

论 著

SPECT骨显像联合血清CYFRA21-1、CEA诊断NSCLC患者骨转移的临床价值分析

北京市大兴区人民医院检验科
(北京 102600)

尚大雷 陈书成

【摘要】目的 探讨单光子发射型计算机断层扫描(SPECT)全身骨显像联合血清角蛋白片段19(CYFRA21-1)和癌胚抗原(CA125)诊断非小细胞肺癌(NSCLC)骨转移的临床价值。**方法** 选取2016年3月~2018年7月在本院诊治的原发性NSCLC患者106例为研究对象,伴骨转移者62例,未发生骨转移44例。回顾性分析骨转移患者SPECT骨显像,血清CYFRA21-1、CA125检查结果,分析不同类型NSCLC骨转移发生率,骨转移分布情况,骨转移Soloway分级与CYFRA21-1、CEA水平间的关系,SPECT骨显像、CYFRA21-1、CEA单独诊断及联合诊断效能。**结果** NSCLC骨转移发生率为58.59%,腺癌骨转移发生率(64.62%)显著高于鳞癌骨转移发生率(48.78%)($P<0.05$);骨转移最常见于肋骨(占59.68%),其次为脊柱(占51.61%);经Spearman相关分析,CYFRA21-1、CEA水平与骨转移分级呈正相关($r=0.317$, $r=0.574$, $P<0.05$);经受试者工作特征曲线(ROC)分析,SPECT骨显像联合CYFRA21-1、CEA诊断曲线下面积(AUC)为0.917,高于各单项检查指标。**结论** 相对于单独指标诊断,SPECT骨显像联合血清CYFRA21-1、CEA能更有助于NSCLC患者骨转移的检出。

【关键词】 SPECT骨显像; CYFRA21-1; CEA; NSCLC; 骨转移

【中图分类号】 R44; R734.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.05.043

通讯作者: 陈书成

Clinical Value of SPECT Bone Imaging Combined with Serum CYFRA21-1 and CEA in the Diagnosis of Bone Metastasis in Patients with NSCLC

SHANG Da-lei, CHEN Shu-cheng. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Beijing Daxing District, Beijing 102600, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical value of single-photon emission computed tomography (SPECT) whole body bone imaging combined with serum cytokeratin-19-fragment (CYFRA21-1) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the diagnosis of bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 106 patients with primary NSCLC who were diagnosed and treated in the hospital from March 2016 to July 2018 were enrolled in the study, including 62 patients with bone metastases and 44 patients without. SPECT bone imaging of patients with bone metastases and examination results of serum CYFRA21-1 and CA125 were retrospectively analyzed. The incidence and distribution of bone metastasis in different types of NSCLC, the relationship between Soloway classification of bone metastases and levels of CYFRA21-1 and CEA levels, efficiencies of alone and combined diagnosis of SPECT bone imaging, CYFRA21-1 and CEA were analyzed. **Results** The incidence of bone metastasis of NSCLC was 58.59%, and the incidence of bone metastasis of adenocarcinoma (64.62%) was significantly higher than that of squamous cell carcinoma (48.78%) ($P<0.05$). Bone metastasis was the most common in ribs (59.68%), followed by spine (51.61%). Spearman correlation analysis showed that levels of CYFRA21-1 and CEA were positively correlated with bone metastasis ($r=0.317$, $r=0.574$, $P<0.05$). The receiver operating characteristic curve (ROC) analysis found that the area under the curve (AUC) of SPECT bone imaging combined with CYFRA21-1 and CEA was 0.917, higher than single diagnosis. **Conclusion** Compared with the diagnosis of single indicator, SPECT bone imaging combined with serum CYFRA21-1 and CEA can help the detection of bone metastasis in patients with NSCLC.

[Key words] SPECT Bone Imaging; CYFRA21-1; CEA; NSCLC; Bone Metastasis

肺癌是当今全球范围内最常见的恶性肿瘤,对人类生命健康造成严重危险。相关统计显示,2012年全球新增肺癌患者例数180万左右,其中159万人死亡^[1]。中国肺癌例数占全球30%以上,发病率和病死率居于恶性肿瘤之首。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见类型,约80%患者均为NSCLC^[2]。骨转移是NSCLC的并发症之一,治疗疗效差。目前,公认的NSCLC患者骨转移筛选方法为全身骨显像,该方法具有简便、安全、敏感度高等优点,但并非骨转移特异性诊断,所以存在误诊情况^[3]。肿瘤标志物对临床筛选高风险骨转移患者有积极作用,其水平高低在诊断恶性肿瘤、肿瘤分型、治疗及预后评估方面具有重要临床价值^[4]。有研究发现,角蛋白片段19(Eytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)和癌胚抗原(Carbohydrate Antigen 125, CA125)水平高低与NSCLC病情密切相关,可作为肺癌骨转移的监测参考指标^[5]。本研究比较单光子发射型计算机断层扫描(Single Photo Emission Computed Tomography, SPECT)全身骨显像、CYFRA21-1、CA125单独诊断及三者联合诊断NSCLC骨转移的价值,为早期NSCLC骨转移诊断的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月~2018年7月在本院诊治的原发性NSCLC患者106例为研究对象,其中男性65例,女性41例,年龄33~81岁,平均 (58.31 ± 7.93) 岁,腺癌70例,鳞癌36例,伴骨转移者62例,未发生骨转移44例。

纳入标准:(1)原发性NSCLC,均经细胞学或病理学检查确诊;(2)符合骨转移诊断标准^[6];(3)住院期间进行SPECT骨显像检查,血清CYFRA21-1、CA125水平检测;(4)无其他系统转移;(5)入组前未进行化疗等其他治疗。

排除标准:(1)伴有心、肝、肾、血液系统等严重疾病;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)临床资料不完整者。

1.2 研究方法

1.2.1 SPECT全身骨显像:采用Discovery VH双探头SPECT仪(GE公司,美国)进行检查,扫描条件:能峰140KeV,扫描速度15~20cm/min,采集矩阵 256×1024 ,窗宽20%。患者经肘静脉注射骨显像剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 800~1000Mbq后2小时内饮水800~1000mL,然后进行全身骨显像,患者取仰卧位,双探头同时采集前位和后位,从头到足连续扫描。注意显像前叮嘱患者将尿液排进,以减少对骨盆显像的干扰。

由2名经验丰富的核医学医师采用双盲法阅片,当意见不一致时,经商讨达成共识。根据Soloway分级标准^[7],可将骨转移疾病程度(The extend of disease, EOD)分为4级。未见异常为EOD0级,骨转移病灶1~2个

为EOD1级, EOD 0级3~5个为EOD2级, 骨转移病灶5个以上为EOD3级。

1.2.2 CYFRA21-1、CEA水平检测:于SPECT全身骨显像前1d采集患者清晨空腹静脉血3~5mL,静置30min, 3000rpm离心10min,取上清待检测。采用电化学发光法检测血清CYFRA21-1、CEA水平, Cobase601型全自动生化分析仪和相关试剂均购自德国罗氏公司。CYFRA21-1>3.3ng/mL视作阳性, CEA>6.5ng/mL视作阳性。

1.3 数据分析 CYFRA21-1、CEA水平用中位数(四分位数)表示,组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用Spearman相关性分析法,诊断价值采用受试者工作特征曲线(receiver

operating characteristic curve, ROC)分析。各项数据差异性分析采用SPSS20.0软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型NSCLC骨转移发生率 106例NSCLC患者中,确诊为骨转移者62例(占58.59%),其中腺癌骨转移发生率显著高于鳞癌骨转移发生率($P < 0.05$),见表1。

2.2 SPECT全身骨显像骨转移分布情况 62例NSCLC骨转移患者中,骨转移最常见于肋骨(占59.68%),其次为脊柱(占51.61%),详见表2。

2.3 骨转移分级与

表1 不同类型NSCLC骨转移发生率比较

病理类型	骨转移	总例数	骨转移发生率(%)
腺癌	42	65	64.62*
鳞癌	20	41	48.78
合计	62	106	58.59

注:与腺癌骨转移发生率比较, * $P < 0.05$

表2 SPECT全身骨显像骨转移分布情况

转移部位	例数	百分比(%)
肋骨	37	59.68
脊柱	32	51.61
盆骨	21	33.87
四肢骨	10	16.13
颅骨	4	6.45

表3 各骨转移分级CYFRA21-1、CEA水平比较

Soloway分级	例数	CYFRA21-1 (ng/mL)	CEA (ng/mL)
EOD 0	5	3.74 (3.08 ~ 7.95)	2.45 (1.87 ~ 5.63)
EOD 1	32	4.60 (3.04 ~ 7.82)	7.69 (4.28 ~ 17.82)
EOD 2	15	6.02 (4.65 ~ 9.24)	65.32 (37.47 ~ 126.58)
EOD 3	10	9.13 (5.67 ~ 16.98)	87.39 (26.13 ~ 114.96)

表4 SPECT骨显像、CYFRA21-1、CEA单独诊断及联合诊断效能比较

指标	AUC	截点值	灵敏度(%)	特异度(%)
骨显像	0.852	-	90.32	81.81
CYFRA21-1	0.638	19.26	83.87	40.91
CEA	0.695	3.20	48.39	86.36
联合	0.917	-	91.94	86.36

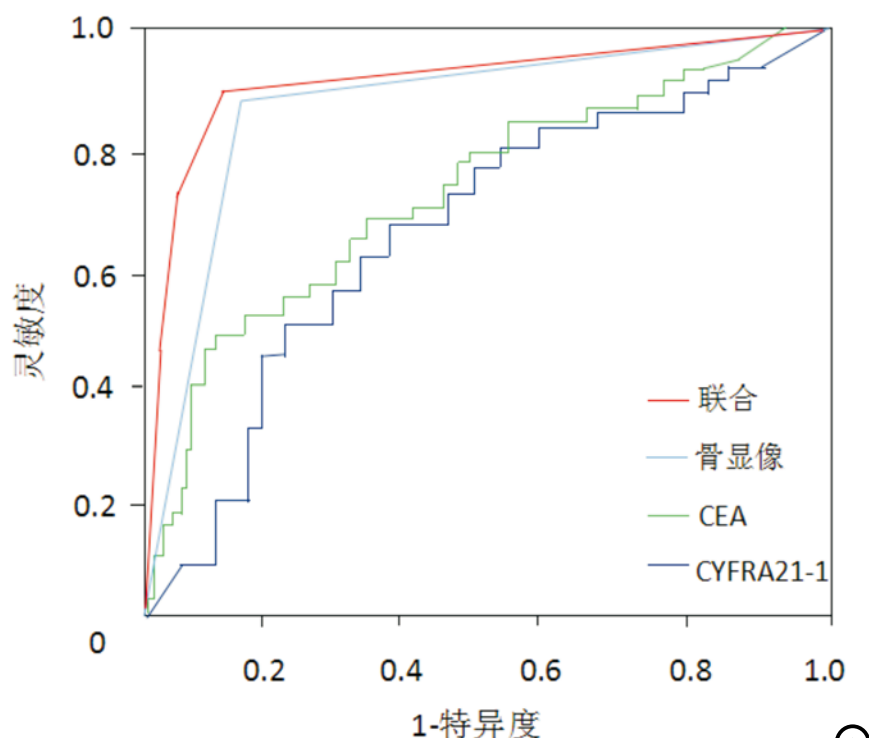


图1 SPECT骨显像、CYFRA21-1、CEA单独诊断及联合诊断ROC曲线

①

CYFRA21-1、CEA水平间的关系

根据Soloway分级标准, EOD0、EOD1、EOD2、EOD3分别为5例、32例、15例和10例。CYFRA21-1、CEA水平随着分级升高而升高。经Spearman相关分析, CYFRA21-1、CEA水平与骨转移分级呈正相关($r=0.317$, $r=0.574$, P 均 <0.05)。

2.4 SPECT骨显像、CYFRA21-1、CEA单独诊断及联合诊断效能比较 经ROC曲线分析, SPECT骨显像联合CYFRA21-1、CEA诊断曲线下面积(area under the curve, AUC)高于各单项检查指标, 诊断价值最高, 详见表4。

3 讨论

NSCLC患者极易出现骨转移, 有研究显示晚期肺癌骨转移发生率约50%, 在NSCLC中又以腺癌骨转移率最高(22.9%~64.91%)^[8-9]。由于骨转移的发生, 对手术切除治疗肺癌疗效造

成了较大影响。所以在临床工作中, 及时发现患者是否伴有骨转移及骨转移特点具有重要临床意义。

本研究中, NSCLC骨转移患者比例占58.59%, 其中腺癌骨转移发生率显著高于鳞癌, 与李磊^[10]等人研究结果一致。肺腺癌较易发生骨转移的原因可能因为腺癌病灶主要集中在肺边缘, 早期无明显临床症状, 大多患者确诊时已发展为中晚期, 出现骨转移。而肺鳞癌病灶主要集中在肺中央, 早期病灶生长于管腔, 会引起阻塞性肺不张、阻塞性肺炎等症状, 往往发现较早, 及时入院治疗避免骨转移, 所以首诊肺鳞癌患者发生骨转移情况较少^[11]。本研究对骨转移分布情况进行分析发现, 肋骨转移病例数最多, 其次为脊柱。考虑可能与以下原因有关: (1)肋骨和脊柱所占面积大, 且数目多, 所以受累几率较大; (2)肋骨和脊柱距离原发病灶最近, 易受到癌细胞直接侵^[12]

犯。

NSCLC的发生与CYFRA21-1、CEA水平高低密切相关。CYFRA21-1主要分布于肠上皮、肺泡上皮等单层上皮细胞中。正常情况下, CYFRA21-1含量低, 在机体内以寡糖形式存在, 当单层上皮细胞受外界因素影响发生凋亡时, 细胞中碎片(含角蛋白)被降解为可溶性物质, 进入血液循环, 使CYFRA21-1水平升高。CEA首次发现于胎儿肠中及结肠癌患者血清中, 被认为是结直肠癌最佳肿瘤标志物。其水平在乳腺癌、肺癌、胃癌等其他恶性肿瘤中也出现升高。王媛^[13]等人在其研究中发现, 肺癌患者CEA浓度明显高于良性肺肿瘤患者及健康者, 具有一定诊断价值。Zhang L^[14]等人指出肺腺癌CEA阳性水平与骨转移相关。本研究结果显示, CYFRA21-1、CEA水平与骨转移分级呈正相关, CYFRA21-1、CEA水平越高, 骨转移分级程度越高, 所以认为CYFRA21-1、CEA水平可一定程度预测NSCLC骨转移趋势, 当患者血清CYFRA21-1、CEA水平出现升高时, 应考虑可能伴有骨转移。

SPECT骨显像是筛选早期骨转移病灶的可靠检查手段。骨显像剂⁹⁹Tc^m-MDP经肘静脉注射后进入血液循环达到全身骨骼中, 与骨骼组织中无机物羟基磷灰石晶体或有机成分发生反应, 在骨组织中沉积, 然后通过SPECT检测骨骼内显像剂分布情况。当骨的无机盐更新代谢速度加快、局部血流灌注量增加、新骨形成及成骨细胞活跃时, 与正常骨组织比较, 该处骨骼能摄取更多⁹⁹Tc^m-MDP, SPECT图像表现为异常放射性核素浓聚灶, 即“热”区; 当骨的无机盐更新代谢速度减慢、局部血流灌注量减少、发生溶骨

性病变时,与正常骨组织比较,该处骨骼能摄取较少 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP, SPECT 图像表现为异常放射性核素缺损或稀疏,即“冷”区。骨骼未发生解剖形态学改变时, SPECT骨显像便可探测到其功能代谢变化,当骨质破坏 $\geq 5\%$ 时, SPECT骨显像异常^[15]。本研究结果显示, SPECT骨显像灵敏度和特异度分别为90.32%和81.81%,与柴华^[16]等人研究中SPECT骨显像灵敏度(91.02%)和特异度(85.98%)相似。SPECT骨显像灵敏度较高,但仍存在漏诊情况,原因可能如下:(1)高度浸润的骨转移瘤使骨髓受累或局部血流受阻, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP无法进入;(2)NSCLC骨转移主要为溶骨性病变, SPECT骨显像对“冷”区检出率低于“热”区检出率;(3)SPECT空间分辨率较低^[17]。出现误诊较多的原因则主要因为 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP并非骨转移瘤的特异性显像剂,当骨骼出现炎症、退行性变、肿瘤或发生骨折、代谢性骨病时,均会使SPECT图像呈现“热”区,从而使SPECT骨显像诊断骨转移假阳性率升高,特异性降低^[18]。本研究采用SPECT骨显像与血清CYFRA21-1、CEA联合诊断NSCLC骨转移,结果显示联合诊断灵敏度、特异度分别为91.94%、86.36%,与各项单独指标诊断,灵敏度进一步提高,有效降低假阴性率。经ROC曲线分析,发现联合诊断AUC最高,具有最高诊断价值。

综上所述, SPECT骨显像对NSCLC骨转移诊断效能较高,可作为NSCLC骨转移初筛的重要手段,当与血清CYFRA21-1、CEA联合诊断时,可弥补SPECT骨显像特异性

较低的缺陷,提高诊断准确性,临床诊断价值更高。

参考文献

- [1] 张仁锋,张岩,温丰标,等. 6,058例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析[J]. 中国肺癌杂志,2016,19(3):129-135.
- [2] 苏光建,肖振州,肖燕萍,等. 血清miR-223的表达及联合CEA、CYFRA21-1对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(8):857-861.
- [3] 王东,孟宪平,陈则君,等. SPECT/CT融合图像与全身骨显像对骨转移瘤诊断的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志,2016,14(4):126-129.
- [4] 石海蓉,张影,陆颖,等. 血清肿瘤标志物在肺癌骨转移诊断中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2018,38(5):331-335.
- [5] 郝艳萍,吴俊,艾风波. CA19-9、CA125、CEA和CYFRA21-1检测对肺腺癌患者骨转移的诊断价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(12):1372-1374.
- [6] 肺癌骨转移诊疗专家共识(2014版)[J]. 中国肺癌杂志,2014,17(2):57-72.
- [7] Soloway M S,Hardeman S W,Hickey D,et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan[J]. Cancer,1988,61(1):195-202.
- [8] 陈申,马锐. 非小细胞肺癌骨转移特征与预后的相关性[J]. 肿瘤学杂志,2017,23(5):384-388.
- [9] 韩亮,王中彬,宋丽萍,等. 肺癌患者全身骨显像联合血清Cyfra21-1、NSE、降钙素检测诊断骨转移的临床意义[J]. 中国临床医学影像杂志,2011,22(3):186-188.
- [10] 李磊,李殿明. 血清碱性磷酸酶和血清钙水平测定对原发性肺癌骨转移的临床诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(2):158-161.
- [11] 赵义刚,勾正兴. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP全身骨显像诊断肺癌骨转移的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(6):645-647.
- [12] Rodrigues M,Stark H,Rendl G,et al. Diagnostic performance of ^{18}F FDG PET-CT compared to bone scintigraphy for the detection of bone metastases in lung cancer patients. [J]. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,2016,60(1):62-68.
- [13] 王媛,张华丽. 肿瘤标志物CEA、NSE、CA125、Pro GRP在肺癌诊断中的价值[J]. 陕西医学杂志,2016,45(1):14-15.
- [14] Zhang L,Liu D,Li L,et al. The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients[J]. BMC Cancer,2017,17(1):96.
- [15] 王永斌,邓智勇,洪涛. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP SPECT骨显像联合血清检测在前列腺癌骨转移的诊断价值[J]. 中国医学装备,2016,13(11):57-60.
- [16] 柴华,韦琳琳,杨志,等. 全身骨显像与肿瘤标志物联合检测对NSCLC骨转移的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(12):628-632.
- [17] 余悦,宋晓良,郝婷婷,等. SPECT结合SPECT/CT骨显像对乳腺癌骨转移的诊断价值[J]. 医学影像学杂志,2016,26(4):637-640.
- [18] Janssen J C,Meißner S,Woythal N,et al. Comparison of hybrid (68)Ga-PSMA-PET/CT and (99m)Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT. [J]. European Radiology,2018,28(2):610-619.

(本文编辑:唐润辉)

【收稿日期】2018-11-22