

检测 CA15-3、CEA 及 CA724 在乳腺癌诊断中的意义

代二庆 徐红 包春雨

作者单位:300162 天津市,武警医学院附属医院(代二庆 包春雨)

100039 北京市,武警总医院乳腺科(徐红)

【摘要】 目的 研究血清 CA15-3、CEA 及 CA724 检测在乳腺癌诊断中的价值。方法 收集乳腺癌患者 56 例,乳腺良性疾病患者 87 例,采用化学发光法检测受检者血清 CA15-3、CEA 及 CA724 水平并进行统计学比较。结果 乳腺癌组 CA15-3 和 CEA 水平均明显高于乳腺良性疾病组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.01),CA724 水平两组间差异无统计学意义($P>0.05$);乳腺癌组 CA15-3、CEA 及二者联合检测的检出率均高于良性疾病组,差异均具有统计学意义(P 均 <0.05);与 CA15-3 相比,CA15-3 及 CEA 联合检测对乳腺癌诊断具有较高的灵敏度(17.86%)和特异性(97.70%)及最高的阳性似然比(7.77)和最低的阴性似然比(0.84)。结论 联合检测 CA15-3 和 CEA 可以明显提高乳腺癌的检出率。

【关键词】 CA15-3;癌胚抗原;CA724;乳腺癌

Clinical value of detecting serum CA15-3, CEA and CA724 in patients with breast cancer

DAI Er-qing¹, XU Hong², BAO Chun-yu¹. ¹Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China ²Department of Breast Diseases Center, General Hospital, Armed Police Force, Beijing 100039, China

【Abstract】 Objective To study the diagnosis value of detecting serum CA15-3, CEA and CA724 in patients with breast cancer. **Methods** The serum levels of CA15-3, CEA and CA724 were measured by electrochemiluminescence assay in 87 patients with breast benign disease and 56 patients with breast cancer, and the results were analyzed. **Results** The serum levels of CA15-3 and CEA in breast cancer group were significantly higher than those of in breast benign disease group and the differences all had statistical significance (P all <0.01). There was no statistical significance in the difference of CA724 between the two groups ($P>0.05$). The detection rates of CA15-3, CEA and the two combined in breast cancer group were all higher than those of in breast benign disease group and the differences all had statistical significance (P all <0.05). Compared with CA15-3, there were higher sensitivity(17.86%), specificity(97.70%), highest positive likelihood ratio(7.77) and lowest negative likelihood ratio (0.84) in the combined detection of CA15-3 and CEA. **Conclusion** The combined detection of CA15-3 and CEA can obviously improve the diagnostic sensitivity of breast cancer.

【Key words】 CA15-3; CEA; CA724; Breast cancer

乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一,全世界每年大约有 120 万妇女患有乳腺癌,有 50 万左右死于乳腺癌,近年来患病率呈明显上升趋势,早期诊断、早期治疗是提高乳腺癌患者生存率的关键。由于恶性肿瘤细胞具有未成熟细胞的特征,能合成未成熟细胞的蛋白质或糖蛋白,包括癌胚蛋白、未成熟的同工酶类等,这些均可作为肿瘤标志物。目前用于临床检测的肿瘤标志物已有许多种,但单一项目的检测因其敏感性、特异性等原因较难达到预期的目的。为了提高诊断的敏感性,本文对 CA15-3、CEA 及 CA724 进行联合检测,探讨三者联合检测在乳腺癌

诊断中的价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院住院的 56 例乳腺癌患者及 87 例乳腺良性疾病患者,年龄 17~82 岁,平均年龄(45.26 ± 12.70)岁,所有病例均经我院病理科确诊。

1.2 检测方法 每例患者晨起空腹采集静脉血 3 ml,以离心半径 10 cm,3000 r/min 离心 5 min 分离血清。用化学发光免疫法检测 CA15-3、CEA 及 CA724 水平。所有操作均按照说明书进行。结果判断:CA15-3 ≥ 25 U/ml 为阳性,CEA ≥ 5 ng/ml 为阳性,CA724 ≥ 6.9 U/ml 为阳性^[1]。

1.3 试剂及仪器 CA15-3、CEA 及 CA724 试剂均来自美国雅培公司。双光束紫外分光光度计、AXSYM 型化学发光免疫分析系统均为美国雅培公司产品。

1.4 统计学处理 全部数据用 SPSS 10.0 软件包进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较用 t 检验; 计数资料的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 乳腺良性疾病组、乳腺癌组患者血清 CA15-3、CEA 及 CA724 测定结果 乳腺癌组 CA15-3、CEA 检测水平均高于良性疾病组, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), CA724 水平两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 乳腺良性疾病组、乳腺癌组血清 CA15-3、CEA 及 CA724 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA15-3(U/ml)	CEA(ng/ml)	CA724(U/ml)
乳腺癌组	56	15.625±19.277*	2.102±2.624*	4.891±8.938
良性疾病组	87	8.669±4.657	1.198±0.795	4.668±8.451

注: *与良性疾病组比较, $P < 0.01$

2.2 血清标志物单独检测及联合检测检出率比较 乳腺癌组中 CA15-3、CEA、CA15-3+CEA 检出率与乳腺良性疾病组比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), CA724 检出率两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 CA15-3、CEA 及 CA724 单独及联合检出率[n(%)]

组别	例数	CA15-3	CEA	CA724	CA15-3+CEA
乳腺癌组	56	7(12.50)	3(5.36)	7(12.50)	10(17.86)
良性疾病组	87	2(2.30)	0(0.00)	16(18.39)	2(2.30)
χ^2 值		6.012	4.761	0.876	10.728
P 值		< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

2.3 CA15-3、CEA 及 CA724 单独检测及联合检测对乳腺癌的诊断价值 由表 3 可见, 单独检测 CA15-3、CEA 和 CA724 对乳腺癌诊断的灵敏度均较低, 但特异性均在 80% 以上。而将 CA15-3 和 CEA 联合检测, 可提高检测灵敏度, 特异性也保持较高的水平, 且联合检测具有最高的阳性似然比和最低的阴性似然比。由图 1 可见 CA15-3 对乳腺癌的诊断价值最好, ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.864, CEA 次之为 0.662, 而 CA724 的 AUC < 0.5 , 对乳腺癌无诊断价值。

3 讨论

乳腺癌严重威胁着女性的生命与健康, 如何提高乳腺癌的早期诊断率是目前国内外共同关注的问

表 3 CA15-3、CEA 及 CA724 单独及联合检测对乳腺癌的诊断价值比较

标志物	灵敏度 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
CA15-3	12.50	97.70	77.78	63.43	5.44	0.90
CEA	5.36	100.00	100.00	62.14	-	-
CA724	12.50	81.61	30.43	59.17	0.68	1.07
CA15-3+CEA	17.86	97.70	83.33	64.89	7.77	0.84

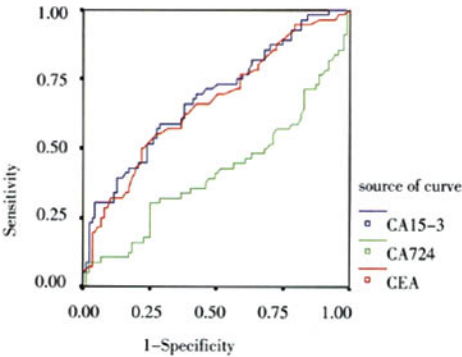


图 1 CA15-3、CEA、CA724 对乳腺癌诊断的 ROC 曲线

题。肿瘤标志物检测对肿瘤的诊断、病情分析、治疗指导、复发或转移监测、预后判断等方面有着十分重要的意义。

近年来随着分子生物学技术的发展, 相继发现了多种肿瘤标志物, 其中与乳腺癌相关的肿瘤标志物有 CA15-3、CEA、p53、血管细胞黏附分子、纤维连接蛋白等。肿瘤标志物的检测已越来越多的为临床诊断和治疗恶性肿瘤所应用, 有多种与乳腺癌相关的肿瘤标志物, 但其中任何一种单独应用时敏感性均较低, 特别是对早期患者更容易漏检, 没有一种肿瘤标志物单独检测能满足临床需要^[1]。其原因可能是任何一种癌均有不同的组织类型或不同的分化程度。同一种类型癌的不同分化程度可能由不同的癌基因控制, 同一种癌细胞也可以有多个癌基因控制其代谢、合成及分化, 使癌细胞具有多抗原性和细胞特性。多数指标单项检测常存在一定的局限性, 使部分患者不能得到及时诊断, 因此未能广泛应用于临床。如何筛查这些标记物, 把敏感性和特异性较好的几种标记物组合起来或建立一种判别式来提高其对某种肿瘤的临床诊断价值, 已成为许多肿瘤研究者关注的问题。

CA15-3 最早发现于乳腺癌细胞, 是位于细胞膜上的糖蛋白, 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,有较强的器官特异性。对乳腺癌特异性较高的标志物,在乳腺癌中过度表达,与病理类型无关,与临床分期,肿瘤大小,腋窝淋巴结状况及雌激素受体相关^[2-4]。但有国内研究者^[5]发现 CA15-3 在乳腺癌早期诊断的敏感性较低,仍有部分乳腺癌患者呈阴性或低浓度,使部分患者得不到早期诊断。本文研究结果显示乳腺癌患者的 CA15-3 阳性检出率为 12.50%(7/56),乳腺良性疾病组为 2.30%(2/87),二者差异有统计学意义,且 CA15-3 ROC 的 AUC 为 0.864>0.5,表明 CA15-3 对乳腺癌有较好的诊断价值。

CEA 首先从胎儿及结肠癌组织中发现,胎儿出生后组织内含量很低,是一种相对分子质量为 2.2×10^5 的多糖蛋白复合物,结构复杂,45%为蛋白质,属于免疫球蛋白 IgG 超基因家族的成员。胃肠道恶性肿瘤时可见血清 CEA 升高,在乳腺癌、肺癌及其他恶性肿瘤患者的血清中也有升高,被认为是一种非特异性肿瘤标志物,常与其他肿瘤标志物联合检测用于恶性肿瘤的辅助诊断,以提高敏感性。文献^[6]报道血清 CEA 在晚期乳腺癌中的阳性率高达 71.43%。本文研究结果中乳腺癌患者的 CEA 阳性检出率为 5.36%(3/56),乳腺良性疾病组阳性检出率为 0%(0/87),二者差异有统计学意义,另外,CEA ROC 的 AUC 为 0.662>0.5,提示 CEA 对乳腺癌的诊断亦有一定的诊断价值。

CA724 是高分子量糖蛋白抗原,具有双抗原决定簇,其水平与肿瘤大小、分期以及转移有关,它存在于 85%~95% 的胃、结肠、胰腺、肺和卵巢肿瘤中,不存在于良性肿瘤、渗出物或正常人组织内^[7]。CA724 是一种新的肿瘤诊断指标,是诊断胃癌的一个可靠指标,CA724 在多种恶性肿瘤中均有增高,因此其特异性并非很高,临床上可根据不同肿瘤选择将其与近年筛选出来的 CEA、CA125、CA19-9 等其他肿瘤标志物联合进行筛查,可提高检测的敏感性及准确性^[8]。本文研究结果显示乳腺癌患者的 CA724 阳性检出率为 12.50%(7/56),乳腺良性疾病组为 18.39%(16/87),良、恶性疾病之间表达差异无统计学意义($P>0.05$),ROC 曲线示 AUC<0.5,提示 CA724 并非诊断乳腺癌的良好指标,且在乳腺良性疾病中也有较高表达率,尚需进一步研究。

本文研究结果表明单项检测 CA15-3 虽然特异性很高,可达 97.70%,但其灵敏度只有 12.50%,导致大部分乳腺癌患者出现了漏诊,说明单项检测 CA15-3 存在一定的局限性。若将 CA15-3 与 CEA 联合检测,其灵敏度达 17.86%,特异性为 97.70%,阳性似然比为 7.77 (即该方法诊断乳腺癌患者所得阳性结果约为乳腺良性肿瘤患者的 7.77 倍),与单项检测相比较明显提高,从而使试验诊断的阳性预测值也相应的提高,由 77.78%提高至 83.33%;联合检测 CA15-3 与 CEA,其阳性预测值与阴性预测值均发生改变,说明联合检测阳性或阴性时,诊断乳腺癌的概率及否定乳腺癌的概率都有所调整,试验诊断更为严谨。而联合检测阴性似然比比单独检测 CA15-3 与单独检测 CEA 都低,说明 CA15-3、CEA 联合检测阴性时,排除乳腺癌的能力更好。

联合检测 CA15-3、CEA 肿瘤标志物,显示在乳腺癌的阳性检出率方面有明显的互补性,从而弥补单项标志物对乳腺癌敏感性和特异性不足的缺点,利于肿瘤的早期诊断和早期治疗。

4 参考文献

- 1 张敏,景永. 三种肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值. 中国现代药物应用, 2010, 4: 48-49.
- 2 毕铁强,任长玲,曹明智. P185 蛋白表达与血清 CA153 联合监测在乳腺癌治疗中的意义. 肿瘤基础与临床, 2008, 21: 26-27.
- 3 丁波泥,陈道瑾,吴君辉,等. 乳腺癌中 CA125、CA153 的表达及其意义. 中国医师杂志, 2005, 7: 49-51.
- 4 陆云飞,向俾庭,曾健,等. 血清 TSGF、CA153、CA125 及 CEA 联合检测对乳腺癌的诊断价值. 广西医科大学学报, 2006, 23: 173-175.
- 5 刘亚萍,马南花,陆雪秋. 乳腺癌患者血清肿瘤标志物检测的临床价值. 吉林医学, 2008, 29: 1235-1237.
- 6 朱海龙. CEA、AFP、CA125、CA15-3、CA19-9 检测对恶性肿瘤的诊断价值探讨. 现代医药卫生, 2006, 22: 3422-3423.
- 7 成军,王严庆. 胃癌患者胃液血清中 CA724、CA199 和 CEA 联合检测的临床价值探讨. 重庆医科大学学报, 2003, 28: 9-20.
- 8 丁燕玲,赵应斌,容开,等. 187 例恶性肿瘤患者 CA724 增高结果分析. 检验医学与临床, 2010, 7: 1548-1551.

(收稿日期:2010-02-15)

(本文编辑:陈淑莲)