DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.03.028

论著

文章编号:1000-5404(2000)03-0272-03

CYFRA21-1对Ⅲ期非小细胞肺癌患者的临床预后意义

谭永红,郑成位,张培炽 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所肿瘤科,重庆 400042)

提 要 目的:研究CYFRA21-1作为血清肿瘤标记物对Ⅲ期非小细胞肺癌患者预后判断的临床应用价值。方法:分别于放疗前和放疗结束时采集46例初治的Ⅲ期非小细胞肺癌患者血清样本共92份,用放射免疫法检测其CYFRA21-1含量。临床随访6~24月。结果:46例初治的Ⅲ期非小细胞肺癌患者血清CYFRA21-1总阳性率58.70%,鳞癌71.43%、腺癌38.89%。放疗结束时血清CYFRA21-1含量较放疗前显著下降(Wilcoxon检验,$P<0.0001$)。存活分析表明:Ⅲ期非小细胞肺癌患者治疗前血清CYFRA21-1初始水平与预后无相关性(Mantel's log-rank检验,$P>0.05$);放疗结束时血清CYFRA21-1正常组(≤3.3 ng/ml)2年生存率明显高于CYFRA21-1升高组(>3.3 ng/ml)($P<0.05$);放疗结束时血清CYFRA21-1含量较放疗前下降≥50%的病人,其2年生存率显著高于放疗结束时血清CYFRA21-1含量较放疗前下降<50%的病人($P<0.01$)。结论:Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗结束时的血清CYFRA21-1水平是一个有意义的阴性预后指标,尤其是放疗后血清CYFRA21-1含量下降程度的大小对临床判断预后有非常重要的价值。

关键词 非小细胞肺癌;CYFRA21-1;放射治疗;预后指标

中图法分类号 R446.62;R734.2 文献标识码 A

Prognostic significance of CYFRA 21-1 in stage III non-small cell lung cancer

TAN YONG-hong, ZHENG Cheng-wei, ZHANG Pei-zhi (Department of Oncology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical application of the CYFRA 21-1 as a serum tumor marker in the prognosis of the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in stage Ⅲ. Methods: Ninety-two samples of 46 cases with stage ⅢNSCLC were collected before and at the end of radiotherapy respectively and the serum content of CYFRA 21-1 was measured in the samples with radioimmunoassay. The patients were followed up for 6-24 months. Results: The positive rate of CYFRA 21-1 was 58.70%for all the 46 cases of stage ⅢNSCLC, 71.43%in the cases of squamous cell carcinoma, and 38.89%in the those of adenocarcinoma. The serum content of CYFRA 21-1 was decreased significantly at the end of radiotherapy (Wilcoxon test, $P<0.0001$). It was found that there was no significant correlation between the survival rate of the patients and the initial serum content of CYFRA 21-1 ($P<0.05$). As for patients with a normal level of CYFRA 21-1 (<3.3 ng/ml), their 2-year survival rate was significantly higher than that of patients with an elevated level of CYFRA 21-1 (>3.3ng/ml) at the end of the radiotherapy ($P<0.05$). The 2-year survival rate of the patients whose serum content of CYFRA 21-1 was decreased ≥50%after radiotherapy was significantly higher than those whose serum content of CYFRA 21-1 was decreased < 50%at the end of radiotherapy ($P<0.01$). Conclusion: The serum content of CYFRA 21-1 in patients with stage ⅢNSCLC especially the scale of CYFRA 21-1 decrease after radiotherapy is an important indicator for prognosis.

Key words non-small cell lung cancer; CYFRA 21-1; radiotherapy; prognostic indicator

作者简介:谭永红(1963.5),女,重庆市人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤临床治疗方面的研究。电话:(023)68757449

收稿日期:1999-09-15;修回日期:1999-12-22

CYFRA21-1是利用两个鼠的单克隆抗体KS19和BM19-21在人血清中检测到的细胞角蛋白19的一个可溶性片段。近年的研究结果表明,CYFRA21-1作

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

为非小细胞肺癌患者的血清肿瘤标记物对非小细胞肺癌的诊断、治疗观察具有重要意义, 但关于其预后意义各家报道不一[1~5]。我们使用法国 CIS 公司提供的 CYFRA21-1 试剂盒, 测定了 46 例Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗前与放疗结束时血清样本中的 CYFRA21-1 含量, 并结合临床随访资料分析, 探讨其对非小细胞肺癌患者预后判断的临床应用价值。

1　材料与方法

1.1　病人资料

未接受过任何治疗的 46 例患者均经痰细胞学或纤支镜活检病理证实为非小细胞肺癌。女性 10 例, 男性 36 例; 中位年龄 59 岁; 鳞癌 28 例(其中腺鳞癌 4 例), 腺癌 18 例; 按 1989 年 UICC 分期: Ⅲa 期 14 例, Ⅲb 期 32 例。46 例患者均接受了 6MV-X 直线加速器放疗, DT56~60 Gy/28~30 f/5~6 w。检测其放疗前、放疗结束时的血清样本共 92 份。临床随访时间最短者 6 月, 最长者 24 月。

1.2　测定方法

采空腹静脉血 2 ml, 离心分离血清, 置－20℃低温保存备用。CYFRA21-1 试剂盒由法国 CIS 公司提供, 操作按说明, 推荐正常值≤3.3 ng/ml。测定仪系 FM 全自动 γ-计数仪。

1.3　统计学方法[6]

配对资料的比较用非参数统计方法 Wilcoxon 检验法。生存率比较用 Kaplan-Meier 曲线分析, 其显著性检验用 Mantel's log-rank 检验法。

2　结果

2.1　放疗前、放疗结束时血清 CYFRA21-1 含量比较

初治的 46 例Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗前血清 CYFRA21-1 总的阳性检出率 58.70%(27/46), 鳞癌 71.43%(20/28), 腺癌 38.89%(7/18); 放疗结束时血清 CYFRA21-1 总阳性检出率 39.13%(18/46), 鳞癌 42.86%(12/28), 腺癌 33.33%(6/18)。46 例Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗前、放疗结束时血清 CYFRA21-1 测定值中位数(四分位数间距)分别为 9.30(2.84~18.19) ng/ml 及 3.06(2.70~8.03) ng/ml, 经 Wilcoxon 检验($P<0.0001$), 表明两组间差异显著。放疗结束时血清 CYFRA21-1 含量显著低于放疗前。

2.2　放疗前血清 CYFRA21-1 水平与预后的关系

放疗前 CYFRA21-1 升高组(>3.3 ng/ml)2 年生存率 18.52%(5/27); 放疗前 CYFRA21-1 正常组(≤3.3 ng/ml)2 年生存率 26.32%(5/19)。两组的生存率曲线见图 1, 经 Mantel's log-rank 检验差异不显著($P>0.05$)。

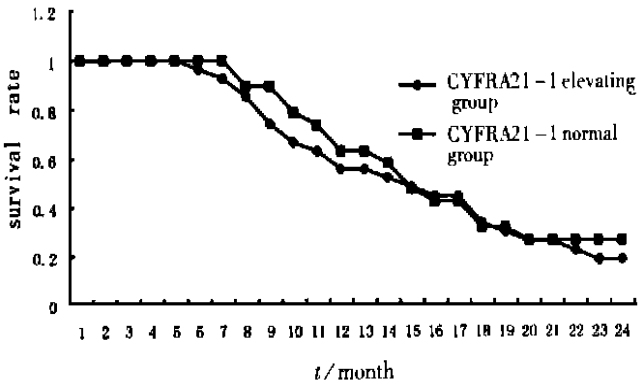


图 1　放疗前血清 **CYFRA21-1** 升高组(>3.3 ng/ml)与正常组(≤3.3 ng/ml)的 2 年生存率曲线

Fig 1　The 2-year survival rate curve of the serum CYFRA21-1 elevated group (>3.3 ng/ml) and the normal group (≤3.3 ng/ml) before radiotherapy

2.3　放疗结束时血清 CYFRA21-1 水平与预后的关系

2.3.1　血清 CYFRA21-1 升高组与正常组的生存率比较, 见图 2。放疗结束时血清 CYFRA21-1 升高组(>3.3 ng/ml)2 年生存率 5.56%(1/18); 血清 CYFRA21-1 正常组(≤3.3 ng/ml)2 年生存率 32.14%(9/28)。两组的生存率曲线见图 2, 经 Mantel's log-rank 检验差异显著($P<0.05$)。

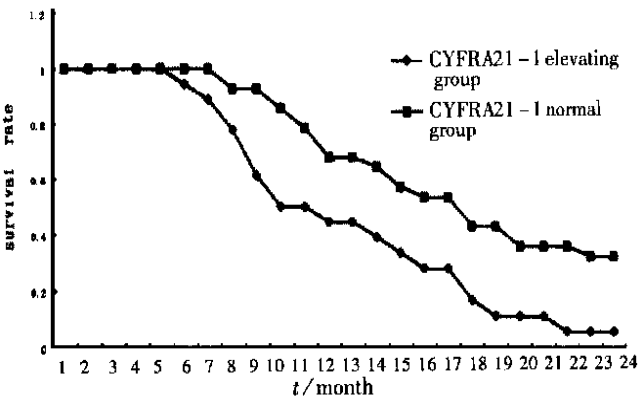


图 2　放疗结束时血清 **CYFRA21-1** 升高组(>3.3 ng/ml)与正常组(≤3.3 ng/ml)的生存率曲线(**Mantel's log-rank** 检验法, $P<0.05$)

Fig 2　The survival rate curve of the serum CYFRA21-1 elevated group (>3.3 ng/ml) and normal group (≤3.3 ng/ml) at the end of radiotherapy (Mantel's log-rank test, $P<0.05$)

2.3.2　放疗结束时血清 CYFRA21-1 含量较放疗前下降≥50%组与<50%组的生存率比较, 见图 3。放疗结束时血清 CYFRA21-1 含量较放疗前下降≥50%的病人, 其 2 年生存率 12.50%(3/24); 放疗结束时血清 CYFRA21-1 含量较放疗前下<50%的病人的 2 年生存率 31.82%(7/22)。两组的生存率曲见图 3, 经 Mantel's log-rank 检验差异 m 非常显著($P<0.01$)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

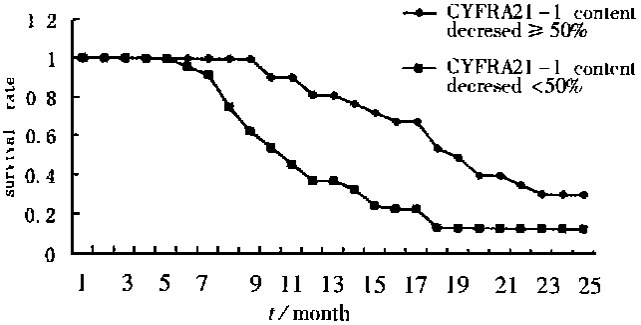


图3 放疗后血清CYFRA21-1含量较放疗前下降≥50%组与血清CYFRA21-1含量较放疗前下降<50%组的2年生存率曲线(Mantel's log-rank检验法, $P<0.01$)

Fig 3 The 2-year survival rate curve of the group that the serum CYFRA21-1 content decreased≥50% and the group<50% at the end of radiotherapy compared with pre-radiotherapy (Mantel's log-rank test, $P<0.01$)

3 讨论

细胞角蛋白(CK)是构成细胞骨架的中间丝状体的主要家族之一,它有19个亚型,CK1-CK19。CK19的免疫组化研究表明,覆盖正常支气管树的单层上皮、肺泡表面及呼吸道上皮来源的肿瘤均有CK19表达,但不同组织学类型的癌细胞其CK19的表达强度不同,小细胞肺癌最弱、鳞癌最强、腺癌次之[2]。过去10年中,大量的临床研究资料[1~5]已充分证实,CYFRA21-1是非小细胞肺癌患者最有价值的血清肿瘤标记物,可能代表了患者体内肿瘤的负荷量,对非小细胞肺癌的诊断、病情监视和疗效判断有较高的临床应用价值,但关于其预后意义各家报道不一[3~5]。故本研究重点观察未接受过任何治疗的Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗前、后血清CYFRA21-1水平与预后的关系。

文献资料显示取3.3~3.6 ng/ml作为CYFRA21-1的血清水平阈值能鉴别肺的良恶性疾病[1~3]。我们按CIS公司推荐,以≤3.3 ng/ml为正常值测得初治的Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗前血清CYFRA21-1总阳性率58.70%(27/46),其中鳞癌71.43%(20/28)、腺癌38.89%(7/1),与文献报道基本相符。

放疗作为晚期非小细胞肺癌患者姑息治疗手段的有效性早已是不争的事实。我们观察到46例Ⅲ期非小细胞肺癌患者经放疗后原发肿块均有不同程度的缩小,胸痛、血痰等症状消失。放疗结束时血清CYFRA21-1含量较放疗前明显下降($P<0.0001$),表明放疗后患者体内的肿瘤负荷量显著降低,血清CYFRA21-1水平可以及时地反映患者的治疗情况。我们以3.3 ng/ml为分组阈值时,46例Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗前血清CYFRA21-1正常组与血清CYFRA21-1升高组间的生存曲线比较无显著性差异($P>0.05$)。将分组阈值提高到15.0ng/ml时,存活分析表明放疗前血清CYFRA21-1水平与患者的生存期仍无显著相关性(资料未显示)。我们认为Ⅲ期非小细胞肺癌患者治疗前血清CYFRA21-1水平对临床预后判断的价值不大。46例Ⅲ期非小细胞肺癌患者的Kaplan-Meier曲线存活分析显示,放疗结束时血清CYFRA21-1含量正常组(≤3.3 ng/ml)2年生存率32.14%(9/28)显著高于升高组(>3.3 ng/ml)2年生存率5.56%(1/18),其$P<0.05$。特别有意义的是,放疗结束时血清CYFRA21-1含量较放疗前下降≥50%的病人的2年生存率,明显高于放疗结束时血清CYFRA21-1含量较放疗前下降<50%病人的2年生存率($P<0.01$)。

因此,Ⅲ期非小细胞肺癌患者放疗后的血清CYFRA21-1水平是一个有意义的阴性预后指标,尤其是放疗结束时血清CYFRA21-1含量下降程度的大小有重要的临床预后价值。

参考文献

[1] 谭永红,张培炽,郑成位. 非小细胞肺癌血清肿瘤标记物CYFRA21-1的临床应用价值[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(4): 287—289.

[2] Takada M, Masuda N, Matsuura E, *et al*. Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA21-1 enzyme immunoassay[J]. Br J Cancer, 1995, 71(1): 160—165.

[3] Maeda Y, Segawa Y, Takigawa N, *et al*. Clinical usefulness of serum cytokeratin 19 fragment as a tumor marker for lung cancer[J]. Inter Med, 1996, 35(10): 764—771.

[4] Pujol J L, Grenier J, Parrat E, *et al*. Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of CYFRA21-1 and TPS[J]. Am J Reapir Crit Care Med, 1996, 154(3 Pt 1): 725—753.

[5] Nisman B, Lafair J, Heching N, *et al*. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA21-1, and carcinoembryonic antigen in nonsmall cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information[J]? Cancer, 1998, 82(10): 1 850—1 859.

[6] 祝绍琪,何廷尉. 假设检验—非参数法[A]. 见:杨树勤主编. 中国医学百科全书医学统计学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985. 129—142.

(编辑 陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net