

论 著

PET/CT联合血清CEA、NSE和CYFRA21-1水平在肺癌诊断中的应用分析

辽宁省沈阳市胸科医院放射影像科
(辽宁 沈阳 110044)

辛 丹

【摘要】目的 探讨PET/CT联合血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和细胞角蛋白19片段21-1(CYFRA21-1)水平在肺癌诊断中应用的价值。**方法** 选取肺癌患者80例,肺良性病患者69例,另选取同时期接受体检的健康人群40例,观察PET/CT联合血清CEA、NSE和CYFRA21-1水平在肺癌诊断中的准确性,并绘制受试者工作曲线(ROC),分析应用价值。**结果** 肺癌组CEA、NSE和CYFRA21-1水平均显著高于肺良性病组和健康组($P < 0.05$)。PET/CT+CEA+NSE+CYFRA21-1联合诊断肺癌敏感性87.62%,特异性92.38%显著高于各指标单独检测。**结论** PET/CT与血清CEA、NSE和CYFRA21-1联合对肺癌进行诊断,敏感性和特异性明显高于各指标单独使用,在肺癌诊断中有独特的临床价值。

【关键词】 肺癌; PET/CT; CEA; NSE; CYFRA21-1

【中图分类号】 R445.3; R734.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.09.017

通讯作者: 辛 丹

Application Analysis of PET/CT Combined with Serum Levels of CEA, NSE, and CYFRA21-1 in the Diagnosis of Lung Cancer

XIN Dan. Department of Radiology Imaging, the Chest Hospital of Shenyang City in Liaoning Province, Shenyang 110044, Liaoning Province, China

[Abstract] **Objective** To discuss the application value of PET/CT combined with serum levels of cancer embryo antigen (CEA), neuron specific enzyme (NSE), and cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** 80 cases of patients with lung cancer and 69 cases of patients with lung benign disease were selected, and another 40 cases of healthy people carried out physical examination during the same period were selected. The accuracy of PET/CT combined with CEA, NSE and CYFRA21-1 in the diagnosis of lung cancer was observed, and the receiver operating curve (ROC) was made to analyze the application value. **Results** The CEA, NSE and CYFRA21-1 levels in the lung cancer group were significantly higher than those in the lung benign disease group and the healthy group ($P < 0.05$). The susceptibility of PET/CT combined with CEA, NSE and CYFRA21-1 levels in the diagnosis of lung cancer was 87.62%, and the specificity was 92.38%, which were significantly higher than those by single detection method. **Conclusion** The susceptibility and specificity by the PET/CT combined with CEA, NSE and CYFRA21-1 levels in the diagnosis of lung cancer are higher than those by single detection method, which has unique clinical value in the diagnosis of lung cancer.

[Key words] Lung Cancer; PET/CT; Cancer Embryo Antigen; Neuron Specific Enzyme; Cytokeratin 19 Fragment 21-1

作为常见的肺原发性恶性肿瘤,肺癌已跃居国内恶性肿瘤排名首位,且死亡率高,治疗效果差。按照病理学现行分类标准,肺癌可以分为小细胞癌和非小细胞癌两大类,非小细胞癌有包括腺鳞癌、大细胞癌、腺癌和鳞状细胞癌等。肺癌初始发病较为隐匿,很难被患者察觉,也很难在早期诊断中发现,所以80%肺癌患者到院就诊时已经发展至晚期,甚至发生骨转移,错失了最佳治疗时机^[1]。因此,提高肺癌早期诊断效果,对于减少肺癌后期转移的可能性,提高患者后期生活质量意义重大。近几年在临床肺癌诊断中,PET/CT和肿瘤标志物癌胚抗原(Cancer embryo antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enzyme, NSE)、细胞角蛋白19片段21-1(Cytokeratin 19 fragment 21-1, CYFRA21-1)检测逐渐取得极大的进展^[2]。本研究通过对三组不同研究对象的联合诊断,探讨PET/CT联合血清CEA、NSE和CYFRA21-1用于肺癌诊断的准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究肺癌和肺良性病患者均选自呼吸科,健康人群为同期体检者,时间为2015年1月至2016年1月。研究对象选例:①肺癌患者80例记为肺癌组,男47例,女33例;年龄21~62岁,平均(41.37±10.45)岁;疾病分类:小细胞癌5例,大细胞癌5例,腺癌26例,鳞癌44例。②肺良性病患者69例记为肺良性疾病组,男

37例, 女32例; 年龄18~60岁, 平均 (39.81 ± 10.57) 岁; 疾病分类: 肺炎17例, 肺结核14例, 慢性阻塞性肺病14例, 支气管扩张11例, 慢性支气管炎9例, 肺脓肿4例。本组患者均符合《实用重症医学》^[3]中相关疾病的诊断。③健康人群40例, 男23例, 女17例; 年龄25~58岁, 平均 (41.63 ± 10.27) 岁。三组患者均有详细的临床资料, 且依从性好。

1.2 病例入选标准 肺癌组: ①均符合《原发性肺癌诊疗规范》^[4]中肺癌的诊断; ②不同时合并肺部良性疾病; ③入组时无咳黄痰等感染迹象; ④血常规检查正常; ⑤体温正常; ⑥无肝肾系统或其它恶性肿瘤疾病。肺良性疾病组: 除肺部良性疾病外物其它脏器或恶性肿瘤疾病。

1.3 PET/CT检查方法 本研究所用仪器为39环PET 40排螺旋CT, 购自德国西门子公司。检查前禁食时间 ≥ 6 h, 受检者平静休息15min后, 确定空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L, 肘静脉注射 ^{18}F -FDG(剂量3.70~5.55MBq/kg), 药物注射后1h, 进行全身PET/CT检查, 迭代法重建, 衰减校正采用CT数据。层厚为5mm, 120kV管电压, 220mA管电流, 高压注射器静脉注射90mL非离子型对比剂(3.5mL/s), 静脉扫描延迟1min, 动脉扫描延迟0.5min, 重建厚度及重叠分别为2.5mm和1.25mm, HRCT层厚0.6mm, 120V管电压, 300mA管电流, 骨算法重建。最后对所得横断面图像统一进行处理。

1.4 血清CEA、NSE和CYFRA21-1水平检测方法 抽取受检者晨起空腹静脉血4mL, 枸橼酸钠抗凝处理, 室温静置20min, 3000rpm/s分离血清, -20°C 低温

保存, 采用电化学发光免疫吸附法检测CEA、NSE和CYFRA21-1水平, 具体检测过程参考《全国临床检验操作规程》^[5]。正常参考值: $\text{CEA} < 5\text{ng/mL}$, $\text{NSE} < 16\text{ng/mL}$, $\text{CYFRA21-1} < 3.6\text{ng/mL}$ 。

1.5 观察指标 ①分别观察肺癌组、肺良性疾病组和C组血清中CEA、NSE和CYFRA21-1水平; ②以健康对照组为对照绘制ROC曲线, 计算曲线下面积(AUC); AUC判定标准: < 0.5 无诊断价值, $0.5 \sim 0.7$ 准确性较低; $0.7 \sim 0.9$ 为准确性较高, ≥ 0.9 为准确性最高。CEA、NSE、CYFRA21-1与PET/CT+CEA+NSE+CYFRA21-1的敏感性与特异性。

1.6 统计学分析 采用SPSS20.0统计学专用工具包对本研究所得数据进行处理, 计数资料两样本比较采用 χ^2 检验, 采用百分率描述; 计量资料采用t检验, 采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述; $P < 0.05$ 时视为差异显著。

2 结果

2.1 各组血清中CEA、NSE和CYFRA21-1水平比较 肺癌组CEA、NSE和CYFRA21-1水平均显著高于肺良性疾病组和C组($P < 0.05$), 见表1。

表1 各组血清中CEA、NSE和CYFRA21-1水平比较

组别	例数	CEA (ng/mL)	NSE (ng/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)
肺癌组	80	31.46 ± 2.15^{ab}	24.96 ± 4.37^{ab}	26.96 ± 1.64^{ab}
肺良性疾病组	69	2.78 ± 0.72^b	10.22 ± 3.31^b	2.41 ± 0.82^b
C组	40	2.12 ± 0.63	9.43 ± 3.12	2.05 ± 0.70

注: 与肺良性疾病组比较, $^aP < 0.05$, 与C组比较, $^bP < 0.05$ 。

表2 PET/CT与各种肿瘤标志物在肺癌诊断中敏感性与特异性比较

检测指标	敏感性 (%)	特异性 (%)
PET/CT	73.54	78.66
CEA	32.81	89.75
NSE	68.49	65.60
CYFRA21-1	84.84	78.57
PET/CT+CEA+NSE+CYFRA21-1	87.62	92.38

2.2 PET/CT诊断结果 本组80例肺癌患者, 黏液表皮样癌2例, 大细胞癌3例, 小细胞癌2例, 中央型肺癌5例, 腺癌15例, 鳞癌19例, 周围型肺癌17例。平均SUV_{max}为 (9.42 ± 2.91) , 典型病例如图1-4所示。

2.3 PET/CT与各种肿瘤标志物在肺癌诊断中敏感性与特异性比较 肿瘤标志物中, CYFRA21-1的敏感性较高84.84%, CEA的特异性最高89.75%, PET/CT与三种标志物联合检测敏感性和特异性均明显提高, 见表2。

2.4 应用ROC曲线评价PET/CT联合肿瘤标志物在肺癌中的诊断价值 通过以健康对照组为对照绘制ROC曲线如下图5所示, 肺癌组患者PET/CT、CEA、NSE、CYFRA21-1以及联合诊断的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.72、0.68、0.67、0.74、0.78, 说明PET/CT和肿瘤标志物均具有诊断价值, 其中联合诊断的ROC曲线下面积明显高于单项诊断结果。

3 讨论

肺癌多发生于支气管粘膜上皮, 分为小细胞和非小细胞肺癌两大类, 多数患者来院就诊时已处于肺癌晚期。作为一种亲骨性

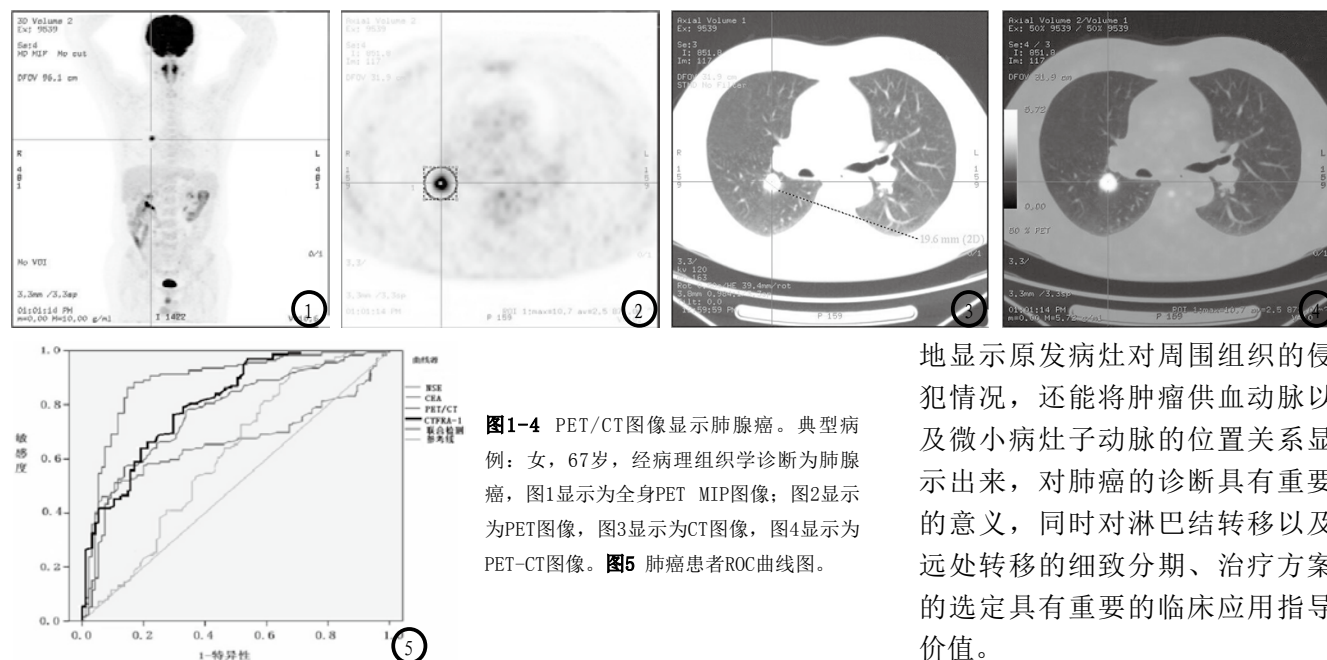


图1-4 PET/CT图像显示肺腺癌。典型病例：女，67岁，经病理组织学诊断为肺腺癌，图1显示为全身PET MIP图像；图2显示为PET图像，图3显示为CT图像，图4显示为PET-CT图像。图5 肺癌患者ROC曲线图。

地显示原发病灶对周围组织的侵犯情况，还能将肿瘤供血动脉以及微小病灶子动脉的位置关系显示出来，对肺癌的诊断具有重要的意义，同时对淋巴结转移以及远处转移的细致分期、治疗方案的选定具有重要的临床应用指导价值。

有学者将其用于肺内单发结节诊断，结果显示PET/CT的敏感性和特异性高达93.9%和88.9%^[8]。本研究结果显示，PET/CT诊断的敏感度和特异度达到73.54%和78.66%，进一步说明此种检测方法对肺癌的诊断尤为重要。

CEA常存在于细胞表面，是一种结构复杂的可溶性糖蛋白，属于免疫球蛋白超家族中的一员，执行癌细胞之间及其与基质胶原之间的黏附反应，在肿瘤生长、转移中作用显著。正常人群血清中CEA含量通常比较低，良性病中CEA浓度也 $<10\text{ng/mL}$ ，但是随着肿瘤的生长发展，CEA会呈现出重新表达情况。长期研究发现，肿瘤组织中患者CEA水平升高与癌基因变化有关，当细胞发生癌变时，与之相对应染色体中的基因发生阻抑，导致原先被阻抑的基因重新活跃于癌组织中，然后表达合成CEA，血清中CEA水平升高^[9]。国内外多数学者研究均指出肺癌病理类型与CEA有相关性^[10-11]。临床实践证明，肿瘤分期越晚，CEA在患者体液和血液中的浓度升高越明显，对肿瘤患者

恶性肿瘤，病情发展至后期很容易发生骨转移，此时患者多以病理性骨折、活动受限和病变部位疼痛为临床主要表现，严重影响患者的生活质量。肺癌的具体发病机制临床尚不明确，但是对于该病发病危险因素的研究临床已非常成熟，包括遗传因素、病毒感染、营养失调、空气污染、氡和氡子体、职业暴露及吸烟等，危险系数最高的是吸烟。有学者调查显示，男性肺癌患病80%以上与吸烟有关^[6]。遗传因素对肺癌的影响也越来越被临床研究所重视，国内外多数学者均研究指出肺癌发病率的升高与肺癌家族史有密切关系^[7]。通常发病后，肺癌会呈现出多阶段发展趋势，肿瘤标志物存在于机液体，同时也是肿瘤发展过程中分泌的活性物质，所以可辅助作用于肿瘤早期诊断。CEA、NSE和CYFRA21-1是临床常见的肿瘤标志物，长期肿瘤病理学和临床研究均证实肺癌组织有显著异质性，肿瘤标志物CEA、NSE和CYFRA21-1可以有效反映肿瘤负荷、癌症分期及疾病病程，对于检测肿瘤的转移和复发也具有积极意义。

PET/CT将解剖显像和功能显像有机结合在一起的新兴影像设备，在肿瘤诊断中的价值已得到临床充分肯定。PET可以从分子水平上反应机体代谢、生化、病理和生理的改变，而螺旋CT则能够将人体组织的精细解剖结构显示出来，两者联合在一起实现了PET和CT图像的同机融合，将两种技术的优缺点进行了有机互补。一次检查便能够获得横断面、矢状面和冠状面三维结构的全身断层图像，有效提高了肿瘤及其分期的鉴别效果。此外，PET/CT还可显示病灶区血供和功能代谢情况，在临床上肺癌的术前诊断和临床分期中的应用越来越广泛。在扫描过程中，所用显像剂为 ^{18}F -FDG，在患者机体内可参与葡萄糖的代谢，具有葡萄糖类似物的特征，PET/CT扫描技术正是利用此理论基础，再加上肺癌细胞增殖较快，葡萄糖代谢相对来说较为旺盛，恶性肿瘤细胞会大量摄取 ^{18}F -FDG，而后通过PET/CT扫描表现出来高代谢病灶，据此做出诊断。国内外大量研究资料表明^[10-12]，PET/CT检查提高了肺癌T分期的诊断价值，不仅可以清晰

病情诊断和预后治疗具有良好的辅助作用^[12]。这一本研究结果中肺癌组患者CEA较肺良性疾病组和C组明显升高结果相符合。另外通过对以往文献的总结,本研究还得出以下结论:如果肿瘤出现反复发作情况,则患者体内CEA会明显升高;肿瘤后期CEA不断升高,预示患者生存期会缩短,这些结论均有助于临床判断肺癌患者病情及预后。

NSE属于肝糖分解多肽类的一种,存在于神经内分泌组织、周围神经组织和大脑神经元中,是烯醇化酶的异构体。在神经源性肿瘤和神经内分泌细胞中,能够检测出许多NSE,通常是正常肺组织的3~35倍。小细胞肺癌起源神经内分泌组织,可产生大量神经特异性烯醇化酶,所以NSE在小细胞肺癌诊断中具有独特的优势,不仅能够反应肿瘤负荷、病期、疾病病程,还能表现肿瘤复发与转移情况。有国外学者分别对肺癌患者确诊、化疗后及复发时NSE进行检测,结果显示,小细胞肺癌中NSE阳性率高达73%显著高于其它类型肺癌中NSE阳性率,可见NSE对小细胞肺癌有较高的特异性和灵敏度^[13]。陈阳阳等学者^[14]指出,NSE在晚期肿瘤患者体内的表达水平会显著上升,与本研究中肺癌组患者NSE浓度升高具有一致性。

细胞角蛋白(Cell keratin, CK)在恶性细胞上皮和正常细胞中起着支架作用,根据其双电泳和分子量等的不同被分为20种类型,表达最丰富的为CK18和CK19。CYFRA21-1是CK19的片段,是最早在鳞癌细胞中被检测出的细胞角蛋白,在恶性肿瘤诊断中扮演着重要角色。一旦细胞发生癌变,CK19的释放便会增加,然后经癌变细胞凋亡和蛋白酶降解

被释放入患者血液。刘枋等研究报告^[15],CYFRA21-1在鳞癌中的水平最高,其次是腺癌和小细胞癌,敏感性可达71.4%。鉴于CYFRA21-1对鳞癌的高特异性,临床常将其作为非小细胞肺癌诊断的重要指标。

本研究对肺癌患者性PET/CT和血清CEA、NSE和CYFRA21-1联合诊断结果显示,肺癌组血清CEA、NSE和CYFRA21-1水平显著高于肺良性病组和健康人群组,PET/CT和血清CEA、NSE和CYFRA21-1联合诊断敏感性和特异性分别为87.62%和92.38%明显高于其它各项指标检测的敏感性和特异性。

综上所述,任何肿瘤的诊断均不是一种检测方法能够做到的,肺癌亦是如此。PET/CT作为一种复合影像诊断模式,具有应用范围广,速度快和灵敏度高等特点,将其与肿瘤标志物CEA、NSE和CYFRA21-1联合用于肺癌诊断,可达到优势互补的效果,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 李海燕,刘红,王静,等.肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J].中国老年学杂志,2012,32(1):46-48.
- [2] 周玉凤,夏淦林.¹⁸F-FDG PET-CT显像对非小细胞肺癌术前区域淋巴结诊断及分期的临床价值[J].中国CT和MRI杂志,2014,12(3):70-74.
- [3] 高友山.实用重症医学[M].北京:人民卫生出版社,2010:56-58.
- [4] 支修益,吴一龙,马胜林,等.原发性肺癌诊疗规范(2011年版)[J].中国肺癌杂志,2012,15(12):677-688.
- [5] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M],东南大学出版社,2006:87.
- [6] Terada KY, Ahn HJ, Kessel B. Differences in risk for type 1 and type 2 ovarian cancer in a large cancer screening trial[J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(3): e25.

- [7] Cheung M, Kadariya Y, Pei J, et al. An asbestos-exposed family with multiple cases of pleural malignant mesothelioma without inheritance of a predisposing BAP1 mutation[J]. Cancer Genet, 2015, 208(10): 502-507.
- [8] 季鹏.全身弥散加权成像在恶性肿瘤远处转移中的价值[J].中国CT和MRI杂志,2014,12(9):100-103.
- [9] 税莉莉.肺癌患者血清中CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC检测的临床意义[J].西安交通大学学报(医学版),2010,31(6):708-710.
- [10] 程黎明,邓玲燕,李辉军,等.血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断与临床分期中的应用[J].华中科技大学学报(医学版),2010,39(03):402-407.
- [11] Tas F, Bilgin E, Tastekin D, et al. Clinical significance of serum laminin levels in patients with lung cancer[J]. Biomed Rep, 2016, 4(4): 485-488.
- [12] 吴杰,骆骥才,张钧,等.CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC联合应用诊断肺癌的意义[J].临床检验杂志,2011,29(7):535-537.
- [13] 黄宗华,徐丹丹,张飞艳,等.血清ProGRP和NSE对评价小细胞肺癌化疗疗效及其预后的价值[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(22):1774-1778.
- [14] 陈阳阳,张洁,徐国宾.晚期肺癌患者一线化疗后6种血清肿瘤标志物水平的变化及意义[J].临床检验杂志,2015,33(2):124-129.
- [15] 刘枋,林志强,陈慧菁,等.血清Cyfra21-1和SELDI技术联合检测肺鳞癌的临床意义[J].肿瘤防治研究,2011,38(5):539-541,561.

(本文编辑:汪兵)

【收稿日期】2016-07-25