

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.05.001

血清 HE4、CA125 检测及 ROMA 模型在卵巢癌诊断中的应用价值

董动丽, 顾劲松[△], 赵绍杰, 唐 艳, 赵婷婷

(南京医科大学附属无锡妇幼保健院妇科, 江苏无锡 214002)

[摘要] **目的** 探讨人附睾分泌蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)及卵巢恶性肿瘤风险预测模型(ROMA)在卵巢癌诊断中的应用价值。**方法** 采用酶联免疫吸附试验及化学发光方法检测 56 例卵巢癌患者、73 例卵巢良性肿瘤患者及 50 例健康对照组血清 HE4 及 CA125 水平,根据患者的绝经状况通过公式计算 ROMA 指数,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。**结果** HE4、CA125 水平及 ROMA 指数在卵巢癌组分别为(345.33±605.03)pmol/L、(701.46±1 500.30)U/mL、(58.72±31.00)%,卵巢良性肿瘤组分别为(53.84±14.68)pmol/L、(44.25±45.81)U/mL、(10.80±6.75)%,健康对照组分别为(46.03±10.26)pmol/L、(17.39±10.64)U/mL、(6.92±3.85)%,卵巢癌组血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数高于卵巢良性肿瘤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。健康对照组和卵巢良性肿瘤组比较,HE4 水平和 ROMA 指数差异无统计学意义($P>0.05$)。而 CA125 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 HE4、CA125 水平和 ROMA 指数对卵巢癌诊断的灵敏度分别为 71.43%、76.79%、89.28%,特异度分别为 93.15%、53.42%、94.52%,ROC-AUC 分别为 0.930、0.809、0.937,当对卵巢癌诊断的特异度为 95.00%时,HE4、CA125 和 ROMA 指数对卵巢癌诊断的灵敏度分别为 80.40%、53.60%和 83.90%。**结论** 联合检测 HE4 和 CA125 计算 ROMA 指数对卵巢癌诊断灵敏度和特异度较高。

[关键词] 卵巢肿瘤;人附睾分泌蛋白 4;糖类抗原 125;卵巢恶性肿瘤风险预测模型

[中图分类号] R711.75

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)05-0577-03

The value of HE4, CA125, and ROMA model in diagnosis of the ovarian carcinoma

Dong Dongli, Gu Jinsong[△], Zhao Shaojie, Tang Yan, Zhao Tingting

(Department of Gynecology, the Affiliated Wuxi Maternal and Child Health Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of human epididymis protein 4(HE4), cancer antigen 125(CA125) and the risk of ovarian malignancy algorithm(ROMA) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Electrochemical luminescence and Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to determine the levels of serum HE4, CA125 in 56 patients with ovarian carcinoma, 73 cases of ovarian benign tumor and 50 health women, and the ROMA was calculated by HE4 and CA125 levels depending on the menopause state, drawing the receiver operating characteristics(ROC) curve and calculating the area under the curve(AUC). **Results** The average levels of the HE4, CA125 and the value of the ROMA were (345.33±605.03)pmol/L, (701.46±1 500.30)U/mL, (58.72±31.00)% in the ovarian carcinoma group, (53.84±14.68)pmol/L, (44.25±45.81)U/mL, (10.80±6.75)% in the ovarian benign tumor group, and (46.03±10.26)pmol/L, (17.39±10.64)U/mL, (6.92±3.85)% in the health control group respectively, compared with the benign tumor group and the health control group, the ovarian carcinoma group were higher in HE4, CA125 and the ROMA value, and the difference were significantly ($P<0.05$), whereas compared in the ovarian benign group and the health group, except the CA125 was higher in the benign group and the difference had statistical significance ($P<0.05$), the HE4 level and the value of the ROMA had no statistical significance ($P>0.05$). The sensitivities of the HE4, CA125 and ROMA were 71.43%, 76.79%, 89.28%, the specificities were 93.15%, 53.42%, 94.52% and the ROC-AUCs were 0.930, 0.809, 0.937 respectively. When the specificity for the diagnosis of the ovarian carcinoma was 95.00%, the sensitivities of the HE4, CA125 and ROMA were 80.40%, 53.60%, 83.90% respectively. **Conclusion** HE4 and CA125 combined detection to calculate the ROMA can elevate the sensitivity and specificity for the ovarian carcinoma diagnosis.

[Key words] ovarian neoplasms; human epididymis protein 4; cancer antigen 125; risk of ovarian malignancy algorithm

卵巢癌是女性生殖系统三大常见恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,居第 3 位,但死亡率居第 1 位。糖类抗原 125(cancer antigen 125, CA125)是目前临床上最常用于卵巢癌诊断的肿瘤标志物,但 CA125 水平升高并不仅限于卵巢恶性肿瘤中,在一些卵巢良性肿瘤、子宫内膜异位症、盆腔炎症性疾病患者体内也有一定的表达,对卵巢癌诊断的特异度较低。人附睾分泌蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)是一种新型的肿瘤标志物,在正常卵巢组织和卵巢良性肿瘤组织中不表达或低表达,而在卵巢癌组织中表达明显升高,对卵巢癌的早期诊断及鉴别诊断有重要价值。而通过联合检测血

清 HE4 和 CA125 水平,计算卵巢恶性肿瘤风险预测模型(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)指数预测患卵巢癌的风险,对卵巢癌诊断具有更高的灵敏度和特异度。本研究通过对 56 例卵巢癌患者、73 例卵巢良性肿瘤患者及 50 例健康对照组血清 HE4 及 CA125 水平进行测定,根据绝经与否按不同公式计算相应的 ROMA 指数,评估 HE4 和 CA125 联合检测及 ROMA 指数在卵巢癌诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 8 月至 2015 年 7 月在本院因卵巢肿瘤住院的患者 129 例,所有患者术前均未应用激素及放化

表 1 3 组血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	ROMA(%)
卵巢癌组	56	345.33±605.03 ^a	701.46±1 500.30 ^a	58.72±31.00a
卵巢良性肿瘤组	73	53.84±14.68	44.25±45.81 ^b	10.80±6.75
健康对照组	50	46.03±10.26	17.39±10.64	6.92±3.85

^a: $P<0.05$,与卵巢良性肿瘤组及健康对照组相比;^b: $P<0.05$,与健康对照组相比。

学治疗,病理诊断经本院两位以上病理科医生确诊,根据术后病理诊断分为卵巢良性肿瘤组和卵巢癌组。卵巢癌组 56 例,绝经 35 例,未绝经 21 例,年龄 19~75 岁,平均年龄(54.30±12.00)岁;卵巢良性肿瘤组 73 例,绝经 19 例,未绝经 54 例,年龄 21~76 岁,平均年龄(49.40±14.00)岁;另系统抽样选取无锡市妇幼保健院体检中心体检合格的健康妇女 50 例为健康对照组,年龄 22~78 岁,平均年龄(50.28±11.04)岁,均排除心、肝、肾等重要脏器疾病。所有研究对象的绝经标准:(1)年龄大于或等于 60 岁;(2)年龄小于 60 岁,自然闭经大于或等于 12 个月且雌激素水平处于绝经期范围^[1]。

1.2 方法 所有对象均采集清晨空腹静脉血,分离血清,-20℃冰箱保存,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检查血清 HE4 水平,检测试剂盒购置瑞典康乃格公司,仪器为 BD-RAD 酶标仪,绝经前患者血清 HE4 水平大于或等于 72.60 pmol/L 为阳性,绝经后患者血清水平大于或等于 104.00 pmol/L 为阳性,应用电化学发光免疫方法检查血清 CA125 水平,血清 CA125 水平大于或等于 35 U/mL 为阳性。运用 Moore 等^[2]提出的 ROMA 指数计算公式绝经前:PI(predictive)=-12+2.38×IN(HE4)+0.062 6×LN(CA125),绝经后:PI=-8.09+1.04×LN(HE4)+0.732×LN(CA125),ROMA(%)=exp(PI)/[1+exp(PI)]×100%,通过相应分析软件自动计算出相应的 ROMA 指数。绝经前 ROMA 指数小于或等于 11.4%,绝经后 ROMA 指数小于或等于 29.9%,高于临界值定为高风险。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计分析系统,计量资料采取 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本间均数比较采取 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,计数资料采取 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数统计学分析 卵

巢癌组血清 HE4 和 CA125 水平及 ROMA 指数分别与卵巢良性肿瘤组和健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。而卵巢良性肿瘤组和健康对照组比较,HE4 和 ROMA 指数差异无统计学意义($P>0.05$),CA125 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数对卵巢癌检测效能的比较 以病理诊断为金标准,通过对 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数对卵巢良恶性肿瘤做计数资料分析,HE4、CA125 及 ROMA 在卵巢良恶性肿瘤中的检测情况,见表 2。由表 2 计算 HE4、CA125 及 ROMA 对卵巢癌诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率(表 3)。由表 3 可以看出,通过 ROMA 模型对卵巢恶性肿瘤诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率均高于 HE4 和 CA125。

2.3 ROC 曲线及其曲线下面积 以纵坐标表示灵敏度,横坐标表示 1-特异度,绘制受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)。HE4、CA125 及 ROMA 对卵巢癌诊断的 ROC-AUC 分别为 0.930、0.809、0.937。由以上数据可以看出,在对卵巢癌诊断中,HE4 优于 CA125,HE4、CA125 联合检测计算 ROMA 指数对卵巢癌的诊断优于 HE4。当对卵巢癌诊断的特异度为 95.00%时,HE4、CA125 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断的灵敏度分别为 80.40%、53.60%和 83.90%。HE4、CA125 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断的 ROC 曲线,见图 1。

表 2 血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数在卵巢良、恶性肿瘤中的检测情况(n)

组别	HE4		CA125		ROMA	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
卵巢癌	40	16	43	13	50	6
良性肿瘤	5	68	34	39	4	69

表 3 血清 HE4、CA125 水平及 ROMA 指数对卵巢癌检测效能的比较[% (n/n)]

组别	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
HE4	71.43(40/56)	93.15(68/73)	88.89(40/45)	80.95(68/84)	83.72(108/129)
CA125	76.79(43/56)	53.42(39/73)	55.84(43/77)	75.00(39/52)	63.57(82/129)
ROMA	89.28(50/56)	94.52(69/73)	92.59(50/54)	92.00(69/75)	92.25(119/129)
χ^2	6.12	48.61	28.93	10.17	31.04
P	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

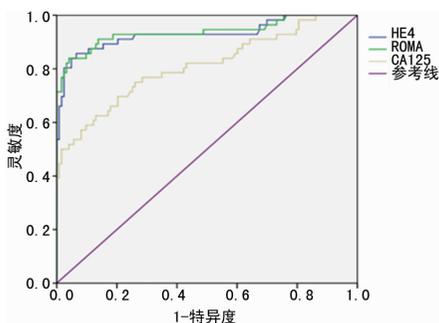


图 1 HE4、CA125 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断的 ROC 曲线

3 讨论

卵巢癌是女性生殖器官常见三大恶性肿瘤之一,其病死率居妇科恶性肿瘤之首。在美国每年约有 22 340 例妇女诊断为卵巢癌,其中 15 280 例死于卵巢癌,卵巢癌患者 5 年生存率还不到 30%。早期卵巢癌患者进行有效治疗后 5 年生存率高达 85%,而晚期卵巢癌 5 年生存率仅有 20%。因此提高卵巢癌生存率的关键在于早期诊断,但卵巢解剖位置较深,早期缺乏典型的临床症状,给早期诊断带来一定的困难,80%的卵巢癌患者确诊时已为晚期^[3]。

CA125 是目前临床上最常用于卵巢癌诊断及监测卵巢癌

复发的肿瘤标志物,普遍分部于包括卵巢癌、输卵管癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤中。但 CA125 对早期卵巢癌诊断的灵敏度较低,尤其对 I 期卵巢癌患者诊断的阳性率仅有 10%。虽然 CA125 对晚期卵巢癌诊断具有较高的灵敏度,但仍有近 20% 的卵巢癌患者血清 CA125 检测阴性。另外,CA125 在一些卵巢良性肿瘤如卵巢浆液性囊腺瘤、卵巢黏液性囊腺瘤、卵巢子宫内膜异位症中也有较高表达,故对卵巢癌诊断的特异性较低。因此寻找对卵巢癌早期诊断灵敏度和特异度均较高的肿瘤标志物显得尤为重要^[4-5]。

HE4 是一种新型的肿瘤标志物,属于乳清酸性 4-二硫化中心蛋白家族,由 Krichhoff 等^[6]于 1991 年在人附睾上皮细胞中发现。2003 年 Hellstrom 等^[7]通过卵巢癌患者与健康者血清 HE4 水平比较后发现大多数卵巢癌患者血清 HE4 水平明显升高,表明 HE4 可作为卵巢癌诊断的一种新的肿瘤标志物。2008 年 Moore 等发现应用单个肿瘤标志物对卵巢癌诊断时,血清 HE4 具有较高的灵敏度和特异度,HE4 和 CA125 联合检测用于卵巢癌诊断具有更高的灵敏度和特异度,在联合应用二者对卵巢癌诊断的基础之上。Moore 等^[2]于 2009 年提出了 ROMA 模型,他是通过联合检测血清 HE4 与 CA125 水平,结合患者绝经状态按不同公式计算 ROMA 指数来预测卵巢肿瘤患者中卵巢癌发病风险的数学模型。此计算方法不强调 HE4 和 CA125 的临界值,只是将两者测得的血清水平按照绝经于否代入相应公式,得出的风险预测概率。通过该模型计算的 ROMA 指数可将卵巢肿瘤患者区分为患卵巢癌高危组和低危组。有研究发现该方法对卵巢癌诊断的准确率达 93.8%^[2]。

本研究通过对卵巢癌、卵巢良性肿瘤患者及健康对照组血清 HE4、CA125 水平的测定,计算 ROMA 指数,结果显示在鉴别卵巢恶性肿瘤中,通过检测血清 HE4 水平及 ROMA 指数优于 CA125。在鉴别卵巢良性肿瘤和健康者中,通过检测血清 CA125 水平优于 HE4 和 ROMA 指数。通过四格表法来评价 HE4、CA125、ROMA 指数对卵巢癌的诊断效能,结果显示联合检测 HE4、CA125 计算 ROMA 指数在对卵巢癌诊断中,灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率均高于 HE4 和 CA125 单项检测。研究表明联合检测 HE4、CA125 计算 ROMA 指数可以提高对卵巢癌诊断的灵敏度、特异度及准确率。因此在临床工作中,通过联合检测 HE4、CA125 计算 ROMA 指数对卵巢癌术前诊断优于应用任何一种单一的肿瘤标志物。本研究还以卵巢良性肿瘤和健康对照组为参照,绘制 HE4、CA125 及 ROMA 指数的 ROC 曲线及 AUC,发现三者对卵巢癌诊断的 AUC 分别为 0.930、0.809 及 0.937,三者以 ROMA 指数的 AUC 最大,进一步说明联合检测 HE4、CA125 计算 ROMA 可以提高对卵巢癌诊断的效能。2011 年 Molina 等^[8]研究也显示 ROMA 指数对卵巢癌诊断灵敏度、特异度及 ROC-AUC 均较 HE4 及 CA125 高。2013 年陈燕等^[1]也报道 ROMA 在对卵巢癌诊断中是优于 HE4 和 CA125,本研究结果与此相符。以上研究均表明联合检测 HE4、CA125 计算 ROMA 指数对卵巢癌术前临床诊断具有重要的指导价值。由

ROC-AUC 得出,当对卵巢癌诊断的特异度为 95% 时,HE4、CA125 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断的灵敏度分别为 80.40%、53.60% 和 83.90%,以 ROMA 指数对卵巢癌诊断的灵敏度最高,再次表明在对卵巢癌诊断中联合检测 HE4、CA125 计算 ROMA 指数具有较高临床应用价值。卵巢癌初次治疗原则是以手术为主,初次手术的彻底性与预后密切相关,术中应防止瘤体破裂污染。因此术前对卵巢肿瘤性质做出正确评估显得尤为重要。通过联合检测 HE4、CA125 计算 ROMA 指数可提高术前对卵巢肿瘤良恶性诊断的准确率,对卵巢肿瘤患者选择手术方式具有重要的临床指导意义。

综上所述,HE4 可作为卵巢癌诊断新的肿瘤标志物,单项检测血清 HE4 在对卵巢恶性肿瘤鉴别中具有重要意义,通过对血清 HE4 及 CA125 检测计算 ROMA 指数可以提高对卵巢癌诊断的灵敏度、特异度和准确率,在对卵巢癌诊断具有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 陈燕,林莺莺,郑瑜宏,等.血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J].中国免疫学杂志,2013,29(2):168-174.
- [2] Moore RG, Memeeikin 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] Steven J, Skates, PhD. OCS; development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(1): 24-26.
- [4] Chen WT, Gao X, Han XD, et al. HE4 as a serum biomarker for ROMA prediction and prognosis of epithelial ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Pre*, 2014, 15(1): 101-105.
- [5] 宋晓翠,滕洪涛,张建海,等.联合检测血清 HE4 和 CA125 在卵巢癌早期诊断及病情监测中的价值[J].实用医学杂志,2012,28(14):2380-2382.
- [6] Krichhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors [J]. *Biol Reprod*, 1991, 45(2): 350-357.
- [7] 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.
- [8] Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumor marker for ovarian cancer; comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynecological diseases [J]. *Tumor Biology*, 2011, 32(6): 1087-1095.

(收稿日期:2016-06-18 修回日期:2016-08-16)