

口腔鳞状细胞癌患者血清 cyfra21-1 水平变化及其与患者临床病理特征及预后的相关性研究

郝 瑞¹, 梁 艳²

(1. 西安市第四医院, 陕西 西安 710004; 2. 沧州口腔医院, 河北 沧州 061000)

摘 要: [目的] 探讨口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者血清 cyfra21-1 水平变化及其与患者临床病理特征及预后的相关性。[方法] 选择接受手术切除的 OSCC 患者 148 例, 术后病理确认 OSCC 68 例(OSCC 组, n=68), 良性肿瘤 80 例(良性肿瘤组, n=80)。取癌旁的正常黏膜组织作为对照(对照组, n=68)。患者入院时, 详细询问并记录其性别、年龄、吸烟史、嗜酒史、癌变部位、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、局部浸润等临床数据。采用酶联免疫吸附测定法测定血清 cyfra21-1 水平, 采用 Kaplan-Meier 法计算不同血清 cyfra21-1 水平患者累积生存率, 运用 Log-rank 法进行比较。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 cyfra21-1 水平预测 OSCC 患者预后效力。应用 Cox 比例风险回归分析影响 OSCC 患者预后的危险因素。[结果] OSCC 组患者血清 cyfra21-1 水平显著高于良性肿瘤组和对照组($P<0.05$), 良性肿瘤组患者血清 cyfra21-1 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同性别、年龄、癌变部位、吸烟史、嗜酒史患者间术前血清 cyfra21-1 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$), 不同 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、局部浸润患者间术前血清 cyfra21-1 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素、多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, III~IV 期、高分化、有淋巴结转移、血清 cyfra21-1 水平 ≥ 3.85 ng/ml 不利于 OSCC 患者预后($P<0.05$)。血清 cyfra21-1 水平 ≥ 3.85 ng/ml 的 OSCC 患者 5 年累积生存率为 64.15%, 显著低于血清 cyfra21-1 水平 < 3.85 ng/ml 的 OSCC 患者($P<0.05$)。[结论] 术前血清 cyfra21-1 水平可作为预测 OSCC 患者预后的重要指标。

主题词: 口腔鳞状细胞癌; cyfra21-1; 病理特征; 预后

中图分类号: R730.261 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)12-1176-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B007

Correlation Between Serum Cyfra21-1 Levels and Clinicopathological Features and Prognosis in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma

HAO Rui¹, LIANG Yan²

(1. Xi'an No.4 Hospital, Xi'an 710004, China; 2. Cangzhou Stomatological Hospital, Cangzhou 061000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the changes of serum cyfra21-1 levels in patients with oral squamous cell carcinoma(OSCC) and their correlation with clinicopathological features and prognosis. [Methods] There was 148 cases with OSCC undergo surgical resection were selected as study subjects, OSCC of 68 cases were confirmed by pathological examination(OSCC group, n=68), 80 cases were benign tumor(benign tumor group, n=80). Normal mucosa tissues beside the cancer were taken as control (control group, n=68). Patients were asked for detailed records of their gender, age, smoking history, alcohol consumption history, location of cancer, TNM stage, differentiation, lymph node metastasis, local invasion and other clinical data. The level of serum cyfra21-1 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The cumulative survival rate was calculated by Kaplan-Meier method in different serum cyfra21-1 levels, and then compared by Log-rank method. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the serum cyfra21-1 level parameters and predict the prognosis of patients with OSCC. Cox proportional hazards regression analysis was used to analyze the risk factors of prognosis in patients with OSCC. [Results] The level of serum CYFRA21-1 in OSCC group was significantly higher than that in benign tumor group and normal control group($P<0.05$), and the serum cyfra21-1 level in the benign tumor group was not significantly different from that in the normal control group($P>0.05$). There were no significant difference in preoperative serum cyfra21-1 levels between different gender, age, location of cancer, smoking history and alcohol consumption history ($P>0.05$), there were significant differences in preoperative serum cyfra21-1 levels between patients with different TNM stages, differentiation, lymph node metastasis and local invasion($P<0.05$). Single factor analysis and multi factor Cox regression showed that III~IV stage, high differentiation, lymph node metastasis, serum cyfra21-1 level ≥ 3.85 ng/ml were not conducive to the prognosis of patients with OSCC($P<0.05$). The 5 year survival of the serum level of cyfra21-1 ≥ 3.85 ng/ml OSCC patients was 64.15%, significantly lower than that of the serum level of cyfra21-1 < 3.85 ng/ml patients($P<0.05$). [Conclusion] Preoperative serum cyfra21-1 levels can be used as an important predictor of prognosis in patients with OSCC.

Subject words: oral squamous cell carcinoma; cyfra21-1; pathological features; prognosis

通讯作者: 郝瑞, 主治医师, 硕士; 西安市第四医院口腔科, 陕西省西安市解放路 21 号 (710004); E-mail: hrui323@163.com

收稿日期: 2017-09-19; **修回日期:** 2017-11-07

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是头颈部常见恶性肿瘤,约占所有新诊断癌症病例的3%^[1],多数情况下确诊时已中晚期。特异性癌症分子水平检测可能有助于恶性肿瘤的早期筛查。细胞角蛋白19片段21-1(cyfra21-1)是存在于上皮组织恶性肿瘤细胞中的一种细胞角蛋白19的可溶性片段^[2]。恶性肿瘤患者机体内,激活的蛋白酶可促进恶性上皮细胞降解,促使大量的细胞角蛋白片段释放并进入血液^[3]。有研究指出,在OSCC、甲状腺癌、鼻咽癌、肺癌、宫颈癌、食管鳞状细胞癌患者中,血清cyfra21-1表达水平显著高于正常人群^[4-7],且许多研究人员已经证实,血清cyfra21-1水平可作为不同癌症的肿瘤标志物^[4-7]。然而,在OSCC患者中相关血清cyfra21-1水平与患者临床病理特征及预后相关性的研究较少。本研究探讨血清cyfra21-1水平与OSCC患者临床病理特征及预后相关性,以期为OSCC早期诊断提供分子生物学循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2008年1月至2011年12月西安市第四医院拟行OSCC手术切除患者148例,最终术后病理确认OSCC 68例(OSCC组, n=68),良性肿瘤80例(良性肿瘤组, n=80)。取癌旁的正常黏膜组织作为对照(对照组, n=68)。其中,OSCC组男性25例,女性43例;年龄39~80岁,平均 58.97 ± 14.28 岁。良性肿瘤组男性27例,女性53例;年龄38~78岁,平均 60.94 ± 14.25 岁。患者在性别、年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得我院医学伦理学委员会批准,且所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有OSCC均经术后病理确认;无其他脏器严重疾病;术前均未接受过放疗、化疗或其他特殊治疗;住院时间 >7 d;分化程度参照WTO标准;TNM分期参照国际抗癌联盟的分类方法;由直系亲属知情同意并签署知情同意书,提供患者的详细资料。排除标准:伴有心、肝、脾、肺、肾等重要脏器损伤;治疗过程中死亡;临床资料不完整或随访资料丢失;未签署科研研究知情同意书患者。

1.3 研究方法

患者入院时,详细询问并记录其性别、年龄、吸烟史、嗜酒史、癌变部位、TNM分期、分化程度、淋巴结转移、局部浸润等临床数据。连续或累积吸烟6个月或以上,每天 >10 只,定义为吸烟史;饮酒史5年以上,男性乙醇摄入量每天 >40 g,女性乙醇摄入量每天 >20 g,定义为嗜酒史。所有患者术前采集清晨空腹静脉血5~10ml,3000rpm离心10min后,取上清 -20°C 保存,利用美国R&D systems公司生产的人cyfra21-1 ELISA试剂盒采用酶联免疫吸附测定法测定。采用电话或患者入院体检等形式进行随访,随访时间间隔为半年至1年,复查癌变部位有无复发、转移及患者生存情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行统计学分析。计量资料采用 t 检验或多因素方差分析,以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法进行累积生存率计算,运用Log-rank法进行比较。采用Cox比例风险回归进行单因素、多因素分析。通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC),筛选切点,计算曲线下面积(area under curve, AUC)评估血清cyfra21-1水平参数预测OSCC患者预后效力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者血清cyfra21-1水平比较

OSCC组患者中血清cyfra21-1水平显著高于良性肿瘤组和对照组($P < 0.05$),良性肿瘤组患者中血清cyfra21-1水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(Table 1)。

2.2 OSCC患者血清cyfra21-1水平与临床病理特征的相关性

不同性别、年龄、癌变部位、吸烟史、嗜酒史患者间术前血清cyfra21-1水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),不同TNM分期、分化程度、淋巴结转移、局部浸润患者间术前血清cyfra21-1水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(Table 2)。

2.3 影响OSCC患者预后的单因素分析

ROC曲线分析结果显示,血清cyfra21-1水平预

Table 1 Comparison of serum cyfra21-1 levels among the three groups

Groups	n	Serum Cyfra21-1 level (ng/ml)
OSCC group	68	3.85±0.77
Benign tumor group	80	1.64±0.33
Control group	68	1.57±0.38

Table 2 Correlation between serum cyfra21-1 levels and clinicopathological features in patients with OSCC

Clinicopathological features	n	Serum cyfra21-1 level (ng/ml)	t/F	P
Gender			0.30	0.77
Male	25	3.81±0.59		
Female	43	3.86±0.78		
Age (years)			0.38	0.72
<60	35	3.82±0.68		
≥60	33	3.87±0.79		
Canceration site			0.19	0.84
Tongue	25	3.83±0.67		
Gums	15	3.87±0.54		
Floor of the mouth	12	3.85±0.81		
Cheek	12	3.83±0.56		
Others	4	3.84±0.77		
TNM staging			3.04	<0.01
I ~ II	38	3.55±0.75		
III ~ IV	30	4.12±0.78		
Differentiation degree			2.84	0.01
Poorly differentiated and moderately differentiated	32	3.57±0.75		
Highly differentiated	36	4.11±0.82		
Lymph node metastasis			2.57	0.03
Yes	15	3.59±0.87		
No	53	4.08±0.71		
Local invasion			2.42	0.04
Yes	12	3.99±0.68		
No	56	3.64±0.74		
Smoking history			1.02	0.26
Yes	18	3.94±0.66		
No	50	3.76±0.78		
Alcohol consumption history			1.33	0.24
Yes	22	3.95±0.85		
No	46	3.74±0.72		

测 OSCC 患者预后的最佳截断值为 3.85ng/ml ($P < 0.05$), 灵敏度为 80.65%, 特异度为 72.54%。单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, 性别、年龄、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、局部浸润、血清 cyfra21-1 水平是影响 OSCC 患者预后的危险因素 ($P < 0.05$) (Table 3)。

2.4 影响 OSCC 患者预后的多因素分析

多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, III~

IV 期、高分化、有淋巴结转移、血清 cyfra21-1 水平 ≥ 3.85 ng/ml 不利于 OSCC 患者预后 ($P < 0.05$)。血清 cyfra21-1 水平 ≥ 3.85 ng/ml 的 OSCC 患者 5 年累积生存率为 64.15%, 显著低于血清 cyfra21-1 水平 < 3.85 ng/ml 的 OSCC 患者 ($P < 0.05$) (Table 4, Figure 1)。

3 讨论

细胞角蛋白是构成细胞骨架的一类中间丝状物, 类型众多。不同的角蛋白片段表达具有组织分布的特异性, 鳞癌和腺癌主要表达角蛋白 19 片段, 小细胞未分化癌则主要表达角蛋白 18 片段或仅有少量表达 19 片段^[8]。细胞癌变或凋亡后, 细胞中含有的角蛋白的碎片经降解后变成可溶性物质而释放入血^[9]。Cyfra21-1 属于细胞角蛋白 19 片段, 由细胞结构中细胞角蛋白 19 的两个单克隆抗体组成, 主要存在于肺癌、食管癌等上皮起源的肿瘤细胞的胞浆中。肺腺癌、肺鳞癌中也存在 cyfra21-1 表达。大量研究证实, cyfra21-1 是非小细胞肺癌的首选标志物, 检测灵敏度可达 60%, 特异性可达 95%, 对非小细胞肺癌的早期诊断、疗效监测和预后判断均有重要

意义^[10]。此外, 由于细胞角蛋白 19 片段的血清产物 cyfra21-1 为非器官特异性肿瘤标志物, 所以在临床应用时需结合患者临床病理特征, 以作出更为准确的判断。然而, 在 OSCC 患者中相关血清 cyfra21-1 水平与患者临床病理特征及预后相关性的研究较少。

本研究中, 术前 OSCC 患者血清 cyfra21-1 水平显著高于良性肿瘤组和对照组, 血清 cyfra21-1 水平

Table 3 Univariate Cox proportional hazard regression analysis of prognostic factors in patients with OSCC

Influence factors	n	5 years survival (%)	HR	P
Gender			0.74	0.02
Male	25	80		
Female	43	86.05		
Age (years)			0.56	<0.01
<60	35	85.71		
≥60	33	78.79		
Canceration site			2.02	0.85
Tongue	25	82.11		
Gums	15	80.65		
Floor of the mouth	12	83.56		
Cheek	12	80.77		
Others	4	84.02		
TNM staging			0.35	<0.01
I ~ II	38	87.21		
III ~ IV	30	76.05		
Differentiation degree			0.44	<0.01
Poorly differentiated and moderately differentiated	32	86.71		
Highly differentiated	36	78.02		
Lymph node metastasis			0.26	<0.01
Yes	15	75.25		
No	53	88.64		
Local invasion			0.18	<0.01
Yes	12	76.27		
No	56	86.55		
Smoking history			1.52	0.64
Yes	18	82.33		
No	50	84.15		
Alcohol consumption history			1.41	0.54
Yes	22	83.51		
No	46	84.34		
Serum CYFRA21-1 level (ng/ml)			0.12	<0.01
<3.85	37	89.24		
≥3.85	31	74.26		

Table 4 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis on prognosis of patients with OSCC

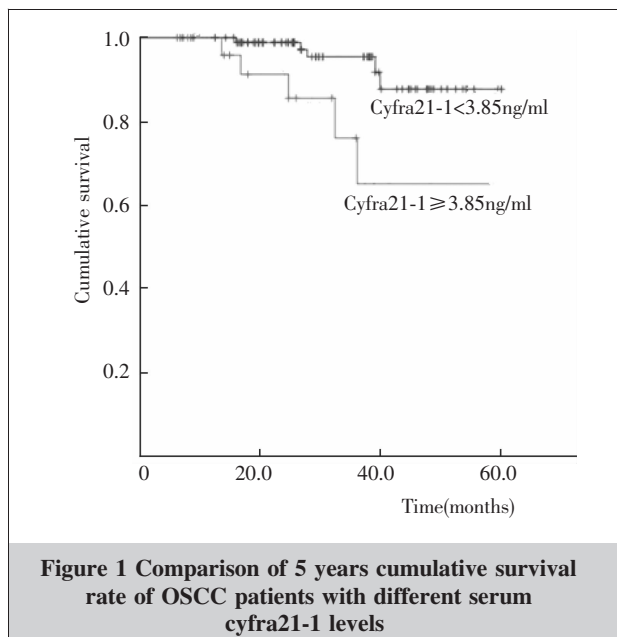
Factors	OR	95%CI	SE	β	χ ²	P
TNM stage was III ~ IV	1.568	1.201~2.514	0.252	0.124	10.35	0.01
High differentiation	1.262	1.055~1.864	0.351	0.157	11.46	0.03
Lymph node metastasis	1.127	1.025~1.505	0.148	-0.124	6.38	0.01
Serum cyfra21-1 level ≥ 3.85ng/ml	1.067	1.006~1.328	0.207	0.215	4.58	<0.01

与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、局部浸润临床病理特征存在密切联系。后经 Cox 比例风险回归证实,术前血清 cyfra21-1 水平 ≥ 3.85ng/ml 不利于 OSCC 患者预后,血清 cyfra21-1 水平 ≥ 3.85ng/ml 的 OSCC 患者 5 年累积生存率为 64.15%, 显著低于血清

疾病中的诊断价值。

本研究存在一定局限性,样本量较少制约本研究结论的全面性;纳入的患者可能未排除其它未知影响因素,对结论也会造成影响。总之,术前血清 cyfra21-1 水平可作为预测 OSCC 患者预后的重要指

cyfra21-1 水平 < 3.85ng/ml 的 OSCC 患者。本研究证实术前血清 cyfra21-1 水平可作为预测 OSCC 患者预后的重要指标。任光辉等^[11]通过探讨手术联合化疗治疗 OSCC 的近期疗效及相关肿瘤标志物判断预后的价值发现,术前血清 cyfra21-1 含量较高的患者肿瘤复发及已死亡患者显著高于存活和未复发患者,提示术前血清 cyfra21-1 水平对其预后判断具有一定的临床参考价值。钟进等^[12]的研究指出血清 cyfra21-1 水平与 OSCC 患者临床分期呈正相关。贾坤等^[13]的研究指出血清 cyfra21-1 可用于食管鳞癌的辅助诊断,并需结合患者临床病理特征及鳞状细胞癌抗原水平,以作出更为准确的判断。Singh 等^[14]的研究也指出血清 cyfra21-1 水平与 OSCC 患者的临床病理学特征存在关联,提出血清 cyfra21-1 水平可作为口腔疾病分期的一个辅助的血清学标志物。Cyfra21-1 所发挥的临床价值除存在于 OSCC 患者外还存在于其它疾病中。袁腾飞等^[15]的研究指出,血清 cyfra21-1 水平的升高可能提示尿微量白蛋白异常,对早期诊断慢性肾脏病有一定参考价值。Trapé 等^[16]的研究指出腹水肿瘤标志物 cyfra21-1 的测定有助于腹水患者临床诊断评估。上述研究均指出血清 cyfra21-1 水平在不同



标, 本研究为 OSCC 早期诊断提供分子生物学循证医学证据。

参考文献:

- [1] De CCM, de Souza DL, Curado MP. International incidence of oropharyngeal cancer: a population-based study [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(6): 484–490.
- [2] Ohlendorf D, Oremek GM, Groneberg DA. Cyfra 21-1 [J]. *Zentralblatt Für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz Und Ergonomie*, 2017, 67(4): 224–225.
- [3] Trapé J, Gurt G, Franquesa J, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers CYFRA21-1 and CA125 in the differential diagnosis of ascites [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35 (10): 5655–5660.
- [4] Yamamoto K, Oka M, Hayashi H, et al. CYFRA 21-1 is a useful marker for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2015, 79(9): 1647–1655.
- [5] Wu HH, Wang PH, Yeh JY, et al. Serum cytokeratin-19 fragment (Cyfra 21-1) is a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2014, 53 (1): 30–34.
- [6] Yuan C, Kai Y, Hong T, et al. Diagnostic values of serum tumor markers Cyfra21-1, SCCAg, ferritin, CEA, CA19-9, and AFP in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(1): 3381–3386.
- [7] Piao X, Kong TW, Chang SJ, et al. Pretreatment serum CYFRA 21-1 level correlates significantly with survival of cervical cancer patients: a multivariate analysis of 506 cases [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1): 89–93.
- [8] Hanada S, Nishiyama N, Mizuguchi S, et al. Clinicopathological significance of combined analysis of cytokeratin19 expression and preoperative serum CYFRA21-1 levels in human lung squamous cell carcinoma [J]. *Osaka City Med J*, 2013, 59(1): 35–44.
- [9] Yang CF, Jia Y, Yan CH. The application of CYFRA21-1 in cervical lesions screening in high-risk human papillomavirus infected women [J]. *Ginekol Pol*, 2016, 87(9): 617–620.
- [10] Duan XC, Cui Y, Gong M, et al. Variations in serum CEA and CYFRA21-1 levels before and after surgery facilitate prognosis of non-small cell lung cancer patients [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2015, 18(6): 358–364. [段新春, 崔永, 龚民, 等. 手术前后血清 CEA 和 CYFRA21-1 水平的变化有助于预测非小细胞肺癌患者的预后 [J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(6): 358–364.]
- [11] Ren GH, Hao XY, Ma BL. Effect of chemotherapy combined with surgery for oral squamous cell carcinoma and predictive value of Cyfra21-1 on prognosis [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2015, 30(1): 54–56. [任光辉, 郝晓妍, 马斌林. 手术联合化疗对口腔鳞癌的疗效及 Cyfra21-1 对其预后的预测价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(1): 54–56.]
- [12] Zhong J, Liu J, Hao CX, et al. Correlation of computed tomography perfusion and Cyfra21-1 in head and neck squamous carcinoma [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2015, 31(7): 1086–1089. [钟进, 刘筠, 郝彩仙, 等. 头颈部鳞癌 CT 灌注成像与血清 Cyfra21-1 含量的临床相关性研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(7): 1086–1089.]
- [13] Jia K, Li W, Cai M, et al. Clinical significance of serum Cyfra21-1 and squamous cell carcinoma antigen levels in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2015, 1 (27): 4342–4349. [贾坤, 李薇, 蔡梦, 等. Cyfra21-1 和鳞状细胞癌抗原对食管鳞状细胞癌的诊断和临床意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 1(27): 4342–4349.]
- [14] Singh P, Barpande SR, Bhavthankar JD, et al. Serum Cyfra 21-1 levels in oral squamous cell carcinoma patients and its clinicopathologic correlation [J]. *Indian J Dent Res*, 2017, 28(2): 162–168.
- [15] Yuan TF, Li Y, Peng R. Changes and clinical significance of serum Cyfra21-1 in patients with chronic kidney disease [J]. *Hainan Medical Journal*, 2017, 28(5): 771–773. [袁腾飞, 李艳, 彭锐. 慢性肾脏病患者血清 Cyfra21-1 水平的变化及临床意义 [J]. *海南医学*, 2017, 28(5): 771–773.]
- [16] Trapé J, Gurt G, Franquesa J, et al. Diagnostic Accuracy of Tumor Markers CYFRA21-1 and CA125 in the Differential Diagnosis of Ascites [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35 (10): 5655–5660.