短篇论著

文章编号:1000-5404(2011)06-0644-02

血清CA125、HE4检测联合影像学检查在卵巢上皮癌诊断中的临床价值

景晓刚[1],王贵吉[1],裴迎新[2],吴晶晶[1],常瑞萍[3],李 璟[4] (450052 郑州,郑州大学:第一附属医院肿瘤科[1],公共卫生学院[2];100853 北京,解放军301医院放射科CT室[3];467000 河南 平顶山,平顶山市工业职业技术学院基础部[4])

【摘要】 **目的** 探讨血清CA125、HE4检测联合影像学检查(彩超、CT、MRI)在卵巢上皮癌诊断中的临床价值。**方法** 收集2009年6月至2010年8月郑州大学第一附属医院肿瘤科、妇产科及门诊70例女性病例和30例妇性健康体检者及志愿者:①卵巢癌组42例均为卵巢上皮性癌,早期(Ⅰ期+Ⅱ期)19例、晚期(Ⅲ期+Ⅳ期)23例;②卵巢良性疾病组28例;③正常对照组30例。检测3组病例血清CA125、HE4含量,并行盆腔影像学检查。**结果** ①卵巢癌组血清CA125和HE4水平[(290.91±212.42)U/ml、(300.94±127.95)pmol/L]明显高于正常对照组[(28.23±14.84)U/ml、(70.86±35.12)pmol/L]和卵巢良性疾病组[(30.70±17.43)U/ml、(78.52±33.52)pmol/L](*P*<0.01);晚期卵巢癌血清CA125和HE4水平[(379.61±244.29)U/ml、(355.85±139.57)pmol/L]高于早期患者[(183.55±87.28)U/ml、(234.47±70.46)pmol/L](*P*<0.01);早期卵巢癌血清CA125、HE4高于卵巢良性疾病组(*P*<0.01);卵巢癌术后1个月血清CA125和HE4[(62.04±23.03)U/ml、(99.71±36.86)pmol/L]较术前明显下降(*P*<0.01)。②联检"CA125+HE4"、"CA125+HE4+影像检查"在卵巢癌中的阳性检出率分别为95.2%、97.6%,较任一单检的阳性检出率(CA125 76.2%、HE4 78.6%、影像检查88.1%)增高(*P*<0.05)。③卵巢癌组中,联检"CA125+HE4"及"CA125+HE4+影像检查"的灵敏度分别为95.2%、97.6%;联检"CA125+HE4"准确率(93%)最高,血清HE4特异性(94.8%)最高。**结论** 卵巢癌患者血清CA125、HE4升高,CA125、HE4及影像学检查组合联检能进一步提高卵巢癌诊断的敏感性和准确性。

【关键词】 卵巢上皮性癌;人附睾蛋白4(HE4);CA125;影像检查

【中图法分类号】 R730.43;R730.44;R737.31 **【文献标志码】** A

卵巢癌早期常无明显临床表现,发现时多属晚期,如能早期检出则可大大降低死亡率并延长生存时间。CA125癌抗原作为卵巢癌敏感标志物之一,但不具备肿瘤特异性,且对早期卵巢癌敏感性相对较低。影像学检查(彩超、CT、MRI)在卵巢病变定位和良恶性鉴别中有重要作用,但对早期卵巢癌诊断的特异性亦不高。人附睾蛋白4(human epididymis secretory protein 4,HE4)是一种新肿瘤标志物[1]。本研究探讨CA125、HE4及影像检查在卵巢癌诊断中的价值,寻找早期诊断的最佳检查方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2009年6月至2010年8月郑州大学第一附属医院肿瘤科及妇产科患卵巢疾病的女性住院病例70例,临床诊断均经手术(或穿刺活检)和术后病理确诊;并选取同期门诊女性健康体检者及志愿者共30例。分组:①卵巢癌组42例,年龄19~72(46.43±15.39)岁,术后病理均为卵巢上皮性癌。按照国际妇产科联盟(FIGO)分期:早期(Ⅰ期+Ⅱ期)19例、晚期(Ⅲ期+Ⅳ期)23例。②卵巢良性疾病组28例(17例手术、11例穿刺),年龄22~72(48.82±16.55)岁,病理为卵巢囊肿21例、畸胎瘤3例、炎性包块4例。③正常对照组(门诊健康体检者及志愿者)共30例,年龄25~75(51.87±15.77)岁。

1.2 入选及排除标准

凡有肝功能严重障碍、早中孕、高血压及心脏病、非卵巢恶性肿瘤等均排除,避免在月经期取血。

1.3 标本的收集、测定

病变组于术前及术后1个月取清晨空腹静脉血3 ml×2管分离血清,用酶联免疫(ELISA)测血清CA125及HE4水平(HE4抗原试剂药盒购买自北京美尔斯特医药科技有限公司),同期行盆腔影像检查;正常组各指标仅测1次。

1.4 参考值及诊断标准

CA125≤35 U/ml为正常;HE4参考值设定为0~150 pmol/L,HE4>150 pmol/L为阳性[2]。影像检查阳性判断:彩超、CT、MRI任两项阳性则认为影像检查为阳性。联检(CA125+HE4+影像检查)阳性判断标准(平行试验法):若3指标任1项阳性即为阳性,三者均阴性则为阴性。

1.5 统计学方法

应用SPSS 16.0统计软件,各结果以$\bar{x}\pm s$表示,多组间比较采用单因素方差分析或Kruskal-Wallis检验,组内比较采用t检验(术前术、后比较采用配对t检验),阳性率差异分析用χ^2检验(若P值接近0.05时选Fisher's exact test检验P值)。

2 结果

2.1 卵巢癌术前、术后及各期血清CA125、HE4水平

各组在年龄上比较无统计学差异(F=1.032、P=0.360);卵巢癌组CA125、HE4明显高于卵巢良性疾病组、正常对照组(P<0.01);卵巢癌(Ⅲ期+Ⅳ期)CA125、HE4较(Ⅰ期+Ⅱ期)增高(t=3.582、P<0.01;t=3.646、P<0.01);卵巢癌(Ⅰ期+Ⅱ期)CA125、HE4较卵巢良性疾病组显著升高(t=7.532、P<0.01;t=8.982、P<0.01);卵巢良性疾病组CA125、HE4与正常对照组比较均无统计学差异(t=0.583、P=0.562;t=0.849、P=0.400);卵巢癌组术后CA125、HE4较术前均明显降

【通信作者】 王贵吉,电话:(0371)66293337,E-mail:pyx@zzu.edu.cn

低($t=6.869$、$P<0.01$；$t=11.091$、$P<0.01$)。见表 1。

表 1　各组血清 CA125、HE4 水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	CA125(U/ml)	HE4(pmol/L)
卵巢癌组(术前)	42	46.43±15.39	290.91±212.42[a]	300.94±127.95[a]
卵巢癌组(术后 1 个月)	42	46.43±15.39	62.04±23.03	99.71±36.86
Ⅰ期+Ⅱ期	19	45.16±16.44	183.55±87.28[b]	234.47±70.46[b]
Ⅲ期+Ⅳ期	23	47.48±14.77	379.61±244.29	355.85±139.57
卵巢良性疾病组	28	48.82±16.55	30.70±17.43	78.52±33.52
正常对照组	30	51.87±15.77	28.23±14.84	70.86±35.12

a：$P<0.01$，与卵巢良性疾病组、正常对照组、卵巢癌术后 1 个月比较；b：$P<0.01$，与卵巢癌(Ⅲ期+Ⅳ期)、卵巢良性疾病组比较

2.2　各组各项指标检测与平行试验的阳性检出率的统计分析结果

单检及联检阳性检出率 3 组间比较存在差异($P<0.01$)。卵巢癌组中 5 项指标阳性检出率比较有统计学差异($\chi^2=15.193$，$P=0.004$)，进一步两两比较得出：CA125 分别与“CA125+HE4”、“CA125+HE4+影像检查”有显著差异(分别为 $\chi^2=4.764$，$P=0.029$；$\chi^2=6.695$，$P=0.010$)，HE4 与“CA125+HE4”有显著差异(采用 Fisher's exact test 检验法 $P=0.048$)；HE4 与“CA125+HE4+影像检查”也有显著差异($\chi^2=5.562$，$P=0.018$)。见表 2。

表 2　各组各项指标检测与平行试验的阳性检出率比较[例数(%)]

组别	n	CA125	HE4	影像检查	CA125+HE4	CA125+HE4+影像检查
卵巢癌组	42	32(76.2)[a]	33(78.6)[a]	37(88.1)[a]	40(95.2)[acd]	41(97.6)[acd]
卵巢良性疾病组	28	3(10.7)[b]	2(7.1)[b]	26(92.9)[a]	3(10.7)[b]	27(96.4)[a]
正常对照组	30	1(3.3)	1(3.3)	0(0)	2(6.7)	2(6.7)

a：$P<0.01$，与正常对照组比较；b：$P<0.01$，与卵巢癌组比较；c：$P<0.05$，与 CA125 比较；d：$P<0.05$，与 HE4 比较

2.3　各指标单检与联检对卵巢癌诊断性能的比较

CA125、HE4、影像检查、“CA125+HE4”、“CA125+HE4+影像检查”灵敏度分别为 76.2%、78.6%、88.1%、95.2%、97.6%，特异度分别为 93.1%、94.8%、55.2%、91.4%、50%，准确性分别为 86%、88%、69%、93%、70%。

3　讨论

CA125 及影像检查对早期卵巢癌诊断的特异性均较低。HE4 在良性肿瘤患者及正常人中含量极低，而在卵巢癌患者血清中高表达[1]，国外已将血清 HE4 用于卵巢癌诊断的研究[3-4]。

本研究结果显示卵巢癌血清 CA125、HE4 水平明显高于卵巢良性疾病及健康者，HE4 高表达于卵巢癌患者中与 Montagnana 等[5]报道一致。本研究还发现，晚期卵巢癌血清 CA125、HE4 高于早期患者，而早期患者仍显著高于非恶性者，提示血清 CA125、HE4 随病理分期级别的增高呈升高趋势，其值越高说明癌浸润范围越大；术后 1 个月 CA125、HE4 较术前会下降，若 CA125、HE4 增高则预示肿瘤复发或疾病进展。Kim 等[6]认为术前血清 CA125≥535 U/ml 可预测淋巴结转移，Li[7]和管桂峰等[8]也均报道了卵巢癌 HE4 高表达的相关意义。史惠蓉等[9]报道晚期或淋巴结转移阳性的卵巢上皮性癌组织及血清中 CA125 的表达显著增强，但血清 CA125 检测有一定的局限性，诊断特异性不高。而联检“CA125+HE4”诊断卵巢癌灵敏度 95.2%(特异度 91.4%)，与单检 CA125 灵敏度 76.2%(特异度 93.1%)、单检 HE4 灵敏度 78.6%(特异度 94.8%)相比，在特异度相近情况下联检可获得较高灵敏度，且较 Moore 等[10]报道的联检(HE4+CA125)灵敏度 76.4%(特异度 95%)、单检 CA125 灵敏度 43.3%(特异度 95%)升高。数据显示 HE4 敏感性和特异性均优于 CA125，在卵巢癌诊断中甚至可取代 CA125；联检“HE4+CA125”在提高卵巢癌检出率及辨别肿物良恶性方面具有较高的预测性，为早期筛查提供了新方向。

综上所述，检测血清 CA125、HE4 联合盆腔影像检查明显提高了诊断卵巢癌的敏感性及准确性，有利于无临床症状和体征的卵巢癌的早期发现，联检“HE4+CA125”对鉴别卵巢良恶性肿瘤具有肯定价值，其值增高与肿瘤复发或疾病进展有关，动态监测有助于随访病情，评价手术或化疗的疗效。

参考文献：

[1] Hellstrom 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.
[2] 欧健，张晓霞，王翠翠，等. 血清人附睾蛋白 4 的检测及其在卵巢癌诊断中的意义[J]. 吉林大学学报：医学版，2010，36(3)：543-545.
[3] Scholler N, Crawford M, Sato A, *et al*. Bead-based ELISA for validation of ovarian cancer early detection markers [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(7 Pt 1): 2117-2124.
[4] Galgano M T, Hampton G M, Frierson H F Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
[5] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, *et al*. The utility of serum human epididymis protein 4(HE4) in patients with a pelvic mass[J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 331-335.
[6] Kim H S, Park N H, Chung H H, *et al*. Significance of preoperative serum CA-125 levels in the prediction of lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(11): 1136-1142.
[7] Li J, Dowdy S, Tipton T, *et al*. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(6): 555-566.
[8] 管桂峰. OPN 及 HE4 基因在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 医药论坛杂志，2009，30(10)：9-10，13.
[9] 史惠蓉，冠歆馨. 卵巢上皮性肿瘤组织及患者血清 CA125 检测[J]. 郑州大学学报：医学版，2008，43(2)：324-326.
[10] Moore R G, McMeekin D S, Brown A K, *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.

(收稿 2010-10-10 修回 2010-11-19)
(编辑　王　红)