

• 论 著 •

多种肿瘤标记物检测在宫颈癌诊治中的意义

梁指荣, 杨洁飞, 苏锡康

(中山大学附属佛山医院/佛山市第一人民医院检验科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 研究多种肿瘤标记物在宫颈癌早期诊断及治疗效果判断的意义。方法 检测 216 例宫颈癌患者治疗前后和非肿瘤患者血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平。结果 宫颈癌患者治疗前血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平明显高于无肿瘤患者, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 患者治疗后, 血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平低于治疗前, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前Ⅲ和Ⅳ期宫颈癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 阳性率明显高于Ⅰ、Ⅱ期的患者, 其中Ⅰ期患者的 CEA、CA19-9 阳性率为 0, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 鳞癌患者 SCC-Ag 阳性率明显高于腺癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 检测可协助临床宫颈癌分期诊断及其治疗效果的判定。

关键词: 宫颈癌; 肿瘤标记物; 早期诊断; 疗效判定
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.009 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)01-0021-03

Significance of various tumor markers detection in diagnosis and treatment of cervical cancer

Liang Zhirong, Yang Jiefei, Su Xikang

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Foshan Hospital/Foshan Municipal First People's Hospital, Sun Yat-sen University, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To study the significance of various tumor markers in the early diagnosis and treatment effect judgment of cervical cancer. **Methods** Serum CEA, CA125, CA19-9 and SCC-Ag levels were tested in 216 cases of cervical cancer and the patients with non-tumor. **Results** The levels of CEA, CA125, CA19-9 and SCC-Ag before treatment in the patients with cervical cancer were significantly higher than those in the patients with non-tumor, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the levels of CEA, CA125, CA19-9 and SCC-Ag after treatment were significantly lower than before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the positive rate of CEA, CA125, CA19-9 and SCC-Ag before treatment in the patients with the stage Ⅲ and Ⅳ of cervical cancer were significantly higher than those with the stage Ⅰ and Ⅱ of cervical cancer patients, in which the positive rate of CEA and CA19-9 in the stage Ⅰ was 0 ($P < 0.05$); the positive rate of SCC-Ag in the patients with squamous cell carcinoma was significantly higher than that in the patients with adenocarcinoma, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum CEA, CA125, CA19-9 and SCC-Ag level detection can assist in the staging diagnosis of clinical cervical cancer and judgment of the treatment effect of cervical cancer.

Key words: cervical carcinoma; tumor marker; early diagnosis; judgment of treatment effect

宫颈癌是临床上最常见的女性生殖器恶性肿瘤之一, 发病率仅次于乳腺癌, 其发病率和病死率均高, 但宫颈癌也是目前临床上唯一一种病因明确的、可以早期预防的恶性肿瘤^[1]。检查血清中的肿瘤标记物操作简单、患者依从性好, 是临床最常见的肿瘤筛选项目及疗效判定标准^[2]。本研究旨在通过检测宫颈癌患者治疗前、后血清肿瘤标记物含量的变化, 寻找出能对宫颈癌早期诊断及治疗效果作出准确判断分子学指标, 为临床提供更可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 4 月在本医院确诊并住院治疗的宫颈癌患者 216 例为研究对象, 这些患者的平均年龄 (51.7 ± 8.6) 岁, 其中鳞癌 184 例, 腺癌 21 例, 腺鳞癌 11 例, 这些患者根据 2000 年 FIGO 分期标准^[3]为Ⅰ期 46 例, Ⅱ期 69 例, Ⅲ期 82 例, Ⅳ期 19 例。所有研究对象均无心、肝、肾功能异常。对照组选择同期就诊于医院的 216 例因阴道炎、宫颈炎就诊的无肿瘤女患者, 这些患者的平均年龄 (52.9 ± 9.1) 岁, 两组患者年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 标本的采集 治疗前采血为宫颈癌组患者于确诊后的第 2 天、对照组于入院第 2 天清晨空腹取静脉血, 治疗后采血为患者发现疾病后 6 月, 患者手术或放疗治疗结束采血, 同样为取清晨空腹静脉血, 对照组同时采血。每次采血每位患者取 3 管, 每管 3 mL, 凝固后以 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清, 进行检测。

1.2.2 指标及正常值 进行血清癌胚抗原 (CEA)、糖链抗原 125 (CA125)、糖链抗原 19-9 (CA19-9)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag) 检测。正常值为 CEA < 5 ng/mL、CA125 < 35 U/mL、CA19-9 < 35 U/mL、SCC-Ag < 1.5 ng/mL, 阳性患者超过以上阈值。

1.2.3 仪器与试剂 采用电化学发光法进行检测, 仪器为罗氏公司 E601 型全自动化学发光免疫分析仪, 采用配套的试剂盒, 并严格按照操作规程进行操作。标准和质控均符合要求。

1.3 治疗方法和疗效判定 这 216 例宫颈癌患者确诊后立即进行手术、化疗或放疗等治疗。治疗半年后进行疗效判定。疗

效评价标准为完全缓解、部分缓解、好转、肿瘤稳定、肿瘤进展^[3]。

1.4 统计学处理 数据采用均数±标准差,应用 SPSS12.0 统计软件进行分析,进行 *t* 检验, *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者治疗前与对照组血清肿瘤标记物比较 治疗前,肿瘤患者的血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平明显高于无肿瘤的患者,比较差异有统计学意义,见表 1。

表 1 治疗前两组 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 比较					
组别	<i>n</i>	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)	SCC-Ag (ng/mL)
患者组	216	36.72±26.75	67.58±28.14	69.73±31.24	3.65±1.34
对照组	216	1.2±0.8	1.4±0.6	1.36±0.51	0.26±0.08
<i>t</i>		2.369	2.647	2.539	2.489
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 治疗前不同分期宫颈癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 阳性率比较(%, <i>n</i> / <i>n</i>)					
组别	<i>n</i>	CEA	CA125	CA19-9	SCC-Ag
I	46	0	0	0	30.3(14/46)
II	69	18.8(13/69)	34.7(24/69)	31.8(22/69)	27.5(19/69)
III	82	71.9(59/82)	81.7(67/82)	82.9(68/82)	75.6(62/82)
IV	19	89.4(17/19)	94.7(18/19)	94.7(18/19)	89.4(17/19)
χ^2		12.347	13.014	13.218	8.249
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 鳞癌和腺癌患者 SCC-Ag 阳性率比较 鳞癌患者的 SCC-Ag 水平明显升高,其阳性率高于腺癌患者,比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

表 4 鳞癌和腺癌患者 SCC-Ag 阳性率的比较(%, <i>n</i> / <i>n</i>)		
组别	<i>n</i>	阳性率
鳞癌患者	184	67.3(134/184)
腺癌患者	21	4.2(3/21)
<i>t</i>		2.478
<i>P</i>		<0.05

3 讨 论

宫颈癌是目前临床上最常见的女性恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率近年来逐渐升高,早期发现、早期诊断、早期治疗是宫颈癌防治关键^[4]。大部分患者早期无自觉症状,这就错过了治疗的好时机。肿瘤标记物在肿瘤的发生和发展过程中均会有反应,其在恶性肿瘤的诊断、治疗以及判断预后等方面具有重要的临床参考价值^[5]。并且肿瘤标记物还具有检查方便、快速、结果稳定、灵敏度高等优点,是临床常用的检查手段。

本研究表明,宫颈癌患者的血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平明显高于无宫颈癌的患者。当体检时血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 升高,应该进一步检查排除宫颈恶性肿瘤。

2.2 患者治疗前后血清肿瘤标记物比较 治疗半年后,患者血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平较治疗前明显减低。比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 患者治疗前后 CEA、CA125、CA19-9、鳞状上皮细胞癌抗原比较				
项目	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)	SCC-Ag (ng/L)
治疗前	36.72±26.75	67.58±28.14	69.73±31.24	3.65±1.34
治疗后	12.7±5.4	21.31±16.78	19.68±9.24	1.42±0.39
<i>t</i>	1.634	1.831	2.135	1.721
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 患者治疗前血清肿瘤标记物阳性率比较 治疗前不同分期宫颈癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 阳性率比较,Ⅲ期、Ⅵ期阳性率明显高于Ⅰ、Ⅱ期,比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

CEA 是一种非特异性肿瘤标志物,肿瘤细胞的基因调控障碍,CEA 合成和分泌就会增加^[6],他是由胚胎细胞的有关基因所调控,他的水平升高最初用于结、直肠癌的诊断,还可用于肺癌、乳腺癌、胰腺癌的诊断^[7],本研究表明,宫颈癌的患者血清 CEA 的水平也会升高,但不具有特异性,还应结合其他辅助检查。并且经治疗,宫颈癌患者的 CEA 水平也会降低。Ⅰ期宫颈癌患者的血清 CEA 水平不升高。患者病情越重 CEA 水平越高。CEA 在宫颈癌患者诊断和疗效判定方面等方面在临床上有重要参考价值。

CA125 的表达主要在胸腹膜及输卵管、子宫内膜等组织,这些组织来源于胚胎期体腔上皮,某些良性疾病和女性性激素变化时会升高^[8],但不明显。本研究表明宫颈癌的患者血清 CA125 水平会明显升高,并且在腺癌患者检查中特异性要好于 SCC-Ag,本研究中的Ⅰ期 CA125 水平升高的患者为腺癌患者,Ⅰ期 SCC-Ag 水平升高的患者则全部为鳞癌患者。同样的患者病情越重 CA125 水平越高。CA125 在宫颈癌患者诊断和疗效判定方面等方面在临床上有重要参考价值。

CA19-9 是由内胚层细胞分化而来的具有高分子量的黏蛋白,有研究表明其在宫颈腺癌术后及化疗后数值迅速降低,并且它的数值与肿瘤体积密切相关^[9],由于 CA19-9 不存在于正常组织中而局限在癌瘤组织中,CA19-9 临床上可以作为宫颈腺癌复发和进展的标记物^[10]。本研究也表明,宫颈癌的患者的 CA19-9 明显升高,且治疗后水平明显降低。同样的患者病

情越重 CA19-9 水平越高。

本研究中的 SCC-Ag 是宫颈的鳞状上皮细胞中分离出来, 一种特异性很好的鳞状细胞癌肿瘤标志物^[11]。研究表明 SCC-Ag 是宫颈鳞癌的首选标志物, 早期的宫颈鳞癌患者血清 SCC-Ag 水平就会升高, 且对定性是鳞癌还是腺癌具有很高的特异性^[12]。患者病情越重, SCC-Ag 水平越高。近期研究表明, 术前 SCC-Ag 水平与宫颈癌临床分期、肿瘤病灶大小、间质浸润深度、淋巴结转移是否等因素具有相关性。研究中有 2 例复发的宫颈鳞癌患者, 血清 SCC-Ag 水平明显升高。

综上所述, 治疗后, 宫颈癌患者血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 水平明显降低, 这几种标记物可用于宫颈癌治疗效果的判定。并且这几种标记物应该联合检查, 互相补充提高临床诊断的阳性率。宫颈鳞癌的患者更应该监测血清 SCC-Ag 水平, 为防止宫颈鳞癌的复发提供可靠的依据。血清 CEA、CA125、CA19-9、SCC-Ag 检测可协助临床宫颈癌分期诊断及其治疗效果的判定。

本研究未研究肿瘤细胞恶性程度与这几种肿瘤标记物的关系, 由于腺癌的患者数量不多, 腺癌患者与 CA125 的关系也为进一步深入研究。

参考文献

- [1] Kim SH, Kim JM, Shin MH, et al. Correlation of epithelial-mesenchymal transition markers with clinicopathologic parameters in adenocarcinomas and squamous cell carcinoma of the lung[J]. Histol Histopathol, 2012, 27(5): 581-591.
- [2] Li Z, Yu CP, Zhong Y, et al. Sam68 expression and cytoplasmic localization is correlated with lymph node metastasis as well as prognosis in patients with early-stage cervical cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23(3): 638-646.
- [3] 石一复. 12 年来第 1~4 版 FIGO 妊娠滋养细胞疾病分期、分类及临床实践指南的演变和思考[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40

- (3): 195-197.
- [4] Boland GM, Gershenwald JE. Sentinel lymph node biopsy in melanoma[J]. Cancer, 2012, 18(2): 185-191.
- [5] Della-Longa S, Arcovito A. Structural and functional insights on folate receptor a(FR- α) by homology modeling ligand docking and molecular dynamics[J]. Graph Model, 2013, 44(1): 197-207.
- [6] Gao J, Ma L, Liu D, et al. Microarray-based technology for glycomics analysis[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2012, 15(1): 90-99.
- [7] Abirami Rajarajan, Angela Stokes, Balvinder K, et al. CD44 expression in oro-pharyngeal carcinoma tissues and cell Lines[J]. PLoS One, 2012, 7(26): 2776-2781.
- [8] Huang L, Lin JX, Yu YH, et al. Down regulation of Six MicroRNAs Is Associated with Advanced Stage, Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Small Cell Carcinoma of the Cervix[J]. PLoS One, 2012, 7(3): 33762.
- [9] Michelle KY Siu, Daniel SH Kong, Hoi Yan Chan, et al. Paradoxical impact of two folate receptors, FR- α and RFC, in ovarian cancer: Effect on cell proliferation, invasion and clinical outcome[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e47201.
- [10] Verry H, Lord SJ, Martin A, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy compared with axillary node dissection in patients with early stage breast cancer: a decision model analysis[J]. Cancer, 2012, 106(6): 1045-1052.
- [11] 王喜青, 邓敬兰, 汪静, 等. 鳞状上皮细胞癌抗原检测在宫颈鳞癌中的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(2): 336-337.
- [12] 努尔满古力·肉孜, 玛依努尔·尼牙孜. 鳞状上皮细胞癌抗原与宫颈癌患者血清相关性及其临床意义[J]. 新疆医学, 2014, 44(1): 13-16.

(收稿日期: 2015-08-12)

(上接第 20 页)

- of chronic lymphatic leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2008, 46(1): 85-88.
- [5] Chaves F, Tierno B. Quantitative Determination of Neutrophil VCS Parameters by the Coulter Automated Hematology Analyzer: New and Reliable Indicators for Acute Bacterial Infection[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2005, 124(3): 440-444.
- [6] Silva M, Fourcade C, Fartoukh C, et al. Lymphocyte volume and conductivity indices of the haematology analyser Coulter R GEN. STM in lymphoproliferative disorders and viral diseases[J]. Clinical and Laboratory Haematology, 2006, 28(1): 1-8.
- [7] 傅强, 田疆, 方丹云, 等. 登革病毒 NS1 蛋白的原核表达及其在登革热快速诊断中的应用[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2012, 33(3): 316-321.
- [8] 廖宝林, 张复春, 周伟泽, 等. 登革热重症病例的临床与实验室预警指标[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(19): 3483-3484.

- [9] 徐华, 车小燕. 登革病毒感染的实验诊断方法进展[J]. 广东医学, 2005, 26(6): 864-866.
- [10] 张霞意, 张复春, 胡凤玉, 等. 2010 年广州登革热患者临床及实验室特征分析[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(19): 3480-3482.
- [11] 李颖, 卫鹭, 袁祖英, 等. 上海市长宁区 2005-2011 年输入性登革热临床及流行病学特征分析[J]. 中国初级卫生保健, 2013, 27(1): 97-99.
- [12] 周开姣, 陈敏玫, 谭毅, 等. 广西登革热监测点健康人群血清学监测[J]. 应用预防医学, 2013, 19(4): 236-237.
- [13] 张顺先, 王英, 闫磊, 等. 我国 2005~2012 年登革热流行特征分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(4): 401-402.
- [14] 赵慧, 秦成峰. 登革热的实验室诊断[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(19): 3466-3467.

(收稿日期: 2015-07-28)