

血清 SCCA、CYFRA21-1 水平与食管鳞癌患者同步放化疗近期疗效的关系

丁柏英¹, 曾淑超¹, 郭英杰¹, 张景旭², 张凤志²

(1. 承德市第三医院放疗科; 2. 承德市中医院肿瘤科, 河北 承德 067000)

【摘要】目的: 探讨血清鳞状细胞癌抗原 (SCCA)、细胞角蛋白片段 19 抗原 21-1 (CYFRA21-1) 水平与食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者同步放化疗近期疗效的关系。**方法:** ESCC 患者 120 例, 均行同步放化疗治疗并观察近期疗效, 且治疗前行血清 SCCA、CYFRA21-1 水平的检测; 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 确定 SCCA、CYFRA21-1 的截断值, 应用 Logistic 回归分析探究治疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 与放化疗疗效的关系。**结果:** 120 例患者, 完全缓解 (CR) 33 例 (27.50%), 部分缓解 (PR) 47 例 (39.17%), 稳定 (SD) 33 例 (27.50%), 进展 (PD) 7 例 (5.83%)。缓解组 80 例 (66.67%), 未缓解组 40 例 (33.33%)。缓解组放化疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 水平均高于未缓解组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 放化疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 预测同步放化疗疗效的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.747、0.746, 截断值分别为 5.43 ng/mL、3.59 ng/mL。单因素分析显示, ESCC 患者同步放化疗近期疗效与年龄、性别、肿瘤位置、临床分期、肿瘤直径和有无淋巴结转移均无相关性 ($P > 0.05$); 与放化疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 水平具有相关性 ($P < 0.05$), SCCA 高表达 (> 5.43 ng/mL) 放化疗缓解率低于低表达 (≤ 5.43 ng/mL) (54.84% vs. 76.67%, $P < 0.05$), CYFRA21-1 高表达组 (> 3.59 ng/mL) 放化疗缓解率低于低表达组 (≤ 3.59 ng/mL) (57.35% vs. 78.85%, $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, SCCA 高表达、CYFRA21-1 高表达是 ESCC 患者同步放化疗疗效的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:** 治疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 水平对可预测 ESCC 患者同步放化疗近期疗效, 高 SCCA、CYFRA21-1 水平提示疗效较差。

【关键词】 食管鳞状细胞癌; 鳞状细胞癌抗原; 细胞角蛋白片段 19 抗原 21-1; 同步放化疗; 近期疗效

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A

Relationship between serum SCCA, CYFRA21-1 levels and short-term efficacy of concurrent chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma

DING Bai-ying¹, ZENG Shu-chao¹, GUO Ying-jie¹, ZHANG Jing-xu², ZHANG Feng-zhi²

(1. Department of Radiotherapy, the Third Hospital of Chengde; 2. Department of Oncology, Chengde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde 067000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA), cytokeratin fragment 19 antigen 21-1 (CYFRA21-1) levels and short-term efficacy of concurrent chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods:** 120 patients with ESCC underwent concurrent chemoradiotherapy and the short-term efficacy was observed. Serum SCCA and CYFRA21-1 levels were detected before treatment. The cut-off values of SCCA and CYFRA21-1 were determined by receiver operating characteristic curve (ROC). Logistic regression analysis was used to explore the relationship between serum SCCA and CYFRA21-1 before treatment and the efficacy of chemoradiotherapy. **Results:** Among 120 patients, complete remission (CR) was 33 cases (27.50%), partial remission (PR) was 47 cases (39.17%), stable (SD) was 33 cases (27.50%), and progressive (PD) was 7 cases (5.83%). There were 80 cases (66.67%) in the remission group and 40 cases (33.33%) in the non-relieving group. Serum SCCA and CYFRA21-1 levels in remission group were significantly higher than those in non-remission group before treatment ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum SCCA and CYFRA21-1 in predicting the efficacy of concurrent chemoradiotherapy was 0.747 and 0.746, respectively, and the cut-off values were 5.43 ng/ml and 3.59 ng/ml, respectively. Univariate analysis showed that the short-term efficacy of concurrent chemoradiotherapy in ESCC patients was not correlated with age, gender, tumor location, clinical stage, tumor diameter and lymph node metastasis ($P > 0.05$). There was a correlation between serum SCCA and CYFRA21-1 levels before radiotherapy and chemotherapy ($P < 0.05$). The remission rate of chemoradiotherapy with

high SCCA expression (>5.43 ng/ml) was 54.84%, which was significantly lower than that of 76.67% with low SCCA expression (≤ 5.43 ng/ml). The remission rate of radiotherapy and chemotherapy with high CYFRA21-1 expression (>3.59 ng/ml) was 57.35%, which was significantly lower than that of 78.85% in the low CYFRA21-1 expression (≤ 3.59 ng/ml) group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that high expression of SCCA and CYFRA21-1 were independent risk factors for the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in ESCC patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum SCCA and CYFRA21-1 levels before treatment have predictive value for the short-term efficacy of concurrent chemoradiotherapy in patients with ESCC. High SCCA and CYFRA21-1 levels may indicate poor efficacy.

[Key words] Esophageal squamous cell carcinoma; Squamous cell carcinoma antigen; Cell keratin fragment 19 antigen 21-1; Concurrent chemoradiotherapy; Recent efficacy

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,发病率、死亡率居于常见恶性肿瘤中第4位,其中食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌的主要类型,占80%以上^[1]。由于ESCC起病隐匿,病情进展迅速,多数患者确诊时已为疾病晚期,丧失了最理想的手术时机。因此,同步放化疗已成为中晚期ESCC患者的标准治疗方案,但放化疗周期长,患者个体差异大,不同患者对放化疗的治疗反应性存在明显差异^[2]。探寻能够预测ESCC同步放化疗近期疗效的分子标志物对于指导ESCC患者个体化治疗意义重大。鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)是广泛认可的肿瘤标志物,在肺癌、乳腺癌和食管癌等很多恶性肿瘤中均存在表达异常^[3]。细胞角蛋白片段19抗原21-1(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)可作为食管癌诊断的肿瘤标志物,与食管癌的发生发展具有相关性,但单一应用对于食管癌的临床评估存在一定局限性^[4-5]。本研究拟评价血清SCCA、CYFRA21-1水平与ESCC同步放化疗近期疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2017年4月至2020年3月在承德市第三医院行同步放化疗治疗的120例ESCC患者纳入为研究对象。纳入标准:(1)经病理组织学检查确诊为ESCC;(2)III~IV期患者,符合同步放化疗适应症;(3)美国东部肿瘤合作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分为0~2分;(4)预计生存期 ≥ 3 个月;(5)既往未接受抗肿瘤治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)伴有自身免疫性疾病;(3)伴有严重心脏疾病;(4)未完成同步放化疗疗程者;(5)既往有胸腹部放化疗史者;(6)临床资料不齐全者。所有患者中,男性75例,女性45例;年龄40~78岁,平均(65.21 ± 9.12)岁;临床分期:III期66例,IV期54例,参照国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)与美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)共同制定的TNM分期标准;肿瘤直径: <5 cm者49例, \geq

5 cm者71例。

1.2 方法

1.2.1 血清SCCA、CYFRA21-1的测定 患者在入院后、抗肿瘤治疗前均采集外周静脉血3 mL,离心(3 000 rpm, $r=7.5$ cm)10 min,取上清液,置于 -80 °C环境下保存;应用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)进行血清SCCA的测定,试剂盒为上海泽叶生物科技有限公司产品;应用电化学发光法进行CYFRA21-1的测定,试剂盒为上海原鑫生物科技有限公司产品。

1.2.2 放化疗治疗方法 放疗采用三维适形放疗(three dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT),处方剂量为2.0 Gy/次,5次/周,总剂量为50~60 Gy,5~6周完成。化疗予以紫杉醇70 mg/m²静脉滴注,d1和d8;奈达铂30 mg/m²静脉滴注,d1~d3,进行两个周期化疗,两个周期间隔21 d。

1.3 观察指标

疗程结束后,参照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumour 1.1, RECIST1.1)^[6]进行治疗疗效评价。靶病灶完全消失,为完全缓解(complete response, CR);相比基线时,靶病灶最大径减少 $\geq 30\%$,为部分缓解(partial response, PR);靶病灶最大径增加 $\geq 20\%$,或出现新发病灶,为进展(progressive disease, PD);处于PR与PD之间为稳定(stable disease, SD)。将CR和PR归为缓解组,SD和PD归为未缓解组。

1.4 统计学分析

应用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料采取($\bar{x} \pm s$)进行表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较用 χ^2 检验;绘制同步放化疗前血清SCCA、CYFRA21-1水平与ESCC患者放化疗疗效关系的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),确定SCCA、CYFRA21-1的截断值;应用Logistic回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放化疗近期疗效

120 例患者中,CR 33 例(27.50%),PR 47 例(39.17%),SD 33 例(27.50%),PD 7 例(5.83%)。缓解组 80 例(66.67%),未缓解组 40 例(33.33%)。

2.2 放化疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 截断值的确定

缓解组血清 SCCA、CYFRA21-1 水平均高于未缓解组($P < 0.05$)。采用 ROC 曲线分析治疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 水平与放化疗疗效的关系,其曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.747(95% CI:0.659 ~ 0.822)、0.746(95% CI:0.659 ~ 0.821),截断值分别为 5.43 ng/mL、3.59 ng/mL,敏感度分别为 100.00% 和 65.00%,特异度分别为 47.50% 和 80.00%。见表 1 及图 1。

表 1 缓解组与未缓解组血清 SCCA、CYFRA21-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	SCCA	CYFRA21-1
缓解组($n = 80$)	3.84 ± 1.02	3.22 ± 0.95
未缓解组($n = 40$)	5.28 ± 1.43	4.06 ± 1.12
t 值	6.348	4.298
P 值	<0.001	0.001

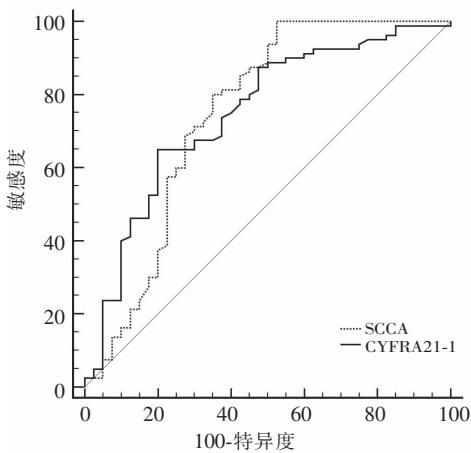


图 1 放化疗前血清 SCCA、CYFRA21-1 评价 ESCC 患者同步放化疗疗效的 ROC 曲线

2.3 ESCC 患者同步放化疗疗效与临床病理参数的关系

单因素分析显示,ESCC 患者同步放化疗近期疗效与年龄、性别、肿瘤位置、临床分期、肿瘤直径和有无淋巴结转移均无相关性($P > 0.05$);与血清 SCCA、CYFRA21-1 水平具有相关性($P < 0.05$),SCCA 高表达(> 5.43 ng/mL)、低表达(≤ 5.43 ng/mL)组放化疗缓解率分别为 54.84% (34/62) 和 76.67% (46/60),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.436, P = 0.014$);CYFRA21-1 高表达组(> 3.59 ng/mL)、低

表达组(≤ 3.59 ng/mL)放化疗缓解率分别为 57.35% (39/68) 和 78.85% (41/52),差异均有统计学意义($\chi^2 = 6.126, P = 0.013$)。见表 2。

表 2 ESCC 患者同步放化疗疗效与临床病理参数的关系 [n (%)]

临床病理参数	缓解组($n = 80$)	非缓解组($n = 40$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.067	0.796
<65	42(52.50)	20(50.00)		
≥ 65	38(47.50)	20(50.00)		
性别			2.560	0.110
男	54(67.50)	21(52.50)		
女	26(32.50)	19(47.50)		
肿瘤位置			3.237	0.198
上段 39	29(36.25)	10(25.00)		
中段 53	36(45.00)	17(42.50)		
下段 28	15(18.75)	13(32.50)		
临床分期			2.424	0.119
III	48(60.00)	18(45.00)		
IV	32(40.00)	22(55.00)		
肿瘤直径(cm)			1.725	0.189
<5	36(45.00)	13(32.50)		
≥ 5	44(55.00)	27(67.50)		
淋巴结转移			3.190	0.074
有	29(35.44)	21(52.50)		
无	51(64.56)	19(47.50)		
SCCA 水平			8.076	0.004
高表达	34(42.50)	28(70.00)		
低表达	46(57.50)	12(30.00)		
CYFRA21-1 水平			6.126	0.013
高表达	39(48.75)	29(72.50)		
低表达	41(51.25)	11(27.50)		

2.4 ESCC 患者同步放化疗疗效的 Logistic 回归分析

以 ESCC 患者同步放化疗疗效为因变量,以临床分期、肿瘤直径、有无淋巴结转移和血清 SCCA 水平、CYFRA21-1 水平为自变量行 Logistic 回归分析,结果显示,SCCA 高表达、CYFRA21-1 高表达是 ESCC 患者同步放化疗疗效的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 ESCC 患者同步放化疗疗效的 Logistic 回归分析结果

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
临床分期	0.411	0.226	3.307	0.069	1.508	0.969 ~ 2.349
肿瘤直径	0.711	0.425	2.799	0.095	2.036	0.885 ~ 4.683
淋巴结转移	0.923	0.481	3.682	0.056	2.517	0.980 ~ 6.461
SCCA 水平	-1.251	0.511	5.993	0.015	0.286	0.105 ~ 0.779
CYFRA21-1 水平	-1.362	0.623	4.779	0.029	0.256	0.076 ~ 0.869

3 讨论

同步放化疗已成为局部进展期 ESCC 的主要治疗手段,能够明显改善患者预后。但部分研究^[7]报道,ESCC 患者放化疗后肿瘤完全缓解率仅为 35%

~52%,提示大部分患者对放化疗不敏感。因此,寻找可靠的标志物来预测 ESCC 放化疗疗效尤为重要。血清肿瘤标志物不仅可作为早期诊断和病情进展评估的指标,还越来越多地被用于肿瘤疗效的预测^[8]。血清 SCCA、CYFRA21-1 是近年来备受关注的血清肿瘤标志物,被发现在多种恶性肿瘤中存在异常表达^[9-10]。本研究旨在探讨 SCCA、CYFRA21-1 在 ESCC 同步放化疗疗效的评估价值。

张文等^[11]检测 SCCA 在肺腺癌患者血清中表达,发现化疗后 PR 患者血清 SCCA 相比化疗前显著下降,而在 SD 患者中无明显改变,在 PD 患者化疗后相比化疗前显著上升,提示血清 SCCA 水平有助于疗效的评价。本研究显示,缓解组血清 SCCA 水平显著低于未缓解组,SCCA 高表达(>5.43 ng/mL)放化疗缓解率显著高于低表达(≤ 5.43 ng/mL)组,提示放化疗治疗前血清 SCCA 高表达患者有着较差的近期疗效。进一步 Logistic 回归分析显示,SCCA 高表达是 ESCC 患者同步放化疗疗效的不利因素,有助于临床治疗策略的制定。

CYFRA21-1 是上皮细胞形成的重要结构蛋白之一,在鳞状上皮有着广泛分布,在肺癌的诊断中发挥着重要作用,对于消化道肿瘤也存在一定的阳性表达。李洋等^[12]对 118 例 ESCC 患者进行检测发现,CYFRA21-1 在 ESCC 患者中存在高表达,对于 ESCC 的诊断和分期评估有重要价值。血清 CYFRA21-1 可能有助于预测 ESCC 患者的放化疗敏感性^[13]。本研究显示,缓解组血清 CYFRA21-1 水平低于未缓解组,CYFRA21-1 高表达(>3.59 ng/mL)放化疗缓解率显著低于低表达(≤ 3.59 ng/mL)组,且 Logistic 回归模型显示,CYFRA21-1 高表达是 ESCC 患者同步放化疗疗效的不利因素,这与杨颖等^[14]报道类似。这可能是因为血清 CYFRA21-1 水平越高,肿瘤负荷越重,对治疗反应性越差^[15]。由此可见,血清 CYFRA21-1 水平也有助于预测 ESCC 患者同步放化疗疗效。

综上所述,血清 SCCA、CYFRA21-1 与 ESCC 患者同步放化疗近期疗效相关,高 SCCA、CYFRA21-1 水平往往提示较差疗效,这可为 ESCC 患者的临床治疗提供参考依据。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics

- 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 贾争艳, 吴小源, 刘杨, 等. 扩散加权成像和循环肿瘤细胞对食管鳞癌患者放化疗短期疗效的预测价值[J]. *放射学实践*, 2020, 35(3): 372-379.
- [3] Zhou Z, Li W, Zhang F, *et al.* The value of squamous cell carcinoma antigen (SCCA) to determine the lymph nodal metastasis in cervical cancer: A meta-analysis and literature review[J]. *Plos One*, 2017, 12(12): e0186165.
- [4] Florian HS, Maximilian MB, Johannes B. The HSP90 chaperone machinery[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2017, 18(6): 345-360.
- [5] Qiao Y, Chen C, Yue J, *et al.* Tumor marker index based on preoperative SCC and CYFRA 21-1 is a significant prognostic factor for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 25(3): 243-250.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *European Journal of Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] 廖焯, 赵丽娜, 石梅. 多模态功能影像及放射组学预测食管癌早期放化疗反应性研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(4): 314-316.
- [8] 邱虎, 余保平. 血清肿瘤标志物在消化系统肿瘤诊断中的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(1): 72-75.
- [9] Shao T, Huang J, Zheng Z, *et al.* SCCA, TSGF, and the long non-coding RNA AC007271.3 are effective biomarkers for diagnosing oral squamous cell carcinoma[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 47(1): 26-38.
- [10] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(22): 6.
- [11] 张文, 陈长旦, 吴建辉. 血清 CEA, SCCA, CYFRA21-1 在肺腺癌中的表达及其与预后的关系[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2019, 11(5): 358-360.
- [12] 李洋, 林家茂, 许晓群. 食管鳞状细胞癌 118 例肿瘤标志物 HSP90 α 联合 Cyfra21-1 和 CEA 检测临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(3): 202-207.
- [13] 姚丽华, 邹江, 孙茹, 等. 食管癌组织端粒保护蛋白 TPP1 表达及临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(7): 463-467.
- [14] 杨颖, 夏曙, 何肇晴, 等. 血清 CA125, Cyfra21-1 和 VEGF 水平在非小细胞肺癌患者放化疗敏感性和预后评估中的应用价值[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(6): 940-943.
- [15] 陈兰兰, 高立明, 程少会, 等. 中晚期宫颈癌放化疗患者血清 CYFRA21-1 水平研究[J]. *河北医药*, 2018, 40(10): 1540-1542.

(收稿日期: 2022-01-08

修回日期: 2022-02-19)