

HE4 在子宫内膜癌诊断中的应用价值评估

The Application of Human Epididymis Secretory Protein 4 to Diagnosis for Endometrial Cancer

WU Shuang, DI Jing-zhu

吴 双, 耿敬姝

(哈尔滨医科大学附属第三医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘 要: [目的] 评估 HE4 在子宫内膜癌诊断中的价值。[方法] 将 260 例术后确诊为子宫内膜癌病例按不同临床病理因素(年龄、病理类型、浸润深度、肿物大小、分化程度和有无淋巴结转移)进行分组, 采用免疫组织化学方法分别对人附睾蛋白 4(HE4)和糖类抗原 125(CA125)在不同分组中的表达水平进行检测分析。[结果] HE4 在子宫内膜癌组织中的表达阳性率为 34.2%(89/260), 明显高于 CA125 的阳性率 12.7%(33/260)。HE4 在低龄组(≤ 60 岁)和高龄组(> 60 岁)的阳性率分别为 31.3%和 45.6%, 差异亦具有统计学意义($P < 0.05$)。HE4 在低、中、高分化子宫内膜癌患者中, 阳性率分别为 20.0%、44.2%和 30.1%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。[结论] HE4 在子宫内膜癌的发生、发展中起重要作用, 对子宫内膜癌的临床诊断具有一定意义, 可作为子宫内膜癌的肿瘤标志物之一。

主题词: HE4; CA125; 子宫内膜癌; 临床病理因素

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)11-0955-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B017

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤, 主要见于围绝经期和绝经后女性, 占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%, 其发病率在西方发达国家位居妇科肿瘤的首位, 在我国仅次于宫颈癌, 全世界发病率呈不断上升的趋势^[1,2]。目前子宫内膜癌的诊断绝大部分是因患者月经异常先行诊断性刮宫, 病理检查提示癌后再行根治性手术; 部分患者诊断性刮宫提示子宫内膜复杂性增生过长或不典型增生行全子宫切除术后才诊断为子宫内膜癌^[3]。

近年来, 随着分子生物学技术的发展, 许多新的肿瘤标志物不断涌现, 如癌基因、抑癌基因、激素及其受体、组织及细胞因子及糖类抗原等, 在妇科恶性肿瘤的早期诊断及预后判断方面发挥重要的作用^[4]。人附睾分泌蛋白 4(human epididymis secretory protein 4, HE4)是一种新型的妇科肿瘤标志物, 主要分布于生殖系统上皮, 如附睾、精曲小管、输精管上皮、输卵管上皮及子宫内膜等, HE4 对卵巢癌的早期诊断和监测具有重要价值^[5,6]。子宫内膜癌和卵巢癌是女性生殖系统常见的肿瘤之一, 早在 2003 年就有研究发现对于大多数卵巢癌患者, 其血清中的 HE4 水平会比正常人高^[7]。近年来, 国内外很多研究表明血清 HE4 对于卵巢癌和子宫内膜癌的辅助诊断具有重要的价值, 而对于组织中 HE4 的表达对子宫内膜癌诊断的影响研究较少。本研究通过对子宫内膜癌组织中

HE4 表达水平与临床病理因素(年龄、病理类型、浸润深度、肿物大小、分化程度和淋巴结转移情况)关系的分析, 并对比 HE4 与 CA125 在同样本中的表达情况, 探讨 HE4 在子宫内膜癌临床诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

标本来源于 2011 年 9 月至 2012 年 9 月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤妇科收治的经 HE 染色诊断为子宫内膜癌患者的术后病理组织, 共 260 例, 根据 Bokhman 的临床病理分型, 分为经典子宫内膜癌组织 242 例, 非经典子宫内膜癌组织 18 例。年龄 29~76 岁, 平均 60 岁。通过镜下检测将经典子宫内膜癌分为高分化 136 例, 中分化 86 例, 低分化 20 例。术后经临床病理检查证实有盆腔淋巴结转移者 19 例, 无盆腔淋巴结转移者 241 例。肿瘤直径大小从 0.1cm 至 13cm, 平均直径 2cm。浸润深度从黏膜内到深肌层。

1.2 方 法

采用免疫组织化学 SP 法。鼠抗人 HE4、CA125 蛋白的单克隆抗体工作液(ZM-0413)购自中杉金桥生物技术开发有限公司。取石蜡包埋组织连续切片, 切片厚 5mm。具体操作严格按照说明书进行。

1.3 免疫组化判读标准

采用双盲法检测, HE4 免疫组化的阳性显示为肿瘤细胞胞质内出现棕黄色颗粒或团块。判断方法: 采用二次计分法, 每例标本随机计数 5 个高倍视野($\times 400$), 计数每个高倍视野中阳性细胞百分比并计分, 首先按染色强度计分: 0 分为无色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色, 再按阳性细胞百分比计分, 0 分为阴性, $< 10\%$ 为 1 分, $11\% \sim 50\%$ 为 2 分, $51\% \sim 75\%$ 为 3 分, $> 75\%$ 为 4 分。上述两项得分的乘积作为最终结果, 计分 ≤ 2 为阴性表达, > 2 为阳性表达。并对结果进行统计备用。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计。将子宫内膜癌组织按年龄、病理类型、分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移及肿物直径进行分类, 分别统计 HE4 和 CA125 在不同分类中的表达水平, 并用 χ^2 检验进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

通讯作者: 耿敬姝, 主任, 主任医师, 博士; 哈尔滨医科大学附属第三医院病理科, 黑龙江省哈尔滨市哈平路 150 号(150086);
E-mail: guiphan@126.com

收稿日期: 2013-12-11; **修回日期:** 2014-02-26

2 结 果

2.1 HE4 和 CA125 表达水平的比较

HE4 主要表达于子宫内膜细胞的细胞质,而细胞膜、细胞核不着色(Figure 1)。HE4 在子宫内膜癌组织中的阳性表达率为 34.2%(89/260),明显高于 CA125 的阳性率 12.7%(33/260)($\chi^2=0.448, P=0.503$)。

2.2 HE4 表达与子宫内膜癌组织不同临床病理因素之间的关系

在低龄组(≤ 60 岁)中,HE4 阳性表达 63 例,阴性表达 140 例,阳性率为 31.3%;在高龄组(>60 岁)中,HE4 阳性表达 26 例,阴性表达 31 例,阳性率为 45.6%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。HE4 在低、中、高分化子宫内膜癌患者中的阳性表达率分别为 20.0%、44.2%和 30.1%,差异有统计学意义($P<0.05$)。但 HE4 表达在其他临床病理特征中差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

2.3 CA125 表达与子宫内膜癌组织不同临床病理因素之间的关系

CA125 的表达与年龄、病理类型、浸润深度、淋巴结转移

以及肿物直径均无关($P>0.05$)(Table 2)。

3 讨 论

我国子宫内膜癌发病率近 20 年来逐渐上升,北京、上海、广州发病率已经超过宫颈癌,位于女性生殖道恶性肿瘤的首位^[8]。子宫内膜癌居北京市女性恶性肿瘤发病率的第 4 位(前 3 位分别为乳腺癌、肺癌、结肠癌)。发病率上升的原因主要是由于高危人群的扩大和筛查手段的缺乏。患者确诊时大多已经是晚期,其 5 年生存率明显下降,但如能早期诊断将大大提高治愈率,延长患者的生存率。目前诊断子宫内膜癌的肿瘤标志物主要是依靠血清 CA125,但其灵敏度和特异性较低。CA125 是一种体腔上皮细胞分泌的高分子糖蛋白,诊断子宫内膜癌的早期灵敏度作用有限^[9],但在一些良性疾病,如肝或肾功能衰竭及良性妇科疾病(卵巢囊肿、子宫肌瘤和子宫内膜异位症等)也有异常表达^[10]。

HE4 属于乳酸蛋白(WAP)结构域家族蛋白中的一员。位于染色体 20q2-13.1,全长约 12kb,由 5 个外显子和 4 个内含子组成,可编码人附睾分泌蛋白 HE4。HE4 是一种酸性、小的单信号肽和半胱氨酸丰富的多肽为特点的分泌蛋白。在女性

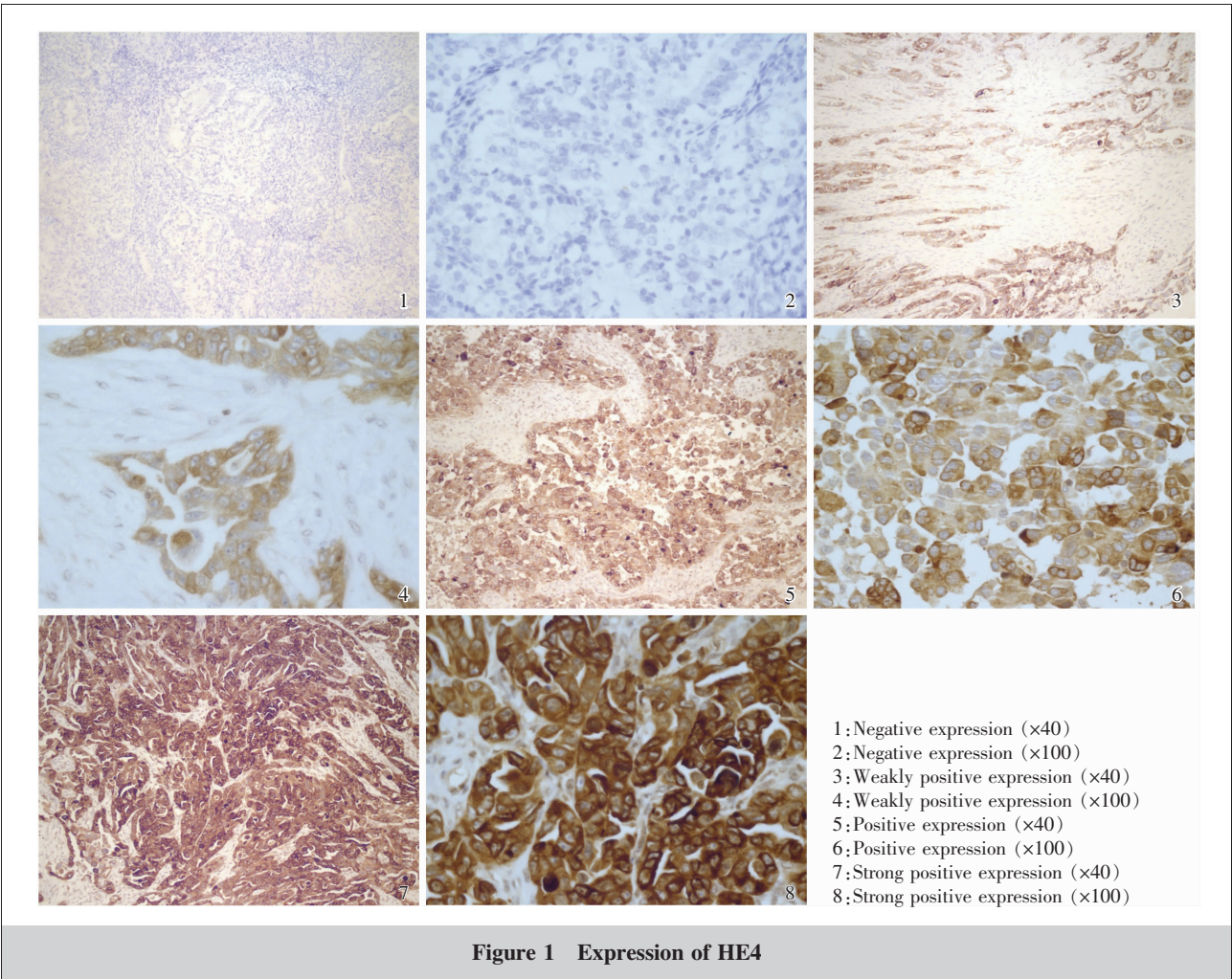


Table 1 Relationship between HE4 expression and clinical factors

Factors	HE4		Positive rate(%)	P
	+	-		
Age(years)				
≤60	63	140	31.3	0.040
>60	26	31	45.6	
Pathological type				
Classical type	84	158	34.7	0.550
Non classical type	5	13	27.8	
Invasive depth				
≤1/2	71	140	33.6	0.682
>1/2	18	31	36.7	
Lymph node metastasis				
With	7	12	36.8	0.803
Without	82	159	34.0	
Diameter of tumor(cm)				
≤2	53	104	33.8	0.894
>2	36	67	35.0	
Differentiation degree				
Poorly differentiated	4	16	20.0	0.037
Moderately differentiated	38	48	44.2	
Well differentiated	41	95	30.1	

Table 2 Relationship between CA125 expression and clinical factors

Factors	CA125		Positive rate(%)	P
	+	-		
Age(years)				
≤60	29	175	14.2	0.182
>60	4	52	7.1	
Pathological type				
Classical type	31	211	12.8	1.000
Non classical type	2	16	11.1	
Invasive depth				
≤1/2	26	185	12.3	0.812
>1/2	7	42	14.3	
Lymph node metastasis				
With	3	16	15.8	0.718
Without	30	211	12.4	
Diameter of tumor(cm)				
≤2	20	137	12.7	1.000
>2	13	90	12.6	

生殖系统上皮包括输卵管上皮、子宫内膜腺体、宫颈内腺体和前庭大腺和男性生殖系统的附睾和输精管上皮中高表达,在近端气管上皮和腮腺、肾脏近远曲小管、垂体前叶、乳腺导管及结肠上皮中有较高表达;在卵巢组织、胃肠道、肝脏、脾脏、淋巴结、肌肉组织包括心脏、骨骼肌、脑组织,淋巴造血和神经中不表达。Drapkin 等^[11]所做的免疫组化方法及基因芯

片检测结果显示,HE4 在女性宫颈腺体、子宫内膜腺体、输卵管和巴氏腺组织呈高表达,在正常的卵巢上皮细胞中不表达,但在卵巢浆液性癌及卵巢子宫内膜样癌细胞中高表达,此外,在子宫内膜癌细胞中也可检测到 HE4。本研究结果显示,HE4 主要表达于子宫内膜癌组织上皮细胞的细胞质内,而且子宫内膜癌的 HE4 表达水平与分化程度有关,大量表达的 HE4 可能通过某种机制,促进了子宫内膜癌上皮细胞的恶性转化,在子宫内膜癌的发生和发展中起一定的作用。

国内外已有较多研究表明,HE4 检测卵巢癌时具有很高的特异性,可用于卵巢癌的早期筛查和辅助诊断^[12]。而 HE4 作为子宫内膜癌肿瘤标志物的研究才刚刚开始,Moore 等^[13]总结了多种肿瘤标志物对诊断子宫内膜癌的价值中发现 HE4 在诊断子宫内膜癌方面要优于 CA125。本研究也显示在同等条件下,HE4 单项检测的结果在子宫内膜癌的阳性率(34.2%)明显高于单项检测 CA125 的阳性率(12.7%)。这说明作为肿瘤标志物,HE4 比 CA125 更敏感,对于子宫内膜癌的诊断,HE4 的诊断价值明显高于 CA125。

通过本次研究显示,在 260 例术后确诊为子宫内膜癌的组织中,HE4 在不同年龄及分化程度的分组中表达的差异具有统计学意义,提示 HE4 高表达与子宫内膜癌密切相关,HE4 在一定程度上参与了子宫内膜癌早期的发生和发展。而 CA125 则在年龄、病理类型、浸润深度、肿物大小、分化程度和有淋巴结转移的分组中表达差异均无统计学意义,且 HE4 的阳性率明显高于 CA125,所以 HE4 相对于 CA125 对于子宫内膜癌的临床诊断具有更大的价值,检测 HE4 对于子宫内膜癌的术前早期临床诊断具有一定意义,可作为更优的子宫内膜癌肿瘤标志物。值得注意的是,本实验没有确切证实 HE4 是否可以作为子宫内膜癌术后随访的客观指标,其临床应用价值还需进行深入的大规模临床试验研究。

参考文献:

- [1] Purdie DM,Green AC. Epidemiology of endometrial cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2001,15(3): 341-354.
- [2] Shan JQ. The research progress of anti-encogene PTEN and endometrial carcinoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2006,14(7):21-22. [单景庆. 抑癌基因 PTEN 与子宫内膜癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2006,14(7):21-22.]
- [3] Cai B,Xi XW,Liu XL. Discussion on the value of HE4 in the diagnosis of endometrial cancer[J]. Journal of Practical Gynecology and Obstetrics,2012,28(5):354-356. [蔡斌,席晓薇,刘雪莲. HE4 在子宫内膜癌诊断中的应用价值探讨[J]. 实用妇产科杂志,2012,28(5):354-356.]
- [4] Wang SY,Li HC,Dong LX,et al. A new tumor marker HE4 in the diagnosis of gynecologic pelvic malignant tumors[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology,

- 2009, 29(1): 93-94. [王术艺, 李洪臣, 董立新, 等. 一种新的肿瘤标志物 HE4 在妇科盆腔恶性肿瘤诊断中的应用 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009, 29(1): 93-94.]
- [5] Yang CH, Zhang XY. The research progress of HE4 in gynecological malignant tumor [J]. Medical Review, 2010, 16(20): 3081-3083. [杨彩虹, 张雪玉. 人附睾蛋白 4 在妇科恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(20): 3081-3083.]
- [6] Sun GR, Cong PS. Ovarian cancer, endometrial cancer tumor marker HE4 [J]. Chinese Journal of Medicine, 2010, 45(11): 20-24. [孙桂荣, 丛培珊. 卵巢癌, 子宫内膜肿瘤标志物人附睾蛋白 4 [J]. 中国医刊, 2010, 45(11): 20-24.]
- [7] Bai XL. CA125, AFP, CEA combined detection in the diagnosis of ovarian cancer [J]. Journal of Medicine in Qinghai, 2007, 33(5): 60-61. [白香玲. CA125、AFP、CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的应用 [J]. 青海医药杂志, 2007, 33(5): 60-61.]
- [8] Wu C. Screening strategy of endometrial cancer [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2012, 20(10): 717-719. [吴成. 子宫内膜癌的筛查策略 [J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(10): 717-719.]
- [9] Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumour Markers guidelines for clinical use [J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(5): 679-691.
- [10] Nossov V, Amneus M, Su F, et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125 [J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(3): 215-233.
- [11] Drapkin R, Ljn Y, Mok SC, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is over expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [12] Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.
- [13] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus [J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(2): 196-201.

关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第 1 次使用本系统投稿的作者,必须在“作者登录”中先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿,《肿瘤学杂志》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话: 0571-88122280。

《肿瘤学杂志》编辑部