

# 血清CA125、HE4和影像学检查在上皮性卵巢癌术后复发诊断中的应用价值

贾素娟<sup>1</sup>, 王治洁<sup>1</sup>, 张美琴<sup>2</sup>, 周良平<sup>3</sup>

1. 上海市第八人民医院妇产科, 上海 200233;
2. 复旦大学附属肿瘤医院妇科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
3. 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 人附睾蛋白4 (human epididymis protein 4, HE4)是一种新型上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)的血清免疫标志物。本研究旨在评价其与卵巢最常用的血清标志物—糖类抗原125(cancer antigen-125, CA125)和腹、盆腔CT/MRI检查对卵巢癌术后复发的诊断价值。方法: 回顾性分析EOC术后复发患者92例, 其中二次手术48例, 化疗44例。统计治疗前血清CA125、HE4和腹、盆腔CT/MRI检查诊断的灵敏度, 并与手术病理和临床随访结果进行对照。结果: 血清CA125和HE4的灵敏度分别为58.7%和61.9%。两者差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 联合两者的灵敏度为80.4%, 较单一应用显著提高( $P<0.05$ )。腹、盆腔CT/MRI的灵敏度为88.0%, 显著高于血清CA125和HE4 ( $P<0.01$ )。与两者联用相比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。三者联合应用的灵敏度最高(97.8%), 显著高于血清CA125和HE4联用( $P<0.01$ ), 以及单用腹、盆腔CT/MRI( $P<0.05$ )。结论: 血清HE4对于EOC术后复发的检出与CA125同样有效, 两者联合应用可显著提高诊断的灵敏度。与腹、盆腔影像学检查三者联用的灵敏度最高, 是EOC术后监测较佳的策略。

[关键词] 卵巢肿瘤; 肿瘤复发; 糖类抗原125; 人附睾蛋白4; 影像诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.06.008

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)06-0452-05

**The value of serum CA125, HE4 and imaging examinations in detecting the recurrence of postoperative ovarian cancer** JIA Sujuan<sup>1</sup>, WANG Zhijie<sup>1</sup>, ZHANG Meiqin<sup>2</sup>, ZHOU Liangping<sup>3</sup> (1. Department of Gynecology and Obstetrics, 8<sup>th</sup> Hospital of Shanghai, Shanghai 200233, China; 2. Department of Gynecological oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHOU Liangping E-mail: zhoulp-2003@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Human epididymis protein 4 (HE4) has been suggested to be a novel biomarker of epithelial ovarian cancer (EOC). The present study aimed to evaluate and compare HE4 with the commonly used marker, carbohydrate antigen 125 (CA125) and imaging examinations in detecting the recurrence of postoperative EOC. **Methods:** In this study, 92 patients with the recurrence of postoperative EOC were analyzed retrospectively. The treatments method included the secondary operation (48 patients) and chemotherapy (44 patients). The sensitivity of CA125, HE4 and CT/MRI examinations in detecting the recurrence of postoperative EOC were analyzed and correlated with surgical pathology and clinical follow-up results. **Results:** The sensitivity of CA125 and HE4 were 58.7% and 61.9% with no significant difference ( $P>0.05$ ). The diagnostic sensitivity of CA125 combined with HE4 (80.4%) was statistically higher than that of 2 tumor marks being applied independently ( $P>0.05$ ). The diagnostic sensitivity of CT/MRI examinations (88.0%) was statistically higher than that of CA125 and HE4 ( $P<0.05$ ), and no significant difference was observed between CT/MRI and combined CA125 and HE4 ( $P>0.05$ ). The highest diagnostic sensitivity (97.8%) was attained by combining of CA125, HE4 and CT/MRI examinations, which was statistically high-

er than that of CA125 combined with HE4 ( $P<0.01$ ), and CT/MRI examinations ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Serum HE4 is an effective tumor marker in detecting the recurrence of postoperative EOC as well as serum CA125. HE4 and CA125 may improve the diagnostic sensitivity statistically. The highest diagnostic sensitivity was attained by combining of CA125, HE4 and CT/MRI examinations, which is the suitable strategy in screening the patient of postoperative EOC.

[ **Key words** ] Ovarian neoplasm; Neoplasm recurrence; Carbohydrate antigen 125; Human epididymis protein 4; Imaging diagnosis

卵巢癌发病隐匿,发现时常是中、晚期,即使初次治疗有效,肿瘤可以部分甚至完全消退,但最终仍有很多患者会复发,是5年生存率低的重要原因<sup>[1]</sup>。一直以来血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和影像学检查是术后复发检出最主要的方法<sup>[2]</sup>。近年来一种新型血清免疫标志物,人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)在卵巢癌诊断中越来越引起重视。有研究<sup>[3]</sup>表明HE4在浆液性腺癌和子宫内膜样腺癌两类最常见的上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)中的阳性率高达90.0%~100.0%,与CA125联合术前检测卵巢癌患者,其敏感性可达94.0%。HE4和CA125联合诊断卵巢癌的敏感性和特异性较单一指标高,可早期发现卵巢癌复发<sup>[4-5]</sup>。为了提高卵巢癌早期复发诊断的准确性,本研究回顾性分析了92例EOC术后腹、盆腔复发患者的临床和影像学资料,评价血清CA125、HE4和腹、盆腔影像学检查单独应用和联合应用对卵巢癌术后复发的诊断价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2010年1月—2014年12月在上海市第八人民医院和复旦大学附属肿瘤医院诊治的356例EOC患者的临床资料。所有患者术后腹、盆腔新出现病灶并有完整临床和影像学资料。从中选取符合条件的腹、盆腔复发者入选。入选条件:①必须接受复发后的再次治疗,包括二次肿瘤细胞减灭术和(或)二次化疗;②首次治疗时必须经过手术和病理学检查以明确诊断,按国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)

的临床分期,术后接受足够疗程的化疗;③符合2012年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)中卵巢复发性上皮癌的诊断标准:定义为经过满意的肿瘤细胞减灭术和正规、足量的化疗达到临床完全缓解,停药半年后再次出现腹、盆腔卵巢癌征象;④所有患者均有完整的治疗前血清肿瘤标志物(血清CA125和HE4)和腹、盆腔CT/MRI检查资料。

按照上述标准入组92例患者,年龄25~76岁,中位年龄53岁。首次肿瘤治疗均进行手术,术式主要为全子宫+附件+大网膜切除术+腹、盆腔肿瘤减灭,15例同时行淋巴结清扫或活检术。术后病理浆液性(乳头状/囊)腺癌57例,子宫内膜样腺癌8例,透明细胞癌5例,黏液性腺癌4例,癌肉瘤和Brenner瘤各1例,低分化癌16例。FIGO分期:I期5例(均为Ic期),II期8例(IIa期和IIc期各4例),III期75例(IIIa期6例,IIIb期4例,IIIc期65例),IV期4例(均为胸水阳性)。术后均给予6~8个疗程铂类为主的化疗方案。所有患者均达到完全缓解或病情稳定(最长9年,最短11个月,平均 $29.9\pm 18.6$ 个月),CA125和HE4全部降至正常( $CA125\leq 35$  U/mL,  $HE4\leq 72$  pmol/L),经手术病理和临床随访证实为腹、盆腔复发。

92例患者中二次手术48例,以腹、盆腔肿块切除、肿瘤减灭术和淋巴结清扫术为主,部分病灶与肠壁无法分离,同时行肠管切除;44例行二次化疗。其中单发病灶19例(20.7%),多发病灶73例(79.3%)。合并腹水16例(17.4%),其中4例伴右侧胸腔积液。

### 1.2 血清肿瘤标志物检查

所有对象均清晨空腹静脉采血3 mL,

混匀, 4 ℃ 4 000×g离心10 min, 收集血清于-40 ℃冻存待测。CA125在美国Bayer公司Advia Centaur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CanAg diagnostics公司提供, 严格按试剂盒说明书操作。在Triturus全自动酶免仪上测定。

血清CA125和HE4参考值分别设定为0~35 U/mL和0~72 pmol/L。血清CA125>35 U/mL为阳性, CA125≤35 U/mL为阴性。血清HE4高于72 pmol/L为阳性, 血清HE4≤72 pmol/L为阴性。

### 1.3 影像学检查

CT检查使用德国Siemens公司Somatom 40或64排螺旋CT, MRI检查设备为美国GE公司1.5T或3T双梯度多通道MR扫描仪。最多采用的检查方法为腹部CT+盆腔MRI检查, 平扫+增强扫描。扫描范围包括整个盆腔和腹部。

由两名熟悉腹部和盆腔影像诊断的高年资放射科医师对所有病例的CT和MRI影像学资料进行回顾性分析, 结果不同通过讨论达成一致。观察盆腔局部术区(包括直肠周围、阴道残端及盆壁等)、左右膈下、肝脾周缘、双侧结肠旁沟区、大网膜、肠系膜、胃肠管壁、实质脏器及横膈前、腹腔、腹膜后及盆腔和腹股沟区淋巴结等部位。参考文献<sup>[2]</sup>并结合本研究者的经验, 腹膜转移的诊断标准定义为: ①网膜饼或网膜混浊伴强化; ②腹腔、腹膜结节肿块, 短径≥10 mm或短径5~10 mm伴强化; ③腹膜斑块状或条状增厚, 长度≥10 mm。淋巴结转移诊断标准: 短径≥10 mm。实质脏器转移标准: 完全位于脏器内, 符合转移瘤表现, 短径≥5 mm。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 15.0统计软件进行统计分析, 呈偏态分布数据用中位数及四分位数表示, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计血清CA125、HE4和腹、盆部CT/MRI检查的真阳性和假阴性, 联合应用是以其中任何一项检查高于参考值即视为阳性。分别比较单独应用、两者联合和三者联合应用的差别。

## 2 结 果

92例上皮性卵巢癌复发的CA125、HE4和腹、盆部CT/MRI检查检测的灵敏度统计结果见表1。

### 2.1 血清CA125检测结果

92例患者血清CA125为5.1~1 970.0 U/mL, 中位数值及四分位数67.1(26.0~219.1) U/mL, 其中阳性54例(58.7%), 阴性38例(41.3%)。

表1 CA125、HE4和CT/MRI对卵巢癌术后复发检出的灵敏度

Methods	True positive	False negative	Total	Sensitivity/%
CA125	54	38	92	58.7
HE4	56	36	92	60.9
CT/MRI	81	11	92	88.0
CA125+ HE4	74	18	92	80.4
CA125+ HE4+CT/MRI	90	2	92	97.8

### 2.2 血清HE4检测结果

92例患者的血清HE4范围为28.26~904.00 pmol/L, 中位数值及四分位数85.2(58.3~154.0) U/mL, 其中阳性56例(60.9%), 阴性36例(39.1%)。

### 2.3 腹、盆腔CT/MRI诊断

92例患者中腹、盆腔CT/MRI诊断复发和转移者81例(88.0%), 其中腹、盆腔复发和腹、盆腔转移者68例, 仅淋巴结转移者9例, 仅脾脏转移者3例, 仅腹壁种植转移者1例。11例未能检出病灶, 其中腹膜转移未达诊断标准者5例, 淋巴结转移未达标准者2例, 病灶与肠壁和盆底结构融合无法分辨者4例。

### 2.4 血清CA125和HE4以及影像学检查的联合应用

联合血清CA125和HE4阳性74例(80.4%), 两者均阴性者18例(19.6%), 其中黏液腺癌4例血清CA125均阴性, 3例血清HE4(75.0%)阴性; 仅淋巴结转移者9例中3例(33.3%)阴性; Brenner瘤1例(100.0%)阴性。联合血清CA125、HE4和腹、盆部CT/MRI阳性90例(97.8%), 2例(2.2%)3项检测均阴性, 经由PET/CT检出, 1例盆腔淋巴结转移短径8 mm, 另一例盆底转移3 cm与肠

曲黏连, 经二次手术证实。

## 2.5 不同检查方法灵敏度的比较

经统计学分析, 血清CA125和HE4的灵敏度差异无统计学意义( $P>0.05$ ,  $\chi^2=0.09$ ), 联合应用CA125和HE4的灵敏度显著高于单用CA125( $P<0.05$ ,  $\chi^2=10.27$ )和HE4( $P<0.05$ ,  $\chi^2=8.49$ )。腹、盆腔CT/MRI的灵敏度显著高于血清CA125( $P<0.01$ ,  $\chi^2=20.28$ )和HE4 ( $P<0.01$ ,  $\chi^2=17.86$ )。但与两项肿瘤标志物联用的差异无统计学意义( $P>0.05$ ,  $\chi^2=2.01$ )。3项检查联合应用的灵敏度最高, 达97.8%, 显著高于单用CT/MRI( $P<0.05$ ,  $\chi^2=6.7$ )以及联合应用CA125和HE4( $P<0.01$ ,  $\chi^2=14.36$ )。

## 3 讨 论

卵巢癌的复发是指卵巢癌患者经过满意的肿瘤细胞减灭术和正规、足量的化疗, 在停止化疗, 6个月后, 再次出现卵巢癌的证据<sup>[6]</sup>。严格意义上的复发患者经过二次手术和(或)有效化疗仍可取得很好的治疗效果。因此, 卵巢癌病例在接受了满意的肿瘤细胞减灭术+化疗后, 加强治疗后的监测, 及早发现复发征象, 是卵巢癌整个治疗过程中极为重要的一个环节。临床常用于卵巢癌病情监测的方法, 包括血清CA125和HE4水平测定、盆腔体查、超声检查、CT和MRI等。因此, 血清CA125、HE4和腹、盆腔CT/MRI是卵巢癌治疗后监测最常用, 也是最有效的检查方法。

血清CA125是近20年妇科领域应用最广泛的肿瘤标志物, 85.0%的晚期卵巢癌血清CA125升高, 手术后和化疗奏效时, CA125水平下降, 肿瘤复发和化疗失效时CA125会再度升高, 因此, 可用于病情监测<sup>[4-5,7]</sup>。据报道, 二次探查术前, 在CA125水平升高的患者中, 90.0%存在肿瘤, 而CA125水平正常的患者中, 二次探查术证明43.0%的患者肿瘤持续存在<sup>[8]</sup>。本组结果也表明, 卵巢癌术后复发患者中单用CA125检查41.3%为阴性, 与文献报道一致。二次探查术是目前评估盆、腹腔内

有无复发癌灶的最准确的方法, 但此方法创伤性较大, 临床上有较大争议已被无创伤的血清CA125监测联合影像学的检查所替代。

1999年Schummer等<sup>[9]</sup>通过cDNA 微阵列分析发现, HE4(WFDC2) mRNA 在卵巢癌组织中高表达, 而在癌旁组织中不表达。多项研究表明HE4在最常见的两种EOC(浆液性腺癌和子宫内膜样腺癌)中的阳性率高达90.0%~100.0%, 优于CA125, 但在透明细胞癌和黏液性癌中表达率较低, 分别<50.0%和10.0%<sup>[4,10-11]</sup>。将HE4联合CA125进行卵巢癌的筛查可提高敏感性, 可能是因为联用HE4提高了浆液性和子宫内膜样癌的检出率。卢仁泉等<sup>[12]</sup>随访检测了28例EOC患者的血清样本, 手术后有84.0%的患者HE4出现明显阴转, 说明HE4可作为较好的病情和疗效动态监测的指标。本组资料也表明HE4对卵巢癌术后复发诊断的灵敏性较CA125相仿略高。但对于术后联用CA125和HE4的意义临床尚有争议。Holcomb等<sup>[11]</sup>认为HE4联合CA125并不能提供更高的敏感性。宋晓翠等<sup>[13]</sup>的研究则表明联合应用将卵巢癌复发的敏感性提高了20.0%。本研究结果也表明, 联合应用CA125和HE4对卵巢癌复发的灵敏度达80.4%, 显著高于任一单项检测。表明CA125和HE4有一定的互补性, 联合应用有助于早期发现术后复发。但本组中75.0%卵巢黏液腺癌和1例Brenner瘤患者的CA125和HE4检测结果均为阴性。宋晓翠等<sup>[13]</sup>报道的2例黏液性囊腺癌CA125和HE4检测亦为阴性, 提示临床对于此两类上皮性卵巢癌的术后检测应更加重视影像学的随访。

卵巢癌最常见的复发类型是盆腔复发和腹腔种植转移, 常多发。本研究92例患者中, 除11例有淋巴结转移外, 盆腔、腹腔转移数为81例(占88.0%)。腹腔种植转移与腹水流动的途径有关, 腹水流通及积蓄部位是卵巢恶性肿瘤种植转移的高危区域。仰卧位右膈下间隙和子宫直肠窝是腹、盆腔最低的位置, 也是最常见的转移部位。其他常见转移部位包括左膈下、肝脾周缘、双侧结肠旁沟区、大网膜、肠系膜及

胃肠道壁等部位, 这些部位在影像学检查中尤应仔细观察。MRI软组织分辨率较高, 能够显示宫颈分层结构, 三维成像易于显示宫颈和阴道残端的复发灶, 但对于网膜和胃肠壁等部位受气体等化学位移伪影的干扰显示可能不如CT清晰<sup>[14]</sup>。因此, 本研究推荐采用盆腔MRI检查和腹部CT的影像学检查方式。

MRI和CT比超声对腹膜转移的检测敏感, 监测卵巢癌术后复发的阳性预测率为72.0%~93.0%<sup>[14]</sup>。本研究中单用CT/MRI的灵敏度达88.0%。显著高于CA125和HE4单用, 但与两项血清肿瘤标志物联用差异无统计学意义( $P>0.05$ )。仍有11例CT/MRI诊断结果呈假阴性, 其中7例是由于转移灶未达诊断标准, 4例是由于病灶与肠壁和盆底结构融合无法分辨。表明单用CT/MRI对于微小转移灶和与肠曲等结构黏连融合的病灶诊断仍很困难。在本研究中, CT/MRI结合血清CA125和HE4的灵敏度进一步提高至97.8%, 表明影像学 and 血清肿瘤标志物检查也有很好的互补性。PET/CT可以从肿瘤细胞代谢旺盛的角度发现病变, 并将<sup>18</sup>F-FDG代谢图与CT融合准确定位, 提高卵巢癌转移和复发的早期检出率<sup>[14-15]</sup>。本组中2例患者3项检查均阴性, 术前由PET/CT检出。You等<sup>[16]</sup>的多中心临床研究也提示对于临床怀疑肿瘤复发或转移的患者, 常规影像学检查难以诊断时, 可考虑进一步行PET/CT检查。

本研究结果表明, 血清HE4对于EOC术后复发的检出与CA125同样有效, 两者联合应用可显著提高诊断的灵敏度, 但对于黏液腺癌和Brenner瘤易出现假阴性。腹、盆腔影像学检查是单用3种方法中灵敏度最高的检查方法, 但对于小的病灶和与肠曲黏连的病灶仍可出现漏诊。其与血清CA125和HE4检查联合应用可明显降低假阴性率, 表明3种检查方法联合应用能起到互相补充的作用, 使临床诊断的灵敏度得到明显提高, 是卵巢癌术后监测的较佳策略。

#### [参 考 文 献]

[1] 李孟达, 李玉洁, 黄永文, 等. 影响上皮性卵巢癌远期疗效

- 的因素分析 [J]. 癌症, 2004, 23(11): 1306-1310.
- [2] 程燕, 宁刚, 宋彬, 等. 卵巢癌术后复发及腹膜转移的多排螺旋CT表现及其血清CA125的关系 [J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(4): 736-738.
- [3] CHANG X, YE X, DONG L, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(05): 852-858.
- [4] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, 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.
- [5] 胡同秀, 范社华, 马媛. 肿瘤标志物及凝血功能检测在卵巢癌鉴别诊断中意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(11): 1100-1101.
- [6] 沈铿. 正确认识和处理复发性上皮性卵巢癌 [J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(11): 657-658.
- [7] 臧翊辰, 陈爱平, 丁朝霞, 等. 卵巢癌新辅助化疗患者CA125水平对临床结局的预测分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(3): 217-219.
- [8] 吴绪峰, 陈惠祯, 韩定芬. 复发性上皮性卵巢癌的诊断及处理. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(11): 664-666.
- [9] SCHUMMER M, NG W V, BUMGARNER R E, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas [J]. *Gene*, 1999, 238(2): 375-385.
- [10] DRAPKIN R, VON HORSTEN H H, 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, 5(6): 2162-2169.
- [11] HOLCOMB K, VUCETIC Z, MILLER M C, et al. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(4): 358.e1-6.
- [12] 卢仁泉, 郭林, 沈焯红. HE4在卵巢癌诊治中的临床应用评价 [J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(9): 680-685.
- [13] 宋晓翠, 张文珺, 滕洪涛, 等. 血清HE4、CA125联合检测在卵巢癌术后复发诊断中的应用 [J]. *山东医药*, 2012, 52(14): 75-76.
- [14] GU P, PAN LL, WU SQ, et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2009, 71(1): 164-174.
- [15] 陈香, 赵晋华, 宋建华, 等. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT在探测卵巢癌术后复发及转移中的价值 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(4): 376-380.
- [16] YOU J J, CLINE K J, GU C S, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography-computed tomography to diagnose recurrent cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015 [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2015-01-18 修回日期: 2015-05-08)