

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.021

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.021>

术前血清人附睾蛋白4水平与上皮性卵巢癌复发风险的关系

朱丽君¹, 侯义福², 陈传平³

(1. 六安市中医院检验科, 安徽 六安 237100; 2. 六安市中医院生殖中心, 安徽 六安 237100;
3. 六安市皖西卫生职业学院, 安徽 六安 237100)

[摘要] 目的: 探讨术前血清人附睾蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)水平与上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)复发风险的关系。方法: 回顾性分析2018年8月至2021年7月在六安市中医院接受手术综合治疗并已完成18个月随访的84例EOC患者相关资料, 依据随访复发情况, 分成复发组($n=31$)与无复发组($n=53$)。比较2组术前HE4水平、临床与病理相关资料, 分析EOC复发的危险因素, 并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析术前HE4水平对EOC复发的预测价值。结果: 2组在FIGO分期、病理分级、淋巴结转移方面比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 复发组术前血清HE4、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平均高于无复发组($P<0.05$), 且血清HE4、CA125呈正相关($r=0.604$, $P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示: 术前血清HE4($OR=3.047$, 95%CI: 1.924~7.125)、CA125($OR=2.392$, 95%CI: 1.604~4.038)是EOC复发的独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线显示: 术前血清HE4、CA125预测EOC复发的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.768(95%CI: 0.638~0.898)、0.748(95%CI: 0.619~0.879), 二者比较无明显差异($P>0.05$), 其中术前血清HE4预测EOC复发的敏感度为70.97%, 特异度为75.47%。结论: 术前高血清HE4水平的EOC患者可能面临更高的复发风险, 术前血清HE4水平检测对EOC复发有一定预测价值。

[关键词] 上皮性卵巢癌; 复发; 人附睾蛋白4; 糖类抗原125; 预测价值

Relationship between preoperative serum human epididymal protein 4 level and recurrence risk of epithelial ovarian cancer

ZHU Lijun¹, HOU Yifu², CHEN Chuanping³

(1. Department of Laboratory, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an Anhui 237100; 2. Reproductive Center, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an Anhui 237100; 3. Lu'an Wanxi Health Vocational College, Lu'an Anhui 237100, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between preoperative serum human epididymal protein 4 (HE4) and the risk of recurrence of epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods:** The data of 84 patients with EOC who received comprehensive surgical treatment in Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from August

收稿日期 (Date of reception): 2021-09-18

通信作者 (Corresponding author): 朱丽君, Email: 381938776@qq.com

2018 to July 2021 and have completed 18 months of follow-up were analyzed retrospectively. According to the follow-up recurrence, they were divided into the recurrence group ($n=31$) and the non-recurrence group ($n=53$). The preoperative HE4 level, clinical and pathological data of the two groups were compared; the risk factors of EOC recurrence were analyzed, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of preoperative HE4 level on EOC recurrence. **Results:** There were significant differences in FIGO stage, pathological grade and lymph node metastasis between recurrence group and non-recurrence group ($P<0.05$). The levels of preoperative serum HE4 and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$), and there was a positive correlation between serum HE4 and CA125 ($r=0.604$, $P<0.05$), and there was a positive correlation between them ($r=0.604$, $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that preoperative serum HE4 (OR=3.047, 95%CI: 1.924–7.125) and CA125 (OR=2.392, 95%CI: 1.604–4.038) were independent factors affecting the recurrence of EOC ($P<0.05$). ROC curve showed that the area under curve (AUC) of preoperative serum HE4 and CA125 in predicting EOC recurrence were 0.768 (95%CI: 0.638–0.898) and 0.748 (95%CI: 0.619–0.879), respectively. There was no significant difference between them ($P>0.05$). The sensitivity and specificity of preoperative serum HE4 in predicting EOC recurrence were 70.97% and 75.47%. **Conclusion:** EOC patients with high preoperative serum HE4 level may face a higher risk of recurrence. Preoperative serum HE4 level has a certain predictive value for the recurrence of EOC.

Keywords epithelial ovarian cancer; recurrence; human epididymal protein 4; carbohydrate antigen 125; predictive value

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是妇科常见恶性肿瘤, 发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌, 由于EOC发病隐匿, 早期症状不典型, 不易被察觉和重视, 加上病情进展迅速, 确诊时属于中晚期者并不少见, 预后较差, 病死率居妇科恶性肿瘤的首位^[1]。手术加以铂类为基础的联合化疗是EOC的主要治疗手段, 对缓解肿瘤进展和延长生存时间有益。尽管新的化疗药物不断被研制应用, 接受手术综合治疗的EOC患者5年生存率仍较低, 仅约30%^[2], 其中EOC复发是影响预后生存的突出问题, 寻找早期预测EOC复发的可靠指标是临床亟需解决的重要难题。人附睾蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)是近些年备受关注的新型肿瘤标志物, 对EOC早期诊断、评估肿瘤分期以及病理分级有一定价值^[3], 但早期血清HE4水平与EOC复发是否存在关联尚不明确。本研究对84例EOC患者的临床病理及随访资料进行分析, 探讨术前血清HE4水平对EOC复发的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象

本文为单中心回顾性分析研究, 选取2018年8月至2021年7月在六安市中医院接受手术综合治疗及院后随访的84例EOC患者。纳入标准: 1)首次

诊断为EOC; 2)成功接受手术综合治疗, 手术病理确诊为EOC, 临床病理资料保留完整; 3)截至2021年7月, 已成功完成治疗后18个月随访, 随访资料保留完整, 无中途失访、脱落或非EOC相关因素死亡者。排除标准: 1)卵巢良性病变或EOC复发者; 2)合并其他恶性肿瘤、严重心肺内科疾病、肝肾功能不全者; 3)相关资料欠缺。本研究获六安市中医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有EOC患者接受手术综合治疗, 术前完善体格、影像学 and 实验室肿瘤标志物指标检查, 接受肿瘤细胞减灭术治疗, 术后给予铂类药物为基础的联合化疗共6个周期。

1.2.1 EOC 复发标准及分组方法

所有EOC患者治疗后定期复查随访, 随访计划为术后1年内按月随访, 术后第2年, 每2~3个月随访1次。随访终点包括EOC复发、死亡或随访期末。EOC复发标准^[4]: 疾病缓解后, 随访期内CT或MRI影像学检查再次发现盆腔或腹腔包块, 且EOC肿瘤标志物糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平异常升高(>35 U/mL)。依据EOC复发随访结果, 将84例EOC患者分成复发组(31例)与无复发组(53例)。

1.2.2 血清 HE4 检测

由同组检验科人员进行检测, 所有 EOC 患者术前采集空腹肘静脉血 5 mL, 真空采血管内不加抗凝剂, 室温条件下静置 15 min, 常规 3000 r/min、10 min 离心处理, 离心半径 15 cm, 提取血清样本, 于 -70 °C 冰箱保存。采用电化学发光法检测血清 HE4 水平, 仪器采用 Architect i2000 电化学发光免疫分析仪及配套 HE4 试剂(美国雅培公司)。HE4 > 150 pmol/L 判断为 HE4 阳性。

1.2.3 资料收集

收集 2 组患者的临床病理资料, 包括年龄、月经状态、国际妇产科协会(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO) EOC 手术病理分期(I~IV 期)、EOC 组织学类型、病理分级、淋巴结转移、是否接受新辅助化疗(是/否)和术前 HE4、CA125 水平。上述资料由专人进行 Excel 归类整理。

1.3 统计学处理

将 Excel 归类整理的资料导入 SPSS 21.0 软件中, 正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 组间比较采用独立 *t* 检验, 偏态分布用中位数和四分位数间距 [*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)] 描述, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料用百分比描述, 组间比较采用 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验。EOC 患者术前 HE4 与 CA125 水平的相关性采用 Pearson 相关分析法, 根据单因素和多因素 logistic 回归分析 EOC 患者手术综合治疗后复发的危险因素。绘制 EOC 患者术前 HE4、CA125 预测术后复发的 ROC 曲线(状态变量: 复发=1, 无复发=0), 观察 AUC、OR(95%CI)、最佳截断值和敏感度、特异度等, 术前 HE4、CA125 预测术后复发的 AUC 比较采用秩

和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床与病理资料分析

2 组年龄、月经状态、组织学类型和新辅助化疗情况比较未见明显差异(*P* > 0.05), 复发组 FIGO 分期 III~IV 期、低分化癌、淋巴结转移比重均高于无复发组(*P* < 0.05, 表 1)。

2.2 EOC 患者术前 HE4、CA125 水平相关性分析

复发组术前 HE4、CA125 水平均高于无复发组(*P* < 0.05); EOC 患者术前 HE4、CA125 水平呈正相关(*r* = 0.604, *P* < 0.05; 表 2, 图 1)。

2.3 EOC 复发的多因素 logistic 回归分析

本研究将 EOC 患者随访 18 个月内是否复发作为因变量(复发=1, 无复发=0), 将表 1~2 中 *P* < 0.05 的指标作为自变量代入 logistic 回归模型, 结果显示: FIGO 分期、病理分级和术前 HE4、CA125 水平均是 EOC 复发的独立影响因素(*P* < 0.05, 表 3)。

2.4 术前血清 HE4 水平对 EOC 复发的 ROC 曲线分析

绘制术前 HE4、CA125 预测 EOC 患者随访 18 个月复发的 ROC 曲线, 结果显示: 术前 HE4、CA125 预测 EOC 复发的 AUC 分别为 0.768(95%CI: 0.638~0.898)、0.748(0.619~0.879), 二者 AUC 比较无明显差异(*Z* = 0.471, *P* > 0.05)。术前 HE4、CA125 预测 EOC 复发的最佳截断值为 273.59 pmol/L、347.58 U/mL, 敏感度分别为 70.97%、74.19%, 特异度分别为 75.47%、66.04%(图 2)。

表 1 2 组临床病理资料比较

Table 1 Comparison of clinical and pathological data between the 2 groups

资料	复发组(<i>n</i> =31)	无复发组(<i>n</i> =53)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄/岁	59.37 ± 9.20	57.04 ± 8.47	1.178	0.242
月经状态/[例(%)]			1.017	0.313
绝经	21 (67.74)	30 (56.60)		
未绝经	10 (32.26)	23 (43.40)		
FIGO 分期/[例(%)]			4.368	0.037
I~II 期	5 (41.94)	20 (69.81)		
III~IV 期	26 (88.06)	33 (60.19)		

续表1

资料	复发组(n=31)	无复发组(n=53)	χ^2/t	P
组织学类型/[例(%)]			0.990	0.804
浆液性癌	14 (45.16)	28 (52.83)		
透明细胞癌	7 (22.58)	10 (18.87)		
黏液性癌	2 (6.45)	2 (3.77)		
子宫内膜样癌	5 (16.13)	7 (13.21)		
混合型细胞癌	3 (9.68)	6 (11.30)		
病理分级/[例(%)]			5.841	0.016
低分化癌	17 (54.84)	15 (28.30)		
中-高分化癌	14 (45.16)	38 (71.70)		
新辅助化疗/[例(%)]			1.684	0.194
是	13 (41.94)	30 (56.60)		
否	18 (58.06)	23 (43.40)		
淋巴结转移/[例(%)]			5.435	0.020
有	18 (58.06)	17 (32.08)		
无	13 (41.94)	36 (67.92)		

表2 2组术前HE4、CA125水平比较

Table 2 Comparison of preoperative HE4 and CA125 levels between the 2 groups

组别	n	HE4/(pmol·L ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)
复发组	31	304.29 ± 85.37	573.87 ± 181.40
无复发组	53	157.20 ± 51.80	184.90 ± 57.38
t		9.843	14.473
P		<0.001	<0.001

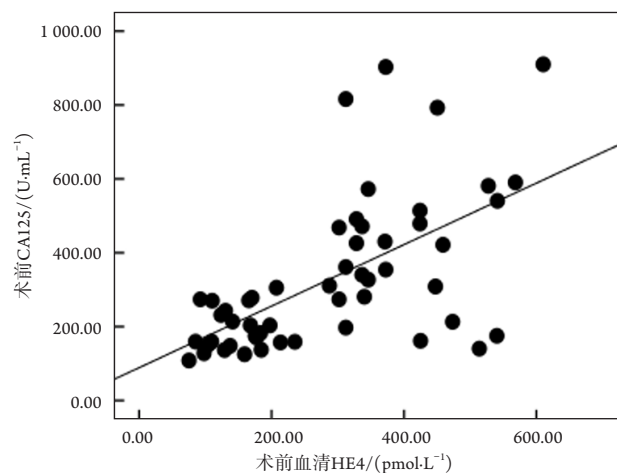


图1 EOC患者术前HE4、CA125水平的相关性

Figure 1 Correlation between preoperative HE4 and CA125 levels in EOC patients

表3 EOC患者随访18个月复发的影响因素分析

Table 3 Analysis of influencing factors of recurrence in patients with EOC after 18 months of follow-up

变量	β	SE	Wald (χ^2)	P	OR (95%CI)
FIGO分期	1.263	0.517	5.968	0.028	2.173 (1.620~3.819)
病理分级	-1.407	0.523	7.237	0.007	2.381 (1.783~5.096)
术前HE4	1.528	0.496	9.490	<0.001	3.047 (1.924~7.125)
术前CA125	1.416	0.530	7.138	0.002	2.392 (1.604~4.038)

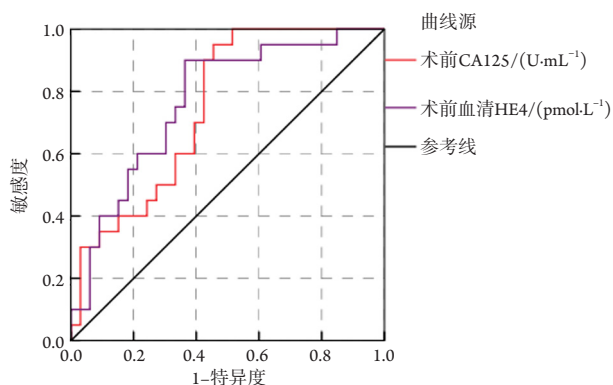


图2 术前血清HE4、CA125预测EOC复发的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of preoperative serum HE4 and CA125 predicting recurrence of EOC

3 讨论

EOC接受手术综合治疗后仍存在较高复发风险^[5], 除治疗后加强疾病监测、尽早发现EOC复发和及时干预外, 治疗前寻找可靠指标进行EOC复发高危风险人群的初步筛查, 对临床加深EOC病情认识、制定治疗方案和随访计划、近期疗效和复发风险评估等方面有重要价值。本研究从肿瘤血清学角度, 证实术前血清HE4水平异常升高者可能面临更高的EOC复发风险, 对EOC复发的预测价值AUC为0.768(95%CI: 0.638~0.898), 与CA125的AUC 0.748(95%CI: 0.619~0.879)接近, 表明术前HE4对EOC复发也具有较好预测价值。虽然HE4预测EOC的敏感度较CA125(70.97% vs 75.47%)略低, 但其特异度有较大幅度的提高(74.19% vs 66.04%), 表明HE4预测EOC复发可减少假阳性发生。

CA125是一种广泛存在卵巢组织中的糖蛋白复合物, 正常情况下CA125在血液循环中表达较低, EOC患者肿瘤恶性细胞可破坏卵巢组织细胞上皮基底膜的完整性, 卵巢组织中CA125被释放进入

血液循环, 血清CA125表达异常升高, 因此CA125常用于卵巢癌的临床诊断, 敏感度较好^[6-7]。但CA125的特异度存在不足, 卵巢良性病变患者亦可检出血清CA125阳性。同时, CA125在EOC复发的疾病监测过程中, 也易出现假阳性结果, CA125水平可能受月经状态影响, 因此预测EOC复发时需予以鉴别。既往有研究^[8]指出: 与手术综合治疗后定期监测CA125水平的EOC患者比较, 未能定期监测CA125水平的EOC患者在预后方面并无显著差异, 虽然该报道的样本量偏少, 可能会造成结论干扰, 但也从侧面证实CA125对EOC复发的预测存在局限。

HE4是一种存在于人远端附睾上皮中的小型酸性分泌蛋白, 由天然N端糖基化蛋白和乳清酸性蛋白(whey acidic protein, WAP)2个核心结构组成, 其中WAP有调节炎症因子和抗菌等生物活性作用, HE4最早也被认为是参与人体生殖发育和天然免疫形成的蛋白抑制酶。随着医学对HE4的认识加深, HE4与卵巢癌发生发展的密切关系日益引起关注。临床研究^[9]发现: 卵巢癌患者血清HE4水平明显高于卵巢良性病变和健康同龄人群, 且与CA125相比, HE4的特异度更高, 在鉴别卵巢癌与卵巢良性病变方面有临床优势。有报道^[10]通过免疫组织化学检测发现: EOC患者癌组织中HE4蛋白阳性率也显著高于癌旁正常组织, 且HE4蛋白阳性率与EOC的FIGO分期、肿瘤直径和病理分级情况也有密切关系。

本研究结果显示: EOC复发组术前血清HE4水平明显高于未复发组, 而且与CA125有较好相关性($r=0.604$), 除FIGO分期、病理分级和CA125水平外, 术前HE4也是EOC复发的独立影响因素(OR=3.047, 95%CI: 1.924~7.125), 与Dewan等^[11-12]的结论有相通之处, 提示术前HE4检测水平与EOC复发密切相关, 较高血清HE4水平者的复发风险明显增加。目前HE4与EOC复发的关联机制尚不完全明确, 推测可能为: 1)EOC病情进

展和复发依赖于肿瘤细胞的过度增殖、周围组织浸润和远处转移, 而HE4与EOC肿瘤细胞的生物学行为存在紧密关联, 高血清HE4水平会增加肿瘤细胞的恶性生物学特性^[13]。研究^[14-15]发现: HE4能调节EOC肿瘤细胞的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号转导通路, 诱导肿瘤细胞的增殖、浸润和转移。HE4过度表达会增加子宫内膜癌肿瘤细胞的体外迁移和侵袭能力, 而通过下调HE4基因表达能明显抑制上述生物学行为^[15]; 2)术前较高血清HE4水平可能会增加EOC肿瘤细胞对铂类和紫杉醇药物的抵抗作用。研究^[16]指出: HE4蛋白会增强癌细胞的异型性, 诱导肿瘤细胞在G2/M期的募集, 进而降低铂类药物对肿瘤细胞的杀伤性, 减缓肿瘤细胞的凋亡, 这也可能是EOC患者手术综合治疗后易近期复发的重要原因。

综上, 术前血清HE4水平与EOC复发关系密切, 早期HE4水平检测对临床筛查EOC复发高危风险人群和预测复发提供参考依据。后续会设计并开展前瞻性和大样本量的研究, 深入挖掘HE4在预测EOC复发及预后方面的应用价值。

参考文献

- 左鹏, 李小平. 上皮性卵巢癌二线化疗[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(2): 83-86.
ZUO Peng, LI Xiaoping. Second line chemotherapy for epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2020, 36(2): 83-86.
- Winarno GNA, Hidayat YM, Soetopo S, et al. The role of CA-125, GLS and FASN in predicting cytoreduction for epithelial ovarian cancers[J]. BMC Res Notes, 2020, 13(1): 346-352.
- Ahmed AA, Abdou AM. Diagnostic accuracy of CA125 and HE4 in ovarian carcinoma patients and the effect of confounders on their serum levels[J]. Curr Probl Cancer, 2019, 43(5): 450-460.
- 邹中华, 朱忻, 周俊东, 等. 奥沙利铂不同给药方式治疗复发性卵巢癌的疗效及对机体免疫状态, 远期生存率的影响[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(1): 65-68.
ZOU Zhonghua, ZHU Xin, ZHOU Jundong, et al. Efficacy of different administration methods of oxaliplatin in the treatment of recurrent ovarian cancer and its effects on immune status and long-term survival rate[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2020, 35(1): 65-68.
- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 280-304.
- 官燕飞, 陈志强, 袁春雷, 等. 基于外周血循环肿瘤细胞和ROMA指数联合检测在早期卵巢上皮性癌诊断中的初步评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(4): 570-574.
GUAN Yanfei, CHEN Zhiqiang, YUAN Chunlei, et al. Preliminary evaluation of combined detection of peripheral blood circulating tumor cells and Roma index in the diagnosis of early epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Nanjing Medical University. Natural Science Edition, 2020, 40(4): 570-574.
- 郑进, 杨红军, 谭君花. 恩度持续静脉泵注联合TP化疗治疗进展期卵巢癌患者对其血清KLK5及SMRP水平的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(2): 108-111.
ZHENG Jin, YANG Hongjun, TAN Junhua. Effect of Endu continuous intravenous infusion combined with TP Chemotherapy on serum KLK5 and SMRP levels in patients with advanced ovarian cancer[J]. Journal of Hunan Normal University. Medical Science, 2019, 16(2): 108-111.
- Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial[J]. Lancet, 2010, 376(9747): 1155-1163.
- Diniz G, Sayhan S, Sayar C, et al. Expression of human epididymal secretory protein 4 may be a predictor for invasiveness in ovarian epithelial tumors[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2017, 38(6): 943-947.
- 党秋红, 曹静, 张欢欢, 等. HE4在上皮性卵巢癌中的表达情况及其与临床特征及预后的关系分析[J]. 癌症进展, 2018, 16(5): 629-631, 635.
DANG QiuHong, CAO Jing, ZHANG Huanhuan, et al. Expression of HE4 in epithelial ovarian cancer and its relationship with clinical features and prognosis[J]. Oncology Progress, 2018, 16(5): 629-631, 635.
- Dewan R, Dewan A, Jindal M, et al. Diagnostic performance of serum human epididymis protein 4 (HE4) for prediction of malignancy in ovarian masses[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(4): 1103-1108.
- Plotti F, Guzzo F, Schirò T, et al. Role of human epididymis protein 4 (HE4) in detecting recurrence in CA125 negative ovarian cancer patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, Epub ahead of print.
- Piatek S, Panek G, Lewandowski Z, et al. Rising serum CA-125 levels within the normal range is strongly associated recurrence risk and survival of ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 102.
- Karacan T, Ozyurek E, Yesiralioglu S, et al. Endometriomas with low-risk malignancy potential in ultrasonography with high human epididymis protein 4 and risk of ovarian malignancy algorithm: a cases series[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(2): 117-121.
- 李潇. YWHAE与HE4相互作用调控PI3K/AKT和MAPK信号通路影响卵巢癌恶性生物学行为及其机制研究[D]. 沈阳: 中国医科

大学, 2020.

LI Xiao. Study on the interaction between YWHAE and HE4 regulating PI3K/Akt and MAPK signaling pathway and its mechanism on the malignant biological behavior of ovarian cancer[D]. Shenyang: China

Medical University, 2020.

16. Plotti F, Terranova C, Guzzo F, et al. Role of BRCA mutation and HE4 in predicting chemotherapy response in ovarian cancer: a retrospective pilot study[J]. Biomedicine, 2021, 9(1): 55.

本文引用: 朱丽君, 侯义福, 陈传平. 术前血清人附睾蛋白4水平与上皮性卵巢癌复发风险的关系[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(5): 1148-1154. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.021

Cite this article as: ZHU Lijun, HOU Yifu, CHEN Chuanping. Relationship between preoperative serum human epididymal protein 4 level and recurrence risk of epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(5): 1148-1154. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.021