

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003108

HE4、CA125 及 CA199 在鉴别子宫内膜癌肌层浸润深度及病理分期中的临床应用价值

王 娜¹, 郭云峰², 宋立芹³, 马俊英¹, 何 晶¹, 仝 彤⁴, 樊晓妹²

(1. 河北医科大学第四医院妇科, 石家庄 050000; 2. 河北医科大学第四医院妇瘤科, 石家庄 050000;

3. 邢台市隆尧县医院妇产科, 邢台 054000; 4. 河北医科大学第四医院麻醉科, 石家庄 050000)

【摘要】目的:探讨鉴别子宫内膜癌不同浸润深度及分期的血清分子标志物。**方法:**检测 212 例子宫内膜癌患者血清人附睾蛋白 E4(human epididymal protein E4, HE4)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原 724(carbohydrate antigen 724, CA724)及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的表达水平,并分析其与病理参数之间的关系,进一步分析 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 及 AFP 在子宫内膜癌不同浸润深度及分期患者血清中的阳性表达率,计算各指标单独与联合诊断的灵敏度及特异度并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线比较诊断效能。**结果:**血清 HE4、CA125 和 CA199 的表达水平和阳性率在子宫内膜癌浸润深度<1/2 肌层与浸润深度≥1/2 肌层组间,及 FIGO 分期 I/II 期与 III/IV 期的组间,具有统计学差异。HE4+CA125+CA199 在诊断浸润深度≥1/2 及 III/IV 期组中的灵敏度、特异度、准确率均相对较高。HE4+CA125+CA199 联合诊断浸润深度≥1/2 及 III/IV 期的 ROC 曲线下面积均高于 HE4 单项诊断、CA125 单项诊断、CA199 单项诊断、HE4+CA125 联合诊断、HE4+CA199 联合诊断、CA125+CA199 联合诊断。**结论:**血清联合检测 HE4、CA125 及 CA199 表达量有助于鉴别预测子宫内膜癌浸润深度及较高分期。

【关键词】子宫内膜癌;分子标志物;人附睾蛋白 E4;糖类抗原 125;糖类抗原 199**【中图分类号】**R737.33**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-09-28

Clinical value of serum HE4, CA125 and CA199 in identifying myometrial invasion depth and pathological stage of endometrial carcinoma

Wang Na¹, Guo Yunfeng², Song Liqin³, Ma Junying¹, He Jing¹, Tong Tong⁴, Fan Xiaomei²

(1. Department of Gynecology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University;

2. Department of Gynecology and Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University;

3. Department of Gynecology and Obstetrics, Xingtai Longyao County Hospital;

4. Department of Anesthesiology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University)

【Abstract】Objective: To detect the serum molecular markers for diagnosing depth of tumor invasion and FIGO stage in endometrial carcinoma (EC). **Methods:** The expression levels of human epididymal protein E4 (HE4), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 724 (CA724) and alpha fetoprotein (AFP) in 212 EC patients' serum samples were measured and the correlation between them and pathological parameters was analyzed. The positive expression rates of HE4, CEA, CA125, CA199, CA724 and AFP in the serum were further analyzed, and the sensitivity, specificity and the receiver operating characteristic (ROC) curve were also calculated in each index alone and combined to compare diagnostic efficiency. **Results:** The expression level and positive rates of HE4, CA125 and CA199 in serum were statistically different between EC invasion depth < 1/2 myometrial and endometrial cancer invasion depth ≥ 1/2 myometrium, and were also different between FIGO stage I/II and III/IV. The sensitivity, specificity and accuracy of HE4+CA125+CA199 in the diagnosis of invasion depth ≥ 1/2 and FIGO stage III/IV were relatively higher. The area under the ROC curve of HE4+CA125+CA199 in diagnosing depth ≥ 1/2 and stage III/IV were larger than that of HE4 single diagnosis, CA125 single diagnosis, CA199 single diagnosis, HE4+CA125 combined diagnosis, HE4+CA199 combined diagnosis and CA125+CA199 combined diagnosis. **Conclusion:** The

作者介绍: 王 娜, Email: 83nana@163.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 樊晓妹, Email: fanxiaomei2006@163.com。

基金项目: 河北省 2017 年度医学科学研究重点课题计划资助项目

(编号: 20170751)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220928.1630.008.html>

(2022-10-06)

combined detection of HE4, CA125 and CA199 in serum supports diagnosing the invasion depth more than a half and FIGO stage III/IV and predicting high-risk factors of EC.

【Key words】endometrial carcinoma; molecular marker; human epididymal protein E4; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 199

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖系统常见的三大恶性肿瘤之一,近年来发病率呈上升趋势。GLOBOCAN 2020 统计结果显示,子宫内膜癌在全世界女性肿瘤中发病率位于第六位^[1-2]。子宫内膜癌起病隐匿,早期症状不明显。因此,发现有效的诊断及预后分子标志物有利于子宫内膜癌的早诊早治,亦可为术后患者辅助治疗方案的制订提供参考依据^[3-4]。目前,临床上常用血清人附睾蛋白 E4(human epididymal protein E4, HE4)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)等指标辅助诊断子宫内膜癌,并且已有研究证实单独使用一项指标诊断子宫内膜癌漏诊率较高,多指标联合诊断可以提高诊断效能^[5-6]。与此同时,子宫内膜癌肌层浸润深度及病理分期作为高危因素直接影响后续治疗方案的选择及患者的预后判断^[7]。本文通过分析 HE4、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA125、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原 724(carbohydrate antigen 724, CA724)及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)6 种肿瘤标志物在不同子宫内膜癌肌层浸润深度及不同 FIGO 分期组中的表达水平、阳性表达率、灵敏度、特异性、ROC 曲线下面积及联合诊断效能;旨在为子宫内膜癌浸润深度是否超过 1/2 肌层及肿瘤分期的判断提供有效的分子标志物。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在河北医科大学第四医院住院手术并经病理诊断为子宫内膜癌的 212 例患者进行回顾性分析,患者术前均未进行任何放化疗。患者年龄 23~76 岁,中位年龄 54 岁,未绝经者 109 例(51.4%)。根据 2009 年 FIGO 分期标准,Ⅰ期 179 例,Ⅱ期 6 例,Ⅲ期 22 例,Ⅳ期 5 例;组织分化程度,低 29 例,中 94 例,高 89 例。所有患者均排除妊娠、肝炎及其他恶性肿瘤。

1.2 研究方法

所有受试者均空腹采集静脉血液,室温静置 30~60 min 后离心取血清,随后应用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒检测血清 HE4、CEA 水平,应用罗氏电化学发光分析仪检测 CA125、CA199、CA724 及 AFP 表达水平,试剂盒均由 Fujirebio 公司及罗氏公司提供,检测过程严格按照试剂盒使用说明书进行。血清标志物阳性标准分别为 HE4>85 pmol/L、CEA>3 μg/L、CA125>30 U/mL、CA199>37 U/mL、CA724>7 μg/L、AFP>15 μg/L,高于参考值为阳性,否则为阴性^[5-6,8-9]。标志物联合检测时,任意一种标志物高于临界值即判定为阳性。

灵敏度=真阳性数/(真阳性数+假阳性数)×100%;特异

度=(真阴性数/真阴性数+假阳性数)×100%;准确率=(真阳性数+真阴性数)/总例数×100%;约登指数=灵敏度+特异度-1;ROC 曲线由灵敏度及(1-特异度)绘制,并通过计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)比较检验效能^[10-11]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行分析,使用 *t* 检验判断 2 组检测结果之间的差异性,使用卡方检验或 Fisher 确切概率法检测 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 及 AFP 阳性率与病理参数之间的差异。绘制 ROC 曲线时,首先对联合诊断的肿瘤学标志物进行 logistic 多因素分析,随后绘制单项及联合诊断的 ROC 曲线并计算曲线下面积。统计方法均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 和 AFP 水平与临床病理特征的关系

以子宫内膜癌患者的年龄、绝经、病理类型、分化程度及宫颈受累进行分组,患者的血清 HE4、CA125 和 CA199 水平无统计学差异;血清 HE4($t=2.688, P=0.010$)、CA125($t=2.410, P=0.020$)和 CA199($t=2.070, P=0.044$)水平在肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 的子宫内膜癌患者中表达水平高于肌层浸润深度 $<1/2$ 的子宫内膜癌患者;并且血清 HE4($t=2.140, P=0.041$)、CA125($t=2.585, P=0.015$)和 CA199($t=2.126, P=0.043$)水平在Ⅲ/Ⅳ期的子宫内膜癌患者中表达水平高于Ⅰ/Ⅱ期的子宫内膜癌患者(表 1)。以病理类型、肌层浸润深度、分化程度、宫颈受累及 FIGO 分期为标准进行分组,血清 CEA 表达水平无统计学差异;血清 CEA 水平在年龄 >50 岁的子宫内膜癌患者中高于年龄 ≤ 50 岁的子宫内膜癌患者($t=3.741, P=0.000$),在绝经的子宫内膜癌患者中高于未绝经患者($t=4.459, P=0.000$)(表 1)。而以年龄、绝经、病理类型、肌层浸润深度、分化程度、宫颈受累及 FIGO 分期进行分组,患者血清 CA724 及 AFP 表达水平均无统计学差异(表 1)。

2.2 血清 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 和 AFP 检测阳性率与肌层浸润深度和 FIGO 分期的关系

第一部分数据分析显示,以子宫内膜癌术后病理 FIGO 分期及肌层浸润深度分组,6 种血清肿瘤标志物表达水平均有差异。进一步分析这 6 种肿瘤标志物的阳性率与术后病理 FIGO 分期及肌层浸润深度的关系。在浸润 $\geq 1/2$ 组中 HE4($\chi^2=9.058, P=0.003$)、CA125($\chi^2=4.049, P=0.044$)和 CA199($\chi^2=7.518, P=0.005$)阳性表达率明显高于浸润 $<1/2$ 组;浸润 $\geq 1/2$ 组中 CEA、CA724 和 AFP 阳性表达率与浸润 $<1/2$ 组中阳性表达率间差异不具有统计学意义(表 2)。在Ⅲ/Ⅳ期组中 HE4($\chi^2=4.416, P=0.036$)、CA125($\chi^2=5.354, P=0.021$)和 CA199($\chi^2=5.485, P=0.019$)阳性表达率明显高于Ⅰ/Ⅱ期组;而Ⅲ/Ⅳ期组中 CEA、CA724 和 AFP 阳性表达率与Ⅰ/Ⅱ期组中阳性表达率间差异不具有统计学意义(表 2)。

2.3 HE4、CA125 和 CA199 单项及联合诊断肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 和分期Ⅲ/Ⅳ期的灵敏度、特异度及准确率

以子宫内膜癌术后病理 FIGO 分期及肌层浸润深度分

组, HE4、CA125、CA199 表达水平及阳性率均有统计学差异。进一步探讨 HE4、CA125、CA199 在诊断肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 及分期 III/IV 期的应用价值。HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌浸润深度 $\geq 1/2$ 的灵敏度均高于 CA125 单项诊断 ($\chi^2=8.524, P=0.003$)、CA199 单项诊断 ($\chi^2=17.124, P=0.000$)、CA125+CA199 联合诊断 ($\chi^2=5.296, P=0.021$); HE4+CA125+CA199 联合诊断浸润深度 $\geq 1/2$ 的灵敏度与 HE4 单项诊断 ($\chi^2=2.081, P=0.149$)、HE4+CA125 联合诊断 ($\chi^2=0.567, P=0.451$)、HE4+CA199 联合诊断 ($\chi^2=0.068, P=0.794$) 没有统计学差异 (表 3)。HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌浸润深度 $\geq 1/2$ 的特异度均高于 HE4 单项诊断 ($\chi^2=34.290, P=0.000$)、CA125 单项诊断 ($\chi^2=31.854, P=0.000$)、CA199 单项诊断 ($\chi^2=7.721, P=0.005$)、HE4+CA125 联合诊断 ($\chi^2=5.296, P=$

0.021); HE4+CA125+CA199 联合诊断浸润深度 $\geq 1/2$ 的特异度与 HE4+CA199 联合诊断 ($\chi^2=0.567, P=0.451$)、CA125+CA199 联合诊断 ($\chi^2=1.425, P=0.233$) 没有统计学差异 (表 3)。HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌浸润深度 $\geq 1/2$ 的准确率均高于 HE4 单项诊断 ($\chi^2=33.923, P=0.000$)、CA125 单项诊断 ($\chi^2=39.694, P=0.000$)、CA199 单项诊断 ($\chi^2=21.274, P=0.000$)、HE4+CA125 联合诊断 ($\chi^2=5.594, P=0.018$)、CA125+CA199 联合诊断 ($\chi^2=6.242, P=0.012$); 而 HE4+CA125+CA199 联合诊断浸润深度 $\geq 1/2$ 的准确率与 HE4+CA199 联合诊断 ($\chi^2=0.779, P=0.377$) 没有统计学差异 (表 3)。在单项、双项及 3 项联合诊断子宫内膜癌浸润深度 $\geq 1/2$ 的方法中, HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌的约登指数最高 (0.755) (表 3)。

表 1 血清 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 和 AFP 与子宫内膜癌患者各临床病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

指标	HE4/ (pmol·L ⁻¹)	P 值	CEA/ (μg·L ⁻¹)	P 值	CA125/ (U·mL ⁻¹)	P 值	CA199/ (U·mL ⁻¹)	P 值	CA724/ (μg·L ⁻¹)	P 值	AFP/ (μg·L ⁻¹)	P 值
年龄/岁		0.266		0.002		0.189		0.606		0.737		0.410
≤50 (n=62)	112.8 ± 114.2		1.5 ± 1.1		54.7 ± 99.3		37.6 ± 103.7		8.1 ± 22.9		2.5 ± 1.2	
>50 (n=150)	94.5 ± 99.7		2.2 ± 1.7		36.9 ± 72.3		31.5 ± 78.3		6.9 ± 23.9		4.5 ± 15.9	
绝经		0.244		0.000		0.120		0.571		0.090		0.306
否 (n=85)	110.3 ± 118.2		1.5 ± 1.0		52.6 ± 93.2		37.0 ± 97.1		11.4 ± 36.6		2.6 ± 1.2	
是 (n=127)	92.9 ± 85.0		2.4 ± 1.9		35.1 ± 53.2		30.8 ± 63.0		4.5 ± 7.0		4.9 ± 1.9	
病理类型		0.901		0.817		0.691		0.608		0.596		0.903
内膜样腺癌 (n=204)	99.7 ± 101.2		2.0 ± 1.7		41.4 ± 69.7		33.8 ± 79.8		7.4 ± 24.4		4.0 ± 16.2	
其他类型 (n=8)	104.2 ± 50.1		2.2 ± 1.8		60.0 ± 126.6		19.3 ± 11.9		2.8 ± 2.9		3.3 ± 1.2	
肌层浸润深度		0.010		0.083		0.020*		0.044		0.994		0.359
<1/2 (n=169)	86.4 ± 73.2		1.9 ± 1.5		33.3 ± 53.4		25.2 ± 60.6		7.2 ± 25.6		2.9 ± 1.4	
≥1/2 (n=43)	152.8 ± 157.8		2.5 ± 2.0		76.8 ± 115.3		64.9 ± 121.9		7.3 ± 16.1		7.9 ± 35.2	
分化程度		0.087		0.294		0.094		0.230		0.299		0.533
低 (n=29)	99.0 ± 73.9		1.9 ± 1.5		65.9 ± 125.9		32.8 ± 120.1		7.8 ± 18.8		2.7 ± 1.3	
中 (n=94)	115.8 ± 119.4		2.2 ± 1.7		43.8 ± 73.2		43.0 ± 90.7		9.8 ± 33.1		5.3 ± 23.8	
高 (n=89)	83.2 ± 80.6		1.8 ± 1.6		32.6 ± 39.2		23.1 ± 34.9		4.3 ± 9.3		2.9 ± 1.4	
宫颈受累		0.244		0.814		0.751		0.494		0.410		0.762
否 (n=202)	96.7 ± 94.6		2.0 ± 1.6		42.4 ± 73.7		31.6 ± 72.8		6.6 ± 22.3		4.0 ± 16.3	
是 (n=10)	163.7 ± 169.1		2.2 ± 2.4		35.0 ± 31.5		66.9 ± 155.6		19.4 ± 46.3		2.5 ± 0.8	
FIGO 分期		0.041		0.812		0.015		0.043		0.147		0.331
I/II 期 (n=185)	92.5 ± 91.5		2.0 ± 1.6		33.3 ± 52.3		24.5 ± 49.4		6.0 ± 21.9		2.9 ± 1.4	
III/IV 期 (n=27)	150.3 ± 135.9		1.9 ± 1.9		102.1 ± 136.8		93.6 ± 167.9		16.0 ± 33.9		11.3 ± 44.3	

表 2 血清 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 和 AFP 阳性率与肌层浸润深度及分期的关系 (n, %)

指标	HE4	CEA	CA125	CA199	CA724	AFP
肌层浸润深度						
<1/2 (n=169)	46 (27.2)	26 (15.4)	44 (26.0)	21 (12.4)	29 (17.2)	0 (0.0)
≥1/2 (n=43)	28 (65.1)	9 (20.9)	21 (48.8)	15 (34.9)	9 (20.9)	1 (2.3)
P 值	0.003	0.465	0.044	0.005	0.643	0.207
FIGO 分期						
I/II 期 (n=185)	57 (30.8)	30 (16.2)	49 (26.5)	26 (14.1)	30 (16.2)	0 (0.0)
III/IV 期 (n=27)	17 (63.0)	5 (18.5)	16 (59.2)	10 (37.0)	8 (29.6)	1 (3.7)
P 值	0.036	0.488	0.021	0.019	0.174	0.131

表 3 HE4、CA125 和 CA199 诊断肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 和分期 III/IV 期的灵敏度、特异度及准确率

标志物	灵敏度/%		特异度/%		准确率/%		约登指数	
	浸润 $\geq 1/2$	III/IV 期	浸润 $\geq 1/2$	III/IV 期	浸润 $\geq 1/2$	III/IV 期	浸润 $\geq 1/2$	III/IV 期
HE4	65.1	63.0	72.8	69.2	71.2	68.4	0.379	0.322
CA125	48.8	59.2	74.0	73.5	68.9	71.7	0.228	0.327
CA199	34.9	37.0	87.6	85.9	76.9	79.7	0.225	0.229
HE4+CA125	72.1	81.5	89.3	86.5	85.8	85.8	0.614	0.680
HE4+CA199	76.7	77.8	94.1	92.4	90.6	90.6	0.708	0.702
CA125+CA199	55.8	63.0	92.9	91.9	85.4	88.2	0.487	0.549
HE4+CA125+CA199	79.1	85.2	96.4	94.6	92.9	93.4	0.755	0.798

HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌 III/IV 期的灵敏度均高于 CA125 单项诊断 ($\chi^2=4.523, P=0.033$) 及 CA199 单项诊断 ($\chi^2=13.169, P=0.000$); HE4+CA125+CA199 联合诊断 III/IV 期的灵敏度与 HE4 单项诊断 ($\chi^2=3.471, P=0.062$)、HE4+CA125 联合诊断 ($\chi^2=0.133, P=0.715$)、HE4+CA199 联合诊断 ($\chi^2=0.491, P=0.483$)、CA125+CA199 联合诊断 ($\chi^2=3.471, P=0.062$) 没有统计学差异。HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌 III/IV 期的特异度均高于 HE4 单项诊断 ($\chi^2=40.261, P=0.000$)、CA125 单项诊断 ($\chi^2=30.670, P=0.000$)、CA199 单项诊断 ($\chi^2=7.878, P=0.005$)、HE4+CA125 联合诊断 ($\chi^2=7.100, P=0.008$); HE4+CA125+CA199 联合诊断 III/IV 期的特异度与 HE4+CA199 联合诊断 ($\chi^2=0.713, P=0.398$)、CA125+CA199 联合诊断 ($\chi^2=1.072, P=0.300$) 没有统计学差异。HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌 III/IV 期的准确率均高于 HE4 单项诊断 ($\chi^2=42.869, P=0.000$)、CA125 单项诊断 ($\chi^2=34.640, P=0.000$)、CA199 单项诊断 ($\chi^2=17.046, P=0.000$)、HE4+CA125 联合诊断 ($\chi^2=6.492, P=0.011$); 而 HE4+CA125+CA199 联合诊断 III/IV 期的准确率与 HE4+CA199 联合诊断 ($\chi^2=1.151, P=0.283$)、CA125+CA199 联合诊断 ($\chi^2=3.417, P=0.065$) 没有统计学差异。在单项、双项及 3 项联合诊断子宫内膜癌 III/IV 期的方法中, HE4+CA125+CA199 联合诊断子宫内膜癌的约登指数最高(0.798)(表 3)。

2.4 HE4、CA125 和 CA199 单独及联合诊断肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 和分期 III/IV 期的 ROC 曲线

HE4、CA125、CA199 单独诊断及联合诊断子宫内膜癌浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层的 AUC 分别为 HE4(0.710)、CA125(0.650)、CA199(0.604)、HE4+CA125(0.736)、HE4+CA199(0.755)、CA125+CA199(0.655)、HE4+CA125+CA199(0.761)。HE4+CA125+CA199 联合诊断的 AUC 最大, HE4+CA125+CA199 联合诊断的 cut-off 值对应灵敏度为 67.4%、特异度为 80.5%(图 1)。

HE4、CA125、CA199 单独诊断及联合诊断子宫内膜癌分期 III/IV 期的 AUC 分别为 HE4(0.626)、CA125(0.713)、CA199(0.601)、HE4+CA125(0.744)、HE4+CA199(0.728)、CA125+CA199(0.702)、HE4+CA125+CA199(0.773)。HE4+CA125+CA199 联合诊断的 AUC 最大, HE4+CA125+CA199 联合诊断的 cut-off 值对应灵敏度为 77.8%、特异度为 77.3%(图 2)。

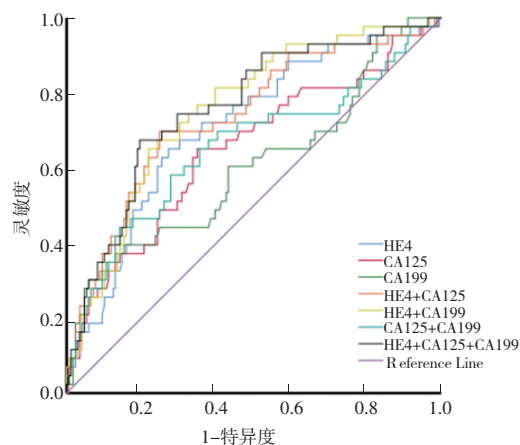
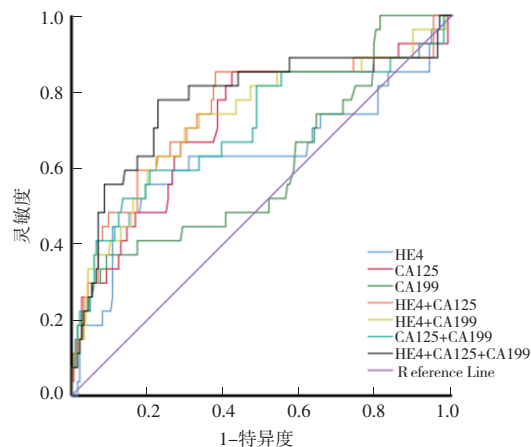
图 1 子宫内膜癌浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层 ROC 曲线

图 2 子宫内膜癌 III/IV 期 HE4、CA125、CA199 单项及联合诊断子宫内膜癌 III/IV 期 ROC 曲线

3 讨论

子宫内膜癌又称子宫体癌,是一种起源于子宫内膜上皮的恶性肿瘤,其病理类型以子宫内膜样腺癌最为常见^[12]。子宫内膜癌平均发病年龄 60 岁,其中 75%发生于 50 岁以上的妇女^[12-13]。近年来,随着子宫内膜癌在女性生殖道肿瘤中发病率不断上升,

子宫内膜癌的早期诊断方法也不断进步。血清肿瘤分子标志物检测创伤小、指标客观,在子宫内膜癌病情的早期诊断及预后评价方面越来越突显应用价值^[14]。子宫内膜癌患者的预后与辅助治疗方案的制定密切相关,能够准确判断术后子宫内膜癌患者是否存在高危因素,是合理选择辅助治疗方案的关键;子宫内膜癌患者术后病理的分期及浸润深度是否大于 1/2 肌层是重要的高危因素,但常受限于病理取材质量、切片位置及诊断医师个人经验,因此迫切需要开发便捷快速的诊断方法与术后病理结果联合以辅助判断是否存在高危因素^[7,15-16]。本文对子宫内膜癌患者血清 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 及 AFP 水平做了相关分析,并探讨了 HE4、CA125、CA199 联合对鉴别子宫内膜癌不同分期及不同浸润深度的应用价值。

HE4 是一种人类附睾上皮中由乳清酸性蛋白基因编码的分泌型糖蛋白,近年来血清 HE4 已被许多国家应用并作为子宫内膜癌早期筛查的指标,并且已有研究证实,子宫内膜癌血清及组织中 HE4 的表达量升高,而 HE4 在正常组织及良性肿瘤中几乎不表达,与此同时越来越多的研究证实 HE4 的高表达与子宫内膜癌较差的预后相关^[14,17]。CA125 作为体腔上皮细胞分泌的糖蛋白,是较早发现的肿瘤相关抗原之一,血清 CA125 的表达量被报道在子宫内膜癌患者血清中升高,在卵巢癌等其他妇科恶性肿瘤中亦有升高,并且 CA125 的血清学指标有助于监测临床治疗效果^[18-20]。CA199 是一种非特异性的肿瘤相关抗原,主要用于消化系统的肿瘤筛查及治疗效果的监测,但 CA199 在多种恶性肿瘤中也有不同程度高表达^[21]。Chen T 等^[22]研究发现,在妇科肿瘤中 HE4 的阳性率为 71.4%,CA125 为 54.8%,CA199 为 52.4%,均超过 50%。本研究通过分析 HE4、CEA、CA125、CA199、CA724 及 AFP 在子宫内膜癌中的表达水平,发现只有 HE4、CA125 及 CA199 与患者的临床病理资料相关,并且三者均与较深浸润深度及较差预后相关,与 Chen T 等^[22]的研究结果一致。既往有研究显示肿瘤标志物 CEA、CA724 及 AFP 在子宫内膜癌早期诊断中的应用价值较高,然而本研究中 CEA、CA724 及 AFP 在子宫内膜癌高级别分期及浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层中的表达水平与阳性表达率较低,进一步提示血清 CEA、CA724 及 AFP 在鉴别分期及浸润深度上应用价值较低^[23-24]。

近期研究显示,HE4 可作为子宫内膜癌预后的独立因素,其表达水平与子宫内膜癌病理特征有明显的相关性;并且认为 HE4 作为子宫内膜癌的标志

物具有比 CA125、CA199 更好的诊断及预后判断价值^[25-27]。本研究首先通过分析子宫内膜癌中 HE4、CA125 及 CA199 的表达水平,发现在浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层组及 FIGO 分期 III/IV 期组中 HE4 单项诊断的阳性率均明显高于 CA125 及 CA199 单项诊断或联合诊断的阳性率,说明 HE4 作为新兴的 EC 诊断标志物诊断效能较高。进一步比较 HE4、CA125、CA199 单项及联合诊断的灵敏度、特异性及准确率,结果显示,HE4 单项诊断浸润深度是否大于 1/2 肌层及分期是否为 III/IV 期与 HE4+CA125+CA199 联合诊断的灵敏度没有明显差异($\chi^2=2.081$, $\chi^2=3.471$),但是 HE4 单项诊断的特异度及准确率相较 HE4+CA125+CA199 联合诊断差异明显($\chi^2=34.290$, $\chi^2=33.923$, $\chi^2=40.261$, $\chi^2=42.869$)。这一结果说明 HE4 在鉴别诊断子宫内膜癌分期或浸润深度方面灵敏度相对较高,但特异性及准确度较差,联合 CA125 及 CA199 后特异性及准确度均明显提升。因此,本研究提示 HE4 并不能单独作为子宫内膜癌诊断及预后的标志物,其与 CA125 及 CA199 联合诊断可提高诊断效能。本研究发现浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层及 III/IV 期子宫内膜癌患者的血清 HE4、CA125、CA199 水平均高于 I/II 期及浸润深度 $< 1/2$ 肌层患者;可见 HE4、CA125 及 CA199 水平越高,肿瘤浸润越深,病理分期越高。研究还证实,CA125 单项诊断子宫内膜癌的灵敏度较低,然而 CA125 与 CA199 或 HE4 联合诊断子宫内膜癌的灵敏度及特异度均明显提升,并且联合诊断可以优化单项诊断灵敏度高特异度低的缺点,整体提高诊断效能^[9,28]。本研究选择 HE4、CA125 及 CA199 联合诊断鉴别子宫内膜癌浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层及 III/IV 期,相较于三者单独或 2 项任意联合诊断,AUC 均提高,说明 HE4、CA125 及 CA199 联合诊断效能提高。因此,检测患者血清 HE4、CA125 及 CA199 水平,可以为临床医师评估子宫内膜癌患者的病理分期提供参考依据,并为化疗及放疗等辅助治疗方案的制订提供参考依据。

综上所述,HE4、CA125、CA199 的表达水平及诊断阳性率与肿瘤浸润深度及分期密切相关。HE4+CA125+CA199 三项联合诊断作为子宫内膜癌的浸润深度 $\geq 1/2$ 肌层及 FIGO 分期 III/IV 期诊断的肿瘤标志物,灵敏度、特异度及诊断效能均高于 HE4、CA125 及 CA199 单独或 2 项联合诊断。本研究仅对 6 种肿瘤标志物在子宫内膜癌中进行分析,并不能完全找到最佳的标志物组合来鉴别诊断病理分期及浸润深度,接下来还会继续对更多的标志物进行分析,探索它们对指导临床治疗及判断预后的价值。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249.
- [2] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma; more than two types[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):e268–e278.
- [3] Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4):258–279.
- [4] Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14:339–367.
- [5] 段拽林, 赵瑞霞, 魏丽军, 等. CEA、CA125、CA199、HE4 和 AFP 在 185 例卵巢畸胎瘤的表达分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(8):686–689.
- Duan YL, Zhao RX, Wei LJ, et al. Expression analysis of CEA, CA125, CA199, HE4 and AFP in 185 cases of ovarian teratoma[J]. *J Chin Oncol*, 2021, 27(8):686–689.
- [6] 郭君超, 高玉东, 王颖梅. HE4、CA125 和 CA19-9 在子宫内膜癌中的临床应用价值[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(2):198–201.
- Guo JC, Gao YD, Wang YM. Clinical value of HE4, CA125 and CA19-9 in endometrial cancer[J]. *Lab Med Clin*, 2021, 18(2):198–201.
- [7] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):501–512.
- Gynecological oncology Committee of China Anti Cancer Association. Guidelines for diagnosis and treatment of endometrial cancer(2021 Edition)[J]. *China Oncol*, 2021, 31(6):501–512.
- [8] 吕秋波, 申桂华, 伍凤莉, 等. 血清 CA125、CA199、CEA 及 SCC 水平在子宫内膜癌患者中的诊断意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(9):638–640.
- Lü QB, Shen GH, Wu FL, et al. Diagnostic significance of serum CA125, CA19 9, CEA and SCC levels in patients with endometrial cancer[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2002, 29(9):638–640.
- [9] 侯娟娟, 虎淑妍, 刘婷婷, 等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(8):1101–1104, 1107.
- Hou JJ, Hu SY, Liu TT, et al. Clinical value of serum tumor markers in early diagnosis of ovarian cancer[J]. *Chin J Immunol*, 2014, 30(8):1101–1104, 1107.
- [10] Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients[J]. *Br J Radiol*, 1997, 70(832):360–366.
- [11] Li DL, Shen F, Yin Y, et al. Weighted Youden index and its two-independent-sample comparison based on weighted sensitivity and specificity[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2013, 126(6):1150–1154.
- [12] Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2005, 366(9484):491–505.
- [13] MacKintosh ML, Crosbie EJ. Prevention strategies in endometrial carcinoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(12):101.
- [14] Urlick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(9):510–521.
- [15] 彭芝兰, 刘兴会, 张家文, 等. 子宫内膜癌 290 例临床分期与手术病理分期的比较[J]. *中华妇产科杂志*, 1997, 32(10):597–600.
- Peng ZL, Liu XH, Zhang JW, et al. Comparison of clinical stage and surgical pathological stage of 290 cases of endometrial cancer[J]. *Chin J Obstetr Gynecol*, 1997, 32(10):597–600.
- [16] 杨 曦, 马 珂, 吴 成. 子宫内膜癌的流行病学及高危因素[J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(7):485–488.
- Yang X, Ma K, Wu C. Epidemiology and high risk factors of endometrial cancer[J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2015, 31(7):485–488.
- [17] Capriglione S, Plotti F, Miranda A, et al. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer; the new serum biomarker HE4[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(1):9–18.
- [18] Muylldermans M, Cornillie FJ, Koninckx PR. CA125 and endometriosis[J]. *Hum Reprod Update*, 1995, 1(2):173–187.
- [19] Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, et al. MUC16(CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:129.
- [20] Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1):200–207.
- [21] Luo GP, Jin KZ, Deng SM, et al. Roles of CA199 in pancreatic cancer: biomarker, predictor and promoter[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2):188409.
- [22] Chen T, Wei JL, Leng T, et al. The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA199, CA125, and HE4 in endometriosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9):e23947.
- [23] 王 虹, 张菊青, 陈世红. 联合检测 CA125、CA724 在子宫内膜癌中的意义[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(17):2425–2426.
- Wang H, Zhang JQ, Chen SH. Significance of combined detection of CA125 and CA724 in endometrial cancer[J]. *Matern Child Health Care China*, 2010, 25(17):2425–2426.
- [24] 喻茂文, 鄢骑兵, 陈建军, 等. 血清 CA125、CA199、CA724、SCCAg 联合检测在子宫内膜癌中的诊断价值[J]. *癌症进展*, 2019, 17(17):2074–2078, 2104.
- Yu MW, Yan QB, Chen JJ, et al. Diagnostic value of combined detection of serum CA125, CA199, CA724 and SCCAg in endometrial cancer[J]. *Oncol Progr*, 2019, 17(17):2074–2078, 2104.
- [25] 林莺莺, 陈 燕, 胡敏华, 等. HE4、CA125 和 CA199 单项和联合检测在子宫内膜癌诊断中的价值[J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(6):471–473.
- Lin YY, Chen Y, Hu MH, et al. Value of single and combined detection of HE4, CA125 and CA199 in the diagnosis of endometrial cancer [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2014, 32(6):471–473.
- [26] 邹纯静, 罗 庆, 吴谋喜, 等. 血清 HE4 和 CA125 预测子宫内膜癌患者不良预后的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(8):1707–1710.
- Zou CJ, Luo Q, Wu MX, et al. Value of serum HE4 and CA125 in predicting adverse prognosis in patients with endometrial cancer[J]. *Matern Child Health Care China*, 2018, 33(8):1707–1710.
- [27] 董动丽, 顾劲松, 赵绍杰. 子宫内膜癌患者血清 HE4、CA125 水平变化及其意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(3):73–75.
- Dong DL, Gu JS, Zhao SJ. Changes and significance of serum HE4 and CA125 levels in patients with endometrial cancer[J]. *Shandong Med J*, 2017, 57(3):73–75.
- [28] 张 智, 陈红霞, 徐晓霞. 血清人附睾蛋白 E4、CA125、CA199 联合诊断子宫内膜癌的价值[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(7):1108–1111.
- Zhang Z, Chen HX, Xu XX. Value of serum human epididymal proteins E4, CA125 and CA199 in the diagnosis of endometrial cancer[J]. *J Pract Med*, 2016, 32(7):1108–1111.

(责任编辑:唐秋姗)