

· 论 著 ·

血清中癌胚抗原和细胞角蛋白片段 19 对局部中晚期肺癌疗效的评价

郝文胜, 周俊平, 付贵峰

(中国人民解放军一〇五医院, 合肥 230031)

摘要:目的 分析癌胚抗原和细胞角蛋白片段 19 作为局部中晚期肺癌疗效评价指标的临床价值。方法 以癌胚抗原和细胞角蛋白片段 19 升高的 186 例局部中晚期肺癌患者作为研究对象, 所有患者均采用放化疗治疗。回顾性研究患者治疗前后血清肿瘤标志物与疗效变化的关系。结果 186 例患者治疗后, CR 10 例, PR 29 例, SD 126 例, PD 21 例。不同疗效组患者治疗前后的血清肿瘤标志物水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。以血清中癌胚抗原、细胞角蛋白片段 19、联合检测水平对中晚期肺癌疗效进行预测, 其受试者工作特征曲线下面积分别为 0.663、0.671、0.865。结论 治疗前后的血清肿瘤标志物变化可以预测局部中晚期肺癌患者的疗效, 且联合检测的效果优于单项检测。

关键词: 癌胚抗原; 细胞角蛋白片段 19; 评价价值

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)11-1216-02

To analysis the appraisal value of carcino-embryonic antigen and cytokeratin-19-fragment of curative effect on locally advanced lung cancer

Hao Wensheng, Zhou Junping, Fu Guifeng

(Department of Oncology, People's Liberation Army 105 Hospital, Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: Objective To analysis the appraisal value of carcino-embryonic antigen and cytokeratin-19-fragment which as evaluation index on locally advanced lung cancer. **Methods** The carcino-embryonic antigen and cytokeratin-19-fragment was elevated in 186 locally advanced lung cancer patients as the object of study, all patients were treated by radiotherapy and chemotherapy treatment. The relationship between serum tumor markers and therapeutic of patients before and after treatment were retrospective studied. **Results** 186 patients after treatment, 10 patients was CR, 29 patients was PR, 126 patients was SD, 21 patients was PD. The serum tumor markers level of different image effect group before and after treatment in patients were compared, the difference had statistically significant ($P < 0.05$). The carcino-embryonic antigen, cytokeratin-19-fragment, joint detection level as predictive index of advanced lung cancer, the receiver operating characteristic of area under the curve were 0.663, 0.671, 0.865. **Conclusion** The serum tumor markers before and after treatment can predict changes in local advanced lung cancer patients, and the effect of combined detection is better than single detection.

Key words: carcinoembryonic antigen; cytokeratin-19-fragment; evaluation value

肺癌是我国常见恶性肿瘤之一^[1], 中、晚期肺癌的生存率显著低于早期肺癌。同期放化疗对局部中晚期肺癌患者是一种有效的治疗方法^[2]。众所周知, 放化疗在治疗过程中会不同程度的损伤机体生理功能。在治疗过程中尽早评价疗效, 避免过度治疗和终止无效治疗十分重要。目前临床以影像检查作为疗效判断标准, 在实际应用中存在诸多不足之处: (1) 影像学改变出现较晚, 不利于早期疗效判断; (2) 不能准确反映其他部位转移等病情变化; (3) 不能反映全身肿瘤负荷改变。肿瘤标志物产生于肿瘤细胞, 可反映肿瘤细胞的增殖活性和数量, 其治疗前后的变化能够反映肿瘤负荷的全面改变, 有望成为辅助评价患者治疗疗效的判断指标^[3-5]。本研究以治疗前癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 和细胞角蛋白片段 19 (cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1) 升高的局部中晚期肺癌患者作为研究对象, 分析 CEA 和 CYFRA21-1 对局部中晚期肺癌疗效的评价价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象均为 2009 年 1 月至 2011 年 1 月本科收治的局部中晚期肺癌患者 186 例, 其中男 122 例, 女 64 例; 年龄 29~76 岁, 平均 (52.8±11.6) 岁。腺癌 110 例, 鳞癌 45 例, 不典型类癌 5 例, 腺鳞癌 3 例, 小细胞癌 7 例, 大细胞癌

3 例, 病理类型未定者 13 例。治疗前 CEA 升高 158 例, CYFRA21-1 升高 114 例, 两者均升高 86 例。纳入标准: 吸烟者治疗前 CYFRA21-1 > 3.3 ng/μL 和 (或) CEA > 4.3 ng/μL, 不吸烟者治疗前 CYFRA21-1 > 3.3 ng/μL 和 (或) CEA > 3.4 ng/μL; (2) 治疗前病灶可进行影像学评价。排除标准: 支气管黏膜原位癌, I a 期、I b 期肺癌。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 以癌胚抗原和细胞角蛋白片段 19 升高的 186 例局部中晚期肺癌患者作为研究对象, 所有患者均采用放化疗同期治疗。回顾性研究患者治疗前后血清肿瘤标志物变化与疗效的关系。

1.2.2 疗效评定标准 根据实体瘤疗效评价指标 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[6], 通过肿瘤最长径总和变化评价治疗的近期疗效: (1) 完全缓解 (complete remission, CR): 全部病灶消失大于或等于 4 周; (2) 部分缓解 (partial response, PR): 病灶缩小 30% 大于或等于 4 周; (3) 进展 (progressive disease, PD): 病灶增加 20%, 及 SD (非 PR/PD)。

1.2.3 肿瘤标志物的测定方法 采集患者治疗前和治疗后 (同期放化疗治疗后 2~3 个周期) 的空腹静脉血, 采用 Roche

公司出产的 Modular E170 电化学发光免疫分析系统和配套试剂测定患者血清中 CYFRA21-1 和 CEA 的水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,血清肿瘤标志物水平治疗前后的比较采用重复测量的方差分析,组间比较采用 q 检验。将影像疗效的 CR、PR、SD 归为治疗有效,PD 为无效。血清肿瘤标志物水平对中期肺癌疗效的判断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。根据血清肿瘤标志物治疗后的变化水平分为下降、稳定、升高 3 组。以每个临界点对应的灵敏度为纵坐标,1-特异度为横坐标,在图上每对数值对应之处描出 1 个点,把 2 个角和所有的点连接起来绘成 1 条 ROC 曲线。计算灵敏度、特异度及曲线下面积(AUC),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者治疗前后血清肿瘤标志物变化 患者经治疗后 CR 10 例,PR 29 例,SD 126 例,PD 21 例。不同疗效患者血清肿瘤标志物在治疗前后的变化,见表 1、2。

表 1 癌胚抗原水平治疗前后变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	F	P
CR	10	37.58±7.69	17.84±4.51	19.239	0.000
PR	29	37.92±8.61	21.38±3.64	17.138	0.000
SD	126	37.26±7.38	31.52±6.83	4.561	0.017
PD	21	38.12±6.97	46.72±5.83	5.793	0.011

表 2 细胞角蛋白片段 19 水平治疗前后变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	F	P
CR	10	17.51±4.43	10.88±3.59	5.889	0.013
PR	29	18.29±4.29	12.69±3.41	4.993	0.015
SD	126	17.23±3.98	14.98±4.01	4.013	0.021
PD	21	18.12±4.17	26.32±5.68	6.572	0.007

2.2 血清肿瘤标志物对中期肺癌疗效预测价值的 ROC 曲线分析 联合检测的灵敏度、特异度、AUC 均高于血清肿瘤标志物的单独检测,见表 3、图 1。

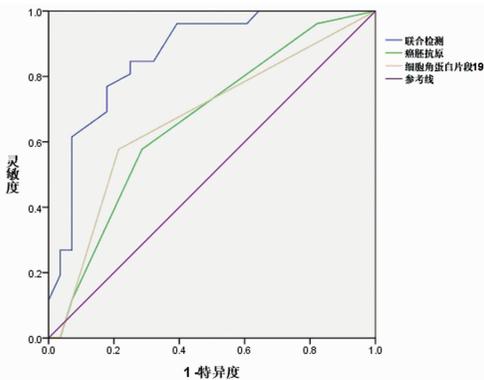


图 1 血清肿瘤标志物对早期肺癌疗效预测价值的 ROC 曲线

表 3 血清肿瘤标志物对早期肺癌疗效预测价值的 ROC 曲线分析

	灵敏度	特异度	AUC	标准误	P	95%CI
CEA	0.717	0.614	0.663	0.074	0.039	0.518~0.819
CYFRA21-1	0.717	0.686	0.671	0.075	0.031	0.523~0.819
联合检测	0.862	0.707	0.865	0.050	0.000	0.767~0.963

3 讨 论

通常在化疗后 2~3 个周期以影像学判断患者疗效。因

此,每次疗效的判断需要依据肿瘤标志物、症状体征等患者的其他信息。本研究分析了 186 例 CYFRA21-1 和(或)升高的局部中晚期肺癌患者的临床资料后发现,患者经放疗化疗后,CR、PR、SD 组患者的血清肿瘤标志物水平均显著下降,PD 组患者的血清肿瘤标志物水平均明显上升,且 CR 组患者的血清肿瘤标志物水平下降幅度大于 PR 和 SD 患者。患者的血清肿瘤标志物变化水平与其影像学疗效相吻合。

CEA 是一种多糖蛋白复合物,CEA 水平与病理类型有关,在肺癌中以腺癌最高^[7],CEA 的下降水平与疗效具有相关性,可作为判断患者近期疗效和预后的指标^[8]。李福明等^[9]也报道,晚期非小细胞肺癌患者化疗后,CEA 水平明显下降。CYFRA-1 对鳞癌的敏感性高于腺癌^[7]。

ROC 曲线不受患病率及诊断界值的影响^[10],是国际公认的评价诊断效能的客观标准^[11]。AUC 相当于病例组中指标测量值高于正常人群测量值的百分数^[12]。0.7<AUC≤0.9 表示诊断价值中等,AUC>0.9 表示诊断价值高^[13-15]。本次研究结果发现,单一检测及联合对局部中晚期肺癌疗效判断的预测价值中等,但联合检测的灵敏度、特异度及 AUC 均高于任一单独检测。说明 CEA、CYFRA21-1 对判断早期肺癌疗效具有一定价值,联合检测可以提高肺癌疗效判断的准确性,弥补单项检测的不足之处。因此在临床工作中,应开展多项肿瘤标志物的联合检测,利于判断中晚期肺癌疗效。

参考文献:

- [1] 杭志强,郑明峰,黄捷辉,等. 肺癌患者血清中癌胚抗原和细胞角蛋白片段 19 的检测与临床价值[J]. 中华肿瘤杂志,2011,33(11):847-849.
- [2] 高东,牟妍舒. 40 例局部晚期肺癌同期放疗与化疗疗效对比[J]. 临床肺科杂志,2010,15(3):417-418.
- [3] Holdenrieder S, Von Pawel J, Dankelmann E, et al. Nucleosomes, ProGRP, NsE, CYFRA21-1, and CEA in monitoring first-line chemotherapy of small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23):7813-7821.
- [4] 李玲,宋丽华,丁士超,等. 癌胚抗原和细胞角蛋白 19 片段作为晚期非小细胞肺癌疗效评价指标的临床价值[J]. 中华肿瘤杂志,2010,32(11):850-854.
- [5] Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced non small cell lung cancer [J]. Cancer, 2006, 107(12):2842-2849.
- [6] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. J Nail Cancer Inst, 2000, 92:205-216.
- [7] 许峰,吴翼伟,章斌. 血清 IGF-1 及 CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测在肺癌诊治中的价值[J]. 中华核医学杂志,2011,31(3):47-49.
- [8] 胡晓晖,吴海鹰,黄河,等. 非小细胞肺癌患者血清 CEA 和 CYFRA21-1 检测预测疗效及预后价值的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2008,15(9):67-68.
- [9] 李福明,袁瑛. 晚期非小细胞肺癌化疗前后肿瘤标志物变化与疗效的关系[J]. 浙江实用医学,2008,13(6):400-401.
- [10] 宇传华. 诊断试验评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:164-178.
- [11] Yip WM, Pang SY, Yim WS, et al. ROC(下转第 1220 页)

实的临床病例中总结的危险因素进行的评分,故 GRACE 研究的危险评分也更合乎实情,同时 GRACE 危险评分中还给出了各种危险因素的风险比(odds ratio, OR):年龄每增加 10 岁,OR 增加 1.7;心率每增加 30 次,OR 增加 1.3;收缩压每降低 20 mm Hg,OR 增加 1.4;肌酐自 88.4 $\mu\text{mol/L}$ 起,每增加 1 mg/dL,OR 增加 1.2;Killip 分级每增加一个级别,OR 增加 2.0;有已知心脏事件 OR 增加 4.3;心肌酶标志物显著异常,OR 增加 1.6;心电图 ST 段显著异常,OR 增加 2.4^[1]。近年来的研究显示,GRACE 评分具有很好预测 1 年心脏性死亡和非致死性心肌梗死的能力,能更准确地选择出高危患者^[2-4]。

NSTE-ACS 为冠状动脉粥样硬化的严重并发症,是以冠状动脉内皮下不稳定斑块破裂、表面微糜烂或出血、急性血栓形成、冠状动脉不同程度急性狭窄及血流下降为基本特征的急性冠状动脉事件。有研究表明,在 NSTE-ACS 的发病机制中,炎症是促进冠脉斑块不稳定乃至破裂的主要原因^[5],发现动脉 AS 的血管内皮炎症病灶内有大量 hs-CRP 沉积^[6],血清 CRP 水平与薄纤维帽数量相关,高水平的 hs-CRP 与动脉 AS 斑块破裂相关,并提示 ACS 患者斑块内存在着更活跃的炎症反应^[7-9];Hcy 是通过作用于血小板、凝血因子和血管内皮细胞,促进脂质沉积、炎症发展、影响血管舒缩和斑块形成系列的病理过程^[10-11];病理改变后期的心肌缺血造成局部心肌收缩受抑或 AMI 造成心肌组织张力增高,都造成 BNP 的上调,在缺血 24 h 内,BNP 和 NT-proBNP 水平常急剧而持续升高,升高水平反映了心肌受损的范围和程度^[12],具有近期心血管事件预测作用^[13],对于 AMI 患者,在一定程度上反映了 AMI 后的心功能不全和左心室重构^[14]。本研究发现,NSTE-ACS 患者的 hs-CRP、Hcy 和 NT-proBNP 水平均显著高于对照组,而内部 NSTE-AMI 和 UA 患者间则无显著性差异,说明以上病理过程的存在发展以及 NSTE-AMI 与 UA 病理生理改变的相近性。相关性分析显示,NSTE-ACS 患者 GRACE 评分与血清 hs-CRP、Hcy 以及 NT-proBNP 水平之间均呈显著正相关($r=0.569, 0.445, 0.685$, 均 $P<0.01$),说明 GRACE 评分能够反映出 NSTE-ACS 患者的病理改变和发展,拓展了 GRACE 评分的应用范围。

综上所述,对 NSTE-ACS 患者进行 GRACE 评分,必要时进行血清 hs-CRP、Hcy 以及 NT-proBNP 水平监测,可很好地进行风险评估和病情分析,为治疗策略的选择提供重要参考。

参考文献:

[1] Granger CB,Goldberg RJ,Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events[J]. Arch Intern Med,2003,163(19):2345-2353.
[2] 郭华,钟勇,江时森,等.非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者 GRACE 和 TIMI 危险评分与冠状动脉病变的关系

[J]. 实用医学杂志,2009,25(11):1761-1763.

[3] Paiva LV,Providencia RC,Barra SN, et al. Cardiovascular Risk Assessment of Pulmonary Embolism With the GRACE Risk Score[J]. Am J Cardiol,2013,111(3):425-431.
[4] 孙艺红,王桂莲,傅媛媛,等.床旁 B 型利钠肽检测与全球急性冠状动脉事件注册评分对急性冠状动脉综合征患者的预后价值[J]. 中华心血管病杂志,2009,37(8):716-720.
[5] 杨长卫,李向荣,邓永盛,等.C 反应蛋白与急性冠脉综合征[J]. 心血管病学进展,2007,26(5):781-785.
[6] 董解菊,李真,何作石.高敏 C 反应蛋白作为冠心病危险因子的临床应用价值[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册,2005,26(10):697-699.
[7] Burke AP,Tracy RP,kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death association with different pathologies[J]. Circulation,2002,105(17):2019-2023.
[8] Hong MK,Mintz GS, Lee CW, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients[J]. Circulation,2004,110(8):928-933.
[9] 丁士芳,张运,张梅,等.斑块稳定性与炎症反应在急性冠状动脉综合征中作用的研究[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(6):512-514.
[10] Dai J,Li W,Chang L, et al. Role of redox factor-1 in hyperhomocysteinemia-accelerated atherosclerosis[J]. Free Radic Biol Med,2006,41(10):1566-1577.
[11] 刘敏.高同型半胱氨酸血症与冠心病研究进展[J]. 心血管病学进展,2003,24(6):429.
[12] 焦媛,李宪伦,王勇,等.B 型钠尿肽在非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者中的应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2010,12(3):227-229.
[13] Ang DS,Wei L,Kao MP, et al. A comparison between B-type natriuretic peptide, global registry of acute coronary events(GRACE) score and their combination in ACS risk stratification[J]. Heart,2009,95(22):1836-1842.
[14] Hillock RJ,Frampton CM,Yandle TG, et al. B-type natriuretic peptide infusion in acute myocardial infarction[J]. Heart,2008,94(5):617-622.

(收稿日期:2012-12-02 修回日期:2013-02-21)

(上接第 1217 页)

cure analysis of lesion detectability on phantoms: comparison of digital spot mammography with conventional spot mammography[J]. BJR,2001,74:621-628.
[12] Bamber D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph[J]. J of Mathematical Psychology,1975,12:387-415.
[13] 颜虹. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:220-226.

[14] Szajda S D,Snarska J,Jankowska A, et al. Cathepsin D and carcino-embryonic antigen in serum,urine and tissues of colon adenocarcinoma patients[J]. Hepatogastroenterology,2008,55(82/83):388-393.
[15] Hang JF,Wu YS,Yu WH, et al. Time-resolved fluoroimmunoassay of carcino-embryonic antigen and preparation of its diagnostic reagent[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi,2006,22(1):121-124.

(收稿日期:2012-11-02 修回日期:2013-01-25)