

临床研究

肿瘤标志物联合检测在结直肠癌术后
复发与转移中的诊断价值

赵静 孙长义

作者单位:450003 郑州市,河南省人民医院检验科

【摘要】 目的 研究多种肿瘤标志物检测在结直肠癌术后随访中的临床应用价值。方法 采用多种肿瘤标志物蛋白芯片检测系统,测定 96 例结直肠癌根治术后患者(分为复发组 35 例和未复发组 61 例)和 32 例健康体检者血清中的 12 种肿瘤标志物的水平。结果 复发组的癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 125(CA125)、糖链抗原 199(CA199)和糖链抗原 242(CA242)的血清水平高于其他两组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);CEA 的灵敏度(74.3%)和准确度(83.3%)高于其他肿瘤标志物,联合检测(CEA+CA125+CA199+CA242)可提高对结直肠癌术后复发与转移诊断的灵敏度和准确度(分别为 88.6% 和 85.4%)。结论 在结直肠癌术后随访中,多种肿瘤标志物联合检测对复发与转移的诊断有重要价值。

【关键词】 结直肠肿瘤;诊断;预后

Diagnostic value of combined determination of multiple tumor markers in recurrence and metastasis of postoperative patients with colorectal cancer

ZHAO Jing, SUN Chang-yi. Department of Laboratory, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of multiple tumor markers detection in postoperative follow-up patients with colorectal cancer. **Methods** Serum levels of 12 tumor markers were evaluated by applying multiple tumor markers protein biochip detection system among 96 postoperative patients with colorectal cancer (35 cases of relapse group and 61 cases of non-relapse group), and 32 healthy checkup persons as control group. **Results** The serum levels of CEA, CA125, CA199 and CA242 in the relapse group were much higher than those of the other two groups. There was statistically significant difference(all $P < 0.01$). The sensitivity(74.3%) and accuracy (83.3%) for CEA was higher than the others. The combined detection of above four tumor markers (CEA+CA125+CA199+CA242) could improve the sensitivity and accuracy (88.6% and 85.4% respectively) to diagnose postoperative recurrence with colorectal cancer. **Conclusion** The combined use of the multiple tumor markers plays an important role to the diagnosis of recurrence or metastasis in postoperative follow-up patients with colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Diagnose; Prognosis

结直肠癌预后较差,即使行根治性切除术,5 年生存率仍不超过 50%,故加强术后随访,及早发现复发和转移具有重要意义^[1]。本文对结直肠癌患者术后随访中的 12 种肿瘤标志物的检测结果进行回顾性分析,探讨多种肿瘤标志物联合检测在结直肠癌术后复发与转移中的诊断价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院 2007 年 9 月至 2008 年 9 月所随访的结直肠癌根治术后患者 96 例,男 59 例,女 37 例;平均年龄 61.7(28~76)岁。病史 1~5 年,分为复发组 35 例和未复发组 61 例。复发与否判断标

准:通过术后定期随诊复查包括体检、纤维结肠镜检查、腔内 B 超、CT、MRI、PET-CT 或剖腹探查术等检查到复发或转移灶为复发;无复发为:影像学检查无复发证据,如血清标记物阳性,则追踪 1 年,体检及影像学无复发证据,标记物水平无持续升高,归入无复发组。两组年龄及性别经平衡检验差异无统计学意义。对照组为体检健康者 32 例,男 19 例,女 13 例;平均年龄 59.8(30~74)岁。

1.2 方法 采集空腹静脉血 3 ml,2 h 内分离血清,离心半径 8 cm,3 500 r/min 离心 10 min。置 -20℃ 保存,5 d 内检测。多种肿瘤标志物蛋白芯片检测试剂

盒由上海数康生物科技公司生产,按试剂盒说明书操作,用 HD-2001A 生物芯片检测仪检测。

1.3 检测指标与参考临界值 糖链抗原 199 (CA199)< 35 kU/L,神经元特异性烯醇化酶(NSE)<13 μg/L,癌胚抗原(CEA)< 5 μg/L,糖链抗原 242 (CA242)< 20 kU/L,铁蛋白(男< 322 μg/L,女< 219 μg/L),人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)< 3 μg/L,甲胎蛋白(AFP)< 20 μg/L,游离型前列腺特异性抗原(f-PSA)< 1 μg/L,前列腺特异性抗原(PSA)< 5 μg/L,糖链抗原 125 (CA125)< 35 kU/L,人生长激素(HGH)< 7.5 μg/L,糖链抗原 153(CA153)< 35 kU/L,若测量值超过系统参考临界值,则芯片所测结果为阳性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组计量数据的比较采用方差分析,计算主要肿瘤标志物以探测结直肠癌术后复发及转移的灵敏度、特异性、准确度、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV),采用 McNe-

mar 检验诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 12 种肿瘤标志物的检测结果 复发组的 CEA、CA125、CA199 和 CA242 的水平高于其他两组,差异有统计学意义(F 值分别为:9.82、7.14、5.91 和 4.87,均 $P < 0.01$),而未复发组与对照组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);其余肿瘤标志物水平三组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1、表 2。

2.2 血清主要肿瘤标志物测定对结直肠癌术后复发及转移的诊断性能 由表 3 可见主要肿瘤标志物中 CEA 的灵敏度和准确度高于 CA125、CA199 和 CA242。应用上述 4 项指标联合诊断,其中 1 项指标阳性即判定为阳性,联合诊断的灵敏度(88.6%)、准确度(85.4%)及 NPV(92.7%)均高于各单项指标,特异性(83.6%)均低于各单项指标。

3 讨论

肿瘤标志物是指从临床应用角度,在组织、血液或其他体液中能够检测到的有关生化物质,这些物

表 1 结直肠癌术后复发组、未复发组与对照组的肿瘤标志物测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA199 (kU/L)	NSE (μg/L)	CEA (μg/L)	CA242 (kU/L)	铁蛋白 (μg/L)	β-HCG (μg/L)
复发组	35	32.6±17.8	3.2±1.7	23.6±7.3	26.8±13.1	148.3±61.6	1.6±1.2
未复发组	61	13.5±12.0	3.1±2.7	2.8±4.5	16.2±9.5	133.8±70.2	1.7±0.4
对照组	32	11.4±8.4	3.2±1.9	2.3±1.1	10.6±9.2	132.7±85.1	1.4±1.5

表 2 结直肠癌术后复发组、未复发组与对照组肿瘤标志物测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFP (μg/L)	f-PSA (μg/L)	PSA (μg/L)	CA125 (kU/L)	HGH (μg/L)	CA153 (kU/L)
复发组	35	7.1±2.9	0.4±0.6	0.8±1.3	97.2±53.5	2.2±1.3	38.5±12.2
未复发组	61	7.2±2.7	0.4±0.7	0.8±1.0	12.1±6.2	2.3±0.8	15.6±12.8
对照组	32	5.3±3.6	0.3±0.7	0.7±1.3	10.8±8.3	2.1±1.9	14.2±13.4

表 3 血清主要肿瘤标志物及联合检测对结直肠癌术后复发及转移的诊断性能评价(%)

指标	灵敏度	特异性	准确度	PPV	NPV
CEA	74.3(26/35)	88.5(54/61)	83.3(80/96)	78.8(26/33)	85.7(54/63)
CA125	51.4(18/35)	95.1(58/61)	79.2(76/96)	85.7(18/21)	77.3(58/75)
CA199	14.3(5/35)	93.4(57/61)	64.6(62/96)	55.6(5/9)	65.5(57/87)
CA242	11.4(4/35)	93.4(57/61)	63.5(61/96)	50.0(4/8)	64.8(57/88)
CEA+CA125+CA199+CA242	88.6(31/35)	83.6(51/61)	85.4(82/96)	75.6(31/41)	92.7(51/55)

质达到一定水平就揭示某种肿瘤的存在^[2]。肿瘤标志物在血清中出现,要早于临床症状,对于肿瘤的早期诊断有着重要意义。理想的肿瘤标志物应该是敏感性高、特异性强,存在于体液特别是血液中易于检测。CEA 是结直肠癌亚临床复发最常出现的指标,一项前瞻性随机分组研究^[3]显示,在诊断局部复发方面,CEA 优于纤维结肠镜检、CT 和超声检查,连续测定 CEA 有助于发现肝转移。本研究显示结直肠癌术后复发组的 CEA 水平明显高于未复发和对照组,单项检测 CEA 诊断复发的灵敏度和准确度分别为 74.3 % 和 83.3 %, 诊断性能优于其他主要肿瘤标志物 CA125、CA199 和 CA242 的单项检测,这与其他研究者的报道相一致^[2-4]。

肿瘤标志物在胚胎组织、良性肿瘤、甚至于正常组织中广泛存在,且肿瘤标志物的产生还受到一些生物活性因子的影响。到目前为止,还未发现一种肿瘤标志物既有很高的特异性,又有很高的灵敏度,它们只是由肿瘤细胞合成并分泌到血液中的生物活性物质,只能间接反映肿瘤存在和瘤体生长状态。一种标志物只能表达肿瘤细胞某一方面信息,并不能完整反映肿瘤的整体信息^[4]。只有多项肿瘤标志物联合检测,才能提高肿瘤的阳性检测率及诊断准确性。肿瘤标志物多项指标联合检测的研究越来越受到人们的重视,它可弥补单项指标检测的不足,提高诊断的准确性。Reiter 等^[5]应用 CEA、CA242 和 CA199 联合检测与单指标 CEA 比较,诊断灵敏度和准确度明显提高(分别为 85.6 % 对 60.0 % 和 78.0 % 对 71.0 %)。本研究显示:联合检测上述 4 项主要肿瘤标志物,兼

顾了诊断灵敏度(88.6%)和特异性(83.6%),诊断准确度高达 85.4%。

总之,多种肿瘤蛋白芯片检测系统是监测结直肠癌患者术后复发的简单、有效的检测手段之一,较以往的单项肿瘤标志物检测具有更高的敏感性,能及早发现结直肠癌的复发与转移,但联合检测在提高检出率的同时也增加了假阳性的概率。因此,在肿瘤标志物检测结果的应用中应紧密结合临床症状及其他检测结果,并动态观察肿瘤标志物水平,及早发现复发和转移,使患者得到合理的治疗。

4 参考文献

- 1 叶颖江,王杉,高志海,等.胃癌和大肠癌患者血清肿瘤标志物联合检测的临床意义.中华普通外科杂志,2006,21:272-274.
- 2 Park YA, Lee KY, Kim NK, et al. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. Ann Surg Oncol, 2006, 13:645-650.
- 3 Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest, 2005, 23:338-351.
- 4 Takagawa R, Fujii S, Ohta M, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. Ann Surg Oncol, 2008, 15:3433-3439.
- 5 Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 199 serum levels in colorectal cancer. Anticancer Res, 2000, 20:5195-5198.

(收稿日期:2009-09-08)

(本文编辑:隋立)

消 息

中国医师协会检验医师分会网站信息

中国医师协会检验医师分会于 2004 年底创建了中国医师协会检验医师分会网站,2005 年改版,属于非赢利性网站。网站创建宗旨是:加强检验与临床之间的合作,为检验医师与临床医师提供一个交流的平台,推动检验医师国际间的交流,促进国内行业的发展,服务于广大医务工作者和患者。网站开设栏目全面,包括:关于协会(协会介绍、协会动态),专题报道(主要报道与检验医学与临床医学相关的专题会议),法律法规(介绍与临床医学、检验医学相关的政策、医疗纠纷案例点评、聚焦医改),会议信息(发布临床医学与检验医学的会议信息,突出信息时效性),临检交流(实验室指标的临床应用、检验与临床、交流平台、前沿技术),专家介绍(检验专家、临床专家),继教园地(医师培训、专家讲座、在职教育、培训通知、考试专栏),医学刊物(介绍《实用检验医师杂志》,实现网上约稿、收稿、专家审稿等),国际交流(国际会议介绍、信息交流、学术交流等,以促进国内同行业发展),厂商介绍(背景、产品、新技术等),人才交流(注册登记、招聘信息、人才推荐等),友情链接(医院、商家、网站)等。本网站内容丰富,浏览量大。至今,网站已在互联网上推出 6 年了,欢迎广大医务工作者、患者以及网站支持者浏览网站。

本网站的中文实名为:中国医师协会检验医师分会网站 英文域名为:www.cmdal.org;www.cmdal.com