

3 种肿瘤标志物检测在乳腺癌术后随访中的价值^{*}

石 文,邱 峰,林 莉,尚陈宇,潘婉仪,卢燕君,徐建华[△](广东省中医院检验科,广州 510105)

【摘要】 目的 探讨乳腺癌术后随访中糖链抗原(CA)153、CA125 及癌胚抗原(CEA)的价值。**方法** 选取 2013 年 8 月至 2014 年 8 月该院收治的 98 例乳腺癌复发转移患者,107 例乳腺癌未复发转移患者作为研究对象,分别检测其血清 CA153、CA125 及 CEA,并进行统计学分析。**结果** 复发转移组 CA153、CA125 及 CEA 水平均明显高于未复发转移组,差异有统计学意义($P<0.01$)。CA153 曲线下面积(AUC)大于 CA125 和 CEA,当 cut off 值为 21.79 ng/mL 时,Youden 指数最大,敏感度为 80.8%,特异性为 91.6%。logistic 回归分析表明,CA153 对乳腺癌复发转移有较高的预测效能。**结论** CA153、CA125 及 CEA 可为临床早期、准确诊断乳腺癌复发转移提供参考依据,且 CA153 的诊断价值优于 CA125 及 CEA。

【关键词】 乳腺癌; 糖链抗原 153; 糖链抗原 125; 癌胚抗原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.10.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)10-1356-02

Value of three tumor markers detection in the follow-up of breast cancer^{*} SHI Wen, QIU Feng, LIN Li, SHANG Chen-yu, PAN Wan-yi, LU Yan-jun, XU Jian-hua[△] (Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of CA153, CA125 and carcinoembryonic antigen(CEA) detection in follow-up of postoperative breast cancer. **Methods** A total of 98 patients suffering from breast cancer recurrence (recurrence group) and 107 patients without recurrence(non recurrence group) as the subject in this research from August 2013 to August 2014. All of patients were detected CA153, CA125 and CEA, and the data were statistical analyzed. **Results** The level of CA153, CA125 and CEA in the recurrence group was significant higher than the non recurrence group, the difference was statistical significant ($P<0.01$). The area under receiver operating characteristic curve(AUC) of CA153 was bigger than CA125 and CEA, when the cutoff score was 21.79 ng/mL, the Youden index was the biggest, the sensitivity was 80.8% and the specificity was 91.6%. According to the logistic regression analysis, the prediction efficiency of CA153 was better than CA125 and CEA. **Conclusion** The level of CA153, CA125 and CEA could provide reference for the early diagnosis of breast cancer recurrence and the diagnostic value of CA153 is better than CA125 and CEA.

【Key words】 breast cancer; CA153; CA125; carcinoembryonic antigen

近 50 年来,乳腺癌发病率呈上升趋势,目前已成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。我国乳腺癌手术治疗多采用根治术和改良根治术,术后复发转移是本病死亡的主要原因,早期发现并采取治疗对提高乳腺癌患者生存率具有重要的价值^[2]。肿瘤标志物水平持续升高与肿瘤细胞的活性及生长有关,在术后患者的随访中,肿瘤标志物升高提示肿瘤的复发或转移^[3-4]。目前肿瘤标志物已广泛应用于监测乳腺癌术后复发和转移,其中以糖链抗原(CA)153、CA125 及癌胚抗原(CEA)最为常用。本研究检测乳腺癌复发患者血清 CA153、CA125 及 CEA,并与未复发患者进行比较,旨在探讨 3 者在乳腺癌术后随访中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 8 月至 2014 年 8 月本院乳腺癌术后随访患者 205 例为研究对象,纳入标准为:(1)均为女性且曾行乳腺癌根治术或改良根治术,已经完成术后辅助放化疗,初次复发转移或未复发转移患者;(2)所有患者均定期复查彩超、CT、MRI 及骨扫描,复发转移患者均经明确影像学诊断或病理诊断。排除标准为:(1)患除乳腺癌外其他恶性肿瘤;(2)

有严重的炎症、创伤、自身免疫性疾病者。将其分为乳腺癌复发转移组 98 例,年龄 29~71 岁,平均年龄(54.2±12.8)岁;乳腺癌未复发转移组 107 例,年龄 23~67 岁,平均年龄(51.2±12.2)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 取患者清晨空腹无抗凝静脉血 2 mL。CA153、CA125 及 CEA 均采用电化学发光法,由罗氏 601 分析仪及配套试剂检测。所有检测项目均严格按照试剂说明书及仪器操作规程进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析。用中位数(四分位数)描述呈偏态分布定量资料,组间比较采用非参数 Kmskai-Wallis 秩和检验,运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)来评价 CA153、CA125 及 CEA 检测对乳腺癌术后复发转移的诊断价值,取 Youden 指数最大值为其最佳临界值(cut off 值)。logistic 回归分析评估各指标对乳腺癌复发转移的预测效能。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清肿瘤标志物检测结果 乳腺癌复发转移组

^{*} 基金项目:广东省科技计划项目(2011B031800207)。

作者简介:石文,女,硕士,主管技师,主要从事临床生化研究。 [△] 通讯作者, E-mail: jhXu1976@126.com。

CA153、CA125、CEA 明显高于未复发转移组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组血清肿瘤标志物检测结果比较
[中位数, (四分位数)]

组别	n	CA153	CA125	CEA
未复发转移组	107	10.47(5.17~21.70) ^a	11.42(6.75~24.56) ^a	2.04(1.0~4.62) ^a
复发转移组	98	48.11(14.76~470.18)	20.10(7.36~81.92)	6.41(1.76~40.18)

注:与复发转移组比较,^a $P<0.01$ 。

2.2 肿瘤标志物对乳腺癌复发转移的诊断效能 CA153 曲线下面积为 0.920,95%可信区间 0.873~0.968;CA125 曲线下面积为 0.742,95%可信区间 0.651~0.832;CEA 曲线下面积为 0.797,95%可信区间 0.716~0.878。见图 1。CA153 对诊断乳腺癌复发转移具有较好的准确性和最佳的诊断效能,CA125 和 CEA 对诊断乳腺癌复发转移有一定临床参考价值。ROC 曲线参数见表 2。

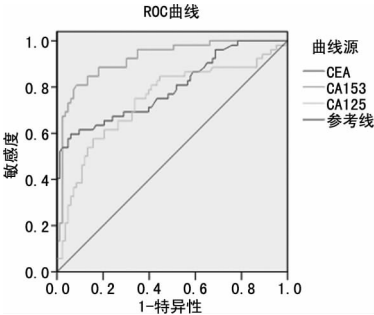


图 1 CA153、CA125 及 CEA 诊断乳腺癌复发转移的 ROC 曲线

表 2 CA153、CA125 及 CEA 诊断乳腺癌复发转移的 ROC 曲线参数

参数	CA153	CA125	CEA
曲线下面积(AUC)	0.920	0.742	0.797
阈值(cut off 值)	21.79 U/mL	18.13 U/mL	5.04 ng/mL
敏感度(Sen)	0.808	0.577	0.596
特异性(Spe)	0.916	0.843	0.940
阳性似然值(+LR)	9.619	3.675	9.933
阴性似然值(-LR)	0.210	0.502	0.430

表 3 CA153、CA125 及 CEA 的 logistic 回归方程拟合结果

	B	S. E	Wals	df	Sig	OR
CA153	0.487	0.008	12.549	1	0.000	1.630
CA125	0.010	0.002	0.020	1	0.047	1.010
CEA	0.230	0.120	16.523	1	0.000	1.227
Constant	-5.439	1.616	11.329	1	0.001	0.004

2.3 CA153、CA125 及 CEA 对乳腺癌复发转移的预测效能 logistic 回归分析拟合回归方程式: $\log(p/1-p)=-3.644+0.487\times CA153+0.23\times CEA+0.01\times CA125$,具体拟合结果见表 3。上述 3 个因素均 $\text{Sig}<0.05$,提示这 3 个因素均与乳腺癌复发转移有较密切关系。3 个因素的回归系数(B)均为正值,相关危险因素比值比(OR)均大于 1,说明在其他条件均衡

情况下,CA153 异常者对乳腺癌复发转移预测是正常者的 1.63 倍,CA125 为 1.010 倍,而 CEA 是 1.227 倍,表明 CA153 对乳腺癌复发转移有较高诊断效能。

3 讨论

研究表明,乳腺癌术后复发转移率为 40%~50%,致死率达 15%^[5],复发转移可发生在术后的任何时间,尤以术后第 2 年和第 5 年风险最大^[6]。但是临床常用影像学检测手段(B 超、CT、MRI 及骨扫描)并不能早期发现复发转移的亚临床期病灶^[7]。而肿瘤标志物特异性较低,且在临床上的作用也一直存在争议^[8]。近年来通过检测乳腺癌患者血清肿瘤标志物以达到肿瘤预警、监控复发和判断疗效的研究已取得一定进展^[9]。

CA153、CA125 及 CEA 是临床最常用的乳腺癌肿瘤标志物^[10]。CA153 由 MUC-1 基因表达产生,在大部分乳腺癌细胞中过表达^[11]。CA153 位于肿瘤细胞膜上,当细胞癌变时,细胞膜上糖基化转移酶被激活,引起细胞表面糖类抗原发生变化并凋落,使血清 CA153 水平升高。研究表明 30%~50%乳腺癌患者 CA153 水平增高,复发转移患者增高可达 80%。当乳腺癌发生肝转移,尤其是骨转移时 CA153 水平会显著升高,阳性率可达 100%^[12]。本研究结果显示,复发转移组 CA153 水平高于未复发转移组,差异有统计学意义($P<0.01$),提示检测 CA153 水平对判断有无复发转移有重要意义。CA153 AUC 大于 CA125 和 CEA,临界值为 21.79 U/mL 时,敏感度为 80.8%,特异性达到 91.6%。logistic 回归分析显示其 OR 值较大,在乳腺癌复发转移中的诊断效能较高。CEA 是一种非特异性肿瘤标志物,是肿瘤细胞表面的结构抗原,少量存在于健康成人的肠道、胰腺和肝组织中。临床上常用于胃、肠、消化道恶性肿瘤的诊断和鉴别诊断。乳腺癌术后转移患者中 CEA 的阳性率为 40%~70%,但其特异性较差^[13],胃肠道肿瘤、卵巢癌、肺癌患者均可升高。CA125 属糖类抗原,曾被认为是卵巢癌的特异性肿瘤标志物,但随着临床应用和研究深入,现在普遍认为 CA125 是一种广谱肿瘤标志物,与乳腺癌的发生、发展密切相关^[14-15]。本研究显示,乳腺癌复发转移患者较未复发转移者 CA125 及 CEA 水平明显偏高,差异有统计学意义($P<0.01$),提示检测 CA125 及 CEA 水平对于判断有无复发转移有一定意义。曲线显示,CA125 及 CEA 在诊断乳腺癌术后复发转移中价值中等(AUC 分别为 0.742 和 0.797),logistic 回归分析显示其 OR 值低于 CA153,在乳腺癌复发转移中的预测效能较低。

CA153、CA125 及 CEA 目前临床常用诊断值为 25 U/mL、35 U/mL、5 ng/mL,本研究显示,诊断乳腺癌术后复发转移最佳临界值分别为 21.79 U/mL、18.13 U/mL、5.04 ng/mL。将最佳临界值与常用诊断值进行比较,发现常用诊断值的特异性虽较最佳临界值稍偏高(分别为 95.2%、95.2%、98.8%),但敏感性明显低于最佳临界值(分别为 69.2%、28.8%、48.8%),由此可见常用诊断值对乳腺癌患者术后复发转移的检出率较低。

综上所述,CA153、CA125 及 CEA 在乳腺癌术后随访中,预测及诊断复发转移有一定的价值,且 CA153 价值高于 CA125 及 CEA,可为临床提供较好的诊断依据。

参考文献

[1] Dedes KJ, Gabriel N, Fink D. Current (下转第 1360 页)

发生率结果一致,进一步证实过于频繁的膀胱冲洗并不宜在临床使用。

总之,膀胱冲洗可以有效降低长期留置尿管患者尿路感染的发生率,但是频繁冲洗并不可取,每周 2 次进行膀胱冲洗是较为合适的膀胱冲洗频率。

参考文献

- [1] Lin WY, Wang KB, Tai SC, et al. Unexpected accumulation of F-18 FDG in the urinary bladder after bladder irrigation and retrograde filling with sterile saline a possible pitfall in PET examination[J]. Clin Nucl Med, 2009, 34 (9):560-563.
- [2] Munoz A, Smith CP, Boone TB. Overactive and underactive bladder dysfunction is reflected by alterations in urothelial ATP and NO release[J]. Neurochem Int, 2011, 58(3):295-300.
- [3] Tsaor I, Karalis A, Blaheta R, et al. Transitional cell carcinoma of the native urinary tract after kidney transplantation; recommendations following a long-term retrospective analysis[J]. Am J Med Sci, 2011, 341(6):478-483.
- [4] van den Heijkant M, Haider N, Taylor CA. Efficacy of bladder irrigation and surveillance program in prevention of urinary tract infections and bladder calculi in children with an ileocystoplasty and bladder neck repair[J]. Ped Surg Int, 2011, 27(7):781-785.
- [5] Wieser A, Magistro G, Noerenberg DA, et al. First multi-

epitope subunit vaccine against extraintestinal pathogenic Escherichia coli delivered by a bacterial type-3 secretion system (T3SS)[J]. Int J Med Microbiol, 2012, 302(1): 10-18.

- [6] 王培霞,彭瑞琴.单纯膀胱冲洗法用于糖尿病合并尿路感染患者的临床护理研究[J]. 中外医疗, 2011, 30(5):165.
- [7] Waites A, Ken B, Canupp K, et al. Evaluation of 3 methods of bladder irrigation to treat bacteriuria in persons with neurogenic bladder[J]. J Spinal, 2007, 15 (8): 494-496.
- [8] Martin SK, Harmon DL, Conway CE, et al. Influence of dietary histidine on basophil release, circulating concentration, and urinary excretion of histamine in domestic felines[J]. Int J Appl Res Vet Medi, 2012, 10(4):289-299.
- [9] Jeff R, Cort és Gonz ález, Gerardo E, et al. Irrigación intravesical continua con amikacina como tratamiento adyuvante en la cistitis enfisematosa Continuous bladder irrigation with amikacin as adjuvant treatment for emphysematous cystitis[J]. Archivos Espa oles de Urolog ía, 2013, 60 (10):4016-4017.
- [10] Sinclair L, Hagen S, Cross S. Washout policies in Long-Term indwelling urinary catheterization in adults; a short version cochrane review[J]. Neurourol Urodyn, 2011, 30 (7):1208-1212.

(收稿日期:2014-10-02 修回日期:2015-01-15)

(上接第 1357 页)

- adjuvant endocrine treatment of breast cancer[J]. Gynaekol Geburtshilfliche Rundsch, 2008, 48(3):130-137.
- [2] Kim HJ, Jy K, Choi JW, et al. Impact of US surveillance on detection of clinically occult locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(10):2670-2676.
- [3] Duffy MJ. Role of tumor marker in patients with solid cancers; a critical review[J]. Euro J Int Med, 2007, 18 (3):175-184.
- [4] Sergni E, Coli A, Mazzucca N, et al. Circulating tumor markers in breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Imaging, 2004, 31(Suppl 1):15-22.
- [5] Ishitobi M, Okumura Y, Arima N, et al. Breast cancer subtype and distant recurrence after ipsilateral breast tumor recurrence[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(6):1886-1892.
- [6] 陶博,韩斌,朱利伟.新辅助化疗对Ⅲ期乳腺癌术后局部复发的影响[J].中国医药指南, 2014, 12(14):187.
- [7] Parker A, Schroen AT, Brenin DR. MRI utilization in newly diagnosed breast cancer: a survey of practicing surgeons[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8):2600-2606.
- [8] Molina R, Auge JM, Farrus B, et al. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen(CEA) and carbohydrate antigen153(CA153) in patients with primary locoregional breast cancer[J]. Clin Chem, 2010, 56(7):1148-1157.
- [9] Lee JS, Park S, Park JM, et al. Elevated levels of serum

tumor markers CA153 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 141(3):477-484.

- [10] 姜肖刚,谢玮,陈相,等.血清nectin-4、CA15-3、CEA联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J].临床检验杂志, 2013, 31 (10):755-756.
- [11] Cheng JP, Yan Y, Wang XY, et al. MUC1-positive circulating tumor cells and MUC1 protein predict chemotherapeutic efficacy in the treatment of metastatic breast cancer [J]. Cancer, 2011, 30(1):54-61.
- [12] 王晓春,刘运江,刘现义,等. hMAM mRNA 和 CK19 mRNA 联合检测乳腺癌骨髓微转移[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 12(9):676-679.
- [13] 张敬杰,王本忠,王劲,等.血清 CEA 与 CA153 动态监测对乳腺癌复发转移早期诊断价值的初步报告[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(7):547-549.
- [14] 华彬,阿合提别克·塔布斯,陆旭,等.血清肿瘤标记物 β_2 微球蛋白、癌胚抗原、CA153 和 CA125 检测对乳腺癌临床实践的意义探讨[J]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012, 6 (3):253-258.
- [15] Zhang SJ, Hu Y, Qian HL, et al. Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6):3937-3940.

(收稿日期:2014-09-29 修回日期:2015-01-02)