

• 临床研究 •

## 血清CA125和HE4的动态变化在预测卵巢高级别浆液性腺癌无进展生存期方面的价值研究

何乐伟<sup>1</sup>, 王 充<sup>2</sup>, 杨诗敏<sup>2</sup>, 张春晓<sup>2</sup>, 席晓薇<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属上海一院临床医学院妇产科, 上海 200080; <sup>2</sup>上海交通大学医学院附属第一人民医院妇产科, 上海 200080

**[摘要]** 目的: 研究血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和人附睾蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)在术前以及术后化疗过程中的动态变化与卵巢癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)及铂敏感性之间的关系。方法: 回顾性分析上海交通大学医学院附属第一人民医院妇科肿瘤病房收治的经过规范化治疗的卵巢癌患者术前、术后化疗前, 以及化疗中至少2次血清CA125及HE4水平, 并收集对铂类药物敏感性、PFS等数据。主要统计学方法包括卡方检验、*t*检验、方差分析和Logistic回归分析及Cox比例风险回归分析等。结果: 对117例卵巢高级别浆液性腺癌患者的分析结果提示, CA125和HE4阳性与肿瘤较高期别、多腹水量、不满意减灭、腹水细胞学阳性相关。通过Cox回归分析验证得出CA125和HE4均是预后的危险因素(OR=4.29, *P*=0.010; OR=1.77, *P*=0.049)。CA125、HE4均阳性患者组与仅CA125阳性的患者组比较, 预后差异无统计学意义(*P*>0.05)。根据公式 $t_{1/2}=t_1/[2 \times \lg(c_1/c_2)]$ 计算CA125和HE4半衰期, 截取术前CA125和HE4、术后CA125和HE4最低值、CA125和HE4半衰期的最优cut-off值, 分别为436 U/L和400 pmol/L、12 U/L和35 pmol/L、21 d和25 d, 预后分析提示除了HE4最低值与预后无关, 其余均和预后相关, 其中CA125半衰期>21 d的HR值最高为3.28, 中位PFS下降57.5%(*P*<0.001)。通过绘制受试者工作特征曲线计算曲线下面积(area under the curve, AUC), CA125半衰期>21 d(AUC=0.76)、CA125最低值>12 U/L(AUC=0.70)及第3程化疗后CA125未回归正常(AUC=0.71)这3项指标对于预测存在3年内复发有一定的临床价值, 其灵敏度分别为71.8%、68.3%、68.2%, 特异度分别为79.6%、71.7%、72.6%。结论: CA125半衰期、CA125化疗过程中最低值、第3程化疗后CA125未回归正常及6项指标中≥2项阳性这4个指标对于预测存在3年内复发有一定的临床价值, 而对于预测铂敏感性的价值有待进一步探索。

**[关键词]** 卵巢高级别浆液性腺癌; 无进展生存期; CA125; HE4; 临床研究

**[中图分类号]** R737.31

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2024)09-1207-10

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN230894

## A study on the value of dynamic changes of serum CA125 and HE4 in predicting the progression-free survival time of high-grade serous ovarian carcinoma

HE Lewei<sup>1</sup>, WANG Chong<sup>2</sup>, YANG Shimin<sup>2</sup>, ZHANG Chunxiao<sup>2</sup>, XI Xiaowei<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital Affiliated with Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the dynamic changes of serum carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymal protein 4 (HE4) levels before and after surgery and during chemotherapy, and their relationship with progression-free survival (PFS) and platinum sensitivity in patients with ovarian cancer. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on serum CA125 and HE4 levels before surgery, before chemotherapy, and at least twice during chemotherapy in standardized treated patients with ovarian cancer in the gynecologic oncology department of the First People's Hospital Affiliated with Shanghai Jiao Tong University School of

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81772767)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xixiaowei@sjtu.edu.cn

Medicine. Data on platinum drug sensitivity and PFS were collected. The main statistical methods included chi-square test, *t*-test, logistic regression analysis, and Cox proportional hazards regression analysis. **Results:** The analysis of 117 patients with high-grade serous ovarian cancer suggested that CA125 and HE4 positivity were associated with higher stage, greater ascites volume, unsatisfactory surgical debulking, and positive ascites cytology. Cox regression analysis verified that both CA125 and HE4 are prognostic risk factors (OR=4.29, *P*=0.010; OR=1.77, *P*=0.049). Patients with both CA125 and HE4 positive and those with only CA125 positive showed no significant difference in prognosis (*P* > 0.05). The half-life of CA125 and HE4 were calculated using the formula  $t_{1/2} = t_1 / [2 \times \lg(c_1/c_2)]$ . The optimal cut-offs for preoperative and postoperative CA125 and HE4, and the half-life of CA125 and HE4 were determined by X-tile and were 436 U/L, 400 pmol/L, 12 U/L, 35 pmol/L, 21 days, and 25 days, respectively. The prognostic analysis showed that except for the lowest value of HE4, all other factors were related to prognosis. The highest HR value was 3.28 for CA125 half-life >21 days, with a decrease of 57.5% in median PFS (*P* < 0.001). The area under the curve (AUC) was calculated by plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve. ROC curve analysis showed that CA125 half-life >21 days (AUC=0.76), CA125 lowest value >12 U/L (AUC=0.70), and failure of CA125 to return to normal after the third cycle of chemotherapy (AUC=0.71) have certain clinical value for predicting recurrence within three years, with sensitivities of 71.8%, 68.3%, and 68.2%, and specificities of 79.6%, 71.7%, and 72.6%, respectively. **Conclusion:** CA125 half-life, the lowest value of CA125 during chemotherapy, CA125 not returning to normal after the third cycle of chemotherapy, and having  $\geq 2$  positive indicators among the 6 indicators have certain clinical value in predicting recurrence within 3 years. Further exploration is needed to assess their value in predicting platinum sensitivity.

[Key words] high-grade serous ovarian carcinoma; progression-free survival time; CA125; HE4; clinical research

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(09): 1207-1216]

卵巢癌是女性生殖系统恶性肿瘤中发病率第2, 病死率第1的疾病<sup>[1]</sup>, 由于其早筛手段缺乏, 大约2/3的女性在诊断时就已经属于晚期(FIGO III~IV期)<sup>[2]</sup>, 同时卵巢癌也有着高复发、终耐药的特点, 因此成为严重危害女性健康的疾病之一。卵巢癌的病理类型中最为常见的是卵巢高级别浆液性腺癌, 约占75%<sup>[3]</sup>, 因此针对卵巢高级别浆液性腺癌的处理尤为重要。糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和人附睾蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)是临床常用的肿瘤标志物, 其在卵巢癌的诊断方面发挥着重要作用<sup>[4]</sup>, 同时CA125和HE4也是十分重要的预后预测指标<sup>[5-6]</sup>, 术前高水平的CA125和HE4常提示卵巢癌患者的预后不良。然而, 在从术前到术后再到术后化疗的过程中, 这两项肿瘤标志物的动态变化所包含的信息仍有待挖掘。Rong等<sup>[7]</sup>研究表明化疗第3周期HE4的清除或CA125在化疗第1周期的清除可用来预测患者铂敏感性, 然而类似研究仍相对欠缺, 因此血清CA125和HE4的动态变化的预后预测价值仍有待开发。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2012—2019年在上海市第一人民医院妇科接受治疗的117例患者, 均符合以下的入组标准: ①所有患者均经卵巢癌全面分期手术或肿瘤细胞

减灭术, 有详细手术资料, 且经病理科确诊为卵巢高级别浆液性癌。②术前已告知手术方式、手术风险及术后并发症等, 并签署手术知情同意书。③无合并其他恶性肿瘤或慢性肝、肾、心功能衰竭等无法耐受手术或严重影响患者预后的疾病。④晚期患者均接受6~8个疗程化疗, 有完整的化疗记录。⑤采用实体肿瘤疗效判定标准(RECIST1.1标准)进行评估, 除11例铂抵抗患者外, 其余106例均在化疗完成后达到完全缓解(complete remission, CR)。⑥有完整的随访记录。⑦可采集到术前及术后的CA125、HE4水平, 以及化疗过程中2次及以上的CA125和HE4信息, 其中术前资料取距离手术最近1次的肿瘤标志物检查结果, 术后资料取术后7~14 d内的检查结果, 化疗过程中的资料取当程化疗结束后14~21 d的检查结果。为方便记录, 将第1~6周期化疗简写为C<sub>1-6</sub>。

### 1.2 方法

所有患者均抽取空腹时静脉血3~5 mL, 使用德国罗氏公司指标检测试剂盒、罗氏全自动电化学发光法检测, 根据说明书, 阳性结果判断为HE4  $\geq 140$  pmol/L, CA125  $\geq 35$  U/L。

### 1.3 统计学方法

所有数据均由SPSS22.0及R4.2.0软件进行统计分析, 所有图片均由R4.2.0及Graphpad进行绘制, 使用X-tile软件(来源网址: <https://medicine.yale>).

edu/lab/rimm/research/software)进行 cut-off 值的选取,原始数据及表格经 Excel 软件记录。差异性分析采用 $\chi^2$ 检验、*t*检验和方差分析。采用Cox比例风险回归模型和Logistic回归模型进行相关性分析,采用Log-rank检验分析生存差异并用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curver, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料的基本信息展示

117例卵巢高级别浆液性腺癌患者中,有108例呈现出CA125升高(>35 U/L),80例出现HE4升高(>140 pmol/L),Ⅲ~Ⅳ期86例,不满意减灭20例,腹水量>1 000 mL的患者29例,腹水细胞学阳性患者50例,一线铂敏感患者82例,无进展生存期(progression-free survival time, PFS)>3年患者37例。患者基线特征见表1。

对不同临床特征患者的CA125和HE4数据进行单因素方差分析(表2),结果显示CA125和HE4在不同期别、手术减灭程度、腹水量、腹水细胞学情况的患者组中存在显著差异。在高期别、多腹水量、不满意减灭、腹水细胞学阳性患者中CA125和HE4的均值明显升高。而在不同的铂敏感状态和PFS患者中并未看到CA125和HE4阴性和阳性的差异。CA125在铂抵抗+铂耐药组的均值与铂敏感+部分敏感组的均值分别为1 317、1 016 U/L,在PFS≤3年和>3年的患者中分别为1 040、1 138 U/L,对应的HE4数据为425、398 pmol/L,及440、320 pmol/L。对数据进行回顾,发现CA125和HE4极值对研究影响较大。

### 2.2 验证不同危险因素对预后的影响

通过对不同危险因素的分组进行Cox回归生存分析得出预后的危险因素为年龄、Ⅲ~Ⅳ期患者、腹水>1 000 mL、腹水细胞学阳性及不满意的手术减灭,其OR值分别为1.02、2.27、1.77、2.69及2.05。CA125和HE4阳性同样是预后的危险因素(OR值分别为4.29和1.77,图1)。其中CA125阴性组和阳性组的中位PFS分别为60、38个月,CA125阳性患者的中位PFS下降36.6%( $P=0.003$ ,图2)。HE4阴性组和阳性组中位PFS分别为56、38个月,阳性组下降32.1%( $P=0.031$ ,图3)。这一结果也与既往研究和临床实际相合,提示CA125和HE4的状态与患者的PFS密切相关。

表1 临床资料的基线情况

Table 1 Baseline clinical characteristics

Variable	Value
Age(years, $\bar{x} \pm s$ )	58.2 ± 11.8
Stage[n(%)]	
I - II	31(26.5)
III-IV	86(73.5)
Degree of surgical debulking[n(%)]	
>R1	20(17.1)
R0/R1	97(82.9)
Volume of ascites[n(%)]	
≤1 000 mL	84(71.8)
>1 000 mL	29(24.8)
Missing data	4(3.4)
Ascitic cytology[n(%)]	
Positive	50(42.7)
Negative	49(41.9)
Missing data	18(15.4)
Platinum sensitivity[n(%)]	
Platinum refractory	11(9.4)
Platinum resistant	10(8.5)
Partially platinum sensitive	14(12.0)
Platinum sensitive	82(70.1)
PFS [n(%)]	
≤36 months	80(68.4)
36-60 months	28(23.9)
>60 months	9(7.7)
CA125[n(%)]	
Positive	108(92.3)
Negative	9(7.7)
HE4[n(%)]	
Positive	80(68.4)
Negative	37(31.6)

### 2.3 术前CA125和HE4联合状态对预后的影响情况

为进一步了解术前CA125和HE4的阳性对患者预后的影响,将117例患者分成4组,其中CA125及HE4均阳性患者80例,仅CA125阳性患者28例,仅HE4阳性患者0例,CA125+HE4均阴性患者9例。绘制了这3组的生存分析曲线(图4)。进一步对仅CA125阳性组和CA125和HE4均阳性组进行Cox回归验证,其结果差异并无统计学意义,提示CA125和HE4均阳性组和仅CA125阳性组的生存差异无统计学意义。

### 2.4 反映CA125和HE4动态变化的指标

汇总提出3种可能反映CA125和HE4术后动态变化的指标:①CA125和HE4的“半衰期”:部分学

表2 术前CA125和HE4的组间差异性分析

Table 2 Analysis of intergroup differences in preoperative serum CA125 and HE4 levels		( $\bar{x} \pm s$ )		
Variable	CA125(U/L)	P	HE4(pmol/L)	P
Stage		<0.001		<0.001
I - II	232 ± 282		156 ± 342	
III - IV	1 374 ± 1 571		493 ± 390	
Degree of surgical debulking		<0.001		<0.001
>R1	2 237 ± 1 630		684 ± 393	
R0/R1	831 ± 1 494		344 ± 391	
Volume of ascites		0.002		0.200
≤1 000 mL	797 ± 1 494		318 ± 391	
>1 000 mL	1 811 ± 1 676		599 ± 406	
Ascitic cytology		<0.001		0.002
Positive	1 725 ± 1 619		543 ± 392	
Negative	479 ± 1 325		289 ± 381	
Platinum sensitivity		0.450		0.820
Platinum refractory/Platinum resistant	1 317 ± 1 297		425 ± 372	
Partially platinum sensitive/Platinum sensitive	1 016 ± 1 557		398 ± 389	
PFS		0.760		0.110
≤36 months	1 040 ± 1 427		440 ± 392	
>36 months	1 138 ± 1 564		320 ± 390	

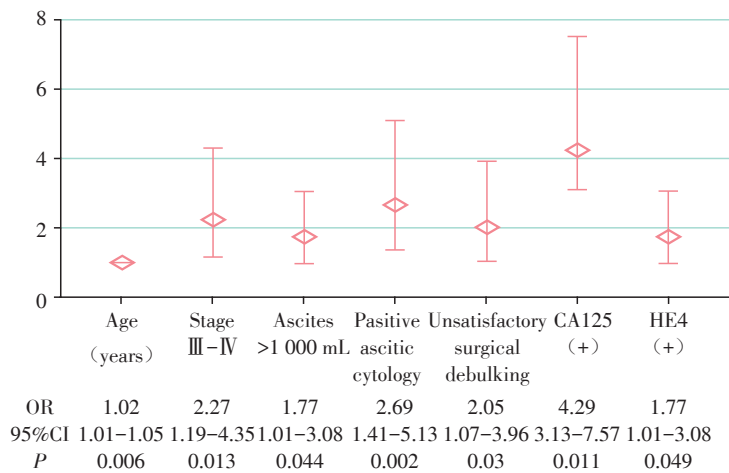


图1 不同危险因素对卵巢癌患者PFS影响的森林图

Figure 1 Forest plot showing the impact of different risk factors on PFS in ovarian cancer patients

者在其他学科研究领域曾使用公式  $t_{1/2} = t_1 / [2 \times \lg(c_1/c_2)]$ ，以反映CA125下降的速率，其中  $t_1$  为2次肿瘤标志物测量的时间差， $c_1$  为术前肿瘤标志物的值， $c_2$  为肿瘤标志物第1次正常的值。本研究同样需要进行相关研究，因此加以引用和验证。考虑到本研究中CA125和HE4的清除与多种因素相关，因此不符合生物化学半衰期的定义，然而为研究和表述方便，于此特殊说明，本文中的半衰期均为根据公式特殊定义的一个变量。②术后化疗过程中CA125

和HE4的最低值。③根据收集到的临床资料，在尽可能保证患者比列分配均衡的前提下，选择将CA125第3周期化疗(C3)后及HE4第2周期化疗(C2)后回归与否作为本研究的变量。根据上述指标分组的情况一览表3。

### 2.5 截取影响患者预后的最佳cut-off值

使用X-tile软件截取术前CA125和HE4水平、CA125和HE4半衰期、化疗过程中CA125和HE4最低值这6项指标的cut-off值，最终将cut-off值定为术

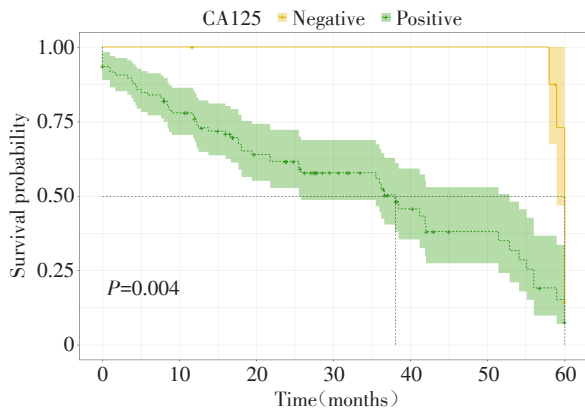


图2 术前血清CA125阳性组与阴性组PFS曲线  
Figure 2 PFS curves of preoperative serum CA125 positive group and negative group

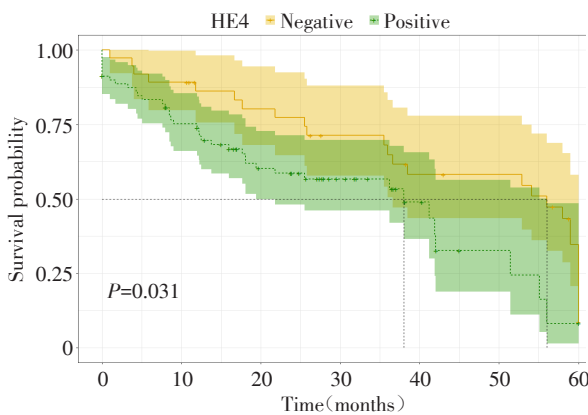


图3 术前血清HE4阳性组与阴性组PFS曲线  
Figure 3 PFS curves of preoperative serum HE4 positive group and negative group

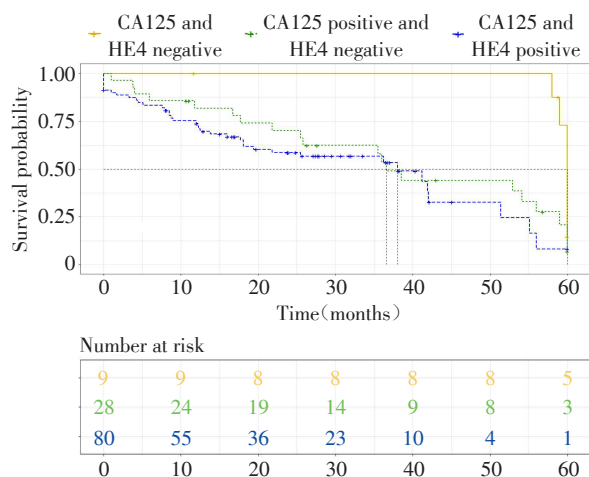


图4 CA125和HE4均阳性组、均阴性组及仅CA125阳性组的PFS曲线  
Figure 4 PFS curves between groups with both CA125 and HE4 positive, both CA125 and HE4 negative, and CA125 positive only

表3 按照研究所需指标的进一步分组情况

Indicator	Value
<b>Table 3 Further grouping based on research indicators</b>	
CA125 regression [n(%)]	
After C1	48(41.0)
After C3	85(72.6)
After C6	112(95.7)
HE4 regression [n(%)]	
After C1	85(72.6)
After C2	98(83.8)
After C6	115(98.3)
Mean value of lowest postoperative CA125 [U/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	12.0(4.6, 13.4)
Lowest postoperative CA125 value[n(%)]	
≤12	84(71.8)
>12	33(28.2)
Mean value of lowest postoperative HE4 [pmol/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	63.8(46.2, 81.6)
Lowest postoperative HE4 value[n(%)]	
≤35 pmol/L	13(11.1)
>35 pmol/L	104(88.9)
Mean value of CA125 t <sub>1/2</sub> [days, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	15.4(8.4, 19.0)
CA125 t <sub>1/2</sub> [n(%)]	
≤21 days	82(79.6)
>21 days	21(20.4)
Missing data	5
Mean value of HE4 t <sub>1/2</sub> [days, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	27.2(10.5, 41.2)
HE4 t <sub>1/2</sub> [n(%)]	
≤25 days	36(47.4)
>25 days	40(52.6)
Missing data	4

前 CA125 为 436 U/L, 术前 HE4 为 400 pmol/L, CA125 回归周期 21 d, HE4 回归周期 25 d, CA125 最低水平 12 U/L, HE4 最低水平 35 pmol/L。

### 2.6 不同指标与预后相关性的分析

对根据不同 cut-off 值分组的变量(表3)进行预后分析,结果的汇总如下:①术前 CA125≤436 U/L 组中位 PFS 56 个月,术前 CA125>436 U/L 组中位 PFS 35.5 个月,下降 36.6%, HR=2.57(95%CI: 1.45~4.54), P=0.001。②术前 HE4≤400 pmol/L 组中位 PFS 52.9 个月,术前 HE4>400 pmol/L 组中位 PFS 19.4 个月,下降 63.3%, HR=2.71(95%CI: 1.51~4.89), P<0.001。③CA125 回归周期≤21 d 组中位 PFS 41.7 个月,CA125 回归周期>21 d 组中位 PFS 17.7 个月,下降 57.5%, HR=3.28(95%CI: 1.72~6.24), P<0.001。④HE4 回归周期≤25 d 组中位 PFS 41.9 个

月, HE4 回归周期>25 d 组中位 PFS 18.1 个月, 下降 56.8%, HR=2.32 (95% CI: 1.16~4.63), P=0.017。⑤ CA125 最低值≤12 U/L 组中位 PFS 52.9 个月, CA125 最低值>12 U/L 组中位 PFS 25.5 个月, 下降 57.5%, HR=1.98(95%CI: 1.17~3.33), P=0.01。⑥HE4 最低值≤35 pmol/L 组中位 PFS 59 个月, HE4 最低值>35 pmol/L 组中位 PFS 41.2 个月, 下降 30.1%, HR=1.77 (95% CI: 0.83~3.75), P=0.14, 差异无统计学意义。⑦CA125 第 3 周期回归组中位 PFS 41.9 个月, CA125 第 3 周期未回归组中位 PFS 19.4 个月, 下降 53.6%, HR=2.34 (1.30~4.23), P=0.004。⑧HE4 第 2 周期回归组中位 PFS 41.2 个月, HE4 第 2 周期未回归组中位 PFS 21.8 个月, 下降 47.1%, HR=1.65 (95% CI: 0.75~3.60), P=0.21, 差异无统计学意义(图 5、6)。

### 2.7 不同指标的预测价值

对上述研究中有意义的 6 项指标(①CA125>436 UL; ②HE4>400.8 pmol/L; ③CA125 半衰期>21 d; ④HE4 半衰期>25 d; ⑤CA125 最低值>12 U/L; ⑥CA125 于第 3 周期化疗后未回归), 通过绘制 ROC 曲线进一步计算 AUC 来评估这些不同指标的预测价值, 以了解不同指标预测 3 年内复发或存在铂耐药/抵抗的准确性。结果提示 CA125 半衰期>21 d (AUC=0.76)、CA125 最低值>12 U/L (AUC=0.70) 及第 3 疗程化疗后 CA125 未回归正常 (AUC=0.71) 这 3 项指标对于预测存在 3 年内复发有一定的临床价值, 其灵敏度分别为 71.8%、68.3%、68.2%, 其特异度分别为 79.6%、71.7%、72.6%, 而这 6 项指标单独用于预测患者铂敏感性的效能均不足(表 4、5, 图 7、8)。

针对上述研究, 将这 6 项指标进一步联合用于预测患者无进展生存期及铂敏感性, 对数据结果的再次统计筛选发现, 117 例患者中, 除了 7 例数据缺失无法使用外, 0 项指标阳性患者 25 例, 1 项阳性患者 24 例, 2 项阳性患者 24 例, 3 项阳性患者 14 例, 4 项阳性患者 10 例, 5 项阳性患者 11 例, 6 项均阳性患者 2 例。考虑到数据集分布比例, 将患者统一分为≥2 项阳性患者 61 例, <2 项阳性患者 49 例, 开展预后预测价值评估。结果显示, ≥2 项阳性用于预测患者 3 年内复发的 AUC=0.712 (0.621~0.803), P<0.001, 灵敏度 68.8%, 特异度 74.9%, 而该指标用于预测患者铂敏感性同样效能不足, AUC=0.548 (0.470~0.626), P>0.05。

### 3 讨论

CA125 于 40 年前被首次识别, 20 年后被鉴定为

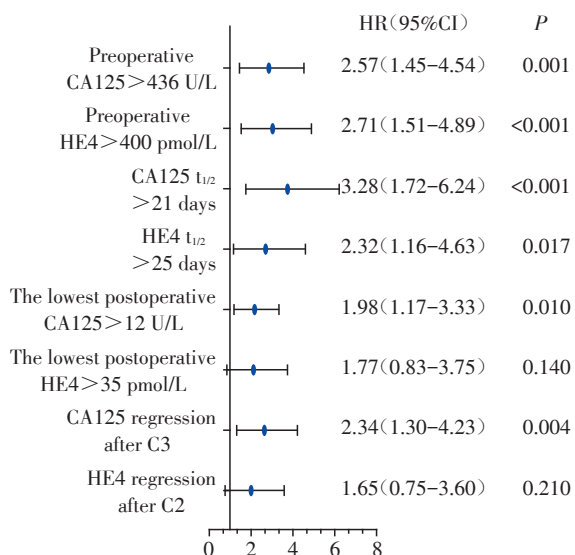


图 5 不同危险因素 Cox 比例风险回归分析

Figure 5 Cox proportional hazards regression analysis of different risk factors

跨膜黏蛋白 MUC16, 其由 19 号染色体上的 MUC16 基因编码<sup>[8]</sup>, 在血清中的正常上限为 35 U/L<sup>[8]</sup>, 并成为当时临床上几乎唯一可靠的卵巢癌诊断和复发的标志物, 在 85% 的浆液性癌、65% 的子宫内膜样腺癌、40% 的透明细胞癌、36% 的未分化癌和 12% 的黏液性癌中增高<sup>[9]</sup>。30 年前首次在附睾远端上皮细胞中发现的 HE4, 其由 20 号染色体上的 WFDC2 基因编码<sup>[10]</sup>, 被证实存在于输卵管、子宫内膜和宫颈管腺的上皮细胞中, 但不存在于卵巢表面上皮细胞<sup>[11]</sup>, 在临床应用过程中, 越来越多的研究表明 HE4 在恶性肿瘤中存在差异性表达, 在 93% 的浆液性癌、80% 的子宫内膜样癌、83% 的卵巢透明细胞癌中可以观察到 HE4 表达水平的升高, 而在黏液性腺癌中则没有观察到明显的升高<sup>[12]</sup>, 同时因 HE4 在良性非妇科疾病女性中, 其升高频率低于 CA125, 因此被认为有较好的敏感性<sup>[13]</sup>。尽管 CA125 和 HE4 已经得到广泛运用, 但是 CA125 在其他生理或病理状况(月经、妊娠、子宫内膜异位症、腹膜炎炎症性疾病)中均可能升高<sup>[14]</sup>。类似领域的研究中, CA125 检测卵巢癌的 AUC 不尽如人意<sup>[15]</sup>。也因此, HE4 在近几年被用于联合 CA125 进行卵巢癌的诊断和复查, Moore 等<sup>[16]</sup>提出的卵巢肿瘤风险算法 (ROMA 指数) 在诊断上皮性卵巢癌方面的灵敏度为 93.8%, 特异度为 75%。Paek 等<sup>[17]</sup>在 2011 年首次评估了 HE4 和 PFS 的相关性, 发现其在晚期卵巢癌患者中, 血清 HE4 水平升高患者中位 PFS 为 20.1 个月, 而 HE4 阴性的患者则为 24.2 个月。近年来越来越多的学者开始联

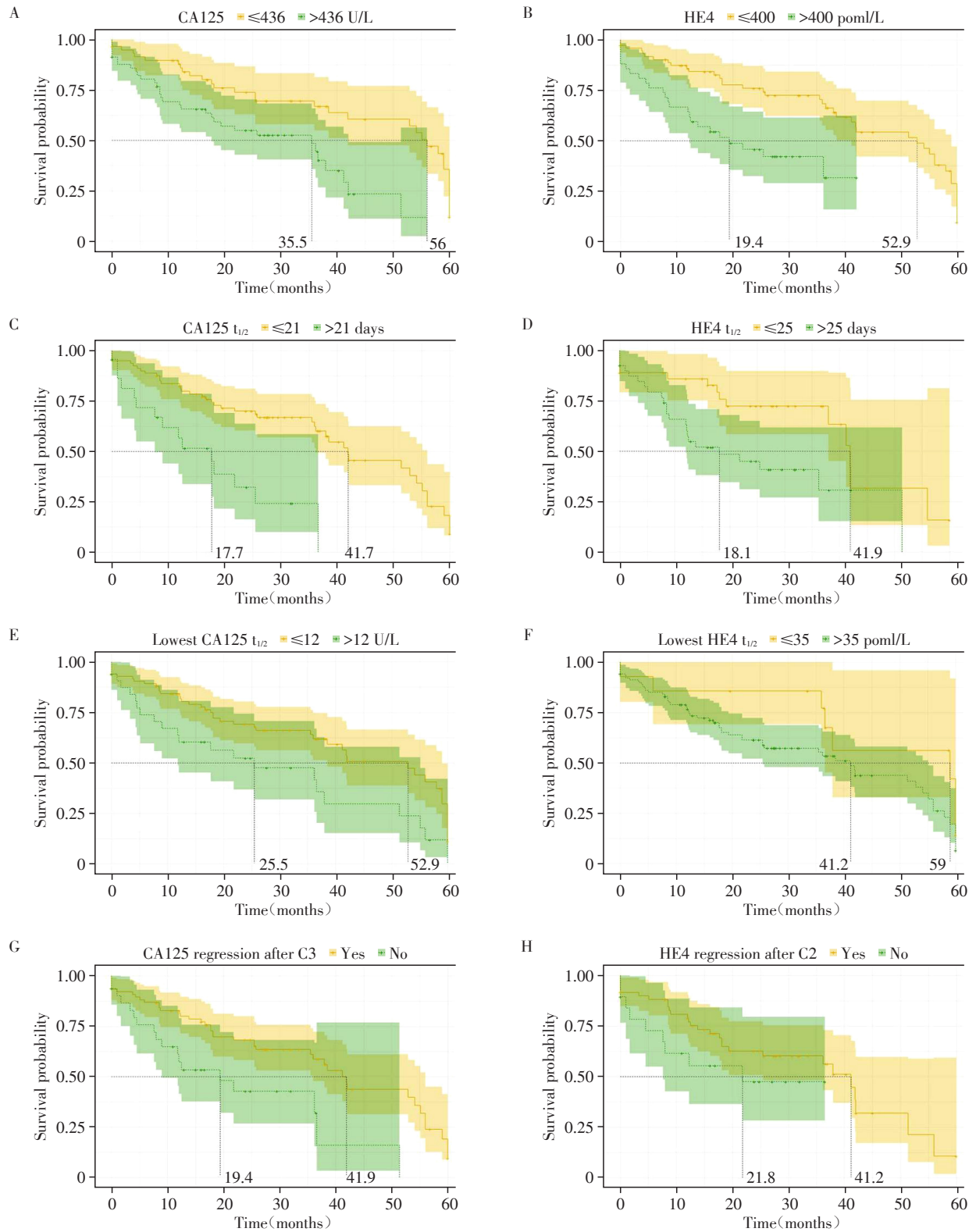


图6 不同分组条件下的PFS情况

Figure 6 PFS under different grouping conditions

合应用包括CA125和HE4在内的各种指标进行预后的预测<sup>[18]</sup>,也有学者利用机器学习的概念进行建模,以期发现合适的预后预测模型<sup>[19]</sup>。

本研究着力于揭示CA125和HE4水平及其变

化在预测卵巢高级别浆液性腺癌患者PFS方面的价值,首先通过对CA125和HE4进行差异性和预后相关分析,明确指出术前升高的CA125和HE4与患者的不良预后相关,同时CA125和HE4水平在晚期、

表4 不同指标用于预测患者3年内复发的价值

Table 4 The value of different indicators in predicting recurrence within three years

Indicator	AUC(95%CI)	P	Sensitivity(%)	Specificity(%)
CA125>436 UL	0.594(0.521-0.667)	0.012	68.3	50.4
HE4>400 pmol/L	0.662(0.592-0.732)	<0.001	68.3	64.1
CA125 t <sub>1/2</sub> >21 days	0.757(0.689-0.825)	<0.001	71.8	79.6
HE4 t <sub>1/2</sub> >25 days	0.638(0.550-0.726)	0.003	80.2	47.3
Lowest CA125>12 U/L	0.700(0.633-0.768)	<0.001	68.3	71.7
CA125 regression after C3	0.705(0.637-0.772)	<0.001	68.2	72.6

表5 不同指标用于预测患者存在铂耐药/抵抗的价值

Table 5 The value of different indicators in predicting platinum resistance/refractory

Indicator	AUC(95%CI)	P	Sensitivity(%)	Specificity(%)
CA125>436 UL	0.658(0.587-0.728)	<0.001	82.0	49.5
HE4>400 pmol/L	0.589(0.516-0.662)	0.018	82.1	35.9
CA125 t <sub>1/2</sub> >21 days	0.519(0.440-0.598)	0.630	83.5	20.3
HE4 t <sub>1/2</sub> >25 days	0.664(0.577-0.751)	<0.001	80.2	52.6
Lowest CA125>12 U/L	0.551(0.477-0.625)	0.175	82.1	28.2
CA125 regression after C3	0.547(0.473-0.621)	0.214	82.1	27.4

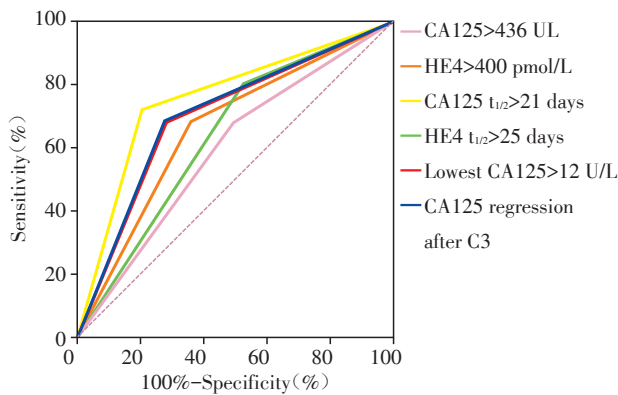


图7 不同指标针对存在3年内复发的预测价值ROC曲线  
Figure 7 ROC curves of different indicators for predicting recurrence within three years

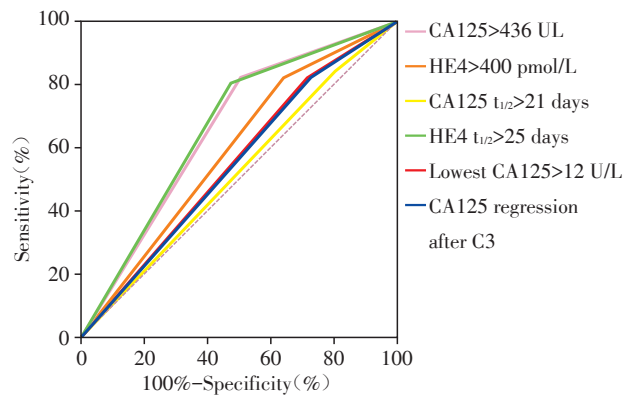


图8 不同指标针对存在铂抵抗和铂耐药的预测价值ROC曲线  
Figure 8 ROC curves of different indicators for predicting platinum refractory/platinum resistant

腹水查见癌细胞、手术不满意消灭患者组中明显升高。虽然CA125和HE4的平均值在铂状态和PFS方面的分层并没有体现出很大的差距,这一点和Yan等<sup>[8]</sup>研究结果相似,但本研究发现CA125和HE4的极值对结果的影响很大,因此不能仅依靠均值的差异来反映整体CA125和HE4的水平。本研究进一步将患者分成4组,分别是CA125+HE4均阳性、CA125阳性+HE4阴性、CA125阴性+HE4阳性(0例)、CA125和HE4均阴性,结果提示初诊时HE4或CA125的升高均提示PFS缩短,预后不良( $P$ 均<0.001),而联合CA125和HE4进行观察,CA125和HE4均阳性组和仅CA125阳性组的生存并未呈现

出差异,这和文献报道有一定差异。既往研究提示HE4的灵敏度较CA125更高<sup>[20]</sup>,考虑这可能是由于初步筛选出的患者均为高级别浆液性腺癌,但这一点仍有赖于深入研究。进一步观察CA125和HE4增高的不同程度与PFS的关系,将CA125和HE4通过X-tile软件进行最优cut-off值分组,最终选取436 U/L作为CA125的分界线,HE则选择了400 pmol/L作为分界线,其结果提示两者均与患者不良的预后相关,术前CA125≤436 U/L组中位PFS 56个月,术前CA125>436 U/L组中位PFS 35.5个月,下降36.6%,其HR=2.57(1.45~4.54), $P=0.001$ 。术前HE4≤400 pmol/L

组中位PFS 52.9个月,术前HE4>400 pmol/L组中位PFS 19.4个月,下降63.3%,HR=2.71(1.51~4.89), $P < 0.001$ 。本研究表明,这2项指标均是卵巢癌不良预后的独立危险因素。Rong等<sup>[7]</sup>研究结果提示总生存期(overall survival, OS)>5年和OS≤5年患者术前CA125水平存在差异,而本研究提示PFS是否>36个月与术前的CA125水平相关,且CA125增高的程度与患者PFS之间有明显统计学差异,这一研究成果也是相符的,而且在此基础上还提出了2个提示预后最优的cut-off值。

既往研究提示化疗中血清CA125的最低值具有独立预测预后的价值,CA125水平≤10 U/L和CA125位于10~35 U/L两组的PFS分别为16.8、32.4个月, $P < 0.001$ <sup>[20]</sup>。本研究利用X-tile截取最优cut-off值,发现CA125最低值≤12 U/L中位PFS 52.9个月,CA125最低值>12 U/L组中位PFS 25.5个月,下降57.5%,HR=1.98(1.17~3.33), $P=0.01$ 。HE4最低值≤35 pmol/L中位PFS 59个月,HE4最低值>35 pmol/L组中位PFS 41.2个月,下降30.1%,HR=1.77(0.83~3.75),差异无统计学意义( $P=0.14$ )。本研究结果提示,CA125的最低值确实与患者预后相关,而HE4的最低值则无明显相关性。

Angioli等<sup>[21]</sup>首次提出在化疗第3周期中,HE4减少超过47%提示患者对铂敏感,而CA125却没有类似的效应。Sakai等<sup>[8]</sup>研究结果提示,第3周期HE4的回归和第1周期CA125的回归与患者的PFS存在较强的相关性,且提出HE4在预测铂敏感性方面的性能优于CA125,单独HE4第3周期清除预测铂敏感性的最大AUC为0.779,而CA125的AUC为0.731。本研究首先验证了第2周期HE4和第3周期CA125的回归与患者PFS的关系,结果与Angioli等的研究结果有所不同,CA125的回归与患者的预后存在相关性,而HE4的回归与患者的PFS却没有明显的相关性。在化疗周期中CA125和HE4的下降应该符合一种速率,以半衰期来简单代表这种下降的速率,其公式为 $t_{1/2}=t_1/[2 \times \lg(c_1/c_2)]$ ,本研究结果提示CA125半衰期<21 d和HE4半衰期<25 d与患者的PFS存在明确的相关性,因此提出CA125和HE4动态变化与患者的PFS相关。

进一步验证了以上指标用于预测3年内复发和铂敏感性的价值,可惜的是,仅CA125半衰期>21 d(AUC=0.76)、CA125最低值>12 U/L(AUC=0.70)及第3程化疗后CA125未回归正常(AUC=0.71)这3项指标以及≥2项指标阳性(AUC=0.71)对于预测存在

3年内复发有一定的临床价值,其灵敏度分别为71.8%、68.3%、68.2%和68.8%,其特异度分别为79.6%、71.7%、72.6%、74.9%,然而即使是这4项指标,其灵敏度、特异度和AUC也仍然不是很高。同时由于所提出的各项指标之间存在共同作用,在联合运用时可能导致交叉影响,因此这些指标用于临床可能需要进一步的建模研究。

#### [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48
- [2] MENON U, KARPINSKY J, GENTRY - MAHARAJ A. Ovarian cancer prevention and screening[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(5): 909-927
- [3] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer[J]. *Lancet (London, England)*, 2019, 393(10177): 1240-1253
- [4] KALAPOTHARAKOS G, ASCIUTTO 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
- [5] YUAN C, LI R, YAN S, et al. Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(7): 1026-1034
- [6] ZHANG M, CHENG S, JIN Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188503
- [7] RONG Y, LI L. Early clearance of serum HE4 and CA125 in predicting platinum sensitivity and prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 2
- [8] SAKAI Y, OHTSUKA M, SUGIYAMA H, et al. Current status of diagnosis and therapy for intraductal papillary neoplasm of the bile duct[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(15): 1569-1577
- [9] ELIAS K M, GUO J, BAST R C. Early detection of ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6): 903-914
- [10] BOUCHARD D, MORISSET D, BOURBONNAIS Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(2): 167-174
- [11] 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, 65(6): 2162-2169
- [12] SHRIDHAR V, LEE J, PANDITA A, et al. Genetic analysis of early- versus late-stage ovarian tumors[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(15): 5895-5904

- [13] ROMAGNOLO C, LEON A E, FABRICIO A S C, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: an Italian multicenter study[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(2):303-311
- [14] JANAS Ł. Current clinical application of serum biomarkers to detect and monitor ovarian cancer - update[J]. *Prz Menopauzalny*, 2021, 20(4):211-216
- [15] KIM B, PARK Y, KIM B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of ovarian malignancy algorithm for ovarian cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1): e22624
- [16] DIJMĂRESCU A L, GHEORMAN V, MANOLEA M M, et al. Serological and immunohistochemical biomarkers for discrimination between benign and malignant ovarian tumors[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2019, 60(4): 1163-1174
- [17] SETHI A, KUMAR L, MATHUR S, et al. Prognostic significance of HE4 tissue expression in serous epithelial ovarian carcinoma[J]. *South Asian J Cancer*, 2022, 11(2): 125-132
- [18] MUHAMMAD S, AZWAN R J, RITA R S, et al. The role of interleukin 6(IL6), cancer antigen-125(CA-125), and human epididymis protein 4(HE4) to predict tumor resectability in the advanced epithelial ovarian cancer patients[J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0292282
- [19] KLOTZ D M, LINK T, WIMBERGER P, et al. A predictive and prognostic model for surgical outcome and prognosis in ovarian cancer computed by clinico-pathological and serological parameters (CA125, HE4, mesothelin)[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 62(3):530-539
- [20] BONIFÁCIO V D B. Ovarian cancer biomarkers: moving forward in early detection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1219: 355-363
- [21] ANGIOLI R, CAPRIGLIONE S, ALOISI A, et al. Can HE4 predict platinum response during first-line chemotherapy in ovarian cancer? [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 7009-7015

[收稿日期] 2023-10-30

(本文编辑:唐震)

**欢迎关注本刊微博、微信公众号!**