

cancer; does it influence treatment [J]. *Surg Endosc*, 2006, 20 (4): 559-562.

- [18] Davies AR, Deans DA, Penman I, *et al.* The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2006, 19 (6): 496-503.
- [19] Di Raimondo F, Caruso L, Bonanno G, *et al.* Is endoscopic ultrasound clinically useful for follow-up of gastric lymphoma [J].

*Ann Oncol*, 2007, 18 (2): 351-356.

- [20] Kitagawa Y, Fujii H, Kumai K, *et al.* Recent advances in sentinel node navigation for gastric cancer: a paradigm shift of surgical management [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 90 (3): 147-152.
- [21] Seto Y, Nagawa H, Muto T. Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer [J]. *World J Surg*, 1997, 21 (2): 186-190.

[文章编号] 1000-2200(2010)10-1071-03

· 综述 ·

## 食管癌的标志物研究进展

李化龙<sup>1</sup> 综述, 黄关宏<sup>2</sup>, 王忠明<sup>2</sup> 审校

[关键词] 食管肿瘤; 标志物; 进展; 综述

[中国图书资料分类号] R 735.1

[文献标识码] A

食管癌在我国是六大常见肿瘤之一。早期食管癌常表现为一些非特异性症状, 多数患者没有引起重视而延误病情, 就诊时已发展到中晚期。食管癌预后差, 中晚期患者 5 年生存率约为 10%。食管癌的诊断多由影像学 and 病理确定。随着科技和检查手段的进步, 肿瘤标志物成为一种重要的辅助检查。研究<sup>[1]</sup>表明, 肿瘤的癌前病变、不典型增生、原位癌、浸润癌及转移癌的各个阶段都可出现肿瘤标志物。通过测定其存在或含量可辅助诊断肿瘤, 分析其病程、指导治疗、监测复发或转移、判断预后。本文就食管癌几种常用标志物的研究作一综述。

### 1 细胞角蛋白-19 片段抗原 21-1 (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)

1.1 细胞角蛋白 (cytokeratin, CK) CK 属于中微丝蛋白家族, 是一种分化特异的蛋白质, 是构成细胞质中张力微丝的一种细胞中间丝, 主要作用是参与细胞骨架的形成, 包含肌动蛋白的微丝, 含微管蛋白的微管, 以及 7~11 nm 的中微丝。

1.2 CYFRA21-1 CK 主要存在于假复层上皮。当上皮细胞癌变时, 角蛋白结构不变而含量增加。对肺鳞状细胞癌患者血清中最高, 目前认为是特异性较强的肿瘤标志物, 对肺鳞状细胞癌的分期、类型、疗效预测生存率有临床价值, 敏感性为 55%, 最高可达 76.5%<sup>[2]</sup>。近年来也在研究其对食管鳞状细胞癌的价值。

Yamamoto 等<sup>[3]</sup>于 1997 年首次将 CYFRA21-1 应用于食管鳞状细胞癌 (ESCC)。它通过 ELISA 和免疫细胞化学染色法检测 6 株食管鳞状细胞癌株中 CK-19 的表达及产物——血清 CYFRA21-1 水平与肿瘤组织中 CYFRA21-1 表达之间的关系; 同时检测 48 例 ESCC 血清 CYFRA21-1 水平与临床病理之间的关系, 结果发现, 有 5 株细胞质中都有细 CK-19 的

表达并产生了 CYFRA21-1; 48 例中有 23 例血清 CYFRA21-1 水平 > 3.5 ng/ml, 而对照组 (包括健康志愿者和良性疾病患者) 无一例阳性。CYFRA21-1 的敏感性、特异性、准确性分别为 47.9%、100.0% 和 46.7%。结果表明, CYFRA21-1 可作为 ESCC 一种重要标志物。

Kawaguchi 等<sup>[4]</sup>通过免疫放射法检测后发现 ESCC 患者血清 CYFRA21-1 的敏感性 (43.9%) 优于 SCCA (26.8%) 和 CEA (17.0%) ( $P < 0.05$ ), CYFRA21-1 的阳性率随疾病的进展而升高, pTNM 0~II 期为 22.2%, pTNM II b~III 期为 77.8% ( $P = 0.013$ ), 而 SCCA、CEA 同 pTNM 分期无相关性, 在 13 例复发患者中 10 例 (76.9%) 在临床诊断之前 CYFRA21-1 水平已升高; 因此 CYFRA21-1 可作为术后 1~13 个月内预测肿瘤复发的标志物。

Brockmann 等<sup>[5-6]</sup>于 2000 年两次报道 ESCC 与 CYFRA21-1 水平的关系, 研究发现, CYFRA21-1 水平在 N 或 M 期时无升高, 当界值为 1.4 ng/ml 时, 敏感性分别为 46%、45.5%, 特异性分别为 89.3%、97.3%。术后 CYFRA21-1 水平同生存率及无瘤生存率明显相关, 在 3~4 个月内可通过 CYFRA21-1 水平预测临床肿瘤复发可能。

Wakatsuki 等<sup>[7]</sup>对 51 例食管癌各期进行血清 CYFRA21-1 放疗前后的检测, 放疗前的敏感性为 63%, 它与肿瘤的 TNM 分期、肿瘤的浸润深度、淋巴结的转移有关 ( $P = 0.0003$ ,  $P = 0.019$  和  $P = 0.019$ )。结果表明, 血清 CYFRA21-1 不仅对放疗前的病情评估有帮助, 而且对放疗后的疗效评价亦有监测作用。

Yi 等<sup>[8]</sup>研究表明, 放化疗是中晚期食管癌的主要治疗方法。他们对 84 例食管癌各期患者进行血清 CYFRA21-1 测定, 以 3.4 ng/ml 为界定值, 结果发现有效率在 CYFRA21-1 高和低的组中分别为 60.0% 和 96.3% ( $P = 0.013$ )。提示血清 CYFRA21-1 检测可以对食管癌的放化疗敏感性起到预测作用。

综上所述, 血清 CYFRA21-1 水平同食管癌的关系目前表现在: (1) CYFRA21-1 的界值不统一, 有多个界值; (2) CYFRA21-1 的检测对食管癌的诊治和预后判断有一定指导意义。

### 2 SCCA

1977 年 Kato 等首先从子宫颈癌组织中分离纯化而得到

[收稿日期] 2010-03-19

[作者单位] 1. 蚌埠医学院, 安徽 蚌埠 233030; 2. 江苏省连云港市第二人民医院 肿瘤放疗科, 222023

[作者简介] 李化龙 (1981-), 男, 硕士研究生。

[通讯作者] 黄关宏, 副主任医师, E-mail: hghlyg002@hotmail.com

SCCA。它是一种糖蛋白,由14个蛋白片段所组成,每一片段相对分子质量基本相等,为42 000~48 000,各蛋白片段中具有一个共同的抗原决定簇SCCA。

Yehou等<sup>[9]</sup>用放射免疫法对比SCCA与CYFRA21-1对76例ESCC患者意义后发现:(1)SCCA敏感性最高的水平为1.5 ng/ml,而CYFRA21-1水平在1.5 ng/ml其敏感性优于3.6 ng/ml,敏感性分别为54%、26%;(2)在1.5 ng/ml水平SCCA和CYFRA21-1对进展期食管癌的敏感性分别为50%和72%,对T1/T2期CYFRA21-1、SCCA特异性分别是53%、73%。(3)二者联检对各期的敏感性为64%,对进展期癌(T3/M1)敏感性为89%,亦对生存率有明显的预测作用。该研究也提示SCCA对食管癌的敏感性差于CYFRA21-1,同时提出肿瘤标志物联检优于单一检查。

Shimada等<sup>[10]</sup>研究发现,SCCA过去常用在晚期的肺癌和颈部癌症的术前判断,他们用ELISA法检测309例食管癌患者的术前血清SCCA值,后行根治性切除术,结果发现,SCCA的表达经统计学分析与肿瘤的大小、浸润深度、淋巴结转移和远处转移有关,SCCA是一个独立的诊断因子,术前血清SCCA检测可以为肿瘤的侵犯程度和以后的生存率提供一个可靠的参考标准。

Honma等<sup>[11]</sup>用RT-PCR技术测定46例食管癌患者的SCCA mRNA,经过统计分析其最合适的界定值是40,他们把患者分为SCCA mRNA异常( $n=14$ )和正常( $n=32$ )2组,随访2年后发现,异常表达组复发率为71%,而正常组复发率为22%( $P=0.0005$ ),经多元统计学分析,SCCA mRNA测定是ESCC手术后一项很好的预测复发的指标。

Yang等<sup>[12]</sup>研究,食管黏膜恶变是一个渐进的过程,包括细胞增生、分化不良、原位癌和侵袭性ESCC。本研究主要证实了外周血SCCA2 mRNA分别在非良性病变、癌前病变和癌症不同阶段的表达情况,从而观察SCCA2是否是食管癌前病变的一个标志物。研究者们分别选取每个阶段各50例进行研究。方法采用半定量聚合酶链反应和ELISA,结果提示,外周血中SCCA2 mRNA在癌症、分化不良、细胞增生和对照组中的阳性率分别为82% (41/50)、60% (30/50)、48% (24/50)和36% (18/50)。癌症组与其他3组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。采用界值 $\geq 0.4$ 为阳性,平均特异性为64%。实验结果表明,外周血中SCCA2 mRNA在食管癌发生的各个阶段阳性率是不同的,它不能作为发现早期食管癌的一个指标,但它在食管癌的高发地区对食管癌的诊治有很大的指导意义。

### 3 p53

p53基因是目前最受关注的抑癌基因之一,其突变是多种人类肿瘤最常发生的基因改变。p53突变可引起对野生型p53基因生成的负调控作用,导致p53的过表达,引发机体的自身免疫应答从而产生p53抗体。

Bergqvist等<sup>[13]</sup>用ELISA检测食管癌患者血清p53抗体后,用多变量分析后发现p53抗体同疾病生存率相关( $P=0.047$ )。有广泛疾病的患者预后差、生存时间缩短( $P=0.00022$ )。有p53抗体的患者1年生存率为0%,而血清无p53抗体而有广泛疾病的患者其生存率为36%。可认为p53抗体与生存率呈负相关。

Hagiwara等<sup>[14]</sup>对46例食管癌患者(42例鳞状细胞癌,3例黏液腺癌,1例基底细胞癌)及13例健康对照组的血清p53抗体及SCCA的水平研究后发现:(1)28% (13/46)的患者血清p53抗体阳性,而健康对照组无一例阳性;(2)在I期阳性率为0% (0/6),II a期为60% (3/5),II b期为30% (3/10),III期为29% (7/24),IV期阳性率为0% (0/6);(3)p53抗体阳性与阴性患者在预后无不同,这与Bergqvist等的结果不一致;(4)43例患者中30例免疫组织化学染色阳性,其中13例(43%)血清p53抗体阳性,p53组织染色阳性与血清p53抗体阳性紧密相关( $P<0.01$ )。p53抗体可作为食管癌诊断的一种生物学标志物,仍需大量病例来证实其价值。

Cai等<sup>[15]</sup>进行46例食管癌和30例健康者的外周血p53抗体的测定,对食管癌患者进行放疗,当剂量达到20、40和60 Gy时,分别检测血清p53抗体的水平。结果发现,p53抗体在食管癌患者中的表达显著高于正常人( $P<0.05$ ),p53抗体的阳性率与肿瘤的组织学分级、病期和淋巴结转移有关( $P<0.05$ ),与性别、年龄和肿瘤大小无关。在食管癌患者中,p53抗体的阳性率在放疗前和放疗剂量达到40、60 Gy时差异有统计学意义( $P<0.05$ )。可见p53抗体的检测对食管癌的诊断有重要的参考意义,连续测定p53抗体的水平对食管癌经放疗后的疗效亦有很大的参考价值。

Shimada等<sup>[16]</sup>实验已明确食管癌在治疗前血清p53抗体的表达与预后不良及淋巴结转移有关,但该抗体在食管癌治疗前后血清变化研究较少。研究者选取110例ESCC患者,采用ELISA对这些患者治疗前和术后1个月分别予以检查。以1.3 u/ml为界值,大于此值为阳性。结果治疗前和术后的血清p53抗体的阳性率分别为36%和32%,抗体滴度随手术有所下降。在治疗前血清抗体阳性的患者中,抗体滴度经过手术没有下降的患者预后很差( $P<0.01$ )。研究者发现,术前检测血清p53抗体的滴度对食管癌治疗、预后判断有重要意义,动态监测食管癌血清该抗体滴度的变化对远期生存率有指导价值。

Cheng等<sup>[17]</sup>研究p53、MDM2基因与p14表达在原发性ESCC和其在食管癌预后的价值。共有119例患者入选,以性别、年龄、肿瘤浸润深度的临床资料、淋巴结转移和5年生存率为条件进行分组观察。方法以切除的肿瘤行免疫组织化学,以评估其作为生物标志物的临床价值。结果:p53、MDM2与p14的阳性率分别为51.3%、28.6%和18.5%。p53表达与MDM2和p14表达的差异有统计学意义, $P$ 值分别为0.024和0.026。他们的研究提示,p53表达与MDM2和p14在食管癌中的高表达相关。此外,p53基因(野生型与突变体)的地位,而不是表达p53和MDM或p14的水平更可能对临床结果的判断起到重要作用。

由上可见,p53是食管癌发生、发展过程中一个重要肿瘤标志物,可为临床诊断提供很大的参考价值,可能为以后食管癌治疗提供一个新的途径。

### 4 survivin

survivin基因在1997年由耶鲁大学的Altieri研究组发现,他们应用效应细胞蛋白酶受体-1 cDNA作探针从人类基因组P1文库中通过杂交筛选获得。人类survivin基因定位于染色体17q25,全长14.7 kbp,包含4个外显子和3个内含

子,可引起 3 种选择性剪切:标准型 survivin,选择性外显子 2 的插入和外显子 3 的移除<sup>[18]</sup>。

Grabowski 等<sup>[19]</sup>对 84 例 ESCC 患者用免疫组织化学法检测发现,67 例(80%) survivin 表达阳性,平均生存期为 28 个月,而 survivin 表达阴性的患者平均生存期为 108 个月( $P=0.003$ ),survivin 细胞核表达与预后有关,而细胞质表达与预后无关;且提示细胞核 survivin 的高表达是食管癌预后不良的一项重要指标。

Mega 等<sup>[20]</sup>用免疫组织化学分析 122 例 ESCC 中 survivin 的表达,结果发现其阳性率为 56%,survivin 在食管癌中的表达与外周淋巴结的转移有明显相关( $P=0.0472$ ),过表达 survivin 的食管癌患者的生存分数明显差于低表达的患者( $P=0.0189$ ),survivin 过表达与食管癌患者的生存率和预后差有关。

Grimminger 等<sup>[21]</sup>采用 RT-PCR 法测定 29 例食管癌患者经过放化疗后血清 survivin RNA 的表达,阳性率约为 27.6%。29 例中对放化疗敏感者约为 31%,不敏感者约占 69%。血清中 survivin 的过表达与其对新辅助治疗抵抗有显著的相关关系( $P=0.042$ ),survivin RNA 的检测可成为食管癌患者对新辅助治疗抵抗的一项无创检验指标。

## 5 小结

虽然目前基本上明确了食管癌是多基因协同、多步骤、多阶段发展所致,即同一基因在多种肿瘤的不同发展阶段有不同的表达,而同一类肿瘤显示多个基因的相互协调作用。随着检查手段的进步,肿瘤标志物已成为一项重要的辅助检查手段,但食管癌发生、发展的每一阶段都有哪几种基因参与;食管癌发生的每一阶段都有哪些标志物产生;肿瘤标志物的产生是以被动溶解为主还是以主动分泌为主;肿瘤标志物分布于哪些器官及组织中;肿瘤标志物水平与肿瘤分期分级的关系;肿瘤标志物与疗效及预后判断等。多数肿瘤标志物是非器官特异性的,在食管癌中亦有表达、敏感性不高,在发现特异的肿瘤标志物之前,多种标志物的联合检测则是提高敏感性及特异性的有效手段,更好地对食管癌的诊治和预后判断提供指导意义。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Eangstorm PF, Meyskens FL. Cancer Prevention [M]//Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practice of gynecologic oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997: 197.
- [2] 许凯黎,陈惠黎. 肿瘤标志 [M]//汤钊猷. 现代肿瘤学. 2 版,上海:上海医科大学出版社,2000:352.
- [3] Yamamoto K, Oka M, Hayashi H, et al. CYFRA21-1 is a useful maker for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 1997, 79(9):1647-1655.
- [4] Kawaguchi H, Ohno S, Miyazaki M, et al. CYFRA21-1 determination in patients with esophageal squamous cell carcinoma: clinical utility for detection of recurrences [J]. Cancer, 2000, 89(7):1413-1417.
- [5] Brockmann JG, St Nottberg H, Glodny B, et al. Analysis of serum CYFRA21-1 concentrations in patients with esophageal cancer[J]. Anticancer Res, 2000, 20(6D):4899-4904.
- [6] Brockmann JG, St Nottberg H, Glodny B, et al. CYFRA21-1 serum analysis in patients with esophageal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(11):4249-4252.
- [7] Wakatsuki M, Suzuki Y, Nakamoto S, et al. Clinical usefulness of CYFRA 21-1 for esophageal squamous cell carcinoma in radiation therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(5):715-719.
- [8] Yi Y, Li B, Wang Z, et al. CYFRA21-1 and CEA are useful markers for predicting the sensitivity to chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Biomarkers, 2009, 14(7):480-485.
- [9] Ychou M, Khemissa-Akouz F, Kramar A, et al. A comparison of serum cyera21-1 and SCC AG in the diagnosis of squamous cell esophageal carcinoma [J]. Bull Cancer, 2001, 88(10):1023-1027.
- [10] Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, et al. Prediction of survival with squamous cell carcinoma antigen in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. Surgery, 2003, 133(5):486-494.
- [11] Honma H, Kanda T, Ito H, et al. Squamous cell carcinoma-antigen messenger RNA level in peripheral blood predicts recurrence after resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Surgery, 2006, 139(5):678-685.
- [12] Yang YF, Li H, Xu XQ, et al. An expression of squamous cell carcinoma antigen 2 in peripheral blood within the different stages of esophageal carcinogenesis [J]. Dis Esophagus, 2008, 21(5):395-401.
- [13] Bergqvist AS, Bergqvist M, Brattstrom D, et al. Serum P53 autoantibodies as prognostic marker in patients with esophageal carcinoma[J]. Anticancer Res, 2001, 21(6A):4141-4145.
- [14] Hagiwara N, Onda M, Miyashita M, et al. Detection of circulating anti-P53 antibodies in esophageal cancer patient [J]. J Nippon Med Sch, 2000, 67(2):110-117.
- [15] Cai HY, Wang XH, Tian Y, et al. Changes of serum P53 antibodies and clinical significance of radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(25):4082-4086.
- [16] Shimada H, Shiratori T, Takeda A, et al. Perioperative changes of serum P53 antibody titer is a predictor for survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Surg, 2009, 33(2):272-277.
- [17] Cheng TH, Hsu PK, Li AF, et al. Correlation of P53, MDM2 and P14 (ARF) protein expression in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(11):1577-1582.
- [18] Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer[J]. Oncogene, 2003, 22(53):8581-8589.
- [19] Grabowski P, Kuhnel T, Muhr W, et al. Prognostic value of nuclear survivin expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2003, 88(1):115-119.
- [20] Mega S, Miyamoto M, Li L, et al. Immunohistochemical analysis of nuclear survivin expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Dis Esophagus, 2006, 19(5):355-359.
- [21] Grimminger P, Vallböhmer D, Hoffmann A, et al. Quantitative analysis of survivin RNA expression in blood as a non-invasive predictor of response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer[J]. J Surg Oncol, 2009, 100(6):447-451.