

· 临床研究 ·

术前血浆人附睾蛋白4水平预测早期宫颈癌患者术后复发

卢佳,吕银凤,尉爱红,何荣霞

兰州大学第二医院妇产科,甘肃 兰州 730030

[摘要] 目的:探讨早期宫颈癌患者术前血浆人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)水平对复发的影响。方法:以186例早期宫颈癌患者为研究对象,根据术前血浆HE4水平分为低HE4组(< 327.6 pmol/L)93例和高HE4组(≥ 327.6 pmol/L)93例。应用Kaplan-Meier法估算生存率,应用Log-rank检验比较低HE4组和高HE4组的生存曲线。采用Cox比例风险回归分析宫颈癌复发的危险因素。结果:绝经、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、淋巴结转移、肿瘤直径 ≥ 4 cm、II a期均为影响HE4水平的独立因素。低HE4组有10例复发,复发时间中位数为41.5(25.0~62.0)个月,高HE4组有20例复发,复发时间中位数为25(5~50)个月。与低HE4组相比,高HE4组无复发生存率显著下降。多因素分析结果显示术后辅助治疗是早期宫颈癌术后复发的独立保护因素,而II a期、淋巴结转移及术前血浆HE4水平 ≥ 327.6 pmol/L为影响早期宫颈癌术后复发的独立危险因素。结论:术前血浆HE4水平升高是早期宫颈癌患者术后复发的危险因素,对宫颈癌患者预后判断具有潜在应用价值。

[关键词] 宫颈癌;人附睾蛋白4;预后

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)11-1598-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20191110

宫颈癌是影响女性健康最为常见的恶性肿瘤,仅次于乳腺癌与肺癌^[1]。目前,临床针对宫颈癌的手术干预及预后判断主要依据为宫颈癌国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期,但FIGO分期对宫旁和盆壁受累范围的判断缺乏客观性,并且未将淋巴结转移状态纳入分析。有研究证实,FIGO分期与手术病理分期的总符合率仅为59.1%^[2]。因此,在FIGO分期基础上,术前进一步筛选宫颈癌预后因素对于制定治疗策略具有一定的指导意义。人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)是一种最早在人附睾上皮细胞中发现的分泌型糖蛋白,近年逐渐成为妇科肿瘤中研究较多的一个肿瘤标志物,在早期诊断和监测卵巢癌^[3-4]、子宫内膜癌^[5-6]方面发挥重要作用。国内外关于宫颈癌与HE4的研究仅集中于HE4对宫颈癌的诊断作用及其相关临床病理因素,并且结果不完全一致^[7-8],HE4与宫颈癌预后的研究尚未见报道。本研究拟行前瞻性观察性研究,探讨术前血浆HE4水平与宫颈癌患者术后预后的关系,结果总结如下。

1 对象和方法

1.1 对象

以2010年1月1日—2013年12月31日于兰州

大学第二医院妇产科行宫颈癌根治术的患者为研究对象。纳入标准:①临床及病理结果为宫颈癌,FIGO分期为I~II a期;②手术方式为广泛子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术。排除术前行放化疗、合并其他严重疾病如严重心肝肾功能不全、其他脏器肿瘤、术后3个月内死亡、拒绝术后随访等患者。本次研究累计纳入186例患者,年龄中位数51岁(29~69岁),I期76例,II a期110例。本次研究经本院伦理委员会审核,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前血浆HE4测量及分组

术前1~3 d于清晨抽取空腹血3 mL, 3 000 r/min离心10 min获得血浆标本。遵照说明书的用法和步骤,应用酶联免疫吸附试剂盒(批号:170814, CanAg公司,瑞典)检测血浆HE4水平。根据术前HE4中位数分为低HE4组(< 327.6 pmol/L)93例和高HE4组(≥ 327.6 pmol/L)93例。

1.2.2 术后随访

本次研究采用电话随访及门诊随访相结合的方式。患者入组后观察起始时间为宫颈癌根治术完成后。随访频次为3个月/次,记录患者局部病灶情况、淋巴结浸润及新发病灶情况。研究的终点事件为宫颈癌局部复发、新发病灶、远处转移及因

宫颈癌患者死亡。因其他原因发生的死亡、失访均视为截尾事件, 随访截止时间为2017年12月31日。

1.2.3 指标收集

本研究收集的指标包括: ①患者一般人口学信息, 包括年龄、文化程度、月经状态等; ②临床病理指标, 包括术前血清HE4、肿瘤分期、肿瘤直径、分化程度、组织类型、术后辅助治疗方式; ③随访指标, 主要为患者无复发生存率。

1.3 统计学方法

采用SPSS16.0统计学软件进行分析。分类资料以例数和构成比表示。单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 HE4 水平与临床病理因素之间的关系。Kaplan-Meier 法估算生存率, Log-rank 检验比较低 HE4 组和高 HE4 组的生存曲线。单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析宫颈癌复发的危险因素。统计检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HE4 水平与临床病理特征之间的关系

单因素分析显示, 年龄 ≥ 51 岁、绝经患者、肿瘤分化程度低、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、术前合并淋巴结转移、肿瘤直径 ≥ 4 cm、II a 期是血浆 HE4 水平升高的危险因素 ($P < 0.05$), 而分娩次数、肿瘤组织类型与血清 HE4 水平无关 ($P > 0.05$, 表 1)。Logistic 多元回归分析显示, 绝经、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、淋巴结转移、肿瘤直径 ≥ 4 cm、II a 期均为影响 HE4 水平的独立因素 (表 2)。

2.2 随访

9 例参与者失访, 失访比例 4.8%。随访中位时间 51 (5~81) 个月。低 HE4 组 10 例患者发生复发或进展, 复发或进展中位时间为 41.5 (25.0~62.0) 个月, 5 年无复发生存率为 89.0%; 高 HE4 组有 20 例患者

表 1 影响血清 HE4 水平的单因素 Logistic 回归分析

变量	例数	低 HE4 组 (n=93)	高 HE4 组 (n=93)	χ^2 值	P 值
年龄				4.219	0.040
< 51 岁	90	52 (57.8)	38 (42.2)		
≥ 51 岁	96	41 (42.7)	55 (57.3)		
月经状态				4.275	0.039
未绝经	82	48 (58.5)	34 (41.5)		
绝经	104	45 (43.3)	59 (56.7)		
分娩次数				0.570	0.450
< 2 次	115	55 (47.8)	60 (52.2)		
≥ 2 次	71	38 (53.5)	33 (46.5)		
组织类型				0.825	0.364
鳞癌	164	80 (48.8)	84 (51.2)		
腺癌、腺鳞癌	22	13 (59.1)	9 (40.9)		
分化程度				5.207	0.025
低分化	75	30 (40.0)	45 (60.0)		
中高分化	111	63 (56.8)	48 (43.2)		
肌层浸润深度				4.442	0.035
< 1/2	72	43 (59.7)	29 (40.3)		
$\geq 1/2$	114	50 (43.9)	64 (56.1)		
淋巴结转移				4.986	0.026
有	77	31 (40.3)	46 (59.7)		
无	109	62 (56.9)	47 (43.1)		
肿瘤直径				5.361	0.021
< 4 cm	136	75 (55.1)	61 (44.9)		
≥ 4 cm	50	18 (36.0)	32 (64.0)		
临床分期				5.696	0.017
I 期	76	46 (60.5)	30 (39.5)		
II a 期	110	47 (42.7)	63 (57.3)		

表2 影响血清HE4水平的多因素Logistic回归分析

变量	B值	Wald值	OR(95%CI)	P值
年龄(≥51岁 vs. <51岁)	0.156	1.456	1.272(0.867~6.153)	0.215
绝经(绝经 vs. 未绝经)	0.132	2.525	1.211(1.105~7.486)	0.044
分化程度(低分化 vs. 中高分化)	0.249	1.748	1.140(0.983~6.229)	0.163
肌层浸润深度(≥1/2 vs. <1/2)	0.177	2.877	1.288(1.219~7.398)	0.038
淋巴结转移(有 vs. 无)	0.309	4.921	3.136(1.774~9.231)	0.008
肿瘤直径(≥4 cm vs. <4 cm)	0.366	6.268	5.349(2.799~10.380)	<0.001
FIGO分期(II a期 vs. I期)	0.394	6.684	7.741(3.956~11.155)	<0.001

出现复发或进展,复发或进展中位时间为25(5~50)个月,5年无复发生存率为76.3%。Kaplan-Meier法分析结果显示,高HE4组5年无复发相对较低($\chi^2=4.540, P=0.033$,图1)。

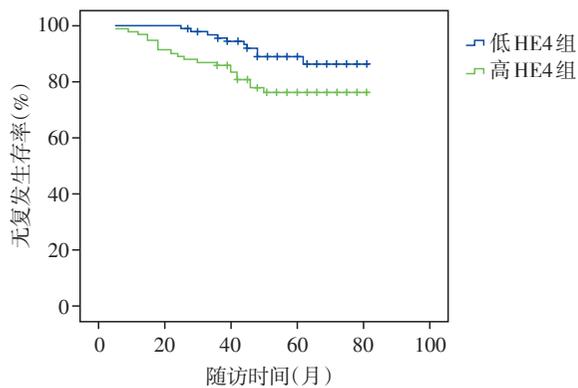


图1 低HE4组和高HE4组的无复发生存曲线比较

2.3 宫颈癌复发的危险因素分析

多因素分析结果显示,术后辅助治疗是早期宫颈癌术后复发的独立保护因素,而II a期、淋巴结转移及术前血浆HE4水平 ≥ 327.6 pmol/L为影响早期宫颈癌术后复发的独立危险因素。单因素与多因素分析结果分别见表3、4。

3 讨论

研究表明,健康人血清HE4水平受月经周期的影响^[9]。Fanfani等^[6]以子宫内膜癌患者为研究对象,发现绝经后患者术前HE4水平显著高于未绝经者,与本研究结果相似。周国明等^[8]也证实月经状态是影响宫颈癌患者血清HE4水平的独立危险因素。这些研究结果提示,无论是肿瘤患者还是健康者,体内HE4水平均可能受性激素调节。关于妊娠女性和非妊娠健康女性的研究进一步证实,雌二醇、孕酮等激素的适量分泌能够抑制包括HE4在内的肿瘤抗原的产生^[10],这可能是绝经状态影响HE4水平的重要原因之一。本研究的多因素分析证实肿瘤相关因素如肌层浸润深度、淋巴结转移、肿瘤直径、FIGO分期均为影响HE4水平的独立因素,提示宫颈癌患者的HE4水平与肿瘤的发生和进展密切相关。

术前探索预测复发的血清学生物标志物是更好地制定诊疗计划的理想途径。关于HE4与宫颈癌的研究很少,近年基础与临床的研究提示,HE4可能与宫颈癌肿瘤生物学行为有关^[7-8],但其对患者术后转归的临床应用价值尚未得到系统研究。本

表3 影响宫颈癌复发的单因素Cox回归分析

变量	变量赋值	χ^2 值	HR(95%CI)	P值
年龄	<51岁=1, ≥51岁=2	1.346	1.037(0.911~6.784)	0.369
月经状态	未绝经=1, 绝经=2	1.794	1.095(0.778~5.243)	0.279
产次	<2=1, ≥2=2	1.587	1.046(0.925~5.018)	0.315
组织类型	鳞癌=1, 腺癌、腺鳞癌=2	3.314	1.232(1.127~8.445)	0.031
分化程度	中高分化=1, 低分化=2	2.102	1.185(0.866~5.926)	0.183
肌层浸润深度	<1/2=1, ≥1/2=2	2.278	1.232(0.714~9.823)	0.138
FIGO分期	I期=1, II a期=2	5.333	2.134(1.358~5.328)	0.003
淋巴结转移	无=1, 有=2	4.302	1.723(1.339~6.387)	0.014
肿瘤直径	<4 cm=1, ≥4 cm=2	3.133	1.055(1.010~7.488)	0.036
治疗方法	单纯手术=1, 手术+辅助治疗=2	2.885	0.882(0.298~0.904)	0.042
血清HE4	低HE4=1, 高HE4=2	3.596	1.449(1.136~7.222)	0.021

表4 影响宫颈癌复发的多因素Cox回归分析

变量	系数	Wald值	HR(95%CI)	P值
肿瘤直径	0.236	1.597	1.326(0.834~5.667)	0.172
组织类型	0.301	1.810	1.756(0.922~5.285)	0.114
FIGO分期	0.369	5.848	4.544(1.965~7.458)	0.001
淋巴结转移	0.226	4.151	2.583(1.337~6.298)	0.010
治疗方法	-0.234	2.247	0.902(0.643~0.947)	0.041
血清HE4	0.282	2.661	2.144(1.357~5.778)	0.034

研究结果表明,高HE4水平组5年无复发生存率较低,提示术前血清HE4水平是影响术后复发的因素之一。术前检测血清HE4水平,可能有助于筛选宫颈癌复发高危人群。由于FIGO分期固有的不准确性,单纯依据FIGO分期可能会导致治疗过度或不足,影响手术效果和生活质量。特别是目前由于宫颈癌发病的年轻化和现代社会生育年龄的推迟,部分患者在保障治疗效果的基础上还需保留生育能力,对术后的治疗及随访管理提出了更高要求。因此,在FIGO分期的基础上采用血浆HE4监测患者术后临床进展,有助于医师术后的临床干预,减少复发及死亡,提升总体治疗效果。

血清HE4水平影响宫颈癌患者复发的确切机制尚不清楚。有研究认为HE4可能通过MAPK信号、细胞外基质受体、细胞周期和类固醇生物合成等多个途径促进卵巢癌细胞的转移^[11-12]。另外,HE4所在的染色体为20q12-13,是该染色体区域内的乳清酸性蛋白(whey-acidic-protein, WAP)结构域编码基因之一^[13]。HE4的功能尚不清楚,但是WAP结构域可编码一系列肿瘤生物学行为相关活性分子,对HE4同源性的物质如弹力素等的研究可能有助于了解HE4功能及作用机制。国外有研究证实,卵巢癌患者的弹力素表达增加,并且与5年生存率呈负相关,其机制可能与核转录因子- κ B(nuclear transcription factor, NF- κ B)的信号转导通路被激活有关^[14],而NF- κ B等信号通路也参与宫颈癌的发生和发展^[15]。进一步在组织水平研究宫颈癌HE4与信号通路的关系,可成为未来研究的重点之一。

综上,术前血浆HE4水平升高是早期宫颈癌患者术后复发的危险因素,对宫颈癌患者预后判断具有潜在应用价值。

【参考文献】

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90
 [2] 孙瑞瑞,胡尔西旦·尼牙孜,赵化荣,等.早期宫颈癌FIGO分期与手术病理分期的差异性及其淋巴结转移危险

因素的分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(8): 704-708
 [3] 师媛,赵淑华,张玲,等.人附睾蛋白4在卵巢癌中的应用进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 378-380
 [4] Fujiwara H, Suzuki M, Takeshima N, et al. Evaluation of human epididymis protein 4(HE4) and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women [J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 1045-1053
 [5] 周哲,蒋欣,宋继成,等.人附睾蛋白4在子宫内膜癌患者血清及组织中的表达及临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(4): 478-481
 [6] Fanfani F, Restaino S, Cicogna S, et al. Preoperative serum human epididymis protein 4 levels in early stage endometrial cancer: a prospective study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(6): 1200-1205
 [7] 杨洁飞,陈展泽,梁指荣.人附睾蛋白联合鳞状细胞癌抗原检测对宫颈癌诊断的临床价值[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(10): 2185-2187
 [8] 周国明,丁金旺,杨玉仙,等.血清人附睾蛋白4在宫颈癌中的表达及其临床价值[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(12): 971-972
 [9] 马潇潇,张建洁,陈雪,等.月经周期及年龄对血清人附睾分泌蛋白4和CA125水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(12): 1211-1213
 [10] Gucer F, Kiran G, Canaz E, et al. Serum human epididymis protein 4 can be a useful tumor marker in the differential diagnosis of adnexal masses during pregnancy: a pilot study [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36(4): 406-409
 [11] Zhu L, Zhuang H, Wang H, et al. Overexpression of HE4 (human epididymis protein 4) enhances proliferation, invasion and metastasis [J]. Oncotarget, 2016, 7(1): 729-744
 [12] Innao P, Pothisuwan M, Pengsa P. Does human epididymis protein 4 (he4) have a role in prediction of recurrent epithelial ovarian cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(9): 4483-4486
 [13] Guo YD, Wang JH, Lu H, et al. The human epididymis protein 4 acts as a prognostic factor and promotes progression of gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2457-2464
 [14] Clauss A, Ng V, Liu J, et al. Overexpression of elafin in ovarian carcinoma is driven by genomic gains and activation of the nuclear factor κ PpaB pathway and is associated with poor overall survival [J]. Neo Plasia, 2010, 12(2): 161-172
 [15] 郭晓红,谢英华.人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌组织中核转录因子 κ B表达的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(19): 4375-4378

【收稿日期】 2018-12-05