



妇科肿瘤标志物应用专家共识

中国医师协会检验医师分会妇科肿瘤检验医学专家委员会

关键词: 妇科肿瘤; 肿瘤标志物; 共识

中图分类号: R737 文献标志码: A

Expert consensus on the application of gynecological tumor markers

Expert Committee of Gynecological Oncology Lab Medicine,
Chinese Medical Doctor Association of Lab Medicine

Key words: Gynecological oncology; Tumor marker; Expert consensus

妇科肿瘤(gynecological cancer, GC)指女性生殖系统肿瘤(本共识中特指妇科恶性肿瘤),主要包括卵巢癌(ovarian cancer, OC)、子宫颈癌(cervical cancer, CC)、子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)、外阴癌、阴道癌、输卵管癌,EC发病率最高,OC病死率最高^[1]。尽管随着科学研究的进步,GC防治工作取得了一定进展,但由于肿瘤早期诊断与定位仍存在较大困难,而且缺乏有效的疗效评估和预后监测方法,就诊患者大多已处于中晚期,GC死亡率持续上升^[2]。肿瘤标志物(tumor marker, TM)的存在或量变可提示肿瘤的性质,从而有助于了解肿瘤的发生、细胞分化及功能,在妇科肿瘤的诊断、分类、预后和复发判断及指导临床治疗中起重要作用。

在临床实践中需科学、合理地将TM应用于妇科肿瘤的筛查、诊断、疗效评估和预后监测等环节,本文参考国内外权威文献,并通过多种方式征求临床专家、检验医学工作者和生产厂商技术专家的意见,作为重要参考依据形成以下共识。

由于医学科学技术发展迅速,本共识应适时修订,以适应医学发展和临床应用的需要。

1 OC

OC是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,近

年来,OC发病率呈上升趋势,严重威胁女性生殖健康。世界范围内,每年约有20万人被诊断为OC,由于OC早期缺乏特异的临床症状和体征,约2/3的OC患者初诊时已属晚期,进一步检查发现OC肿瘤局限于卵巢的患者仅占30%,5年生存率仅有20%~36.1%^[3-4]。目前,人附睾上皮分泌蛋白4(human epididymis 4, HE4)、糖类抗原125(carbohydrate antigen, CA125)联合检测已广泛用于OC的辅助诊断,而OC风险评估法则(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)的应用更有助于临床评估女性患OC的风险^[5]。

1.1 CA125 上皮性OC抗原检测出的膜糖蛋白和体腔上皮组织衍生物,可与单克隆抗体CA125结合^[6]。其来源于胚胎发育期体腔上皮,在正常卵巢组织中不表达。

1.1.1 CA125不宜作为正常人群的OC筛查指标

CA125可对有家族史的高危女性进行OC早期诊断。可使用CA125对女性(特别是绝经后女性)盆腔肿块进行良恶性鉴别诊断,联合经阴道盆腔超声或其他标志物可提高特异性。

约20%的OC中不存在CA125,且CA125在腹膜炎、肝硬化、子宫内膜异位、月经周期和怀孕前2/3时期内可能会中等升高,在任何有良性(非肿瘤)腹

收稿日期: 2018-09-04; 网络出版时间: 2018-09-26 11:26:26

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1390.R.20180926.1738.006.html>

基金项目: 山东省重点研发(重点产业关键技术)(2016CYJS01A02)

通讯作者: 王传新。E-mail: cxwang@sdu.edu.cn

水的患者中都明显增高^[7-9]。尤其对于妊娠合并盆腔肿块的患者,单次检测 CA125 不能直接判断盆腔肿块的性质。OC 如能早期发现,其5年生存率可达90%^[10]。

1.1.2 CA125 可用于患者治疗前的随访监测,也可作为治疗后的主要监测随访指标。建议每2~4月检测1次,持续2年,之后可逐渐降低检测频率,但不适用于正在接受 CA125 抗体治疗的患者。

CA125 水平的升高早于临床检测诊断1年以上,且 CA125 持续升高的患者预后较差^[11-12], CA125 血清浓度 >35 U/mL 提示有潜在的恶性卵巢肿瘤,上皮性 OC 早期检出率约为47%,晚期占80%~90%^[13]。CA125 在参考范围内出现的急剧升高或倍增提示肿瘤复发的可能^[14]。

1.1.3 OC 患者术前、术后 CA125 水平持续升高提示预后不良。血清中 CA125 的表达水平与机体肿瘤负荷有显著的相关性。CA125 水平如降至原来水平的1/10,表明病情转归良好;首次治疗过程中 CA125 水平持续升高表明预后不佳。术后 CA125 血清水平 >65 U/mL 的患者术后生存率较差^[15]。

1.1.4 CA125 测定样品不应在月经期间采取。月经期间 CA125 血清浓度增加2~3倍,并且样品应及时离心处理后迅速测定,样品可在4℃(1~5 d)或者-20℃(2周~3个月)短期保存,或者-70℃长期保存。

1.2 HE4 HE4 也称乳清酸性蛋白(whey acidic protein, WAP)4-二硫化物核心域蛋白2,是 Kirchhoff^[16]首次从人附睾上皮成功克隆出的一种分泌型糖蛋白。HE4 作为上皮性 OC 的肿瘤标志物已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为监测疾病进展及复发的标志物^[17]。

1.2.1 HE4 在鉴别盆腔肿块、良恶性肿瘤中具有重要的诊断价值。在现有肿瘤标志物中,HE4 作为单一肿瘤标志物对 OC 的检出表现最为灵敏,灵敏度高于 CA125^[18]。且在 I、II、III 期 OC 患者中,HE4 均有较好的灵敏度表现^[19]。

93% 的 OC 患者血浆中 HE4 过度表达,而100% 的 EC 的子宫内膜样亚型显示 HE4 过表达^[20]。HE4 在 OC 患者血清中的诊断敏感度为82.5%,特异度为95%^[21]。在良性盆腔肿块中,HE4 水平有8%的升高,而 CA125 有29%的升高。

在鉴别盆腔肿块和良恶性肿瘤方面,HE4 在 OC 患者中呈非正态分布,在卵巢相关良恶性肿瘤中变化明显,在绝经前、绝经后差异均具有统计学意义,同时,随着患者 OC 病情进展分期增高,HE4 水

平随之增高。

1.2.2 HE4 用于 OC 预后判断与术后监测优于 CA125。HE4 浓度水平可反映疾病发展趋势,用于监测 OC 患者手术及化疗效果。患者手术后1周即可检测 HE4 水平,如治疗有效,HE4 水平明显下降,即可判断情况缓解和稳定;若治疗无效,HE4 水平无明显变化或呈现升高,则应及时更换治疗方案。与 CA125 的疗效判断相比,HE4 变化幅度更大,对 OC 患者预后判断更为有效。

关于 HE4 的检测频率,手术后1年内,每3个月1次,术后2~3年则每年进行2次检测,术后3年以上建议每年检测1次。如检测发现 HE4 水平轻微升高,提示可能有复发迹象,建议患者进行影像学检查,确诊复发时可及时治疗,增强临床诊治效果。

1.2.3 HE4 用于 OC 的参考值范围,应考虑年龄、绝经与否等多种影响因素。中国表观健康人群总体参考值为105.10 pmol/L,绝经前、绝经后女性 HE4 水平的参考值分别为68.96、114.90 pmol/L,绝经后水平显著升高,同时,在年龄较大(>70岁)的人群中,HE4 值升高是正常现象。

1.3 ROMA ROMA 是 Moore 等^[22]依据盆腔肿块患者绝经与否以及血清 HE4 和 CA125 双标志物的水平建立的上皮性 OC 预测模型,可将绝经前、后的患者分为高危组和低危组。鉴于 HE4 水平在绝经后高于绝经前,因此在绝经后的患者中 HE4 参考比例增加;鉴于绝经前 CA125 在良性肿块中也升高,因此在绝经前 CA125 的参考比例相应减小;在绝经后良性肿块对 CA125 的影响较少,而将其参考比例相应增大。

1.3.1 ROMA 可用于辅助评估绝经前和绝经后的妇女罹患 OC 的风险。根据 ROMA 值对盆腔肿块做风险评估,以特异度75%为截点对绝经前和绝经后妇女进行危险分组,结果发现对于绝经前妇女,≥11.65%为患 OC 高风险组,<11.65%为低风险组;而对绝经后妇女,≥31.76%为患 OC 高风险组,<31.76%为低风险组^[23]。

1.3.2 ROMA 值用于对术前盆腔肿块患者进行肿块良恶性风险评估。此风险评估有助于患者得到正确、及时的治疗,提高患者预后。

1.4 其他 OC 标志物 骨桥蛋白、动脉粥样硬化与血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、激肽释放酶(kal-likreins, KLK)、载脂蛋白(apolipoprotein A1, ApoA1)等可作为潜在的 OC 标志物。

1.4.1 骨桥蛋白可用于 OC 复发的预测。研究发

现,在边缘和浸润性 OC 中,骨桥蛋白的表达明显高于其在良性肿瘤中的表达。骨桥蛋白预测治疗引起的临床反应的敏感性低于 CA125。然而,90% 复发患者中,骨桥蛋白的增高早于 CA125,表明在检测复发性 OC 时,骨桥蛋白可能是除 CA125 外的另一种临床有效的辅助指标^[24]。

1.4.2 CA125、癌胚抗原 (carcinoma embryonic antigen, CEA)、HE4 和 VCAM-1 的组合检测可用于辅助诊断早期 OC^[25],其灵敏度为 86% 特异度为 98%。

1.4.3 ApoA1、CA125 和 β 2M 联合检测可用于早期 OC 诊断。OC 患者血清中 ApoA1 水平降低, ApoA1、CA125 和 β 2 微球蛋白 (β 2-microglobulin, β 2M) 联合检测在早期 OC 中的特异度为 98%, 敏感度为 94%^[26]。

2 CC

CC 是女性常见的恶性肿瘤,其中鳞状细胞宫颈癌占有所有 CC 的 85% ~ 90%^[27]。2015 年中国预计 CC 新发病例 9.8 万人,死亡约 3.05 万人。近年来,其发病率和死亡率呈现逐年上升趋势,且发病出现低龄化,CC 的发病形势异常严峻^[28-29]。美国妇产科医师学会 (American College Of Obstetricians And Gynecologists, ACOG) 2016 年更新发布的 CC 筛查和预防指南指出,大多数 CC 发生于从未做过 CC 筛查或筛查不充分的女性,规范的血清肿瘤标志物的检测将提高 CC 的早诊率,降低 CC 的死亡率,为提高女性生命质量提供保障。TM 异常升高可以协助早期诊断、疗效评估和治疗后的随访监测,尤其在随访监测中具有重要作用。

2.1 鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC) SCC 是肿瘤相关抗原 TA-4 的亚型,为丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,是一种糖蛋白,正常人血清含量极微 $< 1.5 \mu\text{g/L}$ 。在 28% ~ 88% 的宫颈鳞状细胞癌中检测到血清 SCC 水平升高^[30]。

2.1.1 SCC 可辅助 CC 筛查 在 CC 的早期治疗中,SCC 的水平与疾病的阶段、肿瘤的大小和基质浸润的程度有明显的相关性^[31]。但血清中 SCC 水平升高不具有特异性,可见于 83% 的 CC、25% ~ 75% 的肺鳞状细胞癌、30% 的 I 期食管癌、89% 的 III 期食管癌;也见于 OC、子宫癌和子宫颈部鳞状上皮细胞癌,检测报告时注意结合临床病情。

2.1.2 SCC 可用于 CC 的预后评估 SCC 是 CC 患者治疗前最佳独立预后因子,预测效果优于淋巴结

阴性对预后的判断,其水平升高对预后具有预测价值^[32]。

2.1.3 SCC 可用于 CC 的疗效监测 可通过治疗前 SCC 水平检测,预测治疗响应状况^[33]。对于单独进行放疗或者放化疗的患者,SCC 持续增长意味着肿瘤生长或者癌细胞已扩散至辐射区域以外。

2.1.4 SCC 可用于 CC 的复发监测 术后患者 SCC 水平连续升高,提示肿瘤复发。血清 SCC 浓度升高先于临床检测到 CC 复发^[34],因此可作为 CC 复发的标志物。

2.1.5 标本处理 分析前毛发或者唾液的污染以及肾衰会导致 SCC 浓度升高,应注意严格操作。

2.2 CEA 1965 年由 Gold 和 Freedman 首先从结肠癌和胚胎组织中提取的一种肿瘤相关抗原,是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面,是细胞膜的结构蛋白。在细胞浆中形成,通过细胞膜分泌到细胞外,然后进入周围体液。CEA 存在于 2 ~ 6 个月胎儿的胃肠道、肝脏和胰腺中,出生后血清中含量很低。血清 CEA 正常参考值 $< 5 \mu\text{g/L}$ 。

2.2.1 CEA 可用于 CC 早期筛查,但特异性较差,需结合其他标志物。CEA 是一个广谱型 TM,可见于妇科肿瘤、肺癌、结直肠癌及其他多种恶性肿瘤,也可见于老年人和某些非肿瘤性疾病如肠道良性疾病等,其单一水平升高难以诊断恶性肿瘤。

2.2.2 CEA 应用于 CC 的鉴别诊断、病情监测和预后评估 CEA 水平升高可作为 CC 预后指标^[35-36]。对于宫颈腺癌患者预测效果等同淋巴结阴阳性对预后的判断,可通过治疗前 CEA 水平检测,预测辅助治疗响应状况。

2.2.3 标本处理 分析前唾液污染样本会导致 CEA 浓度升高,应注意严格操作。

2.3 高风险人乳头状瘤病毒 (high risk human papilloma virus, HR-HPV) HPV 是一种属于乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属,是球形 DNA 病毒,能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。几乎所有 (99.7%) 的 CC 都是 HPV 感染所引起,HPV 感染不仅导致 CC,90% 的肛门癌、40% 的外阴/阴道癌和 12% 的头颈癌与 HPV 感染密切相关。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的推荐,30 ~ 65 岁之间的妇女均应进行 HR-HPV 检测筛查,高危人群如 HIV 感染、器官移植、长期应用皮质激素的妇女起始年龄应相应提前至 25 岁。

2.3.1 HPV-DNA 型感染是 CC 发生的高危因素,可作为单独的筛查手段。持续的 HR-HPV 感染是

宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)发生发展的必要条件^[37]。在临床研究中, HPV-DNA 检测比细胞学检测更为敏感。因此, 子宫颈抹片检查(pap smears, PAP)和 HPV 检测均呈现阴性结果的妇女可以被认为是没有 CIN 2 级、CIN 3 级或 CC 的风险^[38-39]。HPV-DNA 可能是 CC 复发的早期检测标志物, 在与 HPV 相关的 CC 患者中, HPV 突变体被认为是高度特异性的分子标志物。

2.3.2 标本处理 HPV 检查前 3 d 内不要做阴道冲洗或使用阴道内药物 24 h 内不要有性生活, 避开月经期。

3 其他妇科肿瘤

EC 是女性生殖道中最常见的恶性肿瘤。EC 的影响因素包括: 雌激素水平升高(由肥胖、糖尿病和高脂饮食引起)、初潮年龄早、更年期晚、年龄较大(≥ 55 岁)等。目前因预期寿命延长和肥胖的多发, EC 的发病率也逐渐增加。CA125 对 EC 临床分期、肿瘤侵袭、肿瘤分级具有重要意义, 但由于其特异性不高, 在子宫肌瘤等妇科良性疾病和其他恶性肿瘤(如上皮性 OC、输卵管癌)以及孕期、月经期间, 都有不同程度的升高, 故不推荐 CA125 单独用于 EC 的早期诊断和筛查, 推荐 CA125 仅限于 EC 晚期的诊断^[40], 评估 EC 复发及病情发展。对于诊断早期 EC, HE4 水平相较血清 CA125 特异性无明显差异, 敏感性更高, 因而推荐考虑 HE4 作为 EC 早期诊断和个体化治疗的参考指标, 并可联合 CA125 评估 EC 预后。

原发性输卵管癌(primary carcinoma of fallopian tube, PFTC)占妇科恶性肿瘤的 0.14%~1.8%, 发生率低于 CC、宫体癌、OC、外阴癌、阴道癌, 是少见的女性生殖系统恶性肿瘤^[41], 平均每年每百万女性中有 3.6 人患病^[42]。血清 CA125 在判断绝经后妇女附件肿物良恶性方面的精确性虽已达到 77%^[43], 但特异性不高, 不推荐使用 CA125 诊断 PFTC。因其水平与 PFTC 的病情变化相一致, 常领先于临床或放射学诊断疾病复发 3 个月^[44], 推荐将 CA125 用于 PFTC 的疗效评价、预后观察、复发及治疗后随访。此外, 基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinases 2, MMP-2)^[45]、P53 基因的突变^[46]、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen PCNA)^[47]、环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)及 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)基因^[48]在 PFTC 中均有较高程度的表达, 但尚未经临床大样本

验证, 故不推荐以上标志物用于预后判定和疗效监测的常规检测项目。

外阴癌、阴道癌较罕见, 分别占女性生殖道原发性肿瘤的 3%~5%、1%, 好发于绝经后妇女, 发生率随着年龄的增加呈上升趋势^[49], 近年来, 其发病年龄呈低龄化(35~64岁), 可能与 HPV 患病率增加有关^[50]。由于患者病变部位的隐匿性, 症状的易混淆性, 以及临床上激素类、抗真菌药物的滥用, 此类妇科肿瘤的早期检测和精确定位仍是一大难题, 但此类妇科罕见肿瘤尚未有相关 TM 的发现, 因此, 亟待发现适用于外阴癌、阴道癌等肿瘤筛查、诊断及预后评估的 TM。

4 小结

TM 广泛存在于肿瘤组织、组织液、血液、分泌液中, 而在正常组织中含量甚微或不产生, 可用生物化学、免疫学及分子生物学等方法检测, 故被广泛应用于临床。TM 的检测对肿瘤辅助诊断及判断肿瘤的治疗效果、预后和转归都具有重要意义, 但现有标志物在敏感性和特异性两方面都无法满足早期诊断要求, 因而 TM 在肿瘤早期筛查中仍具有一定的局限性。在实际工作中为了提高早期肿瘤的检出率, 增强 TM 的敏感性和特异性, 需要进行多项 TM 的联合检测, 但联合检测的各标志物必须经科学分析、严格筛选, 合理选择最佳的 TM 组合。目前, TM 主要应用于对高危人群的筛查、辅助诊断、诊疗检测、疗效判断以及定期随访检测。由于目前测定 TM 系统众多, 各系统间对于同一标志物测定结果缺乏可比性, 随访时最好选择同一或相同检测系统。

我国每年妇科肿瘤发病患者数量多, 近年来, 妇科肿瘤的发病率逐年上升, 仅次于肺癌、肝癌, 成为女性致死率第 3 位的疾病, 其中妇科肿瘤患者以中晚期较多。根据我国国情, 妇科肿瘤医生应该设计更多前瞻性研究和回顾性研究, 以获得中国人群的相关研究数据, 做好中国的妇科肿瘤诊疗路径, 同时利用分子生物学和基因组大数据, 进行科学分析, 推动中国人群妇科 TM 参考范围建立, 更好指导中国医生使用 TM 检测结果进行临床诊疗, 切实提高我国妇科肿瘤患者的生活质量与总生存率。

本版共识专家组成员(按姓氏拼音为序): 杜鲁涛, 山东大学第二医院检验医学中心; 段勇, 昆明医学院第一附属医院检验科; 阿祥仁, 青海省人民医院检验医学中心; 公衍文, 山东大学第二医院检验医学中

心; 胡成进 解放军济南军区总医院检验科; 秦雪, 广西医科大学第一附属医院临床医学; 宋卫青, 青岛市市立医院检验科; 王传新, 山东大学第二医院检验医学中心, 山东省肿瘤标志物检测工程实验室; 王立水, 山东大学齐鲁医院检验医学中心; 张金艳, 河北医科大学第四医院检验科; 张义, 山东大学齐鲁医院检验医学中心; 郑磊, 南方医科大学南方医院检验科

本版共识执笔人:

杜鲁涛(lutaodu@sdu.edu.cn)

靖旭(jingxu1990@126.com)

段伟丽(15665823212@163.com)

参考文献:

- [1] Collins Y, Holcomb K, Chapman-Davis E, et al. Gynecologic cancer disparities: a report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(2): 353-361.
- [2] Bourla AB, Zamarin D. Immunotherapy: new strategies for the treatment of gynecologic malignancies [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(1): 59-66, 69.
- [3] Su Z, Graybill WS, Zhu Y. Detection and monitoring of ovarian cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 415: 341-345. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.058.
- [4] 邹瑟音, 夏勇, 梁思宇, 等. 联合检测肿瘤标志物在卵巢癌诊断中的临床应用评价 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(23): 3316-3317.
- [5] 张宏兴. 血清 CA125, CA199, CEA, AFP 联合在卵巢癌诊断中应用价值研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 25(3): 4247-4249.
ZHANG Hongxing. Study on application value of joint detection of serum CA125, CA19-9, CEA, and AFP in diagnosis of ovarian cancer [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2013, 25(3): 4247-4249.
- [6] Rein BJ, Gupta S, Dada R, et al. Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer [J]. *J Oncol*, 2011, 2011: 475983. doi: 10.1155/2011/475983.
- [7] Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration [J]. *J Surg Oncol*, 2000, 75(4): 264-265.
- [8] Buamah PK, Skillen AW. Serum CA 125 concentrations in patients with benign ovarian tumours [J]. *J Surg Oncol*, 1994, 56(2): 71-74.
- [9] Niloff JM, Klug TL, Schaeztl E, et al. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148(8): 1057-1058.
- [10] Su Z, Graybill WS, Zhu Y. Detection and monitoring of ovarian cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 415: 341-345. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.058.
- [11] Tate S, Hirai Y, Takeshima N, et al. CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(1): 143-149.
- [12] Le T, Faught W, Hopkins L, et al. Importance of CA125 normalization during neoadjuvant chemotherapy followed by planned delayed surgical debulking in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, 30(8): 665-670.
- [13] Dupont J, Tanwar MK, Thaler HT, et al. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3330-3339.
- [14] Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(36): 9338-9343.
- [15] Rustin GJ, Nelstrop AE, McClean P, et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125 [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(5): 1545-1551.
- [16] Kirchoff C. Molecular characterization of epididymal proteins [J]. *Rev Reprod*, 1998, 3(2): 86-95.
- [17] Montagnana M, Danese E, Giudici S, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application [J]. *Adv Clin Chem*, 2011, 55: 1-20.
- [18] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 402-408.
- [19] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3): 374-382.
- [20] Drapkin R, Von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [21] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(1): 167-172.
- [22] Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(3): 228. e1-228. e6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.043.
- [23] Tian Y, Wang C, Cheng L, et al. Determination of reference intervals of serum levels of human epididymis protein 4 (HE4) in Chinese women [J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8(1): 72.
- [24] Kim JH, Skates SJ, Uede T, et al. Osteopontin as a po-

- tential diagnostic biomarker for ovarian cancer [J]. *JAMA*, 2002, 287(13): 1671-1679.
- [25] Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimer assay for early detection of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2159-2166.
- [26] Pal MK, Rashid M, Bisht M. Multiplexed magnetic nanoparticle-antibody conjugates (MNPs-ABS) based prognostic detection of ovarian cancer biomarkers, CA-125, beta-2M and ApoA1 using fluorescence spectroscopy with comparison of surface plasmon resonance (SPR) analysis [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 73: 146-152. doi: 10.1016/j.bios.2015.05.051.
- [27] Richardson MA. Complementary and alternative therapy use in gynecologic oncology: implications for clinical practice [J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 84(3): 360-362.
- [28] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [29] Du PL, Wu KS, Fang JY, et al. Cervical Cancer Mortality Trends in China, 1991-2013, and Predictions for the Future [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15): 6391-6396.
- [30] Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, et al. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100(4): 781-787.
- [31] Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(5): 451-457.
- [32] Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 77(1): 164-170.
- [33] Chou CY, Wang ST, Kuo HC, et al. Serum level of squamous cell carcinoma antigen and tumor size are useful to identify preoperatively patients at high risk of cervical cancer [J]. *Cancer*, 1994, 74(9): 2497-2501.
- [34] Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 1994, 55(2): 169-173.
- [35] Lo Gerfo P, Krupey J, Hansen HJ. Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(3): 138-141.
- [36] Borrás G, Molina R, Xercavins J, et al. Tumor antigens CA 19.9, CA 125, and CEA in carcinoma of the uterine cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 57(2): 205-211.
- [37] Kjaer SK, Van Den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study [J]. *BMJ*, 2002, 325(7364): 572.
- [38] Castle PE, Solomon D, Schiffman M, et al. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(14): 1066-1071.
- [39] Walker JL, Wang SS, Schiffman M, et al. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(2): 341-348.
- [40] 桑勇先. CA125的研究进展 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(12): 451-453.
- [41] Liu L, Xu X, Jia L, et al. Primary fallopian tube carcinoma—a retrospective analysis of 66 cases [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015, 36(2): 161-167.
- [42] Kalampokas E, Sofoudis C, Boutas I, et al. Primary fallopian tube carcinoma: a case report and mini-review of the literature [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(5): 595-596.
- [43] Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(5): 679-691.
- [44] Levy T, Weiser R, Boaz M, et al. The significance of the pattern of serum CA125 level ascent to above the normal range in epithelial ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 165-168.
- [45] Papadimitriou CA, Markaki S, Lianos E, et al. Clinicopathological features of primary fallopian tube carcinoma: a single institution experience [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009, 30(4): 389-395.
- [46] Rosen AC, Ausch C, Klein M, et al. p53 expression in fallopian tube carcinomas [J]. *Cancer Lett*, 2000, 156(1): 1-7.
- [47] Halon A, Rabczynski J. PCNA and laminin as prognostic factors in primary Fallopian tube carcinoma [J]. *Folia Morphol*, 2003, 62(4): 475-478.
- [48] Wang F, Sun GP, Zou YF, et al. Expression of COX-2 and Bcl-2 in primary fallopian tube carcinoma: correlations with clinicopathologic features [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2011, 49(3): 389-397.
- [49] Chhabra S, Bhavani Mandeshpande A. Trends of vulvar cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2014, 34(2): 165-168.
- [50] Del Pino M, Rodriguez-Carunchio LandOrdi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma [J]. *Histopathology*, 2013, 62(1): 161-175.

(编辑: 房红娟)