

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.014

3 项肿瘤标志物在乳腺癌中的临床诊断价值

杨英花¹, 张梦婷², 崔立春¹, 党升强¹, 郭愿愿¹, 赵玉兰^{2△}

1. 陕西省西安市长安医院肿瘤科, 陕西西安 710016; 2. 西藏自治区人民医院肿瘤科, 西藏拉萨 850000

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)在西藏自治区藏族乳腺癌人群中的临床诊断价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2022 年 1 月在西藏自治区人民医院行乳腺检查的 192 例女性为研究对象, 包括乳腺癌患者 80 例(恶性组)、乳腺良性肿瘤患者 56 例(良性组)和健康体检者 56 例(健康组)。采用化学发光微粒子免疫法检测各组血清 CEA、CA125 及 CA153 的水平并进行对比分析, 同时评估血清 CEA、CA125、CA153 单独及联合检测对乳腺癌的诊断价值。结果 恶性组血清 CEA、CA125、CA153 水平高于良性组和健康组, 且良性组血清 CEA、CA125 和 CA153 水平高于健康组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 恶性组血清 CEA、CA125、CA153 阳性检出率高于良性组, 且 3 项指标联合检测的阳性检出率高于各指标单独检测, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 CEA、CA125、CA153 联合检测诊断乳腺癌的曲线下面积高于 CEA、CA125 单独检测($P<0.05$)。在不同肿瘤临床分期及腋窝淋巴结有无转移的乳腺癌患者间血清 CEA、CA125、CA153 的阳性检出率比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 CEA、CA125、CA153 联合检测可提高西藏藏族女性乳腺癌的检出率, 在藏族女性乳腺癌患者中动态监测血清 CEA、CA125 和 CA153 的水平, 对明确病情进展有一定辅助作用。

关键词: 乳腺癌; 藏族女性; 癌胚抗原; 糖类抗原 125; 糖类抗原 153

中图法分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2023)21-3164-04

Clinical diagnostic value of the three tumor markers in breast cancer

YANG Yinghua¹, ZHANG Mengting², CUI Lichun¹, DANG Shengqiang¹,
GUO Yuanyuan¹, ZHAO Yulan^{2△}

1. Department of Oncology, Chang'an Hospital, Shaanxi, Xi'an 710016, China; 2. Department of Oncology, People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa, Tibet 850000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of three serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA153)] in breast cancer in Tibetan populations in Tibet. **Methods** A total of 192 women who underwent breast examination in the People's Hospital of Tibet Autonomous Region from January 2018 to January 2022 were selected as the study subjects, including 80 cases of breast cancer patients (malignant group), 56 cases of benign breast tumors (benign group) and 56 cases of healthy medical checkups (healthy group). The levels of serum CEA, CA125 and CA153 in the three groups were detected by chemiluminescence microparticle immunoassay and analyzed comparatively, and the diagnostic values of serum CEA, CA125 and CA153 alone and in combination for breast cancer were evaluated. **Results** The levels of serum CEA, CA125 and CA153 in the malignant group were higher than those in the benign group and healthy group, while the levels of serum CEA, CA125 and CA153 in the benign group were higher than those in the healthy group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive detection rates of serum CEA, CA125 and CA153 in the malignant group were higher than those in the benign group, and the positive detection rate of the combined test of the three indicators was higher than that of the single test of each indicator, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve of the combined diagnosis of breast cancer by serum CEA, CA125 and CA153 was higher than that of serum CEA and CA125 alone ($P<0.05$). The positive detection rate of serum CEA, CA125 and CA153 between different tumor clinical stages and whether lymph nodes were metastatic or not had statistical significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum CEA, CA125 and CA153 can improve the detection rate of breast cancer in Tibetan women in

Tibet,dynamic monitoring of the expression levels of serum CEA,CA125 and CA153 in Tibetan female patients with breast cancer is helpful to clarify the progression of the disease.

Key words:breast cancer; Tibetan female; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 153

乳腺癌是全球范围内严重威胁女性健康的疾病,2020 年最新全球癌症数据显示乳腺癌居于女性恶性肿瘤发病率首位^[1]。在中国,乳腺癌的发病率存在明显地区差异,西南地区发病率低,西藏自治区地处中国的西南边陲,属乳腺癌的低发区^[2]。该地区地处青藏高原,平均海拔 4 000 m 以上,地广人稀,氧气稀薄。藏族人群世代居住在该地区。在近代历史上藏、汉两族融合较少,因此世代居住在高海拔低氧量地区的藏族人群有自己独特的基因频率分布特征^[3]。特殊的地理环境和特定的人群是否对肿瘤标志物表达水平产生影响有待研究。目前,关于西藏藏族人群乳腺癌肿瘤标记物表达特征方面的研究较少,故本研究拟探讨乳腺癌诊断中常用的血清学肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 153(CA153)]在西藏藏族女性乳腺癌患者、乳腺良性疾病患者及健康体检者中的差异,以期初步明确其在藏族女性乳腺癌中的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2022 年 1 月在西藏自治区人民医院肿瘤科、体检中心行乳腺检查的 192 例女性为研究对象,其中乳腺癌患者 80 例(恶性组),年龄 30~76 岁、平均(47.59±11.46)岁,TNM 分期:I 期 10 例、II 期 15 例、III 期 30 例、IV 期 25 例;乳腺良性肿瘤患者 56 例(良性组),年龄 25~62 岁、平均(44.54±10.98)岁,脂肪瘤 19 例、纤维瘤 37 例;健康体检者 56 例(健康组),年龄 30~65 岁、平均(47.90±11.89)岁。三组研究对象年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经该院伦理委员会审批通过,所有研究对象均知情同意。

纳入标准:(1)藏族女性;(2)乳腺癌及乳腺良性肿瘤均经组织病理证实;(3)所有治疗均在西藏自治区人民医院完成;(4)乳腺癌患者均为初治病例;(5)健康体检人群均经检查无乳腺、妇科、肝脏、肾脏及心血管系统疾病。排除标准:由其他医院首治后转诊至西藏自治区人民医院的病例。

依据第 8 版 AJCC TNM 分期标准^[4]进行乳腺癌患者分期。依据 WHO 乳腺肿瘤组织学分类标准及诊断病理学^[5]进行乳腺组织病理诊断。

1.2 方法

1.2.1 血清肿瘤标志物的采集 采集所有研究对象空腹外周静脉血 2 mL,待自凝后 3 000 r/min 离心 10

min,分离血清,置于 4 ℃ 环境中保存待测。采用 ARCHITECT 的 I2000SR 全自动化学发光微粒子免疫分析仪及 ARCHITECT 的试剂盒及试剂检测血清中 CEA、CA125、CA153 水平,所有操作步骤均严格按照说明书要求进行。

1.2.2 结果判断 根据 ARCHITECT 实验室确立的各项检测,以试剂盒推荐的各指标参考范围为本研究的参考范围:CEA<5 ng/mL、CA125<35 U/mL,CA153<31.5 U/mL,大于上述范围则为阳性;联合检测中各项肿瘤标志物资料均完整,无缺失项,任一项超过参考范围即为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 CEA、CA125、CA153 单独及联合检测对乳腺癌的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清肿瘤标志物水平比较 恶性组血清 CEA、CA125 和 CA153 水平高于良性组和健康组,且良性组血清 CEA、CA125 和 CA153 水平高于健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)
恶性组	80	6.00±1.70 ^{ab}	72.57±19.19 ^{ab}	43.56±14.91 ^{ab}
良性组	56	2.61±0.46 ^a	22.83±5.01 ^a	9.77±0.42
健康组	56	2.34±0.39	17.62±1.36	8.74±0.49 ^a
<i>F</i>		3.196	4.878	3.559
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康组比较,^a $P<0.05$;与良性组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 血清肿瘤标志物单独及联合检测在乳腺癌中的阳性检出率比较 恶性组血清 CEA、CA125、CA153 的阳性检出率高于良性组,且 3 项指标联合检测的阳性检出率高于各指标单独检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 CEA、CA125、CA153 单独及联合检测对乳腺癌的诊断价值 把恶性组作为阳性标本,良性组与健康组作为阴性标本,绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 CEA、CA125、CA153 联合诊断乳腺癌的曲线下面积(AUC)为 0.789(95%CI:0.713~0.866),明显

高于 CEA、CA125 单独检测 ($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 2 血清肿瘤标志物单独及联合检测在乳腺癌中的阳性检出率比较[n(%)]					
组别	n	CEA	CA125	CA153	CEA+CA125+CA153
恶性组	80	18(22.60)	24(30.00)	20(25.00)	40(50.00) ^a
良性组	56	5(8.93)	6(10.71)	4(7.14)	8(14.29) ^a
χ^2		4.32	7.12	7.23	18.39
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与同组各指标单独检测比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 不同临床病理特征乳腺癌患者的血清 CEA、CA125、CA153 阳性情况比较 血清 CEA、CA153 的阳性检出率在不同肿瘤最大径(≤ 5 cm、 > 5 cm)、不同临床分期(I~II 期、III~IV 期)及腋窝淋巴结有无转移的乳腺癌患者间比较,差异均有统计学意义($P <$

0.05),而在不同分子分型(Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 阳性、三阴性)的乳腺癌患者间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。血清 CA125 阳性检出率在不同临床分期及腋窝淋巴结有无转移的乳腺癌患者间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

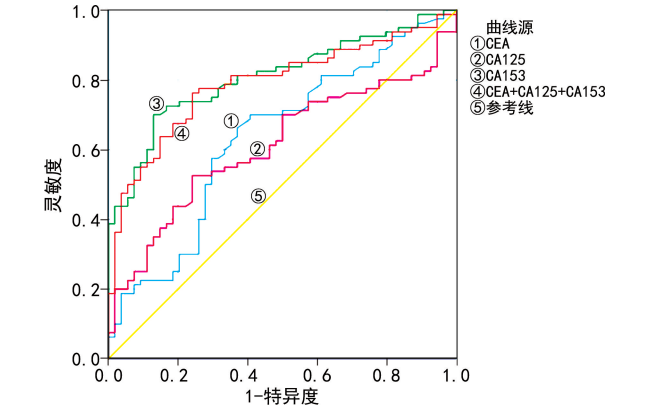


图 1 血清 CEA、CA125、CA153 诊断乳腺癌的 ROC 曲线

表 3 血清 CEA、CA125、CA153 单独及联合检测对乳腺癌的诊断价值					
项目	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P
CEA	0.636	0.540~0.733	72.00	62.87	<0.05
CA125	0.611	0.517~0.706	72.73	64.78	<0.05
CA153	0.790	0.737~0.882	83.33	46.43	<0.05
CEA+CA125+CA153	0.789	0.713~0.866	83.33	54.54	<0.05

表 4 不同临床病理特征乳腺癌患者的血清 CEA、CA125、CA153 阳性检出率比较[n(%)]				
临床病理特征	n	CEA	CA125	CA153
肿瘤最大径				
≤ 5 cm	36	2(5.57)	8(22.22)	3(8.33)
> 5 cm	44	16(36.37)	16(36.37)	17(38.64)
χ^2		10.77	1.88	8.59
P		<0.05	> 0.05	<0.05
分子分型				
Luminal A 型	13	4(30.77)	4(30.77)	3(23.08)
Luminal B 型	40	10(25.00)	14(35.00)	13(32.50)
HER2 阳性	12	2(16.67)	4(44.33)	2(16.67)
三阴性	15	2(13.33)	2(13.33)	2(13.33)
χ^2		1.67	2.53	2.76
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05
临床分期				
I~II 期	25	1(4.00)	3(12.00)	1(4.00)
III~IV 期	55	17(30.90)	21(38.18)	19(34.54)
χ^2		7.14	5.61	8.55
P		<0.05	<0.05	<0.05

续表 4 不同临床病理特征乳腺癌患者的血清 CEA、CA125、CA153 阳性检出率比较[n(%)]				
临床病理特征	n	CEA	CA125	CA153
腋窝淋巴结转移				
无	24	1(4.17)	2(8.33)	1(4.17)
有	56	17(30.36)	22(39.29)	19(33.93)
χ^2		6.61	7.66	7.94
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

根据西藏自治区人民医院肿瘤科收治的乳腺癌患者数据评估大多数患者就诊时已经处于中晚期。因此如何有效地做好乳腺癌早期筛查及乳腺癌患者的随诊管理是该地区乳腺癌防治的重要内容之一。

血清肿瘤标志物在临床中用于监测肿瘤患者的病情进展情况,目前筛查乳腺癌最多的血清肿瘤标志物主要有 CEA、CA125 及 CA153。CEA 是胚胎性抗原的一种,常见于消化道恶性肿瘤,也存在于乳腺上皮细胞表面,并且在乳腺癌患者中呈高表达^[6],是一种非特异性肿瘤标志物;CA125 是由上皮性卵巢癌抗原检测出的糖蛋白,主要用于卵巢癌、乳腺癌、子宫内

膜癌、输卵管腺癌、宫颈癌的诊断检测及预后评价,是一种广谱的肿瘤标志物,但其特异度较差^[7]。血清 CA153 在乳腺癌细胞中最先发现,对乳腺癌的灵敏度及特异度最强,通过监测 CA153 水平变化有利于临床准确评估疾病的严重程度及预后情况^[8]。本研究首先分析了血清 CEA、CA125 及 CA153 在恶性组、良性组和健康组的水平,发现恶性组患者 3 种肿瘤标志物水平均较良性组及健康组升高,这与曹莉莉等^[9]、刘矿歌等^[10]对汉族人群的研究基本相符合。但在藏族人群中 CA125 的均值较大,且标准差也较大,说明 CA125 分布比较分散,这可能与藏族人群乳腺癌对 CA125 的灵敏度、特异度较低有关。藏族人群中 CA153 在良性组的阳性率为 7.14%,任俞华等^[11]进行的一项关于汉族人群的研究显示 CA153 在乳腺良性组中的阳性率 2.14%,这与本研究结果基本相同。但 CA153 在藏族人群恶性组的水平较高,一方面可能血清中肿瘤标志物的水平存在人群的差异,且多数乳腺癌患者为中晚期患者,另一方面也和本研究的样本量较少相关。本研究也验证了多项肿瘤标志物的联合检测有助于提高对乳腺癌的辅助诊断效能。

本研究结果显示,血清 CEA、CA153 的阳性检出率在不同临床分期、淋巴结有无转移及不同肿瘤最大径的乳腺癌患者间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);血清 CA125 的阳性检出率在不同临床分期及腋窝淋巴结有无转移的乳腺癌患者间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与郭剑辉等^[12]在汉族人群肿瘤标记物的研究结果基本一致。因此,在乳腺癌患者的随诊过程,3 个肿瘤标志物的联合检测可能有助于监测肿瘤的发展。

综上所述,藏族女性乳腺癌患者、乳腺良性疾病患者及健康人群之间血清 CEA、CA125、CA153 存在明显差异,3 项血清指标联合检测可用于西藏自治区藏族女性乳腺癌的筛查。乳腺癌患者 CEA、CA125 及 CA153 的水平及阳性检出率在不同临床病理特征的乳腺癌患者间存在差异,笔者今后将进一步细化 CEA、CA125 和 CA153 的参考范围,并探讨三者可用于该地区乳腺癌患者随诊监测的可行性。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer

statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] ZHENG S, QIAO J, LI J, et al. The pathologic characteristics of breast cancer in China and its shift during 1999-2008: a national-wide multicenter cross-sectional image over 10 years[J]. Int J Cancer, 2012, 131(11): 2622-2631.
- [3] 王小娟, 钱恩芳, 李锐, 等. 中国西南地区藏族人群遗传亚结构研究[J]. 遗传, 2020, 42(6): 565-576.
- [4] BARRETT A W, TIGHE J V, GULATI A, et al. Staging of squamous cell carcinoma of the tongue: extrinsic lingual muscles and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control staging manuals[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2017, 55(9): 921-926.
- [5] TAVASSOLI F A, DEVILEE P. WHO pathology & genetics tumours of the breast and female genital organ [M]. Lyon: IARC Press, 2003: 10.
- [6] 王秀梅. VEGF 和 CEA 在乳腺癌中的表达及与血管生成的关系[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(5): 2311-2317.
- [7] 吴长蓉, 唐熟能, 叶红珍. 乳腺肿瘤标志物联合检测在乳腺癌患者术后监测中的应用[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(17): 2323-2330.
- [8] 徐书星, 霍庆赞, 张明远, 等. 血清 CA153、CEA、SF、CT 及 Hcy 联合检测对乳腺癌的临床诊断价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(2): 190-194.
- [9] 曹莉莉, 沈昕, 胡阳, 等. 三种肿瘤标志物与尿液对羟基苯丙氨酸联合检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5): 816-823.
- [10] 刘矿歌, 陈英杰. 血清 CEA、CA153、HE4 联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 现代诊断与治疗, 2021 32(11): 1761-1762.
- [11] 任俞华, 姜柯. 血清 CEA、CA125 和 CA153 联合检测对乳腺癌患者的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复 2020, 27(10): 1196-1198.
- [12] 郭剑辉, 王 骞. I ~ III 期浸润性乳腺癌患者治疗前血清肿瘤标志物与分子分型临床病理学特征的相关性研究 [J]. 河北医学 2021, 27(11): 1782-1790.

(收稿日期: 2023-01-16 修回日期: 2023-06-08)