

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.016

卡培他滨化疗方案在复发转移性乳腺癌患者治疗前后 CEA、CA199 水平与化疗疗效及预后的关系

张剑辉,孙敬荣,周宪方,栾世超,于增峰

河北省邢台市清河县中心医院肿瘤中心,河北邢台 054800

摘要:目的 采取卡培他滨化疗方案对复发转移性乳腺癌患者进行治疗,检测治疗前后癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)水平,分析其与近期疗效和远期预后的关系。**方法** 选取该院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 45 例行卡培他滨化疗方案治疗的复发转移性乳腺癌患者作为研究对象,以自动化学发光免疫分析仪采用化学发光法检测患者化疗前后 CEA、CA199 水平,分析 2 项指标与无进展生存期和总生存期的关系。**结果** 化疗前,CEA、CA199 基线水平正常和升高患者在平均无进展生存期和平均总生存期方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。化疗后与化疗前基线水平比较,CEA、CA199 水平下降幅度 $\geq 25\%$ 的患者平均无进展生存期和平均总生存期均长于下降幅度 $< 25\%$ 的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 卡培他滨化疗方案治疗复发转移性乳腺癌对 CEA、CA199 水平有较大影响,从而影响患者近期疗效和远期预后,化疗前后对患者 CEA、CA199 水平进行检测,分析其变化情况,对化疗疗效及预后有较高预测价值。

关键词:卡培他滨; 乳腺癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 疗效; 预后

中图法分类号:R446.1;R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)20-2971-04

The relationship between CEA,CA199 levels and the efficacy and prognosis of chemotherapy regimen of capecitabine in patients with recurrent and metastatic breast cancer

ZHANG Jianhui, SUN Jingrong, ZHOU Xianfang, LUAN Shichao, YU Zengfeng
Cancer Center, Central Hospital of Qinghe County, Xingtai, Hebei 054800, China

Abstract: **Objective** To test the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate chain antigen 199 (CA199) and so as to analyze the relationship of the two indicators with the efficacy and prognosis of chemotherapy regimen of capecitabine in patients with recurrent and metastatic breast cancer before and after treatment. **Methods** A total of 45 patients with recurrent and metastatic breast cancer treated with capecitabine chemotherapy regimen in our hospital from January 2012 to December 2015 were selected as the research objects. The levels of CEA and CA199 were detected by chemiluminescence immunoassay before and after chemotherapy, and the relationship between the two indexes and progression-free survival and overall survival was analyzed. **Results** Before chemotherapy, there was no significant difference in mean progression-free survival and mean total survival between patients with normal baseline CEA and CA199 and those with elevated baseline level ($P>0.05$). Compared with the baseline level before chemotherapy, the average progression-free survival and total survival of patients with CEA and CA199 decreased by 25%, or above than 25% after chemotherapy were longer than those of patients with less than 25% after chemotherapy, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Capecitabine chemotherapy regimen in the treatment of recurrent and metastatic breast cancer have a greater impact on CEA and CA199 levels, thus affecting the short-term efficacy and long-term prognosis of patients. The detection of CEA and CA199 before and after chemotherapy should be strengthened, and the change of CA199 should be analyzed, which has a high predictive value for the efficacy and prognosis of chemotherapy.

Key words: capecitabine; breast cancer; carcinoembryonic antigen; carbohydrate chain antigen 199; efficacy; prognosis

乳腺癌是妇科常见的恶性肿瘤,具有较高的发病率。有报道显示,世界各国每年新增乳腺癌患者高达 120 万,超过 50 万因乳腺癌死亡^[1]。临床对于乳腺癌多以手术治疗配合放疗、化疗、分子靶向治疗为主,尽

管具有良好的治疗效果,但是受紫杉醇、蒽环类药物广泛应用而增加患者耐受的影响,治疗后患者远期预后往往不佳,容易发生复发转移^[1]。由此看出,进一步寻找更为持久、有效的治疗方法,对复发转移性乳

腺癌患者的预后改善和生存期延长至关重要。临床研究证明,采用卡培他滨化疗方案治疗复发转移性乳腺癌患者,对癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)水平具有良好的降低效果,疗效较为确切^[2]。本研究针对本院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 45 例复发转移性乳腺癌患者进行研究,分析卡培他滨化疗方案治疗前后 CEA、CA199 水平与化疗疗效及预后的关系,旨在为今后临床治疗方案的选择和实施提供相应参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月在本院接受治疗的 45 例复发转移性乳腺癌患者作为研究对象,均实施卡培他滨化疗方案。患者均为女性,年龄 35~64 岁,平均(46.03±2.57)岁;病程 1~6 年,平均(2.03±0.42)年;复发转移情况:胸壁复发 9 例,骨转移 7 例,肺部转移 12 例,肝脏转移 10 例,脑转移 5 例,腹膜后淋巴结转移 2 例;婚姻情况:已婚 39 例,未婚 6 例。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)^[2];(2)乳腺癌经穿刺活检、手术后病理证实;(3)复发转移经超声、X 线片、螺旋 CT 等检查手段确诊;(4)Karnofsky 功能状态(KPS)评分≥70 分,Zubrod-ECOG-WHO(ZPS)评分≤2 分;(5)生存期预计≥6 个月;(6)患者知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2.2 排除标准 (1)合并其他系统恶性肿瘤者;(2)合并心、肝、肾等严重器质功能障碍者;(3)合并血液系统疾病者;(4)妊娠期或哺乳期者;(5)无法耐受相关治疗者;(6)存在精神系统疾病及认知障碍者;(7)依从性较差者;(8)一般资料不全者。

1.3 方法 患者以往经手术后辅助放疗和化疗,均出现复发和转移。给予患者服用卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20133365,规格:0.5 g/片),服用方法为口服,服用时间为餐后 30 min,服用剂量为 2.5 g/(m·d),早晚各 1 次。全部患者均连续服药 2 周,休息 1 周予以化疗,共治疗 8 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 相关指标说明 总生存期表示患者开始治疗至死亡的时间,无进展生存期表示治疗后疾病无进展的时间。随访 12~36 个月,平均(26.31±4.25)个月。至随访结束时,45 例患者生存 12 例,总生存率为 26.67%。随访过程中,寻求家属和社会的支持和帮助,至患者死亡时均未发生失访现象,生存患者也均顺利完成随访工作。

1.4.2 相关指标检测 化疗前和化疗 3 周后对患者 CEA、CA199 水平进行检测。于清晨空腹状态下抽取静脉血 5 mL,EDTA 抗凝,以 1 500 r/min 转速离心 10 min,分离血清和血浆,取上层血清,静置 15 min,

-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、CA199 水平。检测仪器采用自动化学发光免疫分析仪(美国 BecKman),检测方法为化学发光法。CEA 试剂盒为 LINCO,美国提供的免疫放射试剂盒,CA199 试剂盒为北京佳科生物技术公司提供的免疫放射试剂盒。

1.4.3 检测指标正常范围^[3] CEA:0~5 ng/mL,CA199:0~27 U/mL。化疗前后检测过程中对 CEA、CA199 水平进行观察,分为正常、升高和下降(计算下降幅度分为≥25%和<25%)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗随访及预后基本情况 见表 1。化疗前,CEA 基线水平正常 8 例,升高 37 例;CA199 基线水平正常 10 例,升高 35 例。化疗后,CEA、CA199 水平均下降,CEA 水平较基线水平下降幅度<25%的有 22 例,下降幅度≥25%的有 23 例;CA199 水平较基线水平下降幅度<25%的有 24 例,下降幅度≥25%的有 21 例。

表 1 化疗随访及预后基本情况介绍[n(%)]				
指标	化疗前		化疗后	
	正常	升高	下降幅度<25%	下降幅度≥25%
CEA	8(17.78)	37(82.22)	22(48.89)	23(51.11)
CA199	10(22.22)	35(77.78)	24(53.33)	21(46.67)
χ^2	0.278		0.178	
<i>P</i>	0.598		0.673	

2.2 化疗前 CEA、CA199 基线水平与疗效及预后的关系 见表 2。CEA、CA199 基线水平正常与升高患者平均无进展生存期和平均总生存期比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 化疗前 CEA、CA199 基线水平与疗效及预后的关系($\bar{x} \pm s$,月)		
项目	平均无进展生存期	平均总生存期
CEA		
正常	11.21±2.34	26.58±5.38
升高	10.56±2.19	24.89±4.76
<i>t</i>	0.753	0.891
<i>P</i>	0.456	0.378
CA199		
正常	11.54±2.61	27.01±5.84
升高	10.71±2.38	25.38±4.95
<i>t</i>	0.953	0.883
<i>P</i>	0.346	0.382

2.3 化疗后 CEA、CA199 水平下降幅度与无进展生

存期、总生存期的关系 见表 3。与化疗前基线水平比较,CEA、CA199 水平下降幅度 $\geq 25\%$ 的患者平均无进展生存期和平均总生存期均长于 CEA、CA199 基线水平下降幅度 $< 25\%$ 的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 化疗后 CEA、CA199 水平下降幅度与无进展生存期、总生存期的关系($\bar{x} \pm s$, 月)

项目	平均无进展生存期	平均总生存期
CEA		
下降幅度 $\geq 25\%$	14.87 $\pm$ 3.34	31.64 $\pm$ 8.83
下降幅度 $< 25\%$	8.05 $\pm$ 1.19	23.71 $\pm$ 5.76
<i>t</i>	9.205	3.503
<i>P</i>	0.000	0.001
CA199		
下降幅度 $\geq 25\%$	15.54 $\pm$ 3.16	32.04 $\pm$ 8.96
下降幅度 $< 25\%$	8.10 $\pm$ 1.42	24.25 $\pm$ 5.63
<i>t</i>	10.264	3.509
<i>P</i>	0.000	0.001

3 讨 论

乳腺癌是威胁女性生命安全的主要疾病,是女性群体中常见的恶性肿瘤。最新国内调查数据显示,全国乳腺癌发病率已跃居女性恶性肿瘤的首位^[3]。另有研究报道显示,预计到 2021 年底,我国 55 岁以上女性群体中,乳腺癌发病率将会明显上升,达到千万分之一,临床乳腺癌的防治形势非常严峻^[3]。目前,乳腺癌的临床治疗包括手术、放疗和化疗、分子靶向治疗等,部分患者通过治疗可达到无病生存,但是也有部分患者在接受治疗后出现病情复发,发生肿瘤细胞转移。对于复发转移性乳腺癌患者而言,及时有效地干预治疗非常重要,会对患者的生存状况产生直接影响。在采取措施对复发转移性乳腺癌患者进行治疗时,其目的主要是通过相应的治疗,减轻患者的疾病痛苦,延长患者的生存期^[4]。卡培他滨是一种常见的口服化疗药物,在复发转移性恶性肿瘤的化疗中已被广泛应用,该药物应用在复发转移性乳腺癌患者化疗中,可以在体内转化成 5-氟尿嘧啶,拥有良好的靶向作用。有研究表明,针对复发转移性乳腺癌患者,实施阿霉素与紫杉醇联合化疗方案后配合卡培他滨化疗,能够明显提升近期疗效,同时总生存期也会明显延长^[5-6]。

CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面,是细胞膜的结构蛋白。以往对于结肠癌、直肠癌的早期诊断,CEA 是主要的特异性指标,经大量临床实践,在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中,患者 CEA 水平也会出现明显上升,可作为早期诊断的敏感性指标。通常情况下,CEA 正常水平 ≤ 5 ng/mL,检测值 > 5 ng/mL 时

应引起高度重视,需进一步接受相关实验室和影像学检查^[7-8]。CA199 是一种低聚糖类肿瘤相关的糖类抗原,其正常值一般在 0~27 U/mL,是结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的标志物,获得了国内外共识^[9-11]。卡培他滨化疗方案应用在复发转移性乳腺癌治疗中,可降低 CEA、CA199 水平。本研究采用卡培他滨化疗方案治疗后,CEA、CA199 水平均有下降,其中 CEA 下降幅度 $\geq 25\%$ 的有 23 例,占总数的 51.11%,而 CA199 下降幅度 $\geq 25\%$ 的有 21 例,占总数的 46.67%,由此充分说明卡培他滨化疗的有效性。除提升近期疗效,降低肿瘤标志物水平外,采用卡培他滨化疗,引发的不良反应比较少,也比较轻微,具有较高的安全性,对提高患者的生存质量也有明显作用。

近年来,临床对卡培他滨化疗方案治疗复发转移性乳腺癌的研究进一步深入,特别是在研究化疗前后 CEA、CA199 水平与化疗疗效、预后关系方面有了明显的成效。汤继英等^[7]将 69 例复发转移性乳腺癌患者纳入研究展开探究,在采用卡培他滨化疗方案治疗后,检测 CEA、CA199 水平发现,其水平的变化对患者的疗效及预后有很高的预测价值。孙亚华等^[12]研究认为,卡培他滨化疗应用在复发转移性乳腺癌患者治疗中,可降低患者血清 CEA、CA199 水平,同时可提升近期疗效,改善预后,有利于延长远期生存期。本研究在采用卡培他滨化疗前后,对患者 CEA、CA199 水平进行检测发现,化疗前平均无进展生存期和平均总生存期正常状态下 CEA 分别为(11.21 $\pm$ 2.34)个月、(26.58 $\pm$ 5.38)个月,CA199 分别为(11.54 $\pm$ 2.61)个月、(27.01 $\pm$ 5.84)个月;升高状态下 CEA 分别为(10.56 $\pm$ 2.19)个月、(24.89 $\pm$ 4.76)个月,CA199 分别为(10.71 $\pm$ 2.38)个月、(25.38 $\pm$ 4.95)个月,平均无进展生存期和总生存期正常和升高差异均无统计学意义($P > 0.05$)。化疗后进行检测发现,平均无进展生存期和平均总生存期下降幅度 $\geq 25\%$ 时 CEA 分别为(14.87 $\pm$ 3.34)个月、(31.64 $\pm$ 8.83)个月,CA199 分别为(15.54 $\pm$ 3.16)个月、(32.04 $\pm$ 8.96)个月;下降幅度 $< 25\%$ 时 CEA 分别为(8.05 $\pm$ 1.19)个月、(23.71 $\pm$ 5.76)个月,CA199 分别为(8.10 $\pm$ 1.42)个月、(24.25 $\pm$ 5.63)个月,下降幅度 $\geq 25\%$ 平均无进展生存期和平均总生存期均长于下降幅度 $< 25\%$,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明患者 CEA、CA199 水平下降幅度越大,平均无进展生存期和总生存期越长。由此可推测,化疗前复发转移性乳腺癌患者 CEA、CA199 存在高表达,而采取卡培他滨化疗方案可抑制其表达,降低其水平,下降幅度越明显,对近期疗效和远期预后的提升、改善效果越佳。

综上所述,复发转移性乳腺癌患者采用卡培他滨化疗方案可降低患者血清 CEA、CA199 水平,且降低

幅度越大,患者无进展生存期和总生存期越长,有利于提升疗效和改善预后,加强对其检测,可用于预测近期疗效和远期预后。

参考文献

- [1] 谢宁,田璨,刘莉萍,等. 含卡培他滨联合化疗方案序贯卡培他滨维持治疗转移性乳腺癌患者的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2017,24(1):7-11.
- [2] WU L, HUANG P, WANG F, et al. Relationship between serum CA19-9 and CEA levels and prognosis of pancreatic cancer[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(21):328-330.
- [3] 王慧杰. 卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的效果及其对患者血清癌胚抗原、糖链抗原 19-9 水平的影响研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(20):2974-2976.
- [4] WU Z, ZHANG L, ZHONG S, et al. Relations of preoperative CEA and CA19-9 levels with clinicopathologic profiles and prognosis in colorectal cancer patients[J]. Chin J General Surg, 2015, 24(4):499-504.
- [5] MOAZZEZY N, FARAHANY T Z, OLOOMI M, et al. Relationship between preoperative serum CA 15-3 and CEA levels and clinicopathological parameters in breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(4):1685-1688.
- [6] WANG J, WANG X, YU F, et al. Combined detection of

preoperative serum CEA, CA19-9 and CA242 improve prognostic prediction of surgically treated colorectal cancer patients[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11):14853-14856.

- [7] 汤继英,汪选斌,蔡晓军,等. 血清 CEA 和 CA19-9 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.
- [8] 王少敏,叶孟,倪曙民. 替吉奥治疗卡培他滨耐药转移性乳腺癌的疗效分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(20):2469-2473.
- [9] 王英哲,司文,令狐锐霞,等. 卡培他滨联合吉西他滨或长春瑞滨治疗复发转移性乳腺癌的疗效观察[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(11):1085-1088.
- [10] 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.
- [11] 张彦武,吕以东,牛耀东,等. 卡培他滨联合顺铂与卡培他滨联合多西他赛治疗三阴性复发转移性乳腺癌的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(10):66-70.
- [12] 孙亚华,张延勇,李娜. 卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的效果及其对患者血清 CEA、CA-199 水平的影响研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(10):1169-1170.

(收稿日期:2019-03-13 修回日期:2019-06-13)

(上接第 2970 页)

- 中的临床意义探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(7):1538-1539.
- [4] 王磊,刘洋. 骨创伤患者血浆 D-二聚体和血糖变化的临床分析[J]. 医学临床研究, 2013, 18(4):704-706.
- [5] 申练兵,谭俊铭,王金鑫,等. 骨科大手术患者手术前后凝血系统相关指标的变化[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(24):3995-3997.
- [6] 禄婷婷. D-二聚体及纤维蛋白单体在骨科术后监测中的价值[J]. 检验医学, 2016, 31(8):681-683.
- [7] COSMI B, LEGNANI C, TOSETTO A, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study[J]. Blood, 2010, 115(3):481-488.
- [8] BECATTINI C, LIGNANI A, MASOTTI L, et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 33(1):48-57.
- [9] 谢辉,刘会敏,马宏伟. D 二聚体及 FDP 检测在骨折患者的应用价值[J]. 河南医学研究, 2012, 21(3):302-303.
- [10] 陆芸,马宝通,郭若霖,等. 骨科创伤患者深静脉血栓危险因素的研究[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(9):693-698.
- [11] 陆琳,徐以南,刘健. 骨折患者凝血指标检测及其临床意

义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2006, 12(12):1227-1229.

- [12] 安德荣,古丽鲜·阿布拉,张和平. 2005—2009 年和田地区献血者梅毒检测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(7):520-522.
- [13] 尹恒,王乃红,卞鹰. 中国部分地区无偿献血者梅毒感染情况比较分析[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(1):31-33.
- [14] 张立峰,张晓恒. 骨创伤患者创伤后血浆 D-二聚体和血糖水平的动态变化与创伤程度的相关性研究[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(9):1258-1260.
- [15] BOROWIECKI P, PAPROCKI D, Dranka M. First chemoenzymatic stereodivergent synthesis of both enantiomers of promethazine and ethopropazine[J]. Beilstein J Org Chem, 2014, 10(9):3038-3055.
- [16] 龙韵平. 2 型糖尿病患者血浆 D-二聚体水平研究[J]. 当代医学, 2015, 21(10):53-54.
- [17] 邓森,杨渝勇,曹国永,等. 下肢创伤后深静脉血栓形成的危险因素及其与 D-二聚体的相关性[J]. 武警医学, 2014, 27(5):475-477.
- [18] 李丽娜,王晓宁,熊红梅,等. D 二聚体的检测与临床意义[J]. 现代诊断与治疗, 2001, 12(1):64.

(收稿日期:2019-03-22 修回日期:2019-06-09)