

Research on the Progress of Tumor Markers Related to Endometrial Carcinoma

Cheng Zhang Jun Yang

The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan, 453100, China

Abstract

Endometrial carcinoma as a high incidence of female reproductive system is a malignant tumor derived from epithelial cells, which is more common in postmenopausal women, accounting for about 20%-30% of the incidence of female reproductive system malignant tumors. In recent years, women with endometrial carcinoma have gradually become younger, and the incidence rate has shown an obvious upward trend, becoming a malignant tumor of the female reproductive system whose incidence rate is only lower than that of cervical cancer. In order to improve the quality of life of patients and improve the prognosis of patients, early detection, early diagnosis, and early treatment are particularly important. In recent years, more and more tumor markers have been used in the diagnosis of malignant tumors. This paper reviews the research and progress of tumor markers related to endometrial carcinoma.

Keywords

endometrial carcinoma; tumor markers; research progress

子宫内膜癌相关的肿瘤标志物的研究进展

张澄 杨君

新乡医学院第一附属医院, 中国·河南 卫辉 453100

摘要

子宫内膜癌作为女性生殖系统发病率较高源自上皮细胞的恶性肿瘤, 多见于绝经后女性, 约占女性生殖系统恶性肿瘤发病率的20%-30%。近年来, 子宫内膜癌患病女性逐渐趋于年轻化, 且发病率呈明显上升趋势, 成为发病率仅次于宫颈癌的女性生殖系统恶性肿瘤。为了提高患者的生存质量及改善患者预后, 早发现、早诊断、早治疗显得尤其重要。近年来, 肿瘤标志物越来越多的被应用在恶性肿瘤的诊断中, 论文对与子宫内膜癌相关的肿瘤标志物的研究及进展情况做一综述。

关键词

子宫内膜癌; 肿瘤标志物; 研究进展

1 子宫内膜癌

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)多发于中老年女性的生殖系统恶性肿瘤, 其发病率仅次于宫颈癌, 且呈年轻化趋势。子宫内膜组织是从Müllerian系统发育而来, 并受到生殖激素的严格调控。子宫内膜癌包括I型和II型。I型为雌激素依赖型, 多为子宫内膜样腺癌, 患此种类型的女性患者多有肥胖、排卵障碍性疾病、多囊卵巢综合征等常见类型, 且预后相对较好。II型为非雌激素依赖型, 发病与雌激素无关, 也称为特殊类型的子宫内膜癌, 如浆液性子宫内膜癌、透明细胞性子宫内膜癌和高级别的子宫内膜样腺癌等^[1], 多发生在老年女性, 体型相对较瘦, 可能Lynch综合征、吸烟史、他莫昔芬治疗乳腺癌的病史、PTEN基因缺陷等^[2]。子宫内膜

癌患者就诊时大多有阴道出血、流液等临床症状, 相对卵巢癌等其他女性生殖系统恶性肿瘤发现较早。但仍有部分患者就诊时已处于癌症晚期, 预后差, 因此, 早期发现、诊断子宫内膜癌对患者的治疗、预后有着很大的影响。目前, 在临床上, 对子宫内膜癌的诊断仍依赖宫腔镜、诊断性刮宫等有创检查方法, 仍存在漏诊、误诊可能, 且若宫腔压力过高情况下有可能存在恶性肿瘤细胞冲进腹腔可能。因此, 寻找可靠的血清学肿瘤标志物就显得十分重要。截至目前, 仍未找到诊断子宫内膜癌的特异性肿瘤标志物, 血清CA125被广泛应用于临床中^[3]。仅使用血清CA125单项检测来早期诊断子宫内膜癌有一定局限性, 因此寻找有效的肿瘤标志物用于早期诊断子宫内膜癌成为许多学者的研究方向, 从而联合多项肿瘤标志物一同对子宫内膜癌行早期的诊断, 对于早期发现

子宫内膜癌患者予以确诊并治疗是至关重要的。

1.1 人附睾蛋白4 (HE4)

HE4最初被提出是在1991年被Kirchhoff^[4]等人研究发现其位于附睾远端的上皮组织内,是一种与精子成熟度有关的蛋白酶抑制剂。其在肺组织和气管组织的腺上皮中也有特异性表达,甚至在结肠粘膜及乳腺组织中亦检测出阳性。人附睾蛋白4是人类血清中分泌的小分子糖蛋白,有研究表明,子宫内膜癌患者组织中的HE4水平与血清中HE4水平有较高的一致性,因在临床研究中,血清相较于组织的采集更加方便快捷,所以HE4在子宫内膜癌中的临床价值引起了极大的关注。Schummer等研究表明,在卵巢癌组织中发现了HE4 mRNA的高表达。基于上述研究的发现,于2008年,HE4试剂盒被广泛应用于卵巢癌的检测。经过大量研究显示,HE4不仅存在于卵巢癌、子宫内膜癌,在肺癌、胃癌等恶性肿瘤组织中也有表达^[5],且与CA125相比,HE4在子宫内膜癌的各个阶段都升高,在早期子宫内膜癌中更为敏感。HE4在正常人体内表达有限,在良性肿瘤组织中处于低表达或不表达状态,但在卵巢癌、子宫内膜癌中高表达^[6],因此可以作为血清学肿瘤标志物。Galgano等学者对448例恶性肿瘤组织进行临床试验研究,分析其中的病理组织标志,通过mRNA杂交的方式分析的研究结果显示,子宫内膜癌组织中HE4的阳性检测率可高达90%,并且与病理组织类型无明显相关性,因此可证明HE4可作为诊断子宫内膜癌的重要血清学标志物^[7]。HE4在EC中的表达明显高于不典型增生和正常子宫内膜。此外,与高分化恶性肿瘤相比,低分化恶性肿瘤中HE4的表达显著增高^[8]。在Deng等人的研究中也发现了类似的结果。在他们的研究中,HE4在子宫内膜组织中的表达明显高于正常子宫内膜组织。HE4也与肿瘤分化程度显著相关^[9]。

赵莹珺^[10]等试图通过分析HE4基因的启动子区域中基因的转录与调控方面来研究其作用机制,通过DNA-蛋白之间的相互作用获得关于HE4启动子中的顺式作用元件与反式作用因子的重要信息。有研究^[11]认为卵巢癌和子宫内膜癌的癌细胞的增殖、粘附及侵袭力与HE4的高表达有关,认为当其处于高表达状态时,可能促进肿瘤细胞的进展,因此可以作为预测恶性肿瘤进展的标志物。初步评估其进展情况,再给予进一步的检查明确诊断。中国学者也对此进行了大量的研究,有学者^[12]采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对健康人

与非肿瘤患者血清HE4进行对比检验,来明确影响HE4表达的因素,如年龄、性别等,以此来列出中国北方人血清HE4水平的标准。其结果表明,测试者年龄及是否患有非肿瘤疾病等因子是可以影响到血清HE4的表达的,因此不同的年龄阶段应有不同的血清HE4区间标准^[13]。

子宫内膜癌的手术-病理分期是影响预后及后续治疗的重要因素^[14]。有研究^[15]显示,血清HE4可作为评估子宫内膜癌预后的独立因素,其与子宫内膜癌的手术-病理分期关系密切。Kalogera E等研究表明I型和II型子宫内膜癌患者之间的HE4水平没有差异($P=0.83$)根据其研究结果显示,血清HE4可能在最终手术前提供初步的危险分层。Roberto Angioli等的研究将重点放在新的预后因素上,这些因素可能会导致患者术前做出更好的选择,以便根据复发的风险来制定不同的随访策略,标准的或强化的。Brennan等人发表了98例复发性EC患者HE4作用的首次回顾性分析。他们证明,初次治疗后HE4水平下降($p=0.001$),复发时再次升高($p=0.002$)。26例复发患者中21例(81%)HE4升高($>70\text{pmol/L}$),尤其是子宫内膜样组织学($n=69$),其中血清HE4是复发的较好指标。

1.2 CA125与子宫内膜癌

CA125是一种分子量较大的糖蛋白,最早是从卵巢上皮样癌抗原中检测出来的,广泛分布在多种上皮来源的组织及良恶性肿瘤组织中,临床上被广泛用于卵巢癌、胃肠恶性肿瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤的早期筛查与诊断,疗效评估及预后情况的评估,是临床中应用较广的一种血清学肿瘤标志物。有文献报道CA125本身具备降解作用,对包括蛋白聚糖核心蛋白及IV型胶原等一些细胞外基质都有降解作用。子宫内膜组织中大多都含有此类细胞外基质。甚至还能降解一部分血管基底膜组织,从而影响到血管的通透性及完整性,更有甚者因子宫内膜血管基底膜的破裂而出现不明原因的出血等情况,这些因素都可能成为子宫内膜癌的诱因。现阶段,血清CA125一般较多用于上皮组织来源的卵巢癌的辅助诊断及子宫腺肌症的辅助诊断及疗效中。有研究表明,血清CA125与肿瘤细胞的转移有着密切的联系,针对此种状况,国内外学者意识到CA125在早期诊断子宫内膜癌中的重要性,并对子宫内膜癌的形成、发展及血清CA125的转录问题展开了研究,提取到多项子宫内膜癌患者的生理标本进行

MVD的变化检测,其最终结果显示:子宫内膜癌的血管新生及其肿瘤的发生发展与CA125有着密切的关系,并呈现出肿瘤的特征性表达。经大量研究发现CA125参与炎症变化及恶性肿瘤的进展,在诊断早期子宫内膜癌方面有着十分重要的意义。有文献指出,CA125水平与子宫内膜癌的分期有着一定的关系,与病理类型、肿瘤细胞浸润深度、肿瘤大小等存在正相关的关系。尽管其作为与子宫内膜癌发生发展的敏感血清学指标之一,被广泛应用于筛查的初步诊断包括子宫内膜癌等的多种恶性肿瘤,且与肿瘤细胞的浸润生长、转移等相关,但不能作为一个可靠的肿瘤标志物。

因此,目前正在进行一些研究和临床试验,以开发一个更可靠的检测系统,其中许多采用两个或更多的肿瘤标志物联合检测。因血清CA125在子宫内膜异位症及一些妇科炎症性疾病中也有升高,有些无明显临床症状的患者也会出现CA125水平升高。鉴于其灵敏度与特异性相对较低,单项检测对子宫内膜癌的早期诊断价值并不是很高,尤其是早期无症状时与上述疾病的鉴别诊断。故多用于评估子宫内膜癌的病情进展情况与治疗后的疗效评估。因此,血清学CA125单项检测子宫内膜癌多被用于有临床症状时甚至晚期的诊断。Yurkovetsky及其同事曾强调了这一观点,证实了与患有I期子宫内膜癌的妇女相比,III期EC患者的血清癌抗原水平(CA-125、CA15-3和癌胚抗原)显著升高。作者认为,这可能是由于在EC进展和/或疾病侵袭性过程中癌抗原的“脱落”引起的,从而随着恶性肿瘤分期的进展,这些蛋白沉积到淋巴系统中的数量不断增加。相反,同样的肿瘤侵袭性和转移潜能实际上可能推动癌抗原的上调。

有研究通过对子宫内膜癌患者行子宫内膜活检术,将取出的组织,采用RT-PCR技术检测CA125,检测内膜组织中的CA125表达情况,然后进行统计学分析,结果提示CA125与子宫内膜癌有着很大的相关性,且CA125的水平的高低也能反映子宫内膜的局部癌灶浸润情况。陶义丰等人也发现CA125水平在远处转移及子宫深肌层浸润的患者中呈明显升高状态,并随着子宫内膜癌病理分级程度的升高其阳性率也明显升高。但是Iztok等学者研究后分析,对比术前的血清CA125与术后的病理结果认为CA125不能评估有无淋巴结转移情况,因此不能作为手术过程中是否需要清扫淋巴结的指导意见。

Hsieh等人表明淋巴结转移阳性患者的高CA125水平(>35iu/mL)的风险是淋巴结转移阳性患者的7.7倍。在Ünsal M的研究中,当CA125水平大于35IU/mL时,LNM的发生率从15.9%增加到45.7%,但是,没有发现CA125水平与转移淋巴结(盆腔或主动脉旁)的定位有显著的相关性。

血清CA125值升高确实与深部肌层浸润有显著关系,这是淋巴结转移的一个预后因素。血清CA125升高与附件受累和子宫外(网膜和卵巢)转移有显著关系。术前高水平的CA125与晚期相关。子宫内膜癌深部肌层浸润与淋巴结转移、复发风险和疾病预后密切相关。

Huhtinen和他的同事这项研究证明了HE4和CA-125在区分卵巢恶性肿瘤和良性卵巢或子宫内膜疾病患者方面的独特能力。一方面,在没有HE4升高的情况下,CA-125升高是晚期子宫内膜异位症或卵巢子宫内膜癌的特征。另一方面,正常CA-125的HE4升高可能提示存在卵巢癌或其他类型的癌症,包括EC。HE4与EC的组织学预后因素相关,是DFS和OS的独立预后因素。此外,与CA125相比,HE4在发现复发性疾病方面更为优越,尤其是在高危EC发生远处转移方面。血清HE4有助于低危和高危患者的术前鉴别,因此有助于制定更个性化的治疗和随访计划。

1.3 CA153与子宫内膜癌

自20世纪80年代以来,血清CA153在临床上被广泛用于乳腺癌的筛查与诊断,其水平高低与乳腺癌有着密切的关系,约50%的患者血清CA153水平不仅有明显的升高,并且其数值变化在评估其疗效及预后方面有重要的联系,因此多被用于诊断与监测乳腺癌及术后的治疗效果、病情进展,被认为是最佳指标,如今被发现其在妇科生殖系统恶性肿瘤中也明显升高,血清CA153水平升高可能与上皮细胞产物进入血液循环的病理性渗漏有关,同时CA153清除率也降低。有研究表明CA153在子宫内膜癌患者中呈现高表达,而当手术切除后,CA153的表达水平明显降低,证明CA153在诊断子宫内膜癌有一定临床价值。

1.4 脂联素与子宫内膜癌

1995年,Scherer等人首次在小鼠脂肪细胞中发现脂联素,脂联素是一种由脂肪细胞分泌的蛋白质,已被证明是胰岛素抵抗的替代标志物,低水平的脂联素与高胰岛素血症和胰岛素抵抗程度相关。脂联素是一种由脂肪细胞独家分泌的蛋白

质,已被证明与胰岛素抵抗程度相关。Weyer 等人。测量脂联素水平,并将其与身体成分、胰岛素敏感性和葡萄糖耐量的不同测量方法进行比较。低水平的脂联素被发现与高胰岛素血症和独立于肥胖的胰岛素抵抗程度有关。此外,大多数多肽激素的半衰期较脂联素短,且有无禁食或口服摄入量对其循环水平影响较小。2015 年,进行了一项 meta 分析以评估脂联素水平与子宫内膜癌风险之间的关系,认为脂联素的最高和最低水平与子宫内膜癌风险显著相关,特别是在绝经后妇女中。研究显示,脂联素水平和子宫内膜癌风险之间存在线性关系,风险程度随脂联素浓度的升高而降低。结果表明,血清脂联素水平的高低与子宫内膜癌的发生有显著相关性,高水平的脂联素对子宫内膜癌尤其是绝经后妇女有保护作用。Aminimoghaddam 等对子宫内膜癌患者的脂联素基因进行了一项检测,结果显示可通过增加脂联素等位基因的数量来实现降低子宫内膜癌的发生风险。亦有研究认为脂联素可作为明显的生物学标志物用来评估癌细胞的浸润。由此可见,通过干预脂联素基因作为诊治子宫内膜癌的方向,对预测子宫内膜癌的风险及预后有着重要的应用价值。

1.5 甲壳质酶蛋白 40 与子宫内膜癌

甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40) 又称人类软骨糖蛋白 39 (human cartilage glycoprotein-39,HCgp-39) 或壳多糖酶-3 样蛋白-1 (Chitinase-3-like protein 1,CHI3L1),是壳质酶家族中的一种糖蛋白,其血清水平升高与细胞外基质降解和血管生成有关。一些癌症如结直肠癌、乳腺癌、肺癌、白血病、胶质瘤、黑色素瘤和一些疾病如骨关节炎、肝纤维化和类风湿性关节炎的血清 YKL-40 水平升高。然而,这些疾病的常规使用不能确定。

1.6 DJ-1 与子宫内膜癌

DJ-1,也称为帕金森氏病相关蛋白 7 (PARK7),是一种具有多种功能的 189 氨基酸蛋白。DJ-1 除了在促进细胞增殖和细胞周期进程中发挥积极作用外,还具有 RNA 结合蛋白调节亚单位、氧化还原调节伴侣、半胱氨酸蛋白酶和转录辅激活剂等多功能特性,在包括口腔癌和乳腺癌在内的许多癌症类型中都发现了 DJ-1 的过度表达。先前的一项研究也发现 DJ-1 通过调节 PTEN 从而促进细胞存活而作为癌基因的作用。众所周知,磷脂酰肌醇 3 激酶 PTEN 通路在肿瘤发生中起着关键作用。基础研究表明,DJ-1 能拮抗抑癌基因 PTEN,抑

制 PTEN 的活性,最终促进肿瘤细胞的增殖。因此,DJ-1 是 PTEN 的一个关键负调控因子,可能是肿瘤的一个有用的预后标志。同时,DJ-1 也可能通过多种凋亡途径发挥其抗凋亡作用。上述研究均表明 DJ-1 基因可能在肿瘤的发生发展过程中起重要作用。SUN 等人显示,相比正常子宫内膜组织,DJ-1 在子宫内膜癌组织中的表达明显升高,并且 DJ-1 组织水平与子宫内膜癌的发展有关。虽然 DJ-1 可以作为肿瘤诊断的分子生物标志物,但 DJ-1 是否也可以作为肿瘤治疗的靶点尚不清楚。一些研究表明,通过化学或生物方法调节 DJ-1 蛋白水平影响化疗的疗效,提示抑制其肿瘤保护功能可能抑制肿瘤生长,成为肿瘤的治疗靶点。原则上,DJ-1 干预可以通过调节转录/翻译过程,如通过反义途径,也可通过抑制蛋白质复合物的形成,和干扰蛋白质功能。目前有研究表明,DJ-1 血清水平可能是多种人类肿瘤的潜在生物标志物,并且 DJ-1 在肿瘤化疗耐药中起着关键作用,支持了针对该癌基因的化疗方法的发展。此外,由于 DJ-1 的表达似乎与 EC 分级和组织类型的恶化有关,因此 DJ-1 也可以被认为是根据分子亚型特异性轮廓重新定义 EC 风险分类的标志物。根据分子特征对 EC 亚组的风险进行重新分类是非常必要的,结果显示 DJ-1 在子宫内膜癌中高表达,在高危子宫内膜癌患者的血清和组织中均明显高于低危子宫内膜癌患者。

2 结语

根据上述分析可知,随着子宫内膜癌的发病率逐渐上升,且趋于年轻化,已经有许多新型肿瘤标志物被不断的发现并运用到临床上。如果有理想的血清学肿瘤标志物,能够用于早期筛查与诊断子宫内膜癌,也能弥补诊断性刮宫的漏诊情况,降低误诊几率。近年来,子宫内膜癌相关的血清学肿瘤标志物也逐渐被推广用于临床中,早期进行血清学肿瘤标志物的筛查,早发现、早诊断,并及时筛查出子宫内膜癌的高危人群,从而降低子宫内膜癌的病死率,提高患者的生存质量,极大地提高预后。因多数肿瘤标志物对于诊断子宫内膜癌缺乏高度特异性,因此将肿瘤标志物联合诊断来提高诊断的准确率。近几年,国际上研究子宫内膜癌的新型肿瘤标志物,大多处于试验阶段,仍需要大数据的研究分析,找到更完善的血清学肿瘤标志物,形成完整的筛查体系,从而更准确的用于子宫内膜癌的筛查与早期的诊断及疗效的评估。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide[J]. Agency for Research on Cancer, 2013(09):111–114.
- [2] Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial[J]. Gynecol Oncol, 2013(02):277–284.
- [3] Guo M, Wang XD, Li FH. Significance of combined detection of human epididymal secretory protein 4 and carbohydrate antigen 125 in diagnosing pelvic tumor[J]. Int J Lab Med, 2014(05):523–524.
- [4] C. Kirchhoff, I. Habben, R. Ivell. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol. Reprod, 1991(02):350–357.
- [5] R. G. Moore, A. K. Brown, M. C. Miller. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. Gynecol. Oncol, 2008(02):196–201.
- [6] Nozaki K, Ogawa M, Williams IA, et al. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss[J]. Gastroenterology, 2008(02):511–522.
- [7] Hough CD, Sherman BA, Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2000(22):6281–6287.
- [8] Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009(06):555–566.
- [9] Li X, Gao Y, Tan M, et al. Expression of HE4 in Endometrial Cancer and Its Clinical Significance[J]. Biomed Res Int, 2015(03):437–468.
- [10] Deng L, Gao Y, Li X, et al. Expression and clinical significance of annexin A2 and human epididymis protein 4 in endometrial carcinoma[J]. Exp Clin Cancer Res, 2015(34):96.
- [11] 赵莹琚, 杨剑峰, 朱景德. 人卵巢癌相关候选基因 HE4 (WFDC2) 的转录调控主要由 SP1 与位于 271 和 248 的 Egr21 位点结合所介导[J]. 肿瘤, 2004(06):517–525.
- [12] Urban N. Designing early detection programs for ovarian cancer[J]. Ann. Oncol, 2011(08):6–18.
- [13] Moore RG, Miller MC, Brown AK, et al. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011(21):1185–1190.
- [14] 胡晓舟, 崔丽艳, 张捷. 健康人群血清 HE4 水平参考区间的初步探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2009(12):1376–1378.
- [15] 涂云霞, 胡小青, 华金仁, 等. 探讨子宫内膜癌手术病理分期的临床意义[J]. 当代医学, 2017(19):149–150.
- [16] Stiekema A, Lok C, Korse CM, et al. Serum HE4 is correlated to prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer[J]. Virchows Arch, 2017(06):655–664.