

- 9 Zhang X, Yao X, Qin C, *et al.* Investigation of the molecular mechanisms underlying metastasis in prostate cancer by gene expression profiling[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12: 925 – 932
- 10 Daft PG, Yuan K, Warram JM, *et al.* Alpha – CaMKII plays a critical role in determining the aggressive behavior of human osteosarcoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11: 349 – 359
- 11 Dasgupta S, Srinidhi S, Vishwanatha JK. Oncogenic activation in prostate cancer progression and metastasis: molecular insights and future challenges[J]. *J Carcinog*, 2012, 11: 4
- 12 Skelding KA, Rostas JA. The role of molecular regulation and targeting in regulating calcium/calmodulin stimulated protein kinases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 740: 703 – 730
- 13 Hook SS, Means AR. Ca^{2+} /CaM – dependent kinases: from activation to function[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001, 41: 471 – 505
- 14 Singer HA. Ca^{2+} /calmodulin – dependent protein kinase II function in vascular remodelling[J]. *J Physiol*, 2012, 590: 1349 – 1356
- 15 Si J, Collins SJ. Activated Ca^{2+} /calmodulin – dependent protein ki-

- nase IIgamma is a critical regulator of myeloid leukemia cell proliferation[J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 3733 – 3742
- 16 Kypta RM, Waxman J. Wnt/beta – catenin signalling in prostate cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2012, 9: 418 – 428
- 17 Ahmad I, Sansom OJ. Role of Wnt signalling in advanced prostate cancer[J]. *J Pathol*, 2018, 245: 3 – 5
- 18 Mamaeva OA, Kim J, Feng G, *et al.* Calcium/calmodulin – dependent kinase II regulates notch – 1 signaling in prostate cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106: 25 – 32
- 19 Whitaker HC, Girling J, Warren AY, *et al.* Alterations in beta – catenin expression and localization in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2008, 68: 1196 – 1205
- 20 Jaggi M, Johansson SL, Baker JJ, *et al.* Aberrant expression of E – cadherin and beta – catenin in human prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2005, 23: 402 – 406

(收稿日期:2018 – 05 – 06)

(修回日期:2018 – 06 – 05)

HE4 结合 CA125 预测卵巢癌治疗预后的价值

王 琴 苑文军 赵 栋 姜 婷 袁 卿

摘 要 目的 探讨血清人附睾分泌蛋白 4 (serum human epididymis secretory protein 4, HE4) 联合糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 预测卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 治疗预后的价值。**方法** 选取笔者医院诊治的 OC 患者 256 例, 随访 4 年。以患者复发、分期上升、淋巴结转移、死亡定义为终点事件并分组。比较分析两组患者的临床资料, 将差异有统计学意义的结果进行 COX 多因素分析, 运用 ROC 曲线进一步分析 CA125、HE4 对卵巢癌预后的预测能力。**结果** 病灶直径 ($P = 0.023$)、分化程度 ($P = 0.021$)、分期 ($P = 0.014$)、肌层浸润程度 ($P = 0.041$)、HE4 ($P = 0.023$)、CA125 ($P = 0.034$) 是影响预后的独立影响因素。根据 ROC 曲线得知, CA125 预测卵巢癌预后的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.88, 最佳诊断点为 692.53 U/ml, 其敏感度为 64.30%, 特异性为 93.00%; HE4 的 AUC 为 0.74, 低于指标 CA125, 最佳诊断点为 256.05 pmol/L, 其敏感度为 59.20%, 特异性为 82.90%。而 CA125 和 HE4 两者联合预测卵巢癌预后的 AUC 最高为 0.89。**结论** CA125 和 HE4 两者联合预测卵巢癌患者治疗后淋巴结转移敏感度高于两者单独检测, 临床上可通过联合检测提高卵巢癌患者预后判断的准确性, 及时制定医疗方案从而改善患者预后。

关键词 卵巢癌 淋巴结转移 CA125 HE4

中图分类号 R737.33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.011

Value of HE4 Combined with CA125 in Predicting the Prognosis of Ovarian Cancer. Wang Qin, Yuan Wenjun, Zhao Dong, *et al.* Department of Obstetrics and Gynecology, Tong Ren Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200051, China

Abstract Objective To investigate the value of serum human epididymis secretory protein 4 (HE4) combined with carbohydrate antigen 125 (CA125) in predicting the prognosis of ovarian cancer (OC). **Methods** Totally 256 patients with ovarian cancer (ovarian cancer, OC) diagnosed and treated in our hospital were followed up for 4 years. Recurrence, staging, lymph node metastasis, and death were defined as end – point events and patients were defined as two groups according to end – point events. The clinical data of two groups of patients were compared and analyzed. COX multivariate analysis was performed with statistically significant results. ROC curves were

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (81471436)

作者单位: 200051 上海交通大学附属同仁医院妇产科 (王琴、苑文军、姜婷、袁卿); 200125 同济大学附属第一妇幼保健医院妇科 (赵栋)

通讯作者: 苑文军, 副主任医师, 电子信箱: xuyuan4@126.com

used to further analyze the predictive power of CA125 and HE4 in the prognosis of ovarian cancer. **Results** Lesion diameter ($P = 0.023$), differentiation ($P = 0.021$), pathological type (serous and mucinous), staging ($P = 0.014$), myometrial infiltration ($P = 0.041$), HE4 ($P = 0.023$), CA125 ($P = 0.034$) were independent factors that affected the prognosis. According to the ROC curve, the area under curve (AUC) of CA125 predicting ovarian cancer prognosis was 0.88. The best diagnostic point was 692.53U/ml. The sensitivity was 64.30%, and the specificity was 93.00%, The AUC of HE4 was 0.74, lower than CA125. The best diagnostic point was 256.05pmol/L. The sensitivity was 59.20% and the specificity was 82.90%. The highest AUC was the combination of CA125 and HE4 (0.89). **Conclusion** The combination of CA125 and HE4 predicts the sensitivity of lymph node metastasis in patients with ovarian cancer after treatment is higher than that of the two separately. Clinically, the combination of CA125 and HE4 can improve the prognosis of patients with ovarian cancer and develop the medical plan in time to improve the prognosis of patients.

Key words Ovarian cancer; Lymph node metastasis; CA125; HE4

卵巢癌(ovarian cancer, OC)发生率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌^[1]。由于早期临床症状隐匿、诊断困难,绝大部分患者一经发现常已经为中晚期,即使初次治疗有效,但仍有很多患者复发或转移^[2]。糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)是临床常用的卵巢肿瘤相关抗原,主要用于评估疗效和监测复发^[3]。於永爱等^[4]研究显示,血清人附睾分泌蛋白 4 (serum human epididymis secretory protein 4, HE4)高表达与卵巢癌的残余肿瘤以及生存期短相关。HE4 可用于卵巢癌的早期诊断。欧洲临床研究项目 OVCAD 结果显示,HE4 也可作为预测手术预后的指标,且显著优于 CA125^[5]。尽管如此,单一指标用于评估卵巢癌预后受个体差异影响较大。本研究分析了在笔者医院接受治疗的 OC 患者的临床病理资料和随访信息,探讨 CA125 结合 HE4 的表达水平预测 OC 患者预后的潜在价值。

资料与方法

1. 研究对象:选择 2010 年 1 月~2012 年 12 月在笔者医院诊治的经病理诊断为 OC 的患者 256 例作为研究对象。所有患者按病情常规治疗并保存完整临床和影像学资料。纳入标准:①卵巢癌为原发性;②经病理明确诊断,按国际妇产科联盟(FIGO)的临床分期,术后接受足够疗程的化疗;③患者配合,能够进行正常沟通。排除标准:①于笔者医院治疗前进行过放化疗或内分泌治疗;②行根治术时合并其他肿瘤;③合并可能影响测量结果的并发症。所有患者均知情同意,本研究获笔者医院伦理委员会批准。

2. 患者资料收集:采集病史等资料,制定调查表,详细记录所有入选患者基本信息(年龄、身高、体重、家庭住址等)、现病史、绝经状况、家族史、是否合并其他疾病、相关疾病病程、住院时间、活检方式、病理结果、手术时间等情况。

3. 治疗方式:根据患者病情采取术前化疗并手

术、手术并术后化疗和单独化疗。根据肿瘤部位、类型、分期、分级、有无转移及患者全身状况制定具体方案,包括全面开腹(LPT)分期手术和腹腔镜(LPS)分期手术。手术后的分期治疗以紫杉醇和卡铂(PT)联合方案为主,方案剂量为紫杉醇 175mg/m² (3h) 或 135mg/m² (24h)。I 期高危病例给予 3~6 个周期化疗,低危病例不需要化疗,II、III、IV 期行细胞减灭术后残留瘤灶 < 1cm 者给予 PT 方案 6~8 个周期。所有患者中术前化疗患者 54 例,术后化疗患者 164 例,仅化疗患者 38 例。

4. 血清肿瘤标志物检查:所有患者术后 1 周清晨空腹静脉采血 3ml,离心后分离血清,于 -40℃ 冻存待测。CA125 使用美国 Bayer 公司 AdviaCentaur 全自动化学发光仪上测定。HE4 测定用双抗体夹心 ELISA 法,试剂由瑞典 Can Agdiagnostics 公司提供,在 Triturus 全自动酶免仪上测定。定义血清 CA125 正常参考值范围为 0~35U/ml, HE4 参考值为 0~72pmol/L。

5. 随访及观察指标:对所有参与研究的 256 例患者进行为期 4 年的随访,每隔 6 个月电话或门诊随访一次。患者复发、分期上升、淋巴结转移、死亡定义为终点事件。原始资料参照患者入院记录、手术记录和麻醉记录,并将末次随访记录作为随访结果,记录患者发生不良预后的人数。研究患者拒绝访问、中途退出定义为失访。分析患者的基线资料、治疗方式、FIGO 分期、病理分型、分化程度、肿瘤直径、血清 CA125 和 HE4 水平等。

6. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对所有收集数据进行处理,计数资料采用 χ^2 检验进行比较;计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验或者 χ^2 检验。用 Kaplan - Meier 生存曲线分析随访期内患者的生存情况,对影响预后的因素进行单多因素 COX 回归分析,在独立影响因素中筛选可以在临床上检测的指标进行预后

的预测分析,通过计算其敏感度和特异性比较不同手段的预测效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料分析:本研究共纳入 256 例患者,患者平均年龄为 55.00 ± 6.12 岁,平均肿瘤直径 $4.32 \pm 0.56\text{cm}$; FIGO I 期 58 例 (22.66%), II 期 156 例 (60.94%), III 期 36 例 (14.06%), IV 期 6 例 (2.34%); 组织学类型浆液性腺癌 174 例 (67.97%),黏液性腺癌 69 例 (26.95%),内膜样腺癌 13 例 (5.08%);组织学分级,低分化 58 例 (22.66%),中分化 146 例 (57.03%),高分化 52 例 (20.31%),详见表 1。

表 1 患者基线资料	
指标	数值
年龄(岁)	55.00 ± 6.12
家族史(有)	142
家族史(无)	114
绝经状态(绝经)	210
绝经状态(未绝经)	46
肿瘤直径(cm)	4.32 ± 0.56
治疗方式	
术前化疗	54
术后化疗	164
仅化疗	38
分期(I ~ II)	214
分期(III ~ IV)	41
分化程度	
G ₁	58
G ₂	146
G ₃	52
肌层浸润程度(<1/2)	189
肌层浸润程度(≥1/2)	67
CA125(U/ml)	608.84 ± 66.54
HE4(pmol/L)	223.07 ± 48.30

2. 随访结果:在随访结束时,全体患者失访 19 例,68 例到随访结束未发生终点事件,169 例出现了终点事件,其中复发 37 例、分期上升 26 例、淋巴结转移 22 例、死亡 84 例。*Kaplan - Meier* 生存曲线(图 1)显示,随着时间延长,患者中不良预后的产生例数增多,在随访第 40 个月及以后产生不良预后的例数增长较为明显,患者的不良预后率为 73.83%。

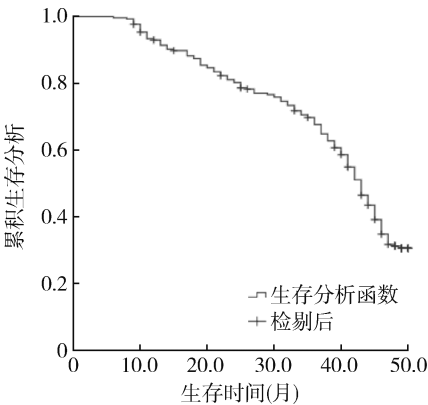


图 1 患者不良预后发生情况(*Kaplan - Meier* 法)

3. 影响卵巢癌患者预后转归情况的单因素分析:将可能影响卵巢癌患者预后的因素(年龄、家族史、绝经状态、BMI、治疗方式、病灶直径、分化程度、分期、肌层浸润程度、HE4 水平、CA125 水平)逐个纳入 *COX* 比例风险模型中进行单因素分析,结果显示,年龄、家族史、绝经状态均对疾病预后影响无统计学意义($P > 0.05$);而治疗方式、病灶直径、分化程度、分期、肌层浸润程度、HE4 及 CA125 对疾病预后影响显著,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 患者不良预后的 COX 单因素分析						
影响因素	β	SE	Wald	P	RR	95% CI
年龄	0.450	0.879	3.041	0.055	1.568	0.280 ~ 8.781
家族史(是 = 1,否 = 0)	0.450	0.518	1.895	0.625	1.568	0.568 ~ 4.328
绝经状态(是 = 1,否 = 0)	0.003	0.341	2.395	0.355	1.003	0.514 ~ 1.957
治疗方式(仅化疗 = 0,术后化疗 = 1,术前化疗 = 2)	0.769	0.159	5.489	0.023	2.157	1.579 ~ 2.946
病灶直径	1.523	0.084	6.458	0.018	4.585	3.889 ~ 5.406
分化程度(G ₁ = 1,G ₂ = 2,G ₃ = 3)	1.607	0.784	5.024	0.025	4.988	1.073 ~ 23.189
分期(I ~ II = 0,III ~ IV = 1)	1.834	0.023	7.584	0.009	6.258	5.982 ~ 6.547
肌层浸润程度(<1/2 = 0,≥1/2 = 1)	1.181	0.354	5.345	0.035	3.259	1.628 ~ 6.523
HE4	1.658	0.258	5.345	0.023	5.249	3.166 ~ 8.703
CA125	0.77	0.298	5.345	0.034	2.159	1.204 ~ 3.872

4. 影响卵巢癌预后的多因素 *COX* 回归分析:筛选单因素 *COX* 回归差异有统计学意义的因素进行多

因素 *COX* 回归分析,结果显示,治疗方式对患者预后的影响不明显($P > 0.05$);病灶直径($P = 0.023$)、分

化程度($P=0.021$)、分期($P=0.014$)、肌层浸润程度($P=0.041$)、HE4($P=0.023$)、CA125($P=0.034$)是

影响预后的独立影响因素,详见表3。

表3 患者不良预后的 COX 多因素分析

影响因素	β	SE	Wald	P	RR	95% CI
治疗方式(仅化疗=0,术后化疗=1,术前化疗=2)	0.082	0.554	2.158	0.689	1.085	0.366~3.214
病灶直径	1.280	0.258	7.248	0.023	3.598	2.170~5.966
分化程度($G_1=1, G_2=2, G_3=3$)	1.524	0.249	7.424	0.021	4.589	2.817~7.476
分期(I~II=0, III~IV=1)	1.740	0.023	8.547	0.014	5.698	5.447~5.961
肌层浸润程度($<1/2=0, \geq 1/2=1$)	1.523	0.135	5.345	0.041	4.584	3.518~5.973
HE4	0.612	0.158	5.874	0.023	1.845	1.354~2.515
CA125	0.314	0.164	5.025	0.034	1.369	0.993~1.888

5. CA125 和 HE4 对卵巢癌预后转归的评估价值分析:运用 ROC 曲线进一步分析 CA125、HE4 对卵巢癌预后的预测能力,CA125 预测卵巢癌预后的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.88,最佳诊断点为 692.53U/ml,其敏感度为 64.30%,特异性为 93.00%;HE4 的 AUC 为 0.74,低于指标 CA125,最佳诊断点为 256.05pmol/L,其敏感度为 59.20%,特异性为 82.90%。而 CA125 和 HE4 两者联合预测卵巢癌预后的 AUC 最高为 0.89,高于两者单独诊断的 AUC(图2)。

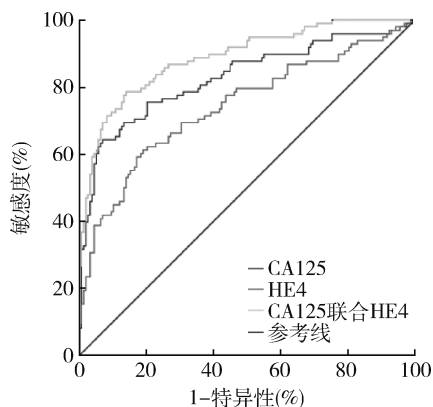


图2 CA125 与 HE4 及二者联合诊断评估卵巢癌预后的 ROC 曲线分析

讨 论

术前评估与卵巢癌不良预后相关的临床特征十分必要。目前临床主要依靠影像学检查和血清学检查来进行评估,其中,影像学主要有 B 超、CT、MRI 等方式^[6~8]。然而 B 超在评价病灶或淋巴结转移方面有局限性,CT 结果的敏感度和特异性较低,MRI 在判断病灶方面有较大优势,却在淋巴结转移方面价值尚没有研究清楚^[9~11]。血清学肿瘤标志物中以 CA125 和 HE4 最为常用,然而疾病的演变随着个体及环境

的影响愈发复杂,目前单独的评估方法不足以准确评估卵巢癌患者的预后^[12]。为了探索一种能适用于更多患者群体的预后评估手段,本研究将术后血清 CA125 水平和 HE4 同时进行分析,以期提高预测卵巢癌患者预后的准确性。

由于卵巢癌发病机制愈发复杂,治疗手段个性化程度欠佳,患者的生存率逐渐降低,临床上虽然一直在努力,但卵巢癌的 5 年生存率仍低于 45%。晚期卵巢癌复发概率较高,2 年复发率为 37%,5 年复发率为 56%^[13]。本研究患者的不良预后率为 73.83%,与文献报道近似。

本研究将年龄、家族史、绝经状态、BMI、治疗方式、FIGO 分期、分化程度、肿瘤直径、血清 CA125 和 HE4 水平进行单多因素的 COX 回归分析,结果显示,治疗方式对患者预后的影响不明显,病灶直径、分化程度、分期、肌层浸润程度、HE4、CA125 是影响预后的独立影响因素。研究表明血清 CA125 是卵巢癌肿瘤经典标志物,但是也在多种良性疾血清中也经常表达升高,特异性低,因此 CA125 主要被用来评估治疗反应性和监测复发^[14~17]。HE4 血清表达的特异性好于 CA125,可以用来弥补 CA125。在预测方面,术前血清 HE4 可作为预测手术预后的指标^[18]。本研究运用 ROC 曲线分析 CA125、HE4 对卵巢癌预后的预测能力。CA125 预测卵巢癌预后的 AUC 为 0.88,最佳诊断点为 692.53U/ml;HE4 的 AUC 为 0.74,低于指标 CA125,最佳诊断点为 256.05pmol/L。而 CA125 和 HE4 两者联合预测卵巢癌预后的 AUC 最高(0.89),高于两者单独诊断的 AUC。

然而,目前各研究使用的试剂盒和判别标准不全相同,因此对于卵巢癌的 HE4 的临界值尚未确定,导致其推广受限,这是因为关于卵巢癌 HE4 领域研究较晚且缺乏大样本量的研究。卵巢癌是人类病理类