

论 著

(临床研究)

术前联合检测肿瘤标志物在预测食管癌预后中的意义

蒋之胜, 胡力文, 丛壮壮, 周 海, 刘开超, 王高明, 申 翼

【摘要】 目的 探讨术前联合检测肿瘤标志物血清水平对食管癌患者术后预后的评估意义。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 12 月于东部战区总医院心胸外科行食管癌根治术的 276 例患者临床资料并进行随访。分析术前性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、Cyfra21-1 血清水平及术后食管癌浸润深度、淋巴结转移、临床 TNM 分期、肿瘤最大直径与食管癌患者生存预后的关系;使用 Kaplan-Meier 法和 ROC 曲线分析术前联合检测肿瘤标志物对食管癌患者术后预后的评估能力。**结果** 食管癌浸润深度、淋巴结转移、细胞分化、临床 TNM 分期、肿瘤最大直径与食管癌患者生存预后有关($P<0.05$)。肿瘤标志物 SCC、Cyfra21-1 血清水平平均与术后临床 TNM 分期呈正相关关系($r=0.211, P<0.01; r=0.121, P<0.05$)。SCC($P<0.001$)、Cyfra21-1($P=0.001$)、细胞分化($P=0.001$)、TNM 分期($P<0.001$)是食管癌患者术后预后的独立危险因素。术前联合检测肿瘤标志物(SCC+Cyfra21-1)对食管癌患者术后预后预测的线下面积(AUC=0.707, $P<0.001$)优于单个指标,且略低于 TNM 分期(AUC=0.751, $P<0.001$)。**结论** 术前联合检测肿瘤标志物(SCC+Cyfra21-1)对食管癌术后患者生存预测具有较高的敏感性,可作为食管癌预后预测的潜在标志物。

【关键词】 食管癌;肿瘤标志物;联合预测;生存预后**【中图分类号】** R655.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)05-0461-07**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.05.003

The significance of preoperative combined detection of tumor markers in predicting the prognosis of esophageal cancer

JIANG Zhi-sheng¹, HU Li-wen², CONG Zhuang-zhuang², ZHOU Hai², LIU Kai-chao², WANG Gao-ming², SHEN Yi²

(1. Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui, China; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective The significance of preoperative combined detection of serum level of tumor markers in evaluating the prognosis of patients with esophageal cancer was discussed. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 276 patients who underwent radical resection of esophageal cancer in the Department of Cardiothoracic Surgery of the General Hospital of the Eastern Theater Command from January 2014 to December 2016, and followed up. Analysis of preoperative gender, age, body mass index (BMI), the tumor markers alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), squamous cell carcinoma antigen (SCC), Cyfra21-1 serum levels, postoperative depth of invasion, lymph node metastasis, clinical TNM stage, maximum tumor diameter and postoperative survival prognosis of esophageal cancer patients, Kaplan-

Meier method and ROC curve were used to analyze the ability of preoperative combined detection of tumor markers to evaluate postoperative prognosis of patients with esophageal cancer. **Results** Depth of invasion, lymph node metastasis, cell differentiation, clinical TNM stage, and the maximum tumor diameter were related to the survival and prognosis of pa-

基金项目:国家自然科学基金(81702444);江苏省自然科学基金(BK20160606)**作者单位:**233030 蚌埠,蚌埠医学院研究生院(蒋之胜);210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)心胸外科(胡力文、丛壮壮、周 海、刘开超、王高明、申 翼)**通信作者:**申 翼, E-mail: dryishen@nju.edu.cn

tients with esophageal cancer ($P < 0.05$). The serum levels of preoperative tumor markers SCC and cyfra21-1 were positively correlated with postoperative clinical TNM staging ($r = 0.211$, $P < 0.01$; $r = 0.121$, $P < 0.05$). SCC ($P < 0.001$), Cyfra21-1 ($P = 0.001$), cell differentiation ($P = 0.001$) and TNM stage ($P < 0.001$) were independent risk factors for postoperative prognosis of esophageal cancer patients. Preoperative combined detection of tumor markers (SCC+Cyfra21-1) was better than a single indicator in predicting the prognosis of esophageal cancer patients ($AUC = 0.707$, $P < 0.001$), and slightly lower than TNM stage ($AUC = 0.751$, $P < 0.001$). **Conclusion** Preoperative combined detection of tumor markers (SCC+Cyfra21-1) is highly sensitive to postoperative survival prediction of patients with esophageal cancer, and can be used as a potential marker for prognosis prediction of esophageal cancer.

[Key words] esophageal cancer; tumor markers; combined prediction; survival prognosis

0 引言

食管癌是全球常见的消化系统恶性肿瘤之一。全球肿瘤流行病统计数据(GLOBOCAN2018)显示,在世界范围内,新增食管癌 57.2 万例,2018 年预计有 50.9 万例死于食管癌^[1]。我国食管癌的新增病例数居世界首位,发病约占全球的 50%,是世界上食管癌最高发的国家之一^[2-3]。在我国食管癌病理类型以鳞状细胞癌为主占到 90%以上。外科手术是可切除食管癌患者首选的主要治疗方法,随着医疗卫生技术的进步、微创理念及加速康复外科(ERAS)理念的发展,患者的长期预后有了明显的提高^[4]。但由于食管癌手术方式复杂,术后并发症较多,手术切除后复发率较高,其 5 年存活率为 40%左右^[5]。

术后临床指标 TNM 分期是医学界公认的主要评估食管癌患者生存预后的因素。然而, TNM 分期指标只有在食管癌手术切除及淋巴结清扫后才能获取,因此对食管癌患者进行手术之前的预后评估是相当困难的。对于体质较差或者难以施行手术的患者来说,其 TNM 的评估具有一定难度。肿瘤标志物(TMs)是肿瘤细胞在其生长和增殖过程中产生的,或由于与肿瘤的反应而被人体异常分泌的生物分子。它们在健康人中低水平表达,但在癌症患者中表达增加。它们可以反映出肿瘤的存在。研究表明,血清 TMs 在癌症的诊断,治疗和预后,监测中起着重要作用^[6-8]。由于其便利性和非侵入性,血清 TMs 被广泛应用于临床。尽管在许多肿瘤(例如胰腺癌、卵巢癌、胃肠道癌、乳腺癌和肺癌)中都有采用术前血清 TMs 水平预测肿瘤患者预后的报道,但在食管癌中研究较少。目前已有的研究表明,术前血清 CA19-9、CA125、SCC、Cyfra21-1 的高表达对食管癌诊断与预后评估均有一定价值^[9-11],单纯的 TMs 对食管癌患者术后生存率评估价值尚可,但缺乏较高的敏感性。本研究分析了传统 TMs 在食管癌患者术前血清中的表达水平,并随访胸心外科行

手术治疗的食管癌患者的预后情况,通过联合术前 TMs 对食管癌术后患者的生存情况进行更精确评价,作为术前评估的个体化指标,对患者治疗方案的制定有一定参考价值,并且肿瘤指标联合预测可以对患者的术后病理分期预测进行补充,更准确地预测患者术后预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在东部战区总医院心胸外科行食管癌根治术的 276 例食管癌患者临床资料。纳入标准:①术后病理确诊为食管鳞状细胞癌;②行根治性食管癌切除术;③具有完整的临床资料及随访信息;④所有患者是同一术者手术。排除标准:①合并肝肾功能或者血液系统疾病者;②同时或既往患有其他恶性肿瘤病史;③围手术期死亡者(术后 1 个月内因严重并发症死亡者);④术前行新辅助治疗的患者。

1.2 手术方法 所有患者均进行胸段食管鳞癌根治术(行 Mcknoen 术式),在患者的右胸后外侧、颈部 U 字型、上腹部正中做切口后,进行全胸段食管合并贲门和患者部分小弯切除,在大弯侧胃管经食管床进行颈部与食管吻合术,在手术过程中进行纵隔、上腹部淋巴结清除。

1.3 随访 收集食管癌患者病历,将其各项信息录入数据库中,收集的信息包括:术前临床指标:性别、年龄、体重指数、肿瘤标志物血液水平[肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、Cyfra21-1];术后指标(肿瘤位置、肿瘤最大直径、TNM 分期、细胞分化及术后临床结果)及随访信息(复发情况、生存状态)。随访和数据收集方式为患者术后门诊复诊或电话方式随访,患者术后第 1~2 年间隔 4 个月门诊复诊 1 次,第 3~5 年每半年复诊 1 次。满 5 年者,每 1 年复诊 1 次。年龄、肿瘤最大直径及肿瘤标志物 AFP、CEA、CA19-9、SCC、Cyfra21-1 水平以

中位数分组。体重指数 (BMI) 根据中国肥胖问题工作组划分为: BMI < 18.5 kg/m² 为低体重, 18.5 ~ 23.9 kg/m² 为正常体重, 24.0 ~ 27.9 kg/m² 为超重, BMI ≥ 28.0 kg/m² 为肥胖。食管癌组织分型及临床分期根据美国癌症联合委员会 (AJCC) 制定的第八版食管鳞癌 TNM 分期系统。总体生存期 (OS) 定义为从手术日期到死亡或最后一次随访之间的时间间隔。随访期为 60 个月, 截止到 2019 年 12 月随访结束。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 率的比较使用卡方检验或 Fisher 精确概率法。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 各组间的比较采用 Log rank 检验。Cox 单因素和多因素生存风险回归模型分析食管癌患者生存预后的影响因素。采用 Spearman 相关分析观察食管癌术前和术后临床指标的相关性。受试者工作特征 (ROC) 曲线评估食管癌患者各临床指标预测效能。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征 276 例食管癌患者中, 男 215 例, 女 61 例。中位年龄 65.5 岁; 肿瘤最大直径中位数为 3.0 cm; AFP 中位数为 2.73 μg/L; CEA 中位数为 1.90 μg/L; CA19-9 中位数为 8.60 IU/mL; CA125 中位数为 8.40 IU/mL; SCC 中位数为 0.90 ng/mL; Cyfra21-1 中位数为 2.66 ng/mL。患者的临床病理特征见表 1。

表 1 食管癌患者术前及术后临床病理特征 ($n = 276$)

指标	统计结果 [n (%)]
性别 (男/女)	215 (77.9) / 61 (22.1)
年龄 (<65.5/≥65.5 岁)	138 (50.0) / 138 (50.0)
BMI (≤18.5/18.6~23.9/24.0~27.9/≥28.0 kg/m ²)	30 (10.9) / 142 (51.6) / 85 (40.0) / 18 (6.5)
肿瘤位置 (上/中/下段)	16 (5.8) / 192 (70.1) / 66 (24.1)
肿瘤最大直径 (<3.0/≥3.0 cm)	96 (34.8) / 180 (65.2)
AFP (<2.73/≥2.73 μg/L)	138 (50.0) / 138 (50.0)
CEA (<1.90/≥1.90 μg/L)	128 (46.4) / 148 (53.6)
CA19-9 (<8.60/≥8.60 IU/mL)	137 (49.7) / 139 (50.3)
CA125 (<8.40/≥8.40 IU/mL)	136 (49.6) / 140 (50.4)
SCC (<0.90/≥0.90 ng/mL)	125 (45.3) / 151 (54.7)
Cyfra21-1 (<2.66/≥2.66 ng/mL)	135 (49.1) / 140 (50.9)
浸润深度 (T1/T2/T3/T4)	57 (20.7) / 73 (26.4) / 143 (51.8) / 3 (1.1)
淋巴结转移 (N0/N1/N2/N3)	158 (57.2) / 72 (26.1) / 30 (10.9) / 16 (5.8)
TNM 分期 (I/II/III/IV)	55 (19.9) / 106 (38.4) / 96 (34.8) / 19 (6.9)
细胞分化 (高/中/低)	39 (14.1) / 157 (56.9) / 80 (29.0)

2.2 食管癌患者随访情况和总的生存趋势 截止随访结束, 276 例食管癌患者中, 存活 128 例 (46.4%), 死亡 148 例 (53.6%)。所有患者均有完整随访资料, 术后随访时间 3 ~ 72 个月, 中位随访时间 40 个月。本组食管癌患者术后 1、3、5 年总生存率分别为 85.5%、53.3%、45.5%, 见图 1。

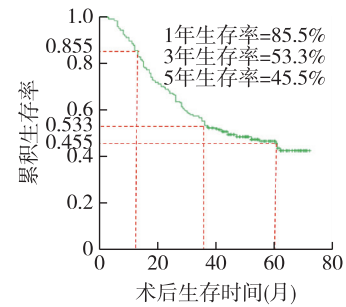


图 1 食管癌患者的总生存趋势

2.3 术后临床病理指标与食管癌患者生存预后的关系 Kaplan-Meier 生存分析显示, 浸润深度 T₁₊₂ 患者 (130 例) 平均食管癌术后生存时间长于 T₃₊₄ 期食管癌患者 (146 例), 其累积生存率分别为 62.1%、31.1% ($P < 0.001$); 未发生淋巴结转移的食管癌患者 (158 例) 平均生存时间长于发生转移的食管癌患者 (118 例), 其累积生存率分别为 62.3%、23.4% ($P < 0.001$); 因发生远处转移 (M) 的患者仅有 2 例, 未进行是否远处转移间比较; I + II 期食管癌患者 (161 例) 平均生存时间长于 TNM 分期 III + IV 食管癌 (115 例), 其累积生存率分别为 61.8%、25.2% ($P < 0.001$); 细胞中高分化的食管癌患者 (196 例) 平均生存时间长于细胞低分化者 (80 例), 其累积生存率分别为 52.6%、32.2% ($P < 0.001$); 肿瘤直径越小的患者预后越好 (<3.0 vs ≥3.0 cm, 按照中位数分组), 以 3.0 cm 为分界的肿瘤直径累积生存率依次是 68.7%、32.9% ($P < 0.001$)。上述结果表明, 术后临床病理指标肿瘤浸润深度 (T)、淋巴结转移 (N)、临床 TNM 分期、细胞分化、肿瘤大小是影响食管癌生存的重要因素。见图 2。

2.4 术前临床指标年龄、性别、BMI、肿瘤位置对食管癌患者生存预后的影响 Kaplan-Meier 生存分析表明, ≥65.5 岁的食管癌患者 (138 例) 平均术后生存时间长于 <65.5 岁食管癌患者 (138 例), 其累积生存率分别为 55.0%、38.3% ($P = 0.025$); 性别、BMI 及肿瘤位置对食管癌患者术后生存期的影响差异无统计学意义 ($P = 0.185$ 、 $P = 0.245$ 、 $P = 0.426$)。见图 3。

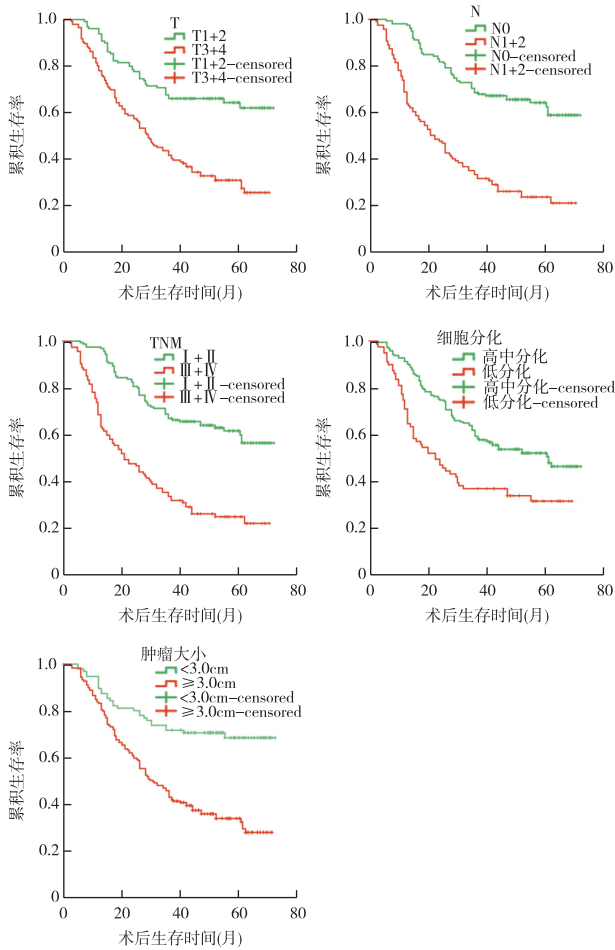


图 2 术后临床指标与食管癌患者生存预后的关系

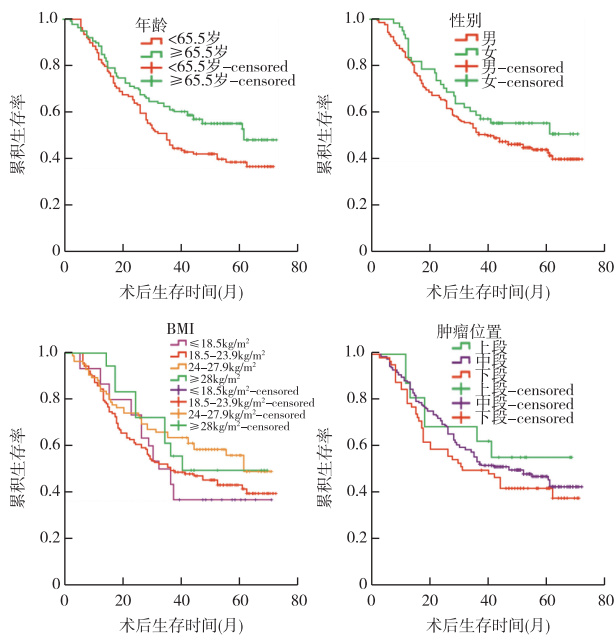


图 3 术前年龄、BMI、性别、肿瘤位置与食管癌患者生存预后的关系

2.5 术前临床指标肿瘤标志物对食管癌患者生存预后的影响

术前临床指标肿瘤标志物 AFP、CEA、

CA19-9、CA125、SCC、Cyfra21-1 血清水平按中位数分为低水平组和高水平组, Kaplan-Meier 生存分析显示, SCC 和 Cyfra21-1 低水平组食管癌患者术后预后较好 ($P < 0.001$, $P = 0.001$)。其他 4 个术前临床指标肿瘤标志物 AFP、CEA、CA19-9、CA125 血清水平中位数分组的方法对食管癌患者术后生存期的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。

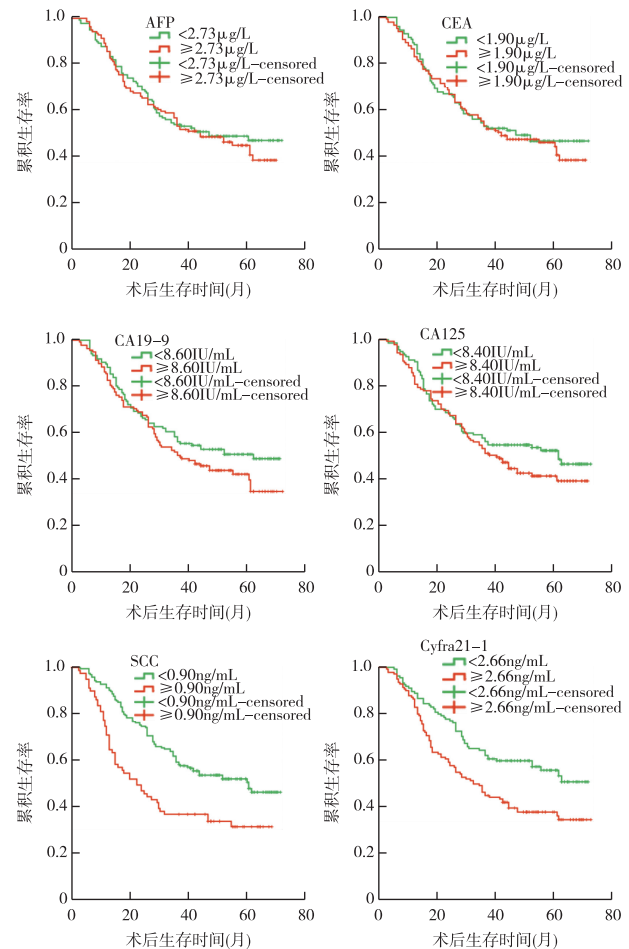


图 4 术前临床指标肿瘤标志物与食管癌患者生存预后的关系

2.6 食管癌患者术前临床指标和术后临床病理指标两两之间的定量相关性分析

Spearman 等级相关检验分析结果显示: T 与 N ($r = 0.427$, $P < 0.01$)、TNM 分期 ($r = 0.641$, $P < 0.01$) 呈正相关; N 与 TNM 分期 ($r = 0.862$, $P < 0.01$) 呈正相关; 分化与 T ($r = 0.240$, $P < 0.01$)、N ($r = 0.399$, $P < 0.01$)、TNM 分期 ($r = 0.410$, $P < 0.01$) 呈正相关。术前临床指标中的 CA19-9 水平与细胞分化 ($r = 0.145$, $P < 0.01$) 呈正相关; CA19-9 水平与 T ($r = 0.114$, $P < 0.05$) 呈正相关; SCC 水平与 T ($r = 0.378$, $P < 0.01$)、N ($r = 0.164$, $P < 0.01$)、TNM 分期 ($r = 0.211$, $P < 0.01$) 呈正相关;

Cyfra21-1 水平与 T($r=0.106, P<0.05$)、TNM 分期($r=0.121, P<0.05$)亦呈正相关。

2.7 食管癌患者术前和术后临床指标的 Cox 单因素和多因素生存风险回归分析

2.7.1 Cox 单因素回归分析 术前临床指标中的年龄($P=0.027$)、SCC($P<0.001$)、Cyfra21-1($P=0.001$)、术后临床病理指标中的肿瘤最大直径($P<0.001$)、T($P<0.001$)、N($P<0.001$)、分化程度($P<0.001$)、TNM 分期($P<0.001$)均对食管癌患者生存预后有影响。见表 2。

2.7.2 Cox 多因素回归分析 术前 SCC($P<0.001$)、Cyfra21-1($P=0.014$)、术后细胞分化($P<$

0.001)、TNM 分期($P<0.001$)是食管癌患者生存预后的独立危险因素。血清肿瘤标志物 SCC 高水平组食管癌患者的死亡风险是低水平组的 2.064 倍($HR=2.064, 95\%CI: 1.458\sim 2.923$)；Cyfra21-1 高水平组食管癌患者的死亡风险是低水平组的 1.161 倍($HR=1.161, 95\%CI: 1.064\sim 1.267$)；术后临床病理指标中,细胞分化中低分化组食管癌患者的死亡风险约是中+高分化组患者的 1.835 倍($HR=1.835, 95\%CI: 1.289\sim 2.613$)；临床分期Ⅲ+Ⅳ期食管癌患者死亡风险约是Ⅰ+Ⅱ期的 2.595 倍($HR=2.595, 95\%CI: 1.817\sim 3.706$)。见表 3。

表 2 食管癌患者术前和术后临床病理指标的 Cox 单因素生存风险回归分析

指标	B	SE	Wald χ^2	df	HR(95%CI)	P 值
性别(女 vs 男)	-0.276	0.210	1.723	1	0.759(0.503~1.146)	0.189
年龄(≥ 65.5 vs <65.5 岁)	-0.367	0.166	4.874	1	0.693(0.500~0.960)	0.027
BMI			4.061	3		0.255
18.6~23.9 vs ≤ 18.5 kg/m ²	-0.070	0.255	0.076	1	0.932(0.565~1.537)	0.783
24.0~27.9 vs ≤ 18.5 kg/m ²	-0.423	0.281	2.263	1	0.655(0.377~1.137)	0.132
≥ 28.0 vs ≤ 18.5 kg/m ²	-0.346	0.405	0.731	1	0.707(0.320~1.564)	0.393
AFP(≥ 2.73 vs <2.73 μ g/L)	0.087	0.165	0.282	1	1.091(0.790~1.507)	0.596
CEA(≥ 1.90 vs <1.90 μ g/mL)	0.079	0.165	0.228	1	1.082(0.782~1.496)	0.633
CA19-9(≥ 8.60 vs <8.60 IU/mL)	0.248	0.165	2.253	1	1.282(0.927~1.773)	0.133
CA125(≥ 8.40 vs <8.40 IU/mL)	0.217	0.165	1.717	1	1.242(0.898~1.718)	0.190
SCC(≥ 0.90 vs <0.90 ng/mL)	0.741	0.175	17.963	1	2.099(1.490~2.957)	<0.001
Cyfra21-1(≥ 2.66 vs <2.66 ng/mL)	0.536	0.169	10.131	1	1.710(1.229~2.379)	0.001
肿瘤位置			1.674	2		0.433
中段 vs 上段	0.215	0.391	0.304	1	1.240(0.577~2.669)	0.581
下段 vs 上段	0.420	0.411	1.048	1	1.522(0.681~3.405)	0.306
T(T3+T4 vs T1+T2)	0.946	0.178	28.249	1	2.576(1.817~3.651)	<0.001
N(N1+N2+N3 vs N0)	1.198	0.169	49.928	1	3.312(2.376~4.617)	<0.001
TNM(Ⅲ+Ⅳ vs Ⅰ+Ⅱ)	1.108	0.168	43.742	1	3.029(2.181~4.207)	<0.001
细胞分化(低分化 vs 高+中分化)	0.640	0.172	13.839	1	1.896(1.354~2.656)	<0.001
肿瘤大小(≥ 3.0 vs <3.0 cm)	1.042	0.208	25.142	1	2.835(1.887~4.261)	<0.001

表 3 食管癌患者术前和术后临床病理指标的 Cox 多因素生存风险回归分析

指标	B	SE	Wald χ^2	df	HR(95%CI)	P 值
年龄	-0.013	0.010	1.555	1	0.988(0.968~1.007)	0.212
SCC(≥ 0.90 vs <0.90 ng/mL)	0.725	0.177	16.688	1	2.064(1.458~2.923)	<0.001
Cyfra21-1(≥ 2.66 vs <2.66 ng/mL)	0.149	0.045	11.214	1	1.161(1.064~1.267)	0.001
肿瘤大小(≥ 3.0 vs <3.0 cm)	0.071	0.067	1.128	1	1.073(0.942~1.223)	0.228
细胞分化(低分化 vs 中+高分化)	0.607	0.180	11.332	1	1.835(1.289~2.613)	0.001
TNM(Ⅲ+Ⅳ vs Ⅰ+Ⅱ)	0.954	0.182	27.498	1	2.595(1.817~3.706)	<0.001

2.8 ROC 曲线分析食管癌患者术前肿瘤标志物和术后临床病理指标与术后生存预后的关系 结果显示术前肿瘤标志物指标 ROC 曲线下面积(AUC)分别为: SCC (AUC = 0.686, $P < 0.001$); Cyfra21-1 (AUC = 0.639, $P < 0.001$)。术前 SCC 与 Cyfra21-1 联合线下面积(AUC = 0.707, $P < 0.001$)预测食管癌患者术后生存预后的能力略高于 T (AUC = 0.706, $P < 0.001$) 和 N (AUC = 0.706, $P < 0.001$), 低于 TNM 分期(AUC = 0.751, $P < 0.001$)。见图 5。

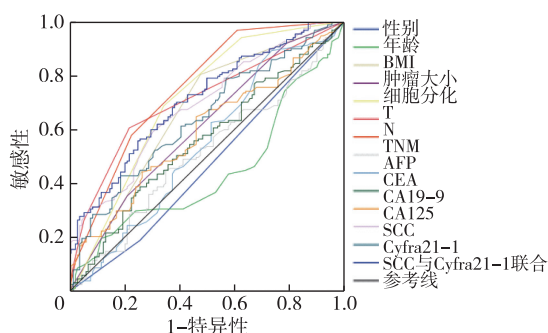


图 5 术前和术后临床指标预测食管癌患者术后生存预后的 ROC 曲线

3 讨 论

术后生存时间是评估食管癌患者治疗效果的重要指标。尽管近年来食管癌的发病率有所下降,但总体 5 年生存率仍然相对较低。临床 TNM 分期是世界公认的评估食管癌术后生存预后的金标准^[12]。在本研究中,食管癌患者累积生存率低与肿瘤浸润深度较深、淋巴结有转移、TNM 分期较晚相关。然而,TNM 分期是只能在手术后确认的临床病理指标,只能为术后的治疗策略提供理论依据,而对个体食管癌患者术前规划手术策略意义不大。因此,在术前寻找能够预测食管癌生存预后的标志物受到人们的关注。TMs 检测方便、价格实惠,为癌症的诊断、治疗和预后评估提供了重要的可替代方案。

SCC 是肿瘤相关抗原 TA-4 的一部分,TA-4 是一种由 Kato 和 Torigoe 首先分离的一种特定糖蛋白,亦是丝氨酸蛋白酶抑制物家族成员^[13]。在鳞状细胞癌患者中,SCC 被释放且经常升高^[11]。在肿瘤的诊断、复发及预后的判断中经常使用。治疗前血清 SCC 浓度与局部晚期宫颈癌复发成正相关^[14-15]。既往的研究表明,食管癌患者在治疗前血清 SCC

水平越高提示肿瘤分期相对较晚和不良的预后^[16-17]。CYFRA 21-1 是角蛋白家族的成员,是一种由 KRT19 基因编码的蛋白质^[18]。它在许多恶性肿瘤中过表达,例如肺癌和乳腺癌^[19-20]。既往一些研究对肿瘤标志物与肺癌、胃癌及宫颈癌患者的生存预后进行分析,已经证明高 Cyfra21-1 血清滴度对应于非小细胞肺癌和大肠癌患者的不良预后^[21-22]。

本研究表明,术前 SCC 和 CYFRA 21-1 水平升高表明 ESCC 患者预后较差。与 Cao 等^[11]和 Kosugi 等^[17]的研究一致。此外,本研究分析了术前 SCC 和 CYFRA 21-1 血清水平的预后价值。单因素分析表明,术前血清中 SCC 和 CYFRA 21-1 水平升高术后存活时间越短。Cox 多因素生存风险回归分析提示,术前血清肿瘤标志物 SCC 血清水平是影响食管癌患者术后预后的独立危险因素。我们还评估了术前血清 SCC 和 CYFRA 21-1 水平与临床病理学指标之间的相关性。肿瘤标志物 SCC、Cyfra21-1 血液水平均与术后临床 TNM 分期呈正相关关系。即 SCC、Cyfra21-1 血液水平越高,TNM 分期越晚。因此,猜测 SCC 和 Cyfra21-1 可能在肿瘤细胞生长、粘附、侵袭或转移中起作用^[23]。

迄今为止,在根治性手术后使用术前血清指标水平评估食管鳞癌(ESCC)的预后尚未被接受。CYFRA 21-1 和 SCC 的预后价值仍然存在争议。确实,由于缺乏高敏感性,临床上仅使用单个阳性肿瘤标志物进行预后评价可能很困难^[11]。Yamamoto 等^[24]报道 ESCC 中 SCC 和 CYFRA 21-1 的敏感性分别为 25.0% 和 47.9%。因此,本研究为了更准确地评估这两种标志物的预后预测价值,联合使用血清 SCC 和 CYFRA 21-1 水平以提高敏感性,从而进行有用的预后判断。ROC 曲线下面积表示各因子预测食管癌患者术后生存预后的能力,一般认为 AUC > 0.7,具有较好的预测能力。结果显示临床分期 TNM 线下面积最大,为 0.751 ($P < 0.001$),预测能力最好。联合 SCC、Cyfra21-1 两项肿瘤指标(AUC = 0.707)预测预后高于单个指标预测能力,优于术后 T 和 N 两项指标的预测,略低于 TNM 分期预测能力。

目前的结果表明,根据术前血清 SCC 和 CYFRA 21-1 水平,食管癌患者的 TMs 具有独立的预后作用。TMs 可以作为 ESCC 患者预后预测的新变量。联合 TMs 能够大大提高其敏感性,提高预测能力。血清 SCC 和 CYFRA 21-1 水平的测量价格便宜,

无创且在临床上常规使用。联合检测术前肿瘤标志物,评估食管癌患者术后生存情况,为临床提供方便,且能广泛应用的预测食管癌患者预后的术前预测公式,在术前对具体食管癌患者进行生存预后进行评估,推断术后 3 年或 5 年生存概率,制定最优适合个人的医疗方案(例如:手术的可行性方案、放化疗策略等),尽可能的延长患者的术后生存时间,优化食管癌全程管理。

本研究存在一些局限性。首先,本研究患者的数据是从单一机构数据库中收集的。因此,存在一定程度上的选择偏见。其次,它仅包括一项回顾性研究,其设计中固有的错误和偏差可能不可避免地影响结果。基于术前血清 SCC 和 CYFRA 21-1 水平是评价食管癌患者术后预后的重要预后因素。TMs 可以作为 ESCC 预后预测的潜在标志。需要进一步的多中心、大样本、前瞻性研究来验证。

【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 Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 4-14.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 中国医师协会胸外科分会快速康复专家委员会. 食管癌加速康复外科技术应用专家共识(2016 版)[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2016, 32(12): 717-722.
- [5] Hou HF, Meng ZX, Zhao Xn, *et al.* Survival of Esophageal Cancer in China: A Pooled Analysis on Hospital-Based Studies From 2000 to 2018[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 548.
- [6] Ni XG, Bai XF, Mao YL, *et al.* The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005, 31(2): 164-169.
- [7] Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, *et al.* A retrospective analysis of early CA19-9 change in salvage chemotherapy for refractory pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(6): 1291-1297.
- [8] 钟英, 孙建鹰, 杜明华. PTN、Cyfra21-1 和 CEA 联合检测对肺癌诊断的研究[J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(12): 1281-1283.
- [9] 张胜强, 崔虎军, 郭建宇, 等联合检测食管癌手术患者 CTCs、CEA、Sec 和 CA199 的临床意义[J]. *当代医学*, 2019, 25(20): 118-119.
- [10] 张静. 多项肿瘤标志物联合检测在食管癌诊断中的应用价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(3): 313-315.
- [11] Cao X, Zhang L, Feng GR, *et al.* Preoperative Cyfra21-1 and SCC-Ag serum titers predict survival in patients with stage II esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 197.
- [12] Nomura M, Shitara K, Kodaira T, *et al.* Prognostic impact of the 6th and 7th American Joint Committee on Cancer TNM staging systems on esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): 946-952.
- [13] Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 1977, 40(4): 1621-1628.
- [14] Kubik S, Moszynska-Zielinska M, Fijuth J, *et al.* Assessment of the relationship between serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) concentration in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix and the risk of relapse[J]. *Prz Menopauzalny*, 2019, 18(1): 23-26.
- [15] 王微微, 林凯璇, 张承, 等. 鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞癌中的临床应用及研究进展[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(2): 179-182.
- [16] Sunpaweravong S, Puttawibul P, Sunpaweravong P, *et al.* Correlation between Serum SCCA and CYFRA 21-1, Tissue Ki-67, and Clinicopathological Factors in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *J Med Assoc Thai*, 2016, 99(3): 331-337.
- [17] Kosugi S, Nishimaki T, Kanda T, *et al.* Clinical Significance of Serum Carcinoembryonic Antigen, Carbohydrate Antigen 19-9, and Squamous Cell Carcinoma Antigen Levels in Esophageal Cancer Patients[J]. *World J Surg*, 2004, 28(7): 680-685.
- [18] Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(4): 1033-1067.
- [19] Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, *et al.* Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(8): 1037-1045.
- [20] Di Gioia D, Blankenburg I, Nagel D, *et al.* Tumor markers in the early detection of tumor recurrence in breast cancer patients: CA 125, CYFRA 21-1, HER2 shed antigen, LDH and CRP in combination with CEA and CA 15-3[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 461: 1-7.
- [21] Chang CC, Yang SH, Chien CC, *et al.* Clinical meaning of age-related expression of fecal cytokeratin19 in colorectal malignancy[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 376.
- [22] Blankenburg F, Hatz R, Nagel D, *et al.* Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as Prognostic Factors in Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Tumor Biol*, 2008, 29(4): 272-277.
- [23] Shi J, Sugrue SP. Dissection of Protein Linkage between Keratins and Pinin, a Protein with Dual Location at Desmosome-Intermediate Filament Complex and in the Nucleus[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(20): 14910-14915.
- [24] 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): 1647-1616.

(收稿日期: 2020-02-21; 修回日期: 2020-04-28)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)