

# 血清 CEA、NSE 与 CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断及疗效评估中的价值

丁珂<sup>1</sup>, 滕毅<sup>2\*</sup>

(1. 海军机关门诊部 检验科, 北京 海淀 100036; 2. 解放军昆明总医院 检验科, 云南 昆明 650832)

**[摘要]** 目的: 探讨血清中细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、癌胚抗原 (CEA) 及神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 联合检测在肺癌诊断及疗效评估中的价值。方法: 53 例肺癌患者为肺癌组 (根据肺癌的不同类型又分为鳞肺癌组、腺癌组和小细胞肺癌组), 53 例肺良性疾病患者为肺良性疾病组, 另选取 53 例同期体检健康者为对照组; 两组肺疾病患者入院后第 2 天、对照组体检时取清晨空腹静脉血 4 mL 分离血清, 以化学发光免疫法测定 NSE 水平, 化学发光微粒子免疫检测法测定 CYFRA21-1 和 CEA 水平; 比较 3 组被检者 (两组肺疾病治疗前) 血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平, 不同类型肺癌 (鳞癌、腺癌、小细胞肺癌) 患者的 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平、不同临床疗效肺癌 (疗效良好组和疗效较差组) 患者的 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平, 分析 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 单项或联合检测对诊断肺癌的灵敏度、特异度和准确度。结果: 治疗前肺癌组 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平高于治疗前肺良性疾病组与对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 腺癌组 CEA 水平高于鳞癌组及小细胞肺癌组, 小细胞肺癌组 NSE 水平高于鳞癌组及腺癌组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 肺癌疗效良好组 38 例, 疗效较差组 15 例, 疗效良好组的 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 水平低于疗效较差组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); CYFRA21-1、CEA 及 NSE 联合检测对肺癌诊断的敏感度、准确度高于 3 项指标单独, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论: 肺癌患者血清中 NSE、CYFRA21-1 与 CEA 水平异常增高, 3 项指标联合检测可提高肺癌诊断的敏感度与准确度, 对鉴别肺癌类型及疗效评估具有一定价值。

**[关键词]** 肺肿瘤; 癌胚抗原; 诊断; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 片段; 疗效评估

**[中图分类号]** R734.2; R447 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)07-0803-05

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.07.014

## Value of Serum CEA, NSE and CYFRA21-1 Detection on Diagnosis and Efficacy Evaluation of Lung Cancer

DING Ke<sup>1</sup>, TENG Yi<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory, Clinic of Chinese PLA Naval Authority, Beijing 100036, China; 2. Department of Laboratory, Kunming General Hospital of PLA, Kunming 650832, Yunnan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the value of cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcino-embryonic antigen (CEA) and neuron specific enolase (NSE) in the diagnosis and efficacy evaluation of lung cancer. **Methods:** Fifty-three patients with lung cancer (squamous cell carcinoma group, adenocarcinoma group and small cell lung cancer group) were selected as lung cancer group, 53 patients with lung benign disease were selected as lung benign disease group and the other 53 healthy subjects were selected as control group, fasting venous blood were collected, level of NSE was determined by chemiluminescence immunoassay, and the levels of CYFRA21-1 and CEA were determined by chemiluminescence microparticle immunoassay. The serum levels of CYFRA21-1, CEA and NSE were compared between the 3 groups and among patients with different types of lung cancer and among patients

\* 通信作者 E-mail: tengyi@126.com

网络出版时间: 2017-07-13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170713.2304.001.html>

with different curative effects. The sensitivity, specificity and accuracy of CYFRA21-1, CEA, NSE in diagnosis of lung cancer were analyzed. **Results:** The expression levels of CYFRA21-1, CEA and NSE in lung cancer group were higher than those in lung benign disease group and control group ( $P < 0.05$ ). The level of CEA in the adenocarcinoma group was higher than that in squamous cell carcinoma group and small cell lung cancer group, and the level of NSE in small cell lung cancer group was higher than that in squamous cell carcinoma group and adenocarcinoma group ( $P < 0.05$ ). In 53 cases of lung cancer, the curative effect was good in 38 cases and poor in 15 cases. The CYFRA21-1, CEA and NSE levels in good curative effect group were lower than those in poor curative effect group ( $P < 0.05$ ). The diagnostic sensitivity and accuracy of CYFRA21-1, CEA combined with NSE were higher than single CYFRA21-1, CEA or NSE ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Serum NSE, CYFRA21-1 and CEA levels in patients with lung cancer are abnormally high, combined detection of the three indexes can improve the sensitivity and accuracy of lung cancer diagnosis, and distinguish lung cancer type, and has important assessment value for efficacy evaluation.

[**Key words**] lung cancer; carcinoembryonic antigen; diagnosis; neuron specific enolase; cytokeratin 19 fragment; efficacy evaluation

肺癌为临床多发恶性肿瘤之一,具有较高发病率及病死率,李宏宇等<sup>[1]</sup>指出,及早鉴别诊断肺癌及其类型,可为干预方案的制定提供指导依据,对延长患者生存期意义重大。既往多通过组织病理学检查、低剂量螺旋 CT 方式对肺癌进行诊断,但肺癌发病较隐匿,早期与中期肺癌常无明显自觉症状,多数患者有自觉症状时疾病已发展至晚期或已转移,致使其失去手术治疗机会,较难取得满意疗效及预后效果<sup>[2]</sup>。随着生物学研究深入,血清肿瘤标志物在肺癌中的诊断价值得到临床广泛重视,吕晓涓等<sup>[3]</sup>认为,血清肿瘤标志物具有较强特异性,有助于对肿瘤进行准确临床分期,且能用于疾病疗效评估。但段昕等<sup>[4]</sup>等认为,采用单项血清肿瘤标志物诊断肺癌敏感度与准确度较低,易造漏诊及误诊。因此,临床将肺癌诊断研究重点转向多类肿瘤标志物联合检测。本研究对 53 例肺癌患者(肺癌组)、53 例肺良性疾病患者(肺良性疾病组)及 53 例健康者(对照组)的血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)进行检测分析,探讨 3 项指标联合检测在肺癌诊断及疗效评估中的应用价值,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

选取 2013 年 4 月~2016 年 8 月经病理组织学检查、MRI 及 CT 等影像学检查确诊为肺癌的患者

53 例作为肺癌组(根据肺癌不同类型又分为鳞肺癌组、腺癌组和小细胞肺癌组)、肺良性疾病患者 53 例作为肺良性疾病组,另选取同期体检健康者 53 例为对照组。(1)肺癌组 53 例,其中女 21 例,男 32 例,31~80 岁,平均( $55.37 \pm 11.46$ )岁;根据肺癌的不同类型将肺癌组又分为鳞肺癌组 13 例、腺癌组 16 例和小细胞肺癌组 24 例。(2)肺良性疾病组 53 例,其中女 19 例,男 34 例,29~78 岁,平均( $55.10 \pm 10.97$ )岁;肺脓肿 14 例,胸腔积液 11 例,肺炎 17 例,肺结核 11 例。(3)对照组 53 例,其中女 23 例,男 30 例;34~82 岁,平均( $54.97 \pm 10.84$ )岁。所有受检者均知情同意本研究。排除并发肝肾等重要脏器病变、其他恶性肿瘤疾病、急慢性全身性感染性疾病及造血系统病变者。3 组研究对象的年龄、性别等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 肺癌组治疗** 肺癌组采用洛铂+紫杉醇化疗方案,共治疗 3 个周期;疗程结束后统计临床疗效,并观察血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平。

**1.2.2 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 检测** 肺癌组和肺良性病变者患者于入院后第 2 天对照组对象于体检时取清晨空腹静脉血 4 mL,离心取上清液置入  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  环境中贮存待检;以化学发光免疫法测定血清 NSE 水平,以化学发光微粒子免疫检测法测定血清 CYFRA21-1、血清 CEA(雅培 i2000 全自动电化学发光分析仪)。

**1.2.3 结果判断** CEA 水平的正常范围为 0~

3.4 μg/L,NSE 水平的正常范围为 0 ~ 16.3 μg/L, CYFRA21-1 的正常范围为 0.1 ~ 3.3 μg/L。疗效评定标准:目标病灶基本消失,且持续时间≥1 个月者评定为完全缓解;肿瘤病灶减小 >30%,且持续时间≥1 个月为部分缓解;肿瘤病灶减小 <30%,或增大幅度 <20%,且持续时间≥1 个月为稳定;出现新病灶、或肿瘤病灶增大≥20%为进展,将完全缓解与部分缓解分为疗效良好组,稳定及进展分为疗效较差组<sup>[5]</sup>。

1.3 观察指标

比较 3 组研究对象血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平,比较不同类型肺癌(鳞癌、腺癌、小细胞肺癌)患者血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平,观察不同疗效肺癌患者血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平,同时评价 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 单独检测或联合检测对诊断肺癌的灵敏度、特异度及准确度。

1.4 统计学方法

通过 SPSS 20.0 对数据进行分析,以( $\bar{x} \pm s$ )表示计量资料,配对  $t$  检验;以  $n(\%)$  表示计数资料,配对  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与两组肺疾病组血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平

治疗前肺癌组 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平高于肺良性疾病组与对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 CYFRA21-1, CEA and NSE expression levels in three groups			
指标(μg/L)	肺癌组	肺良性疾病组	对照组
CYFRA21-1	6.14 ± 2.11 <sup>(1)</sup>	2.88 ± 1.19	1.76 ± 0.35
CEA	13.57 ± 3.31 <sup>(1)</sup>	2.77 ± 1.78	1.23 ± 0.22
NSE	14.25 ± 3.16 <sup>(1)</sup>	9.39 ± 3.31	5.71 ± 1.28

<sup>(1)</sup>与肺良性疾病组、对照组比较, $P < 0.05$

2.2 治疗前不同类型肺癌患者血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平

治疗前肺鳞癌组 CYFRA21-1 水平高于腺癌组及小细胞肺癌组,腺癌组 CEA 水平高于鳞癌组及小细胞肺癌组,小细胞肺癌组 NSE 水平高于鳞癌组及腺癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同类型肺癌治疗前 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 CYFRA21-1, CEA and NSE expression levels in patients with different types of lung cancer

指标(μg/L)	鳞癌 (n=13)	腺癌 (n=16)	小细胞肺癌 (n=24)
CYFRA21-1	7.51 ± 2.17	4.08 ± 1.80 <sup>(1)</sup>	4.62 ± 2.07 <sup>(1)</sup>
CEA	17.04 ± 15.37 <sup>(2)</sup>	22.01 ± 14.76	16.13 ± 13.41 <sup>(2)</sup>
NSE	16.45 ± 7.11 <sup>(3)</sup>	19.03 ± 13.07 <sup>(3)</sup>	38.14 ± 23.51

<sup>(1)</sup>与鳞癌组比较, $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与腺癌组比较, $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup>与小细胞肺癌组比较, $P < 0.05$

2.3 不同疗效肺癌患者血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平

53 例肺癌组中疗效良好 38 例,疗效较差 15 例;疗效良好组 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 水平低于疗效较差组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同治疗效果的肺癌患者血清 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 CYFRA21-1, CEA and NSE expression levels in patients with different curative effects

指标(μg/L)	疗效良好组	疗效较差组
CYFRA21-1	2.84 ± 0.49 <sup>(1)</sup>	6.04 ± 1.41
CEA	2.69 ± 0.97 <sup>(1)</sup>	10.47 ± 2.98
NSE	7.02 ± 1.33 <sup>(1)</sup>	13.03 ± 3.39

<sup>(1)</sup>与疗效较差组对比, $P < 0.05$

2.4 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 单项或联合检测对诊断肺癌的灵敏度、特异度和准确度

CYFRA21-1、CEA 及 NSE 联合检测对肺癌诊断的灵敏度、准确度高于 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 单独诊断( $P < 0.05$ ),而特异度比较,差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 检测指标对诊断肺癌的灵敏度、特异度和准确度比较

Tab. 4 Sensitivity, specificity and accuracy of Single and combined detection of CYFRA21-1, CEA and NSE in diagnosis of lung cancer

检测指标	诊断肺癌		
	灵敏度	特异度	准确度
NSE	32.08(17/53)	98.11(104/106)	76.10(121/159)
CEA	37.74(20/53)	100.00(106/106)	79.25(126/159)
CYFRA21-1	54.72(29/53)	99.06(105/106)	84.28(134/159)
NSE、CEA 及 CYFRA21-1	84.91(45/53) <sup>(1)</sup>	98.11(104/106)	93.71(149/159) <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>与 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 单独检测比较, $P < 0.05$

### 3 讨论

肺癌发病率持续增高,在我国工业城市及欧美发达工业国家中,其发病率高居恶性肿瘤总发病率首位。吴松远<sup>[6]</sup>、Peng Y-F 等<sup>[7]</sup>指出,肺癌发病初期多无明显症状,极易与纵膈恶性淋巴瘤(霍奇金病、淋巴瘤)、支气管腺瘤、肺部良性肿瘤、肺部炎症及肺结核等疾病混淆,导致临床误诊率及漏诊率较高。及早鉴别诊断肺癌及其病变类型,对改善患者临床疗效及提高生存率具有重要意义,而传统影像学检查方式敏感性较低,逐渐难以满足临床实际需求<sup>[8]</sup>。因此,寻找敏感性、特异性高的诊断措施成为肺癌临床诊断研究重点。

肿瘤标志物为肺癌组织及细胞因癌基因与其产物异常表达所生成的生物活性物质及抗原,其在良性病变及正常组织中表达极低甚至无表达,随着研究进展,部分肿瘤标志物在恶性肿瘤疾病辅助诊断、鉴别分型及疗效评估中的应用价值得到广泛重视。CYFRA21-1、CEA 及 NSE 为目前较常用的肿瘤标志物,且近些年国内外多项研究证实,肺癌组织具有异质性,可通过联合检测肿瘤标志物对肺癌进行诊断<sup>[9-10]</sup>。CYFRA21-1 主要由细胞结构内细胞角蛋白 19 的 2 个单克隆抗体合成,分布于复层及单层上皮肿瘤细胞胞浆中,若肿瘤细胞发生凋亡,则 CYFRA21-1 可以溶解片段形式进入血液,增加血清内 CYFRA21-1 含量。同时,在恶性上皮细胞中,若上皮细胞转为肿瘤细胞,则被激活蛋白酶可加快细胞降解速度,致使大量 CYFRA21-1 释放入血液,进一步增加血清 CYFRA21-1 表达水平。同时,Wang Y-Z 等<sup>[11]</sup>指出,CYFRA21-1 由 Bobenmülle 在 1987 年首次发现,被公认为是非小细胞肺癌临床诊断最有价值的一种血清标志物,且在鳞癌中增高幅度最大,阳性率可达 60%~74%,高于小细胞癌及腺癌,而本研究中,肺癌组 CYFRA21-1 表达水平高于肺良性疾病组与对照组,且在鳞癌中表达水平可达 $(7.51 \pm 2.17) \mu\text{g/L}$ ,表明与以往研究结果一致。

CEA 为酸性糖蛋白,属非器官特异性肿瘤相关抗原,具有人类胚胎抗原特异性决定簇,由 Freedman 及 Gold 于 1965 年从胎儿和结肠癌组织内首次发现。CEA 主要分布于细胞膜上,在血清中表达水平极低,可分泌 CEA 的肿瘤多位于空腔脏器,如泌尿道、呼吸道、肠道、胃等。正常生理状

态下,CEA 可经胃肠道进行代谢,而当机体发生恶性肿瘤病变,则会导致 CEA 入淋巴循环及血液循环,增加血清 CEA 水平。洪军等<sup>[12]</sup>研究表明,CEA 上升幅度和肺癌病情程度关系密切,通过观察血清 CEA 水平动态变化情况,可对患者病情及临床疗效进行有效评估,且 CEA 在肿瘤诊断、良恶性鉴别、疗效评估及预测复发中均具有较高临床价值。

NSE 又被称为磷酸烯醇转化酶,在神经外胚层起源恶性肿瘤、周围神经组织、中枢系统中分布较广泛,为糖酵解的关键酶,若糖酵解增强,可生成大量氧离子及乳酸,影响肿瘤细胞生长代谢。正常细胞转化为恶性细胞过程中,新陈代谢结果可造成细胞表面糖脂与糖蛋白改变,表现为肿瘤细胞表面糖原明显增高。王文涛<sup>[13]</sup>、孙艳华<sup>[14]</sup>等指出,小细胞肺癌为神经内分泌起源肿瘤疾病,NSE 为其特异性及敏感性最高的肿瘤标志物。Chen Y-X 等<sup>[15]</sup>研究结果显示,小细胞肺癌患者血清 NSE 增高比例可达 93.9%,证实 NSE 对小细胞肺癌灵敏度极高,其在小细胞肺癌诊断中价值高于其他肿瘤标志物,但对腺癌及鳞癌敏感度较低。本研究中,不同组别、不同肺癌类型及不同疗效组别中 CYFRA21-1、CEA 及 NSE 表达水平差异均有统计学意义,表明可通过检测上述指标对肺部疾病及其良恶性进行诊断鉴别,且能用于疗效评估。此外,CYFRA21-1、CEA 及 NSE 联合检测诊断肺癌敏感度及准确度较高,提示联合检测具有更高诊断价值,对降低漏诊率及误诊率意义重大。

### 4 参考文献

- [1] 李宏宇,李沛,蔡三立,等.血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 在肺癌诊治及预后判断中的临床价值[J].中国老年学杂志,2015(22):6458-6459.
- [2] 李凯,刘瑞娟,周金花.血清 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 检测在肺癌辅助诊断中的应用价值[J].实用癌症杂志,2014(10):1347-1348.
- [3] 吕晓涓,黄海波,董震.不同病理类型老年肺癌患者外周血血清肿瘤标志物表达差异[J].中国老年学杂志,2014(7):1971-1972.
- [4] 段昕,贾春芳,段敏.CA199、NSE、CYFRA21-1、TPS 和 CEA 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J].中国实验诊断学,2014(2):231-234.
- [5] 叶清,蒋捍东,刘斌.5 种肿瘤标志物检测对晚期肺癌化疗疗效及进展评估的意义[J].检验医学与临床,2014

- (2):183-185.
- [6] 吴松远, 温静雅. 联合检测血清 CEA、CA125、NSE 与 CYFRA21-1 在肺癌诊断中的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014(19):67-70.
- [7] Peng Y-F, Huang J, Chen G-J, et al. Significance of serum neuron-specific enolase before treatment in predicting brainmetastases and prognosis of advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2015(7): 508-511.
- [8] Chu XB, Hou WA, Song ZQ, et al. Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses:a single center analysis[J]. Cancer Biology & Therapy, 2011(12):995-1000.
- [9] Sigari B, Mohsenpour B, Nikkhoo B, et al. Determination of the best prognostic value of serum tumor markers in patients with suspected lung cancer in an Iranian population [J]. Clinical Laboratory, 2014(1):23-27.
- [10] 朱琳, 郭广宏. 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 和 ProGRP 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016(11):1237-1241.
- [11] Wang YZ, Piao XH, Zhang WL, et al. The concentration of CYFRA 21-1, NSE and CEA in cerebro-spinal fluid can be useful indicators for diagnosis of meningeal carcinomatosis of lung cancer[J]. Cancer Biomarkers, 2013(2): 123-130.
- [12] 洪军, 孙爱军. 血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2014(5):697-699.
- [13] 王文涛, 张国俊. CEA、CYFRA21-1、NSE、CA125 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2014(2):224-226.
- [14] 孙艳华, 孙钧, 郑继伟. 血清 CEA、NSE、SCC-Ag 与 CYFRA21-1 联合检查对肺癌的诊断价值[J]. 武警医学, 2014(7):660-662.
- [15] Chen YX, Zhang C, Huang KN, et al. Effects of thoracic paravertebral block on postoperative analgesia and serum level of tumor marker in lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2015(2):104-109.
- (2017-03-18 收稿, 2017-06-25 修回)  
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 周凌

(上接第 802 页)

- [6] Olivier M, Langerod A, Carrieri P, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2006(4):1157-1167.
- [7] Caulin C, Nguyen T, Lang GA, et al. An inducible mouse model for skin cancer reveals distinct roles for gain-and loss-of-function p53 mutations[J]. Yearbook of Dermatology & Dermatologic Surgery, 2007(7):1893-1901.
- [8] Doyle B, Morton JP, Delaney DW, et al. p53 mutation and loss have different effects on tumourigenesis in a novel mouse model of pleomorphic rhabdomyosarcoma[J]. Journal of Pathology, 2010(2):129-137.
- [9] Skírnisdóttir I, Seidal T, Sorbe B. A new prognostic model comprising p53, EGFR, and tumor grade in early stage epithelial ovarian carcinoma and avoiding the problem of inaccurate surgical staging[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2004(2):259-270.
- [10] Graeff PD, Crijns APG, Jong SD, et al. Modest effect of p53, EGFR and HER-2[ sol ] neu on prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis[J]. British Journal of Cancer, 2009(1):149-159.
- [11] Laing N, Lai Z, Barrett JC, et al. Abstract 337: Genetic analysis of tumors from a phase II trial evaluating AZD1775, carboplatin and paclitaxel in patients with TP53-mutant ovarian cancer[J]. British Journal of Cancer, 2016(4):337-339.
- [12] Liu H, Xiao F, Serebriiskii IG, et al. Network analysis identifies an HSP90-central hub susceptible in ovarian cancer[J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2013(18):5053-5067.
- [13] Lehmann S, Bykov VJ, Ali D, et al. Targeting p53 in vivo: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2012(29):3633-3639.
- [14] Lebofsky R, Decraene C, Bernard V, et al. Circulating tumor DNA as a non-invasive substitute to metastasis biopsy for tumor genotyping and personalized medicine in a prospective trial across all tumor types[J]. Mol Oncol, 2015(4):783-790.
- (2017-03-11 收稿, 2017-06-23 修回)  
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅