

# 结直肠癌患者 CYFRA21-1、CA125 水平与 FOLFOX 化疗疗效的关系分析

张莉莉<sup>1</sup>, 张学良<sup>2\*</sup>

1.南通第三人民医院 肿瘤内科, 江苏 南通 226021

2.南通市肿瘤医院 胃肠外科, 江苏 南通 226001

**【摘要】** 目的 探讨结直肠癌患者细胞角蛋白 19 片段抗原 (CYFRA21-1)、糖类抗原 125 (CA125)水平与奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶(FOLFOX)联合化疗方案化疗疗效的关系。**方法** 选取南通市肿瘤医院 2019 年 1 月至 2020 年 6 月肿瘤内科住院部收治的结直肠癌患者 98 例。全部患者均采用 FOLFOX 方案(奥沙利铂 100 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天;四氢叶酸 200 mg/m<sup>2</sup>+氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 天)进行化疗,4 周 1 个疗程,共 6 个疗程。化疗结束后持续随访 12 个月,以有效率作为主要疗效指标,以无进展生存(PFS)期、总生存(OS)期作为次要疗效指标。采用放射免疫法检测治疗前后血清 CYFRA21-1、CA125 水平。采用配对 *t* 检验分析治疗前后上述血清指标水平的差异,结合 Spearman 及 Pearson 相关性分析血清 CYFRA21-1、CA125 治疗前后差值与化疗疗效的关系。**结果** 治疗后,结直肠癌患者血清 CYFRA21-1、CA125 水平分别为(5.84±0.57)μg/L、(56.55±4.50)U/ml,治疗后血清指标明显高于治疗前的(2.99±0.48)μg/L、(38.36±4.55)U/ml(均 *P*<0.05)。98 例患者中,有效率为 41.8%,PFS 期为(16.47±3.15)个月,OS 期为(29.03±6.10)个月,CYFRA21-1 治疗前后差值为(2.85±0.69)μg/L,CA125 治疗前后差值为(18.18±5.69)U/ml。Spearman 相关性分析显示,治疗前 CA125 水平与有效率正相关(*r*=0.514,*P*<0.05),而治疗后 CA125、CA125 治疗前后差值与有效率负相关(*r*=-0.513/-0.808,*P*<0.05)。Pearson 相关性分析显示,CYFRA21-1、CA125 与 PFS 期、OS 期无明显相关性(*P*>0.05)。**结论** 结直肠癌患者 CYFRA21-1、CA125 水平变化程度与 FOLFOX 化疗疗效相关,监测治疗前后 CYFRA21-1、CA125 水平变化可能为疗效评价提供指导。

**【关键词】** 结直肠癌; 细胞角蛋白 19 片段抗原; 糖类抗原 125; FOLFOX 化疗方案

## Analysis of the relationship between CYFRA21-1, CA125 and the efficacy of FOLFOX chemotherapy in patients with colorectal cancer

Zhang Lili<sup>1</sup>, Zhang Xueliang<sup>2\*</sup>

1.Department of Oncology, Nantong Third People's Hospital, Nantong 226021, Jiangsu, China

2.Department of Gastrointestinal Surgery, Nantong Cancer Hospital, Nantong 226021, Jiangsu, China

\*Corresponding author: Zhang Xueliang, E-mail: zhangxueliang2000@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between CYFRA21-1, CA125 and the efficacy of FOLFOX chemotherapy in patients with colorectal cancer. **Method** A total of 98 patients with colorectal cancer admitted to the inpatient department of Medical Oncology in Nantong Cancer Hospital from January 2019 to June 2020 were selected as the study subjects. All patients were given FOLFOX regimen chemotherapy (oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, d1; tetrahydrofolic acid 200 mg/m<sup>2</sup>+ fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, d1-5) for 4 weeks/cycle of, a total of 6 cycles. The patients were followed up for 12 months since chemotherapy. And PFS was as the primary efficacy index, OS was as the secondary efficacy index. The levels of serum CYFRA21-1 and CA125 before and after treatment were detected by radioimmunoassay. The differences in the levels of above serum indicators before and after treatment was analyzed by paired T test, and the relationship between serum CyFRA21-1, CA125 and chemotherapy efficacy was analyzed by Spearman and Pearson correlation. **Result** After treatment, the levels of CYFRA21-1 and CA125 in colorectal cancer patients were respectively (5.84±0.57)μg/L and (56.55±4.50)U/ml, which were significantly higher than those before treatment of (2.99±0.48)μg/L, (38.36±4.55)U/ml, *P*<0.05. In the 98 cases, efficient rate was 41.8%, PFS was (16.47±3.15),

\* 通信作者: 张学良, E-mail: zhangxueliang2000@126.com

OS was (29.03±6.10), and the CYFRA21-1 difference was (2.85±0.69) μg/L, CA125 difference was (18.18±5.69)U/ml. Spearman correlation analysis revealed a significant positive correlation between pretreatment CA125 levels and efficiency ( $r=0.514, P<0.05$ ), and CA125 of post-therapy and difference was negatively correlated with efficiency ( $r=-0.513/-0.808, P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed no significant correlation between CYFRA21-1, CA125 and PFS, OS ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The changes of cyFRA21-1 and CA125 levels in colorectal cancer patients are closely related to the efficacy of FOLFOX chemotherapy, and monitoring the above indicators can provide important guidance for the efficacy evaluation.

**【Key words】** Colorectal cancer; CYFRA21-1; Carbohydrate antigen 125; FOLFOX chemotherapy regimen

随着不良生活习惯的养成和膳食结构的改变,结直肠癌的发生率有持续增高的倾向,严重影响人类的生命健康<sup>[1]</sup>。化疗是结直肠癌的主要治疗手段,其中FOLFOX是结直肠癌的常用化疗方案,但关于化疗疗效的评估标准尚存在一定的争议<sup>[2]</sup>。近年来,随着对结直肠癌病理和免疫学机制的逐渐深入,肿瘤标志物的检测开始逐渐受到关注。糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)与癌症转移具有明显的关系<sup>[3]</sup>。研究显示,细胞角蛋白19片段抗原(cytokeratin fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、CA125在卵巢癌、肺癌等多种恶性肿瘤中的表达明显上调<sup>[4-5]</sup>。但关于上述两项指标与结直肠癌FOLFOX化疗疗效之间的关系尚未明确。本研究通过比较FOLFOX化疗前后血清CYFRA21-1、CA125水平的变化及其治疗前后差异与疗效之间的相关性,旨在为化疗疗效的评估手段的制定提供指导意义。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择南通市肿瘤医院2019年1月至2020年6月肿瘤内科住院部收治的结直肠癌患者98例。其中男56例,女42例;年龄28~74岁,平均年龄(62.03±8.06)岁;体重指数(22.85±5.16)kg/m<sup>2</sup>;病灶直径3~7cm,平均病灶直径(5.03±0.74)cm,病灶位置:直肠癌63例,结肠癌35例;病理类型:管状腺癌51例,黏液腺癌28例,乳头状腺癌19例;TNM分期[(参照美国抗癌联合委员会与国际抗癌联盟(AJCC/UICC)] III期64例,IV期35例;分化程度:中分化71例,高分化27例,淋巴结转移35例。

纳入标准:符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[6]</sup>中关于结直肠癌的诊断标准;临床分期III~IV期;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分;预计生存时

间>6个月;年龄<75岁;临床资料完整;既往未接受靶向药物或系统性放化疗。排除标准<sup>[7]</sup>:合并其他良恶性肿瘤;肝肾功能障碍;全身感染性疾病;骨髓造血功能障碍;高血压且血压控制不良;消化道出血或存在出血倾向;重度营养不良;意识障碍;肿瘤肝肺转移和精神性疾病等患者。

**1.2 治疗方法** 全部患者均采用FOLFOX方案,奥沙利铂100 mg/m<sup>2</sup>,第1天,四氢叶酸200 mg/m<sup>2</sup>+氟尿嘧啶500 mg/m<sup>2</sup>,第1~5天)进行化疗,4周1个疗程,共6个疗程。

**1.3 检测方法** 治疗前后晨起空腹采集外周静脉血5ml,经离心半径8cm,3000 r/min离心10min后取上清液,置于-80℃冻箱内储存待测,采用Bio-RAD550型酶标仪及其配套试剂盒(美国BioRAD公司),采用放射免疫法检测治疗前后血清CYFRA21-1、CA125水平。

**1.4 观察指标** 化疗结束后采用门诊复诊或电话等途径持续随访12个月,参照实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)标准<sup>[8]</sup>将近期疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(pgressive disease, PD),对于病灶消失持续≥4周则定义为CR,对于病灶缩小≥50%,持续≥4周则定义为PR,对于病灶缩小<4周或增大≤25%,持续4周则定义为SD,不符合上述标准则定义为PD,计算有效率(CR+PR),作为有效率主要疗效指标,以无进展生存(progression-free survival, PFS)期、总生存(overall survival, OS)期作为次要疗效指标。PFS期定义为开始化疗至PD或死亡的时间,OS期定义为开始化疗至死亡或随访截止时间。

**1.5 统计学分析** 采用SPSS 18.0统计软件进行分析,采用夏皮洛-威尔克检验正态性分布,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计

数资料采用例或例(%)表示,采用配对 *t* 检验分析治疗前后血清 CYFRA21-1、CA125 水平的差异,结合 Spearman 相关性分析 CYFRA21-1、CA125 水平与有效率的关系,Pearson 相关性分析血清 CYFRA21-1、CA125 水平与 PFS、OS 的关系, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前后血清 CYFRA21-1、CA125 水平的比较 治疗后,结直肠癌患者血清 CYFRA21-1、CA125 水平分别为  $(5.84 \pm 0.57) \mu\text{g/L}$ ,  $(56.55 \pm 4.50) \text{U/ml}$ ,明显高于治疗前的  $(2.99 \pm 0.48) \mu\text{g/L}$ ,  $(38.36 \pm 4.55) \text{U/ml}$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 接受 FOLFOX 方案治疗前后结直肠癌患者血清 CYFRA21-1、CA125 水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	例数	CYFRA21-1( $\mu\text{g/L}$ )	CA125(U/ml)
治疗前	98	2.99±0.48	38.36±4.55
治疗后	98	5.84±0.57	56.55±4.50
<i>t</i> 值		41.191	31.610
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 FOLFOX 化疗疗效的情况 98 例患者中,有效率占 41.8%(41 例),无效率占 58.2%(57 例),PFS 期为  $(16.47 \pm 3.15)$  个月,OS 期为  $(29.03 \pm 6.10)$  个月,CYFRA21-1 治疗前后差值  $(2.85 \pm 0.69) \mu\text{g/L}$ ,CA125 治疗前后差值  $(18.18 \pm 5.69) \text{U/ml}$ 。

2.3 血清 CYFRA21-1、CA125 水平与 PFS、OS 的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,治疗前 CYFRA21-1、治疗后 CYFRA21-1、CYFRA21-1 治疗前后差值与有效率无相关性( $P > 0.05$ ),治疗前 CA125 水平与有效率呈正相关( $r = 0.514, P < 0.05$ ),而治疗后 CA125、CA125 治疗前后差值与有效率呈负相关( $r = -0.513, -0.808, P < 0.05$ )。Pearson 相关性分

析显示,治疗前 CYFRA21-1、治疗后 CYFRA21-1、CYFRA21-1 治疗前后差值、治疗前 CA125、治疗后 CA125、CA125 治疗前后差值与 PFS 期、OS 期无相关性( $P > 0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

FOLFOX 是结直肠癌患者的主要化疗方案之一,其中奥沙利铂属于新型铂类抗肿瘤药物之一,其通过抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,进而对肿瘤病灶产生细胞毒性而发挥重要的抗肿瘤治疗作用。氟尿嘧啶通过人体代谢酶作用而转化为拮抗肿瘤细胞 DNA 合成的核苷酸,其通过有效阻止肿瘤细胞分裂增殖。相关研究证实,亚叶酸钙可明显改善氟尿嘧啶的抗肿瘤疗效<sup>[9]</sup>。但目前关于结直肠癌患者 FOLFOX 化疗疗效评估手段的相关研究较为罕见。大量文献证实,肿瘤标志物因无创性、检测重复性高的特征而备受医学研究者的重视<sup>[10-11]</sup>。

CYFRA21-1 是细胞骨架构成的主要成分之一,其主要表达于上皮细胞浆中。当细胞癌变时则伴随癌细胞溶解坏死及脱落,大量 CYFRA21-1 进入血液循环,故血清 CYFRA21-1 在恶性肿瘤患者中异常增高。CYFRA21-1 对消化道肿瘤患者的定性诊断、预后评价和治疗方案的制定具有重要的指导意义<sup>[12]</sup>。当细胞癌变时,被激活的蛋白酶可促进细胞降解,大量 CYFRA21-1 可溶性片段可进入血液循环而出现高表达现象。另有文献显示,CYFRA21-1 属于细胞角蛋白 19 片段,属于酸性可溶性多肽,肿瘤细胞凋亡可导致大量蛋白酶激活,促进细胞角蛋白降解,最终导致 CYFRA21-1 在血液中的浓度增高<sup>[13]</sup>。同时,许艳等<sup>[14]</sup>研究亦证实,血清 CYFRA21-1 水平与结直肠癌患者淋巴结转移具有紧密的关系,推测随着肿瘤侵袭力及转移范围的改变而引发的免疫反应作用而导致血清

表 2 接受 FOLFOX 方案治疗前后结直肠癌患者血清 CYFRA21-1、CA125 水平与 PFS 期、OS 期的相关性分析

项目	有效率		PFS 期		OS 期	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
治疗前 CYFRA21-1	-0.068	0.508	-0.045	0.658	0.051	0.618
治疗后 CYFRA21-1	0.026	0.802	0.202	0.047	0.072	0.480
CYFRA21-1 治疗前后差值	0.024	0.816	0.092	0.369	0.132	0.196
治疗前 CA125	0.514	<0.001	0.162	0.110	-0.094	0.357
治疗后 CA125	-0.513	<0.001	0.008	0.937	-0.108	0.288
CA125 治疗前后差值	-0.808	<0.001	-0.123	0.266	-0.010	0.919

CYFRA21-1水平的变化。因此,在临床实践期间,通过CYFRA21-1的血清检测可为结直肠癌患者病情状况和淋巴结转移的预测提供参考依据。

CA125是临床常见的肿瘤标志物,其对于结直肠癌患者临床疗效、转移复发及预后状况的评价具有重要的指导意义。CA125属于大分子糖蛋白,其主要分布于间皮组织细胞内,初期其被认定为卵巢上皮瘤标志物而广泛应用于卵巢癌患者的诊断和疗效评价期间<sup>[15]</sup>。当组织癌变时,CA125被释放进入血液内,血清CA125水平异常增高。因此,血清CA125在结直肠癌患者中的水平变化及其临床意义的相关研究具有重要的价值。本研究创新性地探讨了血清CYFRA21-1、CA125水平与FOLFOX化疗疗效的关系。

本研究结果显示,治疗后,结直肠癌患者血清CYFRA21-1、CA125水平均明显高于治疗前,CYFRA21-1治疗前后差值( $2.85\pm 0.69$ ) $\mu\text{g/L}$ ,CA125治疗前后差值( $18.18\pm 5.69$ )U/ml,提示上述血清学检测在结直肠癌患者的化疗疗效评价中可能具有一定的临床意义。血清学检测具有操作简便的优势,且肿瘤标志物是评价结直肠癌患者病情发生发展的主要指标之一,其对预后评价重要的价值。结合相关研究显示,血清CYFRA21-1检测对结直肠癌患者的病情进展具有重要的评价作用。同时,CA125源自上皮细胞,生理条件下在细胞基膜的保护下仅分布于细胞内。但由于癌细胞损害基膜导致大量CA125进入血液,因此,在肿瘤患者血清中CA125水平明显增高。进一步对临床疗效进行研究显示,98例患者的治疗有效率为41.8%,PFS期为( $16.47\pm 3.15$ )个月,OS期为( $29.03\pm 6.10$ )个月,与相关研究结果相近<sup>[16]</sup>。Spearman相关性分析显示,治疗前CA125水平与有效率具有明显的正相关,而治疗后CA125、CA125治疗前后差值与有效率具有明显的负相关,本研究结论尚缺乏血清CYFRA21-1水平与FOLFOX化疗疗效相关的确切证据,其可能与研究样本量较少具有一定的关系。

综上所述,结直肠癌患者CYFRA21-1、CA125水平变化程度与FOLFOX化疗疗效具有紧密的关系,通过监测上述指标可为疗效评价提供重要的指导意义。但本研究仍存在一定的不足之处,如研究对象的年龄跨度(28~74岁)较大,进而可能对研究结果产生一定的偏倚。

## 参考文献

- [1] 谢刚,匡毅. 家族性结直肠癌X型的诊断与治疗[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(7): 828-830.
- [2] 姜志超,张雯. 晚期结直肠癌三药联合方案化疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2021,48(4): 201-205.
- [3] 秦立靖,韩颖. 粪便FCP与血清CEA、CA125、CA19-9检测在结直肠癌筛查中的价值研究[J]. 重庆医学,2021,50(6): 968-972.
- [4] 班喆. 血清肿瘤标志物联合粪便检验诊断直肠癌的应用价值[J]. 中国肛肠病杂志,2020,40(7): 4-6.
- [5] 尤向辉,王会平,刘冲,等. TAP与传统肿瘤标志物在不同肿瘤中的相关性[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(8): 1378-1382.
- [6] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1): 92-106.
- [7] 姜旭勉,陈炜,郑威强,等. 腹腔热灌注化疗对进展期结直肠癌患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版),2021,50(1): 82-85,108.
- [8] FRADET Y, BELLMUNT J, VAUGHN DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up [J]. Ann Oncol, 2019,30(6): 970-976.
- [9] 林双明,王泉杰,黄胜辉,等. FOLFOX方案一线治疗转移性结直肠癌的人工神经网络疗效预测模型构建[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(2): 202-206.
- [10] 樊雷,宋香妮. 岩黄连注射液辅助FOLFOXIRI化疗治疗晚期结直肠癌患者临床疗效观察[J]. 医学临床研究,2021,38(3): 424-427.
- [11] 袁倩倩,黄孟芹,吴艳,等. 结直肠癌术后循环肿瘤细胞和血清肿瘤标志物检测的临床价值[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2021,20(3): 93-94,97.
- [12] 汤红,雷秀兵,柴秀丽. 腹腔镜结直肠癌根治术患者血清CYFRA21-1、CA724水平变化与复发转移的关系[J]. 中国实验诊断学,2021,25(5): 709-712.
- [13] 蔡志清,魏秋鑫,马懿,等. 经直肠超声检查联合血清CYFRA21-1水平检测在直肠癌患者术前诊断中的应用[J]. 河北医学,2019,25(5): 742-746.
- [14] 许艳,徐灵,索永刚,等. 经直肠超声联合血清CEA、CYFRA21-1对直肠癌患者的诊断价值[J]. 海南医学,2020,31(13): 1672-1675.
- [15] 何友燕,刘浩,蔡丽君,等. 艾迪注射液联合FOLFIRI方案对晚期结直肠癌患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(9): 2374-2378.
- [16] 陈安杰,王斌,王福荣,等. 结直肠癌细胞中癌胚抗原、细胞角蛋白19片段表达及其临床意义[J]. 临床军医杂志,2020,48(7): 778-780,783.