

SCCAg、CYFRA21-1、CEA 联合检测在中晚期及复发宫颈鳞癌诊断和治疗中的临床价值

陈真云¹,盛修贵²,李秀敏¹

(1. 临沂市肿瘤医院,山东 临沂 276000;2. 山东省肿瘤医院,山东 济南 250117)

摘要:[目的]探讨血清鳞状细胞癌肿瘤相关抗原(SCCAg)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)对判断中晚期宫颈鳞癌同步放化疗疗效及在复发宫颈癌诊断、治疗和预后评估中的作用。**[方法]**随机选取 468 例接受同步放化疗的中晚期宫颈鳞癌患者($KPS \geq 70$ 分),检测患者同步放化疗前后血清中 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 的水平变化。比较复发转移者与未复发转移者,以及复发转移者治疗前后血清中 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 的变化情况。**[结果]**SCCAg、CYFRA21-1、CEA 联合检测较单项检测诊断中晚期宫颈癌的灵敏度明显提高($P < 0.05$),灵敏度随临床分期的进展而升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);放化疗后,患者血清中 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 水平均明显下降,其差异有显著统计学意义($P < 0.001$)。复发及转移患者较无瘤生存患者血清中 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 的水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.001$);复发患者治疗后完全缓解(CR)及部分缓解(PR)者血清中 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),稳定(SD)及病情进展(PD)患者,治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**[结论]**SCCAg、CYFRA21-1 和 CEA 联合检测对中晚期宫颈癌及复发宫颈癌的诊断、疗效评价、预后预测及病情监测有一定的临床价值。

主题词:宫颈肿瘤;鳞状细胞癌;同步放化疗;SCCAg;CYFRA21-1;CEA;复发;预后

中图分类号:R737.53 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)08-0595-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B003

Clinical Value of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA Detection on Diagnosis and Treatment for Advanced or Recurrent Cervical Squamous Cell Cancer

CHEN Zhen-yun¹, SHENG Xiu-gui², LI Xiu-min¹

(1. Shandong Linyi Cancer Hospital, Linyi 276000, China; 2. Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China)

Abstract:[Purpose] To investigate the clinical value of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA on the diagnosis and monitoring prognosis for advanced squamous cell cervical cancer after concurrent chemoradiotherapy. [Methods] Four hundreds and sixty-eight patients with advanced cervical squamous cell carcinoma were enrolled ($KPS \geq 70$). All patients underwent serum SCCAg, CYFRA21-1 and CEA detection before treatment and after treatment. The sensitivity of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA as diagnostic indexes were analyzed. [Results] The sensitivity of combined detection of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA was significantly higher than that of single marker in advanced cervical squamous cell cancer ($P < 0.05$). The sensitivity of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA in patients with stage III or IV were significantly higher than that in patients with stage II b ($P < 0.05$). The serum levels of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA significantly decreased after chemoradiotherapy ($P < 0.001$). The serum levels of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA were significantly higher in recurrent or/and metastatic patients than those in disease-free patients ($P < 0.001$), but significantly decreased in patients with complete remission (CR) and partial remission(PR) after chemoradiotherapy($P < 0.05$). [Conclusions] The combined detection of SCCAg, CYFRA21-1 and CEA is helpful for the diagnosis and monitoring prognosis in advanced squamous cell cervical cancer and recurrence cervical cancer.

Subject words: cervical neoplasms; squamous cell cancer; concurrent chemoradiotherapy; SCCAg; CYFRA21-1; CEA; recurrence; prognosis

放化疗是中晚期宫颈癌的主要治疗手段,但治

疗后仍有 30%~40% 患者未控或复发,而未控或复发患者治疗效果很差,5 年存活率仅为 3.2%~13%^[1,2]。因获取影像学、病理学的证据较为困难,目前复发宫颈癌的早期诊断率不高。随着近几年来肿瘤标志物

通讯作者:盛修贵,副院长/研究员,博士生导师,博士;山东省肿瘤医院妇科,山东省济南市济兗路 440 号(250117);E-mail:jnsxg@hotmail.com
收稿日期:2013-01-11;修回日期:2013-05-19

检测范围的不断深入，发现一些指标对宫颈鳞癌诊断、预后预测灵敏度均较高。作者通过近年来对检测结果的观察，发现 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 在评价疗效、判断预后、监测复发等方面有较高的临床应用价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取 2007 年 1 月至 2012 年 6 月在临沂市肿瘤医院接受同步放化疗的中晚期宫颈鳞癌患者 468 例，KPS 均 ≥ 70 分。年龄 33~78 岁，中位年龄 53 岁。所有患者均经组织病理学确诊，临床分期按 FIGO 分期标准，其中 II b 期 207 例，III 期 225 例，IV 期 36 例；病理分级：鳞状细胞癌 I 级 77 例，鳞状细胞癌 II 级 150 例，鳞状细胞癌 III 级 241 例。

1.2 治疗方式

体外照射采用 Varian 21EX(Palo Alto, CA)15MV X 线，常规体外全盆腔照射 25~30Gy，而后中央挡铅四野照射 20~25Gy；后装治疗 A 点量 42~55Gy。于放疗前、中、后分别给予 1 周期共 2~3 周期静脉全身化疗，化疗方案为：顺铂或卡铂+依托泊甙+博来霉素或紫杉醇+顺铂或卡铂。

1.3 宫颈癌治疗后复发的诊断

本组病例中央复发的诊断主要依据临床检查+阴道细胞学或宫颈活检病理学检查，盆腔复发的诊断主要依靠盆腔检查发现肿块或子宫旁结节状增厚、疼痛呈进行性加重或伴有下肢渐进性水肿等症状或体征，远处转移的诊断主要依靠临床检查、超声、CT、PET-CT 及全身骨扫描等证实。

1.4 复发宫颈癌的治疗及疗效判断

复发宫颈癌的治疗主要有化疗、调强放疗和后装治疗等。治疗方式的选择根据复发部位、肿瘤病灶数量、患者一般情况等决定。

肿瘤近期疗效判断标准：在治疗结束后 1 个月，根据临床检查、CT 扫描和(或)超声检查进行评价。评价标准如下：完全缓解(CR)：肿瘤完全消失；部分缓解(PR)：肿瘤两最大垂径乘积缩小 $>50\%$ ；稳定(SD)：肿瘤两最大垂径乘积缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$ ；病情进展(PD)：肿瘤两最大垂径乘积增大 $>25\%$ 或出现新的病灶。

1.5 SCCAg、CYFRA21-1 和 CEA 测定方法

标本采集取清晨空腹静脉血，采用电化学发光免疫法进行检测，界定值由山东省肿瘤医院和山东省临沂市肿瘤医院通过对大样本恶性肿瘤患者和健康献血者的对比检测获得，每次检测均设置内部质控，SCCAg 界定值为 1.5ng/ml、CYFRA21-1 界定值为 3.3ng/ml、CEA 界定值为 3.4ng/ml。分别于治疗前、治疗结束时、治疗后 3 个月、6 个月、1 年、3 年进行测定。

1.6 随访及统计学分析

随访采用定期门诊复查+电话+信访；使用 SPSS 16.0 软件包进行 t 检验、 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访结果

随访时间 3~68 个月，中位随访时间 34 个月。随访截止 2012 年 9 月 30 日，失访 27 例，随访率 94.2%。

2.2 不同临床期别血清 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 敏感度的比较

宫颈癌 III 期、IV 期患者血清中 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 检测比 II b 期灵敏度明显升高，差异有统计学意义($P < 0.05$)；SCCAg、CYFRA21-1、CEA 联合检测较单项检测灵敏度显著提高，差异有统计学意义($P < 0.05$) (Table 1)。

Table 1 Sensitivity comparison of detections of SCCAg, CYFRA21-1, CEA in different clinical stages

Markers	Sensitivity			χ^2	P
	II b	III	IV		
SCCAg	59.56(134/207)	67.11(151/225)	86.11(31/36)	6.423	0.040
CYFRA21-1	27.05(56/207)	56.44(127/225)	80.05(29/36)	57.150	<0.001
CEA	22.71(47/207)	61.33(138/225)	75.00(27/36)	78.806	<0.001
SCCAg+CYFRA21-1+CEA	69.08(143/207)*	81.78(184/225)*	100.00(36/36)*	21.267	<0.001

*: compared with single marker, $P < 0.05$.

2.3 不同病理分级患者血清SCCAg、CYFRA21-1、CEA检测灵敏度比较

血清SCCAg、CYFRA21-1、CEA检测的灵敏度在不同病理分级患者中比较无统计学差异($P>0.05$) (Table 2)。

2.4 宫颈癌患者放化疗前后患者血清中SCCAg、CYFRA21-1和CEA水平的比较

不同临床分期的晚期宫颈癌患者放化疗后血清SCCAg、CYFRA21-1和CEA水平均明显低于放化疗前水平,差异有显著统计学意义($P<0.001$) (Table 3)。

2.5 放化疗后复发患者与无瘤生存患者血清SCCAg、CYFRA21-1、CEA水平的比较

81例治疗后复发或远处转移患者血清SCCAg平均值为 (4.52 ± 3.21) ng/ml,CYFRA21-1平均值为 (5.42 ± 2.34) ng/ml,CEA平均值为 (4.43 ± 3.24) ng/ml,显著高于无瘤生存患者($P<0.001$) (Table 4)。如确定SCCAg界定值为1.5ng/ml,其诊断宫颈癌复发的灵敏度为80.2%(65/81);CYFRA21-1界定值为3.3ng/ml,其诊断宫颈癌复发的灵敏度为77.8%(63/81);CEA界

定值为3.4ng/ml,其诊断宫颈癌复发的灵敏度为53.1%(43/81);三者联合检测的灵敏度为91.4%(74/81)。

2.6 复发患者治疗前后血清SCCAg、CYFRA21-1和CEA水平的比较

81例复发患者经治疗后18例达CR,39例达PR,24例为SD或PD;18例CR患者治疗前后血清SCCAg、CYFRA21-1和CEA水平比较差异有显著性($P<0.01$),39例PR患者治疗前后血清SCCAg、CYFRA21-1和CEA水平比较差异亦有统计学意义($P<0.05$);24例SD或PD患者治疗前后血清SCCAg、CYFRA21-1和CEA水平比较差异无统计学意义($P>0.05$) (Table 5)。

3 讨 论

血清特异性肿瘤标志物在肿瘤患者的诊断、疗效评价、预后判断和治疗后随访中均具有重要价值,但由于肿瘤标志物单项检测对宫颈癌的诊断、治疗疗效监测特异性不高,其临床应用一直受到很大限

Table 2 Sensitivity comparison of detections of SCCAg, CYFRA21-1, CEA in different pathological stages

Markers	Sensitivity			χ^2	P
	I	II	III		
SCCAg	66.23(51/77)	64.67(97/150)	70.12(169/241)	1.378	0.502
CYFRA21-1	51.85(40/77)	56.67(85/150)	54.98(132/241)	0.255	0.880
CEA	44.16(34/77)	46.67(70/150)	51.86(125/241)	1.407	0.495

Table 3 Comparison of levels of SCCAg, CYFRA21-1, CEA before and after treatment (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

Stages	n	SCCAg		CYFRA21-1		CEA	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Ⅱb	207	6.34±2.32	3.13±1.12	5.23±2.46	1.72±1.13	5.84±2.37	2.07±1.33
Ⅲ	225	8.32±4.12	3.45±1.73	8.16±3.57	2.63±1.87	7.61±3.63	2.67±1.48
Ⅳ	36	8.89±4.76	4.62±2.82	9.89±4.42	2.87±1.72	9.72±4.48	4.73±2.81

Table 4 Comparison of SCCAg, CYFRA21-1, CEA in recurrent patients and non-recurrent patients after treatment (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SCCAg	Sensitivity(%)	CYFRA21-1	Sensitivity(%)	CEA	Sensitivity(%)
Recurrence group	81	4.52±3.21	80.2	5.42±2.34	77.8	4.43±3.24	53.1
Non-recurrence group	90	1.56±1.07	6.7	2.26±1.23	13.3	2.41±1.12	7.8

Table 5 Correlation between levels of SCCAg, CYFRA21-1, CEA and response in recurrent patients before and after treatment (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SCCAg		CYFRA21-1		CEA	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CR	18	4.26±3.52	1.07±0.73	5.43±2.24	2.43±2.12	4.65±2.13	1.94±1.12
PR	39	5.63±2.83	2.29±1.42	6.56±3.01	3.67±1.82	5.25±2.72	3.32±1.84
SD or PD	24	6.59±2.10	5.29±1.76	6.92±2.94	5.72±3.43	5.46±3.31	5.12±2.74

制,特别对复发宫颈癌,因放疗后盆腔组织纤维化与复发结节难以鉴别,所以对于复发患者往往不能早期诊断,以至耽误治疗。若能寻找可靠的肿瘤标志物,可以为复发患者的积极治疗尽早提供可靠依据,有利于提高其生存率。SCCAg、CEA 和 CYFRA21-1 联合检测在宫颈癌的诊断及治疗中有一定的临床指导意义^[3]。

SCCAg 是鳞癌细胞中分离的一种糖蛋白,属于丝氨酸蛋白酶抑制物家族,是目前公认的对宫颈鳞癌诊断较有价值的血清标志物。治疗前其水平与分期、肿瘤大小、宫颈浸润深度、脉管浸润、淋巴结受累情况相关^[4,5]。Markowska^[6]认为,SCCAg 是监测宫颈鳞癌放化疗后治疗反应和复发的必要的肿瘤标志物,检测 SCCAg 对复发性宫颈癌患者来说具有双重意义,既能通过对其血清水平的检测来评价疗效,又能获得对患者预后的判断指标。本结果显示,采用 1.5ng/ml 作为界定值,结果显示Ⅱb 期、Ⅲ期、Ⅳ期的灵敏度分别为 59.56%、67.11%、86.11%,灵敏度随临床分期的进展而增高;但在不同病理分级的中晚期宫颈癌患者中比较差异无统计学意义;检测不同临床分期的中晚期宫颈鳞癌患者治疗前后外周静脉血清中 SCCAg 水平,治疗后均明显下降;诊断宫颈癌复发的灵敏度为 80.2%,其测定值显著高于治疗后无复发者,且治疗后的变化与肿瘤的治疗效果呈正相关,说明 SCCAg 在监测中晚期宫颈癌的治疗效果、复发宫颈癌的诊断及监测治疗效果、预测预后等方面均具有一定的临床意义。

CYFRA21-1 主要用于非小细胞肺癌的诊断,有较高的阳性检测率,CYFRA21-1 的改变随肿瘤发生转移时出现灵敏度的变化。分析升高的原因和 CYFRA21-1 来源于上皮细胞有关,而宫颈为上皮细胞,当宫颈出现病变时,血中 CYFRA21-1 浓度即会发生改变。Yoshiyuki 等^[7]采用了 3.5ng/ml 作为阳性判断值,发现 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%。Callet 等^[8]的观察结果显示 CYFRA21-1 的检测值与临床分期、是否扩散、转移密切相关,在Ⅲ期、Ⅳ期宫颈癌中明显升高,其灵敏度和特异性分别为 89.5% 和 86.4%,阳性预测值和阴性预测值分别为 91.9% 和 92.7%。在本研究中,采用 3.3ng/ml 作为界定值,结果显示Ⅱb 期、Ⅲ期、Ⅳ期的灵敏度分别为

27.05%、56.44%、80.05%,灵敏度随临床分期的进展而增高;但在不同病理分级的中晚期宫颈癌患者中比较无统计学差异;检测不同临床分期的中晚期宫颈鳞癌患者治疗前后外周静脉血清中 SCCAg 水平,治疗后均明显下降;诊断宫颈癌复发的灵敏度为 77.8%,其测定值显著高于治疗后无复发者,且治疗后的变化与肿瘤的治疗效果呈正相关,说明 CYFRA21-1 在监测中晚期宫颈癌的治疗效果,复发宫颈癌的诊断及治疗效果监测、预后预测等方面均具有一定的临床意义。

CEA 属于一种肿瘤癌胚抗原,是一种广谱肿瘤标志物,与其他肿瘤标志物同时测定可提高对妇科肿瘤的检出率,血清 CEA 水平升高,常提示复发或转移,多在症状和体征出现前 3~12 个月已有升高,动态观察血清 CEA 水平,有利于跟踪肿瘤的病情变化、评价治疗效果、协助判断预后和及早诊断复发。Molina 等^[9]报道宫颈癌患者血清中 CEA 升高水平与肿瘤临床期别、有无宫旁浸润、肿瘤大小及淋巴结状态有关,临床分期越晚,肿瘤负荷越大,血清 CEA 水平越高。本结果显示,采用 3.4ng/ml 作为界定值,结果显示Ⅱb 期、Ⅲ期、Ⅳ期的灵敏度分别为 22.71%、61.33%、75.00%,灵敏度随临床分期的进展而增高,但在不同病理分级的中晚期宫颈鳞癌患者中比较无统计学差异;检测同步放化疗前后患者外周静脉血清中 CEA 水平,放化疗后血清水平明显低于放化疗前水平;诊断宫颈癌复发的灵敏度为 53.1%,提示 CEA 可以为监测中晚期宫颈癌的治疗效果、复发宫颈癌的诊断及监测治疗效果的随访指标。

单一标志物检测的灵敏度、特异性难以满足临床对宫颈癌早期诊断、疗效和预后判断的要求,Sheng 等^[10]认为 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 联合检测宫颈鳞癌灵敏度可明显提高,三者有互补效果。虽然本研究中发现,SCCAg、CYFRA21-1、CEA 检测中晚期宫颈癌及复发宫颈癌诊断的灵敏度均较高,但独立检测这三个指标其灵敏度尚偏低,联合检测可提高灵敏度,与独立检测灵敏度比较有统计学差异 ($P < 0.05$);复发或远处转移患者血清 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 的灵敏度分别达到 80.2%、77.8%、53.1%,三者联合检测的灵敏度可达 91.4%,说明联合检测更具有辅助诊断价值。

综上所述，联合定期检测中晚期宫颈鳞癌治疗后 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 水平变化，对宫颈鳞癌的放化疗治疗效果及预后判断具有一定的临床指导价值，特别对辅助诊断宫颈癌的复发、转移等方面有一定价值，随访期间定期联合检测 SCCAg、CYFRA21-1、CEA 水平变化，有助于中晚期宫颈鳞癌治疗后复发的早期发现。

参考文献：

- [1] Hikarawa M,Nagai Y,Inamine M,et al. Predictive factor of diagnosed recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervical treated with concurrent radiotherapy and chemotherapy[J].Gynecol Oncol, 2008 , 108(1):126–129.
- [2] Hisamatsu T,Mabuchi S,Yoshino K,et al. Prediction of progression-free survival and response to paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent or advanced cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer,2012,22(4):623–629.
- [3] Chmura A, Wojcieszek A, Mrochem J,et al. Usefulness of the SCC,CEA,CYFRA21-1, and CRP markers for the diagnosis and monitoring of cervical squamous cell carcinoma[J]. Ginekol Pol, 2009, 80(5):361–366.
- [4] Jiang PC,Zeng SY,Fu XY,et al. Clinical significance of squamous cell carcinoma antigen in patients with squamous cell carcinoma of the cervix[J].The Practical Journal of Cancer,2009,28(1):508–510.[蒋鹏程,曾四元,傅晓艳,等.宫颈鳞癌患者血清鳞状上皮细胞癌抗原检测及其临床意义[J].实用癌症杂志,2009,28(1):508–510.]
- [5] Xiong Y,Peng XP,Liang LZ,et al. Clinical significance of combined examination of pretreatment serum CYFRA21-1 and SCCAg in cervical cancer patients [J].Chinese Journal of Cancer,2009,28(1):82–86.[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] Markowska J. Tumor markers in cervical cancer [J]. Ginekol Pol,2007,78(9):715–718.
- [7] 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.
- [8] Callet N,Cohen-Solal Le Nir CC,Berthelot E,et al. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum CYFRA21-1 determinations[J].Eur J Gynaecol Oncol,1998,19(1):50–56.
- [9] Molina R,Filella X,Lejarcegui JA ,et al. Prosepective evaluation of squamous cell carcinoma and carcinoembryonic antigen as prognostic factors in patients with cervical cancer[J]. Tumour Biol,2003,24(3):156–164.
- [10] Sheng X,Du X,Zhang X,et al. Clinical value of serum HMGB1 levels in early detection of recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix: comparison with serum SCCA,CYFRA21-1, and CEA levels[J].Croat Med J,2009 , 50(5):455–464.

2013浙江胸腹部恶性肿瘤图像引导放射治疗(IGRT)国际研讨会预告 (暨 IGRT 在胸腹部恶性肿瘤中的应用全国继续再教育学习班)

由浙江省肿瘤医院、浙江省胸部肿瘤中心主办，肿瘤学杂志社协办的 2013 浙江胸腹部恶性肿瘤图像引导放射治疗(IGRT)国际研讨会，暨 IGRT 在胸腹部恶性肿瘤中的应用全国继续再教育学习班，将于 2013 年 9 月 6~8 日在浙江杭州举行。本次会议将邀请国内外著名肿瘤放射治疗专家就 IGRT/SBRT 在胸腹部恶性肿瘤中的应用进行专题演讲，并对如何开展与 IGRT/SBRT 相关的临床研究进行讨论，届时还将实地观摩浙江省肿瘤医院胸腹部恶性肿瘤 IGRT/SBRT 治疗操作流程。欢迎全国肿瘤放射治疗界同道们积极参与！

会务组联系方式：地址：杭州市半山桥广济路 38 号浙江省肿瘤医院放疗科(310022)；联系人：许亚萍(13857101269)，朱远(13588819010)，狄小云(13858065669)；传真：0571-88122082；电子邮箱：xuyaping1207@gmail.com,zhuyuan63@hotmail.com,dxy0612@yahoo.com.cn。(9 月 8 日计划到浙江省肿瘤医院观摩 IGRT/SBRT 治疗操作流程者请提前联系！)