

血清 TAM 和 Cyfra21-1 检测 在食管癌诊断和化疗疗效判定中的价值^{*}

张 振¹, 李 力², 徐翠香², 李芒会², 贺利民¹, 马 磊¹, 赵院利²

(1. 南阳市第一人民医院肿瘤科, 河南南阳 473000; 2. 陕西省人民医院, 西安 710068)

摘要:目的 探讨血清肿瘤相关物质(tumor associated material, TAM)和角化素蛋白片段 19(Cyfra21-1)检测在食管癌诊断和化疗疗效判定中的价值。方法 选取2012年9月~2013年9月92例初诊食管癌和术后复发食管癌病人为研究对象,以同时期健康体检者为对照组,分别测定其血清 TAM 和 Cyfra21-1 水平,计算检测指标的灵敏度和特异度。另外,收集2012年9月~2014年4月化疗前血清 TAM 和 Cyfra21-1 均升高食管癌患者60例,化疗2周期后再次检测 TAM 和 Cyfra21-1 水平,以有效患者指标下降,进展患者指标上升计算判定符合率。结果 92例初诊和术后复发食管癌患者,血清 TAM 升高66例, Cyfra21-1 升高47例,灵敏度分别为71.7%和51.1% ($\chi^2=8.279, P=0.004$)。对照组50例, TAM 阴性47例, Cyfra21-1 阴性46例, TAM 特异度为94.0%, Cyfra21-1 特异度为92.0%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.154, P=0.695$)。接受化疗患者,有效25例,进展11例, TAM 符合率为77.8%, Cyfra21-1 符合率为75.0%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.077, P=0.781$)。结论 TAM 和 Cyfra21-1 为食管癌诊断和判定疗效的有用指标,并且 TAM 优于 Cyfra21-1。

关键词:食管癌;肿瘤相关物质;角化素蛋白片段 19

中图分类号:R735.1;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)04-150-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.046

Value of Detecting Serum TAM and Cyfra21-1 Levels in the Diagnosis and Chemotherapeutic Efficacy of Esophageal Cancer

ZHANG Zhen¹, LI Li², XU Cui-xiang², LI Mang-hui², HE Li-min¹, MA Lei¹, ZHAO Yuan-li²

(1. Department of Oncology, the First People's Hospital of Nanyang City,
Henan Nanyang 473000, China; 2. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the levels of serum TAM and Cyfra21-1 in diagnosis and chemotherapeutic efficacy assessment of patients with esophageal cancer. **Methods** The serum TAM and Cyfra21-1 levels were measured in 92 patients with initially diagnosed esophageal cancer or postoperative recurrence of esophageal cancer from September 2012 to September 2013 and 50 cases of healthy people in the same periods as control. The sensitivity and specificity of TAM and Cyfra21-1 were analyzed. Moreover, 60 patients with high TAM and Cyfra21-1 levels before chemotherapy from September 2012 to April 2014 were detected TAM and Cyfra21-1 levels after two cycles of chemotherapy. Relation between changes of TAM or Cyfra21-1 and chemotherapeutic efficacy were investigated. **Results** The diagnostic sensitivity of TAM for esophageal cancer was 71.7%, which was higher than that of Cyfra21-1 (51.1%, $P=0.004$). The diagnostic specificity of TAM and Cyfra21-1 for esophageal cancer was 94.0% and 92.0% respectively. There were no significantly different between TAM and Cyfra21-1 ($P=0.695$). Of patients undergoing chemotherapy, the overall response was 25 cases, progress was 11 cases. There was no statistically significant difference in the coincidence rate of TAM and Cyfra21-1 (77.8% vs 75.0%, $P=0.781$). **Conclusion** Detection of serum TAM and CYFRA21-1 was valuable in the diagnosis and assessment of the therapeutic efficacy of chemotherapy in patients with esophageal carcinoma. TAM was better than Cyfra21-1 in the diagnosis of esophageal carcinoma.

Keywords: esophageal cancer; TAM; Cyfra21-1

肿瘤标志物是由肿瘤本身合成、释放,或是机体对肿瘤细胞反应而产生或升高的一类物质,其对肿瘤的诊断、疗效和复发的监测以及预后的判断有较为重要的意义。食管癌为我国高发肿瘤,其恶性程度较高,预后差,总的5年生存率低于20%,50%~60%的病人在就诊时已有远处转移^[1]。研究证实, Cyfra21-1 与食管癌的大小、浸润深度、分期及预后有较好的相关性^[2]。近几年新出现的肿

瘤相关物质(TAM)对各种肿瘤诊断有较高的准确率和相对特异性。本文我们对食管癌患者血清 TAM 和 Cyfra21-1 进行了检测分析,探索其在食管癌诊断治疗中的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集南阳市第一人民医院2012年9月~2013年9月初经内镜活检病理确诊食管癌患者或经CT, MRI, ECT 确定食管癌术后复

^{*} 作者简介:张 振(1980—),男,硕士,主治医师,主要从事肿瘤临床及生物治疗研究工作, E-mail:zhzh77@163.com。

发患者 92 例,其中男性 55 例,女性 37 例,年龄 41~80 岁,中位年龄 55 岁,同时选取无相关疾病健康体检者 50 例为对照组,其中男性 31 例,女性 19 例,年龄为 35~75 岁,中位年龄 50 岁。对照组无重要脏器疾患,无肿瘤家族病史。两组性别、年龄一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。测定食管癌患者和健康体检者血清 TAM 和 Cyfra21-1 的水平。另外收集本院 2012 年 9 月~2014 年 4 月收治晚期或术后复发, TAM 和 Cyfra21-1 均升高食管癌患者 60 例,所有病人均经至少两个周期化疗后进行疗效评价,化疗药物包括紫杉醇、奈达铂、顺铂、氟尿嘧啶、长春瑞滨。在两周期化疗后测定患者 TAM 和 Cyfra21-1 的变化。

1.2 试剂和仪器 青岛博新生物技术有限公司生产的 TAM 试剂盒,批号:12111501;CYFRA21-1 试剂盒由深圳市新产业生物医学工程公司提供,批号:062121012。GF-II 生化分析仪;迈格鲁米(MAGLUMI)化学发光测定仪 MAGLUMI2000。

1.3 检测方法 TAM 检测:空腹抽取静脉血 3 ml 分离血清, -20℃ 保存备用,严格按照 TAM 试剂盒说明书进行操作,比色测定使用 GF-II 生化分析仪。阳性标准: TAM ≥ 95 U/ml 为阳性。CYFRA21-1 的测定:空腹抽取静脉血 5 ml 分离血清, -20℃ 保存备用,按照 Cyfra21-1 试剂盒和 MAGLUMI2000 的标准程序进行操作及结果判断,参考值 Cyfra21-1 为 0.21~7 ng/ml。

1.4 疗效评价 按照 WHO 实体瘤疗效评价标准,结合体检结果及影像学检查资料,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。有效为 CR+PR,由两名肿瘤专科高级职称医生进行疗效评价。

1.5 统计学分析 临床数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用 SPSS13.0 软件,计量资料比较采用 t 检验,食管癌与对照组比较采用独立样本 t 检验,化疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料间的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TAM 和 Cyfra21-1 检测诊断食管癌的价值 见表 1。TAM 和 Cyfra21-1 在初诊和术后复发食管癌患者水平明显升高,与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.01$)。分别以 TAM ≥ 95 U/ml, Cyfra21-1 >7 ng/ml 为阳性标准, TAM 和 Cyfra21-1 灵敏度分别为 71.7%, 51.1%, 差异具有统计学意义($\chi^2=8.279$, $P=0.004$), TAM 和

Cyfra21-1 特异度分别为 94.0%, 92.0%, 差异无统计学意义($\chi^2=0.154$, $P=0.695$),见表 2。

表 1 食管癌患者和对照组 TAM, Cyfra21-1 水平的比较

| 项 目 | 食管癌患者 | 对照组 | t | P |
|------------------|------------------|-----------------|-------|-------|
| TAM(U/ml) | 104.7 \pm 16.3 | 82.4 \pm 7.4 | 9.195 | <0.01 |
| Cyfra21-1(ng/ml) | 8.62 \pm 4.53 | 3.04 \pm 2.13 | 8.232 | <0.01 |

表 2 食管癌患者和对照组 TAM, Cyfra21-1 的定性比较

| 组别 | n | TAM | | Cyfra21-1 | |
|-----|-----|-----|----|-----------|----|
| | | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 |
| 食管癌 | 92 | 66 | 26 | 47 | 45 |
| 对照组 | 50 | 3 | 47 | 4 | 46 |

2.2 化疗对 TAM 和 Cyfra21-1 的影响 见表 3。TAM 和 Cyfra21-1 在化疗有效患者均有不同程度的下降,在肿瘤进展患者均有不同程度的上升,与治疗前比较差异具有统计学意义($t=2.407\sim 4.587$, P 值均 <0.05)。化疗有效的患者 25 例, TAM 下降 21 例, Cyfra21-1 下降 19 例;进展患者 11 例, TAM 升高 7 例, Cyfra21-1 上升 8 例。从判断符合率看, TAM 为 77.8%, Cyfra21-1 为 75.0%, 差异无统计学意义($\chi^2=0.077$, $P=0.781$)。

表 3 化疗有效和进展组 TAM, Cyfra21-1 治疗前后水平的比较

| 指标 | 有 效 | | 进 展 | |
|-----------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| TAM | 112.2 \pm 11.8 | 98.0 \pm 11.1* | 107.8 \pm 7.4 | 116.5 \pm 8.4* |
| Cyfra21-1 | 12.33 \pm 4.66 | 9.86 \pm 3.98* | 12.53 \pm 2.32 | 16.24 \pm 5.44* |

注: * 与治疗前比较 $P<0.05$ 。

3 讨论 食管癌为我国高发肿瘤,中国 32 个肿瘤登记地区资料显示,2003~2007 年食管癌发病率为 19.34/10 万(男性:25.85/10 万,女性:12.67/10 万),在癌症新发病例构成中位居第 6 位,占全部癌症发病的 7.27%^[3]。与其他肿瘤相比,食管癌诊断和治疗中有有效的肿瘤标志物指标较少, CEA 和 SCCA 在食管癌中有所应用,但结果并不令人满意。Cyfra21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,细胞角蛋白 19 广泛存在于层状和鳞状上皮中。在恶性上皮细胞中,激活的蛋白酶加速了细胞的降解,使得大量细胞角蛋白片段释放入血,其可溶性片段可与单克隆抗体 KS19.1 和 BM19.21 相结合,故称为 CYFRA21-1^[4]。Cyfra21-1 在宫颈癌、非小细胞肺癌及头颈部肿瘤中有明显升高,可以作为肿瘤诊断和治疗的参考指标^[5~7]。近年来,研究发现, Cyfra21-1 在食管癌患者中有明显升高,其与肿瘤大小、TNM 分期有较好的相关性,血清 Cyfra21-1 的升高水平往往提示肿瘤进展,患者生存期缩短^[2,8]。

TAM 是指恶性肿瘤细胞异常产生和人体正

常细胞对肿瘤反应所产生的物质,主要为糖蛋白、脂蛋白、羟脯氨酸等。在肿瘤发生时,细胞表面聚糖结构及糖蛋白、糖脂发生变化。最常见的是N-链聚糖分支的增加,最终导致全面的唾液酸化。唾液酸等糖胺类物质是构成糖脂、糖蛋白的主要物质。肿瘤浸润或转移可影响胶原蛋白、弹性蛋白和骨组织,其组成成分如羟脯氨酸类物质出现代谢紊乱,导致血液水平升高^[9]。

本研究对血清TAM和Cyfra21-1在食管癌病人和健康体检者中进行了检测,发现其诊断食管癌灵敏度为71.7%,优于Cyfra21-1,特异度为94.0%,与Cyfra21-1相当。在化疗有效患者二项指标均出现明显下降,在肿瘤进展患者二项指标均呈上升趋势,数值变化与治疗效果有很好的相关性。在化疗效果判断符合率方面,TAM为77.8%,Cyfra21-1为75.0%,二者并无明显差异。TAM和Cyfra21-1检测所需条件简单,经济省时,可以作为食管癌诊断和疗效评价的参考指标。Cyfra21-1水平变化对食管癌患者的预后有一定的预测意义,TAM是否能够对患者的预后提供参考,需要进一步的研究证实。

参考文献:

- [1] 黄 镜,蔡锐刚,孟平均,等.紫杉醇联合顺铂治疗晚期食管鳞癌[J].中华肿瘤杂志,2004,26(12):753-755.
Huang J, Cai RG, Meng PJ, et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced squamous-cell carcinoma of esophagus[J]. Chinese Journal of Oncology, 2004, 26(12): 753-755.
- [2] Yamamoto K, Oka M, Hayashi H, et al. CYFRA 21-1 is a useful marker for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 1997, 79(9): 1647-1655.
- [3] 张思维,张 敏,李光琳,等.2003~2007年中国食管癌发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2012,21(4):241-247.
Zhang SW, Zhang M, Li GL, et al. An analysis of incidence and mortality of esophageal cancer in china, 2003~2007[J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2012, 21(4): 241-247.
- [4] 王 涛,张 伟,刘 毅,等.血清细胞角蛋白19片段检测对食管癌的临床意义[J].中华医学杂志,2001,81(22):1390-1391.
Wang T, Zhang W, Liu Y, et al. Clinical significance of the novel tumor marker CYFRA21-1 in patients with esophageal cancer[J]. National Medical Journal of China, 2001, 81(22): 1390-1391.
- [5] Pujol JL, Grenier J, Daures JP, et al. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer[J]. Cancer Res, 1993, 53(1): 61-66.
- [6] Yi Y, Li BS, Sun HF, et al. Predictors of sensitivity to chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Tumour Biol, 2010, 31(4): 333-340.
- [7] 顾金花,陈 玲,周丽娜,等.血清VEGF,SCC-Ag和CYFRA21-1对中老年肺鳞癌化疗疗效评估的价值[J].现代检验医学杂志,2014,29(5):123-126.
Gu JH, Chen L, Zhou LN, et al. Value of serum VEGF, SCC-Ag and CYFRA21-1 for predicting response to chemotherapy in advanced lung squamous cell carcinoma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 123-126.
- [8] Zhang HQ, Wang RB, Yan HJ, et al. Prognostic significance of CYFRA21-1, CEA and hemoglobin in patients with esophageal squamous cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 199-203.
- [9] 陶 亚,廖经忠.血清PG和TAM联合检测对胃癌早期诊断的价值[J].中国现代医学杂志,2013,23(36):48-51.
Tao Y, Liao JZ. Clinical value of pepsinogen and serum tumor association material co-detection in the early diagnosis of gastric cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2013, 23(36): 48-51.

收稿日期:2015-01-02

修回日期:2015-01-26