

# 血清 HE4 在卵巢癌患者预后判断中的临床价值

The Clinical Value of Serum HE4 for Prognosis Evaluation in Patients with Ovarian Cancer

HU Shu-sheng, WANG Min-jie, GAO Jia, et al.

胡书生, 王懋杰, 高佳, 齐军

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

**摘要:** [目的] 探讨人附睾蛋白 4(HE4)在判断卵巢癌患者预后中的价值。[方法] 检测 76 例卵巢癌患者治疗前血清 HE4 和 CA125 水平, 分析 HE4 水平与患者无病生存期的关系。[结果] 76 例患者血清 HE4 中位浓度为 208 pmol/L。血清 HE4 水平同卵巢癌患者病理类型及临床分期相关 ( $P=0.014$ ,  $P<0.001$ )。HE4 低水平患者 ( $\leq 208$  pmol/L) 的无进展生存期为 29.0 个月, 而血清 HE4 高水平组 ( $>208$  pmol/L) 为 19.0 个月 ( $P=0.005$ )。多因素回归分析证明 HE4 血清水平为判断卵巢癌患者预后的独立指标 ( $HR=1.001$ ,  $95\%CI:1.000\sim1.002$ ;  $P=0.021$ )。[结论] 血清 HE4 可为卵巢癌患者预后判断提供重要的临床参考依据。

**关键词:** 卵巢肿瘤; 人附睾蛋白 4; 预后

**中图分类号:** R737.31 **文献标识码:** B **文章编号:** 1004-0242(2012)08-0638-03

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤。根据 2008 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析数据报道, 我国卵巢癌的发病率为 3.18%, 在女性生殖系统肿瘤中居第三位<sup>[1]</sup>。卵巢癌发病隐匿, 约 75% 的患者就诊时已为中晚期, 其病死率居妇科恶性肿瘤之首。目前临床上卵巢癌常用的诊断指标为糖类抗原 125 (CA125), 但其较高的假阳性及假阴性率限制了其在卵巢癌患者预后判断中的作用<sup>[2]</sup>。人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 是一种卵巢癌新型标志物<sup>[3]</sup>, 多项临床实验研究证明 HE4 在卵巢癌实验室诊断中有着良好的应用前景<sup>[4-7]</sup>, 但 HE4 血清表达水平同卵巢癌患者预后的关系仍不明确。本研究在中国人群中探讨 HE4 血清水平同卵巢癌患者各临床参数的关系, 分析其表达水平同卵巢癌患者生存期的联系。

## 1 资料与方法

### 1.1 患者资料

2008 年 2 月至 2009 年 4 月我院收治的 104 例

卵巢恶性肿瘤患者纳入研究。术后切除组织经病理组织学检查确定病理类型、分化程度及临床分期, 其中临床分期采用临床国际妇产科联盟 (FIGO) 分期标准。在接受治疗后前 2 年每 3 个月对患者进行随访, 随后每 6 个月对患者进行随访。缺少术前血清标本的 11 例患者和无完整随访资料的 17 例患者被剔除, 最终 76 例卵巢癌患者入选。76 例患者中位年龄 58 岁 (17~88 岁); 53 例已绝经 (69.7%), 23 例未绝经 (30.3%); 浆液性卵巢癌 57 例 (75%), 黏液性卵巢癌 1 例, 透明细胞癌 4 例, 子宫内膜样癌 6 例, 分型不明确 8 例; 高分化 13 例 (17.1%), 中分化 17 例 (22.4%), 中低分化 7 例 (9.2%), 低分化 39 例 (51.3%); FIGO 分期早期 (I~II) 30 例 (39.5%), 晚期 (III~IV) 46 例 (60.5%)。

### 1.2 标本采集

所有患者均于术前空腹静脉采血 5ml, 混匀, 采集标本 2h 内 4℃ 3 000r/min 离心 15min, 收集血清 -80℃ 冻存待检。

### 1.3 HE4 及 CA125 检测

HE4 检测使用 ELISA 方法, 试剂盒由瑞典 CanAg diagnostics 公司提供, 严格按照试剂盒说明书操作, 在瑞士澳斯邦公司 FAME 自动板式免疫分

收稿日期: 2012-04-30; 修回日期: 2012-06-21

通讯作者: 齐军, E-mail: qijun5610@126.com

析仪上测定。

CA125 检测使用电化学发光法(ECLIA),采用瑞士罗氏公司(Roche)E-170 电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测,所有检测严格按照试剂和仪器操作说明书进行。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件分析数据。本研究中检测值呈非正态分布,采用中位数和四分位间距(interquartile range,IQR)表示。HE4 与 CA125 关系采用 Spearman 相关分析检验,血清标志物 HE4 与 CA125 在不同病理因素间的比较使用 Mann-Whitney U 检验。无进展生存期(progression free survival,PFS)指自血清标本采集起至疾病进展或随访结束时间。使用 Kaplan-Meier 方法分析总生存期,并用 Log-Rank 方法分析不同组间生存差异。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 HE4、CA125 水平及影响因素

76 例患者 HE4 和 CA125 的血清浓度中位数分别为 208 pmol/L(IQR 456.04pmol/L)和 622.3 pmol/L(IQR 1 127.9 pmol/L),两者的血清水平具有显著的相关性( $r=0.657, P<0.001$ )。患者的月经状态、肿瘤分化程度均与血清 HE4 水平无关( $P=0.089, P=0.057$ ),病理类型和临床分期与血清 HE4 水平密切相关( $P=0.014, P<0.001$ )。分化程度及临床分期与血清 CA125 水平显著相关( $P=0.021, P<0.001$ ),而月经状态及病理类型与血清 CA125 水平无关( $P=0.089, P=0.074$ )。见表 1。

表 1 不同特征卵巢癌患者血清 HE4、CA125 水平

| 临床特征       | HE4   |       | CA125 |        |
|------------|-------|-------|-------|--------|
|            | 中位值   | 四分位间距 | 中位值   | 四分位间距  |
| 月经状态       |       |       |       |        |
| 未绝经        | 132.8 | 401.7 | 409.2 | 684.1  |
| 已绝经        | 331.4 | 915.9 | 892.1 | 1461.9 |
| 病理类型       |       |       |       |        |
| 浆液性癌       | 451.5 | 902.8 | 923.5 | 1307.2 |
| 非浆液性癌      | 266.9 | 349.2 | 288.1 | 993.2  |
| 分化程度       |       |       |       |        |
| 高、中分化      | 101.3 | 407.8 | 253.2 | 991.5  |
| 中低、低分化     | 242.1 | 907.9 | 869.7 | 1347.2 |
| 临床分期       |       |       |       |        |
| 早期(I~II)   | 176.3 | 132.3 | 258.2 | 717.4  |
| 晚期(III~IV) | 486.5 | 864.3 | 951.6 | 1331.9 |

### 2.2 血清 HE4 水平与卵巢癌患者预后的关系

76 例卵巢癌患者,中位随访 27 个月(4~50 个月)。HE4 低水平组( $\leq 208$  pmol/L)患者的中位 PFS 为 29.0 个月(95%CI:25.4~32.6 个月),而 HE4 高水平组( $>208$  pmol/L)患者的中位 PFS 仅为 19.0 个月(95%CI:6.9~31.1 个月)。HE4 低水平组患者的 3 年无进展生存率为 34.2%,HE4 高水平为 7.9%( $P=0.005$ )。见图 1。

多因素分析显示 HE4 血清水平(HR=1.001,95%CI:1.000~1.002, $P=0.021$ )和临床分期(HR=4.28,95%CI:2.259~8.109, $P<0.001$ )为卵巢癌独立的预后因子,而月经状态、病理类型及分化程度与卵巢癌预后无关( $P=0.154, P=0.855, P=0.249$ )。

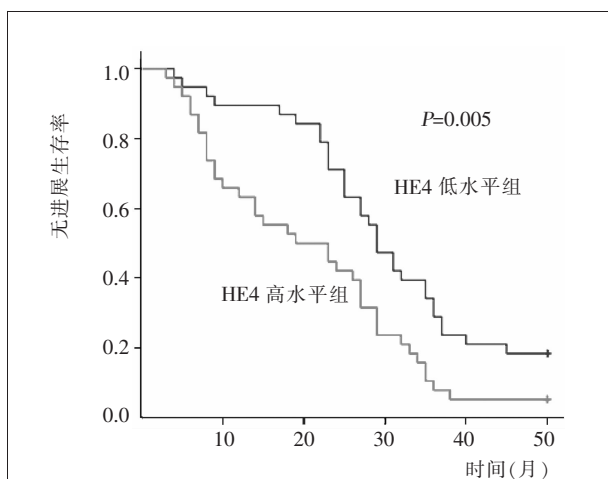


图 1 不同 HE4 水平组卵巢癌患者无进展生存曲线

## 3 讨论

准确判断卵巢癌患者的预后有利于临床医师监测治疗效果,同时针对不同患者选择更积极的治疗方式,这对改善卵巢癌患者较低的生存结局有重要的意义。许多研究者试图将临床指标如临床分期、分化程度、肿瘤大小及有无腹水等因素用于卵巢癌患者预后的判断,然而具有相同临床特征的患者在肿瘤生物特征、对化疗的反应及预后上有很大的差别,因此上述指标不能够为每一例患者提供个体化的预后判断。HE4 作为一种新型卵巢癌血清标志物在卵巢癌诊断中有重要的价值<sup>[8-10]</sup>。本研究证实卵巢癌患者的 HE4 血清水平与预后显著相关,且是卵巢癌独立的预后因子,HE4 作为一种血清标志物可用于卵

巢癌患者的预后判断。

本研究结果表明 HE4 在浆液性肿瘤、临床晚期组中的表达显著升高,这说明 HE4 的表达与卵巢癌的进展有关。提示血清 HE4 可以作为一个客观参考指标,与临床分期相结合,成为临床医生判断卵巢癌患者预后的重要依据。

本研究显示,HE4 高水平组(>208pmol/L)卵巢癌患者的 PFS 和 3 年无病生存率明显低于 HE4 低水平组( $\leq$ 208pmol/L)患者。国外关于 HE4 用于预后判断的报道最早见于 Kobel 等<sup>[11]</sup>运用免疫组织化学的方法检测卵巢癌组织中 HE4 的表达,该研究显示 HE4 的表达与患者预后无相关性。然而其研究对象中临床早期病例占 83.2%,这可能在一定程度上降低了 HE4 在判断预后上的效能。Paek 等<sup>[10]</sup>在其研究中指出 HE4 的表达与患者治疗后的生存率相关,HE4 高水平组与低水平组的 PFS 分别为 20.1 个月和 24.2 个月( $P=0.029$ ),需要注意的是,该研究只在晚期卵巢癌患者中发现 HE4 水平与预后相关。上述两项研究存在研究病例较少及临床分期分组不均一等问题,这可能影响了血清 HE4 在判断患者预后中的作用。最近有报道指出 HE4 与卵巢癌的复发相关,其在卵巢癌复发病例中的升高表达较 CA125 早 5~8 个月<sup>[12]</sup>。Havrilesky 等<sup>[13]</sup>研究也表明在卵巢癌复发病例中 HE4 的表达升高较 CA125 更早,这也表明 HE4 的血清水平可反映卵巢癌的疾病负担及临床进展。

本文在大样本研究基础上证明血清 HE4 同卵巢癌患者的病理类型及临床分期相关,且高血清 HE4 水平患者预后不良。

## 参考文献:

- [1] 郑荣寿,张思维,吴良有,等.中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2012,1(21):1-12.
- [2] Jacobs I,Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated anti-

gen: a review of the literature [J]. Human Reprod,1989,4(1): 1-12.

- [3] Iwabuchi H,Sakamoto M,Sakunaga H,et al.Genetic analysis of benign,low-grade,and high-grade ovarian tumors[J]. Cancer Res,1995,55(24): 6172-6180.
- [4] Bouchard D,Morisset D,Bourbonnais Y,et al.Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer[J]. Lancet Oncol,2006,7(2): 167-174.
- [5] 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.
- [6] Moore RG,Brown AK,Miller MC,et al.The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. Gynecol Oncol,2008,108(2): 402-408.
- [7] Drapkin R,von Horsten HH,Lin Y,et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas[J]. Cancer Res,2005,65(6): 2162-2169.
- [8] Montagnana M,Lippi G,Ruizenente 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.
- [9] Abdel-Azeez HA,Labib HA,Sharaf SM,et al. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2010,11(1): 111-116.
- [10] Paek J,Lee SH,Yim GW,et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2011,158(2): 338-342.
- [11] Kobel M,Kalloger SE,Boyd N,et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies[J]. PLoS Med,2008,5(12): 1749-1760.
- [12] Anastasi E,Marchei GG,Viggiani V,et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer[J]. Tumor Biol,2010,31(2):113-119.
- [13] 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.