

血清肿瘤标记物在视网膜母细胞瘤诊断中的研究

唐芳政, 刘智屏, 张朝霞, 贾晓静, 陈俐丽, 肖智辉

引用:唐芳政,刘智屏,张朝霞,等. 血清肿瘤标记物在视网膜母细胞瘤诊断中的研究. 国际眼科杂志 2021;21(4):715-717

基金项目:深圳市科技研发资金知识创新计划基础研究项目 (No.JCYJ20140416122811998)

作者单位:(518020)中国广东省深圳市人民医院(暨南大学第二临床学院,南方科技大学第一附属医院)儿科

作者简介:唐芳政,毕业于暨南大学,硕士,主治医师,研究方向:小儿血液肿瘤及肾脏疾病。

通讯作者:刘智屏,毕业于暨南大学,硕士,主任医师,研究方向:小儿血液肿瘤. lzp9742@163.com

收稿日期:2020-07-22 修回日期:2021-03-05

摘要

目的:探讨血清肿瘤标记物神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖蛋白抗原 CA153、CA199 在视网膜母细胞瘤(RB)患者血清中的分泌水平。

方法:选取 2017-10/2019-10 在深圳市人民医院进行化疗且临床资料完整的 RB 患儿 42 例为研究对象,检测首次化疗前空腹静脉血血清中肿瘤标记物 NSE、CA153、CA199 水平,比较不同性别、不同临床分期、单双眼受累患者血清肿瘤标记物水平的差异。

结果:晚期组患儿血清肿瘤标记物 NSE、CA153、CA199 水平平均高于早中期组 ($49.69 \pm 18.45\text{ng/mL}$ vs $36.18 \pm 14.92\text{ng/mL}$, $22.38 \pm 12.03\text{U/mL}$ vs $15.10 \pm 8.32\text{U/mL}$, $46.44 \pm 18.76\text{U/mL}$ vs $30.21 \pm 24.03\text{U/mL}$, $P < 0.05$), 但不同性别、单双眼受累患儿血清各肿瘤标记物水平均无明显差异 ($P > 0.05$)。

结论:血清 NSE、CA153、CA199 在临床晚期 RB 患者血清中的分泌水平明显高于早中期患者,其对 RB 分期诊疗可能具有重要意义。

关键词:视网膜母细胞瘤;肿瘤标记物;神经元特异性烯醇化酶;糖蛋白抗原

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.31

Study on serum tumor markers in retinoblastoma

Fang-Zheng Tang, Zhi-Ping Liu, Zhao-Xia Zhang, Xiao-Jing Jia, Li-Li Chen, Zhi-Hui Xiao

Foundation item: Basic Research Project of Shenzhen Science and Technology R&D Fund Knowledge Innovation Plan (No. JCYJ20140416122811998)

Department of Pediatrics, Shenzhen People's Hospital (the Second Clinical Medical College, Jinan University; the First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zhi-Ping Liu. Department of Pediatrics, Shenzhen People's Hospital (the Second Clinical Medical College, Jinan University; the First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518020, Guangdong Province, China. lzp9742@163.com

Received:2020-07-22 Accepted:2021-03-05

Abstract

• **AIM:** To investigate the secretion levels of serum tumor markers neuron specific enolase (NSE), glycoprotein antigen CA153 and CA199 in patients with retinoblastoma (RB).

• **METHODS:** Data of 42 RB patients who received chemotherapy at Shenzhen People's Hospital between October 2017 and October 2019 were collected. The RB group was regrouped according to early and mid-term/advanced stages, and single/double eye involvement, the levels of serum tumor markers were compared between these subgroups and different genders.

• **RESULTS:** The levels of tumor markers NSE, CA153 and CA199 in the advanced group were higher than those in the early and mid-term groups ($49.69 \pm 18.45\text{ng/mL}$ vs $36.18 \pm 14.92\text{ng/mL}$, $22.38 \pm 12.03\text{U/mL}$ vs $15.10 \pm 8.32\text{U/mL}$, $46.44 \pm 18.76\text{U/mL}$ vs $30.21 \pm 24.03\text{U/mL}$, $P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in expression between the groups of different genders and single and binocular involvement ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Serum NSE, CA153 and CA199 are significantly increased in advanced group than early and mid-term group, and they are of great significance in the diagnosis and treatment of RB. The difference between NSE in single and double eyes is worthy of further study.

• **KEYWORDS:** retinoblastoma; tumor markers; neuron specific enolase; carbohydrate antigen

Citation: Tang FZ, Liu ZP, Zhang ZX, et al. Study on serum tumor markers in retinoblastoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(4):715-717

0 引言

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是起源于视网膜胚胎性核层细胞的恶性肿瘤,单双眼均可受累,婴幼儿为高发人群^[1],发病率可达 1/20000,每年在全球范围内有 3000 例 RB 患儿死亡^[2],严重危害儿童健康。生存率与早期诊断水平、社会经济发展水平等多因素有关,不同国家的 RB 生存率存在明显差异,RB 在美国等发达国家能达到 95% 的生存率^[3],而在经济欠发达国家,生存率低至 5%^[4]。目前治疗水平渐趋成熟^[5],但受限于早期诊断技术,临床上难以早期发现 RB,因此患儿就诊时多处在中晚期,导致死亡率及致残率极高,故提高早期诊断水平具

有十分重要的现实意义。刘智屏等^[6-7]学者发现血清肿瘤标记物中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖蛋白抗原CA153、CA199水平在RB的分泌水平较高,可作为RB的肿瘤标记物,本研究在此基础上进一步分析不同性别、不同分期RB各血清肿瘤标记物的差异,进一步明确其对RB的诊断价值,为提高早期诊断率及治疗提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2017-10/2019-10期间在深圳市人民医院儿内科进行化疗的RB患儿42例为研究对象,其中男22例(52%),女20例(48%);年龄5~59(平均23±18)mo;单眼受累23例(55%),双眼受累19例(45%)。根据国际RB分期(intraocular international retinoblastoma classify, IIRC)将眼内期RB分为A~E期^[8],其中A~C期22例,D~E期20例。纳入标准:根据眼眶CT、眼底检查、双眼彩色超声多普勒检查确诊为RB,且肿瘤局限于眼内的患儿。排除同时患有其他肿瘤疾病的患儿。本研究已获医院伦理委员会批准,所有患儿入选前均与其监护人签署知情同意书。

1.2 方法 所有患儿首次化疗前于清晨起床后在空腹状态下采集非抗凝静脉血3mL,常温静置30min后置于离心机离心10min,分离血清保存于-20℃冰箱内待测。使用Roche公司Cobase 601全自动化学发光免疫分析仪及原装配套试剂盒采用化学发光法测定血清NSE、CA199、CA153水平,所有步骤均按照说明书进行严格操作。各肿瘤标记物参考值范围:NSE<15.2ng/mL,CA199<39U/mL,CA153<25U/mL,检测结果大于参考值则视为阳性结果。

统计学分析:应用SPSS 20.0统计软件处理各项数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床分期患儿血清各肿瘤标记物水平比较 根据国际RB分期情况,将患儿分为早中期组(A~C期)和晚期组(D~E期),早中期组22例,其中男12例,女10例,年龄24±15mo,家族遗传阳性3例,阴性19例;晚中期组20例,其中男10例,女10例,年龄28±20mo,家族遗传阳性1例,阴性19例;两组患儿上述基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),但晚期组患儿血清肿瘤标记物NSE、CA153、CA199水平均高于早中期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 不同受累眼数患儿血清各肿瘤标记物水平比较 根据单双眼受累情况,将患儿分为单眼受累组和双眼受累组,单眼受累组23例,其中男11例,女12例,年龄27±16mo,家族遗传阳性2例,阴性21例;双眼受累组19例,其中男11例,女8例,年龄25±20mo,家族遗传阳性2例,阴性17例;两组患儿上述基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),且两组患儿血清NSE、CA153、CA199水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 不同性别患儿血清各肿瘤标记物水平比较 根据性别,将患儿分为男性组和女性组,其中男性组22例,年龄26±19mo,家族遗传阳性2例,阴性20例;女性组20例,年龄22±16mo,家族遗传阳性2例,阴性18例;两组患儿上述基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),且两组患儿血清NSE、CA153、CA199水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表1 不同临床分期患儿血清各肿瘤标记物水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NSE(ng/mL)	CA153(U/mL)	CA199(U/mL)
早中期组	22	36.18±14.92	15.10±8.32	30.21±24.03
晚期组	20	49.69±18.45	22.38±12.03	46.44±18.76
t		2.620	2.299	2.422
P		0.012	0.027	0.020

表2 不同受累眼数患儿血清各肿瘤标记物水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NSE(ng/mL)	CA153(U/mL)	CA199(U/mL)
单眼受累组	23	35.90±16.13	15.06±10.18	39.15±21.93
双眼受累组	19	45.83±16.75	19.20±11.79	48.28±26.88
t		1.952	1.221	1.213
P		0.058	0.229	0.232

表3 不同性别患儿血清各肿瘤标记物的水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NSE(ng/mL)	CA153(U/mL)	CA199(U/mL)
男性组	22	38.32±17.21	20.75±11.66	39.98±27.64
女性组	20	40.12±17.89	19.32±10.17	37.03±29.51
t		0.332	0.422	0.335
P		0.742	0.676	0.740

3 讨论

目前确诊RB的方法主要依靠眼底照相、眼部CT及超声等常规检测技术,但这些常规技术手段均难以做到早期发现及诊断,从而导致RB的确诊通常发生在疾病的中晚期,给患儿的生存及生活质量带来较大危害。随着分子生物学的发展和进步,血清肿瘤标记物在临床上已被广泛应用于多种肿瘤临床诊断^[9-11],也已成为监测肿瘤的重要手段之一。血清肿瘤标记物是由肿瘤细胞自身产生并释放,它在体液里的存在和不同时期含量变化在临床上具有重要的参考价值,可以明确肿瘤的发生、治疗及预后评判。如何确定一个理想的血清肿瘤标记物是目前的难题,如何筛选这类理想的血清肿瘤标记物也是热门研究方向之一。一个好的血清肿瘤标记物不仅应密切符合该肿瘤的临床病理特征而且还需具备较高特异性及灵敏度,这样才能更好地提高早期癌症的诊断率和监测治疗效果。

国内学者刘智屏选择7个常用血清肿瘤标记物进行研究,发现NSE、CA199、CA153可能是作为RB诊断及疗效监测的理想标记物。NSE主要储存于脑组织等中枢神经系统的神经元,神经内分泌细胞中也有一定量的储存,已经被证实是神经损伤、神经内分泌肿瘤如小细胞肺癌、神经母细胞瘤的特异性标志之一,得到较为广泛的研究和应用。既往研究也发现NSE对于RB诊断同样具有较大的价值^[12]。CA199是黏液糖蛋白抗原,是肿瘤与机体相互作用后生成,正常体液中含量极低,广泛存在于消化道上皮细胞膜,常用于消化道癌症及妇科癌症的治疗及预后检测,当病情好转该值会降低,若指数再次上升,需要高度注意肿瘤复发转移的可能^[13-14]。CA153是由腺体分泌的上皮糖蛋白,参与了肿瘤进展、启动和转移,当出现癌变时会出现高表达,而且中晚期的检出率较早期明显增高,提示CA153检出率的变化趋势与乳腺癌临床分期相关^[15],是乳腺癌重要的肿瘤标记物之一。本研究发现,NSE、CA199、CA153水平在不同性别RB患儿血清中的表达并

无统计学差异,但随着 RB 病情进展,临床分期越往后,其水平越高,尤其是 NSE 的水平,晚期组明显高于早中期组,差异具有统计学意义,可能与 RB 对神经元持续损害、肿瘤本身释放 NSE 有关,这与吴星等^[16]研究结果基本一致。CA199 和 CA153 由于肿瘤与机体不断相互作用、参与疾病进程,随着时间的持续而逐渐出现高浓度、高表达,刘智屏等^[6]发现 CA199 和 CA153 在 RB 中表达特异度较高,但灵敏度均较低,而 NSE 恰好相反,因此 NSE、CA199、CA153 这三个血清肿瘤标记物联合可能对判断 RB 预后及临床分期具有较大价值。本研究中,单眼受累组和双眼受累组患儿血清 NSE、CA199、CA153 的水平差异并无统计学意义,提示单眼或双眼受累并不影响三个指标的水平,但双眼受累组中 NSE 水平上升的结果仍然需要值得注意,较之单眼受累组,其水平较 CA199、CA153 升高得更为明显,虽无统计学差异,但可能与本研究纳入样本量较少有关,故研究结论具有一定的局限性。未来在扩大样本量的同时,可结合单双眼病情程度、化疗时间、眼科手术方式等因素进行分组研究比较,以便更准确地了解各肿瘤标记物在 RB 中的临床意义。

参考文献

- 1 钱诚,张成娟,王炜,等. 视网膜母细胞瘤的遗传学特征及临床筛查与治疗. 国际眼科杂志 2019; 19(7):1134-1137
- 2 Chen J, Rodriguez C, Monestel R, et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of patients with a retinoblastoma diagnosis experience in the CostaRica National Children's Hospital Oncology Unit from January 2009 to December 2015. *Ecancel* 2017; 11(7):1-9
- 3 Soliman SE, Racher H, Zhang C, et al. Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma An Update. *Asia Pac J Ophthalmol* 2017; 6(2): 197-207
- 4 Singh G, Daniels AB. Disparities in retinoblastoma presentation,

treatment and outcomes in developed and less developed countries. *Semin Ophthalmol* 2016; 31(4): 310-316

- 5 余瑜,马晓利,徐艳珍. VEC 方案联合激光治疗 RB 眼内期患儿的效果与安全性. 国际眼科杂志 2019; 19(5):860-862
- 6 刘智屏,周克英,陈俐丽,等. 视网膜母细胞瘤相关血清肿瘤标记物的初步研究. 中国当代儿科杂志 2017; 19(3):318-321
- 7 刘智屏,李博,陈俐丽,等. 视网膜母细胞瘤肿瘤标志物筛选研究. 中国全科医学 2017; 20(18):2213-2217
- 8 Berry JL, Jubran R, Kim JW, et al. Long-term outcomes of group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(4): 688-693
- 9 Chen H, Werner S, Butt J, et al. Prospective evaluation of 64 serum autoantibodies as biomarkers for early detection of colorectal cancer in a true screening setting. *Oncotarget* 2016; 7(13): 16420-16432
- 10 Kunizaki M, Fukuda A, Wakata K, et al. Clinical significance of serum p53 antibody in the early detection and poor prognosis of gastric cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(4): 1979-1984
- 11 Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(5): CD012179
- 12 胡慧敏,王一卓,黄东生,等. 213 例视网膜母细胞瘤患儿血清 NSE 值分析. 国际儿科学杂志 2013; 40(5):535-537
- 13 易启华,陈琳,郑莹. 术前 CA199 与 CA125 对早期宫颈腺癌转移及预后预测价值分析. 中国妇产科临床杂志 2020; 21(1): 31-33
- 14 张家敏,庄波,刘栋,等. 血清 CA19-9 和 CEA 在基层医院胰腺癌筛查中的诊断价值. 中华胰腺病杂志 2020; 20(1): 63-65
- 15 黄焯,王飞,杨晓燕,等. 血清肿瘤标志物联合检测在维吾尔族乳腺癌诊断中的应用价值. 新疆医科大学学报 2017; 40(4): 437-441
- 16 吴星,刘爽,苗永红,等. 眼内期视网膜母细胞瘤患儿血清神经元特异性烯醇化酶和乳酸脱氢酶水平监测意义. 中华实用诊断与治疗杂志 2018; 32(12): 1184-1185