

血清 HE4、CA125 联合经阴道彩色多普勒超声诊断卵巢癌的临床价值

尹艳英 李 娜 袁 莉

摘 要 目的 探讨血清 HE4、CA125 联合经阴道彩色多普勒超声诊断卵巢癌的临床价值。方法 选择 2011 年 1 月 ~ 2013 年 1 月笔者医院确诊的卵巢癌患者 40 例,检测其血清 HE4、CA125 的水平,并均行阴道彩色多普勒超声检查(简称 TVCDS),计算 HE4、CA125、TVCDS 三者联合检测诊断的敏感度、特异性。结果 各期卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平均显著高于健康对照组($P < 0.01$)。CDFI 检测得出 $RI = 0.37 \pm 0.05$, $PI = 0.72 \pm 0.03$, $S/D = 1.82 \pm 0.09$ 。HE4、CA125、TVCDS 三者联合检测卵巢癌的阳性预测值最高,达 98.34%,明显高于 CA125($P > 0.05$)。结论 HE4、CA125、TVCDS 三者联合检测可以提高卵巢癌诊断的敏感度及准确率,为卵巢癌的早期诊断、治疗及病情监测提供了具有重要的指导依据。

关键词 卵巢癌 人附睾蛋白 4 糖类抗原 125 经阴道彩色多普勒超声

[中图分类号] R71 [文献标识码] A

Significance of HE4, CA125 and TVCDS in Diagnosis of Epithelial Ovarian Cancer. Yin Yanying, Li Na, Yuan Li. Daqing First Hospital Gynecology and Obstetrics, Heilongjiang 163000, China

Abstract Objective To investigate the clinical value of serum HE4, CA125 combined transvaginal color Doppler ultrasound in diagnosis of ovarian cancer. **Methods** From January 2011 to January 2013 in our hospital 40 patients with ovarian cancer were diagnosed. Serum HE4, CA125 level were checked and underwent TVCDS check. The diagnostic sensitivity and specificity of HE4, CA125, TVCDS combined detection were calculated. **Results** The serum HE4 and CA125 levels of different phases patients with ovarian cancer were significantly higher than the healthy control group($P < 0.01$). The results of CDFI detected were $RI = 0.37 \pm 0.05$, $PI = 0.72 \pm 0.03$, $S/D = 1.82 \pm 0.09$. The positive predictive value of HE4, CA125, TVCDS combined detection for ovarian cancer was 98.34%, which was significantly higher than CA125($P > 0.05$). **Conclusion** HE4, CA125, TVCDS combined detection for ovarian cancer can improve diagnostic sensitivity and accuracy for early diagnosis ovarian cancer, and provide an important basis for guiding of treatment and disease surveillance for ovarian cancer.

Key words Ovarian cancer; Human epididymis protein 4; Carbohydrate antigen 125; Transvaginal color Doppler ultrasound

卵巢癌是女性生殖系最常见的恶性肿瘤,近年来发病率逐年上升。由于其缺乏早期症状和体征,多数患者就诊时已属晚期,病死率较高,因此寻找一种新的诊断卵巢癌的肿瘤标志物是早期诊断、治疗卵巢癌的关键。CA125 是目前临床较公认的肿瘤标志物,已广泛应用于卵巢癌的诊断、评价疗效及判断肿瘤有无复发中,但其敏感度较低,且部分卵巢良性肿瘤患者也出现非特异性升高^[1]。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)是一种新的卵巢癌标志物,研究发现,HE4 在卵巢癌细胞尤其是在浆液性和卵巢子宫内膜样肿瘤中高度表达,目前在卵巢癌的早期诊断、判断预后、病情监测方面也发挥了重要作用^[2]。本研究旨在探讨血清 HE4、CA125 联合经阴道彩色多普勒超声(transvaginal color Doppler sonography, TVCDS)对卵巢

癌,尤其是早期卵巢癌的诊断价值,现报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2011 年 1 月 ~ 2013 年 1 月笔者医院确诊的卵巢癌患者 40 例,术前均未行化疗或其他抗癌治疗,临床资料完整,排除慢性心功能不全、慢性肝肾衰竭、骨关节病、其他肿瘤疾病者及妊娠者。年龄最小 28 岁,最大 72 岁,平均 46.8 ± 6.3 岁。手术病理分期:按 1988 年国际妇产科联盟(FIGO)标准:I 期 6 例,II 期 8 例,III 期 15 例,IV 期 11 例。另选笔者医院体检中心体检的健康女性 28 名为正常对照组,肝肾功能正常,无心、肝、肺、胃等重要脏器疾病,无肿瘤家族史。年龄最小 24 岁,最大 70 岁,平均年龄 44.7 ± 5.9 岁。卵巢癌组患者的平均年龄等基线资料与正常对照组具有均衡性,全部入选对象均知情同意,并签署知情同意书。

2. 检测方法:清晨空腹静脉采血,室温静置 30min 后,离心、分离血清, -20°C 冰箱保存。采用酶联免疫法检测 HE4,试剂盒由瑞典康乃格公司提供,采用全自动化学发光分析系统检测血清 CA125。严格按说明书要求操作。HE4 >

150pmol/L 为阳性,CA125 >35U/ml 为阳性^[3]。

3. 检查方法:使用 Acuson Sequoia 512 和 AcusonAspen 彩色阴道超声,探头频率 6 ~ 10MHz、5 ~ 7.5MHz。排空膀胱后经阴道超声检查,发现肿块后观察其大小、形态、内部结构包括囊壁厚度,有无分隔及乳头或囊内实性区大小回声,彩色多普勒观察肿瘤血管分布类型,肿瘤内动脉频谱有无舒张期切迹,同时测定阻力指数(RI)、搏动指数(PI)、收缩期峰值速度与舒张期末速度比值(S/D)^[4]。

4. 统计学方法:采用 SPSS 12.0 统计软件,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间进行方差分析,率的比较采用 χ^2 检验,绘制 ROC 曲线计算敏感度和特异性,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同分期卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平与正常对照组比较:各期卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平均显著高于健康对照组,组间比较差异有统计学意义(*P* < 0.01),且随卵巢癌分期的增加,HE4 和 CA125 的水平呈逐渐升高趋势,差异有统计学意义(*P* < 0.01),详见表 1。

表 1 不同分期卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平与健康组比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/ml)
卵巢癌Ⅰ~Ⅱ期	6	212.85 ± 67.16	643.17 ± 51.23
卵巢癌Ⅲ期	23	275.78 ± 48.97	1375.28 ± 41.75
卵巢癌Ⅳ期	11	346.32 ± 51.39	2217.31 ± 164.59
正常对照组	28	31.93 ± 7.14	10.34 ± 2.27
<i>F</i>		11.826	58.912
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01

2. 30 例卵巢癌的超声图像特征及 CDFI:卵巢癌的声像图表现为形态不规则,以实质性居多,占 60% (24/40),呈低回声或中等强度,内部回声强弱不均,囊壁不规则或有突向囊腔的实质区,多呈乳头状突起,间隔增厚不整齐。肿瘤轮廓不清,包膜不完整,边缘不整齐。CDFI 检测得出 RI = 0.37 ± 0.05,PI = 0.72 ± 0.03, S/D = 1.82 ± 0.09。30 例卵巢癌的 TVCDS 及 CDFI 详见表 2。

表 2 30 例卵巢癌的 TVCDS 及 CDFI

超声声像图	<i>n</i>	CDFI 显示血流分型			
		无血流	I 型	II 型	III 型
囊性肿块	4	3	1	0	0
混合性肿块					
以囊性为主	12	0	1	1	10
以实质性为主	16	1	0	1	14
实质性包块	8	0	0	1	7

3. 血清 HE4、CA125 及 TVCDS 检测:卵巢癌的特异性、敏感度、阳性预测值、阴性预测值比较见表 3。HE4 检测卵巢癌的敏感度明显高于 CA125,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。而 HE4 检测卵巢癌的特异性最高。三者联合检测卵巢癌的阳性预测值最高,明显高于 CA125,但三者联合检测的阳性预测值与 HE4 + CA125 联合检测的阳性预测值比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 3 血清 HE4、CA125、TVCDS 检测卵巢癌的特异性、敏感度、阳性预测值、阴性预测值比较(%)

检测项目	敏感度	特异性	阳性预测值	阴性预测值
HE4	93.16	96.78	94.16	93.81
CA125	80.34	81.25	78.57	85.46
TVCDS	90.67	90.91	89.28	82.94
HE4 + CA125	95.73	97.36	96.33	79.30
HE4 + CA125 + TVCDS	98.12	98.41	98.34	78.53

讨 论

卵巢癌是妇科肿瘤病死率最高的肿瘤类型,因临床症状不明显易造成漏诊与误诊,使多数患者就诊时已属癌症晚期,并已扩散到其他器官^[5]。目前临床诊断卵巢癌主要依赖于经阴道超声(TUV)检查和血清学标志物 CA125 检测。TUV 可用于检查女性的生殖器官如子宫、卵巢、宫颈等,但不能准确鉴别肿块的良好恶性^[6]。经阴道彩色多普勒血流显像是近年兴起的检查方法,TVCDS 探头频率高,通过检测卵巢的大小、形态、血流分布可早期发现卵巢病变^[7]。Menon 等^[8]认为,仅用二维形态学诊断卵巢恶性肿瘤的敏感度较差,但结合 RI(以 0.41 为界值)后,其敏感度可提高到 90%。

本研究结果显示,TVCDS 诊断卵巢癌的敏感度达 90.67%,特异性达 90.91%,明显高于 CA125。且研究证实,TVCDS 对于直径 ≤ 30mm 的卵巢肿瘤可清楚观察内部结构,有利于小病变检出;同时可发现低速、细小的血流信号,对观察肿瘤内的血管形态和分布具有重要作用^[9]。实质性包括的血流分布主要为 II ~ III 型,CDFI 显示血流丰富、血流阻力低,RI = 0.37 ± 0.05,证实在二维声像图的基础上通过结合彩色多普勒观察肿瘤内部血流情况及 PI、RI 值,则可提高卵巢癌超声评分的敏感度、特异性及准确性,但由于早期的卵巢癌尚无明显形态学及血流动力学改变,因此 TVCDS 对于早期卵巢癌的诊断率偏低。

CA125 是目前临床上最常应用的诊断卵巢癌的血清学标志物之一,与卵巢癌的发生、进展密切相关,但

CA125 在卵巢囊肿、子宫内膜异位症及盆腔炎等良性妇科疾病,甚至卵巢非恶性肿瘤中也会升高,且研究发现,高风险者将其联合经阴道超声进行筛查,只能将阳性预测值提高到 43.3%,对于卵巢癌的早期诊断意义不大^[10]。

人附睾分泌蛋白 4 (HE4), 基因最早是由 Kim 等^[11]在人附睾远端上皮细胞中发现的, 为 WFDC2 基因的编码产物。有研究证实, HE4 在卵巢癌组织中呈高表达, 在正常的卵巢组织和癌旁组织中不表达^[12]。本研究结果显示, 各期卵巢癌患者血清 HE4 水平均显著高于健康对照组, 且随卵巢癌分期的增加, HE4 水平呈逐渐升高 ($P < 0.01$), 说明 HE4 可以作为诊断卵巢癌的肿瘤标志物之一。Moore 等^[13]提出, 特异性为 95% 前提下, HE4 诊断卵巢癌的敏感度最高。本研究表 3 显示, HE4 的敏感度为 93.16%, 明显高于 CA125, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 与上述观点是一致的。Chang 等^[14]研究报道, 56% 患者的血清 HE4 比 CA125 提前 6~69 周出现升高。有研究也指出 HE4 联合 CA125 诊断卵巢癌比单独应用 CA125 特异性高^[15]。

本研究表 3 显示, HE4 + CA125 联合检测的敏感度为 95.73%, 特异性为 97.36%, 明显高于 CA125, 说明 HE4 是卵巢癌诊断的一个较好的肿瘤标志物, 可作为 CA125 在卵巢癌表达的补充, HE4 和 CA125 联合检测能进一步提高诊断能力。Moore 等^[13]指出目前无论是影像学检查还是肿瘤标志物检测都不能依据自己单独的敏感度和特异性来鉴别卵巢癌和良性卵巢病变。Menon 等将 CA125 联合腹部和经阴道超声从 10 958 名妇女中筛查出 29 例卵巢癌并行手术, 仅 6 例确诊为卵巢或输卵管癌, 23 例假阳性, 其中 14 例为卵巢良性肿瘤。因此, 用 HE4 替代或者联合 CA125 可能更有利于降低假阳性率, 提高早期检出率。因此为了能够提高卵巢癌诊断的阳性预测率, 除了选取仅敏感度或仅特异性高的肿瘤标志物对高危人群检测, 同时可联合其他一些检查方法, 如经阴道彩色多普勒超声检查, 因经阴道超声探头频率高, 分辨力强, 直接放进阴道腔内可使盆腔内结构处于声场的近区, 明显改善了图像的清晰度。同时彩色多普勒血流显像技术和彩色多普勒能量图可灵敏而直观地反映良、恶性肿块之间的血流差异。本研究结果显示, 将 HE4 和 CA125 与 TVCDs 联合检测的阳性预测值最高, 达 98.34%, 明显高于 CA125 ($P < 0.05$), 说明 HE4 和 CA125 与 TVCDs 联合检测诊断卵巢癌更具优势。

综上所述, 应用 TVCDs 超声诊断卵巢癌简便、客

观、准确。彩色多普勒可根据肿瘤血流情况间接判断其生长速度来预测其性质, 同时与 HE4 和 CA125 联合应用可以提高卵巢癌诊断的敏感度及准确率, 为卵巢癌的早期诊断、治疗及病情监测方面提供了具有重要的指导依据。

参考文献

- 周纯芝, 杨通明, 吴泽惠, 等. 经阴道彩色多普勒超声及血清 CA125 检测在早期卵巢癌诊断中的应用[J]. 中华现代手术学杂志, 2010, 14(3): 229-230
- Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, et al. Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade[J]. Acta Oncol, 2012, 51(4): 441-453
- 邹姝丽, 崔恒. 人附睾分泌蛋白 4 在卵巢癌诊断中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(1): 66-69
- 陈观娣, 李志刚, 钱德英, 等. 人附睾分泌蛋白在盆腔肿瘤中的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(15): 2774-2776
- Karolina P, Bjorg KJ, Karin S, et al. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 women presenting with a suspicious cystic ovarian mass[J]. Gynecol Oncol, 2012, 22(4): 244-252
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(2): 69-90
- Coussy F, Chereau E, Darai E, et al. Interest of CA 125 level in management of ovarian cancer[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2011, 39(5): 296-301
- 徐敏娟, 张春年, 王建中. 脆性组氨酸三联体与 Caspase 3 在上皮性卵巢癌中的表达及意义[J]. 中国医刊, 2012, 47(12): 65-67
- 宋晓翠, 王秀芹, 常红艳. 经阴道彩色多普勒血流显像联合血清 HE4 在上皮性卵巢癌诊断中的价值[J]. 广东医学, 2013, 34(4): 595-596
- Cristina A, Filomena MC, Elci IO, 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
- Kim YM, Whang DH, Park J, et al. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 8(3): 527-534
- 宋晓翠, 滕洪涛, 张建华, 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): 2380-2381
- 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: 196-201
- Chang X, Ye X, Dong L, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(5): 852-858
- 程洪艳, 刘亚南, 叶雪, 等. 血清人附睾分泌蛋白 4 (HE4) 和 CA125 在卵巢癌患者手术及化疗前后的变化[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(3): 212-215

(收稿日期: 2014-01-08)

(修回日期: 2014-01-14)