

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.20.1098

·论著·

## 膀胱尿路上皮癌患者血清 CA125 的检测及其临床意义

冯瑞, 李中兴, 沈斌, 王星, 葛广成, 吴丹, 贾跃军  
(镇江市第二人民医院泌尿外科, 江苏 镇江 212002)

**【摘要】目的** 探讨膀胱尿路上皮癌患者临床血清 CA125 检测与肿瘤病理之间的联系。**方法** 对我科 2003 年 8 月至 2015 年 3 月就诊的 251 例膀胱尿路上皮癌患者(病例组)行膀胱镜病理及影像学检查明确病理类型, 同时行血清 CA125 检测, 观察不同类型病理的 CA125 检测结果, 并进行统计学分析。同时选取 100 例正常成人行血清 CA125 检测作为对照组。**结果** 100 例正常人 CA125 均阴性表达, 251 例膀胱尿路上皮癌患者中 CA125 阴性表达 92 例, 占 36.7%, 阳性表达 159 例, 占 63.3%; CA125 阳性表达在单发肿瘤中 100 例, 多发肿瘤 59 例; 两者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 122 例瘤体≤1.5 cm 的患者中阳性表达 78 例, 129 例瘤体>1.5 cm 的患者中阳性表达 81 例, 两者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 57 例 G<sub>1</sub> 级肿瘤中阳性表达 15 例, 占 26.32%, 139 例 G<sub>2</sub> 级肿瘤中阳性表达 95 例, 占 68.35%, 55 例 G<sub>3</sub> 级肿瘤中阳性表达 49 例, 占 89.09%, G<sub>1</sub> 级与 G<sub>2</sub> 级比较( $P=0.041$ )、G<sub>1</sub> 级与 G<sub>3</sub> 级比较( $P=0.033$ )、G<sub>2</sub> 级与 G<sub>3</sub> 级比较( $P=0.015$ )差异均有统计学意义; 14 例 Tis 期阳性表达 1 例, 占 7.14%, 115 例 T<sub>1</sub> 期阳性表达 64 例, 占 55.65%, 61 例 T<sub>2</sub> 期阳性表达 38 例, 占 62.30%, 34 例 T<sub>3</sub> 期阳性表达 31 例, 占 91.18%, 27 例 T<sub>4</sub> 期阳性表达 25 例, 占 92.59%, Tis 期与 T<sub>1</sub> 期比较差异无统计学意义( $P=0.925$ ), 而 T<sub>1</sub> 期与 T<sub>2</sub> 期比较( $P=0.031$ )、T<sub>2</sub> 期与 T<sub>3</sub> 期比较( $P=0.013$ )、T<sub>3</sub> 期与 T<sub>4</sub> 期比较( $P=0.008$ )差异均有统计学意义。**结论** 膀胱尿路上皮癌患者中 CA125 的阳性表达与肿瘤数目及大小无关; 与肿瘤的病理分级和临床分期相关; 随着肿瘤级别和临床分期的改变, 不同级别和分期的肿瘤阳性表达率逐渐升高, 并与肿瘤的浸润有相关性。

**【关键词】** 膀胱尿路上皮癌; CA125; 病理分级; 临床分期; 相关性

**【中图分类号】** R737.14   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2015)20—3018—03

**Detection of serum CA125 in patients with bladder urothelial carcinoma and the clinical significance.** FENG Rui, LI Zhong-xing, SHEN Bin, WANG Xing, GE Guang-cheng, WU Dan, JIA Yue-jun. Department of Urology, the Second Hospital of Zhenjiang City, Zhenjiang 212002, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between detection of serum CA125 in bladder urothelial carcinoma and the pathology of the tumor. **Methods** A total of 251 patients of bladder urothelial carcinoma in our department from August 2003 to March 2015 (the study group) underwent pathological and imaging examination in cystoscopy for pathological type, and the serum CA125 levels were also detected. The CA125 detection results of different pathological types were observed. At the same time, 100 healthy adult people were selected and underwent serum CA125 detection (the control group). **Results** In the control group, the expression of CA125 was negative in all the patients. In the study group, CA125 was negatively expressed in 92 cases (36.7%) and positively expressed in 159 cases (63.3%), including 100 cases of solitary tumor and 59 cases of multiple tumor, with no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). CA125 was positively expressed in 78 of the 122 patients with tumors≤1.5 cm and in 81 of the 129 patients with tumors>1.5 cm, showing no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). Positive expression of CA125 was found in 15 of the 57 patients of G<sub>1</sub> grade tumor (accounting for 26.32%), 95 of the 139 patients of G<sub>2</sub> grade tumor (68.35%), 49 of the 55 patients of G<sub>3</sub> grade tumor (89.09%), with statistically significant difference between G<sub>1</sub> grade and G<sub>2</sub> grade ( $P=0.041$ ), G<sub>1</sub> grade and G<sub>3</sub> grade ( $P=0.033$ ), as well as G<sub>2</sub> grade and G<sub>3</sub> grade ( $P=0.015$ ). CA125 was positively expressed in 1 of the 14 patients of Tis stage (7.14%), 64 of the 115 patients of T<sub>1</sub> stage (55.65%), 38 of the 61 patients of T<sub>2</sub> stage (62.30%), 31 of the 34 patients of T<sub>3</sub> stage (91.18%), as well as 25 of the 27 patients of T<sub>4</sub> stage

基金项目: 镇江市市级科技项目(编号: SH2013055)

通讯作者: 冯瑞。E-mail: 13913439473@139.com

\*\*\*\*\*

- [14] 常文龙, 赵静, 卢军栋, 等. CEA、CYFRA21-1 和 TPS 联合检测在非小细胞肺癌中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(10): 1613-1615.
- [15] 蒋萍, 陶家驹. C 反应蛋白与呼吸系统疾病[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(9): 646-664.
- [16] 华东, 吴小红, 沙玲君, 等. 晚期恶性肿瘤患者血清 C 反应蛋白

- 与 T 淋巴细胞亚群关系[J]. 中国航天工业医药, 2001, 3(4): 45-48.
- [17] 陈红涛, 张红雨, 舒小春, 等. 肺癌患者血清 CRP、LDH、CEA 联合检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(9): 856-857.
- [18] 原永明, 赵莹, 赵津晶, 等. C 反应蛋白与 4 项肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的意义[J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1053-1055.

(收稿日期: 2015-03-20)

(92.59%), with no statistically significant difference between Tis stage and T<sub>1</sub> stage ( $P=0.925$ ), but statistically significant difference between T<sub>1</sub> stage and T<sub>2</sub> stage ( $P=0.031$ ), T<sub>2</sub> stage and T<sub>3</sub> stage ( $P=0.013$ ), T<sub>3</sub> stage and T<sub>4</sub> stage ( $P=0.008$ ). **Conclusion** Positive expression of CA125 in patients of bladder urothelial carcinoma show no correlation with the number and size of tumor, but it is associated with the pathological grading and clinical staging of tumor. With the increase of the pathological grade and clinical stage, the positive expression rate of CA125 rise gradually, which has correlation with tumor infiltration.

**【Key words】** Bladder urothelial carcinoma; CA125; Pathological grading; Clinical staging; Correlation

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其病理类型以尿路上皮癌多见,占总的病理类型的90%以上<sup>[1]</sup>,根据肿瘤的浸润程度等可以分为非肌层浸润性膀胱肿瘤和肌层浸润性膀胱肿瘤。很多非肌层浸润性膀胱肿瘤因缺乏简单有效的监测指标或未及时治疗转化为浸润性膀胱肿瘤,而发生远处转移最终死亡。目前除膀胱镜及其他影像学检查等器械检查外,没有一种简单有效的肿瘤标记物能够应用于膀胱癌的监测。CA125是一种膜抗原,存在于体腔上皮起源的各类组织中和这类组织起源的肿瘤中,是一种可以通过血清测的肿瘤相关抗原;膀胱尿路上皮癌起源于膀胱尿路上皮,近来国外学者 Ahmadi 等<sup>[2]</sup>研究表明血清 CA125 水平与膀胱尿路上皮癌预后有相关性。为探讨 CA125 表达与膀胱肿瘤间的联系,2003 年 8 月至 2015 年 3 月我科对我院就诊的 251 例膀胱尿路上皮癌患者行血清 CA125 检测,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 我科 251 例就诊患者均为膀胱尿路上皮癌(病例组),男性 129 例,女性 122 例;年龄 21~92 岁,平均(52±7)岁;肿瘤大小 0.4~5.4 cm,平均(2.1±0.5)cm;肿瘤≤1.5 cm 者 122 例,肿瘤>1.5 cm 者 129 例;单发肿瘤 157 例,多发肿瘤 94 例;病理分级 I 级 57 例, II 级 139 例, III 级 55 例;临床分期 Tis 期 14 例, T<sub>1</sub> 期 115 例, T<sub>2</sub> 期 61 例, T<sub>3</sub> 期 34 例, T<sub>4</sub> 期 27 例。选取正常人 100 例作为对照组。

1.2 方法 患者入院后行膀胱镜检查及活检病理以及 B 超、磁共振等影像学检查明确病理类型及临床分期。所有研究对象均晨时空腹抽取 5 ml 静脉血,采集后立刻分离血清,采用湖州数康生物公司试剂,采用电化学发光技术检测血清 CA125 浓度。研究定义的 CA125 正常值≤35 U/ml,>35 U/ml 即为阳性。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 病例组与对照组的 CA125 检测结果 251 例膀胱尿路上皮癌患者中 CA125 阴性表达 92 例,占 36.7%,阳性表达 159 例,占 63.3%。100 例正常人

CA125 均阴性表达。

2.2 肿瘤数目与 CA125 表达 157 例单发肿瘤中 CA125 阳性表达 100 例,94 例多发肿瘤中 CA125 阴性表达 59 例,两者比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.019, P=0.897>0.05$ )。

2.3 肿瘤大小与 CA125 表达 122 例肿瘤瘤体≤1.5 cm 患者中 CA125 阳性表达 78 例,129 例肿瘤瘤体>1.5 cm 中阳性表达 81 例,两者比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.028, P=0.984>0.05$ )。

2.4 肿瘤病理分级与 CA125 表达 57 例 G<sub>1</sub> 级肿瘤中 CA125 阳性表达 15 例,阳性率为 26.32%;139 例 G<sub>2</sub> 级肿瘤阳性表达 95 例,阳性率为 68.35%;55 例 G<sub>3</sub> 级肿瘤中阳性表达 49 例,阳性率为 89.09%。G<sub>1</sub> 级和 G<sub>2</sub> 级比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.92, P=0.041<0.05$ );G<sub>1</sub> 级和 G<sub>3</sub> 级比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.92, P=0.033<0.05$ );G<sub>2</sub> 级和 G<sub>3</sub> 级比较差异有统计学意义( $\chi^2=6.02, P=0.015<0.05$ )。

2.5 肿瘤临床分期与 CA125 表达 Tis 期 14 例 CA125 阳性表达 1 例,阳性率为 7.14%;T<sub>1</sub> 期 115 例阳性表达 64 例,阳性率为 55.65%;T<sub>2</sub> 期 61 例阳性表达 38 例,阳性率为 62.30%;T<sub>3</sub> 期 34 例阳性表达 31 例,阳性率为 91.18%;T<sub>4</sub> 期 27 例阳性表达 25 例,阳性率为 92.59%。Tis 期与 T<sub>1</sub> 期比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.063, P=0.925>0.05$ );T<sub>1</sub> 期与 T<sub>2</sub> 期比较差异有统计学意义( $\chi^2=5.01, P=0.031<0.05$ );T<sub>2</sub> 期与 T<sub>3</sub> 期比较差异有统计学意义( $\chi^2=6.74, P=0.013<0.05$ );T<sub>3</sub> 期与 T<sub>4</sub> 期比较差异有统计学意义( $\chi^2=7.27, P=0.008<0.05$ )。再进行 Tis+T<sub>1</sub> 期共 129 例有 65 例阳性表达与 T<sub>2</sub>+T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub> 期共 122 例有 94 例阳性表达比较差异有统计学意义( $\chi^2=7.59, P=0.007<0.05$ )。

## 3 讨 论

目前膀胱癌的诊断、随访和监测主要靠膀胱镜及病理检查<sup>[3]</sup>,以便观察肿瘤复发以及是否进展,但是任何肿瘤早期的分子生物学改变都早于病理改变。针对膀胱肿瘤分子生物学研究较少,目前主要是针对相关致瘤基因的研究,如 HER-2、CDC91L1 的分析<sup>[4]</sup>,该类研究仍然需要膀胱镜等有创检查获得病理组织后检查,这样就局限了这类研究的广泛开展和临床应

用,同时检查方法复杂,临床难以常规开展。相对来说临幊上有很多肿瘤都有特异性血清肿瘤标记物检测,如前列腺癌有前列腺特异性抗原检测等等,简答并且准确,可以用于肿瘤的临幊监测;那么能否有血清一种肿瘤标记物能简单有效的用于膀胱癌的监测或者评价肿瘤的预后?临幊上尚缺少这样的与膀胱肿瘤相关的特异性指标,很多临幊医师长期也在研究与其相关性的肿瘤抗原。Ahmadi 等<sup>[2]</sup>研究表明血清 CA125 水平可能与膀胱尿路上皮癌预后有相关性,CA125 的阳性表达提示肿瘤的预后不良,可以作为一个独立的因素来预测患者的生存期。CA125 是单克隆抗体(OC125)的抗原,属于 IgG1 的跨膜转运糖蛋白,CA125 含有 5979 个碱基序列,其氨基酸序列位于染色体 19 p 13.2 区域位置,具有黏蛋白分子的活性。目前通过转染技术研究表明 CA125 的基因为 MUC16<sup>[3]</sup>,CA125 结构为外形呈环形的高分子糖蛋白,糖类比例大约为 24%,其相对分子质量为 20~100 万<sup>[6]</sup>,健康成年人 CA125 的浓度≤35 U/ml。CA125 临幊主要用于妇科卵巢恶性肿瘤特别是上皮性肿瘤的生物学特性的监测<sup>[7]</sup>,膀胱尿路上皮癌起源于膀胱尿路上皮,是否能用 CA125 检测对肿瘤进行监测?部分学者做了这方面的研究,研究发现 CA125 可能对于膀胱肿瘤生物学特性的监测和预后的判断起一定作用。Manver 等<sup>[8]</sup>研究 CA125 血清水平可能与膀胱肿瘤的病理改变有相关性,其在血清中的高表达可以预测膀胱尿路上皮癌是否适宜行膀胱癌根治术,并与术后肿瘤复发率有相关性。Wiwanitikit 等<sup>[9]</sup>研究在膀胱癌根治性术前后行 CA125 检测,CA125 术后的阳性表达提示患者预后不良。也有文献报道 CA125 升高仅发生在晚期膀胱癌伴有远处转移的患者中,非肌层浸润性膀胱肿瘤及非肿瘤性泌尿系疾病患者无一例升高<sup>[10]</sup>,或者仅为膀胱局部浸润未发生转移患者也无 CA125 升高。上述研究表明 CA125 升高与膀胱癌晚期远处转移相关,CA125 升高与肿瘤进展及预后有相关性,但均未具体研究 CA125 阳性表达与膀胱尿路上皮癌病理间的联系。

本研究的目的在于研究膀胱尿路上皮癌病理水平与血清 CA125 水平的相关性。我们研究表明 CA125 阳性表达与肿瘤的数目、大小无相关性,但随着肿瘤病理级别的改变,其阳性表达率逐渐升高,提示 CA125 阳性表达率与肿瘤的恶性程度具有相关性,恶性程度越高,阳性表达率越高。随着肿瘤临幊分期的改变,CA125 阳性表达率同样逐渐升高,非肌

层浸润性膀胱肿瘤 Tis 期组与 T<sub>1</sub> 期组比较( $P>0.05$ )差异无统计学意义,余各组比较差异有统计学意义;但是把 Tis+T<sub>1</sub> 期阳性表达与 T<sub>2</sub>+T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub> 期阳性表达比较( $P<0.05$ )差异具有统计学意义,提示 CA125 阳性表达在非肌层浸润性膀胱肿瘤组与浸润性膀胱肿瘤组中有差异性,说明 CA125 阳性表达与肿瘤浸润具有相关性。在浸润性膀胱肿瘤中,T<sub>2</sub> 期 61 例 CA125 阳性表达 38 例,阳性率为 62.30%;T<sub>3</sub> 期 34 例阳性表达 31 例,阳性率为 91.18%;T<sub>4</sub> 期 27 例阳性表达 25 例,阳性率为 92.59%,提示临幊分期越高阳性表达率也越高。

综上所述,CA125 可以作为预测判断肿瘤病理恶性程度及变化和是否发生浸润进展的一个辅助临幊依据,但是能否作为膀胱癌的早期诊断和预测膀胱尿路上皮癌患者预后是否良好的指标需要多中心以及大样本的临幊随访依据来研究进一步明确。

#### 参 考 文 献

- [1] Allory Y. Classification and natural history of bladder tumors [J]. Rev Prat, 2014, 64(10): 1365-1366, 1368-1371.
- [2] Ahmadi H, Djaladat H, Cai J, et al. Precystectomy serum levels of carbohydrate antigen 19-9, carbohydrate antigen 125, and carcinoembryonic antigen: prognostic value in invasive urothelial carcinoma of the bladder [J]. Urol Oncol, 2014, 32(5): 648-656.
- [3] Ajili F, Kacem M, Tounsi H, et al. Prognostic impact of angiogenesis in nonmuscle invasive bladder cancer as defined by microvessel density after immunohistochemical staining for CD34 [J]. Ultrastruct Pathol, 2012, 36(5): 336-342.
- [4] Hammam O, Wishahi M, Hindawi A, et al. Superiority of fluorescent in situ hybridization over immunohistochemistry in detection of HER2 gene in carcinoma of the urinary bladder associated with and without schistosomiasis [J]. J Egypt Soc Parasitol, 2014, 44(3): 719-731.
- [5] Matte I, Lane D, Boivin M, et al. MUC16 mucin (CA125) attenuates TRAIL-induced apoptosis by decreasing TRAIL receptor R2 expression and increasing c-FLIP expression [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 234.
- [6] 胡越,陈小如,蔡莲莲,等.超声、肿瘤标记物及其联合诊断卵巢恶性肿瘤的价值[J].中华妇产科杂志,2003,8(11): 702-703.
- [7] 何军,韩辉,郭爱华.血清 CA125 水平临床意义的研究进展[J].新疆医科大学学报,2007,30(5): 528-529.
- [8] Manvar AM, Wallen EM, Pruthi RS, et al. Prognostic value of CA 125 in transitional cell carcinoma of the bladder [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10(12): 1877-1881.
- [9] Wiwanitikit V. CA125 for following up carcinoma of the bladder [J]. Urol Oncol, 2010, 28(2): 226.
- [10] 杨进益,王钢,刘建光,等.晚期转移性膀胱癌患者血清 CA125 检测的临床意义[J].中华泌尿外科杂志,2007,28(4): 257-259.

(收稿日期:2015-03-28)