

卵巢未成熟型畸胎瘤治疗后肿瘤标志物的变化及其与预后的关系

杨文娟 陆捷 许胜峰

【摘要】 **目的** 探讨卵巢未成熟畸胎瘤患者治疗后血清肿瘤标志物的变化及其与预后的关系。**方法** 收集经病理确诊的卵巢未成熟畸胎瘤患者 28 例、卵巢畸胎瘤恶变患者 7 例及卵巢成熟畸胎瘤患者 80 例的临床资料,分析卵巢未成熟畸胎瘤患者术前、术后及化疗前后血清肿瘤标志物水平的变化及其与预后的关系。**结果** 卵巢未成熟畸胎瘤患者血清甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原(CA)125、CA19-9 水平均高于卵巢成熟畸胎瘤患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。卵巢未成熟畸胎瘤患者术后血清 AFP、鳞癌抗原(SCC)、CA19-9 水平较术前均明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);化疗 3 个疗程后血清 AFP、癌胚抗原(CEA)水平较化疗前均明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。预后差(复发+死亡)组与未复发组术前血清肿瘤标志物水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),但是第 3 次化疗后未复发组血清 AFP 水平低于预后差组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** AFP、SCC、CA19-9 可作为手术后治疗效果的评价指标,AFP、CEA 可作为化疗敏感性的评价指标。治疗后(术后+化疗后)AFP 的变化趋势对患者的预后判断有一定的临床意义。

【关键词】 卵巢未成熟畸胎瘤 卵巢成熟畸胎瘤 肿瘤标志物 预后

Application of multiple tumor markers in management of ovarian immature teratoma YANG Wenjuan, LU Jie, XU Shengfeng.
Department of Gynecology, Jiaxing Maternal and Child Healthcare Center, Jiaxing 314000, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the application of multiple tumor markers in the management of ovarian immature teratoma. **Methods** The clinical data of 80 patients with ovarian mature teratoma, 28 patients with ovarian immature teratoma and 7 patients with malignant transformation of ovarian mature teratoma admitted in Jiaxing Maternal and Child Healthcare Centre between January 2005 and December 2015, were retrospectively reviewed. The relationship of serum levels of multiple tumor markers with the therapeutic response and prognosis of patients was analyzed. **Results** Compared with the mature teratoma, the serum level of AFP, CA125 and CA19-9 in ovarian immature teratoma patients were significantly higher (all $P < 0.05$). After surgical treatment serum AFP, SCC and CA19-9 levels significantly decreased in patients with immature teratoma (all $P < 0.05$), and after 3 courses of chemotherapy the levels of AFP and CEA were further decreased (both $P < 0.05$). The AFP level in patients with favorable prognosis after treatment were lower than those with poor prognosis ($P < 0.05$), however, there were no significant differences in preoperative levels of other serum markers between patients with favorable prognosis and those with poor prognosis (all $P > 0.05$). **Conclusion** The changes of serum AFP levels after treatment have a certain clinical value for the prediction of prognosis in patients with ovarian immature teratoma.

【Key words】 Ovarian immature teratoma Ovarian mature teratoma Tumor markers Prognosis

卵巢恶性畸胎瘤包括卵巢未成熟畸胎瘤及卵巢畸胎瘤恶变两类,临床发病率较低,其中卵巢未成熟畸胎瘤约占卵巢畸胎瘤的 1%~3%,多见于青少年,手术的彻底性及术后化疗是影响预后的主要因素,肿瘤标志物的

变化可作为预后监测的指标。关于卵巢未成熟畸胎瘤肿瘤标志物治疗后表达趋势及其与预后的关系报道较少。本研究旨在了解卵巢未成熟畸胎瘤患者治疗后血清肿瘤标志物的变化及其与预后的关系,从而为临床治疗提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2005 年 1 月至 2015 年 12 月在本

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.2.2017-306

作者单位:314000 嘉兴市妇幼保健院妇科

通信作者:杨文娟,E-mail:15101738155@163.com

治疗的卵巢未成熟畸胎瘤患者 28 例, 卵巢畸胎瘤恶变患者 7 例(其中鳞癌变 5 例, 腺癌变 2 例)及卵巢成熟畸胎瘤患者 80 例, 所选病例均经病理证实, 无合并肝炎、子宫内膜异位症及其他良、恶性肿瘤, 并且不处于妊娠期。其中卵巢未成熟畸胎瘤患者年龄 18~36 岁, 中位年龄 28 岁; 卵巢畸胎瘤恶变患者年龄 34~62 岁, 中位年龄 54 岁; 卵巢成熟畸胎瘤患者年龄 19~53 岁, 中位年龄 30 岁。

1.2 手术方法 28 例卵巢未成熟畸胎瘤患者中, 行患侧附件切除术 17 例, 双侧附件切除术 7 例, 全子宫+双附件+大网膜+双侧淋巴结清扫术 1 例, 双侧卵巢囊肿剥除术 3 例。7 例卵巢畸胎瘤恶变患者中, 行卵巢癌根治术 4 例, 全子宫+双附件切除术 3 例。80 例卵巢成熟畸胎瘤患者中, 行卵巢囊肿剥除术 58 例, 患侧附件切除术 22 例。

1.3 化学治疗 卵巢未成熟畸胎瘤患者术后接受 2~4 个疗程辅助化疗, 采用 BEP 方案(博来霉素+依托泊苷+顺铂)联合化疗。卵巢畸胎瘤恶变患者均行 4~8 个疗程辅助化疗, 采用 CP 方案(环磷酰胺+顺铂)。28 例卵巢未成熟畸胎瘤患者 2 例失访, 6 例患者预后差(4 例复

发、2 例死亡), 其余 20 例患者均未复发。

1.4 肿瘤标志物测定 卵巢未成熟畸胎瘤患者分别于术前、术后、化疗前及第 3 次化疗后抽取空腹外周静脉血 5ml(卵巢成熟畸胎瘤及卵巢畸胎瘤恶变患者只抽取术前空腹外周静脉血), 采用电化学发光法检测肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、鳞癌抗原(SCC)、糖类抗原(CA)125、CA153、CA19-9 水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢未成熟畸胎瘤、卵巢畸胎瘤恶变与卵巢成熟畸胎瘤患者血清肿瘤标志物水平比较 卵巢未成熟畸胎瘤患者血清 AFP、CA125、CA19-9 水平均高于卵巢成熟畸胎瘤患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。卵巢畸胎瘤恶变患者血清 SCC、CA125 水平均高于卵巢成熟畸胎瘤患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 1。

表 1 卵巢未成熟畸胎瘤、卵巢畸胎瘤恶变与卵巢成熟畸胎瘤患者血清肿瘤标志物水平比较

组别	<i>n</i>	AFP(ng/ml)	CEA(ng/ml)	SCC(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA153(U/ml)	CA19-9(U/ml)
卵巢未成熟畸胎瘤患者	28	53.98 ± 49.59*	2.47 ± 1.58	1.55 ± 1.05	55.88 ± 40.87*	6.83 ± 3.43	262.97 ± 197.72*
卵巢畸胎瘤恶变患者	7	2.33 ± 2.30	13.43 ± 12.35	24.63 ± 23.10*	120.31 ± 107.53*	10.29 ± 2.47	57.63 ± 39.80
卵巢成熟畸胎瘤患者	80	2.57 ± 1.12	1.55 ± 0.62	1.48 ± 1.07	17.53 ± 0.60	9.94 ± 6.12	68.24 ± 35.08

注: 与卵巢成熟畸胎瘤比较, * $P < 0.05$

2.2 卵巢未成熟畸胎瘤患者术前与术后血清肿瘤标志物水平比较 卵巢未成熟畸胎瘤患者术后血清 AFP、SCC、CA19-9 水平较术前均明显降低, 差异均有统计学

意义(均 $P < 0.05$); 手术前后血清 CEA、CA125、CA153 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 2。

表 2 28 例卵巢未成熟畸胎瘤患者术前与术后血清肿瘤标志物水平比较

时间	AFP(ng/ml)	CEA(ng/ml)	SCC(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA153(U/ml)	CA19-9(U/ml)
术前	53.98 ± 49.59	2.47 ± 1.58	1.55 ± 1.05	55.88 ± 40.87	6.83 ± 3.43	262.97 ± 197.72
术后	4.31 ± 3.54	1.93 ± 0.55	0.48 ± 0.22	31.08 ± 13.32	6.65 ± 3.65	13.69 ± 6.68
<i>P</i> 值	0.02	0.36	0.01	0.19	0.84	0.01

2.3 卵巢未成熟畸胎瘤患者化疗前与化疗后血清肿瘤标志物水平比较 28 例卵巢未成熟畸胎瘤患者中, 2 例化疗未及 3 个疗程予排除。卵巢未成熟畸胎瘤患者化疗 3 个疗程后血清 AFP、CEA 水平较化疗前均明显降低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。化疗前后血清 SCC、CA125、CA153、CA19-9 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 3。

2.4 卵巢未成熟畸胎瘤患者预后差组与未复发组术前

血清肿瘤标志物水平比较 预后差组与未复发组术前血清肿瘤标志物水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 4。

2.5 卵巢未成熟畸胎瘤患者预后差组与未复发组化疗后血清肿瘤标志物水平比较 未复发组血清 AFP 水平低于预后差组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。预后差组与未复发组血清 CEA、SCC、CA125、CA153、CA19-9 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 5。

表3 26例卵巢未成熟畸胎瘤化疗前与化疗后肿瘤标志物血清水平比较

时间	AFP(ng/ml)	CEA(ng/ml)	SCC(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA153(U/ml)	CA19-9(U/ml)
化疗前	4.76 ± 1.57	2.68 ± 1.79	0.39 ± 0.32	26.87 ± 12.72	10.46 ± 7.68	18.45 ± 10.76
化疗后	2.57 ± 1.37	1.43 ± 0.98	0.56 ± 0.24	20.61 ± 10.36	8.99 ± 5.67	20.58 ± 15.40
P值	0.00	0.04	0.16	0.51	0.47	0.25

表4 卵巢未成熟畸胎瘤患者预后差组与未复发组术前血清肿瘤标志物水平比较

组别	n	AFP(ng/ml)	CEA(ng/ml)	SCC(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA153(U/ml)	CA19-9(U/ml)
预后差组	6	77.77 ± 40.19	3.24 ± 2.00	1.21 ± 0.69	59.01 ± 28.62	7.34 ± 3.60	229.62 ± 141.74
未复发组	20	50.80 ± 20.87	2.33 ± 1.72	2.07 ± 1.03	46.75 ± 23.58	4.49 ± 2.89	189.77 ± 41.95
P值		0.32	0.65	0.45	0.70	0.54	0.88

表5 卵巢未成熟畸胎瘤患者预后差组与未复发组化疗后血清肿瘤标志物水平比较

组别	n*	AFP(ng/ml)	CEA(ng/ml)	SCC(ng/ml)	CA125(U/ml)	CA153(U/ml)	CA19-9(U/ml)
预后差组	5	8.53 ± 2.40	2.48 ± 1.44	1.40 ± 0.37	54.98 ± 27.18	13.63 ± 7.56	9.47 ± 26.45
未复发组	19	1.77 ± 0.92	1.63 ± 1.17	0.52 ± 0.47	44.60 ± 23.02	15.21 ± 13.22	7.66 ± 15.43
P值		0.04	0.20	0.28	0.47	0.43	0.53

注:*两组患者各有1例化疗未滿3个疗程予排除

3 讨论

卵巢未成熟畸胎瘤是卵巢恶性畸胎瘤的一种,是指瘤组织中除了有源自三胚层来的成熟组织外还存在未成熟组织(主要是神经上皮组织),好发于年轻妇女^[1-2]。卵巢畸胎瘤恶变是另一种卵巢恶性畸胎瘤,是畸胎瘤中不同的成熟组织发生恶变,其发病率约为1%~2%,多见于绝经后妇女^[3]。本研究中卵巢未成熟畸胎瘤患者年龄18~36岁,中位年龄28岁;卵巢畸胎瘤恶变患者年龄34~62岁,中位年龄54岁,与文献报道相符。

肿瘤标志物是由肿瘤组织本身或宿主对肿瘤的反应而产生的物质,其性质或数量上的变化可以反映肿瘤的存在^[4],CA19-9、CA125、CA153均属于黏蛋白型的糖类蛋白抗体,CA19-9在由内胚层细胞分化而来的多种上皮细胞类恶性肿瘤患者血清中含量增高,是一种与腺癌有关的抗原物质,广泛用于消化道肿瘤的诊断和疗效监测^[5]。Dede等^[6]研究显示CA19-9在卵巢成熟畸胎瘤中阳性率为38.8%~59.0%。CA125是胚胎发育过程中体腔上皮表达的一种大分子糖蛋白,临床上多见于卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌和肺癌等,但有些非恶性肿瘤如子宫内膜异位症、盆腔炎、卵巢囊肿、胰腺炎、肝炎等疾病也会有不同程度升高。陈俊雅等^[7]报道卵巢成熟畸胎瘤CA125阳性率为22.6%。CA153存在于多种腺癌内,是乳腺癌的最重要的特异性标志物,在转移性卵巢癌、结肠癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、肺癌和支气管癌中也有不同程度升高。陈晨等^[8]研究发现,21.4%的卵巢未成

熟畸胎瘤患者血清CA153水平升高。AFP是由胚胎的卵黄囊及不成熟肝细胞产生的一种特异性蛋白,由于卵巢未成熟畸胎瘤中有时混有极少量卵黄囊瘤成分,使血清AFP升高,但在成熟畸胎瘤中,AFP升高并不明显。Hennes等^[9]指出AFP对于鉴别卵巢成熟畸胎瘤及卵巢未成熟畸胎瘤具有较高的价值。CEA升高常见于大肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、甲状腺髓样癌等。在一些良性肿瘤、炎症和退行性疾病,如结肠息肉、溃疡性结肠炎、胰腺炎和酒精性肝硬化中CEA也有部分升高,但远远低于恶性肿瘤。SCC亦是一种糖蛋白,其存在于子宫、子宫颈、肺、头颈等鳞状上皮细胞癌的胞质中,特别在非角化癌的细胞中,含量更丰富。郑念真等^[10]研究了卵巢成熟畸胎瘤鳞癌变组织中SCC表达及与其预后的关系,发现术后SCC的反弹提示患者预后较差。本研究比较了卵巢未成熟畸胎瘤、卵巢成熟畸胎瘤及卵巢畸胎瘤恶变组CA19-9、CA125、CA153、AFP、CEA及SCC6种肿瘤标志物的血清表达水平,卵巢未成熟畸胎瘤患者血清AFP、CA125、CA19-9水平均高于卵巢成熟畸胎瘤患者,差异均有统计学意义,卵巢畸胎瘤恶变患者血清CA125、SCC水平均高于卵巢成熟畸胎瘤患者,其余血清肿瘤标志物水平比较差异均无统计学意义。

卵巢未成熟畸胎瘤的治疗原则首先进行手术治疗,尽可能让残留的肿瘤组织直径<2cm,术后尽早采取联合化疗。卵巢未成熟畸胎瘤患者的手术方式应视患者年龄、临床期别及对生育功能的要求而定,由于多为青少年,且肿瘤多为单侧,故多行单侧附件切除术,保留生育

功能^[11]。本研究显示卵巢未成熟畸胎瘤患者术后 AFP、SCC 及 CA19-9 水平明显降低, 差异均有统计学意义, 但 CEA、CA125 及 CA153 与术前比较差异均无统计学意义。化疗后血清 AFP、CEA 水平与化疗前相比明显降低, 与相关报道相符, 但其他肿瘤标志物差异均无统计学意义, 可见 AFP 及 CEA 对于卵巢未成熟畸胎瘤的化疗比较敏感, 可作为化疗效果的监测指标。

Malogolowkin 等^[12]报道 AFP 是卵巢未成熟畸胎瘤术前唯一的预后指标。本研究中预后差组与未复发组术前 6 种肿瘤指标比较差异均无统计学意义, 但未复发组化疗后血清 AFP 水平明显低于预后差组, 差异有统计学意义。因此, AFP 可作为治疗后(术后+化疗后)评价患者预后的指标, 能为临床医师实行个性化的随访工作提供参考, 从而改善患者的生存率。

4 参考文献

- [1] Barbosa LC, Francisco AM, Archangelo Sde C, et al. Bilateral immature ovarian teratoma in a 12-year-old girl: case report[J]. Rev Assoc Med Bras, 2012, 58(2): 138-140. doi:10.1016/S2255-4823(12)70172-8.
- [2] Morency EG, Lerner L. High-grade sarcoma masquerading as growing teratoma syndrome after resection of ovarian immature teratoma: report of a case[J]. Int J Gynecol Pathol, 2012, 31(3):276-279. doi:10.1097/PGP.0b013e31823ef912.
- [3] 李玉春, 侯建青. 卵巢成熟性畸胎瘤恶变 6 例临床病理分析[J]. 中国医药科学, 2012, 2(6): 86-87, 91.
- [4] Emin U, Tayfun G, Cantekin I, et al. Tumormarkers in mature cystic teratomas of the ovary[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279(2): 145-147. doi:10.1007/s00404-008-0688-2.
- [5] 董兵, 孔颖, 杨翀, 等. 血清 CEA、CA199 水平及其联合检测在术前诊断进展期胃癌腹膜转移中的意义[J]. 浙江医学, 2010, 32(4): 477-478, 490.
- [6] Dede M, Gungor S, Yenen MC, et al. CA199 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary[J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(1): 189-193. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00284.x.
- [7] 陈俊雅, 廖秦平. 成熟性卵巢畸胎瘤血清肿瘤标志物检测的临床价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(4):244-247. doi:10.3969/j.issn.1672-1861.2011.04.002.
- [8] 陈晨, 李俊东, 黄鹤, 等. 肿瘤标志物检测对卵巢成熟、未成熟畸胎瘤的诊断价值[J]. 癌症, 2008, 27(1):92-95. doi:10.3321/j.issn:1000-467X.2008.01.019.
- [9] Hennes E, Zahn S, Lopes LF, et al. Molecular genetic analysis of bilateral ovarian germ cell tumors[J]. Klin Padiatr, 2012, 224(6):359-365. doi:10.1055/s-0032-1327606.
- [10] 郑念真, 张彦娜. 卵巢成熟畸胎瘤鳞癌变预后与鳞癌抗原等肿瘤标志物的关系[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(1):133-135. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2016.01.040.
- [11] Yoshida K, Kajiyama H, Utsumi F, et al. Radiotherapy for persistent malignant transformation from mature cystic teratoma of the ovary[J]. Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(5):584-588. doi:10.1111/jog.12936.
- [12] Malogolowkin MH, Ortega JA, Kralio M, et al. Immature teratomas: identification of patients at risk for malignant recurrence[J]. Natl Cancer Inst, 1989, 81(11):870-874. doi:10.1093/jnci/81.11.870.

(收稿日期:2017-02-19)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 137 页)

- to human cartilage-hair hypoplasia[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(2): 368-382. doi:10.1093/hmg/ddt427.
- [14] Maida Y, Yasukawa M, Furuuchi M, et al. An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA[J]. Nature, 2009, 461(7261): 230-235. doi:10.1038/nature08283.
- [15] Meng Q, Ren M, Li Y, et al. LncRNA RMRP acts as an oncogene in lung cancer[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0164845. doi:10.1371/journal.pone.0164845.
- [16] Song H, Sun W, Ye G, et al. Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances[J]. J Transl Med, 2013, 11(1): 225. doi:10.1186/1479-5876-11-225.
- [17] Yari F, Abiri R, Aryan E, et al. Loop-mediated isothermal amplification as a fast noninvasive method of helicobacter pylori diagnosis[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(5): 464-470. doi:10.1002/jcla.21880.
- [18] Ma HY, Liu XZ, Liang CM. Inflammatory microenvironment contributes to epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(29): 6619-6628. doi:10.3748/wjg.v22.i29.6619.
- [19] Song WC, Qiao XL, Gao XZ. A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(1): 309. doi:10.1186/s12957-015-0724-1.

(收稿日期:2017-05-03)

(本文编辑:陈丽)