

CEA、CA125、CA199、HE4 和 AFP 在 185 例卵巢畸胎瘤的表达分析

Expression of CEA, CA125, CA199, HE4 and AFP in 185 Patients with Ovarian Teratoma

DUAN Zhuai-lin, ZHAO Rui-xia, WEI Li-jun, GUO Yong-feng, ZHANG Yao, LU Na, WANG Jie, TANG Song-mei

段拽林¹, 赵瑞霞¹, 魏丽军¹, 郭勇峰¹, 张瑶², 路娜¹, 王洁¹, 唐松梅³

(1. 山西省肿瘤医院, 山西太原 030013; 2. 山西省妇幼保健院, 山西太原 030013;

3. 北京交通大学社区卫生服务中心, 北京 100044)

摘要: [目的] 分析 CEA、CA125、CA199、HE4、AFP 在成熟型畸胎瘤与未成熟型畸胎瘤患者中的表达, 探讨鉴别两者的有效肿瘤学标志物。 [方法] 收集 2016 年 1 月至 2021 年 3 月山西省肿瘤医院妇科收治的 134 例卵巢成熟型畸胎瘤和 51 例未成熟型畸胎瘤患者的临床资料, 分析 CEA、CA125、CA199、HE4、AFP 在两组间的阳性表达率, 计算各指标分别及联合诊断未成熟组的灵敏度、特异性, 并绘制 ROC 曲线。 [结果] 血清 CEA、CA125、AFP 阳性表达率在两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CA199、HE4 阳性表达率在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CEA、CA125、HE4、AFP 在未成熟组中表达的灵敏度均 $< 50\%$ 。CA125 诊断未成熟型畸胎瘤的特异性为 87.5%, 其余 3 项均为 100%。CA199 在未成熟组表达的灵敏度为 64.7%, 但特异性只有 24.7%。联合检测在未成熟组中表达的灵敏度高达 92%, 特异性为 100%。CEA、CA125、CA199、HE4、AFP 单独及联合诊断未成熟畸胎瘤的 ROC 曲线下面积 (AUC 值) 分别为 0.764、0.791、0.692、0.678、0.687、0.898。 [结论] 联合检测 5 种标志物在术前诊断卵巢未成熟型畸胎瘤具有一定的准确性。

关键词: 肿瘤学标志物; 卵巢未成熟型畸胎瘤; 卵巢成熟型畸胎瘤; 鉴别诊断

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2021)08-0686-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.08.B015

卵巢畸胎瘤是女性最常见的生殖细胞肿瘤, 分为成熟型和未成熟型, 成熟型畸胎瘤占畸胎瘤的 93%~94%, 未成熟型畸胎瘤占 3%~7%^[1]。未成熟型畸胎瘤具有发病率低、术前诊断困难、手术范围需术中快速冰冻病理结果确定^[2]、术前不易与成熟型畸胎瘤鉴别等特点。成熟型畸胎瘤手术治疗的首选为腹腔镜^[3], 而未成熟型畸胎瘤腹腔镜下气腹或穿刺均可能引起病灶破裂, 直接或间接导致肿瘤播散^[4], 因此, 如何选择手术方式对卵巢畸胎瘤的治疗及预后很重要^[5], 术前鉴别两者更加重要。虽然近年来, 彩超对畸胎瘤的诊断水平逐步提高, 但在畸胎瘤的良、恶性鉴别诊断方面, 彩超的准确性仍有待提高, 需要其他肿瘤学标志物来辅助诊断^[6-8]。临床上常通过检查癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 CA125、糖类抗原 CA199、人附睾蛋白 (HE4) 来评估卵巢上皮肿瘤的良、恶性, 但用来判断卵巢畸胎瘤成熟度的研究报道还较少^[9-10]。本文分析上述肿瘤学标志物在成熟型和未成熟型畸胎瘤

间的阳性表达率, 以及其对未成熟组的诊断灵敏度和特异性、ROC 曲线面积及联合诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2021 年 3 月山西省肿瘤医院收治的 185 例卵巢畸胎瘤患者进行回顾性分析, 全部患者均行手术治疗, 且术前未行化疗等。其中成熟型畸胎瘤 134 例, 平均年龄 (39.40±12.17) 岁, 未成熟型畸胎瘤 51 例, 平均年龄 (36.05±11.59) 岁。患者术前均行血清肿瘤学标志物 CEA、CA125、CA199、HE4、AFP 检测, 排除怀孕、高血压、糖尿病、肝炎以及其他良、恶性肿瘤等合并症。

1.2 研究方法及判断标准

患者术前清晨空腹抽取外周静脉血 5 ml, 再送至病室进行 CEA、CA125、CA199、HE4、AFP 检测, 严格按照试剂盒说明书及相关要求进行操作。CEA $> 3 \mu\text{g/L}$ 为阳性, CA125 $> 30 \text{ U/ml}$ 为阳性, CA199 > 37

通信作者: 段拽林, 主治医师, 硕士; 山西省肿瘤医院妇科, 山西省太原市杏花岭区职工新村 3 号 (030013); E-mail: 278812227@qq.com
收稿日期: 2021-06-15; **修回日期:** 2021-07-24

U/ml 为阳性,AFP>15 μg/L 为阳性,HE4 血清水平 (PM)>80 为阳性。

灵敏度(真阳性率)=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数)×100%,特异性(真阴性率)=(真阴性人数/真阴性人数+假阳性人数)×100%,同时通过假阳性率(1-特异性)、灵敏度绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC 值)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行数据分析,血清中 CEA、HE4、AFP 阳性表达率在两组间的差异使用 Fisher 确切概率法,血清 CA125、CA199 阳性表达率在两组间的差异使用卡方检验。联合 5 种肿瘤学标志物先行 Logistic 二元多因素分析,后绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEA、CA125、AFP、CA199 和 HE4 在两组中的阳性表达率比较

CEA、CA125、AFP 阳性表达率在未成熟组 (Immature group) 显著高于成熟组 (Mature group) ($P<0.05$)。CA199、HE4 阳性表达率未成熟组高于成熟组,但无统计学差异 ($P>0.05$) (Table 1)。

2.2 CEA、CA125、AFP、CA199 和 HE4 对未成熟畸胎瘤的诊断效能

CA199 在未成熟组中表达的灵敏度较其他 4 项高,为 64.7%,但特异性不高,仅 24.7%。CEA、HE4、AFP 在未成熟组中表达的特异性达 100%,但灵敏度均低于 50%,分别为 37.2%、37.2%、21.5%。CA125 在未成熟组中表达灵敏度为 45.0%,特异性为 87.5%,与其他 4 项检测指标相比处于中等水平。联合检测 5 种肿瘤学标志物的灵敏度提高至 92%,特

异性为 100% (Table 2)。

2.3 各标志物单独及联合诊断未成熟畸胎瘤的 ROC 曲线

CEA、CA125、CA199、HE4、AFP 单独及联合检测在未成熟组中表达的 ROC 曲线下面积(AUC 值)分别为:0.764、0.791、0.692、0.678、0.687、0.898 (P 均 <0.05) (Figure 1)。

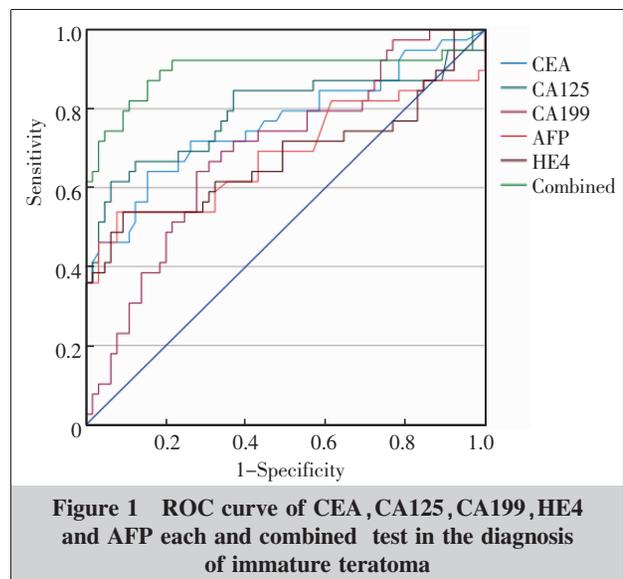


Figure 1 ROC curve of CEA, CA125, CA199, HE4 and AFP each and combined test in the diagnosis of immature teratoma

3 讨论

卵巢畸胎瘤分为成熟型和未成熟型,两者在手术方式、手术切除范围、治疗方案、随诊、预后等方面存在差异,因此两者的术前鉴别非常重要。通常情况下,健康人群的血液中均存在表达水平较低的血清肿瘤学标志物,但如果其在血清中表达高,可能提示肿瘤的发生,数值越高恶性的可能性就越大^[1]。

癌胚抗原(CEA)是一种在临床中用于辅助诊断恶性疾病的富含多糖的蛋白复合物,在多种肿瘤中

表达,在脏器中表达特异性低。本研究发现,CEA 在未成熟组的阳性表达率明显高于成熟组,差异有统计学意义,同时,CEA 在未成熟组的灵敏度为 37.2%,特异性达

Table 1 The positive rate of tumor markers between the two groups

Group	Number	CEA (%)	CA125 (%)	CA199 (%)	HE4 (%)	AFP (%)
Immature	51	19(37.2)	23(45.0)	33(64.7)	19(37.2)	11(21.5)
Mature	134	0(0)	4(2.9)	55(41.0)	0(0)	0(0)
<i>P</i>		0.0020	0.002	0.171	0.056	0.002

Table 2 Sensitivity and specificity of the tumor markers in the diagnosis of immature teratoma

Index	CEA	CA125	CA199	HE4	AFP	Combined
Sensitivity	37.2%(19/51)	45.0%(23/51)	64.7%(33/51)	37.2%(19/51)	21.5%(11/51)	92%(47/51)
Specificity	100%(32/32)	87.5%(28/32)	24.7%(18/73)	100%(32/32)	100%(40/40)	100%(134/134)

100%, ROC 曲线下面积为 0.764, 说明 CEA 在临床上鉴别两者准确性较低。糖类抗原 CA125 常常用于卵巢上皮性癌的诊断, 是在胚胎发育过程中表达的大分子糖蛋白^[12], 与生殖细胞肿瘤相关^[13-15]。本研究显示: CA125 在未成熟组明显高于成熟组 ($P < 0.05$), 且 CA125 检测未成熟畸胎瘤的灵敏度和特异性与其他 4 项指标相比, 属于中等水平, 灵敏度为 45.5%, 特异性为 87.5%, $AUC(0.791) > 0.5$, 与 Farah 等^[16]的研究结果相近。因此, CA125 在畸胎瘤患者血液中的水平升高, 要警惕患者畸胎瘤可能为恶性。糖类抗原 CA199 检测未成熟畸胎瘤的灵敏度 (64.7%) 高于其他 4 项指标, 临床上 CA199 升高的畸胎瘤要考虑系未成熟可能, 但其特异性 (24.7%) 远远低于其他 4 项指标, 且表达阳性率在两组间的差异无统计学意义, ROC 曲线下面积为 0.692, 小于 CEA、CA125, 这可能和 CA199 是由正常人胰腺、胆管细胞、胃、结肠、子宫内膜及唾液腺上皮合成有关, 临床上 CA199 常作为胰腺癌、肝癌和结直肠癌的肿瘤学标志物^[17]。甲胎蛋白 (AFP) 主要是由胎儿肝细胞及卵黄囊合成的糖蛋白, 与肝癌的发生、发展密切相关。Deb 等^[18]的研究甚至认为 AFP 是诊断未成熟型畸胎瘤的唯一血清学标志物。本实验结果提示, AFP 在未成熟组检测中的特异性达 100%, 但灵敏度只有 21.5%, 同时两组间阳性表达率差异有统计学意义, ROC 曲线下面积为 0.687, 提示 AFP 阳性对于诊断未成熟型畸胎瘤可能有帮助。随着研究的不断进步, 研究者发现人附睾蛋白 (HE4) 是一种有前景的新型生物标志物, HE4 检测可以用于肿瘤临床诊断、治疗和预后^[19]。目前, 有关 HE4 与卵巢畸胎瘤相关的文章较少, 本研究发现, HE4 表达阳性率在未成熟组高于成熟组, 差异无统计学意义, HE4 在未成熟组中的特异性达 100%, 但灵敏度只有 37.2%, ROC 曲线下面积为 0.678, 因此, HE4 阴性对于排除未成熟畸胎瘤有较低的临床价值。联合检测上述 5 种肿瘤学标志物在未成熟畸胎瘤组的灵敏度可以提高到 92%, 弥补了单一肿瘤学标志物预测未成熟型畸胎瘤灵敏度低的缺点, 且 ROC 曲线下面积最大为 0.898, 接近 0.9, 对于鉴别未成熟畸胎瘤有较高的临床诊断价值。

综上所述, CEA、CA125、AFP 在卵巢未成熟型畸胎瘤患者中阳性表达对于鉴别未成熟型畸胎瘤有

一定的临床意义, 联合检测肿瘤学标志物 CEA、CA125、CA199、HE4、AFP 可以提高诊断未成熟型畸胎瘤的灵敏度, 便于早期鉴别成熟型或未成熟型畸胎瘤, 从而更好地指导临床治疗。但是, 本研究仍有不足, 需继续从结合超声或核磁检查着手, 研究多项肿瘤学标志物联合超声或核磁检查对于术前诊断未成熟型畸胎瘤的意义, 为卵巢畸胎瘤良、恶性的术前鉴别诊断提供高级别的证据支持。

参考文献:

- [1] 王晓樱, 刘岩然, 汤婷婷. 腹腔镜卵巢囊肿核除数、阴式卵巢囊肿核除术治疗卵巢畸胎瘤对比观察 [J]. 山东医药, 2019, 57(19): 63-65.
Wang XY, Liu KR, Tang TT. Comparison of laparoscopic ovarian cyst nucleus divisor and vaginal ovarian cyst nucleus removal in treatment of ovarian teratoma [J]. Shandong Medical Journal, 2019, 57(19): 63-65.
- [2] 贾相奇, 南芳芳. 卵巢成熟性畸胎瘤恶变为腺癌伴印戒细胞癌 1 例 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(10): 197-199.
Jia XQ, Nan FF. Malignant transformation of mature teratoma of ovary into adenocarcinoma with signet ring cell carcinoma: 1 case report [J]. China Modern Medicine, 2021, 28(10): 197-199.
- [3] 谿亚龙, 邓庆强, 徐维. 腹腔镜手术与开腹手术剥除儿童成熟性卵巢畸胎瘤的效果比较 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(20): 64-67.
Zhan YL, Deng QQ, Xu W. Comparison of laparoscopic and open surgery for the removal of mature teratoma of ovary in children [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2020, 24(20): 64-67.
- [4] 丁伟, 王敏, 曾志, 等. 悬吊免气腹单孔腹腔镜手术与单孔气腹腹腔镜和开腹手术对卵巢肿瘤患者呼吸及循环功能影响研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1409-1412.
Ding W, Wang M, Zeng Z, et al. The effect of pneumoperitoneal and pneumoperitoneal laparoscopy on respiratory and circulatory function in patients with ovarian neoplasms [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018, 34(12): 1409-1412.
- [5] 李晋. 腹腔镜卵巢畸胎瘤核除术与阴式卵巢畸胎瘤核除术治疗卵巢畸胎瘤的临床疗效对比 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(1): 73-74.
Li J. Comparison of clinical efficacy of laparoscopic and vaginal teratoma nuclear excision for ovarian teratoma [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2021, 15(1): 73-74.

- [6] 郑富平. 42 例卵巢畸胎瘤的临床病理效果观察及安全性评价[J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2018, 5(50): 181-182.
Zheng FP. Clinical significance of teratoma of the ovary [J]. Journal of Clinical Medical Literature (Electronic version), 2018, 5(50): 181-182.
- [7] 李佳佳, 陈默, 尧良清. 环肿瘤 DNA 的染色体不稳定性检测在卵巢癌中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(7): 521-524.
Li JJ, Chen M, Rao LQ. Research progress on detection of chromosomal instability based on circulating tumor DNA in ovarian cancer [J]. China Cancer, 2018, 27(7): 521-524.
- [8] 张玉颖, 尚松, 阎磊. 外泌体在卵巢癌诊断及治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(6): 444-451.
Zhang YY, Shang S, Yan L. Progress of exosome in diagnosis and treatment of ovarian cancer [J]. China Cancer, 2020, 29(6): 444-451.
- [9] 彭晓慧, 朱红荣. 血清肿瘤标志物在卵巢畸胎瘤评估中的临床意义[J]. 中国生育健康杂志, 2018, 29(3): 237-239.
Peng XH, Zhu HR. Clinical significance of serum tumor markers in the evaluation of ovarian teratoma [J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2018, 29(3): 237-239.
- [10] 傅志勤, 鲁超, 殷珂欣. HE4 及 CA125 评估卵巢癌生物学行为及预后的临床研究[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(3): 239-242.
Fu ZQ, Lu C, Yin KX. Preoperative serum CA125 and HE4 level in assessment of biological behavior of primary ovarian cancer and prognosis [J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, 25(3): 239-242.
- [11] 梁爱华, 姚焕振, 田旭青. 血清 CA125 和 CA199 水平在卵巢成熟性畸胎瘤诊断中的应用价值 [J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(3): 348-351.
Liang AH, Yao HZ, Tian XQ. Serum CA125 and CA199 levels in the diagnosis of mature teratoma of the ovary application value [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2021, 44(3): 348-351.
- [12] Babic A, Cramer DW, Kelemen LE, et al. Predictors of pretreatment CA125 at ovarian cancer diagnosis: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium [J]. Cancer Causes Control, 2017, 28(5): 459-468.
- [13] Kim JH, Park JY. The significance of preoperative serum cancer antigen 125 in malignant ovarian germ cell tumors [J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(1): 215-216.
- [14] Kim JH, Park JY, Kim JH, et al. The role of preoperative serum cancer antigen 125 in malignant ovarian germ cell tumors [J]. Taiwanese J Obstet Gynecol, 2018, 57(2): 236-240.
- [15] 奉拉拉, 陈玉, 李罗翔, 等. 卵巢囊性畸胎瘤并 T 细胞源性淋巴瘤一例临床病理分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(12): 847-849.
Feng LL, Chen Y, Li LX, et al. Mature cystic teratoma plus cutaneous T-cell lymphoma, 1 case report [J]. Cancer Research and Clinic, 2014, 26(12): 847-849.
- [16] Farah R, Ibrahim R, Nassar M, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio is a better addition to C-reactive protein than CD64 index as a marker for infection in COPD [J]. Panminerva Med, 2017, 59(3): 203-209.
- [17] 高明, 徐钧, 杨文慧. 胰腺癌早期诊断的肿瘤标志物研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(12): 881-884.
Gao M, Xu J, Yang WH. Research progress of tumor markers in early diagnosis of pancreatic cancer [J]. Cancer Research and Clinic, 2020, 32(12): 881-884.
- [18] Deb F, Khatun S, Ala MM, et al. Serum LDH and CA125: Markers for diagnosis of ovarian malignancy [J]. Myensingh Med J, 2015, 24(2): 334-340.
- [19] 耿欣冉, 梁洪陆, 王振浩, 等. HE4 在良恶性肿瘤早期诊断、治疗和预后方面的现状分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(5): 87-90.
Geng XR, Liang HL, Wang ZH, et al. Current status of HE4 in early diagnosis, treatment and prognosis of benign and malignant tumors [J]. Journal of Preventive Medicine of People's Liberation Army, 2020, 38(5): 87-90.