

ADC值联合血清SCCA、CA125对宫颈癌患者的分期及病理的研究进展

赵雅楠, 尹桂秀*

青海大学附属医院影像中心, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月12日

摘要

宫颈癌被认为是一种危及生命的妇科疾病, 在女性中排名第二。宫颈癌在全球妇女中的发病率和死亡率均处于领先地位。最新的研究表明, 宫颈癌的发病率可能与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染、性激素失调、子宫颈炎症、不良的性行为以及过度的性行为有着千丝万缕的关联。当前, 鳞状细胞癌已成为宫颈癌的主要类型, 其发病率高达70%~80%, 在宫颈癌患者中占据重要地位。非鳞状细胞癌占组织学中的少数, 但其预后一般较差。血清鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)和血清糖类抗原(carbohydrate antigen, CA125)是临床公认的宫颈鳞癌筛查的首选标志物, 有助于宫颈癌的诊断和早期发现。同时, 我们也不可否认影像学检查对于诊断宫颈癌的一些帮助, 例如, 磁共振扩散加权成像(DWI)对改善宫颈癌的诊断、治疗反应预测和预后提供了有利价值。

关键词

子宫颈癌, 表观扩散系数, 血清糖类抗原, 血清鳞状上皮细胞癌抗原

Research Progress of ADC Value Combined with Serum SCCA and CA125 in Staging and Pathology of Cervical Cancer Patients

Yanan Zhao, Guixiu Yin*

Imaging Center, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 12th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 赵雅楠, 尹桂秀. ADC 值联合血清 SCCA、CA125 对宫颈癌患者的分期及病理的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10968-10973. DOI: 10.12677/acm.2023.1371531

Abstract

Cervical cancer is considered as a life-threatening gynecological disease, ranking second among women. Cervical cancer leads the world in morbidity and mortality among women. Recent research suggests that the incidence of cervical cancer may be inextricably linked to human papillomavirus (HPV) infection, sex hormone imbalance, cervical inflammation, poor sexual behavior and excessive sexual activity. At present, squamous cell carcinoma has become the main type of cervical cancer, its incidence is up to 70%~80%, occupying an important position in cervical cancer patients. Non-squamous cell carcinoma accounts for a minority of histology, but its prognosis is generally poor. Serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA) and serum carbohydrate antigen (CA125) are widely recognized as the preferred markers for cervical squamous cell carcinoma screening, which contribute to the diagnosis and early detection of cervical cancer. At the same time, there is no denying the help of imaging examinations in the diagnosis of cervical cancer. For example, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) has provided beneficial value in improving the diagnosis, treatment response prediction and prognosis of cervical cancer.

Keywords

Carcinoma of Uterine Cervix, Apparent Diffusion Coefficient, Serum Carbohydrate Antigen, Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

世界上每年有几十万女性被确诊为宫颈癌, 9%的女性因此而死亡, 然而中国每年约有 8 万例女性新发病例, 近几年来, 宫颈癌患者往往更年轻化[1], 因此, 尽早通过检查及积极的治疗是防治宫颈癌发生的关键一步。MRI 为宫颈癌常用影像学筛查方法, 由于它能实现多方位成像, 可以清晰显示出宫颈肿瘤病灶的特点, 准确测定肿瘤大小、体积、浸润深度、有无淋巴结转移等[2], 对宫颈癌的诊断有着较高价值。血清肿瘤标志物则为宫颈癌辅助诊断、复发预测及预后监测的有效手段, 近期有研究[3]发现 MRI 检查辅以血清肿瘤标志物筛查可提高宫颈癌诊断的准确率。

2. 患者相关危险因素

2.1. 人乳头瘤病毒(HPV)

HPV 已被确定为导致子宫癌的主要因素, 尽管 HPV 感染本身并不会导致该疾病的发生, 但事实上, HPV 导致的宫颈癌的发生其实是一个很小概率的事件, 因为大多数感染 HPV 的患者只是短暂的感染, 通常可以通过自身的免疫系统而清除, 但是, 如果这种感染是一个持续的过程, 那么就需要数十年才能发展为宫颈癌。因此, 这一漫长的时间线为临床干预提供了绝佳的机会。流行病学研究表明, 在性活跃期的女性中, 病毒感染率可能高达 80%。虽然大多数在病毒感染被宿主免疫系统自动清除的情况下, 极少数会持续存在并最终导致癌症[4]。HPV 是一个大家族, 系统分类为五个属(α 、 β 、 γ 、 μ 和 ν), 不同的类型对宫颈癌发生的贡献是不同的, 与致癌程度相关的反应性分类包含 13 种高危(HR) HPV 类型、14

种可能的高危型 HPV 类型以及其他低风险类型[5]。除了 HPV 基因型外, HPV 非典型变异在宫颈癌中也具有流行病学和致癌价值。

2.2. 婚姻及性生活史等

婚姻的病因学影响可能与接触性行为的时间有关,也可能与妊娠期的影响有关,或者与两者都有关。温德等人支持这样一种观点,即一些与性交有关的因素(尤其是与早期性交有关的因素),而不是与生育有关的因素,是导致这种疾病的最重要因素。Maliphant 等人[6]报告说,宫颈癌主要是婚姻生活中的一种疾病,生育过一个或者多个孩子的女性更容易发生。

3. 血清肿瘤标记物

3.1. 血清鳞状上皮细胞癌抗原(SCCA)

SCCA 属于丝氨酸/半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族[7]。SCCA 是现今为止临床上较常用的特异性标志物之一,一般可分为 SCC1 和 SCC2 两种类型,SCCA 广泛参与到了肿瘤细胞的生长、分化过程中,这种物质多是由鳞癌细胞产生之后扩散至体液当中去,随后靶向调控细胞蛋白质的合成,同时使细胞产生异常抗原。而作为鳞状细胞癌的肿瘤标志物,SCCA 大多数正常情况下在细胞组织中往往表现出低表达水平,但在恶性肿瘤或鳞状细胞肿瘤中呈高表达[8]。其最早是在宫颈癌患者肝转移的细胞质中发现的,它具有特定的蛋白酶抑制特性,可以通过参与细胞凋亡来控制。正常生理条件下外周血中 SCCA 几乎检测不到,良性肿瘤和腺癌患者血清 SCCA 水平也较低,因此已被证实为鳞状细胞癌的特异性肿瘤标志物。

3.2. 血清糖类抗原(CA125)

CA125 通常分布在体内的上皮细胞中,它是一种典型的高分子糖蛋白。在深部肌层浸润和高级别的肿瘤患者中可以观察到高 CA125 水平。其常规使用可以帮助对肿瘤高风险患者进行分类,以便给临床提供更有价值的治疗及方案。因此,现已证实 CA125 在肿瘤性疾病中的表达高于非肿瘤性疾病[5] [9]。CA125 是腺癌的特异性肿瘤标记物,其在腺癌中的表达较高,但由于腺癌本身在宫颈癌中的占比不高,因此,仅用 CA125 检测来诊断宫颈癌具有一定的局限性,但在宫颈癌患者癌症形成前的 3~6 个月就能在患者血清中检测到 CA125 的异常升高,因此利用 CA125 这一肿瘤标志物来检测早期宫颈癌亦具有其独特的优势。

3.3. 血清肿瘤标记物对宫颈癌的检出的意义

血清肿瘤标志物是用于肿瘤患者的辅助诊断及预后监测的重要指标,肿瘤标志物明显升高或治疗后未见下降常预示预后不良,血清鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、血清糖类抗原(CA125)是宫颈癌患者最常用的肿瘤标志物[10],被用于患者的病情评估及治疗后监测。且其与体内鳞状细胞癌组织增加有关[11],可初步预测肿瘤的病理分类,且具有操作简单、依从性好等优点。近年来,它可以作为 LNM 的诊断和治疗以及恶性肿瘤预后评估的广泛工具[11]。然而,血清肿瘤标志物对宫颈癌检出的特异性较低,仍需要进行影像学检查。

4. 磁共振扩散加权成像(DWI)

影像学检查是诊断宫颈癌不可或缺的一部分,然而,用于宫颈癌最常用的功能磁共振成像技术包括弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI),DWI 是一种分析细胞外水质子运动差异的功能成像技术,可以区分不同细胞结构的组织。除了评估形态变化外,它还可以通过计算表观密度来量化扩散。目前,DWI 作为肿瘤生存能力的潜在标志物在肿瘤影像学中被广泛应用,其为肿瘤的侵袭性、亚型特征和

治疗反应提供了有用的信息。然而, DWI 成像结果也与放化疗后预后差的患者的局部控制和总生存期相关[12], 因此也可能有助于患者治疗后的随访等。目前, 它已被更广泛地用于诊断中枢神经系统病变, 如小儿脑发育、缺血性损伤和脑白质病等[13]。另外, DWI 的另一个潜在用途是反应肿瘤的组织学特征, 例如, 鳞状细胞癌的 ADC 值明显低于腺癌的 ADC 值[14]。

表观扩散系数(ADC)

表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是指由于细胞密度增加导致恶性肿瘤的扩散受限。ADC 图谱是由 DWI 检查序列获得的, 由于 DWI 受 T2 透过效应的影响, 有时不能真正反应水分子的扩散受限情况, 而 ADC 值消除了受检组织 T2 信号的透过效应, 与 DWI 信号强度呈负指数函数关系, 因此在解读 DWI 信号时需要结合 ADC 值, DWI 信号升高, ADC 值降低, 才能真正意义上说明水分子扩散受限。不同的组织具有特征性的细胞结构, 病理过程可以影响水分子的运动, 从而可以使用常规 MRI 序列收集病灶的解剖信息, 进一步通过表观扩散系数(ADC)图进行量化分析[15]。因为恶性肿瘤与正常组织相比具有较低的 ADC 值[16], 其能将正常组值与癌组织分离, 因此, 它已被用于诊断全身恶性肿瘤。特别是在宫颈癌的诊断中, 低 ADC 值有助于区分原发肿瘤的特征以及周围组织浸润情况与淋巴结转移等[17] [18] [19] [20]。因此, 其以高灵敏度和特异性协助诊断局部恶性肿瘤或淋巴结转移等。

5. 盆腔磁共振成像(MRI)在宫颈癌分期和病理方面的意义

MRI 长期以来一直被认为是一种有价值的影像学方法, 用于宏观可见宫颈癌的初步诊断(分期 $\geq 1B$) [21]。MRI 检查时, 矢状面可以评估肿瘤是否扩展到子宫体或阴道, 而冠状位或矢状位更适合评估肿瘤周围组织侵犯情况。MRI 一直被认为是首选的成像方法, 它具有较为精细的软组织分辨率, 可以准确地对病灶进行定位, 且对评估肿瘤的大小、局部浸润以及盆腔淋巴结肿大情况有一定的意义[22] [23]。且这些特征已被证明与临床表型、FIGO 分期、淋巴结转移、预后组织学肿瘤标志物、治疗反应和结果密切相关[24]。例如, 如果术前更准确地诊断出淋巴结转移, 则可以直接为患者量身定制正确的治疗方式, 避免手术, 从而避免增加包括长期副作用在内的风险。因此, 在宫颈癌的初步诊断过程中, 影像学检查对于准确评估肿瘤范围和转移性疾病, 从而选择最佳治疗方案至关重要。

6. 结论

与仅行 MRI 检查相比, 利用影像学检查联合血清 SCCA 可以更准确地诊断出宫颈癌淋巴结转移和子宫旁浸润。肿瘤标志物联合 MRI 诊断是宫颈癌治疗的重要辅助方法, 可为宫颈癌术前的评估提供全面可靠的临床证据。MRI 联合血清肿瘤标记物, 如 SCCA、CA125 对于宫颈癌的诊断有特殊的意义, 并且能为宫颈癌诊断提供有价值的信息及证据, 且能较早地、快速地获取癌灶进展特征, 为临床治疗及评价预后提供更有力的依据。传统 DWI 技术已广泛应用于临床, 其定量参数 ADC 值与细胞密度有较高相关性, 能帮助评估肿瘤的恶性程度、侵袭性等已有多项研究[25] [26]显示 ADC 值能评估宫颈癌的组织分化程度, 并且能鉴别低分化肿瘤与中/高分化肿瘤。

参考文献

- [1] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [2] 范传朝, 陈爱敏. CT、MRI 在宫颈癌诊断中的应用价值分析[J]. 医学影像学杂志, 2023, 33(1): 82-85.
- [3] 覃飞, 车锦连, 薛元领, 等. MRI 在宫颈癌诊断及分期中的应用[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(2): 258-260.
- [4] Winer, R.L., Hughes, J.P., Feng, Q., Xi, L.F., Cherne, S., O'Reilly, S., *et al.* (2011) Early Natural History of Incident,

- Type-Specific Human Papillomavirus Infections in Newly Sexually Active Young Women. *Cancer Epidemiol. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **20**, 699-707. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1108>
- [5] Wu, Y., Chen, Y., Li, L., Cao, Y., Liu, Z., Liu, B., *et al.* (2006) Polymorphic Amino Acids at Codons 9 and 37 of HLA-DQB1 Alleles May Confer Susceptibility to Cervical Cancer among Chinese Women. *International Journal of Cancer*, **118**, 3006-3011. <https://doi.org/10.1002/ijc.21746>
- [6] de Graaff, J., Stolte, L.A. and Janssens, J. (1977) Marriage and Childbearing in Relation to Cervical Cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **7**, 307-312. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(77\)90014-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(77)90014-4)
- [7] Pozzan, C., Cardin, R., Piciocchi, M., Cazzagon, N., Maddalo, G., Vanin, V., Giacomini, A., Pontisso, P., Cillo, U. and Farinati, F. (2014) Diagnostic and Prognostic Role of SCCA-IgM Serum Levels in Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **29**, 1637-1644. <https://doi.org/10.1111/jgh.12576>
- [8] Maddalo, G., Fassan, M., Cardin, R., Piciocchi, M., Marafatto, F., Rugge, M., Zaninotto, G., Pozzan, C., Castoro, C., Ruol, A., *et al.* (2018) Squamous Cellular Carcinoma Antigen Serum Determination as a Biomarker of Barrett Esophagus and Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **52**, 401-406. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000790>
- [9] Guo, S., Yang, B., Liu, H., Li, Y., Li, S., Ma, L., *et al.* (2017) Serum Expression Level of Squamous Cell Carcinoma Antigen, Highly Sensitive C-Reactive Protein and CA-125 as Potential Biomarkers for Recurrence of Cervical Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **13**, 689-692. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_414_17
- [10] Papathelemis, T., Knobloch, S., Gerken, M., *et al.* (2019) Impact of Nodal Status and Treatment Strategy on Overall Survival in Advanced Stage Cervical Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **145**, 1369-1376. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02890-7>
- [11] Zamani, N., Modares Gilani, M., Zamani, F. and Zamani, M.H. (2015) Utility of Pelvic MRI and Tumor Markers HE4 and CA125 to Predict Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer. *Journal of Family and Reproductive Health*, **9**, 177-183.
- [12] 娄莉, 吴莎莎, 杜汉旺, 史晓林. MR 扩散加权成像预测宫颈癌同步放化疗预后的作用[J]. 探讨影像研究与医学应用, 2021, 5(23): 49-50.
- [13] Wilhelm, S.B. and Schlemmer, H.P. (2013) Whole-Body-MR-Diffusion Weighted Imaging in Oncology. *Rofo*, **184**, 950-958. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335428>
- [14] Liu, Y., Bai, R., Sun, H., Liu, H. and Wang, D. (2009) Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Uterine Cervical Cancer. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **33**, 858-862. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31819e93af>
- [15] Baliyan, V., Das, C.J., Sharma, R. and Gupta, A.K. (2016) Diffusion Weighted Imaging: Technique and Applications. *World Journal of Radiology*, **8**, 785-798. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i9.785>
- [16] Kilickesmez, O., Bayramoglu, S., Inci, E., Cimilli, T. and Kayhan, A. (2009) Quantitative Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Normal and Diseased Uterine Zones. *Acta Radiologica*, **50**, 340-347. <https://doi.org/10.1080/02841850902735858>
- [17] Chen, Y.B., Hu, C.M., Chen, G.L., Hu, D. and Liao, J. (2011) Staging of Uterine Cervical Carcinoma: Whole-Body Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Abdominal Imaging*, **36**, 619-626. <https://doi.org/10.1007/s00261-010-9642-4>
- [18] Naganawa, S., Sato, C., Kumada, H., Ishigaki, T., Miura, S. and Takizawa, O. (2005) Apparent Diffusion Coefficient in Cervical Cancer of the Uterus: Comparison with the Normal Uterine Cervix. *European Radiology*, **15**, 71-78. <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2529-4>
- [19] Charles-Edwards, E.M., Messiou, C., Morgan, V.A., De Silva, S.S., McWhinney, N.A., Katesmark, M., *et al.* (2008) Diffusion-Weighted Imaging in Cervical Cancer with an Endovaginal Technique: Potential Value for Improving Tumor Detection in Stage ia and Ibl Disease. *Radiology*, **249**, 541-550. <https://doi.org/10.1148/radiol.2491072165>
- [20] Xue, H.D., Li, S., Sun, F., Sun, H.Y., Jin, Z.Y., Yang, J.X., *et al.* (2008) Clinical Application of Body Diffusion Weighted MR Imaging in the Diagnosis and Preoperative Nstaging of Cervical. *Chinese Medical Sciences Journal*, **23**, 133-137. [https://doi.org/10.1016/S1001-9294\(09\)60027-4](https://doi.org/10.1016/S1001-9294(09)60027-4)
- [21] Balleyguier, C., Sala, E., Da, C.T., Bergman, A., Brkljacic, B., Danza, F., *et al.* (2011) Staging of Uterine Cervical Cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *European Radiology*, **21**, 1102-1110. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1998-x>
- [22] Hameeduddin, A. and Sahdev, A. (2015) Diffusion-Weighted Imaging and Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Assessing Response and Recurrent Disease in Gynaecological Malignancies. *Cancer Imaging*, **15**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s40644-015-0037-1>
- [23] Bell, D.J. and Pannu, H.K. (2011) Radiological Assessment of Gynecologic Malignancies. *Obstetrics and Gynecology*

-
- Clinics of North America*, **38**, 45-68. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.02.003>
- [24] Testa, A.C., Di, L.A., De Blasis, I., Moruzzi, M.C., Bonatti, M., Collarino, A., *et al.* (2014) Imaging Techniques for the Evaluation of Cervical Cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **28**, 741-768.
- [25] Liu, Y., Zhang, Y., Cheng, R., *et al.* (2019) Radiomics Analysis of Apparent Diffusion Coefficient in Cervical Cancer: A Preliminary Study on Histological Grade Evaluation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **49**, 280-290. <https://doi.org/10.1002/jmri.26192>
- [26] Liu, Y., Ye, Z., Sun, H., *et al.* (2015) Clinical Application of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Uterine Cervical Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **25**, 1073-1078. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000472>