

· 临床研究 ·

铁蛋白重链在预测下咽鳞状细胞癌患者预后中的价值

何本均 金茂 吴玉婷 叶荆 姜晓华 肖芒 徐辉

[摘要] 目的 研究铁蛋白重链(FTH1)在预测下咽鳞状细胞癌患者预后中的价值。方法 回顾性分析单中心2017年1月至2018年12月期间收治的下咽鳞状细胞癌患者的临床资料数据。分析病理切片中FTH1、p16免疫组织化学染色结果,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,使用log-rank检验分析单因素对肿瘤疾病进展和生存的影响。使用Cox比例风险回归模型分析患者5年内总生存期(OS)和无病生存期(DFS)多因素相关性。结果 55例患者中,共有25例(45.45%)患者在随访期内出现肿瘤复发或进展,平均出现复发或进展的时间为(24.84±15.16)个月,中位时间为21个月。共有18例(32.73%)患者在随访期内死亡,平均确诊肿瘤至死亡时间为(30.94±14.42)个月,中位数为29.5个月。随访期内出现肿瘤复发或进展患者的FTH1评分均值高于无进展或复发的患者($t=2.24, P<0.05$)。生存曲线分析显示,FTH1高表达组患者5年死亡率高于FTH1低表达组,死亡风险是低表达组的2.89倍(95%CI 1.13~7.43, $P<0.05$)。FTH1高表达组患者5年疾病进展率高于FTH1低表达组,发生疾病进展风险是低表达组的2.44倍(95%CI 1.10~5.42, $P<0.05$)。多因素COX回归结果显示,肿瘤N分期N1~N3患者5年疾病进展率高于N0患者,发生疾病进展风险是N0患者的2.56倍(95%CI 1.01~6.46, $P<0.05$)。FTH1高表达组患者5年疾病进展率高于FTH1低表达组,发生疾病进展风险是低表达组的2.40倍(95%CI 1.06~5.44, $P<0.05$)。结论 FTH1高表达的下咽鳞状细胞癌患者5年内肿瘤复发、进展或死亡的风险可能更高。

[关键词] 铁蛋白重链; 铁蛋白; 下咽鳞状细胞癌; 预后预测

The predictive value of ferritin heavy chain in prognosis of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma HE Benjun, JIN Mao, WU Yuting, et al. Department of Otolaryngology, People's Hospital of Kaihua, Quzhou 324300, China.

[Abstract] **Objective** To evaluate the predictive value of FTH1 in prognosis of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma. **Methods** The medical records of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated in single center from January 2017 to December 2018 were reviewed. The results of immunohistochemical staining for FTH1 and p16 in pathological sections were analyzed. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves. Log-rank tests were utilized to analyze the impact of single factors on tumor progression and survival. Furthermore, Cox proportional hazards regression models were applied to investigate the multifactorial associations with overall survival and disease-free survival within a 5-year period for these patients. **Results** Among the 55 patients, a total of 25 (45.45%) experienced tumor recurrence or progression during the follow-up period, with an average recurrence or progression time of (24.84±15.16) months and a median time of 21 months. A total of 18 patients (32.73%) died during the follow-up period, with an average time from diagnosis of tumor to death of (30.94±14.42) months and a median of 29.5 months. The mean FTH1 score of patients who experienced tumor recurrence or progression during the visit period was higher than that of patients without recurrence ($t=2.24, P<0.05$). Survival curve analysis revealed that patients with high FTH1 expression had a lower 5-year survival rate compared to patients with low FTH1 expression, with a hazard ratio of

2.89 (95% CI 1.13-7.43, $P<0.05$). Furthermore, patients with high FTH1 expression also demonstrated a higher rate of 5-year disease progression than patients with low FTH1 expression, with a hazard ratio of 2.44 (95% CI 1.10-5.42, $P<0.05$). Multi-

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.005.008

作者单位: 324300 浙江衢州, 开化县人民医院耳鼻咽喉科(何本均、徐辉); 浙江大学医学院附属邵逸夫医院耳鼻咽喉头颈外科(金茂、吴玉婷、叶荆、姜晓华、肖芒)

通讯作者: 徐辉, Email: 13735060297@163.com

ivariate regression analysis showed that patients with N1-N3 stage had a higher rate of disease progression in five years compared to patients with N0 stage, with a hazard ratio of 2.56 (95% CI 1.01-6.46, $P < 0.05$). Patients with high FTH1 expression exhibited a higher rate of disease progression in five years compared to patients with low FTH1 expression, with a hazard ratio of 2.40 (95% CI 1.06-5.44, $P < 0.05$). **Conclusion** Patients with high expression of FTH1 with hypopharyngeal squamous cell carcinoma may have a higher risk of tumor recurrence, progression, or death within a 5-year period.

[Key words] ferritin heavy chain; ferritin; hypopharyngeal squamous cell carcinoma; prognostic prediction

头颈部恶性肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一,其全球发病率位居恶性肿瘤的第六位,死亡率则位居第五位^[1],而在中国,其发病率位居男性恶性肿瘤的第六位,死亡率位居第七位^[2]。鳞状细胞癌是最常见的头颈恶性肿瘤^[3],而下咽鳞状细胞癌又因为恶性程度高、肿瘤分期晚、易复发进展转移等特点给治疗带来了挑战^[4-6]。

血清铁蛋白已被证实可以作为胰腺癌、肺癌、肾癌等肿瘤的生物标记物,用于预测肿瘤分期和预后^[7]。而铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH1)近年来被证明与多种肿瘤的发生和预后相关^[8],但其在下咽鳞状细胞癌患者中的预测价值仍不明确。因此,本研究旨在探讨FTH1和血清铁蛋白在预测下咽鳞状细胞癌患者预后中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾了2017年1月至2018年12月期间在浙江大学医学院附属邵逸夫医院耳鼻咽喉头颈外科就诊的下咽鳞状细胞癌患者的临床资料。纳入标准为:①患者病理确诊为下咽鳞状细胞癌,且留存病理切片;②患者年龄 ≥ 18 岁;③无合并其他活动期的恶性肿瘤。并剔除:①拒绝接受所有肿瘤相关的化疗、放疗、手术治疗、免疫治疗等常规治疗的患者;②初诊时已为恶液质或多器官功能障碍的患者;③随访过程中失访的患者。所有患者均接受了5年以上的随访或随访至死亡。本研究最终共纳入了55例患者,其中男性53例、女性2例;年龄53~80岁,平均年龄(64.05 \pm 6.85)岁。本研究通过了浙江大学医学院附属邵逸夫医院伦理委员会审批,患者对本次研究均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 FTH1和p16的检测 使用免疫组织化学染色的方法测定患者肿瘤病理标本中FTH1和p16的表达情况。具体的方法为:从病理科获取切片后进行脱蜡和水化。将一抗(由美国Cell Signaling Technology公司生产)稀释至最佳浓度,覆盖组织片并孵

育。将二抗稀释至最佳浓度,覆盖组织片并孵育。底物制备和显色。在显微镜下观察相应生物标记物的表达情况并记录相应数值。FTH1的高、低表达及评分根据染色的细胞比例来界定,不表达为0分, >0 且 $\leq 25\%$ 为1分, $>25\%$ 且 $\leq 50\%$ 为2分, $>50\%$ 且 $\leq 75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分。0~2分界定为低表达,3~4分界定为高表达。p16的阳性、阴性的判定标准也根据被染色的细胞比例来界定, $\leq 50\%$ 判定为p16阴性, $>50\%$ 则判定为p16阳性。

1.2.2 收集资料 收集患者的基本信息、肿瘤分期情况、治疗方案以及疾病是否复发进展、5年内总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease free survival, DFS)等随访数据。血清铁蛋白、血红蛋白、血清白蛋白等检验结果采用了患者接受初次治疗前的临床化验数据用于统计分析。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0及Graphpad Prism 9.5.1进行统计学分析。连续性数据使用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用Kaplan-Meier法进行肿瘤进展和生存分析,肿瘤进展和生存分析比较采用log-rank检验。采用单因素及多因素COX比例风险回归模型探讨下咽鳞状细胞癌患者5年内OS和DFS的影响因素。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访及预后 所有患者随访时间为5~78个月,中位随访时间为62个月。55例患者中,共有25例(45.45%)患者在随访期内出现肿瘤复发或进展,平均出现复发或进展的时间为(24.84 \pm 15.16)个月,中位时间为21个月。共有18例(32.73%)患者在随访期内死亡,平均确诊肿瘤至死亡时间为(30.94 \pm 14.42)个月,中位数为29.5个月。

2.2 免疫组织化学染色结果 55例患者病理组织标本免疫组化染色结果显示,共有8例(14.55%)患者p16染色阳性,47例(85.45%)患者p16染色阴性。共有26例(47.27%)患者呈FTH1高表达,29例(52.73%)患者呈FTH1低表达。

2.3 肿瘤预后的预测分析

2.3.1 FTH1对肿瘤预后的单因素分析 随访期内出现肿瘤复发或进展患者的FTH1为(2.56±1.30)分,高于未出现肿瘤进展或复发患者的(1.80±1.17)分,差异有统计学意义($t=2.24, P<0.05$)。随访期内死亡患者的FTH1为(2.50±1.21)分,存活患者为(1.97±1.28)分,差异无统计学意义($t=1.43, P>0.05$)。FTH1高低表达患者的生存曲线分析详见封二图3。

由封二图3可见,FTH1高表达组患者5年的OS

较FTH1低表达组患者差,差异有统计学意义($\chi^2=4.86, P<0.05$),FTH1高表达组对比低表达组的相对风险比(hazard ratio, HR)为2.89(95%CI 1.13~7.43)。FTH1高表达组患者5年的DFS较FTH1低表达组患者差,且差异有统计学意义($\chi^2=3.95, P<0.05$),FTH1高表达组对比低表达组的HR为2.44(95%CI 1.10~5.42)。

2.3.2 影响下咽鳞状细胞癌患者OS和DFS的多因素相关性分析见表1~3

表1 下咽鳞状细胞癌患者5年内DFS和OS的单因素分析

因素	DFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	0.99(0.93~1.06)	>0.05	1.02(0.94~1.09)	>0.05
肿瘤T分期(T3、T4期)	1.31(0.58~2.97)	>0.05	0.60(0.24~1.50)	>0.05
肿瘤N分期(N1~N3期)	2.52(1.00~6.34)	<0.05	56.77(1.24~2604.00)	<0.05
肿瘤总分期(Ⅲ/Ⅳ期)	31.68(0.63~1594.93)	>0.05	29.58(0.24~3622.72)	>0.05
初始治疗方案(手术治疗)	1.50(0.56~4.00)	>0.05	1.77(0.51~6.12)	>0.05
血清铁蛋白	1.00(1.00~1.00)	>0.05	1.00(1.00~1.00)	>0.05
FTH1表达情况(高表达)	2.37(1.05~5.36)	<0.05	2.86(1.07~7.64)	<0.05
血红蛋白	1.01(0.98~1.04)	>0.05	0.99(0.95~1.02)	>0.05
血清白蛋白	0.95(0.83~1.09)	>0.05	0.86(0.73~1.00)	<0.05
p16表达情况(阳性)	0.40(0.10~1.71)	>0.05	0.28(0.04~2.12)	>0.05

表2 下咽鳞状细胞癌患者5年内DFS的多因素COX回归分析

因素	HR(95%CI)	P
肿瘤N分期(N1~N3期)	2.56(1.01~6.46)	<0.05
FTH1表达情况(高表达)	2.40(1.06~5.43)	<0.05

表3 下咽鳞状细胞癌患者5年内OS的多因素COX回归分析

因素	HR(95%CI)	P
肿瘤N分期(N1~N3期)	4.49(1.01~56.84)	>0.05
FTH1表达情况(高表达)	2.69(0.98~7.41)	>0.05
血清白蛋白	1.00(1.00~1.00)	>0.05

由表1可见,肿瘤N分期、FTH1表达情况对患者DFS有影响,差异具有统计学意义($P<0.05$)。由表2可见,肿瘤N分期及FTH1表达情况对患者DFS均有影响($P<0.05$)。由表3可见,肿瘤N分期、FTH1表达情况、血清白蛋白对患者OS无影响,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

过去有多项研究表明铁代谢在头颈肿瘤的发生、发展中起到作用,但血清铁蛋白在头颈肿瘤患者预后预测中的价值仍不明确,且存在争议。有研

究发现晚期口腔癌患者的血清铁蛋白水平较早期口腔癌患者显著升高^[9],也有研究认为对比正常人群,头颈鳞癌患者血清铁蛋白无显著升高^[10]。而本次研究结果显示,在下咽鳞状细胞癌患者中,无论是不同TNM分期的患者还是5年内出现疾病进展或死亡的患者,其血清铁蛋白量与对照组对比均无明显差异。COX回归分析的结果也显示血清铁蛋白对患者5年内DFS或OS没有影响。并且,患者血清铁蛋白的数据方差较大,原因可能在于血清铁蛋白的数值容易受多种疾病,包括自身免疫性疾病、感染和患者营养状态等影响^[11,12],导致血清铁蛋白的特异度较差。因此,血清铁蛋白可能并不适合作为预测下咽鳞状细胞癌患者预后的关键指标。

FTH1在头颈肿瘤预后预测中的显示出更好的特异度。过去有研究表明,在头颈鳞状细胞癌中,FTH1在肿瘤细胞中表达显著增高,且在颈部转移的患者中,FTH1的表达更高,也有研究通过GEO数据库分析,提示FTH1高表达的患者更容易出现肿瘤进展,预后更差^[10,13]。本次研究结果显示,在下咽鳞状细胞癌患者中,有颈部淋巴结转移和分期为Ⅲ/Ⅳ期的患者FTH1的平均表达水平更高,且FTH1

高表达的患者5年的肿瘤出现进展的比例更高,总体生存率更低,预后更差。FTH1的表达情况与患者的预后存在负相关性,而其中的机制可能较为复杂。既往有研究发现,FTH1可以通过影响M2巨噬细胞的浸润而抑制铁死亡,从而影响肿瘤的发展^[4]。此外,FTH1可以通过与高分子量激肽原结合并阻断其对内皮细胞的抗血管生成活性,从而调节恶性肿瘤的血管生成。FTH1也可以在氧化应激下结合、稳定和激活p53,从而对肿瘤造成影响^[5]。而在下咽鳞状细胞癌中,相应的机制有待进一步的研究。

尽管通过本次研究生存曲线分析发现FTH1既可以影响肿瘤的复发、进展,也可以影响患者的总体生存。但是多因素的Cox回归结果提示,肿瘤的复发、进展也受到肿瘤N分期的影响。而OS的多因素Cox回归分析甚至未找到明显相关的因素。这意味着FTH1和肿瘤N分期可能存在一定的相关性,FTH1高表达的患者可能在就诊时肿瘤N分期就晚,从而影响预后。因此,FTH1高表达的下咽鳞状细胞癌患者可能预示着更高的淋巴结转移率,更晚的肿瘤N分期,更高的5年内肿瘤复发、进展可能,以及更低的5年内总生存率。

本研究还有一些不足之处。首先,在选择入组患者时仅选择了我科收治并随访的患者,这导致很多发现肿瘤时已经远处转移的患者没有被纳入研究。此外,因为当时的肿瘤标本未送组织库进行留存,无法提取组织的RNA进行进一步验证。未来可针对以上不足开展进一步研究。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2):87-108.
- 2 Pan R, Zhu M, Yu C, et al. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008-2013[J]. Int J Cancer, 2017, 141(7):1315-1323.
- 3 Mesia R, Iglesias L, Lamba J, et al. Correction to: SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020)[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(5):1001.
- 4 Mehanna HM, Morton RP. Deterioration in quality-of-life of late (10-year) survivors of head and neck cancer[J]. Clin Otolaryngol, 2006, 31(3):204-211.
- 5 Verdonck-de Leeuw IM, Buffart LM, Heymans MW, et al. The course of health-related quality of life in head and neck cancer patients treated with chemoradiation: A prospective cohort study[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(3):422-428.
- 6 Hutcheson KA, Nurgalieva Z, Zhao H, et al. Two-year prevalence of dysphagia and related outcomes in head and neck cancer survivors: An updated SEER-Medicare analysis[J]. Head Neck, 2019, 41(2):479-487.
- 7 Ramírez-Carmona W, Díaz-Fabregat B, Yuri Yoshigae A, et al. Are serum ferritin levels a reliable cancer biomarker? A systematic review and Meta-Analysis[J]. Nutr Cancer, 2022, 74(6):1917-1926.
- 8 Shi X, Zhang A, Lu J, et al. An overview of heavy chain ferritin in cancer[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2023, 28(8):182.
- 9 Blatt S, Schön H, Sagheb K, et al. Hemoglobin, C-reactive protein and ferritin in patients with oral carcinoma and their clinical significance: A prospective clinical study[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2018, 46(2):207-212.
- 10 Hu Z, Wang L, Han Y, et al. Ferritin: A potential serum marker for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1):314-322.
- 11 Kim SE, Kim UJ, Jang MO, et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin[J]. Dis Markers, 2013, 34(3):211-218.
- 12 Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2007, 6(7):457-463.
- 13 Hu ZW, Chen L, Ma RQ, et al. Comprehensive analysis of ferritin subunits expression and positive correlations with tumor-associated macrophages and T regulatory cells infiltration in most solid tumors[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(8):11491-11506.
- 14 Hu ZW, Wen YH, Ma RQ, et al. Ferroptosis driver SOCS1 and suppressor FTH1 independently correlate with M1 and M2 macrophage infiltration in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:727762.
- 15 Biamonte F, Battaglia AM, Zolea F, et al. Ferritin heavy subunit enhances apoptosis of non-small cell lung cancer cells through modulation of miR-125b/p53 axis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(12):1174.

(收稿日期 2024-06-23)

(本文编辑 葛芳君)