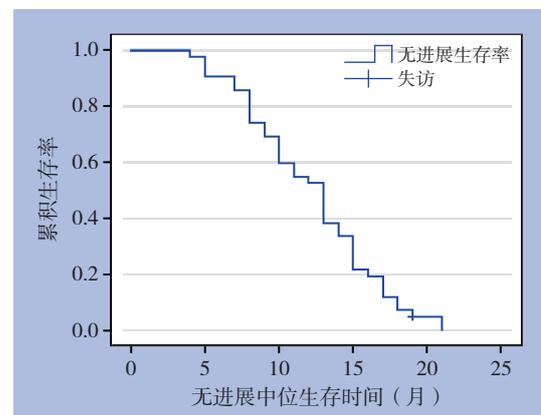


图1 患者的无进展中位生存时间

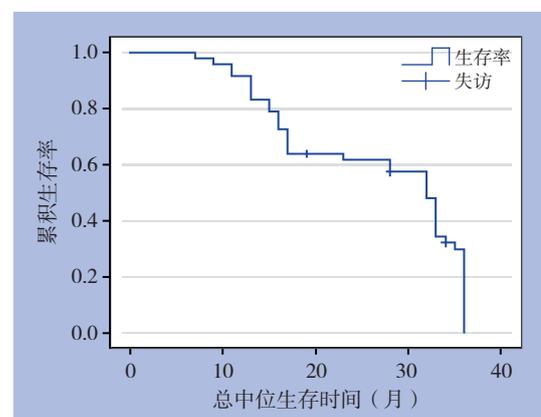


图2 患者的总中位生存时间

2.2 CEA、CA19-9 基线水平与患者无进展中位生存时间、总中位生存时间比较

CEA、CA19-9基线水平正常者的无进展中位生存时间、总中位生存时间与基线水平升高者之间均无统计学差异 ($P>0.05$) (表1-2)。

表1 CEA 基线水平与患者预后的关系 [中位数 (95% CI)]

CEA 基线水平	n	无进展中位生存时间 (月)	总中位生存时间 (月)
正常	12	11.4 (7.8~16.7)	27.4 (21.4~34.8)
升高	57	10.2 (6.6~15.5)	25.8 (19.8~32.5)
χ^2		1.096	1.294
P		0.317	0.308

表2 CA19-9 基线水平与患者预后的关系 [中位数 (95% CI)]

CA19-9 基线水平	n	无进展中位生存时间 (月)	总中位生存时间 (月)
正常	15	11.2 (8.0~16.2)	27.8 (22.3~33.4)
升高	54	10.5 (6.9~15.1)	26.1 (20.5~31.8)
χ^2		1.044	1.303
P		0.313	0.295

2.3 化疗后 CEA、CA19-9 水平与患者预后的关系

对于CEA或CA19-9升高的患者,化疗后CEA、CA19-9水平较化疗前基线水平降低 $\geq 25\%$ 者无进展中位生存时间、总中位生存时间均显著的长于CEA、CA19-9水平较化疗前基线水平降低 $<25\%$ 的乳腺癌患者 ($P<0.05$) (表3-4)。

表3 CEA 下降率与患者预后的关系 [中位数 (95% CI)]

化疗后 CEA 下降率	n	无进展中位生存时间 (月)	总中位生存时间 (月)
$\geq 25\%$	29	15.3 (10.6~17.5)	31.6 (26.7~34.9)
$< 25\%$	28	7.8 (6.1~12.2)	24.8 (19.8~29.4)
χ^2		5.982	7.024
P		0.017	0.004

表4 CA19-9 下降率与患者预后的关系 [中位数 (95% CI)]

化疗后 CA19-9 下降率	n	无进展中位生存时间 (月)	总中位生存时间 (月)
$\geq 25\%$	26	16.0 (11.4~17.5)	32.4 (25.7~35.0)
$< 25\%$	28	7.2 (6.0~11.8)	22.2 (19.4~27.0)
χ^2		6.294	8.904
P		0.01	<0.001

3 讨论

乳腺癌的高发年龄为50~54岁,特别是近绝经期女性由于体内激素的波动,进而导致雌激素结

合蛋白溶解降低,活性雌二醇或者雌三醇对于乳腺导管上皮以及小叶组织的刺激作用增强^[4]。此外未婚、未育、未哺乳、乳腺癌遗传病史以及易感基因p53、PTEN等,均促进了乳腺导管上皮以及间叶组织的恶性增殖性改变^[5-6]。除了炎性乳癌以及乳头湿疹样乳癌,多数乳腺癌早期仅为质地较实的囊实性包括,无明显乳腺溢乳或者皮肤色泽的改变,同时少数情况下可误诊为乳腺纤维腺瘤而延误诊治。乳腺根治术、乳腺扩大根治术以及保留乳腺的乳腺癌根治性手术为临床上较为常用的手术方式,对于胸小肌、腋窝以及锁骨下相关引流部位的淋巴结清扫有利于降低术后复发率、改善预后^[7-8]。

但相关统计研究^[9-10]表明,40%左右的乳腺浸润型导管癌需要联合术后新型辅助化疗,特别是以吉西他滨或者多柔比星为基础用药的化疗方式,可以显著提高患者术后总生存率约6%~7%。然而对于不同化疗方案临床预后的分析缺乏统一的指标,乳腺癌患者的临床特征如临床分期、淋巴结转移以及病理类型等均难以有效指导术后化疗方案的制定或者变更。肿瘤血清学指标为肿瘤在发生发展中释放或者代谢产生的表面蛋白抗原,对于CEA、CA19-9等指标的监测有利于为术后准确评估患者的临床转归提供参考。

癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 以及CA19-9可广泛存在于内胚叶起源的消化系统癌,特别是对于上皮来源性的消化道肿瘤早期具有较高的诊断灵敏度,同时在卵巢癌、甲状腺癌以及乳腺癌等腺体细胞含量较多的组织中异常表达^[11-12]。本次研究中纳入的相关病例均采用25 mg/d卡培他滨为基础的化疗方案,术后随访研究发现乳腺癌患者的3年存活率不足30%,总生存时间不足30个月。

研究者^[13-14]也发现采用吉西他滨联合75 mg/d的卡铂进行静脉化疗,虽然患者术后的总生存时间显著延长了6~8个月,但总生存时间仍然不足35个月,与本次研究结论较为相似,提示了乳腺癌患者预后的不佳。相比而言本次研究针对CEA、CA19-9基线水平进行了分析是对于在乳腺癌术后相应的随访时间内进行动态的血清学指标分析,相比于传统的静态的CEA或者CA19-9分析更能体现患者病情的改变。基线正常的乳腺癌患者无

进展中位生存时间为11.4个月, 总体生存时间为31.6个月, 而CEA基线明显升高的患者其无进展中位生存时间以及总体生存时间分别为10、25个月, 两组患者无统计学差异。

Bjaanaes等^[15-16]通过分析吉西他滨联合紫杉醇进行转移复发性乳腺癌的化疗研究, 随访12个月后发现CEA平均达(45.6±2.6)U/L的患者, 其总缓解率以及完全缓解率与CEA平均为(15.5±1.2)U/L的乳腺癌患者无明显的差异。对于CA19-9的分析体现的相似的结论^[17-20], 不同之处在于本文就CEA以及CA19-9反应了乳腺癌患者乳腺导管以及小叶组织异常增生过程中癌基因的扩增情况。Log-rank χ^2 值分析结果表明, 化疗后CEA、CA19-9水平较化疗前基线水平降低 $\geq 25\%$ 的乳腺癌患者无进展中位生存时间、总中位生存时间均显著延长, 进一步提示了CEA、CA19-9对于评估化疗后乳腺癌患者临床转归的价值。

综上所述, 血清CEA和CA19-9水平与乳腺癌患者化疗后的无进展生存时间、总体生存时间有关。通过随访监测血清CEA和CA19-9水平的动态变化, 进而进行基线描述对比, 有利于准确评估乳腺癌患者的临床预后。

参考文献

- [1] 张新毅. 乳腺钼靶X射线摄片联合血清CA15-3、CEA和OPN在乳腺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23):6640-6641.
Zhang XY. Value of molybdenum target x-ray combined with serum CA15-3, CEA and OPN in diagnosis of breast cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(23):6640-6641.
- [2] 周金妹, 江泽飞. 液体肿瘤生物指标检测对乳腺癌患者的临床价值[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(8):636-640.
Zhou JM, Jiang ZF. The clinical value of liquid tumor biomarker detection for breast cancer[J]. China Oncology, 2014, 24(8):636-640.
- [3] 肖亮生, 黄江玲, 邱少雄, 等. CA153和CEA检测在三阴乳腺癌中的应用价值[J]. 广东医学, 2013, 34(13):2029-2031.
Xiao LS, Huang JL, Qiu SX, et al. Application value of CA153 and CEA determination in triple negative breast cancer[J]. Guangdong Medical Journal, 2013, 34(13):2029-2031.
- [4] 罗海涛, 邹静荷, 古伟光, 等. 卡培他滨维持治疗对联合化疗有效的复发转移三阴乳腺癌的临床观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(24):3357-3359.
Luo HT, Zou JH, Gu WG, et al. Clinical observation of capecitabine continuous maintenance in treatment recurrence of triple-negative breast cancer with reaction to combined chemoradiotherapy[J]. Chongqing Medical Journal, 2015, 44(24):3357-3359.
- [5] 梅雅琪, 杨娅娟, 苏丹, 等. 乳腺癌术后化疗患者的疾病感知及相关因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(8):567-569.
Mei YQ, Yang YJ, Su D, et al. Illness perception and relevant factors in breast cancer patients undergoing postoperative chemotherapy[J]. Chinese Mental Health Journal, 2015, 29(8):567-569.
- [6] Kristiansen S, Jørgensen LM, Hansen MH, et al. Concordance of Hypermethylated DNA and the Tumor Markers CA 15-3, CEA, and TPA in Serum during Monitoring of Patients with Advanced Breast Cancer[J]. Biomed Res Int, 2015:986024. doi: 10.1155/2015/986024.
- [7] 秦春华, 李凤霞. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察及其对肿瘤标志物的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15):1420-1421.
Qin CH, Li FX. Effects and influences of chemotherapy combined with minor bupleurum decoction on tumor markers of advanced breast cancer[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2015, 35(15):1420-1421.
- [8] 赵瑞华, 李向柯, 张伟杰. 血浆miR-221的表达与乳腺癌患者新辅助化疗疗效的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(10):1087-1092.
Zhao RH, Li XK, Zhang WJ. Plasma miR-221 expression could predict chemosensitivity to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2014, 41(10):1087-1092.
- [9] 刘钊, 张西园, 马骏卿, 等. 小牛脾提取物注射液联合多西他赛加卡培他滨方案治疗晚期乳腺癌临床观察[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(10):1116-1119.
Liu Z, Zhang XY, Ma JQ, et al. Clinical Observation of Calf Spleen Extractive Injection Combined with Docetaxel plus Capecitabine Chemotherapy in Treatment for Advanced Breast Cancer Patients[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2014, 41(10):1116-1119.
- [10] 郭文斌, 高伟, 刘金涛, 等. 吡啶菁绿荧光导航技术在乳腺癌前哨淋巴结活检中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):658-662.
Guo WB, Gao W, Liu JT, et al. Application of indocyanine green fluorescence navigation in sentinel lymph node biopsy for breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):658-662.
- [11] 付明刚, 刘莎, 郭丽英. 乳晕下与肿瘤周围注射示踪剂定位乳腺癌前哨淋巴结的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015,

- 24(5):663-668.
- Fu MG, Liu S, Guo LY. Subareolar versus peritumoral tracer injection for location of sentinel lymph node in breast carcinoma: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):663-668.
- [12] 崔宁. 年轻乳腺癌患者保乳手术后的局部复发及总体预后情况分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(5):373-377.
- Cui N. Local recurrence and overall prognosis analysis of breast conservation therapy in young woman with breast carcinoma[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2015, 18(5):373-377.
- [13] 郑敏, 曹永晋, 蔡伟华. 脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1基因与乳腺癌细胞对吉西他滨耐药的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(10):858-860.
- Zheng M, Cao YJ, Cai WH. Relationship on chemoresistance between the apurinic/aprimidinic endonuclease/redox factor-1 in breast cancer with induction of gemcitabine[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31(10):858-860.
- [14] 师丙帅, 王文胜, 赵爱国, 等. 奈达铂联合吉西他滨治疗转移性三阴性乳腺癌近期疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(13):2154-2156.
- Shi BS, Wang WS, Zhao AG, et al. Short-term observation of nedaplatin plus gemcitabine in treatment of metastatic triple negative breast cancer[J]. The Journal of Practical Medicine, 2014, 30(13):2154-2156.
- [15] Bjaanaes MM, Fleischer T, Halvorsen AR, et al. Genome-wide DNA methylation analyses in lung adenocarcinomas: Association with EGFR, KRAS and TP53 mutation status, gene expression and prognosis[J]. Mol Oncol, 2016, 10(2):330-343.
- [16] 蔡立青. 保留肋骨间神经和胸前神经入路对乳腺癌术后并发症及预后的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(12):942-945.
- Cai LQ. Impact of retention between the ribs nerve and nerve into the path of postoperative chest complications in patients with breast cancer and prognosis[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2014, 17(12):942-945.
- [17] Caglar M, Kupik O, Karabulut E, et al. Detection of bone metastases in breast cancer patients in the PET/CT era: Do we still need the bone scan?[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2016, 35(1):3-11.
- [18] Alnaes G, Ronneberg JA, Kristensen V, et al. Heterogeneous DNA Methylation Patterns in the GSTP1 Promoter Lead to Discordant Results between Assay Technologies and Impede Its Implementation as Epigenetic Biomarkers in Breast Cancer[J]. Genes (Basel), 2015, 6(3):878-900.
- [19] Pottier G, Marie S, Goutal S, et al. Imaging the impact of the P-glycoprotein (ABCB1) function on the brain kinetics of metoclopramide[J]. J Nucl Med, 2016, 57(2):309-314.
- [20] Provatopoulou X, Georgiou G P, Kalogera E, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics[J]. BMC Cancer, 2015, 15:898. doi: 10.1186/s12885-015-1898-1.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 汤继英, 汪选斌, 蔡晓军, 等. 血清CEA和CA-199水平与乳腺癌化疗疗效及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(6):934-938. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.029

Cite this article as: Tang JY, Wang XB, Cai XJ, et al. Relationship of serum CEA and CA19-9 levels with therapeutic effect and prognosis of chemotherapy for breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(6):934-938. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.06.029