

· 临床研究 ·

C 反应蛋白预测晚期非小细胞肺癌一线方案化疗近期疗效的作用分析

陈 超, 陆海林, 李 燕, 宁志强, 曹婷华

(江苏省苏州市吴江区第一人民医院肿瘤内科 215200)

摘要:目的 探讨 C 反应蛋白(CRP)预测晚期非小细胞肺癌(NSCLC)一线方案化疗近期疗效的可行性。方法 回顾性分析该院 2011 年 8 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日期间应用一线方案治疗晚期转移性 NSCLC 的近期疗效及 CRP 水平变化。结果 共计 88 例患者纳入统计,患者治疗前 CRP 升高者 23 例(26.14%)设为 CRP 升高组,CRP 正常者 65 例(73.86%)设为 CRP 正常组,2 组间基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),但 CRP 正常组有效率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为 41.54%、76.19%,均明显优于 CRP 升高组的 13.04%和 39.13%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。化疗前 CRP 升高组的患者,化疗后 CRP 进一步升高者 DCR 明显低于化疗后 CRP 下降或升高不明显的患者($P<0.05$)。结论 CRP 水平异常升高提示晚期 NSCLC 患者一线化疗近期疗效不佳。

关键词: C 反应蛋白; 化疗; 肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.055

文献标识码: A

文章编号:1673-4130(2017)10-1428-03

C 反应蛋白(CRP)是一种炎性反应急性时相蛋白,在患者和健康人体内半衰期均为 19 h,目前临床检测十分方便。慢性炎症与肿瘤发生、发展、转移具有密切关系^[1],CRP 具有预测实体瘤复发和治疗作用^[2]。2015 年我国估计有 429.2 万例新发恶性肿瘤患者,281.4 万患者死于恶性肿瘤,肺癌无论是发病率还是病死率均位列第一^[3]。晚期非小细胞肺癌(NSCLC)靶向治疗取得了突破进展,然而表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变肺癌患者接受厄洛替尼等药物靶向治疗 8~16 个月后仍然会出现耐药^[4],新药联合铂类的一线化疗方案对于晚期 NSCLC 仍然具有重要意义。常见肺癌肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)对预后患者化疗效果具有重要意义,最近研究表明 CRP 对评判患者预后及化疗效果也具有重要意义^[5-11]。本研究回顾性分析了本科室 2011 年 8 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日期间采用一线化疗方案姑息化疗 NSCLC 患者,其 CRP 水平在化疗前后的变化,探讨了 CRP 作为预测晚期 NSCLC 一线化疗方案近期疗效的可行性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2011 年 8 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日期间收治入院的应用含铂一线化疗方案治疗晚期转移性 NSCLC 患者。纳入统计分析标准:(1)患者按第 7 版 TNM 分期为 IV 期,有明确病理诊断,包括术后病理、肺穿刺、纤维支气管镜活检病理,接受一线含铂化疗方案治疗;(2)PS 评分 0~1 分,血常规、肝肾功能正常,心电图无明显异常;(3)患者依从性好,有可测量病灶,化疗前有增强 CT 作为基线评估,有 CRP 检测,完成 2 个周期后行增强 CT 评估近期疗效,有 CRP 复测。排除标准:(1)明确活动性感染性疾病,包括阻塞性肺炎等;(2)结缔组织疾病、心肌梗死,或其他明确存在的组织损伤等疾病。共计 88 例患者纳入研究,其中女 26 例,男 62 例,年龄 45~78 岁,中位年龄 62 岁,全部为 IV 期患者,其中鳞癌 32 例,非鳞癌 56 例。

1.2 治疗方法 患者化疗前常规行头颅上腹部平扫 CT、胸部平扫+增强 CT(如怀疑肾上腺转移、肝转移进一步行上腹部增强 CT 确认,如怀疑脑转移进一步行头颅 MR 确认)完善基线评估,化疗 2 个周期后复查 CT 评估疗效,化疗前检测 CRP,2 个周期化疗结束后复查 CRP。化疗方案包括:吉西他

滨、培美曲塞、长春瑞滨、多西他赛、紫杉醇等新药联合顺铂或卡铂。

1.3 化疗疗效评价标准 根据 RECIST 1.1 实体瘤近期客观疗效评价标准分为 4 种类型:(1)完全缓解(CR),所有靶病灶消失,所有淋巴结缩小至短径小于 10 mm;(2)部分缓解(PR),相对基线、靶病灶直径之和减少至少 30%;(3)疾病稳定(SD),相对基线、靶病灶直径缩小没达到 30%,增加又没有达到 20%;(4)疾病进展(PD),相对基线、靶病灶直径之和增加至少 20%,且增加绝对值必须大于 5 mm,或出现任何新病灶。其中完全缓解与部分缓解为有效,有效率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.4 CRP 检测方法 抽取患者空腹静脉血 5 mL,采用全自动生化仪测定 CRP,CRP 参考范围为 0~10 mg/L。

1.5 统计学处理 资料采用统计软件 SPSS18.0 处理,计量资料比较采用 *t* 检验或秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,所有数据均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 化疗前 CRP 水平与近期疗效的关系 患者化疗前 CRP 升高仅 23 例(26.14%),CRP 正常 65 例(73.86%),两组间基本资料无统计学差异($P>0.05$),CRP 升高组化疗 2 个周期后复查增强 CT 评估疗效达 PR、SD、PD 病例分别为 3、6、14 例,ORR 为 13.04%,DCR 为 39.13%。CRP 正常组化疗 2 个周期后复查增强 CT 评估疗效达 PR、SD、PD 病例为 27、21、17 例,ORR 为 41.54%,DCR 为 76.19%,两组疗效具体见表 1,CRP 正常组 ORR、DCR 明显优于 CRP 升高组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 CRP 升高组患者化疗前后 CRP 变化与近期疗效的关系 化疗前 CRP 升高组患者 23 例,根据其化疗后 CRP 变化情况分为 3 组:化疗后 CRP 升高 20%以上者 12 例(A 组),化疗 2 个周期后复查增强 CT 评估疗效达 PR、SD、PD 病例分别为 1、2、9 例,ORR 为 8.33%,DCR 为 25.00%;化疗后 CRP 下降 30%以上的患者有 4 例(B 组),化疗 2 个周期后复查增强 CT 评估疗效达 PR、SD、PD 病例分别为 2、2、0 例,ORR 为 50.0%,DCR 为 100.00%;化疗后 CRP 升高不足 20%下降不足 30%的患者有 7 例(C 组),化疗 2 个周期后复查增强 CT 评估

疗效达 PR、SD、PD 病例分别为 2、4、1 例, ORR 为 28.57%, DCR 为 85.71%。B 组和 C 组 DCR 明显高于 A 组, 差异有统计学意义(由于样本量较少, 采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$)。B、C 两组间 DCR 无统计学差异($P > 0.05$)。3 组间 ORR 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 化疗前 CRP 水平与近期疗效的关系[#]

项目	CRP 正常组	CRP 升高组
<i>n</i>	65	23
CRP(mg/L)		
范围	0~7.51	10.12~140.60
均数	2.75±1.21	32.71±4.76
年龄(岁)		
范围	45~74	42~78
中位数	62	63
性别(<i>n</i>)		
男	44	18
女	19	7
病理类型(<i>n</i>)		
非鳞癌	43	17
鳞癌	20	8
近期疗效(<i>n</i>)		
CR	0	0
PR	27	3
SD	21	6
PD	17	14
ORR(%)	41.54	13.04*
DCR(%)	76.19	39.13*

注:[#]根据患者化疗前 CRP 水平, 分为 CRP 正常组和 CRP 升高组; 与 CRP 正常组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

CRP 是一种肝细胞合成的非特异性炎症急性时相蛋白, 主要由白细胞介素(IL)-6、IL-1 和肿瘤抑制因子- α (TNF- α)等细胞因子诱导产生。CRP 在炎症发生的 4~6 h 内开始升高, 36~50 h 后达高峰, 当炎症得以控制之后, CRP 下降半衰期小于 12 h^[12-13]。然而 CRP 升高与许多疾病相关, 如恶性肿瘤、冠心病、结缔组织疾病等, 肿瘤患者 CRP 升高原因不明, 一个可能的解释是肿瘤组织诱导细胞因子产生, CRP 升高可能提示更高的肿瘤负荷, 还有一种可能是肿瘤合并感染^[6]。临床证据表明 CRP 升高与各种实体瘤患者更高死亡率相关, 特别是消化道肿瘤和肾脏肿瘤。在肺癌、胰腺癌、肝癌和膀胱癌患者当中, CRP 升高亦提示预后不良。除此之外, 研究表明 CRP 可以用于判断疗效及发现肿瘤复发, 但仍然需要大规模设计优秀的临床试验来验证^[2]。

本研究结果表明, 在晚期 NSCLC 一线方案化疗患者当中, 化疗前 CRP 升高的患者近期疗效明显差于化疗前 CRP 正常的患者。化疗前 CRP 正常的患者化疗有效率达 41.54%, 而化疗前 CRP 升高患者化疗有效率仅 13.04%, 两者间差异显著($P < 0.05$)。化疗前 CRP 正常患者化疗疾病控制率达 76.19%, 而化疗前 CRP 升高患者疾病控制率仅 39.13%, 两者

间具有统计学差异($P < 0.05$)。化疗前 CRP 升高的患者当中, 化疗后 CRP 下降或升高不明显的患者 DCR 明显高于化疗后 CRP 进一步升高的患者($P < 0.05$)。由于本研究样本量小, 差异有待于大样本进一步验证。本研究研究结果与国内外学者类似, 仍然支持 CRP 可以用作判断患者预后依据之一^[2,6,8]。但是, 此类研究仍然有许多争议之处。首先, CRP 阳性率不高, CRP 临床应用价值有限。本研究化疗前 CRP 升高的患者仅占 26.14%, 由于本研究属于回顾性研究, 可能存在选择偏倚, 实际 CRP 升高患者占比可能更少, Gioulbasanis 等^[5]学者分析样本当中 CRP 升高患者仅占 29.2%。其次, CRP 化疗前后是否升高仍然有待进一步研究, 王兴盛等^[9]研究表明晚期 NSCLC 化疗后 CRP 较化疗前 CRP 显著升高, 然而张挺丽^[10]、韦志炜^[11]研究表明肺癌患者化疗后 CRP 较化疗前 CRP 明显降低, Tas 等^[14]研究表明进展期 NSCLC 一线方案化疗前后 CRP 变化无统计学差异。笔者猜测可能与 CRP 波动范围大有关, 同样为晚期 NSCLC 患者, 本样本波动范围在 0.00~140.60 mg/L 之间, Wilop 等^[6]报道 21.0% 患者 CRP 超过 100 mg/L, 48.0% 患者 CRP 低于 30 mg/L。

综上所述, 本研究表明 CRP 水平异常升高提示晚期 NSCLC 患者一线化疗近期疗效不佳, 化疗前 CRP 升高患者化疗后 CRP 进一步升高提示近期疗效不佳, 由于 CRP 为临床常见生化指标之一, 密切监测 CRP 水平变化有助于判断患者预后, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.
- [2] Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, et al. C-Reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors; a systematic review [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0143080.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247.
- [5] Gioulbasanis I, Pallis A, Vlachostergios PJ, et al. The Glasgow prognostic score(GPS) predicts toxicity and efficacy in platinum-based treated patients with metastatic lung cancer[J]. Lung Cancer, 2012, 77(2): 383-388.
- [6] Wilop S, Crysandt M, Bendel M, et al. Correlation of C-reactive protein with survival and radiographic response to first-line platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Onkologie, 2008, 31(12): 665-670.
- [7] Leung EY, Scott HR, Mcmillan DC. Clinical utility of the pretreatment Glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(4): 655-662.
- [8] 樊志明, 黄超红, 贺红桂, 等. C 反应蛋白水平与非小细胞肺癌患者远期预后的相关性研究[J]. 海南医学, 2013, 24(4): 536-538.