

HMGA2 and ROMA index in the diagnosis of ovarian cancer ($P > 0.05$). The specificity, sensitivity and accuracy of the combined detection of serum CA19-9, HMGA2 and ROMA index in the diagnosis of ovarian cancer were higher than those of the separately detection of them ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum HMGA2, CA19-9 and ROMA index has certain diagnostic value for ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; high mobility group protein A2; carbohydrate antigen 19-9; ROMA index; diagnostic value

卵巢癌是生殖系统常见的恶性肿瘤之一,近年来,我国女性卵巢癌发病率呈上升趋势,早期卵巢癌的临床症状不明显,晚期卵巢癌患者5 a生存率低于25%,严重威胁患者生命^[1-2]。因此,探讨早期卵巢癌的诊断方法有重要意义。高迁移率族蛋白A2 (high mobility group protein A2, HMGA2)与卵巢癌的发生、发展有关^[3]。糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)在健康人体内低表达,而卵巢癌患者血清中CA19-9水平升高,对卵巢癌诊断有较高的特异性^[4]。卵巢癌风险预测模型ROMA指数对卵巢癌的血清学诊断、绝经前后妇女患卵巢癌风险评估有重大意义^[5]。本研究旨在探讨血清HMGA2、CA19-9联合ROMA指数对卵巢癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年3月至2018年3月于河南科技大学第一附属医院行卵巢切除术患者98例为研究对象,其中卵巢癌患者46例(卵巢癌组),良性卵巢疾病患者52例(良性卵巢疾病组)。病例纳入标准:(1)患者均行卵巢切除术,术后经组织病理学检查明确诊断;(2)卵巢癌患者无远处转移,术前未接受放射治疗、化学治疗等;(3)良性卵巢疾病患者术后病理诊断为良性肿瘤或囊肿,且均为首发病例。排除标准:合并其他系统原发性恶性肿瘤及严重心、肝、肾功能障碍者。卵巢癌组:年龄35~69(50.21±5.13)岁;上皮性卵巢癌10例,浆液性卵巢腺癌26例,透明细胞性卵巢癌10例;国际妇产科协会(federation international of gynecology and obstetrics, FIGO)分期:I期6例,II期15例,III期18例,IV期7例;淋巴结转移18例,无淋巴结转移28例;有腹水21例,无腹水25例。良性卵巢疾病组:年龄37~68(50.79±5.25)岁;卵巢囊肿27例,卵巢纤维瘤15例,卵巢畸胎瘤8例。另选择同期体检健康女性50例作为健康对照组,年龄29~67(49.96±5.27)岁。3组受试者的年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 观察指标 所有患者在行卵巢切除术前采集空腹肘静脉血5 mL, 3 000 r·min⁻¹离心10 min,分离血清,-20℃保存待查。采用酶联免疫吸附试验检测血清HMGA2、CA19-9水平,试剂盒购自北京普

天同创生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作;血清CA19-9正常参考水平为0~35 kU·L⁻¹,血清HMGA2正常参考水平为0.00~96.35 mg·L⁻¹。采用瑞士罗氏公司生产的Elecsys170全自动电化学发光仪和配套试剂检测血清人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)和糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平(严格按照试剂盒说明书进行操作)。绝经前卵巢癌风险预测指数(predictive index, PI) = -12 + 2.38 × LN(HE4) + 0.062 6 × LN(CA125),绝经后卵巢癌风险PI = -8.09 + 1.04 × LN(HE4) + 0.372 × LN(CA125), ROMA指数 = 100 × exp(PI) / [1 + exp(PI)]。ROMA指数正常参考值:绝经前为0.0%~12.4%,绝经后0.0%~13.5%。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计学处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用最小显著性差异t检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清HMGA2、CA19-9水平及ROMA指数对卵巢癌的诊断价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组受试者血清HMGA2、CA19-9水平及ROMA指数比较 结果见表1。卵巢癌组患者血清HMGA2、CA19-9水平和ROMA指数均高于良性卵巢疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);良性卵巢疾病组患者血清HMGA2、CA19-9水平和ROMA指数高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 3组受试者血清HMGA2、CA19-9水平及ROMA指数比较

Tab.1 Comparison of serum HMGA2 and CA19-9 levels and ROMA index among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA19-9/(kU·L ⁻¹)	HMGA2/(mg·L ⁻¹)	ROMA指数/%
健康对照组	50	22.17±6.88	22.41±7.22	7.86±1.58
良性卵巢疾病组	52	27.14±7.39 ^a	28.78±9.29 ^a	10.17±3.67 ^a
卵巢癌组	46	289.92±137.58 ^{ab}	273.62±81.64 ^{ab}	73.84±8.29 ^{ab}
F		190.791	460.746	2476.235
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康对照组比较^a $P < 0.05$;与良性卵巢疾病组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 血清 CA19-9、HMGA2 水平及 ROMA 指数与卵巢癌患者临床病理参数的关系 结果见表 2。血清 CA19-9、HMGA2 水平及 ROMA 指数与卵巢癌

FIGO分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$),与患者年龄、腹水量及卵巢癌组织学类型无关($P > 0.05$)。

表 2 血清 CA19-9、HMGA2 水平及 ROMA 指数与卵巢癌临床病理参数的关系

Tab. 2 Relationship between serum CA19-9, HMGA2 levels, ROMA index and the clinicopathological parameters of ovarian cancer

项目	n	CA19-9			HMGA2			ROMA 指数		
		CA19-9/(kU · L ⁻¹)	t/F	P	HMGA2/(mg · L ⁻¹)	t/F	P	ROMA 指数/%	t/F	P
年龄										
<50 岁	21	276.84 ± 117.36	0.381	0.705	266.92 ± 74.64	0.341	0.734	73.14 ± 8.57	1.483	0.145
≥50 岁	25	291.62 ± 141.72			274.91 ± 82.37			76.92 ± 8.64		
腹水量										
<500 mL	36	273.14 ± 138.57	0.490	0.627	268.18 ± 67.67	0.587	0.563	71.62 ± 8.72	0.939	0.352
≥500 mL	10	296.92 ± 124.64			284.58 ± 109.847			4.62 ± 9.72		
FIGO 分期										
I~II 期	21	234.91 ± 102.37	2.084	0.043	236.94 ± 58.11	2.110	0.046	66.92 ± 6.64	7.962	0.000
III~IV 期	25	310.67 ± 137.58			291.92 ± 106.72			84.91 ± 8.37		
淋巴结转移										
无	28	223.18 ± 107.67	2.067	0.047	236.84 ± 77.36	2.179	0.034	61.62 ± 5.72	13.562	0.000
有	18	304.58 ± 159.84			291.62 ± 91.72			90.14 ± 8.57		
组织学类型										
上皮性	10	273.62 ± 108.64	0.065	0.938	261.62 ± 71.72	0.115	0.892	76.92 ± 8.64	0.990	0.380
浆液性	26	286.94 ± 118.11			273.14 ± 78.57			74.91 ± 8.37		
透明细胞性	10	291.92 ± 136.72			276.92 ± 74.64			71.67 ± 8.58		

2.3 血清 CA19-9、HMGA2 及 ROMA 指数对卵巢癌的诊断价值 结果见图 1 和表 3。ROC 曲线分析显示,根据曲线下面积(area under curve, AUC),血清 CA19-9、HMGA2 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断截断点分别为 301.76 kU · L⁻¹、294.13 mg · L⁻¹、82.48%;血清 CA19-9、HMGA2 及 ROMA 指数单独检测诊断卵巢癌的特异性、敏感性、准确度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);血清 CA19-9、HMGA2 及 ROMA 指数联合检测诊断卵巢癌的特异性、敏感性、准确度高于三者单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 血清 CA19-9、HMGA2 及 ROMA 指数对卵巢癌的诊断价值

Tab. 3 Diagnostic value of serum CA19-9, HMGA2 and ROMA index in ovarian cancer

指标	AUC	特异性/%	敏感性/%	准确度/%
CA19-9	0.756	65.3	85.9	51.2
HMGA2	0.764	66.6	82.3	48.9
ROMA 指数	0.720	65.3	87.9	53.2
CA19-9 + HMGA2 + ROMA 指数	0.899	83.2 ^a	96.7 ^a	79.9 ^a

注:与 CA19-9、HMGA2、ROMA 指数比较^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

卵巢癌是一种病死率较高的恶性肿瘤, I 期卵巢癌患者 5 a 生存率约 90%, II 期卵巢癌患者 5 a 生存率约 25% [6-7]。早期卵巢癌患者临床症状不明显,多数患者确诊时已为晚期,严重影响患者的生存和预后。有研究指出,卵巢癌患者多种血清肿瘤标志物水平的变化早于临床影像学 and 临床症状,在卵巢癌的诊断中发挥重要作用 [8-9]。本研究旨在探讨血清 HMGA2、CA19-9 和 ROMA 指数在卵巢癌诊断中的价值。

HMGA2 是一种在胚胎发育早期高度表达的蛋白,而分化成熟细胞中几乎不表达,在细胞恶性增殖分化中起重要作用 [10]。有研究显示,乳腺癌、结直肠癌等肿瘤组织中 HMGA2 表达升高 [11-12]。研究显示,约 70% 的浆液性卵巢癌组织中 HMGA2 表达为

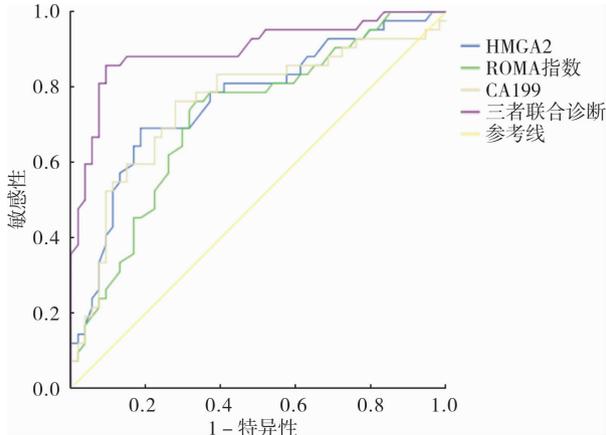


图 1 血清 CA19-9、HMGA2 及 ROMA 指数对卵巢癌的诊断价值

Fig. 1 Diagnostic value of serum CA19-9, HMGA2 and ROMA index in ovarian cancer

阳性,提示其具有作为卵巢癌肿瘤标志物的潜力^[13]。本研究结果显示,卵巢癌患者血清 HMGA2 水平显著高于卵巢良性疾病组和健康对照组,提示 HMGA2 可能与卵巢癌的发生、发展有关。CA19-9 是一种在正常人体内低表达的低聚糖类肿瘤相关抗原^[14-15],有研究显示,CA19-9 表达与恶性肿瘤大小相关,且在胰腺癌诊断中有较高的特异性^[16]。本研究结果显示,卵巢癌患者血清 CA19-9 水平显著高于卵巢良性疾病组和健康对照组,推测 CA19-9 可能参与了卵巢癌的发生与发展。高全霞等^[17]也指出,血清 CA19-9 在恶性卵巢肿瘤诊断中是一个准确性较高的指标。ROMA 指数是一种利用 logistic 回归分析并联合血清 HE4 和 CA125 水平计算得出的用于评估和诊断卵巢癌的指标,具有较高的特异性和敏感性^[18]。本研究结果显示,卵巢癌组患者的 ROMA 指数显著高于健康对照组和良性卵巢疾病组,提示 ROMA 指数可以辅助诊断、评估卵巢癌的恶性程度。本研究结果显示,血清 CA19-9、HMGA2 水平及 ROMA 指数与卵巢癌 FIGO 分期、淋巴结转移有关,与王丹等^[19]研究结果相似。郑小妹等^[20]认为,ROMA 指数联合血清学指标在上皮性卵巢癌的诊断中有应用价值。本研究结果显示,血清 CA19-9、HMGA2 及 ROMA 指数单独诊断卵巢癌的特异性、敏感性、准确度比较差异无统计学意义,而三者联合检测诊断卵巢癌的特异性、敏感性、准确度高于三者单独检测,提示血清 HMGA2、CA19-9 和 ROMA 指数三者联合检测可以为卵巢癌提供更准确的诊断。

综上所述,卵巢癌患者血清 HMGA2、CA19-9 水平和 ROMA 指数显著高于卵巢良性疾病患者和健康人,三者联合检测诊断卵巢癌的特异性、敏感性、准确度高于三者单独检测,对卵巢癌有一定的诊断价值。本研究的不足为样本量较少,有待进行大样本、多中心、前瞻性研究,进一步证实该结果。

参考文献:

- [1] REID B M, PERMUTH J B, SELLERS T A. Epidemiology of ovarian cancer: a review[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(1): 9-32.
- [2] 全玉珠. 腹腔镜下全面分期手术治疗早期卵巢癌疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(9): 804-806.
- [3] AGOSTINI A, BRUNETTI M, DAVIDSON B, et al. Genomic imbalances are involved in miR-30c and let-7a deregulation in ovarian tumors: implications for HMGA2 expression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21554-21560.
- [4] 王春阳, 王羽, 王子龙, 等. 血清 HE4 TK1 CA199 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *河北医学*, 2019, 25(7): 1081-1085.
- [5] 马美英, 张广礼, 李莉. HE4、CA125 及 ROMA 指数在早期浆液性卵巢癌诊断中的价值[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(1): 74-76.
- [6] COBURN S B, BRAY F, SHERMAN M E, et al. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(11): 2451-2460.
- [7] ORONSKY B, RAY C M, SPIRA A I, et al. A brief review of the management of platinum-resistant-platinum-refractory ovarian cancer[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(6): 103-106.
- [8] 畅华, 张雪, 李白雪, 等. 血清 HE4、CA125、ROMA 联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 24(15): 2434-2436.
- [9] 陈鹏, 郭桂林, 张燕菲, 等. 血清 CA125 联合 HE4 及卵巢恶性肿瘤风险算法指数在诊断绝经前后卵巢癌中的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(22): 49-51.
- [10] 马丽娟, 尹娟, 周恩, 等. miRNAlet-7a 调控 HMGA2 表达抑制喉癌细胞增殖并促进其凋亡的作用机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(1): 1993-1997.
- [11] ZHAO W, GENG D, LI S, et al. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 842-855.
- [12] CHANG H Y, YE S P, PAN S L, et al. Overexpression of miR-194 reverses HMGA2-driven signatures in colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2017, 7(16): 3889-3900.
- [13] 杨静, 张旗, 董建强, 等. 高迁移率蛋白 A2 在浆液性卵巢癌中高表达及其与 let-7 家族 microRNA 的关系[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2012, 44(5): 749-754.
- [14] 邓艳蕾, 赵琴, 李明明. miR-129 通过靶向调控 HMGA2 抑制卵巢癌细胞侵袭迁移的作用机制[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(11): 56-63.
- [15] LIU W, LIU Q, WANG W, et al. Differential diagnostic roles of the serum CA19-9, total bilirubin (TBIL) and the ratio of CA19-9 to TBIL for benign and malignant[J]. *J Cancer*, 2018, 9(10): 1804-1812.
- [16] 郑旭, 邱雄, 邵泽勇, 等. 胰腺癌患者血清 CEMIP、CA19-9 和 CA242 水平变化及其临床意义[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(2): 280-284.
- [17] 高全霞, 杨贵岚, 张立欣, 等. CA19-9、HE4、CEA 联合超声造影诊断卵巢癌的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(10): 2369-2372.
- [18] 赖有行. 血清 HE4、CA125、ROMA 指数在卵巢癌患者中的诊断价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 32(1): 48-50.
- [19] 王丹, 代晶, 潘长清, 等. 血清 CA125、HE4 以及 ROMA 指数在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(4): 80-82.
- [20] 郑小妹, 陈曼玲. SMRP、ANGPTL3 联合 ROMA 指数诊断上皮性卵巢癌的临床分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(2): 91-94.

(本文编辑:徐自超)