

• 论 著 •

肿瘤标志物在不同妇科肿瘤中的差异分析*

王 献¹, 刘 冲², 郜赵伟², 李雪峰^{1△}

空军军医大学第二附属医院: 1. 妇产科; 2. 检验科, 陕西西安 710038

摘 要:目的 分析 10 种肿瘤标志物在妇科肿瘤患者中的差异及相关性。方法 采集卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌患者血液样本, 采用化学发光法检测糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、CA153、CA50、铁蛋白(FRT)、人附睾蛋白 4(HE4)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、β 人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)水平, 运用卵巢恶性肿瘤风险算法计算绝经后罗马指数(post-ROMA)、绝经前罗马指数(pre-ROMA)的结果。比较分析上述标志物在 4 种妇科肿瘤患者中的阳性率及水平差异, 采用 Spearman 分析肿瘤标志物之间的相关性。结果 卵巢癌患者年龄高于乳腺癌患者, 其余各组患者年龄分布差异无统计学意义($P>0.05$)。不同肿瘤标志物在妇科肿瘤中的阳性率结果显示: CA125、HE4、SCC 及 post-ROMA 在 4 种肿瘤患者中的阳性率差异有统计学意义($P<0.05$), 其他肿瘤标志物在 4 种肿瘤患者中的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。CA125、HE4 及 post-ROMA 在卵巢癌患者中阳性率最高, SCC 在宫颈癌患者中阳性率最高。10 种肿瘤标志物在妇科肿瘤中的水平结果显示: CA125、FRT、HE4、post-ROMA、pre-ROMA 在卵巢癌患者中的水平显著高于其他肿瘤患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); CA153 在卵巢癌患者中的水平显著高于宫颈癌和子宫内膜癌, 差异有统计学意义($P<0.05$); SCC 在宫颈癌患者中的水平显著高于其他患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); β-HCG 在乳腺癌患者中的水平低于卵巢癌和宫颈癌患者, 其他患者组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。妇科肿瘤中 10 种肿瘤标志物之间的相关性分析结果显示: 在卵巢癌患者中, CA125 与 CA153、HE4、post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数分别为 0.63、0.80、0.95 及 0.80; HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数分别为 0.92、1.00, post-ROMA 与 pre-ROMA 相关系数为 0.92。在宫颈癌患者中, CA125 与 post-ROMA 相关系数为 0.86; HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数分别为 0.65、1.00, post-ROMA 与 pre-ROMA 相关系数为 0.70。在子宫内膜癌患者中, CA125 与 post-ROMA 相关系数为 0.67, CA50 与 HE4、post-ROMA 相关系数分别为 0.60 和 0.61, HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA、β-HCG 的相关系数分别为 0.75、1.00、0.70, post-ROMA、pre-ROMA 相关系数为 0.75, pre-ROMA 与 β-HCG 相关系数为 0.69。在乳腺癌患者中, CA125 与 post-ROMA 相关系数为 0.87, HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA 相关系数分别为 0.78、1.00, post-ROMA 与 pre-ROMA 相关系数为 0.81。结论 不同肿瘤标志物在妇科肿瘤中的阳性率和水平存在显著差异, 而且不同类型肿瘤标志物在肿瘤中具有显著的相关性。

关键词: 妇科肿瘤; 肿瘤标志物; 阳性率; 相关性
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.003 **中图法分类号:** R737.3
文章编号: 1673-4130(2023)02-0140-07 **文献标志码:** A

Analysis of the difference of gynecological tumor markers in different tumors*

WANG Xian¹, LIU Chong², GAO Zhaowei², LI Xuefeng^{1△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Laboratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: **Objective** To analyze the difference and correlation of 10 tumor markers in gynecological tumor patients. **Methods** Collected blood samples from patients with ovarian, cervical, endometrial and breast cancer, The levels of carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), CA153, CA50, ferritin (FRT), human epididymal protein 4 (HE4), squamous cell carcinoma antigen (SCC) and β-human chorionic gonadotropin (β-HCG) were detected by chemiluminescence. Results of the post-ROMA and pre-ROMA indices were calculated using the ovarian malignancy risk algorithm. Spearman analysis was used to analyze the

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81702732); 陕西省重点研发项目(2021SF-005)。
作者简介: 王献, 男, 住院医师, 主要从事妇科肿瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 3736515051@qq.com。

correlation among tumor markers through comparative analysis of the difference in the positive rate and level of the above markers in gynecological tumor patients. **Results** The age of ovarian cancer patients was higher than that of breast cancer patients, and there was no statistical difference in the age distribution of other groups. The positive rates of different tumor markers in gynecological tumors showed statistically significant differences in the positive rates of CA125, HE4, SCC and post-ROMA among the Patients with 4 types of tumors, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), there was no statistical difference in the positive rates of other tumor markers among the Patients with 4 types of tumors, the difference was no statistically significant ($P > 0.05$). CA125, HE4 and post-ROMA have the highest positive rates in ovarian cancer. SCC has the highest positive rate in patients with cervical cancer. Levels of CA125, FRT, HE4, post-ROMA, and pre-ROMA in ovarian cancer were significantly higher than those in other cancers. The level of CA153 in ovarian cancer was significantly higher than that in cervical cancer and endometrial cancer, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of SCC in cervical cancer patients was significantly higher than that in other patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Levels of β -HCG were lower in breast cancer patients than in ovarian and cervical cancer patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the differences between the other patient groups was no statistically significant ($P > 0.05$). In ovarian cancer, the correlation coefficients between CA125 and CA153, HE4, post-ROMA, and pre-ROMA were 0.63, 0.80, 0.95 and 0.80, respectively. The correlation coefficients for HE4 with post-ROMA and pre-ROMA were 0.92 and 1.00, respectively. The correlation coefficient between post-ROMA and pre-ROMA is 0.92. In patients with cervical cancer, the correlation coefficient between CA125 and post-ROMA is 0.86. The correlation coefficients for HE4 with post-ROMA and pre-ROMA were 0.65 and 1.00, respectively. Post-ROMA and pre-ROMA have a correlation coefficient of 0.70. In patients with endometrial cancer, the correlation coefficient between CA125 and post-ROMA is 0.67. CA50 is 0.60 for HE4 and 0.61 for Post-ROMA. The correlation coefficients of HE4 with post-ROMA, pre-ROMA, and β -HCG are 0.75, 1.00 and 0.70, respectively. The correlation coefficient for post-ROMA and pre-ROMA is 0.75; The correlation coefficient between pre-ROMA and β -hCG is 0.69. In breast cancer, CA125 is 0.87 post-ROMA; The correlation coefficients for HE4 with post-ROMA and pre-ROMA were 0.78 and 1.0, respectively. The post-ROMA and pre-ROMA correlation coefficient is 0.81. **Conclusion** There are significant differences in the positive rates and levels of different tumor markers in gynecological tumors, and different types of tumor markers have significant correlations in tumors.

Key words: gynecological tumor; tumor markers; positive rate; correlation

女性多发的恶性肿瘤包括乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等,研究数据显示,女性肿瘤在确诊时多数已是中晚期,给治疗带来极大困难^[1]。因此,肿瘤的早期诊治对肿瘤患者预后意义重大。肿瘤标志物是由肿瘤细胞本身合成、释放,或是机体对肿瘤细胞反应而产生或升高的一类物质^[2]。在临床实践中,临床医师通常将糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA)、CA153、CA50、铁蛋白 (FRT)、人附睾蛋白 4 (HE4)、鳞状细胞癌抗原 (SCC)、绝经后罗马指数 (post-ROMA)、绝经前罗马指数 (pre-ROMA)、 β 人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG) 等指标作为评估妇科肿瘤的标志物,用于女性相关恶性肿瘤的诊断或预后评估,从而制订治疗方案。然而,上述肿瘤标志物在妇科肿瘤中的表达可能存在差异,呈现多样模式,因此,分析不同肿瘤标志物在女性相关肿瘤患者间的差异,

及肿瘤标志物之间的相关性,为临床诊断及预后选择及制定合理的肿瘤标志物检测组合具有一定的现实意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究,选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月由本院收治的女性肿瘤患者共 217 例,其中卵巢癌 37 例,平均年龄 (58.19 ± 11.74) 岁、宫颈癌 86 例,平均年龄 (54.46 ± 9.99) 岁、子宫内膜癌 18 例,平均年龄 (55.17 ± 10.01) 岁,乳腺癌 76 例,平均年龄 (52.16 ± 11.364) 岁。所有患者均具有 CA125、CEA、CA153、CA50、FRT、HE4、SCC、post-ROMA、pre-ROMA、 β -HCG 检测结果。

1.2 检测方法 采用罗氏 cobas8000 分析仪检测患者血清中 CA125、CEA、CA153、FRT、HE4、 β -HCG 水平,按照配套的检验试剂盒进行操作。

采用 科 斯 迈 smart-3000 分 析 仪 检 测 血 清 中 CA50 和 SCC 水平,按照定量检测试剂盒(北京华科泰生物技术有限公司)进行操作。

post-ROMA 计算公式: $100 \times \text{EXP} [(-8.09) + 1.04 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.732 \times \text{LN}(\text{CA125})] / [1 + \text{EXP} (-8.09) + 1.04 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.732 \times \text{LN}(\text{CA125})]$

pre-ROMA 计算公式: $100 \times \text{EXP} [(-12) + 2.38 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.0626 \times \text{LN}(\text{CA125})] / [1 + \text{EXP} (-12) + 2.38 \times \text{LN}(\text{HE4}) + 0.0626 \times \text{LN}(\text{CA125})]$

其中 LN 是自然对数运算,EXP 是开方运算。计算结果是百分率。(要求:HE4 的单位是 pmol/L,CA125 的单位是 U/mL)^[3]。

1.3 统计学处理 采用 R 软件(4.1.3 版本)进行统计学分析。年龄分布符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组患者年龄差异比较采用 *t* 检验。肿瘤标志

物在不同患者中的阳性率采用 χ^2 检验进行比较分析,利用 Wilcoxon 秩和检验比较分析肿瘤标志物水平在不同患者之间的差异。利用 Spearman 相关性分析各肿瘤标志物之间相关系数,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肿瘤标志物在不同妇科肿瘤中的阳性率比较 CA125、HE4、SCC 及 post-ROMA 在 4 种肿瘤患者中的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$),其他肿瘤标志物在 4 种肿瘤患者中的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。与其他肿瘤相比,CA125、HE4 及 post-ROMA 在卵巢癌患者中阳性率最高,SCC 在宫颈癌患者中阳性率最高。此 10 种肿瘤标志物在子宫内膜癌患者中的阳性率均低于 35.00%。见表 1。

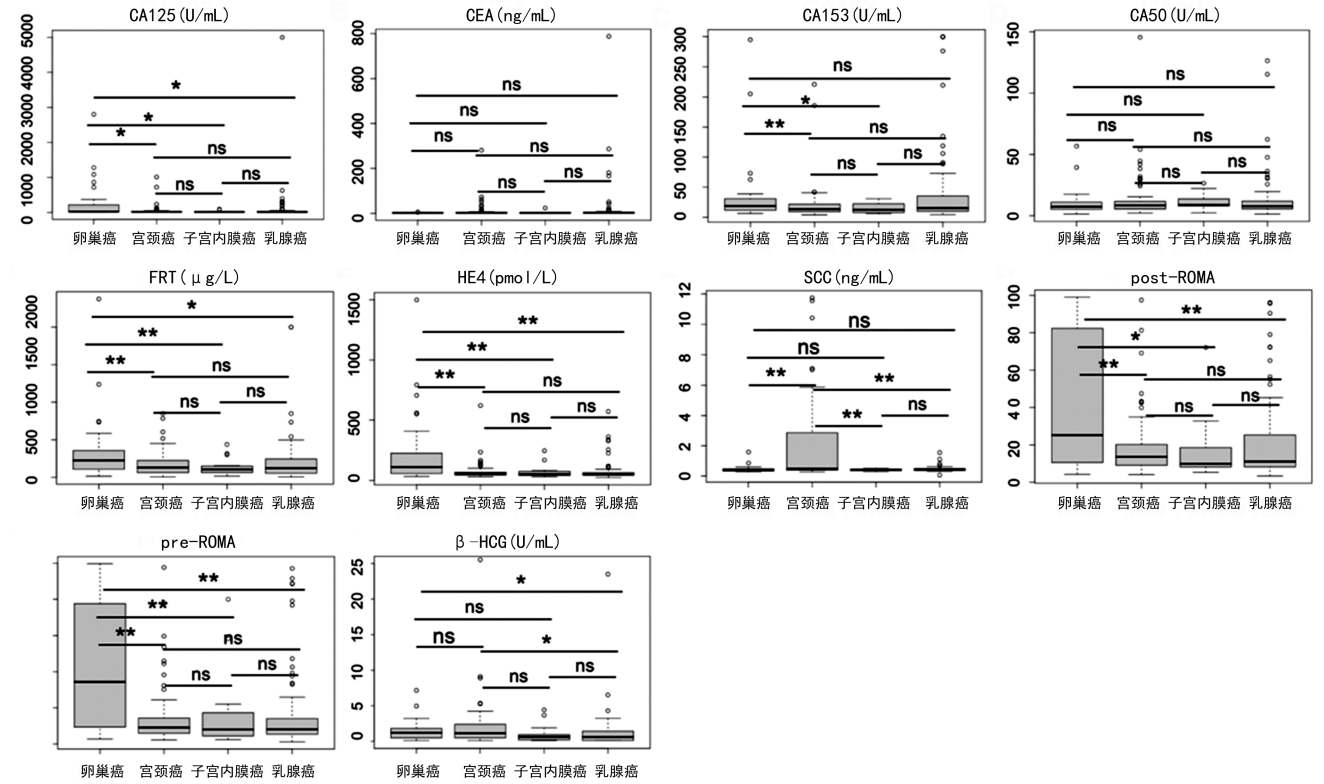
表 1 肿瘤标志物在不同肿瘤患者中的阳性率(%)

项目	卵巢癌	子宫颈癌	子宫内膜癌	乳腺癌	<i>P</i>
CA125 (0~35 U/mL)	45.95	22.09	11.11	22.37	0.000 1
CEA (0~5 ng/mL)	5.41	16.28	5.56	21.05	0.109 9
CA153 (0~26.4 U/mL)	35.14	18.60	11.11	27.63	0.107 7
CA50 (<20 U/mL)	5.41	12.79	11.11	11.84	0.673 4
FRT (13~150 μg/L)	59.46	41.86	27.78	40.79	0.113 1
HE4 (0~105.1 pmol/L)	35.14	9.30	11.11	15.79	0.007 3
SCC (<1.2 ng/mL)	2.70	30.23	0.00	1.32	<0.000 1
post-ROMA (<31.76)	32.43	10.47	11.11	21.05	0.024 5
pre-ROMA (<11.65)	48.65	31.40	33.33	32.89	0.297 0
β-HCG (0~7 U/mL)	0.00	4.65	0.00	2.63	0.693 0

2.2 肿瘤标志物在不同妇科肿瘤中的水平比较 本文进一步分析了肿瘤标志物水平在 4 种肿瘤患者中的差异,结果见图 1。CA125、FRT、HE4、post-ROMA、pre-ROMA 在卵巢癌患者中的水平显著高于其他肿瘤患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);CEA 和 CA50 在 4 种肿瘤患者中的水平差异无统计学意义;CA153 在卵巢癌患者中的水平显著高于宫颈癌和子宫内膜癌,差异有统计学意义($P < 0.05$),在其他患者组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);SCC 在宫颈癌患者中的水平显著高于其他患者组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他患者组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);β-HCG 在乳腺癌患者中的水平低于卵巢癌和宫颈癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他患者组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

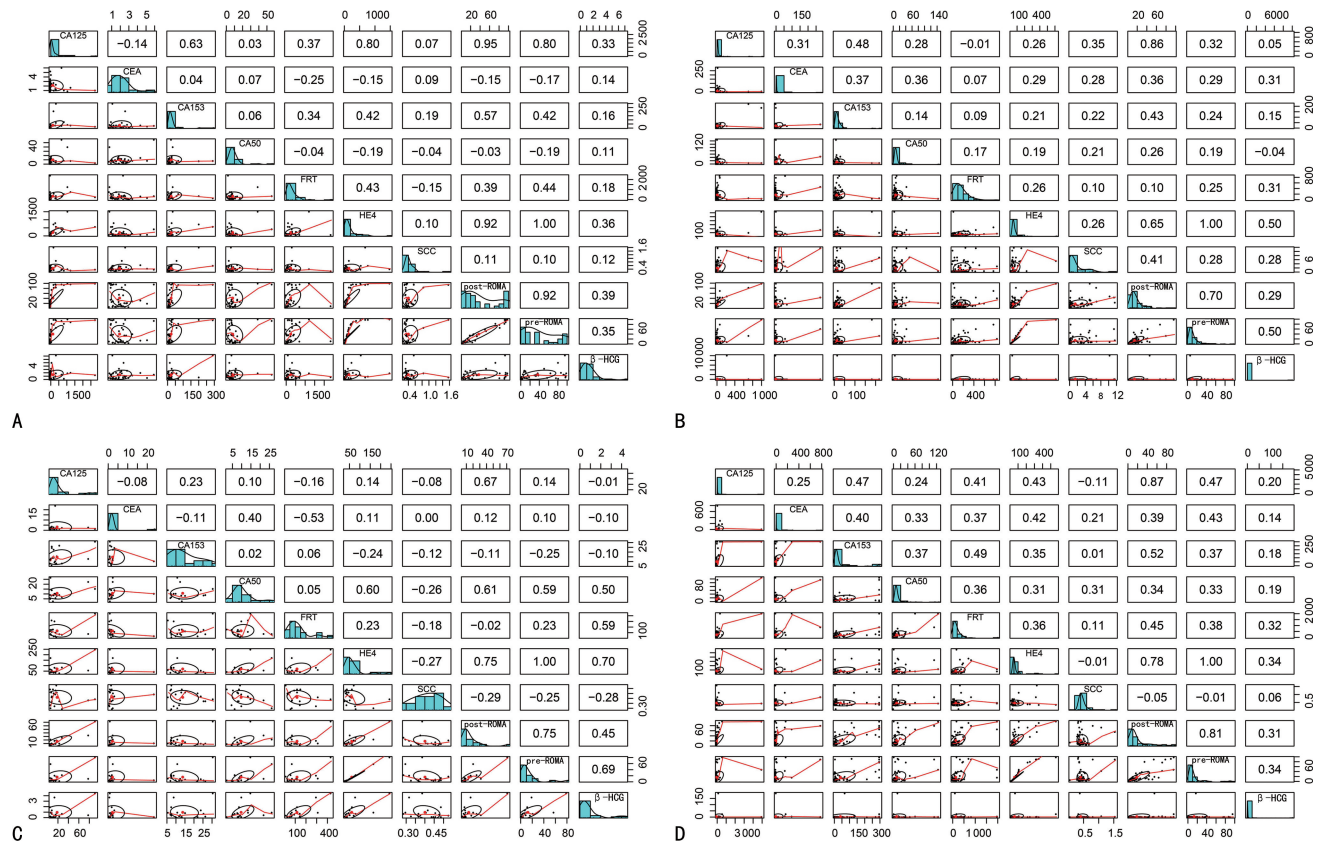
2.3 肿瘤标志物在不同妇科肿瘤患者中的相关性分析 利用 Spearman 相关性检验分析了妇科肿瘤标志物之间的相关性,结果见图 2。在卵巢癌患者中(图

2A),CA125 与 CA153、HE4、post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数高,分别为 0.63、0.80、0.95 及 0.80,HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数分别为 0.92、1.00,post-ROMA 与 pre-ROMA 相关系数为 0.92;在宫颈癌患者中(图 2B),CA125 与 post-ROMA 相关系数为 0.86,HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数分别为 0.65、1.00,post-ROMA 与 pre-ROMA 相关系数为 0.70。在子宫内膜癌患者中(图 2C),CA125 与 post-ROMA 相关系数为 0.67,CA50 与 HE4、post-ROMA 相关系数分别为 0.60 和 0.61;HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA、β-HCG 相关系数分别为 0.75、1.00、0.70;post-ROMA、pre-ROMA 相关系数为 0.75,pre-ROMA 与 β-HCG 相关系数为 0.69。在乳腺癌患者中(图 2D),CA125 与 post-ROMA 相关系数为 0.87,HE4 与 post-ROMA 和 pre-ROMA 相关系数分别为 0.78、1.00,post-ROMA 和 pre-ROMA 相关系数为 0.81。



注：* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ns $P > 0.05$ 。

图 1 10 种肿瘤标志物在卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌及乳腺癌中的水平比较



注：A 为卵巢癌；B 为宫颈癌；C 为子宫内膜癌；D 为乳腺癌。

图 2 妇科肿瘤标志物在不同肿瘤患者中的相关性矩阵

3 讨 论

恶性肿瘤严重威胁着人类健康,是人类面临的巨

大挑战。近年数据显示,女性恶性肿瘤发病率及死亡率呈逐年上升趋势,是女性健康的巨大威胁,因此,肿

瘤的早诊断、早治疗成了重点^[4]。肿瘤标志物作为诊断和评估肿瘤的指标,在临床上被广泛应用,但由于肿瘤发生发展的机制不明确及肿瘤患者的异质性高,故而,通过肿瘤患者所检测肿瘤标志物变化水平并不一致。因此,针对不同肿瘤患者选择不同的肿瘤标志物组合检测,对提高诊断率、评估预后及减轻患者经济负担具有重要的现实意义。本文通过分析 4 种女性发病率较高的恶性肿瘤患者中的肿瘤标志物特征,比较不同肿瘤患者之间肿瘤标志物的差异,以及不同肿瘤标志物之间的相关性,期望为特定肿瘤诊断制定合适的肿瘤标志物组合提供参考。

CA125 是诊断和监测卵巢肿瘤的金标准。有研究表明 CA125 在绝经前和绝经后的卵巢癌患者中灵敏度和特异度分别为 96.0% 和 60.0%, 92.0% 和 80.0%, 在临床诊断中具有确切的价值^[5-6]。但 ZHANG 等^[7]研究发现血清 CA125 水平在卵巢肿瘤筛查中的阳性率并不高,即卵巢肿瘤患者并不能从 CA125 筛查中获得生存效益。因此,单独检测血清 CA125 水平或单独评估 CA125 水平不能完全作为诊断卵巢肿瘤的有效方法。有研究表明,CEA 是一种糖蛋白抗原,常用于结直肠癌等肿瘤的诊治及预后评估^[8]。ZHAO 等^[9]研究发现,CEA 可鉴别乳腺的良、恶性肿瘤。VALENTI 等^[10]表明 CEA 的有助于宫颈癌的诊断和治疗,但鉴于肿瘤的复杂性,CEA 在肿瘤中的应用价值仍需不断探索明确。CA153 作为一种跨膜糖蛋白是乳腺癌诊断的重要指标。LIAN 等^[11]研究表明,乳腺癌患者的 CA153 是肿瘤负荷及侵袭的标志物。TANG 等^[12] Meta 分析结果也证实,CA153 是诊断乳腺癌的有效分子标志物。除此之外,LI 等^[13]研究表明,CA153 和 CEA 水平在乳腺癌分子亚型上存有差异,能有效地评估预后。FAN 等^[14]的研究也表明,血清 CA153、CEA 能有效预测乳腺癌前哨淋巴结转移,具有重要的临床价值。但 ZHANG 等^[15]在研究中发现,乳腺癌术后辅助化疗期间,早期 HER2 阴性乳腺癌患者的 CEA 和 CA153 会升高,表现为“尖峰”现象,他们认为这可能与淋巴结转移、身体代谢紊乱和慢性炎症状态有关,这一点需要临床医师特别注意。另外,CA153 也见于其他恶性肿瘤,如肺癌等^[16]。CA50 是人结肠直肠 Colo-205 癌细胞表面表达的癌症特异性抗原。SHAN 等^[17]发现,CA50 在胰腺癌、肝硬化、胰腺炎、肺癌、2 型糖尿病和结肠癌的患者血清中均升高,其不仅可作为癌症的诊断生物标志物,也可作为其他非肿瘤疾病诊断的生物标志物;但有效区分疾病类型,准确判断疾病状态,仍需结合临床或其他指标进行判别。FRT 在许多恶性肿瘤患者血清中均有升高,如 ORLANDI 等^[18]发现,乳腺癌患者 FRT 较健康者高,具有良好的预测乳腺癌的能力。FADAVI 等^[19]研究结果显示,乳腺癌与铁蛋

白升高之间具有相关性。另外,铁蛋白不仅可以在早期区分肝细胞癌和上皮性卵巢癌,还可通过联合 CA125 为卵巢的筛查癌提供更高的诊断准确性^[20]。HE4 是卵巢癌的敏感和特异的生物标志物,血清 HE4 最常在高级别浆液性和子宫内膜样卵巢癌的患者中升高,HE4 在血清升高多见于晚期疾病,但在早期疾病和低级别肿瘤中 HE4 也经常升高^[21]。既往研究表明,HE4 在绝经后卵巢癌患者中灵敏度和特异度分别为 72.0%、92.0%,在绝经前卵巢癌患者中灵敏度和特异度分别为 83.0% 和 91.0%^[6]。另外,HE4 表达除了与肿瘤负荷的相关,还可同 ROMA 联合检测用于区分盆腔肿块,评估患者预后^[22-24]。SCC-Ag 最早从宫颈肿瘤组织中发现,广泛用于评估各种鳞癌的诊治及预后^[25-26]。研究表明,治疗前血清 SCC-Ag 水平可用于帮助识别预后不良的宫颈癌患者,并且,治疗前后血清的 SCC-Ag 水平可用于评估宫颈鳞状细胞癌患者的淋巴结转移和预后情况^[27-30]。因此,SCC 应作为宫颈癌诊治及预后重点关注的标志物。 β -HCG 不仅与妊娠相关,也见于各种肿瘤。ZYG-MUNT 等^[31]研究发现,HCG 在肿瘤中有促进血管生成的作用,ILES 等^[32]研究发现,异位 HCG 还与肿瘤迅速发展转移及预后不良相关联。SENGODAN 等研究发现, β -HCG 在 BRCA1 突变体的乳腺癌患者中,不仅可诱导肿瘤细胞增殖、降低生存率,而且与肿瘤耐药性相关^[33-34]。DENG 等^[35]研究表明在卵巢癌患者血清 HCG 水平显著降低。ZHONG 等^[36]在治疗 1 例卵巢癌过程中,他们发现 HCG 水平持续升高的患者预后差。以上研究提示 HCG 水平与肿瘤密切相关,而持续升高的 HCG 水平可能提示预后差。而关于 HCG 在卵巢癌中的作用机制,有研究提示 HCG 促进肿瘤的作用可能与 CGB5 (β -HCG 的第五亚单位) 相关^[37],或可能与 ERK/MMP2 信号通路有关^[38]。post-ROMA、pre-ROMA 是基于 HE4 和 CA125 的卵巢恶性肿瘤风险算法结果,研究表明 ROMA 鉴别绝经前良性肿块和卵巢癌的灵敏度及特异度分别为 84.6% 和 81.2%,绝经后灵敏度及特异度分别为 93.1% 和 84.4%,除此之外,ROMA 可以将卵巢癌患者有效地分为高风险组和低风险组^[3,39]。

本研究通过检测卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌及乳腺癌患者血液中 10 种肿瘤标志物水平发现:CA125、HE4、SCC 及 post-ROMA 在 4 种肿瘤患者中的阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,与其他肿瘤相比,CA125、HE4 及 post-ROMA 在卵巢癌患者中阳性率最高,SCC 在宫颈癌患者中阳性率最高。因此,临床医师在临床上可结合以上肿瘤标志物对肿瘤作以判断。同时,本次研究的 10 种肿瘤标志物在子宫内膜癌患者中的阳性率均低于 35.00%,提示本研究的肿瘤标志物在子宫内膜癌的诊断中缺乏

临床意义。虽然 ABDALLA 等^[40]研究表明, HE4 和 CA125 可作为子宫内膜癌阶段的鉴别; UNUVAR 等^[41]等也发现子宫内膜癌患者的血清 CEA、骨膜素和吡哆胺 2, 3-双加氧酶 (IDO) 水平显著高于非癌患者, 可能有助于识别诊断子宫内膜癌的诊断; 但现有研究仍提示, 目前常用妇科肿瘤标志物检测在子宫内膜癌诊断中存在局限性, 需要进一步筛选鉴定更加灵敏、特异的肿瘤标志物, 应用于子宫内膜癌患者诊断等。本研究发现, 10 种妇科肿瘤标志物在不同类型肿瘤中的相关性并不一致。在卵巢癌患者中, CA125 与 CA153、HE4、post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数高; 在宫颈癌患者中, CA125 与 post-ROMA 相关系数高, HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA 的相关系数高; 在子宫内膜癌患者中, CA50 与 HE4、post-ROMA 相关系数较高, HE4 与 post-ROMA、pre-ROMA、 β -HCG 的相关系数高, post-ROMA 与 pre-ROMA 相关系数高, pre-ROMA 与 β -HCG 相关系数高; 在乳腺癌患者中, CA125 与 post-ROMA 相关系数高, HE4 与 post-ROMA 和 pre-ROMA 相关系数高, post-ROMA 和 pre-ROMA 相关系数高。在实际临床工作中, 临床医师可根据相关系数的不同, 搭配不同的标志物组合进行判断, 提高肿瘤的诊治效率和预后评估价值。

综上所述, 本研究分析了 10 种妇科肿瘤标志物在 4 种不同女性相关恶性肿瘤患者中的差异, 发现卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌及乳腺癌患者的肿瘤标志物表达模式均有所不同。因此, 针对不同肿瘤选择合适的肿瘤标志物组合, 对提高诊断特异度和灵敏度具有重要价值。但本研究也存在一定的局限性, 首先纳入的研究对象样本量较少, 尤可能对统计结果产生一定的影响, 后续笔者将继续扩大样本量, 展开进一步的分析研究; 其次, 本文纳入的指标均为传统肿瘤标志物, 未涉及新的肿瘤标志物, 这方面仍需不断探索。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Canc J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] FARIA S C, SAGEBIEL T, PATNANA M, et al. Tumor markers: myths and facts unfolded [J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(4): 1575-1600.
- [3] MOORE R G, MCMEEKIN D S, BROWN A K, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40-46.
- [4] TORRE L A, ISLAMI F, SIEGEL R L, et al. Global Cancer in Women: Burden and Trends [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(4): 444-457.

- [5] SALMINEN L, NADEEM N, JAIN S, et al. A longitudinal analysis of CA125 glycoforms in the monitoring and follow up of high grade serous ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(3): 689-694.
- [6] LYCKE M, KRISTJANSDDOTTIR B, SUNDFELDT K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index [J]. Gynecol Oncol, 2018, 151(1): 159-165.
- [7] ZHANG M, CHENG S, JIN Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188503.
- [8] IZABELLA A D M M, RODRIGUES C C, DA S C P, et al. DNA aptamers selection for carcinoembryonic antigen (CEA) [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(15): 127278.
- [9] ZHAO S, MEI Y, WANG J, et al. Different levels of CEA, CA153 and CA125 in milk and benign and malignant nipple discharge [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e157639.
- [10] VALENTI G, VITALE S G, TROPEA A, et al. Tumor markers of uterine cervical cancer: a new scenario to guide surgical practice? [J]. Updates Surg, 2017, 69(4): 441-449.
- [11] LIAN M, ZHANG C, ZHANG D, et al. The association of five preoperative serum tumor markers and pathological features in patients with breast cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(5): 22875.
- [12] 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): e163030.
- [13] LI J, LIU L, FENG Z, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study [J]. Breast Cancer, 2020, 27(4): 621-630.
- [14] FAN Y, CHEN X, LI H. Clinical value of serum biomarkers CA153, CEA, and white blood cells in predicting sentinel lymph node metastasis of breast cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(11): 2889-2894.
- [15] ZHANG Y, ZHAO J, WANG Y, et al. Changes of tumor markers in patients with breast cancer during postoperative adjuvant chemotherapy [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 1-14.
- [16] LI X, XU Y, ZHANG L. Serum CA153 as biomarker for cancer and noncancer diseases [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 265-276.
- [17] SHAN M, TIAN Q, ZHANG L. Serum CA50 levels in patients with cancers and other diseases [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162: 187-198.
- [18] ORLANDI R, DE BORTOLI M, CINISELLI C M, et al. Hepcidin and ferritin blood level as noninvasive tools for

- predicting breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2):352-357.
- [19] FADAVI P, NAFISI N, HARIRI R, et al. Serum ferritin, vitamin D and pathological factors in breast cancer patients[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2021, 35:162.
- [20] ZHAO J, GUO N, ZHANG L, et al. Serum CA125 in combination with ferritin improves diagnostic accuracy for epithelial ovarian cancer[J]. *Br J Biomed Sci*, 2018, 75(2):66-70.
- [21] BLACKMAN A, MITCHELL J, ROWSWELL-TURNER R, et al. Analysis of serum HE4 levels in various histologic subtypes of epithelial ovarian cancer and other malignant tumors[J]. *Tumour Biol*, 2021, 43(1):355-365.
- [22] KARLSEN M A, SANDHU N, HØGDALL C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2):379-383.
- [23] SCALETTA G, PLOTTI F, LUVERO D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer; a systematic review[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(9):827-839.
- [24] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1):28.
- [25] YE S, SUN X, KANG B, et al. The kinetic profile and clinical implication of SCC-Ag in squamous cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy using the Simoa assay: a prospective observational study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):138.
- [26] OKAMURA A, MATSUDA S, MAYANAGI S, et al. Clinical significance of pretherapeutic serum squamous cell carcinoma antigen level in patients with neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2):1209-1216.
- [27] LEE S, HONG J H, YU M, et al. Serum conversion pattern of SCC-Ag levels between pre-and post-chemoradiotherapy predicts recurrence and metastasis in cervical cancer; a multi-institutional analysis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2021, 38(5):467-474.
- [28] ZHANG G, MIAO L, WU H, et al. Pretreatment squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) as a predictive factor for the use of consolidation chemotherapy in cervical cancer patients after postoperative extended-field concurrent chemoradiotherapy [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:1180552978.
- [29] CHEN P, JIAO L, REN F, et al. Clinical value of serum squamous cell carcinoma antigen levels in predicting chemosensitivity, lymph node metastasis, and prognosis in patients with cervical squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):423.
- [30] ZHANG L, ZHANG H, HUANG Y, et al. Expression of immune cell markers and tumor markers in patients with cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(7):969-974.
- [31] ZYGMUNT M, HERR F, KELLER-SCHOENWETTER S, et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(11):5290-5296.
- [32] ILES R K. Ectopic hCG β expression by epithelial cancer; malignant behaviour, metastasis and inhibition of tumor cell apoptosis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 260-262:264-270.
- [33] SENGODAN S K, RAJAN A, HEMALATHA S K, et al. Proteomic profiling of β -hCG-induced spheres in BRCA1 defective triple negative breast cancer cells[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(1):276-289.
- [34] SENGODAN S K, HEMALATHA S K, NADHAN R, et al. β -hCG-induced mutant BRCA1 ignites drug resistance in susceptible breast tissue[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(11):1415-1426.
- [35] DENG H, CHEN M, GUO X, et al. Comprehensive analysis of serum tumor markers and BRCA1/2 germline mutations in Chinese ovarian cancer patients[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(6):672.
- [36] ZHONG Y, CHEN X, HUANG Y, et al. Ovarian high-grade serous carcinoma with elevated β -human chorionic gonadotropin[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(51):e28144.
- [37] GAO S, FAN C, HUANG H, et al. Effects of HCG on human epithelial ovarian cancer vasculogenic mimicry formation in vivo[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1):459-466.
- [38] WU W, GAO H, LI X, et al. beta-hCG promotes epithelial ovarian cancer metastasis through ERK/MMP2 signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(1):46-59.
- [39] MOORE R G, JABRE-RAUGHLEY M, BROWN A K, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(3):221-228.
- [40] ABDALLA N, PIÓRKOWSKI R, STANIROWSKI P, et al. Assessment of levels of the tumor markers HE4 and CA125 considering staging, grading and histological types of endometrial cancer [J]. *Prz Menopauzalny*, 2016, 3:133-137.
- [41] UNUVAR S, MELEKOGLU R, TURKMEN N B, et al. Comparison of preoperative serum neopterin, periostin, indoleamine 2, 3-dioxygenase, YKL-40, and tenascin-C levels with current tumor markers for early-stage endometrial cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(3):417-424.