

· 临床研究 ·

CA125、CA199、CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的应用*

易琳¹, 黄学梅², 刘预¹, 李雨聪³, 林一民², 周琦^{3△}

(重庆市肿瘤研究所: 1. 肿瘤学实验室; 2. 临检中心; 3. 妇瘤科 400030)

摘要:目的 探讨血清 CA125、CA199、CEA 联合检测在卵巢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(CMIA)测定 72 例卵巢癌患者、51 例妇科良性疾病患者和 60 例健康女性血清中 CA125、CA199、CEA 的含量。结果 卵巢癌组的 CA125、CA199、CEA 的水平和阳性率显著高于健康对照组($P < 0.05$); 卵巢癌组的 CA125、CA199 的水平和阳性率显著高于妇科良性疾病组($P < 0.05$); 3 项肿瘤标志物中, CA125 阳性率最高(75%); CA125、CA199、CEA 联合检测的敏感性为 88.89%, 特异性为 88.29%, 阳性预测值为 83.12%, 阴性预测值为 92.45%; 与 CA125 单项指标相比较, 联合检测的特异性略有下降, 其余指标均高于单项检测; I 期、II 期卵巢癌患者 CA125 单项检测的阳性率(I 期: 27.27%、II 期: 46.67%)明显低于 III 期、IV 期患者(III 期: 94.12%、IV 期: 100%), CA125、CA199、CEA 联合检测明显提高了 I 期、II 期卵巢癌患者诊断的阳性率(I 期: 63.64%、II 期: 80%)。结论 CA125、CA199 和 CEA 3 项联合检测是检查卵巢癌较为理想的标志物组合。

关键词: 卵巢肿瘤; CA125; CA199; CEA; 联合检测

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.32.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)32-3372-03

Application of the combined detection of CA125, CA199, CEA on diagnosis of ovarian cancer*

Yi Lin¹, Huang Xuemei², Liu Yu¹, Li Yucong³, Lin Yimin², Zhou Qi^{3△}

(1. Department of Oncology Laboratory; 2. Department of Clinical Testing Center; 3. Department of Gynecology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of the combined detection of serum CA125, CA199, CEA on diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Chemiluminescent microparticle immunoassay(CMIA) was used to detect the serum levels of CA125, CA199, CEA in 72 patients with ovarian cancer, 51 patients with benign gynecologic diseases and 60 healthy women. **Results** The levels and positive rates of CA125, CA199, CEA in patients with ovarian cancer were significantly higher than those in healthy controls ($P < 0.05$); The levels and positive rates of CA125, CA199 in patients with ovarian cancer were obviously higher than those in patients with benign gynecologic diseases ($P < 0.05$); The positive rate of CA125(75%) was the highest among that of three tumor markers; The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of combined detection of CA125, CA199, CEA was 88.89%, 88.29%, 83.12% and 92.45%, respectively; Compared with CA125 alone, the specificity of combined detection decreased slightly, while other indicators were higher than those of CA125 detection; The positive rates of CA125 for ovarian cancer patients in stage I and II (stage I: 27.27%, stage II: 46.67%) were obviously lower than those in stage III and IV (stage III: 94.12%, stage IV: 100%). The combined detection of CA125, CA199, CEA greatly improved the positive rates for patients in stage I and II (stage I: 63.64%, stage II: 80%). **Conclusion** The combined detection of CA125, CA199, CEA is an ideal marker on diagnosis of ovarian cancer.

Key words: ovarian neoplasms; CA125; CA199; CEA; combined detection

卵巢癌是一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 发病率仅次于子宫颈癌和子宫体癌, 而其病死率在妇科恶性肿瘤中位居首位^[1-2]。由于卵巢癌初期症状不明显, 并缺乏成熟的早期诊断方法, 70% 的患者确诊时病情已发展到中晚期, 5 年生存率仅为 30%^[3]。因此, 提高卵巢癌早期诊断水平, 探索良好的早期诊断指标具有重要意义。血清 CA125 是目前临床上应用最广泛的卵巢癌诊断和病情监测指标^[4-6]。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, 卵巢癌的最佳肿瘤标志物组合临床尚无定论。本文通过联合检测卵巢癌患者血清中 CA125、CA199 和 CEA 的水平, 探讨该联合检测模式在卵巢癌筛查和早期诊断中的临床价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 卵巢癌组 72 例, 为 2007 年 1 月至 2011 年 6 月本院经手术或病理检查确诊的患者, 年龄 16~75 岁, 平均年龄 50 岁。按 FIGO 临床分期标准, 其中 I 期患者 11 例, II 期患者 15 例, III 期患者 34 例, IV 期患者 12 例。妇科良性疾病组 51 例, 年龄 21~81 岁, 平均年龄 44.9 岁。其中卵巢良性肿瘤 34 例, 子宫肌瘤 12 例, 子宫内膜异位症 2 例, 附件囊肿 2 例, 成熟性畸胎瘤 1 例。正常对照组 60 例, 均系健康女性体检者。

1.2 仪器和试剂 Architect i2000 全自动化学发光免疫分析仪和专用配套试剂, 美国雅培公司。

1.3 检测方法 采集静脉血 2 mL, 化学发光微粒子免疫分析技术, 检测过程严格按仪器操作规程进行。

1.4 检测指标和结果判断 参考区间:CA125<35 U/mL, CA199<37 U/mL,CEA<5 ng/mL。检测指标超过参考区间为阳性,联合检测以其中任何一项指标高于参考区间为阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理。计量资料的实验数据经正态性检验,数据呈非正态分布,用中位数(四分位数间距)表示,各组之间比较用 Mann-Whitney *U* 检验(非参数检验)。组间计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。诊断效能评价指标以敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值表示。

2 结果

2.1 CA125、CA199、CEA 检测结果比较 卵巢癌组、妇科良性疾病组和正常对照组 CA125、CA199、CEA 检测结果见表 1。卵巢癌组的 CA125、CA199 和 CEA 的含量明显高于正常对照组,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$);卵巢癌组的 CA125、CA199 的含量明显高于妇科良性病组,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$),但卵巢癌组的 CEA 含量与妇科良性病组比较差异无统计学意义($P>0.05$);妇科良性疾病组的 CA125 含量显著高于正常对照组,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$),但妇科良性疾病组的 CA199、CEA 含量与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 卵巢癌组、妇科良性疾病组和正常对照组 CA125、CA199、CEA 检测结果[n(%)]

组别	n	CA125	CA199	CEA
卵巢癌组	72	188.50(435.85)	36.32(47.21)	2.23(3.21)
妇科良性疾病组	51	13.00(18.60)	17.45(19.37)	2.18(2.09)
正常对照组	60	9.37(6.31)	16.95(17.27)	1.90(1.44)

2.2 CA125、CA199、CEA 单项检测及联合检测的阳性率比较 卵巢癌组、妇科良性疾病组和正常对照组 CA125、CA199、CEA 单项检测及联合检测的阳性率比较见表 2。卵巢癌组 CA125、CA199、CEA 单项检测的阳性率均明显高于正常对照组和妇科良性疾病组,其差异有统计学意义(χ^2 分别为 83.25、39.79、23.69, $P<0.05$);卵巢癌组中,单项检测的阳性率从高到低依次为:CA125 (75.00%)、CA199 (45.83%)、CEA (22.22%),CA125、CA199、CEA 联合检测的阳性率为 88.89%,显著高于单项检测(χ^2 分别为 4.69、30.35、64.80, $P<0.05$)。

表 2 卵巢癌组、妇科良性疾病组和正常对照组 CA125、CA199、CEA 单项检测及联合检测的阳性率[n(%)]

组别	n	CA125	CA199	CEA	CA125+CA199+CEA
卵巢癌组	72	54(75.00)	33(45.83)	16(22.22)	64(88.89)
妇科良性疾病组	51	9(17.65)	7(13.73)	1(1.96)	11(21.57)
正常对照组	60	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	2(3.33)

2.3 CA125、CA199、CEA 单项检测及联合检测对卵巢癌的诊断性能评价 由表 3 可见,单项肿瘤标志物中,CA125 的敏感性最高,CEA 的特异性最好。综合评价各性能指标,CA125 的敏感性 75.00%,特异性 90.09%,阳性预测值 83.08%,阴性预

测值 84.75%,是最佳的卵巢癌单项诊断指标。与 CA125 单项指标相比较,CA125、CA199 和 CEA 3 项联合检测的敏感性由 75.00% 提高到 88.89%,阳性预测值由 83.08% 提高到 83.12%,阴性预测值由 84.75% 提高到 92.45%,特异性略有下降,由 90.09% 降至 88.29%,各项性能指标更趋于平衡。

表 3 CA125、CA199、CEA 单项检测及联合检测对卵巢癌的诊断性能评价(%)

肿瘤标志物	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
CA125	75.00	90.09	83.08	84.75
CA199	45.83	92.79	80.49	72.54
CEA	22.22	99.10	94.12	66.27
CA125+CA199+CEA	88.89	88.29	83.12	92.45

2.4 卵巢癌不同临床分期 CA125、CA199、CEA 单项检测及联合检测的阳性率比较 由表 4 可见,从横向看,单项肿瘤标志物中,除 I 期外,其余临床各期卵巢癌患者 CA125 检测的阳性率均高于 CA199 和 CEA,而 CA125、CA199、CEA 联合检测各期卵巢癌患者的阳性率又高于任一单项肿瘤标志物检测,联合检测明显提高了 I、II 期卵巢癌患者诊断的阳性率。从纵向看,I、II 期卵巢癌患者 CA125 单项检测和 CA125、CA199、CEA 联合检测的阳性率均低于 III、IV 期患者,CA125 单项检测卵巢癌的阳性率由 I、II 期的 27.27%、46.67% 上升到 III、IV 期的 94.12%、100%,差异有统计学意义($P<0.05$);而 CA125、CA199、CEA 联合检测卵巢癌的阳性率由 I、II 期的 63.64%、80.00% 上升到 III、IV 期的 97.06%、100%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 卵巢癌不同临床分期 CA125、CA199、CEA 单项检测及联合检测的阳性率[n(%)]

分期	n	CA125	CA199	CEA	联合检测
I 期	11	3(27.27)	0(0.00)	4(36.36)	7(63.64)
II 期	15	7(46.67)	6(40.00)	3(20.00)	12(80.00)
III 期	34	32(94.12)	7(20.59)	20(58.82)	33(97.06)
IV 期	12	12(100.00)	3(25.00)	6(50.00)	12(100.00)

3 讨论

肿瘤标志物在肿瘤的辅助诊断、病情监测和判断预后等方面有着重要意义。但由于肿瘤细胞生物学特性的复杂性和多样性,同一种肿瘤可产生一种或多种肿瘤标志物,而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,所以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。因此,针对不同类型的肿瘤,组合不同的标志物进行多指标联合检测,对肿瘤的早诊早治极为重要。因此,本研究选用 CA125、CA199、CEA 3 项标志组成标志群,探讨该联合检测模式在卵巢癌筛查和早期诊断中的临床价值。

血清 CA125 是目前研究和应用最为广泛的卵巢癌肿瘤标志物,也是临床上卵巢癌诊断和病情监测最常用的一种检测指标^[7-8]。但血清 CA125 在卵巢癌诊断中的应用一直存有争议,这是由于 CA125 主要表达于浆液性卵巢癌,并且其水平高低与卵巢癌的临床分期密切相关,中、晚期卵巢癌患者血清中

CA125 检测的水平和阳性率较高,而早期患者 CA125 水平和阳性率不高^[9]。此外,CA125 在妊娠、非卵巢癌的一些恶性肿瘤(如子宫内膜癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌等)和一些妇科良性疾病(如良性卵巢肿瘤、子宫内膜异位症、盆腔炎等)中也会出现不同程度的升高^[10]。因此,单项 CA125 检测在卵巢癌诊断中具有一定的局限性,必须联合其他指标,以提高对卵巢癌的诊断效能。血清 CA199 最初来源于人结肠癌细胞株,临床上多用作胰腺癌和肝胆管癌的肿瘤标志物^[11]。有研究报道,CA199 是诊断粘液性卵巢癌较为理想的指标^[12-15]。血清 CEA 是一种广谱的肿瘤标志物,由于该指标的非特异性,临床上常与其他肿瘤标志物联合应用。

本研究结果显示:卵巢癌组 CA125、CA199、CEA 的阳性率明显高于正常对照组和妇科良性疾病组,其差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 CA125、CA199、CEA 3 项指标对卵巢癌的诊断具有较高的价值。单项指标中,CA125 检测卵巢癌的阳性率明显高于其余指标,反映了 CA125 是卵巢癌诊断中极具价值的单项指标,与既往文献报道基本相符^[16-17]。与单项指标 CA125 相比较,CA125、CA199 和 CEA 3 项联合检测卵巢癌的敏感性、阳性预测值、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。这表明联合检测对卵巢癌的辅助诊断具有良好的临床应用价值,CA125、CA199 和 CEA 3 项组成的标志群是检测卵巢癌较为理想的标志物组合。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 90.09% 降至 88.29%。因此,应用 CA125、CA199 和 CEA 3 项联合检测卵巢癌时要注意假阳性问题,必要时要结合临床症状和阴道彩超等其他检查,做出正确诊断。

此外,本研究对 72 例卵巢癌患者的临床分期情况也进行了统计。统计结果显示:在诊断的敏感性方面,I、II 期卵巢癌患者 CA125 单项检测的阳性率明显低于 III、IV 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这表明 CA125 检测卵巢癌的阳性率与卵巢癌的临床分期情况密切相关,CA125 对早期卵巢癌诊断灵敏度欠佳,而对中晚期卵巢癌检测的灵敏度相对较高。早期卵巢癌患者 CEA、CA199 的阳性率也明显低于中晚期患者,特别是 CEA 在 III、IV 期时阳性率较高。与单项指标 CA125 相比较,CA125、CA199、CEA 3 项联合后,测定 I、II 期卵巢癌的阳性率分别由 27.27% 上升为 63.64%,由 46.67% 上升为 80%。由此可见,联合检测可明显提高 I、II 期卵巢癌患者诊断的阳性率,有利于卵巢癌的早期诊断。

综上所述,CA125、CA199 和 CEA 是检测卵巢癌较为理想的标志物组合,3 项联合检测可以互为补充,有效提高卵巢癌诊断的各项性能指标,对卵巢癌的早期诊断、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, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225-249.

[2] Gubbels J, Claussen N, Kapur AK, et al. The detection, treatment and biology of epithelial ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2010, 3(8): 1-11.

[3] 崔恒. 卵巢癌的早期诊断 [J]. *中国妇产科临床杂志*,

2010, 11(6): 403-405.

- [4] Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, et al. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers [J]. *Cancers*, 2010, 2(2): 1312-1327.
- [5] Donach M, Yu Y, Artioli G, et al. Combined use of biomarkers for detection of ovarian cancer in high-risk women [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(3): 209-215.
- [6] Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2159-2166.
- [7] Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2004, 3(4): 355-366.
- [8] Robertson DN, Pruyssers E, Jobling T. Inhibin as a diagnostic marker for ovarian cancer [J]. *Cancer Letters*, 2007, 249(1): 14-17.
- [9] Kolwijck E, Thomas CMG, Bulten J, et al. Preoperative CA-125 levels in 123 patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and review of the literature [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(8): 1335-1338.
- [10] Moore RG, MacLaughlan S, Bast Jr RC. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2): 240-245.
- [11] Duffy M, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(3): 441-447.
- [12] 朱明玥, 陈帆. 肿瘤相关糖类抗原 CA72-4、CA19-9 和 CA125 联合检测对卵巢癌的诊断价值 [J]. *新疆医科大学学报*, 2011, 34(1): 66-69.
- [13] Karaferic A, Jovanovic D, Jelic S. Expression of HER2/neu, estrogen and progesterone receptors, CA125 and CA19-9 on cancer cell membrane in patients with serous and mucinous carcinoma of the ovary [J]. *J Buon*, 2009, 14(4): 635-639.
- [14] Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype [J]. *J Clin Pathol*, 2010, 63(2): 169-173.
- [15] 商敏, 郝增平, 张洁文, 等. 卵巢肿瘤患者血清 CA19-9 水平升高的临床意义 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2009, 10(5): 349-352.
- [16] Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2159-2166.
- [17] Donach M, Yu Y, Artioli G, et al. Combined use of biomarkers for detection of ovarian cancer in high-risk women [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(3): 209-215.