

文章编号: 1000-5404(2007)12-1255-03

论著

5种血清标志物的不同组合对提高乳腺癌诊断的意义

高 寒, 姜 军, 杨新华, 范林军, 谢 竞, 周 艳 (第三军医大学西南医院乳腺疾病中心, 重庆 400038)

提 要: 目的 探讨血清标志物 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 的不同组合在乳腺癌诊断中的临床应用价值。方法 采用 ELISA 法测定 20 例乳腺良性病变以及 48 例乳腺癌患者治疗前血清 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 的检测值。结果 乳腺癌组血清中 5 种标志物的水平及阳性率均明显高于良性病变组 ($P < 0.05$)。CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 对乳腺癌诊断的阳性率分别为 54.2%、47.9%、29.1%、43.75%、31.25%。CA125 与 CA15-3 联合检测阳性率可达到 87.50%。结论 CA125 和 CA15-3 的联合检测是筛查乳腺癌的较好的组合, 可以互相弥补单一指标的不足, 以互补的方式较为显著地提高乳腺癌的检出率。

关键词: 乳腺癌; 肿瘤标志物; CA15-3; CA125; CEA; CYFRA21-1; TPS

中图分类号: R331.1; R730.43; R737.9

文献标识码: A

Clinical significance of five serum markers in diagnosis of breast cancer

GAO Han, JIANG Jun, YANG Xin-hua, FAN Lin-jun, XIE Jing, ZHOU Yan (Breast Disease Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of detecting five serum markers: CA15-3, CA125, CEA, CYFRA21-1 and TPS in different combination for diagnosis of breast cancer. Methods The five serum markers were detected by enzyme linked immunosorbent assay in 48 cases of breast cancer and 20 cases of benign breast diseases. Results The levels and the positive rates of the five serum markers in breast cancer patients were significantly higher than those of benign breast disease patients. The sensitivity of breast cancer by detecting the five serum markers respectively was 54.2%, 47.9%, 29.1%, 43.75% and 31.25%, and that was 87.5% by CA15-3 plus CA125. Conclusion The serum markers--CA125, CA15-3 and CYFRA21-1 were much more sensitive markers, and the combined detection of CA125 and CA15-3 was an effective method in screening breast cancer.

Key words: breast cancer; tumor markers; CA15-3; CA125; CEA; CYFRA21-1; TPS

近年来研究表明,很多血清肿瘤标志物与乳腺癌的发生具有相关性,如 CA15-3、MCA、CAM26、CAM29、CA27.29、CA19-9、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 等。但是由于单项指标检测诊断的阳性率不高,容易造成漏诊,因此限制了这些标志物的临床应用。为此,通过查阅国内外文献,我们选择了敏感性和特异性相对较高的 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 等 5 种标志物,其中 CA15-3 被认为是诊断乳腺癌较为灵敏的肿瘤标志物,且治疗后 CA15-3 的增高比临床诊

断出转移灶要早几个月时间^[1]。但单项检测往往有一定的局限性。我们通过与乳腺癌良性病变相对照检测,得到联合检测指标,使各指标之间互相弥补各自的缺陷,希望通过联合检测提高乳腺癌的诊断率。

1 材料与方法

1.1 检测对象

所有纳入 68 例均为女性,系我科 2005 年 3 - 8 月的住院患者,良性组:共 20 例,其中乳腺腺病 8 例,乳房纤维腺瘤 12 例,平均年龄 32 岁。乳腺癌组:共 48 例,其中浸润性导管癌 41 例,浸润性小叶癌 4 例,髓样癌 2 例,乳腺浸润性筛状癌 1 例。采用 1997 年国际抗癌联盟 (UICC) 公布的乳腺癌 TNM 分类法进行 TNM 分期,其中 期 17 例, 期 15 例, 期 9 例, 期 7 例,平均 43 岁。两组病例均于治疗前取晨血 3 ml,离心沉淀后取上清液备用。

作者简介:高 寒 (1973 -),女,重庆市涪陵区人,硕士研究生,主治医师,主要从事乳腺癌血清标志物方面的研究。电话: (023) 60593052, E-mail: fgh2004@163.com

通讯作者:姜 军,电话: (023) 687754160, E-mail: jcbd@medmail.com.cn

收稿日期: 2007-03-12; **修回日期:** 2007-04-01

1.2 检测方法

CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1试剂盒购自瑞典 CanAg 公司,组织多肽特异性抗原 (TPS)试剂盒购自瑞典 DL生物试剂公司,原理均为生物素-亲和素双单抗夹心法,形成亲和素-生物素-抗体-抗原-酶标抗体复合物,CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1和 TPS均采用日本 B D-RAD 公司生产的 MODEL550 全自动酶标仪进行检测,测定程序均按试剂盒所附操作规范进行。

1.3 判定标准

临界值:CA15-3为 19.3 U/ml,CEA为 13.1 μg/L,CA125为 14.5 U/ml,TPS为 15.8 U/L,CYFRA21-1为 22.4 ng/ml,超过临界值为阳性。

1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 12.0统计软件,进行方差分析和 t检验。

2 结果

2.1 各组之间 5种指标测定值的比较

乳腺癌组血清中 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1和 TPS的测定值明显高于良性肿瘤组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 乳腺癌组临床分期与各指标的关系

采用完全随机设计资料的方差分析来检验,结果表明 5种标志物的浓度与乳腺癌临床分期具有明显差异,期中 CA15-

3、CA125、CEA、CYFRA21-1和 TPS的浓度明显高于 期,期中这 5种标志物的浓度又明显高于 和 期。见表 2。

表 1 两组之间 5种标志物浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA15-3 (U/ml)	CA125 (U/ml)	CEA (μg/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)	TPS (U/L)
乳腺癌组	41.3 ±32.7 ^a	24.5 ±19.1 ^a	20.3 ±19.2 ^a	51.1 ±39.8 ^a	25.4 ±21.4 ^a
良性病组	16.1 ±14.5	11.7 ±10.8	10.0 ±9.3	19.8 ±18.8	12.8 ±13.5

a: $P < 0.05$,与良性病组比较

表 2 乳腺癌临床分期与各标志物浓度的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床分期	例数	CA15-3 (U/ml)	CA125 (U/ml)	CEA (μg/L)	CYFRA21-1 (ng/ml)	TPS (U/L)
期	17	34.8 ±29.3	16.5 ±14.3	17.8 ±17.4	46.6 ±34.4	18.3 ±15.7
期	15	40.7 ±30.8	24.3 ±20.4	19.3 ±18.5	49.9 ±41.7	25.4 ±21.3
期	9	45.2 ±36.7 ^a	30.7 ±23.6 ^a	20.3 ±18.7 ^a	54.8 ±42.4 ^a	29.9 ±25.4 ^a
期	7	54.6 ±40.4 ^b	36.6 ±22.4 ^b	28.8 ±24.4 ^b	59.8 ±45.4 ^b	36.9 ±29.7 ^b

a: $P < 0.05$,与 期比较; b: $P < 0.05$,与 期比较

2.3 单项指标对于乳腺癌诊断的评价

根据良性对照的结果,CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1和 TPS对乳腺癌诊断的阳性率分别为 54.2%、47.9%、29.1%、43.8%、31.3%。乳腺癌 期的诊断阳性率较 期明显提高 ($P < 0.05$), 期较 期的诊断阳性率明显提高 ($P < 0.05$),但是,不同的检测指标也存在假阳性率。见表 3。

表 3 单项指标用于乳腺癌诊断的评价 [例数 (%)]

标志物	临界值	乳腺癌组 (%)				合计 (n=48)	良性病组 (%) (n=20)
		期	期	期	期		
CA15-3	>20.3 (U/ml)	7(41.2)	7(46.7)	6(66.7) ^b	6(85.7) ^a	26(54.2)	3(15.0)
CA125	>13.6 (U/ml)	6(35.3)	7(46.7)	5(55.6) ^b	5(71.4) ^a	23(47.9)	2(10.0)
CEA	>12.4 (g/L)	3(17.6)	5(33.3)	3(33.3) ^b	3(42.8) ^a	14(29.1)	1(05.0)
CYFRA21-1	>22.3 (ng/ml)	5(29.4)	6(40.0)	5(55.6) ^b	5(71.4) ^a	21(43.8)	2(10.0)
TPS	>14.6 (U/L)	3(17.6)	4(26.7)	4(44.4) ^b	4(57.1) ^a	15(31.3)	4(20.0)

a: $P < 0.05$,与 期比较; b: $P < 0.05$,与 期比较

2.4 联合检测时对乳腺癌诊断的评价

联合诊断的阳性率见表 4,选择单项诊断阳性率较高的 CYFRA21-1、CA125、CA15-3、TPS,设计不同的检测组合,可以提高诊断的阳性率,实际应用中可以选择 CA15-3与 CA125和或

CYFRA21-1其中的 1种组合。CA15-3 + CA125组合与 CA15-3 + CA125 + CYFRA21-1相比无显著性差异 ($P > 0.05$),而 CA15-3 + CA125 + CYFRA21-1 + TPS + CEA与 CA15-3 + CA125 + CYFRA21-1相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 5种标志物不同联合方式检测对乳腺癌诊断的评价 [例数 (%)]

各标志物的不同组合	期	期	期	期	合计 (n=48)
CA15-3 + CA125	14(82.4)	13(86.7)	8(88.9)	7(100.0)	42(87.5)
CA15 + TPS	10(58.8)	11(73.3)	7(77.8)	6(85.7)	34(70.8) ^a
CA15-3 + CYFRA21-1	9(52.9)	10(66.7)	7(77.8)	6(85.7)	32(66.7) ^a
CA15-3 + CEA	8(47.1)	9(60.0)	6(66.7)	5(71.4)	28(58.3) ^a
CA15-3 + CA125 + TPS	14(82.4)	13(86.7)	8(88.9)	7(100.0)	42(87.5)
CA15-3 + CA125 + CYFRA21-1	15(88.2)	13(86.7)	9(100.0)	7(100.0)	44(91.7)
CA15-3 + CA125 + CEA	14(82.4)	13(86.7)	8(88.9)	7(100.0)	42(87.5)
CA15-3 + CA125 + CYFRA21-1 + CEA	15(88.2)	13(86.7)	9(100.0)	7(100.0)	44(91.7)
CA15-3 + CA125 + CYFRA21-1 + TPS	15(88.2)	14(93.3)	9(100.0)	7(100.0)	45(93.8)
CA15-3 + CA125 + CYFRA21-1 + TPS + CEA	15(88.2)	14(93.3)	9(100.0)	7(100.0)	45(93.8)

a: $P < 0.05$,与 CA15-3 + CA125比较

3 讨论

乳腺癌相关的血清标志物单独用于早期诊断时,因敏感性及特异性较低,而限制了这些标志物的临床使用,如何提高乳腺癌的早期诊断率,是目前国内外学者共同关注的问题。通过查阅文献,选择了敏感性相对较高的 5 种标志物 CA15-3、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 用于我们的研究。CA15-3 是 1984 年 Hilkens 等从人乳脂肪球膜上糖蛋白 MAM-6 制成的小鼠单克隆抗体,它在乳腺癌的早期诊断和术后随访中的价值已经得到临床的肯定,是灵敏的肿瘤标志物之一^[1,2]。而 CA125 是一种大分子多聚糖蛋白,一般应用于卵巢癌的诊断,但 CA125 在乳腺癌的诊断中也具有较高价值,有文献报道,在乳腺癌患者血清中阳性率占 24%,尤其是在伴有淋巴结转移的乳腺癌患者中,血清 CA125 的阳性率可达到 44.6%^[3]。在正常情况下 CYFRA21-1 在外周血、骨髓、淋巴结中无表达或低表达,而在恶性上皮癌中,激活的蛋白酶加速了细胞的降解,使得大量可溶性的 CYFRA21-1 被释放,造成血液中 CYFRA21-1 浓度升高^[4,5],国内文献报道乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 水平与临床分期有关,但其阳性率不高,仅为 21.2%,但与良性肿瘤组差异有显著性^[6]。而我们的研究结果显示这 5 种标志物单独使用的阳性率均较低,分别为 54.2%、47.9%、29.1%、43.75%、31.25%,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,未能满足临床诊断的需要。我们的研究发现,随着 TNM 分期越晚,5 种标志物的浓度越高,Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌中各项标志物水平明显高于Ⅲ期乳腺癌患者($P < 0.05$),其总体阳性率与乳腺癌临床分期有显著性差异($P < 0.05$)。在 5 种标志物中 CA15-3 相对与其他 4 种标志物来说,具有较高的阳性诊断率,为 54.2%,但仍有较高的漏诊率,但是通过不同的组合方式,我们发现 CA15-3 和 CA125 的联合检测其阳性诊断率可提高到 87.5%,较单一指标检测诊断率明显提高,而如果再联合 CYFRA21-1 进行检

测,其阳性诊断率仅提高为 91.67%,但两者相比在统计学上无显著性差异,如果把 5 种标志物一起用于检测,其阳性诊断率仅提高为 93.75%,仍无统计学差异,因此,我们得出结论,虽然血清标志物单一使用的诊断率不高,但是通过不同指标的组合,可以明显提高阳性诊断率,而 CA15-3、CA12-5 是本研究所确定的较好的组合,可以较好的弥补单一指标的不足,降低漏诊率,提高乳腺癌的早期诊断率,但是如果继续增加标志物的检测项目并不能明显提高其诊断率,只是增加了患者的经济负担,因此血清 CA15-3、CA125 联合检测对乳腺癌的诊断有着十分重要的价值,值得临床应用,并且通过检测标志物来筛查乳腺癌这种方法是有方便、快捷、可重复性强的优点,在临床上,特别是在肿瘤的监控中占据重要地位。

参考文献:

- [1] Lumachi F, Brandes A A, Boccagni P, *et al* Long-term follow-up study in breast cancer patients using serum tumor markers CEA and CA 15-3[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(5C): 4485 - 4489.
- [2] Xu Y, Kimura N, Yoshida R, *et al* Immunohistochemical study of Muc1, Muc2 and human gastric mucin in breast carcinoma: relationship with prognostic factors[J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(5): 1177 - 1182.
- [3] Dupont W D, Parl F F, Hartmann W H, *et al* Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia[J]. *Cancer*, 1993, 71(4): 1258 - 1265.
- [4] 陈建伟, 宋建国. CA153、CEA 及 CA125 联合检测对乳腺癌诊断的意义[J]. *上海医学检验杂志*, 2000, 15(4): 256.
- [5] Dohmoto K, Hojo S, Fujita J, *et al* Mechanisms of the release of CYFRA21-1 in the human lung cancer cell lines[J]. *Lung Cancer*, 2000, 30(1): 55 - 63.
- [6] Sheard M A, Vojtesek B, Smickova M, *et al* Release of cytokeratin-18 and -19 fragments (TPS and CYFRA 21-1) into the extracellular space during apoptosis[J]. *J Cell Biochem*, 2002, 85(4): 670 - 677.
- [7] 张雪鹏, 韩炳生, 梁永平, 等. 乳腺癌患者血清 CYFRA21-1 检测的临床价值[J]. *肿瘤防治杂志*, 2000, 7(6): 596 - 597.

(编辑 陈聪连)

《第三军医大学学报》的总被引频次和影响因子持续升高

2006 版中国科技期刊引证报告(核心版)的数据显示,《第三军医大学学报》2005 年度的总被引频次为 1477 次(2004 年度为 1226 次),位列 1652 种统计源期刊的 116 位;影响因子为 0.381(2004 年度为 0.333),位列 1652 种统计源期刊的 642 位。在 42 种医科大学学报中,《第三军医大学学报》的总被引频次位列第二,影响因子位列第九。