

癌胚抗原(CEA)在 IV 期非小细胞肺癌经皮冷冻治疗中的疗效评估及预后作用

李海波 穆 峰 唐 葵 陈继冰 徐克成 牛立志

TAKE CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN AS PROGNOSTIC FACTORS FOR IV STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER BY PERCUTANEOUS CRYOSURGERY

LI Haibo, MU Feng, TANG Kui, et al

【摘要】目的 探索冷冻治疗 IV 期非小细胞肺癌引起的血清 CEA 的变化与病理类型(鳞癌,腺癌)和治疗方法的相关性及对总生存时间的预测性。**方法** 回顾性分析 2005 年 10 月~2011 年 4 月间 88 例 IV 期非小细胞肺癌患者冷冻消融前后的 CEA 改变及总生存时间。其中 62 例行综合冷冻消融,26 例行姑息冷冻消融。**结果** 冷冻消融显著降低肺腺癌患者的 CEA 水平,但对于鳞癌则否。腺癌患者中,冷冻导致的 CEA 水平下降在综合治疗的患者中显著高于姑息治疗的患者。经过综合冷冻消融治疗患者的总生存期较姑息冷冻治疗的患者延长,在接受冷冻治疗的腺癌患者中,术前 CEA 正常的总生存显著高于术前 CEA 异常者。**结论** 在非小细胞肺癌患者中,术前 CEA 水平及冷冻治疗后 CEA 水平的变化可以做为冷冻治疗效果及总生存时间的很好的预后指标。

【关键词】 冷冻治疗 癌胚抗原(CEA) IV 期非小细胞肺癌 预后

【Abstract】 Objective Determined whether cryoablation-induced changes in serum CEA levels correlated with tumor type (adenocarcinoma or squamous carcinoma) and treatment type (comprehensive therapy or palliative therapy) in patients with metastatic NSCLC, and assessed whether pre-treatment CEA levels predicted overall survival (OS) time. **Methods** We retrospectively reviewed the clinical data of 79 patients with metastatic NSCLC who underwent comprehensive (58 patients) or palliative (21 patients) therapy. Pre- and post-cryoablation serum CEA levels and overall survival time were determined for all patients. **Results** Cryoablation significantly reduced CEA levels in adenocarcinoma, but not squamous carcinoma, patients. Among adenocarcinoma patients, the cryoablation-induced reduction in CEA levels was significantly greater after comprehensive treatment than after palliative treatment; the OS of patients under comprehensive cryoablation was longer than those under palliative treatment. Among adenocarcinoma patients receiving comprehensive cryoablation, OS was significantly longer in those with normal pre-treatment serum CEA levels than in those with abnormal pre-treatment serum CEA levels. **Conclusion** Pretreatment level and change of serum CEA can be a good indicator for therapeutic effects and OS in metastatic NSCLC patients under percutaneous cryosurgery.

【Key words】 Cryosurgery, Carcinoembryonic antigen, Metastatic non-small cell lung cancer, Prognosis

【Author's address】 Fuda Cancer Hospital, Medical College of Jinan University, Guangzhou City, Guangdong Province 510665 PRC

doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2014.04.003

在非小细胞肺癌患者中,血清肿瘤标记物,例如癌胚抗原(CEA),鳞癌抗原(SCA),糖类抗原 125(CA125)和生长因子等,已经在临床用于评估肿瘤分期和预测肿瘤复发及转移^[1-3]。而 CEA 水平在 IV 期非小细胞肺癌中很可能与广泛转移及脑转移有关^[4]。Grunnet 和 Sorensen 2012 年总结了 18 个有关于非小细胞肺癌的临床试验后

指出,术后升高的血清 CEA 水平是无疾病进展期,复发和总生存有意义的预后指标。血清 CEA 在 IV 期非小细胞肺癌和非腺癌中的预后价值还存在争议^[5]。

冷冻消融做为一种微创的,治愈性的技术,在治疗实体肿瘤中的价值已经被广泛接受^[6-7]。2007 年,Asimakopoulos 等报道冷冻可以安全有效地治疗伴有气道阻塞的支气管内肿瘤^[8]。2011 年,Yamauchi 等报道成功应用经皮冷冻消融治疗结肠直肠癌肺转移^[9]。2012 年,我中心也证实肺癌冷冻治疗为一种安全有效的方法^[10-11]。然而,IV 期非小细胞肺癌的姑息性冷冻治疗对血清 CEA 的影响以

基金项目:广东省医学科研基金(编号:A2012467)

李海波 穆 峰 唐 葵 陈继冰 徐克成 牛立志:暨南大学医学院复大肿瘤医院/广州市复大肿瘤研究所 广东广州 510665

及怎样用 CEA 预测疗效仍然未知。本文从不同的病理类型和治疗方法上研究了在我院行冷冻消融治疗的 IV 期非小细胞肺癌患者治疗前后血清 CEA 水平的关系,同时评估了治疗前血清 CEA 水平与患者总生存之间的关系。

1 材料和方法

1.1 伦理

本研究方案得到了广州复大肿瘤医院伦理委员会的批准。治疗前患者均签署了书面知情同意书。

1.2 患者的选择

本文回顾性的研究了 2005 年 10 月~2011 年 4 月间在我院治疗的 79 例 IV 期非小细胞肺癌患者。转移灶均经过 PET-CT 检查并由穿刺活检证实。肺内肿瘤用 18G 活检枪(Baxter; Deerfield, IL, United States)经皮穿刺进行活检。部分病例曾经过手术切除治疗。所有患者在我院接受最后治疗,随访 6.5 年。

冷冻消融治疗的排除标准:①弥漫性肺癌;②弥漫性全身转移;③有严重合并症(高血压、胸、腹腔积液,等);④脑或肾上腺转移;⑤高龄。纳入标准:①Karnofsky 评分 ≥ 70 ;②血小板计数 $\geq 80 \times 10^9/L$,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凝血酶原时间正常,国际标准化率 ≤ 1.5 ;④术前 CT 检查原发灶或转移灶最大直径 $\leq 8 cm$;⑤没有 3 级以上高血压,无严重冠心病,无骨髓抑制,无其它呼吸系统疾病和急、慢性感染;⑥肺功能处于代偿期;⑦化疗失败或拒绝化疗。

1.3 经皮冷冻消融治疗

所有接受冷冻消融治疗的患者中:58 例患者接受了综合性治疗,包括肺内或肺外的肿瘤;21 例患者因为经济问题或惧怕疼痛而拒绝综合性治疗,选择姑息性治疗(肺外肿瘤)。冷冻消融术在全身麻醉、双排 CT(Somatom Emotion Duo; Siemens, Germany)引导下进行。所有的冷冻消融手术均由固定的三位医师执行。根据肿瘤部位不同,采用不同的进针部位,原则为最小程度损伤正常组织。根据肿瘤大小使用 2~6 支冷冻探针(1.7 mm, Cryo-42; Endocare, Irvine, CA),用氩氦冷冻消融系统(Cryocare, Endocare)冷冻消融 1~3 个循环,每个循环 10~15 min。对于肺外转移灶,如果病情允许。

1.4 血清 CEA 水平检测

采用电化学发光法(Cobas e 411; Roche, Basel, Switzerland)和 CEA 定量检测试剂盒(100T, REF 11731629322; Roche)检测冷冻消融前 1 周及冷冻消融后 1 个月时 CEA 的水平。CEA $\geq 4.7 ng/ml$ 为异常(根据参考值)。

1.5 统计学分析

对于不同的治疗策略和不同的病理类型,冷冻所产生的 CEA 水平的变化采用 chisquare 检验($n \geq 40$ 或 $T \geq 5$)或 Fisher 精确检验($n < 40$ 或 $T < 1$)。总生存时间从诊断 IV 期非小细胞肺癌的当月开始计算并采用 Newman-Keuls(S-N-K)多重比较检验。采用 GraphPad Prism(GraphPad software, San Diego, CA, USA)软件进行统计学分析, $p < 0.05$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

79 例患者包含 56 例腺癌和 23 例鳞癌;18 例患者有骨转移(25 个病灶),20 例患者有肝转移(30 个病灶),29 例患者有对侧肺转移(40 个病灶),11 例有多器官转移(27 个病灶)。

2.2 围手术期结果

所有病例经皮冷冻消融术均在 CT 引导监视下完成。术后没有发生心脏骤停、哮喘发作和呼吸衰竭等严重并发症。在综合治疗组,原发和转移肿瘤均进行了治疗,有一些轻微的不良反应:20 例患者短暂的咯血(34.5%)和 17 例气胸(29.3%)。心动过缓 3 例(5.2%),低血压 4 例(6.9%),发热 5 例(8.6%),均于术后 1 周内经适当处理而消失。围术期疼痛患者经 1 周镇痛药物治疗均可控制。少数病例治疗后有前胸壁钝痛,可能为肋间神经破坏所致,通常于数月内消失。综合治疗组无治疗相关的死亡或需要外科干预。有 4 例(6.9%)患者出现轻微的血小板下降,于 10~15 天内恢复正常。9 例(15.5%)患者出现血丝痰,未经处理于术后 3~5 天改善。相似的不良反应(发热,疼痛,血小板下降等)也发生在姑息治疗组,经过 2 周对症治疗缓解。姑息治疗组未发生与治疗相关的死亡或需要转为化疗或放疗。

综合治疗组于 2 周内 42 例患者(72.4%)获得了超过 50% 的疼痛评分降低,30 例患者(51.7%)止痛药物用量减少 50%。26 例患者(44.8%)KPS 评分增加超过 20%。姑息治疗组于 2 周内 8 例患者(38.1%)疼痛评分降低超过 50%,7 例患者(33.3%)镇痛药物用量减少超过 50%,6 例患者(28.6%)KPS 评分增加超过 20%。

2.3 冷冻消融前后肺癌病理类型与血清 CEA 水平

79 例患者中,56 例腺癌和 23 例鳞癌做病理类型与 CEA 关系的相关分析(图 1)。在腺癌患者中,48 人资料完全。术前 23 人 CEA 正常,25 人 CEA 升高;术后 12 患者 CEA 恢复正常。鳞癌患者中,术前 14 人 CEA 正常,9 人 CEA 升高。冷冻消融后 5 患者 CEA 恢复正常。Chi-square 检验表明,冷冻消融后腺癌患者 CEA 下降有统计学意义($p = 0.0123$),而鳞癌患者的 CEA 下降没有统计学意义($p = 0.1016$)。因此,我们分别评估腺癌或鳞癌患者的不同治疗策略与治疗前后 CEA 变化间的关系。

2.4 冷冻消融前后不同治疗策略与血清 CEA 水平

56 例腺癌患者中,47 例接受了综合治疗,9 例接受了姑息性治疗。冷冻消融前后不同治疗策略与 CEA 水平的关系见图 2。冷冻消融前,综合治疗组有 21 例患者 CEA 正常,26 例患者 CEA 升高;冷冻消融后 14 例患者 CEA 恢复正常。冷冻消融前,姑息治疗组 2 例 CEA 正常,7 例 CEA 升高;冷冻治疗后 3 例恢复正常。Chi-square 检验表明综合治疗组冷冻消融前后 CEA 的下降有统计学意义($p = 0.0033$)。Fisher 精确检验表明姑息治疗组冷冻消融前后 CEA 下降无统计学意义($p = 0.3348$)。

在鳞癌患者中,CEA 水平与治疗策略间没有相关性。

综合治疗组 11 例患者, $P=0.183$; 姑息治疗组 12 例患者, $p=0.68$, 见图 3。

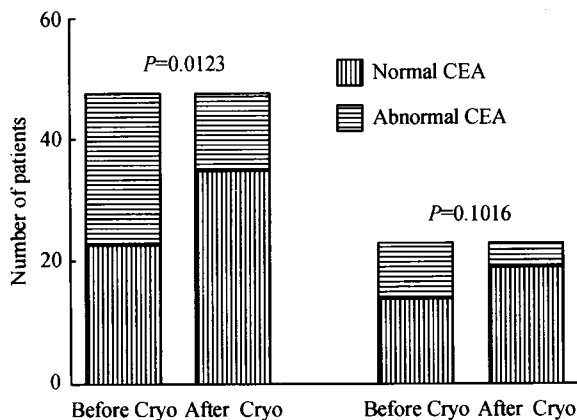


图1 胰腺癌和肺癌冷冻消融前后血清 CEA 水平的关系。胰腺 CEA 下降有统计学意义, 肺癌 CEA 下降无统计学意义。采用 chi-square 检验

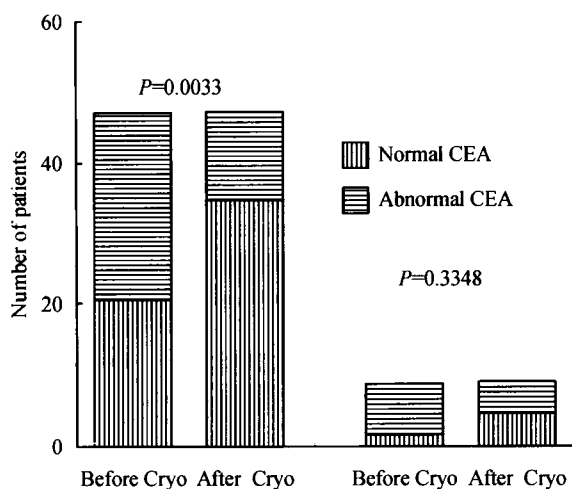


图2 不同治疗策略的胰腺癌在冷冻治疗前后 CEA 水平的关系。综合治疗组 CEA 下降有统计学意义, 姑息治疗组 CEA 下降无统计学意义。综合治疗组 chi-square 检验, 姑息治疗组 fisher 精确检验

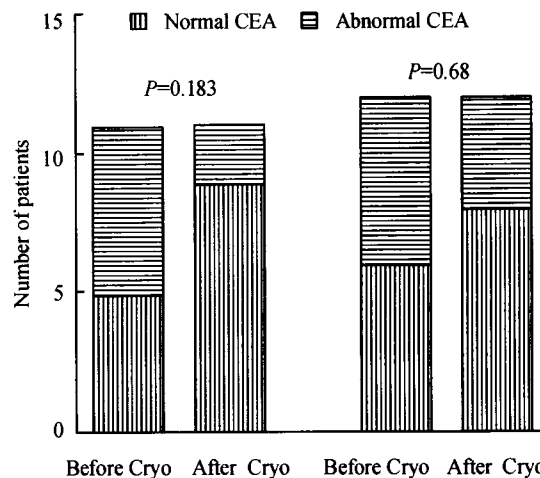


图3 肺癌患者不同治疗策略组冷冻消融前后 CEA 的关系。综合治疗组及姑息治疗组冷冻消融前后 CEA 改变均无统计学意义

2.5 冷冻治疗前血清 CEA 与总生存

在综合治疗组, 冷冻消融前有 21 例胰腺癌患者血清 CEA 正常, 26 例升高。在姑息治疗组, 仅 2 例患者消融前 CEA 正常, 7 例升高。消融前血清 CEA 水平与总生存的相关性的析因设计的方差分析结果见表 1。消融治疗前血清 CEA 正常患者的总生存高于 CEA 升高患者的总生存 ($p=0.0063$)。在不同的治疗策略中, 综合治疗的总生存高于姑息治疗 ($p=0.0153$)。

综合治疗组中 5 例肺癌患者消融前血清 CEA 正常, 6 例升高。在姑息治疗组, 消融前 6 例患者 CEA 正常, 6 例升高。析因分析表明肺癌患者消融前 CEA 的差别 ($p=0.762$) 及不同的治疗策略 ($p=0.997$) 均对总生存没有影响, 结果见表 2。

3 讨论

IV 期肺癌 (IV 期) 已失去手术机会, 只能采取放疗、化疗及其它姑息性治疗^[12-13]。随着冷冻消融及影像引导技术的进展, 经皮冷冻消融越来越多地被成功应用于治疗肺癌^{[8][14-16]}。这种方法避免了开胸手术的风险, 降低了发生并发症的可能性, 提高了患者的生存质量。在本研究

表1 胰腺癌患者冷冻消融前血清 CEA 水平与总生存的关系

CEA 水平 (患者数)	总生存 (月)		
	综合组	姑息组	p 值
正常 (23)	13, 14, 14, 14, 15, 16, 21, 24, 25, 25, 26, 34, 36, 36, 37, 57, 58, 58, 58, 60	5, 6	0.0063
升高 (33)	7, 8, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10, 10, 12, 16, 17, 17, 17, 18, 21, 22, 22, 22, 24, 34, 36, 36, 38, 39	4, 5, 5, 8, 9, 11, 32	
p 值	0.0153		

表2 肺癌患者冷冻消融前血清 CEA 水平与总生存的关系

CEA 水平 (患者数)	总生存 (月)		
	综合组	姑息组	p 值
正常 (11)	14, 17, 18, 20, 22, 2, 3, 10, 11, 18, 20		0.997
升高 (12)	5, 6, 9, 15, 17, 23, 2, 4, 6, 9, 10, 15		
p 值	0.762		

中, 综合治疗和姑息治疗均取得了满意的结果, 大多数患者并发症少而轻微, 止痛效果良好, 生活质量提高。然而冷冻消融是否对肿瘤标记物产生影响以及这些肿瘤标记物是否可以做为 IV 期非小细胞肺癌的预后因子仍然不清楚。

CEA 是一个胚胎时期产生的与细胞粘附相关的糖蛋白,通常用来做为结直肠癌的标记物。很多研究者报道 CEA 也可以做为非小细胞肺癌的预后因子^[5]。治疗前血清 CEA 的水平通常可以做为一个好的预测信号,但是在不同病理类型的肿瘤中 CEA 的预测作用还存在争议^[17-18]。本文研究了 IV 期非小细胞肺癌血清 CEA 水平与冷冻治疗的相关性。结果显示腺癌患者冷冻消融后血清 CEA 水平下降明显高于鳞癌。这个结果可能归因于肿瘤的特性,病人的预后和治疗的策略。正如我们之前的研究结果:不同的组织学亚型在冷冻消融后 CEA 水平经常是不同的^[19-21]。这其中的机制还有待于进一步研究。

进一步分析显示,冷冻消融引起的血清 CEA 水平下降仅在采用综合治疗的腺癌组有显著统计意义。这个结果可能归因于该组患者更彻底的冷冻消融。在该组中仍有 12 例患者消融后 CEA 水平异常,这可能与下列因素有关:消融不彻底;大量微转移灶的生长;肝脏疾病^[22]以及代谢综合征^[23]。这些因素直接或间接的与患者的不良预后有关。比较而言,接受姑息治疗的患者有更多的残余肿瘤组织。尽管姑息治疗组有明显的症状改善,但是肿瘤标记物水平没有变化。在鳞癌患者,即使综合治疗也不能降低 CEA 水平,证实了冷冻引起的 CEA 变化与肿瘤特性有关的推测。引起这一结果的原因有待于进一步研究。

腺癌患者中,消融前 CEA 水平正常以及采取综合治疗策略与患者长期生存明确相关。根据组织学、一般状况及治疗策略不同,中位总生存从 7~36 个月不等^[24]。但在我们的研究中,有 5 例患者生存 57~60 个月,可能与一些不确定因素如同时接受免疫或中药治疗有关。对这些患者的进一步研究有助于肿瘤治疗。综上,消融前正常的 CEA 水平,采取综合治疗策略在腺癌患者中预示较好的预后,但鳞癌患者则否。我们应该寻找适合鳞癌的预后因子。

我们的结果显示,腺癌冷冻消融后 CEA 下降至正常范围预示较好的预后,而采取综合治疗策略更可能使 CEA 降至正常。

对于 IV 期腺癌,血清 CEA 可以做为一个较好的消融后疗效和预后指标。从临床结果看,冷冻消融前 CEA 正常,或消融后 CEA 降至正常,采用综合治疗策略,预示着有好的预后和总生存。

参考文献

- [1] GASPAR M J, DIEZ M, RODRIGUEZ A, et al. Clinical value of CEA and CA125 regarding relapse and metastasis in resectable non - small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23: 3427 - 3432.
- [2] 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: 4277 - 4281.
- [3] NIEDER C, ANDRATSCHKE N, JEREMIC B, et al. Comparison of serum growth factors and tumor markers as prognostic factors for survival in non - small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23: 5117 - 5123.
- [4] LEE D S, KIM Y S, JUNG S L, et al. The relevance of serum carcinoembryonic antigen as an indicator of brain metastasis detection in advanced non - small cell lung cancer [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33: 1065 - 1073.
- [5] GRUNNET M, SORENSEN J B. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76: 138 - 143.
- [6] LEVY D, AVALLONE A, JONES J S. Current state of urological cryosurgery: prostate and kidney [J]. *BJU Int*, 2010, 105: 590 - 600.
- [7] KORNPRAT P, JARNAGIN W R, DEMATTEO R P, et al. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer [J]. *Arch Surg*, 2007, 142: 1087 - 1092.
- [8] ASIMAKOPOULOS G, BEESON J, EVANS J, et al. Cryosurgery for malignant endobronchial tumors: analysis of outcome [J]. *Chest*, 2005, 127: 2007 - 2014.
- [9] YAMAUCHI Y, IZUMI Y, KAWAMURA M, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e27086.
- [10] NIU L, XU K, MU F. Cryosurgery for lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4: 408 - 419.
- [11] NIU L, ZHOU L, XU K, et al. Combination of cryosurgery and Iodine - 125 seeds brachytherapy for lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4: 504 - 507.
- [12] PFISTER D G, JOHNSON D H, AZZOLI C G, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non - small - cell lung cancer guideline: update 2003 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 330 - 353.
- [13] RENA O, MINEO T C, CASADIO C. Multimodal treatment for stage IVA thymoma: a proposale strategy [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76: 89 - 92.
- [14] MAIWAND M O, EVANS J M, BEESON J E. The application of cryosurgery in the treatment of lung cancer [J]. *Cryobiology*, 2004, 48: 55 - 61.
- [15] INOUE M, NAKATSUKA S, YASHIRO H, et al. Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 295 - 302, 305.
- [16] YAMAUCHI Y, IZUMI Y, YASHIRO H, et al. Percutaneous cryoablation for pulmonary nodules in the residual lung after pneumonectomy: report of two cases [J]. *Chest*, 2011, 140: 1633 - 1637.
- [17] HSU W H, HUANG C S, HSU H S, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level is a prognostic factor in women with early non - small - cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83: 419 - 424.
- [18] 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: 44 - 49.
- [19] 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: 1004 - 1009; discussion 1009 - 1010.
- [20] ZHOU G, NIU L, CHIU D, et al. Changes in the expression of serum markers CA242, CA199, CA125, CEA, TNF - alpha and TSGF after cryosurgery in pancreatic cancer patients [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34: 1235 - 1241.

(下转 14 页)

环氧合酶-2(COX-2)被称为前列腺素合成酶,这也是前列腺素合成的关键酶。近年来研究表明,COX-2能够促进肿瘤的生长,并且在很多肿瘤中高表达。它与肿瘤的血管生成、侵袭、转移相关。在临床治疗中,降低COX-2的表达常常可以使得肿瘤对化疗及放疗更加敏感。也有研究表明,COX-2在肿瘤的发展早期就已呈高表达状态,并且在肿瘤整个发展过程中均呈高表达,COX-2的高表达和某些低分化癌的耐药性相关。它可以抑制细胞凋亡、促进肿瘤血管生成还能够诱导IL-6、IL-8的分泌。COX-2的高表达以及前列腺素的合成增加可浸润至巨噬细胞及其他附属细胞,产生旁分泌生长促进的作用。生成过剩的前列腺素科通过降低T细胞和B细胞的增殖而破坏免疫监视作用。LIM等^[8]发现96.0%头颈部肿瘤中COX-2阳性表达,且COX-2的阳性表达与肿瘤组织分型、临床分期与淋巴结转移相关。

本研究对107例甲状腺癌组织样本进行分析发现,甲状腺癌组织中VEGF于COX-2阳性表达率分别为77.6%和64.5%,显著高于正常组织和良性甲状腺瘤。这也表明,VEGF和COX-2在恶性甲状腺癌中显著表达,这也与其他研究结果相吻合,表明其在参与肿瘤转移及侵袭中起到重要作用。同时,我们对不同病理特征进行对比发现,性别和年龄则不是影响VEGF和COX-2表达的关键因素,不同性别,年龄段之间其阳性表达率差异无统计学意义。而在肿瘤分期和淋巴及转移方面,VEGF和COX-2的表达则差异显著,伴有转移及分期较高的则阳性表达率则较高。这也表明VEGF和COX-2的强表达与肿瘤的恶性程度呈一定正相关。不同病理类型之间,未分化癌的VEGF和COX-2阳性表达率也显著高于其他几种病理类型。由于未分化癌的恶性程度在临床上高于其余几种病理类型,其预后也很差。它们的表达差异也和临床及预后相吻合。最后我们对两种蛋白表达的相关性做了分析,两者表达存在显著正相关,表明其可能在肿瘤的侵袭及转移过程中存在联合作用。

综上所述,恶性肿瘤发生发展受多种基因,多种调控网络的调控^[9-12]。本研究显示甲状腺癌中VEGF和COX-2两者表达存在正相关, $r=0.592$, $p<0.05$ 。不排除COX-2促使VEGF表达升高,从而促进肿瘤新生血管生长。两者呈正相关性说明这两种蛋白在甲状腺癌的发生与发展中起到了正协同作用,二者协同参与甲状腺癌发病

进程,这将有助于我们加深对甲状腺癌分子水平发生机制的认识。

综上所述,甲状腺癌中VEGF和COX-2两者均呈高表达,且存在正相关。VEGF和COX-2在不同甲状腺癌病理类型中表达存在差异。由于本研究样本量较少,随着更大样本含量的前瞻性研究的开展,VEGF和COX-2必将为临床实践中更准确估计甲状腺患者生存预后、制定更有效的免疫治疗方案提供更可靠依据。

参考文献

- [1] HSUEH C, LIN JD, WU IC, et al. Vascular endothelial growth factors and angiopoietins in presentations and prognosis of papillary thyroid carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2011, 103(5): 395-399.
- [2] SIIRONEN P, RISTIMAKI A, NARKO K, et al. VEGF-C and COX-2 expression in papillary thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(2): 465-473.
- [3] LEE K J, JUNG Y S, KIM W H, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human thyroid disease[J]. J Endocrinol Invest, 2008, 31(2): 111-118.
- [4] YATES C M, PATEL A, OAKLEY K, et al. Erythropoietin in thyroid cancer[J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29(4): 320-329.
- [5] SIIRONEN P, LOUHIMO J, NORDLING S, et al. Prognostic factors in papillary thyroid cancer: an evaluation of 601 consecutive patients[J]. Tumour Biol, 2005, 26(2): 57-64.
- [6] 李云龙, 周文学, 高峰, 等. p21-ras、p53和VEGF在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2003, 37(5): 406-408.
- [7] TUTTLE R M, FLEISHER M, FRANCIS G L, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term TSH stimulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1737-42.
- [8] LIM S C, PARK S Y, DO N Y. Correlation of cyclooxygenase-2 pathway and VEGF expression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2003, 10: 1073-1079.
- [9] 崔海东, 贾忠, 蔡阳. 甲状腺癌146例临床分析[J]. 医学研究杂志, 2008, 37(1): 71-73.
- [10] SIIRONEN P, RISTIMAKI A, NORDLING S, et al. Expression of COX-2 is increased with age in papillary thyroid cancer[J]. Histopathology, 2004, 44(5): 490-497.
- [11] 邓新盛, 胡敏超, 杨嵌. 11例甲状腺癌手术并发乳糜漏的临床分析[J]. 现代医院, 2012, 12(10): 52-53.
- [12] 李伟杰, 方丹青. 胸导管甲状腺肿的该断和外科治疗[J]. 现代医院, 2013, 13(1): 6-7.
- [21] ZHOU G, CHIU D, QIN D, et al. The efficacy evaluation of cryosurgery in pancreatic cancer patients with the expression of CD44v6, integrin-beta1, CA199, and CEA[J]. Mol Biotechnol, 2012, 52: 59-67.
- [22] THOMAS P, FORSE R A, BAJENOVA O. Carcinoembryonic antigen (CEA) and its receptor hnRNP M are mediators of metastasis and the inflammatory response in the liver[J]. Clin Exp Metastasis, 2011, 28: 923-932.
- [23] KIM K N, JOO N S, JE S Y, et al. Carcinoembryonic antigen level can be overestimated in metabolic syndrome[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26: 759-764.
- [24] LEE D S, KANG J H, LEE C G, et al. Predicting Survival in Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer; Validating the Extent of Metastasis[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45: 95-102.

(上接10页)