

CA125联合 HE4 对 II 型上皮性卵巢癌诊断及预后预测的研究

赵娟¹, 魏星², 杨婷¹, 赵敏伊¹, 杨筱凤¹

(1. 西安交通大学第一附属医院妇产科, 西安 710061; 2. 西安交通大学第二附属医院妇产科, 西安 710004)

【摘要】目的:联合分析 CA125 及 HE4 的水平,评估其对 II 型上皮性卵巢癌患者的术前诊断能力及其与无进展间隔时间的相关性。**方法:**选取 2012 年 4 月至 2014 年 10 月共 101 例上皮性卵巢癌患者及同期卵巢上皮性良性肿瘤患者 100 例,进行 CA125 及 HE4 的检测及 ROMA 的计算,分析其与诊断及患者预后之间的关系。**结果:**良性肿瘤组与早期、晚期卵巢癌组在治疗前 CA125 及 HE4 的水平差异均有统计学意义($P=0.000$),ROMA 值在诊断卵巢癌中,敏感度、特异度、阴性预测值均为最高,误诊率及漏诊率最低,正确诊断指数最高;CA125、HE4 及 ROMA 对 II 型卵巢癌的诊断效率更高,尤其是 ROMA 值。治疗前 CA125 大于 1 200 U/mL 及 HE4 大于 670 pmol/L 的患者,再次出现复发的时间较短,疾病的无进展间隔缩短,差异具有统计学意义(CA125: $\chi^2=20.926, P=0.000$; HE4: $\chi^2=11.235, P=0.001$)。**结论:**CA125 联合 HE4 检测对 II 型上皮性卵巢癌的联合诊断能力较高。其术前水平与卵巢癌患者的无进展间隔负相关,可以辅助进行预后评估,值得在临床工作中推广和应用。

【关键词】CA125; HE4; II 型上皮性卵巢癌; 无进展间隔**【中图分类号】**R711.75**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-05-23

Diagnosis and prognosis prediction of epithelial ovarian cancer II based on CA125 combined with HE4

Zhao Juan¹, Wei Xing², Yang Ting¹, Zhao Minyi¹, Yang Xiaofeng¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University)

【Abstract】Objective: Through combined analysis of CA125 and HE4 levels to assess its diagnosis and prognosis prediction value and association with progression-free interval in patients with epithelial ovarian cancer II. **Methods:** One hundred and one patients with epithelial ovarian cancer and 100 patients with ovarian epithelial benign tumors from April 2012 to October 2014 were taken as the subjects. The detection of CA125 and HE4 and the calculation of ROMA were performed to analyze the relationship between diagnosis and prognosis. **Results:** The levels of CA125 and HE4 in the benign tumors group and early and advanced ovarian cancer were statistically different from each other before treatment ($P=0.000$). The sensitivity, specificity, and negative predictive value were the highest in the diagnosis of ovarian cancer, the misdiagnosis rate and the missed diagnosis rate were the lowest, and the correct diagnosis index was the highest; CA125, HE4 and ROMA had a higher diagnostic efficiency for epithelial ovarian cancer II, especially ROMA values. Patients with CA125 > 1 200 U/mL and HE4 > 670 Pmol/L before treatment had a short recurrence time, and a shorter progression-free interval. There was statistic difference (CA125: $\chi^2=20.926, P=0.000$; HE4: $\chi^2=11.235, P=0.001$). **Conclusion:** The combined diagnosis of CA125 combined with HE4 is superior in the diagnosis of epithelial ovarian cancer II. Its preoperative level is negatively correlated with the progression-free interval of ovarian cancer patients, and it can assist the evaluation of prognosis. It is worthy of promotion and application in clinical work.

【Key words】CA125; HE4; epithelial ovarian cancer II; progression-free interval

作者介绍: 赵娟, Email: zhaojuan1982567@163.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 杨筱凤, Email: yxf73@163.com。

基金项目: 陕西省重点研发计划一般资助项目 (编号: 2017SF-016)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190906.1250.004.html>

(2019-09-09)

上皮性卵巢癌仍然是妇科恶性肿瘤患者死亡的主要原因。卵巢癌的年发病率为 20.4 万,每年有 12.5 万人死亡,其早期诊断和存活时间存在密切的相关性^[1]。早期诊断及预后评估一直是妇瘤工作者最具挑战性的课题。本研究通过联合分析 CA125 及 HE4 的水平,评估其对 II 型上皮性卵巢癌患者的术前诊断能力及与无进展间隔时间的相关性。

1 材料与方法

1.1 患者及组织标本

选择西安交通大学医学院第一附属医院妇产科 2012 年 4 月至 2014 年 10 月共 101 例上皮性卵巢癌患者及同期卵巢上皮性良性肿瘤患者 100 例,所有患者均经过手术病理确诊,良性肿瘤行剥除或附件切除,恶性肿瘤早期患者行分期手术,晚期患者行肿瘤细胞减灭术,并按照卵巢癌手术病理(FIGO2014)进行分期。患者入组流程如图 1 所示,入组患者的一般情况见表 1。

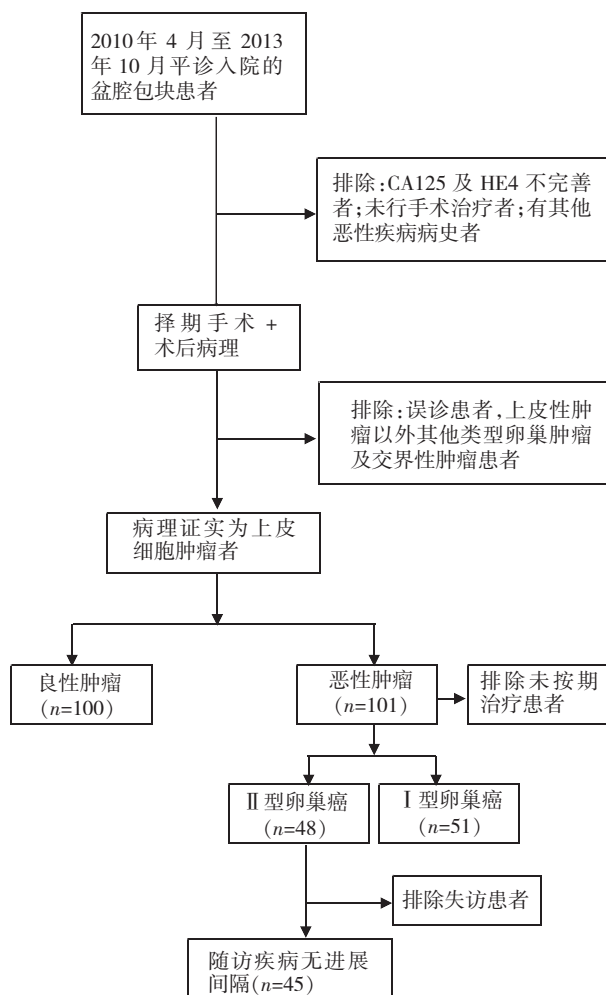


图1 研究人群入选流程

表1 研究人群的特征(n,%)

	卵巢癌	卵巢良性肿瘤
月经情况		
绝经	53 (52.5)	39 (39.0)
未绝经	48 (47.5)	61 (61.0)
分期		
早期(I~II期)	42 (41.6)	
晚期(III~IV期)	59 (58.4)	
周围浸润		
无	33 (32.7)	
有	68 (67.3)	
组织学类型		
浆液性癌	59 (58.4)	
黏液性癌	23 (22.8)	
子宫内膜样癌	13 (12.9)	
透明细胞癌	6 (5.9)	
肿瘤类型		
I型	53 (52.5)	
II型	48 (47.5)	

1.2 CA125 及 HE4 的检测方法及 ROMA 的计算^[2]

入组患者术前 1 d 取晨空腹血 3 mL,采取酶联免疫吸附试验方法检测 HE4、CA125。卵巢癌风险预测值(ROMA)的计算方法如下。绝经前妇女:预测值(PI)=-12.0+2.38×Loge(HE4)+0.0626×Loge(CA125);绝经后妇女:PI=-8.09+1.04×Loge(HE4)+0.732×Loge(CA125);ROMA 值(%)=exp(PI)/[1+exp(PI)]×100。选取特异性为 75%的诊断界值。绝经前妇女 ROMA 值小于 11.4%判断为卵巢癌低风险,大于或等于 11.4%判断为卵巢癌高风险;绝经后妇女 ROMA 值小于 29.9%判断为卵巢癌低风险,大于或等于 29.9%判断为卵巢癌高风险。

1.3 阳性判别

血清 CA125 参考值为 0~35 U/mL,CA125>35 U/mL 判断为阳性;血清 HE4 参考值为 0~140 pmol/L,HE4>140 pmol/L 判断为阳性。所测结果以高于或等于临界值为阳性,联合检测时以其中任何一项高于临界值视为阳性。

1.4 无进展间隔

根据 2018 年 FIGO 关于卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌指南建议,上皮性卵巢癌患者无进展间隔指铂类治疗的最后时间到可记录的疾病进展的时间,即影像学提示复发或者转移的时间。

1.5 随访

本研究涉及随访,随访小组由 1 名副主任医师及 3 名研究生组成,在患者完成全部化疗后每月进行电话随访,了解患者的一般情况。每 3 个月来院随访,监测 CA125 及 HE4 水平,并进行相应影像学检查。观察的终点事件为无进展间隔,无复发患者观察至治疗结束后 4 年终止,失访患者剔除。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。本研究计量数据为

非正态分布,两样本比较采用 U 检验,用中位数及四分位数表示,率的比较采用卡方检验,生存分析进行复发时间的分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组患者 CA125、HE4 水平比较

早期卵巢癌、晚期卵巢癌与良性上皮性卵巢肿瘤患者术前的 CA125 及 HE4 水平彼此之间差异均有统计学意义。见表 2。

2.2 CA125、HE4 及 ROMA 值对上皮性卵巢癌的诊断效率

CA125 ($\chi^2=93.51, P=0.000$)、HE4 的阳性率 ($\chi^2=108.14, P=0.000$) 及 ROMA 值 ($\chi^2=134.47, P=0.000$) 在上皮性卵巢癌及卵巢良性肿瘤中的差异有统计学意义。从表 3 可以看出, ROMA 值在诊断上皮性卵巢癌中,敏感度、特异度、阴性预测值均为最高,误诊率及漏诊率最低,正确诊断指数最高。CA125 的阳性预测值最高,为 86.1%,但正确指数最低,HE4 介于中间。因此,ROMA 值对上皮性卵巢癌的诊断效率最高,CA125 最低,HE4 介于中间。

2.3 CA125、HE4 在 I 型卵巢癌及 II 型卵巢癌中的表达差异及对 II 型卵巢癌的诊断效率

I 型卵巢癌 53 例, II 型卵巢癌 48 例。从表 4 可以看出,

CA125 ($\chi^2=4.438, P=0.035$)、HE4 的阳性率 ($\chi^2=18.005, P=0.000$) 及 ROMA 值 ($\chi^2=17.218, P=0.000$) 在 II 型及 I 型卵巢癌中差异有统计学意义。CA125 及 HE4 在 II 型卵巢癌中的阳性率明显高于 I 型。

分析 CA125、HE4 及 ROMA 值对 I 型及 II 型卵巢癌的诊断效率,结果显示在 I 型卵巢癌患者中,与卵巢良性肿瘤患者相比,CA125 ($\chi^2=54.51, P=0.000$)、HE4 的阳性率 ($\chi^2=57.94, P=0.000$) 及 ROMA 值 ($\chi^2=80.01, P=0.000$) 有统计学差异。在 II 型卵巢癌中,与卵巢良性肿瘤相比,CA125 ($\chi^2=76.12, P=0.000$)、HE4 的阳性率 ($\chi^2=118.48, P=0.000$) 及 ROMA 值 ($\chi^2=135.11, P=0.000$) 也有统计学差异。但是,从表 5 及表 6 可以看出,CA125、HE4 及 ROMA 值在诊断 II 型卵巢癌的正确指数均高于 I 型卵巢癌。II 型卵巢癌中,ROMA 值在诊断中的敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均为最高,误诊率及漏诊率最低,正确诊断指数最高,为 94.1%。因此,CA125、HE4 及 ROMA 对 II 型卵巢癌的诊断效率更高,尤其是 ROMA 值。

2.4 CA125、HE4 水平与 II 型上皮性卵巢癌的侵袭能力及预后的关系

恶性肿瘤的侵袭能力主要表现在局部组织浸润、淋巴结转移及远期复发。本研究中 II 型卵巢癌患者共 48 例,有周围组织浸润的患者 36 例。与无周围组织浸润的患者相比,这些

表 2 各组患者血清 HE4、CA125 水平

组别	CA125 (U/mL)	U (P 值)	HE4 (pmol/L)	U (P 值)
卵巢良性肿瘤① (n=100)	20.42 (32.10, 13.23)	①②325.5 (0.000)	32.10 (44.10, 21.43)	①②464 (0.000)
卵巢癌 I ~ II 期② (n=42)	121.05 (446.35, 28.22)	②③267.5 (0.001)	168.78 (246.7, 33.90)	②③626.5 (0.000)
卵巢癌 III ~ IV 期③ (n=59)	1522 (2049, 614.7)	①③29 (0.000)	457.14 (1018.31, 211.27)	①③84.5 (0.000)

注:①指代卵巢良性肿瘤;②指代卵巢癌 I ~ II 期;③指代卵巢癌 III ~ IV 期

表 3 CA125 及 HE4 诊断卵巢癌的效率

	CA125		HE4		ROMA	
	+	-	+	-	+	-
卵巢癌 (n)	87	14	78	23	85	16
卵巢良性肿瘤 (n)	18	82	5	95	3	97
CA125 及 HE4 对卵巢癌的诊断效率 (%)						
敏感度	82.9		94.0		97.7	
特异度	85.4		80.5		85.8	
阳性预测值	86.1		77.2		84.2	
阴性预测值	82.0		95.0		97.0	
正确指数	68.3		74.5		83.5	
误诊率	14.6		19.5		14.2	
漏诊率	17.1		6.0		2.3	

表 4 CA125 及 HE4 在 I、II 型卵巢癌中的水平

	CA125		P 值	HE4		P 值	ROMA		P 值
	+	-		+	-		+	-	
II 型卵巢癌 (n)	45	3	0.035	46	2	0.000	48	0	0.000
I 型卵巢癌 (n)	42	11		32	21		37	16	

患者治疗前 CA125 ($U=65, P=0.000$) 及 HE4 ($U=96.5, P=0.004$) 的水平具有统计学差异。48 例 II 型卵巢癌患者中行淋巴结切除或活检患者共 30 例, 其中 19 例存在淋巴结转移, 与无

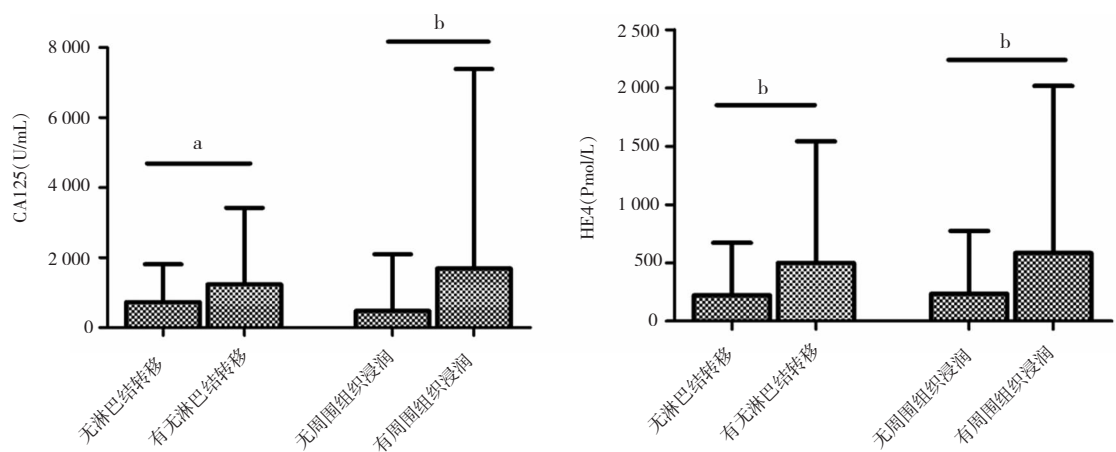
淋巴结转移的患者相比, 这些患者治疗前 CA125 ($U=50, P=0.018$) 及 HE4 ($U=43.5, P=0.007$) 的水平具有统计学差异 (图2)。

表 5 CA125 及 HE4 诊断 I 型上皮性卵巢癌的效率

	CA125		HE4		ROMA	
	+	-	+	-	+	-
I 型卵巢癌 (n)	42	11	32	21	37	16
卵巢良性肿瘤 (n)	18	82	5	95	3	97
CA125 及 HE4 对 I 型上皮性卵巢癌的诊断效率 (%)						
敏感度	70.0		86.5		92.5	
特异度	88.2		81.9		85.8	
阳性预测值	79.2		60.4		69.9	
阴性预测值	82		95.0		97.0	
正确指数	58.2		68.4		78.3	
误诊率	11.8		18.1		14.2	
漏诊率	30.0		13.5		7.5	

表 6 CA125 及 HE4 诊断 II 型上皮性卵巢癌的效率

	CA125		HE4		ROMA	
	+	-	+	-	+	-
II 型卵巢癌 (n)	45	3	46	2	48	0
卵巢良性肿瘤 (n)	18	82	5	95	3	97
CA125 及 HE4 对 II 型上皮性卵巢癌的诊断效率 (%)						
敏感度	71.4		90.2		94.1	
特异度	96.5		97.9		100.0	
阳性预测值	93.8		95.8		100.0	
阴性预测值	82.0		95.0		97.0	
正确指数	68.9		88.1		94.1	
误诊率	3.5		3.1		0	
漏诊率	29.6		9.8		5.9	



注: CA125 水平与无淋巴结转移患者相比, $a, P < 0.05$; 与无周围组织浸润患者相比, $b, P < 0.01$

A. CA125 水平

注: HE4 水平与无淋巴结转移患者相比, $b, P < 0.01$; 与无周围组织浸润患者相比, $b, P < 0.01$

B. HE4 水平

图 2 II 型卵巢癌患者治疗前 CA125 及 HE4 水平与卵巢癌侵袭能力的相关性

常规治疗结束后随访患者疾病无进展间隔时间,共 4 年,剔除失访患者 3 例,纳入患者 45 例,其中 2 例患者至随访终止时间未出现影像学复发。以平均值为界定,CA125 定为 1 200 U/mL,HE4 定为 670 pmol/L 进行分组,CA125 大于 1 200 U/mL 共 33 人,HE4 大于 670 pmol/L 共 20 人,进行复发相关分析。发现治疗前 CA125 大于 1 200 U/mL 及 HE4 大于 670 pmol/L 的患者,再次出现复发的时间较短,也就是疾病的无进展间隔缩短,具有统计学差异(CA125: $\chi^2=20.926$, $P=0.000$;HE4: $\chi^2=11.235$, $P=0.001$)(图 3)。

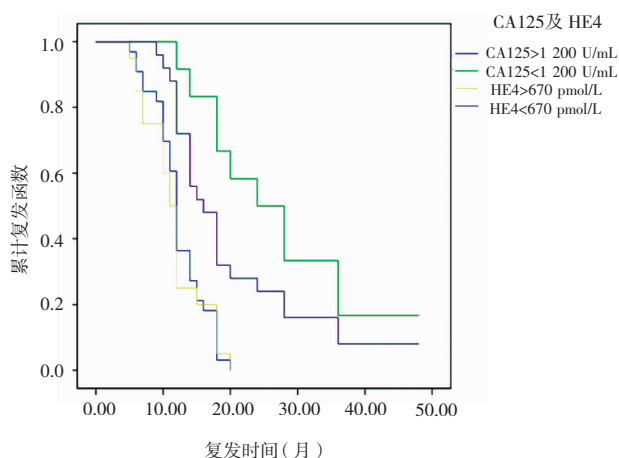


图 3 CA125 及 HE4 水平与 II 型卵巢癌无进展间隔(复发)时间的关系

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一。上皮性卵巢癌是最常见的类型,其恶性程度和病死率高居妇科恶性肿瘤之首^[3]。既往将上皮性卵巢癌主要分成浆液性腺癌、子宫内膜样腺癌、透明细胞癌、黏液性腺癌等类型,不同的类型具有不同的流行病学、基因遗传学、前驱病变、扩散途径、化疗敏感性^[4]。目前针对上皮性卵巢癌的细胞起源及肿瘤发生、演变的不同,出现了大量的理论及假说,其中研究热点之一便是上皮性卵巢癌的二元论模型^[5]。

根据形态学和分子遗传学的不同,妇产科病理学家 Kurman 等^[6]提出,将上皮性卵巢癌分为 I、II 两型。I 型上皮性卵巢癌包括低级别子宫内膜样癌、透明细胞癌、交界性及低级别的浆液性癌、黏液性癌。高级别浆液性癌被列为 II 型上皮性卵巢癌。I 型卵巢癌呈渐进性发展,惰性病程,很少进展为

高级别肿瘤,诊断时多数处于临床早期,预后较好。II 型卵巢癌呈高度侵袭性病程,一经诊断经常已处于临床晚期,发病快,生长迅速,侵袭性强,预后差。由此可见,与 I 型相比,II 型上皮性卵巢癌具有恶性程度高、进展快、预后差等特点。对 II 型上皮性卵巢癌患者来说,早期诊断、准确评估、合理治疗就尤为重要。

CA125 是目前最常用的卵巢癌血清学标志物,常规用于管理上皮性卵巢、输卵管和原发性浆液性腹膜癌患者。CA125 的正常上限是 35 U/mL。多项研究表明,CA125 值在卵巢癌诊断、铂敏感性评估和疗效监测等方面具有重要意义^[7-8]。HE4 是一种新的卵巢癌特异性生物标志物,其表达独立于 CA125。健康女性的 HE4 血清水平为 60~150 pmol/L,随着年龄的升高而升高^[9]。血清 HE4 在鉴别女性恶性肿瘤和良性肿瘤的特异性甚至高于 CA125。有研究发现,HE4 与卵巢癌恶性特征及预后相关^[10-13]。而 ROMA 值在鉴别上皮性卵巢癌和良性卵巢疾病方面表现出最佳的诊断性能^[14-15]。

本研究通过比较良性卵巢肿瘤、早期卵巢癌及晚期卵巢癌中 CA125 及 HE4 的表达水平,发现其在卵巢癌中的表达明显升高,并且晚期卵巢癌明显高于早期卵巢癌。进一步分析发现,CA125 及 HE4 的表达水平在 II 型卵巢癌中明显升高,其单独诊断 II 型卵巢癌的能力均明显高于 I 型。尤其是 ROMA 值,其诊断 II 型卵巢癌的能力最高,诊断敏感性和特异性均为最高,正确指数达 94.1%。由此可见,CA125 联合 HE4 对 II 型上皮性卵巢癌具有较高的诊断能力。

鉴于 II 型上皮性卵巢癌具有进展快、预后差的特点,本研究进一步研究了 CA125 及 HE4 的水平与肿瘤侵袭性及患者预后的关系,发现存在淋巴结转移及周围组织浸润患者的 CA125 及 HE4 水平明显偏高,且治疗前 CA125 及 HE4 的水平与患者疾病无进展间隔时间存在负相关。也就是说,治疗前 CA125 及 HE4 水平越高,患者疾病无进展间隔时间越短,患者的预后越差。因此,对于术前 CA125(>1 200 U/mL)及 HE4(>670 pmol/L)水平较高,可以预测其预后较差的卵巢癌患者,术中更应力求做到

满意的肿瘤细胞减灭术,术后辅助性化疗方案应按期、足疗程进行。在患者知情同意的前提下,可以考虑靶向药物的维持治疗,从而做到不同患者的个体化治疗。

综上所述,CA125 联合 HE4 检测对 II 型上皮性卵巢癌的诊断具有较高的敏感性和特异性,优于其中任何一个指标单独预测价值,联合诊断能力较高。其术前水平与卵巢癌的侵袭能力存在正相关,与患者治疗后疾病无进展间隔时间存在负相关性,有利于对卵巢癌患者进行准确的预后预测及评估,可以用来指导患者的术后辅助治疗,制定个体化的治疗方法,延长患者的疾病无进展间隔时间及总生存时间。这种方法容易实施,值得在临床工作中推广和应用。

参 考 文 献

- [1] Steven J, Mark H, Sandra S, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk—combined results from two screening trials[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14):3628–3637.
- [2] Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass[J]. Oman Med J, 2016, 31(5):336–344.
- [3] Rebecca L, Kimberly D, Ahmedin J. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69:7–34.
- [4] Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 119(S2):118–129.
- [5] Rottmann M, Burges A, Mahner S, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a population-based comparison of the prognostic factors and outcomes[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(9):1833–1844.
- [6] Banet N, Kurman RJ. Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis[J]. Int J Gynecol Pathol, 2015, 34(1):3–8.
- [7] Lee M, Chang MY, Yoo H, et al. Clinical significance of CA125 level after the first cycle of chemotherapy on survival of patients with advanced ovarian cancer[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(3):580–587.
- [8] Nienke Z, Rafli VDL, Toon VG, et al. Perioperative changes in serum CA125 levels: a prognostic factor for disease-specific survival in patients with ovarian cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28(1):e7.
- [9] James NE, Clinton C, Ribeiro JR. Beyond the biomarker: understanding the diverse roles of human epididymis protein 4 in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer[J]. Front Oncol, 2018, 8:124.
- [10] Ribeiro JR, Gaudet HM, Mehreen K, et al. Human epididymis protein 4 promotes events associated with metastatic ovarian cancer via regulation of the extracellular matrix[J]. Front Oncol, 2017, 7:332.
- [11] Luo CH, Zhao M, Chen XY, et al. HE4 and eIF3a expression correlates with surgical outcome and overall survival in ovarian cancer patients with secondary cytoreduction[J]. J Cancer, 2018, 9(14):2472–2479.
- [12] Anita CG, Aneta CP, Janusz M. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients?[J]. PLoS One, 2018, 13(3):e0194270.
- [13] Duanyang L, Dan K, Jing L, et al. HE4 level in ascites may assess the ovarian cancer chemotherapeutic effect[J]. J Ovarian Res, 2018, 11:47.
- [14] Terlikowska KM, Dobrzycka B, Witkowska AM, et al. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses[J]. J Ovarian Res, 2016, 9:43.
- [15] Nabil A, Robert P, Michal B, et al. Does the risk of ovarian malignancy algorithm provide better diagnostic performance than HE4 and CA125 in the presurgical differentiation of adnexal tumors in Polish women?[J]. Dis Markers, 2018, 2018:5289804.

(责任编辑:唐秋姗)