

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.019

血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 15-3、ROMA 指数对 上皮性卵巢癌复发的预测价值*

田 发, 魏 冰, 薛明慧, 朱珂宇, 杨海鸥[△]

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院检验科/上海市胚胎源性疾病重点实验室, 上海 200030

摘 要:目的 分析血清人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 15-3(CA15-3)联合卵巢癌风险评估模型(ROMA)指数对上皮性卵巢癌(EOC)复发的预测价值。方法 选取 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 1 日于该院妇产科就诊的 135 例 EOC 患者作为研究对象。分析 HE4、CA15-3 水平及 ROMA 指数在不同肿瘤类型、淋巴结转移情况、国际妇产联盟分期(FIGO)分期及复发情况的 EOC 患者上的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HE4、CA15-3 及 ROMA 指数单独及 3 项指标联合检测对 EOC 患者 3 年复发的预测价值。结果 浆液性囊腺癌患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均高于黏液性囊腺癌、子宫内膜样腺癌、交界性癌、透明细胞癌、其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);子宫内膜样腺癌患者 HE4 水平明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌、透明细胞癌及其他类型癌患者,且透明细胞癌患者 HE4 水平明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);透明细胞癌患者 CA15-3 水平明显高于黏液性囊腺癌、子宫内膜样腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,且子宫内膜样腺癌患者 CA15-3 水平明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);子宫内膜样腺癌患者 ROMA 指数明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌、透明细胞癌及其他类型癌患者,且透明细胞癌患者 ROMA 指数明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。FIGO 分期Ⅲ期患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于 FIGO 分期Ⅰ期及 FIGO 分期Ⅱ期患者,且 FIGO Ⅱ期患者明显高于 FIGO Ⅰ期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。有淋巴结转移的患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于无淋巴结转移的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在规定的时间内,共计有 28 例患者出现复发,107 例患者未出现复发。EOC 复发患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于未复发 EOC 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,HE4、CA15-3、ROMA 指数单独及 3 项指标联合预测 EOC 患者 3 年内复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.670、0.716、0.669 及 0.798。结论 EOC 患者血清 HE4、CA15-3 水平及 ROMA 指数与患者的术后复发密切相关,术前联合检测血清 HE4、CA15-3 水平及 ROMA 指数有助于进一步提高对 EOC 患者术后复发的预测价值。

关键词:上皮性卵巢癌; 血清人附睾蛋白-4; 糖类抗原 125; 糖类抗原 15-3; 卵巢癌风险评估模型指数
中图法分类号:R737.31;R44.61 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2024)11-1606-06

Predictive value of serum human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 15-3 and ROMA index for recurrence of epithelial ovarian cancer*

TIAN Fa, WEI Bing, XUE Minghui, ZHU Keyu, YANG Haiou[△]

Department of Clinical Laboratory/Shanghai Key Laboratory of Embryological Diseases,
International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University
School of Medicine, Shanghai 200030, China

Abstract: Objective To analyze the predictive value of serum human epididymis protein 4 (HE4), carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) combined with ovarian cancer risk assessment model (ROMA) index in the recurrence of epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods** A total of 135 EOC patients who were treated in the Department of Obstetrics and Gynecology of the hospital from January 2018 to January 2022 were selected as the research objects. The differences of HE4, CA15-3 levels and ROMA index in EOC patients with different tumor types, lymph node metastasis, international federation of gynecology and obstetrics staging (FIGO) stage and recurrence were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of HE4, CA15-3 and ROMA index alone and combined detection of the 3 indicators for 3-year

* 基金项目:2022 年度上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金项目-青年项目(YG2022QN114)。

作者简介:田发,男,主管技师,主要从事医学检验及肿瘤免疫方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: haiouyang2006@126.com。

recurrence of EOC patients. **Results** The ROMA index, HE4 and CA15-3 levels in patients with serous cystadenocarcinoma were significantly higher than those in patients with mucinous cystadenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, borderline cancer, clear cell carcinoma and other types of cancer, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma was significantly higher than that in patients with mucinous cystadenocarcinoma, borderline cancer, clear cell carcinoma and other types of cancer, and the level of HE4 in patients with clear cell carcinoma was significantly higher than that in patients with mucinous cystadenocarcinoma, borderline cancer and other types of cancer, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The level of CA15-3 in patients with clear cell carcinoma was significantly higher than that in patients with mucinous cystadenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma, borderline cancer and other types of cancer, and the level of CA15-3 in patients with endometrioid adenocarcinoma was significantly higher than that in patients with mucinous cystadenocarcinoma, borderline cancer and other types of cancer, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The ROMA index of patients with endometrioid adenocarcinoma was significantly higher than that of patients with mucinous cystadenocarcinoma, borderline cancer, clear cell carcinoma and other types of cancer, and the ROMA index of patients with clear cell carcinoma was significantly higher than that of patients with mucinous cystadenocarcinoma, borderline cancer and other types of cancer, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ROMA index, HE4 and CA15-3 levels in FIGO stage III patients were significantly higher than those in FIGO stage I and FIGO stage II patients, and the ROMA index, HE4 and CA15-3 levels in FIGO stage II patients were significantly higher than those in FIGO stage I patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ROMA index, HE4 and CA15-3 levels in patients with lymph node metastasis were significantly higher than those in patients without lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). A total of 28 patients had a recurrence, and 107 patients did not have a recurrence during the specified time period. The ROMA index, HE4 and CA15-3 levels in recurrent EOC patients were significantly higher than those in non-recurrent EOC patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of HE4, CA15-3, ROMA index alone and the combination of the 3 indicators to predict the recurrence of ECO patients within 3 years were 0.670, 0.716, 0.669 and 0.798. **Conclusion** The serum HE4, CA15-3 levels and ROMA index are closely related to the postoperative recurrence of EOC patients. Combined detection of serum HE4, CA15-3 levels and ROMA index before operation can further improve the predictive value of EOC patients' postoperative recurrence.

Key words: epithelial ovarian cancer; serum human epididymis protein-4; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 15-3; ovarian cancer risk assessment model index

上皮性卵巢癌(EOC)是一种常见的妇科恶性肿瘤,也是最常见的卵巢癌类型,同时也是病死率最高的妇科恶性肿瘤之一^[1]。由于缺乏特异性的症状及有效的早期筛查方法,多数 EOC 患者确诊时已处于晚期,其病情进展迅速,预后不良,对患者的生命健康造成严重威胁^[2]。尽管当前新辅助化疗、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂、腹腔热灌注化疗等新型治疗方案已经在一定程度上提高了 EOC 患者的生存率^[3]。但该病的复发率高,且复发后的治疗效果十分不理想,是当前妇科肿瘤的主要难题之一。当前多采用人附睾蛋白 4(HE4)及糖类抗原 125(CA125)进行 EOC 的诊断及评估术后复发风险,随后出现的卵巢癌风险评估模型(ROMA)指数综合了上述 2 项指标的优势,进一步提高了诊断 EOC 的准确率^[4-5]。糖类抗原 15-3(CA15-3)多见于乳腺癌患者,与 CA125 类似,也是一种受雌激素、孕激素影响的肿瘤标志物,在妇科肿瘤领域有着广泛的应用^[6]。然而,当前多采用 CA125

评估 EOC 复发风险,但其在预测肿瘤复发的阈值仍未完全明确,且存在一定的个体差异,在临床实际应用中也存在有 HE4、CA15-3 等其他肿瘤标志物水平升高而 CA125 水平无明显变化的情况^[7]。基于此,本研究旨在从生物标志物的角度出发,探讨 HE4、CA15-3、ROMA 指数对 EOC 复发的预测价值,以期为进一步优化 EOC 的临床诊疗方案提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 1 日于本院妇产科就诊的 135 例 EOC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)进入本院治疗前未接受任何抗肿瘤治疗;(3)于本院经手术治疗并通过病理诊断确诊为 EOC;(4)临床资料完整。排除标准:(1)入院时合并有心、肝、肾等重要脏器功能障碍患者;(2)入院时合并有其他恶性肿瘤个人史患者;(3)入院时合并子宫肌瘤、盆腔炎症等妇科疾病

患者;(4)入院时处于哺乳期及妊娠期患者。135 例患者中,绝经患者 80 例,未绝经患者 55 例;浆液性囊腺癌 56 例,黏液性囊腺癌 9 例,交界性癌 19 例,子宫内膜样腺癌 16 例,透明细胞癌 22 例,其他类型癌 13 例(其中畸胎瘤 3 例,间质细胞癌 3 例,颗粒细胞癌 6 例,卵黄囊瘤 1 例);国际妇产联盟分期(FIGO 分期)Ⅰ期 63 例,Ⅱ期 26 例,Ⅲ期 46 例;75 例患者存在淋巴结转移,60 例患者未出现淋巴结转移;年龄 20~66 岁,平均(51.90±11.90)岁;单侧输卵管卵巢切除术 18 例,双侧输卵管卵巢切除术 117 例。本研究经本院医学伦理委员会审批(GKWD-A-2024-02),且所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者于入院后第 2 天抽取空腹静脉血 5 mL,在 25 ℃环境下放置 2 h 后,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清 3 mL 进行检测。采用瑞士罗氏全自动化学发光免疫分析仪(型号:cobas e801)检测 HE4、CA125 及 CA15-3 水平。所需试剂均采用原装试剂(产品编号:DECO2032、FU-R3006、ZY-CA15-3-Hu)。上述 3 种肿瘤标志物的正常范围分别为:绝经前 HE4<70 pmol/L,绝经后 HE4<140 pmol/L;CA125<35 U/mL;CA15-3<25 U/mL。并根据患者的 HE4 及 CA125 水平计算 ROMA 指数^[8]。绝经前卵巢癌风险预警指数(PI)=ln(CA125)×0.062 6+ln(HE4)×2.380 0-12.000 0;绝经后 PI=ln(CA125)×0.732 0+ln(HE4)×1.040 0-8.090 0;ROMA 指数=exp(PI)/[1+exp(PI)]×100%,绝经前 ROMA 指数低风险数值为≤11.4%,绝经后 ROMA 指数正常值为≤29.9%。所有患者在术后均接受规范性治疗,包括但不限于化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等。以 2023 年 6 月 1 日为界限,采用电话或上门随访的方式询问患者在手术后是否复发及复发的时间。复发生存时间(RFS)表示肿瘤患者手术至第 1 次复发的时间间隔,以评估患者的生存状况,为肿瘤临床研究中的终点指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,多组间两两比较采用 Nemenyi 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HE4、CA15-3 及 ROMA 指数单独及 3 项指标联合检测对 EOC 患者 3 年复发的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同肿瘤类型 EOC 患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较 浆液性囊腺癌患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均高于黏液性囊腺癌、子宫内膜样腺癌、交界性癌、透明细胞癌、其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);子宫内膜样腺癌患者 HE4 水平明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌、透明细胞癌及其他类型癌患者,且透明细胞癌患者 HE4 水平明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);透明细胞癌患者 CA15-3 水平明显高于黏液性囊腺癌、子宫内膜样腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,且子宫内膜样腺癌患者 CA15-3 水平明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);子宫内膜样腺癌患者 ROMA 指数明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌、透明细胞癌及其他类型癌患者,且透明细胞癌患者 ROMA 指数明显高于黏液性囊腺癌、交界性癌及其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同 FIGO 分期 EOC 患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较 FIGO 分期Ⅲ期患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于 FIGO 分期Ⅰ期及 FIGO 分期Ⅱ期患者,且 FIGOⅡ期患者明显高于 FIGOⅠ期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 不同肿瘤类型 EOC 患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较[M(P₂₅,P₇₅)]

肿瘤类型	<i>n</i>	HE4(μg/L)	CA15-3(U/mL)	ROMA 指数(%)
浆液性囊腺癌	56	301.09(68.25,418.13) ^{abcde}	57.79(12.20,63.03) ^{abcde}	43.23(11.91,71.21) ^{abcde}
黏液性囊腺癌	9	51.62(43.40,60.60)	10.24(6.50,12.20)	8.87(4.98,13.39)
子宫内膜样腺癌	16	224.47(57.38,278.00) ^{acde}	24.76(9.25,24.10) ^{ace}	36.24(7.15,56.74) ^{acde}
交界性癌	19	72.46(48.25,76.90)	11.87(8.75,15.30)	13.19(6.30,11.03)
透明细胞癌	22	103.55(51.95,122.75) ^{ace}	42.35(10.28,25.30) ^{abce}	19.59(6.40,27.99) ^{ace}
其他类型癌	13	55.48(46.20,65.70)	8.56(6.20,10.20)	7.06(4.64,7.03)
<i>H</i>		17.324	22.742	18.872
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与黏液性囊腺癌比较,^a $P<0.05$;子宫内膜样腺癌比较,^b $P<0.05$;与交界性癌比较,^c $P<0.05$;与透明细胞癌比较,^d $P<0.05$;与其他类型癌比较,^e $P<0.05$ 。

2.3 不同淋巴结转移情况 EOC 患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较 有淋巴结转移的患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于无淋巴

结转移的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同 FIGO 分期 EOC 患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

FIGO 分期	<i>n</i>	HE4($\mu\text{g/L}$)	CA15-3(U/mL)	ROMA 指数(%)
I 期	63	88.74(43.45,75.95)	22.58(6.25,17.20)	14.55(5.02,12.32)
II 期	26	169.64(59.55,185.33) ^a	36.67(10.93,31.30) ^a	27.95(9.58,35.72) ^a
III 期	46	332.43(94.30,449.63) ^{ab}	56.89(11.73,59.73) ^{ab}	48.06(15.87,71.78) ^{ab}
<i>H</i>		20.342	16.423	15.778
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 FIGO 分期 I 期比较,^a $P<0.05$;与 FIGO 分期 II 期比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 不同淋巴结转移情况 EOC 患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

淋巴结转移	<i>n</i>	HE4($\mu\text{g/L}$)	CA15-3(U/mL)	ROMA 指数(%)
是	75	257.70(64.00,398.55)	48.53(10.25,43.45)	38.04(8.11,66.47)
否	60	99.43(43.65,82.55)	22.56(7.93,18.80)	16.69(5.49,18.26)
<i>Z</i>		16.904	17.802	14.200
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 EOC 复发与未复发患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较 规定的时间内,28 例患者出现复发,107 例患者未出现复发。EOC 复发患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于未复发 EOC 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 HE4、CA15-3 及 ROMA 指数单独及 3 项指标联合检测对 EOC 患者 3 年复发的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,HE4、CA15-3、ROMA 指数单独及 3 项指标联合预测 ECO 患者 3 年内复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.670、0.716、0.669 及 0.798。见图 1、表 5。

表 4 EOC 复发与未复发患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

复发	<i>n</i>	HE4($\mu\text{g/L}$)	CA15-3(U/mL)	ROMA 指数(%)
是	28	239.81(61.28,390.03)	56.33(11.18,33.73)	35.23(12.65,51.48)
否	107	173.63(48.30,184.95)	31.92(9.20,24.15)	26.80(5.92,44.79)
<i>Z</i>		18.324	15.420	7.892
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

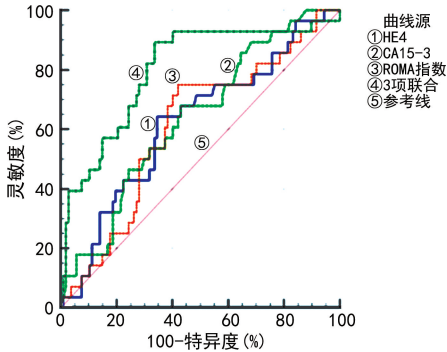


图 1 HE4、CA15-3、ROMA 指数单独及 3 项指标联合预测 EOC 患者 3 年复发的 ROC 曲线

表 5 HE4、CA15-3 及 ROMA 指数单独及 3 项指标联合检测对 EOC 患者 3 年复发的预测价值

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
HE4	0.670	0.567~0.782	0.038	245.82 $\mu\text{g/L}$	67.17	59.23
CA15-3	0.716	0.579~0.817	0.009	44.78 U/mL	65.90	60.43
ROMA 指数	0.669	0.537~0.752	0.039	31.67%	68.74	57.93
3 项联合	0.798	0.721~0.863	<0.001	—	73.63	66.95

注:—表示无数据。

3 讨 论

流行病学研究显示,2020 年世界范围内新发卵巢癌患者 31.4 万例,死亡 20.7 万例,是当前女性生殖器官恶性肿瘤病死率最高的疾病之一,其中以 EOC 最为常见,占有卵巢癌类型的 80%以上^[9]。卵巢癌患者在接受效果良好的初次减瘤手术后仍有约 80%

的患者出现复发,复发患者治疗效果较差,预后不良,是当前妇科肿瘤领域的难题之一^[10]。因此,对 EOC 患者进行早期的术后评估,对指导患者个体治疗及改善预后具有重要的意义。

在 EOC 相关的生物标志物中,以 CA125 及 HE4 的使用最为广泛^[11]。其中 CA125 是当前卵巢癌研究

领域中研究最为深入的肿瘤标志物之一。有研究显示,80%的卵巢癌复发都伴有 CA125 水平升高,临床上也把 CA125 水平升高而不伴有临床复发证据的患者称为是“卵巢癌生化复发”,但是当前对于生化复发的界定及此阶段 CA125 阈值的设定仍存在争议,部分患者在卵巢癌的临床管理中也未见其明显的升高趋势^[7],也有研究显示,CA125 对黏液性囊腺卵巢癌的灵敏度较低,在部分良性妇科疾病、消化系统肿瘤及妊娠和月经等生理状态下也存在明显水平升高等特点,在一定程度上限制了 CA125 在诊断卵巢癌中的使用^[12]。HE4 在生殖系统及卵巢组织中的水平较低,在卵巢癌患者组织及血清中的水平较高,对卵巢癌的诊断具有较好的敏感性,目前已被美国食品和药物管理局批准用于评估 EOC 的病情进展或复发^[13]。ROMA 指数则是在上述两种 EOC 领域运用广泛的肿瘤标志物的基础上发展而来的一种预测模型,主要对异常的盆腔肿物进行危险分层,有研究表明其准确度接近 90.00%,灵敏度高达 86.90%^[14]。与 CA125 类似,CA15-3 也是一种常见的妇科肿瘤标志物,多应用于乳腺癌的临床管理^[15]。考虑到单一生物标志物在预后评估领域的局限性,以及 CA125 的不确定性,本研究旨在从联合分析的角度,探讨 HE4、ROMA 指数联合 CA15-3 在 EOC 复发预测上的价值。

本研究结果显示,浆液性囊腺癌患者的 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均高于黏液性囊腺癌、子宫内膜样腺癌、交界性癌、透明细胞癌、其他类型癌患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这与 SAMBO-RSKI 等^[16]报道的研究结果相符。而 CA15-3 在卵巢癌及 EOC 中的研究较少,仅作为一项常规的肿瘤标志物,约 64%的卵巢癌患者会出现 CA15-3 水平升高^[17]。本研究结果显示,FIGO 分期Ⅲ期患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于 FIGO 分期Ⅰ期及 FIGO 分期Ⅱ期患者,且 FIGO Ⅱ期患者明显高于 FIGO Ⅰ期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。有淋巴结转移的患者 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平均明显高于无淋巴结转移的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这与朱莉等^[18]的研究结果相似。浆液性囊腺癌 EOC 患者的 CA15-3 水平同样明显高于其他肿瘤类型的 EOC 患者,有淋巴转移及 FIGO 分期高的 EOC 患者同样表现为更高的 CA15-3 水平,强调了 CA15-3 在 EOC 中的临床应用价值。进一步分析复发 EOC 患者及未复发 EOC 患者血清 HE4、CA15-3 水平及 ROMA 指数的差异,结果显示,EOC 复发患者术前 HE4、CA15-3 水平及 ROMA 指数均明显高于未复发患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明血清 ROMA 指数、HE4、CA15-3 水平升高的 EOC 患者面临更高的术后复发的风险,符合当前的临床实际。本研究 ROC 曲线分

析结果显示,HE4、CA15-3、ROMA 指数单独及 3 项指标联合预测 ECO 患者 3 年内复发的 AUC 分别为 0.670、0.716、0.669 及 0.798。说明 3 项指标联合有助于进一步提高对 EOC 复发的预测价值。尽管本研究得到了 HE4、CA15-3 及 ROMA 指数对预测 EOC 3 年复发的临床价值高于其单项指标预测,但即便是对于发现了上述各项指标明显升高的患者,当前也尚无针对此的公认的治疗方案^[19-20]。同时,当前所认可的新型药物或治疗理念能否延缓或阻止生化复发到临床复发仍不得而知。生物标志物在整个 EOC 的临床管理中具有重要的价值,如果可以通过检测上述指标的变化,实现对靶向药物的临床疗效监测,完善生化复发到临床复发这一关键性阶段的临床管理,将更加具有临床意义。同时,当前所制订的上述生物标志物的监测标准是否适合对生化复发的临床管理,如本研究所得到的各项指标的最佳截断值也只是在特定人群中具有一定程度的灵敏度和特异度,是否可以在观察到更低的 CA15-3、HE4 时进行直接的靶向药物干预,也需要在对分子标志物的研究上进行拓展。值得一提的是,相关研究也证实了包括共刺激分子 B7 同源体、间皮素及骨桥蛋白等新型生物标志物也与 EOC 进展有密切的联系^[7],这些新型生物标志物的发现可能有助于进一步完善当前对于生化复发、临床复发等阶段的临床界定,但仍需要大量的样本予以进一步明确。

综上所述,本研究通过对 135 例 EOC 患者的临床观察,总结出 EOC 患者血清 HE4、CA15-3 水平及 ROMA 指数与患者的术后复发密切相关,术前血清 HE4、CA15-3 及 ROMA 联合有助于进一步提高对术后复发的预测价值。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] 邓森灵, 兰代群, 曹雅文, 等. 血清 miR-222、HE4 及 CA125 水平联合 ROMA 指数对上皮性卵巢癌的诊断价值[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3): 189-192.
- [3] 刘文文, 李玲, 马杏, 等. 上皮性卵巢癌治疗进展[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(7): 509-513.
- [4] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 28.
- [5] WANG H X, LIU P P, XU H, et al. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12): 14141-14148.
- [6] TARIGHATI E, KEIVAN H, MAHANI H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(1): 1-16.
- [7] 廖慧妍, 肖静. 上皮性卵巢癌生化复发(下转第 1616 页)

[21] 谢术欢,冯玛莉.褪黑素降血糖作用机制的研究进展[J].现代药物与临床,2021,36(4):852-856.

[22] 刘文洁,贾正平,罗晓红,等.2 型糖尿病患者褪黑素水平与下丘脑-垂体-肾上腺轴激素关系的研究[J].中国糖尿病杂志,2014,22(11):1000-1003.

[23] CUTANDO A,GALINDO P,GÓMEZ-MORENO G,et al. Relationship between salivary melatonin and severity of periodontal disease[J]. J Periodontol, 2006, 77 (9): 1533-1538.

[24] 林桂兰.牙周炎患者龈下刮治前后褪黑素表达水平的研究[D].南宁:广西医科大学,2016.

[25] WAJID F,POOLACHERLA R,MIM F K,et al. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus[J]. J Diabetes Metab Disord,2020,19(2):1797-1825.

[26] ABDOLSAMADI H,GOODARZI M T,AHMADI MOTEMAYEL F,et al. Reduction of melatonin level in patients with type II diabetes and periodontal diseases[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects,2014,8(3):160-165.

[27] SANTOS R M D,MARANI F,CHIBA F Y,et al. Melatonin promotes reduction in TNF levels and improves the lipid profile and insulin sensitivity in pinealectomized rats with periodontal disease[J]. Life Sci, 2018, 213: 32-39.

[28] MEGAVATH S,NAGARAKANTI S,CHAVA V K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on salivary melatonin levels in patients with periodontal disease[J]. J Indian Soc Periodontol,2023,27(2):154-159.

[29] WANG X D,LIANG T Z,ZHU Y X,et al. Melatonin prevents bone destruction in mice with retinoic acid-induced osteoporosis[J]. Mol Med,2019,25(1):43.

[30] YANG K D,QIU X S,CAO L L,et al. The role of melatonin in the development of postmenopausal osteoporosis[J]. Front Pharmacol,2022,13:975181.

[31] ANTON D M,MARTU M A,MARIS M,et al. Study on the effects of melatonin on glycemic control and periodontal parameters in patients with type II diabetes mellitus and periodontal disease[J]. Medicina (Kaunas),2021, 57(2):140.

[32] HARPSØE N G,ANDERSEN L P H,GÖGENUR I,et al. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review[J]. Eur J Clin Pharmacol,2015,71(8):901-909.

[33] MORONI I,GARCIA-BENNETT A,CHAPMAN J,et al. Pharmacokinetics of exogenous melatonin in relation to formulation, and effects on sleep: a systematic review [J]. Sleep Med Rev,2021,57:101431.

(收稿日期:2023-12-30 修回日期:2024-02-27)

(上接第 1610 页)

的判定、随访及治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2023, 31(14):2714-2719.

[8] 孙红霞,朱挺.外周血 MLR 联合 ROMA 指数对卵巢癌的诊断及预后评估的临床意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2023,57(2):176-181.

[9] YANG L,XIE H J,LI Y Y,et al. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review)[J]. Oncol Rep,2022,47(4):82.

[10] 李桥,林澍莘,钟穗兴,等.基于 CT 影像组学列线图预测原发性上皮性卵巢癌治疗后复发的价值[J]. 临床放射学杂志,2023,42(5):800-806.

[11] KIM B,PARK Y,KIM B,et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of ovarian malignancy algorithm for ovarian cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33 (1):e22624.

[12] ZHANG M H,CHENG S S,JIN Y,et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875 (2): 188503.

[13] WANG Q,WU Y,ZHANG H,et al. Clinical value of serum HE4,CA125,CA72-4, and ROMA index for diagnosis of ovarian cancer and prediction of postoperative recurrence[J]. Clinical laboratory,2019,65(4):10.

[14] ZHANG R Q,SIU M K Y,NGAN H Y S,et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer [J]. Int J Mol Sci,2022,23(19):12041.

[15] HEYLEN J,PUNIE K,SMEETS A,et al. Elevated CA 15.3 in newly diagnosed breast cancer: a retrospective study[J]. Clin Breast Cancer,2022,22(6):579-587.

[16] SAMBORSKI A,MILLER M C,BLACKMAN A,et al. HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol,2022,44 (1):205-213.

[17] LI M L,MEN X J,ZHANG X J. Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer[J]. J BUON,2020,25(4):1918-1927.

[18] 朱莉,秦丽,王瑞雅.血清 CA125、HE4、VEGF 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断及预测术后复发的价值[J]. 广东医学,2021,42(7):796-801.

[19] ZHANG P J,WANG C X,CHENG L M,et al. Development of a multi-marker model combining HE4, CA125, progesterone, and estradiol for distinguishing benign from malignant pelvic masses in postmenopausal women[J]. Tumour Biol,2016,37(2):2183-2191.

[20] 吴路,马焱.马尔克亚·卡马力拜克,等.复发性卵巢癌治疗研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2023,15(9):29-34.

(收稿日期:2023-12-23 修回日期:2024-02-08)