

HE4 及 CA125 评估卵巢癌生物学行为及预后的临床研究

傅志勤¹, 鲁超², 殷珂欣³, 陈雅卿¹

(1. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2. 浙江省人民医院, 浙江 杭州 310014;
3. 浙江中医药大学医学院, 浙江 杭州 310053)

摘要: [目的] 探讨术前血清 CA125 和 HE4 对原发性卵巢癌生物学行为及其预后的预测价值。[方法] 回顾性分析浙江省肿瘤医院 2008 年 1 月至 2014 年 4 月间收治的 127 例原发性卵巢癌患者的病例资料, 分析患者术前血清 CA125 及 HE4 与病理类型、FIGO 分期、组织分级、腹水量、术后残余病灶大小及预后的关系。[结果] 术前血清 CA125 仅与 FIGO 分期显著性相关($P=0.006$)。浆液性卵巢癌、FIGO 分期越晚、组织分化越差的患者 HE4 表达阳性率更高($P<0.05$)。CA125 与 HE4 表达与手术残余病灶、腹水量无统计学意义相关性。原发性卵巢癌术后 1 年生存率为 94.7%, 3 年生存率为 78.8%, 5 年生存率为 61.9%。HE4 低水平患者的 1 年生存率及 3 年生存率显著性优于 HE 高水平患者; 而 CA125 低水平患者的 5 年生存率显著性优于 CA125 高水平患者。[结论] 术前血清 CA125 及 HE4 均可评估卵巢癌 FIGO 分期, 但 HE4 更能反映卵巢癌生物学行为, 且术前 HE4 水平可预测卵巢癌 1 年及 3 年生存率, 而术前 CA125 水平可协助预测其 5 年生存率。

主题词: CA125; HE4; 卵巢癌; 生物学行为; 预后

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)03-0239-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B013

Preoperative Serum CA125 and HE4 Level in Assessment of Biological Behavior of Primary Ovarian Cancer and Prognosis

FU Zhi-qin¹, LU Chao², YIN Ke-xin³, CHEN Ya-qing¹

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China; 3. School of Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the application of preoperative serum CA125 and HE4 levels for assessment of biological behavior of primary ovarian cancer and prognosis of patients. [Methods] The clinicopathological data of 127 patients with ovarian cancer admitted between January 2008 and April 2014 were retrospectively reviewed. The correlation of preoperative serum CA125 and HE4 levels with FIGO stage, histological grade, ascites, size of residual lesions and prognosis of patients were analyzed. [Results] The preoperative serum CA125 level was correlated with FIGO stage ($P=0.006$). The serum HE4 level was elevated in patients with serous ovarian cancer, higher FIGO stage and poorer differentiation ($P<0.05$). Serum CA125 and HE4 levels were not correlated with size of residual lesions and ascites. The overall 1-year, 3-year, 5-year survival of primary ovarian cancer was 94.7%, 78.8%, 61.9% respectively. The 1-year and 3 year overall survival in patients with lower HE4 level was higher than that of patients with higher HE4 level, while the 5-year overall survival in patients with higher CA125 level was lower than that of patients with low CA125 level. [Conclusion] Preoperative serum CA125 and HE4 level can be used for evaluation of the FIGO stage of ovarian cancer and survival of patients.

Subject words: CA125; HE4; ovarian cancer; biological behavior; prognosis

卵巢癌早期临床症状不明显, 多数患者就诊时

已属晚期, 治疗效果差^[1], 生物学行为的差异和对治疗敏感性差异导致其生存结局存在一定异质性, 文献报道其 5 年生存率仅为 20%~30%^[2]。本研究旨在探讨术前血清 HE4 及 CA125 指标在评估其在原发性卵

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y15H160030)

通信作者: 陈雅卿, 主任医师, 硕士; 浙江省肿瘤医院妇科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022), E-mail: limonchen@163.com

收稿日期: 2018-09-06; **修回日期:** 2018-12-22

巢癌生物学行为及临床预后判断方面的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料及入组标准

研究纳入 2008 年 1 月至 2014 年 4 月在浙江省肿瘤医院妇科经治的卵巢癌患者。入组标准: (1) 年龄 18~80 岁, 术后病理证实为卵巢癌; (2) 在本院完成初次手术及术后完成 6~8 次 TP 或 TC 方案化疗; (3) 术前均检测血清 HE4 及 CA125。排除标准: (1) HE4 或 CA125 数据缺失; (2) 不能耐受手术或首次手术未在本院完成, 或不能耐受足疗程化疗; (3) 合并其他原发恶性肿瘤。本研究方案经浙江省肿瘤医院伦理委员会同意, 所有参与者均知情同意。

研究期间共有 127 例卵巢癌患者入组, 所有患者均经临床影像、实验室检查及术后病理证实并进行手术治疗, 平均年龄 51.30 ± 8.72 岁 (27~71 岁), 其中 91 例患者术后无肉眼残留肿瘤或残留病灶 $< 1\text{cm}$; 36 例患者术后残余肿瘤病灶 $\geq 1\text{cm}$ 。术中 60 例 (47.2%) 腹水 $< 1000\text{ml}$, 67 例 (52.8%) 腹水 $\geq 1000\text{ml}$ 。根据 FIGO 分期标准, I 期 5 例 (3.9%), II 期 10 例 (7.9%), III 期 97 例 (76.4%), IV 期 15 例 (11.8%)。病理类型: 浆液性肿瘤 92 例 (72.4%), 上皮性肿瘤 21 例 (16.5%), 混合性肿瘤 14 例 (11.1%)。组织分级: G2 期 15 例 (11.8%), G3 期 106 例 (83.5%)。

1.2 检测方法

患者术前 1 周内早晨空腹静脉采血用于检测妇科肿瘤标志物。所有标本于采血后 2h 内检测完毕。使用仪器: 全自动生化分析仪 (日立 7600 型)。判断标准: CA125 $> 35\text{U/ml}$ 为阳性, CA125 $\leq 35\text{U/ml}$ 为阴性; HE4 $> 140\text{pmol/L}$ 为阳性, HE4 $\leq 140\text{pmol/L}$ 为阴性。

1.3 手术、术后辅助治疗及随访

所有患者入院后均进行病情初步评估并行手术治疗, 手术方案根据患者分期不同分为早期卵巢癌分期手术 (即全子宫、双附件切除, 盆腔淋巴结切除, 大网膜切除以及盆腹腔多点活检, 若为黏液性癌则需要切除阑尾) 和晚期卵巢癌肿瘤细胞减灭术。患者手术 1 周后开始腹腔联合静脉化疗或单纯静脉化疗, 每 3~4 周重复 1 次, 共进行 6~8 次标准 TP 方案 (紫杉醇联合顺铂) 或 TC (紫杉醇联合卡铂) 化疗。术

后常规对患者进行电话及门诊随访, 复查肿瘤指标及影像学检查, 按照术后第 3、6、9、12、18、24、36、48、60 月时间节点规律进行随访。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示, 比较采用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 Fisher 精确检验和卡方检验, 采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析, Log-rank 法进行显著性检验, 并绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前血清 CA125 及 HE4 水平

术前测定 127 例卵巢癌患者血清 CA125 和 HE4 表达水平中位数 (p_{25}, p_{75}) 分别为 $1000 (585.0, 1136.0)\text{U/ml}$, $496.7 (247.3, 1055.5)\text{pmol/L}$ 。

2.2 术前血清 CA125 及 HE4 阳性率与卵巢癌临床病理参数相关性

术前血清 CA125 阳性率仅与 FIGO 分期 ($P = 0.006$) 显著性相关, 与手术残余病灶、腹水量、病理类型及组织分级无关 ($P > 0.05$)。浆液性肿瘤 HE4 表达阳性率较上皮性肿瘤显著性增多 ($P < 0.01$), 同时, FIGO 分期越晚、组织分化越差, HE4 表达阳性率越高 ($P < 0.05$)。HE4 表达阳性率与手术残余病灶、腹水量均无统计学意义相关 (Table 1)。

2.3 术前血清 HE4 及 CA125 水平与卵巢癌生存率

手术治疗结束后, 患者进行了 17~61 个月定期随访, 中位随访时间为 36.5 个月。原发性卵巢癌术后 1 年生存率为 94.7%, 3 年生存率为 78.8%, 5 年生存率为 61.9%。

将 HE4 $\geq 496.7\text{pmol/L}$ (中位数) 定义为 HE4 高水平组, HE4 $< 496.7\text{pmol/L}$ 定义为 HE4 低水平组。HE4 低水平组 1 年生存率显著性高于高水平组 ($100\% \text{ vs } 89.3\%, P = 0.011$), 3 年生存率亦显著性高于高水平组 ($88.4\% \text{ vs } 70.2\%, P = 0.035$), 两组 5 年生存率无显著性差异 ($62.9\% \text{ vs } 61.1\%, P = 0.88$) (Figure 1)。

将 CA125 $\geq 1000\text{U/ml}$ (中位数) 定义为 CA125 高水平组, CA125 $< 1000\text{U/ml}$ 定义为 CA125 低水平组。研究表明, CA125 低水平组的 1 年、3 年生存率分别为 97.7% 和 85.4%, 均与 CA125 高水平组的 1 年

Table 1 Positive expression rate of serum CA125 and HE4 and its relationship with pathological parameter of ovarian cancer

Pathological parameter		N	CA125(+)			HE4(+)		
			n(%)	χ^2	<i>P</i>	n(%)	χ^2	<i>P</i>
Residual lesion	<1cm	91	90(98.9%)	0.399	0.528	80(87.9%)	0.371	0.543
	>1cm	36	36(100%)			33(91.7%)		
FIGO Stage	I ~ II	15	14(93.3%)	7.526	0.006	9(60.0%)	14.56	<0.001
	III ~IV	112	112(100%)			104(92.9%)		
Pathological type	Serous	92	92(100%)	5.088	0.079	86(93.5%)	19.326	<0.001
	Epithelial	21	20(95.2%)			13(61.9%)		
	Mixed	14	14(100%)			14(100%)		
Ascites volume(ml)	<1000	60	59(98.3%)	1.126	0.289	50(83.3%)	3.692	0.055
	≥1000	67	67(100%)			63(94.0%)		
Histological gradeb	G2	15	15(100%)	/	/	12(80.0%)	3.925	0.048
	G3	106	106(100%)			100(94.3%)		

生存率(95.6%)、3 年生存率(78.3%)无显著性差异($P=0.439, P=0.227$); 但 CA125 低水平组 5 年生存率为 73%, 显著性高于高水平组的 57.5% ($P=0.031$)(Figure 2)。

3 讨论

卵巢癌是一种预后差、死亡率高的妇科恶性肿瘤。文献报道已发生转

移的晚期卵巢癌患者 5 年生存率往往不足 30%^[1,2], 手术的彻底性以及术后辅助放化疗的敏感性决定其预后。正确认识卵巢癌生物学行为并准确判断卵巢癌患者的预后, 有利于制定个体化的治疗方案及疗效检测, 从而改善卵巢癌患者的生存结局。

CA125 作为卵巢癌的首选标志物, CA125 会随着卵巢癌的发生、增殖、消退和复发而变化, 从而帮助卵巢癌的诊断及病情监测^[3-5]。HE4 是一种新型卵巢癌肿瘤标志物。免疫组化及基因芯片检测结果显示, HE4 在正常的卵巢上皮细胞中不表达^[6], 但在卵巢浆液性癌及卵巢子宫内膜样癌细胞中高表达^[7], 在大多数非卵巢癌中不表达或低表达, 具有较高的敏感度和特异性。本研究选取患者术前常规抽取的 CA125 及 HE4 两个肿瘤指标, 简单易行, 结合病理参数评估其生物学行为, 并初步研究其对卵巢癌预后的指导意义。

本研究数据表明, 术前血清 CA125 和 HE4 的浓度中位数分别为 1000U/ml 和 496.7pmol/L。研究表明, 卵巢癌患者手术及化疗后血清 HE4 和 CA125 均迅速下降, 且呈同步下降趋势, 大多数患者完成化疗后可降至正常^[8]。国内陈颖^[9]等通过 ELISA 和放射免疫法检测腹水、血清 CA125 和 HE4 的表达, 发现 HE4 阳性表达明显增高, 且其特异性明显高于 CA125, 推测 HE4 在卵巢癌患者中表达上调与卵巢癌的发生和病理生物学行为关系密切。本研究通过研究术前血清 CA125 及 HE4 与卵巢癌临床病理参数的关系, 结果表明术前血清 HE4 与 FIGO 分期、病理类型、组织分级均显著性相关。浆液性卵巢癌、

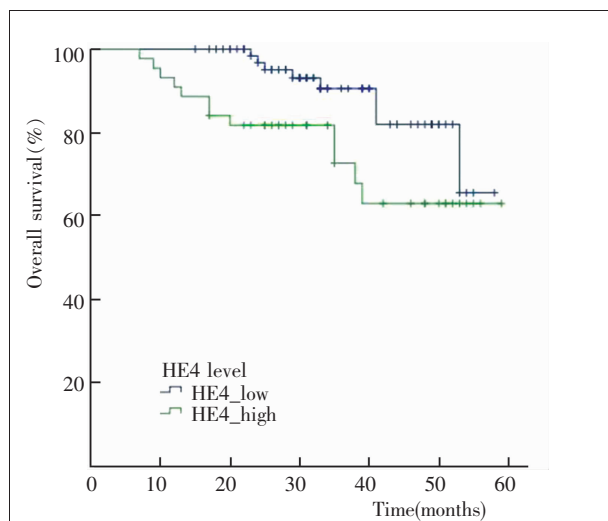


Figure 1 Survival curve of ovarian cancer patients with HE4 level

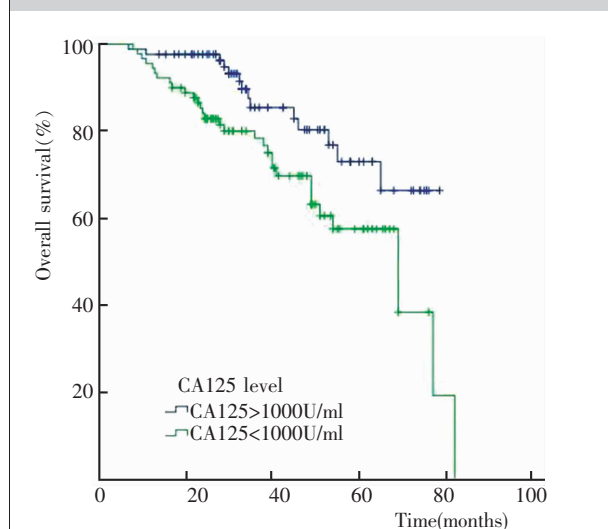


Figure 2 Survival curve of ovarian cancer patients with CA125 level

FIGO 分期越晚、组织分化越差 HE4 表达阳性率更高,而术前血清 CA125 仅与 FIGO 分期显著性相关,两者与腹水量、手术残余灶大小均无明显相关性,提示术前 HE4 水平较 CA125 能更全面反映卵巢癌的病理类型、组织分级及 FIGO 分期,可协助评估卵巢癌生物学行为。

CA125 可用于预测卵巢癌预后,Sturgeon CM 等在 NACB 指南指出,CA125 水平高于 65KU/L 的卵巢癌患者 5 年生存率低于 CA125 低于 65KU/ml 患者,且死亡风险为后者的 6.37 倍^[11]。本文结果表明,术前 CA125 高水平患者的 5 年生存率低于 CA125 低水平患者。HE4 在卵巢癌预后评估中的研究报道较少。国外关于 HE4 用于预后评估的报道最早见于 Kobel 等的报道,但该研究结论表明 HE4 的表达与预后无相关性^[10]。究其原因,该研究研究对象中早期卵巢癌占 83.2%,对象选择可能影响了其检验效能。Paek 等在研究中指出 HE4 表达与患者生存率相关,HE4 高水平组的无瘤生存期 (PFS) 低于低水平组 (20.1 月 vs 24.2 月, $P=0.029$),且只在晚期卵巢癌患者中发现 HE4 与预后相关^[12]。国内研究中,胡书生等^[13]研究表明 HE4 高水平组 (>208pmol/L) 卵巢癌患者的 PFS 显著性低于 HE4 低水平组。本研究结果同样表明,HE4 低水平组 1 年及 3 年生存率高于高水平组,但 5 年生存率两组无显著性差异,提示 HE4 可用于预测其 1 年及 3 年生存率。

需要说明的是,本中心卵巢癌 5 年生存率高于文献报道的 20%~30%,可能原因如下:(1)卵巢癌手术的减瘤或根治的彻底性,主观上手术团队对于卵巢癌手术治疗理念较为激进,主张最大程度清除病灶,客观上基于术中多学科协作,对于胸腹腔转移病灶可以做到更彻底的清除;(2)患者依从性保证患者辅助放化疗足量完成。本研究也存在一定局限性。首先,由于研究对象中位随访时间为 36.5 个月,部分患者未能随访至 5 年,有待继续随访后进一步比较;其次,回顾性研究本身存在偏倚等局限,有待进一步行倾向性匹配分析研究;再次,进一步细分肿瘤 cut-off 值可用来评估卵巢癌术后复发风险,有待后续研究证实。

综上所述,术前血清 CA125 及 HE4 均可评估卵巢癌 FIGO 分期,但 HE4 更能反映卵巢癌生物学行为,且术前 HE4 水平可预测卵巢癌 1 年及 3 年生存率,术前 CA125 水平可协助预测其 5 年生存率。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68 (suppl 12): 277-300.
- [2] Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(2): 243-256.
- [3] Tang M, Lin LH, Lin Y, et al. Expression of serum human epididymis protein 4 and CA125 in patients with epithelial ovarian cancer and their relationships with prognosis [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2018, 39 (1): 24-27. [唐梅, 林丽慧, 林元, 等. 血清人附睾蛋白 4 与 CA125 在上皮性卵巢癌中的表达及其与预后的关系[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(1): 24-27.]
- [4] Chen Q. Clinical value of serum HE4 combined with CA125 detection in early diagnosis and prognosis of ovarian cancer[J]. Journal of Clinical Transfusion & Laboratory Medicine, 2016, 18(5): 478-481.
- [5] Romagnolo C, Leon AE, Fabricio A S, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: an Italian multicenter study[J]. Gynecologic Oncology, 2016, 141(2): 303-311.
- [6] Kondalsamy-Chennakesavan S, Hackethal A, Bowtell D. Differentiating stage 1 epithelial ovarian cancer from benign ovarian tumours using a combination of tumour markers HE4, CA125, and CEA and patient's age[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(3): 467-471.
- [7] Wu L, Dai ZY, Qian YH, et al. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(7): 1106-1112.
- [8] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward?[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(1): 167-172.
- [9] Chen Y, Zheng LL, Yuan XQ. Expression of HE4 and CA125 in ovarian cancer ascites [J]. J Clin Res, 2015, 32 (10): 1894-1896. [陈颖, 郑丽琳, 袁晓青. HE4 和 CA125 蛋白在卵巢癌腹水中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2015, 32(10): 1894-1896.]
- [10] Köbel M, Kaloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies[J]. PLoS Medicine, 2008, 5(12): e232.
- [11] Sturgeon Catharine M, Duffy Michael J, Stenman Ulf-Håkan, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers[J]. Clin Chem, 2008, 54: e11-e79.
- [12] Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer [J]. European Journal of Obstetrics Gynecology & Reproductive Biology, 2011, 158(2): 338-342.
- [13] Hu SS, Wang MJ, Gao J, et al. The clinical value of serum HE4 for prognosis evaluation in patients with ovarian cancer[J]. China Cancer, 2012, 21(8): 638-640. [胡书生, 王懋杰, 高佳, 等. 血清 HE4 在卵巢癌患者预后判断中的临床价值[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(8): 638-640.]