

# CYFRA21-1 在肿瘤诊治方面的研究

王 涛综述,李泽坚审校

关键词:细胞角蛋白;肿瘤;诊断;治疗

中图分类号:R730.45 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2002)03-0251-02

随着分子生物学技术的不断发展,近年来在肿瘤标记物方面的研究相当活跃。在临床上已被广泛地应用于肿瘤的诊断、评估疗效、监测复发和推测预后。CYFRA21-1 是近几年来研究较多的肿瘤标记物。本文就此标记物的生物学特性、检测方法、临床应用价值及与其他标记物联合检测作一综述。

## 1 CYFRA 21-1 的生物学特性

细胞角蛋白是细胞体的中间丝,根据其分子量和双向电泳中等电点的不同可以分为 20 种不同类型。它们被分为两个亚群。类(酸性蛋白):K9-20,类(碱性蛋白):K1-8。细胞角蛋白是由类和类角蛋白组成的异聚合体。所有的细胞角蛋白都有一个共同的分子结构,它是组成不同类型复合物和细丝的基本单位。细胞角蛋白 19(CYFRA21-1)是一分子量为  $40 \times 10^3$  的酸性蛋白质,是角蛋白家族中最小的成员。K19 广泛分布在正常组织表面如层状或鳞状上皮中。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,其可溶性片段上的两个抗原决定簇可与单克隆抗体 Ks19-21 相结合,故称为 CYFRA21-1。在恶性肺癌组织中,CYFRA21-1 含量丰富,尤其是在肺鳞癌中有高表达。

## 2 CYFRA 21-1 的检测方法

目前有三种方法可供使用检测 CYFRA21-1:Boehringer Mannheim GmbH (Germany) 提供的 Enzymun-Test CYFRA21-1, Centocor Diagnostics (USA) 提供的 RIACYFRA21-1, CISbiointernational (France) 提供的 ELSACYFRA21-1。所有的试验均使用两步三明治法。用两种特异性单克隆抗体(Ks19.1 和 BM19.21)进行检测血清中细胞角蛋白 19 片段。三种方法所测 CYFRA21-1 的浓度范围为  $0 \sim 50 \mu\text{g/L}$ 。Enzymun-Test CYFRA21-1 是最常用的方法,其临界值定为  $3.3 \mu\text{g/L}$ 。

## 3 临床应用价值

### 3.1 肺癌中的应用

肺癌是目前最常见的肿瘤死亡原因,每年约 660,000 新病人被诊断出来<sup>[1]</sup>。不超过 a 期的非小细胞肺癌,通常用外科切除原发病灶和局部淋巴结的方法,而小细胞肺癌通常用化疗的方法。影像学 and 细胞病理学可以用于肺癌的诊断、治疗和预后的检测,但效果不满意。CYFRA21-1 作为一种新的肿瘤标记物已经应用于临床,对于肺癌的诊断、检测和预后判断都有一定帮助。

#### 3.1.1 筛查

早期诊断,早期治疗肺癌能大大提高肺癌的生存期。但是无症状的临床前期病人单靠影像学 and 细胞学来诊断比较困难。有人用 CYFRA21-1 在高危人群中筛查,其效果有很大的争议。有些研究表明可以有效地筛查肺癌患者,但是大多数报道认为因为普通人群中肺癌发病率和 CYFRA21-1 灵敏度及特异度在早期肺癌均很低,所以这种方法是不理想的。希望有一个精心设计的研究来探索这项有潜力的应用。

#### 3.1.2 诊断

为了诊断一个患有肺部疾病的病人,除了用影像学 and 细胞学来判断良恶性之外,还可以用肿瘤标记物协助诊断。目前已有许多研究证实了 CYFRA21-1 在诊断肺癌方面优于 CEA, SCC 或 NSE。NSCLC 诊断的阳性率为 50%,而肺鳞癌为 60%,特异度为 95%<sup>[2]</sup>。由于血液的浓度受到循环方面多种因素的影响,所以 CYFRA21-1 低于临界值也不能完全排除癌的可能性,高于临界值就一定是肺癌,应该把 CYFRA21-1 看作是各种诊断技术的辅助手段。CYFRA21-1 的浓度在可手术病人(a)及不可手术病人(b)中有明显的差异。对于那些不宜作手术的晚期病人(TNM -),CYFRA21-1 的检测可作为肿瘤分期的参考。CYFRA21-1 虽然在鳞癌或晚期病人中浓度较高,但也不能取代病理分型和分期。

#### 3.1.3 预后

CYFRA21-1 能够判断肺癌患者的预后。单因素分析提示 CYFRA21-1 浓度高于临界值  $3.3 \mu\text{g/L}$  的

收稿日期:2001-08-20;修回日期:2001-10-23

作者单位:100730 北京协和医院胸外科

病人的生存期显著低于浓度低于临界值者。通过多因素分析(COX 模式)也提示了 CYFRA21-1 是预后的独立影响因素<sup>[3]</sup>。Gaast<sup>[4]</sup> 等报道了 CYFRA21-1 的浓度与肿瘤复发有一定关系,它的研究表明术后浓度持续增高,肿瘤复发的可能性越高。

### 3.1.4 监测

CYFRA21-1 应用最多的是治疗监测。已证实根治术后 CYFRA21-1 的浓度显著下降,姑息手术却没有下降。随访化疗病人的反应是至关重要的一环。CYFRA21-1 在血浆中半衰期很短,可以快速提示治疗的反应。进展期病人即使在化疗过程中, CYFRA21-1 水平也会升高。CYFRA21-1 的持续升高,应考虑肿瘤进展和复发。

### 3.2 食管癌中的应用

CEA 以往常用作食管癌的肿瘤标记物, Munck-Wikland<sup>[5]</sup> 等报道 39% 的食管癌病人 CEA 水平升高, 41% CA50 升高和 13% CA19-9 升高,但是它们无法反映与肿瘤分期、分化的关系。Ikeda<sup>[6]</sup> 的研究提示了 42.7% 的病人 SCC 抗体升高,而且与肿瘤分期有关。Kohtarou<sup>[7]</sup> 等在研究了 6 株体外培养的食管上皮细胞和 48 个食管癌病人 CYFRA21-1 水平后,认为食管上皮鳞状细胞在细胞浆中表达细胞角蛋白 19,并把细胞角蛋白 19 释放入上清液中。食管癌中细胞角蛋白 19 与血浆中的水平是相关的。机制尚不清楚。可能是细胞角蛋白片段在细胞溶解或肿瘤坏死后释放入血浆的。CYFRA21-1 的特异性是 100%, 其敏感性和精确性明显地高于 SCC 抗原和 CEA。在低分化食管鳞癌的病人没有表达 SCC 抗原阳性,但 45.5% 的病人 CYFRA21-1 阳性,因此 CYFRA21-1 对于低分化肿瘤病人也是有用的。CYFRA21-1 的诊断敏感性与肿瘤大小、浸润深度、分期以及切除率和治愈率有相关性。CYFRA21-1 水平 >3.5u g/L 的病人,其病程多呈进展期,并且切除率和治愈率低。13 个病人在手术切除后 CYFRA21-1 水平下降, 8 个病人由于复发而上升, CYFRA21-1 的水平与疾病过程是平行的。

### 3.3 头颈部肿瘤的应用

Niemann<sup>[8]</sup> 等对 132 例健康人, 158 例咽喉部良性病变和 238 例恶性咽喉部肿瘤病人进行 CYFRA21-1 检测,认为特异度为 95%。正常人和良性咽喉病变的 CYFRA21-1 临界值低于正常肺组织的 CYFRA21-1 的临界值,约 2.2n g/L。恶性咽喉肿瘤的 CYFRA21-1 值明显高于正常和良性对照组。根据 YenTC<sup>[9]</sup> 等临床研究,头颈部鳞癌如喉癌、口腔癌、口咽癌、下咽癌、鼻咽癌等 CYFRA21-1 的阳性率分别为 38.9%、25.6%、30.0%、52.9%、58.3%, 其

总的敏感性为 46.6%。鼻咽癌的敏感性最高,明显好于 SCC 抗原。鉴于 CYFRA21-1 对不同部位的头颈部肿瘤的敏感性不同,可以作为头颈部某种类型肿瘤的有意义的血清标记物。

### 3.4 鉴别胸水的良恶性

诊断胸水良恶性一直是临床上比较棘手的问题。常用细胞学和胸膜活检的方法。CYFRA21-1 的应用给临床医生提供了一条新思路。国外和国内的研究认为胸水中 CYFRA21-1 的浓度分布极宽,高浓度的胸水可能来源于局部分泌或细胞崩解。Satoh<sup>[10]</sup> 等报道 74 个恶性胸水和 34 个良性胸水的病人,在恶性胸水中 CYFRA21-1 平均浓度为 84.5u g/L 明显高于良性胸水组 (13.9u g/L) ( $P < 0.01$ )。肺鳞癌胸水 CYFRA21-1 水平最高,与肺炎胸水相比有显著差异 ( $P < 0.01$ )。文献同时与胸水 CEA 作了比较,认为 CYFRA21-1 作为胸水标记物比 CEA 有更高的敏感性和特异性。但 Romero<sup>[11]</sup> 等认为 CEA 的特异性和敏感性均好于 CYFRA21-1。看来关于 CYFRA21-1 的特异度尚有待于进一步考察和评价。Toumbis<sup>[12]</sup> 等报道胸水 CYFRA21-1 水平也与肺癌组织类型相关,其敏感性高低依次为肺鳞癌 (90%), 肺腺癌 (74%), 肺转移癌 (54%) 和小细胞肺癌 (25%)。

### 3.5 联合应用

除 CYFRA21-1 外,还有两种肿瘤标记物 TPA 和 TPS 能检测血清中不同的细胞角蛋白。Stieber<sup>[13]</sup> 等将这 3 种细胞角蛋白标记物对肺癌的临床意义与 CEA, SCC, NSE 进行了比较。结果 CYFRA21-1 对肺鳞癌的敏感性最高 (79%)。在 SCLC 中, NSE 敏感性最高 (55%)。联合检测结果 CYFRA21-1+TPA 提高了大细胞肺癌的敏感性 (77%)。CYFRA21-1+NSE 提高了 SCLC 的敏感性 (62%)。这提示了联合检测大大提高了肿瘤标记物的应用价值。

## 4 结语与展望

CYFRA21-1 作为一种新的肿瘤标记物,越来越被临床所重视。它对肿瘤的诊断、疗效评估、检测复发和推测预后有一定参考价值。迄今为止,尚无一种敏感度和特异度均优的肿瘤标记物。在肿瘤实验诊断中愈加倾向于两种以上标记物的联合应用。今后的研究方向一是继续探索新的肿瘤标记物,二是研究 CYFRA21-1 与其他标记物的联合应用,以提高灵敏度和特异度,更好地为临床服务。

### 参考文献:

- [1] Rubin P. Cliniconcolgy: a multidisciplinary approach for physicians and students [M]. 7th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia: 1993.

(下转第 259 页)

- [11] Asai A, Kiyozuka Y, Yoshida R, et al. Telomerase activity and telomerase RNA expression in human esophageal cancer cells: correlation with cell proliferation, differentiation and chemosensitivity to anticancer drugs [J]. *Auticancer Res*, 1998, 18 (3A) : 1465-1472.
- [12] Zhang W, Piatysky M, Kobayashi T, et al. Telomerase activity by differentiation-inducing agents [J]. *Clin Cancer Res*, 1996, 2 (5) : 799-803.
- [13] Kido A, Tsujiuchi T, Morishita T, et al. Telomerase activity correlates with growth of transplanted osteosarcoma in rats treated with cisplatin and dichloro platinum or the angiogenesis inhibitor AGM-1470 [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89 (10) : 1074-1081.
- [14] Bedmerek A, et al. Suppression of cell proliferation and telomerase activity in U-937 (hydroxyphenyl) retinamide-treated mammary tumors [J]. *Carcinogenesis*, 1999, 20 (5) : 879-883.
- [15] Faraoni I, Turriziani M, Masci G, et al. Decline in telomerase activity as a measure of tumor cell killing in vivo in experimental plasticity [J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3: 579-585.
- [16] Zhu X, Kumar R, Mandal M, et al. Cell cycle-dependent modulation of telomerase activity in tumor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 6091-6095.
- [17] Kondo Y, Komodo S, Tanaka Y, et al. Inhibition of telomerase increases the susceptibility of human malignant glioblastoma cells to cisplatin-induced apoptosis [J]. *Oncogene*, 1998, 16 (17) : 2243-2248.

(刘红武校对)

(上接第 252 页)

- [2] Ebert W, Leichtweis B, Schapohler, et al. The new tumor marker CYFRA21-1 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the primary diagnosis of lung cancer [J]. *Tumour Diagnosis Ther*, 1993, 14 (3) : 91-99.
- [3] Pujol J-L, Grenier J, Daures J-P, et al. Serum fractionation of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer [J]. *Cancer Research*, 1993, 53 (1) : 61-66.
- [4] Van Der Gaast A, Schoenmakers CHH, Kok TC, et al. Evaluation of a new tumor marker in patients with non-small cell lung cancer: CYFRA21-1 [J]. *Br J Cancer*, 1994, 69 (3) : 525-528.
- [5] Munck-Wikland E, Kuylenstierna R, Wahren B, et al. Tumor markers carcinoembryonic antigen, CA50, and CA19-9 and squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Cancer*, 1988, 62 (11) : 2281-2286.
- [6] Ikeda K. Clinical and fundamental studies of squamous cell carcinoma related antigen (SCC-RA) in esophageal squamous cell carcinoma (in Japanese) [J]. *Jpn Surg Soc*, 1990, 92: 387-396.
- [7] Yamamoto K, Okamoto H, Hashimoto H, et al. CYFRA21-1 is a useful marker for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 1997, 79 (9) : 1467-1475.
- [8] Niemann AM, Goerdt T, Gottschlich S, et al. Cut-off value of CYFRA21-1 for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17 (48) : 2859-2860.
- [9] Yen TC, et al. 一种新的肿瘤标记物: CYFRA21-1 在头颈部鳞癌的研究及与鳞癌抗原的比较 [J]. *国外医学耳鼻咽喉科学分册*, 1999, 23 (1) : 37.
- [10] Satoh H, Sumi M, Yagyu H, et al. Clinical evaluation of CYFRA21-1 in malignant pleural fluids [J]. *Oncology*, 1995, 52 (3) : 211-214.
- [11] Romero S, Fernandez C, Arriero JM, et al. CEACA15 and CYFRA21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions [J]. *Eur Respir J*, 1996, 9 (1) : 17.
- [12] Tombis M, Rasidakis A, Passalidou E, et al. Evaluation of CYFRA21-1 in malignant and benign pleural effusion [J]. *Anticancer Res*, 1996, 16 (4A) : 2101-2104.
- [13] Stieber P, Hasholzner U, Bodenmuller H, et al. CYFRA21-1 as a new marker in lung cancer [J]. *Cancer*, 1993, 72 (3) : 707-713.

(刘红武校对)