

利用 ROC 曲线选择血清 HE-4 对卵巢癌的最佳诊断界点*

顾益凤, 朱自力, 张金业, 张小霞, 史跃燕 (南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226361)

摘要:目的 应用受试者工作特征曲线(ROC)确定血清人附睾蛋白 4(HE-4)对卵巢癌的最佳诊断界点,为卵巢癌的早期诊断提供依据。方法 采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测 68 例卵巢癌患者、42 例卵巢良性肿瘤患者和 30 例健康妇女血清中 HE-4 的水平,绘制 ROC 曲线,运用统计软件分析。结果 血清 HE-4 水平在卵巢癌组、卵巢良性肿瘤组和健康对照组中均呈非正态分布。卵巢良性肿瘤组和健康组 HE-4 水平无显著差异,而卵巢癌组血清 HE-4 水平与卵巢良性肿瘤组、健康对照组两者差异均有统计学意义($P < 0.01$)。血清 HE-4 值为 108 pmol/L 时,正确诊断指数(Youden's index)最大(0.713),敏感度和特异度分别为 77.9%和 93.1%,阳性预测值为 91.4%,阴性预测值为 81.7%,阳性似然比和 11.6,阴性似然比为 0.2,优势比(odds ratio)为 47.3。结论 HE-4 检测是卵巢癌诊断和排除诊断的较理想指标,选择 108pmol/L 作为卵巢癌诊断界点比较合适。

关键词:卵巢癌;人附睾蛋白 4(HE-4);受试者工作特征曲线;切割值

中图分类号:R737.31;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)04-141-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.043

Selecting the Best Cut-off Point of Serum HE-4 in Ovarian Cancer by ROC Curve

GU Yi-feng, ZHU Zi-li, ZHANG Jin-ye, ZHANG Xiao-xia, SHI Yue-yan

(Department of Clinical Laboratory, Nantong Tumor Hospital, Jiangsu Nantong 226361, China)

Abstract: **Objective** Using ROC curve to determine the best cut-off point of serum HE-4 in the diagnosis of ovarian cancer and provide important value to diagnosis early ovarian cancer. **Methods** The levels of serum HE-4 in 68 ovarian cancer patients, 42 ovarian benign tumor patients and 30 healthy female were detected by electrochemistry irradiance method. The ROC curve was drawn and the cut-off point of HE-4 was determined by statistical software. **Results** The levels of serum HE-4 were all non-normal distribution in the groups of ovarian cancer, ovarian benign tumor and healthy controls. What's more, there was no significant difference between ovarian benign tumor group and normal control group. And compared with benign ovarian tumors and normal control group, the level of HE-4 in ovarian cancers was significantly increased ($P < 0.01$). It would be best for diagnosis when the level of serum HE-4 was 108pmol/L in ovarian cancer. Youden's index showed the maximum (0.713) and the sensitivity and specificity of diagnosing were 77.9% and 93.1% respectively. The positive predictive value was 91.4% and negative predictive value was 81.7%. At the same time, the positive likelihood ratio was 11.6 and the negative likelihood ratio was 0.2, odds ratio reached to 47.3. **Conclusion** The detection of HE-4 is an ideal mark for diagnosing and excluding ovarian cancer. Selecting 108 pmol/L as ovarian cancer diagnosis point is relative appropriate.

Keywords: ovarian cancer; HE-4; ROC curve; cut-off point

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤,其死亡率居妇科恶性肿瘤首位。CA125 是目前诊断卵巢癌应用最广泛的肿瘤标志物,但其在卵巢癌早期敏感度较低,而且部分卵巢良性肿瘤患者表达也会升高。人附睾蛋白 4(human epididymis gene product 4, HE-4)是新近发现具有显著诊断潜力的卵巢肿瘤标志物^[1]。Morre 等^[2]研究人员发现 HE-4 不仅可鉴别卵巢肿瘤的良恶性,而且其有助于卵巢癌的早期诊断、风险评估及随访监测,显著提高患者的生存率。随着 HE-4 在临床上的推广运用,其诊断界点由于多种原因存在着差异。目前罗氏试剂公司提供的 HE-4 140 pmol/L 切割值为欧美国家的

标准,适合我国实际的 HE-4 切割值尚未建立。在评价实验室检验项目的各种诊断价值中,ROC 曲线为大家的首选。国内学者曾用 ROC 曲线的截断点选择来理论评估肺癌患者 CYFRA21-1 和 SCC 的临床价值^[3]。本文旨在用 ROC 曲线就 HE-4 对卵巢癌的诊断界点进行选择。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2013 年 1 月~2014 年 7 月在我院妇科住院并经病理学检查确诊的卵巢肿瘤患者 110 例,其中卵巢癌患者 68 例,中位年龄 52.5 岁(23~71 岁)。卵巢良性肿瘤患者 42 例,中位年龄 44.2 岁(19~64 岁),主要为卵巢囊肿、囊腺瘤、成

* 作者简介:顾益凤(1974-),女,硕士学位,副主任技师,Tel:15252901521,E-mail:gyfkry@163.com。

熟畸胎瘤。所有患者入院前均未服用药物或手术治疗过。选取同期正常健康体检妇女30例,中位年龄42岁(33~50岁),均无心、肺、肝、肾等重要脏器的疾病,无肿瘤家族史。

1.2 材料与方

1.2.1 标本采集:取空腹肘静脉全血3 ml置于无抗凝剂试管中,标本采集后在室温下静置1 h,3 000 r/min离心5 min后,取上清液待测。

1.2.2 血清 HE-4 水平测定:血清 HE-4 采用电化学发光免疫分析法(ECLIA)检测,试剂盒由德国罗氏试剂公司提供,仪器使用罗氏 E170 电化学发光仪,操作按试剂盒和仪器的操作说明书进行。

1.3 统计学分析 应用 MedCalc9.3 软件,由于各组数据呈偏态分布,取中位数作比较,计量资料以四分位数表示,计数资料以率表示。计量资料两组间比较采用两独立样本非参数 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用多个独立样本非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验,计数资料的比较应用 χ^2 检验。用 ROC 曲线计算不同 HE-4 水平对卵巢恶性肿瘤诊断的特异度和敏感度,以诊断值最大的 HE-4 测定值作为最佳切割点。

2 结果

2.1 正态性检验 将各组血清 HE-4 水平进行 Kolmogorov-Smirnov 检验,显示呈非正态分布。

2.2 HE-4 水平在卵巢良、恶性肿瘤患者和健康对照组中的比较 见表1。经两独立样本 Wilcoxon 秩和检验,结果显示:卵巢良性肿瘤组和健康对照组无显著性差异;卵巢癌组和卵巢良性肿瘤组比较,差异有统计学显著性意义($P<0.01$)。经多独立样本 Kruskal-Wallis 检验对3组 HE-4 水平作比较,显示3组之间差异有统计学意义($P<0.01$)。

表1 HE-4 水平在卵巢癌、卵巢良性肿瘤、健康对照组的检测结果 (pmol/L)

组别	中位数(25%,75%位数)	正态性 P 值	Z 值/H 值	P 值
卵巢癌组	129.3(92.2,172.7)	0.000	33.89 ^A	$<0.01^A$
卵巢良性肿瘤组	56.2(46.4,65.2)	0.016	35.64 ^B	$<0.01^B$
健康对照组	52.4(42.8,63.6)	0.000	1.750 ^C	$>0.05^C$

注:A. 卵巢癌组与卵巢良性肿瘤组和健康组比较的 H 值;B. 卵巢癌组与卵巢良性肿瘤组比较的 Z 值;C. 卵巢良性肿瘤组与健康组比较的 Z 值。

2.3 血清 HE-4 诊断卵巢癌的 ROC 曲线分析 应用 ROC 曲线(图1)分析结果显示:当 A 为 0.929(95%置信区间为 0.858~0.971, $P<0.01$) 时,正确诊断指数(Youden's index)最大(0.713),

所对应的 HE-4 值为 108.00 pmol/L,此即卵巢癌的最佳诊断界点,对应的敏感度为 77.9%,特异度为 93.1%,阳性预测值为 91.4%,阴性预测值为 81.7%,阳性似然比为 11.6,阴性似然比为 0.2,优势比(odds ratio) 为 47.3(表2,4)。若以 140.00 pmol/L 为诊断界点,则各项诊断试验评价指标见表3,4。

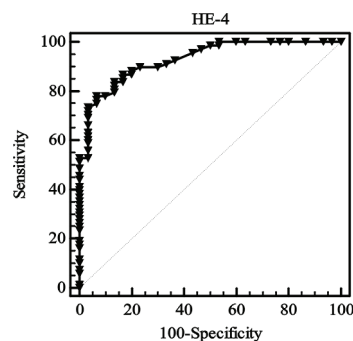


图1 HE-4 诊断卵巢癌的 ROC 曲线

表2 诊断界点为 108.00 pmol/L 时血清 HE-4 诊断卵巢癌的评价(例)

病理结果	血清 HE-4 结果(pmol/L)		合计
	-(<108.00)	+(≥ 108.00)	
-	67	5	72
+	15	53	68
合计	82	58	140

表3 诊断界点为 140.00 pmol/L 时血清 HE-4 诊断卵巢癌的评价(例)

病理结果	血清 HE-4 结果(pmol/L)		合计
	-(<140.00)	+(≥ 140.00)	
-	72	0	72
+	36	32	68
合计	108	32	140

表4 血清 HE-4 选不同的诊断界点诊断卵巢癌的评价

HE-4 (pmol/L)	敏感 度(%)	特异 度(%)	阳性预 测值(%)	阴性预 测值(%)	正确诊 断指数	阳性 似然比	阴性 似然比	优势 比
108	77.9	93.1	91.4	81.7	0.713	11.6	0.2	47.3
140	47.1	100.0	100.0	66.7	0.471	-	0.5	-

3 讨论 人附睾蛋白 4(HE-4)是一种富含半胱氨酸的分泌蛋白,分子量相对较小,早期可分泌入血,其有助于卵巢癌的早期诊断和术后复发的监测^[4,5]。Wang 等^[6]研究人员发现 HE-4 在卵巢恶性肿瘤组织中显示高表达,而在正常卵巢组织和癌旁组织中几乎不表达。而且 Köbel 等^[7]分析了多个卵巢恶性肿瘤标志物在不同病理类型的卵巢恶性肿瘤中的表达变化,结果发现 HE-4 在上皮性卵

巢恶性肿瘤中水平显著升高。Moore 等^[8]研究发现,卵巢癌患者和正常对照人群之间的 HE4 水平不仅差异有统计学意义,而且 HE4 水平与临床分期和淋巴结转移均有显著关系。在本研究中,笔者发现卵巢上皮性癌中 HE-4 的水平显著升高,与卵巢良性肿瘤组和健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),而卵巢良性肿瘤病变组和健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。此结果也表明了血清 HE-4 水平可用于卵巢恶性肿瘤的诊断。研究结果与国内一些学者研究结果相一致^[9,10]。

ROC 曲线是临床全面、准确评价检测项目的一种常用方法,ROC 曲线下面积的取值范围一般为 0.5~1,其中 0.5~0.7 表示诊断价值较低,0.7~0.9 表示诊断价值中等,而 >0.9 表示诊断准确度较高^[11]。选择和寻找的最佳诊断界点就是使敏感度和特异度的和最大时的检测物浓度。通过 ROC 曲线分析本研究显示:①血清 HE-4 对诊断卵巢癌具有中等准确度,可作为恶性卵巢癌诊断的较好指标。②血清 HE-4 值为 108 pmol/L 时诊断卵巢癌的临床价值最大,阳性预测值和阴性预测值分别达到 91.4% 和 81.7%,诊断价值高。阴、阳性似然比分别为 0.2 和 11.6,表明血清 HE-4 <108 pmol/L 时有中等能力排除卵巢癌的诊断。而从优势比 47.3 看出,当 HE-4 ≥ 108 pmol/L 时发生卵巢癌的概率约是发生卵巢良性肿瘤和健康人群的 47.3 倍。③若选择 140 pmol/L 为诊断界点,虽然可使特异度提升至 100%,但其敏感度却下降到 47.1%,导致对卵巢癌的检出能力过低,正确诊断指数也随之下降至 0.471,对其临床应用产生严重影响。国外学者 Hariyono 等^[12]研究发现 HE-4 的切割值设为 103.4 pmol/L 时适合当地的卵巢癌的早期诊断,这与本文得出的诊断界点略有偏差,笔者考虑其原因可能与人群和样本例数不同有关。

综上所述,HE-4 检测是卵巢上皮癌诊断和排除诊断的较理想指标。选择 108 pmol/L 作为卵巢上皮癌诊断界点更适宜。但受样本例数和未进行多中心研究的局限,还有待进一步的确认。

参考文献:

- [1] Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(6): 555-566.
- [2] 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.
- [3] 刘磊, 刘彬, 朱莉莉, 等. 肺鳞癌患者血清 CYF

RA21-1 和 SCC 检测及 ROC 曲线和截断点的理论分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(4): 280-283.

Liu L, Liu B, Zhu LL, et al. Clinical significance in squamous cell lung cancer patients with serum CYFRA21-1 and SCC by ROC curve and cutoff theory [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(4): 280-283.

- [4] Presl J, Kucerar R, Topolcan O, et al. HE4 a biomarker of ovarian cancer [J]. Ceska Gynekol, 2012, 77(5): 445-449.

- [5] Guan GF. Expression and clinical significance of OPN and HE4 gene protein in epithelial ovarian cancer [J]. J Med Forum, 2009, 30(10): 9-13.

- [6] Wang K, Gan L, Jeffrey E, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinoma using cDNA microarray [J]. Gene, 1999, 229(1/2): 101-108.

- [7] Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different disease; implications for biomarker studies [J]. PLoS Med, 2008, 5(12): e232.

- [8] Moore RG, Brown AK, Miller MC, 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.

- [9] 朱自力, 戴伟萍, 肖春红, 等. 血清 HE4, CA125 联合 ROMA 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): 76-77, 80.

Zhu ZL, Dai WP, Xiao CH, et al. Value of combined assays of human epididymis protein 4, CA125 and ROMA index in patients with ovarian cancer [J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(2): 76-77, 80.

- [10] 苏彤, 王晓岩, 刘辉, 等. 联合检测附睾蛋白 4 和肿瘤抗原 125 在卵巢癌患者血清中的水平及临床意义 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, 14(10): 1421-1423.

Su T, Wang XY, Liu H, et al. The value of the combined detection of serum HE4 and CA125 in the patients with ovarian carcinoma and their significance [J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2011, 14(10): 1421-1423.

- [11] 沈婧, 宋光辉, 张建兴. Logistic 回归及 ROC 曲线综合评价超声造影对乳腺癌的诊断价值 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(7): 1058-1060.

Shen Q, Song GH, Zhang JX, et al. Comprehensive evaluation of the diagnostic value of contrast-enhanced sonography for breast cancer by ROC curve and logistic regression [J]. The Journal of Practical Medicine, 2009, 25(7): 1058-1060.

- [12] Winarto H, Laihad BJ, Nuranna L. Modification of cut-off values for HE4, CA125, the risk of malignancy index, and the risk of malignancy algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia [J]. APJCP, 2014, 15(5): 1949-1953.

收稿日期: 2015-01-24

修回日期: 2015-02-11