

论 著

不同分期卵巢癌患者血清肿瘤标志物水平及多层螺旋CT表现分析

湖北医药学院附属东风医院妇产科
(湖北十堰 442001)

李 侠 肖 维*

【摘要】目的 分析不同分期卵巢癌患者血清肿瘤标志物水平及多层螺旋CT(MSCT)表现。方法 选取2017年5月至2019年7月我院确诊的卵巢癌患者96例、卵巢良性肿瘤者52例、健康体检女性40例为研究对象,采用C-12固体肿瘤蛋白芯片检测其血清肿瘤标志物[罗马指数(ROMA)、糖链抗原125(CA125)、CA199、人附睾蛋白4(HE4)]水平,对比不同分期卵巢癌患者上述肿瘤标志物水平及MSCT表现,分析MSCT对卵巢癌分期的诊断价值。结果 卵巢癌患者血清ROMA、CA125、CA199、HE4明显高于卵巢良性肿瘤者、健康体检者,卵巢良性肿瘤者、健康体检者的血清ROMA、CA125、HE4表达水平差异也有统计学意义($P<0.05$);卵巢癌晚期(III期+IV期)患者血清ROMA、CA125、CA199、HE4高于早期(I期+II期)患者($P<0.05$);卵巢癌晚期患者腹水、强化、子宫输卵管侵犯、其他盆腔组织器官侵犯、腹膜转移率高于早期患者($P<0.05$);MSCT诊断卵巢癌早期的灵敏度、特异度、准确度、约登指数分别为86.96%、84.00%、85.42%、0.708。结论 卵巢癌患者血清肿瘤标志物表达水平有升高趋势,且与分期有密切关系,MSCT对卵巢癌分期也有一定诊断价值,有望将两者联合提高对卵巢癌的早期诊断水平。

【关键词】分期;卵巢癌;血清肿瘤标志物;多层螺旋CT

【中图分类号】R445.3; R737.31

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.11.047

Analysis on Levels of Serum Tumor Markers and Findings of Multi-slice Spiral CT in Ovarian Cancer Patients at Different Stages

LI Xia, XIAO Wei*.

Department of Obstetrics and Gynecology, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442001, Hubei Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze levels of serum tumor markers and findings of multi-slice spiral CT (MSCT) in ovarian cancer patients at different stages. **Methods** During May 2017 to July 2019, 96 patients confirmed with ovarian cancer in the hospital, 52 patients with benign ovarian tumors, and 40 healthy women undergoing physical examination were enrolled. The levels of serum tumor markers [risk ovarian malignancy algorithm (ROMA) index, carbohydrate antigen 125 (CA125), CA199, human epididymis protein 4 (HE4)] were detected by the C-12 solid tumor protein chip. The tumor marker and MSCT findings were compared among ovarian cancer patients in different stages. The diagnostic value of MSCT for ovarian cancer staging was analyzed. **Results** The levels of serum ROMA, CA125, CA199, and HE4 in ovarian cancer patients were significantly higher than those in ovarian benign tumors patients and healthy controls. There were significant differences in expression levels of serum ROMA, CA125, and HE4 between ovarian benign tumors patients and healthy controls ($P<0.05$). The levels of serum ROMA, CA125, CA199, and HE4 in ovarian cancer patients in advanced stage (stage III+IV) were higher than those in early-stage (stage I+II) ($P<0.05$). The ascites, enhancement, uterine fallopian tube invasion, other pelvic tissue, organ invasion, and peritoneal metastasis rates in ovarian cancer patients in the advanced stage were higher than those in the early stage ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy, and Yoden index of MSCT for early ovarian cancer diagnosis were 86.96%, 84.00%, 85.42%, and 0.708, respectively. **Conclusion** The expression levels of serum tumor markers in ovarian cancer patients show an increasing trend closely related to the staging. MSCT is of certain diagnostic value for ovarian cancer staging. It is expected that the combination of the two will improve the diagnosis level of early ovarian cancer.

Keywords: Staging; Ovarian Cancer; Serum Tumor Marker; Multi-slice Spiral CT

卵巢癌临床症状常较隐匿,早期不易察觉,约2/3患者在就诊时已达国际妇产科联盟(federation international of gynecology and obstetrics, FIGO)分期的III~IV期,因此提高其早期诊疗水平迫在眉睫^[1]。应用肿瘤分子生物学标志物进行分子诊断与临床分期为近年来恶性肿瘤研究的新进展,其中糖链抗原125(CA125)、糖链抗原199(CA199)较常见,可在多种间皮组织中表达,尤其在卵巢癌中表达水平较高^[2],而人附睾蛋白4(HE4)也是卵巢癌诊断的特异性标志物。术前多层螺旋CT(MSCT)检查可准确对原发灶与转移灶的表现加以判断,为制定手术治疗方案提供帮助^[3]。本文主要分析不同分期卵巢癌患者血清肿瘤标志物水平及其MSCT表现,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年5月至2019年7月我院确诊的卵巢癌患者96例为研究对象。纳入标准:病理确诊为卵巢癌,接受MSCT检查;于治疗前采血,且采血前未接受放化疗。排除标准:合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍;合并其他原发性恶性肿瘤、自身免疫性疾病、凝血功能障碍者;参与本研究前服用其他药物或近期有感染、合并精神障碍者。患者年龄24~63岁,平均年龄(43.18 ± 4.42)岁;病理分期^[4]: I期20例, II期26例, III期36例, IV期14例。另选择卵巢良性肿瘤者52例、健康体检女性40例。卵巢良性肿瘤患者年龄25~62岁,平均年龄(43.12 ± 4.38)岁;

【第一作者】李 侠,女,主治医师,主要研究方向:妇科肿瘤。E-mail: dayehubanf@163.com

【通讯作者】肖 维,男,主治医师,主要研究方向:普通妇科,生殖与内分泌,子宫内腺异位症。E-mail: xisdaif@sohu.com

健康体检女性年龄22~64岁,平均年龄(43.21±4.35)岁,三组年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清肿瘤标志物测定 采集研究对象空腹静脉血4mL,枸橼酸钠抗凝处理后,2000r/min离心5min,分离血清。采用贝克曼库尔特DXI800全自动化学发光分析仪测定血清ROMA、CA125、CA199、HE4,配套试剂均购自贝克曼库尔特公司,严格依据试剂盒说明书进行操作,并计算罗马指数(ROMA)。ROMA的计算:绝经前指数 $P1=-12.0+2.38\times\ln(HE4)+0.0626\times\ln(CA125)$,绝经后指数 $P2=-8.09+1.04\times\ln(HE4)+0.732\times(CA125)$ 。阳性判断标准:绝经前女性ROMA $\geq 11.4\%$ 提示有高危风险发现上皮性卵巢癌,绝经后女性若ROMA $\geq 29.9\%$ 提示有高危风险发现上皮性卵巢癌,CA125 >35 U/mL,CA199 >35 U/mL。采用化学发光法微粒免疫检测技术测定血清HE4水平,试剂盒为雅培原装配置试剂。

1.2.2 MSCT检查 采用西门子64排螺旋CT进行腹、盆扫描,扫描前嘱咐患者平静呼吸下屏气,扫描范围自膈上至耻骨联合下缘,扫描参数:层厚5mm,螺距1.375:1,管电压120kV,管电流310mA,薄层重建层厚1~2mm,增强动脉期延迟25~30s,静脉期延迟70s。40例行增强扫描:应用高压注射器,以3.0~3.5mL/s速率经肘静脉团注350mg(I)/mL碘海醇80~100mL,注射后25~30s、70s分别行动脉期与静脉期扫描。

1.2.3 影像学评估 所获得的CT扫描图像均由2名放射科高级职称医师在未了解手术病理结果前提下共同阅片,在取得一致意见后决定分期,CT图像主要评估单侧或双侧肿瘤,肿瘤是否

突破包膜,子宫、直肠、乙状结肠与膀胱受侵,肿物及受侵器官脂肪间隙消失,子宫直肠陷窝肿块或结节,大网膜、肠系膜与横膈种植,局部增厚或结节,大网膜种植可呈饼状改变,肝转移,淋巴结转移,强化,腹水。

1.3 观察指标 对比不同分期卵巢癌患者上述肿瘤标志物水平及MSCT表现,分析MSCT对卵巢癌分期的诊断价值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件处理数据,计数资料以%表示,采取 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清肿瘤标志物水平比较 卵巢癌患者血清ROMA、CA125、CA199、HE4明显高于卵巢良性肿瘤者、健康体检者,卵巢良性肿瘤者、健康体检者的血清ROMA、CA125、HE4表达水平差异也有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 不同分期卵巢癌患者血清肿瘤标志物水平比较 卵巢癌晚期(III期+IV期)患者血清ROMA、CA125、CA199、HE4水平高于早期(I期+II期)患者($P<0.05$),见表2。

2.3 不同分期卵巢癌患者MSCT表现比较 卵巢癌晚期患者子宫输卵管侵犯、其他盆腔组织器官侵犯、腹膜转移、强化、腹水率高于早期患者($P<0.05$),见表3。

2.4 MSCT对卵巢癌分期的诊断价值 MSCT诊断为卵巢癌早期48例,晚期48例。以病理结果为准,MSCT诊断卵巢癌早期的灵敏度、特异度、准确度、约登指数分别为86.96%(40/46)、84.00%(42/50)、85.42%(82/96)、0.708,见表4、图1。

2.5 典型病例影像分析 分析结果见图2~图7。

表1 血清肿瘤标志物水平比较

对象	例数	ROMA(%)	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	HE4(pmol/L)
卵巢癌	96	14.56±1.48*#	285.41±29.33*#	150.43±16.22*#	223.46±23.55*#
卵巢良性肿瘤	52	13.75±1.46*	34.15±3.46*	32.79±3.35	180.42±19.57*
健康体检者	40	2.58±0.30	32.07±3.45	31.85±3.26	110.35±12.78
F		48.559	57.767	48.270	20.712
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: *表示与健康体检者比较,差异具有统计学意义($P<0.05$); #表示与卵巢良性肿瘤比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表2 不同分期卵巢癌患者血清肿瘤标志物水平比较

卵巢癌分期	例数	ROMA(%)	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	HE4(pmol/L)
早期	46	14.12±1.53	245.17±25.68	156.39±15.86	210.43±22.58
晚期	50	14.83±1.54	288.63±29.31	165.41±18.96	226.45±23.57
t		2.264	7.699	2.516	3.394
P		0.026	0.000	0.013	0.000

表3 不同分期卵巢癌患者MSCT表现比较[n(%)]

卵巢癌分期	子宫输卵管侵犯	膀胱受侵	其他盆腔组织器官侵犯	腹膜转移	肝转移	强化	腹水
早期(n=46)	18(39.13)	13(28.26)	20(43.48)	11(23.91)	8(17.39)	15(32.61)	17(36.96)
晚期(n=50)	9(18.00)	10(20.00)	11(22.00)	3(6.00)	6(12.00)	7(14.00)	8(16.00)
t	5.292	0.502	5.055	6.172	0.559	4.696	5.463
P	0.021	0.478	0.025	0.013	0.455	0.030	0.019

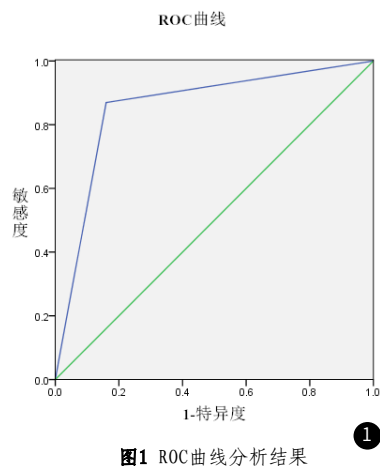


图1 ROC曲线分析结果

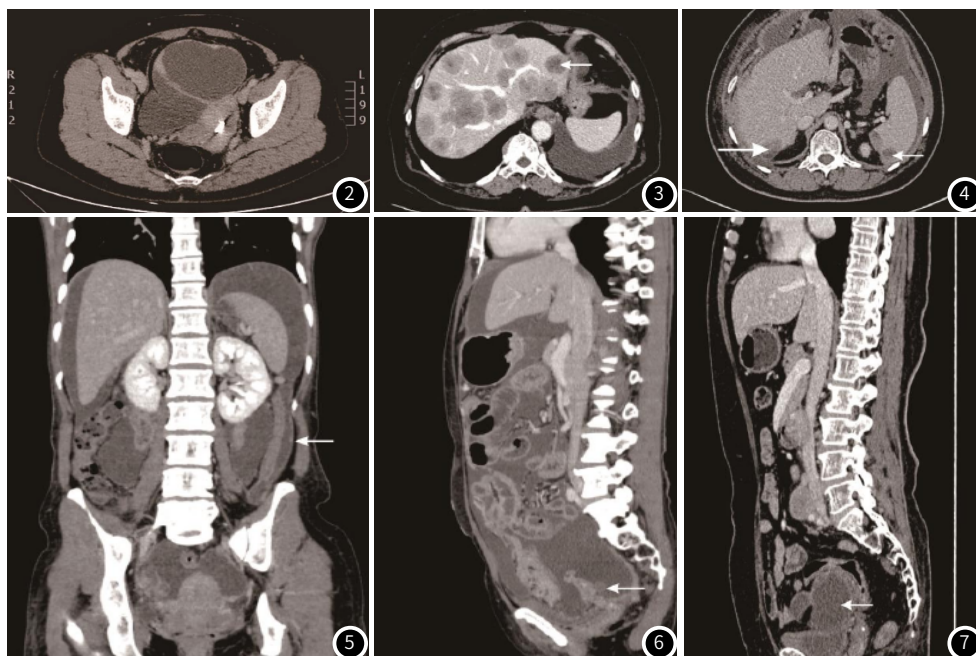


图2 左侧卵巢粘液性腺瘤 I 期。肿瘤以囊性成分为主，囊壁厚薄不均，与子宫、膀胱及直肠分界清晰。图3~4 卵巢癌肝内转移与肝外转移，图3 肝内转移为血源性肝实质转移，为卵巢癌 IV 期。示肝实质内多发类圆形低密度，边缘强化，图4 肝外转移为腹膜种植，为卵巢癌 III 期。长箭头示肝脏表面低密度灶，压迫肝脏边缘形成凹陷，短箭头为脾脏被膜转移。图5~7 MSCT 多平面重组。图5为CT冠状位，在大量腹水衬托下可显示沿左侧结肠旁沟与盆壁腹膜分布小于1cm的腹膜转移灶，图6为矢状位图像示子宫直肠陷转移灶，图7为矢状位示肿物与乙状结肠肠壁分界不清，手术病理分期 II 期。

表4 MSCT诊断结果(例)

检查方法	类型	病理结果		合计
		早期	晚期	
MSCT	早期	40	8	48
	晚期	6	42	48
	合计	46	50	96

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统死亡率较高的恶性肿瘤，可对女性生殖健康造成较大威胁，多数患者予以新辅助化疗、系统性细胞减灭术及铂类与紫杉醇联合治疗，效果可达临床缓解，但其仍有较低的长期生存率和较高复发率，因而对卵巢癌的早期诊断至关重要^[5]。CA125、CA199、HE4等在卵巢癌的辅助检查中应用广泛^[6-7]，但目前关于其对卵巢癌分期的评估价值研究较少。MSCT可对卵巢癌患者盆腔各器官解剖结构及肿瘤部位进行准确定位，并可提供肿瘤囊实性特征，较好显示肿瘤与邻近脏器组织的侵犯、淋巴结转移情况^[8]，在卵巢癌的诊断中也有一定应用价值。

本研究显示，卵巢癌患者血清ROMA、CA125、CA199、HE4明显高于卵巢良性肿瘤者、健康体检者，卵巢良性肿瘤者、健康体检者的血清ROMA、CA125、HE4表达水平差异有统计学意义，表明在卵巢癌患者中血清肿瘤标志物ROMA、CA125、CA199、HE4呈高表达趋势，这与王素萍等^[9]的研究结果一致。CA125作为糖基类抗原可在多种间皮组织中表达，尤其以卵巢癌中表达水平高^[10]；CA199是低聚糖类抗原，在卵巢癌中表达水平升高，可弥补其他检测对黏液性癌的低灵敏度；HE4为监测上皮性卵巢癌预后的较有潜力的生物学标

志物；ROMA为依据CA125与HE4这两个标志物进行计算得出的，可为临床医生进行恶性风险评估提供依据。本研究检测到上述肿瘤标志物均在卵巢癌中高表达，因而监测肿瘤标志物对评估卵巢癌病情有重要意义。本研究也发现，卵巢癌晚期(III期+IV期)患者血清ROMA、CA125、CA199、HE4水平高于早期(I期+II期)患者，表明卵巢癌患者血清肿瘤标志物水平与其分期也有一定关系，分期越晚，其肿瘤标志物(ROMA、CA125、CA199、HE4)表达水平越高，与余敏等^[11]报道的卵巢癌患者腹水中肿瘤标志物水平及其组合模型与患者的诊断、分期有一定相关性，为临床诊断、预后与采取治疗方案提供参考的结论一致。

MSCT能明确卵巢癌患者肿瘤大小，并发现腹腔种植、淋巴结转移与腹水等情况，对术前分期有较高准确性^[12]，本研究中卵巢癌晚期患者腹水、强化、子宫输卵管侵犯、其他盆腔组织器官侵犯、腹膜转移率高于早期患者，而MSCT诊断卵巢癌早期的灵敏度、特异度、准确度、约登指数分别为86.96%、84.00%、85.42%、0.708，因此MSCT对卵巢癌分期有较高评估价值，可帮助临床医生对患者原发灶及各部位转移状态尤其是隐匿的手术部位有初步而近乎全面的认识，在很大程度上避免分期失误^[13]。当然MSCT在进行卵巢癌分期时，扫描范围、肿瘤形态、肿瘤外侵、种植病灶、淋巴结转移等可能影响分期准确性^[14]，此时将肿瘤标志物检测与MSCT联合进行分期诊断可能更有应用价值^[15]，但本研究因条件限制未能作此方面的研究，因此后期可进一步进行分析。

综上所述，卵巢癌患者血清肿瘤标志物(ROMA、CA125、CA199、HE4)呈高表达，且有一定的MSCT表现，这对其早期分期有指导价值。

参考文献

- [1] 张丽敏. MRI和血清肿瘤标志物对鉴别卵巢交界性肿瘤和I期上皮性卵巢癌的诊断价值[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [2] Sasaki A, Akita K, Ito F, et al. Difference in mesothelin-binding ability of serum CA 125 between patients with endometriosis and epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1985-1990.
- [3] 甘晓晶, 周永, 文智, 等. CT表现与肿瘤标志物水平及术后病理对卵巢癌复发的影响[J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(2): 133-137.
- [4] 刘若男, 侯艺芳, 杜峰, 等. DCE-MRI与DWI对卵巢癌临床分期诊断价值分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2018, 16(6): 93-96, 107.
- [5] 吴艳红. 三种血清肿瘤标志物联合检测对卵巢癌诊断的临床应用价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3): 457-459.
- [6] Yuan Q, Song J, Yang W, et al. The effect of CA125 on metastasis of ovarian cancer: old marker new function[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50015-50022.
- [7] Tang S, Wei L, Sun Y, et al. CA153 in Breast Secretions as a potential molecular marker for diagnosing breast cancer: a meta analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163030.
- [8] 毛卫霞, 王永宏. 卵巢癌的CT、MRI诊断价值比较[J]. *河北医学*, 2017, 23(11): 1795-1798.
- [9] 王素萍, 郑平燕. 肿瘤标志物联合检测对早期卵巢癌的诊断价值研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(21): 4427-4429.
- [10] 刘忠杰, 赵宁, 宋永祯, 等. 血清肿瘤标志物CA153、CA125、CA72-4及FIB、IL-6水平用于卵巢癌检测的临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(1): 94-96, 100.
- [11] 余敏, 高军芳, 罗婷, 等. 肿瘤标志物联合检测与卵巢癌诊断及临床分期相关研究[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(5): 461-463.
- [12] 甘晓晶. 治疗前CT表现、肿瘤标志物水平及术后病理与卵巢癌复发的相关性分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [13] 刘珊珊. 多层螺旋CT对原发性卵巢癌分期的临床应用价值研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [14] 包杰, 闫昆, 胡碧波, 等. 全腹多层螺旋CT扫描对卵巢癌分期术前评价中的价值[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2016, 10(1): 63-66.
- [15] 莫家彬, 王洁琼, 贾红明, 等. 卵巢癌MSCT灌注特征与CA125水平相关性分析[J]. *现代医用影像学*, 2019, 28(6): 1223-1226.

(收稿日期: 2020-04-25)