

临床血清学研究

DOI: 10.11699/cyxb20130520

Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌及乳腺癌术后患者血清标志物检测的临床应用价值

屈会青, 陈建中, 宋宁宁, 顾斌

(郑州大学第二附属医院乳腺外科, 郑州 450000)

【摘要】目的:评价血清肿瘤标志物糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4 和肿瘤相关物质(tumor associated material, TAM)在Ⅲ期+Ⅳ期乳腺癌及乳腺癌术后患者中的临床应用价值。**方法:**选取乳腺疾病患者共 229 例, 乳腺良性肿瘤组 60 例、乳腺癌组 104 例(Ⅰ期+Ⅱ期 58 例、Ⅲ期+Ⅳ期 46 例)、术后进展复发组 65 例;乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期患者及术后进展复发患者参与治疗的化疗组 80 例(无效组 33 例、有效组 47 例)。CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4 采用电化学发光法测定, TAM 采用生化法测定, 对各项指标血清浓度进行比较分析。**结果:**乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期组、术后进展复发组检测的血清各标记物浓度明显高于乳腺良性肿瘤组和乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期组;单项还是联合对乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期诊断阳性率都不高。几种常用联合检测方式比较, CYFRA21-1+CA72-4 联合检测意义较大, 可以达到 5 项指标的联合效果;相比于化疗前组、无效组, CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4 和 TAM 的浓度在有效组显著降低, 差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论:**CYFRA21-1+CA72-4 联合检测是一组互补性较好的组合, 用于乳腺癌术后随访监测患者复发转移意义较大;检测血清 CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4 和 TAM 对于化疗药物疗效评估有很大的帮助。

【关键词】乳腺癌;血清肿瘤标志物;CA15-3;CA125;CYFRA21-1;CA72-4;肿瘤相关物质

【中国图书分类号】R737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-08-25

Clinical value of serum marker detection for breast cancer at Ⅲ, Ⅳ stages and during postoperative follow-up

QU Huiqing, CHEN Jianzhong, SONG Ningning, GU Bin

(Department of Breast Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhengzhou University)

【Abstract】Objective: To study the clinical value of serum markers(CA15-3, CA125, CYFRA21-1, CA72-4 and tumor associated material(TAM)) in the diagnosis of breast cancer at Ⅲ+Ⅳ stages and during postoperative follow-up. **Methods:** Serum levels of CA15-3, CA125, CYFRA21-1, CA72-4 (with electrochemiluminescence immunoassay) and TAM (with biochemical process) were detected in 104 patients with breast cancer(58 patients at stages I + II, 46 patients at stages Ⅲ+Ⅳ), 60 patients with benign breast tumor and 65 patients with follow-up recurrence. Eighty patients received chemotherapy including those with breast cancer at stages Ⅲ+Ⅳ and those with postoperative recurrence(33 patients in invalid group and 47 patients in effective group). **Results:** Serum concentration of each marker was obviously higher in breast cancer stages Ⅲ+Ⅳ group and postoperative recurrence group than in breast benign tumor group and breast cancer stages I + II group. Positive diagnosis rate in breast cancer stages I + II group by single or combined detection was not high. Some commonly used combination detections were compared and analyzed and the combined detection of CYFRA21-1 and CA72-4 was of great significance, which can achieve combined effect of five indexes. CA15-3, CA125, CYFRA21-1, CA72-4 and TAM concentrations were significantly reduced in effective group than in before chemotherapy group and invalid group, with significant statistical differences($P<0.01$). **Conclusions:** Combined detection of CYFRA21-1 and CA72-4 is complementary and is great of value in monitoring postoperative relapse and metastasis. Detections of serum CA125, CA15-3, CYFRA21-1, CA72-4 and TAM are of great help for chemotherapy drug efficacy evaluation.

【Key words】breast cancer; serum tumor marker; CA15-3; CA125; CYFRA21-1; CA72-4; tumor associated material

乳腺癌严重威胁女性身心健康, 期望能监测某些血清指标达到更好治疗, 新辅助化疗可能使患者

临床完全缓解或部分缓解, 使乳腺癌分期降级。目前, 国内外已经发现多种与乳腺癌相关的肿瘤标志物, 临床实践中发现在乳腺癌患者中肿瘤标志物 CYR21-1、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 724、肿瘤相关物质(tumor associated material, TAM)

作者介绍: 屈会青, Email: 573204614@qq.com,

研究方向: 乳腺癌血清肿瘤标志物。

通信作者: 陈建中, Email: jzchen59@yahoo.com.cn。

阳性率较高,而对于TAM、CA724的研究较少;在一些化疗乳腺癌患者中,某些乳腺常用指标CA15-3、CA125在化疗前后会发生明显变化,结合CYFRA21-1、CA724、TAM了解在Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌及乳腺癌术后患者化疗前后标志物浓度的变化。本研究选择了敏感性和特异性相对较高的血清标志物CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4和TAM进行检测分析,以探讨这些血清肿瘤标志物检测在Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌及乳腺癌术后患者诊断中的临床价值及对化疗药物敏感性评估价值。

1 材料和方法

1.1 一般资料

所有病例均来源于本院2011年2月-2012年7月的患者,共229例,病历资料完整。将其分为4组,其中乳腺良性肿瘤组60例,年龄23~69岁,平均年龄38.5岁;乳腺癌组104例(Ⅰ期+Ⅱ期58例、Ⅲ期+Ⅳ期46例),年龄26~71岁,平均54.9岁;术后进展复发组65例,年龄37~71岁,平均56.4岁;乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期患者及术后进展复发患者参与治疗的化疗前组80例(有效组47例、无效组33例),年龄30~71岁,平均58.3岁。所有研究对象排除妊娠、感染、肝肾功能不全、糖尿病和心脑血管疾病等并发症及无其它肿瘤、以及重要脏器炎症等亦可能致检测结果增高的疾病。

1.2 检测方法

采集受试者清晨空腹静脉血3ml,静置后离心分离出清亮血清置于-20℃保存,均于治疗前取样。CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4采用电化学发光法测定,检测仪器为德国罗氏公司e411电化学发光免疫分析仪,检测试剂由德国罗氏公司提供配套试剂盒;TAM采用生化法测定,检测仪器为山东高密GF-EⅡ半自动生化仪,数显恒温箱HH-420,

微量移液器(德国Eppendorf),检测试剂由青岛博新生物技术有限公司提供的试剂盒。各检测项目质控值控制在允许的范围±标准差之内,严格按照说明书要求操作。

1.3 结果判断

由各公司提供参考值标准,各指标参考值:CA15-3<25ku/L、CA125<35ku/L、CYFRA21-1<3.3ng/ml、CA72-4<6.9U/ml、TAM<95U/ml。参照上述标准,大于参考范围的为阳性。

1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,样本数据呈非正态分布,用中位数(四分位数间距)即 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示。肿瘤标志物浓度比较用秩和检验(Kruskal Wallis Test)检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。然后进行样本间两两比较Kruskal Wallis Test检验,经校正的检验水准 α' 分别见表1和表5。阳性检测率的比较用卡方检验($\alpha=0.05$ 为检验水准)。肿瘤标志物对乳腺癌诊断的灵敏度、特异度。如下:灵敏度(%)=(真阳性数/确诊为乳腺癌的人数)%;特异度(%)=(真阴性数/无病受试者人数)%。

2 结果

2.1 肿瘤标志物检测结果

CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4和TAM水平在4组间的差异均有统计学意义($P<0.001$);两两比较显示,乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期组含量明显高于乳腺良性肿瘤组、乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期组($P<0.001$);术后进展复发组含量明显高于乳腺良性肿瘤组、乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期组($P<0.001$);乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期组与术后进展复发组肿瘤标志物水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 肿瘤标志物单项检测

乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期组,TAM和CYFRA21-1阳性率最高($P<0.05$);乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期组CYFRA21-1阳性率最高($P<0.05$)。见表2。

表1 各组血清标志物含量的比较 $[M(Q_1, Q_3)]$

Tab.1 Comparison on contents of serum markers in each group $[M(Q_1, Q_3)]$

组别	例数(n)	CA15-3	CA125	CYFRA21-1	CA72-4	TAM
乳腺良性肿瘤组	60	5.78(1.83, 8.87)	5.75(3.84, 10.24)	2.31(1.03, 2.88)	2.20(0.88, 3.18)	83.60(74.99, 91.92)
乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期组	58	4.32(2.32, 9.69)	5.73(3.54, 13.78)	1.89(0.95, 3.12)	1.95(1.07, 3.42)	85.60(77.33, 93.49)
乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期组	46	11.07(6.79, 18.78) ^a	20.87(15.03, 41.14) ^a	5.60(3.80, 13.73) ^a	6.91(3.23, 11.01) ^a	89.42(80.40, 99.60) ^a
术后进展复发组	65	18.9(8.33, 24.91) ^b	24.01(16.13, 45.24) ^b	14.71(3.00, 27.60) ^b	8.52(2.61, 12.01) ^b	92.61(81.22, 106.14) ^b

注:检验水准(经校正) $\alpha'=0.05/6=0.0083$, a, 乳腺癌Ⅲ期+Ⅳ期组与乳腺良性肿瘤组、乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期组比较, $P<0.001$; b, 术后进展复发组与乳腺良性肿瘤组、乳腺癌Ⅰ期+Ⅱ期组比较, $P<0.001$

表2 单项指标在各组中阳性诊断率的评价(n, %)

Tab.2 Evaluation of positive diagnosis rate in each single index (n, %)

标志物	乳腺癌组		进展复发组 (n=65)
	Ⅰ期+Ⅱ期(n=58)	Ⅲ期+Ⅳ期(n=46)	
CA15-3	1(1.67)	3(6.52)	8(12.31)
CA125	2(3.45)	15(32.61)	22(33.85)
CYFRA21-1	11(18.97)	36(78.26)	40(61.54)
CA72-4	2(3.45)	22(47.82)	36(55.38)
TAM	12(20.69)	15(32.61)	25(38.46)

2.3 肿瘤标志物联合检测

CYFRA21-1 及 CA72-4 两者阳性率最高,其组合进行联合检测大大提高了筛检的灵敏度,进展复发组阳性检测率高达 93.33%(表 3)。

2.4 肿瘤标志物的敏感性和特异性

CYFRA21-1 灵敏度高,联合检测并未明显提高乳腺癌组灵敏度。标志物之间特异度未见明显差异(表 4)。

2.5 肿瘤标志物浓度在第 1 周期、第 3 周期化疗前对比

Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌及乳腺癌术后进展复发患者化疗前组与化疗有效组标志物水平差异有统计学意义($P<0.001$),化疗前组与化疗无效组肿瘤标志物水平差异无统计学意义($P>0.05$)(表 5)。

3 讨论

虽然乳腺癌相关血清标志物很多,但单独用于早期诊断和术后随访检测时,阳性检测率较低,而限

制了这些标志物的临床应用。本研究选择了敏感性相对较高的 5 种标志物 CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4、TAM 进行检测。目前 CA15-3 在乳腺癌的阳性检出率文献报道不尽一致,总阳性率为 27.5%~65.9%^[1]。其中一些研究^[2-4]报道,CA15-3 的灵敏度在 50%左右,特异度 95%左右。叶蓓等^[5]研究报道血清 CA15-3 在 I、II、III 期乳腺癌的灵敏度不到 10%,对早期乳腺癌的诊断应用价值不高。CYFRA21-1 作为一种新的上皮来源性质的肿瘤标志物,近几年来在肿瘤临床的应用越来越广泛,有学者认为 CYFRA21-1 是乳腺癌最可靠的检测指标^[6-8]。CA72-4 是一种新的肿瘤诊断指标,在多种恶性肿瘤中均有增高,诊断胃癌阳性率相对较高^[9-10]。血清 TAM 检测试剂能与目前大部分肿瘤标志物发生反应,提高了乳腺癌早期检测的灵敏度。大部分血清肿瘤标志物水平变化和肿瘤治疗效果相关^[11]。许隽颖等^[12]研究

表 3 5 种标志物不同联合方式检测在各组中阳性诊断率的评价($n, \%$)

Tab.3 Evaluation on positive diagnosis rate in each group by detections combining five markers differently($n, \%$)

各标志物的不同组合	乳腺癌组		进展复发组 ($n=65$)
	I 期 + II 期 ($n=58$)	III 期 + IV 期 ($n=46$)	
CA15-3+CA125	3 (5.17) ^a	18 (39.13) ^a	30 (46.15) ^{ab}
CA15-3+CYFRA21-1	12 (20.68)	36 (78.26)	41 (63.08) ^b
CYFRA21-1+TAM	21 (36.21)	38 (82.61)	45 (69.23) ^b
CYFRA21-1+CA72-4	12 (20.68)	40 (86.96)	61 (93.85)
CA15-3+CA125+CYFRA21-1	14 (24.14)	38 (82.61)	43 (66.15) ^b
CYFRA21-1+CA72-4+TAM	21 (36.21)	40 (86.96)	62 (95.38)
CYFRA21-1+CA72-4+TAM+CA125	23 (39.65)	41 (89.13)	62 (95.38)
CA15-3+CYFRA21-1+CA72-4+TAM+CA125	24 (41.38)	41 (89.13)	63 (96.92)

注:a, CA15-3+CA125 与其他组比较, $P<0.05$; b, 进展复发组中阳性率为 93% 以上的组合与阳性率为 69% 以下组合比较, $P<0.05$

表 4 肿瘤标志物在乳腺癌组的敏感性和特异性($n, \%$)

Tab.4 Sensitivity and specificity of tumor markers in breast cancer group($n, \%$)

检测项目	敏感性		特异性	
	检测例数	阳性例数	检测例数	阴性例数
CA15-3	104	4 (3.84) ^a	60	59 (98.33)
CA125	104	17 (16.35) ^a	60	59 (98.33)
CYFRA21-1	104	47 (45.19)	60	58 (96.67)
CA72-4	104	24 (23.08) ^a	60	58 (96.67)
TAM	104	27 (25.96) ^a	60	56 (93.33)
CYFRA21-1+CA72-4	104	52 (50.00)	60	56 (93.33)

注: a, CYFRA21-1、CYFRA21-1+CA72-4 与其他组比较

表 5 肿瘤标志物浓度分别在第 1 周期、第 3 周期化疗前含量的比较[$M(Q_1, Q_3)$]

Tab.5 Comparison of serum marker concentration in the first cycle and the third cycle before chemotherapy[$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数(n)	CA15-3	CA125	CYFRA21-1	CA724	TAM
化疗前组	80	17.59 (8.33, 24.96)	27.12 (19.51, 58.08)	14.23 (3.05, 21.50)	8.52 (3.25, 13.01)	92.16 (81.22, 114.13)
有效组	47	9.38 (4.08, 15.95) ^a	18.39 (10.41, 36.53) ^a	3.80 (2.05, 10.20) ^a	3.62 (1.61, 10.39) ^a	85.80 (69.50, 98.80) ^a
无效组	33	18.90 (7.43, 25.17)	32.03 (22.45, 45.24)	9.77 (2.87, 18.40)	8.52 (2.61, 12.51)	92.61 (81.20, 103.26)

注: 检验水准(经校正) $\alpha' = 0.05/3 = 0.017$, a, 化疗有效组和化疗前、化疗无效组比较, $P<0.001$

报道 CA15-3 和 CA125 可以较好地监测乳腺癌化疗疗效。所以认为,血清 CYFRA21-1 可能与 CA72-4、TAM 其中一个指标联合在乳腺癌诊断和预后监测方面是一个互补较好的组合;检测血清 CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4 和 TAM 对化疗效果监测方面可能有积极意义。

本研究的检测结果显示这 5 种标志物单独使用在乳腺癌组的灵敏度分别为 3.84%、16.35%、45.19%、23.08%、25.96%,进展复发组的阳性率分别为 12.31%、33.85%、61.54%、55.38%、38.46%。再次证明单项肿瘤标志物检测对乳腺癌诊断的敏感性欠佳,不能满足临床诊断的需要。本实验联合检测结果显示 CYFRA21-1 和 CA72-4 的联合检测在乳腺癌(Ⅲ期+Ⅳ期)组阳性诊断率可提高到 78.26%,进展复发组可达 93.85%,较单一指标检测诊断率明显提高,把 5 种标志物一起用于检测,乳腺癌组阳性诊断率仅稍提高,差异无统计学意义;进展复发组未见提高。但 CYFRA21-1+CA72-4 联合检测的灵敏度并不优于 CYFRA21-1 单一检测,所以其在提高乳腺癌整体的阳性检出率方面的作用仍需进一步的研究。新辅助化疗及术后进展复发化疗的患者,在第 1 周期、第 3 周期化疗前相比于化疗前组、无效组,CA15-3、CA125、CYFRA21-1、CA72-4 和 TAM 的浓度在有效组显著降低,差异有明显统计学意义。

综上所述,CYFRA21-1+CA72-4 联合检测就能达到 5 项指标联合检测的意义,是一组互补性较好的组合,弥补单一指标的不足,对乳腺癌的诊断有一定的意义;在进展复发组阳性率达到 93.85%,用于术后随访,监测患者复发转移的意义更大。检测这五项血清肿瘤标志物对于化疗药物疗效评估有很大的帮助,还有助于化疗无效患者及时更改化疗方案。叶蓓等^[5]报道 5 种标志物(CEA、AFP、CA125、CA153、CA199)联合筛查乳腺癌 I~Ⅲ期敏感度也只有 20%,本实验 5 种标志物联合检测乳腺癌 I~Ⅲ期阳性率 39.42%,比其他的实验结果高。本文实验结果与目前报道的部分结果不大一致,这可能与病例选择、标本处理、实验方法等有关,有待进一步研究分析。

参 考 文 献

[1] 卢旭妹,农建宏,苏国生.血清 CA153、CA125 和 CEA 联检对乳腺癌诊断探讨[J].右江医学,2008,36(1):51-53.

Lu X M,Nong J H,Su G S.Discussion on the combining test of serum levels of CA153,CA125 and CEA for the clinical value in breast cancer[J]. Youjiang Medical Journal,2008,36(1):51-53.

[2] Nakamura T,Kimura T,Umebara Y,et al.Periodic measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 15-3 levels as postoperative surveillance after breast cancer surgery[J].Surg Today,2005,35(1):19-21.

[3] Zeiwar M M,Zaki S M,Mohammad L A,et al.HER-2 gene amplification,serum nucleosomes,CEA and CA15-3 tumor markers in breast cancer patients[J].Egypt J Immunol,2007,14(2):29-41.

[4] Kurebayashi J,Nishimura R,Tanaka K,et al. Significance of serum tumor markers in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy:a prospective study[J].Breast Cancer,2004,11(4):389-395.

[5] 叶蓓,柳光宇,陆劲松,等.常用的乳腺癌血清肿瘤标志物在早期诊断中的应用价值不高[J].中国癌症杂志,2009,19(10):807-808.

Ye P,Liu G Y,Lu J S,et al.The application value is not high in the early diagnosis of common breast cancer serum tumor markers[J].China Oncology,2009,19(10):807-808.

[6] Sheard M A,Vojtesek B,Simickova M,et al.Release of cytokeratin-18 and 19 fragments TPS and CYFRA21-1 into the extra cellular space during apoptosis[J].J Cell Biochem,2002,85(4):670-677.

[7] Nakata B,Takshima T,Ogawa Y,et al.Serum CYFRA21-1(cytokeratin-19 fragments)is a useful turnout marker for detecting-disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer[J].Br J Cancer,2004,91(5):873-878.

[8] Marrakchi R,Ouerhani S,Benammar S,et al.Detection of cytokeratin 19 mRNA and CYFRA 21-1(cytokeratin 19 fragments)in blood of Tunisian women with breast cancer[J].Int J Biol Markers,2008,23(4):238-243.

[9] 冯敏清.CA72-4 在肿瘤诊治中的应用价值[J].国际妇产科学杂志,2011,38(6):534-536.

Feng M Q.Value of clinical application of CA72-4[J].Journal of International Obstetrics And Gynecology,2011,38(6):534-536.

[10] Kim D H,Oh S J,Oh C A,et al.The relationships between peri-operative CEA,CA 19-9,and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy[J].J Surg Oncol,2011,104(6):585-591.

[11] 李春海.肿瘤标志的基础与临床应用[J].中华医学信息导报,2004,19(19):13.

Li C H.Basic and clinical application of the tumor marks[J].China Medical News,2004,19(19):13.

[12] 许隽颖,刘超英,李江,等.肿瘤标志物 CEA、CA15-3 和 CA125 在乳腺癌化疗疗效评估中的价值[J].放射免疫学杂志,2009,22(2):160-162.

Xu J Y,Liu C Y,Li J,et al.Clinical Applicability of determination of serum tumor markers(CEA,CA15-3 and CA125) levels changes for assessment of efficacy of chemotherapy in patients with breast cancer[J].Journal of Radioimmunology,2009,22(2):160-162.

(责任编辑:关蕴良)