

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 20. 001

肿瘤标志物检测对黏液性卵巢肿瘤的诊断价值^{*}

宋元平^{1,2}, 石杨杨^{1,2}, 申 震^{1,2}, 朱 靖^{1,2}, 卫 莹^{1,2}, 周 颖^{1,2}, 吴大保^{1,2△}

1. 安徽医科大学, 安徽合肥 230032; 2. 安徽医科大学附属省立医院妇产科, 安徽合肥 230001

摘 要:目的 探讨肿瘤标志物检测对黏液性卵巢肿瘤的诊断价值。方法 根据组织病理学方法, 将 128 例黏液性卵巢肿瘤患者分为卵巢黏液性囊腺瘤(MCO)组 52 例, 卵巢交界性黏液性囊腺瘤(BOMC)组 36 例, 卵巢黏液性癌(MOC)组 40 例, 回顾性分析 3 组患者血清中糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、人附睾蛋白 4(HE4)的水平差异。结果 BOMC 组 CA125、CA199 水平明显高于 MOC 组和 MCO 组, MOC 组 HE4 水平明显高于 MCO 组和 BOMC 组, BOMC 组 CA199 阳性值水平明显高于 MCO 组和 MOC 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CA199 阳性值对鉴别 BOMC、MOC 的受试者工作特征曲线下面积为 0.57(95%CI: 0.35~0.79, $P = 0.516$), 当 CA199 的 cut off 值为 758.65 U/mL 时, 其对应的敏感度为 0.417, 特异度为 0.842。结论 血清 CA125、CA199、HE4 检测对黏液性卵巢肿瘤有一定诊断价值。

关键词: 卵巢黏液性囊腺瘤; 卵巢交界性黏液性囊腺瘤; 卵巢黏液性癌; 糖类抗原 125; 糖类抗原 199; 癌胚抗原; 甲胎蛋白; 人附睾蛋白 4

中图法分类号: R737.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)20-2913-04

Value of tumor markers in the diagnosis of the mucous ovarian tumors^{*}

SONG Yuanping^{1,2}, SHI Yangyang^{1,2}, SHEN Zhen^{1,2}, ZHU Jing^{1,2},

WEI Ying^{1,2}, ZHOU Ying^{1,2}, WU Dabao^{1,2△}

1. Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective To evaluate the value of serum tumor markers in the diagnosis of mucous ovarian tumors. **Methods** Clinical data of 128 patients with mucous ovarian tumors were collected, including 52 cases of mucinous cystadenoma of ovary (MCO group), 36 cases of borderline ovarian mucinous cystadenoma (BOMC group) and 40 cases of mucinous ovarian cancer (MOC group). The serum levels of tumor markers carbohydrate antigen (CA)125, CA199, carcinoembryonic antigen (CEA), alpha fetoprotein (AFP) and human epididymis protein 4 (HE4) were measured and compared between three groups. **Results** Serum CA125 and CA199 level of BOMC group were significantly higher than that in MOC group and MCO group, serum HE4 level of MOC group was significantly higher than that in BOMC group and MCO group, serum CA199 positive value of BOMC group was significantly higher than that in MCO and MOC group ($P < 0.05$). AUC of CA199 differential diagnosis in BOMC and MOC was 0.57(95%CI: 0.35—0.79, $P = 0.516$). When the cut-off value of CA199 was 758.65 U/mL, its sensitivity and specificity were 0.417 and 0.842. **Conclusion** Serum CA125, CA199 and HE4 value have certain diagnostic value for mucinous ovarian tumors.

Key words: mucinous cystadenoma of ovary; borderline ovarian mucinous cystadenoma; mucinous ovarian cancer; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 199; carcinoembryonic antigen; alpha fetoprotein; human epididymis protein 4

卵巢肿瘤是女性生殖系统常见的病变, 严重威胁妇女的健康和生命。中国癌症年报报道, 2015 年, 我国有 2.25 万人死于卵巢癌^[1-2]。本研究通过 5 种肿瘤标志物[糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原

(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、人附睾蛋白 4(HE4)]的检测分析, 初步鉴别卵巢黏液性囊腺瘤(MCO)、卵巢交界性黏液性囊腺瘤(BOMC)和卵巢黏液性癌(MOC), 以提高黏液性卵巢肿瘤的早期诊断率, 帮助临床医生

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81272881)。

作者简介: 宋元平, 女, 医师, 主要从事妇科肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail: wudabao5907@126.com。

更恰当地诊治黏液性卵巢肿瘤。本研究对安徽医科大学附属省立医院妇产科收治的黏液性卵巢肿瘤患者的病历资料进行回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集安徽医科大学附属省立医院妇产科 2009 年 12 月至 2018 年 6 月收治的 128 例黏液性卵巢肿瘤患者作为研究对象。将 52 例 MCO 患者作为 MCO 组,年龄 16~82 岁,中位年龄 40 岁;将 36

例 BOMC 患者作为 BOMC 组,年龄 14~81 岁,中位年龄 45 岁;将 40 例 MOC 患者作为 MOC 组,年龄 16~85 岁,中位年龄 51 岁。患者随访终点为患者死亡或 2018 年 6 月,随访时间为 1~101 个月。依据国际妇产科协会(FIGO)分期对 76 例非良性黏液性卵巢肿瘤患者进行分期,I~II 期 63 例,III~IV 期 13 例,见表 1。

表 1 3 组患者基本信息比较

组别	n	体质量指数 (kg/m ²)	随访时间 (月)	FIGO 分期		首发症状					
				I~II 期	III~IV 期	腹痛	腹部增大	体检异常	腹胀	异常阴道流血	尿频
MCO 组	52	22.2	47	—	—	12	3	30	1	4	2
BOMC 组	36	22.6	48	36	0	5	13	12	3	3	0
MOC 组	40	23.1	29	27	13	6	11	15	4	2	2

注:—表示无数据

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者均使用干燥分离胶试管,于术前 1 周内采集静脉血 3~5 mL,3 800 r/min 离心 5 min,分离的血清于当天检测。

1.2.2 试剂与仪器 CA125、CA199、CEA、AFP 采用 C6000 罗氏化学发光分析仪检测,采用 JW-1044R 低速冷冻离心机,采用罗氏公司提供配套试剂对 4 种肿瘤标志物进行血清学检测;HE4 采用手工加样方法,以酶联免疫吸附试验,采用 Fujirebio Diagnostics AB 公司生产的酶标仪(KHB ST-360)进行检测,严格按照说明书进行操作。以 CA125<37 U/mL、CA199<35 U/mL、CEA<10 ng/mL、AFP<10 ng/mL、HE4<150 pmol/L 为正常参考值范围。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示,偏态资料的组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行 CA199 对 BOMC、MOC 的鉴别效能分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者肿瘤标志物检测结果比较 3 组患者 5 项肿瘤标志物阳性结果比较见表 2;3 组患者 5 项肿瘤标志物平均水平比较见表 3,由表 3 可见,BOMC 组 CA125、CA199 水平明显高于 MOC 组和 MCO 组,MOC 组 HE4 水平明显高于 MCO 组和 BOMC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);3 组患者中阳性者 5 项肿瘤标志物水平比较见表 4。

2.2 CA199 阳性值对鉴别 BOMC、MOC 的 ROC 曲线分析 BOMC 组 CA199 阳性值水平明显高于 MOC 组和 MCO 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。故进一步将 CA199 水平分成若干个组段,建立 ROC 曲线分析模型,探讨 CA199 阳性值对 BOMC、MOC 的鉴别效能。经 ROC 曲线分析显示,CA199 阳性值对鉴别 BOMC、MOC 的 ROC 曲线下面积为 0.57(95%CI: 0.35~0.79, $P=0.516$),当 CA199 的 cut off 值为 758.65 U/mL 时,其对应的敏感度为 0.417,特异度为 0.842,提示其鉴别效能不太好,仅有一定的参考价值。ROC 曲线见图 1。

表 2 3 组患者 5 项肿瘤标志物阳性结果比较

组别	CA125		CA199		CEA		AFP		HE4	
	n	阳性[n(%)]	n	阳性[n(%)]	n	阳性[n(%)]	n	阳性[n(%)]	n	阳性[n(%)]
MCO 组	52	7(13.46)	51	2(3.92)	50	1(2.00)	48	1(2.08)	44	0(0.00)
BOMC 组	36	19(52.78)*	36	12(33.33)*	36	3(8.33)	32	1(3.13)	29	1(3.45)
MOC 组	40	23(57.50)*	40	19(47.50)*	40	5(12.50)*	36	4(11.11)*	22	4(18.18)*#
χ^2		23.013		24.010		3.999		3.710		10.000
P		0.000		0.000		0.135		0.156		0.007

注:与 MCO 组比较,* $P<0.05$

表 3 3 组患者 5 项肿瘤标志物平均水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	<i>n</i>	CA125 (U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)	HE4(pmol/L)
MCO 组	52	43.44±109.45	13.91±17.01	2.91±10.29	5.72±22.20	33.43±21.86
BOMC 组	36	98.56±156.48 *	198.41±442.84 *	3.05±3.67	2.91±1.44	45.11±48.25
MOC 组	40	78.67±98.37	145.22±281.40 *	5.49±9.75 *	3.87±5.12	73.23±74.85 *
<i>Z</i>		6.331	10.446	5.142	1.862	13.876
<i>P</i>		0.042	0.005	0.076	0.394	0.001

注:与 MCO 组比较, * $P<0.05$

表 4 3 组患者中阳性者 5 项肿瘤标志物水平比较					
组别	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)	HE4(pmol/L)
MCO 组	211.06±252.41	76.54±53.41	73.91	156.00	—
BOMC 组	170.24±190.48	563.59±636.49 *	14.02±3.02	—	232.00
MOC 组	125.55±108.28	289.27±360.17 *	26.05±16.94	17.02±4.23	211.25±54.88
<i>Z</i>	3.580	6.943	—	—	—
<i>P</i>	0.167	0.031	—	—	—

注:与 MCO 组比较, * $P<0.05$;—表示相关条件下该项目无病例;未用 $\bar{x}\pm s$ 表示的项目是因为相关条件下只有 1 例病例,无法计算

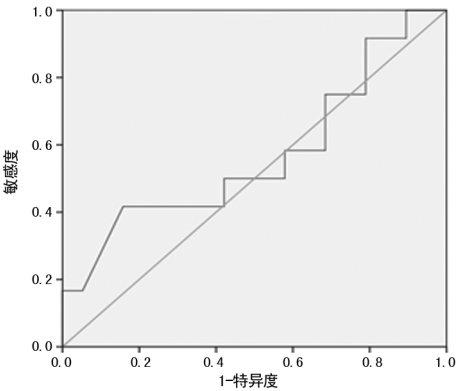


图 1 CA199 阳性值的 ROC 曲线分析

3 讨 论

卵巢癌是全球第五大女性癌症致死原因,卵巢癌患者中超过 70%者在晚期才被诊断出来^[3]。虽然肿瘤细胞减灭术和以铂类为基础的化疗已是治疗卵巢癌的金标准,但卵巢癌的复发率仍然很高^[4]。卵巢癌患者 5 年生存率低是因为其生物学行为的侵犯性和缺乏早期检测的方法,因此,卵巢肿瘤的良恶性鉴别非常重要,有助于卵巢癌的筛查与诊断,血清肿瘤标志物的检测由于简单、安全,临床应用广泛。

血清 CA199 来源于人结肠癌细胞株,是细胞膜上的一种与 Lewis 血型相关的糖脂类物质。CA199 在消化道肿瘤中表达率高,对黏液性卵巢肿瘤的诊断有重要价值^[5-6]。有研究表明,CA199 在 MOC 中的阳性率为 78.20%^[7]。本研究中,MCO 组 CA199 阳性率仅为 3.92%,明显低于 BOMC、MOC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。BOMC 组和 MOC 组 CA199 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),而 BOMC 组 CA199 阳性值水平明显高于 MOC 组,差异有统计学意义($P=0.013$),CA199 阳性值对鉴别

BOMC、MOC 的 AUC 为 0.57(95%CI:0.35~0.79, $P=0.516$),当 CA199 的 cut off 值为 758.65 U/mL 时,其对应的敏感度为 0.417,特异度为 0.842,表明 CA199 阳性值对鉴别黏液性卵巢肿瘤仅有一定意义,提示非良性黏液性卵巢肿瘤的 CA199 阳性值一般高于良性黏液性卵巢肿瘤,当 CA199 的 cut off 值大于 758.65 U/mL 时,BOMC 可能性更大。

血清 CA125 是卵巢癌患者临床常用的肿瘤指标,于 20 世纪 80 年代初被发现,其在血清中的表达水平与卵巢癌的发生和发展有关,可用于卵巢癌的诊断和预后。有研究探讨了卵巢癌患者血清 CA125 水平,发现约 80%的晚期患者血液中 CA125 水平升高^[8-9]。CA125 是迄今为止卵巢癌的最佳标志物,被广泛用于卵巢癌的诊断、监测治疗或术后随访。CA125 在卵巢交界性肿瘤中也有一定比例的阳性率^[10]。除卵巢癌外,CA125 在胃癌、乳腺癌、肺癌中亦可升高^[11-12];在妇科良性疾病,如子宫内膜异位症、卵巢良性疾病中,CA125 水平也可升高^[13-14]。本研究中,MCO 组 CA125 阳性率仅为 13.46%,明显低于 BOMC 组和 MOC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),BOMC 组与 MOC 组 CA125 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步分析 CA125 阳性患者的具体数值,结果显示,CA125 水平在 BOMC 组和 MOC 组中差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究结果表明,CA125 对鉴别 MCO 有一定意义,非良性黏液性卵巢肿瘤患者 CA125 水平一般高于良性黏液性卵巢肿瘤,但是 CA125 水平对于交界性和恶性黏液性卵巢肿瘤的鉴别并无意义。

血清 CEA 主要存在于胚胎结肠黏膜及结肠癌组织中,是非特异性的肿瘤标志物,是临床应用最广泛

的肿瘤标志物之一^[15]。CEA 对肺癌^[16]、妇科恶性肿瘤^[17]、乳腺癌^[18]、消化系统恶性肿瘤具有重要诊断价值。血清 AFP 是由卵黄囊及肝细胞合成的球蛋白,常作为肝癌的诊断指标,对肝癌的诊断具有相对专一性^[19-20],对生殖系统肿瘤也有一定诊断价值。HE4 是目前诊断恶性卵巢肿瘤的一种新的生物标志物,其在卵巢癌组织中具有高度特异性,尤其是卵巢浆液性癌和卵巢子宫内膜样癌^[21-22]。WILAILAK 等^[23]报道,对于卵巢癌,HE4 的诊断特异度为 86%,其 AUC 高于单项 CA125,由此表明,HE4 对于诊断卵巢癌似乎比 CA125 更可靠。本研究中,MCO 组、BOMC 组和 MOC 组 CEA、AFP、HE4 阳性率均不高,但 MOC 组 HE4 水平明显高于 MCO 组和 BOMC 组,提示 CEA、AFP、HE4 虽对黏液性卵巢肿瘤的诊断价值有限,但 HE4 对于恶性黏液性癌的诊断可能有一定参考价值。

肿瘤标志物对鉴别黏液性卵巢肿瘤有一定价值。本研究中,CEA、AFP 作为卵巢癌患者常用肿瘤标志物,对黏液性卵巢肿瘤的诊断及鉴别诊断并无价值;MCO 组 CA125 及 CA199 阳性结果明显低于 BOMC 组和 MOC 组,且 BOMC 组 CA199 阳性值水平明显高于 MOC 组和 MCO 组,当 CA199 的 cut off 值大于 758.65 U/mL 时,BOMC 可能性更大。

参考文献

- [1] 王禹涵,李佩玲.卵巢癌肿瘤标志物的研究进展[J].现代肿瘤医学,2018,26(12):1966-1969.
- [2] CHEN W,ZHANG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [3] DOCHEZ V,CAILLON H,VAUCEL E,et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125,HE4,RMI and ROMA,a review[J]. Oncol Lett,2019,12(1):28-35.
- [4] KIM J Y,CHO C H,SONG H S. Targeted therapy of ovarian cancer including immune check point inhibitor[J]. Korean J Intern Med,2017,32(5):798-804.
- [5] 陈晨,李俊东,黄鹤,等. CA125、CA199、CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的应用[J]. 癌症,2008,27(1):92-95.
- [6] 陈伟,张蕾,程江. 血清肿瘤标志物联合检测对卵巢癌的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(4):540-541.
- [7] 朱明玥,陈帆. 肿瘤相关糖类抗原 CA72-4、CA199 和 CA125 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 新疆医科大学学报,2011,34(1):64-69.
- [8] 孙秀丽,任倍莹,蔡春蕾,等. 血清 HE4 和 CA125 联合检测卵巢上皮性癌的诊断价值[J]. 河北医药,2016,38(15):2245-2247.
- [9] CHAO L,LIU J,ZHAO D. Increased sixl expression is

associated with poor prognosis in patients with osteosarcoma[J]. Oncol Lett,2017,13(5):2891-2896.

- [10] 张丽敏,刘广芝,崔海涛,等. 血清糖类抗原 CA125 和 CA19-9 对鉴别卵巢交界性肿瘤及上皮性卵巢癌的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(4):372-374.
- [11] WANG G,QIN Y,ZHANG J,et al. Nipple discharge of CA15-3,CA125,CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer[J]. Int J Mol Sci,2014,15(6):9546-9565.
- [12] 代学华,叶永梅,郭停. CA125、HE4、ROMA 对卵巢肿瘤诊断及良恶性鉴别的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(14):1550-1553.
- [13] SANTULLI P,STREULI I,MELONIO I,et al. Increased serum cancer antigen-125 is a marker for severity of deep endometriosis[J]. J Minim Invasive Gynecol,2015,22(2):275-284.
- [14] 辜卫红,胡天慧,薛涛. 血清 CA125、HE4 联合阴道彩色多普勒在卵巢癌高危人群早期筛查中的临床价值[J]. 重庆医学,2017,46(12):1613-1615.
- [15] 郭玲玲. 在卵巢癌早期诊断中 CA125、CA153、CA199 及癌胚抗原联合检测的临床应用分析[J]. 现代诊断与治疗,2018,29(15):2441-2442.
- [16] OKAMURA K,TAKAYAMA K,IZUMI M,et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer[J]. Lung Cancer,2013,80(1):45-49.
- [17] 傅丽敏,程雪,张小薇. 血清中肿瘤标记物癌胚抗原、CA153 和 CA125 检测对乳腺癌的临床诊断价值[J]. 中国现代医生,2016,54(20):104-107.
- [18] TANG S,ZHOU F,SUN Y,et al. CEA in breast ductal secretions as a promising biomarker for the diagnosis of breast cancer:a systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer,2016,23(6):813-819.
- [19] 王丹霞,全文婕,史晓欣. 肝癌早期诊断标志物及其检测方法的研究进展[J]. 肿瘤药学,2016,6(1):15-20.
- [20] 刘永炜,吴向民. 血清 AFP、CA199 和 CEA 水平在肝癌诊断和预后中的作用[J]. 检验医学,2017,32(5):406-409.
- [21] 詹颖,常宁宁,李小侠,等. CEA、AFP、CA125、CA199 和 CA72-4 联合检测在鉴别卵巢良恶性疾病中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(5):50-52.
- [22] 郑红云,于奇,申复进,等. 血清 HE4、CA125 和 CA199 联合检测对卵巢癌早期诊断的临床研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(19):2680-2682.
- [23] WILAILAK S,CHAN K K,CHEN C A,et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4,menopausal status, and ultrasound findings[J]. J Gynecol Oncol,2015,26(1):46-53.