

• 临床检验研究论著 •

6 种肿瘤标志物在肺癌诊断试验中的临床效能评价

穆朝东,徐 怡,黄艳春[△]

(新疆医科大学附属肿瘤医院检验科,新疆乌鲁木齐 830011)

摘 要:目的 探讨 6 种血清肿瘤标志物在肺癌诊断试验中的临床效能。方法 将肺癌患者作为病例组($n=342$),包括鳞癌 63 例,腺癌 84 例,小细胞肺癌 195 例,另将 64 例肺部良性疾病患者及 50 例健康体检者作为对照组($n=114$)。采用雅培 i2000 化学发光免疫分析仪检测血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平,并根据受试者工作特征(ROC)曲线建立合理的临床判断临界值。结果 腺癌患者 CEA、CA125 阳性率高于鳞癌和小细胞肺癌患者($P<0.05$)。小细胞肺癌患者 NSE、ProGRP 阳性率明显高于鳞癌和腺癌患者($P<0.05$)。鳞癌患者 CYFRA21-1、SCC-Ag 阳性率明显高于腺癌和小细胞肺癌患者($P<0.05$)。小细胞肺癌患者 ProGRP 的 ROC 曲线下面积最大,临界值、敏感性、特异性分别为 24.00 ng/L、78.80%、90.00%;鳞癌患者 SCC-Ag 的 ROC 曲线下面积最大,临界值、敏感性、特异性分别为 0.73 ng/mL、93.70%、90.00%;腺癌患者 CA125 的 ROC 曲线下面积最大,临界值、敏感性、特异性分别为 35.26 U/mL、79.00%、93.00%。结论 小细胞肺癌、鳞癌、腺癌的试验诊断可分别优先选择 ProGRP、SCC-Ag、CA125。

关键词:肺肿瘤; 诊断; 肿瘤标志物; 临界值; 受试者工作特征曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)23-3142-02

Clinical efficacy evaluation of 6 kinds of tumor markers in diagnostic tests of lung cancer

Mu Chaodong, Xu Yi, Huang Yanchun[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of 6 kinds of serum tumor markers in diagnostic tests of lung cancer. **Methods** Patients with lung cancer were served as case group($n=342$), including 63 cases of squamous cell carcinoma, 84 cases of adenocarcinoma and 195 cases of small cell lung cancer. Another 64 patients with benign lung diseases and 50 healthy people were served as control group($n=114$). Abbott i2000 chemiluminescence immunoassay analyzer was employed to detect the serum levels of carcinoembryonic antigen(CEA), carbohydrate antigen 125(CA125), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1(CYFRA21-1), neuron-specific enolase(NSE), pro-gastrin-releasing peptide(ProGRP) and squamous cell carcinoma antigen(SCC-Ag). Rational clinical judgment threshold was established according to receiver operator characteristic(ROC) curve. **Results** Positive rates of CEA, CA125 of patients with adenocarcinoma were higher than those of patients with squamous cell carcinoma and small cell lung cancer ($P<0.05$). Positive rates of NSE, ProGRP of patients with small cell lung cancer were higher than those of patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma ($P<0.05$). Positive rates of CYFRA21-1, SCC-Ag of patients with squamous cell carcinoma were higher than those of patients with adenocarcinoma and small cell lung cancer ($P<0.05$). The area under ROC curve of ProGRP of patients with small cell lung cancer was the largest, its thresholds, sensitivity and specificity were 24.00 ng/L, 78.80%, 90.00%, respectively. The area under ROC curve of SCC-Ag of patients with squamous cell carcinoma was the largest, its thresholds, sensitivity and specificity were 0.73 ng/mL, 93.70%, 90.00%, respectively. The area under ROC curve of CA125 of patients with adenocarcinoma was the largest, its thresholds, sensitivity and specificity were 35.26 U/mL, 79.00%, 93.00%, respectively. **Conclusion** ProGRP, SCC-Ag, CA125 can be served as preferred markers for small cell lung cancer, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, respectively.

Key words: lung neoplasms; diagnosis; tumor markers; thresholds; receiver operator characteristic curves

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率居恶性肿瘤之首,并呈持续上升趋势^[1]。据统计,在美国肺癌的病死率占癌症的 28%;在中国,其发病率和病死率逐年增长,患者 5 年生存率为 10%左右。肿瘤标志物在肺癌诊断中具有重要的临床价值。笔者检测了肺癌患者及健康者血清癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平,应用受试者工作特征(ROC)曲线探讨这 6 种肿瘤标志物在肺癌诊断试验的临床效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2011 年 3 月至 2012 年 9 月本院初次住院

且经病理确诊的肺癌患者作为病例组($n=342$),其中,鳞癌 63 例,腺癌 84 例,小细胞肺癌 195 例,另将 64 例肺部良性疾病及 50 例健康体检者作为对照组($n=114$)。

1.2 标本采集 二组受检者均于入院后治疗前抽取清晨空腹静脉血 2.5 mL,静置 20 min 后,室温下 3 000 r/min 离心 4 min 后分离血清,置于-20℃冰箱冻存。

1.3 检测方法 采用美国雅培 i2000 化学发光免疫分析仪测定 NSE、CYFRA21-1、CA125、CEA、ProGRP、SCC-Ag 的水平,严格按操作步骤进行,禁止标本反复冻融或加热。

1.4 参考值 血清 CA125:0.00~35.00 U/mL, CYFRA21-1:0.00~3.30 ng/mL, CEA:0.00~5.00 μg/L, NSE:0.00~15.20 ng/mL, ProGRP:0.00~40.00 ng/L, SCC-Ag:0.00~

1.50 ng/mL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验,采用 ROC 曲线进行诊断试验效能评价,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 6 种肿瘤标志物的阳性率与肺癌病理分型之间的关系 腺癌患者 CEA、CA125 阳性率高于鳞癌和小细胞肺癌患者 ($P<0.05$)。小细胞肺癌患者 NSE、ProGRP 阳性率明显高于

鳞癌和腺癌患者 ($P<0.05$)。鳞癌患者 CYFRA21-1、SCC-Ag 阳性率明显高于腺癌和小细胞肺癌患者 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 小细胞肺癌患者与对照组受检者肿瘤标志物的 ROC 曲线结果 小细胞肺癌患者 ProGRP、NSE、CYFRA21-1、CEA、SCC-Ag、CA125 的 ROC 曲线下面积分别为 0.911、0.814、0.641、0.634、0.539、0.433,临界值分别为 24.00 ng/L、10.50 ng/mL、2.10 ng/mL、2.77 μ g/L、0.20 ng/mL、34.50 U/mL,均小于对应的参考值。

表 1 6 种肿瘤标志物阳性率与肺癌病理分型的关系 [% (n/n)]

组别	n	CEA	NSE	CYFRA21-1	CA125	ProGRP	SCC-Ag
对照组	114	7.90(9/114)	13.20(15/114)	5.30(6/114)	3.50(4/114)	2.60(3/114)	4.40(5/114)
病例组							
小细胞肺癌	195	17.80(35/195)	42.10(82/195)	25.60(50/195)	8.70(17/195)	50.30(98/195)	9.20(18/195)
鳞癌	63	17.50(11/63)	17.50(11/63)	71.20(45/63)	7.90(5/63)	6.30(4/63)	69.80(44/63)
腺癌	84	54.80(46/84)	17.90(15/84)	34.50(29/84)	76.20(64/84)	6.00(5/84)	16.70(14/84)

2.3 鳞癌患者与对照组受检者肿瘤标志物 ROC 曲线结果 鳞癌患者 SCC-Ag、CYFRA21-1、ProGRP、NSE、CA125、CEA 的 ROC 曲线下面积分别为 0.952、0.897、0.892、0.722、0.691、0.680,临界值分别为 0.73 ng/mL、3.01 ng/mL、20.00 ng/L、10.16 ng/mL、25.60 U/mL、3.34 μ g/L,均小于对应的参考值。

2.4 腺癌患者与对照组受检者肿瘤标志物 ROC 曲线结果 腺癌患者 CA125、CEA、ProGRP、CYFRA21-1、NSE、SCC-Ag 的 ROC 曲线下面积分别为 0.896、0.829、0.821、0.73、0.676、0.671,临界值分别为 35.26 U/mL、2.90 μ g/L、18.70 ng/L、2.23 ng/mL、9.59 ng/mL、2.23 ng/mL,均小于对应的参考值。

3 讨 论

6 种肿瘤标志物对于不同类型的肺癌有其独自的优势,在检测肺癌时仅使用其参考范围,在诊断试验中,敏感性和特异性是 2 个最基本的指标,2 个指标的理想值为 100%,但临床中需要提高敏感性和特异性,减少漏诊与误诊,诊断试验在提高敏感性的同时会降低特异性,因此,需要一个临界值把敏感性和特异性都控制在比较理想的范围,肿瘤标志物临床判断的临界值很少用于估算患者患病风险,应用 ROC 曲线确定诊断试验临界值,把假阳性和假阴性控制在比较理想的范围。通过 ROC 曲线得到各项指标最佳临床判断临界值,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,能有效提高其敏感性和特异性^[2]。

CEA、SCC-Ag、CA125、CYFRA21-1、NSE、ProGRP 是肺癌常用的肿瘤标志物,国内、外公认 NSE 是小细胞肺癌的敏感、特异性指标之一,敏感性可达到 74%^[3-4]。本研究中,NSE 在小细胞肺癌的敏感性为 42.10%,本研究 ProGRP 的敏感性高达 50.30%,其敏感性优于 NSE,可以作为小细胞肺癌的诊断指标。文献报道 CEA 在腺癌中的敏感性高于其他类型的肺癌,可达到 87%^[5],其对肿瘤复发的预测值可达到 58%^[6]。本研究提示 CEA 和 CA125 在腺癌中的敏感性分别为 54.80%、76.20%,对于腺癌可优先选择 CA125 作为诊断指标。SCC-Ag 是比较新的肺癌标志物,本研究提示其敏感性为 69.80%,而 CYFRA21-1 的敏感性为 71.20%。

本研究中,小细胞肺癌患者 ProGRP 的 ROC 曲线下面积最大,为 0.911,对于小细胞肺癌的诊断试验效能明显优于其

他肿瘤标志物,此时的临界值为 24.00 ng/L,其,敏感性、特异性分别为 78.80%、90.00%。鳞癌患者 SCC-Ag 的 ROC 曲线下面积最大,为 0.952,提示对于鳞癌的诊断试验效能优于其他肿瘤标志物,此时的临界值为 0.73 ng/mL,其,敏感性、特异性分别为 93.70%、90.00%,SCC-Ag 的敏感性和特异性达到较理想的水平。腺癌患者 CA125 的 ROC 曲线下面积最大,为 0.896,对于腺癌的试验诊断效能明显优于其他肿瘤标志物,此时的临界值为 35.26 U/mL,其敏感性、特异性分别为 79.00%、93.00%。

综上所述,当 ProGRP>24.00 ng/L,SCC-Ag>0.73 ng/mL,CA125>35.26 U/mL 时,应高度怀疑肺部肿瘤。在小细胞肺癌、鳞癌、腺癌等肺癌诊断试验中分别优先选择 ProGRP、SCC-Ag、CA125 进行检测,能够明显提高敏感性,同时将特异性控制在理想范围,从而减少漏诊率和误诊率,达到早预防、早发现、早诊断、早治疗,延长患者生存期,减轻患者的经济负担和精神压力,提高生活质量。本研究结果提示 6 种肿瘤标志物诊断试验临界值均小于参考值,仅在腺癌中 CA125 诊断试验临界值大于参考值。因此,试剂厂家的参考值是否具有地区代表性、可行性、实用性、正确性有待进一步探讨。

参考文献

[1] Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(4): 379-392.
[2] 吴广平, 巴静, 王恩华, 等. 检测胸水中 CEA、CA125、CA153 及 CA199 对肺癌的诊断价值[J]. 中国肺癌杂志, 2004, 2(7): 35-37.
[3] Ferrigno D, Bucchini G, Giordano C. Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Lung Cancer, 2003, 41(3): 311-320.
[4] Pujol JL, Quantin X, Jacot W, et al. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2003, 39(2): 131-138.
[5] 杨玲, 谭立欣, 贾支朝, 等. 肺癌患者 69 例血清肿瘤标志物测定分析[J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(2): 20-22.
[6] 张昕, 张湘茹. 肺癌肿瘤标志物的临床价值[J]. 癌症进展, 2005, 3(2): 159-162.