

常用血清肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤 诊断价值的初步探讨

宋 燕 何美琳 邵冬华 梁国威

摘 要 **目的** 初步探讨常用血清肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原 724 (carbohydrate antigen 724, CA724) 和糖类抗原 242 (carbohydrate antigen 242, CA242) 对初诊腹膜假黏液瘤的诊断价值。**方法** 研究对象包括 28 例经病理确诊的腹膜假黏液瘤患者, 23 例肠梗阻、肠炎等良性腹部疾病患者及 29 例健康体检者, 应用化学发光法测定上述 3 组研究对象血清中 CEA、CA125、CA199、CA724 和 CA242 的含量, 分析其在 3 组研究对象血清中的表达情况, 采用 ROC 曲线分析各检测项目对腹膜假黏液瘤的敏感度和特异性。**结果** 腹膜假黏液瘤患者血清中 5 种肿瘤标志物的表达水平显著高于良性疾病组和健康对照组 (P 均 < 0.05), 其中 CEA、CA125、CA199、CA724 和 CA242 对疾病的敏感度分别是 89.3%、89.3%、78.6%、92.9% 和 89.3%, 特异性分别为 100.0%、98.1%、98.1%、92.3% 和 98.1%, 曲线下面积分别为 0.945、0.942、0.875、0.966 和 0.954。将 5 种肿瘤标志物联合检测, 发现该组合对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度为 100.0%, 特异性为 80.8%, 阳性预测值为 73.7%, 阴性预测值为 100%。**结论** 5 种肿瘤标志物联合检测对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度高于单个肿瘤标志物, 且联合检测对疾病的阴性预测值可达 100%, 该组合可辅助临床对非黏液瘤患者做出排除诊断。

关键词 腹膜假黏液瘤 肿瘤标志物 ROC 曲线

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.031

Investigation on the Diagnosis Value of Serum Tumor Markers in Patients with Pseudomyxoma Peritonei. Song Yan, He Meilin, Shao Donghua, et al. Department of Clinical Laboratory, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical value of serum CEA, CA125, CA199, CA724 and CA242 in patients with Pseudomyxoma peritonei (PMP). **Methods** Expression of CEA, CA125, CA199, CA724 and CA242 in 28 cases of PMP, 23 cases with benign abdominal diseases and 29 health adults was detected by the technology of chemiluminescence. ROC curve was applied to analyze the sensitivity and specificity of tumor markers. **Results** Expression of serum CEA, CA125, CA199, CA724 and CA242 was significantly higher in PMP patients than those in benign abdominal disease group and control group ($P < 0.05$). Sensitivity of CEA, CA125, CA199, CA724 and CA242 were 89.3%, 89.3%, 78.6%, 92.9% and 89.3%, while specificity were 100.0%, 98.1%, 98.1%, 92.3% and 98.1%. Area under curve were 0.945, 0.942, 0.875, 0.967 and 0.954. The combination of CEA, CA125, CA199, CA724 and CA242 was more appropriate than single tumor marker, and sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the combination were 100.0%, 80.8%, 73.7% and 100.0%, respectively. **Conclusion** Combination of CEA, CA125, CA199, CA724 and CA242 was more useful in diagnosis of PMP than single tumor marker, while sensitivity and negative predictive value of the combination were 100%, which means PMP could be excluded while the result of combined tumor markers was negative.

Key words Pseudomyxoma peritonei; Tumor marker; ROC curve

腹膜假黏液瘤 (pseudomyxoma peritonei, PMP) 是一种以黏液蛋白性腹腔积液和弥漫性种植于腹膜表面的黏液蛋白性瘤为特点的综合征, 该病进展缓慢, 临床症状不典型, 误诊率高且易复发, 早期诊断和治

疗可以明显改善患者预后^[1]。由于本病发生率低, 对于腹膜假黏液瘤患者血清中肿瘤标志物的表达情况文献报道较少。笔者医院的黏液瘤科为笔者收集病例及相关资料提供了方便条件, 本研究就将目前实验室常用的血清肿瘤标志物在腹膜假黏液瘤初诊患者的诊断价值进行初步探讨。

材料与方法

1. 研究对象: (1) 患者组: 2013 年 1 月 ~ 2015 年

基金项目: 航天中心医院院内课题 (YN201321)

作者单位: 100049 北京, 航天中心医院检验科

通讯作者: 梁国威, 电子信箱: lgw721@163.com

2 月航天中心医院黏液瘤科收治的初诊且未接受任何治疗的腹膜假黏液瘤患者 28 例,患者年龄 36 ~ 74 岁,平均年龄 54.6 ± 10.0 岁,其中男性 19 例,女性 9 例。按照 2010 年 WHO 消化系统肿瘤分类标准,低级别黏液性肿瘤 18 例,高级别黏液性肿瘤 10 例。(2) 良性疾病组:2013 年 1 月 ~ 2015 年 2 月航天中心医院收治的 23 例良性腹部疾病患者,包括肠炎、肠梗阻等,患者年龄 35 ~ 80 岁,平均年龄 62.4 ± 13.5 岁,其中男性 12 例,女性 11 例。(3) 健康对照组:选择在笔者医院健康查体中心体检正常的 29 例为对照组,年龄 34 ~ 65 岁,平均年龄 52.0 ± 7.8 岁,其中男性 16 例,女性 13 例。

2. 标本收集:所有研究对象抽取空腹静脉血 3 ~ 4ml,3000r/min,离心 6min,血清 -20℃ 保存待用。

3. 标本检测:采用化学发光法测定所有研究对象血清中的 CEA、CA125、CA199 和 CA724,采用流式荧光技术检测样本中的 CA242,其中 CEA、CA125、CA199 采用雅培 ARCHITECT 全自动化学发光免疫分析仪(美国雅培公司),CA724 采用 Autobio A2000 全自动化学发光仪检测(郑州安图生物工程股份有限公司),CA242 采用 Luminex 200 多功能流式点阵仪(上海透景生命科技有限公司),检测所用试剂、定

标及质控品均由原厂家配套提供,并严格按照说明书操作。本单位所采用的 5 种肿瘤标志物临界值均参考厂家给定范围,即 $CEA > 10\text{ng/ml}$ 、 $CA125 > 35\text{U/ml}$ 、 $CA199 > 37\text{U/ml}$ 、 $CA724 > 10\text{U/ml}$ 、 $CA242 > 20\text{kU/L}$ 判定为阳性。

4. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理,非正态分布数据以中位数(25%,75%)表示,并转换为自然对数后进行比较。组间比较采用单因素方差分析,采用 ROC 曲线评价 5 种肿瘤标志物的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 5 种肿瘤标志物在 3 组研究对象血清标本中表达情况:分析比较 5 种肿瘤标志物在健康对照组(1 组)、腹部良性疾病组(2 组)和腹膜假黏液瘤患者组(3 组)3 组研究对象血清中的表达情况,结果显示 CEA(图 1A)、CA125(图 1B)、CA199(图 1C)、CA724(图 1D)和 CA242(图 1E)在健康对照组和良性疾病组间的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$),而在健康对照组和腹膜假黏液瘤组、良性疾病组和腹膜假黏液瘤组间的表达差异均有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果见表 1 和图 1(图中数据为转化后的自然对数值)。

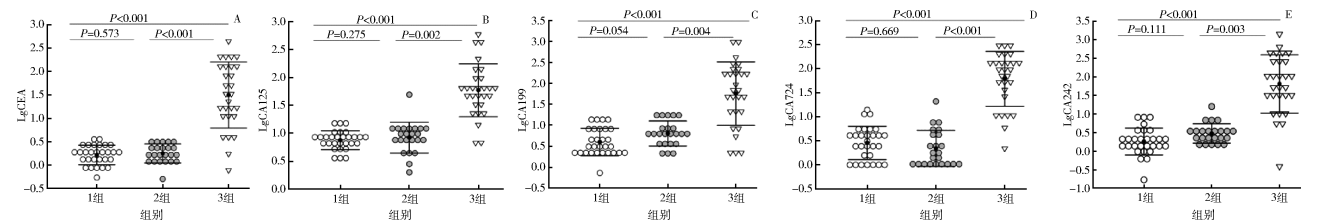


图 1 5 种肿瘤标志物在 3 组研究对象中的表达情况比较

图中数据为转化后的自然对数值,图 A ~ E 分别表示 CEA,CA125,CA199,CA724 和 CA242 在 3 组中的表达情况

表 1 5 种肿瘤标志物在 3 组研究对象血清中表达情况

肿瘤标志物	健康体检组	腹部良性疾病组	腹膜假黏液瘤组
CEA (ng/ml)	1.78 (1.14, 2.45)	1.73 (1.33, 2.68)	33.77 (11.78, 127.13)
CA125 (U/ml)	8.00 (5.90, 9.35)	8.60 (6.70, 11.80)	59.10 (32.48, 102.95)
CA199 (U/ml)	3.23 (2.00, 7.99)	6.27 (3.73, 10.06)	69.53 (19.92, 189.61)
CA724 (U/ml)	2.78 (1.28, 4.68)	1.71 (1.00, 4.67)	94.32 (28.80, 147.65)
CA242 (kU/L)	1.85 (1.24, 2.93)	3.12 (2.05, 3.52)	75.31 (26.84, 273.29)

2. ROC 曲线分析 5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度和特异性:从图 1 可见,5 种肿瘤标志物在健康体检者和良性病组间的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$),因此将健康对照组和良性疾病组合并为一组,称为对照组,采用 ROC 曲线分析 5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度和特异

性,结果显示 5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤都有较好的敏感度和特异性,敏感度最好的是 CA724,曲线下面积 0.966,敏感度为 92.9%,最差的为 CA199,曲线下面积是 0.875,敏感度为 78.6%。特异性最好的标志物是 CEA,特异性为 100.0%,特异性最差的标志物是 CA724,为 92.3%,但是根据 ROC 曲线所得的

5 种肿瘤标志物的临界值(cutoff 值)均在笔者单位设定的参考范围内。根据笔者单位的临界值,5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度分别为 78.6%、71.4%、67.9%、89.3% 和 78.6%,特异性分别为 100.0%、98.0%、100.0%、92.3% 和 100.0%。具体结果见图 2 和表 2。

3. 分析 5 种肿瘤标志物联合检测对腹膜假黏液瘤的诊断价值:将 5 种肿瘤标志物联合检测,以本单位设定的临界值作为该检测项目的 cutoff 值,分析 CEA + CA125 + CA199 + CA724 + CA242 组合在对照组和腹膜假黏液瘤疾病组中表达的敏感度和特异性,并进一步分析其阳性预测值和阴性预测值,结果表

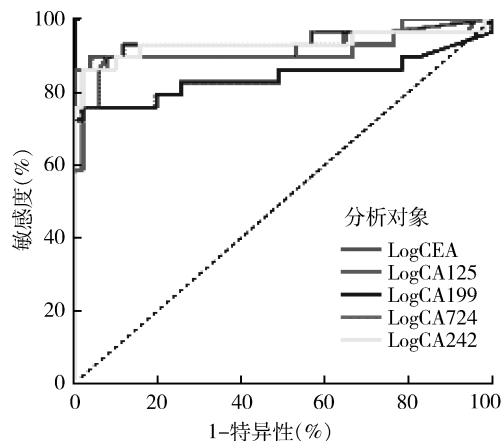


图 2 5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤诊断的 ROC 曲线图

表 2 5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度和特异性

肿瘤标志物	根据 ROC 曲线计算				根据本单位参考范围计算		
	临界值	敏感度(%)	特异性(%)	曲线下面积	参考范围	敏感度(%)	特异性(%)
CEA (ng/ml)	3.61	89.3	100.0	0.945	0 ~ 10	78.6	100.0
CA125 (U/ml)	16.70	89.3	98.1	0.942	0 ~ 35	71.4	98.1
CA199 (U/ml)	18.22	78.6	98.1	0.875	0 ~ 37	67.9	100.0
CA724 (U/ml)	8.16	92.9	92.3	0.966	0 ~ 10	89.3	92.3
CA242 (kU/L)	9.06	89.3	98.1	0.954	0 ~ 20	78.6	100.0

明,5 种肿瘤标志物联合检测对腹膜假黏液瘤的敏感度是 100.0%,特异性是 90.4%,阳性预测值为 84.8%,阴性预测值为 100%,具体结果见表 3。

表 3 5 种肿瘤标志物组合在两组研究对象中的表达情况

临床诊断分组	5 种肿瘤标志物联合诊断分组		合计
	阳性	阴性	
对照组(健康体检组 + 良性病组)	5	47	52
疾病组(腹膜假黏液瘤组)	28	0	28
合计	33	47	80

讨 论

腹膜假黏液瘤临床发生率低,每年约为(1~2)/100 万^[2]。该病来源较多,如阑尾、卵巢、结直肠等,但目前认为绝大多数病例来源于阑尾^[3]。2010 年,第 4 版《WHO 消化系统肿瘤分类》中将 PMP 分为低级别和高级别两类,它们有着不同的生物学行为^[4]。虽然大多数腹膜假黏液瘤有着良性的细胞学特征,但是其生物学行为常是恶性的,主要原因是该病容易累及周围器官,手术难以切除彻底,容易复发,大部分患者的 5 年和 10 年生存率分别约为 50%~81% 和 18.2%~32.0%^[5,6]。

腹膜假黏液瘤起病隐匿,临床症状不典型,而且临床症状与疾病的进展和来源密切相关。如在疾病的早期,约 25% 的患者会有类似阑尾炎的临床症状,

20%~30% 的患者会有下腹部的不适,如下腹疼痛,一些女性患者则常以妇科疾病收治入院。30%~50% 的进展期患者常表现为腹痛、腹胀、腹腔积液和肠梗阻等^[7]。腹膜假黏液瘤临床症状的不典型常导致医生对疾病的误诊。

除了临床症状不典型,腹膜假黏液瘤的影像学检查也无特异性,患者多是在开腹手术或者腹腔镜镜检查时发现并被确诊,术前诊断率往往不高,延误了疾病的诊治^[8~10]。血清肿瘤标志物检测由于操作方便等优点,是目前临床进行疾病筛查和疗效、复发观察常用的指标。关于血清肿瘤标志物在腹膜假黏液瘤患者血清中的表达情况,目前文献报道较少,将检索到的文献综合分析,可知目前对于腹膜假黏液瘤辅助诊断常用的血清肿瘤标志物是 CEA、CA199 和 CA125。Carmignani 等^[11]研究发现,术前血清 CEA 和 CA199 的浓度与患者术后生存期密切相关,而且疾病复发时血清 CEA 和 CA199 的浓度越高,二次减瘤术和腹腔温热灌注化疗后患者生存期越短。Koh 等^[12]的研究也证实术前 CA199 的浓度与患者预后明显相关。

目前国内关于血清肿瘤标志物在腹膜假黏液瘤患者血清中的表达情况文献报道较少,分析其原因,主要是该病发生率低,标本收集困难,而笔者医院有特色黏液瘤科,为标本和病例的收集提供了便利。基

于此,笔者收集了 2013 年 4 月~2015 年 9 月笔者医院收治的初诊腹膜假黏液瘤患者血清标本,同时收集健康体检者和腹部良性疾病患者作为对照组,分析了 5 种常用肿瘤标志物 CEA、CA125、CA199、CA724 和 CA242 在初诊患者血清中的表达情况。本研究结果显示,这 5 种血清肿瘤标志物在良性疾病组和健康体检组两组间表达差异无统计学意义($P>0.05$),而在健康体检组和腹膜假黏液瘤组以及良性疾病组和腹膜假黏液瘤组间表达均差异有统计学意义(P 均 <0.05),具体结果见图 1。

笔者将健康体检组和良性疾病组合并为一组,称为对照组,进一步采用 ROC 曲线分析了 5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度和特异性,结果显示,5 种肿瘤标志物 CEA、CA125、CA199、CA724 和 CA242 对疾病的敏感度分别为 89.3%、89.3%、78.6%、92.9% 和 89.3%,特异性分别为 100.0%、98.1%、98.1%、92.3% 和 98.1%,曲线下面积分别为 0.945、0.942、0.875、0.967 和 0.954。但是笔者发现根据 ROC 曲线所得的各检测项目的临界值均在本单位设定的参考范围内,分析原因主要是本研究所包含的研究对象样本数相对较少,代表性差所致。根据本单位设定的临界值,笔者重新统计了 5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤的敏感度和特异性,结果显示 CEA、CA125、CA199、CA724 和 CA242 对腹膜假黏液瘤的敏感度分别为 78.6%、71.4%、67.9%、89.3% 和 78.6%,特异性分别为 100.0%、98.1%、100.0%、92.3% 和 100.0%,具体结果见图 2 和表 2。从笔者的研究结果看,5 种肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤均有较好的敏感度和特异性,将 5 种肿瘤标志物联合检测,以本笔者医院设定的临界值作为判断 cutoff 值,该组合对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度为 100.0%,特异性为 90.4%,阳性预测值为 84.8%,阴性预测值为 100%,结果见表 3。

综合笔者的研究结果可知,5 种肿瘤标志物联合

检测对腹膜假黏液瘤诊断的敏感度高于单个肿瘤标志物,且联合检测对疾病的阴性预测值可达 100%,即该组合检测阴性的患者基本可排除腹膜假黏液瘤的诊断,此结论对辅助临床对非黏液瘤患者做出排除诊断有较大的临床意义。由于腹膜假黏液瘤发生率低,标本收集困难,本项研究所包括病例数较少,研究结论还有待于扩大样本量进一步验证。

参考文献

- 1 Wang H, Wang XJ, Ju YF, *et al.* Clinicopathological features and prognosis of pseudomyxoma peritonei [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7 (1): 185 - 190
- 2 Smeenk RM, van Velthuisen ML, Verwaal VJ, *et al.* Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(2): 196 - 201
- 3 张和平,孙宇,黄小征,等.腹膜黏液性肿瘤临床病理特征分析及其起源探讨[J].*中华病理学杂志*,2014,43(3):163 - 168
- 4 Bosman FT, Cameiro F, Hruban RH, *et al.* World Health Organization classification of tumours of the digestive system[M]. Lyon: IARC Press, 2010
- 5 Bevan KE, Mohamed F, Moran BJ. Pseudomyxoma peritonei [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(1):44 - 50
- 6 Miner TJ, Shia J, Jaques DP, *et al.* Longterm survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy[J]. *Ann Surg*, 2005, 241(2): 300 - 308
- 7 Amini A, Masoumi - Moghaddam S, Ehteda A, *et al.* Secreted mucins in pseudomyxoma peritonei: pathophysiological significance and potential therapeutic prospects[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9:71 - 82
- 8 李艳青,胡君,温宏武.腹膜假黏液瘤诊治的研究进展[J].*中华妇产科杂志*,2014,4(1):70 - 72
- 9 唐鸿生,崔书中,巴明臣.腹膜假性黏液瘤的临床综合诊治现状[J].*中华外科杂志*,2010,48(7):550 - 552
- 10 李江琳,徐波,曹杰.腹膜假黏液瘤的研究进展[J].*国际外科学杂志*,2013,40(7):468 - 471
- 11 Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, *et al.* Utility of CEA and CA 19 - 9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix [J]. *J Surg Oncol*, 2004, 87(4):162 - 166
- 12 Koh JL, Liauw W, Chua J, *et al.* Carbohydrate antigen 19 - 9 (CA 19 - 9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Gastrointest Oncol*, 2013, 4(2): 173 - 181

(收稿日期:2015 - 10 - 23)

(修回日期:2015 - 10 - 30)

(上接第 80 页)

- 8 Pelosi E, Arena V, Baudino B, *et al.* Pre - operative lymphatic mapping and intraoperative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2003,24(9):971 - 975
- 9 Kharkwal G, Chandra V, Fatima I, *et al.* Ormeloxifene inhibits osteoclast differentiation in parallel to downregulating RANKL - induced ROS generation and suppressing the activation of ERK and JNK in murine RAW264.7 cells[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012,48(3):261 - 270
- 10 Du Z, Steck R, Doan N, *et al.* Estrogen deficiency - associated bone

loss in the maxilla: a methodology to quantify the changes in the maxillary intra - radicular alveolar bone in an ovariectomized rat osteoporosis model[J]. *Tissue Eng Part C: Methods*, 2014,21(5):458 - 466

- 11 Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, *et al.* The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research [J]. *Comp Med*, 2008, 58 (5):424
- 12 李明,吕厚辰,尹鹏滨,等.两种卵巢切除术式建立大鼠骨质疏松模型的优势比较[J].*解放军医学院学报*,2015,36(4):383 - 387

(收稿日期:2015 - 10 - 29)

(修回日期:2015 - 11 - 16)