

血清 HE4 和 CA125 水平联合 ROMA 预测和诊断卵巢癌的临床价值

李子军, 郑雅琴, 徐仙凤, 夏 飞

(浙江衢化医院, 浙江 衢州 324004)

摘 要: [目的] 探讨血清肿瘤标志物人附睾分泌蛋白 4(HE4)、CA125 和卵巢癌风险预测模型(ROMA)在卵巢癌预测和诊断中的应用价值。[方法] 回顾性分析因卵巢肿瘤住院接受手术的患者 70 例,用 ELISA 法检测 70 例卵巢癌和卵巢良性肿瘤患者血清中 HE4 与 CA125 水平,计算出 ROMA 值,联合绝经状态评估患卵巢癌的风险性。[结果] 卵巢癌组 HE4 和 CA125 血清水平分别为 (223.50 ± 87.48) pmol/L、 (111.00 ± 24.11) U/ml,卵巢良性肿瘤组分别为 (41.00 ± 3.73) pmol/L、 (32.00 ± 3.86) U/ml,两组比较有统计学差异($P=0.000$)。若将 CA125 及 HE4 的切割值定在 37U/ml、71.5pmol/L,则 CA125、HE4 预测和诊断卵巢癌的灵敏度、特异性分别为 97.5%、80.0%、80.0%、100.0%;两者联合(ROMA 计算)其预测和诊断卵巢癌的灵敏度、特异性分别为 97.5%、80.0%;CA125 ROC 曲线下面积为 0.868,HE4 ROC 曲线下面积为 0.939,ROMA ROC 曲线下面积为 0.972,与 CA125、HE4 比较有显著性差异($P=0.000$)。据绝经前后状态不同得出绝经前、后 ROC 曲线下面积分别为 0.862(CA125)、0.968(HE4)、0.938(ROMA);0.854(CA125)、0.920(HE4)、0.938(ROMA),ROMA 与 CA125 及 HE4 比较有显著性差异($P=0.000$)。在理想的切割值下,绝经前后均显示 ROMA 预测诊断卵巢癌具有高灵敏度(93.3%、92.0%)和特异性(65.0%、80.0%)。[结论] ROMA 指数相对于单独血清 CA125、HE4 具有更好的预测和诊断卵巢恶性肿瘤的临床价值。

主题词: 人附睾分泌蛋白 4(HE4);CA125;卵巢肿瘤;预测;诊断

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)03-0219-04

Clinic Value of HE4,CA125 Combined with Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in the Diagnosis for Ovarian Cancer

LI Zi-jun, ZHENG Ya-qin, XU Xian-feng, et al.

(Zhejiang Quhua Hospital, Quzhou 324004, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate clinic value of HE4,CA125 combined with ROMA in the diagnosis for ovarian cancer. [Methods] Serum HE4 and CA125 levels were detected by ELISA in 40 ovarian cancer patients and 30 ovarian benign cyst patients. ROMA was evaluated by HE4 and CA125 levels combined with menopause status. [Results] The serum CA125,HE4 levels were (223.50 ± 87.48) pmol/L and (111.00 ± 24.11) U/ml in ovarian cancer group, respectively, (41.00 ± 3.73) pmol/L and (32.00 ± 3.86) U/ml in ovarian benign cyst group, with significant difference($P=0.000$). If the cut-off values of CA125,HE4 were 37U/ml and 71.5pmol/L, the sensitivity and specificity of CA125 for ovarian cancer diagnosis were 97.5% and 80.0%; those of HE4, 80.0% and 100.0%; and those of ROMA, 97.5% and 80.0%, respectively. The area of ROC was 0.868(CA125), 0.939(HE4), and 0.972(ROMA). The area of ROC of ROMA was higher than the others ($P=0.001$, $P=0.000$). [Conclusion] ROMA is helpful with great value in the clinic predication and diagnosis for ovarian cancer.

Subject words: HE4;CA125;ovarian neoplasms;prediction;diagnosis

HE4 是一种新的肿瘤标志物,1991 年在人附睾中发现,2002 年 HE4 被证实为卵巢癌的血清标志物,有研究证实 HE4 蛋白在卵巢癌及某些妇科恶性肿瘤患者血清中均呈高表达,尤其在卵巢癌患者血清中^[1]。Moore 等^[2]研究发现 HE4 作为卵巢癌的诊

断标志物具有较好的灵敏度和特异性,同时联合 CA125 结合绝经前后情况,可提高其诊断的灵敏度及特异性,但其未能定出明确的诊断值(cut-off value)。因此,本研究尝试通过联合检测 CA125 和 HE4 并界定其切割点,运用 ROMA 指数为早期预测和诊断卵巢癌提供临床可靠依据。

收稿日期:2012-09-11;修回日期:2012-10-30

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月在浙江衢化医院妇产科住院并接受手术治疗的卵巢肿瘤患者共 70 例,其中卵巢癌 40 例,卵巢良性囊肿 30 例,绝经前患者 32 例,绝经后患者 38 例,分别在术前空腹抽血检测血清中 HE4 和 CA125 的水平。所有患者在入院前均未接受任何药物和手术治疗,并均在术后常规病理确定诊断。其中卵巢癌组平均年龄为(52.87±9.22)岁,卵巢良性囊肿组为(48.96±14.03)岁,两组年龄比较差异无显著性(P=0.054)。

1.2 方法

采用罗氏 Elecsys170 全自动电化学发光免疫分析仪,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中的 CA125、HE4 水平。运用 Moore 等^[2,3]提出的 ROMA 指数计算公式,绝经前:PI(predictive)= -12 + 2.38×LN(HE4)+0.0626×LN(CA125),绝经后:PI= -8.09 + 1.04×LN (HE4)+0.732×LN (CA125),预测概率(predicted probability, PP)=100×exp(PI)/[1+exp(PI)],ROMA=PP,并将绝经前、后妇女患者 PP 阈值定在 13.1%和 27.7%。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件处理,数值均采用中位数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较两组组间中位数的分布情况,用非参数检验的 Mann-Whitney Test, P<0.05 为差异有统计学意义。灵敏度、特异性、曲线下面积由各自 ROC 曲线计算。

2 结 果

卵巢癌组血清中 HE4 和 CA125 水平分别为(223.50±87.48)pmol/L、(111.00±24.11)U/ml,而在卵巢良性肿瘤组分别为(41.00±3.73)pmol/L、(32.00±3.86)U/ml,两组比较均有统计学差异(P<0.01)(Table 1)。若将 CA125 及 HE4 的切割值分别定在 37U/ml、71.5pmol/L,则 CA125 的灵敏度、特异性分别是 97.5%、80.0%,而 HE4 的灵敏度及特异性分别为 80.0%、100.0%;两者联合(ROMA 计算公式如上述方法中列出)灵敏度、特异性分别为 97.5%、80.0%(Table 2)。CA125 ROC 曲线下面积为 0.868,HE4 ROC 曲线下面积为 0.939,HE4 和 CA125 联合后 ROMA ROC 曲线下面积为 0.972,与单独 CA125、HE4 比较有显著差异性(P<0.01)(Figure 1~3)。若据

Table 1 The expression of HE4 and CA125 in different groups

Groups	n	HE4(>71.5pmol/L)	HE4(pmol/L)	CA125 (>37U/ml)	CA125(U/ml)	ROMA(%)
Ovarian cancer	40	33(82.5%)	223.50±87.48	31(77.5%)	111.00±24.11	0.93±0.026
Ovarian benign cyst	30	0	41.00±3.73	6(20.0%)	32.00±3.86	0.28±0.040
P			0.000		0.000	0.000

Table 2 Comparison of ROC AUC,sensitivity and specificity for CA125,HE4 and ROMA

Menopausal status marker	ROC AUC (95%CI)	Pairwise comparison of ROC AUC ^a			Suggested cut-off value			Ideal cut-off value ^b		
		HE4/CA125	HE4/ROMA	CA125/ROMA	Cut-off value	S(%)	P(%)	Cut-off value	S(%)	P(%)
Total	CA125	0.868(0.787~0.949)	P=0.000	P=0.000	35.0 ^d	79.5	81.6	37.5	97.5	80.0
	HE4	0.939(0.886~0.991)			70.0 ^e	74.5	85.3	71.5	80.0	100.0
	ROMA	0.972(0.931~1.000)			12.5/14.4 ^c	84.9	79.0	10.9	97.5	80.0
Pre-M	CA125	0.862(0.734~0.993)	P=0.000	P=0.000	35.0 ^d	75.0	80.1	35.5	73.2	70.0
	HE4	0.968(0.905~1.000)			70.0 ^e	67.5	90.8	83.5	93.3	100.0
	ROMA	0.938(0.821~1.000)			12.5 ^c	67.5	87.9	47.5	93.3	65.0
Post-M	CA125	0.854(0.723~0.985)	P=0.001	P=0.000	35.0 ^d	70.5	90.5	44.5	76.0	80.0
	HE4	0.920(0.832~1.000)			70.0 ^e	77.3	71.0	83.5	68.0	100.0
	ROMA	0.938(0.861~1.000)			14.4 ^c	90.8	66.5	69.5	92.0	80.0

Note:CI:Confidence Interval;ROC AUC:Receiver Operator Characteristic Area Under the Curve. ^a:Differences in ROC AUC were calculated by using the methods as described by DeLong et al (1998). ^b:Cut-off value corresponding to the highest accuracy (minimal false-negative and false-positive results). ^c:Cut-off value for ROMA:12.5% for the pre-menopausal patients and 14.4% for the post-menopausal patients,as suggested in the product insert. ^d:Cut-off value for HE4 at 70pmol/L as suggested by Moore et al (2008). ^e:Cut-off value for HE4 at 150 pmol/L as suggested by Moore et al (2008). S:Sensitivity,P:Specificity.

绝经前后状态不同得出绝经前、后各自的 ROC 曲线,其曲线下面积分别是 0.862 (CA125)、0.968 (HE4)、0.938 (ROMA);0.854 (CA125)、0.920 (HE4)、0.938 (ROMA)。并与文献报道的切割值比较发现,单独及联合后 CA125、HE4 诊断卵巢癌的灵敏度增加了但其诊断的特异性下降了,通过 ROMA 预测指数来评估后,其诊断卵巢癌的灵敏度增加了,但特异性不变 (Table 2)。绝经前后均显示 ROMA 的高灵敏度 (93.3%、92.0%) 及特异性 (65.0%、80.0%),但切割值明显升高。

3 讨论

CA125 是目前临床上最为常用的监测卵巢癌的首选肿瘤标志物,大量研究表明 CA125 的升降与卵巢癌的发生、发展及消退有关。80%~85% 的卵巢癌患者在初次诊断时就伴有血清 CA125 水平升高,但其在监测卵巢癌时仍有不足,首先假阳性率高,在其他癌症如胰腺癌、乳腺癌亦可升高,单独 CA125 诊断阳性率 <10%,联合其他指标如超声亦只能升高到 20% 左右,近期有学者通过肿瘤标志物 CA125、超声、CT 及 MRI 来联合评估卵巢肿瘤的良恶性,亦可增加对卵巢恶性肿瘤诊断和预测的灵敏度及特异性^[4],但受其费用及医疗条件的限制不宜在基层医院推广。HE4 又名 WFDC2,其基因的 cDNA 最早由 Kirchhoff 等首先从附睾的上皮细胞远端分离出来的蛋白,HE4 可筛查出正常人群中 100% 的浆液性肿瘤、89% 的子宫内膜肿瘤、43% 的透明细胞瘤、22% 的黏液性癌,且其灵敏度达 72.9%、特异性达 95.0%^[6],显示其优于 CA125 的临床价值。鉴于上述研究,本文仅选患有卵巢肿瘤 (包括良性囊肿及卵巢恶性肿瘤) 的患者为研究对象,研究发现 CA125 在特异性、灵敏度、阳性预测值及阴性预测值 (CA125 ROC 曲线下面积) 相对于 HE4 都显示明显的差异性,这与近期国外学者研究^[7]认为两者联合提高了其预测和诊断卵巢癌的灵敏度及特异性,但在准确性及可靠性方面 HE4 与 ROMA 无差异性,笔者分析认为可能与本研究患者绝大多数年龄偏大,以绝经后妇女为主有关,这亦符合 ROMA 对预测和诊断绝经前后妇女卵巢癌的灵敏度及特异性不一致的现象^[3]。因此目前 CA125、HE4 联合 ROMA 作为一种新的卵巢癌

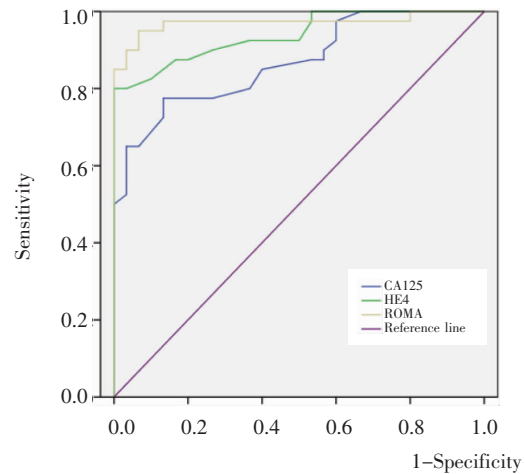


Figure 1 The ROC curve of HE4/CA125/ROMA

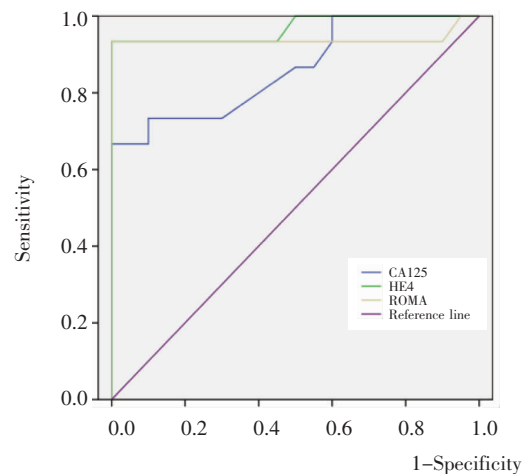


Figure 2 The ROC curve of pre-menopause

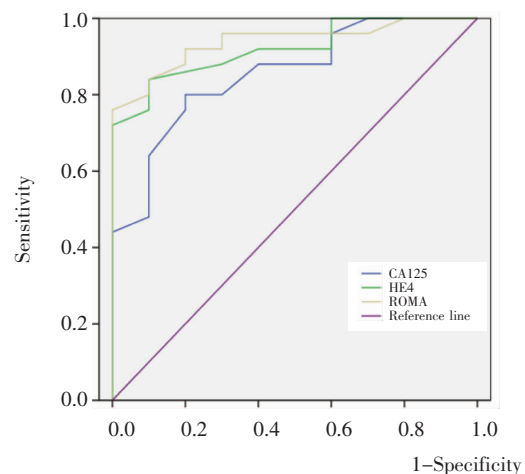


Figure 3 The ROC curve of post-menopause

预测和诊断方法显示了独有的优点。研究发现 HE4 联合 CA125 诊断卵巢癌的灵敏度达 76.4%~80.0%、特异性达 90%~95%，而本研究发现其灵敏度达 82.0%、特异性达 100.0% (诊断点: 71.5 pmol/L)^[6,8,9]。而且近期有研究^[9]认为 HE4 在卵巢癌患者血清中升高的幅度均明显高于良性肿瘤，尤其在卵巢癌 I 期的诊断中显示了巨大的临床价值。Moore 等许多学者^[6,7,10]通过联合 CA125 与 HE4 用 Logistic regression analysis 得出 ROMA 指数来评估卵巢癌，大大提高了诊断的灵敏度及特异性，通过绝经前后不同状态下 CA125 及 HE4 表达的差异性，缩小了 CA125 及 HE4 诊断卵巢癌的误差，相对可靠、准确，本文研究亦发现了贴近其临床的试验结果，发现 ROMA 指数评估和预测卵巢癌，其灵敏度达 97.5%、特异性达 80.0%，且与单独用 CA125、HE4 比较有显著的差异性 ($P=0.000$)，可以推广临床运用，尤其在基层医院对预测高风险的卵巢肿瘤患者分流至专科肿瘤医院提供了依据。鉴于切割值的确定目前仍缺乏大样本研究，但 ROMA 指数预测卵巢癌相对可靠，可以预见 ROMA 指数必将成为临床上预测和诊断卵巢癌的重要指标，但其对临床卵巢癌的复发、疗效判断及预后评价是否有好的临床价值有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Langmár Z, Németh M, Vleskó G, et al. HE4—a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian carcinoma[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32(6):605–610.
- [2] 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.
- [3] 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):228–236.
- [4] Fischerová D, Zikán M, Pinkavová I, et al. The rational preoperative diagnosis of ovarian tumors—imaging techniques and tumor biomarkers [J]. *Ceska Gynekol*, 2012, 77(4):272–287.
- [5] Chudecka-Gaz A, Rzepka-Górska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(4):382–390.
- [6] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumour biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(2):196–201.
- [7] Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses[J]. *Clinics*, 2012, 67(5):437–441.
- [8] Chan KK, Chen CA, Nam JH, et al. The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2):379–383.
- [9] Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, et al. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11(1):111–116.
- [10] Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful?[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(3):521–525.