

• 短篇论著 •

术前 CYFRA21-1 和 CA15-3 检测对 I 期非小细胞肺癌的预后评估

王火强 孙秀娟

【摘要】 目的 探讨术前血清肿瘤标记物细胞角蛋白片段 19 (Cytokeratin 19, 即 CYFRA21-1) 及糖类抗原 15-3 (CA15-3) 对 I 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 预后评估的意义。方法 回顾性研究 500 例病理类型为 I 期的非小细胞肺癌患者, 用放射免疫分析法测定其术前血清 CYFRA21-1 和 CA15-3 的水平, 并进行相关的预后评估分析。结果 I 期非小细胞肺癌的患者术前血清 CYFRA21-1 水平正常组与升高组 5 年生存率分别为 82.6% 和 70.8%, 差别有明显统计学意义 ($P=0.003$); 术前血清 CA15-3 水平正常组 (85.6%) 的 5 年生存率高于升高组 (35.9%) ($P<0.0001$)。在单因素分析中, 术前血清 CYFRA21-1 水平 ($P=0.003$)、CA15-3 水平 ($P<0.0001$)、年龄 ($P<0.0001$)、性别 ($P=0.001$) 及病理类型 ($P=0.001$) 均与预后有明显相关性。而多因素分析结果显示, 年龄 (95% CI 为 1.398~3.105, $P<0.0001$)、CYFRA21-1 水平 (95% CI 为 1.203~1.621, $P=0.006$) 及 CA15-3 水平 (95% CI 为 3.667~9.304, $P<0.0001$) 是判断预后的最重要因素。结论 术前血清年龄、CYFRA21-1 和 CA15-3 水平是判断 I 期 NSCLC 预后不良的重要指标, 与患者预后有明显的相关性。

【关键词】 角蛋白 19; CA-15-3 抗原; 癌, 非小细胞肺; 预后

近年的许多研究表明, 术前一些肿瘤标记物水平的升高 (例如 CYFRA21-1、CA15-3 等), 可能与患者术后复发和转移相关^[1-2]。目前, 针对 CYFRA 21-1 和 CA15-3 联合检查在早期 (I 期) 肺癌患者的预后价值的研究较少, 本文旨在探讨术前血清肿瘤标记物 (CYFRA21-1 和 CA15-3) 在评估 I 期 NSCLC 患者预后的临床价值。

一、资料与方法

1. 一般资料: 选取 2006 年 1 月至 2012 年 12 月在上海市肺科医院胸外科行手术的 I 期 NSCLC 患者 500 例, 且均未经过放疗或化疗, 近期无其他脏器疾患及感染史, 包括男 336 例, 女 164 例, 年龄 33~82 岁, 平均 61.5 岁。组织学类型包括腺癌 278 例 (55.6%)、鳞癌 150 例 (30.0%) 以及其他类型癌 72 例 (14.4%)。分期按照 UICC 新修订的肺癌 TNM 分期^[3], 组织病理学分类依据世界卫生组织的标准^[4]。

2. 病例入组和排除标准: 入选标准: (1) 所有患者均为肺癌患者, 且肺癌原发病灶均经病理学检查确诊; (2) 患者为 I 期 NSCLC, 且经外科手术手术治疗; (3) 患者及家属自愿, 同意接受检查。排除标准: (1) 临床怀疑为肺癌, 但未经病理学确诊; (2) 患者为非 I 期 NSCLC; (3) 肺癌患者虽然经病理学检查确诊, 并且为 I 期 NSCLC, 但是未进行手术治疗。

3. 方法: 术前 30 d 内血清 CYFRA21-1 和 CA15-3 水平测定作为常规的术前评估的一部分。术前采集静脉血 3 ml, 分离血清。两项肿瘤标记物测定均用放射免疫分析法, 采用法国 Cis 公司放免试剂盒, 并按说明书操作, 高于推荐参考值

(CYFRA21-1 < 3.3 ng/ml, CA15-3 < 30 ng/ml) 为阳性。

4. 统计学方法: 生存时间指手术日期与死亡或末次随访日期之间的时间间隔。采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验进行单因素分析, Cox 比例风险模型进行多因素分析。所有的统计分析利用 SPSS 17.0 统计软件包完成, 组间均数的比较用 t 检验, 生存率的比较用卡方检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

500 例 I 期 NSCLC 患者进行了手术治疗, 并且对所有患者进行生存率分析。随访时间为 7~80 个月 (中位时间 51.6 个月)。按手术类型分类, 分为单侧全肺切除术 13 例 (2.6%), 肺叶切除术 471 例 (94.2%), 肺段切除术 4 例 (0.8%) 和肺部分切除术 12 例 (2.4%)。各组病理类型及分期的肿瘤标记物水平比较见表 1。术前血清 CYFRA21-1 阳性率为 29.0%, CYFRA21-1 在腺癌和鳞癌的阳性率分别为 16.2% 和 51.3%; 术前测定血清 CA15-3 阳性率为 13.0%, 腺癌和鳞癌的阳性率分别为 8.3% 和 21.3%。鳞癌术前肿瘤标记物的阳性率显著高于腺癌和其他类型癌 ($P<0.05$), 见表 2。

在 I 期 NSCLC 患者中术前 CYFRA21-1 正常组和 CYFRA21-1 升高组的 5 年生存率分别为 82.6% 和 70.8%, 两组差异有统计学意义 ($P=0.003$, 图 1A)。I A 期 NSCLC 患者的 5 年生存率在 CYFRA21-1 正常组 (82.7%) 较 CYFRA21-1 升高组 (57.1%) 更高 ($P=0.028$, 图 1B)。同样对 I B 期 NSCLC 的预后进行比较, CYFRA21-1 正常组 (82.6%) 的 5 年生存率也明显高于 CYFRA21-1 升高组 (72.3%) ($P=0.017$, 图 1C)。CYFRA21-1 和 CA15-3 均升高组, CYFRA21-1 或 CA15-3 任一升高组, CYFRA21-1 或 CA15-3 均正常组, 术后 5 年生存率分别为 84.5%, 82.7%, 37.7% ($P<0.0001$, 图 3)。

各单因素和多因素分析的风险比 (95% 可信区间) 结果见表 3。因在单因素分析时, 病理分期和手术类型均无统计学意

义,推论出多因素分析也无统计学意义,故未对此二种因素放入此分析中。

表1 各组病理类型患者CYFRA21-1、CA15-3检测水平 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CYFRA21-1	CA15-3
腺癌	278	2.1±2.1	9.6±13.5
T1N0M0- I A	60	1.6±1.3	4.9± 5.7
T2N0M0- I B	218	2.2±2.3	10.8±14.7
鳞癌	150	5.5±8.3	13.5±16.0
T1N0M0- I A	23	2.6±1.6	11.2±14.5
T2N0M0- I B	127	6.1±8.9	14.0±16.3
其他	72	3.1±3.1	10.4±14.1
T1N0M0- I A	6	2.7±1.3	7.8±12.3
T2N0M0- I B	66	3.1±3.2	10.6±14.3
合计	500	3.3±5.2	10.9±14.5

表2 术前检测不同病理类型和分期CYFRA21-1、CA15-3阳性率的比较[例, (%)]

组别	例数	CYFRA21-1	CA15-3
腺癌	278	45(16.2)	23(8.3)
T1N0M0- I A	60	4(6.7)	2(3.3)
T2N0M0- I B	218	41(18.8)	21(9.6)
鳞癌	150	77(51.3) ^a	32(21.3) ^a
T1N0M0- I A	23	8(34.8)	4(17.4)
T2N0M0- I B	127	69(54.3)	28(22.0)
其他	72	23(31.9)	10(13.9)
T1N0M0- I A	6	2(33.3)	1(16.7)
T2N0M0- I B	66	21(31.8)	9(13.6)
合计	500	145(29.0)	65(13.0)

注: ^a 鳞癌术前肿瘤标记物的阳性率显著高于腺癌和其他类型癌 ($P < 0.05$)

表3 单因素和多因素分析[RR, (95% CI)]

危险因素	单因素分析	多因素分析
年龄	2.001(1.288~2.997) ^a	2.083(1.398~3.105) ^a
性别	1.320(0.776~2.131) ^a	1.404(0.826~2.385)
病理类型	1.398(0.965~2.133) ^a	1.511(0.983~2.322)
CYFRA21-1	2.121(1.293~1.752) ^a	2.041(1.203~1.621) ^a
CA15-3	4.987(3.156~8.758) ^a	5.841(3.667~9.304) ^a

注: RR: 相对危险度; CI: 可信区间; ^a $P < 0.01$

三、讨论

肺癌是常见的恶性肿瘤,许多NSCLC患者术后不久即出现复发或转移病灶。虽然目前较好的成像技术,如高分辨CT、正电子发射断层扫描(PET)等,大大提高了NSCLC术前的分期及预测预后的诊断,但是I期NSCLC术后的治愈率仍未能令人满意。因此,准确判断NSCLC分期对制订治疗方案、判断预后均有重要作用。

为了寻求一些对I期NSCLC患者可能有效的辅助治疗方法,许多研究者试图找出某些预测预后不良的因素。这些被研究的因素包括吸烟,身体状况,病理类型,原发肿瘤,肿瘤分化程度,淋巴或血管浸润的程度等。然而许多寻找影响预后因素的临床实验较难实现^[5]。肿瘤标记物作为一种常规的监测指标已

广泛应用于治疗后的随访,且易于得到,但其是否可以作为I期NSCLC的预后因素仍存在争议。本研究旨在检测I期患者术前CYFRA21-1和CA15-3的水平,分析其对NSCLC预后的评估价值。

CYFRA21-1是血清细胞角蛋白19片段,当细胞癌变时,由于肿瘤细胞坏死溶解而使CYFRA21-1释放,导致血清中水平增高^[2]。CYFRA21-1已被证实在NSCLC中增高,尤其是鳞癌^[6-7]。本研究中,CYFRA21-1在鳞癌中的阳性率显著高于腺癌和其他类型癌($P < 0.05$),血清CYFRA21-1水平在鳞癌中也高于其他类型的肺癌(表1)。患者术前CYFRA21-1正常组和升高组的5年生存率分别为82.6%和70.8%(图1A)。在I A期($P = 0.028$)(图1B)和I B期($P = 0.017$)(图1C)的NSCLC患者中,CYFRA21-1正常组的5年生存率明显高于CYFRA21-1升高组。与王火强等^[1]研究发现CYFRA21-1可作为判断早期鳞癌预后的独立因素,是影响鳞癌的生存率和肿瘤复发及预后的重要参数等结果一致。

CA15-3又称MUCI或多肽性上皮黏蛋白,在正常情况下仅表达在腺上皮细胞的顶端,当腺上皮细胞发生癌变时,其呈现过度表达,且由于细胞骨架发生破坏,易于从细胞表面凋落,进入体液,导致血清中CA15-3含量增高。临床上常用于乳腺癌及卵巢癌的检测,近年来对CA15-3在肺癌诊断中的作用不断有人报道,它对肺癌的诊断、疗效及预后的判断有较高的临床价值。Alataş等^[8]报道,血清CA15-3水平的测定对于区分肺部肿瘤的良恶性有一定价值。其他研究也证实可以利用CA15-3作为判断肺癌患者的预后因素^[9]。在本研究多变量分析中,CA15-3水平也被认为是一个重要的独立预后因素(95%可信区间3.667~9.304, $P < 0.0001$)。患者术前CA15-3正常组的5年生存率高于升高组(图2A),且I A期($P < 0.0001$)(图2b)和I B期($P < 0.0001$)(图2C)NSCLC患者,5年生存率CA15-3正常组显著优于升高组。

许多研究阐述了关于CYFRA21-1在NSCLC患者中的预后价值^[10]。CYFRA21-1水平的变化亦用于NSCLC患者化疗后的反应及疗效评价。Pujol等^[11]的一项荟萃分析显示,不论使用何种治疗方法,若血清CYFRA21-1处于较高的水平,则预示是预后不良的是一个重要因素。最近报道的随机临床试验也显示,术前较高的CYFRA21-1水平是影响NSCLC患者预后一个显著的因素,早期NSCLC患者术前CYFRA21-1水平升高可能表明此类患者早期死亡的风险较高^[1,10-11]。然而,Matsuoka等^[12]研究表明术前CYFRA21-1的水平不能作为判断I期NSCLC预后的因素,并且亦不能利用其作为判断患者是否需要增加辅助化疗的依据。因此,肿瘤标记物对早期肺癌的预后价值仍存在争议。本研究表明,在单因素分析中,术前血清CYFRA21-1水平和CA15-3水平,年龄,性别和病理类型等因素均与预后有明显相关性。而多因素分析结果则仅显示年龄、高水平CYFRA21-1和CA15-3是判断预后的重要因素。

综上所述,术前CYFRA21-1和CA15-3水平的升高影响早期肺癌患者整体生存率,是影响预后的重要因素,其水平的升高使NSCLC患者存在手术治疗失败的高风险。因此,术前对

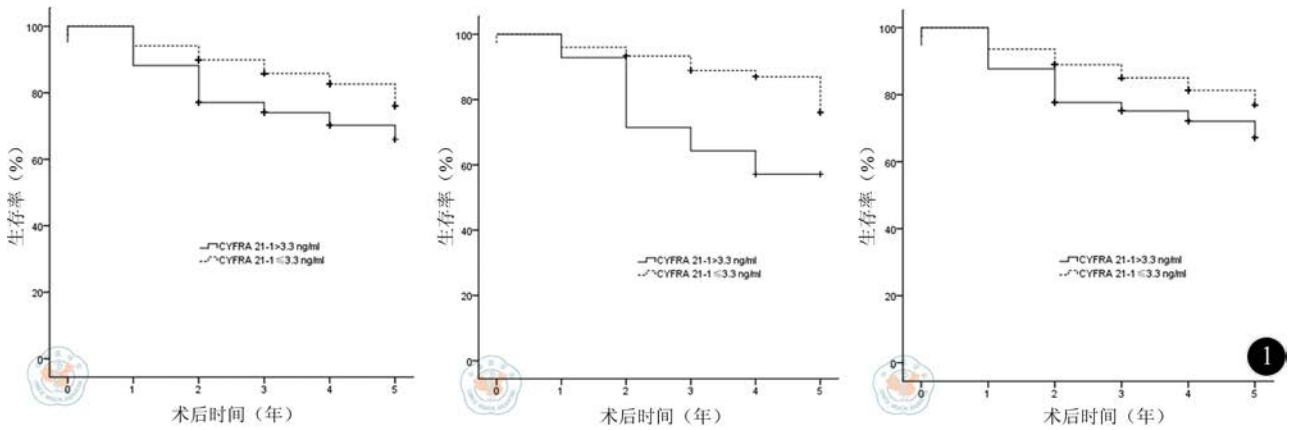


图1 I期NSCLC患者术前CYFRA21-1水平的Kaplan-meier生存曲线

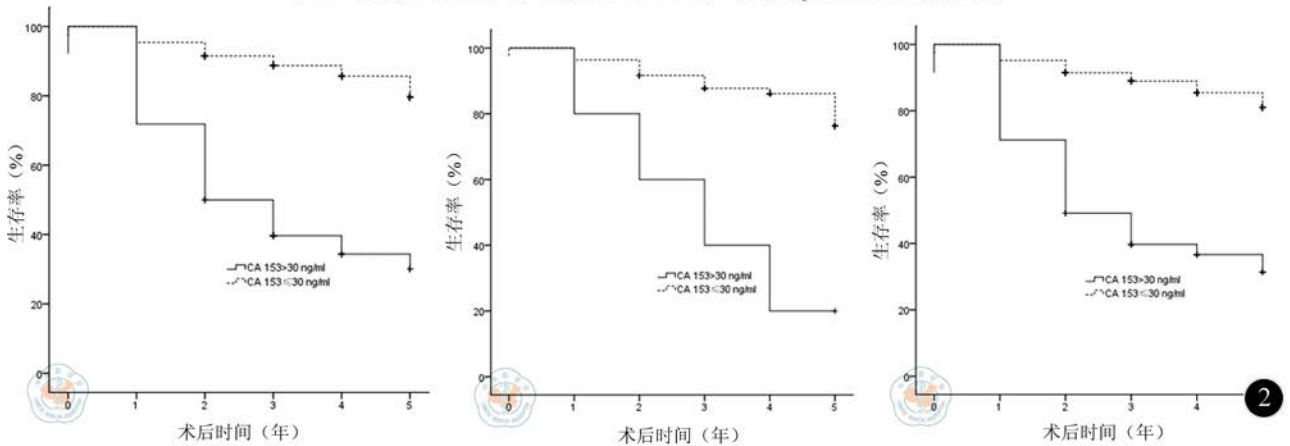


图2 I期NSCLC患者术前CA15-3水平的Kaplan-meier生存曲线

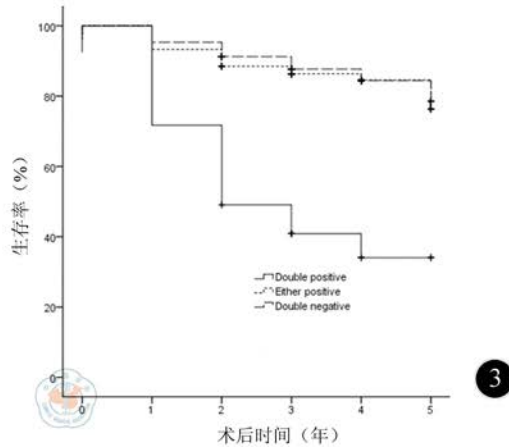


图3 I期NSCLC患者术前两种肿瘤标志物水平的Kaplan-meier生存曲线

肿瘤标记物的检测,可较全面了解肿瘤患者病情的发展及预后状况,为进一步制定合理、有效、可行的治疗方案提供可靠的信息。

参考文献

[1] 王火强, 郑金旭, 李梅. 术前 Cyfra21-1 水平用于非小细胞肺癌患者预后评估. 临床检验杂志, 2011, 29: 176-178.

[2] Hanagiri T, Sugaya M, Takenaka M, et al. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2011, 74: 112-117.

[3] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the

revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol, 2007, 2: 706-714.

[4] Histological type of lung and pleural tumors/Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, editors. World Health Organization international histological classification of tumors. 3rd ed. Berlin: Springer, 1999.

[5] Mizuguchi S, Nishiyama N, Iwata T, et al. Serum Sialyl Lewis x and cytokeratin 19 fragment as predictive factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2007, 58: 369-375.

[6] Niklinski J, Furman M, Burzykowski T, et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. Br J Cancer, 1996, 74: 956-960.

- [7] Niklinski J, Furman M, Chyczewska E, et al. Diagnostic and prognostic value of the new tumour marker CYFRA 21-1 in patients with squamous cell lung cancer. *Eur Respir J*, 1995, 8: 291-294.
 - [8] Alataş F, Alataş O, Metintaş M, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer*, 2001, 31: 9-16.
 - [9] Porcel JM, Vives M, Esquerda A, et al. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest*, 2004, 126: 1757-1763.
 - [10] 王火强, 郑金旭, 刘丽, 等. 肿瘤标记物指数用于术前非小细胞肺癌的预后评估. *临床检验杂志*, 2012, 30: 33-35.
 - [11] Pujol JL, Molinier O, Ebert W, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer*, 2004, 90: 2097-2105.
 - [12] Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32: 435-439.
- (收稿日期: 2013-07-01)
(本文编辑: 吴莹)

王火强, 孙秀娟. 术前 CYFRA21-1 和 CA15-3 检测对 I 期非小细胞肺癌的 预后评估 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (17): 8027-8030.

