

# Research Status and Progress of Gynecological Tumor Related Tumor Markers

Min Wang, Guoqing Zhu, Yilang Zhou, Song Luo, Mei Jiang, Jing Xu\*

Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine  
Guiyang, Guiyang Guizhou  
Email: 792319819@qq.com, \*467343372@qq.com

Received: Dec. 9<sup>th</sup>, 2018; accepted: Dec. 31<sup>st</sup>, 2018; published: Jan. 7<sup>th</sup>, 2019

## Abstract

The three common malignant tumors of gynecology include cervical cancer, endometrial cancer, and ovarian cancer. At present, the early screening methods and methods for gynecological malignant tumors are not mature enough, and most patients are already in the late stage of malignant tumors at the time of diagnosis. Early diagnosis of gynecologic tumors is essential, and timely diagnosis will not only delay the optimal treatment period but will even have a greater impact on patients. This article reviews the research status and progress of common gynecological tumor-related tumor markers in recent years.

## Keywords

Tumor Markers, Ovarian Cancer, Cervical Cancer, Endometrial Cancer

# 妇科肿瘤相关肿瘤标志物的研究现状与进展

王 敏, 朱国庆, 周义浪, 罗 松, 蒋 梅, 徐 静\*

贵阳中医学院第二附属医院肿瘤科, 贵州 贵阳  
Email: 792319819@qq.com, \*467343372@qq.com

收稿日期: 2018年12月9日; 录用日期: 2018年12月31日; 发布日期: 2019年1月7日

## 摘 要

妇科三大常见恶性肿瘤包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌, 目前临床上对妇科恶性肿瘤的早期筛查手段

\*通讯作者。

文章引用: 王敏, 朱国庆, 周义浪, 罗松, 蒋梅, 徐静. 妇科肿瘤相关肿瘤标志物的研究现状与进展[J]. 临床医学进展, 2019, 9(1): 1-6. DOI: 10.12677/acm.2019.91001

及方式均欠成熟，导致大多数患者确诊时已处于恶性肿瘤晚期。对妇科肿瘤来说早期诊断至关重要，诊断不及时不仅会延误最佳治疗时期甚至会对患者造成更大的影响。本文对近年来常见妇科肿瘤相关肿瘤标志物的研究现状及进展作一综述。

## 关键词

肿瘤标志物, 卵巢癌, 宫颈癌, 子宫内膜癌

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着社会经济的发展，环境污染以及人们生活方式的改变使得妇科肿瘤的发病率逐渐上升，对女性的身心健康及生命造成严重的威胁[1]。目前最常见的妇科三大恶性肿瘤包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌。然而目前临床上对妇科恶性肿瘤的早期筛查手段及方式均欠成熟，导致大多数患者确诊时已处于肿瘤晚期。因此找到能对妇科肿瘤进行早期诊断的灵敏度高且特异度高的检测指标，将会是广大女性的福音。肿瘤标志物检测对妇科肿瘤的早期诊断、病理分型、临床分期、预后及疗效评估具有重要应用价值，迄今为止仍未发现一种灵敏度和特异性均十分理想的肿瘤标志物[2]。随着医疗技术的发展，越来越多的学者对肿瘤标志物的认识和理解更加深刻与全面，然而当前我们需要找到一种或者一类比较特异的肿瘤标志物，尽可能的提高对于肿瘤诊断的灵敏性和准确性。但事实上这种理想的肿瘤标志物当前阶段较少，并且单一的肿瘤标志物有其相对的局限性，容易造成漏诊、误诊，合理的联合检测可以克服漏诊、误诊率[3]。对妇科肿瘤来说早期诊断至关重要，诊断不及时不仅会延误最佳治疗时期甚至会对患者造成更大的影响。本文对近年来妇科相关肿瘤标志物的研究现状及进展作一综述。

## 2. 卵巢癌常见肿瘤标志物研究现状及进展

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一，死亡率高居妇科肿瘤榜首。目前，世界范围内卵巢癌每年发病例数约为 20 万，每年卵巢癌的病死例数约为 12 万[4]。由于卵巢深藏于盆腔且发病早期无明显临床症状，大部分患者确诊时已处于卵巢癌的进展期，最终导致病死。换句话说，卵巢癌患者高病死率的主要原因缘于早期诊断不及时。有报道指出，早期确诊的卵巢癌患者，经过手术与介入治疗后，5 年生存期能达到 90%，但确诊时已发生转移的晚期卵巢癌患者，5 年生存期不足 15% [5]。若在早期诊治生存率可高达 90%，然而早期诊断率仅 30%，因此提高早期诊断水平对改善卵巢癌预后具有重要意义。

### 2.1. 糖类抗原 125 (Carbohydrate antigen 125, CA125)

CA125 又称黏蛋白 16，是一种细胞表面糖蛋白抗原。CA125 通常在组织来源于苗勒和体腔上皮细胞，也是目前唯一广泛用于癌症诊断的生物标志物。因为 CA125 水平可能于临床症状表现前 1 年升高，故 CA125 可用于早期卵巢癌的发现[6]。然而，据统计约 80%晚期卵巢癌患者出现 CA125 升高，其对于早期卵巢癌诊断敏感性较差，同时其特异性也并不高。在非妇科肿瘤如乳腺、结肠、子宫内膜和胰腺肿瘤中 CA125 水平也会升高，此外 CA125 升高亦常见于许多良性疾病，如子宫内膜异位症、子宫平滑肌瘤、盆腔炎、心脏衰竭、肾脏疾病等，且其受月经期及年龄影响[7]。因此寻找更灵敏且特异性更高的早期诊

断标志物或多指标联合诊断优势互补对于早期诊断卵巢癌意义重大。

## 2.2. 人附睾蛋白 4 (Human epididymis protein 4, HE4)

HE4 属于乳清酸四硫化物核心蛋白家族。其最早是在男性附睾上皮细胞中发现的。1999 年, Schummer 等[8]通过基因芯片方法研究卵巢癌患者和临近癌旁组织患者中的 HE4 的含量, 结果发现卵巢癌组织中 HE4 信使 RNA 含量高, 而在正常卵巢组织及临近癌旁组织中几乎没有 HE4mRNA。2008 年 6 月, FDA 批准 Fujirebio 诊断公司的 HE4 免疫检测试剂用于辅助监测上皮性卵巢癌复发或疾病进展, 但不适用于无症状妇女筛查。2012 年 HE4 在雅培和罗氏仪器上实现了自动化检测, 与 CA125 联合使用可以提高卵巢癌诊断的敏感性。因此, HE4 补充 CA125 可提高筛查和诊断的功效[6]。

## 2.3. 其他标志物及多种标志物联合检测

目前还存在其它的卵巢癌肿瘤标志物, 如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)以及通过液体活检检测的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ct DNA)、肿瘤细胞来源的外泌体(tumor cell-derived exosomes, TEXs)等。但其对于早期诊断卵巢癌价值大小还需进一步研究。徐仁根, 王君[9]等通过临床研究表明, 卵巢癌患者人附睾分泌蛋白 4 (HE4)、糖类抗原 125 (CA125)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 153 (CA153)、甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)等水平较良性卵巢肿瘤和健康者显著升高。该研究还通过比较单项指标检测和联合指标检测判断对卵巢癌诊断的敏感性、特异性, 研究结果表明与单项指标检测相比, 联合检测血清 HE4、CA125、CEA 等三项指标对于诊断卵巢癌, 敏感性、特异性与准确性最高。

肿瘤是一个多因素、多阶段、多基因变异的复杂病变过程。单一标志物敏感度、特异性往往难以满足疾病诊断要求, 多种肿瘤标志物联合检测利用不同标志物之间的互补性, 弥补了这一局限, 可以提高诊断敏感度。国内外学者将多种肿瘤标志物联合应用于卵巢癌的早期检测, 帮助提高早期卵巢癌的诊断率。目前的卵巢癌研究中, 众多学者将血清肿瘤标志物联合检测作为早期诊断卵巢癌的主要研究方式, 这对卵巢癌治疗、预后起到关键作用, 将会为更多的卵巢癌患者带来帮助。

## 3. 宫颈癌常见肿瘤标志物研究现状及进展

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 近年来其发病日趋年轻化, 因为随着宫颈细胞学筛查的普遍应用, 宫颈癌及癌前病变得以早期发现和治疗, 宫颈癌的发病率及死亡率一定程度上得到下降。然而宫颈癌仍为女性恶性肿瘤死亡的主要原因, 其致死的主要原因是局部复发和转移, 因此, 对于宫颈癌来讲选择合理治疗方案, 准确评估预后, 减少局部复发和转移能够进一步降低死亡率。目前常见的宫颈癌预后评估的指标主要包括 FIGO 分期、淋巴结转移、间质浸润深度、肿瘤大小、脉管瘤栓等高危因素, 但这些临床病理特征在预后评估方面尚不够精准, 有必要寻找新的预后标志物来准确指导治疗[10]。近年来肿瘤分子标志物被广泛研究, 部分与宫颈癌预后相关分子标志物逐渐被证实。

### 3.1. 人类表皮生长因子受体 2

人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2)位于 17q21, 是具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体, 编码蛋白产物 p185。研究显示, HER2 高表达提示肿瘤具有高侵袭性和较差的预后。当肿瘤切除以后, HER2 的表达会下调, 并且与肿瘤分期、临床疗效有一定的相关性[11]。HER2 的异常表达率和基因拷贝数随着宫颈病变的进展而逐渐增加。齐丽敏等[12]发现, HER2 在正常宫颈组织中不表达, 而在宫颈鳞癌中的表达率为 66.67% (26/40)。HER2 高表达的宫颈癌患者对放疗不敏感, 预后差。因此, HER2 可以作为宫颈癌患者预后预测的一个指标。

### 3.2. P53 基因

P53 是控制细胞增殖和凋亡的重要蛋白, 其可分为野生型和突变型, 其中野生型 P53 阻碍肿瘤细胞的增殖。而突变型 p53 半衰期长且稳定, 是一种简便且有效的预后标志物。突变型 p53 产生突变型 p53 蛋白, 失去诱导细胞凋亡的功能, 使细胞无限生长, 是一种癌基因, 大多数肿瘤的发生与它密切相关。Madhumati 等[13]认为, p53 与宫颈病变发展有关, 其表达随着宫颈病变严重程度的增加而增加。亦有研究发现 P53 高表达与宫颈癌淋巴结转移及 TNM 临床分期密切相关, 且与 Ki-67 表达成正比, 表明 p53 高表达提示宫颈癌预后不良, 同时说明 p53 可以用于监测判断宫颈癌预后[14]。

### 3.3. 表皮生长因子受体(EGFR)

有学者对不同水平 CIN 病变及宫颈癌组织中 EGFR 表达情况进行研究, 发现 EGFR 表达随病变恶性程度逐渐增高, 提示其参与宫颈癌的进展过程。研究还指出 EGFR 在淋巴结转移患者中表达高于无转移者, 表明其与宫颈癌转移侵袭有关。因此研究者认为 EGFR 高表达与宫颈癌预后差有相关性, 可通过检测 EGFR 表达水平进行宫颈癌预后初步评估, 是一种有效的预后分子标志物[15]。

### 3.4. HPV DNA

HPV 属于乳头瘤病毒科, 由 DNA 核心和蛋白衣壳组成。HPV 持续感染是宫颈癌的明确病因, 目前已经发现至少有 13 种亚型促进宫颈癌的发生, 最常见 HPV 亚型为 16 型、18 型。高危型 HPV 编码的 E6、E7 蛋白可使 P53 及 Rb 蛋白失活, 细胞周期失控, 促进癌症发生[16]。

## 4. 子宫内膜癌常见肿瘤标志物研究现状及进展

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤, 占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%, 其发病率和病死率日趋上升, 早期 5 年生存率可达 88.1%, 但晚期仅为 35.6% [17], 所以提高早期子宫内膜癌的诊断率是改善患者生存率和预后的关键。目前临床上最常用的检查和诊断子宫内膜有无病变的方法包括宫腔镜检查、MRI 检测、子宫内膜活检以及子宫超声造影等。然而上述方法均存在一定的局限性, 如子宫内膜活检虽然其诊断准确率较高, 但其作为一种有创性检查, 对患者身体伤害较大; 而宫腔镜检查不能显示出患者子宫内膜癌浸润深度, 影响诊断效果; MRI 检测和子宫超声造影虽具有较高的准确率, 但不能作为临床常规诊断方法使用[18]。此外近年来, 经阴道超声检查亦逐渐成为妇科盆腔病变检查诊断的首选诊断方法, 但子宫内膜癌早期患者由于肿瘤较小, 且无明显的血流特征, 导致该方法在临床诊断中存在较高的误诊率[19]。近年肿瘤标记物在临床肿瘤诊断中被广泛应用, 并获得良好的效果。因此目前急需寻找特异度和敏感度高的肿瘤标志物, 用于 EC 的早期诊断和预后评估, 以进一步提高患者生存率。

### 4.1. 细胞周期依赖激酶 4 (Cyclin-Dependent Kinase4, Cdk4)

Cdk4 是近年来研究较多的癌基因, 研究表明, Cdk4 基因在良恶性肿瘤的表达中有明显差异, 其异常表达可促进肿瘤的发展。有学者应用免疫组织化学方法对正常子宫内膜及子宫内膜癌中的 Cdk4 蛋白的表达进行了检测, 结果提示 Cdk4 在子宫内膜癌组织中的阳性表达明显高于正常子宫内膜组织中的表达[20], 表明 Cdk4 蛋白的过度表达对子宫内膜癌的发生、发展有重要意义, 可以成为检测子宫内膜癌的有效临床指标。

### 4.2. 甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40)

YKL-40 被称为人类软骨糖蛋白 39, 是 10 年前由 Johansen 等发现的一种糖蛋白。研究发现其与多种



恶性肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡及血管形成和组织重塑关系密切。张静, 樊彦卯等[21]通过临床研究观察到子宫内膜癌患者血清 YKL-40 阳性表达率和高于健康女性。同时证明联合检测 CA125、CA19-9、YKL-40、AKT、p-AKT 等指标敏感度, 对于诊断子宫内膜癌特异度及准确度均高于各指标单独检测。

### 4.3. 血清糖类抗原 125

CA-125 被认为是子宫内膜癌最有价值的肿瘤标志物。虽然 CA-125 水平在子宫良性疾病中也升高, 但升高程度不如子宫内膜癌, 其在鉴别诊断方面仍显不足。张静, 樊彦卯等[21]通过临床研究观察到子宫内膜癌患者血清 CA-125 阳性表达率和高于健康女性。赖小青, 张帆[16]等, 通过临床研究证实子宫内膜癌患者中血清 HE4 及 CA125 水平均明显高于子宫内膜不典型增生组和对照组, 并得出结论 CA125 能够作为辅助肿瘤标志物, 提高诊断子宫内膜癌的敏感性。作为子宫内膜癌患者最常用的肿瘤检测标志物, 临床上仍仅有小部分的子宫内膜癌患者表现为 CA125 水平升高, 且其在许多良性妇科疾病中也有不同程度的升高, 其特异性及灵敏性低。有研究表明 CA125 的升高较多见于子宫内膜癌发生宫外转移时, 其可能原因是肿瘤位于子宫内时限制了 CA125 抗原进入血液循环, 而当肿瘤侵犯淋巴系统或呈大块病灶或者多个部位转移时, 肿瘤组织表面的 CA125 抗原得以释放进入血液, 血清中 CA125 才出现升高[21]。

### 4.4. 人附睾蛋白 4

近年来, 关于 HE4 与子宫内膜癌之间的相关性研究, 国内外相继报道。研究证明, HE4 可有效地用于子宫内膜癌的筛查和诊断[22]。Moore 等[23]通过研究表明, HE4 的高水平表达与子宫肌层的浸润深度有关, 该研究描述, 超过 1/2 子宫肌层浸润深度与少于 1/2 子宫肌层浸润深度的患者相比, 血清 HE4 水平升高。同时子宫肌层的浸润深度增加了淋巴结转移的风险, 血清 HE4 水平测定亦为术中是否进行淋巴结清扫提供了可参考依据。Kalogera 等[24]通过研究发现, 肿瘤病灶直径 > 2 cm 与 ≤ 2 cm 的患者相比, 血清 HE4 水平升高, 进一步提示了 HE4 在术前预测高危因素方面的作用。赖小青[16]等研究表明血清 HE4 对子宫内膜癌诊断具有较好的特异性, 但联合检测 CA125 与 HE4 可提高诊断的敏感性。

## 5. 小结与展望

妇科肿瘤的早期诊断对延长患者的生存期及提高生存质量意义重大, 所以灵敏、准确、便捷的诊断方法值得发现及推广。未来, 如果能通过肿瘤标志物更准确地早期诊断妇科肿瘤, 以及更清晰地预测患者不同分期及预后, 将使病人的诊治更优化, 极大地提高妇科肿瘤临床诊断的准确性, 从而早发现、早诊断妇科肿瘤患者, 提高治愈率。相信随着现代化科学技术及肿瘤分子生物学技术的发展和人民对妇科肿瘤重视度的提高, 关于妇科肿瘤诊断、治疗和预后技术会取得更大成就。

## 参考文献

- [1] 施小龙. CA125 与 CA19-9 检测在妇科肿瘤诊断中的作用[J]. 慢性病学杂志, 2016, 17(11): 1270-1272.
- [2] 郭天利, 焦同立. 血清肿瘤标志物在消化系统恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 肿瘤基础与床, 2010, 25(5): 427-428.
- [3] 许海, 刘莹. 血清 CA19-9、CA125 及 AFP 联合检测在宫颈肿瘤诊断中的应用研究[J]. 热带医学杂志, 2015, 12(6): 766-769, 863.
- [4] 中国医师协会检验医师分会妇科肿瘤检验医学专家委员会. 妇科肿瘤标志物应用专家共识[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(10): 3-8.
- [5] Sopik, V., Iqbal, J., Rosen, B., et al. (2015) Why Have Ovarian Cancer Mortality Rates Declined? Part II. Case-Fatality. *Gynecologic Oncology*, **138**, 750-756.
- [6] 马丽娜, 王维琴. 卵巢肿瘤标志物的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2016, 48(2): 183-184.
- [7] 宋斌斌, 潘柏申. 卵巢癌血清标志物的临床应用[J]. 检验医学, 2015, 30(8): 866-869.

- [8] Schummer, M., Ng, W.V., Bumgarner, R.E., *et al.* (1999) Comparativehy-Bridization of an Array of 21500 Ovarian cDNAs for the Discovery of Genes Overexpressed in Ovarian Carcinomas. *Gene*, **238**, 375-385.  
[https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(99\)00342-X](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00342-X)
- [9] 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, 4(13): 480-481.
- [10] 黄璇, 张询. 宫颈癌预后相关分子标志物的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(9): 806-809.
- [11] Bin, H., Ruifang, W., Ruizhen, L., *et al.* (2013) Detention of HPV L1 Capsid Protein and hTERT Gene in Screening of Cervical Cancer. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **16**, 797-802.
- [12] 齐丽敏, 杨青, 冯晔, 等. TCT 联合 HPV 及 p16、p53、HER-2 和 c-myc 基因在宫颈高度病变筛查中的临床价值[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(15): 2180-2183.
- [13] Madhumati, G., Kavita, S., Anju, M., *et al.* (2012) Immunohistochemical Expression of Cell Proliferating Nuclear Antigen (PCNA) and p53 Protein in Cervical Cancer. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **62**, 557-561.  
<https://doi.org/10.1007/s13224-012-0180-6>
- [14] Prunoiu, V.M., Marinca, M.A., Cirimbei, C., *et al.* (2015) The Configuration of Biomolecular Markers in Cancer of the Uterine Cervix. Personalized Therapy. Monitoring and Prognosis. *Chirurgia (Bucur)*, **110**, 144-150.
- [15] 邬琳, 郭金珠. EGFR 和自噬标记蛋白 Beclin1 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 7(11): 1001-5930.
- [16] Gadducci, A., Guerrieri, M.E. and Greco, C. (2013) Tissue, Biomarkers, as Prognostic Variables of Cervical Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **86**, 104-129.
- [17] 赖小青, 张帆. CA125 与 HE4 联合检测在子宫内膜癌诊断中的价值[J]. 北方药学, 2016, 13(4): 194-195.
- [18] 尹绪爱, 马克玉, 肖大树, 等. 经阴道彩色多普勒超声诊断子宫内膜癌的临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2012, 8(3): 358-360.
- [19] 李姣玲, 耿秀平, 伍素卿, 等. 经阴道彩色多普勒超声联合血浆肿瘤标志物检测在子宫内膜癌诊断中的应用[J]. 中华医学超声杂志, 2015, 12(11): 894-900.
- [20] 孙苗苗, 南芳芳. 子宫内膜癌相关肿瘤标志物的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(9): 1701-1703.
- [21] 张静, 樊彦卯, 郭战刚, 张志华, 等. CA125、CA19-9、YKL-40、AKT、p-AKT 联合检测诊断子宫内膜癌的临床价值[J]. 临床合理用药, 2015, 8(3A).
- [22] 郝丽娅, 李佩玲. 人附睾蛋白 4 在子宫内膜癌诊断与治疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(11): 1597-1599.
- [23] Moore, R.G., Miller, C.M., Brown, A.K., *et al.* (2011) Utility of Tumor Marker HE4 to Predict Depth of Myometrial Invasion in Endometrioid Ade-Nocarcinoma of the Uterus. *International Journal of Gynecological Cancer*, **21**, 1185-1190.
- [24] Kalogera, E., Scholler, N., Powless, C., *et al.* (2012) Correlation of Serum HE4 with Tumor Size and Myometrial Invasion in Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **124**, 270-275.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)