

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.033

CA19-9、CA125、CEA 及 Ferritin 联合检测诊断非小细胞肺癌脑、骨转移的临床价值研究*

李志坚¹ 李哲² 卢强³ 王艳³ 王伟锋⁴ 祖超^{3Δ}

(1 西北工业大学医院外科 陕西 西安 710072; 2 西安市第九医院 陕西 西安 710054;

3 第四军医大学唐都医院胸腔外科 陕西 西安 710038; 4 咸阳市第一人民医院 陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:研究 CA19-9、CA125、癌胚抗原(CEA)以及铁蛋白(Ferritin)四种肿瘤标志物联合检测用于诊断非小细胞肺癌(NSCLC)脑或(和)骨转移的临床价值。**方法:**选取 2011 年 5 月至 2012 年 5 月于我院就诊的 NSCLC 患者 184 例。将发现脑或(和)骨转移者归为转移组,共 96 例;将未发现脑、骨转移者归为无转移组,共 88 例,采用电化学发光免疫分析法测定各组患者血清中 CA19-9、CA125、CEA 以及 Ferritin 的水平,探讨其在 NSCLC 患者脑或(和)骨转移中的诊断效能。**结果:**在发生脑或(和)骨转移的 NSCLC 患者中,CA19-9、CA125、CEA 及 Ferritin 四种肿瘤标志物的水平和阳性率均显著高于未发生骨、脑转移的患者。ROC 曲线分析显示,以上四种肿瘤标志物对诊断 NSCLC 骨或(和)脑转移的敏感度分别为 73.48%、69.13%、66.35%和 61.34%;特异度分别为 80.02%、32.51%、65.11%和 62.58%;将四种肿瘤标志物联合进行诊断的敏感度和特异度分别为 91.21%和 88.64%,显著高于单一标志物诊断。**结论:**发生脑或(和)骨转移的 NSCLC 患者血清中 CA19-9、CA125、CEA 以及 Ferritin 四种肿瘤标志物水平均显著升高,以上标志物联合检测可提高 NSCLC 患者脑或(和)骨转移的诊断效能,可作为早期诊断 NSCLC 患者脑或(和)骨转移的辅助检测指标。

关键词:非小细胞肺癌;肿瘤标志物;脑转移;骨转移

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)19-3729-04

Clinical significance of Combined Detection of CA19-9, CA125, CEA and Ferritin in the Diagnosis of NSCLC with Brain or Bone Metastasis*

LI Zhi-jian¹, LI Zhe², LU Qiang³, WANG Yan³, WANG Wei-feng⁴, ZU Chao^{3Δ}

(1 Department of Surgery, Northwestern poly-Technique University Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710072; 2 Department of Thoracic Surgery, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi, 710054; 3 Department of Thoracic Surgery, TangDu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038; 4 The First People's Hospital of Xianyang, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical value of combined detection of CA19-9, CA125, CEA and Ferritin in the diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain, bone metastasis. **Methods:** 184 patients who were diagnosed as non-small cell lung cancer from May 2011 to May 2012 in our hospital were selected. The patients were categorized into two groups according to the metastasis status, patients who were diagnosed with bone or(and) brain metastasis were allocated to the metastasis group(96 cases), others were allocated to the non-metastasis group (88 cases). The serum CA19-9, CA125, CEA and Ferritin levels were measured by electrochemiluminescence immunoassay. The power of test of all tumor markers and combined detection were calculated and compared. **Results:** The levels of serum CA19-9, CA125, CEA and Ferritin were all significantly higher in the metastasis group than those of the non-metastasis group. The sensitivities of the tumor markers mentioned above for bone or (and) brain metastasis were 73.48 %, 69.13 %, 66.35 % and 61.34 %, respectively; while the specificities were 80.02 %, 32.51 %, 65.11 % and 62.58 %, respectively. The sensitive and specificity of combined detection were 91.21% and 88.64%, which were much higher than those of the single detection. **Conclusion:** The levels of serum CA19-9, CA125, CEA and Ferritin were significantly increased in NSCLC patients with bone or (and) brain metastasis; combined detection of CA19-9, CA125, CEA and Ferritin could increase the power of test in the diagnosis of NSCLC with bone or(and) brain metastasis.

Key words: Non-small cell lung cancer; Tumor markers; Brain metastasis; Bone metastasis

Chinese Library Classification (CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3729-04

前言

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤,在我国居于恶性肿

瘤死亡原因之首^[1]。按照组织学细胞大小,肺癌可分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),其中 NSCLC 占肺癌的 70%以上。转移

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2012JM4022)

作者简介:李志坚,主治医师,主要研究方向:肿瘤的临床与基础研究

Δ 通讯作者:祖超,电话:029-84717544, E-mail: zuchaoxj@139.com

(收稿日期:2014-02-13 接受日期:2014-03-11)

是肺癌重要的恶性表型之一,也是导致疾病进展和患者死亡的主要原因,其中常见的转移部位是脑和骨。明确肿瘤转移与否对治疗方案的制定、预后的评价等具有重要的临床指导意义。目前评估转移常用的方法有全身骨显像、PET/CT 及 MR 等,但以上方法对 NSCLC 早期转移的诊断仍不够满意。肿瘤标志物对肿瘤诊断、疗效评价具有较大的实用价值^[9]。与肺癌关系较为密切的肿瘤标志物主要有癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA19-9、CA125 和铁蛋白(Ferritin)等。本研究旨在探索以上四种肿瘤标志物联合检测诊断 NSCLC 脑或(和)骨转移的临床价值,以期临床早期发现 NSCLC 的脑、骨转移提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例均选自本院 2011 年 5 月至 2012 年 5 月的住院患者,所选病例均通过胸水细胞学检查、痰细胞学检查、支气管镜、胸膜活检或淋巴结活检、经皮穿刺或者手术等方法获得病理诊断依据。对所有患者行 CT、ECT、MR 或 PET/CT 等影像学检查以证实相关部位有无转移灶。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)经以上方法确诊为 NSCLC 的患者;(2)经 CT、ECT、MR 或 PET/CT 等影像学检查明确存在脑转移或骨转移或双重转移的患者;(3)卡氏评分 ≥ 60 分;(4)无心、肺、肝、肾及血液系统其他严重疾病;(5)无其它恶性肿瘤病史;(6)试验征得患者同意,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)不符合以上病例纳入标准的患者;(2)发生脑或骨以外器官转移的患者;(3)并发其他原发肿瘤者;(4)处于妊娠期或哺乳期的患者。

1.3 分组及方法

遵循病例纳入和排除标准,共选取 2011 年 5 月至 2012 年 5 月于我院就诊的 NSCLC 患者 184 例。存在脑或(和)骨转移者归为转移组,共 96 例;未发现脑或(和)骨转移者为无转移组,共 88 例。

血清采集时间:均为清晨空腹 7:00 抽取外周血,血液标本于采集后 2 h 内送检。肿瘤标志物的检测及使用仪器:采用德国罗氏公司的 ELECYs 2010 型全自动电化学发光免疫分析测定仪,并使用其公司原装配试剂盒,检测 CA19-9、CA125、CEA 和 Ferritin 等四种肿瘤标志物;(3)各项肿瘤标志物判断阳性的标准为:CA19-9 ≥ 37 Ku/L,CA125 ≥ 35 Ku/L,CEA ≥ 3.4 μ g/L,男性 Ferritin ≥ 400 ng/ml,女性 Ferritin ≥ 150 ng/ml。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,血清 CA19-9、CA125、CEA 和 Ferritin 水平与脑、骨转移之间的关系采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较

本研究共选取 NSCLC 患者 184 例,其中男性 116 例,女性 68 例,年龄范围 40 岁~80 岁,平均年龄(58.43 $\pm$ 12.68)岁。其中鳞癌 76 例,腺癌 86 例,腺鳞癌 12 例,大细胞癌 10 例。转移组患者 96 例,其中鳞癌 31 例,腺癌 52 例,腺鳞癌 7 例,大细胞癌 6 例;无转移组患者 88 例,其中鳞癌 45 例,腺癌 34 例,腺鳞癌 5 例,大细胞癌 4 例。两组患者的性别、年龄、肿瘤病理类型、大小、分期等资料比较未见统计学差异(表 1)。

表 1 两组患者的一般临床资料比较
Table 1 Comparison of the general characteristics between two groups

Characteristics	Metastasis group	Non-metastasis group	P Value
No. of cases	96	88	1.000
Gender			0.178
Male	57	59	
Female	39	29	
Age(years)			0.236
Mean (mean $\pm$ s)	55.16 $\pm$ 12.13	57.83 $\pm$ 10.27	
Histological classification			0.080
Squamous cell carcinoma	31	45	
Adenocarcinoma	52	34	
Adenosquamous carcinoma	7	5	
Large cell carcinoma	6	4	
Size of tumor			0.728
T2	14	16	
T3	53	49	
T4	29	23	
Lymph node status			0.563
N1	23	21	
N2	73	67	

2.2 转移组与无转移组患者各项肿瘤标志物水平的比较

发生脑或(和)骨转移的 NSCLC 患者血清 CA19-9、CA125、CEA 及 Ferritin 的水平均显著高于未发生骨、脑转移的患者

($P<0.05$),但以上四种肿瘤标志物的水平在发生转移(脑转移、骨转移、脑骨均转移)的患者中未见明显差异($P>0.05$,表 2)。

表 2 转移组与无转移组患者血清 CEA、CA19-9、CA125 和 Ferritin 水平的比较(均数 $\pm$ 标准差)

Table 2 Comparison of the serum CEA、CA19-9、CA125 and Ferritin levels between metastasis group and non- metastasis group

	N	CA19-9	CA125	CEA	Ferritin
Non-metastasis	88	23.16 $\pm$ 12.35	14.26 $\pm$ 10.05	4.16 $\pm$ 1.15	133.14 $\pm$ 22.32
Brain metastasis	34	36.21 $\pm$ 12.18*	43.32 $\pm$ 16.54*	18.82 $\pm$ 12.68*	328.57 $\pm$ 73.32*
Bone metastasis	38	37.33 $\pm$ 11.26*	42.33 $\pm$ 14.43*	18.43 $\pm$ 11.32*	323.67 $\pm$ 69.36*
Dual metastasis	24	39.59 $\pm$ 13.32*	46.19 $\pm$ 15.43*	19.25 $\pm$ 10.64*	344.36 $\pm$ 86.77*

Note: * $P<0.05$ Metastasis group vs non-metastasis group

2.3 CA19-9、CA125、CEA 及 Ferritin 诊断 NSCLC 骨、脑转移的 ROC 曲线比较

分别以 CA19-9、CA125、CEA、Ferritin 以及联合标志物为检测变量,以是否有骨或(和)脑转移为状态变量,定义状态变量的值为 1,建立 ROC 曲线,以曲线最左上方的点为最佳临界点,计算以此点作为临界值时的敏感度、特异性以及曲线下面积(area under the curve, AUC)面积(图 1)。

ROC 曲线分析显示,以上四种肿瘤标志物单独诊断 NSCLC 骨或(和)脑转移的敏感度分别为 73.48%、69.13%、66.35%和 61.34%;特异度分别为 80.02%、32.51%、65.11%和 62.58%;而四种肿瘤标志物联合检测诊断 NSCLC 骨或(和)脑转移的敏感度和特异度分别为 91.21%和 88.64%,显著高于单一标志物诊断(表 3)。

表 3 各肿瘤标志物检测诊断 NSCLC 骨、脑转移的灵敏度、特异度比较

Table 3 Comparison of the sensitivity and specificity of individual tumor markers in the diagnosis of NSCLC with bone and(or) brain metastasis

	CA19-9(%)	CA125(%)	CEA(%)	Ferritin(%)	Combined detection
Sensitivity	73.48	69.13	66.35	61.34	91.21
Specificity	80.02	32.51	65.11	62.58	88.64
Positive predictive value	84.31	60.29	74.55	73.68	89.93
Negative predictive value	71.43	72.22	83.87	76.21	91.23
AUC	0.731	0.726	0.828	0.754	0.921

注:AUC=曲线下面积

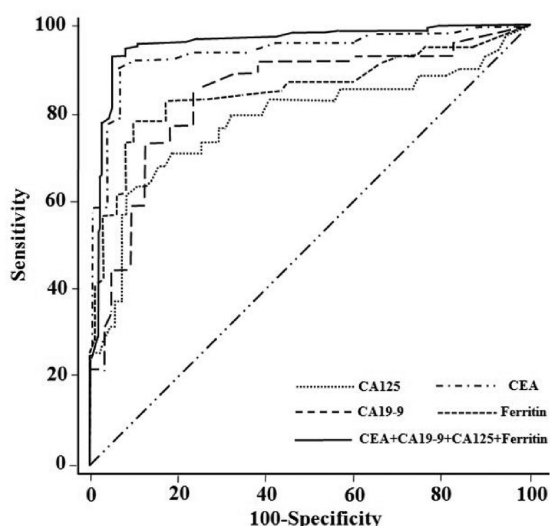


图 1 不同肿瘤标志物诊断 NSCLC 骨或(和)脑转移的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of individual tumor markers in the diagnosis of NSCLC with bone and(or) brain metastasis

3 讨论

肺癌是一种高度恶性的肿瘤,重要脏器的转移是导致其治

疗失败和患者死亡的最主要原因。大约 30% 的肺癌患者在疾病确诊时就已经发生转移,50%~70% 的患者在治疗过程中发生转移,其中脑和骨转移占 60%~70%^[3],早期发现转移并进行及时的干预可能提高肺癌患者的生存期和生活质量。目前,肺癌转移的诊断主要依靠影像学方法,如 CT、PET/CT、ECT 以及 MR 等,但以上方法只有在相应部位出现肉眼可辨的转移灶时才可以明确诊断,对微转移诊断的敏感性往往欠佳。因此,寻找肺癌早期转移的标志物具有十分重要的临床意义。

肿瘤标志物是指在肿瘤发生、增殖以及浸润、转移过程中由肿瘤细胞合成、分泌或者是宿主与肿瘤相互作用而产生的一类生化物质,主要包括酶、激素、胚胎抗原、糖蛋白类抗原、特殊蛋白类抗原以及某些癌基因、蛋白等,可以作为肿瘤筛查、鉴别诊断、治疗后病情监测及预后判断的标志与依据^[4]。肺癌相关的肿瘤标志物主要有 CA19-9、CA125、CEA 以及 Ferritin 等^[5-8]。Sawbaata 等^[9] 回顾性分析了 207 例 NSCLC 患者,发现血清 CEA 水平与肺癌的预后相关,即术前 CEA 升高者的中位生存期和 5 年生存率均高于未升高者 (50 vs 35 月,49% vs 18%),D'Cunga 等^[10]也得出了相似的结论,并证明 CEA 水平在判断淋巴结微转移方面具有一定的参考价值。Ferritin 是一种分子量较高的含铁蛋白质的复合物,分子量为 45~70 kD,含铁 17%~20%,是体内铁的主要储存形式之一。血清中含微量铁蛋白,研究表明恶性肿瘤患者血清铁蛋白水平显著增高^[11]。吴

兴平等^[12]的研究发现,Ferritin在肺癌患者中的阳性率为64.9%,Ferritin也可能是肺癌发生的标志物之一。血清CA125水平升高的晚期NSCLC患者,其生存期缩短,预后差。临床肺癌分期越晚,血清中CA19-9水平和阳性率越高。并且,CA19-9+CEA检测中以腺癌的阳性率最高。可以将血清CA125水平作为判断晚期NSCLC患者预后的独立指标^[6]。

肿瘤标志物与肿瘤转移之间的关系也已成为研究热点。已有研究证实血清CEA、CA19-9和CA125水平均与恶性肿瘤的骨转移和脑转移有关^[13-16],Ferritin在已转移肺癌患者血清中的水平也显著高于未转移者(1026.06 ± 473.94 vs 378.62 ± 257.38 ng/ml)^[17],但其与肺癌病理分型和转移部位之间的关系还未见报道。根据目前的研究,单一肿瘤标志物用于脑、骨转移诊断的敏感度和特异度均不尽人意,肿瘤标志物的联合检测是否可以提高对肿瘤转移的诊断效能有待于进一步研究阐明。本研究的结果显示:发生脑或(和)骨转移的NSCLC患者血清CA19-9、CA125、CEA及Ferritin的水平均显著高于未发生骨、脑转移的患者,以上四种肿瘤标志物联合检测诊断NSCLC骨或(和)脑转移的敏感度和特异度分别为91.21%和88.64%,显著高于单一标志物检测。但本研究的转移组仅被界定为骨或(和)脑转移的患者,因此NSCLC在发生其他器官转移时,肿瘤标志物的水平是否发生变化本研究并未进行报道。相比NSCLC,SCLC更容易在早期发生远处转移,是否存在对SCLC转移敏感的肿瘤标志物也没有明确答案,这些问题都将在今后的研究中逐步探索阐明。

综上所述,发生脑或(和)骨转移的NSCLC患者血清CA19-9、CA125、CEA以及Ferritin水平均显著升高,以上标志物联合检测可提高NSCLC脑或(和)骨转移的诊断效能,可作为诊断NSCLC脑、骨转移的辅助检测指标。

参考文献(References)

- [1] 邹小农. 中国肺癌流行病学 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 6(11): 881-883
Zou Xiao-nong. Epidemiology of lung cancer in China [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2007, 6(11): 881-883
- [2] 刘明军, 刘自明. 肺癌肿瘤标志物的临床应用与研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(22): 3409-3411
Liu Ming-jun, Liu Zi-ming. Clinical application and research progress of lung cancer markers [J]. Med Rev, 2011, 17(22): 3409-3411
- [3] 刘红雨, 陈军. 肺癌转移进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(1): 40-42
Liu Hong-yu, Chen Jun. Research progress of lung cancer metastasis [J]. Chin J Lung Cancer, 2008, 11(1): 40-42
- [4] American Society of Clinical Oncology (ASCO). Understanding Tumor Markers. Updated 3/18/2013. Accessed at <http://www.cancer.net> on October 24, 2013
- [5] Wang WJ, Tao Z, Gu W, et al. Clinical observations on the association between diagnosis of lung cancer and serum tumor markers in combination [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(7): 4369-4371
- [6] Ghosh I, Bhattacharjee D, Das AK, et al. Diagnostic Role of Tumour Markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in Lung Cancer [J]. Indian J Clin Biochem, 2013, 28(1): 24-29
- [7] Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and Cancer Risk--A Systematic Review and Meta-analysis of the Epidemiological Evidence [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(1): 12-31
- [8] Chen YY, Huang TW, Tsai WC, et al. Risk factors of postoperative recurrences in patients with clinical stage I NSCLC [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 10
- [9] Sawbaata N, Ohta M, Takedas, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in Surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(1): 174
- [10] D'Cunha J, Corfits AL, Herndon JE, et al. Molecular staging of lung cancer: real-time polymerase chain reaction estimation of lymph node micrometastatic tumor cell burden in stage I non-small cell lung cancer--preliminary results of Cancer and Leukemia Group B Trial 9761 [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 123(3): 484
- [11] 李立青, 董振南, 田亚平. 血清铁蛋白及其他四种肿瘤标志物检测对肺癌的诊断价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(2): 68-70
Li Li-qing, Dong Zhen-nan, Tian Ya-ping. Assessment of serum ferritin and other four markers in lung cancer [J]. Labeled Immunoassays Clin Med, 2009, 16(2): 68-70
- [12] 吴兴平, 陈浩, 刘晓华, 等. 外周血Cyfra21-1、NSE和Ferritin联合检测对肺癌的诊断价值 [J]. 热带医学杂志, 2010, 10(7): 838-841
Wu Xing-ping, Chen Hao, Liu Xiao-hua. Significance of Combined Detection of Serum Cyfra21-1 and NSE and Ferritin in Diagnosis of Lung Cancer [J]. J Trop Med, 2010, 10(7): 838-841
- [13] 黎秀月, 张军. 血清CA153、CEA水平与乳腺癌骨转移的相关性研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(11): 13-16
Li Xiu-yue, Zhang Jun. Correlational study on the levels of serum CA153 and CEA and bone metastases of breast cancer [J]. J Clin Med Practice, 2012, 16(11): 13-16
- [14] 任媛, 杨淑英. 放射性核素骨显像联合CA19-9、CEA检测诊断消化道癌骨转移 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(5): 517-519
Ren Yuan, Yang Shu-ying. Combined detection of radionuclide, CA19-9 and CEA in bone metastasis of gastrointestinal tumors [J]. J Radioimmunol, 2012, 25(5): 517-519
- [15] 朱自力, 刘继斌, 崔学军. 乳腺癌血清CEA、CA125和CA153水平与骨转移之间的关系分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(6): 105-107
Zhu Zi-li, Liu Ji-bin, Cui Xue-jun. Analysis of relationships between serum CEA, CA125, CA153 and bone metastasis in breast cancer patients [J]. J Lab Med, 2010, 25(6): 105-107
- [16] Lee DS, Kim YS, Jung SL, et al. The relevance of serum carcinoembryonic antigen as an indicator of brain metastasis detection in advanced non-small cell lung cancer [J]. Tumour Biol, 2012, 33(4): 1065-1073
- [17] 王春芳, 施卫英, 万坤. 癌胚抗原与血清铁蛋白检测在肺癌患者中的比较 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(3): 202-203
Wang Chun-fang, Shi Wei-ying, Wan Kun. Comparison of carcinoembryonic antigen and serum ferritin in lung cancer patients [J]. J Practical Oncol, 2006, 20(3): 202-203