

人附睾蛋白 4、CA125 和卵巢恶性肿瘤风险模式在卵巢癌诊断中的应用

陶绍能 王莹莹 戴云海 程光华 阮 昊

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 核医学科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的:探讨人附睾蛋白 4(HE4)、CA125 和卵巢恶性肿瘤风险模式(ROMA) 在卵巢癌诊断和临床分期中的应用价值。方法:采用化学发光微粒子免疫分析法检测 56 例卵巢癌患者和 113 例卵巢良性肿瘤患者的 HE4、CA125 水平并计算 ROMA 值。比较其在良恶性卵巢疾病中的水平变化、诊断价值及与临床分期之间的关系。结果:卵巢癌组 HE4、CA125 及 ROMA 均高于卵巢良性肿瘤组($P < 0.05$)。绝经前 HE4、CA125 及 ROMA 曲线下面积分别为 0.893、0.883、0.891,理想界值分别为 69.6 pmol/L、120.0 U/mL、15.9%,其灵敏度分别为 79.4%、76.5%、79.4%,特异性分别为 100%、91.4%、100%;绝经后 HE4、CA125 及 ROMA 曲线下面积分别为 0.899、0.947、0.947,理想界值分别为 93.2 pmol/L、57.5 U/mL、40.6%,其灵敏度分别为 72.7%、90.9%、72.7%,特异性分别为 88.4%、95.3%、93.0%。无论在绝经前后,HE4、CA125 及 ROMA 在 III~IV 期水平均比 I~II 期高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:HE4、CA125 及 ROMA 在卵巢癌的诊断、临床分期中具有重要价值,尤其以 ROMA 临床价值为最大。

【关键词】卵巢癌;人附睾蛋白 4;卵巢恶性肿瘤风险模式

【中图分类号】R 730.43; R 737.31 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.06.007

Clinical application of HE4 ,CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm to ovarian cancer

TAO Shaoneng ,WANG Yingying ,DAI Yunhai ,CHENG Guanghua ,RUAN Hao

Department of Nuclear Medicine ,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To assess the value of human epididymal protein 4 (HE4) and CA125 level as well as risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in the diagnosis and clinical staging of ovarian cancer.**Methods:** Fifty-six cases of ovarian cancer and 113 cases of benign ovarian neoplasm were included and HE4 and CA125 levels were measured using chemiluminescent microparticle immunoassay.ROMA was calculated by HE4 and CA125 levels combined with menopause status.Then the changes of HE4 and CA125 levels were compared between cases of malignancies and benign lesions to estimate the diagnostic value and association with clinical staging.**Results:** HE4 ,CA125 and ROMA were higher in the ovarian cancer group than in the benign ovarian tumor group ($P < 0.05$).The area of ROC of HE4 ,CA125 and ROMA was 0.893 ,0.883 and 0.891 ,respectively in premenopausal stage.The ideal cut-off value was 69.6 pmol/L ,120 U/mL and 15.9%.The sensitivity was 79.4% ,76.5% and 79.4% ,and the specificity 100% ,91.4% and 100% ,respectively.The area of ROC of HE4 ,CA125 and ROMA in postmenopausal stage was 0.899 ,0.947 and 0.947 ,and the ideal cut-off value was 93.2 pmol/L ,40.6% and 57.5 U/mL.The sensitivity was 72.7% ,90.9% and 72.7% ,and the specificity 88.4% ,95.3% and 93% ,respectively.The average level of HE4 ,CA125 and ROMA was higher in stage III -IV than in stage I -II either before or after menopause.The difference was significant($P < 0.05$).**Conclusion:** HE4 ,CA125 and ROMA have important value in the diagnosis and clinical staging of ovarian cancer ,especially with the greatest clinical value of ROMA.

【Key words】ovarian cancer; human epididymal protein 4; risk of ovarian malignancy algorithm

卵巢癌是女性生殖系统病死率较高的恶性肿瘤。在我国,卵巢癌的发病率为 7.91/10 万,经年龄调整后发病率 5.35/10 万^[1],严重威胁到女性的生命和健康。随着我国人口老年化,卵巢癌将成为我国医疗的一个沉重负担。CA125 是临床常用的血清学辅助诊断指标,但其诊断敏感性低,特异性差,限制了其在临床的应用。近年来人附睾分泌蛋白 4

(human epididymisecretory protein 4 ,HE4) 作为生物标志物用于对卵巢癌的诊断和监测成为研究热点,结合患者的绝经状态,利用 HE4 和 CA125 浓度可计算出卵巢恶性肿瘤风险模式(risk of ovarian malignancy algorithm ,ROMA) 值并评价其危险性。本研究回顾性分析了卵巢良恶性患者的 HE4、CA125 和 ROMA 的水平变化及临床应用价值。

基金项目:安徽省高等学校省级自然科学基金(KJ2013B19);弋矶山医院三新项目(Y1653)

收稿日期:2018-04-12

作者简介:陶绍能(1976-),男,副主任技师,副教授,硕士,(电话)15155352138,(电子信箱)tsntyc@sina.com。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集在我院住院的卵巢癌患者 56 例,年龄 29~75 岁,平均年龄(51.9±10.1)岁。绝经前患者 34 例,年龄 29~55 岁,平均年龄(45.6±5.8)岁,其中浆液性癌 24 例,黏液性癌 2 例,透明细胞癌 3 例,其他类型恶性卵巢癌 5 例。绝经后患者 22 例,年龄 51~75 岁,平均年龄(61.7±7.1)岁,其中浆液性癌 15 例,黏液腺癌 2 例,透明细胞癌 2 例,其他类型恶性卵巢癌 3 例。良性肿瘤患者 113 例,绝经前患者 70 例,年龄 26~59 岁,平均年龄(42.5±6.6)岁,其中黏液性囊腺瘤 4 例,浆液性囊腺瘤 4 例,成熟性畸胎瘤 30 例,卵巢子宫内异位囊肿 30 例,混合性上皮性囊腺瘤 1 例,卵巢卵泡膜细胞瘤 1 例;绝经后患者 43 例,年龄 44~81 岁,平均年龄(60.2±9.6)岁,其中卵巢卵泡膜纤维瘤 1 例,卵巢卵泡膜细胞瘤 1 例,混合性囊腺瘤 1 例,黏液性囊腺瘤 9 例,浆液性囊腺瘤 9 例,成熟性畸胎瘤 18 例,卵巢子宫内异位囊肿 4 例。两组年龄具有可比性。临床分期按照国际妇产科联合会(the international federation of gynaecology and obstetrics, FIGO) 标准进行。

1.2 血清 HE4、CA125 检测及 ROMA 的计算 在研究对象未进行相关治疗前采集患者血液 4 mL,置于分离胶离心管中,1 h 后 3000 r/min 离心 10 min,采用雅培 i2000 化学发光微粒子免疫分析法检测,ROMA 由仪器携带的软件自动生成结果。HE4、CA125 检测前进行室内质控检测,以保证检测结果的准确性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件。首先进行正态分布检验,发现其不符合正态分布。两组之间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。记数资料采用中位数($P_{25} \sim P_{75}$)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者绝经前后 HE4、CA125 及 ROMA 水平比较 良恶性卵巢肿瘤患者 HE4、CA125 及 ROMA 水平无论在绝经前还是绝经后差异均有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢癌组 HE4、CA125 及 ROMA 均高于卵巢良性肿瘤组,见表 1。

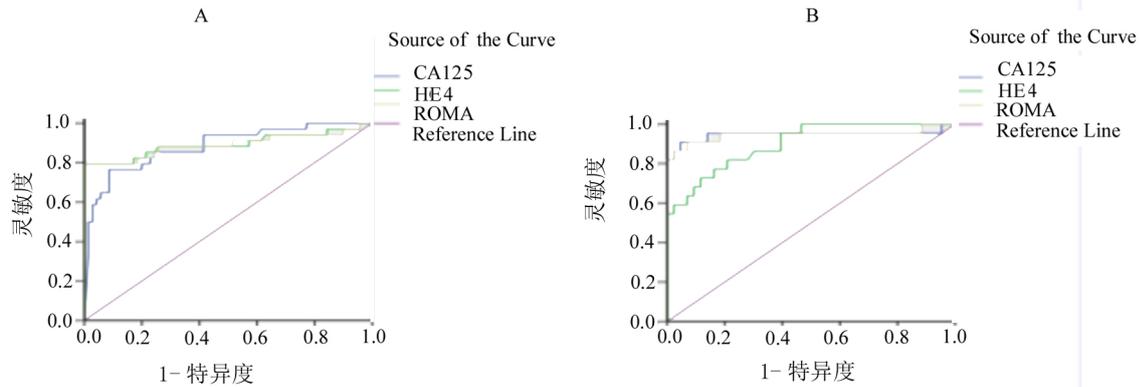
表 1 良恶性卵巢肿瘤绝经前后 HE4、CA125 及 ROMA 水平比较 [中位数($P_{25} \sim P_{75}$)]

| 组别 | 绝经前 | | | 绝经后 | | |
|---------|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| | HE4/(pmol/L) | CA125/(U/mL) | ROMA/% | HE4/(pmol/L) | CA125/(U/mL) | ROMA/% |
| 卵巢癌组 | 295.2 (96.3~723.3) | 461.0 (111.0~1000) | 86.8 (30.5~99.7) | 320.0 (81.2~1049.5) | 811.7 (186.7~1000) | 91.0 (67.2~99.9) |
| 卵巢良性肿瘤组 | 39.7 (33.8~47.1) | 18.2 (11.1~53.4) | 4.6 (3.1~7.1) | 50.5 (42.1~67.0) | 12.2 (8.8~20.4) | 9.8 (7.7~18.9) |
| Z | 6.486 | 6.323 | 6.453 | 5.234 | 5.868 | 5.867 |
| P | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.2 HE4、CA125 及 ROMA 水平在卵巢癌诊断中的价值 根据患者绝经状态的不同得出绝经前后各自的 ROC 曲线(见图 1) 绝经前 HE4、CA125 及 ROMA 的曲线下面积分别为 0.893、0.883、0.891,理想界值分别为 69.6 pmol/L、120.0 U/mL、15.9%,其灵敏度分别为 79.4%、76.5%、79.4%,特异度分别为 100%、91.4%、100%;绝经后 HE4、CA125 及 ROMA 的曲线下面积分别为 0.899、0.947、0.947,理想界值分别为 93.2 pmol/L、57.5 U/mL、40.6%,其灵敏度分别为 72.7%、90.9%、72.7%,特异度分别为 88.4%、95.3%、93.0%。我们采用临床常用 cut-off 值(绝经前 CA125 为 35.0 U/mL,HE4 为 70 pmol/L,ROMA 为 7.4%;绝经后 CA125 为 35.0 U/mL,HE4 为 140 pmol/L,ROMA 为 25.3%)和 ROC 曲线计算

的最佳 cut-off 值分别计算其灵敏度和特异度,发现 CA125 无论绝经前后临床常用 cut-off 值较最佳 cut-off 值其特异度偏低,而灵敏度相对高;HE4 主要影响绝经后患者,临床常用 cut-off 值较最佳 cut-off 值其特异度更高,灵敏度低。ROMA 采用最佳 cut-off 值在绝经前后显示了较好的灵敏度(79.4%、90.9%)和特异度(100%、93.0%),但是其 cut-off 值较临床常用 cut-off 值偏高。

2.3 HE4、CA125 及 ROMA 水平与卵巢癌患者临床分期之间的关系 无论在绝经前还是绝经后,HE4、CA125 及 ROMA 在 III~IV 期水平均比 I~II 期高(见表 2),差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明 HE4、CA125 及 ROMA 与卵巢癌的严重程度密切相关,可能与卵巢癌的发展与预后具有一定的关系。



A.绝经前; B.绝经后。

图1 HE4、CA125 及 ROMA 检测卵巢癌 ROC 曲线图

表2 CA125、HE4 及 ROMA 与卵巢癌患者临床分期之间的关系

| | n | CA125/(U/mL) | | | HE4/(pmol/L) | | | ROMA/% | | |
|---------|---------------|------------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|---------------|-------|-------|
| | | 中位数 | Z | P | 中位数 | Z | P | 中位数 | Z | P |
| 绝经前 | I ~ II 期 17 | 126.1 | 2.923 | 0.003 | 113.3 | 3.014 | 0.003 | 39.2 | 2.938 | 0.003 |
| FIGO 分期 | | (24.9~715.3) | | | (47.7~358.3) | | | (6.9~94.5) | | |
| | III ~ IV 期 17 | 937.2 | | | 547.5 | | | 99.0 | | |
| | | (411.0~>1000.0) | | | (175.1~1116.1) | | | (85.0~99.97) | | |
| 绝经后 | I ~ II 期 9 | 247.3 | 2.884 | 0.004 | 70.6 | 3.911 | 0.000 | 63.3 | 3.841 | 0.000 |
| FIGO 分期 | | (47.5~619.6) | | | (53.1~98.1) | | | (32.5~71.1) | | |
| | III ~ IV 期 13 | 895.1 | | | 710.7 | | | 98.6 | | |
| | | (595.8~>1000.0) | | | (397.0~1497.8) | | | (95.1~99.3) | | |

3 讨论

目前临床上对于卵巢癌诊断和监测的首选肿瘤标志物是 CA125 ,它是由 19 号染色体上的 MUC16 基因编码的糖蛋白 ,其分子量为 200~1000 ku。研究表明 CA125 与卵巢癌的发生、发展及预后有明显相关性。但是 ,CA125 在临床应用中仍有许多缺陷^[2-3] ,主要体现在:①特异性低 ,许多组织器官良性疾病如肺癌、肝硬化、心功能衰竭等均可出现升高;②受月经期或妊娠等生理性因素影响大;③在许多妇科良性疾病患者中也可升高。这些因素造成了 CA125 在诊断和监测卵巢癌过程中误诊率较高。

HE4 是由 WFDC2 基因编码的糖蛋白 ,1991 年由德国的 Kirchhoff 等通过 cDNA 筛查方法从人的附睾组织中克隆发现 ,其编码的蛋白由 124 个氨基酸组成。它是一个分子量为 20~25 ku 的小分子分泌型糖蛋白 ,定位于染色体 20q12-q13.1 上的 14 个同源基因之一 ,全长 12 kb 左右 ,由 5 个外显子和 4 个内含子组成。据推测 ,它参与了免疫反应 ,但其作用尚未准确确定^[4]。它存在于输卵管上皮、子宫内膜、子宫颈内腺中 ,但卵巢表面上皮细胞中未见。卵巢

癌组织可分泌 HE4 ,由于其分子量较 CA125 更小 ,因此在肿瘤的发生发展过程中 ,能更快地分泌到外周血中。有文献报道^[5] HE4 从正常卵巢、卵巢良性肿瘤到卵巢癌组织中逐渐升高。据报道 ,与 CA125 相比 ,HE4 在鉴别良性和恶性卵巢肿块方面提供了更好的特异性^[6] ,因此 HE4 可能是鉴别恶性和良性卵巢肿瘤的有价值的补充。通过联合 HE4 与 CA125 结合患者绝经状态 ,Moore 等^[7] 提出了 ROMA 预测卵巢癌发病风险概率的数学模型 ,并发现其诊断卵巢癌的准确率达 93.8%。

鉴于上述研究结论 ,本文选择卵巢癌患者作为研究对象 ,发现 HE4、CA125 及 ROMA 在卵巢恶性肿瘤组高于卵巢良性肿瘤组($P < 0.05$) ,表明在卵巢癌的诊断中具有一定的鉴别价值。进一步分析其灵敏度和特异性 ,发现绝经前患者 HE4 和 ROMA 曲线下面积高于 CA125 ,说明其诊断价值更高。然而在绝经后卵巢癌患者中 ,我们发现 CA125 和 ROMA 诊断曲线下面积高于 HE4 ,与文献报道^[8] 不太一致 ,究其原因可能与本研究中绝经后患者大部分为较晚期患者有关 ,此时多数患者 CA125 出现了明显升高 ,从而

影响了统计结果,但是 ROMA 诊断价值仍然最高。CA125 和 ROMA 采用临床建议的 cut-off 值较最佳 cut-off 值偏低,突出的问题是在临床诊断中其特异性偏低,而 HE4 临床建议的 cut-off 值较最佳 cut-off 值在绝经后患者偏高,这与文献报道基本一致^[9]。3 项指标的 cut-off 值与临床建议的 cut-off 值有一定的出入,这可能需要增加研究病例数进行大样本的研究以确定最佳 cut-off 值。另外,我们还研究了 CA125、HE4 及 ROMA 在绝经前后与卵巢癌的临床 FIGO 分期之间的关系,I ~ II 期 3 项指标水平明显低于 III ~ IV 期患者,说明其可以反映患者的分期状况,对于卵巢癌患者的治疗评估具有一定的潜在价值^[10]。

通过上述研究,我们认为 CA125、HE4 及 ROMA 在卵巢癌临床诊断、分期中具有重要价值,尤其以 ROMA 临床价值为最大,有利于卵巢癌的临床鉴别诊断并有助于判断卵巢癌的临床分期。

【参考文献】

[1] WANG B ,LIU SZ ,ZHENG RS *et al.*Time trends of ovarian cancer incidence in China[J].Asian Pac J Cancer Prev ,2014 ,15(1) : 191 -193.
 [2] WEI SU ,LI H ,ZHANG B.The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer [J].Biomed Rep ,

2016 ,5(1) : 41-44.
 [3] NOWAK M ,JANAS L ,STACHOWIAK G *et al.*Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer [J].Prz Menopauzalny ,2015 ,14(4) : 254-259.
 [4] LU R ,SUN X ,XIAO R *et al.*Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility [J].Biochem Biophys Res Commun ,2012 ,419(2) : 274-280.
 [5] 王静 ,罗晨辉 ,王瑛 ,等.eIF3a 和 HE4 表达与卵巢癌的相关性 [J].中南大学学报(医学版) ,2014 ,39(12) : 1240-1245.
 [6] HOLCOMB K ,VUCETIC Z ,MILLER MC *et al.*Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women [J].Am J Obstet Gynecol ,2011 ,205(4) : 358-366.
 [7] MOORE RG ,MCMEEKIN DS ,Brown AK *et al.*A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass [J].Gynecol Oncol ,2009 ,112(1) : 40-46.
 [8] SHEN F ,LU S ,PENG Y *et al.*Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study [J].Clin Chim Acta ,2017 ,471: 119-125.
 [9] 李子军 ,郑雅琴 ,徐仙凤 ,等.血清 HE4 和 CA125 水平联合 ROMA 预测和诊断卵巢癌的临床价值 [J].肿瘤学杂志 ,2013 ,19(3) : 219-222.
 [10] LI QL ,WANG CJ ,QI P *et al.*Correlation of preoperative ROMA scores with clinical stage in epithelial ovarian cancer patients [J].Clin Transl Oncol ,2017 ,19(10) : 1260-1267.

(上接第 533 页)

[7] GALIZIA G ,LIETO E ,ZAMBOLI A *et al.*Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis [J].Surgery ,2015 ,158(1) : 112-120.
 [8] CHAN JC ,CHAN DL ,DIAKOS CI *et al.*The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer [J].Ann Surg ,2017 ,265(3) : 539-546.
 [9] LEE S M ,RUSSEN A ,HELAWELL G.Predictive value of pretreatment inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio ,platelet-to-lymphocyte ratio ,and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma [J].Korean J Urol ,2015 ,56(11) : 749-755.
 [10] KRENN-PILKO S ,LANGSENLEHNER U ,THUNER EM *et al.*The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients [J].Br J Cancer ,2014 ,110(10) : 2524-2530.
 [11] LIU JS ,HUANG Y ,YANG X *et al.*A nomogram to predict prognostic values of various inflammatory biomarkers in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J].Am J Cancer Res ,2015 ,5(7) : 2180-2189.
 [12] YAMAGISHI T ,FUJIMOTO N ,NISHI H *et al.*Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malig-

nant pleura/mesothelioma [J].Lung Cancer ,2015 ,90(1) : 111 -117.
 [13] LIU T ,FANG XC ,DING Z *et al.*Pre-operativelymphocyte-to-monocyte ratio as a predictor of overall survival in patients suffering from osteosarcoma [J].FEBS Open Bio ,2015 ,5: 682-687.
 [14] OZAWA T ,ISHIHARA S ,KAWAI K *et al.*Impact of a lymphocyte to monocyte ratio in stage IV colorectal cancer [J].J Surg Res ,2015 ,199(2) : 386-392.
 [15] CANNON NA ,MEYER J ,LYENQAR P *et al.*Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer [J].J Thorac Oncol ,2015 ,10(2) : 280-285.
 [16] LIU H ,WU Y ,WANG Z *et al.*Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio(PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer [J].J Thorac Dis ,2013 ,5(6) : 783-789.
 [17] PINATO DJ ,SHINER RJ ,SECKI MJ *et al.*Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer [J].Br J Cancer ,2014 ,110(8) : 1930-1935.
 [18] UNAL D ,EROGLU C ,KUAUL N *et al.*Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis [J].Asian Pac J Cancer Prev ,2013 ,14(9) : 5237-5242.