

• 论 著 •

## ROMA 与 TSGF 联合检测在早期卵巢上皮癌风险评估中的应用价值

伍 仙,何树光,谢婉莹

(湖南中医药高等专科学校附属第一医院检验科,湖南株洲 412000)

**摘要:**目的 探讨卵巢上皮癌风险预测模型(ROMA)与肿瘤特异性生长因子(TSGF)联合检测在卵巢上皮癌风险评估中的应用价值。方法 采用雅培 i2000 化学发光仪(微粒子免疫法)检测 85 例卵巢上皮癌患者(卵巢癌组,Ⅰ期 46 例、Ⅱ期 39 例),88 例卵巢良性肿瘤患者(良性肿瘤组),81 例健康女性体检人员(健康对照组)血清人附睾蛋白 4(HE4)与糖类抗原 CA125 II(CA125 II)水平,结合女性绝经情况计算出 ROMA 值;同时用日立 7600-120 全自动生化分析仪(速率法)检测其血清 TSGF 水平,并对单项及组合检测诊断早期卵巢癌的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值进行比较,探讨其联合诊断的效能。结果 卵巢癌患者组血清中 CA125 II、HE4、TSGF 水平及 ROMA 值均明显高于良性肿瘤组及健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROMA 及 TSGF 联合检测对卵巢癌诊断的敏感性为 89.4%,特异性为 98.9%,阳性预测值 98.7%,阴性预测值 90.6%,与单项检测卵巢癌敏感性和特异性相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 ROMA 联合 TSGF 检测对于早期卵巢上皮癌风险评估具有很高的临床应用价值,适用于临床首诊患者及健康体检女性的卵巢上皮癌早期风险评估。

**关键词:**卵巢上皮癌; 风险预测模型; 肿瘤特异性生长因子; 风险评估; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.10.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)10-1327-03

## Clinical value of combined detection of ROMA index and TSGF levels in the risk assessment of early epithelial ovarian cancer

Wu Xian, He Shuguang, Xie Wanying

(Department of Clinical Laboratory, the First Hospital Affiliated to Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of combined detection of ROMA index and the tumor specific growth factor(TSGF) levels in the risk assessment of early epithelial ovarian cancer patients. **Methods** Serum levels of HE4 and CA125 II were detected using Abbott i2000 chemiluminescence apparatus in 85 patients with ovarian cancer, 88 patients with ovarian benign disease and 81 healthy controls, the ROMA index were calculated by ovarian cancer risk assessment software in combination with menopausal status; the serum levels were detected using the Hitachi 7600-120 automatic biochemical analyzer. The diagnostic values of the tumor markers were analyzed by sensitivities, specificities, positive predictive value and negative predictive value. **Results** The ROMA index and CA125 II, HE4, TSGF levels in the ovarian cancer group were significantly higher than those in ovarian benign disease and healthy groups, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The sensitivity specificity, positive predictive value and negative predictive value of combined detection of ROMA index and TSGF levels were 89.4%, 98.9%, 98.7% and 90.6%, respectively, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Combined detection of ROMA risk prediction model with TSGF levels has a high clinical value for evaluating the risk of early ovarian epithelial carcinoma, and it is probably suitable for the risk assessment of early epithelial ovarian cancer for patients at first visit and healthy women.

**Key words:** epithelial ovarian carcinoma; ROMA; TSGF; risk assessment; joint detection

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌之后,列居第 3 位,近年来其发病率和病死率仍有上升趋势,早发现、早诊断、早治疗是卵巢癌治疗的关键<sup>[1]</sup>。目前卵巢癌的检查方法主要有:病理学检查、B 超、CT、肿瘤血清学标志物等<sup>[2]</sup>。血清肿瘤标志物检查简便、快速、患者接受度高,且从理论上讲,肿瘤血清标记物应早于病理影像学指标出现,是合适的肿瘤筛查辅助指标,但目前大多数肿瘤标志物大多为肿瘤相关抗原,单项检测特异性和敏感性不能满足临床需求,因此选择合适的肿瘤血清学标志物进行联合检测具有重要的临床意义。人附睾蛋白 4(HE4)2002 年被证实为卵巢癌血清标志物<sup>[3]</sup>,在卵巢上皮癌患者的血清中有高水平的表达。糖类抗原 CA125 II(CA125 II)是 2014NCCN 卵巢癌指南推荐应用最多的卵巢癌血清肿瘤标志物。CA125 II 高水平的表达主要见于上皮卵巢癌患者血清中,但敏感性和特异性均不够理想,尤其是假阳性率较高<sup>[4]</sup>。肿瘤特异性生长因子

(TSGF)作为早期恶性肿瘤的筛查指标,近年来广泛应用于早期肿瘤的筛查。卵巢上皮癌风险预测模型(ROMA)作为卵巢上皮癌风险评估模型已经应用于临床实践,但在国内缺少中心研究数据<sup>[5]</sup>。本研究探讨雅培 i2000 卵巢上皮癌 ROMA 与 TSGF 联合检测对卵巢上皮癌风险评估的应用价值并进行相关分析。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 3 月至 2015 年 6 月在本院妇产科初次住院并确诊为卵巢上皮癌患者 85 例,其中Ⅰ期 46 例,Ⅱ期 39 例,均经病理确诊,年龄 23~72 岁,平均 41 岁;卵巢良性肿瘤患者 88 例,包括卵巢囊肿、子宫肌瘤、巧克力囊肿等,年龄 21~67 岁,平均 36 岁;均为首诊患者,且未进行过治疗;健康对照组 81 例,均为本院体检中心健康体检女性,年龄 20~68 岁,平均 38 岁,肝肾功能未见异常,盆腔 B 超均未见异常,无肿瘤家族史。所有研究对象的绝经判定标准为 60 岁以上或

小于 60 岁且自然闭经 1 年以上,卵泡刺激素(FSH)、雌激素水平处于绝经期范围。

**1.2 标本采集** 严格执行血清标本采集标准化规程分别抽取卵巢癌患者、良性肿瘤患者及健康体检妇女空腹静脉血 5 mL,所有标本均自然凝集 60 min,3 500 r/min 离心 10 min,立即分离血清进行上机检测。标本外观均无肉眼可见异常,无溶血、脂血。

**1.3 检测方法** 与试剂 采用雅培 i2000 全自动化学发光分析仪(微粒子发光法)检测研究对象血清中的 HE4 与 CA125 II,并由仪器自带软件自动计算出 ROMA 值;ROMA 计算公式为(公式由雅培公司专用软件提供):未绝经女性,  $PI = -12.0 + 2.38 \times \ln(HE4) + 0.0626 \times \ln(CA125 II)$ ;绝经女性,  $PI = -8.09 + 1.04 \times \ln(HE4) + 0.732 \times \ln(CA125 II)$ ,  $ROMA(\%) = [Exp(PI) \times 100] / [1 + Exp(PI)]$ (式中,PI 为预测指数;LN 为自然对数);采用日立 7600-120 全自动生化分析仪(速率法)检测研究对象血清中的 TSGF。所有检测均严格按照科室 SOP 文件要求执行,严格按照仪器及试剂说明书的操作流程进行,检测前均进行仪器校准,所有检测均同步进行质控检测,室内质控在控,室间质评合格。HE4 与 CA125 II 检测试剂均为雅培公司原装试剂、校准品、质控品;TSGF 检测试剂为湖南新大陆公司原装试剂、校准品、质控品。

**1.4 参考范围及判定标准** 绝经前人群:ROMA < 7.4% 为卵巢上皮癌低风险,绝经后人群:ROMA ≥ 7.4% 为卵巢上皮癌高风险;绝经前人群:ROMA < 25.3% 为卵巢上皮癌低风险,绝经后人群:ROMA ≥ 25.3% 为卵巢上皮癌高风险;绝经前人群:

HE4 ≤ 70 pmol/L;绝经后人群:HE4 ≤ 140 pmol/L。CA125 II 参考范围为 0~35 U/mL, TSGF 参考范围为 TSGF ≤ 64 U/mL。软件判定绝经前和绝经后患者的 ROMA 值临界值分别为 7.4% 和 25.3%,高于临界值定为卵巢上皮癌高风险(阳性);低于临界值定为卵巢上皮癌低风险(阴性)。血清 HE4 绝经前和绝经后患者的临界值分别为 70 pmol/L 和 140 pmol/L。高于临界值定为阳性,低于临界值定为阴性。联合检测:其中任一指标高于参考范围定为阳性,所有指标为阴性判定为阴性。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计学软件进行统计分析,用中位数(四分位数法)表达呈偏态分布的定量资料,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组 HE4、CA125 II、ROMA、TSGF 测定值比较** 卵巢上皮癌组(绝经前+绝经后)与卵巢良性肿瘤组 HE4、CA125 II、ROMA、TSGF 分别两两比较,各指标均显著高于良性肿瘤组,且差异有统计学意义( $P < 0.01$ );良性肿瘤组(绝经前+绝经后)与健康对照组 HE4、CA125 II、ROMA、TSGF 值分别两两比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 卵巢上皮癌组绝经前人群与绝经后人群比较** 卵巢上皮癌患者 HE4、ROMA 绝经前与绝经后人群比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。卵巢上皮癌早期患者 CA125 II、TSGF 值绝经前与绝经后人群比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 各组人群(绝经前+绝经后) HE4、CA125 II、ROMA、TSGF 检测值中位数比较

组别	n	HE4(pmol/L)	CA125 II (U/mL)	ROMA(%)	TSGF(U/mL)
卵巢上皮癌组	85	120.2(53.8~519.7)*	38.9(22.4~156.3)*	13.2(4.1~42.3)*	77.2(43.6~97.6)*
良性肿瘤组	88	39.7(23.0~76.2)	19.3(10.7~28.4)	7.31(3.0~22.6)	44.6(33.5~69.3)
健康对照组	81	42.4(25.5~61.1)	21.7(15.4~26.8)	6.38(3.3~14.1)	45.5(34.2~68.6)

\*:  $P < 0.01$ ,与良性肿瘤组比较。

表 2 卵巢癌组绝经前人群与绝经后人群 HE4、CA125 II、ROMA、TSGF 检测值中位数比较

人群	n	HE4(pmol/L)	CA125 II (U/mL)	ROMA(%)	TSGF(U/mL)
绝经前	46	94.0(53.8~287.4)	37.8(24.5~156.3)	10.3(4.1~22.6)	81.4(45.6~97.0)
绝经后	39	195.6(69.2~519.7)	42.9(22.4~155.6)	29.9(10.7~42.3)	76.5(43.6~97.6)
P		0.001	0.266	0.001	0.326

表 3 卵巢癌组 HE4、CA125 II、ROMA、TSGF 血清检测值(%)

检测项目	敏感性	特异性	阳性	阴性
			预测值	预测值
HE4	67.6	92.0	87.5	69.2
CA125 II	61.8	89.8	83.3	67.2
ROMA	72.4	97.7	96.4	72.9
TSGF	82.3	72.7	77.8	81.0
ROMA+TSGF	89.4	98.9	98.7	90.6

**2.3 卵巢上皮癌组联合检测敏感性、特异性、阳性预测值、阴**

性预测值 对各检测项目进行敏感性分析及特异性分析显示,ROMA 的特异性为 97.7%,显著高于 HE4(92.0%)、CA125 II(89.8%)、TSGF(72.7%);血清 TSGF 的敏感性(82.3%)显著高于 HE4(67.6%)、CA125 II(61.8%)、ROMA(72.4%),但特异性较低;而联合检测 ROMA 和 TSGF 灵敏度(89.4%)和特异度(98.9%)均明显提高,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**3 讨论**

卵巢癌发病机制及致病因素尚未完全阐明。早期临床特征并不明显,无特异性的临床表现,容易误诊、漏诊。按照国际妇产联合会卵巢癌治疗指南,不同分期的卵巢癌治疗方式大为不同,治疗效果差异很大。寻找敏感性和特异性高的早期卵巢癌诊断指标是卵巢癌临床诊断研究发展的方向<sup>[6]</sup>。在 B 超、

CT 等无法发现微小肿瘤的情况下通过血清肿瘤标志物联合检测来评估诊断肿瘤疾病具有十分重要的临床价值。

国际妇产科联合会 2014 版的分期以及组织分型, 卵巢上皮癌占到卵巢恶性肿瘤的 90% 以上<sup>[7]</sup>, 由于其他组织类型标本极少, 临床上难以收集, 本研究只收集了病理诊断为上皮性卵巢癌患者标本, 因此 HE4、CA125 II、ROMA 与 TSGF 在其他组织类型的卵巢癌患者中表达程度还有待进一步研究。本研究通过雅培 i2000 与日立 7600-120 全自动生化分析仪联合检测 ROMA 与 TSGF 指标, 来进行早期卵巢上皮癌诊断的回顾性研究, 发现二者联合检测的敏感性、特异性、阳性预测值以及阴性预测值均高于单独检测。HE4、CA125 II 在卵巢上皮癌 I、II 期患者中敏感性分别为 67.6%、61.8%, 由于未收集 III、IV 期卵巢上皮癌标本, HE4、CA125 II、ROMA 与 TSGF 敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值是否与卵巢癌分期相关, 还有待进一步研究。鉴于 HE4 其最佳临界值在国内缺乏多中心大样本研究, 存在一定的差异, 尚无统一标准<sup>[8]</sup>, 本研究直接采用雅培公司提供的参考值作为其临界值。

CA125 II 是 2014NCCN 卵巢癌指南推荐应用最多的卵巢癌血清肿瘤标志物, 特别是最常用的监测卵巢癌复发的指标。有文献报道: 在监测晚期复发时的敏感性、特异性、阳性预测值分别为 79.0%、95.0%、100.0%, 1% 健康妇女、3% 良性卵巢肿瘤、6% 非卵巢相关的良性疾病可有血清 CA125 II 水平升高。在子宫内异位症、盆腔结核、炎症等甚至高达 50%~70%。但卵巢癌 I、II 期患者敏感性约 61.8%<sup>[9]</sup>, Moore 等<sup>[10]</sup>学者通过联合 CA125 II 与 HE4 用 Logistic 回归分析得出 ROMA 指数。2011 年 FDA 通过批准了 ROMA 指数, 用来分析卵巢癌的风险评估。雅培 i2000 全自动化学发光仪自带软件自动计算出 ROMA 值, 其优点为临床大大节省人工计算时间, 由于 ROMA 值综合了 HE4、CA125 II 以及患者绝经状态等因素, 使得评估卵巢上皮癌风险更加客观。在卵巢上皮癌患者中 ROMA 特异性、阳性预测值分别为 97.7%、96.4%。

TSGF 作为早期恶性肿瘤的筛查指标, 具有良好的敏感性, 在卵巢癌 I、II 期患者中为 82.3%, 与 ROMA 联合评估卵巢上皮癌的敏感性、特异性得到进一步提高, 比较二者单独检测其差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究显示多模式检查可能会增加卵巢癌检出率, 如超声、CA125 II、HE4、ROMA 模

型、TSGF, 尤其是某些高危人群如 BRCA 突变, 有家族史的人群。因此笔者建议常规进行多模式联合运用, 以提高检出率, 如 ROMA 与 TSGF 联合检测应用于卵巢癌早期筛查, 特别是高危人群的早期筛查能进一步提高早期卵巢癌诊断率, 有利于发现更为早期的卵巢癌, 有利于妇科良性肿瘤与恶性肿瘤的鉴别诊断, 为临床医生提供一个新的评估、诊断、鉴别指标, 大大提高卵巢癌五年生存率。

参考文献

- [1] Paryzhak S, Iakubets O I, vorobets Z D. Markers and regulatory mechanisms in ovarian carcinoma[J]. Ukr Biochem J, 2014, 86(4):36-50.
- [2] 梁铭霖, 王泽华. 卵巢癌的筛查和早期诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(3):166-169.
- [3] 黄津, 杨宏伟, 王毅. 人附睾蛋白 4 的临床应用进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(13):1920-1923.
- [4] 翟婷婷, 李翠芬. 血清 CA125、CA199、CEA 和 AFP 联合诊断卵巢癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(9):1270-1272.
- [5] 韩光辉, 张丽君, 周奇, 等. ROMA 值在卵巢癌高危人群筛查中的初步应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(14):1866-1867.
- [6] 邓拥军, 郭秋霞. HE4、CA125、ROMA 联合应用诊断卵巢良性与恶性肿瘤的作用[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(1):102-104.
- [7] Gadducci A, Menichetti A, Guiggi I, et al. Correlation between CA125 levels after sixth cycle of chemotherapy and clinical outcome in advanced ovarian carcinoma[J]. Anticancer Res, 2015, 35(2):1099-1104.
- [8] 林莺莺, 陈燕, 胡敏华, 等. 血清 HE4 与卵巢癌临床诊断的相关性研究——附 69 例 CA125 比对分析[J]. 现代免疫学, 2013(1):66-70.
- [9] Ahmad B, Nawaz S, Ali S, et al. Level and evaluation of tumor marker CA-125 in ovarian cancer patients in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(1):185-189.
- [10] 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.

(收稿日期:2015-11-26)

(上接第 1326 页)

- 学报, 2012, 33(2):142-143.
- [2] 李崇阳, 段忠玉, 杨榆青, 等. 晚期肺癌化疗后肺部感染的病原学分析[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(5):64-67.
- [3] Gibbs BF, Schmutzler W, Vollrath IB, et al. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells[J]. Inflamm Res, 1999, 48(2):86-93.
- [4] 李德龙. 肺癌并发肺部感染 160 例临床分析[J]. 山西医药杂志, 2013, 57(12):1399-1400.
- [5] 邓俊向. 盐酸氨溴索氯化钠注射液治疗老年人下呼吸道感染疗效观察[J]. 河北医药, 2011, 33(23):3570-3571.
- [6] 梁笛. 化痰药物氨溴索的非化痰作用研究进展[J]. 复旦学报:医学版, 2011, 38(6):553-555.

- [7] 郭斌, 景艳莉. 氨溴索联合加替沙星治疗中老年人下呼吸道感染临床分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(3):585.
- [8] 方晓惠, 钮善福. 沐舒坦剂治疗呼吸系统疾病疗效观察[J]. 上海医科大学学报, 2000, 27(2):152-153.
- [9] Seifart C, Clostermann U, Seifart U, et al. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 203(1):27-35.
- [10] Frerking I, Günther A, Seeger W, et al. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(11):1699-1717.

(收稿日期:2015-12-05)