

• 临床检验研究论著 •

# ROMA 值在卵巢癌高危人群筛查中的初步应用

韩光辉<sup>1</sup>, 张丽君<sup>1</sup>, 周 奇<sup>1</sup>, 陈小燕<sup>1</sup>, 周善良<sup>2</sup>, 鲍洪刚<sup>2</sup>

(1. 临沂市市妇幼保健院, 山东临沂 276004; 2. 临沂市肿瘤医院, 山东临沂 276002)

**摘要:**目的 观察卵巢恶性肿瘤风险模型(ROMA 值)在卵巢癌高危人群筛查中的应用效果。方法 对 60 例健康人群, 1 753 例高危人群以及 56 例卵巢癌患者(阳性对照组)进行人附睾蛋白 4(HE4)和糖链抗原 125(CA125)检测, 结合受试者月经状态计算 ROMA 值, 分析比较各组结果。对高危人群中 ROMA 值划分出的高风险组进行进一步确诊试验, 低风险组进行随访监测, 比较两组卵巢癌的检出率。结果 在 1 753 例高危人群中, ROMA 值对卵巢癌的诊断性能优于单一的 HE4 或 CA125; 高危人群中高风险组的 ROMA 值与卵巢癌组、健康对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 1 753 例高危人群中 37 例被划入高风险组, 高风险组共筛查出 3 例卵巢癌, 均处于临床早期, 高风险组中卵巢癌的检出率约为 8.1%, 低风险组未检出卵巢癌。结论 ROMA 值有利于卵巢癌高危人群的早期筛查, 便于节约医疗成本, 提高检出率。

**关键词:** ROMA 值; 卵巢癌; 高危因素; 筛查

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.14.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)14-1866-02

## Preliminary application of ROMA value for screening ovarian cancer in high-risk population

Han Guanghui<sup>1</sup>, Zhang Lijun<sup>1</sup>, Zhou Qi<sup>1</sup>, Chen Xiaoyan<sup>1</sup>, Zhou Shanliang<sup>2</sup>, Bao Honggang<sup>2</sup>

(1. Linyi Municipal Maternal and Children Health Care Hospital, Linyi, Shandong, 276004, China;

2. Linyi Municipal Tumor Hospital, Linyi, Shandong 276002, China)

**Abstract: Objective** To observe the application effect of the risk of ovarian malignancy algorithm(ROMA)in screening ovarian cancer among high risk population. **Methods** The human epididymis protein 4(HE4)and carbohydrate antigen 125(CA125) were detected in 1 753 cases of high risk for ovarian cancer, 56 cases of ovarian cancer(positive control) and 60 healthy people, patients. Then the ROMA value was calculated in combination with the subject's menstruation status. The detection results were analyzed and compared among groups. The high risk group for ovarian cancer devided according to the ROMA value was further performed the confirmatory test and the low risk group was monitored by follow up. The detection rates of ovarian cancer were compared between the two subgroups. **Results** In the high risk population, the diagnostic performance of the ROMA value for ovarian cancer was superior to that of the single HE4 or CA125; the ROMA value had statistically significant difference between the high risk subgroup in the high-risk population with ovarian cancer or the healthy control group( $P < 0.05$ ); in 1 753 cases of high risk population, 37 cases were included in the high risk subgroup, in which 3 cases of ovarian cancer were screened out and in clinical early stage. The detection rate of ovarian cancer in the high risk subgroup was 8.1%. No case of ovarian cancer was detected out in the low risk subgroup. **Conclusion** The ROMA value is conducive to early screening for ovarian cancer in the high risk population, which can save the medical cost and increase the detection rate.

**Key words:** ROMA; ovarian cancer; high-risk factors; screening

卵巢癌是目前病死率最高的妇科恶性肿瘤, 如果进行早期筛查可明显提高该病的 5 年生存率。我国卵巢癌的发病率虽然较低<sup>[1]</sup>, 但由于其发病隐匿, 严重威胁妇女的健康, 而普及筛查存在一定的困难和问题<sup>[2]</sup>, 因此, 通常选择对高危人群进行筛查。已有资料证明以下因素与卵巢癌的发生相关: 50 岁以上的绝经女性; 不育、晚育或少育、不哺乳的女性; 使用促排卵药物的不孕症者; 有遗传性卵巢癌与乳腺癌家族史的女性; 有遗传性非息肉性结肠癌家族史者; 高动物脂肪、高蛋白和高热量饮食者<sup>[3-4]</sup>。首先, 通过是否存在上述因素对就诊者进行初步筛选, 存在任意一个或多个以上因素者即定为高危人群, 然后对高危人群进行 ROMA 值的检测, 以 ROMA 值绝经前大于或等于 12.5%、绝经后大于或等于 14.4% 为界限划分出高风险组和低风险组, 最后充分利用医疗资源对高风险组就诊者进行重点监测, 并对低风险组建议定期复查。现将该法在卵巢癌高危人群中进行筛查的初步应用报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将纳入研究的对象分为 3 组: (1) 健康人群

(阴性对照组); 确定无肺、肝、肾、心血管疾病、内分泌疾病以及妇科良恶性疾病的体检者, 随机选取 60 例; (2) 高危人群: 从 2012 年 6 月至 2013 年 8 月来本院妇科、生殖科、妇保科就诊的患者中筛选出存在上述卵巢癌危险因素的就诊者, 共 1 753 例; (3) 卵巢癌患者(阳性对照组): 在临沂市肿瘤医院就诊的已通过病理确诊的卵巢癌患者, 共 56 例。三组受试者年龄为 22~82 岁, 各组间年龄无显著性差异。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 取受试者清晨空腹血 2 mL, 置于黄帽 BD 真空管内, 在 1 h 内置于离心机中以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清于 -40 °C 保存。

**1.2.2 HE4 检测** 标本从冰箱取出后平衡至室温, 颠倒混匀数次, 有颗粒状沉淀的以 10 000 × g 离心 10 min 后取上清液进行检测; 检测试剂为瑞典康乃格 ELISA 试剂盒; 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

**1.2.3 CA125 同 HE4 检测方法**

**1.2.4 ROMA 值<sup>[5]</sup>计算** 卵巢癌风险预测指数(PD): 绝经前的

作者简介: 韩光辉, 男, 副主任技师, 主要从事免疫学和微生物学检验。

$PI = -12.0 + [2.38 \times \ln(HE4)] + [0.0626 \times \ln(CA125)]$ ; 绝经后的  $PI = -8.09 + [1.04 \times \ln(HE4)] + [0.732 \times \ln(CA125)]$ ; 其中  $\ln$  表示自然对数。ROMA 值: 即风险预测概率 (PP) =  $\exp(PI) / [1 + \exp(PI)]$ 。

**1.2.5** 以  $HE4 \geq 150 \text{ pmol/L}$ 、 $CA125 \geq 35 \text{ IU/mL}$ 、ROMA 以绝经前大于或等于 12.5%、绝经后大于或等于 14.4% 为界限, 统计他们在高危人群中的阳率, 评价各指标对卵巢癌的诊断性能。

**1.2.6** 统计各组 ROMA 结果以 T 检验进行组间对比分析;

**1.2.7** 计算高危人群中 ROMA 值的阳性率以及 HE4 与 CA125 在高危人群中的阳性率。统计高、低风险组中卵巢癌的检出率。

**1.3** 统计学处理 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 Excel2003 和 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** ROMA 值与 HE4、CA125 的诊断性能比较 ROMA 值将 60 例健康人群全部划入低风险组; 1 753 例高危人群中 37 例划入高风险组, 其中 3 例确诊为卵巢癌; 卵巢癌组 56 例有 51 例正确划入高风险组。以高危人群作为对照, HE4、CA125、ROMA 对卵巢癌的诊断性能见表 1, 可见 ROMA 值在卵巢癌的诊断中敏感性、准确性和阳性预测值高于单一的 HE4 和 CA125, 特异性与 HE4 相当并明显高于 CA125。

表 1 HE4、CA125、ROMA 值的诊断性能比较 [ $n/n(\%)$ ]

性能指标	HE4	CA125	ROMA
敏感性	37/59(62.71)	46/59(77.97)	54/59(91.52)
特异性	1 718/1 750(98.17)	1 404/1 750(80.23)	1 716/1 750(98.06)
准确性	1 755/1 809(97.01)	1 450/1 809(80.15)	1 770/1 809(97.84)
阳性预测值	37/69(53.62)	46/392(11.73)	54/88(61.36)

**2.2** 各组血清 ROMA 值结果比较 高危人群的低风险组 ROMA 值与健康人群对照组无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 但与卵巢癌组存在显著性差异 ( $P < 0.01$ ); 高危人群的高风险 ROMA 值与健康人群、卵巢癌组相比均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组 ROMA 值结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ROMA(%)
健康人群	60	4.8 ± 2.2
高危人群	—	—
低风险组	1 716	5.0 ± 2.3
高风险组	37	27.4 ± 6.3
卵巢癌	56	64.5 ± 14.6

—: 无数据。

**2.3** 高危人群中高风险组与低风险组比较 在一年多的调查研究中, 1 753 例高危人群通过 ROMA 值筛查出 37 例高风险者, 阳性率为 2.1%。高风险组经彩超超和病理确诊, 发现 2 例卵巢癌, 均为浆液性卵巢癌, 其中一例处于 I 期, 另一例处于 II 期, 在定期复查随访中高风险组又发现一例新发卵巢癌, 处于临床分期 I a 期, 共确诊 3 例卵巢癌, 高风险组中卵巢癌的阳性率为 3/37(8.1%)。低风险组未发现卵巢癌病例, 在高危

人群中卵巢癌的检出率为 171/10 万。

## 3 讨论

卵巢癌发病隐匿, 待出现明显的临床症状时往往都处于晚期, 治疗效果不明显, 病死率高。探索早期诊断该病的方法至关重要, 近年来 HE4 作为卵巢癌的新型肿瘤标志物<sup>[6-7]</sup> 受到了越来越多的重视, 特别是和 CA125 联合检测对卵巢癌早期诊断具有较高的诊断性能<sup>[8-9]</sup>。ROMA 值作为两者联合使用的指标用于盆腔肿块的风险分级在国内也得到了验证<sup>[10]</sup>, 但是对于它在卵巢癌筛查方面的作用还没有得到证实。

本研究验证了 ROMA 值作为 HE4 和 CA125 的联合性指标, 在卵巢癌的早期诊断中性能优于 HE4 和 CA125 的单独应用。就 ROMA 值来说, 高风险组与卵巢癌组和健康对照组均有显著性差异, 37 例高风险组患者确诊出 3 例临床早期卵巢癌, 阳性率为 8.1%, 可见在高风险组进行早期卵巢癌的重点筛查是有意义的。通过 ROMA 值笔者将 1 753 例高危者中的 1 716 例划入低风险组, 占 97.89%, 明显的减少了做进一步检查的人数, 减少了医疗支出。低风险组 1 716 例受试者在一年多的随访和复查中未发现卵巢癌病例, 37 例高风险者确诊卵巢癌 3 例, 两者检出率有显著性差异。高风险组的卵巢癌阳性率明显高于我国卵巢癌的发病率<sup>[1]</sup>, 高危人群中卵巢癌的检出率为 171/10 万, 说明在高危人群中特别是 ROMA 值划分出的高风险组中进行卵巢癌的筛查可极大的提高卵巢癌检出率。因此应用 ROMA 值在卵巢癌高危人群中进行卵巢癌的筛查可以节约医疗资源并提高卵巢癌的检出率。当然, 由于筛查例数尚少、随访时间较短, 数据与同类研究有些差异, 本研究组将继续完善这部分工作。

## 参考文献

- [1] 杨念念, 严亚琼, 龚洁, 等. 中国 2003~2007 年卵巢癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(6): 401-405.
- [2] Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(3): 303-306.
- [3] 孔北华, 张友忠. 卵巢癌的高危因素及其早期诊断[J]. 浙江肿瘤, 2000, 6(4): 244-247.
- [4] 迟雪东, 周宝森, 李联昆, 等. 影响卵巢癌发生的相关因素研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(10): 1198-1201.
- [5] 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.
- [6] Montagnana M, Danese E, Giudici S, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application [J]. Adv Clin Chem, 2011, 55(1): 1-20.
- [7] 卢仁泉, 郭林, 沈焯红. HE4 在卵巢癌诊治中的临床应用评价[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(9): 680-685.
- [8] 周善良. 血清 HE4、CA125 与 TSGF 联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(31): 3500-3501.
- [9] 韩文明. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(14): 1757-1758.
- [10] 成夜霞, 昌晓红, 叶雪, 等. 血清 HE4 和 CA125 联合检测预测盆腔肿块患者卵巢癌的风险[J]. 现代妇产科进展, 2009, 12(18): 261-265.