

·临床研究·

## 外周血循环细胞和三种肿瘤标志物检测对 I 期子宫内膜癌的诊断价值

蔡春芳<sup>1</sup>, 古家美<sup>2</sup>, 官燕飞<sup>3</sup>

(1. 广州市妇女儿童医疗中心妇产科, 广东 广州 510120; 2. 中山大学肿瘤防治中心分子诊断科, 广东 广州 510060;  
3. 南方医科大学附属中山博爱医院检验科, 广东 中山 528400)

**摘要:**【目的】探讨外周血循环肿瘤细胞(CTC)和三种肿瘤标志物检测对 I 期子宫内膜癌(EC)的诊断价值, 为寻找一种无创的早期 EC 诊断方法提供科学依据。【方法】选取 2016 年 5 月至 2021 年 11 月期间, 335 例健康女性体检者(对照组)、291 例子官内膜良性病变患者(良性病变组)、268 例 I 期 EC 患者(EC 组)为研究对象, 抽取体检者, 患者的术前静脉血液标本 3.2 mL, 采用免疫荧光杂交和染色技术测定 CTC 水平, 乳胶增强免疫比浊法测定 SAA 水平, 电化学发光法测定 HE4、CA125 水平, 观察 3 组研究对象的 CTC、SAA、HE4、CA125 阳性率及水平差异, 比较 CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测对 I 期 EC 诊断的灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值、约登指数和受试者工作特征(ROC)曲线面积(AUC)的差异。【结果】①CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测在 EC 组的阳性率均高于对照组和良性病变组, 差异均具有统计学意义( $P<0.01$ )。在良性病变组中, (CTC+HE4+SAA+CA125)检测的阳性率高于其他检测指标, 与 HE4、CTC 检测比较, 差异具有统计学意义( $\chi^2=8.58, P=0.003; \chi^2=33.26, P<0.001$ )。在 EC 组中, (CTC+HE4+SAA+CA125)检测的阳性率高于其他检测指标, 与 CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)检测比较, 差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。②EC 组的 CTC、SAA、HE4、CA125 表达水平最高, 与对照组、良性病变组比较, 差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。③(CTC+SAA+HE4+CA125)检测诊断 I 期 EC 的灵敏度和符合率最高, 阴性预测值和约登指数最大。④CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的 AUC 分别为 0.86、0.81、0.75、0.78、0.82、0.95。【结论】(CTC+SAA+HE4+CA125)检测对诊断 I 期 EC 具有较高的灵敏度、符合率、阴性预测值、约登指数, 较大的 AUC, 是一种诊断早期 EC 的较佳组合模式。

**关键词:**循环肿瘤细胞;血清淀粉样蛋白 A;人附睾蛋白 4;糖类抗原 125;子宫内膜癌

**中图分类号:**R737 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2022)03-0471-09

**DOI:**10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0315

## Diagnostic Value of Peripheral Blood Circulating Tumor Cells and Three Tumor Markers in Stage I Endometrial Carcinoma

CAI Chun-fang<sup>1</sup>, GU Jia-mei<sup>2</sup>, GUAN Yan-fei<sup>3</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China;  
2. Department of Molecular Diagnosis, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan BOAI Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528400, China)

Correspondence to: GU Jia-mei; E-mail: gujm@sysucc.org.cn

收稿日期:2022-01-21

基金项目:广东省科技计划项目(2016ZC0228, 2017ZC0386);广东省中医药局中医药科研项目(20201300);广东省医学科学技术研究基金(A2019348)

作者简介:蔡春芳, 副主任医师, 研究方向:妇产科学, E-mail:938767505@qq.com;古家美, 通信作者, 研究方向:肿瘤分子诊断, E-mail:gujm@sysucc.org.cn

**Abstract:**【Objective】To investigate the diagnostic value of peripheral blood circulating tumor cells (CTC) and three tumor markers in stage I endometrial carcinoma (EC), so as to provide a scientific basis for finding a noninvasive early diagnosis method of EC.【Methods】From May 2016 to November 2021, 335 healthy female physical examinees (control group), 291 patients with benign endometrial lesions (benign lesion group) and 268 patients with stage I EC (EC group) were selected as the research subjects. Samples of 3.2 mL cephalic vein blood were taken from the three groups of subjects composed of the physical examinees and patients before operation. The CTC level was measured by immunofluorescence hybridization and staining. The levels of SAA were measured by latex enhanced immunoturbidimetry, and HE4 and CA125 were measured by electrochemiluminescence. The positive rates and level differences of CTC, SAA, HE4 and CA125 in the three groups were observed. The sensitivity, specificity, coincidence rate, positive predictive value, negative predictive value of CTC, SAA, HE4, CA125, (SAA+HE4+CA125), (CTC+SAA+HE4+CA125) in the diagnosis of stage I EC were compared. Difference between yoden index and receiver operating characteristic (ROC) curve area (AUC).【Results】①The positive rates of CTC, SAA, HE4, CA125, (SAA+HE4+CA125), (CTC+SAA+HE4+CA125) in EC group were higher than those in control group and benign lesion group ( $P<0.01$ ). In the benign lesion group, the positive rate of (CTC+HE4+SAA+CA125) was higher than that of other detection indexes. Compared with HE4 and CTC, the difference was statistically significant ( $\chi^2=8.58, P=0.003; \chi^2=33.26, P<0.001$ ). In EC group, the positive rate of (CTC+HE4+SAA+CA125) was higher than that of other detection indexes. Compared with CTC, SAA, HE4, CA125, (SAA+HE4+CA125), the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). ②The expression levels of CTC, SAA, HE4 and CA125 in EC group were the highest, which was statistically significant compared with the control group and benign lesion group ( $P<0.001$ ). ③(CTC+SAA+HE4+CA125) had the highest sensitivity and coincidence rate, negative predictive value and Jordan index. ④The AUC detected by CTC, SAA, HE4, CA125, (SAA+HE4+CA125), (CTC+SAA+HE4+CA125) were 0.86, 0.81, 0.75, 0.78, 0.82 and 0.95, respectively.【Conclusions】(CTC+SAA+HE4+CA125) detection has high sensitivity, coincidence rate, negative predictive value, Jordan index and large AUC for the diagnosis of stage I EC. It is a better combination model for the diagnosis of early EC.

**Key words:** circulating tumor cell; serum amyloid A; human epididymal protein 4; carbohydrate antigen 125; endometrial carcinoma

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(3): 471-479]

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是原发于子宫内膜的一组恶性肿瘤。在全球范围内, EC约占女性全身恶性肿瘤的1/16;在发达国家, EC高居女性生殖道恶性肿瘤排行榜的首位<sup>[1]</sup>。2020年中国新发病例约50 000例,死亡约18 000例,且EC的发病率及死亡率呈现逐年上升和年轻化的趋势,危害极大<sup>[2]</sup>。目前临床上尚缺乏一种被广泛认可的EC早期诊断的指南和标准。Espiau Romera等<sup>[3]</sup>、Cymbaluk-Płoska等<sup>[4]</sup>和梁馨元等<sup>[5]</sup>研究发现,血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA)、人附睾蛋白4 (human epididymal protein 4, HE4)、糖类抗原125 (carbohydrate antigen 125, CA125)等肿瘤标志物 (tumor markers, TM) 对于EC的早期诊断具有一定的临床价值,但是这些传统的TM诊断EC的灵敏

度、特异度和符合率较低。随着现代实验技术的快速发展,无创性液态活检技术,即外周血循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC) 的问世为EC的早期诊断带来了希望的曙光。它被证明了在卵巢癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等实体肿瘤的早期筛查中具有较佳的临床价值<sup>[6-8]</sup>。因此,本研究团队推断CTC对于EC的早期诊断也具有临床价值。而传统的TM和新兴的CTC技术联合检测用于EC早期诊断,其诊断效能将如何? 引起了本实验团队强烈的科研兴趣。本研究通过探讨CTC、SAA、HE4、CA125检测对I期子宫内膜癌(EC)的诊断价值,为甄选一种早期EC的最佳组合模式提供科学依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

使用随机数字表抽样法,收集2016年5月至2021年11月期间,中山大学肿瘤防治中心和南方医科大学附属中山博爱医院诊治的335例健康女性体检者(对照组,经临床多学科证实)、291例子官内膜良性病变患者[良性病变组,经术后病理证实:子宫内膜炎患者107例、子宫内膜息肉患者61例、子宫内膜异位症患者44例、子宫内膜增生(除外非典型增生)患者79例];268例I期EC患者(EC组,经术后病理证实:内膜样癌患者227例、浆液性癌患者21例、透明细胞癌患者6例、未分化癌患者5例、中肾管腺癌4例、混合性癌患者3例、鳞状细胞癌1例、胃肠型黏液性水肿癌1例)为研究对象。对照组:27.36~84.69(岁),平均(59.71±15.27)岁;良性病变组:28.51~85.28(岁),平均(61.68±14.76)岁;EC组:33.49~85.10(岁),平均(60.45±13.52)岁;三组研究对象的年龄差异无统计学意义( $F=1.43, P=0.24$ )。三组研究对象均体温正常、无身体其他部位肿瘤诊断史、无子宫体肿瘤病变治疗史、无放化疗、内分泌和激素治疗史、子宫内膜病变均为原发性、获得所有患者的知情同意。良性病变组、EC组的入组依据采用女性生殖器官肿瘤WHO分类(2020年,第5版)标准执行<sup>[9]</sup>。EC的分期采用FIGO,2018年分期标准执行<sup>[10]</sup>。本研究获得中山大学肿瘤防治中心和南方医科大学附属中山博爱医院医学研究伦理委员会批准。

### 1.2 仪器、试剂与方 法

1.2.1 仪器与试剂 CTC试剂盒由江苏莱尔生物医药科技有限公司生产;SAA试剂盒由宁波美康生物科技有限公司生产;CA125和HE4检测试剂盒由德国罗氏诊断公司生产。AU5800全自动生化分析仪由美国贝克曼库尔特有限公司生产;Cobas E 801电化学发光免疫分析仪由德国罗氏诊断公司生产;Nikon Eclipse 80i荧光显微镜由日本尼康有限公司生产。

1.2.2 CTC检测流程及结果判读 采集研究对象3.2 mL清晨空腹静脉血(含柠檬酸葡萄糖抗凝剂0.8 mL)至离心管中,3 000 r/min( $r=15$  cm),离心5 min,去上清,添加CS2,混匀,3 000 r/min( $r=$

15 cm),离心5 min,弃上清,混匀。吸取磁微粒混悬液至2 mL EP管中,洗涤3次,将洗好后的磁微粒置于试管架上,按100  $\mu$ L/每份的比例将磁微粒缓慢加入样本中,充分混匀磁微粒。加入3 mL CS3,3 000 r/min( $r=15$  cm),离心5 min,吸取上面的2层溶液,加入CS1至10 mL,混匀,3 000 r/min( $r=15$  cm),离心5 min,弃上清,轻柔吹打混匀,将液体加入到新1.5 mL离心管中,3 000 r/min( $r=15$  cm),离心3 min,弃上清,加入100  $\mu$ L CF1固定液,充分轻柔吹打混匀,涂片,风干。取1×CF2固定液200~300  $\mu$ L完全覆盖标本区域,室温静置8 min。吸去CF2液,放入已预热的1号缸中静置10 min。标本载玻片依次在2、3、4号缸中静置2 min,室温晾干。取探针1 000 r/min( $r=15$  cm),离心10 s,混匀,加入10  $\mu$ L探针至每个标本区,盖上盖玻片、封片。将已封好的载玻片放入杂交仪,启动杂交仪。取出标本片,撕去封片胶,将标本放入已预热的4号缸,甩去盖玻片。将标本放入已预热的5号缸,15 min,在染色1、2号缸(2×SSC)中分别静置5 min。取出后用吸水纸擦去标本区外的液体。用0.2%牛血清白蛋白(BSA)洗标本,将配置好的抗体加至标本区,孵育1 h。用0.2%BSA洗标本区2次,吸净残留液体。将4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole,DAPI)1 000 r/min( $r=15$  cm),离心10 s。取10  $\mu$ L DAPI染液,加至标本区。盖上盖玻片,镜下观察。结果判读:按照试剂说明书,CTC数目 $\geq 2$ 个判读为阳性患者。反之,CTC数目 $< 2$ 个判读为阴性患者。

1.2.3 SAA、HE4、CA125检测流程及结果判读 抽取研究对象的清晨空腹静脉血3.2 mL,3 000 r/min( $r=15$  cm),离心5 min,取上层血清,按照试剂说明书,测定HE4、CA125和SAA水平。结果判读:SAA的参考值为 $\leq 10$  mg/L、HE4的参考值为 $\leq 140$  pmol/L、CA125的参考值为 $\leq 35$  U/mL。检测结果在参考值上限的患者定义为阳性患者。

1.2.4 (SAA+ HE4+CA125)、(CTC+ SAA+ HE4+ CA125)阳性结果判读 本研究采用的是并联实验,即:(SAA+HE4+CA125)、(CTC+ SAA+ HE4+ CA125)检测结果中任何一个项目为阳性即定义该项目检测结果为阳性。只有所有项目的结果均为阴性才定义该项目检测结果为阴性。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0和MedCalc软件进行数据分析。率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率检验。均数的比较采用首先进行正态分布和方差齐性检验。符合正态分布和方差齐的三组研究对象的年龄差异的比较采用差分析;非正态性分布和/或方差不齐的(CTC、SAA、HE4、CA125检测值)以中位数(下四分位数~上四分位数)[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]表示,总体差异比较,采用多个独立样本非参数检验;差异有统计学意义时采用Bonferroni法进行两两比较。使用二分类非条件Logistic回归模型的概率值 $P$ 绘制(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组研究对象的CTC、SAA、HE4、CA125检测阳性率比较

2.1.1 3组研究对象的同一检测指标阳性率比较  
CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+ HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测阳性率在对照组、良性病变组和EC组中的差异均具有统计学意义( $P < 0.001$ )。上述各检测指标在EC组的阳性率均高于对照组和良性病变组,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ ;表1)。

2.1.2 同一组研究对象的不同检测指标阳性率比较  
对照组的同一检测指标阳性率的差异无统计学意义( $\chi^2=9.50, P=0.09$ )。良性病变组的不同检测指标阳性率差异具有统计学意义( $\chi^2=49.73, P < 0.001$ )。在良性病变组中,(CTC+HE4+SAA+CA125)检测的阳性率高于其他检测指标,与HE4、CTC检测比较,差异具有统计学意义( $P_1=0.003; P_2=0.000$ )。EC组的不同检测指标的阳性率差异具有统计学意义( $\chi^2=324.09, P < 0.001$ )。在EC组中,(CTC+HE4+SAA+CA125)检测的阳性率高于其他检测指标,与CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)检测比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.001$ ,表1)。

### 2.2 3组研究对象的CTC、SAA、HE4、CA125检测值比较

EC组、良性病变组、对照组的CTC检测值的差异具有统计学意义( $H=532.69, P < 0.001$ )。EC组的CTC检测值最大,与对照组、良性病变组比较,差异具有统计学意义( $P_1=0.000; P_2=0.000$ )。对照组和良性病变组的CTC检测值比较,差异无统计学意义( $P=0.17$ )。3组的SAA检测值的差异具有统计学意义( $H=442.55, P < 0.001$ )。EC组的SAA检测值最大,与对照组、良性病变组比较,差异具有统计学意义( $P_1=0.000, P_2=0.000$ )。对照组和良性病变组的SAA检测值比较,差异无统计学意义( $P=0.06$ )。3组的HE4检测值的差异具有统计学意义( $H=$

表1 3组研究对象的CTC、SAA、HE4、CA125检测指标阳性率比较

Table 1 Comparison of the positive rates of CTC, SAA, HE4 and CA125 among the three groups [n(%)]

Detection index	Control group (n=335)	Benign lesion group (n=291)	EC group (n=268)	$\chi^2$	P
CTC	0(0)	3(1.03%)	152(56.72%)	414.23	<0.001
SAA	7(2.09%)	18(6.19%)	52(19.40%)	59.93	<0.001
HE4	5(1.49%)	12(4.12%)	47(17.54%)	63.65	<0.001
CA125	6(1.79%)	24(8.25%)	57(21.27%)	65.38	<0.001
SAA+HE4+CA125	9(2.69%)	38(13.06%)	99(36.94%)	131.23	<0.001
CTC+SAA+HE4+CA125	9(2.69%)	39(13.40%)	204(76.12%)	443.22	<0.001
$\chi^2$	9.50	49.73	324.09		
P	0.09	<0.001	<0.001		

EC: endometrial carcinoma; CTC: circulating tumor cell; SAA: serum amyloid A; HE4: human epididymal protein 4; CA125: carbohydrate antigen 125.

140.44,  $P < 0.001$ )。EC组的HE4检测值最大,与对照组、良性病变组比较,差异具有统计学意义( $P_1 = 0.000$ ;  $P_2 = 0.000$ )。对照组与良性病变组的HE4检测值比较,差异具有统计学意义( $P = 0.009$ )。3组的CA125检测值的差异具有统计学意义( $H = 198.16$ ,  $P < 0.001$ )。EC组的CA125检测值最大,EC组与对照组( $P = 0.000$ )、EC组与良性病变组( $P = 0.000$ )、对照组与良性病变组( $P = 0.000$ )比较,差异具有统计学意义(表2)。

### 2.3 CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测对EC诊断效能的比较

CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的灵敏度差异具有统计学意义( $\chi^2 = 324.09$ ,  $P < 0.001$ )。(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的灵敏度最高,与其他5种检测比较,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。6种检测的特异度差异具有统计学意义( $\chi^2 = 56.17$ ,  $P < 0.001$ )。CTC检测的特异度最高;(CTC+SAA+HE4+CA125)检测与CTC、HE4检测比较,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ),与SAA、CA125、(SAA+HE4+CA125)检测比较,差异无统计学意义( $P > 0.01$ )。6种检测的符合率差异具有统计学意义( $\chi^2 = 126.07$ ,  $P < 0.001$ )。(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的符合率最高,除与CTC检测比较,差异无统计学意义外,与SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)检测比较,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。6种检测的阳性预测值差异具有统计学意义( $\chi^2 = 60.51$ ,  $P < 0.001$ )。

CTC检测的阳性预测值最大,与其他5种检测比较,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。6种检测的阴性预测值差异具有统计学意义( $\chi^2 = 99.88$ ,  $P < 0.001$ )。(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的阴性预测值最大,与其他5种检测比较,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的约登指数最大:其检测值为0.68(表3)。

### 2.4 CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测诊断EC的ROC曲线

为研究EC发病的危险因素,采用阳性病例-阴性病例研究方法,调查了阳性病例268人(EC组),阴性病例626人(含对照组和良性病变组),采用二分类非条件Logistic回归分析数据,用向后法逐步筛选变量。结果见表4。CTC、SAA、HE4、CA125四个变量有统计学意义( $P < 0.05$ ),OR 95%CI分别为2.383 (1.217, 4.665)、1.256 (1.166, 1.352)、1.010 (1.006, 1.013)、1.026 (1.006, 1.045)。使用CTC、SAA、HE4、CA125原始检测值绘制相应的ROC曲线,拟合(SAA+HE4+CA125)和(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的Logistic回归分析模型,使用其 $P$ 值绘制相应的ROC曲线。CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测的ROC曲线AUC估计值分别为0.86、0.81、0.75、0.78、0.82、0.95, AUC的95%置信区间分别为(0.83, 0.89)、(0.79, 0.84)、(0.71, 0.78)、(0.74, 0.81)、(0.79, 0.85)、(0.93, 0.96;图1)。

表2 3组研究对象的CTC、SAA、HE4、CA125检测值比较

Detection value	Comparison of detection values of CTC, SAA, HE4 and CA125 among the three groups			[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]	
	Control group ( $n=335$ )	Benign lesion group ( $n=291$ )	EC group ( $n=268$ )	$H$	$P$
CTC	0(0~0)	0(0~0)	3(0~7)	532.69	<0.001
SAA	2.45(1.45~3.39)	2.53(1.53~4.58)	9.23(6.93~9.81)	442.55	<0.001
HE4	48.54(14.41~86.52)	52.36(38.56~69.53)	97.915(58.68~126.92)	140.44	<0.001
CA125	12.53(11.29~19.52)	15.68(11.98~24.50)	25.91(19.99~32.94)	198.16	<0.001

EC: endometrial carcinoma; CTC: circulating tumor cell; SAA: serum amyloid A; HE4: human epididymal protein 4; CA125: carbohydrate antigen 125.

表3 CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测对EC诊断效能的比较  
Table 3 Comparison of diagnostic efficacy of CTC, SAA, HE4, CA125, (SAA+HE4+CA125) and (CTC+SAA+HE4+CA125) in endometrial carcinoma

Detection index	Pathological diagnosis (n)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	Coincidence rate (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Jordan index
	Positive	Negative						
CTC								
Positive	152	3	56.72	99.52	86.69	98.06	84.30	0.56
Negative	116	623						
SAA								
Positive	52	25	19.40	96.01	73.04	67.53	73.56	0.15
Negative	216	601						
HE4								
Positive	47	17	17.54	97.28	73.38	73.44	73.37	0.15
Negative	221	609						
CA125								
Positive	57	30	21.27	95.21	73.04	65.52	73.85	0.16
Negative	211	596						
SAA+HE4+CA125								
Positive	99	47	36.94	92.49	75.84	67.81	77.40	0.29
Negative	169	579						
CTC+SAA+HE4+CA125								
Positive	204	48	76.12	92.33	87.47	80.95	90.03	0.68
Negative	64	578						

CTC: circulating tumor cell; SAA: serum amyloid A; HE4: human epididymal protein 4; CA125: carbohydrate antigen 125.

表4 EC影响因素的Logistic回归分析结果  
Table 4 Logistic regression analysis results of EC influencing factors

Variable	b	Sb	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 95%CI
Constant	4.399	0.320	189.260	0.000	-	-
CTC	0.868	0.343	6.418	0.011	2.383	(1.217, 4.665)
SAA	0.228	0.038	36.648	0.000	1.256	(1.166, 1.352)
HE4	0.009	0.002	28.613	0.000	1.010	(1.006, 1.013)
CA125	0.025	0.010	6.702	0.010	1.026	(1.006, 1.045)

CTC: circulating tumor cell; SAA: serum amyloid A; HE4: human epididymal protein 4; CA125: carbohydrate antigen 125.

### 3 讨论

EC是女性生殖道三大恶性肿瘤之一,占女性生殖道恶性肿瘤的25%左右,约75%的病例发生在50岁以上的妇女<sup>[11]</sup>。近年来,EC的(死亡病例/

新发病例)比值在日益增加,EC对个人、家庭和社会均造成了严重的打击<sup>[12]</sup>。Parsons等<sup>[13]</sup>研究了4 739例EC患者,其5年生存率仅为74.3%,如果能把EC的诊断时机提前控制在肿瘤局限于子宫体内,可有效降低其死亡率。许多国家的学者提出了

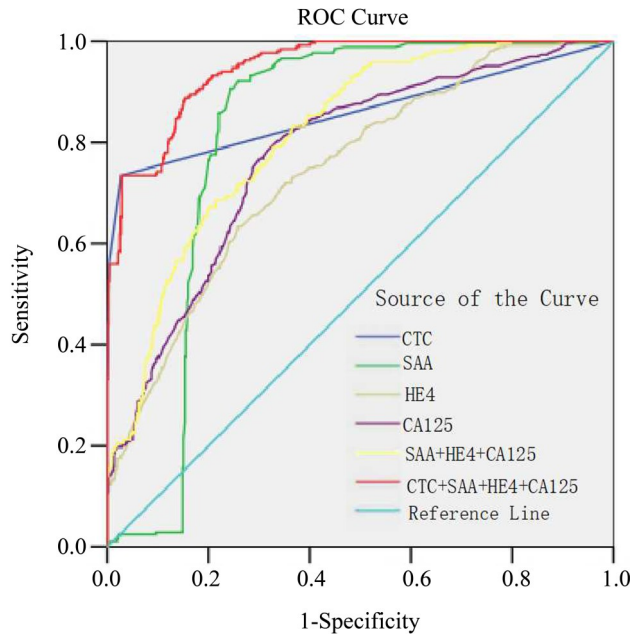


图1 CTC,SAA,HE4,CA125,(SAA+HE4+CA125),(CTC+SAA+HE4+CA125)用于检测和诊断EC的ROC曲线

Fig. 1 CTC, SAA, HE4, CA125, (SAA+HE4+CA125), (CTC+SAA+HE4+CA125) for detecting and diagnosing the ROC curve of EC

对EC进行大规模筛查的设想,尤其是针对于无症状高危人群和绝经后妇女进行EC筛查的形势是迫切且必要的<sup>[14]</sup>。

子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)<sup>[12]</sup>指出:超声检查是子宫内膜癌最常用的检查方法,但是其准确性有待提高;子宫内膜活检(含:子宫内膜吸取活检和宫腔镜下诊断性刮宫)是确诊其病变性质的“金标准”,但是由于子宫内膜病变的多灶性特征,其活检也可能存在10%左右的漏诊率,且不能判断子宫内膜癌浸润肌层深度;相比较而言,CTC检测的灵敏度较高、特异性较强,兼备无创,可重复性强,无次数限制,减少诊断的副作用,能有效给患者的早期诊断管理提供重要信息,切实提高疗效,有利于减少患者的经济负担,降低社会的医疗成本。本研究EC病例的入组标准是肿瘤局限于子宫体的I期(包括:I A和I B期)患者。采集血液的时机是术前,三组研究对象,经临床多学科诊断证实均无合并其他肿瘤,以确保所检测到CTC来源于子宫内膜的特异性。

结合阳性率这一定性考核指标,表1的研究结果显示,CTC、SAA、HE4、CA125检测对于甄别I期EC患者、子宫内膜良性病变和健康人群是有临床

参考价值的。李玲霞等<sup>[15]</sup>检测了56例I~IV期EC患者的术前术后CTC,研究显示,CTC阳性率与EC组织学类型相关,与子宫肌层浸润深度、分级、淋巴结转移和手术病理分期无关。与李玲霞等<sup>[15]</sup>研究相同的是,本研究EC组病例囊括了全部组织学类型:内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、混合性癌、中肾管腺癌、鳞状细胞癌、胃肠型粘液性癌。与之不同的是,数据分析方面,横向对比了CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测阳性率在对照组、良性病变组和EC组中的差异。纵向比较了同一组研究对象的上述不同检测指标阳性率,从两个不同的维度研究分析,确保研究结论的严谨性和准确性。值得重视的是,(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)较CTC、SAA、HE4、CA125指标的单独检测,在提高了I期EC患者检测灵敏度的同时,一定程度上降低了特异度,对于产生的这部分假阳性病例,在临床诊疗工作中,应予寻找更深层次的原因,结合临床多学科进行排查。

结合表达水平这一定量考核指标,表2的研究结果显示,CTC、SAA、HE4、CA125在I期EC患者、子宫内膜良性病变和健康人群的表达水平差异是

有统计学意义的,可指导临床实践。黄珊瑜等<sup>[16]</sup>检测了83例EC和11例子宫体良性肿瘤患者术前CTC,研究发现,EC患者CTC数量高于良性肿瘤患者,差异具有统计学意义。与黄珊瑜等<sup>[16]</sup>研究结论相同的是,本研究发现,EC组的CTC、SAA、HE4、CA125检测值均最大,与对照组、良性病变组比较,差异具有统计学意义。与之不同的是,本研究有三组研究对象,对照组有335例、良性病变组有291例、EC组有268例,样本量较大,其统计学结果可能会更严谨、更具说服力。

Kiss等<sup>[17]</sup>研究发现,EC患者中CTC的存在数量不同显示总体生存率有统计学差异。不同的是,本研究更侧重于探讨(CTC+SAA+HE4+CA125)检测对EC早期诊断的综合诊断效能。如果把两种研究结论综合起来,那么CTC、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测对EC的早期诊断和预后判断是否具有临床价值?这将是本研究团队下一步探讨的方向。

本文通过绘制ROC曲线,进一步直观反映了CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测对I期EC诊断价值的优异,用简便图形直观反映了诊断试验中灵敏度和特异度之间的关系。图1结果显示,(CTC+SAA+

HE4+CA125)检测对I期EC的诊断价值最佳。本研究结论与Faria等<sup>[18]</sup>研究倡导的联合3~4种TM,是诊断早期EC的较佳组合模式相同。

本研究属于新技术方法研发类,在样本容量有限的条件下,本研究认为:(CTC+SAA+HE4+CA125)检测是诊断早期EC的较佳组合模式,本结论还有待进一步证实。后续研究中,本研究团队将依托大样本量的积累,呼吁多方开展科研合作,深入探索CTC、SAA、HE4、CA125、(SAA+HE4+CA125)、(CTC+SAA+HE4+CA125)检测与EC的临床病理特征(组织学类型,分化程度、侵袭范围、瘤周内膜的状态等)、与EC的免疫组织化学标记指标(vimentin、CK、ER、PR、CEA、HPV、p16、p53、WT1、NapsinA、HNF1 $\beta$ 、CK7、MUC5AC、MUC2、CDX2、CK20)、与EC的分子特征(POLE突变型、低拷贝型、高拷贝型、微卫星不稳定型)、与EC的预后相关指数(DNA倍体、肿瘤基因表达和增生指数)的相关性,以对EC的重要生物学特性进入更深层次的了解。当然,作为一门新兴发展的技术,CTC检测的临床意义虽然已在多种实体瘤的早期诊断价值得到认可<sup>[19-20]</sup>,但该技术仍有待进一步完善,如检测的自动化、标准化、量控制及进一步提高检测技术生产工艺,降低医学检测成本。

#### 参考文献

- [1] Huvila J, Pors J, Thompson EF, et al. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis [J]. *J Pathol*, 2021, 253(4):355-365.
- [2] 谢玲玲,林荣春,林仲秋.《2021 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(1版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(1):75-81.  
Xie LL, Lin RC, Lin ZQ. Interpretation of 《2021 NCCN clinical practice guide for uterine tumors (1st Edition)》[J]. *Chin J of Prac Gynecol Obstet*, 2021, 37(1):75-81.
- [3] Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, et al. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 149(3):265-268.
- [4] Cymbaluk-Płoska A, Gargulińska P, Bulsa M, et al. Can the determination of HE4 and CA125 markers affect the treatment of patients with endometrial cancer? [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(4):626.
- [5] 梁馨元,谭碧波,梁丁丁,等.循环肿瘤细胞在妇科恶性肿瘤诊断,治疗指导,预后判断中的应用进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(36):84-87.  
Liang XY, Tan BB, Liang DD, et al. Application progress of circulating tumor cells in diagnosis, treatment guidance and prognosis of gynecological malignant tumors [J]. *Shandong Med*, 2020, 60(36):84-87.
- [6] 陈志强,米贤军,陈昂,等.外周血循环肿瘤细胞检测在筛查卵巢上皮性癌中的应用[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(6):891-896.  
Chen ZQ, Mi XJ, Chen A, et al. Preliminary study of peripheral blood circulating tumor cell detection in screening of ovarian epithelial cancer [J]. *J Sun Yat-*

- Sen Univ (Medical Sciences), 2018, 39(6):891-896.
- [7] 官燕飞,陈志强,袁春雷,等.基于外周血循环肿瘤细胞和ROMA指数联合检测在早期卵巢上皮性癌诊断中的初步评价[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(4):570-574.
- Guan YF, Chen ZQ, Yuan CL, et al. Preliminary evaluation of combined detection of peripheral blood circulating tumor cells and ROMA index in the diagnosis of early ovarian epithelial carcinoma [J]. J Nanjing Med Univ (Natural Sciences), 2020, 40(4):570-574.
- [8] 官燕飞,陈志强,袁春雷,等.外周血循环肿瘤细胞、糖类抗原153、糖类抗原125、癌胚抗原检测对105例乳腺导管原位癌或伴微小浸润癌的诊断价值[J].山东大学学报(医学版),2020,58(2):72-78.
- Guan YF, Chen ZQ, Yuan CL, et al. Detection of tumor cells, carbohydrate antigen 153, carbohydrate antigen 125 and carcinoembryonic antigen in peripheral blood circulation in 105 cases of ductal carcinoma in situ or with minimal invasive carcinoma [J]. J Shandong Univ (Health Sciences), 2020, 58(2):72-78.
- [9] 卢珊珊,沈丹华.第5版WHO女性生殖器官肿瘤分类的更新及解读[J].中华妇产科杂志,2021,56(8):588-592.
- Lu SS, Shen DH. Update and interpretation of WHO classification of female genital tumors (5th Edition) [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2021, 56(8):588-592.
- [10] 王建东,孔为民,姜昊.国际妇产科联盟2018年宫颈癌分期及有关问题[J].中华肿瘤杂志,2020,42(2):94-98.
- Wang JD, Kong WM, Jiang H. FIGO 2018 staging of cervical cancer and related issues [J]. Chin J Oncol, 2020, 42(2):94-98.
- [11] Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, et al. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review [J]. Acta Biomed, 2019, 90(4):405-410.
- [12] 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):501-511.
- Gynecological Oncology Committee of China Anti-
- Cancer Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of endometrial cancer (2021 Edition) [J]. Chin Oncology, 2021, 31(6):501-511.
- [13] Parsons MW, Francis S, Maurer KA, et al. Refusal of radiation results in inferior survival in endometrial cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2020, 43(6):399-410.
- [14] Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer [J]. Int J Gynecol Pathol, 2020, 39(1):26-35.
- [15] 李玲霞,李佳,刘淑娟,等.循环肿瘤细胞检测在子宫内膜癌患者的临床意义[J].山西医科大学学报,2019,50(5):664-667.
- Li LX, Li J, Liu SJ, et al. Clinical significance of circulating tumor cells in patients with endometrial carcinoma [J]. J Shanxi Med Univ, 2019, 50(5):664-667.
- [16] 黄珊瑜,李小毛,叶辉霞,等.循环肿瘤细胞与子宫内膜癌临床病理特征关系分析[J].广东医学,2020,41(3):252-256.
- Huang SY, Li XM, Ye HX, et al. The correlation between circulating tumor cells and the clinicopathological characteristic of endometrial carcinoma [J]. Guangdong Med J, 2020, 41(3):252-256.
- [17] Kiss I, Kolostova K, Pawlak I, et al. Circulating tumor cells in gynaecological malignancies [J]. J Buon, 2020, 25(1):40-50.
- [18] Faria SC, Sagebiel T, Patnana M, et al. Tumor markers: myths and facts unfolded [J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(4):1575-1600.
- [19] Castro-Giner F, Aceto N. Tracking cancer progression: from circulating tumor cells to metastasis [J]. Abdom Radiol, 2020, 12(1):31.
- [20] 黄祥奇,李文娟,梁静,等.循环肿瘤细胞分型与非小细胞肺癌临床病理特征相关性研究[J].新医学,2020,51(12):933-938.
- Huang XQ, Li WJ, Liang J, et al. Correlation between types of circulating tumor cells and clinicopathological features of patients with non-small cell lung cancer [J]. J New Med, 2020, 51(12):933-938.

(编辑 孙慧兰)