

col for evaluation of qualitative test performance; approved guideline[S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2010.

line[S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2010.

[12] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP15-A2 User verification of performance for precision and trueness; approved guide-

(收稿日期:2016-02-11)

• 临床研究 •

CYFRA21-1、NSE、CEA 和 CA12-5 在原发性肺癌早期诊断中的临床应用评价

王秋香, 杨爱平, 周冬

(复旦大学附属华山医院宝山分院呼吸科, 上海 200431)

摘要:目的 探讨血清标志物联合应用是否增加原发性肺癌早期诊断的灵敏度与特异度。方法 回顾性分析进行巢式 PCR 检测的病例, 统计近年首诊原发性肺癌患者资料, 确保年龄、性别、吸烟相同的情况下随机选择健康体检及肺良性疾病患者, 分别作为对照组和良性疾病组。结果 肺癌患者血清肿瘤标志物水平明显高于肺良性疾病患者和健康体检者 ($P < 0.01$)。在正常参考范围时细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、CA12-5 对肺癌患者诊断的灵敏度分别为 60.5%、27.4%、38.4%、和 44.2%; 特异度分别为 90.6%、91.9%、98.6%、和 86.8%。肿瘤标志物联合应用时, 其灵敏度提高到 71.6%。根据 ROC 曲线得出最佳诊断阈值, 肿瘤标志联合应用灵敏度提高到 84.2%。鳞状细胞癌, 腺癌和小细胞癌阳性率最高的标志物分别为 CYFRA21-1、CA12-5、NSE。结论 ROC 曲线分析得出最佳诊断阈值可以提高原发性肺癌早期诊断的灵敏度, 肿瘤标志物联合应用可以用于肺癌的鉴别诊断及病理分型。

关键词: 肺肿瘤; 细胞角蛋白 19 片段抗原; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.08.048

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)08-1125-03

肺癌是最常见的恶性肿瘤, 每年全球肺癌的新发病例超过 120 万, 死亡的人数高达 100 万^[1]。根据世界卫生组织 (WHO) 定期公布的资料显示, 肺癌的发病率和死亡率在世界各国均呈明显上升趋势。尽管肺癌可以进行外科手术、放射和药物治疗, 但其总的 5 年存活率仍在 15% 以下。肿瘤标志物包括癌胚抗原 (CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、鳞状细胞抗原等, 在肿瘤患者外周血中的浓度明显升高, 可用于肿瘤的早期诊断、预后判断及疗效监测。在肺腺癌中大多可以检测到有免疫活性的癌胚抗原和 CA12-5, 但其特异性不高^[2]; NSE 是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶, 存在于人类所有细胞中, 在大多数小细胞肺癌患者中其水平往往升高^[3], 对肺癌患者连续监测血浆中 NSE 水平可以反映其体内肿瘤的发展变化情况^[4], 但 NSE 同样存在特异性不高的问题, 偶尔在非肿瘤性疾病者也有升高。鳞状细胞癌抗原是一种由子宫颈鳞状细胞组织萃取的一种糖蛋白, 其灵敏度为 33%~61%^[5]。细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 为上皮细胞骨架蛋白, 已有研究显示它对非小细胞肺癌的灵敏度和特异度均较高^[6]。本研究的目的是检测 190 例肺癌、212 例肺良性疾病和 180 例健康对照组血清 CA12-5、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平。然后进行统计分析, 评价这些肿瘤标志物的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2014 年 12 月来上海华山宝山分院就诊的 582 例患者分为 3 组。肺癌组: 190 例, 男 132 例、女 68 例, 平均 67.2 岁, 其中 30 例早期肺癌, 晚期肺癌低分化 160 例, 鳞癌 68 例, 腺癌 76 例, 小细胞肺癌 46 例; 肺良性疾病组: 212 例, 女 60 例、男 152 例, 平均 67.9 岁; 对照组: 180 例健康体检者, 男 124 例、女 56 例, 平均 69.0 岁。所有肺癌患者均经内镜检查和活检确诊, 研究得到了上海华山宝山分院医学伦理委员会批准。所有患者均得到知情同意书并签字确认。

1.2 方法 患者于清晨空腹采静脉血 3~5 mL, 静置 20 min

后离心 (3 000 r/min, 5 min), 分离外周血 -20 °C 保存待检。CA12-5、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 检测试剂由瑞士罗氏公司生产, 实验室参考值上限分别为 35 U/mL、10 ng/mL、3.3 ng/mL、16 ng/mL。肿瘤标志物血清学水平超过实验室参考值上限认为阳性, 换另一台仪器复查 (贝克曼公司产品), 并建议 1 周后再次检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。ROC 曲线及曲线下面积 (AUC) 用于探讨血清肿瘤标志物的诊断参数价值。多元 Logistic 回归分析建立诊断数学模型。在该模型的基础上, ROC 曲线分析计算最佳诊断预测值。

2 结果

2.1 3 组血清肿瘤标志物检测的情况及临床资料。 3 组血清肿瘤标志物 CA12-5、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 及年龄、性别等结果描述见表 1。肺癌组血清 CA12-5、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 结果明显高于肺良性疾病组及健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 然而肺良性疾病组与健康对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同的血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的灵敏度及特异度不同。研究结果显示血清 CEA 具有很高的特异度 (98.6%), 但灵敏度较低 (26%)。血清 CYFRA21-1 具有最高的灵敏度 (60.5%)。

2.2 不同病理类型与临床分期血清肿瘤标志物阳性率 研究显示不同部位及不同组织类型的肺癌血清肿瘤标志物阳性率无明显差异, 然而不同的临床分期和病理类型阳性率明显不同, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。不同的肿瘤标志物在不同病理类型肺癌诊断中的阳性率分别为不同的, 见表 2。CYFRA21-1 体现在鳞状细胞癌阳性检出率明显高于其他肿瘤标志物; CEA、CA12-5 体现在腺癌阳性检出率均高于其他标记物, NSE 体现在小细胞癌阳性检出率最高。

表 1 3 组血清肿瘤标志物检测的情况及临床资料

项目	肺癌组(n=190)	肺良性疾病组(n=212)	健康对照组(n=180)	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.2 ± 11.0	67.9 ± 13.9	69.0 ± 6.5	0.514
男性比例[n(%)]	132(69.5)	152(71.7)	124(68.9)	0.9
吸烟者比例[n(%)]	124(65.2)	130(61.3)	108(60.0)	0.741
CEA(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	45.5 ± 141.3	2.2 ± 1.6	2.2 ± 1.5	<0.01
CA12-5(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	65.3 ± 86.0	21.3 ± 27.2	8.9 ± 5.2	<0.01
NSE(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	44.5 ± 48.6	7.30 ± 11.2	4.6 ± 5.5	<0.01
CYFRA21-1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	11.9 ± 27.4	3.7 ± 15.1	2.2 ± 0.9	0.001
CEA 阳性[n(%)]	52(27.4)	2(0.9)	0(0)	<0.01
CA12-5 阳性[n(%)]	84(44.2)	28(13.2)	1(0.5)	<0.01
NSE 阳性[n(%)]	73(38.4)	17(8.1)	9(5.0)	<0.01
CYFRA21-1 阳性[n(%)]	115(4)	20(6.3)	13(7.2)	<0.01

表 2 不同病理类型与临床分期血清肿瘤标志物阳性率

项目	n	阳性率[n(%)]				
		CYFRA21-1	CEA	CA12-5	NSE	联合检测
临床分期						
早期	48	16(33.3)	8(19.0)	13(27.1)	10(20.8)	28(58.3)
晚期	142	99(69.7)	44(30.9)	71(50.0)	95(66.9)	108(76.1)
P		<0.01	0.054	0.001	<0.01	0.019
组织分型						
高分化	35	18(51.4)	9(25.7)	15(42.8)	16(45.7)	21(60.0)
中分化	35	19(54.2)	11(31.4)	14(40.0)	15(42.8)	23(65.7)
低分化	120	78(63.3)	34(28.3)	55(45.8)	74(61.6)	93(77.5)
P		0.248	0.868	0.816	0.065	0.082
病理分型						
鳞癌	68	54(79.4)	9(13.2)	23(33.8)	27(39.7)	54(79.4)
小细胞肺癌	46	25(54.3)	7(15.2)	20(43.4)	38(82.6)	38(82.6)
腺癌	76	40(52.6)	36(47.3)	41(53.9)	30(39.4)	44(57.8)
P		0.002	<0.01	0.015	<0.01	0.03

表 3 正常实验室诊断阈值不同血清肿瘤标志物诊断参考评价

项目	CYFRA21-1	CEA	CA12-5	NSE	联合检测
正常诊断阈值	3.3 ng/mL	10 ng/mL	35 U/mL	16 ng/mL	—
AUC	0.803	0.736	0.693	0.763	0.858
95%CI	0.741~0.865	0.665~0.807	0.619~0.768	0.696~0.803	0.803~0.912
灵敏度(%)	60.5	26	44.2	52.8	71.6
特异度(%)	90.6	98.6	86.8	90.6	82.9
准确率(%)	76.4	63.4	66.7	73.2	77.5
阳性预测值/阴性预测值	85.2/71.9	94.6/58.5	75.0/63.5	82.6/69.3	79.1/76.3
阳性似然比/阴性似然比	6.42/0.44	18.37/0.75	3.35/0.64	5.59/0.52	4.18/0.34

—:该项无数据。

2.3 采用正常实验室诊断阈值时不同血清肿瘤标志物的诊断效能 选择正常实验室参考值作为肺癌诊断阈值,当血清肿瘤

标志物单独应用时,有很好的特异度(86.8%~98.6%),但灵敏度只有 26.0%~60.5%,ROC 曲线下面积不超 0.8。血清

肿瘤标志物联合应用时,曲线下面积和灵敏度得到提高(0.858),但仍然不理想,见表 3。

2.4 采用最佳诊断阈值时不同血清肿瘤标志物诊断效能 由于选择正常实验室参考值作为肺癌诊断阈值,灵敏度不理想,

限制血清肿瘤标志物在临床中广泛应用。因此,采用 ROC 曲线分析,得出血清肿瘤标志物的最佳诊断阈值,研究结果表明 CYFRA21-1 与联合应用的灵敏度得出显著提高,见表 4。

表 4 最佳诊断阈值不同血清肿瘤标志物诊断参考评价

项目	CYFRA21-1	CEA	CA12-5	NSE	联合检测
最佳诊断阈值	2.7 ng/mL	4.6 ng/mL	24.5 U/mL	12.7 ng/mL	—
灵敏度(%)	80	48.4	52.6	63.2	84.2
特异度(%)	76.2	94.2	84.7	89.6	79.1
准确率(%)	78	72.5	71.5	77.1	81.5
阳性预测值/阴性预测值	75.3/80.8	88.5/66.9	80.7/67.4	84.5/73.1	78.4/84.7
阳性似然比/阴性似然比	6.36/0.39	8.47/0.55	4.61/0.53	6.09/0.41	4.02/0.2

—:该项无数据。

3 讨 论

每年大约有超过 120 万人死于肺癌,死亡人数超过了乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的总和。肺癌已成为一个重要的健康问题^[6]。在过去的几十年里肺癌的死亡率并没有发生根本性的改变;20 世纪 50 年代大约有 5% 的肺癌患者可以得到治愈,70 年代增加至 13%^[2],但目前肺癌总的 5 年生存率也只有 15%。肺癌的不良预后可能与以下因素有关:首先,缺乏有效的早期诊断的方法;第二,大多数肺癌在得到确诊的同时往往已经属晚期并发生远处转移;第三,术后经常复发;第四,对大多数化疗药物反应差。因此找到肺癌早期诊断的方法可能是提高肺癌 5 年生存率的关键。外周血肿瘤标志物的异常往往早于影像学的异常,故对无临床症状但烟龄超过 20 年的老年男性患者,任何血清肿瘤标志物的异常都可能具有早期提示意义。

本文研究结果显示,在正常的实验室参考阈值时,肺癌组的血清标志物阳性率明显高于肺良性疾病组和健康对照组(表 1),然而(表 2)结果显示,血清标志物单独应用时在肺癌早期阳性率只有 30% 左右,远远不能满足临床需求,但当血清标志物联合应用后,诊断灵敏度由 33.3% 上升到 58.3%。同时结果还显示,肿瘤标志物血清浓度随着肿瘤临床进展而增加,不同部位及不同组织类型的肺癌血清肿瘤标志物阳性率无明显差异,然而不同的临床分期和病理类型阳性率明显不同,差异有统计学意义($P < 0.01$)。不同的肿瘤标志物在不同病理类型肺癌诊断中的阳性率分别为不同的,这一研究结果与已有的报道相似^[7]。

许多学者选择 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 作为肺癌的诊断指标^[9-10],然而未见肿瘤血清标志的特异性相关研究,所以本文不仅选择肺良性疾病作为对照组,在此基础上通过巢式对照研究方法选择健康体检都作为另一组对照,结果显示(表 3)单独应用时这 4 种标志物特异度最低者为 86.8%,但灵敏度低于 60%,曲线下面积不足 0.8,可以看出血清标志物单独应用不能满足临床需求,当它们联合应用后,表 3 结果显示灵敏度明显上升(由 26.0% 到 71.6%)虽然灵敏度得到明显上升,但仍然不能满足临床需求,因此笔者通过 logistic 回归及 ROC 曲线分析,确定最佳诊断阈值并用于诊断参数评价,血清标志物联合应用后,其灵敏度由 71.6% 上长到 84.2%(表 4),特异度稍有下降(82.9% 到 79.1%),曲线下面积高达 0.858。

本研究的结果显示外周血 CEA 和 CA12-5 是肺腺癌良好的诊断标志物,其血清阳性率明显高于肺鳞癌和小细胞肺癌;外周血 NSE 是 NCCLS 良好诊断标志物;外周血 CYFRA21-1 水平是鳞癌良好诊断标志物,明显高于肺腺癌和小细胞肺癌。

总之,通过 logistic 回归及 ROC 曲线分析得出血清肿瘤标志物最佳诊断阈值,不仅可以提高原发性肺癌早期诊断的灵敏度,而且还可用于对肺癌鉴别诊断及病理分型。

参考文献

- [1] Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics[J]. Science, 2001, 293(5532): 1068-1070.
- [2] 佟威威, 佟广辉, 王婧, 等. Cyfra21-1、NSE、SCCA 和 CRP 在肺癌诊断中的应用[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3): 396-400.
- [3] 蒋梦龙, 周勇安, 卢强, 等. CEA 和 CYFRA21-1 在原发性肺癌诊断中的应用价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(22): 4280-4283.
- [4] 叶清, 蒋捍东, 刘斌. 5 种肿瘤标志物检测对晚期肺癌化疗疗效及进展评估的意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(2): 183-185.
- [5] 叶清, 蒋捍东. 肺癌患者血清肿瘤标志物水平变化与化疗疗效及生存时间的相关性[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(6): 9-12.
- [6] 李芳芳, 路尧, 张国俊. 胸水 CA125、CA199、CEA、NSE、CYFRA21-1、CA72-4 对原发性肺癌的诊断价值[J]. 肿瘤基础与临床, 2014, 27(1): 49-52.
- [7] 陈岩松, 陈燕, 胡敏华, 等. 血清 ProGRP、CYFRA211、CA125 三项肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(16): 3607-3610.
- [8] Oremek GM, Sauer-Eppel H, Bruzdziak TH. Value of tumour and inflammatory markers in lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4A): 1911-1915.
- [9] Schneider J. Tumor markers in detection of lung Cancer[J]. Adv Clin Chem, 2006, 42(42): 1-41.
- [10] Patz J, Campa MJ, Gottlin EB, et al. Panel of serum biomarkers for the diagnosis of lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(35): 5578-5583.

(收稿日期: 2015-10-28)