

联合应用 HE4 和 ROMA 诊断卵巢癌的研究进展*

张文超 综述, 陈维贤[△] 审校(重庆市医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400000)

【关键词】 人附睾蛋白 4; 卵巢恶性肿瘤风险算法; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.037 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)04-0518-02

卵巢癌的早期表现与卵巢良性病变的临床表现相似, 导致卵巢癌确诊时, 患者有可能已处于卵巢癌晚期。由于卵巢癌患者的治疗时机极易被延误, 导致卵巢癌在各种女性肿瘤的病死率中高居第五位。卵巢癌的治疗技术已有一定程度的提高, 但仍无法降低其病死率。目前临床主要通过血清 CA125 检测和妇科超声检查诊断卵巢癌, 但 CA125 在灵敏度和特异度方面均存在一定局限性。多种恶性肿瘤(如子宫内膜癌、宫颈癌、肺癌等)及良性疾病(如肾衰、肝功能衰竭、渗出液、卵巢囊肿、子宫肌瘤、子宫内膜异位症等)均可导致血清 CA125 水平升高。人附睾蛋白 4(HE4)是具有卵巢癌早期诊断性能的血清标志物。本文对 HE4 作为卵巢癌的肿瘤标志物的相关研究及进展进行了综述。

1 HE4 的基本特征

HE4 是 WFDC2 基因的编码产物。WFDC2 基因的 cDNA 最早分离自人附睾上皮远端, 而 HE4 因具有附睾特异性, 最初被认为是与生育(精子成熟)有关的一种蛋白抑制酶^[1-3]。HE4 基因定位在染色体 20q12-q13.1, 是 14 个同源基因成员之一, 基因全长为 12 kb 左右, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成。HE4 基因编码产物的相对分子质量约为 13×10^3 (当其以成熟的糖基化形式存在时, 相对分子质量为 $20 \times 10^3 \sim 25 \times 10^3$)。HE4 主要由 4 个二硫键核心组成, 其二硫键属于乳清酸性蛋白(WAP)类型^[4-6]。在该 14 个同源基因中, 有 2 个编码白细胞蛋白酶抑制剂的基因, 即 *slpi* 和 *elafin*。鉴于 HE4 基因转录序列与其具有较高的同源性, 可以推测 HE4 可能在天然免疫中具有一定的作用。

研究发现 *slpi*、*elafin* 基因和 HE4 编码基因在上呼吸道、上消化道、泌尿生殖系统中共同表达^[1]。HE4 基因在人体某些正常组织中的表达水平较高, 如女性生殖系统上皮组织(包括输卵管上皮、子宫内膜腺体、宫颈内腺体和前庭大腺)、男性生殖系统的附睾和输精管上皮组织、近端气管上皮组织、腮腺、肾脏近曲小管和远曲小管、垂体前叶、乳腺导管及结肠上皮组织等, 在甲状腺、前列腺、泪腺、外分泌腺及胰脏中亦有表达。但在正常卵巢组织、胃肠道、肝脏、脾脏、淋巴结、肌肉组织、脑组织、淋巴组织和神经组织中不表达。在部分恶性肿瘤组织中, HE4 则呈过度表达状态, 但在癌旁组织中不表达。在各种恶性疾病中, 浆液性卵巢癌的表达水平最高, 其次为肺腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、移行细胞癌、肾癌、胰腺癌, 肺鳞癌、直肠癌、胃癌、肝癌、前列腺癌表达水平相对较低^[1]。

HE4 可分泌进入体液中。在浆液性和子宫内膜样卵巢癌中检测到的 HE4 被认为是一种分泌型糖蛋白, 即 N-糖基化的分泌蛋白, 相对分子质量约为 25×10^3 。目前可用于血清 HE4

检测的方法包括酶联免疫吸附法、基于磁珠的酶联免疫吸附法、化学发光酶免疫法等^[7]。

2 HE4 在卵巢癌中的应用和局限性

CA125 作为卵巢癌的肿瘤标志物, 其临床应用已极为广泛。然而, CA125 对卵巢癌的诊断虽然具有较高的灵敏度, 但特异度却较低。因此, 有必要寻找更为理想的肿瘤标志物。HE4、癌胚抗原(CEA)、血管内皮细胞黏附因子-1(VCAM-1)、间皮素、p53 自身抗体等标志物的应用受到了较大的关注^[8-9]。

随着相关研究的深入, 已证实 HE4 在卵巢囊肿、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫内膜息肉等良性妇科疾病和卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌等恶性肿瘤中的表达水平存在明显差异, 可以用于上述疾病的鉴别诊断^[9]。同时, HE4 在卵巢癌中的表达水平也较其他恶性肿瘤异常增高, 较 CA125 具有更高的特异度。Hamed 等^[6]报道 HE4 诊断卵巢癌的灵敏度为 90%、特异度为 95%、受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.96, 与 CA125 相比, 分别提高了 6.7%、10% 和 0.14。Molina 等^[2]、Azzam 等^[5]、Moore 等^[10]的研究也得出了类似的结论。因此, HE4 可以作为卵巢癌的早期诊断和预后评估指标。但许多研究同时也证实 HE4 的临床应用存在一定的局限性, 例如 HE4 检测结果受肝、肾功能的影响^[2,6], 并非特异性地只存在于卵巢癌组织中, 血清 HE4 水平受女性经期影响较大等等。

3 HE4 与卵巢恶性肿瘤风险算法(ROMA)联合预测卵巢癌

为了充分应用现有检测指标的价值, 进一步提高早期诊断卵巢癌的准确性, 大量学者结合研究结果及相关统计学分析, 提出了 ROMA 的概念^[11-13]。ROMA 可用于评估卵巢癌发病风险的高低。ROMA 利用 HE4 及 CA125 的浓度水平, 采用 logistic 线性回归计算并获得评估结果, 同时考虑了绝经前后 HE4、CA125 血清浓度的差别。绝经前计算公式为 $ROMA = -12 + 2.38 \times \ln(HE4) + 0.0626 \times \ln(CA125)$, 绝经后计算公式为 $ROMA = -8.09 + 1.04 \times \ln(HE4) + 0.732 \times \ln(CA125)$ 。上述计算公式的优势是较 HE4 提高了灵敏度, 较 CA125 提高了特异度, 并获得最高的 AUC 水平^[14-18]。Molina 等^[2]研究显示, HE4 诊断卵巢癌的灵敏度、特异度、AUC 分别为 79.3%、98.9%、0.936, CA125 的对应值分别为 82.9%、70.9%、0.853, 而 ROMA 的相应值为 90.1%、87.7%、0.952。同时 Anton 等^[4]、Kalapotharakos 等^[7]、Sandri 等^[19]的研究均得到了类似的结论。由此可见, ROMA 在一定程度上是可以提高对卵巢癌的诊断灵敏度和特异度。但 ROMA 本身受月经情况、HE4、CA125、预测参数(PD)临界值的影响。Van Gorp 等^[20]报道, HE4、ROMA、CA125 诊断卵巢癌的 AUC 值分别为 0.857、0.898、0.877, 并对其相应的 AUC 值进

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171628)。

[△] 通讯作者, E-mail: chenweixian75@163.com。

行配对比较,通过统计学分析得出的 P 值为 0.306(HE4 与 CA125 比较)、0.172(ROMA 与 CA125 比较),从而证实 ROMA 及 HE4 的临床应用价值有待进一步改进。

4 小 结

卵巢癌的病死率居高不下,同时发病年龄呈年轻化趋势,严重影响女性健康。目前国际上公认的确诊卵巢癌的金标准仍是 FIGO 分期^[21]。卵巢癌的临床诊治依赖于患者的临床症状,并结合 CA125、妇科 B 超、盆腔 CT 等一系列辅助检查作为其早期诊断、评估手术风险、制订治疗方案及预后评估的手段,但仍然存在漏诊和误诊的局限性。在众多的卵巢癌潜在性肿瘤标志物中,HE4 是最具争议性的。大量研究已证实 HE4 的价值,但同时存在灵敏度较低的局限。为了克服其局限性,研究者进一步提出了联合应用 HE4 和 CA125 的 ROMA 评估方法,在卵巢癌的早期诊断中获得了较高的灵敏度和特异度,但因为 ROMA 受多方面因素的影响,其临床应用价值仍备受争议。

参考文献

[1] Galgano MTC, Hampton GM, Frierson HF Jr, et al. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. *Modern Pathology*, 2006, 19(6):847-853.

[2] Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer; comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases[J]. *Tumor Biol*, 2011, 32(6):1087-1095.

[3] 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.

[4] Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, 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.

[5] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA, et al. 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.

[6] Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB, et al. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response[J]. *Diagn Pathol*, 2013-01-23[2013-12-27], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343214>.

[7] Kalapotharakos G, Ascitutto C, Henic E, et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2012, 5(1):20-24.

[8] Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer[J]. *Tumor Biol*, 2012, 33(6):2117-2123.

[9] Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in

discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(6):1000-1005.

[10] 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.

[11] Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, et al. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(2):238-244.

[12] 王懋杰, 齐军, 王海, 等. 人附睾蛋白 4 与糖类抗原 125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(7):540-543.

[13] Bandiera E, Romani C, Specchia C, et al. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(12):2496-2506.

[14] Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(11):1534-1544.

[15] Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13):2159-2166.

[16] Lowe KA, Shah C, Wallace E, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(9):2480-2487.

[17] Anderson KS, Wong J, Vitonis A, et al. p53 autoantibodies as potential detection and prognostic biomarkers in serous ovarian cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(3):859-868.

[18] Scholler N, Crawford M, Sato A, et al. Bead-based ELISA for validation of ovarian cancer early detection markers[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(7):2117-2124.

[19] Sandri MT, Bottari F, Franchi D, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass; correlation with pathological outcome[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(2):233-238.

[20] Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer; prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(5):863-870.

[21] Langmar Z, Nemeth M, Vlesko G, et al. HE4—a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian carcinoma[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32(6):605-610.