

· 论 著 ·

CA125 和 CA153 联合检测对乳腺癌的诊治价值

邵明永¹, 丁庆莉², 高 纯³, 王峻峰¹, 任传路²

[摘要] **目的** 探讨肿瘤标志物 CA125 和 CA153 对乳腺癌诊断和疗效监测的价值。**方法** 采用电化学发光法对乳腺癌 170 例、乳腺良性疾病 102 例及健康体检者 153 例的血清进行 CA125 和 CA153 联合检测,并对乳腺癌 80 例术后第 3 天、1 周、2 周和 1 个月的 CA125 和 CA153 的水平进行监测。应用 ROC 曲线对各指标进行分析。**结果** 乳腺癌组 CA153、CA125 均明显高于乳腺良性疾病组与正常对照组 ($P < 0.05$);CA153、CA125 两项联合检测,其灵敏度为 79.41%、准确度为 87.53%、阴性预测值为 87.13%,与单项指标比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。CA153、CA125 两项肿瘤标志物单独检测时,CA153 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.823 较 CA125 大;两项联合指标的 AUC 达 0.876,大于各单项肿瘤标志物 ($P < 0.05$)。**结论** CA153、CA125 是乳腺癌的肿瘤相关性标志物,CA153 对于乳腺癌的诊断价值更大。两项指标联合检测优于单一的肿瘤标志物检测,可提高诊断乳腺癌的正确性。CA153、CA125 亦可用于乳腺癌患者术后疗效的观察。

[关键词] 电化学发光法;乳腺癌;肿瘤标志物;联合检测

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.05.001

Roles of detection of CA125 and CA153 in diagnosis and therapy of breast cancer

SHAO Ming-yong¹, DING Qing-li², GAO Chun³, WANG Jun-feng¹, REN Chuan-lu². 1. Department of General Surgery, 2. Department of Laboratory, 100 Clinical Branch of 101 Hospital, PLA, Suzhou, Jiangsu 215007, China; 3. Department of Laboratory of First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China

[Abstract] **Objective** To investigate the value of combined tumor markers CA125 and CA153 in diagnosing and effect monitoring in breast cancer. **Methods** Using electro-chemoluminescent immunoassay (ECLIA) method to determine and analyze the level of CA125 and CA153 in 170 patients with breast cancer, 102 patients with benign breast disease, and 153 normal individuals. The levels of CA125 and CA153 were detected in 80 breast cancer patients with post-operation time 3 day, 1 week, 2 week and 1 month respectively. The results were analyzed by ROC curve. **Results** The serum levels of CA153 and CA125 in the patients with breast cancer were higher than those of normal individuals and patients with benign breast disease ($P < 0.05$). The sensitivity, accuracy and negative predictive rate combined two tumor markers of serum CA153 and CA125 were 79.41%, 87.53% and 87.13%, which had prognostic significance compared with CA153 and CA125 alone ($P < 0.05$). The AUC of CA153 was 0.823 and it was higher than that of CA125. The AUC of two combined tumor markers of CA153 and CA125 was 0.876 and it was higher than any AUC of CA153 or CA125 alone ($P < 0.05$). With post-operation time passed by, the level of CA125 and CA153 declined gradually ($P < 0.05$). **Conclusion** CA153 and CA125 were the correlative tumor markers of breast cancer, and CA153 was more helpful in diagnosing breast cancer. Detection of combining CA125 with CA153 was better than single tumor marker, which can raise the accuracy of diagnosing patients with breast cancer or monitoring their therapy effect post-operation.

[Key words] electro-chemoluminescent immunoassay; breast cancer; tumor marker; combined detection

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤之一,易复发和转移,早诊断、早治疗是提高生存率的关键。采用多种肿瘤标志物联合检测可诊断乳腺癌及判断肿瘤复发、转移及评价术后的疗效^[1]。本研究对乳腺癌 170 例、乳腺良性疾病 102 例和健康体检者 153 例的血清进行肿瘤标志物 CA125 和 CA153 联合检测并进行评价,现报告如下。

基金项目: 南京军区科技攻关基金(07M016)

作者单位: 1. 215007 江苏苏州,解放军 101 医院 100 临床部普外科,2. 检验科;3. 215006 江苏苏州,苏州大学附属第一医院检验科

通讯作者: 任传路, E-mail: clu_ren@126.com

1 对象与方法

1.1 对象 乳腺癌 170 例,年龄 38 ~ 68 岁,按病理学分型:浸润性导管癌 78 例,髓样癌 33 例,浸润性小叶癌 34 例,黏液腺癌 25 例。乳腺癌改良根治术后 80 例,其中浸润性导管癌 35 例,髓样癌 18 例,浸润性小叶癌 14 例,黏液腺癌 13 例,分期在 T₁N₀M₀ ~ T₃N₂M₁ 之间。经组织病理学确诊的乳腺良性疾病 102 例(乳腺良性疾病组),年龄 35 ~ 63 岁,其中乳腺纤维腺瘤 40 例,导管内乳头状腺瘤 32 例,脂肪瘤 20 例,其他良性疾病 10 例。本院女性健康体检

者 153 例,年龄 32 ~ 60 岁。三组间年龄等一般资料无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 仪器和试剂 肿瘤标志物检测试剂及电化学发光仪(ECL1010)为罗氏公司产品。

1.3 方法

1.3.1 样本检测 对乳腺癌 170 例、乳腺良性疾病 102 例及健康体检者 153 例的血清进行 CA125 和 CA153 联合检测;并监测乳腺癌术后患者 80 例 3 d、1 周、2 周和 1 个月 CA125 和 CA153 的水平。血液采集后 2500 g 离心 8 min,分离血清于-20℃保存,按仪器操作说明检测 CA125、CA153 水平。

1.3.2 结果判定 按试剂盒操作说明书,肿瘤标志物的临界值为:CA125 35 U/L、CA153 28 U/L,超过临界值判定为阳性。联合检测的判定标准:组合中只要有一项超过临界值,即判定为阳性;组合中所有值均低于临界值,即判定为阴性。应用灵敏度、特异性、准确度、阳性预测值及阴性预测值评价上述指标单独及联合诊断乳腺癌的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件对 CA153、CA125 数据分布进行状态检验,正态分布资料比较应用方差分析;非正态分布资料如中位数,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 及 Mann-Whitney U 检

验;灵敏度和特异性及率等计数资料的组间比较用 χ^2 检验。应用 ROC 曲线及曲线下面积(area under the ROC curve,AUC)分析诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组血清肿瘤标志物的水平比较 乳腺癌组 CA153、CA125 均明显高于健康对照组与乳腺良性疾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 各组血清 2 种肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]				
组别	<i>n</i>	CA125 (U/ml)	CA153 (U/ml)	
正常对照组	153	7.34 (5.33,9.16)	12.85 (9.43,19.32)	
乳腺良性疾病组	102	5.56 (2.24,10.45)	14.53 (9.12,28.31)	
乳腺癌组	170	54.25 (9.38,110.76) * Δ	48.76 (28.23,77.94) * Δ	

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与乳腺良性疾病组比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 术前 CA153、CA125 单一检测与联合检测对乳腺癌诊断价值 2 项肿瘤标志物联合检测,其灵敏度为 79.41%、准确度为 87.53%、阴性预测值为 87.13%,与单项指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),特异性、阳性预测值无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 CA153、CA125 术前单独与联合检测对乳腺癌的诊断价值[%, (*n*/*n*)]

肿瘤标志物	灵敏度	特异性	准确度	阳性预测值	阴性预测值
CA125	60.59 (103/170)	94.11 (240/255)	80.71 (343/425)	87.29 (103/118)	79.20 (240/303)
CA153	62.94 (107/170) Δ	93.33 (238/255)	81.18 (345/425)	86.29 (107/124)	79.07 (238/301)
联合检测	79.41 (135/170) *	92.94 (237/255)	87.53 (372/425) *	88.24 (135/153)	87.13 (237/272) *

注:与单项肿瘤标志物比较,* $P < 0.05$;与 CA125 比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 以 ROC 曲线分析术前 CA153、CA125 对乳腺癌诊断的评价 当 CA153、CA125 两项肿瘤标志物单独检测时,CA153 的 AUC 为 0.823 较 CA125 (0.735) 大;两项联合指标的 AUC 达 0.876,大于各单项肿瘤标志物,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 1)。

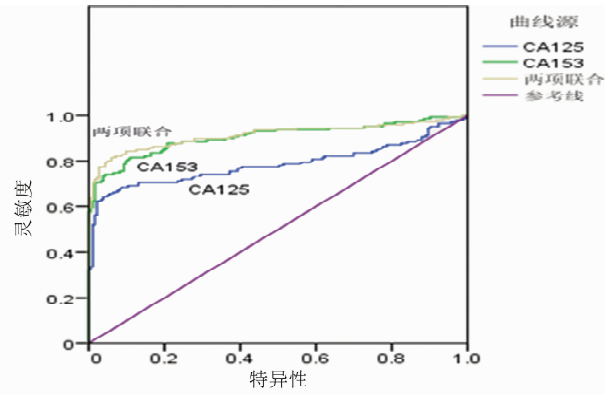


图 1 CA153、CA125 单独检测与联合检测时 ROC 曲线图

2.4 乳腺癌患者术后 CA153、CA125 水平比较 乳腺癌组术后 2 周、1 月 CA153、CA125 均明显低于患者术前水平,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表 3 乳腺癌患者手术前后 CA153、CA125 水平的比较[$M(P_{25},P_{75})$]				
组别	<i>n</i>	CA125 (U/mL)	CA153 (U/mL)	
术前	80	53.02 (9.35,96.56)	47.85 (9.43,69.32)	
术后 3 天	80	50.56 (8.24,88.45) *	43.53 (8.82,62.31) *	
术后 1 周	80	46.16 (7.88,75.45) *	39.16 (6.82,55.45) *	
术后 2 周	80	40.25 (9.38,60.76) *	36.76 (8.23,44.94) *	
术后 1 月	80	34.16 (7.88,42.45) *	30.16 (7.88,35.45) *	

注:与术前比较,* $P < 0.05$

3 讨 论

肿瘤标志物的检测可为肿瘤的术前诊断和疗效观察提供信息,但单一的肿瘤标志物的检测常缺乏

足够的特异性与灵敏度,临床应用价值受限。因此,合理选择肿瘤标志物的联合检测可弥补单项肿瘤标志物检测的不足,使肿瘤实验诊断模式从单项诊断转为多指标联合诊断^[3-4]。CA153 有一定的器官特异性,是诊断乳腺癌的较特异的标志物,2007 年美国临床肿瘤学会推荐将 CA153 作为乳腺癌预防、诊断及随访的一种重要的肿瘤标志物^[5]。有文献报道,CA153 的动态测定有助于Ⅱ期和Ⅲ期乳腺癌患者早期发现治疗后的复发并可监测乳腺癌转移患者对治疗的反应性。96% 的患者局部或全身复发时,CA153 明显升高^[6],因此动态观察 CA153 水平,能早期发现乳腺癌的复发或转移。本研究结果表明,乳腺癌患者 CA153 灵敏度达 62.94%,但较国内其他学者的结果有一定的差异^[7]。原因可能与选择的病例临床分期、病灶有无转移、样本量的大小等因素的差异有关。研究中 CA153 不仅灵敏度较高,其特异性和准确度也分别达到了 93.33%、81.18%,与有关文献报道的一致^[8]。CA125 是卵巢癌相关抗原,在上皮来源的非黏液性卵巢肿瘤中 CA125 表达率很高,对恶性卵巢癌的诊断及疗效观察有重要价值,在肺癌、肝癌和消化道肿瘤中 CA125 表达也有很高比例^[9]。但有研究表明,CA125 也存在乳腺癌细胞中,能释放入外周血液中,CA125 在乳腺癌患者血清中的阳性率占 24%,尤其是在伴有淋巴结转移的乳腺癌患者中其阳性率可达到 44.6%。本实验结果显示:CA125 灵敏度为 60.59%、特异性为 94.11%、准确度为 80.71%,对于乳腺癌的诊断具有一定的价值。本实验两标志物组合分析其灵敏度为 79.41%、准确度为 87.53%,与单项指标相比较,其灵敏度、准确度均有显著提高($P < 0.05$)。提示 CA153、CA125 联合检测可提高乳腺癌检测的灵敏度和准确度。

理想的肿瘤标志物要求既灵敏又特异,灵敏度高有利于筛选,减少漏诊;特异性高有助于鉴别诊断,避免误诊^[10]。但是,在提高灵敏度时必然会降低特异性,而提高特异性时灵敏度也会降低。因此,评价肿瘤标志物在乳腺癌诊断中的价值时,不宜单纯的探讨灵敏度或特异性,须将两者结合起来进行综合分析,并依据 AUC 的大小判定各肿瘤标志物临床正确性的优劣^[11-12]。通过 ROC 曲线分析发现,两项联合指标的 AUC 达 0.876,大于各单项肿瘤标志物检测,其诊断价值优于单一的肿瘤标志物。在乳腺癌术后疗效监测方面,CA153、CA125 亦能较好的

反应肿瘤摘除后的疗效。有文献报道 CA153 对乳腺癌复发监测效果显著^[13],本研究结果与之一致。

总之,本研究表明:CA153、CA125 是乳腺癌的肿瘤相关性标志物,CA153 对于诊断乳腺癌的价值更大。两项指标联合用于乳腺癌的检测优于单一的肿瘤标志物检测,可提高诊断乳腺癌的正确性。

【参考文献】

- [1] Brooks M. Breast cancer screening and biomarkers[J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 472: 307-321.
- [2] Fitzgerald SP, Lamont JV, McConnell RI, et al. Development of a high-throughput automated analyzer using biochip array technology[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(7): 1165-1176.
- [3] 任传路,丁庆莉,蒋天如,等. 微阵列酶联免疫法检测多项肿瘤标志物诊断原发性肝癌的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(24): 2967-2968.
- [4] 郭旭霞,段满乐,杜肖刚,等. 蛋白芯片技术检测肿瘤标志物及临床应用[J]. *临床检验杂志*, 2004, 22(3): 224.
- [5] 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]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33): 5287-5312.
- [6] 王景萍,洪锡田,盛家和. 联合检测血清糖类抗原 153、糖类抗原 125、癌胚抗原在乳腺癌肿的诊断价值探讨[J]. *河南医学研究*, 2007, 16(3): 243-245.
- [7] 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.
- [8] Uehara M, Kinoshita T, Hojo T, et al. Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(5): 447-451.
- [9] Topalak O, Saygili U, Soyuturk M, et al. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study[J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 85(1): 108-113.
- [10] 高寒,姜军,杨新华,等. 5 种血清标志物的不同组合对提高乳腺癌诊断的意义[J]. *第三军医大学学报*, 2007, 29(12): 1255-1257.
- [11] 牛华,裴春莲,王建琼,等. ROC 曲线软件在处理不同类型资料中的应用探讨[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(2): 132-135.
- [12] 邵惠江,高纯,公艳蕾,等. 肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(30): 3772-3776.
- [13] 景娜,韩存芝,王玉荆,等. 四项肿瘤标志物检测在乳腺癌术后诊断及治疗中的价值[J]. *中国医疗前沿*, 2012, 7(3): 8-9.

(收稿日期:2013-05-08;修回日期:2013-05-27)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)