

卵巢交界性黏液性肿瘤合并CA724特异性升高 1例报道并文献复习

Mucinous borderline ovarian tumor with increased CA724 specificity: a case report and literature review

李华洋, 张颐

(中国医科大学附属第一医院妇科, 沈阳 110001)

摘要 回顾性分析1例卵巢交界性黏液性肿瘤合并糖类抗原724 (CA724) 特异性升高患者的临床资料并复习相关文献, 探讨肿瘤标志物CA724升高在卵巢交界性黏液性肿瘤的早期诊断、鉴别诊断、复发监测中的临床价值。

关键词 糖类抗原724; 卵巢交界性黏液性肿瘤; 诊断; 鉴别诊断

中图分类号 R737.31 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)09-0858-04

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240909.1727.024>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.09.015

卵巢交界性肿瘤为一种低度恶性潜能肿瘤, 其生物学行为介于良性和恶性之间。卵巢交界性黏液性肿瘤是最常见的卵巢交界性肿瘤类型之一, 有向恶性肿瘤转化潜能^[1]。因其早期无明显症状, 影像学表现不明显, 因此早期诊断具有重要的临床意义。肿瘤标志物糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 724是一种非特异性肿瘤标志物。既往研究^[2]表明, 其可能在卵巢肿瘤中高表达, 其表达水平与肿瘤大小、分期和转移有不同程度的相关性。本文报道了1例卵巢交界性黏液性肿瘤患者, 探讨肿瘤标志物CA724特异性升高在卵巢交界性黏液性肿瘤的早期诊断、鉴别诊断、复发监测中的临床价值。

1 临床资料

患者, 女, 50岁, 以“腹痛和尿频20 d”为主诉就诊于我科门诊。孕1产1, 既往月经规律, 初潮年龄正常, 无经期下腹痛。查体: 外阴、阴道正常, 宫颈大小正常、表面光滑, 子宫大小触及不清, 子宫前方可触及形状不规则包块, 达脐下, 囊实相间, 余未见异常。经阴道超声检查显示: 子宫体大小约

5.32 cm × 3.62 cm × 5.17 cm; 子宫前上方偏右可见囊性为主的混合回声包块, 范围约14.93 cm × 10.06 cm × 13.72 cm (图1A、1B); 其内可见密集分隔, 无明显血流显示, 边缘和内部可见条状血流 (图1C)。经阴道超声结果提示: 子宫前上方偏右囊性为主混合回声包块。全腹增强CT (图2) 显示: 左下腹可见巨大囊实性混杂密度肿物影, 左右径15.5 cm、前后径9.1 cm、上下径14.1 cm, 边界较清晰, 增强扫描囊性成分未见强化, 病变周围未见肿大淋巴结。右侧附件区可见类圆形无强化低密度影, 大小约2.0 cm × 1.8 cm, 腹膜后未见肿大淋巴结。门诊检查肿瘤标志物: CA724 30.10 U/mL, 人附睾蛋白4 (human epididymis protein, HE4) 65.9 pmol/L, 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 1.05 ng/mL, CA125 24.00 U/mL, CA153 10.20 U/mL, CA199 14.00 U/mL。

患者于门诊就诊2周后于我科住院, 复查肿瘤标志物: CA724 67.20 U/mL, HE4 75.5 pmol/L, CA125 24.40 U/mL, CA724较2周前升高1倍。入院后行剖腹探查术, 术中见子宫体鸭卵大, 表面光滑, 活动良好。左侧卵巢生发肿物直径约16 cm, 表面光滑, 包膜完整 (图3A、3B)。右侧卵巢大小正常, 外观正常, 双侧输卵管外观正常。大网膜外观正常, 肝、脾、胃、肠、阑尾未见异常。盆腔和腹主动脉旁未触及肿大淋巴结。切除左侧附件, 剖视左侧卵巢肿物: 切面呈多房囊实性病变, 囊实性交界不清, 囊性部分范围约10 cm × 9.4 cm, 壁厚约0.1~0.5 cm, 内含透明胶冻

基金项目: 辽宁省应用基础研究计划 (2022JH2/101300039); 沈阳市科技计划 (22-321-33-08)

作者简介: 李华洋 (1999-), 男, 硕士研究生。

通信作者: 张颐, E-mail: syzi@163.com

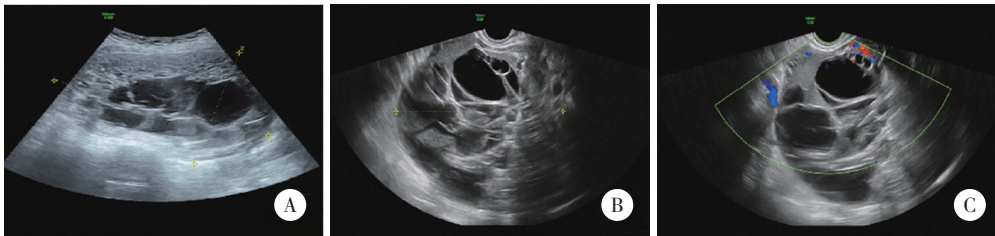
收稿日期: 2024-01-15

网络出版时间: 2024-09-10 15:14:56

样液体,内壁略光滑(图3C)。将左侧卵巢组织送术中快速冰冻病理,病理回报:左侧卵巢肿物,黏液性囊腺瘤,局灶交界性改变。根据冰冻病理结果且患者无生育要求,行经腹全子宫和双侧附件切除、大网膜切除、阑尾切除。术后患者恢复良好。术后

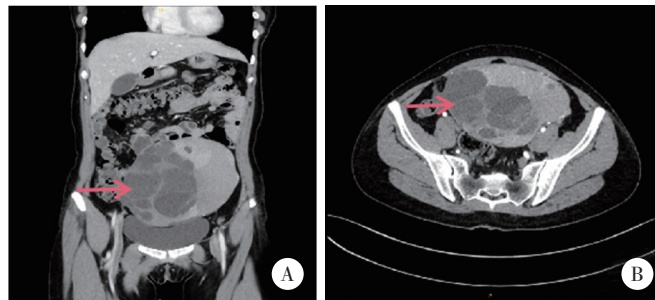
第3天复查肿瘤标志物:CA724 13.2U/mL,HE4 52.7 pmol/L。术后病理回报:左侧卵巢肿物,黏液性囊腺瘤,局灶交界性改变(图4)。

本研究经我院医学伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。



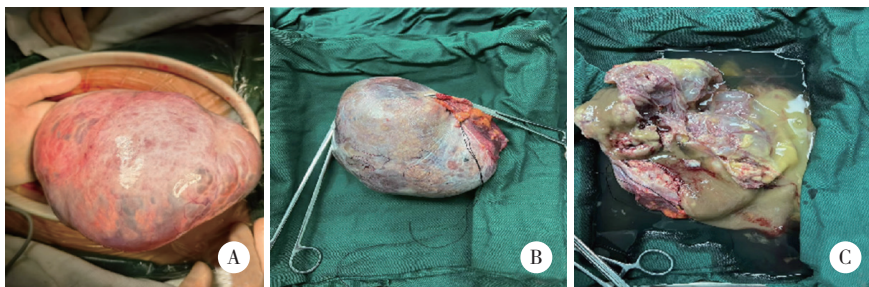
A, 子宫上方囊性为主的混合回声包块(纵切面);B, 子宫上方囊性为主的混合回声包块(横切面);C, 混合回声包块边缘和内部可见条状血流。

图1 经阴道二维和彩色多普勒超声图像



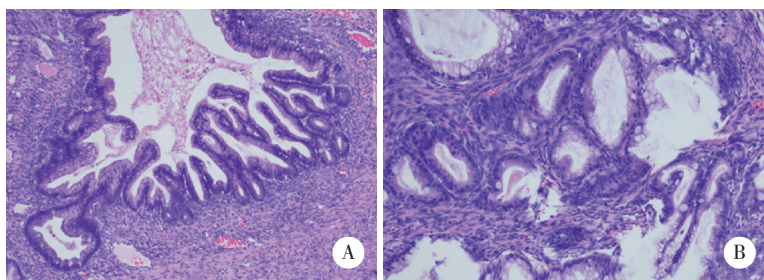
A, 冠状位, 左下腹巨大囊实性混杂密度肿物影;B, 横断位, 左下腹巨大囊实性混杂密度肿物影。红色箭头所指为肿物。

图2 全腹增强CT图像



A, B, 术中肿物完整取出;C, 术后肿物剖视图。

图3 术中探查卵巢肿物



卵巢黏液性囊腺瘤,局灶呈交界性改变,上皮层次增多,有轻中度异型性。A, HE × 100;B, HE × 200。

图4 术后病理组织切片

2 讨论

卵巢交界性肿瘤是一种以细胞增殖和核异型性不伴间质浸润为特征的肿瘤, 占所有卵巢上皮性肿瘤的10%~20%^[3]。然而, 只有29%~69%的卵巢交界性肿瘤患者可以在术前得到正确诊断^[4]。目前, 卵巢交界性肿瘤的诊断主要依靠术中冰冻病理, 约62.8%~87.0%的卵巢交界性肿瘤可以通过术中冰冻病理确诊^[5]。卵巢交界性黏液性肿瘤通常肿瘤直径较大且异质性很高, 无明显症状, 因此极易误诊, 术中冰冻病理准确率更低。交界性肿瘤的准确诊断对年轻女性保留生育功能、避免不必要的全面分期手术、减少因病理升级而行再次手术极为重要。因此, 寻求一种术前辅助诊断的特异性标志物有重要的临床意义。

肿瘤标志物CA724首次发现于1981年, 是一种从乳腺癌肝转移病灶中发现的肿瘤相关糖蛋白^[6]。CA724是构成细胞骨架成分的重要分子结构, 广泛分布于肿瘤细胞的细胞质内。在肿瘤细胞的异常分化等病理过程中, CA724合成增多并伴随着细胞的凋亡和细胞膜的破碎, 以外分泌的方式释放入血, 从而导致血清CA724含量升高^[7]。CA724在健康人多数组织中不表达, 而在成人结直肠、胰腺、乳腺、卵巢中表达^[8]。近年来研究^[9]发现, CA724在卵巢肿瘤的病理分型(包括卵巢透明细胞癌、子宫内膜样癌、浆液性癌、黏液性癌)中均有表达, 尤其在卵巢黏液性肿瘤、交界性黏液性肿瘤中阳性率较高。研究^[10]报道, CA724对卵巢癌诊断的灵敏度为50%, 特异度超过95%。与其他标志物相比, CA724对卵巢癌的诊断灵敏度低于CA125(88.2%), 高于CA199(20.6%)^[11]。虽然CA724在卵巢恶性肿瘤诊断中的灵敏度低于CA125, 但它不受妊娠或月经周期的影响, 仅受炎症的轻微影响, 因此CA724可能弥补CA125在卵巢黏液性肿瘤早期诊断中的不足^[12]。

肿瘤标志物CA724在卵巢交界性黏液性肿瘤的鉴别诊断中有重要价值。卵巢交界性黏液性肿瘤往往无特异性症状, 肿瘤直径一般较大, 术前与其他病理类型肿瘤难以鉴别。然而, 研究^[13]证实, 在超声、CT和MRI等影像学检查观察到多房囊肿后, 检测CA724水平对黏液性肿瘤有重要的鉴别意义。追溯本例患者的病史, 无特异性临床表现, 而术前影像

学提示为巨大囊实混合性伴有多分隔囊性包块, 仅CA724水平特异性升高, 与上述研究结果一致, 体现出CA724在术前鉴别诊断中的价值。

CA724对黏液性肿瘤的定性可能也具有参考价值。通过血清CA199、CA125、CEA、CA724等水平诊断效能的受试者操作特征曲线发现, CA724对于区分交界性肿瘤、恶性肿瘤和良性肿瘤最有价值^[13]。本例患者CA724水平升高, 但是CA125水平无明显升高, HE4水平轻度升高。而CA125和HE4用于诊断卵巢癌的曲线下面积高达0.96, 两者升高对卵巢恶性肿瘤的诊断具有重要价值^[14]。因此, 术前推测本例患者为恶性肿瘤的可能性较低, 而CA724水平的升高可能与交界性肿瘤相关, 与术后病理结果一致, 显示出CA724联合其他肿瘤标志物对交界性肿瘤和恶性肿瘤的鉴别诊断价值。

将CA724联合其他肿瘤标志物进行诊断, 可能具有更高的诊断价值^[13]。SIMMONS等^[15]提出, HE4和CA724有望作为CA125的补充生物标志物用于卵巢癌早期纵向筛查。CA125、HE4水平在浆液性癌患者中诊断特异度较高, 而CA724在黏液性癌患者中诊断特异度较高, 因此CA724、CA125、HE4联合检测可以提高卵巢癌诊断的灵敏度, HE4和CA724能在不影响特异度的情况下将灵敏度提高16%, 降低卵巢肿瘤漏诊率^[16]。LI等^[17]也发现, CA724、CA153和CA125联合检测诊断卵巢癌的阳性率显著提高, 且对淋巴结转移阳性率可能具有一定预测价值。

CA724在肿瘤的复发和监测中可能有应用价值。本例患者CA724水平与治疗的动态变化高度一致。术前1个月内未行治疗, 肿瘤标志物CA724水平升高1倍, 术后CA724水平立即明显下降, 且术前影像学评估和术中探查未见其他器官异常。由此推测, 肿瘤标志物CA724可能是卵巢交界性黏液性肿瘤进展监测和疗效评价的重要指标。WANG等^[18]通过监测卵巢癌患者术后CA724的动态变化, 发现CA724的动态变化与卵巢癌的缓解或复发一致, 与本例患者结果相似。提示CA724可能用于监测卵巢黏液性肿瘤治疗效果, 或反映肿瘤进展。

目前, 关于CA724在卵巢交界性黏液性肿瘤诊断中应用的研究和相关病例报道较少, 推测具有局限性。此外, 肿瘤标志物不能作为诊断的唯一标准,

术中冰冻病理仍然是诊断卵巢交界性肿瘤的必要手段。肿瘤特征也是重要的诊断参考因素。有研究^[19]认为,术中冰冻病理为双侧卵巢交界性黏液性肿瘤的患者,术后病理升级为恶性的可能性很高;肿瘤直径<10 cm时,术中冰冻病理误诊率也较高。然而,本例患者无上述高危因素,如果联合分析患者的肿瘤特征和肿瘤标志物水平,可能极大地提高诊断准确性。

综上所述,CA724 在卵巢交界性黏液性肿瘤的诊断筛查、鉴别诊断、复发监测中可能有重要价值,不容忽视。对于术前卵巢肿瘤合并CA724特异性升高的患者,应警惕卵巢黏液性肿瘤的发生。

参考文献:

- [1] ZHANG W, JIA S, XIANG Y, et al. Factors associated with misdiagnosis of frozen section of mucinous borderline ovarian tumor [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47 (1) : 96-104. DOI: 10.1177/0300060518795582.
- [2] BEL'SKAYA LV, SARF EA, LOGINOVA AI, et al. Potential diagnostic value of salivary tumor markers in breast, lung and ovarian cancer: a preliminary study [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45 (6) : 5084-5098. DOI: 10.3390/cimb45060323.
- [3] SI M, WANG X, SONG X, et al. Effects of infertility drug exposure on the risk of borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (7) : 1835. DOI: 10.3390/biomedicines11071835.
- [4] KO ME, LIN YH, HUANG KJ, et al. Fertility and pregnancy outcomes after fertility-sparing surgery for early-stage borderline ovarian tumors and epithelial ovarian cancer: a single-center study [J]. *Cancers*, 2023, 15 (22) : 5327. DOI: 10.3390/cancers15225327.
- [5] KENNEDY NT, SEBASTIAN A, THOMAS DS, et al. Diagnostic accuracy of frozen section and its influence on intraoperative management of indeterminate epithelial ovarian tumors [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2019, 10 (2) : 268-273. DOI: 10.1007/s13193-018-00869-3.
- [6] MICU R, GAIA-OLTEAN AMI, BUDIŞAN L, et al. The added value of CA125, HE4, and CA72-4 as markers for ovarian endometriosis diagnosis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2023, 64 (2) : 159-164. DOI: 10.47162/RJME.64.2.05.
- [7] THOR A, OHUCHI N, SZPAK CA, et al. Distribution of oncofetal antigen tumor-associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B72.3 [J]. *Cancer Res*, 1986, 46 (6) : 3118-3124.
- [8] HU S, SUN M, LI M, et al. Elevated serum CA72-4 predicts gout flares during urate lowering therapy initiation: a prospective cohort study [J]. *Rheumatology*, 2023, 62 (7) : 2435-2443. DOI: 10.1093/rheumatology/keac656.
- [9] 周娜, 丁洁, 杨汇娟. 彩色多普勒血流成像联合血清CA125、CA724检测对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断效能 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32 (6) : 779-783. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2019.06.015.
- [10] GUADAGNI F, ROSELLI M, AMATO T, et al. Clinical evaluation of serum tumor-associated glycoprotein-72 as a novel tumor marker for colorectal cancer patients [J]. *J Surg Oncol Suppl*, 1991, 2: 16-20. DOI: 10.1002/jso.2930480506.
- [11] ZHANG Y, ZHANG M, BAI X, et al. Increased serum CA724 levels in patients suffering gout vs cancers [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162: 177-186. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.005.
- [12] GRANATO T, MIDULLA C, LONGO F, et al. Role of HE4, CA72.4, and CA125 in monitoring ovarian cancer [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33 (5) : 1335-1339. DOI: 10.1007/s13277-012-0381-8.
- [13] KIKKAWA F, NAWA A, KAJIYAMA H, et al. Clinical characteristics and prognosis of mucinous tumors of the ovary [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103 (1) : 171-175. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.02.015.
- [14] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12 (1) : 28. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.
- [15] SIMMONS AR, FOURKALA EO, GENTRY-MAHARAJ A, et al. Complementary longitudinal serum biomarkers to CA125 for early detection of ovarian cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2019, 12 (6) : 391-400. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0377.
- [16] ANASTASI E, MANGANARO L, GRANATO T, et al. Is CA72-4 a useful biomarker in differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer? [J]. *Dis Markers*, 2013, 35 (5) : 331-335. DOI: 10.1155/2013/984641.
- [17] LI M, MEN X, ZHANG X. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer [J]. *J BUON*, 2020, 25 (4) : 1918-1927.
- [18] WANG Q, WU Y, ZHANG H, et al. Clinical value of serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA index for diagnosis of ovarian cancer and prediction of postoperative recurrence [J]. *Clin Lab*, 2019, 65 (4). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.181030.
- [19] ZAIEM F, DEIRAWAN H, KHERALLAH R, et al. Accuracy and reproducibility of frozen section diagnosis in ovarian tumors [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2022, 146 (5) : 626-631. DOI: 10.5858/arpa.2020-0686-OA.

(编辑 陈 姜)