

论著·临床研究

CEA、CA19-9、CA125、HE4 与绝经期 ROMA 值测定对子宫内膜癌临床分期的价值研究

李 琰,慕珂珂,董炎红,蒋晓钦[△]

(中国人民解放军第一五三中心医院检验科,河南郑州 450007)

摘要:**目的** 探讨癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)和卵巢癌风险预测模型(ROMA)的联合检测在子宫内膜癌中的诊断作用和意义。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2017 年 5 月该院收治的 80 例子宫内膜癌患者,根据其临床病理分期分为观察一组和观察二组,收集患者血清并检测血清中 CEA、CA19-9、CA125 和 HE4 水平变化进行统计分析,并结合绝经状态计算 ROMA 值。**结果** 与对照组相比,观察一组和观察二组子宫内膜癌患者血清内 CA19-9、CA125 和 HE4 水平有明显增高,绝经状态计算 ROMA 值显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$);且随着子宫内膜癌分期的进展,与观察一组相比,观察二组患者血清内 CEA、CA19-9、CA125 和 HE4 水平明显增高,绝经状态计算 ROMA 值显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。子宫内膜癌患者血清中 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 的联合检出率显著高于各指标的单独检出率,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 患者血清中异常升高的 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 值,对于临床辅助诊断子宫内膜癌及判断其临床分期具有重要的意义和作用。

关键词:子宫内膜癌; CEA; CA19-9; CA125; HE4; ROMA 值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.012

中图法分类号:R737.3

文章编号:1673-4130(2019)03-0304-04

文献标识码:A

Effect of CEA,CA19-9,CA125,HE4 and menopausal ROMA in the clinical staging of endometrial carcinoma

LI Yan, MU Keke, DONG Yanhong, JIANG Xiaojin[△]

(Department of Clinical Laboratory, the 153 Central Hospital of Chinese

PLA, Zhengzhou, Henan 450007, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA19-9), carbohydrate antigen (CA125), human epididymis protein 4 (HE4) And the combined detection of ovarian cancer risk prediction model (ROMA) in the diagnosis and significance of endometrial cancer. **Methods**

From May 2014 to May 2010, 80 patients with endometrial cancer were treated. According to its clinical pathology is divided into observation 1 group and observation 2 group. Serum samples were collected and serum CEA, CA19-9, CA125 and HE4 levels were analyzed statistically and the ROMA values were calculated according to menopausal status. **Results** Compared with the control group, the levels of CEA, CA19-9, CA125 and HE4 in the serum of observation group patients with endometrial carcinoma were significantly higher than those in the control group, the ROMA value of the menopausal state was significantly higher, the difference was statistically significant ($P<0.05$). And with the progression of endometrial cancer staging, compared with the observation 1 group, the levels of CA19-9, CA125 and HE4 in the serum of the observation 2 group were significantly higher, the ROMA values of the menopausal states were significantly increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The combined detection rate of CEA, CA19-9, CA125, HE4 and ROMA in serum of patients with endometrial carcinoma was significantly higher than that of each index ($P<0.05$). **Conclusion** The abnormally elevated levels of CEA, CA19-9, CA125, HE4, and ROMA in the serum of patients have important significance and role in the clinical diagnosis of endometrial cancer and its clinical staging.

Key words: endometrial carcinoma; CEA; CA19-9; CA125; HE4; ROMA value

作者简介:李琰,女,主管技师,主要从事临床检验研究。 [△] **通信作者,** E-mail: 951790744@qq.com。

本文引用格式:李琰,慕珂珂,董炎红,等. CEA、CA19-9、CA125、HE4 与绝经期 ROMA 值测定对子宫内膜癌临床分期的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 304-307.

子宫内膜癌是女性常见的恶性生殖系统肿瘤之一,近年来其发病率在世界范围内呈上升和年轻化的趋势^[1-2]。子宫内膜癌的主要临床症状为不规则阴道出血、阴道排液及疼痛但是其早期症状均不明显,发病原因尚未明确,因此早期诊断和早期筛查是防治子宫内膜癌最有效的手段^[3-4],可以有效防治患者子宫内膜癌的病情恶化,提高患者的生活质量和延长患者的生命时间。宫腔镜及组织病理学检查虽然是子宫内膜癌诊断的金标准,虽为子宫内膜癌诊断与筛查的常规手段,但其具有侵入性,且诊断时间较长。血清学肿瘤标志物的检测具有高效和便捷的特性,肿瘤标志物广泛存在于细胞和组织、血液及体液中,可以有效提示肿瘤的存在、发生和发展,对肿瘤进行诊断和鉴别诊断^[5-6]。本研究主要选取 2014 年 5 月至 2017 年 5 月本院收治的 80 例子宫内膜癌患者为观察组,收集患者血清并检测血清中肿瘤标志物水平变化进行统计分析,以探讨癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)和卵巢癌风险预测模型(ROMA)的联合检测在子宫内膜癌中的诊断作用和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2017 年 5 月本院收治的 80 例绝经后子宫内膜癌患者为观察组,患者均经病理学确诊。子宫内膜癌患者根据国际妇产科联盟(FIGO)2009 的临床分期标准,宫颈间质浸润程度和宫颈腺体受累程度^[7],分为 2 组:分期Ⅰ~Ⅱ期 40 例(观察一组),Ⅲ~Ⅳ期 40 例(观察二组)。其中内膜样腺癌 63 例,乳头状腺癌 12 例,透明细胞癌 5 例。选取同期健康体检女性患者 40 例为对照组,患者一般资料见表 1。绝经标准^[8]:(1)年龄≥60 岁;(2)年龄<60 岁,自然闭经≥12 个月且卵泡刺激素(FSH)、雌激素水平处于绝经期范围。

1.2 方法 收集患者清晨空腹静脉血 5 mL,分离血浆并低温离心(3 000 r/min)15 min,取血清待检。采用化学发光全自动免疫分析仪雅培 i2000 及原装配套试剂盒检测患者血清中 CA125、CA19-9、CEA 和 HE4 水平,均按照配套试剂盒的操作说明严格进行。肿瘤标志物正常参考值分别为:HE4(绝经后)≤140 pmol/L,CEA < 5 ng/mL,CA125 < 35U/mL,

CA19-9<37 U/mL。ROMA 指数是卵巢癌风险预测值绝经后正常值 0%~25.3%;通过 HE4 和 CA125 计算。绝经后预测指数(PI)=−8.09+1.04×LN(HE4)+0.732×LN(CA125),LN 表示自然对数。ROMA 值=exp(PI)/[1+exp(PI)]×100。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 22.0 软件处理,计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 Bonferro-ni's Multiple Comparison Test,计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料 对照组、观察一组和观察二组患者在病例数、年龄和体质量指数(BMI)上无明显差异,具有临床可比性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察一组和观察二组在子宫内膜癌的疾病分型上无明显差异,具有临床可比性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 患者一般资料			
组别	对照组	观察一组	观察二组
例数(<i>n</i>)	40	40	40
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	47.10±6.83	47.32±6.21	46.93±7.01
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.23±3.14	24.51±3.08	23.98±3.31
病因(<i>n</i>)			
内膜样腺癌	—	31	32
乳头状腺癌	—	7	5
透明细胞癌	—	2	3

注:—表示无数据

2.2 患者血清肿瘤标志物的变化和 ROMA 值 与对照组相比,观察一组和观察二组子宫内膜癌患者血清 CA19-9、CA125 和 HE4 水平有明显增高,绝经状态计算 ROMA 值显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而对照组和观察一组患者血清 CEA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着子宫内膜癌分期的进展,与观察一组相比,观察二组患者血清内 CEA、CA19-9、CA125 和 HE4 水平明显增高,绝经状态计算 ROMA 值显著上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 患者血清肿瘤标志物的变化和 ROMA 值($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CEA(ng/mL)	CA19-9 (U/mL)	CA125(U/mL)	HE4 (pmol/L)	ROMA 值
对照组	40	2.05±0.41	15.69±2.34	17.66±3.41	52.83±6.45	5.76±1.23
观察一组	40	3.21±0.73	22.52±6.35*	25.68±5.79*	123.56±11.42*	14.92±1.27*
观察二组	40	5.71±0.69*#	48.52±7.46*#	53.79±9.22*#	158.91±11.84*#	18.66±1.80*#

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与观察一组比较,# $P < 0.05$

表 3 血清肿瘤标志物和 ROMA 值阳性检出率[n(%)]

组别	n	CEA	CA19-9	CA125	HE4	ROMA 值	联合检测
观察一组	40	19(47.50)	18(45.00)	16(40.00)	19(47.50)	13(32.50)	32(80.00)
χ^2		9.141	10.453	13.333	9.141	18.337	
P		0.003	0.001	0.000	0.003	0.000	
观察二组	40	28(70.00)	27(67.50)	30(75.00)	30(75.00)	22(55.00)	38(95.00)
χ^2		8.658	9.928	6.275	6.275	17.067	
P		0.003	0.002	0.012	0.012	0.000	

注： χ^2 值为 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 值单项检测与联合检测的比较

2.2 血清肿瘤标志物和 ROMA 值阳性检出率 表 3 可知子宫内膜癌不同分期患者血清内 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 值单项检测和联合检测的阳性率。依据患者的不同病程,患者血清内 CEA 在不同分期的子宫内膜癌检测中具有显著差异,差异有统计学意义($\chi^2=4.178, P=0.041$);患者血清内 CA19-9 在不同分期的子宫内膜癌检测中具有显著差异,差异有统计学意义($\chi^2=4.114, P=0.043$);患者血清内 CA125 在子宫内膜癌不同分期的诊断中具有重要的作用,差异有统计学意义($\chi^2=10.026, P=0.002$);患者血清内 HE4 在子宫内膜癌不同分期的诊断中具有重要的作用,差异有统计学意义($\chi^2=6.373, P=0.011$);患者血清内 ROMA 值在子宫内膜癌不同分期的诊断中具有重要的作用,差异有统计学意义($\chi^2=4.114, P=0.043$)。观察一组和观察二组患者血清内 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 单项检测的阳性率显著低于各指标的联合检出率,差异具有统计学意义。

3 讨 论

CEA 是一种广谱的肿瘤标志物,主要来自于人内皮层组织。CEA 主要由胚胎细胞内的相关癌基因的异常而调控,CEA 过度表达状态常用于临床辅助诊断卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、及肝癌等恶性肿瘤^[9]。CA19-9 是来源于人结肠癌细胞株的一种肿瘤标志物,临床上已将 CA19-9 应用于卵巢恶性肿瘤的辅助诊断,研究表明,CA19-9 可以作为辅助诊断、临床监测和预后评价子宫内膜癌的理想指标^[10]。CA125 作为临床用于评价盆腔恶性肿瘤如卵巢癌和子宫内膜癌的主要肿瘤标志物,在卵巢癌、子宫内膜癌及乳腺癌等恶性肿瘤中存在较高的检出率^[11-12],临床上常用于辅助诊断、疗效评估和病情监测子宫内膜癌。HE4 是临床诊断和辨别卵巢癌的一个新型的重要肿瘤标志物,在区分女性生殖系统良性病变和恶性肿瘤的方面具有较高的临床诊断意义^[13]。HE4 检测不受月经周期及激素治疗影响,具有较高的特异度和灵敏度,在子宫内膜癌的早期筛查中具有较大的诊断优势^[14]。ROMA 值主要应用于卵巢恶性肿瘤风险

的预测和评价,由患者血清 CA125 和 HE4 水平计算得出,用于临床预测患者腹盆腔肿块恶性的灵敏度和阳性预测值,区分高危和低危患者。据报道,ROMA 值与患者年龄、绝经状态、组织学分级、肿物大小、肿瘤病理类型等病理特征呈正相关,现在临床已应用于女性恶性盆腔肿瘤的鉴别和诊断^[15-16]。

本研究结果表明,观察一组和观察二组子宫内膜癌患者血清 CEA、CA19-9、CA125 和 HE4 水平有明显增高,绝经状态计算 ROMA 值显著增高;且随着子宫内膜癌分期的进展(Ⅰ期~Ⅳ期),子宫内膜癌患者血清 CEA、CA19-9、CA125 和 HE4 水平明显增高,绝经状态计算 ROMA 值显著上升,说明 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 值在子宫内膜癌患者体内水平可随着癌症的进展与分期而逐步加重,可以有效监测 5 个肿瘤标志物的水平,以观测子宫内膜癌的疾病发展情况。Ⅰ~Ⅱ期子宫内膜癌患者血清 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 测定值阳性检出率分别为 47.50%,45.00%,40.00%,47.50% 和 32.50%;Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜癌患者血清 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 测定值阳性检出率分别为 0.00%,67.50%,75.00%,75.00% 和 55.00%,Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜癌体内肿瘤标志物的检出率明显升高,可能是由于肿瘤细胞不仅局限于子宫内,各种肿瘤抗原已经进入血液循环,或随着肿瘤侵犯淋巴系统出现转移而致,CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 测定值的表达随子宫内膜癌病理分化程度的升高,其异常率也明显升高。有研究表明,CEA、CA125、ROMA 测定值等与子宫内膜癌的肿瘤病理分级、临床分期和预后判定密切相关,因此检测不同临床分期的子宫内膜癌患者体内的肿瘤标志物和 ROMA 可以作为辅助诊断肿瘤转移、淋巴结清扫和手术范围、临床预后判断的有效辅助预测手段。

同时,本研究还发现,CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 指标在子宫内膜癌患者的不同临床病理分期中均具有重要的检测意义,说明各个指标可以有效反映子宫内膜癌的疾病情况,且 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 的联合检测阳性率明显高于

各个指标的单独检出率,说明其联合诊断可有效提示患者子宫内膜癌的发生发展状况,提高子宫内膜癌的临床诊断性。

及时有效地检测女性患者体内 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 值的水平变化,有助于提示患者生殖系统相关组织的癌变情况;联合检测患者体内 CEA、CA19-9、CA125、HE4 和 ROMA 值的水平变化可有效提高患者子宫内膜癌的诊断率,为临床诊断、治疗和评价子宫内膜癌提供了良好的数据依据。选择血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 和 HE4 的检测,并计算患者 ROMA 指数在鉴别诊断子宫内膜癌及高危人群的筛查方面具有很好的临床应用价值,联合诊断有助于提高诊断效能,值得临床实验室推广使用。

4 结 论

检测女性患者体内 CEA、CA19-9、CA125、HE4 水平和 ROMA 测定值可有效提高患者子宫内膜癌的诊断率。对于临床鉴别诊断子宫内膜癌、筛查高危人群具有很好的临床应用价值,值得临床实验室推广使用。

参考文献

[1] 张正宇.米非司酮联合腹腔镜手术对子宫内膜异位症患者血清 VEGF、VEGFR 及 MIF 水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(9):1038-1040.

[2] 陈瑞芳,鹿欣.子宫内膜癌血清肿瘤标志物研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志,2014,41(5):364-367.

[3] 高慧娟,李小毛.子宫内膜癌肿瘤标志物研究进展[J]. 广东医学,2014,25(6):940-943.

[4] 张智,陈红霞,徐晓霞.血清人附睾蛋白-4、CA125、CA199 联合诊断子宫内膜癌的价值[J]. 实用医学杂志,2016,32(7):1108-1112.

[5] 白韬,杜潇,卜君,等.乳腺超声光散射成像联合血清 CA15-3、CEA 检测在乳腺肿瘤中的诊断价值[J]. 标记免

疫分析与临床,2017,24(7):762-765.

[6] 徐定华,蔡春仙,黄光学.乳腺钼靶 X 射线摄片联合四种血清肿瘤标志物对乳腺癌的诊断价值[J]. 海南医学院学报,2015,21(9):1294-1296

[7] WULF H U. At last-A new and precise International Set of menopause-related definitions[J]. Menopause Management,2000,9(1):47.

[8] 彭鸿灵,赵霞.2015 年 NCCN 子宫内膜癌临床实践指南解读[J]. 中国医师杂志,2015,17(8):1144-1146

[9] 余祝英,曾维红.CA125 在子宫内膜癌组织中的表达及与 ER 和 PR 的相关性研究[J]. 解剖学研究,2016,38(6):465-467.

[10] 徐仁根,王君.7 种血清肿瘤标志物对原发性卵巢癌患者的临床诊断研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(4):480-481.

[11] 屈明利,邓晓红,赵侃侃,等.血清 CA125、CEA、AFP 联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的临床价值[J]. 实用癌症杂志,2017,32(7):1065-1068.

[12] 戴仕芬,郭苑莉.联合检测子宫内膜样腺癌组织 Ki-67、ER 与 CEA 表达的临床诊断价值[J]. 解剖学研究,2017,39(1):5-8.

[13] 王淑贞,王秋红.HIF-1 α 和 VEGF 在子宫内膜癌中的临床表达及相关性[J]. 实用癌症杂志,2017,32(4):536-538.

[14] 灵琴,陈曦,陈鲁,等.人附睾分泌蛋白-4 和 CA-125 联合检测在子宫内膜恶性肿瘤与子宫良性肿瘤鉴别诊断中的价值[J]. 中国癌症杂志,2012,22(11):820-824.

[15] CHEN W T,GAO X,HAN X D,et al. HE4 as a serum biomarker for ROMA prediction and prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(1):101-105.

[16] 曾磊.恶性肿瘤风险指数与肿瘤标志物用于盆腔包块良恶性诊断的临床价值[J]. 东南大学学报(医学版),2016,35(6):965-969.

(收稿日期:2018-08-22 修回日期:2018-10-25)

(上接第 303 页)

ecular basis for phosphorylation-dependent SUMO recognition by the DNA repair protein RAP80 [J]. J Biol Chem,2016,291(9):4417-4428.

[14] KONSTANTIN,TOMANOV,CHRISTIAN,et al. Small Ubiquitin-Like modifier conjugating enzyme with active site mutation Acts as dominant negative inhibitor of SUMO conjugation in arabidopsis[J]. J Integr Plant Biol,2013,55(1):75-82.

[15] CHEN A J,GAO L,WANG X W,et al. SUMO-conjugating enzyme E2 UBC9 mediates viral immediate-early protein SUMOylation in crayfish to facilitate reproduction of

white spot syndrome virus[J]. J Virol,2013,87(1):636-647.

[16] ERKER Y,NEYRET-KAHN H,SEELER J S,et al. Arkadia, a novel SUMO-targeted ubiquitin ligase involved in PML degradation[J]. Mol Cell Biol,2013,33(11):2163-2177.

[17] GALANTY Y,BELOTSEKOVSKAYA R,COATES J,et al. RNF4, a SUMO-targeted ubiquitin E3 ligase, promotes DNA double-strand break repair[J]. Genes Dev,2012,26(11):1179-1195.

(收稿日期:2018-08-14 修回日期:2018-10-22)