

· 头颈疾病 ·

鼻咽癌患者血清CYFRA 21-1定量检测及其临床意义*

1. 四川自贡市富顺县人民医院外一科 (四川 自贡 643200)

2. 广西医科大学附属肿瘤医院 (广西 南宁 530021)

王 磊¹ 韦正波² 许 坚² 段绪伟² 李 晖²

【摘要】目的 探讨血清细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19 fragment, CYFRA21-1)定量检测在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)的临床诊断和TNM和临床分期的意义。**方法** 用ELISA法测定112例NPC患者(NPC组)及93例良性疾病组(良性对照组)血清CYFRA21-1浓度,并分析其在NPC诊断的敏感性、特异性,以及与NPC分期之间的关系。**结果** NPC组患者血清CYFRA21-1水平及阳性率显著高于良性对照组($P=0.000$),NPC组敏感性为66.1%,特异性为97.8%。T4期、N2+N3期、M1期CYFRA21-1水平及阳性率分别高于T1期、N0+N1期、M0期($p<0.05$),N3组测定值水平及阳性率分别显著高于N2、N1、N0组($p<0.05$),IV期测定值水平及阳性率分别显著高于II、III期($p<0.05$)。T3+T4期、IVb期水平分别高于T1+T2期、IVa期($p<0.05$)。NPC组CYFRA21-1水平与T、N、临床分期之间均呈正相关(P 值均小于0.05)。**结论** 治疗前血清CYFRA21-1对于NPC的早期诊断及与其他头颈部良性疾病的鉴别诊断有较高的价值,对于评估NPC的进展情况具有一定的价值。

【关键词】 鼻咽癌; 细胞角蛋白19片段; TNM分期; 临床分期

【中图分类号】 R739.62; R739.63

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金(81360406); 广西卫生厅课题(Z2009245)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2015.05.001

Clinical Significance of the Quantitative Analysis of Serum CYFRA21-1 Concentration in Nasopharyngeal Carcinoma*

WANG Lei, WEI Zheng-bo, XU Jian, et al., Fushun People's Hospital, Zigong 643200, Sichuan Province, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical significance of quantitative analysis of serum CYFRA21-1 for diagnosis and tumor TNM and clinical stages in nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** Pretreatment serum CYFRA21-1 in 112 firstly diagnosed NPC patients and 93 benign controls were measured by ELISA. **Results** The serum CYFRA21-1 positive rate of NPC was 66.1%. The level and positive rate of serum CYFRA21-1 in NPC group are significantly higher than those in controls respectively ($P<0.05$). The level and positive rate of serum CYFRA21-1 in T4, N3 and M1 group were significantly higher than those in T1, N2, N1, N0 and M0 group, respectively ($p<0.05$). The level of serum CYFRA21-1 in T3+T4 group was significantly higher than that in T1+T2 group ($p<0.05$). In the clinical staging, the level and positive rate of serum CYFRA21-1 in IV group were significantly higher than those in II, III group respectively ($p<0.05$), and the level of serum CYFRA21-1 in the IVb subgroup were also higher than the IVa subgroup ($p<0.05$). The level of serum CYFRA21-1 in NPC group positively correlated with the T, N classification and clinical stages. **Conclusion** Pretreatment serum CYFRA21-1 level has clinical value for diagnosis, differential diagnosis, tumor staging in NPC.

[Key words] Nasopharyngeal Carcinoma; CYFRA 21-1; TNM Classification; Clinical Stage

血清细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19 fragment, CYFRA21-1)在鳞状上皮组织来源的恶性肿瘤中常有过量表达,是许多恶性肿瘤的诊断标志物^[1-3]。在鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)方面, CYFRA21-1报道较少。本研究通过回顾性分析在我院就诊的NPC患者CYFRA21-1等临床资料,探讨其在NPC的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病例资料收集及筛选: 回顾性分析2011年06月到2012年10月在广西医科大学附属肿瘤医院住院并接受血清CYFRA21-1检测NPC患者以及良性疾病患者

作者简介: 王 磊, 男, 肿瘤外科专业, 医师, 主要研究方向: 为头颈部肿瘤的综合治疗
通讯作者: 李 晖

的临床资料, 设定纳入标准及排除标准, 根据该标准设定NPC组及其良性对照组。纳入标准: (1)有明确病理诊断; (2)病理类型为WHO II 或WHOIII型; (3)血清CYFRA21-1是治疗前的检测结果; (4)既往无其他恶性肿瘤病史。排除标准: (1)既往有其他恶性肿瘤病史; (2)为WHO I 型病理类型; (3)有心、肺、肝、肾等重要脏器严重功能障碍的证据; (4)怀孕或正在哺乳。

1.1.2 病理分型的根据2003年第三版WHO鼻咽癌组织学分类^[4]确定。

1.1.3 临床分期的确定: 按UICC/AJCC分期系统(第7版)^[5]确定。

1.2 血清CYFRA21-1检测方法 早晨空腹采NPC患者及对照组的肘静脉血3ml, 使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定CYFRA21-1水平, 采用CanAg试剂盒(购自瑞典康乃格公司)通过RT-6100酶标分析仪(购自深圳雷杜生命科技股份有限公司)进行检测。阳性判断标准根据试剂盒说明书, CYFRA21-1>3.3ng/ml为阳性。操作过程严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件进行分析, 以中位数(median, M)和四分位数间距(interquartile range, QR)作为统计描述指标; 多组间、两组间浓度比较分别采用非参数Kruskal-Wallis检验、Mann-Whitney秩和检验及Wilcoxon检验; 两组间或多组间率的比较采用卡方检验; 等级相关采用非参数Spearman等级相关分析。诊断效能评价指标为: 敏感性、特异性。以各指标在NPC 组及NPC复发组中阳性为真阳性, 阴性为假阴性; 而在对照组中阳性为假阳性, 阴性为真阴性。敏感性=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%; 特异性=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%。

2 结 果

2.1 一般情况 NPC组纳入经我院病理证实的初诊NPC患者共112例, 其中男89例, 女23例, 年龄18-86岁, 平均45.7岁, TNM分期: T1 23例, T2 20例, T3 21例, T4 48例; N0 6例, N1 20例, N2 69例, N3 17例, N3a 6例, N3b 11例; M0 99例, M1 13例。良性对照组为同期在本院经病理证实为头颈部良性疾病, 包括头颈部淋巴结炎、良性肿瘤及结节性甲状腺肿等。共入选93例, 男64例, 女29例, 年龄16-78岁, 平均42.6岁。

2.2 血清CYFRA21-1浓度在NPC组与良性对照组之间的比较 NPC组患者血清CYFRA21-1水平及阳性率显著高于对照组(P=0.0000)。(见表1)

2.3 NPC组患者血清CYFRA21-1浓度在T、N、M分期中的分析

2.3.1 NPC组患者血清CYFRA21-1浓度在T分期中的分析: NPC组中CYFRA21-1水平随T分期呈上升趋势, T4组血清CYFRA21-1水平明显高于T1组, 差别有统计学意义(P<0.05); T3+T4组血清CYFRA21-1水平明显高于T1+T2组, 差别有统计学意义(P<0.05); T分期之间经过Spearman等级相关检验显示: r=0.310, P=0.001, CYFRA21-1浓度水平与T分期之间呈正相关, 见表2。

2.3.2 NPC组患者血清CYFRA21-1浓度在N分期中的分析: NPC组血清CYFRA21-1水平随N分期呈较明显的上升趋势, N3组血清CYFRA21-1水平分别高于N2、N1、N0组(P均小于0.05); N2+N3组血清CYFRA21-1水平明显高于N0+N1组, 差别有统计学意义; N分期之间经过Spearman等级相关检验显示: r=0.417, p=0.000, CYFRA21-1浓度水平与N分期之间呈显著正相关, 见表3。

2.3.3 NPC组患者血清CYFRA21-1浓度在M分期中的分析: NPC组中M1组的血清CYFRA21-1浓度水平显著高于M0组(P<0.05), 见表4。

2.4 NPC组患者血清CYFRA21-1水平在临床分期中的分析 CYFRA21-1浓度水平随临床分期呈上升趋势, IV期血清CYFRA21-1水平及阳性率显著高于分别与II、III期(P<0.05); CYFRA21-1水平与临床分期之间经Spearman等级相关检验显示: r=0.457, P值=0.000, CYFRA21-1浓度水平与临床分期之间呈显著正相关。IVb期亚组血清CYFRA21-1水平显著高于IVa期亚组(P<0.05), 见表5。

3 讨 论

NPC是中国两广地区高发, 是一种局部侵袭性强, 颈部淋巴结转移率高、远处转移广的恶性肿瘤^[6-7]。血清CYFRA21-1与NPC相关性研究目前报道较少, 黄玲莎^[8]等研究发现, 血清CYFRA21-1可作为诊断NPC的标志物, 但未研究其与NPC临床分期相关性。赵惠柳^[9]等报道, IV期NPC患者血清CYFRA21-1明显高于III期, 但因病例数较少, 说服力较小。顾琳慧^[10]、孙剑光^[11]等研究也发现血清CYFRA21-1对NPC, 特别是

表1 血清CYFRA21-1水平在NPC组与良性对照组之间的比较

组别	例数	CYFRA21-1 [M(QR)(ng/ml)]	阳性数	敏感度(%)	特异度(%)
NPC组	112	4.85(2.13-12.0225)①	74	66.1②	97.8
良性疾病对照组	93	1.11(0.865-1.530)①	2	2.2②	—

①NPC组与NPC良性对照组水平比较, $p=0.0000$.②NPC组与NPC良性对照组阳性率比较, $p=0.0000$.

表2 NPC组患者血清CYFRA21-1水平在T分期中的分析

T分期	例数	CYFRA21-1 [M(QR)(ng/ml)]	阳性数	阳性率	P值(0.05)
T1	23	3.56(1.58-5.15)	12	52.2%	$p=0.001$ ①
T2	20	3.565(1.615-11.4925)	12	60.0%	
T3	21	3.92(1.665-10.720)	12	57.1%	
T4	48	8.33(3.6375-16.9025)	38	79.2%	
T1+T2	43	3.56(1.58-8.04)	24	55.8%	$p=0.012$ ②
T3+T4	69	5.80(2.815-16.225)	50	72.5%	

①T4与T1比较: $p<0.05$,②T3+T4组与T1+T2组比较: $p<0.05$.

表3 NPC组患者血清CYFRA21-1水平在N分期中的分析

N分期	例数	CYFRA21-1 [M(QR)(ng/ml)]	阳性数	阳性率	P值(0.05)
N0	6	2.76(1.695-4.915)	3	50.0%	$p=0.001, 0.000, 0.001$ ①
N1	20	3.325(1.505-5.195)	10	50.0%	
N2	69	5.08(2.045-11.995)	45	65.2%	
N3	17	17.320(7.775-27.275)	16	94.1%	
N0+N1	26	3.27(1.555-4.945)	13	50.0%	$p=0.002$ ②
N2+N3	86	6.35(2.3225-16.0825)	61	70.9%	

①N3分别与N0、N1、N2比较: p 分别为0.001, 0.000, 0.001,②N2+N3组与N0+N1组比较: $p=0.002$.

表4 NPC组患者血清CYFRA21-1水平在M分期中的分析

M分期	例数	CYFRA21-1 [M(QR)(ng/ml)]	阳性数	阳性率	P值(0.05)
M0	99	4.43(1.98-11.54)	64	64.6%	$p=0.03$ ①
M1	13	14.05(4.975-19.175)	10	76.9%	

①M1组与M0组比较: $p<0.05$.

表5 NPC组患者血清CYFRA21-1水平在各临床分期中的比较

临床分期	例数	CYFRA21-1 [M(QR)(ng/ml)]	阳性数	敏感度	P值
II	12	2.375(1.435-4.2175)	5	41.7%	$p<0.05$ ①
III	41	3.39(1.575-6.360)	22	53.7%	
IV	59	9.01(4.01-17.87)	47	79.7%①	
IVa	36	5.675(3.2825-13.140)	27	75.0%	$p=0.013$ ②
IVb	10	21.08(7.22-33.8475)	10	100.0%	
IVc	13	14.05(4.975-19.175)	10	76.9%	

①IV分别与II、III比较: p 分别为0.000, 0.000<0.05,②IVa与IVb比较: $p=0.013<0.05$.

中晚期病例的诊断、分期具有较高的实用价值,但这些研究所采用的为第6版UICC/AJCC分期系统,该指标表达水平是否与最新的分期标准,即第7版UICC/AJCC分期系统存在相关性,有待进一步确定。且这些研究所选病例并非来自NPC高发地区,即广东、广西地区,流行地区血清CYFRA21-1与NPC的相关性仍需进一

步研究。

本研究结果显示, NPC组患者血清CYFRA21-1水平及阳性率显著高于良性疾病组,且特异性高达97.8%,提示该标志物对于NPC与头颈部良性疾病的鉴别具有较高的价值。然而本研究还发现,该指标诊断NPC的敏感性为66.1%(74/112),与其他报道一致^[9],

提示该指标不宜作为早期筛查NPC的标志物,但若与其他相关标志物联合进行检测,比如外周血EB病毒相关抗体、血浆EB病毒DNA等,可能会进一步提高早期发现NPC的敏感性^[11],有报道表明^[12]CYFRA21-1联合EB-VCA-IgA监测鼻咽癌的敏感性89.0%,显示较高的联合检测效能。

本研究根据第7版UICC/AJCC分期系统,对NPC患者进行TNM分期,并分析他们治疗前血清CYFRA21-1与T、N、M之间关系。结果显示,NPC组CYFRA21-1水平与T、N、临床分期之间均呈显著正相关,且T4期、N2+N3的水平及阳性率分别显著高于T1、N0+N1、N3组测定值水平及阳性率分别显著高于N2、N1、N0组,T3+T4组测定值水平显著高于T1+T2组,提示该指标水平能有效反映NPC病人病情的进程及体内的肿瘤负荷。NPC分期越晚,体内肿瘤负荷不断增加,被释放入血的CYFRA21-1片段也越多。此外,M1期CYFRA21-1水平及阳性率均显著高于M0组($P < 0.05$),其中该指标水平均值高达14.05(4.975-19.175),提示超高水平的CYFRA21-1提示患者存在远处转移可能,但这仍需要更大样本的研究进一步确证。

本研究结果还显示,NPC组IV期CYFRA21-1水平显著高于II、III期,这与其他报道^[9-10]相一致,提示该指标水平的高低可能预测NPC的预后。本研究还进一步研究IV期内各亚组CYFRA21-1的差别,发现IVb(T0-4N3M0)亚组血清CYFRA21-1水平显著高于IVa(T4N0-2M0)亚组。从以上结果可以看出CYFRA21-1的表达水平随着NPC的临床分期增高而升高,在中晚期患者中具有较高水平,而相反低水平提示病人处于相对早期阶段,故CYFRA21-1水平可在一定程度上反映患者的病情进展程度,值得进一步研究。

结论,本研究结果提示,血清CYFRA21-1水平的

检测对于NPC的早期诊断及其与其他头颈部良性疾病的鉴别诊断有较大的参考价值,对于评估NPC的疾病进展、临床分期有一定的价值,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Nisman B, Barak V, Shapiro A, et al. Evaluation of urine CYFRA 21-1 for the detection of primary and recurrent bladder carcinoma[J]. *Cancer*. 2002;94(11):2914-22.
- [2] Wang J, Yi Y, Li B, et al. CYFRA21-1 can predict the sensitivity to chemo-radiotherapy of non-small-cell lung carcinoma [J]. *Biomarkers*, 2010,15(7):594-601.
- [3] Rodriguez CA, Cruz JJ, Martin T, et al. Serum CYFRA 21-1 is one of the most reliable tumor markers for breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2002,95(3):670-671.
- [4] 巴尼斯. 头颈部肿瘤病理学和遗传/WHO 世界卫生组织肿瘤分类[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006. 91-111.
- [5] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging handbook from the AJCC cancer staging manual, 7th edn[M]. Springer: New York, 2010. 63-79.
- [6] 李一锋, 郭云怀, 霍华, 等. 超声对鼻咽癌腹腔脏器转移的诊断价值[J]. *罕少疾病杂志*, 2009,16(1): 16-18.
- [7] 蓝焱锋¹, 卢烈静², 高明². 鼻咽癌颈部淋巴结转移的MRI分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2015,22(1): 27-29.
- [8] 黄玲莎, 黄文成, 陈艳华. 血清细胞角蛋白19片段和恶性肿瘤特异性生长因子联合检测对鼻咽癌的诊断价值[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2005,19(5):201-202.
- [9] 赵惠柳, 黄文成, 黄昭东, 等. 肿瘤标记物CYFRA21-1诊断鼻咽癌的临床价值研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2004,12(4):289-290.
- [10] 顾琳慧, 陆远强, 章平年. 血清CYFRA21-1在鼻咽癌诊断中的临床应用[J]. *浙江肿瘤*, 2000,6(4):225-226.
- [11] 孙剑光, 王化修, 肖方庚, 等. 鼻咽癌患者血浆EBV DNA、血清CYFRA21-1和VCA-IgA的检测及临床应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2010,18(10):2086-2087.
- [12] 黄玲莎, 黄文成, 陈艳华. CYFRA21-1、TSGF、EB-VCA-IgA检测在鼻咽癌诊断中的价值[J]. *广西医科大学学报*, 2005,22(2): 233-234.

【收稿日期】2015-10-08