

技术方法

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.09.014

血清 CA153、CA125、CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的价值

易琳¹, 刘兴明¹, 林丁¹, 黄学梅², 刘预¹

(重庆肿瘤研究所 1. 肿瘤学实验室; 2. 临检中心, 重庆 400030)

【摘要】目的:探讨血清糖类抗原(Carbohydrate antigen, CA)153、CA125、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值。方法:采用化学发光微粒子免疫分析技术(Chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA)测定 81 例乳腺癌患者、55 例乳腺良性疾病患者和 67 例健康女性血清中 CA153、CA125、CEA 的含量。结果:乳腺癌组的 CA153、CA125、CEA 水平和阳性率均显著高于乳腺良性疾病组和健康对照组(均 $P < 0.05$); 3 项肿瘤标志物中, CA153 阳性率最高(49.38%); CA153、CA125、CEA 联合检测的敏感性为 69.14%, 特异性为 96.72%, 准确度为 85.71%, 阴性预测值为 82.52%, 除特异性略有下降, 其余指标均高于单项检测。I、II 期乳腺癌患者 CA153 单项检测的阳性率(15.91%)明显低于 III、IV 期患者(89.19%), CA153、CA125、CEA 联合检测显著提高了各期乳腺癌患者诊断的阳性率(I、II 期:47.73%, III、IV 期:94.59%)。CA153、CA125、CEA 的受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积分别为 0.774、0.664、0.690, 联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.807。结论:单项肿瘤标志物检测在乳腺癌的早期诊断中应用价值不高。CA153、CA125 和 CEA 联合检测有助于提高乳腺癌的诊断性能和早期检出率, 有助于乳腺癌和乳腺良性病变的鉴别诊断, 3 项联合检测是检查乳腺癌较为理想的标志物组合。

【关键词】乳腺癌; 糖类抗原 153; 糖类抗原 125; 癌胚抗原; 联合检测

【中国图书分类法分类号】R737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-02-13

Clinical value of serum CA153, CA125, CEA combined detection in the diagnosis of breast cancer

YI Lin¹, LIU Xingming¹, LIN Ding¹, HUANG Xuemei², LIU Yu¹

(1. Department of Oncology Laboratory; 2. Department of Clinical Laboratory Center, Chongqing Cancer Institute)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical value of serum carbohydrate antigen(CA)153, CA125, carcinoembryonic antigen(CEA) combined detection in the diagnosis of breast cancer. **Methods:** Chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) was used to detect the serum levels of CA153, CA125, CEA in 81 patients with breast cancer, 55 patients with benign breast diseases and 67 healthy women. **Results:** The levels and positive rates of CA153, CA125 and CEA in patients with breast cancer were significantly higher than those in patients with benign breast diseases and healthy controls ($P < 0.05$). The positive rate of CA153 (49.38%) was the highest among three tumor markers. The sensitivity, specificity, accuracy and negative predictive values of combined detection of CA153, CA125 and CEA were 69.14%, 96.72%, 85.71% and 82.52%, respectively. The value of specificity in combined detection was decreased slightly, while the values of other indicators were higher in combined detection than in single detection. The positive rate of CA153 was obviously lower in breast cancer patients at stage I and II (15.91%) than in those at stage III and IV (89.19%). The combined detection of CA153, CA125 and CEA greatly improved the positive rates for breast cancer patients at different clinical stages (stage I and II: 47.73%, stage III and IV: 94.59%). The area under receiver operating characteristic (ROC) curves of CA153, CA125 and CEA was 0.774, 0.664 and 0.690 respectively. The area under ROC curves of the combined detection was 0.807. **Conclusions:** The clinical value of single tumor marker detection in the early diagnosis of breast cancer is limited. The combined detection of CA153, CA125 and CEA is beneficial to improving the diagnosis performance as well as to increasing the early diagnosis rate for breast cancer. In addition, it is helpful to the differential diagnosis between breast cancer and benign breast diseases. The combined detection of CA153, CA125 and CEA is an ideal marker combination in the detection of breast cancer.

【Key words】breast cancer; carbohydrate antigen 153; carbohydrate antigen 125; carcinoembryonic antigen; combined detection

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升并有年轻化趋势。最新调查显示, 乳腺癌

已位居全球女性恶性肿瘤死亡率首位, 严重威胁女性生命健康安全^[1]。由于乳腺癌初期症状不明显, 多数病人就诊时病情已发展到中晚期。因此, 提高乳腺癌早期诊断水平, 探索良好的早期诊断指标具有重要意义。血清糖类抗原(Carbohydrate antigen, CA)

作者介绍: 易琳(1981-), 女, 主管技师,

研究方向: 肿瘤实验诊断。

通信作者: 刘预, 男, 主任技师, Email: liuyu163@yahoo.com.cn。

153是目前临床上应用最广泛的乳腺癌诊断和病情监测指标^[2]。但鉴于单项标志物检测的局限性,近年来,理论上和实践上都提倡针对不同肿瘤,选择相关的标志物进行联合检测。目前,乳腺癌的最佳肿瘤标志物组合临床尚无定论。本文通过联合检测乳腺癌患者血清中 CA153、CA125 和癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen,CEA)的水平,探讨该联合检测模式在乳腺癌筛查和早期诊断中的临床价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

乳腺癌组 81 例,均系 2010 年 1 月至 2011 年 10 月本院经病理检查确诊的患者,年龄 25~79 岁,平均年龄 51.51 岁。采用国际抗癌联盟公布的乳腺癌 TNM 分类法进行临床分期,其中 I 期患者 21 例,II 期患者 23 例,III 期患者 14 例,IV 期患者 23 例。乳腺良性疾病组 55 例,年龄 21~73 岁,平均年龄 46.49 岁。其中纤维腺瘤 24 例,小叶增生 16 例,乳腺囊肿 12 例,乳腺炎 3 例。另随机选择同时期来自我院体检中心的女性 67 例作为正常对照组,年龄 25~71 岁,平均年龄 46.10 岁,经检查无乳腺、妇科、肝脏、肾脏及心血管系统疾病。

1.2 检测方法

采集研究对象清晨空腹静脉血 2 ml,待自凝后 3 000 r/min,离心 10 min,分离血清,置-20℃冰箱保存待检。采用美国雅培公司的 Architect 2000 全自动化学发光免疫分析仪和专用配套试剂检测血清 CA153、CA125、CEA 浓度。所有操作均严格按仪器和试剂说明书进行。

1.3 检测指标和结果判断

CA153 临界值为 31.3 U/ml、CA125 临界值为 35 U/ml、CEA 临界值为 5 ng/ml,检测指标超过临界值判定为阳性。3 种指标联合检测时采取平行试验的方法,其中任何一项指标为阳性,则判定联合检测的结果为阳性。

1.4 统计学方法

计量资料经正态性检验,数据呈非正态分布,用中位数、四分位数间距表示,数据间的比较采用 Mann-Whitney U 检验(非参数检验)。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。诊断效能评价指标以敏感性、特异性、准确度、阳性预测值、阴性预

测值表示。采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。同时使用 Medcalc 软件绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic,ROC)曲线并进行 Logistic 回归,分析各指标单独和联合检测乳腺癌的诊断价值,各指标间 ROC 曲线下面积的比较采用 Z 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组、乳腺良性疾病组和正常对照组 CA153、CA125、CEA 检测结果

由表 1 可见,乳腺癌组的 CA153、CA125 和 CEA 的含量明显高于正常对照组,两者比较有统计学意义(均 $P<0.05$);乳腺癌组的 CA153、CA125 和 CEA 的含量明显高于乳腺良性疾病组,两者比较有显著性差异(均 $P<0.05$);乳腺良性疾病的 CA153、CA125、CEA 含量与正常对照组比较无显著性差异(均 $P>0.05$)。

2.2 乳腺癌组、乳腺良性疾病组和正常对照组 CA153、CA125、CEA 单项检测及联合检测的阳性率比较

由表 2 可见,乳腺癌组 CA153、CA125、CEA 的阳性率明显高于正常对照组,两者比较有显著性差异(均 $P<0.05$);乳腺癌组 CA153、CA125、CEA 的阳性率明显高于乳腺良性疾病组,两者比较有统计学意义(均 $P<0.05$);在乳腺癌组中,单项检测的阳性率从高到低依次为:CA153 (49.38%)、CEA (34.57%)、CA125 (24.69%),CA153、CA125、CEA 联合检测的阳性率为 69.14%,显著高于任一单项检测(均 $P<0.05$)。

2.3 CA153、CA125、CEA 单项检测及联合检测对乳腺癌的诊断性能评价

由表 3 可见,各单项肿瘤标志物中,CA153 的敏感性最高,CEA 的特异性最好。综合评价各性能指标,CA153 的敏感性 49.38%,特异性 98.36%,准确度 78.82%,阳性预测值 95.24%,阴性预测值 74.53%,是 3 项中最佳的乳腺癌单项诊断指标。与 CA153 相比较,CA153、CA125 和 CEA 3 项联合检测的敏感性由 49.38%提高到 69.14%,准确度由 78.82%提高到 85.71%,阴性预测值由 74.53%提高到 82.52%,特异性和阳性预测值略有下降,但各项性能指标更趋于平衡。

2.4 乳腺癌不同临床分期 CA153、CA125、CEA 检测结果和阳性率比较

由表 4 可见,III、IV 期乳癌患者的 CA153、CA125、CEA

表 1 乳腺癌组、乳腺良性疾病组和正常对照组 CA153、CA125、CEA 检测结果

Tab.1 Levels of CA153,CA125 and CEA in breast cancer group,benign breast diseases group and normal control group

组别	例数(n)	CA153 (U/ml)	CA125 (U/ml)	CEA (ng/ml)
		中位数(四分位数间距)	中位数(四分位数间距)	中位数(四分位数间距)
乳腺癌组	81	28.40 (64.48)	17.30 (25.55)	2.97 (4.19)
乳腺良性疾病组	55	10.50 (8.00)	12.00 (7.60)	1.76 (1.41)
正常对照组	67	8.80 (4.00)	12.10 (6.60)	1.94 (1.51)

表 2 乳腺癌组、乳腺良性疾病组和正常对照组 CA153、CA125、CEA 检测的阳性率[例(%)]

Tab.2 Positive rates of CA153,CA125 and CEA in breast cancer group, benign breast diseases group and normal control group[case (%)]

组别	例数(n)	CA153	CA125	CEA	CA153+CA125+CEA
乳腺癌组	81	40 (49.38)	20 (24.69)	28 (34.57)	56 (69.14)
乳腺良性疾病组	55	1 (1.82)	2 (3.64)	0 (0.00)	3 (5.45)
正常对照组	67	1 (1.49)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.49)

含量明显高于 I、II 期乳癌患者,两者比较有显著性差异(均 $P<0.05$)。由表 5 可见,III、IV 期乳癌患者 CA153 检测的阳性率(89.19%)明显高于 I、II 期患者(15.91%)。与 CA153 单项检测相比较,CA153、CA125、CEA 联合检测可明显提高 I、II 期乳癌患者检测的阳性率,由 15.91% 上升到 47.73%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 CA153、CA125、CEA 单项检测及联合检测对乳腺癌的诊断性能 (%)

Tab.3 Diagnostic performances of CA153,CA125 and CEA for both single and combined detection of breast cancer (%)

肿瘤标志物	敏感性	特异性	准确度	阳性预测值	阴性预测值
CA153	49.38	98.36	78.82	95.24	74.53
CA125	24.69	98.36	68.97	90.91	66.30
CEA	34.57	100.00	73.89	100.00	69.71
CA153+CA125+CEA	69.14	96.72	85.71	93.33	82.52

表 4 乳腺癌不同临床分期 CA153、CA125、CEA 检测结果

Tab.4 Levels of CA153,CA125 and CEA in breast cancer group at different clinical stages

组别	例数 (n)	CA153 (U/ml)	CA125 (U/ml)	CEA (ng/ml)
		中位数(四分位数间距)	中位数(四分位数间距)	中位数(四分位数间距)
乳腺癌 I、II 期	44	10.80(10.50)	11.65(11.28)	2.12(2.60)
乳腺癌 III、IV 期	37	75.70(73.90)	28.70(27.60)	4.85(24.09)

2.5 ROC 曲线分析

以组织病理学诊断为金标准,绘制 CA153、CA125、CEA 的 ROC 曲线进行诊断试验诊断效果的比较。CA153 的 ROC 曲线下面积为 0.774(95%可信区间 0.710–0.829),CA125 的 ROC 曲线下面积为 0.664(95%可信区间 0.595–0.729),CEA 的 ROC 曲线下面积为 0.690(95%可信区间 0.622–0.753)。再以 CA153、CA125、CEA 为自变量,建立 Logistic 回归模型, $\text{Logit}(P) = -0.315 + 0.076 \times \text{CA153} + 0.024 \times \text{CA125} + 0.293 \times \text{CEA}$,通过模型中的概率值来拟合联合检测的 ROC 曲线。联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.807(95%可信区间 0.745–0.859)。联合检测的 ROC 曲线下面积明显大于 CA125 和 CEA,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),但联合检测与 CA153 的 ROC 曲线下面积比较差异无统计学意义($P>0.05$)(图 1)。

3 讨论

乳腺癌早期诊断是女性恶性肿瘤诊治的热点和难点。由于肿瘤细胞生物学特性的复杂性和多样性,同一种肿瘤可产生 1 种或多种肿瘤标志物,而

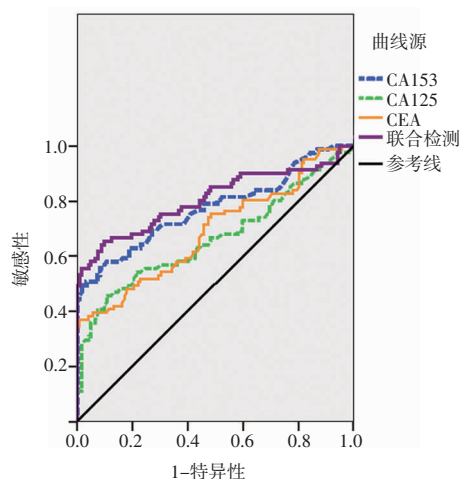


图 1 ROC 曲线分析

Fig.1 Analysis of ROC curve

不同肿瘤或同一肿瘤的不同组织类型既可以产生相同的肿瘤标志物,也可以产生不同的肿瘤标志物,因此大部分单一肿瘤标志物检测敏感性或特异性偏低,不能满足临床需要。目前,蛋白芯片技术作为一种高通量、高灵敏度、高特异性的新型蛋白质分析技术,一次可同时测定 12 种肿瘤标志物,已进入临床广泛使用。但蛋白芯片并不完全适合某一特定类型的肿瘤,且一次同时测定过多的标志物浪费人力和财力,同时增加了假阳性比例。因此,针对不同肿瘤,组合不同的标志物进行联合检测,对肿瘤的早诊早治极为重要。本研究选用 CA153、CA125、CEA 3 项标志物组成标志群,探讨该联合检测模式在乳腺癌筛查和早期诊断中的临床价值。

血清 CA153 是目前公认的诊断乳腺癌较为特异的一种肿瘤标志物。CA153 最早发现于乳腺癌上皮细胞,是乳腺细胞上皮表面糖蛋白的变异体,细胞癌变时,由于糖基化转移酶被激活,引起细胞表面糖类的变化,由癌细胞向血循环中释放^[3]。血清 CA153 常在乳腺癌中过度表达,是监测浸润性或转移性乳腺癌的重要标志物^[4]。但 CA153 对诊断早期乳腺癌的灵敏性和特异性欠佳,在部分乳腺癌患者中呈阴性表达,并且其水平与乳腺癌的临床分期、肿瘤大小、腋窝淋巴结状况、雌激素受体密切相关^[5,6]。因此,单项 CA153 检测在乳腺癌诊断中具有一定的局限性,必须联合其他指标,以提高对乳腺癌的诊断效能。血清 CA125 是上皮性卵巢癌的主要标记物,在非卵巢癌的一些恶性肿瘤中(如乳腺癌、子宫

表 5 乳腺癌不同临床分期 CA153、CA125、CEA 检测的阳性率[例(%)]

Tab.5 Positive rates of CA153, CA125 and CEA in breast cancer group at different clinical stages[case (%)]

期别	例数(n)	CA153	CA125	CEA	CA153+CA125+CEA
乳腺癌 I、II 期	44	7(15.91)	8(18.18)	10(22.73)	21(47.73)
乳腺癌 III、IV 期	37	33(89.19)	16(43.24)	7(18.92)	35(94.59)

内膜癌、胰腺癌、肺癌等),CA125 也会出现不同程度的升高^[7,8]。有研究报道,CA125 在乳腺癌患者中阳性率为 36.67%^[9]。CEA 是一种广谱的肿瘤标志物,由于该指标的非特异性,常与其它肿瘤标志物联合应用,也有报道称 CEA 是乳腺癌独立预后指标之一^[10]。

本研究结果显示:乳腺癌组 CA153、CA125、CEA 的含量和阳性率均明显高于正常对照组和乳腺良性疾病组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),说明 CA153、CA125、CEA 这 3 项指标对乳腺癌的诊断具有一定的价值。3 个单项指标中,CA153 检测乳腺癌的敏感性明显优于其余指标,特异性好,反映了 CA153 是 3 个指标中最佳的乳腺癌单项诊断指标,与既往文献报道基本相符^[5,7]。但 CA153 单项检测乳腺癌的敏感性仍然偏低,仅 49.38%,说明单项肿瘤标志物检测在乳腺癌的早期诊断中应用价值不高。与单项指标 CA153 相比较,CA153、CA125 和 CEA 3 项联合检测乳腺癌的敏感性、准确度、阴性预测值均较单项检测明显提高,并且各项性能指标更趋于平衡。这表明联合检测对乳腺癌的辅助诊断具有良好的临床应用价值,CA153、CA125 和 CEA 3 项组成的标志群是检测乳腺癌较为理想的标志物组合。在 ROC 曲线诊断性分析上,单项指标中 CA153 的 ROC 曲线下面积大于 CA125 和 CEA,说明 CA153 对乳腺癌的临床诊断效能优于 CA125 和 CEA,但 CA153 的 ROC 曲线下面积也仅为 0.774,说明 CA153 单项指标对诊断乳腺癌价值一般。联合检测的 ROC 曲线下面积高于任一单项检测,提示联合检测的诊断性能优于单项检测。但值得注意的是,联合检测在提高诊断敏感性的同时,特异性略有下降,由 98.36%降至 96.72%。因此,应用 CA153、CA125 和 CEA 3 项联合检测乳腺癌时要注意假阳性问题,必要时要结合临床症状和其他检查,做出正确诊断。

此外,本研究还按临床分期情况对 81 例乳腺癌患者进行了统计。统计结果显示:I、II 期乳癌患者的 CA153、CA125、CEA 含量明显低于 III、IV 期乳癌患者,两者比较有显著性差异。这表明 CA153 的表达水平与乳癌患者的临床分期情况密切相关,CA153 在早期患者呈低表达,而在中晚期患者中表达水平相对较高。在诊断的敏感性方面,CA153 检测 I、II 期乳癌患者的阳性率仅 15.91%,检测 III、IV 期乳癌患者的阳性率则达到了 89.19%。该结果说明 CA153 对诊断早期乳腺癌的敏感性欠佳,而对诊断中晚期乳腺癌敏感性高。与单项指标 CA153 相比较,CA153、CA125、CEA 3 项联合测定 I、II 期乳腺癌

的阳性率由 15.91%提高到 47.73%,测定 III、IV 期乳腺癌的阳性率由 89.19%提高到 94.59%,由此可见,联合检测可明显提高 I、II 期乳腺癌患者诊断的阳性率,有利于乳腺癌的早期诊断。

综上所述,单项肿瘤标志物检测在乳腺癌的早期诊断中应用价值不高。CA153、CA125 和 CEA 3 项联合后可以互为补充,有效提高乳腺癌诊断的各项性能指标,对乳腺癌的早期诊断、早期治疗具有重要价值,并且 3 项指标均为目前临床常用的肿瘤标志物,检测较蛋白芯片经济、方便,该联合检测模式值得临床实验室推广使用。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69–90.
- [2] Martin A, Corte M D, Alvarez A M, et al. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(5B): 3965–3971.
- [3] 黄 芳. CA153 与 CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. *广西医科大学学报*, 2009, 26(3): 434–435.
- [4] Huang F. The value of CA153 and CEA combined detection to the diagnosis of breast cancer[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2009, 26(3): 434–435.
- [5] Velaiutham S, Taib N A, Ng K L, et al. Does the pre-operative value of serum CA15–3 correlate with survival in breast cancer? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008, 9(3): 445–448.
- [6] 承晓定, 施海文. 血清 CA153、CEA 联合检测对乳腺癌的诊断价值[J]. *交通医学*, 2008, 22(6): 631–632, 635.
- [7] Cheng X D, Shi H W. Clinical significance of combined analysis of CA153 and CEA in the diagnosis of breast cancer[J]. *Medical Journal of Communications*, 2008, 22(6): 631–632, 635.
- [8] 韩登科, 方伟祯, 陈 梅, 等. 癌胚抗原 CA125 和 CA153 联合检测在乳腺恶性肿瘤诊断中的应用价值[J]. *实用医技杂志*, 2011, 18(6): 583–584.
- [9] Han D K, Fang W Z, Chen M, et al. Investigation on the serum CEA, CA125, CA153 combined detection in breast cancer diagnosis application[J]. *Journal of Practical Medical Techniques*, 2011, 18(6): 583–584.
- [10] Robertson D M, Pruyers E, Jobling T. Inhibin as a diagnostic marker for ovarian cancer[J]. *Cancer Lett*, 2007, 249(1): 14–17.
- [11] Moore R G, MacLaughlan S, Bast R C. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2): 240–245.
- [12] 邱志远, 许文林, 奚 艳, 等. 蛋白芯片技术检测肿瘤标志物对乳腺癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2009, 24(5): 486–490.
- [13] Qiu Z Y, Xu W L, Xi Y, et al. The diagnostic value of tumor markers by protein chip technology for breast cancer[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2009, 24(5): 486–490.
- [14] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer[J]. *Journal of Clin Oncol*, 2007, 25(33): 5287–5312.

(责任编辑: 关蕴良)