

血清 CA125 水平与淋巴瘤细胞浸润及疗效的关系

李 斌,刘 巍,卢景琛,曾 珊,黄 进

Correlations between Serum CA125 Level and Infiltration of Lymphoma Cells and Response to Treatment in Patients with NHL

LI Bin, LIU Wei, LU Jirchen, ZENG Shan, HUANG Jin

Division of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract :Objective To investigate the correlations between serum CA125 level and infiltration of lymphoma cells and response to treatment in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** Serum CA125 levels in 103 patients with NHL were measured by radioimmunoassay (RIA), and the associations between CA125 levels and other presenting features were examined. **Results** CA125 levels were elevated in 49.5 % of patients with NHL. A higher CA125 level was associated with high serum lactate dehydrogenase level, bone marrow involvement, extranodal involvement, and effusions, bulky disease and high expression of CD20 ($P < 0.05$). Complete responses were higher in patients with normal CA125 levels than in patients with elevated CA125 levels, and the latter patients were apt to recurrence. **Conclusion** There are some correlations between serum CA125 level and infiltration peculiarity of lymphoma cells. And serum CA125 can be taking as an important auxiliary index to diagnose, advanced disease and evaluation the effectiveness of treatment.

Key words :CA125; NHL; Infiltration; Response to treatment

摘 要:目的 探讨血清 CA125 与非霍奇金淋巴瘤(NHL)细胞浸润及患者疗效的关系。方法 采用放射免疫学方法测定 103 例 NHL 患者的血清 CA125 水平,并结合临床特征进行分析。结果 约 49.5 % (51/103) 的 NHL 患者血清 CA125 增高;血清 CA125 水平与乳酸脱氢酶(LDH)、骨髓浸润、结外侵犯、浆膜腔积液、巨大肿块、CD20 高表达相关 ($P < 0.05$), CA125 增高者化疗完全缓解率(CR)低,且容易复发 ($P < 0.05$)。结论 血清 CA125 水平与淋巴瘤细胞浸润有一定相关性,可作为 NHL 患者诊断、病情进展及复发预测又一重要的辅助指标。

关键词:CA125; 非霍奇金淋巴瘤; 浸润; 疗效

中图分类号:R733.4 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)09-0659-03

0 引言

CA125 是一种糖蛋白,存在于胎儿体腔上皮衍化而来的组织中,在正常成人的输卵管、子宫内膜均可表达,是监测浆液性卵巢癌病程及治疗反应最重要的肿瘤标志^[1]。而 NHL 是一种高度异质性疾病,一些研究表明,血清 CA125 水平在 NHL 患者中增高,尤其是伴有纵隔或腹部浸润者,血清 CA125 水平与反映 NHL 细胞浸润特性的一系列指标相关。为此,我们检测 103 例 NHL 血清中 CA125 水平,以探讨其与淋巴瘤细胞浸润及患者疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 检测对象

收集我院 2004 年 12 月~2007 年 7 月经病理

确诊的 NHL 病例共 103 例,男 61 例,女 42 例,年龄 19~73 岁,中位年龄(41.5 ± 11.19)岁,均为初诊病人。按 Ann Arbor 方法进行分期,Ⅰ~Ⅱ期 41 例,Ⅲ~Ⅳ期 62 例;仅淋巴结病变的 50 例,结外侵犯 53 例。其中胃 14 例,肠和肠系膜 17 例,全消化道 1 例,肝 5 例,子宫 2 例,肾 1 例;眼睑 1 例,骨 3 例,肺 4 例,甲状腺 2 例,鼻腔 7 例,皮下组织 1 例,中枢神经系统 2 例,睾丸 2 例,皮肤 3 例,骨髓侵犯/白血病 25 例;腹部巨大肿块 15 例。按国际工作分类(the international working formulation, WF)和免疫组化结果,T 细胞型淋巴瘤 32 例,B 细胞型淋巴瘤 66 例,其中 CD20(++)~(++++)的 27 例,T 和 B 双表达 3 例,未分型 2 例。低度恶性淋巴瘤 29 例,中高度恶性淋巴瘤 74 例。对照组 80 例,男女各 40 例,年龄 26~71 岁,平均年龄(42.7 ± 13.86)岁,为我院门诊健康体检者。

1.2 治疗方法及疗效评定

患者经至少 2 周期以上的标准 CHOP 方案化

收稿日期:2007-09-06;修回日期:2008-01-29

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院肿瘤科

作者简介:李斌(1979-),女,博士,主治医师,主要从事恶性肿瘤的诊断及治疗

疗,有指征的患者加用局部放疗,疗效评定在化疗 2 周期后进行,按 WHO 实体瘤疗效评价标准进行评价,完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)及进展(PD),CR + PR 为有效。

1.3 试剂和仪器

试剂盒购自美国 DPC 公司,使用全自动 Immurite Analyzer 及全自动生化分析仪器进行检测。

1.4 检测方法

对初诊及治疗后可评价疗效的病例,进行 CA125 的检测,清晨空腹抽取静脉血,同份血清标本分别检测 CA125、LDH 及肝肾功能等其他指标。生物化学检测法测定血清 LDH 活性,放射免疫学方法测定 CA125 水平。根据试剂盒说明,正常值:血清 CA125 35 u/ml,LDH 109 ~ 245 u/L。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 版统计软件对所得数据进行统计分析,两样本均数比较用秩和检验,计数资料采用²检验。

2 结果

2.1 血清 CA125 在 NHL 中的表达

本组 103 例初治的 NHL,49.5 % 患者血清 CA125 水平增高(51/103),明显高于对照组(7/80) ($P < 0.01$)。其中血清 CA125 增高在低度和中高度 NHL 中分别为 31.0 % (9/29) 和 56.8 % (42/74),差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而 CA125 增高在 T-NHL 中为 53.1 % (17/32) 与 B-NHL 的 51.5 % (34/66) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 血清 CA125 与 LDH 的关系

103 例 NHL 患者中,66 例 (64.1 %) 患者血清 LDH 水平增高 (> 245 u/L),LDH 增高的患者中有 39 例血清 CA125 升高,而 LDH 正常的 NHL 患者中,仅 12 例 CA125 增高,见表 1。经²检验,两者在 NHL 中的表达呈显著正相关 ($\chi^2 = 6.74, P < 0.01$)。

表 1 103 例 NHL 患者血清 CA125 与 LDH 水平的相关性

Tab 1 The correlation of serum CA125 with lactate dehydrogenase(LDH) in 103 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)

	CA125 > 35 u/ml	CA125 35 u/ml	total (n)	²	P
LDH > 245 u/L	39	27	66		
LDH 245 u/L	12	25	37	6.740	0.009
total (n)	51	52	103		

2.3 血清 CA125 水平与临床特征的关系

血清 CA125 升高与结外侵犯密切相关 ($P < 0.01$),与骨髓浸润、巨大肿块 (> 10 cm) 等相关 ($P < 0.05$),而与年龄、性别及分期无明显相关性 ($P >$

0.05)。18 例合并浆膜腔积液的 NHL 患者中,15 例患者血清 CA125 水平增高,高于无浆膜腔积液的患者 (36/85) ($P < 0.01$),且 CA125 增高的均值 (309.89 ± 261.37) u/ml 显著高于后者 (99.08 ± 95.76) u/ml ($H_c = 91.0, P < 0.01$),4 例可抽取测定的浆膜腔积液 CA125 水平均较其相应的血清 CA125 水平高(数据未列出)。有趣的是,在 B 细胞淋巴瘤中,免疫组化 CD20 (++) 以上与血清 CA125 增高有相关性 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 103 例 NHL 患者血清 CA125 水平与临床特征的关系

Tab 2 The correlation of serum CA125 level to clinical features of 103 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)

Clinical features	n	High CA125 level (%)	²	P
Gender				
Male	61	31 (50.8)	0.102	0.750
Female	42	20 (47.6)		
Stage				
~	41	17 (41.5)	1.766	0.184
~	62	34 (54.8)		
Age				
60	65	33 (50.8)	0.111	0.739
> 60	38	18 (47.4)		
Extranodal Involvement				
Yes	53	37 (69.8)	17.993	0.000
No	50	14 (28)		
Bone marrow infiltration				
Yes	25	17 (68)	4.513	0.034
No	78	34 (43.6)		
Serous effusion				
Yes	18	15 (83.3)	9.979	0.002
No	85	36 (42.4)		
Giant mass(> 10 cm)				
Yes	15	11 (73.3)	3.985	0.046
No	88	40 (45.5)		
CD20 expression				
(++) ~ (++++)	27	18 (66.7)	4.306	0.038
(-) ~ (+)	76	33 (43.4)		

2.4 血清 CA125 与患者疗效的关系

本研究中,可评价疗效的 NHL 患者共 89 例,55 例达 CR (61.8 %),19 例 PR,15 例 SD/PD (16.9 %),其中血清 CA125 升高者与正常者 CR 率分别为 42.5 % (17/40) 和 77.6 % (38/49),差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。在达 CR 的 NHL 患者中,原增高的 CA125 水平均降至正常范围,而未达到 CR 的患者,73.9 % (17/23) 的患者 CA125 未降至正常。在 9 例 PD 的 NHL 患者中,4 例初诊时 CA125 正常,至病情进展时,其中 2 例 CA125 增高 (> 35 u/ml) (分别新出现骨髓浸润 1 例、纵隔累及 1

例),其余 2 例 CA125 无变化的仅表现为淋巴结受累数目增多或直径增大。追踪观察达 CR 的 NHL 患者半年至 2 年,初诊时 CA125 增高者 11 例复发(11/17,64.7%),高于初诊时 CA125 正常患者复发率(13/38,34.2%)($P < 0.05$),前者复发时 9 例患者 CA125 又出现增高。

3 讨论

NHL 预后相关因素复杂,除了代表临床特征的国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)外,更深入到了生化指标及分子基因水平。近年来发现,血清 CA125 在 NHL 中高表达,其阳性率为 40%~45%,尤其在纵隔或腹膜受累者,晚期病例可高达 69%^[2]。本组研究表明,血清 CA125 在 NHL 的表达阳性率为 49.5%,中高度恶性 NHL 患者的 CA125 的阳性率明显高于低度恶性患者,这与 Lazzarino 等^[2]研究一致。而 Beboubker 等^[3]研究结果与之相反。

血清 LDH 是一种糖酵解酶,是 IPI 中最具有独立的预后因素之一。LDH 水平增高提示淋巴瘤的肿瘤负荷大,易结外转移,恶性程度高^[4]。我们的研究也发现,血清 CA125 增高与 LDH 水平有显著相关。肿瘤细胞的恶性程度越高,其侵袭能力越强。另一方面,肿瘤组织的酵解酶系加强,与肿瘤组织接触的血清及体液的 LDH 水平明显升高^[3]。Zidan 等^[5]报道血清 CA125 水平与 LDH 密切相关,不同的血清 LDH 和(或)CA125 水平的低度恶性 NHL 患者 5 年生存率存在明显差别。

有研究表明,血清 CA125 增高与疾病进展、浆膜浸润积液、结外侵犯等密切相关,血清 CA125 水平是 NHL 化疗疗效及复发监测有效的标志物^[3,6]。本组研究显示,血清 CA125 与结外脏器浸润等显著相关,尤其是合并浆膜腔积液的 NHL 患者血清 CA125 水平的阳性率(15/18),高于无浆膜腔积液的患者(36/85)($P < 0.01$),且 CA125 增高的均值(309.89 ± 261.37) u/ml 显著高于后者(99.08 ± 95.76) u/ml ($P < 0.01$)。血清 CA125 增高的 NHL 患者化疗 CR 率明显低于正常血清 CA125 水平的患者,而复发率显著高于后者,且复发时 CA125 又出现升高。文献报告 CA125 升高与 NHL 的分期晚、瘤负荷大相关^[2]。本组研究发现,CA125 水平与巨大肿块有关,而在 ~ 期与 ~ 期 NHL 中的差别无统计学意义,可能与 ~ 期病例数少有关。Bonnet 等^[7]研究发现,尽管血清 CA125 水平与反映 NHL 细胞浸润侵袭倾向的一系列指标呈正相关,但 NHL 患者的总体生存期(OS)及无进展生存

期(PFS)并不受血清 CA125 水平的影响,提示 CA125 在 NHL 患者预后预测价值的有限性。

有趣的是,在 B-NHL 患者中,免疫组化 CD20(++)~(+++++)的化疗 CR 率较 CD20(-)~(+)低(均用标准 CHOP 方案),病情进展快,而前者与 CA125 增高有相关性,邱立华等^[8]报道 B-NHL 患者淋巴瘤细胞表面 CD20 的表达与骨髓侵犯密切相关,以上有待进一步研究。

淋巴瘤患者血清 CA125 增高的机制尚不甚清楚,有研究提示血清 CA125 高水平可能由淋巴瘤细胞自身分泌^[9]。另有报道可能与淋巴细胞分泌的细胞因子刺激间皮细胞分泌 CA125 有关^[10]。本组研究发现浆膜腔积液患者的血清 CA125 显著增高,且积液中的 CA125 水平较相应的血清 CA125 水平为高,似乎支持后者。

综上所述,血清 CA125 水平升高提示淋巴瘤细胞可能更具有侵袭性及结外侵犯的特征,它可作为 NHL 患者诊断、病情进展及复发预测又一重要的辅助指标。

参考文献:

- [1] 刘瑶,陈红,黄晓东,等. 卵巢癌患者 CA125 表达和免疫状态关系研究[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(5): 290-292.
- [2] Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, et al. Serum CA125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor parameters and disease activity[J]. Cancer, 1998, 82(3): 576-582.
- [3] Benboubker L, Valat C, Linassier C, et al. A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels[J]. Annals of Oncology, 2000, 11(11): 1485-1491.
- [4] Zacharos ID, Efsthathiou SP, Petreli E, et al. The prognostic significance of CA125 in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2002, 69(4): 221-226.
- [5] Zidan J, Hussein O, Basher W, et al. Serum CA125: A Tumor Marker for Monitoring Response to Treatment and Follow-up in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma[J]. The Oncologist, 2004, 9(4): 417-421.
- [6] Gui W, Zheng YP, Wang J, et al. CA125 expression in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(7): 1322-1326.
- [7] Bonnet C, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Limited usefulness of CA125 measurement in the management of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2007, 78(5): 399-404.
- [8] 邱立华,姜之馨,魏熙胤,等. 非霍奇金淋巴瘤骨髓受累的免疫表型探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(7): 391-394.
- [9] Vlasveld LT, Emens AA, Sonnenbom AA, et al. Elevated serum CA-125 concentrations due to expression by a diffuse large B-cell lymphoma[J]. Ann Clin Biochem, 2000, 37(Pt 4): 545-548.
- [10] Pabst T, Ludwig C. CA125: a tumor marker in non-Hodgkin's lymphomas? [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(13): 1827-1828.

[编辑校对:贺文]