

• 论 著 •

血清中 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平对宫颈癌放疗患者预后的评价作用

戴刚毅, 杨雪梅, 曾守群, 陈远航, 张正伟

(四川省成都市第五人民医院肿瘤科, 成都 611130)

摘要:目的 探讨宫颈癌患者血清中细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)和鳞状上皮细胞癌抗原(SCCAg)水平对宫颈癌放疗患者肿瘤预后的影响。**方法** 选取 2008 年 10 月至 2011 年 10 月间在该院经病理检查确诊宫颈癌的患者 100 例。采用放射免疫检测法检测患者血清中 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平, 采用 Pearson 和 Spearman 相关性探讨血清中 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌患者临床特征的关系, 采用 COX 回归模型探讨 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与子宫颈癌患者死亡或转移复发的关系。**结果** 100 例宫颈癌患者, 出现终点事件者 21 例, 淋巴结转移率(LNR)4 期患者出现终点事件的风险较高, 约 45.5%, CYFRA21-1 和 SCCAg 水平均与宫颈癌患者癌胚抗原 125(CA125)、肿瘤 N 分期、肿瘤浸润深度呈正相关, 与患者年龄无明显相关。肿瘤分化程度($P=0.013$)、血清 CYFRA21-1 水平($P=0.02$)、血清 SCCAg 水平($P=0.03$)、肿瘤浸润深度($P=0.04$)是宫颈癌患者出现终点事件的独立危险因素。**结论** CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌放疗患者预后密切相关。

关键词: 宫颈癌; 细胞角蛋白 19 片段抗原; 鳞状上皮细胞癌抗原; 复发; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.015

文献标识码: A

文章编号:1673-4130(2017)12-1625-03

Evaluation of serum CYFRA21-1 and SCCAg levels in the prognosis of cervical cancer patients with radiotherapy

DAI Gangyi, YANG Xuemei, ZENG Shouqun, CHENG Yuanhang, ZHANG Zhengwei

(Department of Oncology, the Fifth Hospital of Chengdu City, Chengdu, Sichuan 611130, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of serum CYFRA21-1 and SCCAg levels on the prognosis of patients with cervical cancer radiotherapy. **Methods** 100 cases of cervical cancer were diagnosed by pathological examination in our hospital from October 2008 and October 2011, Using radioimmunoassay (RIA) in detection of serum CYFRA21-1 and SCCAg level, Pearson and Spearman correlation is used to study the relationship between serum CYFRA21-1 and SCCAg level and cervical cancer patients with clinical features, using the Cox regression model of CYFRA21-1 and SCCAg level and uterine cervix cancer death or recurrence and metastasis of the relationship. **Results** 100 cases of patients with cervical cancer, endpoint events in 21 cases, LNR4 patients appear higher risk of endpoint events about 44.3%, CYFRA21-1 and SCCAg levels were with cervical cancer patients with CA-125 values, tumor staging, depth of tumor invasion into positive correlation, and the age of patients, no significant correlation, tumor differentiation ($P=0.013$), serum CYFRA21-1 levels ($P=0.02$), serum SCCAg levels ($P=0.03$), depth of tumor invasion ($P=0.04$) is cervical cancer patients with endpoint events independent risk factors. **Conclusion** CYFRA21-1 and SCCAg levels were closely related to the prognosis of patients with cervical cancer radiotherapy.

Key words: Cervical carcinoma; CYFRA21-1; SCCAg; recurrence; prognosis

宫颈癌是导致妇女死亡的主要恶性肿瘤之一, 宫颈癌的发生与人乳头瘤病毒(HPV)感染、吸烟、性生活、妊娠等密切相关, 全球每年约有 27.5 万患者死于宫颈癌, 随着生活方式和习惯的改变^[1-2]。肿瘤标志物是帮助诊断恶性肿瘤的重要血清学标志物, 协助宫颈癌诊断的肿瘤标志物有癌胚抗原 125(CA125)、细胞角蛋白 19 片段抗原(CYFRA21-1)、糖链抗原 19-9(CA199)及鳞状上皮细胞癌抗原(SCCAg)。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段, 最早用于非小细胞肺癌的诊断, 近年来有研究报道 CYFRA21-1 对肺癌、食管癌、乳腺癌等多种肿瘤具有较高的诊断价值^[3]。SCCAg 是鳞癌细胞产生的特异性抗原。CYFRA21-1 和 SCCAg 均被证实存在于宫颈癌中有较高的诊断价值, 但是 CYFRA21-1 和 SCCAg 对宫颈癌的生物行为是否有影响, 尚不明确^[4]。本研究分析了血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌患者放疗后临床指标及死亡、转移、复发的关系, 旨在探讨 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平对宫颈癌预后的预测价值, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2008 年 10 月至 2010 年 6 月经病

理检查证实为宫颈癌的患者 120 例, 入选标准: 经病理切片证实为宫颈癌。排除标准: (1) 严重的慢性疾病(高血压、心脏病、慢性肾脏病、肝病等); (2) 既往或同时患有其他恶性肿瘤; (3) 病例资料不完整; (4) 不能完成随访的患者。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平检测 宫颈癌患者确诊时, 抽取患者静脉血 5 mL, 离心得到血清后采用放射免疫沉淀法测定血清中 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平, 严格按照试剂盒说明进行操作。试剂盒购于上海史瑞可生物科技有限公司。

1.2.2 诊疗及随访 所有患者均参照国家卫计委制定的宫颈癌诊疗规范进行宫颈癌诊断与治疗。记录可能影响患者转移与复发的影响因素, 包括患者的年龄、体质量、肿瘤浸润深度、肿瘤 N 分期、术前 CA125、CYFRA21-1 和 SCCAg 水平等。所有患者均随访至 2015 年 10 月 30 日, 以患者出现肿瘤复发、转移, 或以患者死亡作为本研究终点事件。所有患者每隔 3 个月随访 1 次, 定期进行影像学检测、血清肿瘤标志物检测, 终点事

件为转移、复发或死亡,最后 1 次随访时间为 2015 年 10 月 30 日。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 统计软件进行资料的统计分析。计数资料以例数和百分率表示,比较采用卡方检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验。不符合正态分布的数据进行非参数秩和检验。采用多元线性回归中的逐步回归方法对各变量进行相关影响因素分析,采用 Cox 回归模型分析血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 与死亡、转移或复发的关系,计算风险率和 95% 置信区间(95%CI)。*P*<0.05 表示差异或分析参数具有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈癌患者发生终点事件的一般情况比较 100 例宫颈癌患者,肿瘤高分化 62 例,低分化 38 例;腺癌 30 例,鳞癌 70 例。随访到 2015 年 10 月 30 日,出现终点事件(转移、复发或死亡)者 21 例,未出现终点事件的患者 79 例,出现终点事件小于 40 岁的 7 例,≥40 岁的 14 例,术前 CA125 水平正常者 5 例,升高者 16 例,其中淋巴结转移率(LNR)4 期患者出现终点事件的风险较高,约 45.5%,见表 1。

表 1 宫颈癌患者发生终点事件的一般情况比较		
项目	<i>n</i>	复发、转移或死亡[<i>n</i> (%)]
年龄		
<40	60	7(20.7)
≥40	40	14(43.8)
术前 CA125		
正常	35	5(14.2)
升高	65	16(24.6)
术前 CYFRA21-1		
正常	21	1(4.8)
升高	79	20(25.3)
术前 SCCAg		
正常	34	2(5.9)
升高	66	19(28.8)
肿瘤 N 分期		
N1a	34	3(8.8)
N1b	32	3(9.4)
N2a	18	8(44.4)
N2b	16	7(43.8)
LNR 分期		
LNR1	28	2(7.1)
LNR2	33	4(12.1)
LNR3	17	5(29.4)
LNR4	22	10(45.5)

2.2 血清中 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌患者各临床指标的关系 相关性分析结果显示:宫颈癌组织中 CYFRA21-1 水平与宫颈癌患者 CA125、SCCAg 水平、肿瘤 N 分期、肿瘤浸润深度呈正相关(*r*=0.335,*P*<0.05;*r*=0.182,*P*<0.05;*r*=0.282,*P*<0.05;*r*=0.276,*P*<0.05),与年龄无明显相关性(*P*>0.05);血清 SCCAg 水平与宫颈癌患者 CA125、CYFRA21-1 水平、肿瘤 N 分期、肿瘤浸润深度呈正相关(*r*=0.316,*P*<0.05;*r*=0.243,*P*<0.05;*r*=0.357,*P*<0.05;*r*=0.368,*P*<0.05),与年龄无明显相关性(*P*>0.05)。

2.3 生存分析 将年龄、术前 CA125、肿瘤浸润深度、N 分期、分化程度等作为变量引入 Cox 回顾模型,单因素分析结果

显示,术前 CA125 水平(*P*=0.02)、N 分期(*P*<0.001)、肿瘤血管血栓(*P*=0.024)、血清 CYFRA21-1 水平(*P*=0.003)、血清 SCCAg 水平(*P*=0.004),与宫颈癌患者出现终点事件密切相关,见表 2。多因素分析结果显示,肿瘤分化程度(*P*=0.013)、血清 CYFRA21-1 水平(*P*=0.02)、血清 SCCAg 水平(*P*=0.03)、肿瘤浸润深度(*P*=0.04)是宫颈癌患者出现终点事件的独立危险因素,见表 3。

表 2 影响宫颈癌患者转移或复发的单因素分析			
变量	风险率	95%CI	<i>P</i>
年龄	0.85	0.92~1.83	0.140
术前 CA125	1.31	1.58~3.15	0.020
肿瘤血管血栓	1.74	1.38~3.86	0.024
分化程度	2.11	1.54~2.64	0.021
N 分期	2.32	1.78~2.85	<0.001
肿瘤浸润深度	14.6	1.54~3.93	0.015
CYFRA21-1 水平	3.61	0.92~1.81	0.003
SCCAg 水平	2.78	0.95~1.78	0.004

表 3 影响宫颈癌患者转移或复发的多因素分析			
变量	风险率	95%CI	<i>P</i>
分化程度	3.2	1.69~2.38	0.013
肿瘤浸润深度	3.1	1.06~3.74	0.040
CYFRA21-1 水平	6.5	1.35~3.85	0.020
SCCAg 水平	3.4	1.54~3.69	0.030

3 讨 论

近年宫颈癌的发病率逐年增高,且有年轻化趋势是威胁女性健康的主要肿瘤,宫颈癌预后不一,影响预后的因素亦较多,因此早期发现预测宫颈癌预后的危险因素,早期采取积极干预措施,意义重大^[5-7]。宫颈黏液涂片和活检是早期发现宫颈癌的重要措施,肿瘤标志物的检测在早期发现及预测肿瘤的预后中意义重大^[8]。CA125、CA199 是临床上常用的宫颈癌肿瘤标志物,而 CYFRA21-1 和 SCCAg 是近年发现可以运用于宫颈癌诊断的肿瘤标志物。CYFR21-1 是来角蛋白家族中的一员,主要来源于上皮细胞,可分布在子宫内膜上^[9]。正常情况下 CYFR21-1 仅在淋巴结或骨髓中低表达,当出现恶性肿瘤时,蛋白酶可加速 CYFR21-1 的释放,造成血清中 CYFR21-1 升高,这是 CYFR21-1 可以成为恶性肿瘤标准物的病理机制,宫颈癌以鳞状细胞癌为主,多数研究已经证实宫颈癌患者血清中 CYFR21-1 明显升高,但是宫颈癌的生物学行为、患者的肿瘤预后与 CYFR21-1 水平是否有相关性目前尚未得知^[10-14]。

SCCAg 是相对分子质量为 4 725 的蛋白,正常鳞状细胞可少量表达,但鳞癌组织中编码 SCCAg 基因活化,导致 SCCAg 产量剧增,从而使血中浓度升高^[15-17]。SCCAg 在宫颈癌中的检测价值较高,可能是宫颈癌特异的肿瘤标准物^[18-19]。本研究主要是为了评价 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平对肿瘤预后的影响,回顾性分析了本院 100 例宫颈癌患者的临床资料,为了更准确地探讨肿瘤预后与 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平的关系,本研究也记录了可能影响宫颈癌预后的其他指标,包括肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、肿瘤 N 分期、CA199 等。首先,笔者采用相关性分析,探讨 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与各种

临床指标的相关性,发现 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平均与宫颈癌患者 CA125、肿瘤 N 分期、肿瘤浸润深度呈正相关,与患者年龄无明显相关。

本研究中 100 例患者出现终点事件(转移、复发或死亡)者 21 例,本组患者中 LNR4 期患者出现终点事件的风险较高约 44.3%,CYFRA21-1 和 SCCAg 水平异常患者出现终点事件的概率分别为 25.3%和 28.8%,均比 CA125 异常的患者出现终点事件的概率高,说明 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平异常可能与肿瘤患者异常生物学行为有关。为了进一步探讨 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌放疗患者死亡、淋巴转移、复发的关系,本研究采用 COX 回归模型,以终点事件为因变量,将年龄、肿瘤 N 分期、肿瘤分化程度、CA125 水平、肿瘤血管血栓纳入,探讨子宫颈癌预后不良的危险因素。肿瘤分化程度($P=0.013$)、血清 CYFRA21-1 水平($P=0.02$)、血清 SCCAg 水平($P=0.03$)、肿瘤浸润深度($P=0.04$)是宫颈癌患者出现终点事件的独立危险因素,这提示 CYFRA21-1 和 SCCAg 参与肿瘤的复发、浸润、转移等生物学行为,可用于判断宫颈癌的预后^[19-20]。

综上所述,近年宫颈癌的发病率逐年增高,且有年轻化趋势,是威胁女性健康的主要肿瘤,CYFRA21-1 和 SCCAg 两者在宫颈癌中有较高的诊断价值,本研究证实 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平增高是宫颈癌患者出现终点事件的独立危险因素。

参考文献

- [1] Belhadj H, Rasanathan JJ, Denny LE, et al. Sexual and reproductive health and HIV services: integrating HIV/AIDS and cervical cancer prevention and control[J]. Inter Feder Gynaecol Obstet, 2013, 20(1): 29-34.
- [2] Firnhaber C, Mayisela N, Ting J, et al. Validation of cervical cancer screening methods in HIV positive women from Johannesburg South Africa[J]. Histopathology, 2012, 61(1): 50-52.
- [3] Kuhn L, Wang CH, Tsai WY, et al. Efficacy of human papillomavirus-based screen-and-treat for cervical cancer prevention among HIV-infected women[J]. AIDS, 2010, 24(16): 2545-2553.
- [4] Puthucode-Easwaran S, Naik RR. Comparison of pre-treatment CYFRA21-1 and SCC-antigen assay in primary cervical carcinoma-a preliminary report [J]. J Obstet Gynaecol, 2005, 25(5): 486-488.
- [5] Mabeya H, Khozaim K, Liu T, et al. Comparison of conventional cervical cytology versus visual inspection with acetic acid among human immunodeficiency Virus-Infected women in western Kenya [J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16(2): 92-97.
- [6] Mwanahamuntu MH, Sahasrabuddhe VV, Pfaendler KS, et al. Implementation of 'see-and-treat' cervical cancer prevention services linked to HIV care in Zambia[J]. AIDS, 2009, 23(6): N1-N5.
- [7] Byrd TL, Peterson SK, Chavez R, et al. Cervical cancer screening beliefs among young Hispanic women[J]. Journal of Cancer Education, 2004, 38(2): 192-197.
- [8] Comparetto C, Borruto F. Cervical cancer screening: A

never-ending developing program[J]. World J Clin Cases, 2015, 3(7): 614-624.

- [9] Lnarita T, Funahashi H, Imai T, et al. Cytosol and serum concentration of cytokeratin subunit-19 fragment (cyfra-21-1) in breast-cancer [J]. Oncol Rep, 1994, 1(4): 747-750.
- [10] Sarwar M, Tomiyoshi K, Inoue T, et al. CYFRA21-1 as a tumor marker used in measuring the serum fragment of cytokeratin subunit by immunoradiometric assay[J]. Ann Nucl Med, 1994, 8(4): 301-306.
- [11] Pujol JL, Grenier J, Daurès JP, et al. Serum fragment of cytokeratin subunit measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer[J]. Cancer Res, 1993, 53(1): 61-66.
- [12] Hsu YP, Hsieh CH, Chien HT, et al. Serum markers of CYFRA 21-1 and C-reactive proteins in oral squamous cell carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(1): 253.
- [13] Xiong Y, Peng XP, Liang LZ, et al. Clinical significance of combined examination of pretreatment serum CYFRA21-1 and SCCAg in cervical cancer patients [J]. Cancer, 2009, 28(1): 64-67.
- [14] Fokom-Domgue J, Combescure C, Fokom-Defo V, et al. Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies[J]. BMJ, 2015, 351(1): 351.
- [15] Oka R, Nakashiro KI, Goda H, et al. Annexin A8 is a novel molecular marker for detecting lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 10(1): 1-7.
- [16] Lee JY, Kim YT, Kim S, et al. Prognosis of cervical cancer in the era of concurrent chemoradiation from National database in Korea; a comparison between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144887.
- [17] 赵洪春, 王延飞, 郑体花, 等. 骨桥蛋白与喉鳞状细胞癌侵袭转移的相关研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 30(17): 1530-1533.
- [18] Xiong YL, Liu J, Chen S, et al. Combination of external beam radiotherapy and Californium(Cf)-252 neutron intracavity brachytherapy is more effective in control of cervical squamous cell carcinoma than that of cervical adenocarcinoma[J]. Medical Oncology, 2015, 32(9): 231.
- [19] Keller MJ, Burk RD, Xie XH, et al. Risk of cervical pre-cancer and cancer among HIV-Infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection[J]. JAMA, 2012, 308(4): 362-369.
- [20] Aviel-Ronen S, Rubinek T, Zadok O, et al. Klotho expression in cervical cancer: differential expression in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. J Clin Pathol, 2016, 69(1): 53-57.