

• 临床检验研究论著 •

胸腔积液 CEA、CA19-9、CYFRA21-1、AFP 和 FERR 在肺癌诊断中的价值^{*}

廖君群

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨 CEA、CA19-9 等 5 种肿瘤标志物对不同组织类型肺癌的诊断价值,并确定其诊断分界值。方法 采用电化学发光法(ECL)对 412 例肺部不同性质胸腔积液肿瘤标志物进行检测,并加以分析。结果 肺部恶性胸腔积液 CEA、CA19-9 和 CYFRA21-1 水平明显高于良性胸腔积液($P<0.05$),但 AFP、FERR 水平恶性组与良性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。CEA 浓度在腺癌中最高,且明显高于鳞癌和小细胞癌($P<0.01$),而其他指标在三者之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。根据 ROC 曲线选择 5 种肿瘤标志物在肺癌诊断中的最佳分界值(cut-off 值),分别是 4.835 ng/mL、31.645 U/mL、58.765 ng/mL、1.105 IU/mL、2 134.5 ng/mL,其灵敏度(%)、特异度(%)、准确性(%)分别为:CEA(85.7、82.2、83.5),CA19-9(44.9、94.7、76.1),CYFRA21-1(56.5、81.8、72.3),AFP(74.8、47.8、57.9),FERR(33.3、74.9、59.4)。CEA 与 CA19-9 联合检测其敏感度、特异度、准确度分别为 90.5%、80.2%、84.0%。结论 CEA 具有较高的灵敏度和特异度,且对腺癌有较高的特异度。CEA 和 CA19-9 联合检测时可显著提高对恶性胸腔积液的诊断价值。

关键词:肿瘤标志物; 胸腔积液; 肺癌; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)10-1216-03

The value of CEA,CA19-9,CYFRA21-1,AFP and FERR detection in pleural effusion for the diagnosis of lung cancer

Liao Junqun

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the individual and combined diagnostic value of five tumor markers in patients with pleural effusions and lung cancer and to find a cut-off value of each marker. **Methods** Pleural effusion Carcinoembryonic Antigen(CEA), carbohydrate antigen 19-9(CA19-9), cytokeratin fragment 19(CYFRA21-1), alpha-fetoprotein(AFP) and ferritin(FER) were assayed in 412 patients with ECL(electrochemical luminescence). **Results** Pleural fluid level of CEA,CA19-9 and CYFRA21-1 except AFP and FERR in patients with malignant pleural effusions were significantly higher than those in patients with benign pleural effusions ($P<0.05$). CEA was significantly higher in adenocarcinoma than in squamous cell carcinoma and small cell lung cancer. Using the cut-off values of 4.835 ng/mL,31.645 U/mL,58.765 ng/mL,1.105 IU/mL,2 134.5 ng/mL in CEA,CA19-9,CYFRA21-1,AFP and FERR, respectively, the sensitivity(%), specificity(%) and efficiency(%) of these tumor markers in pleural fluid were as follows:CEA(85.7/82.2/83.5),CA19-9(44.9/94.7/76.1),CYFRA21-1(56.5/81.8/72.3),AFP(74.8/47.8/57.9)FERR(33.3/74.9/59.4). When CEA and CA19-9 combined, the sensitivity and specificity were 90.5% and 80.2% respectively. **Conclusion** In the diagnosis of malignant effusions associated with lung cancer,CEA was found to have the best sensitivity and good specificity in adenocarcinoma diagnosis and the combined detection of CEA and CA19-9 in pleural effusion could enhance diagnostic yield better than those other combinations.

Key words: tumor marker; pleural effusions; lung cancer; diagnosis

胸腔积液是一种常见的临床表现,临床上常用细胞学检查作为诊断恶性胸腔积液的金标准。但细胞学检查特异度虽高,但灵敏度仅为 40%~60%^[1]。本文采用电化学发光法对胸腔积液中 CEA、CA19-9、CYFRA21-1、AFP、FERR 5 种肿瘤标志物进行检测,探讨其对肺癌及其不同组织类型诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2010 年 1 月至 2012 年 2 月共 412 例胸腔积液肿瘤标志物检测数据。其中,肺部胸腔积液 394 例,男 280 例,女 114 例;良性 247 例,恶性 147 例(腺癌 124 例,鳞癌 19 例,小细胞癌 4 例)。所有恶性胸腔积液是通过脱落细胞检查或胸膜活检找到恶性细胞所证实并已明确原发肿瘤,经临床确诊为肺癌。

1.2 检测方法 对每位患者的胸腔积液进行 3 600 r/min 离心,采用电化学发光(ECL)法对胸腔积液上清液进行肿瘤标志物检测。检测仪器为瑞士罗氏公司生产的电化学发光免疫分析仪(E-170),试剂为瑞士罗氏公司提供的配套试剂。

1.3 统计学处理 所有数据用中位数和极差表示,数据采用 SPSS17.0 数据处理软件进行分析。两组之间均数比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。另外,利用受试者工作曲线(ROC 曲线)和曲线下面积(AUC)来比较 5 种肿瘤标志物在肺癌中的诊断价值,确定每种标志物的 cut-off 值使其达到最佳诊断效力,即达到灵敏度和特异度之间的均衡。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部良、恶性胸腔积液 5 种肿瘤标志物水平 见表 1。

^{*} 基金项目:国家临床重点专科建设项目资助(财社[2010]305 号)。 作者简介:廖君群,女,检验技师,主要从事临床检验相关工作。

表 1 肺部良、恶性胸腔积液 5 种肿瘤标志物水平		
标志物	良性积液组(n=247)	恶性积液组(n=147)
CEA(ng/mL)	1.30(0.2~3 060)	76.20(0.44~38 684)*
CA19-9(U/mL)	4.10(0.6~3 599)	30.00(0.6~272 815)#
CYFRA21-1(ng/mL)	21.10(0.1~943.1)	65.70(4.93~8 949)*
AFP(IU/mL)	1.13(0.61~40.89)	1.48(0.61~1 819)
FERR(ng/mL)	1 259.00(74.28~365 130)	1 276.00(11.31~32 851)

*: $P<0.01$, #: $P<0.05$,与良性积液组比较。

2.2 不同组织学类型肺癌中 5 种肿瘤标志物水平 见表 2。

2.3 5 种肿瘤标志物在肺部恶性胸腔积液中的 ROC 曲线

表 2 不同组织学类型肺癌中 5 种肿瘤标志物水平			
标志物	腺癌(n=124)	鳞癌(n=19)	小细胞癌(n=4)
CEA(ng/mL)	105.4(0.52~38 684)*	7.98(0.45~499.5)	4.00(0.44~10)#
CA19-9(U/mL)	30.0(0.6~272 815)	11.62(0.6~2 555)	20.60(2.05~147.7)
CYFRA21-1(ng/mL)	73.8(4.93~8 949)	51.77(5.59~3 812)	13.25(5.09~64.72)
AFP(IU/mL)	1.5(0.61~1 819)	1.39(0.61~3.61)	1.20(0.61~2.87)
FERR(ng/mL)	1 338.5(11.31~32 851)	1 276.00(73.37~14 530)	698.10(178.3~1 338)

*: $P<0.01$,与鳞癌比较; #: $P<0.01$,与小细胞癌比较。

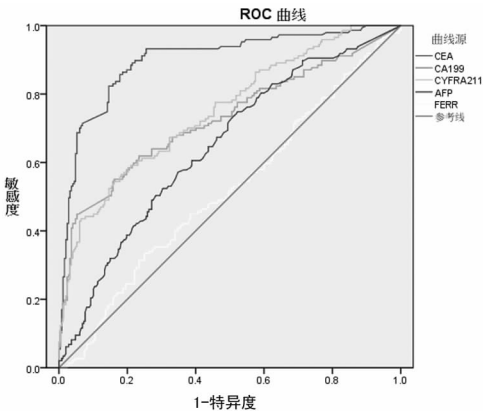


图 1 5 种肿瘤标志物在肺部恶性胸腔积液中的 ROC 曲线分析

表 3 5 种肿瘤标志物对肺部恶性胸水诊断的效能评价(%)					
标志物	灵敏度	特异度	准确性	预测值	
				阳性	阴性
CEA	85.7	82.2	83.5	74.2	90.6
CA19-9	44.9	94.7	76.1	83.5	74.3
CYFRA21-1	56.5	81.8	72.3	64.8	75.9
AFP	74.8	47.8	57.9	46.0	76.1
FERR	33.3	74.9	59.4	44.1	65.4
CEA+CA19-9	90.5	80.2	84.0	73.1	93.4
CEA+CYFRA21-1	89.1	70.9	77.7	64.5	91.6
CA19-9+CYFRA21-1	70.1	79.8	76.1	65.1	81.7
CEA+CA19-9+CYFRA21-1	91.8	68.8	77.4	63.7	93.4

3 讨 论

胸腔积液是临床一种常见的表现,其很大一部分是由肺部疾病引起。关于恶性胸腔积液,因为脱落细胞检查具有无创性和简便性而成为一种重要的检查方法但其灵敏度较低。国内外一方面不断研究新的肿瘤标志物,另一方面倾向于寻找一些

分析 CEA、CA19-9、CYFRA21-1、AFP、FERR ROC 曲线的 AUC 分别为 0.899、0.726、0.75、0.647、0.516,其 cut-off 值分别为 4.835 ng/mL、31.645 U/mL、58.765 ng/mL、1.105 IU/mL、2 134.5 ng/mL。见图 1。

2.4 肺部胸腔积液 5 种肿瘤标志物单独或联合检测对恶性胸水诊断性能比较 CEA 灵敏度最高(85.7%),而 CA19-9 具有最高的特异度(94.7%),但灵敏度低(44.9%)。CYFRA21-1 的灵敏度和特异度分别为 56.5%、81.8%。当对 5 种标志物进行联合检测时,CEA 和 CA19-9 具有较高的诊断价值,灵敏度为 90.5%,但特异度稍有下降(80.2%)。见表 3。

特异度指标,以期提高肺癌诊断的灵敏度和特异度并用以区分不同组织学类型的肺癌。CEA、CA19-9、CYFRA21-1、AFP、FERR 是临床上常用的肿瘤标志物,对此已有不少临床报道,但是其对肺癌的诊断价值如何?与肺癌的生物学关系如何?如何选用不同的肿瘤标志物及标志物群?结果不一,有待于进一步研究。因此,本文对 5 种标志物对肺部胸腔积液诊断价值进行评价。

CEA 是具有代表性的肿瘤标志物,检测胸水中 CEA 含量可用于良、恶性胸水的鉴别诊断。本研究显示,恶性积液组 CEA 水平较良性胸腔积液组比较差异有统计学意义($P<0.01$),利用 ROC 曲线对其进行分析,结果表明胸腔积液 CEA 的曲线下面积最大(0.899),所以 CEA 是诊断恶性胸腔积液较好的指标,这与国内外文献报道一致^[2-3]。另外,本研究发现,CEA 的平均水平在腺癌中升高最为明显,明显高于鳞癌组和小细胞癌组($P<0.01$),与文献报道一致^[4]。表明胸腔积液中 CEA 在鉴别良、恶性及肺癌的组织学分型中有重要作用。因此,CEA 是胸腔积液检测最佳的肿瘤标志物。

CA19-9 主要用于消化道恶性肿瘤的诊断,尤其是胰腺和胆道系统的恶性肿瘤,其灵敏度和特异度均较高。然而,大量临床研究已证实肺癌患者血清中 CA19-9 也会有明显升高,尤以腺癌显著^[5-6]。近期也有关于 CA19-9 在肺癌恶性积液鉴别诊断中应用的报道^[7]。本研究结果显示,CA19-9 水平在恶性积液组中明显高于良性积液组($P<0.05$),且诊断特异度高(94.7%),对鉴别诊断有一定意义,但其灵敏度较低(44.9%),对临床上高度怀疑恶性积液者易导致漏诊。另外,CA19-9 水平在腺癌中最高,但与鳞癌、小细胞癌比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能是因为三者病例数存在差异。因此,CA19-9 不宜作为高度怀疑恶性积液的首选检测指标,但是可通过联合其他肿瘤标志物检测的方式来提高其诊断价值。

CYFRA21-1 主要存在于肺癌或食管癌等上皮起源的肿瘤细胞的细胞质中,并且它在肺癌的所有组织型别中都有表达,特别是鳞癌^[7]。本研究表示,恶性积液组 CYFRA21-1 水平明显高于良性积液组($P<0.01$)。CYFRA21-1 在腺癌中水平最

高,鳞癌次之,小细胞癌最低,但三者间比较差异无统计学意义($P>0.05$),与文献报道存在差异^[3],其原因也可能是因为肺癌患者组织学分类不均匀,肺腺癌病例明显多于鳞癌、小细胞癌。因此,需在今后的工作中加大鳞癌病例数观察以期得到更准确、可靠的结果。利用 ROC 曲线对其进行分析,发现其 AUC 为 0.75,小于 CEA;本文选取 58.765 ng/ml 作为其 cut-off 值,以获得最大的准确性并对 CYFRA21-1 的诊断性效能进行分析,发现其灵敏度、特异度分别为 56.5%、81.8%,低于 CEA。因此,与 CEA 相比其整体诊断价值相对较低。

本研究显示,AFP、FERR 水平在良、恶性积液组间比较,或在不同组织类型肺癌中比较,均无明显差异。因此,选其作为肺癌诊断肿瘤标志物,其价值较低。

恶性积液组中癌细胞检出率不高是经常困扰临床医生及研究人员的难题。各标志物均简单地使用参考范围表示,实际并未广泛应用肿瘤标志物的临床判断临界值(cut-off value)估算患者患病风险。通过 ROC 曲线得到各指标最佳的临床判断临界值,更方便临床对数据的理解,较以前参考范围提供的信息更有拓展性,能有效提高其灵敏度和特异度^[8]。本文中,CEA、CA19-9、CYFRA21-1、AFP、FERR 的 AUC 分别为 0.899、0.726、0.75、0.647、0.516,结果表明 CEA 和 CYFRA21-1 是较好的胸腔积液鉴别诊断的肿瘤标志物。而其他三个标志物,其鉴别诊断价值较 CEA、CYFRA21-1 差。CEA 的 ROC 曲线下面积最大,当临界值为 4.835 $\mu\text{g/mL}$ 时,其灵敏度和特异度分别达 85.7%和 82.2%,其次为 CYFRA21-1、CA19-9。进一步表明,CEA 是辅助诊断肺癌的最佳肿瘤标志物,对肺癌的辅助诊断价值最高。

由于肺癌组织的来源非常复杂,肿瘤抗原的表达具有异质性,单一肿瘤标志物往往不能代表肿瘤的特性,因此单项胸腔积液肿瘤标志物对肺癌诊断的灵敏度比较低。近年来,陆续有文献报道应用多种肿瘤标志物联合检测来鉴别肺部良、恶性积液可提高肺癌诊断的灵敏度和特异度^[9,10-12]。本研究将 394 例肺部胸腔积液的 5 种肿瘤标志物进行多种组合,发现联合检测能提高诊断的灵敏度,但特异度会下降。各项组合中以 CEA+CA19-9 为最佳,其灵敏度、特异度和准确度均理想;三、四、五项组合虽稍有提高灵敏度,但特异度下降明显。可见,联合检测能搞提高灵敏度,并非越多越好,只有恰当的组合才能提高诊断效能,同时避免过度医疗。

综上所述,胸腔积液中 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 的检测对鉴别肺部良、恶性胸腔积液有重要价值,并对肺癌组织分型中有一定的意义。CEA 对肺腺癌的诊断价值明显高于肺鳞癌和非小细胞癌,CA19-9 在腺癌中含量最高。本文显示,CYFRA21-1 对于肺鳞癌的诊断价值与其他文献有出入,所以还

需收集更多数据,特别是有关鳞癌的,以得到更可靠的结论。总之,对于不明原因引起的怀疑是恶性胸腔积液且细胞学阴性者,特别是对于那些比较隐蔽且(或)不适合做胸膜穿刺的患者,肿瘤标志物的检测可作为一种可靠的辅助诊断方法。

参考文献

[1] Miedouge M, Rouzaud P, Salama G, et al. Evaluation of seven tumor markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions[J]. Br J Cancer, 1999, 81(5):1059-1065.

[2] 梅同华,徐小杰. 四项肿瘤标志物测定对癌性结核性胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(6):814-816.

[3] Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer[J]. Chest 2005, 128(24):2298-2303.

[4] 黄芳,王小莉,杨莲,等. 胸水和血清中 CEA、CYFRA21-1、TPS 联合检测对良恶性胸水及肺癌的诊断价值[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(4):370-372.

[5] Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for malignant pleural effusion; a meta-analysis[J]. Thorax, 2008, 63(1):35-41.

[6] Lai RS, Chen CC, Lee PC, et al. Evaluation of cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1) as a tumor marker in malignant pleural effusion[J]. Jpn J Clin Oncol, 1999, 29(9):421-424.

[7] Kuralag F, Tokog Z, Comlekci A. Diagnostic usefulness of tumor marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin[J]. Clin Chim Acta, 2000, 300(1/2):43-45.

[8] Jones CM, Athanasiou T. Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests[J]. Ann Thorac Surg 2005, 79(1):16-20.

[9] Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA125 assays in pleural effusions; analysis of 116 cases and review of the literature[J]. Oncologist, 2005, 10(7):501-507.

[10] Alatas F, Alatas O, Metintas M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions[J]. Lung Cancer, 2001, 31(1):9-16.

[11] Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA125 assays in pleural effusions; analysis of 116 cases and review of the literature[J]. Oncologist, 2005, 10(7):501-507.

[12] 王火强,苗积生. 胸水 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 联合测定对肺癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2002, 6(1):22-24.

(收稿日期:2013-01-18)

(上接第 1215 页)

参考文献

[1] Serhiienko OV. Role of microelements in hemapoiesis and assessment of microelement spectre of erythrocytes of peripheral blood[J]. Lik Sprava, 2006(7):12.

[2] 邹旭美,陆焱,胡志刚. 抗-CPP 诊断类风湿关节炎的临床应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):120-121.

[3] Jeejeebhoy KN. Human zinc deficiency[J]. Nutr Clin Pract, 2007, 22(1):65-67.

[4] Matek Sarid M, Blanus M, Piasek M. Effect of dietary calcium on cadmium absorption and retention in suckling rats[J]. Bio Metals, 2002, 15(2):175.

[5] Kutina AV, Kuznetsova AA, Natochin IuV. Cations in the human blood serum[J]. Usp Fiziol Nauk, 2005, 36(3):3.

[6] Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis; a systematic review of the literature[J]. Am J Med, 2004, 116(Suppl 7A):S50-S57.

(收稿日期:2012-12-18)