

血清细胞角蛋白19片段与胸腺肿瘤临床病理特征和预后的相关性研究

章雪飞 吉春宇 谷志涛 方文涛

【摘要】背景与目的 胸腺肿瘤中尚无肿瘤标志物的应用，本研究旨在评估血清细胞角蛋白19片段（cytokeratin 19 fragment, Cyfra 21-1）与胸腺肿瘤临床病理特征和预后的相关性。方法 回顾性分析上海市胸科医院2012年11月-2016年9月收治的159例胸腺肿瘤病例的临床资料。比较术前血清Cyfra 21-1水平在不同分期及组织学类型间的差异，研究术前及术后血清Cyfra 21-1水平与复发的关系。结果 在局部晚期（T4期）（ $P<0.001$ ）、胸腺癌（ $P<0.001$ ）患者中，术前血清Cyfra 21-1水平显著升高，且当术前Cyfra 21-1 ≥ 1.66 ng/mL时，其对术后复发有提示意义。分析患者随访的血清Cyfra 21-1，将2.66 ng/mL作为cut-off值时，提示胸腺肿瘤复发的敏感度为0.667，特异度为0.925，阳性预测值为0.462，阴性预测值为0.966。结论 术前患者血清Cyfra 21-1水平较高，有助于提示肿瘤分期较晚、肿瘤恶性程度较高，或可提示术后复发的风险升高。在随访时结合血清Cyfra 21-1检测，将可能有助于提高复发患者的检出率，改善预后。

【关键词】胸腺肿瘤；细胞角蛋白19片段；肿瘤分期；组织学类型；预后

Correlation between Serum Cytokeratin 19 Fragment and the Clinicopathological Features and Prognosis of Thymic Epithelial Tumors

Xuefei ZHANG, Chunyu JI, Zhitao GU, Wentao FANG

Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Wentao FANG, E-mail: vwtfang@hotmail.com

【Abstract】 **Background and objective** So far there's no tumor maker applied in diagnosis and treatment of thymic epithelial tumors. This study is to assess the correlation between serum cytokine 19 fragment (Cyfra 21-1) and clinicopathological features and prognosis of thymic epithelial tumors (TETs). **Methods** The clinical data of 159 patients with TETs in Shanghai Chest Hospital was retrospectively analysed. Patients were divided into groups according to different tumor stages and histotypes. Serum Cyfra 21-1 was thus compared. In addition, the possible relationship between perioperative serum Cyfra 21-1 level and the recurrent status was carried out. **Results** Preoperative Cyfra 21-1 serum concentrations in patients with advanced stage (T4) and thymic carcinomas were significantly higher than that in others ($P<0.001$, $P<0.001$, respectively). When the preoperative serum level exceeds the out-off of 1.66 ng/mL, it possibly indicates the recurrence during follow up. Furthermore, the sensitivity, specificity, and positive as well as negative predictive value (PPV and NPV) of postoperative Cyfra 21-1 to predict tumor recurrence were evaluated. At a cut-off of Cyfra 21-1 of 2.66 ng/mL, the sensitivity was 0.7, the specificity was 0.925, the PPV was 0.5 and the NPV was 0.966. **Conclusion** The elevated level of preoperative serum Cyfra 21-1 indicates an advanced stage of tumor or a more malignant histotype (thymic carcinoma). It also probably suggests a higher risk of tumor recurrence. During the oncological follow up, in addition to regular imaging examinations, the blood test of serum Cyfra 21-1 is also suggested to improve the diagnosis of tumor recurrence in order to improve the prognosis.

【Key words】 Thymic epithelial tumors; Cyfra 21-1; Tumor stage; Histotype; Prognosis

胸腺肿瘤（thymic epithelial tumors, TETs）是一种起源于胸腺上皮的实体性肿瘤，不包括起源于生殖细胞、

淋巴细胞、神经内分泌细胞及脂肪组织的肿瘤，在胸部肿瘤中相对罕见，约占前纵隔肿瘤的50%。按照上皮细胞形态及淋巴细胞和上皮细胞比例，2004版世界卫生组织（World Health Organization, WHO）组织学分类将其分为胸腺瘤（A型、AB型、B1型、B2型、B3型及少量其他

作者单位：200030 上海，上海交通大学附属胸科医院（通讯作者：方文涛，E-mail: vwtfang@hotmail.com）

类型) (thymoma) 和胸腺癌 (thymic carcinoma, Tca)。国际上报道的发病率为1.3/100万人-3.2/100万人。美国医疗保险监督、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库中显示, 胸腺肿瘤在亚裔中发病率 (2.5/100万) 高于白人 (1.0/100万) [1,2]。因此国内的人群发病率可能略高于上述比例。目前为止, 手术切除仍是胸腺肿瘤治疗的主要方法[3,4], 而治疗前肿瘤分期、WHO组织学分型及手术切除状态是明确的胸腺肿瘤预后的影响因素[5,6]。另一方面, 肿瘤标志物逐渐成为肿瘤早期诊断、复发监测、疗效及预后判断的重要参考指标。其测定具有简便、微创、价廉等优点, 已成为肿瘤研究领域的重点之一。但目前胸腺肿瘤并无特异性的肿瘤标志物。基于此, 本研究回顾性分析了159例胸腺肿瘤患者血清细胞角蛋白19片段 (cytokeratin-19-fragment, Cyfra 21-1) 在不同肿瘤分期、组织学类型及复发状态间的差异, 旨在为胸腺肿瘤患者术前评估及术后监测提供一定参考。

1 材料与方

1.1 材料 本研究纳入了上海交通大学附属上海市胸科医院2012年11月1日-2016年9月30日直接手术的胸腺肿瘤病例159例, 病理结果均由手术标本石蜡切片证实。病理分型按2004版WHO组织学分类, 病理分期按美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) /国际癌症联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 第8版肿瘤-淋巴结-转移 (tumor-node-metastasis, TNM) 分期。

1.2 方法 资料收集: 临床资料: 年龄、性别; 实验室资料: Cyfra 21-1采用流式荧光法检测, 检测仪器为液态悬浮芯片系统Luminex 200, 临床>5 ng/mL视为阳性。病理学资料: 肿瘤组织学类型、肿瘤TNM分期、肿瘤长径。复发按国际胸腺肿瘤协作组织 (International Thymic Malignancies Interest Group, ITMIG) 推荐定义[7], 术后随访资料完整的102例患者中, 共9例复发, 7例依据随访胸部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 或正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) /CT诊断, 2例有复发病理确诊。

1.3 统计学方法 数据分析采用SPSS 20.0软件, 计量资料由均数±标准差 (Mean±SD) 表示, 采用t检验或单因素ANOVA分析; 分类资料采用卡方检验; 对无复发生存 (freedom from recurrence, FFR) 采用Kaplan-Meier及Cox回

归分析。双侧P<0.05为差异有统计学意义; 图表制作采用graphpad prism 6.0软件。

2 结果

2.1 血清Cyfra 21-1与组织学类型 病例资料及不同组间血清Cyfra 21-1水平差异如表1所示。术前血清Cyfra 21-1水平在胸腺癌中显著高于胸腺瘤 [(3.93±3.84) vs (1.55±1.84), P<0.001], 胸腺癌中各亚型间无统计学差异 (P=0.364) (图1A)。

2.2 血清Cyfra 21-1与肿瘤分期 按照AJCC/UICC第8版TNM分期, 术前血清Cyfra21-1水平在T4期患者高于T1-T3期患者 [(6.23±5.18) vs (1.67±2.14), P=0.000], 在有淋巴结转移 (N1-N2) 患者高于无淋巴结转移 (N0) 患

表1 不同临床病理分组中血清Cyfra 21-1水平的差异

Tab 1 Patient characteristics according to Cyfra 21-1 serum concentrations

Characteristic	n	Cyfra 21-1 (ng/mL, Mean±SD)	P
Age (yr)			0.165
<53	78	1.67±2.54	
≥53	81	2.22±2.36	
Gender			0.213
Male	92	2.16±3.03	
Female	67	1.67±1.30	
Histotype			0.000
Thymoma	132	1.55±1.84	
Tca*	27	3.93±3.84	
T stage			0.000
T1-T3	151	1.67±2.14	
T4	8	6.23±5.18	
N stage			0.004
N0	151	1.89±2.30	
N1-N2	8	4.51±6.16	
M stage			0.306
M0	152	1.99±2.51	
M1a	7	2.99±5.31	
Tumor size (mm)			0.091
>50	87	2.25±3.06	
≤50	72	1.59±1.36	
Resection status			0.108
R0	147	1.86±2.33	
R1-R2	12	3.05±3.65	

Tca: thymic carcinoma.

者 [(4.51±6.16) vs (1.89±2.30), $P=0.004$], 而与是否存在胸膜转移无关 [(2.99±5.31) vs (1.99±2.51), $P=0.306$] (图1B)。

2.3 术前血清Cyfra 21-1关于复发状态的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC曲线) 作关于术前血清Cyfra 21-1的ROC曲线, 得到曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.778±0.078, $P<0.05$ (图2A)。取Cyfra 21-1值为1.66 ng/mL时, 约登指数最大。此时敏感度为0.889 (8/9), 特异度为0.677 (63/93), 阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 为0.211 (8/38), 阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 为0.984 (63/64)。据此值将患者分为高Cyfra 21-1组 (血清Cyfra 21-1≥1.66 ng/mL) 和低Cyfra 21-1组 (血清Cyfra 21-1<1.66 ng/mL)。

2.4 血清Cyfra 21-1与术后随访 无复发的93例患者中, 术后血清Cyfra 21-1水平与术前相仿 ($P=0.375$)。亚组分析显示, 术前血清Cyfra 21-1水平较高 (≥1.66 ng/mL) 的患者 ($n=30$), 其术后该值明显下降 [(3.76±4.18) vs (1.90±0.77), $P=0.020$]。9例患者出现复发/转移, 其中1例淋巴结转移, 3例胸膜复发/转移, 5例远处转移。其中4例患

者复发前血清Cyfra 21-1高于临床正常值 (5 ng/mL)。复发患者血清Cyfra 21-1水平显著高于无复发患者 [(4.86±4.13) vs (1.59±0.73), $P<0.001$]。

2.5 术后随访血清Cyfra 21-1关于复发状态的ROC曲线 作关于术后血清Cyfra 21-1的ROC曲线, 得到AUC=0.804±0.097, $P=0.003$ 。取Cyfra 21-1值为2.66 ng/mL时, 约登指数最大。此时敏感度为0.667 (6/9), 特异度为0.925 (86/93), PPV为0.462, NPV为0.966 (图2B)。

2.6 对102例术后随访患者 (中位随访时间28.1个月) 的复发状态进行Kaplan-Meier分析 结果显示, 3年无复发率 (recurrence free rate, FFR) 在组织学类型 (thymoma vs tca, 96.5% vs 71.6%, $P<0.001$)、手术切除状态 (R0 vs R1-R2, 94.9% vs 50.0%, $P=0.001$) 及血清Cyfra 21-1水平 (low vs high, 97.9% vs 79.0%, $P=0.001$) 均有显著差异 (表2、图3)。

2.7 纳入患者年龄、性别、肿瘤长径对随访患者复发状态进行Cox回归分析 结果如表3所示。在单因素Cox回归分析中, 组织学类型 (Tca)、手术切除状态 (R1-R2)、术前血清Cyfra 21-1水平 (high)、肿瘤T分期 (T4)、存在淋巴结转移 (N1-N2) 均为术后复发的危险因素。经多因素分析后, 仅组织学类型 (Tca) 和手

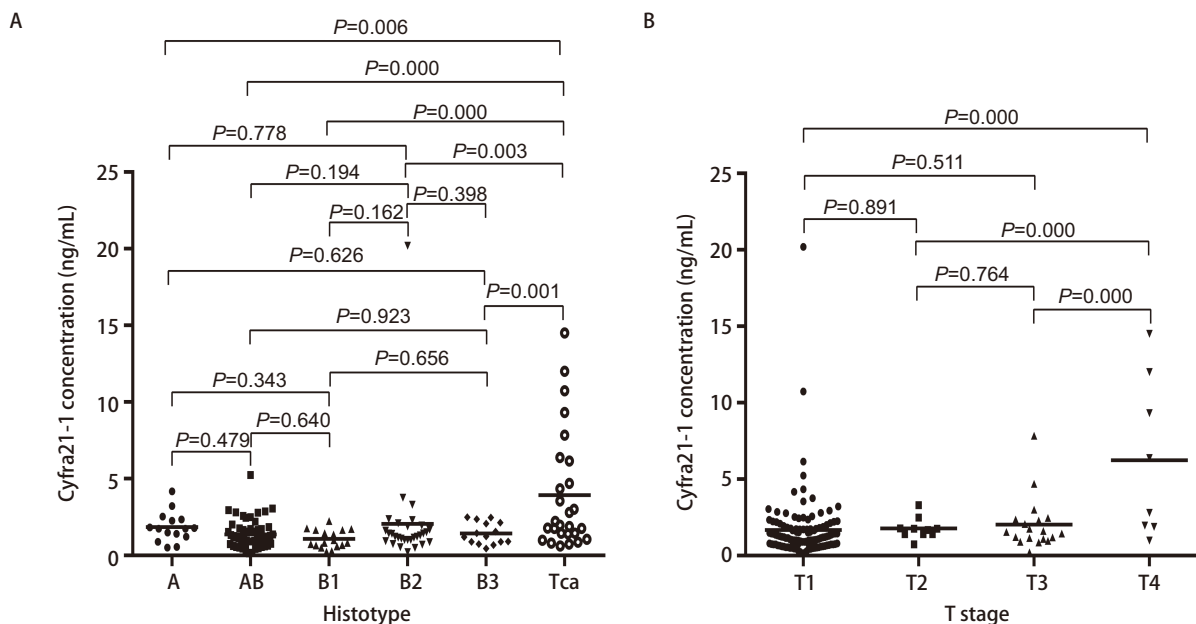


图1 不同组织学类型及T分期中血清Cyfra 21-1水平的差异。A: 胸腺瘤各亚型间血清Cyfra 21-1水平无显著差异 ($P>0.05$), 而胸腺癌血清Cyfra 21-1水平显著升高 ($P<0.05$); B: T1-T3期血清Cyfra 21-1水平无显著差异 ($P>0.05$), 而T4期血清Cyfra 21-1水平显著升高 ($P<0.001$)。

Fig 1 Different serum Cyfra 21-1 levels in different histotypes and T stages. A: serum Cyfra 21-1 levels in subtypes of thymoma were not significantly different from each other ($P>0.05$), while the serum Cyfra 21-1 level in thymic carcinoma was significantly higher ($P<0.05$); B: serum Cyfra 21-1 levels in stage T1 to T3 were not significantly different from each other ($P>0.05$), while the serum Cyfra 21-1 level in stage T4 was significantly higher ($P<0.001$).

表 2 3年无复发率的Kaplan-Meier分析

Tab 2 Kaplan-Meier analyses of 3-year FFR

	Histotype		Resection status		Cyfra 21-1 ^a	
	Thymoma	Tca	R0	R1+R2	High	Low
FFR (3-year)	96.5	71.6	94.9	50.0	79.0	97.9
P	0.000		0.000		0.001	

^aMedian Cyfra 21-1 (1.66 ng/mL) was used to group patients into high and low Cyfra 21-1 cohorts.

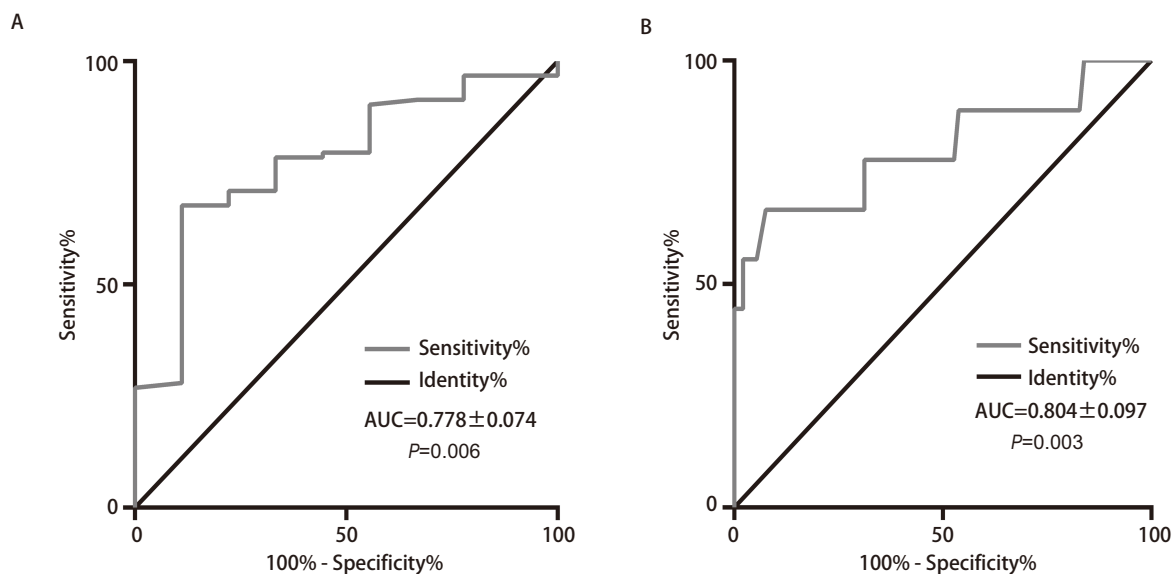


图 2 术前及术后血清Cyfra 21-1的ROC曲线。A：术前血清Cyfra 21-1的ROC曲线。曲线下面积为0.778±0.074 (P=0.006)。当取1.66 ng/mL为cutoff值时，敏感性为0.889，特异性为0.677；B：术后血清Cyfra 21-1的ROC曲线。曲线下面积为0.804±0.097 (P=0.003)。当取2.66 ng/mL为cutoff值时，敏感性为0.667，特异性为0.925。

Fig 2 ROC curve about pre-operative and post-operative Cyfra 21-1 serum concentration. A: ROC curve about pre-operative Cyfra 21-1 serum concentration. The AUC was 0.778±0.074 (P=0.006). 1.66 ng/mL was defined as the cut-off value when the sensitivity was 0.889 and the specificity was 0.677; B: ROC curve about post-operative Cyfra 21-1 serum concentration. The AUC was 0.804±0.097 (P=0.003). 2.66 ng/mL was defined as the cut-off value when the sensitivity was 0.667 and the specificity was 0.925.

术切除状态 (R1-R2) 为胸腺肿瘤患者术后复发的独立危险因素 (P值分别为0.049及0.005)。

3 讨论

细胞角蛋白19是构成细胞的酸性蛋白之一，广泛分布于正常上皮细胞的胞浆中。细胞癌变时，细胞角蛋白19经由蛋白酶降解或细胞凋亡降解成片段，其中之一因能结合两种单抗 (KS19.1和BM19.21) 而被命名为Cyfra 21-1。在多种肿瘤中均有不同程度的Cyfra 21-1升高。在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者

中，Cyfra 21-1作为诊断、治疗及预后监测的价值被越来越多的研究所肯定。也有学者将其应用于原发性肝癌、胆管癌、膀胱癌、食管癌等多种肿瘤中并取得了不错的研究成果。

目前在胸腺肿瘤领域尚无特异性的肿瘤标志物，血清Cyfra 21-1仅见个案报道。本研究回顾性分析了上海市胸科医院的159例胸腺肿瘤患者，发现在胸腺癌患者中，术前血清Cyfra 21-1水平显著高于其他患者，且在T4期患者和无法R0切除的患者中，血清Cyfra 21-1水平亦表现为高于其他患者，这些都提示，在胸腺肿瘤分期的术前评估中，除影像学资料 [胸部CT、胸部磁共振成像

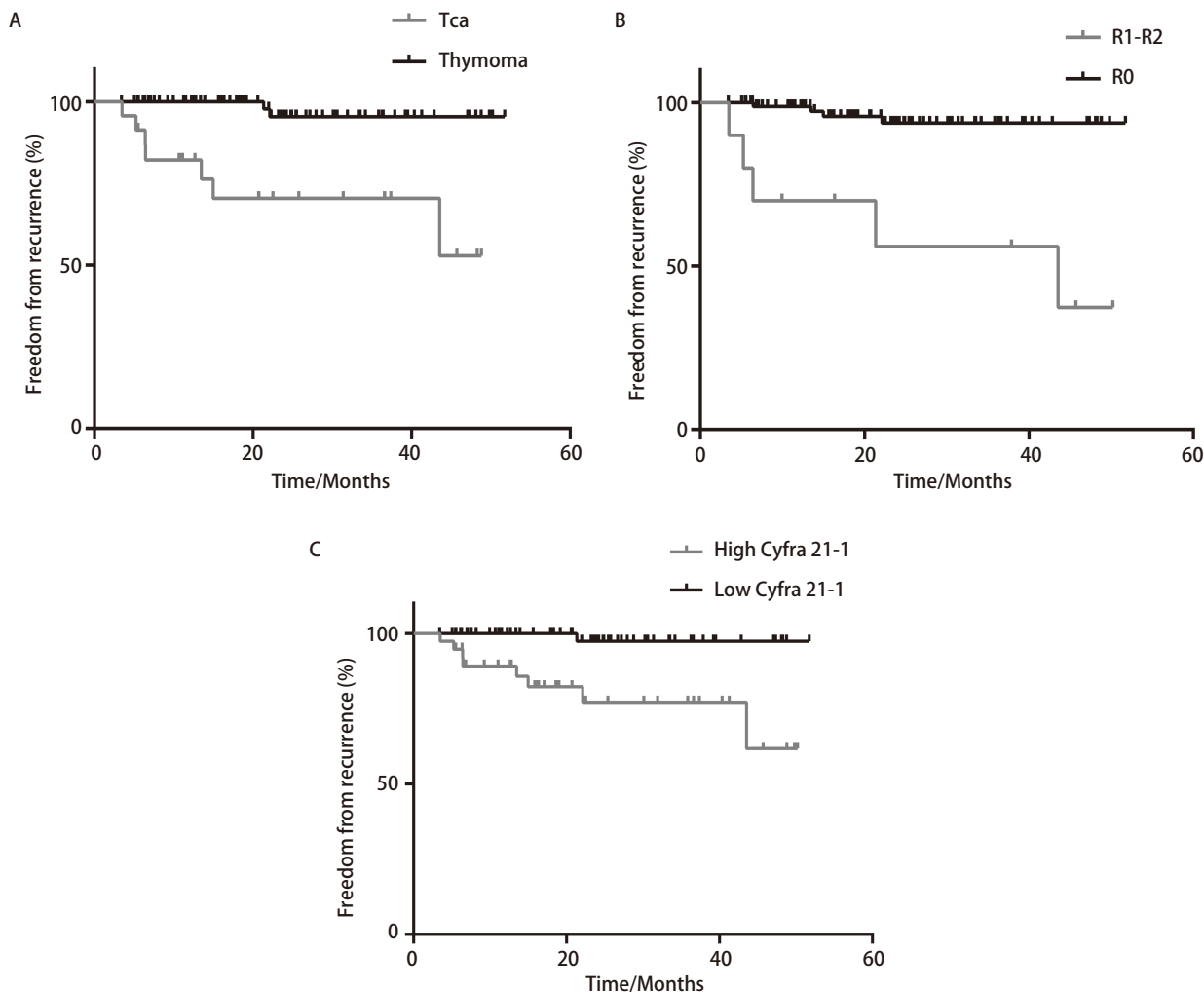


图3 组织学类型、手术切除状态、血清Cyfra 21-1水平对于累积3年无复发率的影响。A: 胸腺瘤累积3年无复发率高于胸腺癌 (96.5% vs 71.6%, $P<0.001$) ; B: 完整切除组累积3年无复发率高于非完整切除组 (94.9% vs 50.0%, $P<0.001$) ; C: 高Cyfra 21-1组累积3年无复发率低于低Cyfra 21-1组 (97.9% vs 79.0%, $P=0.001$) 。

Fig 3 Prognostic values of histotype, resection status and Cyfra 21-1 were assessed about FFR. A: 3-year FFR in thymoma group was significantly higher than that in thymic carcinoma group (96.5% vs 71.6%, $P<0.001$); B: 3-year FFR in R0 group was significantly higher than that in R1-2 group (94.9% vs 50.0%, $P<0.001$); C: 3-year FFR in high Cyfra 21-1 group was significantly lower than that in low Cyfra 21-1 group (97.9% vs 79.0%, $P=0.001$).

(magnetic resonance imaging, MRI)、PET/CT等] 以外, 血清Cyfra 21-1亦可作为参考指标之一。血清Cyfra 21-1的升高, 可能提示了肿瘤分期较晚、肿瘤恶性程度较高以及无法R0切除的可能性较大。最终经由多因素Cox回归分析, 肿瘤组织学类型及手术切除状态是患者术后复发的独立危险因素, 这与国际上的报道相符。目前较为明确的胸腺肿瘤患者预后的三大独立危险因素中^[5,6], 肿瘤分期及组织学类型在患者就诊时已固定, 因此当影像学 (如胸部CT/MRI等) 及血清学 (如Cyfra 21-1等) 检查提

示肿瘤无法完整切除的可能性较大时, 可考虑行术前诱导治疗, 以期通过诱导治疗获得降期, 提高手术完整切除的可能性, 使此类患者能从中获益^[8]。

在随访无复发的患者中, 术前血清Cyfra 21-1水平较高者, 术后Cyfra 21-1下降较为显著。这可能是由于肿瘤切除后, 肿瘤负荷的减轻使得Cyfra 21-1的生成减少。

除此之外, 本研究发现当术前血清Cyfra 21-1 ≥ 1.66 ng/mL时, 其对患者随访过程中的复发状态有一定指导意义。虽然该值的阳性预测值较低 (0.211), 但其阴性

表3 单因素及多因素Cox回归分析

Tab 3 Univariable and multivariable Cox regression analyses

	Univariable model				Multivariable model			
	HR	P	95%CI		HR	P	95%CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age (continues)	1.032	0.310	0.971	1.097				
Gender (male vs female)	0.962	0.955	0.258	3.587				
Tumor size (continues)	1.152	0.300	0.881	1.507				
Histotype (thymoma vs tca)	0.069	0.001	0.014	0.332	0.087	0.049	0.008	0.989
Resection status (R0 vs R1-R2)	0.061	0.000	0.016	0.232	0.034	0.005	0.003	0.364
Cyfra 21-1 ^a (low vs high)	0.064	0.010	0.008	0.514	0.157	0.108	0.016	1.498
T stage (T1-T3 vs T4)	0.062	0.000	0.016	0.236	3.949	0.294	0.304	51.22
N stage (N0 vs N1-N2)	0.171	0.030	0.035	0.840	0.174	0.080	0.025	1.231
M stage (M0 vs M1a)	0.330	0.298	0.041	2.663				

^aMedian Cyfra 21-1 (1.66 ng/mL) was used to group patients into high and low Cyfra 21-1 cohorts.

预测值较高 (0.984)，可借此猜测，术前血清Cyfra 21-1水平低于该值的患者术后复发的风险相对较小。进一步对患者随访过程中的血清Cyfra 21-1进行分析，将2.66 ng/mL作为cutoff值时，提示胸腺肿瘤术后复发的敏感度为0.667，特异度为0.925，阳性预测值为0.462，阴性预测值为0.966。这提示我们，如果在随访过程中，影像学上出现新发的可疑复发灶而难以判断时，可以借助血清Cyfra 21-1值的高低，来辅助评估复发的可能性。因此我们认为，血清Cyfra 21-1的检测在一定程度上可作为胸部CT随访的补充，尤其当影像学上出现早期难以判断的可疑病灶时，血清Cyfra 21-1的值可为临床医生提供一定的帮助。

在现行的胸腺肿瘤随访指南中，欧洲胸外科协会 (European Society of Thoracic Surgeons, ESTS) 胸腺工作小组推荐胸腺肿瘤患者术后3年内每3个月-6个月行胸部CT随访，术后第4年开始每年行一次胸部CT检查，终生复查。相对应地，ITMIG建议，术后5年内每年行一次胸部CT检查，随后改成每年一次的胸部CT/胸部X线交替检查，直至术后第11年，之后可以终生以胸部X线复查。另外，局部晚期 (III期、IVa期)、胸腺癌、非R0切除或合并有其他高危因素的患者建议术后3年内每半年胸部CT随访^[7,10]。基于此，我们建议可将血清Cyfra 21-1的检测加入到术后复查中，提高复发患者的检出率，及时干预，以期改善复发患者的预后。

本研究具有一定的局限性。研究对象的选取上，经过诱导治疗后再手术的患者未予纳入，这是出于对诱导治疗可能改变肿瘤分期造成偏倚的考虑。其次，本

研究为回顾性研究，难以避免地会产生选择偏倚及信息偏倚。加之单中心、罕见病的限制，本研究结果在其他中心及地区的应用效果仍需进一步验证。另外，因胸腺肿瘤相对惰性，研究周期长于其他恶性肿瘤，本研究随访时间相对较短，可能不能很好地代表其肿瘤学特性，并且在随访期间，未出现死亡病例，因此仅仅分析了FFR，而无法对OS进行相应的分析，这也是接下来的工作中需要努力的方向之一。

综上所述，治疗前患者血清Cyfra 21-1水平较高，有助于提示肿瘤分期较晚、肿瘤恶性程度较高，或可提示术后复发的风险升高。故当术前影像学 (如胸部CT/MRI等) 及血清学 (如Cyfra 21-1等) 检查提示肿瘤无法完整切除的可能性较大时，可考虑行术前诱导治疗，以期通过诱导治疗获得降期，提高手术完整切除的可能性，使此类患者能从中获益。而在术后随访过程中，除ESTS^[7]及ITMIG^[10]推荐的随访方案外，可以考虑加入血清Cyfra 21-1的监测，将可能有助于提高复发患者的检出率，及时干预，改善患者预后。

参考文献

- Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10 Suppl 4): S260-S265. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ff62d
- de Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M, et al. Thymic epithelial tumours: A population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1): 123-130. doi: 10.1016/j.ejca.2007.11.004
- Fang W, Fu J, Shen Y, et al. Management of thymic tumors-consensus

- based on the chinese alliance for research in thymomas multi-institutional retrospective studies. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4): 641. doi: 10.21037/jtd.2016.03.23
- 4 Falkson CB, Bezjak A, Darling G, *et al*. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(7): 911-919. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a4b8e0
- 5 Rea F, Marulli G, Girardi R, *et al*. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(2): 412-418. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.04.041
- 6 Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(3): 878-884; discussion 884-885. doi: 10.1016/S0003-4975(03)00555-1
- 7 Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, *et al*. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol*, 2014, 17(2): 122. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.02.10
- 8 Wei Y, Zhitao G, Shen Y, *et al*. Preoperative induction therapy for locally advanced thymic tumors: a retrospective analysis using the ChART database. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4): 665-672. doi: 10.21037/jtd.2016.03.02
- 9 Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, *et al*. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(4): 1183-1188. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.07.042
- 10 Ruffini E, Detterbeck F, Van RD, *et al*. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(3): 361-368. doi: 10.1093/ejcts/ezt649

(收稿: 2018-01-03 修回: 2018-01-26 接受: 2018-01-28)
(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Zhang XF, Ji CY, Gu ZT, *et al*. Correlation between Serum Cytokeratin 19 Fragment and the Clinicopathological Features and Prognosis of Thymic Epithelial Tumors. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(7): 519-525. [章雪飞, 吉春宇, 谷志涛, 等. 血清细胞角蛋白19片段与胸腺肿瘤临床病理特征和预后的相关性研究. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(7): 519-525.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.07.03