پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره شانزدهم شماره ۵۶ بهمن و اسفند سال ۱۳۸۵ (۲۰-۱۶)

تعیین ارزش تشخیصی سطح خونی CEA , CA15-3 در تومورهای پستان بامتاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی

فرشاد نقش وار (M.D.) *+ ژیلا ترابی زاده (M.D.)* امید عمادیان (M.D.)* مهران قهرمانی(M.D.)**

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در جنس مونث می‌باشد. ۷ تا ۱۱ درصد زنان در طول عمر خود و سالیانه یک میلیون نفر در کل دنیا به آن مبتلا می‌شوند. علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در روش‌های تشخیص موارد متاستاتیک بدخیمی‌ها صورت گرفته است، هنوز محدودیت‌های فراوانی در این زمینه وجود دارد. به همین علت امروزه توجه خاصی به استفاده از روش‌های حساس، سریع و ارزان شده است که یکی از آن‌ها استفاده از نشانگرهای تومور (Tumor Markers) می‌باشد. در این مطالعه حساسیت و ویژگی سطح خونی دو نشانگر تومور CEA و CA15-3 در تومورهای پستان با متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: مطالعه روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) و شفای ساری در سال ۸۴-۱۳۸۳ انجام شده است.از هر بیمار قبل از نمونه برداری، خون گرفته شد و سرم آن جدا و با استفاده از کیت CANAg و روش ELISA ، میزان CEA,CA15-3 اندازه‌گیری شد. سپس نمونه پستان برداشته شده به روش پیشرفته تغییر شکل یافته (Modified Radical Mastectomy) و غدد لنفاوی زیر بغل مورد بررسی میکروسکوپیک قرار گرفت و اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و حساسیت، ویژگی و کارآیی متغیرها تعیین گردید.

یافته‌ها: مطالعه روی ۱۵۰ بیمار مونث با محدوده سنی ۷۵-۳۲ سال (متوسط سنی ۵۱/۶ سال) انجام شد. بیماران به ۲ گروه کلی تقسیم شدند. گروه یک :(۸۹ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل- گروه دو: (۶۱ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل.

میزان دو نشانگر تومور CEA,CA15-3 بین دو گروه یک و دو اختلاف آماری نشان داد. CA15-3 در آستانه تشخیصی U/ml ۳۵ بالاترین کارآیی (۸۲ درصد) را نشان داده و حساسیت ۷۸ و ویژگی ۸۸ درصد داشت.

CEA در آستانه تشخیصی ng/ml ۲/۵ بالاترین کارآیی (۶۲/۶ درصد) را نشان داده و حساسیت ۴۸ و ویژگی ۸۳ درصد داشت.

استنتاج: نتایج مطالعه صورت‌گرفته حاکی از آن است‌که از نشانگر تومور CA15-3 می‌توان در شناسایی موارد وجود و یا عدم متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی دربدخیمی‌های پستان استفاده نمود ولی CEA حساسیت مناسبی دراین زمینه ندارد.

واژه های کلیدی : تومور پستان- متاستاز- CA15-3- CEA

این تحقیق طی شماره ۲۲- ۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص پاتولوژی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران + ✉ **مولف مسئول** : ساری- بلوار امیرمازندرانی- مرکز آموزشی درمانی امام خمینی
** دستیار پاتولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت : ۸۵/۸/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۵/۱۱/۲۰ تاریخ تصویب: ۸۵/۱۲/۲۱

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در جنس مونث می‌باشد. ۷ تا ۱۱ درصد زنان در طول عمر خود و سالیانه یک میلیون نفر در کل دنیا به آن مبتلا می‌شوند(۱).

امروزه به‌علت استفاده‌گسترده از پرتونگاری پستان، میزان تشخیص سرطان پستان بالا رفته و اکثر آن‌ها در مراحل پایین تشخیص داده می‌شوند. ولی با این‌حال هیچ گونه کاهش مشخصی در مرگ و میر ناشی از سرطان پستان مشاهده نشده است(۱۳).

علی‌رغم پیشرفت هایی که در زمینه کشف زودرس موارد سرطان و در نتیجه درمان بیماران صورت گرفته، هنوز هم اکثر بیماران درسیر بیماری خود دچار گسترش بیماری و متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل می‌شوند؛ به طوری که میزان مرگ و میر سالیانه سرطان پستان فقط در آمریکا به ۴۴۰۰۰ مورد می‌رسد(۳). متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی یکی ازمهم‌ترین معیارهای تعیین‌کننده پیش آگهی در بدخیمی‌های پستان می‌باشد (۲).

باتوجه به این‌که روش‌های شناسایی گسترش تومور به غدد لنفاوی زیر بغلی مانند اشعه X ، سونوگرافی و برش نگاری رایانه‌ای با محدودیت‌های فراوانی همراه بوده، امروزه به روش‌های دیگری که از یک سو غیر تهاجمی، کم هزینه و سریع بوده و از سوی دیگر دارای حساسیت مناسبی باشد،توجه فراوانی‌گردیده است، یکی از این روش‌ها بررسی نشانگرهای تومور از جمله CA15-3, CEA می‌باشد(۱). CEA یک گلیکو پروتئین با وزن ملکولی ۲۰۰ کیلو دالتون است که در مطالعات متعدد ارتباط سطوح بسیار بالای آن با متاستاز و پیش آگهی بد در تومورهای متعدد اثبات گردیده است(۴). CA15-3 آنتی ژنی است که توام با سرطان پستان در جریان خون وجود دارد و در بیماران دچار سرطان پستان همراه با متاستاز، حساس و اختصاصی می‌باشد و در بیماران فوق، سطوح آن به طور چشمگیری بالاتر از CEA است (۹۶/۲ درصد در مقابل ۶۹/۸ درصد) (۴). بدین منظور دراین تحقیق حساسیت و ویژگی دو نشانگر تومور CA15-3, CEA برای شناسایی گسترش تومور پستان به غدد لنفاوی زیر بغلی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه روی ۱۵۰ بیمار مشکوک به سرطان پستان که طی سال‌های ۸۴-۸۳ در بیمارستان‌های امام خمینی (ره) و شفای شهرستان ساری بستری شده بودند، انجام شد.بررسی‌آسیب‌شناسی نمونه‌ها به‌روش برش انجمادی، یکی از انواع بد خیمی‌های پستان را نشان داده و بیماران مذکور تحت عمل جراحی برداشت پستان به روش پیشرفته تغییرشکل یافته(Modified Racial Mastectomy) قرار گرفتند.

قبل ازهرگونه اقدام جراحی، از بیماران نمونه خون گرفته شد. سپس سرم آن جدا گردیده و میزان CA15-3,CEA سرم با کیتCAN-Ag و روش ELISA اندازه‌گیری شد. بعد از انجام نمونه برداری و تائید بدخیمی، نمونه پستان برداشته شده و غدد لنفاوی زیر بغل مورد بررسی قرار گرفت و در نمونه‌های منفی از نظر درگیری غدد لنفاوی زیر بغلی در جهت بررسی میکرو متاستاز، پس از برش‌های بیش‌تر و بررسی مجدد لام‌های هماتوکسیلین- ائوزین در صورت منفی بودن یک برش تهیه و به روش ایمنی- بافتی- شیمیایی از نظر کراتین رنگ‌آمیزی وبررسی گردید.

سپس بیماران بدون در نظر گرفتن مرحله (stage) بر اساس بررسی بافت‌شناسی نمونه پستان برداشته شده و نمونه غدد لنفاوی زیر بغل به ۲ گروه تقسیم شدند.

گروه یک: (۸۹ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

گروه دو: (۶۱ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل.

کلیه نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون های آماری t-test و تعین حساسیت- ویژگی توسط نرم افراز SPSS11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

در مطالعه صورت گرفته، محدوده سنی بیماران ۷۵-۳۲ سال با متوسط سنی ۵۱/۶۶ سال بود.محدوده سنی بیماران درگروه یک(۸۹ نفر) ۷۵-۳۱ سال (متوسط سنی ۵۲/۳۸ سال) و در گروه دو (۶۱ نفر) ۷۵-۳۲ سال (متوسط سنی ۵۱/۶ سال) بود. متوسط میزان CA15-3 در گروه یک و دو به تر تیب ۶۸/۸۵ U/ml و ۲۳/۷۵U/ml بوده و متوسط میزان CEA در گروه یک و دو به ترتیب ۳/۶۲ng/ml و ۱/۷۴ng/ml بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱ : متوسط میزان CEA,CA15-3 سرم بیماران

گروه	۱	۲
CA15-3 (U/ml)	۶۸/۸۵	۲۳/۷۵
CEA (ng/ml)	۳/۶۲	۱/۷۴

بین میزان CA15-3, CEA گروه ۱و۲ اختلاف آماری وجود داشت ($P < 0.05$).

بعد از اندازه‌گیری مقادیر این نشانگرهای تومور، میزان آستانه تشخیصی(Cut off) آن‌ها براساس مقادیری که بیش‌ترین کارایی (Efficiency) را نشان می‌دهند، محاسبه گردید.

CA15-3 بیش‌ترین کارآیی را در 35U/ml نشان داد (۸۲ درصد) و در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی آن به ترتیب۷۸ و۸۸ درصد بود. باکاهش آستانه تشخیصی به 15U/ml حساسیت تا ۹۵ درصد افزایش یافته لیکن ویژگی به ۳۲ و کارآیی به ۷۰ درصد می‌رسد. با افزایش آستانه تشخیصی به 60U/ml حساسیت به ۴۶ درصد کاهش یافته لیکن ویژگی به ۹۸ و کارآیی به ۶۷ درصد می‌رسد.

CEA بیش‌ترین کارآیی(Efficiency) را در آستانه تشخیصی (Cut off) 2/5ng/ml نشان می‌دهد (۶۲/۶ درصد) و در این آستانه تشخیصی، حساسیت ۴۸ و ویژگی ۸۳ درصد می‌باشد. با افزایش آستانه تشخیصی به 3/5ng/ml حساسیت کاهش یافته به ۳۷ درصد می‌رسد و ویژگی به ۹۶ و کارآیی به ۶۱/۳ درصد می‌رسد. باکاهش آستانه تشخیصی به 1ng/ml حساسیت به ۹۱ درصد لیکن ویژگی به ۱۶ و کارآیی به ۶۰/۶ درصد می‌رسد. در جداول شماره ۲ و۳ تغییرات کارآیی بر اساس آستانه تشخیصی آورده شده است:

در جدول شماره ۴ میزان حساسیت، ویژگی و کارآیی CEA, CA15-3 در آستانه تشخیصی 35U/ml و 2/5ng/ml آورده شده است:

جدول شماره۲ : تغییرات کارآیی CA15-3 براساس آستانه تشخیصی

کارآیی(٪)	آستانه تشخیصی (U/ml)
۷۰	۱۵
۷۲	۲۰
۷۳	۲۵
۷۳/۳	۳۰
۸۲/۶	۳۵
۸۲	۴۰
۷۹	۴۵
۷۴	۵۰
۶۷	۶۰

جدول شماره ۳ : تغییرات کارآیی CEA براساس آستانه تشخیصی

کارآیی(٪)	آستانه تشخیصی (U/ml)
۶۰/۶	۱
۶۱/۳	۱/۵
۶۱/۳	۲
۶۲/۶	۲/۵
۶۲	۳
۶۱/۳	۳/۵

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

جدول شماره ۴ : میزان حساسیت، ویژگی و کارآیی CEA, CA15-3 در آستانه تشخیصی 35U/ml و 2/5ng/ml

	حساسیت	ویژگی	کارآیی
CA15-3	۷۸٪	۸۸٪	۸۲/۶٪
CEA	۴۸٪	۸۳٪	۶۲/۶٪

بحث

در یک مطالعه گسترده در سطح خونی 3ng/ml برای CEA به ترتیب حساسیت و ویژگی ۹۶ و۴۲ درصد بیان شده است(۵).

در مطالعه دیگر، CEA بالاتر از 20ng/ml با حجم تومور و متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی مرتبط بوده است و در این تحقیق بیان شده است که افزایش ۲۰ تا ۵۰ درصد در سطح CEA با پیدایش متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی همراه است(۶).

در مطالعه ای که روی ۳۶۴ فرد مبتلا به سرطان پستان انجام شده است برای CEA سطح خونی 6ng/ml و برای CA15-3 40U/ml بیان شده است و مشخص شده که بین سطح CA15-3 و درگیری غدد لنفاوی زیر بغل نسبت به CEA ارتباط بیشتری وجود دارد(۷).

درمطالعه برد(Beard) و هاسکل (Haskell) بیماران مبتلا به تومور پستان تحت پی‌گیری و اندازه‌گیری سریال CEA قرار گرفتند و مشخص شد که CEA با ۵۳ درصد مثبت کاذب قادر به پیش‌بینی عود تومور است(۶).

مطالعه ون‌درلیندن(Van Derlinden) و کلکاجیوس (Collcagues) نشان داد که سطح خونی CA_{15}-3,CEA در بررسی پیش‌آگهی بیماران مفید می‌باشد(۸).

در مطالعه کرامر (Kramer) و همکارانش افزایش سطح سرمی CA15-3, CEA در بیش از ۸۰ درصد موارد با متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی همراه است(۹).

در مطالعه‌ای روی ۲۱۹۱ بیمار که ۱۴۵۳ نفر مبتلا به سرطان بدخیم پستان و ۷۸۲ نفر مبتلا به بیماری خوش‌خیم پستان بوده‌اند، حساسیت CA15-3, CEA در موارد متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی به ترتیب ۴۱/۳ و ۸۰/۸ درصد بوده و بیان شده است که اندازه‌گیری CEA چندان موثر و مفید نمی‌باشد ولی میزان CA15-3 بسیار کمک کننده است(۱۰).

در مطالعه ای که روی ۱۳۶ بیمار مبتلا به تومور گسترش یافته پستان انجام شده است آستانه تشخیصی برای CA15-3 و CEA ، به ترتیب 2/5ng/ml , 28U/L بیان شده است و بالاترین حساسیت را برای CEA بیان نموده است(۱۱).

درمطالعه‌ای‌که توسط ماسایی و همکارانش صورت گرفت بررسی سطح نشانگرها توموری را در پی‌گیری پاسخ به درمان در بیماران با بیماری پیشرفته مبتلا به تومور پستان با متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی موثر دانستند(۱۲).

در مطالعه‌ای نیز از بین دو نشانگر فوق، CA15-3 عموماً بیش‌ترین حساسیت و ویژگی را داشته، ضمن آن‌که طی Fulvestrant درمانی در بیماران با بهبودی نسبی افزایش ارزشمندی در سطح CA15-3 در خلال شش ماه اول درمان نداشتیم، اما CEA به‌طور ارزشمندی کاهش نشان داد(۱۳).

در مطالعه صورت گرفته، CA15-3 در ۷۸ درصد موارد بدخیمی پستان با درگیری غدد لنفاوی، افزایش نشان می‌دهد در حالی‌که فقط در ۱۱ درصد موارد بدون درگیری غدد لنفاوی افزایش می‌یابد.

در رابطه با CEA در ۴۸ درصد موارد با درگیری غدد لنفاوی و ۶۱ درصد موارد بدون درگیری غدد لنفاوی افزایش می‌یابد. بنابراین CA15-3 بیش‌ترین حساسیت و ویژگی را دارا بوده و می‌توان از آن در تشخیص موارد متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی در تومورهای پستان استفاده نمود.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

فهرست منابع

1. Cotran, Kumar, Collins. ***Pathologic Basis of Disease.*** 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. P: 1104-6.
2. Rosai-Juan, Ackerman S. ***Sur. Pathology.*** 8 th ed. Newyork: lipincott; 2004; 2: 1590-91.
3. Barek M, Steiner M, Finkel B, Abramson J, Antal S. CA15-3 and tpa as markers for breast cancer. ***Eur. J. Cancer.*** 1990; 260: 577-80.
4. John Bernard henry. ***Clinical diagnosis and management by laboratory methods.*** 21th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. 1036-39.
5. Steven A, Rosenberg. ***Principles and pratice of the biologic thrapy of cancer.*** third edition. Philadelphia: lippincott Williams and wilkings; 2000. P: 455-7.
6. Burtis, CA, Ashwood, E. ***Tietz. text book of clinical chemistry.*** Third edition. Philadelphia: Sauders; 1999. p: 723-6.
7. Jacgues wallach. ***Interpretation of diagnostic tets.*** 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and wilkings; 2000. P: 906-8.
8. Silver, H. Ragaz, J. Coldman, A.J. ***The breast comprehensive management of benign and malignant disease.*** 5th edition. Philadelphia: saunders; 1998. P: 1467-9.
9. Archtti A,Buttitta F,Bertacca G, Zavaglia K, Bevilacqua G, Angelucci D, Viacava P. mRNA markers of breast cancer nodal metastases: Comparison between mammaghlobin and carcinoemberionic Antigen in 248 patient. ***J. Pathol.*** 2001 Sep; 195(2): 186-90.
10. Carneivo C, Costa L, Mole Quintela A, Miranda I, Jorge M. Serum tumor markers in metastatic breast cancer comparative study between CEA, CA15-3. ***Eur. J. Cancer.*** 1998; 34: 343-6.
11. Maraglio L, Pastorino G, Martini M, Addamo G.F, Sogno G. Abvanced breast cancer and CEA,MCA,CA15-3 Correlation with response to treatment. ***Eur. J.Cancer.*** 1995; 34: 263-4.
12. Massacesi C, Rocchi MB, Marcuci F, Pilone A, Galeazzi M, Bonsignori M. Serum tumor markers may precede instrumental response to chemotherapy in patients with metastatic cancer. ***Int Biol. M.*** 2003; 18: 295-300.
13. Rupert Bartsch, Catharina wenzel, Ursula pluscnig,Dagmar Hussian,Ursula sevelda, Gabriela Altoryai, et al. Prognostic value of monitoring tumor markers CA15-3 and CEA during fulvestrant treatment. ***BMC cancer.*** 2006; 6: 81.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir