

# 子宫内膜癌早期血清学筛查的研究进展

赵香连, 王海燕\*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月15日; 录用日期: 2023年8月6日; 发布日期: 2023年8月15日

## 摘要

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一。其发病率正逐年上升,然而多数EC患者早期无明显症状,不能尽早确诊,从而影响预后生存质量,因此探索子宫内膜癌的血清学标志物受到高度关注。本文是对子宫内膜癌早期血清学筛查的最新研究进展进行综合性叙述。

## 关键词

子宫内膜癌, 血清学标志物

# Research Progress in Early Serological Screening of Endometrial Cancer

Xianglian Zhao, Haiyan Wang\*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignant tumors in the female reproductive system. Its incidence rate is increasing year by year. However, most EC patients have no obvious symptoms in the early stage and cannot be diagnosed as soon as possible, which affects the quality of life after prognosis. Therefore, the exploration of serological markers of endometrial cancer is highly concerned. This article provides a comprehensive description of the latest research progress in early serological screening for endometrial cancer.

\*通讯作者。

## Keywords

### Endometrial Cancer, Serological Markers

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. 子宫内膜癌血清学筛查的重要性及必要性

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤, 以来源于子宫内膜腺体的腺癌最常见, 其发病率逐年增加[1] [2]。在过去的三十年中, EC 的整体发病率上升了 55%, 死亡率上升了 23% [2]。EC 患者被诊断的平均年龄是 63 岁, 但从 1990 年至今的流行病学调查数据显示, 子宫内膜癌的发病逐渐趋于年轻化, 50 岁以下的子宫内膜癌患者正在持续增加[3]。EC 致病机制现尚未完全明确, 但目前普遍认为肥胖、高龄、无排卵的多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、糖尿病、高血压、不孕、使用雌激素激动剂他莫昔芬或雌激素替代疗法是 EC 发生的高危因素[4]。EC 的主要临床症状为绝经后阴道不规则出血(post menopausal bleeding, PMB), 但只有 5%~10%的 PMB 被确诊为 EC, 确诊率较低[5]。美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)建议, 如果异常子宫出血的女性年龄大于 45 岁, 或者年龄小于 45 岁且有无拮抗雌激素暴露史, 均应进行子宫内膜癌评估[2]。

子宫内膜癌的确诊依据是组织病理学检查, 子宫内膜活检对检测子宫内膜癌有很高的敏感性(90%~100%)和特异性(98%~100%) [6]。获取子宫内膜的方法有宫腔镜、诊断性刮宫及 Pipelle 子宫内膜采集等。宫腔镜检查的优点主要为可视化检查, 并可以镜下取活检或直接切除病灶[3]。在子宫内膜癌的诊断中, 宫腔镜检查的敏感性为 99.2%, 特异性为 86.4% [7]。诊断性刮宫在临床上最常用, 由于是盲操作, 尤其对于局灶型子宫内膜癌, 可能会有漏刮漏诊的可能。Pipelle 刮匙取样的缺点之一是无法收集足够的组织去进行组织学分析, 调查显示 Pipelle 方法获得足够子宫内膜组织的总体成功率为 80.56%, 而诊断性刮宫为 91.11% [8]。但上述方法都是有创性操作, 目前 EC 没有明确的血清学标志物, 因此, 现需要探索哪些血清学标志物对 EC 具有诊断效能, 从而对 EC 进行无创性诊断。目前常用的筛查指标有 CA125, HE4, CA199 等。

## 2. 目前常用的筛查指标

### 2.1. 糖类抗原 125

糖类抗原 125 (CA125)主要来源于胚胎发育期的体腔上皮, 其由 Bast 等人于 1983 年首次检测到[9]。Duk [10]提出血清 CA125 水平的升高发生在人体内的“自然屏障”遭到破坏时, 肿瘤细胞的脱落使抗原进入血液循环, 导致了血清 CA125 的升高。临床中发现 CA125 水平在很多卵巢癌患者的血清中升高, 但目前也有些研究表明 CA125 在子宫内膜癌患者中也会升高, 且与肿瘤的 FIGO 分期、预后等有关[11]。范余娟等[12]研究显示, 随着子宫内膜癌手术-病理分期增加, 其血清 CA125 表达水平也会增加, 但与淋巴结是否转移无明显相关。研究表明[13] CA125 可成为一种判断癌症病人是否需行淋巴结清扫的可靠标志物, 可用于随访预测子宫内膜癌是否复发及监测治疗效果, 可作为评估子宫随访内膜癌复发及病情发展的一种重要标志物。但 CA125 诊断子宫内膜癌的特异性、敏感性都比较低, 且 CA125 在很多妇科良性疾病中均有表达[3], 因此其不适合单独用于子宫内膜癌的早期诊断和筛查。其研究意义一般体现在

和其他血清生物标志物的联合诊断以及术后随访。在临床工作中,有必要再寻找一种或多种肿瘤标志物与血清 CA125 进行联合检测,以提高子宫内膜癌无创性筛查诊断的灵敏度、特异度及准确度。

## 2.2. 人类附睾蛋白 4

HE4 基因全长 12 kb,由 124 个氨基酸构成,HE4 蛋白也称为乳清酸性蛋白(WFDC2),其主要表达于生殖和呼吸系统的上皮细胞[14]。多项研究表明,HE4 可在肿瘤组织如子宫内膜癌、浆液性卵巢癌血清中高表达[15]。2003 年 HE4 被指定为卵巢癌的血清学标志物。在 2012 年颁布的关于卵巢癌诊断和治疗的指南中也明确表明将 HE4 作为上皮性卵巢癌的肿瘤标志物[16]。随着对其深入研究发现,HE4 相比于 CA125,在诊断子宫内膜癌方面表现出了更高的敏感性和特异性,HE4 在超过 90%的子宫内膜癌中过度表达[17]。Quan 等人对 191 例 II 型子宫内膜癌患者进行回顾性研究,并以有无疾病复发分组,发现 HE4 水平在初诊和复发时均具有统计学意义,而 CA125 水平仅在复发时具有统计学意义,两者联合可用于检测随访期间的复发情况[18]。兰新志[19]的研究发现,随着子宫内膜癌病变的进展,晚期子宫内膜癌患者血清 HE4 水平明显高于早期患者,表明血清 HE4 可能与子宫内膜癌的进展和患者预后相关。董动丽[20]等的研究结果也表明 HE4 可作为子宫内膜癌预后的独立因素,其表达水平与子宫内膜癌病理特征有明显的相关性。兰新志和董动丽的研究还发现子宫内膜癌患者血清 CA125、HE4 水平呈正相关关系,表明血清 CA125、HE4 联合检测可提高对子宫内膜癌诊断的准确性[19] [20]。以上研究均表明 HE4 对子宫内膜癌的诊断、预后、复发等均有重要意义,尤其是与 CA125 联合检测时对子宫内膜癌的诊断意义更大。

## 2.3. 糖类抗原 199

糖类抗原 199 (CA199)是一种非特异性的肿瘤相关抗原,主要用于消化系统的肿瘤筛查及治疗效果的监测,但 CA199 在多种恶性肿瘤中也有不同程度高表达[21]。CA199 在上皮性卵巢癌,特别是卵巢黏液性囊腺癌中有较高的表达水平。孙艳艳[22]等的研究结果显示子宫内膜癌组和良性组患者血清 CA125、CA199、SCC-Ag 水平明显高于对照组,且子宫内膜癌组高于良性组,血清 CA125、CA199、SCC-Ag 水平与子宫内膜癌具有显著相关性,三者联合检测对子宫恶性肿瘤具有较高诊断价值。马丽丽[23]的研究也表明,CA199 在鉴别子宫内膜良恶性疾病方面有很好的价值,且与 CA125 联合检测可弥补 CA125 单项检测特异度低的不足。王娜等的研究结果显示肿瘤浸润越深,病理分期越高,血清 CA199 越高;与 CA125 联合检测时诊断子宫内膜癌的灵敏度及特异度均明显提升,并且联合诊断可以优化单项诊断灵敏度高特异度低的缺点,整体提高诊断效能。这些研究结果显示 CA199 对子宫内膜良恶性疾病的鉴别有较高的价值,与 CA125 联合检测时对子宫内膜癌的诊断效能更高。

## 2.4. 甲壳质酶蛋白 40

甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40)又名人类软骨糖蛋白 39 (human cartilage glycoprotein, HCgp39),是哺乳动物 18 糖基水解酶家族成员之一,人 YKL-40 基因定位于 1q31-q32,基因组 DNA 长度约 10.9 kb,含有 10 个外显子[24]。三维结构显示了 18 糖基水解酶家族典型的折叠结构。YKL-40 在正常人和一些良性疾病中主要来源于炎性细胞的分泌,而在肿瘤中的分泌明显高于正常人和一些良性疾病,研究认为,YKL-40 在肿瘤中的分泌主要与肿瘤相关性巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞等有关。也有研究发现 YKL-40 在恶性肿瘤细胞的生长、侵袭和转移中起重要作用,是一种肿瘤生长因子,多种恶性肿瘤的患者血清 YKL-40 水平会显著增高[25] [26]。有研究表明 YKL-40 对子宫内膜癌确实具有较高的诊断价值,是近年来用来辅助诊断子宫内膜癌的新生的标志物[27]。魏鹏[28]等研究显示 YKL-40 在子宫内膜癌患者中组织学和血清学高水平的表达还与肿瘤的组织学分级和肿瘤的手术-病理分期呈明显的正相关。这些研究均提示

YKL-40 有望成为子宫内膜癌早期筛查的标志物。

### 3. 总结

目前在子宫内膜癌的早期诊断中尚未发现满意度极高的单一的血清学标志物。现在常用的血清学筛查大多是几种肿瘤标志物联合检测或是肿瘤标志物联合其他血清学指标进行检测。血清学标志物在肿瘤的早期筛查与诊断、高危人群监测、病情严重程度判断、预后及疗效评价、及复发监测等方面都具有重要意义。理想的血清学标志物不仅可以提高临床诊断的效率和准确率, 还能很好地改善患者的预后。是否还有灵敏度和特异度均较高的理想的血清学标志物或者几种血清学标志物如何联合使用才能发挥更大的临床应用价值, 还有待我们进一步地探索研究。

### 参考文献

- [1] Freddie, B., Jacques, F., Isabelle, S., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Emsal-Pınar-Topdağı, Y. and Yakup, K. (2016) Endometrial and Ovarian Cancer with MR Imaging Importance of Serum HE4 and CA125 Levels in the Extent of Disease at Evaluation. *The Eurasian Journal of Medicine*, **48**, 192-198. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2016.0259>
- [3] 李莉. 血小板参数、CA125、HE4 与子宫内膜癌病理特征的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [4] 徐慧, 张晶波, 刘建维, 等. 胰岛素抵抗及雌激素促进子宫内膜癌发生发展的机制研究[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(12): 877-881.
- [5] Sundar, S., Balega, J., Crosbie, E., *et al.* (2017) BGCS Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **213**, 71-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.015>
- [6] Van Hanegem, N., Prins, M.M.C., Bongers, M.Y., *et al.* (2015) The Accuracy of Endometrial Sampling in Women with Postmenopausal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **197**, 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.008>
- [7] Braun, M.M., Overbeek-wager, E.A. and Grumbo, R.J. (2016) Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American Family Physician*, **93**, 468-474.
- [8] Tanko, N.M., Linkov, F., Bapayeva, G., *et al.* (2021) Pipelle Endometrial Biopsy for Abnormal Uterine Bleeding in Daily Clinical Practice: Why the Approach to Patients Should Be Personalized? *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article No. 970. <https://doi.org/10.3390/jpm11100970>
- [9] Bast, R.-C., Klug, T.-L., John, E.-S., *et al.* (1983) A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **309**, 883-887. <https://doi.org/10.1056/NEJM198310133091503>
- [10] Duk, J.-M., Aalders, J.-G., Fleuren, G.-J., *et al.* (1986) CA125: A Useful Marker in Endometrial Carcinoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **155**, 1097-1102. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90358-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90358-3)
- [11] Bian, J., Sun, X.X., Li, B., *et al.* (2016) Clinical Significance of Serum HE4, CA125, CA724, and CA19-9 in Patients with Endometrial Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **16**, 435-439. <https://doi.org/10.1177/1533034616666644>
- [12] 范余娟, 邹靖, 徐红, 等. 子宫内膜癌  $\gamma$ -synuclein 表达和血清 CA<sub>125</sub> 水平及与临床病理特征关系的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(3): 221-224.
- [13] Ota, S., Sugiyama, T., Ushijima, K., *et al.* (2000) Successful Treatment of Two Patients with Recurrent Endometrial Cancer by Weekly Paclitaxel. *Cancer Letters*, **160**, 9-12. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00548-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00548-6)
- [14] Kirchhoff, C., Habben, I., Ivell, R., *et al.* (1991) A Major Human Epididymis-Specific cDNA Encodes a Protein with Sequence Homology to Extracellular Proteinase Inhibitors. *Biology of Reproduction*, **45**, 350-357. <https://doi.org/10.1095/biolreprod45.2.350>
- [15] Kalogera, E., Scholler, N., Powless, C., *et al.* (2011) Correlation of Serum HE4 with Tumor Size and Myometrial Invasion in Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **124**, 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.10.025>
- [16] Li, X., Gao, Y.P., Tan, M.Z., *et al.* (2015) Expression of HE4 in Endometrial Cancer and Its Clinical Significance.

- Biomed Research International*, **2015**, Article ID: 437468. <https://doi.org/10.1155/2015/437468>
- [17] Galgano, M.T., Hampton, G.M. and Frierson, H.F. (2006) Comprehensive Analysis of HE4 Expression in Normal and Malignant Human Tissues. *Modern Pathology*, **19**, 847-853. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800612>
- [18] Quan, Q., Liao, Q.Q., Yin, W.C., *et al.* (2021) Serum HE4 and CA125 Combined to Predict and Monitor Recurrence of Type II Endometrial Carcinoma. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21694. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01263-w>
- [19] 兰新志. 血清 HE4、CA125 和血浆 D-二聚体在子宫内膜癌的表达及联合检测的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(5): 916-918.
- [20] 董动丽, 顾劲松, 赵绍杰. 子宫内膜癌患者血清 HE4、CA125 水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2017, 57(3): 73-75.
- [21] Luo, G.P., Jin, K.Z., Deng, S.M., *et al.* (2020) Roles of CA19-9 in Pancreatic Cancer: Biomarker, Predictor and Promoter. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, **1875**, Article ID: 188409. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>
- [22] 孙艳艳, 井水, 杨大平, 等. 子宫内膜癌患者血清 CA125、CA199、SCC-Ag 表达水平及其临床意义[J]. 医学综述, 2022, 28(3): 615-618, 624.
- [23] 马丽丽. 血清 CA125、CA199 和骨桥蛋白联合检测在子宫内膜癌中的临床应用价值[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2016.
- [24] Fusetti, F., Pijning, T., Kalk, K.H., *et al.* (2003) Crystal Structure and Carbohydrate-Binding Properties of the Human Cartilage Glycoprotein-39. *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 37753-37760. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303137200>
- [25] 尹绪爱, 干宁. YKL-40 在妇科恶性肿瘤中的表达和意义[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(2): 146-148, 155.
- [26] 钟俊杰. CA125、CA153、CA199 在卵巢癌及其转移早期诊断中作用的探讨[J]. 中外医学研究, 2013, 11(3): 51-53.
- [27] Bonne-Barkay, D., Bissel, S.J., Kofler, J., *et al.* (2011) Astrocyte and Macrophage Regulation of YKL-40 Expression and Cellular Response in Neuroinflammation. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, **22**, 530-546. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00550.x>
- [28] 魏鹏, 骆爱萍, 丁芳, 等. YKL-40 表达与子宫内膜癌临床病理因素的关系[J]. 癌症进展, 2013, 11(3): 212-218.