

血清 VEGF-C 和 CA125 联合检测对卵巢癌淋巴结转移的预测价值

祝英杰,阮友琴,赵艳艳,谭树芬,刘莹,张一

Serum VEGF-C Combined with CA125 Assay for Detecting Lymph Node Metastasis of Ovarian Cancer

Zhu Yingjie, Ruan Youqin, Zhao Yanyan, Tan Shufen, Liu Ying, Zhang Yi

Department of Gynecological Neoplasm, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650118, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum VEGF-C, CA125 level and retroperitoneal lymph node metastasis of ovarian cancer patients. Aiming at finding the serological indicator which can predict retroperitoneal lymph node metastasis of ovarian epithelial cancer. **Methods** Before the treatment, ovarian epithelial cancer patients' serum VEGF-C and CA125 level were tested by ELISA and electrochemiluminescence respectively. Experimental group consisted of 66 cases of ovarian cancer patients who had accepted the retroperitoneal lymph node cleaning surgery, and the control group were 53 cases of benign ovarian tumor patients. **Results** Positive correlation was found between serum CA125 and VEGF-C level ($r=0.36, P<0.05$). Both serum levels of CA125 and VEGF-C in ovarian cancer patients were significantly higher than those in patients with benign ovarian tumor ($P<0.01$ and $P<0.05$, respectively); serum CA125 ≤ 756 ku/L group, retroperitoneal lymph node metastasis rate (32.4%) was less than (59.4%) ($P=0.028$) of CA125 >756 ku/L group. At the initial diagnosis, the rate (34.37%) of retroperitoneal lymph node metastasis of ovarian epithelial cancer patients with serum VEGF-C ≤ 2400 pg/ml was less than that (55.9%) of patients with serum VEGF-C >2400 pg/ml, but the difference was not statistically significant ($P=0.079$). As for ovarian epithelial cancer patients, there were 18 cases in serum VEGF-C ≤ 2400 pg/ml and CA125 ≤ 756 group, and the retroperitoneal lymph node metastasis rate was 27.78% at the initial diagnosis. meanwhile, there were also 18 cases in serum VEGF-C >2400 pg/ml and CA125 >756 group, but the retroperitoneal lymph node metastasis rate was 77.78%, the difference was statistically significant ($P=0.022$). **Conclusion** The serum level of CA125 might play as the reference indicator for the prediction of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with ovarian cancer. Combination detection of serum CA125 and VEGF-C will do better in predicting retroperitoneal lymph node metastasis of ovarian cancer.

Key words: Vascular endothelial growth factor-c (VEGF-C); CA125; Serum; Ovarian cancer; Lymph node metastasis

摘要:目的 探讨卵巢癌患者血清 VEGF-C(血管内皮生长因子 C)及 CA125(癌胚抗原 125)水平与卵巢癌腹膜后淋巴结转移之间的相关性。旨在发现预测上皮性卵巢癌腹膜后淋巴结转移的血清学指标。**方法** 上皮性卵巢癌患者治疗前采用酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 VEGF-C 水平;采用电化学发光法(electrochemiluminescence)检测血清 CA125 水平。卵巢癌行腹膜后淋巴结清扫术患者 66 例为实验组,卵巢良性肿瘤 53 例为对照组。**结果** 血清 CA125 与 VEGF-C 水平之间呈正相关($r=0.36, P<0.05$);卵巢癌患者血清 CA125 水平明显高于良性对照组($P<0.01$),VEGF-C 水平明显高于良性对照组($P<0.05$);血清 CA125 ≤ 756 ku/L 组腹膜后淋巴结转移率(32.4%)低于 CA125 >756 ku/L 组(59.4%) ($P=0.028$);上皮性卵巢癌患者初诊时血清 VEGF-C ≤ 2400 pg/ml 组腹膜后淋巴结转移率(34.37%)低于 VEGF-C >2400 pg/ml 组(55.9%),但差异无统计学意义($P=0.079$);上皮性卵巢癌患者初诊时血清 VEGF-C ≤ 2400 pg/ml 且 CA125 ≤ 756 ku/L 组 18 例,腹膜后淋巴结转移率 27.78%。血清 VEGF-C >2400 pg/ml 且 CA125 >756 ku/L 组 18 例,腹膜后淋巴结转移率 77.78%,两组比较差异有统计学意义($P=0.022$)。**结论** 血清 CA125 水平可以作为预测卵巢癌腹膜后淋巴结转移的参考指

标;血清 VEGF-C 水平联合 CA125 水平检测能更好地预测卵巢癌腹膜后淋巴结转移。

关键词: 血管内皮生长因子 C; 癌胚抗原 125; 血清; 卵巢肿瘤; 淋巴结转移

中图分类号: R737.31; R730.3

文献标识码: A

收稿日期:2012-05-10;修回日期:2012-09-21

基金项目: 云南省应用基础计划基金资助项目(2011 FZ131);云南省教育厅重点课题基金资助项目(08z0031);云南省卫生科技计划基金资助项目(2011ws0072)

作者单位: 650118 昆明,昆明医学院第三附属医院(云南省肿瘤医院)妇瘤科

作者简介: 祝英杰(1966-),女,硕士,副主任医师,主要从事妇科肿瘤的诊治

0 引言

卵巢癌腹膜后淋巴结转移率随期别升高呈增加趋势。目前,NCCN 已将腹膜后淋巴结清扫术列入卵巢癌分期手术范围,但早期卵巢癌患者淋巴结转移率很低,I 期(除外淋巴结转移因素)只有 0~12%。因此,淋巴结清扫术有一定的盲目性,给淋巴结转移阴性患者增加了不必要的手术创伤,并且破坏了淋巴系统免疫防线,削弱了患者的免疫力,可能起到促进残余肿瘤发展的作用。如果手术前能够正确估计淋巴结转移状况,对患者施行选择性淋巴结清扫术,可能更有益于患者的治疗。

CA125 为上皮性卵巢癌肿瘤标志物。血清 CA125 水平与肿瘤状况有关。运用 CA125 对卵巢癌筛查、诊断、病情监测、指导手术和预测预后已进行大量临床研究,证实其对卵巢癌的诊治具有重要参考价值,是一项较可靠的监测指标。但其与卵巢癌淋巴结转移关系报道较少。

血管内皮生长因子 C(VEGF-C)又称淋巴管生成因子,是从人前列腺癌细胞株(PC-3)中分离出来的一种血管内皮生长因子,证实为 VEGF 的一种新同源物。它是目前发现的特异性的淋巴管内皮生长刺激因子。蒋玉萍等^[1]研究发现 VEGF-C mRNA 的表达可以被趋化因子 CXCL12 上调,可促进卵巢癌细胞迁移和侵袭。预示 VEGF-C 在肿瘤淋巴结转移中发挥重要作用。本研究测定卵巢癌治疗前血清 VEGF-C 及 CA125 水平,分析其与腹膜后淋巴结转移间的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 10 月—2011 年 10 月间在云南省肿瘤医院妇瘤科住院治疗的卵巢肿瘤患者 119 例,分为实验组和对照组。实验组上皮性卵巢癌患者 66 例,行肿瘤细胞减灭术同时行腹膜后淋巴结清扫术,年龄 28~68 岁,中位年龄 50 岁。其中 I 期 12 例,II 期 12 例,III 期 41 例,IV 期 1 例;病理分型:浆液性囊腺癌 23 例,黏液性囊腺癌 23 例,内膜样腺癌 5 例,透明细胞癌 2 例,混合型 5 例,未分类 8 例。对照组良性上皮性卵巢肿瘤 53 例,病理分型:浆液性囊腺瘤 22 例,黏液性囊腺瘤 20 例,单纯性囊肿 7 例,混合型 4 例。年龄 12~77 岁,中位年龄 46 岁。所有病例均经病理证实。

1.2 试剂

VEGF-C ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司,CA125 试剂盒购自德国 Roche 公司。

1.3 检测方法

血清 CA125 水平检测采用电化学发光法,使用仪器为 Modular PE 生化免疫分析系统,产地德国 Roche 公司。严格按照说明书规程进行操作。血清 VEGF-C 采用 ELISA 法检测,使用 Bio-RAD500 型酶标仪,产地美国 Bio-Red 公司。应用人 VEGF-C ELISA 检测试剂盒检测血清 VEGF-C 的浓度,严格按照试剂说明书进行。质量控制采用质控品倍比稀释法。

1.4 手术方式

119 例患者行卵巢肿瘤切除术,恶性行卵巢癌肿瘤细胞减灭术同时行腹膜后淋巴结清扫术。术后标本病理检查,所有淋巴结超薄病理切片检查,确定有无淋巴结转移。

1.5 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,相关性分析采用 Pearson 方法。组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 卵巢癌患者与对照组良性上皮性卵巢肿瘤血清 CA125 和 VEGF-C 的比较

卵巢癌患者血清 CA125 水平明显高于良性对照组($P < 0.01$),VEGF-C 水平明显高于良性对照组($P < 0.05$),见表 1。Pearson 相关性分析显示卵巢癌患者血清 CA125 与 VEGF-C 水平之间呈正相关($r = 0.36, P < 0.05$)。

表 1 卵巢癌患者与对照组血清 CA125 和 VEGF-C 的比较
Table 1 The comparison of the serum CA125 and VEGF-C between ovarian cancer patients and benign ovarian tumor

Groups	n	CA125(ku/L)	VEGF-C(pg/ml)
Benign ovarian tumor	53	34.6 ± 6.6	1928.0 ± 90.4
Ovarian cancer patients	66	1872.5 ± 342.5	2618.6 ± 114.4

2.2 血清 CA125 水平与卵巢癌腹膜后淋巴结转移的关系

66 例上皮性卵巢癌患者初诊时血清 CA125 水平(10.8~1 2604.2)ku/L,中位 CA125 值 754.75 ku/L。取血清 CA125 = 756 ku/L 为界分为两组,≤756 ku/L 组 34 例,腹膜后淋巴结有转移 11 例(32.4%),>756 ku/L 组 32 例,腹膜后淋巴结

有转移 19 例(59.4%),两组比较,差异有统计学意义($P=0.028$)。

2.3 血清 VEGF-C 水平与卵巢癌腹膜后淋巴结转移的关系

66 例上皮性卵巢癌患者初诊时血清 VEGF-C 水平(1 109.0~4 492.1) pg/ml,中位 VEGF-C 值 2413.0 pg/ml。取血清 VEGF-C = 2 400 pg/ml 为界分为两组, $\leq 2 400$ pg/ml 组 32 例,其中腹膜后淋巴结转移 11 例(占 34.37%), $> 2 400$ pg/ml 组 34 例,其中腹膜后淋巴结转移 19 例(占 55.9%),两组比较差异无统计学意义($P=0.079$)。

2.4 血清 VEGF-C 水平联合 CA125 水平检测与卵巢癌腹膜后淋巴结转移的关系

66 例上皮性卵巢癌患者初诊时血清 VEGF-C 水平 $\leq 2 400$ pg/ml 且 CA125 ≤ 756 ku/L 组 18 例,腹膜后淋巴结有转移者 5 例(占 27.78%),血清 VEGF-C $> 2 400$ pg/ml 且 CA125 > 756 ku/L 组 18 例,腹膜后淋巴结有转移 14 例(占 77.78%),两组比较差异有统计学意义($P=0.022$)。

3 讨论

肿瘤转移是恶性肿瘤的重要生物学特性,是一个多步骤、多因素参与的复杂过程。血清 CA125 为卵巢癌重要血清标志物,其水平的高低反映肿瘤的病变更程度。但其与卵巢癌腹膜后淋巴结转移之间关系报道较少。Kim 等^[2]报道卵巢癌患者术前血清 CA125 水平具有预测淋巴结转移的价值,CA125 ≥ 535 u/ml 者淋巴结转移几率明显增加。本研究显示血清 CA125 > 756 ku/L 组腹膜后淋巴结转移率增加,提示卵巢癌血清 CA125 水平可以作为选择性淋巴结清扫术的参考指标。对血清 CA125 水平较高者应争取行淋巴结清扫术。

实体肿瘤边缘的淋巴管生成与淋巴道转移密切相关,肿瘤组织边缘毛细淋巴管是肿瘤细胞进入淋巴系统的主要门户。目前研究^[3]认为 VEGF-C 具有促进肿瘤生长、侵袭和转移的作用,可能与肿瘤的淋巴转移密切相关。实验研究表明,VEGF-C 通过与表达于淋巴管内皮细胞的特异标志物 VEGFR-3 介导新生淋巴管的生长,对促进肿瘤的淋巴管浸润和淋巴结转移起到十分重要的作用^[4]。Karpanen 等^[5]实验研究结果证明,VEGF-C 能够促进肿瘤细胞生长,与肿瘤周边淋巴管的生成及癌细胞的淋巴管内扩散密切相关。采用 RT-

PCR、原位杂交和(或)免疫组织化学研究提示,人类多种肿瘤细胞内 VEGF-C 的表达与淋巴结转移相关,如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、宫颈癌及恶性黑色素瘤等^[6-8]。近年有报道卵巢癌组织 VEGF-C 表达与卵巢癌淋巴结转移呈正相关^[9-10]。但肿瘤组织 VEGF-C 表达只能在术后获得,无法在手术前预知,因此对淋巴结转移状态不能于术前预测。

目前,在恶性黑色素瘤、肺癌、结肠癌、胃癌、食管癌及宫颈癌中已有血清 VEGF-C 水平与肿瘤淋巴结转移关系的报道。Vihinen 等^[11]发现恶性黑色素瘤患者血清 VEGF-C $> 1 590$ pg/ml 者淋巴结转移几率显著升高。Xu 等^[12]在结肠癌患者中发现高水平血清 VEGF-C 淋巴结转移率升高。Tamura 等^[13]在非小细胞肺癌中联合检测血清 VEGF-C、VEGF 及 MMP-9 水平,显示三者均与淋巴结转移相关,而 VEGF-C 的敏感度及特异性最好。Kimura 等^[14]发现食管癌患者术前血清 VEGF-C 水平较高者淋巴结转移几率升高且复发率增加。段林灿等^[15]研究发现肺腺癌患者血清 VEGF-C 水平与淋巴结转移成正相关,区域淋巴结转移的程度越高其血清 VEGF-C 水平也越高。王新玲等^[16]研究结果显示宫颈癌血清中 VEGF-C 表达水平与临床分期、肿瘤的大小及淋巴结转移呈显著正相关。但亦有截然相反的报道,赵金伟等^[17]对 28 例胃癌患者进行血清 VEGF-C 检测及组织免疫组织化学表达,显示血清与组织间 VEGF-C 表达无相关性,且血清 VEGF-C 与临床病理分期、淋巴结转移及浆膜侵犯呈负相关。并且发现 VEGF-C 在无淋巴结转移及未侵及浆膜者中浓度高,而在有淋巴结转移及浆膜浸润者中浓度低。

本研究结果显示,血清 VEGF-C $> 2 400$ pg/ml 组 34 例,腹膜后淋巴结转移率高,但与血清 VEGF-C $\leq 2 400$ pg/ml 组比较,差异无统计学意义。VEGF-C 与血清 CA125 联合检测显示,二者均升高组腹膜后淋巴结转移率显著升高。表明肿瘤的淋巴结转移是一个复杂的多因素、多步骤的过程。血清 CA125 水平反映卵巢癌患者体内肿瘤负荷,VEGF-C 反映肿瘤淋巴播散能力,两者联合检测具有较好的预测卵巢癌淋巴结转移价值。为卵巢癌患者选择性淋巴结清扫术提供依据。更有利于患者的治疗。

参考文献:

- [1] Jiang YP, Wu XH, Xing HY, et al. Effect of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 on proliferation, migration and invasion of epithelial ovarian cancer cells[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2007, 42(6): 403-7. [蒋玉萍, 吴小华, 邢邯英, 等. 趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 对卵巢上皮性癌细胞增值、迁移和侵袭能力的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(6): 403-7.]
- [2] Kim HS, Park NH, Chung HH, et al. Significance of preoperative serum CA-125 levels in the prediction of lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(11): 1136-42.
- [3] Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, et al. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis [J]. *EMBO J*, 2001, 20(4): 672-82.
- [4] Kukk E, Lymboussaki A, Taira S, et al. VEGF-C receptor binding, and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development [J]. *Development*, 1996, 122(12): 3829-37.
- [5] Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 1786-90.
- [6] Stacker SA, Achen MG, Jussila L, et al. Lymphangiogenesis and cancer metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(8): 573-83.
- [7] Kawakami M, Yanai Y, Hata F, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes lymph node metastasis in a rectal cancer orthotopic model[J]. *Surg Today*, 2005, 35(2): 131-8.
- [8] Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis[J]. *Cancer*, 2003, 98(2): 413-23.
- [9] Yokoyama Y, Chamock-Jones DS, Licence D, et al. Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(2): 237-44.
- [10] Nishida N, Yano H, Komai K, et al. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 101(6): 1364-74.
- [11] Vihinen PP, Hilli J, Vuoristo MS, et al. Serum VEGF-C is associated with metastatic site in patients with malignant melanoma[J]. *Acta Oncol*, 2007, 46(5): 678-84.
- [12] Xu T, Chen D. Serum vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor level in patients with colorectal carcinoma and clinical significance[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006, 26(3): 329-31.
- [13] Tamura M, Oda M, Matsumoto I, et al. The combination assay with circulating vascular endothelial growth factor (VEGF)-C, matrix metalloproteinase-9, and VEGF for diagnosing lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(10): 928-33.
- [14] Kimura H, Kato H, Tanaka N, et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esophageal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(1A): 165-9.
- [15] Duan LC, Li GF, Huang YC, et al. The relationship between serum levels of vascular endothelial growth factor-C and lymph node metastasis of pulmonary adenocarcinoma [J]. *Xian Dai Yu Fang Yi Xue*, 2009, 36(1): 164-5. [段林灿, 李高峰, 黄云超, 等. 血清 VEGF-C 和肺腺癌淋巴结转移的关系[J]. *现代预防医学*, 2009, 36(1): 164-5.]
- [16] Wang XL, Ge CH, Huang YC, et al. Expressions and significances of serum vascular endothelial growth factor-C in women of Uighur nationality with cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of cervix in Xinjiang[J]. *Zhongguo Fu You Bao Jian*, 2011, 26(1): 112-4. [王新玲, 葛崇华, 黄艳春, 等. 血清 VEGF-C 在新疆维吾尔族妇女宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(1): 112-4.]
- [17] Zhao JW, Wang GY, Chen YH, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in patient with gastric carcinoma [J]. *Zhongguo Shi Yan Zhen Duan Xue*, 2007, 11(9): 1214-5. [赵金伟, 王广义, 陈英会, 等. 胃癌患者血清 VEGF-C 的检测及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2007, 11(9): 1214-5.]

[编辑: 黄园玲; 校对: 安 凤]