

文章编号 1006-8147(2014)06-0448-05

论著

小细胞肺癌患者化疗前后 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 变化对评估预后的作用

李家腾,宋世辉,王田,闫庆贺

(天津医科大学总医院胸外科,天津 300052)

摘要 目的:探讨小细胞肺癌患者(SCLC)化疗前后血清 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 变化在患者预后中的预测作用。方法:采用 ELISA 法检测 63 例病理确诊小细胞肺癌患者化疗前和两周期化疗后血清中 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 的含量变化,化疗结束随访患者生存期。结果:全组患者平均生存时间为 (21 ± 4) 月,中位生存时间为 22 月,1、2、3 年生存率分别为 76.2%、41.3% 和 14.3%。两周期化疗后 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 水平降低的患者平均生存期分别为 (25.7 ± 3.5) 月、 (25.3 ± 4.5) 月、 (24.5 ± 5.3) 月,明显较化疗后肺肿瘤标志物不降低患者平均生存期 (16.0 ± 3.9) 月($P < 0.01$)、 (13.7 ± 3.4) 月($P < 0.01$)、 (16.7 ± 3.2) 月($P < 0.05$)高,其 1、2、3 年生存率也有显著差异。结论:化疗后 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 水平降低的患者生存期较不降低患者高,监测小细胞肺癌患者化疗前后肺肿瘤标志物的变化有助于评价患者对化疗药物敏感性及评估患者预后。

关键词 小细胞肺癌;化疗;CEA;NSE;CYFRA21-1;预后**中图分类号** R734.2**文献标志码** A

Effect of the changes of CEA, NSE and CYFRA21-1 before and after chemotherapy on the evaluation of prognosis in patients with small cell lung cancer

LI Jia-teng, SONG Shi-hui, WANG Tian, YAN Qing-he

(Department of Thoracic Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the significance of serum CEA, NSE and CYFRA21-1 changes in chemotherapy before and after the prognosis of small-cell lung cancer (SCLC) patients. Methods: ELISA was used to detect content changes in serum CEA, NSE and CYFRA21-1 before and after two cycles of chemotherapy in the 63 patients with pathologically confirmed SCLC. Survival time of the patients after chemotherapy were followed up. Results: The average survival time was (21 ± 4) months, the median survival time was 22 months, and 1, 2, 3 year survival rates were 76.2%, 41.3% and 14.3% respectively. After two cycles of chemotherapy, CEA, NSE and CYFRA21-1 levels reduced in patients with an average survival time of (25.7 ± 3.5) months, (25.3 ± 4.5) months, (24.5 ± 5.3) months, significantly higher than patients whose levels was not reduced with an average survival time of (16.0 ± 3.9) months ($P < 0.01$), (13.7 ± 3.4) months ($P < 0.01$), (16.7 ± 3.2) months ($P < 0.05$). Furthermore, 1, 2, 3-year survival rates were also significantly different. Conclusion: The survival time of patients with reduced CEA, NSE and CYFRA21-1 in chemotherapy are higher than the patients who are not. Monitoring changes of lung tumor markers in chemotherapy in SCLC can help to assess chemotherapy-sensitive and evaluate the prognosis of patients.

Key words small cell lung cancer; chemotherapy; CEA; NSE; CYFRA21-1; prognosis

小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)与非小细胞癌(NSCLC)相比恶性程度高,进展转移较快,尽管 SCLC 对化疗、放疗较敏感,但很快出现复发或病情进展,故预测 SCLC 患者的预后具有重要意义。在评价 SCLC 患者预后方面,多数临床研究根据疾病分期、远处转移病灶数、血浆 CEA 及 VEGF 水平及放化疗后 CT 变化结果来评估患者预后^[1-2]。近年来肺肿瘤标志物广泛用于临床,在肺癌的早期诊断、疗效评价、预后方面具有重要作用^[3],其中 CEA、NSE、CYFRA21-1 较早发现及应用于临床。小细胞肺癌发生复发、转移及放化疗无效患者肺肿瘤作者简介 李家腾(1988-),男,硕士在读,研究方向:胸心外科;通信作者:宋世辉,E-mail:xwsongshihui@126.com。

标志物均有明显升高,化疗前后肺肿瘤标志物变化可用于评价患者对放化疗的敏感性及病情变化的监测^[4]。笔者收集经病理诊断 SCLC 患者并成功随访到生存期资料 63 例,将 63 例 SCLC 患者化疗后 CEA、NSE、CYFRA21-1 是否降低分别各自分为两组,分析比较各肺肿瘤标志物降低组与非降低组生存期及 1、2、3 年生存率的差异,探讨 SCLC 患者化疗后血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 水平变化与预后关系。

1 资料和方法

1.1 对象 收集 2009 年 1 月-2012 年 12 月我院经支气管镜检查或体表淋巴结活检病理确诊为肺小细胞癌并成功随访到生存期的患者 63 例,所有

入组SCLC患者均通过住院期间观察及电话回访进行随访。患者生存期为病理诊断SCLC癌时间至死亡月数。其中男性46例(73.0%),女性17例(27.0%),年龄41~77岁,平均年龄男性59岁,女性61岁。根据VALG分期,其中局限期34例(54.0%),广泛期29例(46.0%)。所有患者确诊后均未行手术治疗而行一线CE(卡铂+依托泊苷)或PE(顺铂+依托泊苷)方案化疗超过两周期。入选标准:(1)病理及免疫组化诊断小细胞肺癌明确;(2)可随访到患者生存期;(3)确诊后一线治疗为CE或PE方案化疗;(4)化疗前及两周期化疗后均有胸CT评价分期及疗效。排除标准:(1)病理不明确或随访不到生存期;(2)一线治疗为手术治疗;(3)没有客观评价病情指标。

1.2 方法 分别采集患者入院后未经任何治疗前及两周期化疗后第3周期化疗前静脉血,采用ELISA法检测患者血清CEA、NSE、CYFRA21-1水平,血清各肺肿瘤标志物两周期化疗后低于CEA、NSE、CYFRA21-1正常值一半以上的患者纳入降低组,未低于此标准纳入未降低组。统计分析SCLC患

者肺肿瘤标志物降低组与非降低组生存期及1、2、3年生存率是否存在差异。

1.3 统计学处理 统计化疗后肺肿瘤标志物CEA、NSE、CYFRA21-1各自降低例数及降低组与非降低组生存期,采用SPSS17.0统计软件进行数据处理,各组间数据采用独立样本t检验,比较3种肺肿瘤标志物降低组与非降低组生存期是否有差异。

2 结果

2.1 CEA、NSE、CYFRA21-1降低与不降低组基本资料比较 所有63例入组小细胞肺癌患者中,1年生存率为76.2%(48例),2年生存率为41.3%(26例),3年生存率为14.3%(9例)。两组病人中,VALG分期、治疗后CT疗效评价结果在各组分布中存在差异,其中广泛期病人NSE降低较局限期明显($P=0.020$),而CEA、CYFRA21-1在分期上病人差异不大。两周期化疗结束行胸部CT检查评价患者化疗疗效,获得部分缓解(PR)及完全缓解(CR)患者中CYFRA21-1降低显著($P=0.001$),各自肺肿瘤标志物降低与不降低组在性别、年龄、是否存在基础疾病、化疗后体质是否降低等因素中无明显差别,见表1。

表1 CEA、NSE、CYFRA21-1降低与不降低组基本资料比较

Tab 1 Comparison of basic data between CEA, NSE, CYFRA21-1 reducing and non-reducing groups

影响因素	CEA(0~5 ng/mL)			NSE(0~16.3 ng/mL)			CYFRA21-1(0~3.3 ng/mL)			
	降低	不降低	P	降低	不降低	P	降低	不降低	P	
性别	男	24	22	0.718	28	18	0.883	22	24	0.718
	女	8	9		10	7		9	8	
年龄	<65岁	23	26	0.252	31	18	0.371	25	24	0.590
	≥65岁	9	5		7	7		6	8	
分期	局限期	19	15	0.382	16	18	0.020	15	19	0.382
	广泛期	13	16		22	7		16	13	
基础疾病	有	5	3	0.478	4	4	0.523	2	6	0.143
	无	27	28		34	21		29	26	
体质下降	有	8	12	0.243	10	10	0.254	11	9	0.952
	无	24	19		28	15		24	19	
疗效	CR ^a +PR ^b	28	12	0.157	26	14	0.316	26	14	0.001
	SD ^c +PD ^d	12	11		12	11		5	17	

a:完全缓解; b:部分缓解; c:病情稳定; d:病情进展

2.2 CEA、NSE、CYFRA21-1降低与不降低组生存期比较 SCLC患者行两周期化疗后,血清中3种肺肿瘤标志物与化疗前比较,CEA降低例数为32例(占50.8%),CEA降低患者平均生存期较CEA不降低者高,差异具有统计学意义($P=0.002$),其1、2、3年生存率均较平均水平高。NSE降低例数为38例(占60.3%),NSE降低患者平均生存期明显高于NSE不降低者,差异具有统计学意义($P≤0.001$),其1、2、3年生存率明显

较平均水平及NSE降低组高。CYFRA21-1降低例数为31例(占49.2%),CYFRA21-1降低患者平均生存期较CYFRA21-1不降低者高,差异具有统计学意义($P=0.013$),其1、2、3年生存率也较平均水平高。3种肺肿瘤标志物均降低例数为18例(占28.1%),3种肺肿瘤标志物均降低患者生存期与不降低患者比较有差异($P=0.032$),而明显较3种肺肿瘤标志物均不降低患者生存期高,差异明显($P<0.001$),见表2。

表 2 两周期化疗后肺肿瘤标志物变化与生存期

Tab 2 Lung tumor markers changes and survival after two cycles of chemotherapy

肺肿瘤标志物变化	平均生存期/月	生存率/%			P
		1年	2年	3年	
CEA 变化					
CEA 降低	25.7±3.5	93.8(30)	62.5(20)	21.9(7)	0.002
CEA 不降低	16.0±3.9	58.1(18)	19.4(6)	6.5(2)	
NSE 变化					
NSE 降低	25.3±4.5	92.1(35)	55.3(21)	21.1(8)	<0.001
NSE 不降低	13.7±3.4	52.0(13)	20.0(5)	4.0(1)	
CYFRA21-1 变化					
CYFRA21-1 降低	24.5±5.3	93.5(29)	54.8(17)	19.6(6)	0.013
CYFRA21-1 不降低	16.7±3.2	59.4(19)	28.1(9)	9.4(3)	
CEA、NSE 与 CYFRA21-1					
均降低 ^a	26.0±3.1	94.4(17)	55.6(10)	22.2(4)	
不均降低 ^b	18.5±3.9	68.9(31)	35.6(16)	11.1(5)	0.032
均不降低 ^c	9.4±3.3	28.6(4)	0(0)	0(0)	<0.001

a: CEA、NSE 与 CYFRA21-1 均降低 b: CEA、NSE 与 CYFRA21-1 有一者或两者降低或均不降低 c: CEA、NSE 与 CYFRA21-1 均不降低

2.3 其他因素对 SCLC 患者生存期的影响 全组 63 例 SCLC 患者在性别、年龄等基本因素中生存期均无明显差别。而在患者 VALG 分期、治疗方案以及治疗后 CT 疗效评价中生存期存在明显差别, VALG 分期为局限期患者生存期较广泛期患者生存期高, 治疗方案中化疗+放疗患者比单纯化疗患者

生存期明显提高, 其结果均具有统计学意义。疗效评价中获得 CR+PR 患者生存期与 SD+PD 患者比较, 两者之间存在显著差异($P=0.001$), CR+PR 患者 1、2、3 年生存率也较 SD+PD 明显升高。而化疗过程出现的体质量下降对患者生存期影响不大, 差异不存在统计学意义($P=0.088$), 见表 3。

表 3 其他因素对 SCLC 患者预后影响

Tab 3 Other factors affect prognosis of SCLC

影响因素	生存期 / 月	生存率 / %			P	
		1年	2年	3年		
性别	男	20.8 ± 3.4	75.8	40.8	13.2	0.765
	女	21.2 ± 1.9	76.6	41.8	15.4	
年龄	<65 岁	21.1 ± 2.7	79.5	43.6	15.6	0.600
	≥65 岁	19.1 ± 2.1	72.9	39.0	13.0	
分期	局限期	24.0 ± 1.7	83.4	54.7	19.8	0.024
	广泛期	16.8 ± 2.2	69.0	27.9	8.8	
治疗方案	化疗(2 次)	18.3 ± 2.4	82.6	46.6	18.2	0.035
	化疗 + 放疗	22.9 ± 1.6	69.8	36.0	10.4	
体质量下降	有	19.4 ± 1.5	70.4	38.7	12.3	0.088
	无	21.8 ± 1.7	82.0	43.9	16.3	
疗效	CR+PR	30.9 ± 2.1	91.1	58.9	19.7	0.001
	SD+PD	13.5 ± 1.3	61.3	23.7	8.9	

3 讨论

小细胞肺癌是恶性程度最高的肺肿瘤, 约占所有新发肺癌的 12%~15%, 早期发生转移率较高, 不给予干预及治疗其自然病程为 2~4 月^[5], SCLC 的治疗原则主要以肿瘤化疗为主, 可综合手术和放射治疗^[6]。尽管小细胞肺癌患者接受综合治疗后可干预

其自然病程, 延长生存期, 但缓解期通常不持久, SCLC 中位生存时间局限期为 15~20 个月, 广泛期仅 8~13 个月。局限期 SCLC 2 年生存率为 20%~40%, 广泛期仅为 5%^[7]。由于其短暂的生存期, 使得如何评估患者预后变得相当重要。评价 SCLC 患者对化疗的敏感性是判断患者预后的重要手段, 除了

通过观察化疗后患者影像学改变来评价患者治疗效果外^[8],化疗后患者血清中与小细胞肺癌相关的肺肿瘤标志物的变化也是评价其治疗是否有效的重要评估方法^[9]。本研究主要通过观察患者两周期一线化疗后患者血清中 CEA、NSE、CYFRA21-1 的变化与患者生存期的关系来分析肺肿瘤标志物的改变是否影响患者预后。

血清 CEA 是人类发现较早的肿瘤标志物,在多种恶性肿瘤中均升高,在肺癌的应用方面,特别对肺腺癌的诊断方面具有较高特异性。对小细胞肺癌的研究发现,小细胞肺癌患者中 CEA 也是一种较敏感的肺肿瘤标志物,目前尚未有研究证实 CEA 在化疗有效病例中有明显降低趋势。本研究发现两周期化疗后患者血清 CEA 水平降低患者预后较好,平均生存期较 CEA 不降低组显著延长,其 1、2、3 年生存率均较不降低组高。血清 NSE 在小细胞肺癌的诊断及治疗监测上有较高敏感性及特异性是公认的,于 SCLC 一线化疗中含量变化较明显,与 ProGRP 监测治疗效果及病情缓解、进展方面较其他标志物可靠^[10-11],本研究中 NSE 降低患者中 2、3 年生存率较 NSE 不降低者明显增高,而其 3 年生存率的提高最明显。CYFRA21-1 在对小细胞癌诊断上不具有特异性,在 NSCLC 及 SCLC 患者中均可见升高,差异不大,但 SCLC 患者化疗后血清 CYFRA21-1 有降低趋势,在评价患者对化疗敏感及预后方面,有显著作用^[12],CYFRA21-1 降低患者 1 年、2 年生存率较不降低组高,但 3 年生存率升高不明显。联合检测 3 种肺肿瘤标志物具有较高的临床价值,本研究中 CEA、NSE、CYFRA21-1 三者均降低患者比三者均不降低患者有明显的生存优势。获得缓解患者中 3 种肺肿瘤标志物降低明显,这也提示在评价 SCLC 患者预后方面,化疗过程中监测肺肿瘤标志物的变化有着与 CT 评价举足轻重的价值。本研究中 CEA、NSE、CYFRA21-1 三者同时降低患者只有 18 例(占 28.6%),从这方面可以看出,获得缓解患者在短期预后上具有一定优势,但总体 SCLC 患者复发转移发生率高、速度快,其远期预后及生存期较 NSCLC 差。

目前国际公认小细胞肺癌的分期仍沿用美国退伍军人医院肺癌研究小组制定的 VALG 分期。因目前国际上多数研究发现早期小细胞肺癌患者经手术治疗比单纯进行化疗或放化疗患者获较长的生存期^[13-14],2009 年国际抗癌联盟(UICC)建议 SCLC 与 NSCLC 均采用 TNM 分期,将部分疾病发展较早的局限期小细胞肺癌患者给予 TNM 分期以评价该部分患者是否可以行手术治疗^[15]。虽然手术治疗可

以延长 SCLC 患者生存期,目前公认 SCLC 的一线治疗方案还是以放化疗为主。影响小细胞肺癌患者预后因素中疾病分期、治疗方案与放化疗敏感性即化疗后是否获得缓解这几方面对评价患者预后上具有决定性作用,在我国部分病人不能同时耐受放化疗治疗,主要以化疗为主,两周期一线方案化疗后常规行胸部 CT 检查评价患者疗效,不管 SCLC 患者是否发生远处转移,获得 PR 或 CR 患者在预后上具有优势,本研究中获得 PR 或 CR 患者中超过 80% 出现 CEA、NSE、CYFRA21-1 降低,可见肺肿瘤标志物降低 SCLC 患者在预后上较不降低者具有更明显的生存优势。

化疗前肺肿瘤标志物较正常值明显升高较不升高或升高不明显者提示预后不良,在结果中可看到化疗后 3 种肺肿瘤标志物中只有 NSE 降低较明显,但单独监测某一标志物在评估患者预后时准确性及可靠性较低,而联合监测患者 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 水平化疗后变化对于评估患者预后上更具有价值。较遗憾的是与肺小细胞癌关系也较为密切的标志物 ProGRP 没有纳入本研究,ProGRP 在诊断 SCLC 及鉴别 NSCLC 及其他良性疾病方面具有一定优势^[16],与其他标志物联合检测也可指导临床诊断和治疗。目前临幊上肺肿瘤标志物的应用已非常广泛,通过检测肺肿瘤标志物的变化来评估患者预后与影像学检查相比具更简便及经济,但其评估准确性及临床实用性还有待于进一步临幊研究及阐明。

参考文献:

- [1] Li J, Dai C H, Chen P, et al. Survival and prognostic factors in small cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2010,27(1):73
- [2] Wu C, Li F, Jiao S C. Prognostic factors for survival of patients with extensive stage small cell lung cancer—a retrospective single institution analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012,13(10):4959
- [3] Harmsma M, Schutte B, Ramaekers F C. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement[J]. Biochim Biophys Acta, 2013,1836(2):255
- [4] Hirose T, Okuda K, Yamaoka T, et al. Are levels of pro-gastrin-releasing peptide or neuron-specific enolase at relapse prognostic factors after relapse in patients with small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011,71(2):224
- [5] Jan P, Dean A, Dirk K. Small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2011,378(11):1741
- [6] Chan B A, Coward J I. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2013,5(Suppl 5):S565
- [7] Puglisi M, Dolly S, Faria A, et al. Treatment options for small cell lung cancer – do we have more choice[J]. Br J Cancer, 2010,102(4):629
- [8] Kalemkerian P G. Staging and imaging of small cell lung cancer[J].

- Cancer Imaging, 2011,11(2):253
- [9] Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E, et al. Nucleosomes, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1, and CEA in monitoring first-line chemotherapy of small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23):7813
- [10] Ahmet E, Ayris G, Zeynep Z. Pre-treatment and treatment-induced neuron-specific enolase in patients[J]. Archivos de Bronconeumología, 2010,46(7):364
- [11] Ewa W, Jan K, Beata S. ProGRP and NSE in therapy monitoring[J]. Anticancer Res, 2008,28(9):3027
- [12] Soichiro A, Makoto S, Naoyoshi Y, et al. The prognostic value of both neuron-specific enolase (NSE) [J]. Anticancer Res, 2004,24(4): 1941
- [13] Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated[J]. Cancer, 2010,116(5):1350
- [14] Lim E, Belcher E, Yap Y K, et al. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate[J]. J Thorac Oncol, 2008,3(11):1267
- [15] Haddadin S, Perry M C. History of small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2011,12(2):87
- [16] Kim H R, Oh I J, Shin M G, et al. Plasma proGRP concentration is sensitive and specific for discriminating small cell lung cancer from nonmalignant conditions or non-small cell lung cancer[J]. J Korean Med Sci, 2011,26(5):625

(2014-03-14 收稿)

文章编号 1006-8147(2014)06-0452-04

论著

妊娠合并外阴阴道假丝酵母菌病临床特征及相关的危险因素

邱晓媛¹,岳天孚²

(1.天津市中心妇产科医院产科,天津 300100;2.天津医科大学总医院妇产科,天津 300052)

摘要 目的:研究妊娠合并外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)的临床特征及相关危险因素。方法:对196例真菌培养阳性者进行查体、实验室检查及流行病学问卷调查研究。结果:(1)单因素Logistic回归分析显示以下因素与妊娠合并VVC之间有统计学意义($P<0.05$):①外阴瘙痒、肿胀、疼痛、充血和阴道充血;②白带豆渣状、凝乳状、量多有溢出;③清洁度Ⅲ度、Ⅳ度;④孕前VVC史、孕期曾患VVC、丈夫生殖器假丝酵母菌感染、多次流产史及既往有生产史;(2)多因素非条件Logistic回归分析显示:外阴瘙痒、肿胀、疼痛分别单独为妊娠合并VVC的主要就诊原因和症状。结论:妊娠合并VVC主要就诊原因为外阴瘙痒、疼痛;外阴充血和阴道充血为主要体征;阴道分泌物性状多为豆渣状、凝乳状;阴道清洁度主要为Ⅲ度、Ⅳ度。其相关危险因素有孕前、孕期曾患VVC、丈夫生殖器假丝酵母菌感染、多次流产史及既往有生产史。

关键词 外阴阴道假丝酵母菌病;妊娠;危险因素

中图分类号 R714.25

文献标志码 A

外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginaleandidiasis,VVC)是一种由假丝酵母菌属引起的阴道黏膜的真菌性感染,75%的女性一生中至少患过一次VVC^[1],是妇科常见的真菌感染疾病,约占微生物性阴道炎的25%~33%^[2]。妊娠期雌激素水平的增加,使得阴道内产生大量糖原,酸度增高,分泌物增多,导致更易患VVC,其临床症状明显,并可能引起胎膜早破、早产、绒毛膜羊膜炎、新生儿真菌感染及产褥感染等风险,且易反复发作^[3]。本文探讨临床特征及易感因素与妊娠合并VVC发病的关系,从而指导诊断及预防该疾病。

作者简介 邱晓媛(1975-),女,主治医师,博士在读,研究方向:妊娠期感染性疾病;E-mail:qiututu@163.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象的选择 2007年7月-2008年2月天津市中心妇产科医院产科门诊294例孕中晚期有外阴瘙痒或不适、白带异常等阴道炎症状妊娠妇女;24 h内有性交史者、1周内有阴道用药史、妊娠期糖尿病患者以及有妊娠合并症的妊娠妇女排除在外。选取其中真菌培养证实为VVC者196例;同时选取196例无症状且真菌培养为阴性的妊娠中晚期妇女为对照组。

1.2 临床病例资料 采用统一的病例调查问卷表格,由本研究科研人员对研究对象详细询问病史、查体,行临床检验,并记录信息及进行数据统计。

1.2.1 196例VVC就诊原因 见表1。

1.2.2 196例VVC白带性状 见表2。