

血清人附睾蛋白 4 和卵巢癌风险预测模型指数诊断卵巢癌的最佳切割值

史跃燕, 朱自力[△] (江苏省南通市肿瘤医院检验科 226361)

【摘要】 目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)及卵巢癌风险预测模型(ROMA)诊断卵巢癌的最佳切割值。方法 检测该院 64 例卵巢癌患者和 47 例卵巢良性肿瘤患者的糖类抗原 125(CA125)和 HE4 水平,并计算 ROMA,绘制受试者工作(ROC)曲线,获得新的切割值,并与试剂厂商(罗氏)提供的切割值进行多指标比较。结果 (1) HE4 新的切割值为 90.29 pmol/L,诊断敏感度为 89.1%,特异度为 88.9%,两者之和为 1.78;罗氏提供的切割值为 140 pmol/L,敏感度 70.3%,特异度 95.6%,两者之和较低(1.659)。(2)ROMA 在绝经前新的切割值为 28.0%,敏感度 92.3%,特异度 96.7%,两者之和为 1.89;罗氏提供的切割值为 11.4%,敏感度 92.3%,特异度 63.3%,两者之和较低(1.556)。在绝经后新的切割值为 57.0%,敏感度 88.2%,特异度 100.0%,两者之和为 1.882,罗氏提供的切割值为 29.9%,敏感度 98.0%,特异度 60.0%,两者之和较低(1.58)。结论 该实验室的最佳切割值:HE4 为 90.29 pmol/L,ROMA 绝经前后分别为 28.0%和 57.0%;罗氏提供的 HE4 偏高,ROMA 偏低。

【关键词】 人附睾蛋白 4; 风险预测模型; 卵巢癌; 切割值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.031 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)11-1572-03

Analysis and discussion on the best cut-off of HE4 and ROMA index in the diagnosis of ovarian cancer SHI Yue-yan, ZHU Zi-li[△] (Department of Clinical Laboratory, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu 226361, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the best cut-off of serum human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer risk prediction model (ROMA) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Review of CA125 and HE4 levels in 64 patients with ovarian cancer and 47 cases of benign ovarian tumor analysis of Jiangsu Province, Nantong City area, and calculated the ROMA drawing ROC curves, obtained the new value, and with the reagent manufacturers (Roche) provides the cutting value of multi index comparative analysis. **Results** (1) HE4 new cut-off is 90.29 pmol/L, the diagnostic sensitivity was 89.1%, specificity was 88.9%, and the sum of them was 1.78; Roche provided cut-off was 140 pmol/L, the sensitivity was 70.3%, specificity was 95.6%, and their sum was lower (1.659); (2) Premenopausal ROMA new cut-off was 28.0%, the sensitivity was 92.3%, specificity was 96.7%, and the sum of them was 1.89, Roche provided cut-off was 11.4%, the sensitivity was 92.3%, specificity was 63.3%, and their sum was lower (1.556); ROMA in postmenopausal women with a new cut-off was 57.0%, the sensitivity was 88.2%, specificity was 100.0%, and the sum of them was 1.882, Roche provided cut-off after menopause was 29.9%, the sensitivity was 98.0%, specificity was 60.0%, and their sum was lower (1.58). **Conclusion** On the local area, the cut-off values; HE4 90.29 pmol/L, ROMA before and after menopause are respectively 28.0%, 57.0%; the cut-off of HE4 provided by Roche is high, while the value of ROMA is low.

【Key words】 human epididymis protein 4(HE4); ovarian cancer risk prediction model(ROMA); ovarian cancer; cut-off

糖类抗原 125(CA125)作为一种经典的肿瘤标志物,目前被广泛应用于卵巢癌的诊断和预后评估^[1],但其敏感度较高,易受生理情况(月经期或妊娠期)和一些良性疾病(子宫内膜异位等)以及肝硬化、心力衰竭等疾病的影响^[2],Hellstrom 等^[3]2003 年首先报道血清人附睾蛋白 4(HE4)可作为卵巢癌血清肿瘤标志物。近年来国外众多研究表明,采用 CA125 和 HE4 的检测值建立卵巢癌风险预测模型(ROMA),可用于评估女性绝经前和绝经后上皮细胞型卵巢癌风险^[4-5]。但目前厂商(罗氏诊断公司)提供的 HE4 和 ROMA 指数切割值为欧美标准,该结果主要适用国外患者,国内尚无统一的切割值标准^[6]。现对 CA125、HE4、ROMA 进行探讨,确定最佳切割值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 2 月至 2014 年 6 月经病理学确诊为卵巢癌的该院初次住院患者 64 例,年龄 34~72 岁,平均年龄(57.4±10.4)岁,其中绝经前 13 例,绝经后 51 例。卵巢良性肿瘤患者 45 例,年龄 13~79 岁,平均年龄(48.0±16.2)岁,其中绝经前 30 例,绝经后 15 例。

1.2 方法 采用罗氏 Elecsys170 全自动电化学发光免疫分析仪,检测血清 CA125、HE4 水平,运用 Moore 等提出的 ROMA 指数计算公式^[7-8],绝经前:PI(predictive)=-12+2.38×LN(HE4)+0.0626×LN(CA125),绝经后:PI=-8.09+1.04×LN(HE4)+0.732×LN(CA125),预测概率(PP)=100×exp(PD)/[1+exp(PD)],ROMA=PP,绘制各自的受试者工作(ROC)曲线获得新的最佳切割值,根据不同的切割值分别

算出真阳性(a)、假阳性(b)、假阴性(c)、真阴性(d)例数,计算敏感度(a/a+c)、特异度(d/b+d)、准确度[(a+d)/(a+b+c+d)]、阳性似然比[(a/a+c)/(b/b+d)]、阴性似然比[c/(a+c)/d/(b+d)],诊断优势比(a×d/b×c),评价不同切割值诊断卵巢癌的临床意义。

1.3 统计学处理 采用 Medcalc 13.0.0 统计软件进行分析,绘制各自的 ROC 曲线,以左上角最上方点对应的切割值为诊断阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE4、绝经前后 ROMA 切割值分别为 90.29 pmol/L、28.0%、57.0%,ROC 曲线下面积分别为 0.947、0.940、0.974 (均 $P < 0.05$)。见表 1、2。

2.2 HE4 新的切割值特异度为 88.9%, 低于罗氏指标 (95.6%), 但新的切割值敏感度+特异度为 1.78, 准确度为 89.0%, 诊断优势比为 65.14, 这几项指标均高于罗氏指标, 此时选择诊断优势比高的切割值^[9]。因此, HE4 最佳切割值为 90.29 pmol/L。见图 1。

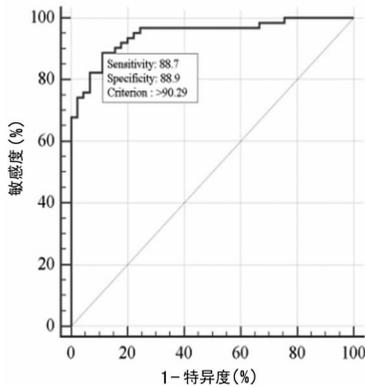


图 1 HE4 ROC 曲线

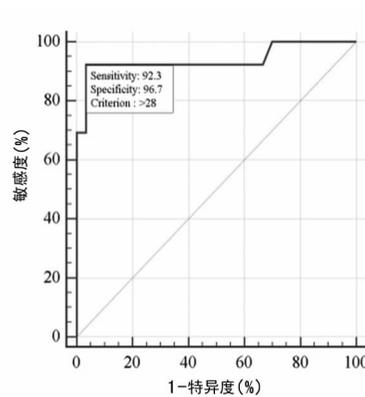


图 2 绝经前 ROMA ROC 曲线

表 1 HE4 和 ROMA 不同切割值的 a, b, c, d 例数 (n)

不同切割值	真阳性(a)	假阳性(b)	假阴性(c)	真阴性(d)
HE4(90.29 pmol/L)	57	5	7	40
HE4(140 pmol/L)	45	2	19	43
绝经前 ROMA(28.0%)	12	1	1	29
绝经前 ROMA(11.4%)	12	11	1	19
绝经后 ROMA(57.0%)	45	0	6	15
绝经后 ROMA(29.9%)	50	6	1	9

2.3 绝经前 ROMA 新的切割值与罗氏(11.4%)比较, 敏感度相同, 但特异性显著提高, 准确度、阳性似然比、阴性似然比和诊断优势比均具有明显的优势, 绝经前 ROMA 最佳切割值为 28.0%。见图 2。

2.4 绝经后 ROMA 新的切割值与罗氏(29.9%)比较, 特异性和诊断优势比均具有明显的优势, 绝经后最佳切割值为 57.0%。见图 3。

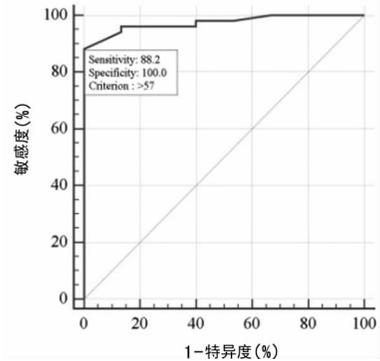


图 3 绝经后 ROMA ROC 曲线

表 2 HE4 和 ROMA 不同切割值诊断卵巢癌的价值 (%)

不同切割值	敏感 度	特异 度	准确 度	阳性 似然比	阴性 似然比	诊断 优势比
HE4(90.29 pmol/L)	89.1	88.9	89.0	8.016	0.123	65.14
HE4(140 pmol/L)	70.3	95.6	80.74	15.82	0.736	50.92
绝经前 ROMA(28.0%)	92.3	96.7	95.3	27.69	0.955	163.89
绝经前 ROMA(11.4%)	92.3	63.3	72.1	2.517	1.457	14.13
绝经后 ROMA(57.0%)	88.2	100.0	90.9	—	0.882	108.5
绝经后 ROMA(29.9%)	98.0	60.0	89.4	2.451	1.634	49.21

注:—表示无数据。

3 讨论

卵巢癌是最常见的妇科肿瘤之一, 早发现、早诊断、早治疗尤为重要。有研究报道 HE4 在卵巢癌患者血清中升高的幅度均明显高于良性肿瘤, 尤其在卵巢癌 I 期的诊断中显示了较好的临床价值^[10]。但由于样本量不同, 检测试剂不统一, 检测结果差异很大^[11]。本研究选择的卵巢良、恶性肿瘤均是经手术或活检病理证实的住院患者, CA125 和 HE4 值均是首次诊断、治疗前的参值, 本研究诊断阈值的方法与其他文献报道相同^[12]。

本研究结果显示, 罗氏提供的 HE4 切割值为 140 pmol/L, 虽然具有较高的特异性, 但诊断阳性率仅为 70.3%, 明显低于 HE4 为 90.29 pmol/L 时的诊断阳性率(89.1%), 造成部分卵巢癌患者漏诊, 且不能实现早发现、早诊断和早治疗, 同时新的切割值的诊断优势比也更佳, 因此将 HE4 为 90.29 pmol/L 作为最佳切割值。绝经前 ROMA 新的切割值为 28.0%, 各项诊断指标均优于罗氏(11.4%), 因此将 ROMA 绝经前的最佳切割值定为 28.0%, 不仅没有降低敏感度反而增加了特异度; 童峰等^[9]研究表明, 在敏感度、特异度等指标无法对 2 种诊断实验作出判断时, 可采用诊断优势比, ROMA 绝经后切割值选择 57.0% 时诊断优势比为 163.89, 显著高于罗氏(14.13), 新的切割值显著提高了诊断特异性, 因此, 57.0% 为最佳切割值。

罗氏提供的切割值研究对象为欧美人群,与该地区人群基因、种族、生活习惯等存在很大差异。因此,本组新的切割值更适合该地区。由于本研究实验标本量有限,有待收集更多病例资料进行更加系统的研究分析。

参考文献

[1] 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.

[2] Havrilesky LJ, Whitthead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian Cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3):374-382.

[3] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13):3695-3700.

[4] Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, et al. HE4 and mesothelin; novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11(1):111-116.

[5] Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is really useful? [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(3):521-525.

[6] 朱自力,戴伟萍,肖春红,等.血清 HE4,CA125 联合 RO-

MA 指数在卵巢癌预测和诊断中的应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29(2):76-80.

[7] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1):40-46.

[8] Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(3):228-236.

[9] 童峰,陈坤,何寒清. 优势比在诊断试验评价中的应用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(10):813-814.

[10] Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, et al. HE4 and mesothelin; novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11(1):111-116.

[11] 赵慧,靳卫国,李爱华. HE4 蛋白在子宫内膜异位症与卵巢癌鉴别诊断中的意义 [J]. *泰山医学院学报*, 2013, 34(12):893-897.

[12] 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.

(收稿日期:2014-12-20 修回日期:2015-02-18)

(上接第 1571 页)

有研究表明,长期受到手机电磁辐射可以致使精子数量减少、活动力和生命力降低、形态改变,从而影响男性的生育^[8]。

国外研究已表明,精子活力可以作为评价男性不育的重要指标^[9]。按照国际标准,精子的活力可以分为 A 级:快速向前运动;B 级:慢速或呆滞向前运动;C 级:非前向运动;D 级:极慢或不动。精子活力的正常参考值为 A 级+B 级大于或等于 50%,或 A 级大于或等于 25%。在本研究中,健康对照组(A 级+B 级大于或等于 60%)精子活力要明显高于实验组(A 级+B 级大于或等于 20%),本组结果与周其赵等^[10]的结果相一致,提示精子活力是导致男性不育的重要因素。

精液常规检测包括其形态学和功能,是实验室和临床评价男性不育的重要指标,本研究通过对比 215 例不育症男性患者和 100 例健康男性的精液常规,提示不育症患者和健康男性在精液颜色、精液量、酸碱度以及液化时间上,差异无统计学意义 ($P>0.05$),但是在精子形态及其功能上差异有统计学意义 ($P<0.05$),表明精子形态和精子活力是导致男性不育的重要原因,具有临床诊疗意义。

参考文献

[1] 陈创奇,史哲,黄志承,等. 生殖激素与男性不育症患者精子形态的相关性分析 [J]. *中国性科学*, 2013, 22(7):71-74.

[2] 江莉,翟丹梅,袁华,等. 体外受精-胚胎移植中精子形态

与胚胎质量的相关研究 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(9):1032-1033.

[3] 梁莉红,梁洁玲,谭尚华,等. 精子膜检测与男性不育的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(6):657-658.

[4] 黄美琼,李北坤,陈赞钢. 精子形态学分析在诊断男性不育症中的应用 [J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(4):422-423.

[5] 黄春妍,姚陈均,王春,等. 1985~2008 年间我国正常男性精液质量变化分析 [J]. *中国男科学杂志*, 2010, 16(8):684-688.

[6] Portuondo JA, Calabozo M, Echano AD. Morphology of spermatozoa in infertile men with and without varicocele [J]. *J Androl*, 1983, 4(5):312-315.

[7] 侯翠,王文军,陈静华,等. 1 050 例不孕不育夫妇的精液质量与吸烟、饮酒的关系 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(6):1476-1478.

[8] 银华. 手机对男性生殖系统影响的研究进展 [J]. *卫生研究*, 2009, 38(2):254-256.

[9] Schieferstein G, Hook-Vervier B, Schwarz M. Sperm motility index [J]. *Arch Androl*, 1998, 40(1):43-48.

[10] 周其赵,陈思梅,冯春琼,等. 精子质量与形态分析及其关系 [J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(14):2248-2250.

(收稿日期:2014-12-18 修回日期:2015-02-12)