

宫颈癌患者治疗前联合检测血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 的临床意义

熊 樱^{1,2}, 彭小萍^{1,2}, 梁立治^{1,2}, 郑 敏^{1,2}, 李俊东^{1,2}

Clinical significance of combined examination of pretreatment serum CYFRA21-1 and SCCAg in cervical cancer patients

Ying Xiong,^{1,2} Xiao-Ping Peng,^{1,2} Li-Zhi Liang,^{1,2} Min Zheng^{1,2} and Jun-Dong Li^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
妇科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of Oncology
in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

2. Department of Gynecologic
Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者: 李俊东

Correspondence to: Jun-Dong Li

Tel.: 86.20.87343100

Fax: 86.20.87343014

Email: gzjundong@yahoo.com

.cn

收稿日期: 2008-03-31

修回日期: 2008-05-19

[Abstract] **Background and Objective:** Cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) can be used for the quantitative examination of fragment of cytokeratin 19, and is a valuable tumor marker in various malignancies. This study was to investigate the significance of pretreatment serum CYFRA21-1 and squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) in diagnosis and their correlations to the clinicopathologic features of cervical carcinoma.

Methods: One hundred cervical carcinoma patients underwent pretreatment serum CYFRA21-1 and SCCAg evaluation; 20 healthy women were subjected as control. The specificity and sensitivity of CYFRA21-1 and SCCAg as diagnostic indexes were analyzed; their correlations to clinicopathologic features were investigated through univariate and multivariate analyses. **Results:** The specificity of CYFRA21-1 and SCCAg in diagnosing cervical cancer were both 100%. The sensitivity of CYFRA21-1 and SCCAg in diagnosing cervical cancer were 36.0% and 47.0% respectively, without significant difference. The combined examination of CYFRA21-1 and SCCAg elevated the sensitivity to 60.0%, which was significantly higher than that of examining CYFRA21-1 alone. Univariate analysis showed elevation of CYFRA21-1 was related with FIGO stage and tumor size; elevation of SCCAg was related with pathologic type, tumor size, deep stromal invasion and pelvic node metastasis. Multivariate analysis showed that elevation of CYFRA21-1 had no relationship with any factors, while elevation of SCCAg was related with deep stromal invasion and pelvic node metastasis. The sensitivity of SCCAg in predicting pelvic node metastasis and deep stromal invasion were significantly higher than those of CYFRA21-1 (75.0% vs. 29.2%, $P=0.001$; 55.8% vs. 26.9%, $P=0.024$), and the addition of CYFRA21-1 to SCCAg could not significantly improve the sensitivity compared with SCCAg alone (79.2% vs. 75.0%, $P>0.05$; 63.5% vs. 55.8%, $P>0.05$). **Conclusion:** The value of pretreatment serum CYFRA21-1 as predictor of pelvic node metastasis and deep stromal invasion is less significant compared with that of SCCAg. For cervical squamous cell cancer, SCCAg is the preferred tumor marker.

Key words: cervical neoplasm, CYFRA21-1, SCCAg, squamous cell carcinoma antigen, diagnosis

【摘要】 背景与目的: 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1) 可用于细胞角蛋白 19 片段的定量检测, 可作为多种恶性肿瘤的标记物。本研究旨在探讨宫颈癌患者治疗前血清 CYFRA21-1 和鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCCAg) 联合检测对宫颈癌诊断的意义

及其与临床病理特征的相关性。方法:对 100 例宫颈癌患者行治疗前血清 CYFRA21-1 及 SCCAg 检测,以 20 例健康妇女为对照,分析其作为诊断参考的特异性和敏感性,并对两者与宫颈癌临床病理特征的相关性进行单因素和多因素分析。结果:CYFRA21-1、SCCAg 用于宫颈癌诊断的特异性均为 100%。CYFRA21-1、SCCAg 升高用于治疗前诊断的敏感性分别为 36.0%和 47.0%,两者差异无统计学意义($P < 0.05$)。两者联合检测的敏感性达到 60.0%,与 CYFRA21-1 单一指标相比,其差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析示 CYFRA21-1 升高与 FIGO 分期、肿瘤大小相关;SCCAg 升高与病理类型、肿瘤大小、宫颈深肌层浸润及盆腔淋巴结转移相关。多因素分析未发现与 CYFRA21-1 升高显著相关的临床病理因素;与 SCCAg 升高显著相关的因素为宫颈深肌层浸润和盆腔淋巴结转移。SCCAg 升高用于预测盆腔淋巴结转移和宫颈深肌层浸润的敏感性均显著高于 CYFRA21-1 (75.0% vs. 29.2%, $P = 0.001$; 55.8% vs. 26.9%, $P = 0.024$),联合检测 CYFRA21-1 对提高 SCCAg 预测盆腔淋巴结转移和宫颈深肌层浸润的敏感度其差异无统计学意义(79.2% vs. 75.0%, $P > 0.05$; 63.5% vs. 55.8%, $P > 0.05$)。结论:CYFRA21-1 对预测盆腔淋巴结转移、宫颈深肌层浸润的价值不及 SCCAg。对于宫颈鳞癌患者,SCCAg 是首选的肿瘤标志物。

关键词:宫颈肿瘤; CYFRA21-1; SCCAg; 鳞状细胞癌抗原; 诊断

中图分类号:R737.30 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2009)01-0082-05

肿瘤进展程度是决定宫颈癌治疗方法和预测预后的关键因素。尽管有大量报道显示肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移等与宫颈癌的预后密切相关,但上述信息多依赖于手术后的病理诊断,在手术前难以做出准确评价。探索有价值的肿瘤标记物则有助于治疗前肿瘤进展度的估计,从而为治疗决策提供参考。

细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1) 可用于细胞角蛋白 19 片段的定量检测,是肺鳞癌中颇有前景的一种肿瘤标记物^[1],近年来其在宫颈癌中的意义也逐渐受到重视^[2,3],但国内尚缺乏相关的报道。本研究对 100 例初次诊断为宫颈癌的患者进行了治疗前血清 CYFRA21-1 水平检测,并与同期检测的血清鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCCAg) 结果相比较,以探讨 CYFRA21-1 在预测宫颈癌进展程度上的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究设立了研究组和对照组。研究组为 2006 年 10 月至 2007 年 10 月在中山大学肿瘤防治中心妇科诊治的 100 例宫颈癌患者,所有病例均符合以下标准:(1)病理诊断明确的初次治疗的宫颈癌患者;(2)现在及既往无其他原发恶性肿瘤病史,且临床资料完整。对照组为同一时期在我院妇科门诊行妇科肿瘤筛查的健康女性 20 例。

1.2 临床资料

研究组患者中位年龄 45 岁(22~66 岁)。按国际妇产科联盟(FIGO)1995 年的诊断标准, I B1 期 38 例, I B2 期 16 例, II A 期 21 例, II B 期 13 例, III B 期 10 例, IV A 期 1 例, IV B 期 1 例。77 例行广泛性子官切除+双侧盆腔淋巴结清除术,手术切缘均无肿瘤残留;其余 23 例因晚期或不适合手术而行根治性放射治疗。对照组妇女的中位年龄为 39 岁(33~47 岁)。

1.3 血清 CYFRA21-1 与 SCCAg 检测

在取得知情同意后,所有研究对象于治疗前采集静脉血 3 mL,分离血清后分别进行下列检测:(1)采用德国罗氏诊断有限公司提供的 CYFRA21-1 定量测定试剂盒,以电化学发光法检测宫颈癌患者血清 CYFRA21-1 滴度(参考值为 0.1~3.3 mg/L, >3.3 mg/L 视为升高);(2)采用美国雅培公司的 IMX 全自动免疫分析检测仪,以微粒子酶免疫分析法(microparticle enzyme immunoassay: MEIA)同期检测宫颈癌患者血清 SCCAg 滴度(以 ≤ 1.5 mg/L 为正常参考值, >1.5 mg/L 视为升高)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计软件。计数资料的比较用卡方检验。采用 Logistic 回归对影响血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 升高的因素进行多因素分析。 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌的相关性

对照组 20 例健康妇女的血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 值均在正常范围内,其中 CYFRA21-1 值为 0.55~3.12 mg/L, $\bar{x} \pm s$ 为 (1.32 \pm 0.70)mg/L; SCCAg 值为 0.20~0.90 mg/L, $\bar{x} \pm s$ 为 (0.48 \pm 0.30)mg/L。两

者用于宫颈癌诊断的特异性均为 100%。

研究组治疗前血清 CYFRA21-1、SCCAg 检测值升高分别有 36 例和 47 例,两者用于宫颈癌治疗前诊断的敏感性分别为 36.0%和 47.0%。从表 1 可见,13 例 SCCAg 正常者可见 CYFRA21-1 升高,而 24 例 CYFRA21-1 正常者可见 SCCAg 升高。经检验,两项血清学指标检测值升高的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CYFRA21-1 与 SCCAg 联合检测诊断宫颈癌的敏感度达到 60.0%,与 CYFRA21-1 单一指标相比,其升高差异有统计学意义 ($P=0.001$);而与 SCCAg 单一指标相比,其升高差异无统计学意义 ($P=0.065$)。

表 1 100 例宫颈癌中血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 的检测结果

Table 1 Examination results of serum CYFRA21-1 and SCCAg in 100 cervical cancer patients

SCCAg	CYFRA21-1		Total
	Negative	Positive	
Negative	40	13	53
Positive	24	23	47
Total	64	36	100

从表 2 可见,CYFRA21-1 升高明显多见于 II B 期以上患者,占 64.0% ($P=0.001$)。而 SCCAg 升高在不同期别的患者间差异无统计学意义 ($P>$

0.05)。相同期别患者间比较,可见 I B1 期患者中,SCCAg 升高显著多于 CYFRA21-1 升高者 ($P=0.037$)。

表 2 血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 升高与宫颈癌临床分期的关系

Table 2 Correlation of serum CYFRA21-1 and SCCAg to FIGO stage of cervical cancer

FIGO stage	Cases	CYFRA21-1		SCCAg	
		Positive [cases (%)]	Serum level (mg/L)	Positive [cases (%)]	Serum level (mg/L)
I B1	38	6(15.8)	2.4±1.0	14(36.8)	2.1± 3.6
I B2	16	7(43.8)	3.1±1.6	8(50.0)	4.3± 5.5
II A	21	7(33.3)	4.3±6.2	8(38.1)	3.0± 5.7
II B	13	7(53.8)	5.0±4.5	9(69.2)	12.4±17.8
III-IV	12	9(75.0)	10.5±9.2	8(66.7)	12.5±18.5
Total	100	36(36.0)	4.2±5.2	47(47.0)	5.1±10.3

All values of serum level are presented as mean ± SD of relevant groups.

2.2 血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌临床病理因素的关系

经单因素分析,CYFRA21-1 升高与肿瘤大小显著相关 ($P=0.020$);SCCAg 升高与病理类型 ($P=0.008$)、肿瘤大小 ($P=0.033$)、宫颈深肌层浸润 ($P=0.001$)及盆腔淋巴结转移 ($P<0.001$)显著相关(见表 3)。

表 3 治疗前血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌临床病理因素的关系

Table 3 Correlations of pretreatment CYFRA21-1 and SCCAg to clinicopathologic factors of cervical cancer

Factor	Cases	CYFRA21-1 > 3.3 mg/L (cases)	P	SCCAg > 1.5 mg/L (cases)	P	
Age	≤35 years	15	5	0.815	8	0.594
	>35 years	85	31		39	
Pathologic type	Squamous	89	33	0.523	46	0.008
	Non-squamous	11	3		1	
Gross type	Exophytic	58	17	0.077	24	0.186
	Endophytic	42	19		23	
Tumor size	≤ 4 cm	58	15	0.020	22	0.033
	> 4 cm	42	21		25	
Grade	I - II	67	25	0.697	30	0.525
	III	33	11		17	
Deep stromal invasion ^a	No	25	7	0.921	4	0.001
	Yes	52	14		29	
Pelvic node metastasis ^a	No	53	14	0.815	15	<0.001
	Yes	24	7		18	

^aOnly the patients who underwent operation were analyzed.

Logistic 回归检验显示,与 SCCAg 升高显著相关的因素为宫颈深肌层浸润 ($P=0.028$)和盆腔淋巴结转移 ($P=0.011$)。将各临床病理因素纳入 Logistic 回归分析后,未发现与 CYFRA21-1 升高显著相关的临床或病理因素。

2.3 CYFRA21-1 和 SCCAg 联合检测对预测盆腔淋巴结转移和宫颈深肌层浸润的意义

由表 3 可见,24 例盆腔淋巴结转移的患者中,治疗前 SCCAg 升高者 18 例,SCCAg 升高用于预测盆腔淋巴结转移的敏感性为 75.0% (18/24);而 CYFRA21-1 用于预测盆腔淋巴结转移的敏感性仅为 29.2% (7/24),两者相比,差异具有统计学意义 ($P=0.001$)。由表 4 可见,1 例盆腔淋巴结转移者 SCCAg 正常,而 CYFRA21-1 升高,联合检测 SCCAg 和 CYFRA21-1 后敏感性增加至 79.2% [(18+1)/24],与单独 SCCAg 检测相比,其差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与宫颈癌盆腔淋巴结转移和浸润深度的关系

Table 4 Correlations of CYFRA21-1 and SCCAg to pelvic node metastasis and deep stromal invasion of cervical cancer

Factor	Pelvic node	Deep stromal
	metastasis	invasion
SCCAg(-)/CYFRA21-1(-)	5	19
SCCAg(-)/CYFRA21-1(+)	1	4
SCCAg(+)/CYFRA21-1(-)	12	19
SCCAg(+)/CYFRA21-1(+)	6	10
Total	24	52

由表 3 可见,治疗前 SCCAg 和 CYFRA21-1 用于预测宫颈深肌层浸润的敏感性分别为 55.8% (29/52)和 26.9% (14/52),两者间比较差异有统计学意义 ($P=0.024$);在 4 例宫颈深肌层浸润患者中 SCCAg 正常,而 CYFRA21-1 则升高,联合检测 SCCAg 和 CYFRA21-1 后敏感性增加至 63.5% [(29+4)/52],与单独 SCCAg 检测相比,差异也无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 4)。

3 讨论

细胞角蛋白 19 是角蛋白家族中最小的成员,属于中间丝蛋白家族,是上皮细胞骨架的一部分,广泛分布于正常组织表面如鳞状上皮、腺泡、汗

腺、乳腺导管、气管、子宫内膜、结肠和肝细胞等。在正常情况下细胞角蛋白 19 在外周血、骨髓、淋巴结中无表达或低表达。在上皮恶性肿瘤中,激活的蛋白酶加速了细胞的降解,使得大量可溶性的细胞角蛋白 19 片段被释放,造成组织液、体液中可溶性的细胞角蛋白 19 片段的浓度升高^[4,5],这是其可成为肿瘤标志物的机制。

据文献报道,CYFRA21-1 升高见于 42%~63% 的宫颈鳞癌^[3,6-9], 25%~40% 的宫颈腺癌或腺鳞癌^[3,7]。这与各报道中病例数、期别和病理类型构成、检测方法、域值 (cut-off value) 设置等的差异有关。有学者曾采用 1.2 mg/L 作为域值,结果 CYFRA21-1 升高分别见于 59% 的 I~II 期和 100% 的 III~IV 期病例^[10]。鉴于血清 CYFRA21-1 滴度在正常人群或良性疾病的患者也常超过 1.2 mg/L^[11],现多采用 3.3 mg/L 为正常上限。本研究以 3.3 mg/L 为域值,结果显示 CYFRA21-1 和 SCCAg 用于宫颈癌诊断的特异性高达 100%,宫颈癌中 CYFRA21-1 和 SCCAg 升高 (敏感性) 分别为 36% 和 47%。两者各自独立作为诊断参考时,其敏感性差异无统计学意义。然而本研究的结果显示:(1) 两项指标联合时,其敏感性较 CYFRA21-1 单项显著升高,而与 SCCAg 单项相比差异无统计学意义;(2) 在 FIGO I B1 期中 SCCAg 升高显著高于 CYFRA21-1。提示在 CYFRA21-1 检测的基础上辅以 SCCAg 的检测更有临床意义,SCCAg 作为 CYFRA21-1 的重要补充,可提高宫颈癌诊断的敏感性,并有利于早期 (I B1 期) 患者的诊断。

既往的报道中,血清 CYFRA21-1 升高与多种临床病理因素如期别、肿瘤大小、间质浸润深度、淋巴血管间隙受累、淋巴结转移等相关^[3,6-10],然而上述结果多来自单因素分析,并且由于研究样本的异质性,在不同的报道中也存在不一致的现象。本研究的单因素分析显示 CYFRA21-1 与分期和肿瘤大小有关,提示该指标可反映患者的肿瘤负荷,但多因素分析未能发现与其升高显著相关的因素,这可能与本研究的样本量偏小有关。本研究显示 SCCAg 升高与盆腔淋巴结转移和宫颈深肌层浸润显著相关,这与我们既往的报道相一致^[12]。与 SCCAg 升高更特异性地见于宫颈鳞癌,并且与 FIGO 分期无显著相关性相对应,CYFRA21-1 升高在宫颈鳞癌和非鳞癌间差异无统计学意义,且多见于 II B 期以上病例,提示对于临床晚期、非鳞癌病理类型以及 SCCAg 正常的患者,可选择

CYFRA21-1 检测,以便为宫颈癌的进展、疗效监测及预后估计等提供辅助参考信息,探讨血清肿瘤标志物与某些重要预后因素的关系,可有助于在治疗前对检测对象的预后风险进行间接地评估。我们曾报道过盆腔淋巴结转移、宫旁切缘阳性、宫颈深肌层浸润是宫颈癌的重要预后因素,具有上述因素者的5年无瘤生存率和复发模式有显著差异^[13],因此本研究也对治疗前血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 对上述病理学因素(除外宫旁切缘阳性,因所有手术患者的手术切缘均为阴性)的相关性进行了分析,结果显示以 SCCAg 升高预测盆腔淋巴结转移和宫颈深肌层浸润的敏感性分别为 75.0%(18/24)、55.8%(29/52),显著高于 CYFRA21-1 的 29.2%(7/24)和 26.9%(14/52);在 SCCAg 检测结果的基础上辅以 CYFRA21-1 检测对提高敏感性无明显帮助。这提示 SCCAg 对重要预后因素的预测价值优于 CYFRA21-1,因而应作为宫颈癌的首选肿瘤标志物,然而不排除这一结论与本研究中的鳞癌病例占绝大多数有关。

由于本组病例随访时间尚短,本研究无法就 CYFRA21-1 与宫颈癌预后的关系得出结论,我们将继续对所有病例进行随访,并作出追踪报道。有学者曾报道过 CYFRA21-1 在单因素分析与宫颈癌患者的无瘤生存率和总生存率的预后相关^[6,7],但本研究中 CYFRA21-1 与盆腔淋巴结转移、宫颈深肌层浸润等无显著关系,我们推测 CYFRA21-1 升高与预后相关的可能性不大。

综上所述,CYFRA21-1 升高见于约 40%的宫颈癌患者,其升高与分期和肿瘤大小相关,但与盆腔淋巴结转移、宫颈深肌层浸润无显著相关。对于以鳞癌为主要病理类型的宫颈癌患者而言,SCCAg 是首选的肿瘤标记物。CYFRA21-1 在非鳞癌患者中的临床意义仍有待探索。

[参 考 文 献]

- [1] Molina R, Filella X, Auge JM, et al. Tumor markers (CEA, CA125, CYFRA21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as aid in histological diagnosis and prognosis: comparison with the main clinical and pathological prognostic factors [J]. *Tumor Biol*, 2003,24(4):209-218.
- [2] Ferdeghini M, Gadducci A, Annicchiarico C, et al. Serum CYFRA 21-1 assay in squamous cell carcinoma of the cervix [J]. *Anticancer Res*, 1993,13(5C):1841-1844.
- [3] Pras E, Willemsse PH, Canrinus AA, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 in cervical cancer treatment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002,52(1):23-32.
- [4] Dohmoto K, Hojo S, Fujita J, et al. Mechanisms of the release of CYFRA21-1 in human lung cancer cell lines [J]. *Lung Cancer*, 2000,30(1):55-63.
- [5] Sheard MA, Vojtesek B, Simickova M, et al. Release of cytokeratin-18 and 19 fragments (TPS and CYFRA21-1) into the extracellular space during apoptosis [J]. *J Cell Biochem*, 2002,85(4):670-677.
- [6] Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? [J]. *Gynecol Oncol*, 2000,77(1):164-170.
- [7] Molina R, Filella X, Augé JM, et al. CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA [J]. *Anticancer Res*, 2005,25(3A):1765-1771.
- [8] Suzuki Y, Nakano T, Ohno T, et al. Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000,126(6):332-336.
- [9] Puthucode-Easwaran S, Naik R, Athavale R, et al. 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.
- [10] Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Value of Cyfra 21-1, TPA, and SCC-Ag in predicting extracervical disease and prognosis in cervical cancer [J]. *Anticancer Res*, 1997,17(4B):2955-2958.
- [11] Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, et al. Assessment of serum CYFRA21-1 in lung cancer [J]. *Cancer*, 1996,77(7):1274-1277.
- [12] 熊 樱,梁立治,郑 敏,等. 鳞状细胞癌抗原与子宫颈鳞状细胞癌的临床病理特征及预后的关系 [J]. *中华妇产科杂志*, 2007,42(1):29-33.
- [13] 熊 樱,梁立治,刘继红,等. 宫颈鳞癌预后因素的层别化及其临床意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2007,34(18):1048-1052.

[编辑:谢汝华;校对:庄爱华]