技术与方法 文章编号:0253-3626(2010)11-1693-04

Logistic 回归及 ROC 曲线综合评价 CA15-3、CA125、CK19、CEA、AFP 和 CA199 在乳腺癌术后监测中的应用价值

范海燕,孟凡云,章 阳,魏仲香,关 众
(聊城职业技术学院医学院检验教研室,聊城 252000)

【摘 要】目的:应用 Logistic 回归模型及受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve,ROC 曲线)探讨多种血清肿瘤标志物在乳腺癌术后监测中的应用价值。方法:采用化学发光免疫分析法测定 34 例术后复发转移患者及 76 例无复发患者的血清 CA15-3、CA125、CK19、CEA、AFP、CA199 水平,通过组间均值比较和 Logistic 逐步回归分析筛选出有效指标,并通过 ROC 曲线评价其在术后复发转移判断中的诊断价值。结果:其中 3 项血清肿瘤标志物 CA15-3、CK19 和 CEA 入选 Logistic 回归方程,对应的曲线下面积分别为 0.974、0.922、0.913,阳性检出率分别为 82.4%、73.5%和 64.7%。结论:肿瘤标志物 CA15-3、CK19、CEA 在术后复发或转移诊断中有较高的应用价值,可作为乳腺癌术后监测复发转移的有效指标。

【关键词】乳腺肿瘤;Logistic 模型;ROC 曲线;肿瘤标志;CA15-3;CK19;CEA;术后监测
【中国图书分类法分类号】R730.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-05-14

Comprehensive evaluation of the diagnostic value of CA15-3, CA125, CK19, CEA, AFP and CA199 for breast cancer's postoperative monitoring by ROC curve and logistic regression

FAN Hai-yan, et al
(*Deparment of Clinical Laboratory, Medical School, Liaocheng Vocation and Technical College*)

【Abstract】*Objective*: To explore the diagnostic value of a variety of serum tumor markers for breast cancer recurrence and metastasis after operation by receiver operating characteristic curve (ROC curve) and logistic regression. *Methods*: Serum CA15-3, CA125, CK19, CEA, AFP, CA199 levels were measured by electronic chemiluminescent immunoassay (ECILA) technique in 34 cases of postoperative recurrence and metastasis and in 76 cases without recurrence, screening multiple diagnostic parameters for breast cancer's postoperative monitoring through the mean comparison between the two groups and logistic stepwise regression analysis, to evaluate the diagnostic value of them in postoperative recurrence and metastasis through ROC curves. *Results*: Three of serum tumor markers CA15-3, CK19 and CEA were selected into Logistic regression equation. The corresponding areas under the curve were 0.974, 0.922, 0.913 respectively; the positive detection rates were 82.4%(28/34), 73.5%(25/34) and 64.7%(22/34) respectively. *Conclusion*: CA15-3, CK19 and CEA have a higher value in the diagnosis of postoperative recurrence or metastasis; therefore it can be used as an effective indicator for monitoring recurrence after operation.

【Key words】Breast cancer; Logistic regression; Receiver operating characteristic (ROC) curves; Tumor marker; CA15-3; CK19; CEA; Postoperative monitoring

乳腺癌是一种全身性疾病,目前已占据女性恶性肿瘤的首位,且近年来呈现出发病率上升及发病高峰年龄前移的趋势。外科手术仍是治疗乳腺癌的主要方法,但术后复发和转移并不少见,因此采取及时有效的方法对乳腺癌进行术后监测尤为必要。目前常用的检测技术,包括 X 线检查、B 超、CT 及骨扫描等影像学方法,对隐匿性转移的诊断价值有限,而基因检测技术的干扰因素太多,往往出现较多的假阳性,因此最近几年,血清肿瘤标志物检查以它的简便易行和近乎无损伤性,日趋成为人们研究的热点。本研究通过对 110 例资料完整的乳腺癌根治术后 5 年内复发转移与非复发转移病例进行回顾性研究,应用 Logistic 回归模型及受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve,ROC curve),对多项乳腺癌血清肿瘤标志物进行综合分析,探讨其在乳腺癌复发或转移中的诊断价值。

作者介绍:范海燕(1978-),女,硕士,
研究方向:肿瘤免疫。
通讯作者:孟凡云,女,教授,E-mail:mfy9956@163.com。
基金项目:聊城职业技术学院 2009 年科研项目(编号:2009LZY36)。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 一般资料 2000 年 5 月 12 日～2003 年 6 月 15 日行乳腺癌根治术后资料完整的患者 110 例,其中 5 年内复发转移 34 例(复发转移组),非复发转移 76 例(非复发转移组),均为女性,年龄 32～57 岁,中位年龄 49 岁。

1.1.2 术后复发转移情况 (1)34 例复发转移与时间的关系:其中 3 个月～1 年内复发转移的 11 例(32.4%),1～2 年内复发转移的 9 例(26.5%),2～3 年内复发转移的 6 例(17.6%),3～4 年内复发转移的 3 例(8.8%),4～5 年内复发转移的 5例(14.7%)。(2)复发转移类型:局部复发 1 例(2.9%),淋巴结转移 6 例(17.6%),远处转移(包括肺、骨、肝、脑)27 例(79.5%)。

1.1.3 术后治疗情况 110 例中术后辅助化疗 6 个疗程以上者 68 例(61.8%),化疗未达 6 个疗程者 42 例(38.2%)。符合术后放疗条件者 86 例,32 例(37.2%)接受术后放疗。46 例(41.8%)接受过内分泌治疗。

1.2 方法

(1)标本采集:清晨空腹静脉采血 3 ml,经离心后取上层血清置于 -20℃保存待测。(2)仪器及试剂:CA15-3、CA125、CK19、CEA、AFP 和 CA199 检测采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)。仪器:Roche Elecsys 2010,试剂:Roche。(3)阳性结果判断标准:CA15-3>30 U/ml,CA125>35 U/ml,CK19>5 ng/ml,CEA>5 ng/mL,AFP>5.18 IU/ml,CA199>39 U/ml 为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据处理,检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。运用 Binary Logistic 过程进行 Logistic 回归逐步分析(选入标准:$\alpha_{入}=0.05$,剔除标准 $\alpha_{出}=0.10$),筛选出有价值的肿瘤标志物。使用 SPSS 的 ROC 曲线过程,以筛选出的肿瘤标志物的血清测定值为检验变量,以病理诊断结果为状态变量,作 ROC 曲线分析评价。

2 结 果

2.1 术后复发转移与治疗情况描述

见表 1,表 2。

2.2 乳腺癌术后无复发与复发转移组 CA15-3、CA125、CK19、CEA、AFP 和 CA199 水平比较

术后 5 年随访病例中出现复发转移 34 例,无复发转移 76 例,各组测定结果见表 3。结果显示,复发转移组 CA15-3、CA125、CK19、CEA 和 CA199 明显高表达,与无复发转移组比较差异有显著意义($P<0.05$),AFP 在两组间表达并无明显差异($P>0.05$)。

2.3 各项指标 Logistic 回归分析结果

根据表 3 统计结果,剔除 AFP,以 CA15-3、CA125、CK19、CEA 和 CA199 为协变量,以病理诊断结果为应变量,用向后删除法作二项分类 Logistic 回归分析。根据协变量 P 值,删除 CA199($P=0.288$)、CA125($P=0.110$),进入回归方程的因变量为 CA15-3、CK19 和 CEA,方程卡方检验结果:$\chi^2=96.64$,$P<0.05$,故方程有统计学意义。Logistic 回归方程为:$LogitP=-5.242+4.852X_1+3.221X_2+3.292X_3$。见表 4。

2.4 CA15-3、CK19、CEA 血清水平对乳腺癌复发转移诊断价值的 ROC 曲线评价

以进入回归方程的 CA15-3、CK19、CEA 为检验变量,设定 34 例乳腺癌复发转移患者(乳腺钼靶 + 超声诊断)的测定值为测定组,76 例无复发或转移患者的测定值为对照组,绘制 ROC 曲线。ROC 曲线见图 1。结果表明:CA15-3、CK19、CEA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.974、0.922 和 0.913,均 >0.9;

表 1 术后复发转移情况

化疗	放疗	内分泌治疗	未接受放疗或内分泌治疗	总计(n,%)
术后化疗小于 6 周	11	13	18	42(38.2)
术后化疗大于等于 6 周	21	33	14	68(61.8)
总计(n,%)	32(37.2)	46(41.8)	32(21.0)	110

表 2 术后治疗情况

复发转移时间	局部复发	淋巴结转移	远处转移	总计(n,%)
3 个月～	1	4	6	11(32.4)
1 年～	0	1	8	9(26.5)
2 年～	0	0	6	6(17.6)
3 年～	0	1	2	3(8.8)
4 年～5 年	0	0	5	5(14.7)
总计(n,%)	1(2.9)	6(17.6)	27(79.5)	34

表 3 术后无复发组及复发转移组 CA15-3、CEA 测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA15-3(U/ml)	CEA(ng/ml)	AFP(IU/ml)	CK19(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA199(U/ml)
无复发组	13.33 ± 8.33	2.16 ± 1.06	3.57 ± 5.02	2.66 ± 1.60	20.55 ± 15.91	20.98 ± 18.49
复发或转移组	64.79 ± 35.39*	20.41 ± 24.64*	4.29 ± 2.16△	21.13 ± 21.48*	51.27 ± 24.12*	48.21 ± 35.27*

注:术后复发或转移组与无复发组比较,*$P<0.05$,△$P>0.05$。方差不齐时,统计量 t 值选择"Equal variances not assumed"

提示 CA15-3、CK19、CEA 在监测乳腺癌的术后复发或转移中有较高的应用价值。见表 5。

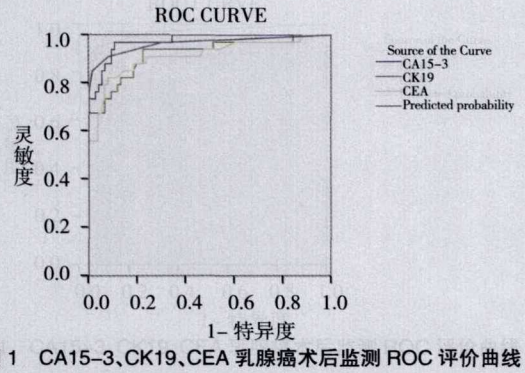


图 1 CA15-3、CK19、CEA 乳腺癌术后监测 ROC 评价曲线

2.5 术后无复发与复发或转移组血清 CA15-3、CK19、CEA 单项检测阳性率及 3 项联检阳性率比较

以 76 术后无复发组例为金标（乳腺钼靶 + 超声诊断）阴性组，CA15-3、CK19、CEA 及 3 项联检的阳性检出例数分别为 5、4、8、9 例；以术后出现复发或转移的 34 例作为金标阳性组，各项单检及 3 项联检的阳性检出例数分别为 28、22、25 和 31 例。结果显示：术后无复发组与复发或转移组相比，CA15-3、CK19、CEA 及 3 项联检后的阳性率有明显差异（$P<0.05$）。CA15-3、CK19、CEA 单项及联合检测的阳性率分别为 82.4%、73.5%、64.7%和 91.2%。见表 6。

2.6 血清 CA15-3、CK19、CEA 单项检测与 3 项联合检测对乳腺癌的术后监测价值比较

结果显示：3 种肿瘤标志物中，CA15-3 的诊断灵敏度及特异度等指标明显高于其他两项；3 项联合检测后灵敏度和阴性预测值明显升高，但特异度与阳性观测值稍有降低，同时诊断符合率无明显变化。见表 7。

3 讨 论

乳腺癌已成为当前女性发病率最高的恶性肿瘤。随着早期诊断、早期治疗以及乳腺癌辅助治疗的不断完善，乳腺癌术后无病生存率（Disease free survival，DFS）和总体生存率（Overall survival，OS）都有了显著提升，但术后复发和转移仍然是导致乳腺癌患者死亡的重要原因[1]。长期以来，乳腺癌术后的的随访主要以影像学检查为主，对于微小的转移灶往往容易出现漏诊，延误了治疗的最佳的时机。肿瘤标志物是肿

表 4 各项指标 Logistic 回归分析结果

协变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI	
						Lower	Upper
X_1	4.852	1.154	17.681	0.000 1	127.976	13.334	1 228.224
X_2	3.292	1.137	8.381	0.004	26.910	2.896	250.041
X_3	3.221	1.042	9.559	0.002	25.047	3.251	192.964
常量	-5.242	1.185	19.559	0.000 1	0.005		

注：X_1 表示 CA15-3，X_2 表示 CK19，X_3 表示 CEA

表 5 CA15-3、CK19、CEA 对乳腺癌术后监测价值的 ROC 曲线评价

乳腺癌肿瘤标志	临界值	ROC 曲线面积	标准误	P 值	面积的 95%可信区间	
					下限	上限
CA15-3	30 U/ml	0.974	0.013	0.000 1	0.949	1.000
CK19	5 ng/ml	0.922	0.031	0.000 1	0.861	0.983
CEA	5 ng/ml	0.913	0.034	0.000 1	0.846	0.980
Predicted probability		0.966	0.022	0.000 1	0.923	1.009

注：Predicted probability：根据 CA15-3、CK19 及 CEA 联合推测术后复发转移发生的概率

表 6 各组血清 CA15-3、CK19、CEA 单项阳性率及 3 项联检阳性率比较（n，%）

组别	例数	CA15-3	CK19	CEA	三项联检
术后复发或转移	34	28(82.4)	25(73.5)	22(64.7)	31(91.2)
术后无复发	76	5(6.6)*	8(10.5)*	4(5.3)*	9(11.8)*

注：术后无复发组与术后复发或转移组比较，*$P<0.05$

表 7 血清 CA15-3、CEA、CK19 和 CA125 单项及联合检测诊断价值的比较(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	诊断符合率
CA15-3	82.4	93.4	84.8	92.2	90.0
CK19	73.5	89.5	75.8	88.3	76.4
CEA	64.7	94.7	84.6	85.7	85.5
CA15-3+ CK19+CEA	91.2	88.2	77.5	95.7	89.0

瘤细胞在癌变过程中由于癌基因的表达而生成的抗原和其他生物活性物质，可在肿瘤患者的体液中检出，正常组织或良性疾病中不产生或产生极微，因此与肿瘤的发生发展有着密切的相关性，近年来在肿瘤的早期诊断与术后监测开始有所应用。

迄今为止，文献报道应用于乳腺癌的血清标志物主要有 CA15-3、CA125、CK19、CEA、AFP 和 CA199 等。其中 CA15-3 是从转移性乳腺癌中分离的一种肿瘤相关抗原，是目前乳腺癌较为特异的标记物，在乳腺癌中过度表达，并与临床分期、肿瘤大小、腋窝淋巴结状况及雌类受体相关[2,3]，可用于乳腺癌的诊断和预后评估，特别对早期发现乳腺癌复发具有重要意义[4]，96%的患者局部或全身复发时，CA15-3 明显升高早于放射学和临床各项检测[5]。国内外已将 CA15-3 测定作为乳腺癌的辅助诊断指标，同时亦用于治疗后随访、监测肿瘤转移的指标[6]。CA125 是 1983 年由 Bast 等从上皮性卵巢癌抗原检测出可被单克隆抗体 OC125 结合的一种糖蛋白，其相对分子质量为 200 000，一般应用于卵巢癌的诊断，但随着研究的深入发现它也是一种广谱标志物，卵巢癌、肺癌、乳腺癌及其他妇科肿瘤皆有不同程度的升高[7]。CEA 是一种胚胎性抗原，作为一种广谱肿瘤标志，乳腺癌患者体内可过量表达，同时在消化道恶性肿瘤、肺癌、及其他恶性肿瘤等患者的血清中也有所升高，被广泛引用于各种上皮性肿瘤的预后判断和术后复发监测[8]。CEA、CA15-3 和 CA125 是目前临床上广泛用于乳腺癌检测的肿瘤标志物，目前有关三者在诊断乳腺癌方面的研究较为成熟。而在乳腺癌疗效监测方面，虽然很多报道肿瘤标志物可以用于疗效监测，但目前相关的系统研究还是比较有限的[9]。细胞角蛋白 19(CK19)是一相对分子质量为 40×10^3 的酸性蛋白质，为上皮细胞骨架的一部分，在恶性上皮细胞中，激活的蛋白酶加速了细胞角蛋白降解，使得大量片段入血，CK19 在乳腺癌发生早期即上升，且与疗效、肿瘤转移密切相关[10]。AFP 一种癌胚蛋白，胎儿出生后其浓度急剧下降，出生后 1 周岁降至正常水平，肝细胞癌、卵黄囊和胚胎性肿瘤以及部分肝外肿瘤可重新合成胎儿期的 AFP 而使其血清浓度上升[11]。CA199 为唾液酸化的乳 -N- 岩藻戊糖Ⅱ，是一种类粘蛋白的糖蛋白成分，在胰腺癌、结肠癌、肝癌、胃癌、胆囊癌、肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤均可出现异常升高[12]。基于以上肿瘤标志物与乳腺癌间的相关性，本文对 CA15-3、CA125、CK19、CEA、AFP 及 CA199 进行了综合系统的分析，以探讨其在乳腺癌术后监测中的实际应用价值。

本文中首先对六项标志物在术后无复发组与复发转移组患者血清中水平进行比较，结果显示，AFP 在两组间表达无显著差异($P>0.05$)，被剔除。接下来通过 Logistic 回归分析对其余五项指标进行逐步筛选，依次删除 CA199($P=0.288$)、CA125($P=0.110$)，最后确认 CA15-3、CK19、CEA 作为乳腺癌术后监测的有效指标，并进一步对其作出 ROC 曲线评价。

ROC 曲线起初用于雷达信号接受能力的评价，1995 年被美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)批准用作实验室试验的临床准确性评价的准则，它将某试验的灵敏度及特异性联系起来，是一种全面的、科学的评价检测项目的方法。通常用曲线下面积(AUC)来评价 ROC 曲线，AUC 越大，诊断的价值越大，AUC 接近 0.5 时，无诊断意义；AUC<0.7，表示诊断准确率较低；AUC 在 0.7 ~ 0.9，表示诊断准确性中等；AUC>0.9 时，表示诊断有较高的准确性[13]。本文中研究结果显示：CA15-3、CK19 及 CEA 所对应的 ROC 的术后监测曲线下面积(AUC%)分别为 0.974、0.922 和 0.913，均大于 0.9，表明 CA15-3、CK19 及 CEA 在监测乳腺癌术后复发或转移方面有较高的临床价值，且 CA15-3 的应用价值高于其它两项。

本文亦针对 CA15-3、CEA 及 CK19 在术后监测的价值做了联合检测，结果显示：3 项联检后，灵敏度虽有所升高(由 82.4%升至 91.2%)，但是特异度有所下降(由 93.4%降至 88.2%)，同时诊断符合率亦有所降低(由 90.0%降至 89.0%)，AUC 则由 0.974 降为 0.966。

综上所述，通过建立 Logistic 回归方程及进行 ROC 曲线评价，整合多项肿瘤标志在乳腺癌术后监测的应用价值，筛选出了有效指标，并对各指标做了价值评价，为临床工作者作出科学正确的诊断提供了参考。

参 考 文 献

[1] 唐 鹏，姜 军，杨新华，等. 影响乳腺癌改良根治术后复发转移的临床病理因素分析[J]. 第三军医大学学报，2007，(29)11：1099-1101.

[2] 雷 钧，邵江华. CyclinD 与恶性肿瘤关系的研究进展(综述)[J]. 实用临床医学，2007，8(11)：127-129.

[3] Wu M Y，Zhuang C X，Yang H X，et al. Expression of Egr-1，c-fos and CyclinD1in Esophageal Cancer and its Precursors：anImmunohistochemical and in Situ Hybridization Study[J]. World J Gastroenterol，2005，10(12)：476-480.

[4] Keshaviah A，Dellapasqua S，Rotmensz N，et al. CA153 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence；a combined analysis of sever International Breast Cancer Study Group trials[J]. Ann Oncol，2007，18(4)：701-708.

[5] 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、癌胚抗原在乳腺癌中的诊断价值探讨[J]. 河南医学研究，2007，16(3)：243-245.

[6] 任 媛，王丽丽，郑永明，等. 乳腺癌患者血清 CA153、CEA、SF 联检分析[J]. 放射免疫学杂志，2002，14(4)：210-212.

[7] 陈文思，丁 莲，王潭枫. 联合检测血清 CA153、CA125、CA199 对乳腺癌的临床意义[J]. 热带医学杂志，2007，7(9)：879-881.

[8] 卜劲松. 乳腺癌预后判断中 VEGF、CA15-3、CA125 和 CEA 的表达及其意义[J]. 临床医学，2007(27)11：91-92.

[9] 许隽颖，刘超英，李 江. 肿瘤标志物 CEA、CA15-3 和 CA125 在乳腺癌化疗疗效评估中的价值[J]. 放射免疫学杂志，2009，22(2)：160-162.

[10] 秦海明，万 楠，王 璐，等. VEGF、CA15-3、CA125 和 CEA 在乳腺癌诊断及预后判断中的应用[J]. 中国肿瘤临床与康复，2006，13(6)：497-498.

[11] 司 序，谭桂菊. 探讨肿瘤标志物 CEA、AFP、CA199 在肝癌诊断中的应用价值[J]. 吉林医学，2008，29(16)：1392-1393.

[12] 李 健，刘雄英，陈瑞娥. 联合检测血清 CA153CA125CA199 在乳腺癌早期诊断中的价值[J]. 实用医技杂志，2008，15(13)：1696-1698.

[13] 沈 嫱，宋光辉，张建兴. Logistic 回归及 ROC 曲线综合评价超声造影对乳腺癌的诊断价值[J]. 实用医学杂志，2009，25(7)：1058-1060.

(责任编辑：冉明会)