

· 论著 ·

血清癌胚抗原在转移性肺腺癌患者冷冻治疗中的疗效评估及预后分析

穆峰¹ 姚飞² 陈继冰¹ 李家亮²
牛立志^{1,2} 左建生^{1,2} 徐克成^{1,2}

【摘要】 目的 探讨转移性肺腺癌患者冷冻治疗前后血清癌胚抗原(CEA)变化,及CEA在转移性肺腺癌患者预后中的意义。方法 选择56例肺腺癌患者,47例接受肺内肿瘤的氩氦刀冷冻综合治疗,9例接受肺外肿瘤氩氦刀冷冻姑息治疗。检测患者冷冻治疗前后血清CEA水平,同时回访所有入组患者,统计患者总体生存期。结果 59%转移性肺腺癌患者血清CEA水平在治疗前异常。综合治疗组冷冻术后血清CEA水平显著低于冷冻术前血清CEA水平($P=0.0033$)。接受综合疗法的肺腺癌患者中,术前血清CEA水平正常患者的中位生存时间为26个月,术前血清CEA水平异常患者中位生存时间为12个月,术前血清CEA水平正常患者具有较长的总体生存期。结论 对于转移性非小细胞肺腺癌冷冻治疗患者,血清CEA检测在患者治疗效果及预后评价上具有重要意义。

【关键词】 冷冻手术; 癌胚抗原; 肺腺癌,转移性

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Evaluation of curative efficacy of serum carcinoma embryonic antigen in cryosurgery for metastatic lung adenocarcinoma and its the prognosis

MU Feng¹, YAO Fei², CHEN Ji-bing¹, LI Jia-liang², NIU Li-zhi^{1,2}, ZUO Jian-sheng^{1,2}, XU Ke-cheng^{1,2} (¹The GIHB Affiliated Fuda Hospital, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, 510665, China; ²Jinan University Medical School Affiliated Guangzhou Fuda Cancer Hospital, Guangzhou, 510665, China)

Corresponding author: Chen Ji-bing, Email: fudalab@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the value of serum carcinoma embryonic antigen(CEA) levels in curative effect of cryoablation in metastatic lung adenocarcinoma patients. The prognosis of serum CEA levels in these patients was also assessed. **Methods** It was collected that the clinical data of 56 patients with metastatic lung adenocarcinoma who underwent comprehensive (47 patients with lung tumor cryoablation) or palliative (9 patients without lung tumor cryoablation) therapy. Pre-and post-cryoablation serum CEA levels were evaluated and overall survival were followed up in these patients. **Results** Serum CEA levels were different in 5% patients with metastatic lung adenocarcinoma compared with palliative treatment team, the serum CEA levels decreased significantly in comprehensive treatment team($P=0.0033$); In comprehensive treatment team, The median survival time was 26 months for patients with normal CEA expression level preoperatively. For patients with increased CEA expression level, The median survival time was 12 months. Patients with normal pre-treatment serum CEA levels can live longer($P=0.0023$). **Conclusion** Serum CEA can be used as a indicator to evaluate the therapeutic effects in cryoablation therapy of metastatic lung adenocarcinoma. Serum CEA level can also be used as a predictor of survival for these patients.

【Key words】 Cryosurgery; Carcinoma embryonic antigen; Metastatic lung adenocarcinoma

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,根据全国第三次死因回顾调查报告显示,肺癌是我国居民第一位肿瘤死因,占恶性肿瘤分类构成的22.7%,肺

癌病死率在近30年来上升了464.84%,成为我国增长幅度最大、危害最为严重的恶性肿瘤^[1]。近几年来,肿瘤局部冷冻消融由于其侵入性低、可降低荷瘤率和有效改善患者生存质量的优点,已被广泛运用于治疗前列腺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌和中晚期肺癌等实体瘤的治疗当中,并取得了一定的临床疗效^[2-6]。研究表明多种肿瘤标志物如癌胚抗原(carcinoma embryonic antigen, CEA)、鳞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、糖抗原

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2013.06.010

作者单位: ¹510665 广州,中国科学院广州生物院附属
复大医院

²510665 广州,暨南大学医学院附属
复大肿瘤医院

通讯作者: 陈继冰 Email: fudalab@yahoo.cn

125(carbohydrate antigen-125, CA-125)等在肺癌诊断及预后判断中均有一定的价值^[7]。2012年 Grunnet 等^[8]报道,血清 CEA 可作为中晚期非小细胞肺癌手术治疗预后评判的重要标志物,但对中晚期肺腺癌血清 CEA 水平与患者预后关联性还存在争议。为此,本研究对我院部分冷冻消融治疗转移性肺腺癌患者消融前后肿瘤标志物进行研究,分析其冷冻前后血清 CEA 水平与治疗方式的相关性,以及术前血清 CEA 水平与患者总体生存期的关系,旨在为临床冷冻治疗中晚期肺癌疗效及预后评估提供参考。

材料与方 法

一、临床资料

该研究由暨南大学医学院附属复大肿瘤医院发起,并通过医院伦理委员会批准。

收集 2005 年 10 月至 2011 年 4 月入院的四期转移性肺腺癌患者 56 例,入组标准为:① Karnofsky (KPS)评分 ≥ 70 ;②血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$,白细胞 $\geq 3 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $\geq 2 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 90 g/L$;③凝血酶原时间国际标准化比值 ≥ 1.5 ;④原发灶或转移灶小于 8 cm;⑤没有三级高血压、严重冠心病、骨髓抑制、脑转移、呼吸系统疾病或急慢性感染;⑥肺功能代偿期;⑦非弥漫性全身转移性肺癌;⑧无大脑或肾上腺转移。根据治疗情况将患者分成二组:接受肺内和肺外肿瘤综合治疗组和只接受肺外肿瘤减瘤姑息治疗组。肺癌患者临床特征,见表 1。

表 1 入组肺癌患者临床特征

临床资料	综合治疗组($n=47$)	姑息治疗组($n=9$)
性 别		
男	27	5
女	20	4
年 龄(岁)		
范围	31~81	38~79
中位年龄	61.5	59.5
肿瘤直径(cm)		
范围	2.1~7.8	2.3~8
平均	4.5 \pm 1.7	5.1 \pm 1.8
转移部位		
骨	11	2
肝	14	3
肺内	19	4
全身多处转移	8	3

二、研究方法

1. 经皮冷冻:患者推入 CT 室后按肿瘤部位选

择体位,常规消毒铺巾,全身麻醉配合局部浸润麻醉。术前增强 CT 扫描,确定肿瘤大小、形状、位置及其与邻近脏器、大血管和神经的关系,确定氩氦刀推进方向、角度及深度,在避开大血管、神经和重要器官后进针,如直径 ≥ 3 cm 的肿瘤,选用 2 根或以上冷冻探针。CT 扫描确定探针到位后开始冷冻 10 min 或 15 min,然后主动复温 3~5 min,为一个循环。每次循环结束时 CT 扫描监测冰球形成情况及邻近脏器、大血管和神经情况。冷冻-复温共 1~3 个循环,在冰球边缘超过肿块 5~10 mm 后结束冷冻。术后往针道中注射 1 ml 纤维蛋白原和凝血酶。推送患者至重症监护室监护 12 h。术后禁食 24 h,予以止血、镇痛抗炎并维持静脉营养支持治疗约 3~4 d。

2. 血清 CEA 测量:患者分别于冷冻术前一个星期和术后一个月抽取空腹静脉血 3 ml,自凝后分离血清,采用电化学发光法检测血清 CEA 水平。仪器为罗氏诊断产品(上海)有限公司 Modtdar Analytics E170 的全自动电化学发光免疫分析系统(Cobas e 411; Roche, Basel, Switzerland),试剂为相应配套试剂(100T, REF 11731629322; Roche)。按内置药盒提供的参考值,确定的阳性界值:CEA 水平 ≥ 4.7 ng/ml。

3. 数据分析:分别采用卡方检验($n \geq 40$ 和 $T \geq 5$)及 Fisher's exact test ($n < 40$ 或 $T < 1$)评价冷冻所诱导血清 CEA 水平变化与患者不同病理分型、不同治疗方式的关联性。患者总体生存期从确诊为转移性非小细胞肺癌之日起算,统计学处理采用美国 San Diego 公司 GraphPad 软件(GraphPad software, San Diego, CA, USA),进行统计学处理,生存率曲线采用 Kaplan-Meier 方法描绘,生存率比较用 Long-rank 检验。

结 果

一、围手术期结果

56 例肺腺癌患者中,47 例患者接受综合治疗,9 例患者接受姑息治疗;患者行冷冻消融术后均未出现严重并发症。综合治疗组的患者原发灶及转移灶均接受治疗,术后有部分患者出现不良反应。其中瞬间咯血 21 例(44.6%)、气胸 18 例(38.3%)、脉搏缓慢 3 例(6%)、低血压 5 例(10.6%)、发烧 6 例(12.7%),所有患者在经过相应处理后恢复正常。4 例患者(8.5%)出现轻微血小板下降,术后 10~15 d 恢复正常。9 例患者(19.1%)出现咳嗽和血丝痰,术后 3~5 d 恢复。综合治疗组患者术后二周,43 例患者(91.5%)疼痛程度缓解 50%,32 例患者(68.1%)止痛药消耗减少 50%,29 例患者

(61.7%)KPS评分上升了20分。姑息治疗组患者未发现不良反应,术后两周,5例患者(55.6%)疼痛程度缓解50%,3患者(33.4%)止痛药消耗较少50%,5例患者(55.6%)KPS评分上升了20分。

二、不同治疗方案冷冻前后二组患者血清CEA水平的变化

综合治疗组患者中,21例患者冷冻术前血清CEA水平正常(<4.7 ng/ml),26例患者冷冻术前血清CEA水平异常(≥ 4.7 ng/ml),冷冻术后14例患者血清CEA水平恢复正常。姑息治疗组患者中,2例患者冷冻术前血清CEA水平正常(<4.7 ng/ml),7例患者冷冻术前血清CEA水平异常(≥ 4.7 ng/ml),冷冻术后3例患者恢复正常;综合治疗组患者,冷冻术后血清CEA水平显著低于冷冻术前血清CEA水平($P=0.0003$);姑息治疗组患者中,冷冻术前术后血清CEA水平无统计学差异($P=0.335$)。

三、冷冻前血清CEA水平与生存期的关联性

本组肺腺癌患者中,术前血清CEA水平正常患者中位生存时间为26个月,术前血清CEA水平异常患者中位生存时间为12个月,术前血清CEA水平正常患者具有较长的总体生存期($P=0.0023$),见图1。

讨 论

肺癌是人类常见的恶性肿瘤,大部分患者在确诊时病情已属晚期,或因肺功能以及其他器官功能障碍而失去手术机会^[9-10]。随着肿瘤微创治疗技术的进步,影像学引导下的经皮氩氦刀冷冻成为一种新的治疗选择。冷冻疗法是一种瞬时超低温冷冻-复温物理技术,可通过直接破坏细胞膜和细胞器引起肿瘤组织坏死,同时,通过冷冻引发的病灶区后继血管栓塞和刺激免疫反应,再次诱导肿瘤细胞凋亡,从而达到类似于肿瘤切除术的效果^[11]。研究显示对一些不可手术切除的肿瘤,氩氦刀冷冻治疗能有效地控制局部肿瘤灶,缓解瘤体压迫造成的一些临床症状,从而提高患者生存质量,延长生存期^[12-15]。本研究中,综合治疗组和姑息治疗组患者短期疗效均较好,并发症较少,大部分患者癌痛显著降低,KPS评分上升。因此,从治疗并发症发生上来看,氩氦刀冷冻技术相对较安全。

CEA是人类胚胎抗原特性决定簇的酸性糖蛋白抗原,是一个广谱性肿瘤标志物,可反映出多种肿瘤的存在。由于CEA对大肠癌、乳腺癌和肺癌的疗效判断、病情发展、监测和预后评估是一个较好的肿瘤标志物,治疗前血清CEA水平可作为评估患者预后的参考因素^[7]。但在不同肺癌病理分型患者,血清CEA预后价值存在较大差异。Okada等^[16-17]报

道接受手术的肺癌患者,血清CEA与预后关联性在肺腺癌患者较为特异,而鳞癌患者特异性较差。本研究也显示,术前血清CEA水平与肺腺癌及患者预后相关,术前血清CEA水平正常患者中位生存时间为26个月,术前血清CEA水平异常患者中位生存时间仅为12个月,术前血清CEA水平正常患者具有较长的总体生存期($P=0.0023$)。任开明等^[18]报道,手术可彻底切除肿瘤者的血清CEA水平最低(基本正常或稍高于正常水平),不能手术治疗者的血清CEA水平亦最高,未彻底切除肿瘤者的血清CEA水平介于上述两者之间,同时随着患者病情加重血清CEA水平也升高,提示检测血清水平有助于肺腺癌治疗效果的判断。本研究对转移性肺腺癌患者冷冻前后血清CEA变化进行了初步研究,结果还显示综合治疗患者冷冻术后血清CEA水平显著低于冷冻术前血清CEA水平($P=0.0003$),而姑息治疗组患者冷冻前后血清CEA变化不显著。本研究结果还显示,肺腺癌冷冻后肿瘤消融较完全,CEA水平下降较多。而姑息治疗患者身体中还有大量残余肿瘤组织,残余肺腺癌细胞向血液中不断释放CEA,因此,姑息治疗组患者冷冻前后血清CEA变化不显著。

本研究提示血清CEA水平可作为转移性肺腺癌患者冷冻治疗效果的评估及预后判断的重要标志物。对肺腺癌患者进行冷冻治疗,可使血清CEA表达降低。术前血清CEA水平正常患者预后较好,总体生存期也较长。

(本文图1见光盘)

参 考 文 献

- 李媛秋,代敏,陈元立,等. 中国省区水平肺癌死亡率估计方法研究[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 12(2): 120-126.
- Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer[J]. Semin Surg Oncol, 1998, 14(2): 171-174.
- Qian GJ, Chen H, Wu MC. Percutaneous cryoablation after chemoembolization of liver carcinoma: report of 34 cases[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2003, 2(4): 520-524.
- Chen JB, Li JL, He LH, et al. Radical treatment of stage IV pancreatic cancer by the combination of cryosurgery and iodine-125 seed implantation[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(47): 7056-7062.
- 牛立志,何丽华,穆峰,等. CT引导靶向经皮冷冻在肺癌治疗中的作用分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2011, 4(1): 13-19.
- 穆峰,曾健滢,陈继冰,等. 经皮全面冷冻治疗IV期肺癌生存分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(4): 317-320.
- Trape J, Buxo J, Perez de Olaguer J, et al. Tumor markers as prognostic factors in treated non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2003, 23(5b): 4277-4281.

- 8 Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 138-143.
- 9 周红桃, 牛立志, 周亮, 等. 冷消融联合放射性碘粒子植入治疗不可切除的肺癌[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(6): 780-783.
- 10 牛立志, 何卫兵, 郭子倩, 等. 经皮冷消融治疗局部进展型非小细胞肺癌[J]. 中国交通医学杂志, 2006, 20(2): 138-139.
- 11 徐克成, 牛立志. 肿瘤冷冻治疗学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2005.
- 12 牛立志, 李海波, 文卫锋, 等. 经皮冷消融治疗局部进展性胰腺癌的可行性[J]. 中华胰腺病杂志, 2011, 11(1): 1-4.
- 13 李波, 李敬东, 陈晓理, 等. 无法切除的胰腺癌的冷冻手术治疗[J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10(8): 523-525.
- 14 徐克成, 牛立志. 肝癌的冷冻治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(3): 229-235.
- 15 李海波, 姚飞, 曾健莹, 等. 冷冻联合光动力和腔内灌注化疗对恶性间皮瘤的疗效分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(3): 322-326.
- 16 Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of histologic type and smoking status on interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 78(3): 1004-1009; discussion 1009-1010.
- 17 Matsuguma H, Nakahara R, Igarashi S, et al. Pathologic stage I non-small cell lung cancer with high levels of preoperative serum carcinoembryonic antigen: clinicopathologic characteristics and prognosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(1): 44-49.
- 18 任开明, 石文君. 血清 CEA 水平与肺腺癌 TMN 分期、治疗方法及生存率的相关性分析[J]. 山东医药, 2011, 51(42): 73-74.

(收稿日期:2013-07-23)

(本文编辑:黄红稷)

穆峰, 姚飞, 陈继冰, 等. 血清 CEA 在转移性肺腺癌患者冷冻治疗中的疗效评估及预后分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(6): 530-533.

· 医学动态 ·

科学家已掌握艾滋病感染“中介”

艾滋病病毒入侵人体的“中介”的清晰图像已被科研人员掌握,这一成果为研制潜在的艾滋病疫苗铺平了道路。

尽管艾滋病病毒已发现 30 多年,人们也开发出了抗逆转录病毒药物,但一直没有研制出一种有效疫苗。科学家表示,疫苗研制失败与 Env 三聚体有很大关系,它是艾滋病病毒表面的唯一抗原,是潜在疫苗的可能靶,但因为具有复杂的结构,其“真面目”一直不为人知。

今年年初,科学家们声称已经用低温电子显微镜看见了 Env 三聚体的结构,但该结果受到业界的质疑。如今,在两项新的研究中,科学家们不仅提供了 Env 三聚体的更高分辨率的图像,而且他们是用两种不同的技术得到相似的结果。

来自斯克里普斯研究所与威尔-康乃尔医学院等机构的两个研究小组分别采用低温电子显微镜以及 X 射线晶体学设备,对 Env 三聚体进行观测,首次获得了原子尺度上的 Env 三聚体高清图像。

研究人员表示,这项成果代表了向了解艾滋病病毒侵入机制迈出的重大一步。获得 Env 三聚体的清晰图像,将有助于指导艾滋病疫苗的设计。

来源:Science