

HE4、CA125 及 ROMA 指数在早期浆液性卵巢癌诊断中的价值

Value of HE4 and ROMA Index in Diagnosis of Early Stage Serous Ovarian Cancer

MA Mei-ying, ZHANG Guang-li, LI Li

马美英^{1,2}, 张广礼², 李莉¹

(1. 新疆医科大学第三附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830000;

2. 山东曹县人民医院, 山东 曹县 274400)

摘要: [目的] 探讨 HE4、CA125 及 ROMA 指数在早期浆液性卵巢癌中的诊断价值。[方法] 回顾性分析 2013 年 7 月至 2015 年 6 月期间于新疆医科大学第三附属医院初治的术后诊断为原发性浆液性卵巢癌(卵巢癌组)103 例、卵巢子宫内膜异位症患者 135 例和单纯性囊肿患者 119 例的病历资料, 分析术前血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数对早期浆液性卵巢癌的诊断价值。[结果] (1) HE4 和 ROMA 指数的阳性率随着临床分期的升高而升高, 其在 I 期的阳性率为 68% 和 88%, 均低于 CA125 的阳性率(92%)。(2) 三者早期卵巢癌中的阳性率明显高于在卵巢良性疾病中的阳性率($P < 0.01$)。(3) HE4+ROMA 指数联合特异性, 阳性预测值、阴性预测值和诊断准确度率最高。[结论] HE4+ROMA 指数联合检测提高早期浆液性卵巢癌诊断的敏感度, 降低漏诊率, 有助于卵巢癌的早期诊断。

关键词: HE4; CA125; ROMA 指数; 浆液性卵巢癌

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)01-0074-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B017

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤。上皮性卵巢癌是最常见的病理类型, 占卵巢癌的 85%~90%, 其中 75% 属于浆液性囊腺癌^[1], 一直缺乏筛查早期浆液性卵巢癌的有效手段, 其原因为大多数肿瘤在早期不形成包块, 并且进展迅速, 只有 0.5%~1.25% 高级别浆液性癌局限于卵巢, 若能早期诊断并手术治疗, 5 年生存率可达 95%^[2]。故提高早期诊断率、早期治疗率, 可明显改善该病的预后。

糖链抗原 125 (carbohydrate antigen, CA125) 是目前临床上诊断浆液性卵巢癌最主要的血清肿瘤标志物, 但由于其在妇科良性疾病及非妇科恶性肿瘤中的高表达, 导致诊断结果的假阳性率较高, 大大降低了其诊断疾病的特异性, 故积极寻求一种或多种肿瘤标志物与 CA125 联合检测能够筛查和诊断早期浆液性卵巢癌已成为肿瘤学研究者关注的焦点。近年来人附睾蛋白 4 (human epididymis protein, HE4) 引起妇科肿瘤专家们的关注。有文献报道, HE4 在卵巢癌的早期诊断方面比 CA125 更具优势, 其敏

感度接近 90%^[3]。国外多中心研究表明利用 HE4 和 CA125 建立的卵巢癌风险预测模型 ROMA 指数 (risk for ovarian malignancy algorithm, ROMA) 可用于评估绝经前后女性盆腔肿瘤患上皮性卵巢癌的风险^[4]。本文通过回顾性分析 357 例卵巢疾病患者术前血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数, 探讨三者早期浆液性卵巢癌诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 7 月至 2015 年 6 月因卵巢疾病就诊于新疆医科大学第三附属医院的初治患者为研究对象, 纳入标准: ① 患者因该病入院, 术前测血清 HE4 和 CA125 水平及 ROMA 指数, 抽血前未行任何治疗; ② 患者均为初诊且行手术治疗获得病理诊断及 FIGO 分期。排除标准: 合并其他系统恶性肿瘤、妇科炎症、妊娠及心、肝、肾等重要脏器疾患。本组共入组共 357 例, 均为原发性浆液性卵巢癌 103 例; 卵巢子宫内膜异位症 135 例; 卵巢单纯性囊肿 119 例。卵巢癌的分期采用国际妇产科联盟 (FI-

基金项目: 新疆自治区科技支撑项目 (2013911127)

通讯作者: 李莉, 主任医师, 博士; 新疆医科大学第三附属医院妇外一科, 新疆乌鲁木齐市新市区苏州东街 789 号 (830000); E-mail: donghui555@sina.com

收稿日期: 2016-12-08; **修回日期:** 2017-04-23

GO)2011 年标准, I 期 25 例、II 期 24 例、III 期 47 例、IV 期 7 例。

1.2 研究方法

标本采集: 入选对象术前空腹采集 4~5ml 静脉血, 并于 1h 内送至检验科以 3000r/min 的转速离心 10min, 分离血清置于冻存管中, 并于 -80℃ 冰箱中保存待检。

标本检测: HE4 和 CA125 检测均应用美国雅培公司试剂盒, 仪器为 Architect i2000SR 仪, 检测方法为全自动化学微粒子发光免疫法, 所有操作均严格按照试剂和仪器说明书进行。血清 HE4 的试剂盒参考范围: 绝经前 >70pmol/L 为阳性, 绝经后 >140 pmol/L 为阳性; 血清 CA125 >35U/ml 为阳性。根据雅培贸易(上海)有限公司提供的人附睾蛋白 4 测定试剂盒说明书, 在 HE4 和 CA125 联合应用特异性达 75% 时所得 ROMA 指数临界值, 根据绝经前后分别制定为: ①绝经前患者: >7.4% 提示上皮性卵巢癌高风险性; <7.4% 提示上皮性卵巢癌低风险性; ②绝经后患者: ≥25.3% 提示上皮性卵巢癌高风险性; <25.3% 提示上皮性卵巢癌低风险。其中任一项指标高于参考范围定为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。对同一指标多组间的定量比较运用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 同一指标两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验进行组间对比。采用 ROC 曲线计算曲线下面积(AUC)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢症和卵巢良性疾病的 HE4、CA125 表达水平

HE4、CA125 与 ROMA 指数三者在早期卵巢癌组的阳性率明显高于卵巢良性疾病组 (P < 0.01) (Table 1)。

单一肿瘤标志物阳性率随临床分期增高而升高, I 期与 II 期无明显差异, I 期和 III 期相比 HE4 阳性率有统计学差异 (P < 0.05) (Table 2)。

2.2 HE4 和 CA125 在卵巢癌中的诊断效能

HE4 特异性、阳性预测值、诊断准确率及 Youden 指数最高; ROMA 指数与 CA125 相比, 敏感度相当, 但特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断准确度和 Youden 指数均高。HE4+ROMA 指数联合特异性, 阳性预测值和阴性预测值等诊断效能最高 (Table 3)。

HE4、CA125 和 ROMA 指数诊断卵巢癌的曲线下面积分别为 0.987 (0.976~0.998)、0.948 (0.923~0.972) 和 0.989 (0.981~0.997)。

3 讨论

卵巢浆液性癌(ovarian serous carcinoma, OSC)是卵巢癌中最常见的组织学类型, 目前临床上对该病缺乏成熟的早期诊断方法。

Table 1 Comparison of HE4, CA125 and ROMA index between early ovarian cancer and benign disease

Groups	N	HE4(%)	CA125(%)	ROMA index(%)
Early ovarian cancer	49	71.40	91.84	91.84
Endometriosis	135	3.70	68.89	31.11
Simple cyst	119	0	0	0
χ^2		256.90	225.13	216.03
P		0	0	0

Table 2 Comparison of HE4, CA125 and ROMA index in patients with ovarian cancer

FIGO stages	N	HE4(%)	CA125(%)	ROMA index(%)
I	25	68.0	92.0	88.0
II	24	75.0	91.7	95.8
III	47	93.6	100.0	100.0
IV	7	100.0	100.0	100.0
χ^2		10.49	4.59	6.59
P		0.015	0.204	0.086

Table 3 Diagnostic efficacy of serum HE4, CA125 and ROMA index in patients with ovarian cancer

Items	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Diagnostic accuracy	Youden Index
HE4	71.43	96.30	87.50	90.28	89.67	0.68
CA125	91.48	31.11	32.61	91.30	47.28	0.23
ROMA Index	91.84	68.89	51.72	95.88	75.00	0.61
HE4+CA125	93.88	29.63	32.62	93.02	46.74	0.24
HE4+ROMA Index	91.84	68.89	51.72	95.89	75.00	0.61
CA125+ROMA Index	93.88	24.44	31.08	91.67	42.90	0.18

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

血清 CA125 是目前临床上近 20 年妇科领域应用最广泛的肿瘤标志物^[4]。研究表明 CA125 不仅在卵巢癌患者血清中升高,在其他疾病中亦有不同程度的升高^[5],Havrilesky 等^[6]研究显示单独 CA125 诊断早期卵巢癌的敏感度和特异性均差。本研究结果显示:卵巢子宫内膜异位症组患者血清 CA125 阳性率高达 68.89%,因此血清 CA125 的检测应用于上皮性卵巢癌的诊断具特异性不佳,故目前临床主要用于病情监测^[7]。HE4 是 1991 年由 Kirchoff 等^[8]研究发现与男性生殖成熟有关的一种蛋白,在正常卵巢中不表达,在各种恶性疾病中,浆液性卵巢癌的表达水平最高,Galgano 等^[9]研究亦发现 HE4 在卵巢浆液性癌中的阳性率为 93%,而在卵巢黏液性癌中几乎不表达。本研究显示,HE4 对早期浆液性卵巢癌诊断的相关诊断指标均高于 CA125 及 ROMA 指数,表明血清肿瘤标志物 HE4 有助于浆液性卵巢癌的早期诊断。卵巢癌组 HE4 的阳性率显著性高于卵巢良性疾病组($P < 0.01$),与 Fujiwara 等^[10]及张先华^[11]研究结果一致。单独监测 CA125 特异性低,单独监测 HE4 的敏感度较低,两者联合的敏感度较 HE4 明显提高,但特异性明显降低,这与 Lin JY 等^[12]及吴磊等^[13]研究结果相一致,可能与患者的年龄、分期、阈值及肿瘤的组织学分级有关。

刘康生等^[14]研究证实,ROMA 指数其阳性率与患者年龄、绝经状态相关,故尤其对绝经后患者的上皮性卵巢癌有较高的诊断价值。本文显示 ROMA 指数用于诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积最大,这与 Chan 等^[15]、李子军等^[16]研究结果一致。与 CA125 相比,ROMA 指数有相同的敏感度(91.84%),但有更高的特异性和阳性预测值(分别为 68.89% vs 31.11%, 51.72% vs 32.61%),因此我们认为纳入 ROMA 指数进行联合监测更有助于提高卵巢癌的诊断率,能有效避免假阴性或假阳性的发生。

总之,单一肿瘤标志物检测存在各自的优缺点;HE4 和 ROMA 指数联合监测对有卵巢癌易感因素的人群进行筛查,有助于其早期诊断。本研究的不足在于未能对卵巢癌的病理相关因素、绝经状态及分化程度做进一步详细的分析。

参考文献:

[1] Xie X, Gou WL. *Obstetrics and Gynecology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 326-328. [谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

- 326-328.]
- [2] Wang Y, Wei W. Diagnostic value of serum human epididymis secretory protein 4 combined with CA125 in diagnosis of ovarian cancer[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(11): 2079-2081. [王莹, 续薇. 血清人附睾分泌蛋白 4 联合 CA125 检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(11): 2079-2081.]
- [3] Cristina A, Filomena M C, Eici I, et al. A comparison of CA125, HE4, ROMA, and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses [J]. *Clinics*, 2012, 67(5): 437-441.
- [4] Kadja S, Stefanovic A, Jeremic K, et al. The utility of HE4, CA125, and ROMA in ovarian cancer and endometriosis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(2): 238-244.
- [5] Bao JY, Zhang WJ. Clinical application of CA125 in malignant tumor [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2013, 27(2): 181-184. [包金英, 张文杰. CA125 在恶性肿瘤中的临床应用[J]. *实用肿瘤杂志*, 2013, 27(2): 181-184.]
- [6] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3): 374-382.
- [7] Das C, Mukhopadhyay M, Ghosh T, et al. Correlation of cytohistological expression and serum level of ca125 in ovarian neoplasm[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(3): 41-43.
- [8] Kirchoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extra-cellular proteinase inhibitors [J]. *Biol Reprod*, 1991, 45(2): 350-357.
- [9] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. *Modern Pathology*, 2006, 19(6): 847-853.
- [10] Fujiwara H, Suzuki M, Takeshima N, et al. HE4 and ROMA as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women[J]. *Tumor Biol*, 2015, 3(6): 1045-1053.
- [11] Zhang XH. The detection of serum HE4 and CA125 and the application of ROMA model in the diagnosis of malignant ovarian cancer[J]. *Practical Cancer Medicine*, 2015, 3(1): 17-19, 24. [张先华. 血清 HE4 和 CA125 检测及 ROMA 模型在恶性卵巢癌诊断中的应用[J]. *实用癌症医学*, 2015, 3(1): 17-19, 24.]
- [12] Lin JY, Qin JB, Li XY, et al. Diagnostic value of HE4 compared with mesothelin for ovarian cancer: a systematic review and meta analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5427-5432.
- [13] Wu L, Hui H, Zhou YS, et al. The diagnostic value of serum CA125 and HE4 alone or combined in the diagnosis of ovarian cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2016, 56(29): 91-93. [吴磊, 惠慧, 周云松, 等. 血清 CA125、HE4 单独或联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(29): 91-93.]
- [14] Liu KS, Chen J, Sun EH, et al. Diagnostic value of serum human epididymis secretory protein 4, CA125 and risk model of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in ovarian cancer [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2016, 19(1): 58-60. [刘康生, 陈娟, 孙二虎, 等. 血清人附睾上皮分泌蛋白 4、CA125 和卵巢恶性肿瘤风险模型在卵巢癌疾病中的诊断价值[J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(1): 58-60.]
- [15] 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*, 2013, 128(12): 239-244.
- [16] Li ZJ, Zhang YQ, Xu XF, et al. Clinic value of HE4, CA125 combined with risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in the diagnosis for ovarian cancer[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2013, 19(3): 219-222.