

肿瘤标志物联合检测在乳腺癌早期诊断中的应用

魏文波 谢祥红[△] 陈 伟 张 埏 陈玉顺

(武警四川省总队医院检验科 四川 乐山 614000)

摘要 目的 探讨肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、糖链抗原 15-3(CA15-3)联合检测在乳腺癌早期诊断中的应用价值。方法 检测 87 例乳腺癌患者,55 例乳腺良性肿瘤患者和 35 例健康人血清中 CEA、CA19-9、CA153 等肿瘤标志物的水平及 3 种标志物不同组合对乳腺癌的阳性检出率。结果 乳腺癌患者 3 种肿瘤标志物显著高于正常对照组及乳腺良性肿瘤组 ($P<0.01$)。3 项标志物不同组合对分期乳腺癌检出的敏感性均高于单项标志物。其中 CEA+CA199+CA153 组合的检出敏感性较其他组合均高,特别是对早期患者检出率明显提高。结论 CEA+CA199+CA153 联合检测能提高乳腺癌的早期诊断率。

关键词 乳腺癌;早期诊断;肿瘤标志物

中图分类号 R737.9,R446.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)09-1754-03

Application of Serum Tumor Markers Combined Detection in Early Diagnosis of Breast Cancer

WEI Wen-bo, XIE Xiang-hong^A, CHEN Wei, ZHANG Nian, CHEN Yu-shun

(Sichuan Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Sichuan 614000, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the application value of combined detection of CEA, CA19-9, CA15-3 in the early diagnosis of breast cancer. **Method:** The serum levels of CEA, CA19-9 and CA15-3 of 87 patients with breast cancer, 55 patients with benign breast disease and 35 healthy controls were detected. Then calculate the positive detection rate of different combinations. **Result:** The serum levels of three tumor marker were significantly higher in breast cancer patients than those in benign patients and healthy controls ($P<0.01$). The diagnosis sensitivity of tumor marker combined detection were significantly higher than that alone. The combined detections of CEA+CA199+CA153 were higher than others, especially in early diagnosis of breast cancer. **Conclusion:** The combined detection of CEA+CA199+CA153 could increase the early diagnosis rate of breast cancer.

Key words: breast cancer; early diagnosis; tumor marker

Chinese Library Classification(CLC): R737.9, R446.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)09-1754-03

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁女性健康,并呈逐年上升趋势^[1,2]。目前对乳腺癌的诊断主要依赖病理学,确诊时往往已到晚期,失去最好的手术时机。因此,对乳腺癌的早期诊断是提高生存率和生活质量的关键。近年来,血清肿瘤标志物的检测逐渐在临床上得到普及,但至今尚未发现有只针对乳腺癌的特异标志物。本研究通过对健康人、乳腺良性疾病和乳腺癌患者血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、糖链抗原 15-3(CA15-3)水平检测及分析,探讨其在乳腺癌早期诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2006 年 1 月-2010 年 6 月在我院住院治疗的乳腺疾病患者为研究对象。乳腺癌组 87 例,年龄 37-73 岁,其中 TNM 分期 I、II 期 39 例、III、IV 期 48 例。乳腺良性肿瘤组患者 55 例,年龄 22-78 岁。上述患者均经临床和/或病理学确诊。健康

者 35 例,年龄 25-72 岁。

1.2 方法

采用罗氏公司 Elecsys 2010 电化学发光仪与配套试剂测定患者血清 CEA、CA199、CA153 的含量。临界值分别设定为 CEA $>5\mu\text{g/ml}$ 为阳性,CA199 $>35\text{U/ml}$ 为阳性,CA153 $>25\text{U/ml}$ 为阳性。测得数据以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验进行分析。率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别血清肿瘤标志物比较

乳腺癌患者血清 CEA、CA19-9、CA15-3 水平均明显高于其他两组,差异有统计学意义(分别 $P<0.01$),良性肿瘤组与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 单项和组合肿瘤标志物对不同组别的诊断结果

单项肿瘤标志物对乳腺良性肿瘤组和 I、II 期乳腺癌的阳性检出率低,而对 III、IV 期乳腺癌的检出率均随病情加重而提高。对 3 项标志物进行的组合形式中,两种标志物组合对分期乳腺癌检出均高于 3 种单项肿瘤标志物的阳性检出率,但对乳腺良性肿瘤组的检出率无明显升高。CEA+CA199+

作者简介 魏文波(1976),男,技师,主要研究方向 临床检验学
[△]通讯作者 谢祥红,副主任技师, E-mail 3weiwb0688@163.com
(收稿日期 2010-11-09 接受日期 2010-12-10)

CA153 三种标志物的组合对不同组的阳性检出率均大幅提高，尤其对Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌的检出率达 80%以上(P<0.05),见表 2。

Tab1 Detecting results of different groups

Groups	Cases	CEA(ng/ml)	CA199(U/ml)	CA153(U/ml)
Breast cancer	87	10.86± 7.12*、△	44.54± 21.61*、△	51.69± 30.43*、△
Breast benign tumor	55	2.73± 1.75	15.93± 11.26	17.74± 9.12
Health adult	35	2.05± 1.04	17.61± 9.21	14.19± 6.11

vs. Health adult,*P<0.01;vs. Breast benign tumor group, △P<0.01

Tab2 Diagnosis of combined tumor markers

Tumor markers	Breast benign tumor	Breast cancer(I - II)	Breast cancer(Ⅲ-Ⅳ)
	Cases(%)	Cases(%)	Cases(%)
CEA	1 (1.8)	5 (12.8)	15 (31.3)
CA199	4 (7.2)	7 (17.9)	19 (39.6)
CA153	2 (3.6)	8 (20.5)	14 (29.2)
CEA+ CA199	4 (7.2)	11 (28.2)	28 (58.3)
CEA+ CA153	2 (3.6)	12 (30.8)	27 (56.3)
CA199+ CA153	4 (7.2)	7 (17.9)	32 (66.7)
CEA+ CA199+ CA153	5 (9.1)	18 (46.2)	40 (83.3)

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，严重威胁女性健康,并呈逐年上升趋势^[1,2]。目前对乳腺癌的诊断主要依赖病理学^[3,4],确诊时往往已到晚期,失去最好的手术时机。因此,对乳腺癌的早期诊断是提高生存率和生活质量的关键。随着医学检验学的发展，血清肿瘤标志物的检测逐渐在临床上得到普及，但对能够诊断肿瘤的单一特异性标志物至今尚无。因此,本研究的重点放在对 CEA、CA19-9、CA15-3 水平进行检测及对各种组合的检出率分析,探讨其在乳腺癌早期诊断中的临床应用价值。

CEA 是一种非特异性肿瘤标志物,1965 年由 Cold 和 Freadman 首先从腺癌和胚胎粘膜组织中分离得到^[5]。CEA 是一种酸性糖蛋白,基因编码于 19 号染色体上,分子量 150-300kD。早期认为 CEA 是结肠癌的特异标志物,但后来发现其在腺癌中表达均会有不同程度升高,如胃癌、乳腺癌等^[6]。傅西林等^[7]对 316 例乳腺不同类型病变组织 CEA 免疫组化检测结果表明,正常导管上皮 CEA 表达均为阴性,随上皮增生和异型程度加重,CEA 表达的强度和阳性率均逐渐递增,至癌达高峰,强阳性表达主要见于癌,偶见于重度增生病变。CEA 的血清学检测虽简便易行,但检出率低^[8]。在我们的研究中,CEA 在 3 种肿瘤标志物中对乳腺癌阳性检出率最低,但对可疑组织的免疫组化检测 CEA 必然有助于乳腺良恶性疾病的早期诊断^[9]。

CA19-9 是一种糖脂类似物,存在于胃、肠、乳腺等上皮细胞中,在正常成人的表达浓度较低,是一种与腺癌高度相关的抗原物质^[10,11]。该标志物主要在腺癌细胞中表达,经局部入血可引起血清中标志物的升高。胃癌和胰腺癌 CA19-9 增高尤为明显。胃癌、肺癌、乳腺癌组 CA19-9 显著升高^[12]。由此可见，

CA19-9 的测定对乳腺癌的诊断有重要意义。

CA15-3 抗原是一种肿瘤相关抗原，可能存在于多种腺癌细胞内,如乳癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、肝癌等。目前对早期癌症诊断 CA15-3 阳性率较低，是诊断乳腺癌较为特异的标志物,其对乳腺癌的诊断特异性优于 CEA。有报道早期无转移乳腺癌病例血清中 CA15-3 增高^[13]。在我们的研究中发现乳腺良性肿瘤组患者中血清 CA15-3 也有升高者,但特异性差,没有诊断意义。据文献报道各期乳腺癌术前检测总阳性率为 27.5% -65.9%,进展期乳腺癌患者约 60%-80%其血清 CA15-3 水平明显升高,高度恶性的低分化腺癌阳性率较高,随着恶性程度的提高而检出率升高的趋势^[14]。乳腺癌转移的患者其 CA15-3 尤其升高明显，对乳腺癌的诊断阳性率几乎可以达到 100%，它可比临床及影像早 48 个月发现转移、复发病灶。且有报道称其含量升高幅度越大,存在远处转移的可能性越大的趋势,但还需进一步研究验证^[15]。检测血清 CA15-3 能较早地发现乳癌复发或转移，但对乳腺良性肿瘤及早期乳腺癌的诊断阳性率尚低,在我们的实验结果中可明显看到,但对 CA15-3 阳性的良性病变应当高度重视。

本实验研究结果显示,乳腺癌患者血清三种肿瘤标志物的水平均明显高于正常对照组和乳腺良性肿瘤组，表明 CEA、CA19-9、CA15-3 均可作为乳腺癌的临床辅助诊断指标,但单项标志物在各期乳腺癌患者阳性检出率均较低,随着乳腺疾病恶性程度的加重阳性检出率逐渐增加。因此,单项标志物不能作为乳腺癌诊断的单一指标。三项标志物进行两两组合,各种不同组合对 I、II 期乳腺癌检出率有明显提高,在Ⅲ、Ⅳ期乳腺癌患者的检出率提高更为明显。CEA+ CA199+ CA153 三种标志物的组合对乳腺良性肿瘤和各期乳腺癌检出率分别为 46.2%、

83.3%,显著高于其他组合方式,是可以应用于临床、进行乳腺癌早期诊断的辅助检查。

综上所述,CEA、CA19-9 和 CA15-3 可作为乳腺癌早期筛查和诊断的辅助指标,但单项检查对乳腺癌的阳性检出率明显低下,无法用于临床诊断,尤其是早期诊断。但三种肿瘤标志物的组合可明显提高乳腺癌的早期诊断的阳性率与检出率,有望实现对乳腺癌进行早期诊断。因此,我们下一步的研究将集中在对现有多种标志物的乳腺癌诊断筛选,对其进行不同组合的研究,以期找到最佳的肿瘤标志物组合,以及进一步寻找乳腺癌特异的肿瘤标志物抗原。

参考文献(References)

- [1] Kettritz U. Screening of Breast Cancer-an Eternal Discussion Revisited? [J]. Breast Care (Basel), 2010,5(2):119-120
- [2] Jiwa M, Halkett G, Deas K, et al. How do specialist breast nurses help breast cancer patients at follow-up? [J]. Collegian, 2010,17 (3): 143-149
- [3] Rehman F, Nagi AH, Hussain M. Immunohistochemical expression and correlation of mammaglobin with the grading system of breast carcinoma[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2010,53(4):619-623
- [4] Iezzoni LI, Park ER, Kilbridge KL. Implications of Mobility Impairment on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer [J]. J Womens Health (Larchmt), 2010 [Epub ahead of print]
- [5] Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumor marker CA242 with CA199 CA50 and Carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases[J]. Br J Cancer, 1991,63(4):636-640
- [6] Park BW, Oh JW, Kim JH, et al. Preoperative CA15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes[J]. Ann Oncol, 2008,19 (4):675-681
- [7] 傅西林,李树铃,范宇,等. 乳癌前病变与乳癌相关的多指标病理学研究[J]. 中国肿瘤临床, 1999,26(1):2
Fu Xi-lin, Li Shu-ling, Fan Yu, et al. Multicriteria pathological research of breast precancerous lesion and breast cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 1999,26(1):2
- [8] Tsukushi S, Katagiri H, Kataoka T, et al. Serum tumor markers in skeletal metastasis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2006,36(7):439-444
- [9] Gamble AR, Bell JA, Ronan JE, et al. Use of tumour marker immunoreactivity to identify primary site of metastatic cancer [J]. BMJ, 1993,306(6873):295-298
- [10] Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, et al. Serum tumor markers[J]. Am Fam Physician, 2003,68(6):1075-1082
- [11] Urban D, Catane R. Serum tumor markers in oncology [J]. Isr Med Assoc J, 2009,11(2):103-104
- [12] Kirmiz C, Li B, An HJ, et al. A serum glycomics approach to breast cancer biomarkers[J]. Mol Cell Proteomics, 2007,6(1):43-55
- [13] Ichihara S, Aoyama H. Intraductal carcinoma of the breast associated with high levels of circulating tumor-associated antigens(CA15-3 and Mcc-ST-439) [J]. Cancer, 1994,73(8):2181
- [14] Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, et al. CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence:a combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials[J]. Ann Oncol, 2007,18(4):701-708
- [15] Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases[J]. BMC Cancer, 2006,6:269