基础研究 文章编号:0253-3626(2010)09-1365-03

CYFRA21-1 和 SCCAg 在宫颈癌诊断和放疗疗效评价中的作用

王新华[1],桂 霞[2],董占飞[1]

(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院核医学科;2. 输血科,乌鲁木齐 830011)

【摘 要】目的:探讨与宫颈癌相关的两种肿瘤标记物 CYFRA21-1 和 SCCAg 在宫颈癌诊断和放疗疗效评价中的作用。方法:采用放射免疫分析法及酶联免疫吸附法分别检测 70 例宫颈癌患者放疗前后、30 例宫颈上皮内瘤样病变(Cervical intraepithelial neoplasia,CIN)患者及 30 名健康妇女血清 CYFRA21-1、SCCAg。结果:①宫颈癌Ⅱ、Ⅲ-Ⅳ患者 CYFRA21-1、SCCAg 水平高于宫颈癌Ⅰ、CIN 组和健康对照组,差异有显著性($P<0.05$)。②宫颈癌患者 CYFRA21-1、SCCAg 阳性检出率随临床分期的进展而增高,Ⅲ-Ⅳ的阳性检出率高于Ⅰ、Ⅱ期,差异有显著性($P<0.05$);宫颈癌Ⅱ期的阳性检出率高于Ⅰ期,差异有显著性($P<0.05$)。③CYFRA21-1、SCCAg 升高用于宫颈癌诊断的敏感度分别为 44.29%、42.86%,两者联合检测的敏感度达 61.43%。④放疗后,血清中 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平均明显下降。结论:CYFRA21-1 和 SCCAg 两种肿瘤标记物在宫颈癌中均有一定的应用价值,特别是对宫颈癌患者的诊断预后及放疗效果的评价具有重要价值。

【关键词】宫颈癌;CYFRA21-1; SCCAg;放疗

【中国图书分类法分类号】R737.33 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-11-23

The value of serum CYFRA21-1 and SCCAg in diagnosis of cervical cancer patients treated with radiation therapy

WANG Xin-hua, et al

(*Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University*)

【Absatract】*Objective*: To investigate the clinical significance of CYFRA21-1 and squamous cell carcinoma antigen(SCCAg) in diagnosis of cervical cancer patients treated with radiation therapy. *Methods*: CYFRA21-1 were measured by immunoradioasseey. SCCAg were measured by Enzyme-linked Immunosorbent Assay.30 healthy females and 30 cervical intraepithelial neoplasia and 70 patients with cervical cancer before and after radiation therapy were measured. *Result*: ①The serum levels of CYFRA21-1 and SCCAg in cervical cancer Ⅱ, Ⅲ-Ⅳ were significant higher than Ⅰ, cervical intraepithelial neoplasis(CIN)and healthy females ($P<0.05$). ②The positive rate of CYFRA21-1 and SCCAg in patients with cervical cancer increased with advance of the clinical stages.The positive rate of Ⅲ-Ⅳ were significant higher than Ⅰ, Ⅱ cervical cancer.($P<0.05$); and the positive rate of II is higher than Ⅰ ($P<0.05$). ③The sensitivity of CYFRA21-1 and SCCAg was 44.29%, 42.86%. The sensitivity combination measuring of CYFRA21-1 and SCCAg was 61.43% in diagnosis of cervical cancer. ④The serum levels of CYFRA21-1 and SCCAg decreased significantly at the end of radiation therapy. *Conclusions*: There were specifically clinical application value of these two tumor markers for diagnosis, Specially in monitoring the outcome of patients and curative effecting of radiation therapy.

【Key words】Cervical cancer; CYFRA21-1; SCCAg; Radiation therapy

宫颈癌是我国最常见的妇科恶性肿瘤之一,该肿瘤的预后与宫颈癌的临床生物学特性密切相关。肿瘤标志物在临床上主要用于肿瘤的筛选、早期诊断、疗效判断和复发监测。对宫颈癌的辅助诊断和监测中常用的血清肿瘤标志物有癌胚抗原 125(Carbohydrate antigen, CA125)、糖链抗原 19-9(Carbohydrate antigen, CA19-9)、细胞角蛋白 19 片段抗原(Serum fragment 21-1 of cytokeratin subunit 19, CYFRA21-1)及鳞状上皮细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)等。SCCAg 作为鳞癌细胞产生的特异抗原,与宫颈癌的发生发展存在一定的关系[1]。国内大量文献报道 CYFRA21-1 检测在肺癌、食管癌、乳腺癌等多种肿瘤诊断和预后评价中的作用[2-4]。本文通过检测 30 健康妇女,30 例 CIN 患者及 70 例宫颈癌患者放疗前后的血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平、探讨其与宫颈癌生物学行为的相关性及临床意义。

作者介绍:王新华(1966-),女,副主任医师,副教授,硕士,研究方向:肿瘤核医学。

1 材料及方法

1.1 研究对象

病例均为 2008 年 1 月至 2008 年 12 月期间在新疆医科大学附属肿瘤医院妇科诊治的患者，分为 2 组：①宫颈上皮内瘤样病变（Cervical intraepithelial neoplasia，CIN）30 例：包括重度不典型增生 17 例和原位癌 13 例，中位年龄为 44.3 岁。②宫颈癌患者 70 例，中位年龄为 49.1 岁，临床分期（按 1994 年 FIGO 分期）：Ⅰ期 11 例，Ⅱ期 34 例，Ⅲ期 23 例，Ⅳ期 2 例。所有患者均经病理诊断证实。健康对照组为同一时期在我院妇科门诊行健康体检的健康妇女 30 例，中位年龄为 40.8 岁，经统计学检验各组年龄均衡可比。

1.2 试剂及仪器

CYFRA21-1 放免试剂盒选用美国 CENTOCOR 公司产品，用全自动 γ 免疫计数器检测，SCCAg 酶免试剂盒选用瑞典 CanAg 诊断公司产品，用奥地利 TECAN 酶标仪检测。

1.3 检测方法

所有研究对象于治疗前采集静脉血 3 ml，宫颈癌患者放疗前 3 d 及放疗后 30 d 内采静脉血 3 ml，分离血清后置-30℃冰箱保存，检测操作严格按试剂盒规范由专业人员去完成。阳性判断标准[5]：CYFRA21-1>3.3 mg/L，SCCAg>1.5 mg/L。

1.4 放疗

70 例宫颈癌患者接受了外照射与后装腔内治疗相结合的放射治疗。采用盆腔 18×15 野 Dt 3 000 CGy 后，中线挡铅，加量 Dt 2 000Gy，后装腔内治疗：A 类剂量 6~7Gy/次。

1.5 统计方法

采用 PEMS3.1 统计软件，计量资料多个样本的两两比较采用 SNK-q 检验，计数资料比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 CYFRA21-1、SCCAg 在宫颈癌不同分期中的阳性率（例，%）

肿瘤标志物	阳性表达		
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ
CYFRA21-1	0(0)	9(26.47)*	22(88.00)*△
SCCAg	1(9.09)	12(35.29)*	17(68.00)*△

注：*与Ⅰ期相比 $P<0.05$；△与Ⅱ期相比 $P<0.05$

2 结 果

2.1 2 种血清肿瘤标志物水平比较

从表 1 可见，宫颈癌Ⅱ期及Ⅲ-Ⅳ组 CYFRA21-1、SCCAg 水平与宫颈癌Ⅰ期、CIN 组和健康对照组比较，差异有统计学意义。

表 1 宫颈癌、CIN 及健康对照两种肿瘤标志物水平比较

组 别	例数	CYFRA21-1(mg/L)	SCCAg(mg/L)
健康对照组	30	1.38±0.91	0.51±0.38
CIN 组	30	1.77±0.59	0.74±0.46
Ⅰ期	11	2.75±1.31	2.13±1.22
宫颈癌 Ⅱ期	34	4.65±2.12*	6.83±1.52△
Ⅲ~Ⅳ期	25	10.51±5.41*	12.60±4.61△

注：*与其他组相比，$P<0.05$；△其他组相比，$P<0.01$

2.2 宫颈癌不同分期血清 CYFRA21-1、SCCAg 阳性检出率比较

从表 2 可见，宫颈癌Ⅲ期-Ⅳ期 CYFRA21-1 和 SCCAg 阳性检出率明显高于宫颈癌Ⅰ、Ⅱ期，差异有统计学意义（$P<0.05$）；宫颈癌Ⅱ期 CYFRA21-1 和 SCCAg 阳性检出率明显高于宫颈癌Ⅰ期，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

2.3 CYFRA21-1、SCCAg 检测宫颈癌的敏感度及特异性比较

从表 3 可见，CYFRA21-1 检测宫颈癌的敏感度是 44.29%，特异度 96.67%，SCCAg 检测宫颈癌的敏感度是 42.86%，特异度 96.67%，两者联检敏感度是 61.43%，特异度 93.33%。

2.4 宫颈癌患者放疗前后血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平变化

从表 4 可见，宫颈癌患者放疗后血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平均明显低于放射治疗前水平，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3 CYFRA21-1、SCCAg 检测宫颈癌的敏感度及特异度比较

组别	阳性数	敏感度	特异度
CYFRA21-1	31	44.29(31/70)	96.67(29/30)
SCCAg	30	42.86(30/70)	96.67(29/30)
CYFRA21-1/SCCAg	43	61.43(43/70)	93.33(28/30)

表 4 各期宫颈癌患者治疗前后血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平比较（mg/L）

分期	例数	CYFRA21-1		SCCAg	
		放疗前	放疗后	放疗前	放疗后
Ⅰ期	11	2.75±1.31	1.52±1.21	2.13±1.22	0.91±0.51
Ⅱ期	34	4.65±2.12	1.84±1.43	6.83±1.52	3.23±1.23
Ⅲ~Ⅳ期	25	10.51±5.41	2.52±1.81	12.6±4.61	4.51±1.84

宫颈癌患者放疗后血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平均明显低于放射治疗前水平，差异均有统计学意义（$P<0.05$）

3 讨 论

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，也是新疆少数民族妇女的高发疾病之一。目前，宫颈涂片和活检对宫颈癌的早期发现有重要的价值，肿瘤标志物是协助诊断肿瘤的敏感标志，临床使用肿瘤标志物的关键是合理应用和正确评价。CYFRA21-1 和 SCCAg 在宫颈癌的早期诊断、早期治疗，预后和转归及治疗疗效的监测等方面具有重要临床意义。

鳞状细胞癌肿瘤相关抗原(Squamous cell carcinoma tumor-associated antigen，SCCAg)是一种相对分子质量 45 × 103 的蛋白，正常鳞状上皮细胞表达 SCC 抗原，鳞癌 SCCAg 编码的酸性产物合成亢进，从而使血中浓度升高。SCCAg 主要用于宫颈鳞癌的检测，是其最可靠的肿瘤标志物，也是一种独立地肿瘤标志物。

CYFRA21-1 是来源于上皮的一种肿瘤标志物，是细胞角蛋白家族中最小的成员，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、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，使得大量可溶解的角蛋白 19 片段被释放，造成组织液，体液中可溶性的细胞角蛋白 19 片段浓度升高[6,7]，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[8-10]，25%~40%的宫颈腺癌或腺鳞癌[8,10]。Gaarenstroom 等[11]采用 1.2 ng/L 作为阳性判断值，发现 71%的宫颈鳞癌患者血清 CYFRA21-1 为阳性，CYFRA21-1 升高分别见于 59%的Ⅰ~Ⅱ期和 100%的Ⅲ~Ⅳ期患者。Yoshiyuki 等[12]采用了 3.5 mg/mL 作为阳性判断值，发现仅 52%的宫颈鳞癌患者血清 CYFRA21-1 阳性，Ⅰ~Ⅳ期阳性率分别为 0、22%、56%和 75%，低于 Gaarenstroom 等[11]的报导。在本研究中，采用 3.3 mg/L 作为阳性判断值[5]，结果显示Ⅰ、Ⅱ期阳性率分别为 0、26.47%，Ⅲ~Ⅳ期为 88.00%，阳性检出率随临床分期的进展而增高，CYFRA21-1 和 SCCAg 用于宫颈癌诊断的特异性是 96.67%，宫颈癌中 CYFRA21-1 和 SCCAg 升高(敏感度)分别为 44.29%和 42.86%；两者联检特异度和敏感度分别为 93.33%、61.43%。宫颈癌Ⅰ期患者 11 例因有手术禁忌症或不愿手术行放疗，放疗前其 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与健康对照组、CIN 组比较无统计学差异，而Ⅱ、Ⅲ~Ⅳ期 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平与Ⅰ期、健康对照组及 CIN 组比较，差异有统计学意义。

单一标志物检测的敏感度、特异度难以满足临床对早期诊断、疗效和预后判断的要求，CYFRA21-1/SCCAg 两者联检可提高宫颈癌诊断的敏感度。研究还发现，所有放疗后的患者 CYFRA21-1 和 SCCAg 水平均低于放疗前水平。故可说明，两者可反映放疗的疗效，既往的报道中，SCCAg 升高与分期、肿瘤大小、淋巴结转移、肌层浸润等相关[5,11]。对宫颈癌放疗后患者，监测 CYFRA21-1、SCCAg 水平，以便为宫颈癌的进展和疗效评估及预后等提供辅助参考价值。

综上所述，联合检测 CYFRA21-1 和 SCCAg，对宫颈癌的预后转归、放疗疗效评价等方面均具有重要的临床意义。

参 考 文 献

[1] Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian endometrial and cervical cancer[J]. Biomed pharmacother, 2004, 58(1): 24-38.

[2] 赵惠柳，黄玲莎，朱 波. CYFRA21-1、CA125、TSGF 联合检测对卵巢恶性肿瘤诊断的意义[J]. 现代肿瘤医学，2005，13(5)：618-619.

[3] 赵惠柳，黄玲莎，黄文成. CYFRA21-1 检测在实体恶性肿瘤诊断及疗效监测的价值[J]. 现代检验医学杂志，2005，20(4)：61-63.

[4] 付 凯，禹 亮，王 巨，等. CYFRA21-1 及其在食管鳞癌临床中的应用研究[J]. 黑龙江医学，2006，30(6)：426-428.

[5] 熊 樱，彭小萍，梁立治，等. 宫颈癌患者治疗前联合检测血清 CYFRA21-1 和 SCCAg 的临床意义[J]. 癌症，2009，28(1)：82-86.

[6] 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.

[7] Sheard M A, 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.

[8] Molina R, Filella X, Auge J M, et al. CYFRA21-1 in patients with cervical cancer: Comparison with SCC and CEA[J]. Anticancer Res, 2005, 25(3A): 1765-1771.

[9] Puthucode-Easwaran S, Naik R, Athavale R, et al. Comparison of pre-treatment CYFRA21-1 and SCC-antigen assay in primary cervical caricinoma-a preliminary report[J]. J Obstet Gynaecol, 2005, 25(5): 486-488.

[10] Pras E, Willemse P H, Canrinus A A, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA21-1 in cervical cancer treatment[J]. Int J Radiat Oncol Biol phys, 2002, 52(1): 23-32.

[11] Gaarenstroom K N, Bonfrer J M, korse C M, et al. Value of CYFRA21-1, TPA, and SCCAg in predicting extracervical disease and prognosis inn cervical cancer[J]. Anticancer Res, 1997, 17(4B): 2955-2958.

[12] Yoshiyuki S, Takashi N, Tatsuya O, et al. Serum CYFRA21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy[J]. J cancer Res clin Oncol, 2000, 126(6): 332-336.

[13] 熊 樱，梁立治，刘继红，等. 宫颈鳞癌预后因素分层别化及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床，2007，34(18)：1048-1052.

(责任编辑：冉明会)