

• 论 著 •

血清 CA125、HE4 联合 ROMA 指数对卵巢癌诊断的研究分析

杨士军¹, 陆卫平², 郑云会¹, 张金华¹, 刘满庆¹, 夏永祥^{3△}

(南京医科大学附属淮安第一医院: 1. 核医学科; 2. 内分泌科, 江苏淮安 223300;

3. 南京医科大学附属南京医院检验科, 南京 210006)

摘要:目的 为探讨血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)及其加权指标 ROMA 指数对卵巢癌诊断的价值。方法 应用电化学发光法(ECLIA)对 70 例病理确诊的卵巢良性疾病及 137 例卵巢癌患者治疗前的血清 CA125 及 HE4 进行检测, 计算 ROMA 指数并进行统计分析。结果 137 例卵巢癌患者 CA125、HE4 及 ROMA 分别为 270.1 U/mL、287.1 pmol/L 及 71.5%, 与良性卵巢疾病(25.4 U/mL、69.3 pmol/L、17.1%)及对照组(14.5 U/mL、61.1 pmol/L、11.8%)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 良性卵巢疾病组的 HE4 浓度与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); CA125、HE4、ROMA 值的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及符合率分别为: CA125(77.4%、74.3%、85.5%、62.6%、76.3%), HE4(79.6%、77.1%、87.2%、65.8%、78.7%), ROMA(89.8%、88.6%、93.9%、81.6%、89.4%); ROC 分析, 三项指标的曲线下面积(AUC)分别为: AUC(CA125)=0.854, AUC(HE4)=0.936, AUC(ROMA)=0.954($P < 0.05$), 曲线下面积 ROMA>HE4>CA125, HE4 曲线下面积绝经前后相差较小。结论 HE4 在诊断卵巢癌时可排除良性疾病的干扰, 性能优于 CA125, 联合检测 CA125、HE4 以及 ROMA 指数, 可提高卵巢癌的检出率。

关键词: 肿瘤标志物; 卵巢癌; 人附睾蛋白 4; ROMA; ROC

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.011 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2016)14-1931-03

Diagnosis of combination of serum CA125, HE4 and ROMA in the patients with ovarian cancer

YANG Shijun¹, LU Weiping², ZHENG Yunhui¹, ZHANG Jinhua¹, LIU Manqing¹, XIA Yongxiang^{3△}

(1. Department of Nuclear Medicine, Huai'an First Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China; 2. Department of Endocrinology, Huai'an First Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Nanjing First Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210006, China)

Abstract: **Objective** To analyze the diagnostic value of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymis protein 4 (HE4) and ROMA in patients with ovarian cancer. **Methods** By Electrochemical luminescence (ECLIA), serum HE4 and CA125 of 70 cases diagnosed as ovarian benign disease and 137 cases diagnosed as ovarian cancer were detected before treatment. ROMA were calculated and all the data were analyzed statistically. **Results** The level of CA125, HE4 and ROMA of patients with ovarian cancer were 270.1 U/mL, 287.1 pmol/L and 71.5% respectively, which of patients with benign ovarian diseases were 25.4 U/mL, 69.3 pmol/L, 17.1% and the level of three indicators in the control group were 14.5 U/mL, 61.1 pmol/L and 11.8%. The difference of HE4 between the group of benign ovarian diseases and the control group had no statistical significance ($P > 0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and coincidence of CA125 were 77.4%, 74.3%, 85.5%, 62.6% and 76.3% respectively, which of HE4 were 79.6%, 77.1%, 87.2%, 65.8% and 78.7% respectively and of ROMA were 89.8%, 88.6%, 93.9%, 81.6%, and 89.4% respectively. The area under the curve (AUC) of CA125, HE4 and ROMA were 0.854, 0.936 and 0.954 respectively. AUC of ROMA was higher than HE4, and that of HE4 was also higher than CA125. The difference of AUC of HE4 before and after menopause was little. **Conclusion** HE4 could eliminate the interference of ovarian benign disease in the diagnosis of ovarian cancer and specificity of HE4 is higher than CA125. Combined detection of CA125, HE4 and ROMA can improve the positive rate of ovarian cancer.

Key words: tumor markers; ovarian cancer; human epididymis protein 4; ROMA; ROC

卵巢癌是女性生殖系统中常见的恶性肿瘤, 其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^[1]。如果患者被发现时已处于晚期, 则 5 年生存率仅有 20%~25%。因此采取有效方法, 早期发现和诊断卵巢癌至关重要。CA125 是目前卵巢癌诊断中应用最广泛的肿瘤标志物, 但是也可能使部分卵巢良性肿瘤及其他妇科良性疾病诊断的非特异性升高^[2]。人附睾蛋白 4(HE4)是一种

新的卵巢癌标志物, 在卵巢癌早期诊断方面具有较高特异度和敏感度。利用 HE4 和 CA125 的检测值, 根据绝经与否加权处理建立的卵巢癌风险预测模型(ROMA 指数)对于卵巢癌的血清诊断、评估绝经前与绝经后的腹盆腔肿块妇女患有卵巢癌的风险性具有重要意义。本文通过检测 137 例卵巢癌和 70 例卵巢良性肿瘤患者手术前的血清 HE4 和 CA125 水平, 并计算 ROMA 指数, 分析比较三项指标在卵巢癌诊断中的价值, 现报

道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年2月至2014年8月在南京医科大学附属淮安第一医院就诊207例患者为研究对象,所有患者均具有完整的临床、影像学、病理检查及血清学肿瘤标志物检测资料,且最终在本院行手术治疗,术后经病理确诊。其中卵巢癌患者137例(上皮性卵巢癌26例,浆液性卵巢腺癌73例,透明细胞性卵巢癌16例,子宫内膜样癌14例,其他类型卵巢癌8例),年龄(50.2±14.1)岁,所有患者经临床筛选排除其他系统肿瘤;良性卵巢肿瘤患者70例(卵巢囊肿31例,卵巢纤维瘤17例,卵巢畸胎瘤8例,卵巢炎症包块14例),年龄(54.4±15.4)岁。随机选取同时期体检健康女性31例作为对照组,年龄(53.8±12.7)岁。

1.2 血清标本采集 所有患者均在临床治疗前采集标本。抽取患者清晨空腹静脉血3 mL,注入含有促凝剂的真空采血管中,轻轻颠倒混匀,4 000 r/min离心5 min,分离出血清,置于-20℃保存待查。

1.3 血清肿瘤标志物检测 应用电化学发光法(ECLIA),对所有患者血清进行CA125、HE4检测,检测仪器为Roche公司cobas e602全自动电化学发光免疫分析仪,试剂为仪器配套定量检验试剂盒,均按说明书操作。按照试剂说明书的正常参考值范围分别为CA125:0~35 U/mL,HE4:0~140 pmol/L,若超过则为阳性。

1.4 ROMA指数的计算 有两个步骤,同时对CA125和HE4在绝经前和绝经后进行了权重处理,首先,根据患者绝经状况,将HE4和CA125的检测值输入以下预测值(PI)公式中,计算出绝经前或绝经后的PI值。绝经前:PI = -12.0 + 2.38 ln(HE4) + 0.0626 ln(CA125);绝经后:PI = -8.09 + 1.04 ln(HE4) + 0.732 ln(CA125)。ln为自然对数。然后,将PI值带入以下公式计算ROMA值,ROMA(%) = exp(PI) / [1 + exp(PI)] × 100。计算得出ROMA值若超过试剂说明书的正常参考值范围则为阳性。

1.5 统计学处理 用SPSS 17.0软件进行。计量数据以 $\bar{x} \pm s$

s表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用方差分析;采用ROC曲线分析三项指标对卵巢癌的诊断价值,计算ROC曲线下面积(AUC),AUC比较采用Z检验。以P<0.05为差异有统计学意义[3]。

2 结果

2.1 疾病组及对照组CA125、HE4、ROMA结果比较 137例卵巢癌患者CA125、HE4及ROMA分别为270.1 U/mL、287.1 pmol/L及71.5%,与良性卵巢疾病(25.4 U/mL、69.3 pmol/L、17.1%)及对照组(14.5 U/mL、61.1 pmol/L、11.8%)比较,差异有统计学意义(P<0.05);HE4良性组与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05),表明HE4在诊断卵巢癌时可排除良性疾病的干扰,性能优于CA125。结果比较见表1。

2.2 三项指标对卵巢癌诊断能力的比较 对CA125、HE4、ROMA值的敏感度、特异度、预测值及符合率进行比较,结果显示,当CA125以35 U/mL为界值进行判断,在良性70例中有假阳性18例,恶性137例中有假阴性31例;当HE4以140 pmol/L为界值进行判断,在良性70例中有假阳性16例,恶性137例中有假阴性28例;当ROMA以绝经前11.4%、绝经后29.9%为界值进行判断,在良性70例中有假阳性8例,恶性137例中有假阴性14例。按四分统计方法,计算出敏感度、特异度、阳性阴性预测值及诊断符合率。HE4的5项指标均高于CA125,ROMA又高于HE4,说明HE4在临床用于诊断卵巢癌肿瘤优于CA125,联合应用2项指标的ROMA指数用于诊断卵巢癌能提高早期诊断的价值。结果见表2。

表1 疾病组及对照组CA125、HE4、ROMA检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	ROMA(%)
对照组	31	14.5±7.4	61.1±16.8	11.8±6.5
良性卵巢疾病	70	25.4±13.2*	69.3±45.8	17.1±14.6*
卵巢癌	137	270.1±182.3*△	287.1±196.3*△	71.5±25.3*△

注:与对照组比较,*P<0.05;与良性卵巢疾病组比较,△P<0.05。

表2 CA125、HE4与ROMA检测的检测能力比较[% (n/n)]

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	诊断符合率
CA125	77.4(106/137)	74.3(52/70)	85.5(106/124)	62.6(52/83)	76.3(158/207)
HE4	79.6(109/137)	77.1(54/70)	87.2(109/125)	65.8(54/82)	78.7(163/207)
ROMA	89.8(123/137)	88.6(62/70)	93.9(123/131)	81.6(62/76)	89.4(185/207)

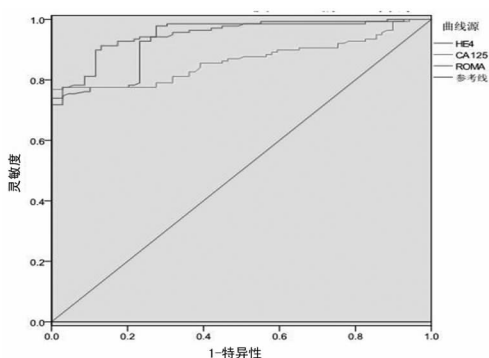


图1 三项检测指标ROC曲线

2.3 三项指标对卵巢癌检测能力的ROC分析 以三项指标作为检验变量,病理诊断作为状态变量(良性为0,恶性为1),进行检测能力的ROC分析,三项指标的曲线下面积分别为:AUC(CA125)=0.854,AUC(HE4)=0.936,AUC(ROMA)=0.954(P<0.05),而曲线下面积ROMA>HE4>CA125,见图1。

2.4 绝经前后三项指标检测检测能力ROC分析 将实验数据按照绝经前和绝经后分组进行ROC分析,结果显示,三项指标对绝经前后卵巢癌的诊断均有意义(P<0.05),HE4在绝经前后的AUC几乎相同,表明HE4对卵巢癌的诊断不受绝前良性妇科疾病的影响,其诊断价值更高。结果见表3。

表 3 绝经前后三项指标检测检测能力比较

项目	CA125		HE4		ROMA	
	绝经前	绝经后	绝经前	绝经后	绝经前	绝经后
AUC	0.826	0.873	0.935	0.937	0.951	0.964
标准误	0.039	0.037	0.023	0.023	0.020	0.017
渐进 Sig	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
95%CI	0.803~0.936	0.800~0.947	0.890~0.979	0.892~0.981	0.913~0.989	0.931~0.997

3 讨 论

卵巢癌易于转移且广泛播散,提高卵巢癌早期诊断率,并对卵巢癌进行术前全面评估对于治疗及预后至关重要。目前,临床上最常用 CA125 进行卵巢癌血清学检测,但其对诊断早期卵巢癌敏感度比较低,且易受良性疾病的影响^[4]。HE4 在人正常卵巢组织中基本无表达,但在卵巢癌中高表达,在大多数非卵巢癌中不表达或低表达^[5]。近年来,众多国内外研究发现 HE4 检测卵巢癌的敏感度与特异性更高^[6-9]。本研究发现,卵巢癌患者血清 CA125、HE4 的浓度显著高于良性疾病组和正常对照组,在良性卵巢疾病组 CA125 浓度高于正常对照组,而两组的 HE4 浓度差异无统计学意义。表明 CA125 在诊断卵巢癌时有可能受良性卵巢疾病的影响而出现假阳性,HE4 可提高特异性。

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,一些学者利用研究结果及相关统计学分析提出了 ROMA 的概念用于评估卵巢癌发病风险的高低^[4,8]。根据 HE4 及 CA125 的浓度采用线性回归计算并获得评估结果,HE4 在绝经前后计算风险度的不同权重,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。本次研究中曲线下面积分别为:AUC(CA125)=0.854,AUC(HE4)=0.936,AUC(ROMA)=0.954,曲线下面积 ROMA>HE4>CA125,与文献报道相近。

对检测数据进行绝经前后诊断能力的分析,结果显示:HE4 绝经前后卵巢癌检测的 AUC 相似,均高于 CA125,CA125 绝经前曲线下面积更低,和 CA125 在良性卵巢病变时高表达以及女性在绝经前高发良性疾病(子宫内膜异位症、盆腔炎症、卵巢囊肿等)有关^[11]。

参考文献

[1] 刘伟,李苏宜. 卵巢癌化疗新进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2006,19(6):526-528.
 [2] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers

that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005,99(2):267-277.

[3] 李雪迎. 诊断能力评价的统计学方法 ROC 分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2011,19(3):180.
 [4] 邓拥军,郭秋霞. HE4、CA125、ROMA 联合应用诊断卵巢良性与恶性肿瘤的作用[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(1):102-104.
 [5] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF, et al. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(9):847-853.
 [6] 张文超,陈维贤. 联合应用 HE4 和 ROMA 诊断卵巢癌的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2014,11(4):518-519.
 [7] 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.
 [8] 陈燕,林莺莺,郑瑜宏,等. 血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J]. 中国免疫学杂志, 2013,29(2):168-174.
 [9] 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.
 [10] 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.
 [11] 李秋荣,李建军. 健康女性绝经前后血清 HE4、CA125 及 ROMA 参考值调查[J]. 河南医学研究, 2015,24(3):84-85.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-03-28)

(上接第 1930 页)

[7] Yoo HJ, Kim S, Park MS, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is associated independently with vascular inflammation; analysis with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011,96(3):E488-492.
 [8] Lü Y, Liu JH, Zhang LK, et al. Fibroblast growth factor 21 as a possible endogenous factor inhibits apoptosis in cardiac endothelial cells[J]. Chin Med J (Engl), 2010,123(23):3417-3421.

[9] Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans[J]. Diabetes, 2008,57(5):1246-1253.
 [10] Chen WW, Li L, Yang G Y, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008,116(1):65-68.

(收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-03-28)