

术前血清 CA19-9 在子宫内膜癌评估中的价值

李小毛¹, 叶辉霞¹, 刘继红², 何勉³, 林仲秋⁴

(中山大学 1. 附属第三医院妇科, 广东 广州 510630; 2. 附属肿瘤医院, 广东 广州 510060; 3. 附属第一医院, 广东 广州 510080; 4. 孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨肿瘤标志物 CA19-9 与子宫内膜癌临床病理因素的关系。【方法】收集 2000-2010 年广东省子宫内膜癌防治项目协作医院的子宫内膜癌病例, 对术前检查血清 CA19-9 并行分期手术者 2 342 例进行回顾性分析。【结果】I、II、III 和 IV 期子宫内膜癌的术前血清 CA19-9 阳性率分别为 17.4%、32.9%、39.5% 和 44.3%。随着分期的增加, CA19-9 阳性率升高 ($P < 0.05$)。单因素分析显示, 术前血清 CA19-9 阳性与组织学类型不相关 ($P > 0.05$); 术前血清 CA19-9 阳性与组织学分级、肌层浸润深度、腹水细胞学阳性、宫颈间质浸润、淋巴脉管间隙受累、附件转移、淋巴结转移相关 ($P < 0.05$)。多因素分析显示组织学低分化、深肌层浸润、宫颈间质浸润、手术病理分期晚期是术前血清 CA19-9 阳性的独立影响因素 ($P < 0.05$)。【结论】术前血清 CA19-9 水平的变化是预测子宫内膜癌病理高危因素的一个有价值的指标。

关键词: 子宫内膜癌; CA19-9; 高危因素

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2015)02-0275-04

Serum Levels of CA199 and Disease Characteristics in Endometrial Cancer: a Clinical Study of 2342 Patients

LI Xiao-mao¹, YE Hui-xia¹, LIU Ji-hong², HE Mian³, LIN Zhong-qi⁴

(1. The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630; 2. Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 3. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 4. Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: LI Xiao-mao; lixiao@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】The aim of this study was to explore the relationship between CA19-9 and clinicopathological characteristics in endometrial cancer.【Methods】2342 patients source from cooperative? hospitals for endometrial cancer prevention and control project with surgically treated endometrial carcinoma preoperatively evaluated with serum levels of CA19-9 were included in this retrospective study.【Results】The serum CA19-9 positive rates in endometrial cancer increased with stages which were 17.4%, 32.9%, 39.5% and 44.3% for stage I, II, III, and IV, respectively ($P < 0.05$). Univariate analysis revealed that positive serum CA19-9 not related with histological type ($P > 0.05$), but related with tumor grade, deep myometrial invasion, abdominal dropsy cytology, cervical stroma involvement, lymph-vascular space invasion, adnexal metastasis and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that poorly differentiated, deep myometrial infiltration, cervical involvement and advanced cancer related with positive serum CA19-9 ($P < 0.05$).【Conclusions】preoperative serum CA19-9 level was a valuable index in prediction pathological high risk factors of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer; CA19-9; risk factors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(2): 275-278]

子宫内膜癌为女性生殖系统最常见的恶性肿瘤, 约占女性癌症的 7%, 占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%^[1]。近年来, 世界范围内子宫内膜癌的发病率均有上升, 针对子宫内膜癌的研究逐渐成为热

点。本文拟对广东省子宫内膜癌防治项目术前有相关检查的 2 342 例子宫内膜癌患者特征进行分析, 探讨肿瘤标志物糖类抗原 CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9) 与子宫内膜癌临床病理特征关系。

收稿日期: 2014-10-18

基金项目: 广东省自然科学基金(S2012010008640); 广东省医学科研基金(B2012118)

作者简介: 李小毛, 教授, 主任医师, 博士, 博士生导师, E-mail: lixiao@mail.sysu.edu.cn

1 材料与方 法

1.1 研究对象

收集 2000-2010 年广东省 62 家医院经病理确诊的子宫内膜癌患者 10 081 例,其中术前检查血清 CA19-9 并行手术治疗者 2 342 例,对此 2 342 例病例进行回顾性分析。患者年龄为 22~86 岁,平均年龄为(52.5±9.0)岁,术后按 2009 年 FIGO 的手术病理分期标准进行分期(表 1)。

1.2 手术方式

2 342 例均接受手术治疗。根据分期不同,行广泛子宫切除术、次广泛子宫切除术,筋膜外全子宫+双附件切除术,其中 1 316 例行盆腔淋巴结切除/活检术和(或)腹主动脉旁淋巴结切除/活检术。

1.3 术前血清 CA19-9 检测

血清 CA19-9 结果 0~37 U/mL 为正常范围(阴性),>37 U/mL 为阳性。术前 CA19-9 阳性 546 例,阴性 1796 例,阳性率为 23.3%。

1.4 统计方法

采用 SPSS20.0 软件处理,均数的比较采用 *t* 检验,分类资料采用卡方或精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前血清 CA19-9 与子宫内膜癌分期

I、II、III 和 IV 期子宫内膜癌 CA19-9 阳性率分别为 17.4%(290/1671),32.9%(71/216),39.5%(138/349)和 44.3%(47/106)。随着分期的增加,CA19-9 阳性率升高($\chi^2 = 121.84, P < 0.001$)。

2.2 术前血清 CA19-9 与子宫内膜癌病理特征关系单因素分析

I 型、II 型子宫内膜癌患者 CA19-9 阳性率比较无显著性差异($P > 0.05$)。G1、G2 和 G3 的 CA19-9 阳性率分别为 19.3%,28.0%和 20.0%,有显著性差异($P < 0.05$),进一步对其进行两两比较,无显著性差异($P > 0.017$)。随着肌层浸润深度增加,CA19-9 阳性率逐渐增加;腹水细胞学阳性患者 CA19-9 阳性率高于腹水细胞学阴性;有宫颈间质浸润、淋巴管间隙受累、附件转移、淋巴结转移患者 CA19-9 阳性率高于无宫颈间质浸润、淋巴管间隙受累、附件转移、淋巴结转移患

表 1 2 342 例子官内膜癌临床病理资料

Table 1 Patient and clinicopathological characteristics

Characteristics	Cases(%)
Age at diagnosis/years	22~86
Mean (\pm sd) age/ years	52.5 \pm 9.0
Surgical stage	
I	1 671(71.3)
II	216(9.2)
III	349(14.9)
IV	106(4.5)
Histology	
I	2 292(97.9)
II	50(2.1)
Grade ¹⁾	
G1	524(25.5)
G2	1 172(57.1)
G3	355(17.3)
Myometrial invasion	
no	390(16.7)
superficial	1 364(58.2)
deep	588(25.1)
Cervical stroma invasion	
positive	440(18.0)
negative	1 902(82.0)
Abdominal dropsy cytology ²⁾	
positive	115(5.9)
negative	1 824(94.1)
Lymph vascular space involvement	
positive	106(4.5)
negative	2 236(95.5)
Adnexal metastasis	
positive	280(12.0)
negative	2 062(88.0)
Lymph node metastasis ³⁾	
positive	237(18.0)
negative	1 079(82.0)

1)Tumor grade: 2 051 patients;2)Abdominal dropsy cytology: 1 939 patients;3)Lymphadenectomy/lymph node biopsy:1 316 patients

者,差异均具有显著性($P < 0.05$,表 2)。

2.3 术前 CA19-9 与子宫内膜癌病理特征关系多因素分析

将单因素分析有意义的组织学分级、淋巴管间隙受累、肌层浸润深度、宫颈间质浸润、腹水细胞学、附件转移、淋巴结转移、手术病理分期进行多因素分析,结果提示组织学低分化、深肌层浸润、宫颈间质浸润、手术病理分期晚期是 CA19-9 阳性的独立影响因素($P < 0.05$,表 3)。

表 2 术前血清 CA19-9 与子宫内膜癌病理特征关系单因素分析
Table 2 Univariate analysis for CA19-9 and pathological factors of endometrial cancer

Characteristics	Cases	CA19-9 positive(%)	CA19-9 negative(%)	χ^2	P value
Histology					
I	2 292	534(23.3)	1 758(76.7)	0.013	0.908
II	50	12(24.0)	38(76.0)		
Grade					
G1	524	101(19.3)	423(80.7)	19.371	<0.001
G2	1 172	328(28.0)	844(72.0)		
G3	355	71(20.0)	284(80.0)		
Myometrial invasion					
no	390	39(10.0)	351(90.0)	172.574	<0.001
superficial	1 364	258(18.9)	1 106(81.1)		
deep	588	249(42.3)	339(57.7)		
Cervical stroma invasion					
positive	440	175(39.8)	265(60.2)	82.097	<0.001
negative	1 902	371(19.5)	1 531(80.5)		
Lymph vascular space involvement					
positive	106	43(40.6)	63(59.4)	18.484	<0.001
negative	2 236	503(22.5)	1 733(77.5)		
Abdominal dropsy cytology					
positive	115	43(37.4)	72(62.6)	14.799	<0.001
negative	1 824	399(21.9)	1 425(78.1)		
Adnexal metastasis					
positive	280	112(40.0)	168(60.0)	49.53	<0.001
negative	2 062	434(21.0)	1 628(79.0)		
Lymph node metastasis					
positive	237	100(42.2)	137(57.8)	33.192	<0.001
negative	1 079	257(23.8)	822(76.2)		

There were no significances while G1, G2 and G3 compared with each other.

表 3 术前血清 CA19-9 与子宫内膜癌病理高危因素关系多因素分析
Table 3 Multivariate analysis for CA19-9 and high pathological factors of endometrial cancer

Characteristics	B	S.E	Walds	P value	Exp (B)	EXP(B) 的 95% CI	
						Lower	Upper
Deep myometrial invasion	1.157	0.170	46.524	<0.001	3.179	2.280	4.433
Grade 3	-1.308	0.210	38.909	<0.001	0.270	0.179	0.408
Positive abdominal dropsy cytology	0.427	0.312	1.872	0.171	1.532	0.831	2.824
Advance stages ¹⁾	0.919	0.322	8.164	0.004	2.508	1.335	4.712
Cervical stroma invasion	0.563	0.173	10.639	0.001	1.756	1.252	2.463
Adnexal metastasis	-0.349	0.288	1.463	0.226	0.706	0.401	1.242
Lymph vascular space involvement	0.169	0.301	0.316	0.574	1.184	0.657	2.136
Lymph node metastasis	-0.198	0.290	0.466	0.495	0.821	0.465	1.448

1) Advance stages: stage III and IV.

3 讨 论

肿瘤标志物是宿主对体内异常增生物质或新

生物做出免疫性反应产生的活性物质, 由肿瘤细胞合成和分泌, 正常或良性病变组织中含量很低, 可用于肿瘤的早期诊断、疗效检测及预后评估等方面。CA19-9 是一种与胰腺癌、胆囊癌、胃癌和结

肠癌相关的肿瘤标志物,又被称作胃肠癌相关抗原,是用人结肠癌细胞株免疫 BALB/C 鼠并与骨髓瘤进行杂交所得的单克隆抗体,分子质量大约为 10 ku 左右,正常成人 CA19-9 的血清浓度在 0~37 U/mL。Grunnet 等^[2]认为,到目前为止,CA19-9 是胆管癌中研究最多,最具有前景的肿瘤标志物。Zhong 等^[3]的研究发现 CA19-9 与结直肠癌低分化、浸润深度、淋巴结转移以及晚期有关。Bockhorn 等^[4]认为 CA19-9 对评估胰腺癌的预后具有重要作用。Huang 等^[5]发现 CA19-9 是胃癌预后的独立影响因素。在妇科肿瘤方面,CA19-9 也具有一定的应用价值。37.4%成熟畸胎瘤患者血清 CA19-9 水平升高^[6]。76%黏液性卵巢癌和 27%浆液性卵巢癌的血清 CA19-9 升高^[7]。

目前,关于 CA19-9 在子宫内膜癌中的临床应用价值的研究不少,结论也具有一定的争议性。Gadducci 等^[8]认为,CA19-9 在子宫内膜癌的评估中价值不大。但 Harada 等^[9]研究认为,CA19-9 在子宫内膜癌患者中的水平高于对照组,且其血清水平与病情程度相关。总的来说,术前血清 CA19-9 在子宫内膜癌评估中的应用价值尚无大样本量的研究。因此,为减少样本量过少所致的抽样偏倚,通过广东省子宫内膜癌防治项目这个平台,本研究收集大量子宫内膜癌患者临床资料,回顾性分析发现术前血清 CA19-9 阳性率随着手术病理分期增加而提高。结果提示,血清 CA19-9 水平是预测子宫内膜癌手术病理分期的一个有价值的指标。在 CA19-9 与子宫内膜癌病理高危因素关联性分析方面,发现 CA19-9 阳性与子宫肌层浸润深度、组织学分化程度、淋巴脉管间隙受累、宫颈间质浸润、腹水细胞学阳性、附件转移、淋巴结转移、手术分期晚期有关,其中,深肌层浸润、低分化、宫颈间质浸润、手术分期晚期更是独立影响因素。由此可见,术前血清 CA19-9 水平的变化是预测子宫内膜癌病理高危因素的一个有价值的指标。

(致谢:本文资料来自广东省子宫内膜癌防治项目的 38 家协作医院及医生——中山大学附属肿瘤医院,刘继红;中山大学附属第一医院,何勉;中山大学附属第二医院,林仲秋;广东省人民医院,陈建国;佛山市第一人民医院,王刚;江门市中心医院,练晓勤;梅州市人民医院,李利平;佛山顺德市第一人民医院,李维强;北京大学深圳医院,吴瑞芳;中山市小榄人民医院,何淑明;河源市人民医院,钟清泉;南方医科大学南方医院,刘国炳;东莞市人民医院,侯志勇;广东省中医院,王小云;东莞市石龙人民医

院,韩临晓;佛山市南海区人民医院,黄浩;深圳市第二人民医院,周霞平;广东医学院附属医院,张凤兰;广州医学院附属第二医院,周龙书;广东药学院第二附属医院,何力;阳江人民医院,董小萍;广州医学院附属第三医院,生秀杰;高州市人民医院,陈丽萍;广州市番禺区中心医院,徐燕;深圳市宝安区人民医院,冯亚玲;清远市人民医院,胡庆兰;肇庆市高要人民医院,邹晓红;广州市番禺区何贤纪念医院,刘萍;深圳市人民医院,马利国;广州医学院附属第一医院,张晓薇;广东省第二人民医院,张秋实;南方医科大学珠江医院,何援利;清远市连州人民医院,屈洁霞;云浮市人民医院,丁红梅;韶关粤北人民医院,胡红波;肇庆市妇幼保健院,刘楚芹;中山大学附属第六医院,张帝开)

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学:临床版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 618.
Cao ZY. Obstetrics and gynecology: clinical version[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2010: 618.
- [2] Grunnet M, Mau-Sorensen M. Serum tumor markers in bile duct cancer: A review[J]. Biomarkers, 2014, 19(6): 437-443.
- [3] Zhong W, Yu Z, Zhan J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer [J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1): 83-95.
- [4] Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)[J]. Surgery, 2014, 155(6): 977-988.
- [5] Huang ZB, Zhou X, Xu J, et al. Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer [J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(2): 170-176.
- [6] Frimer M, Seagle BL, Chudnoff S, et al. Role of Elevated Cancer Antigen 19-9 in Women With Mature Cystic Teratoma[J]. Reprod Sci, 2014, 21(10): 1307-1311.
- [7] Tanyi JL, Scholler N. Oncology biomarkers for gynecologic malignancies [J]. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 4(1): 1097-1110.
- [8] Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(1): 24-38.
- [9] Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis [J]. Fertil Steril, 2002, 78(4): 733-739.

(编辑 徐杰)