

受试者工作特征曲线对选择胃癌肿瘤标志物最佳截断值的临床应用价值

徐进 张青松 孙斗智

作者单位: 242199 安徽宣城, 郎溪县人民医院检验科(徐进、孙斗智)

242000 安徽宣城, 宣城市中心医院检验科(张青松)

通信作者: 张青松, Email: qszhang07@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.01.005

【摘要】 目的 分析受试者工作特征曲线(ROC曲线)对选择胃癌肿瘤标志物最佳截断值的临床应用价值。方法 将郎溪县人民医院2020年1月—2022年12月收治的60例胃癌患者纳入胃癌组,另外选择同期60例胃部良性病变患者和60例健康体检者分别纳入胃病组和对照组。采用化学发光法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)和糖类抗原72-4(CA72-4),比较各组不同指标的阳性率;绘制ROC曲线并计算ROC曲线下面积(AUC),选择CEA、CA19-9和CA72-4的最佳截断值并计算在此截断值下不同指标单独及联合检测对胃癌的诊断效能。结果 胃癌组CEA、CA19-9和CA72-4阳性率均明显高于对照组(CEA: 55.00%比0.00%; CA19-9: 50.00%比0.00%; CA72-4: 46.67%比0.00%; 均 $P < 0.05$)。CEA、CA19-9和CA72-4单独及联合检测诊断胃癌的约登指数分别为0.517、0.458、0.442、0.617; ROC曲线显示,CEA [AUC为0.838, 95%可信区间(95%CI)为0.770~0.907]、CA19-9(AUC为0.836, 95%CI为0.769~0.902)和CA72-4(AUC为0.855, 95%CI为0.796~0.914)对胃癌的诊断效能均较高,三项指标联合应用效果更好(AUC为0.946, 95%CI为0.909~0.984); CEA、CA19-9、CA72-4的最佳截断值分别为5.77 $\mu\text{g/L}$ 、29.52 kU/L、5.06 kU/L,在此截断值时CEA、CA19-9和CA72-4单独及联合检测诊断胃癌的约登指数分别为0.616、0.625、0.641和0.816。结论 CEA、CA19-9和CA72-4对胃癌均有较高的诊断价值,多指标联合应用和建立适合实验室的最佳截断值可进一步提高其诊断效能,为临床对胃癌的早期诊断和及时治疗提供参考依据。

【关键词】 受试者工作特征曲线; 胃癌; 肿瘤标志物; 最佳截断值; 应用价值

基金项目: 安徽省宣城市卫生健康科研项目(XCWJ2022061)

Clinical application value of receiver operator characteristic curve in selecting optimal cutoff value for gastric cancer tumor markers

Xu Jin, Zhang Qingsong, Sun Douzhi. Department of Clinical Laboratory, Langxi County People's Hospital, Xuancheng 242199, Anhui, China (Xu J, Sun DZ); Department of Clinical Laboratory, Xuancheng Central Hospital, Xuancheng 242000, Anhui, China (Zhang QS)

Corresponding author: Zhang Qingsong, Email: qszhang07@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical application value of receiver operator characteristic (ROC) curve in selecting optimal cutoff value for gastric cancer tumor markers. **Methods** Sixty patients diagnosed with gastric cancer and admitted to Langxi County People's Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as research objects and included in gastric cancer group. In addition, 60 patients with benign gastric lesions and 60 healthy examinees during the same period were included in gastric disease group and control group. Chemiluminescence was used to detect carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), and the positive rates of different indicators in each group were compared. The ROC curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated. The optimal cutoff values for CEA, CA19-9 and CA72-4 were selected, and the diagnostic efficacies of different indicators for gastric cancer under these cutoff values both individually and in combination were calculated. **Results** The positive rates of CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer group were significantly higher than those in control group (CEA: 55.00% vs. 0.00%; CA19-9: 50.00% vs. 0.00%; CA72-4: 46.67% vs. 0.00%; all $P < 0.05$). The Jordan indices for diagnosing gastric cancer using CEA, CA19-9, CA72-4 alone and in combination were 0.517, 0.458, 0.442 and 0.617, respectively. The ROC curve showed that CEA [AUC was 0.838, 95% confidence interval (95%CI) was 0.770-0.907], CA19-9 (AUC was 0.836, 95%CI was 0.769-0.902) and CA72-4 (AUC was

0.855, 95%CI was 0.796–0.914) had high diagnostic efficacies for gastric cancer, and the combined use of three indicators was more effective (AUC was 0.946, 95%CI was 0.909–0.984). The optimal cutoff values for CEA, CA19-9 and CA72-4 were 5.77 $\mu\text{g/L}$, 29.52 kU/L and 5.06 kU/L, respectively. At these cutoff values, the Jordan indices for differential diagnosis of gastric cancer using CEA, CA19-9 and CA72-4 alone and in combination were 0.616, 0.625, 0.641 and 0.816, respectively. **Conclusion** CEA, CA19-9 and CA72-4 all have high diagnostic value for gastric cancer, and the combination of multiple indicators and the establishment of the optimal cutoff value suitable for the laboratory could further improve the diagnostic efficiency, providing reference basis for early diagnosis and timely treatment of gastric cancer in clinical practice.

【Key words】 Receiver operator characteristic curve; Gastric cancer; Tumor marker; Optimal cutoff value; Application value

Fund Program: Health Scientific Research Project of Xuancheng City, Anhui Province (XCWJ2022061)

胃癌是临床对胃部恶性肿瘤的简称,原发性胃癌的癌细胞主要来源于胃黏膜的上皮细胞,幽门螺杆菌感染和家族遗传史是原发性胃癌发病的独立危险因素^[1]。根据国家癌症中心统计数据显示,2020 年我国胃癌发病率高居所有癌症的第二位,病死率位居所有癌症的第三^[2-3]。胃癌好发于 40~70 岁中老年人,具有男性发病率高于女性的临床特征^[4]。早期胃癌患者 5 年生存人群占比可达 90% 以上,晚期胃癌患者的五年生存率则不足 30%,因此胃癌的早期发现和及时有效的治疗是延长患者生存周期的重要手段^[5]。目前我国临床医疗机构多以影像学结合病理诊断来对胃癌进行诊断,该方法的特异性较高但敏感性有所不足,不利于胃癌的早期鉴别。血清学肿瘤标志物检测是一种体外无创检测手段,不受影像学约束,可有效弥补影像学检查敏感性不足的缺陷。肿瘤标志物在不同实验室的诊断效率有所差异^[6],随着国家医保政策的推进,国产检测试剂替代进口产品已成必然趋势,国产肿瘤标志物检测试剂大多未建立明确的统一参考标准。本研究利用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原 72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)单独与联合检测对胃癌的诊断效能,旨在探索建立适合本实验室的最佳截断值,以提高对胃癌的辅助诊断效能,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 1 月—2022 年 12 月本院收治的 60 例经临床病理诊断为胃癌的患者纳入胃癌组,将同期 60 例胃部良性病变患者纳入胃病组,60 例健康体检人群纳入对照组。

1.1.1 纳入标准 ① 胃癌组经临床病理诊断为胃部恶性肿瘤;② 胃病组经临床诊断为胃部良性病

变;③ 临床资料齐全且自愿参与研究,

1.1.2 排除标准 ① 胃癌组继发性胃癌患者;② 胃病组和对照组具有恶性肿瘤病史。

1.1.3 伦理学 本研究已通过郎溪县人民医院伦理委员会审核批准(审批号:20191220001),并遵照有关规定进行研究。

1.2 仪器与试剂 A 2000 型全自动化学发光分析仪和 CEA、CA19-9、CA72-4 检测试剂盒及校准质控品均购自郑州安图生物工程股份有限公司

1.3 研究方法 所有研究对象均在入院后次日或体检当日采集清晨空腹静脉血 5 mL 送检,标本送达后以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清在全自动化学发光分析仪上完成检测。所有实验操作均严格按照仪器和试剂标准操作程序进行,室内质控均在控。

1.4 观察指标 比较研究对象血清 CEA、CA19-9、CA72-4 的阳性检出率。各指标阳性判断标准:CEA 为 $\geq 6.50 \mu\text{g/L}$; CA19-9 为 $\geq 36.00 \text{ kU/L}$; CA72-4 为 $\geq 6.90 \text{ kU/L}$ 。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Shapiro-Wilk 检验法对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。指标评价计算公式:敏感度 = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阴性例数) $\times 100\%$; 特异度 = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阳性例数) $\times 100\%$; 约登指数 = 敏感度 + 特异度 - 1; 准确度 = (真阳性例数 + 真阴性例数) / (真阳性例数 + 假阳性例数 + 真阴性例数 + 假阴性例数) $\times 100\%$ 。将胃癌组作为病例组,胃部良性病变和健康体检人群作为对照组,绘制 ROC 曲线,计算 CEA、CA19-9、CA72-4 单独与联合检测的 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),选择最佳截

断值,分析在此截断值下观察指标的诊断效能。

2 结果

2.1 一般资料 各组性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
胃癌组	60	41	19	39~80	65.7 \pm 10.1
胃病组	60	35	25	42~78	64.2 \pm 9.3
对照组	60	37	23	45~76	63.9 \pm 9.5
χ^2/F 值		1.331		1.754	
P 值		0.514		0.176	

2.2 各组胃癌肿瘤标志物阳性率比较 胃癌组的 CEA、CA19-9 和 CA72-4 单独及联合检测阳性率均明显高于胃病组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);胃病组和对照组的各指标单独检测阳性检出率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),胃病组各指标联合检测的阳性检出率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组 CEA、CA19-9 和 CA72-4 单独与联合检测阳性检出率比较

组别	例数 (例)	阳性检出率[%(例)]			
		CEA	CA19-9	CA72-4	联合应用
胃癌组	60	55.00(33) ^{ab}	50.00(30) ^{ab}	46.67(28) ^{ab}	68.33(41) ^{ab}
胃病组	60	6.67(4)	8.33(5)	5.00(3)	13.33(8) ^b
对照组	60	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0) ^a
χ^2 值		66.203	54.975	55.259	79.470
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9,CA72-4 为糖类抗原 72-4;与胃病组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 CEA、CA19-9 和 CA72-4 单独与联合检测对胃癌的诊断效能比较 CEA、CA19-9 和 CA72-4 单独及联合检测诊断胃癌的约登指数分别为 0.517、0.458、0.442 和 0.617;准确度分别为 82.78%、80.56%、80.56% 和 85.00%。见表 3。

表 3 CEA、CA19-9 和 CA72-4 单独与联合检测对胃癌的诊断效能

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登 指数	准确度 (%)
CEA	55.00	96.67	0.517	82.78
CA19-9	50.00	95.83	0.458	80.56
CA72-4	46.67	97.50	0.442	80.56
联合应用	68.33	93.33	0.617	85.00

注:CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9,CA72-4 为糖类抗原 72-4

2.4 CEA、CA19-9 和 CA72-4 单独与联合检测对胃癌诊断效能评估的 ROC 曲线分析 ROC 曲线评价结果显示,CEA、CA19-9 和 CA72-4 鉴别诊断胃癌的 AUC 分别为 0.838、0.836 和 0.855,三项指标联合应用后 AUC 达到 0.946;CEA、CA19-9 和 CA72-4 的最佳截断值分别为 5.77 μ g/L、29.52 kU/L 和 5.06 kU/L。见表 4,图 1。

表 4 CEA、CA19-9 和 CA72-4 单独及联合应用诊断胃癌的效能参数

指标	AUC	95%CI	最佳 截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登 指数	P 值
CEA	0.838	0.770~0.907	5.77	0.633	0.983	0.616	<0.001
CA19-9	0.836	0.769~0.902	29.52	0.633	0.992	0.625	<0.001
CA72-4	0.855	0.796~0.914	5.06	0.683	0.958	0.641	<0.001
联合应用	0.946	0.909~0.984		0.833	0.983	0.816	<0.001

注:CEA 为癌胚抗原,CA19-9 为糖类抗原 19-9,CA72-4 为糖类抗原 72-4,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项

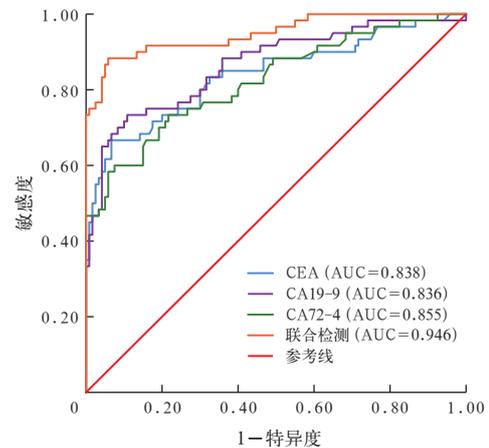


图 1 肿瘤标志物单独及联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线

3 讨论

鉴于胃癌较高的发病率和病死率,临床早期诊断对该疾病的二级预防具有重要价值。CEA 作为一种广谱的肿瘤标志物对人体不同部位的恶性肿瘤均具有较高的早期诊断价值^[7]。CA19-9 是一种胃肠道部位恶性肿瘤的相关抗原,对胃部恶性肿瘤诊断的敏感度为 50%~75%^[8-9]。CA72-4 是目前发现的与胃部恶性肿瘤相关度较高的肿瘤标志物之一,对胃癌的早期诊断具有较高的特异度和敏感度^[10]。血清学肿瘤标志物的发现极大地推动了人类对恶性肿瘤类疾病的早期诊断和筛查,受不同种族人群代谢差异、不同试剂厂家溯源体系差异以及不同实验室环境差异等因素影响,肿瘤标志物在不同实验室

的鉴别诊断效能具有差异性^[11]。为了最大限度地发挥肿瘤标志物的辅助诊断效能,各实验室应当建立适合本实验室的最佳参考标准。ROC 曲线起源于上世纪中期的统计决策理论和概率论,可用于辅助实验者、诊断者以及预测者在使用测试工具存在混淆状态时作出最接近真实情况鉴别的判断,被广泛用于对研究指标效能的评价和预测,ROC 曲线在医学科学领域可用于对疾病鉴别诊断指标最佳截断值的选择^[12-13]。

本研究旨在分析 ROC 曲线对选择本实验室胃癌肿瘤标志 CEA、CA19-9 和 CA72-4 三项指标的最佳截断值的临床应用价值。按照本实验室试剂厂家说明书的参考标准,CEA、CA19-9 和 CA72-4 对胃癌疾病鉴别诊断的约登指数分别为 0.517、0.458 和 0.442,准确度分别为 82.78%、80.56% 和 80.56%,三项指标联合检测的约登指数为 0.617,准确度为 85.00%,表明 CEA、CA19-9 和 CA72-4 对胃癌均有较高的鉴别和诊断效率。本研究利用 ROC 曲线对 CEA、CA19-9 和 CA72-4 的鉴别诊断效能进行评价,并选取最佳截断值,CEA 的最佳截断值为 5.77 $\mu\text{g/L}$,CA19-9 的最佳截断值为 29.52 kU/L,CA72-4 的最佳截断值为 5.06 kU/L,在该截断值下,CEA、CA19-9 和 CA72-4 诊断胃癌的约登指数分别为 0.616、0.625 和 0.641,高于按照说明书参考标准进行鉴别诊断的 0.517、0.458 和 0.442,三项指标联合检测诊断胃癌的约登指数为 0.816,高于按照说明书参考标准进行鉴别诊断的 0.617,表明利用 ROC 曲线选择本实验室的参考值范围有利于提高胃癌肿瘤标志物的鉴别诊断效能,与国内外其他研究结果基本一致^[14-15]。因本研究纳入的样本数量有限,所得结果可能存在一定局限,接下来应联合本地区其他医疗机构扩大病例数量进行深入研究,为临床提供最适合本地区的胃癌肿瘤标志物指标参考标准。

综上所述,利用 ROC 曲线建立适合本实验室的胃癌肿瘤标志物的参考标准可提高临床对胃癌的鉴别和诊断效率,这对胃癌疾病的早期筛查和二级预防都具有重要应用价值,有利于胃癌高风险人群的早期诊断和治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1 中国抗癌协会胃癌专业委员会,中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会,中国人群健康风险管理协作组-胃癌专业组.中国人群胃癌风险管理公众指南(2023 版)[J].中华医

- 学杂志, 2023, 103 (36): 2837-2849. DOI: 10.3760/ema.j.cn112137-20230608-00968.
- 2 赵增凯,胡森.通过血清胃蛋白酶原和幽门螺杆菌抗体浓度测定来评估慢性活动性胃炎及其导致的胃黏膜萎缩基础上的癌症发展[J].中华危重病急救医学, 2014, 26 (4): 274.
- 3 闫超,陕飞,李子禹.2020 年全球胃癌负担分析:聚焦中国流行现状[J].中国肿瘤, 2023, 32 (3): 161-170. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.03.A001.
- 4 WANG Y Q, LI H Z, GONG W W, et al. Cancer incidence and mortality in Zhejiang Province, Southeast China, 2016: a population-based study [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134 (16): 1959-1966. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001666.
- 5 RIQUELME A, ABNET C C, GOODMAN K J, et al. Recommendations for gastric cancer prevention and control in the Americas [J]. Lancet Reg Health Am, 2023, 27: 100608. DOI: 10.1016/j.lana.2023.100608.
- 6 张莹,李静,徐有青.血清 CEA、AFP、CA199、CA125 联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线分析及临床指导意义[J].湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19 (4): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2022.04.022.
- 7 王能一.肿瘤标志物联合检测在消化道恶性肿瘤诊断中的价值[J].实用检验医师杂志, 2022, 14 (2): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.001.
- 8 MARUYAMA T, AKASHI Y, HAKODA H, et al. Preoperative CA19-9 is a prognostic factor in pT3N0 gastric cancer patients undergoing curative resection [J]. Langenbecks Arch Surg, 2022, 407 (6): 2273-2279. DOI: 10.1007/s00423-022-02551-3.
- 9 刁叶秋,魏蓉,赵志娟,等.血清 CEA、CA19-9 联合 CRP 在消化道恶性肿瘤的诊断价值分析[J].现代生物医学进展, 2022, 22 (19): 3796-3800. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.039.
- 10 TONG Y L, ZHAO Y, SHAN Z X, et al. CA724 predicts overall survival in locally advanced gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy [J]. BMC Cancer, 2021, 21 (1): 4. DOI: 10.1186/s12885-020-07666-8.
- 11 WANG H P, JIN W B, WAN C Q, et al. Diagnostic value of combined detection of CA72-4, CA19-9, and carcinoembryonic antigen comparing to CA72-4 alone in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Transl Cancer Res, 2022, 11 (4): 848-856. DOI: 10.21037/tcr-22-537.
- 12 黄永迎,程志浩,刘扬,等.如何理解受试者工作特征曲线及曲线下面积? [J].中国生育健康杂志, 2023, 34 (6): 586-591. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2023.06.020.
- 13 ZHOU Q M, ZHE L, BROOKE R J, et al. A relationship between the incremental values of area under the ROC curve and of area under the precision-recall curve [J]. Diagn Progn Res, 2021, 5 (1): 13. DOI: 10.1186/s41512-021-00102-w.
- 14 邹月华.血清胃蛋白酶原和癌胚抗原以及糖类抗原 19-9 联合检测在胃癌诊断中的应用[J].实用检验医师杂志, 2021, 13 (3): 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.03.004.
- 15 GONG X, ZHANG H. Diagnostic and prognostic values of anti-helicobacter pylori antibody combined with serum CA724, CA19-9, and CEA for young patients with early gastric cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34 (7): e23268. DOI: 10.1002/jcla.23268.

(收稿日期: 2023-12-15)

(本文编辑: 邵文)