

血管内皮生长因子(VEGF)、CA125 和 CA72-4 联合检测诊断卵巢癌的临床价值探讨

倪铁钧 王兴木 周国忠 叶飞 孙荷

摘要 目的 探讨 VEGF、CA125 和 CA72-4 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值。方法 诊断明确的卵巢癌患者 68 例、卵巢良性肿瘤患者 45 例以及正常对照 40 例,血清 VEGF 检测采用 ELISA 法,CA125、CA72-4 采用美国 ARCHITECT i2000SR 免疫分析仪检测;利用 ROC 曲线评价 3 种指标单独和联合检测诊断卵巢癌的效能。**结果** 卵巢癌患者血清 VEGF、CA125、CA72-4 表达均高于卵巢良性肿瘤组和正常对照组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析:VEGF、CA125、CA72-4 诊断卵巢癌的曲线下面积 (AUC) 分别是 0.792, 0.834, 0.711, 3 项指标联合的 AUC 是 0.921, 3 项指标联合检测的 AUC 大于单项检测 ($P < 0.05$)。单项检测中 CA125 敏感性 (69.2%) 最高,CA72-4 的特异性 (88.2%) 最好,3 项指标联合检测的敏感性和特异性分别为 81.0% 和 84.7%。**结论** VEGF、CA125、CA72-4 三种指标联合检测能有效提高卵巢癌诊断的准确度。

关键词 卵巢癌 VEGF CA125 CA72-4

Diagnostic Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), CA125 and CA72-4 Combinedly in Detecting Ovarian Cancer. Ni Tiejun, Wang Xingmu, Zhou Guozhong, Ye Fei, Sun He. The Molecular Medicine Center of Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To evaluate the diagnostic value of the combination detection of vascular endothelial growth factor (VEGF), CA125 and CA72-4 in ovarian cancer. **Methods** The level of VEGF was measured in 68 cases of ovarian cancer patients, 45 cases of benign ovarian tumor patients and 40 cases of healthy control women by ELISA method. The serum levels of CA125 and CA72-4 were measured by ARCHITECT i2000SR immunoassay at the same time. The diagnostic efficacy of one marker and the three markers combined in detection in ovarian cancer was evaluated by ROC curve. **Results** The levels of VEGF, CA125 and CA72-4 in ovarian cancer patients were higher than those of the benign group and the control group ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of VEGF, CA125 and CA72-4 to diagnose ovarian cancer were 0.792, 0.834, 0.711. The AUC of three indicators combined in ovarian cancer was 0.921. And the AUC of three indicators combined in detection in ovarian cancer was higher than one marker detection in ovarian cancer ($P < 0.05$). The sensitivity of CA125 (69.2%) was higher than the other indicators, and the specificity of CA72-4 was higher than the other indicators. The sensitivity and the sensitivity of three indicators combined in detection in ovarian cancer were 81.0% and 84.7%. **Conclusion** The combined detection of VEGF, CA125 and CA72-4 can improve the diagnostic accuracy of ovarian cancer.

Key words Ovarian cancer; VEGF; CA125; CA72-4

卵巢癌致死率高居各种癌症致死率的第 5 位,同时,卵巢癌是妇科第二常见的恶性肿瘤^[1,2]。该病恶性程度高,发病隐匿,易播散转移,多数初诊时已为中晚期。临床研究发现,早、晚期卵巢癌预后差异显著,卵巢癌晚期 5 年存活率在 25% ~ 30% 之间,因此对卵巢癌的进行早期诊断就尤为重要^[3]。肿瘤标志物检测是目前筛查各种癌症较好的方法,已在临床上和常规体检中的到较为广泛的应用。Woo 等^[4]认为 CA125 是用于卵巢癌诊断和术后复发检测的最理想的肿瘤标志物;CA72-4 在多篇文献中报道与卵巢癌

相关^[3,5]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种能特异性作用于血管内皮细胞的多功能细胞生长因子,能够刺激血管内皮细胞增殖、促进肿瘤血管生成,促进肿瘤增殖、侵袭及转移^[6]。本研究采用 ARCHITECT i2000SR 免疫分析仪对 68 例卵巢癌患者,45 例卵巢良性肿瘤和 40 例健康女性的血清 VEGF、CA125、CA72-4 水平分别进行检测,评价 VEGF、CA125 和 CA72-4 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值。

资料与方法

1. 对象:卵巢癌组:68 例,年龄范围 29 ~ 71 岁,中位年龄 51 岁;卵巢良性肿瘤组:45 例,年龄范围 21 ~ 67 岁,中位年龄 43 岁,卵巢癌及卵巢良性肿瘤均经术后病理检查确诊。健康

对照组:40例,年龄范围19~62岁,中位年龄37岁,均为笔者医院体检中心体检合格的健康妇女,排除恶性肿瘤、妇科炎症、妊娠,无心、肝、肺、肾、胃等重要脏器疾患。

2. 方法:采集实验对象空腹静脉血5ml,3500r/min离心5min,将上清液转移至EP管,-80℃贮存待测。血清VEGF ELISA检测:加40μl样品稀释液至各酶标包被板的样品孔内,后加血清10μl。封板膜封板后37℃温育30min。揭掉封板膜,弃除液体,洗板机洗板5次,拍干后每孔加酶标试剂50μl,封板膜封板后37℃温育30min。揭掉封板膜,弃除液体,重复洗板5次后,拍干后每孔加显色剂A、B各50μl,37℃避光显色15min,加终止液50μl。以空白为对照,450nm波长测量OD值。CA125、CA72-4采用美国ARCHITECT i2000SR免疫分析检测仪检测,按照标准操作规程进行。

3. 统计学方法:本实验资料经Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验后证实为非正态分布,VEGF、CA125、CA72-4浓度用中位数(M)和百分位数表示(P₂₅,P₇₅)表示,组间与组内之间的差异用Mann-Whitney U检验。计数资料用例数、百分数

进行描述,组间比较采用χ²检验。采用SPSS 16.0软件绘制血清VEGF、CA125与CA72-4受试者工作特征(ROC)曲线,以诊断指数(灵敏度+特异性)最大处的检测值为最佳诊断临界值,曲线下面积(AUC)比较用Hanley-Mcneil法;各指标以ROC曲线得出的Cut-Off值作为临界高值,评估VEGF、CA125、CA72-4单项或3项联合诊断卵巢癌的效能。以P<0.05为有统计学差异。

结 果

1. VEGF、CA125、CA72-4在正常对照、卵巢良性肿瘤和卵巢癌患者血清中的表达:对正常对照、卵巢良性肿瘤和卵巢癌患者血清VEGF、CA125、CA72-4的检测结果分别进行正态性检验(P<0.05),拒绝正态分布,固采用Mann-Whitney U检验。卵巢癌患者组血清VEGF、CA125、CA72-4表达均高于正常对照组、卵巢良性肿瘤组以及正常对照与卵巢良性肿瘤合并组的表达(P<0.05)(表1)。

表1 各肿瘤标志物在正常对照、卵巢良性肿瘤和卵巢癌患者血清中的表达[中位数(P₂₅,P₇₅)]

指标	正常对照组 (n=40)	卵巢良性肿瘤组 (n=45)	正常对照与卵巢良性肿瘤 合并组(n=85)	卵巢癌组 (n=68)
VEGF(pg/ml)	117.7(36.9,321.4)	133.8(37.3,466.2)	126.4(37.1,412.6)	278.5*▲◆(117.7,725.1)
CA125(U/ml)	14.8(6.63,27.8)	36.6(21.1,67.4)	27.4(16.3,42.7)	221.3*▲◆(35.6,517.5)
CA72-4(U/ml)	1.8(1.35,3.89)	3.4(2.14,4.63)	2.7(2.08,4.27)	12.4*▲◆(3.86,26.7)

*与正常对照组比较,P<0.05;▲与卵巢良性肿瘤组比较,P<0.05;◆与正常对照与卵巢良性肿瘤合并组比较,P<0.05

2. 受试者工作特征曲线(ROC)评价血清VEGF、CA125、CA72-4单项及联合检测对卵巢癌的诊断价值:以正常对照与卵巢良性肿瘤合并组作为阴性对照,制作卵巢癌血清VEGF、CA125、CA72-4单项及联合指标的受试者工作曲线(ROC)图,ROC曲线最左上方的点为敏感性和特异性之和最大的点,也是约登指数最大的点,此点的测定值即为最佳临界值(Cut-Off值)(图1、表2)。

以ROC曲线得到的VEGF+CA125+CA72-4的Cut-Off值作为阳性临界值,68例卵巢癌和85例非卵巢癌标本单项或3项联合检测阳性例数统计(表3),并分析单项及联合检测诊断卵巢癌的阳性预测值和阴性预测值(表4)。

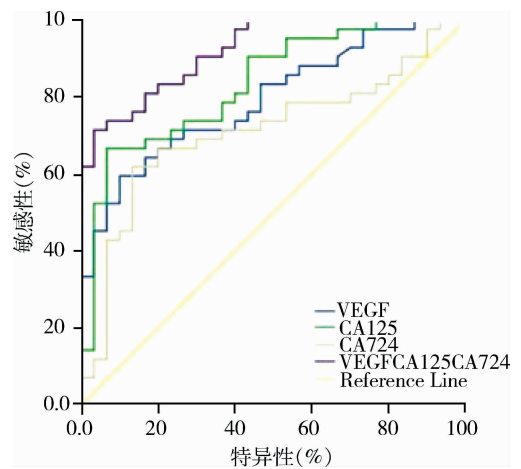


图1 血清VEGF、CA125、CA72-4单项及联合检测诊断卵巢癌的ROC曲线

表2 各指标单项及联合检测诊断卵巢癌的ROC曲线下各项参数分析

指标	ROC曲线下面积(AUC)95% CI	Cut-Off值	敏感性(%)	特异性(%)
VEGF	0.792(0.691~0.894)	324.6pg/ml	64.7	83.5
CA125	0.834(0.741~0.927)	43.7U/ml	69.2	80.1
CA72-4	0.711(0.589~0.833)	4.16U/ml	61.7	88.2
VEGF+CA125+CA72-4	0.921(0.863~0.978)*		81.0▲	84.7

*Hanley-Mcneil分析,3项联合检测诊断卵巢癌的AUC显著大于任一项指标诊断卵巢癌AUC(P<0.05),▲χ²检验,3项指标联合检测卵巢癌的敏感性显著大于任一项指标的敏感性(P<0.05)

表 3 3 种肿瘤标志物单独或 3 项联合检测阳性例数统计分析 (n)

分组	VEGF		CA125		CA724		VEGF + CA125 + CA72 - 4	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
病例组 (n = 68)	44	24	47	21	42	26	55	13
对照组 (n = 85)	14	71	17	68	10	75	13	72
合计	58	95	64	89	52	101	68	85

表 4 3 种指标单项或联合检测诊断卵巢癌的阳性预测值和阴性预测值分析

参数	VEGF	CA125	CA72 - 4	VEGF + CA125 + CA72 - 4
阳性预测值 (%)	75.9	73.4	80.8	81.0
阴性预测值 (%)	74.7	76.4	74.3	84.7*

与单项检测比较, *P < 0.05

讨 论

目前临床上常用的肿瘤标志物特异性和敏感性相对不高, 单项检测尚不足以作为癌症诊断、转移或预后的可靠指标。肿瘤标志物联合检测能有效地提高其敏感性, 但联合检测的标志物越多, 特异性会相应下降, 医疗费用也会相应增加。从循证医学的角度, 采用最少的几种肿瘤标志物, 达到最佳的诊断效果显得尤为重要。VEGF 是一种高度糖基化的碱性蛋白, 作为目前作用最强的促血管生长因子之一, 对肿瘤血管生成及血管通透性增加有重要的调节作用。CA125 是一种高分子质量糖蛋白, 在正常分化的组织细胞内无 CA125 或极少量存在, 而在一些癌症病人如卵巢癌等患者体内则大量分泌并释放入血液中, 被认为是卵巢上皮癌诊断、疗效评价与复发的首选指标^[3], 也是目前临床上诊断卵巢癌最常用肿瘤标志物。CA72 - 4 是一种由 cc49 和 B72.3 两株单抗识别的黏蛋白样的高分子质量糖蛋白, 正常人血清中含量 < 6U/ml, 异常升高在各种消化道肿瘤、卵巢癌均可产生。

从本文中可以发现卵巢癌血清 VEGF、CA125、CA72 - 4 的表达显著高于正常对照组、卵巢良性肿瘤组以及正常对照与卵巢良性肿瘤合并组的表达 (P < 0.05)。以正常对照与卵巢良性肿瘤合并组作为阴性对照, 制作卵巢癌血清 VEGF、CA125、CA72 - 4 单项及联合检测诊断卵巢癌受试者工作曲线 (ROC) 图, VEGF + CA125 + CA72 - 4 (AUC) > CA125 (AUC) > VEGF (AUC) > CA724 (AUC), 即 3 项联合检测卵巢癌的诊断效率最高, 单项检测时 CA125 诊断效率最高, 3 项联检准确性显著高于任一单项检

测 (P < 0.05)。从 ROC 曲线分析: VEGF (Cut - Off 值) 为 324.6pg/ml、这与孙立武等^[7] 研究中得到的临界高值 (360pg/ml) 一致; CA125 和 CA72 - 4 Cut - Off 值分别为 43.7U/ml、4.16U/ml, 与美国雅培公司推荐的正常值范围一致。以血清 VEGF、CA125、CA72 - 4 的 Cut - Off 值作为临界高值, 3 种指标联合检测卵巢癌其敏感性、阳性预测值与阴性预测值较单项检测均有不同程度的提高, 特别是敏感性和阴性预测值得到显著提高 (P < 0.05), 联合检测和单项检测的特异性在本研究中无明显的差异 (P > 0.05)。

综上所述, CA125 对卵巢癌的诊断价值最高, VEGF 对卵巢癌的的诊断也有一定的价值。当 CA125、CA72 - 4 和 CA19 - 9 联合检测, 可有效地提高对卵巢癌的实验室总阳性检出率, 是诊断卵巢癌较好的检测组合方式。

参考文献

- 1 Szucs TD, Wyss P, Dedes KJ. Cost - effectiveness studies in ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2003, 13(2): 212 - 219
- 2 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225 - 249
- 3 刘日旭, 刘希龙, 刘明开. 血清糖类抗原 125、糖类抗原 72 - 4 和糖类抗原 19 - 9 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(15): 64 - 65
- 4 Woo DK, Ho SC, Seok MK. Value of serum CA125 levels in patients with high - risk, early stage epithelial ovarian cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2010, 116(1): 57 - 60
- 5 Skates SJ, Horick N, Yu Y, et al. Preoperative sensitivity and specificity for early - stage ovarian cancer when combining cancer antigen CA - 125II, CA 15 - 3, CA 72 - 4, and macrophage colony - stimulating factor using mixtures of multivariate normal distributions[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(20): 4059 - 4066
- 6 Bronislaw P, Jeremy G, Kris P, et al. Complete and specific inhibition of adult lymphatic regeneration by a novel VEGFR23 neutralizing antibody[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(1): 14 - 21
- 7 孙立新, 武燕, 韩海琼, 等. 检测卵巢上皮性肿瘤患者血清和肿瘤组织中 VEGF 的临床意义癌症[J]. 2003, 22(1): 59

(收稿: 2011 - 02 - 18)

(修回: 2011 - 03 - 16)