

· 论 著 ·

CA19-9、CA125、CA72-4 联合检测对卵巢黏液性肿瘤的诊断效能和预测模型研究

宿钟化¹, 刘岩然², 张颐¹

1. 中国医科大学附属第一医院妇科, 辽宁 沈阳 110001; 2. 中国医科大学附属盛京医院妇科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 探讨影响卵巢黏液性肿瘤(MOT)病理性质(良性、交界性及恶性)的危险因素,构建并评估交界性及恶性 MOT 诊断相关的预测模型。**方法** 采用回顾性研究方法,选取 2019 年 1 月至 2020 年 10 月在中国医科大学附属盛京医院妇科收治的 466 例 MOT 患者,根据术后石蜡病理性质分成三组:良性组 321 例(68.89%)、交界性组 103 例(22.10%)及恶性组 42 例(9.01%),收集并分析其病例资料。采用多元有序 logistic 回归分析影响 MOT 病理性质的危险因素,并建立诺模图(Nomogram),通过 Harrell's 一致性指数(C-index)、校准线和决策曲线分析(DCA)对预测模型进行评估。**结果** 多因素 logistic 回归分析显示,CA19-9 阳性[OR = 2.193, 95% CI (1.314~3.661)],CA125 阳性[OR = 2.777, 95% CI (1.684~4.580)]和 CA72-4 阳性[OR = 2.345, 95% CI (1.459~3.770)]是 MOT 病理性质升级的独立危险因素($P < 0.01$)。最终预测模型包括 CA19-9、CA125、CA72-4。模型的 C-index 为 0.764[95% CI (0.715~0.813)],校准线表明模型表现良好,DCA 则表明模型有临床获益。**结论** 肿瘤标记物 CA19-9、CA125 和 CA72-4 是影响 MOT 病理性质的独立危险因素。本研究预测模型能够较好的预测交界性及恶性 MOT,可对 MOT 的早期诊断和个性化管理提供有益帮助。

关键词: 卵巢黏液性肿瘤; 诺模图; 决策曲线分析; 肿瘤标记物; 糖类抗原 19-9; 糖类抗原 125; 糖类抗原 72-4

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)01-0060-05

Study on the diagnostic efficacy and predictive model of CA19-9, CA125, CA72-4 combined detection for mucinous ovarian tumors

SU Zhong-hua^{*}, LIU Kui-ran, ZHANG Yi

^{*}Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shengyang, Liaoning 110001, China

Corresponding author: ZHANG Yi, E-mail: syzi@163.com

Abstract: Objective To explore risk factors of influencing the pathological properties (benign, borderline and malignant) of mucinous ovarian tumor(MOT)and to establish and estimate the predictive model related to the diagnosis of borderline and malignant MOT. **Methods** A retrospective study was conducted to select 466 MOT patients admitted to the Department of Gynecology of Shengjing Hospital of China Medical University from January 2019 to October 2020. According to the pathological properties of paraffins after surgery, they were divided into three groups: 321 cases (68.89%) in the benign group, 103 cases(22.10%) in the borderline group, and 42 cases(9.01%) in the malignant group. The case data were collected and analyzed. Multivariate ordered logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the pathological properties of MOT, and a Nomogram was established. The prediction model was evaluated by Harrell's consistency index (C-index), calibration plots and decision curve analysis (DCA). **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that CA19-9 positive [OR = 2.193, 95% CI (1.314-3.661)], CA125 positive [OR = 2.777, 95% CI (1.684-4.580)] and CA72-4 positive [OR = 2.345, 95% CI (1.459-3.770)] were independent risk factors for pathological upgrade of MOT ($P < 0.01$). The final model included CA19-9, CA125 and CA72-4. The C-index of the model was 0.764[95% CI (0.715-0.813)]. The model showed good discrimination and

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.012

基金项目: 辽宁省应用基础研究计划 (2022JH2/101300039); 沈阳市科技计划 (22-321-33-54)

通信作者: 张颐, E-mail: syzi@163.com

出版日期: 2023-01-20

good calibration. Decision curve analysis demonstrated that the model was also clinically useful. **Conclusion** CA19-9, CA125 and CA72-4 are independent risk factors influencing the pathological properties of MOT. This study presents a good model that may facilitate prediction for the diagnosis of the borderline and malignant MOT and thus, may help the early diagnosis and individualized management of MOT.

Keywords: Mucinous ovarian tumor; Nomogram; Decision curve analysis; Tumor marker; CA19-9; CA125; CA72-4

Fund program: Liaoning Province Applied Basic Research Plan (2022JH2/101300039); Shenyang Science and Technology Plan (22-321-33-54)

卵巢黏液性肿瘤(mucinous ovarian tumor, MOT)属于卵巢上皮性肿瘤,占有卵巢肿瘤的10%~15%,最常影响20~40岁的女性^[1]。病理上分为良性、交界性(低度恶性黏液性肿瘤)和恶性^[2]。其中良性黏液性肿瘤包括黏液囊腺瘤和黏液腺纤维瘤,约占80%;交界性肿瘤次之,占16%~17%;其余3%~4%为恶性MOT,大约83%的卵巢黏液癌于I期被发现,17%为II期或者更高期别^[2-4]。MOT的病理性质是决定手术方式及评估手术范围的重要依据。既往有一些关于肿瘤标记物在MOT中诊断意义的研究,但无诊断相关预测模型的探讨分析。本研究通过全面分析大样本MOT患者的临床资料,探讨影响其病理性质的危险因素,构建临床中用于预测交界性及恶性MOT的诺莫图(Nomogram),并使用决策曲线分析(DCA)等方法评估模型的预测价值,为临床提供相对准确且简便易行的疾病诊断方法,为患者的个体化管理提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,选取2019年1月到2020年10月在中国医科大学附属盛京医院妇科经病理确诊的原发性MOT患者共466例,分为三组,包括良性组321例(68.89%),交界性组103例(22.10%)及恶性组42例(9.01%)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)签署知情同意书,征得医院医学伦理委员会批准同意(2023 PS001K);(2)临床资料、手术资料及病理资料齐全;(3)术后的病理结果根据2014年WHO分类确诊为MOT,包括良性、交界性和恶性。排除标准:(1)合并其他良、恶性女性生殖系统疾病;(2)合并消化道肿瘤或其他系统的良恶性肿瘤;(3)合并严重的脑、心、肺、肝、肾、等内、外科疾病;(4)排除转移性黏液性肿瘤。

1.3 观察指标 分别收集三组患者的病历资料。(1)人口学资料:发病年龄、是否绝经。(2)临床表现:腹胀、腹痛、异常阴道流血和尿频。(3)血清肿瘤标志物:所有受试者均空腹抽取静脉血5 ml,分离血清,由检验科采用罗氏电发光仪检测血清中糖类抗原

(carbohydrate antigen, CA) 19-9、CA125 和 CA72-4 含量。正常值参考区间:CA19-9 ≤ 37 U/ml, CA125 ≤ 35 U/ml, CA72-4 ≤ 6.9 U/ml,检测结果超过参考区间为阳性。(4)肿瘤学特征(根据手术记录):肿瘤最大径线、侧别、是否扭转或破裂及粘连情况。

1.4 统计学方法 所得数据采用SPSS 22.0软件和R语言(version 3.0.1, <http://www.Rproject.org>)软件进行分析。连续性变量的正态性由K-S检验确定,正态分布的连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$,三组间比较采用方差分析;非正态连续性变量表示为 $M(P_{25}, P_{75})$,三组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验;计数资料用率描述,三组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用多元有序logistic回归分析影响MOT病理性质的危险因素,计算比值比(OR值)和95%置信区间(CI),并用于构建Nomogram。Harrell's一致性指数(C-index)用于评价模型的预测能力,0.5为没有预测能力,1为完美预测。校准线(calibration plots)用于校准模型,完美标准为倾斜角为45°的直线。DCA用于评价此模型在不同风险阈值下的临床净获益。

2 结果

2.1 单因素分析 466例MOT根据病理性质分为三组,分别为良性组、交界性组和恶性组。单因素分析中,年龄、绝经状态、腹痛、腹胀、CA19-9阳性率、CA125阳性率、CA72-4阳性率、肿瘤最大径线、侧别、是否扭转或破裂与MOT病理性质相关($P < 0.05$)。见表1。肿瘤标记物CA19-9、CA125、CA72-4的血清水平在良性组、交界性组和恶性组中差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

2.2 多因素logistic回归分析 Logistic回归分析显示,CA19-9、CA125和CA72-4是MOT病理性质升级的独立危险因素($P < 0.01$) (表3)。多因素logistic回归用于构建交界性及恶性MOT的预测模型,最终模型包含CA19-9、CA125及CA72-4(图1)。

2.3 MOT预测模型 C-index 用于评价模型预测能力(图2A)。本模型的C-index为0.764 [95% CI

(0.715~0.813)],有较好的预测能力。同时,本预测模型的校准线在理想模型下表现良好。预测模型的DCA(图2B)提示此模型风险阈值为0.17~0.9时,净获益率大于0,具有临床意义。

表1 良性、交界性和恶性MOT患者的临床特点 [例(%)]

Tab. 1 Clinical features of patients with benign, borderline and malignant MOT [case(%)]

项目	良性组 (n=321)	交界性组 (n=103)	恶性组 (n=42)	F/ χ^2 值	P值
年龄(岁) ^a	39.96±15.77	42.80±16.23	46.67±17.63	161.19	0.021
绝经					
否	218(67.90)	63(61.20)	15(35.70)	8.73	<0.001
是	103(32.10)	40(38.80)	27(64.30)		
腹痛					
否	246(76.60)	66(64.10)	26(61.90)	4.45	0.012
是	75(23.40)	37(35.90)	16(38.10)		
腹胀					
否	249(77.60)	65(63.10)	14(33.30)	20.69	<0.001
是	72(22.40)	38(36.90)	28(66.70)		
阴道流血					
否	303(94.40)	94(91.30)	37(88.10)	1.51	0.220
是	18(5.60)	9(8.70)	5(11.90)		
尿频					
否	309(96.30)	100(97.10)	41(97.60)	0.16	0.854
是	12(3.70)	3(2.90)	1(2.40)		
血清CA19-9					
≤37 U/ml	280(87.20)	55(53.40)	21(50.00)	39.01	<0.001
>37 U/ml	41(12.80)	48(46.60)	21(50.00)		
血清CA125					
≤35 U/ml	267(83.20)	48(46.60)	15(35.70)	46.54	<0.001
>35 U/ml	54(16.80)	55(53.40)	27(64.30)		
血清CA72-4					
≤6.9 U/ml	267(83.20)	66(64.08)	16(38.09)	26.81	<0.001
>6.9 U/ml	53(16.80)	37(35.92)	26(61.90)		
肿瘤直径(cm) ^a	12.17±7.79	14.77±8.38	20.81±9.35	121.28	<0.001
双侧受累					
否	317(98.80)	89(86.40)	40(95.20)	15.34	<0.001
是	4(1.20)	14(13.60)	2(4.80)		
扭转/破裂					
否	306(95.30)	100(97.10)	37(88.10)	2.66	0.071
是	15(4.70)	3(2.90)	5(11.9)		
粘连					
否	226(70.40)	66(64.10)	26(61.90)	1.15	0.319
是	95(29.60)	37(35.90)	16(38.10)		

注:^a表示数据为 $\bar{x}\pm s$ 。

表2 CA19-9、CA125及CA72-4在良性、交界性及恶性MOT中血清水平 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 2 Serum levels of CA19-9, CA125 and CA72-4 in benign, borderline and malignant MOT [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	良性组 (n=321)	交界性组 (n=103)	恶性组 (n=42)	H值	P值
CA19-9 ^a	13.03 (13.02, 22.31)	34.75 (12.33, 79.84)	36.01 (12.25, 461.22)	50.38	<0.001
CA125 ^a	12.79 (11.78, 26.40)	37.56 (18.38, 97.63)	71.74 (24.02, 187.23)	74.16	<0.001
CA72-4 ^a	2.33 (1.23, 5.35)	3.55 (1.62, 11.55)	12.66 (3.14, 52.98)	44.64	<0.001

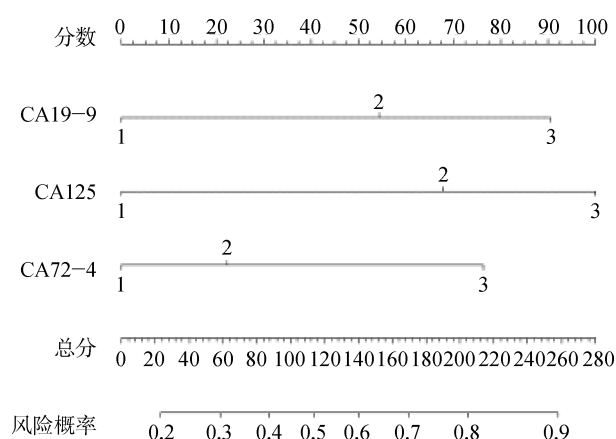
注:^a为血清水平。

表3 影响MOT病理性质升级的多因素logistic分析

Tab. 3 Multivariate logistic analysis of factors influencing the pathological upgrading of MOT

变量	β 值	OR值	95%CI	标准误	P值
CA19-9>37 U/ml ^a	0.785	2.193	1.314~3.661	0.262	0.003
CA125>35 U/ml ^a	1.021	2.777	1.684~4.580	0.255	<0.001
CA72-4>6.9 U/ml ^a	0.852	2.345	1.459~3.770	0.242	<0.001

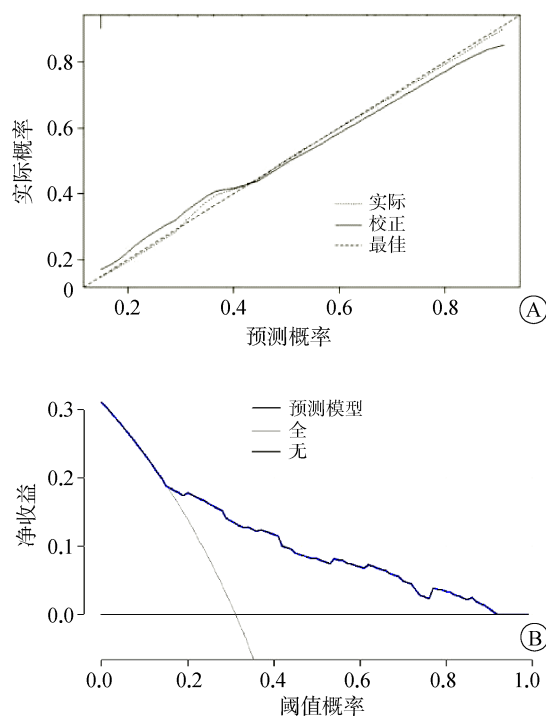
注:^a为血清水平。



注:CA19-9:1,<37 U/ml;2,37~74 U/ml;3,>74 U/ml。CA125:1,<35 U/ml;2,35~70 U/ml;3,>70 U/ml。CA72-4:1,<6.9 U/ml;2,6.9~13.8 U/ml;3,>13.8 U/ml。

图1 交界性及恶性MOT的Nomogram预测模型

Fig. 1 Nomogram predicting model of borderline and malignant MOT



注:A为校准线;B为决策曲线。

图2 Nomogram预测模型的校准线和决策曲线

Fig. 2 Calibration plots and decision curve of Nomogram prediction model

3 讨论

MOT是卵巢上皮性肿瘤第二大病理类型,占上皮性肿瘤的15%^[5]。其中大多数MOT是良性的,占卵巢良性肿瘤的10%~15%,其总体预后良好^[1,6]。黏液性交界性肿瘤占有交界性肿瘤的30%~50%,比侵袭性肿瘤更常见^[7]。MOT占卵巢癌的3%~5%,具有富含黏液细胞的腺体^[8]。在术后石蜡病理结果回报前,MOT良恶性的判断主要依靠术前检查结果和术中冰冻切片。据报道,术中冰冻病理其对MOT的作用有限,准确性仅为65%~70%,远低于卵巢浆液性肿瘤(92%)^[9-11]。由于冰冻病理较低的准确性和阳性预测值,病理科医师为避免出现诊断过度或者诊断不足,常倾向于使用不确定的术语,可能导致手术范围的过大或者不足的情况^[12]。因此,术前MOT的病理性质的评估极为重要,不仅有助于术前有效的医患沟通和帮助女性患者更好的心理建设,而且对于更合理的治疗方案的制定同样具有重要的提示作用。

Nomogram作为一种可视化的、具有临床应用价值的医学预测模型,可以提供更加准确且个性化的病理性质的判断,有助于制定更加合理的诊疗方案。本研究最终确定的影响MOT病理性质的独立危险因素为肿瘤标记物CA19-9、CA125及CA72-4,该三项纳入Nomogram,本预测模型的校准线在理想模型下表现良好,并且具有较好的临床获益。

2020年美国国家综合癌症网络(NCCN)卵巢癌指南指出,MOT的检查项目应该增加肿瘤标记物CA19-9的检测^[13]。CA19-9是由广泛糖基化的寡糖链组成的具有跨膜蛋白骨架的糖蛋白,是一种黏蛋白型的肿瘤标记物^[14]。研究发现CA19-9可通过白细胞的间质浸润而升高,从而在恶性肿瘤细胞与内皮细胞的黏附、转移和发展中起着至关重要的作用^[15]。Tamakoshi等^[16]发现黏液性肿瘤常伴有较高的CA19-9血清水平。本研究提示CA19-9的血清水平在三组间差异有统计学意义,且CA19-9阳性是MOT病理性质升级的独立危险因素。Cho等^[17]研究也曾指出病理性质是原发性MOT中CA19-9升高的唯一独立因素,CA19-9可作为鉴别MOT良性、交界性或恶性的重要肿瘤标志物,尤其是在CA125水平未升高时。Santotoribio等^[18]研究提示术前CA19-9对预测MOT的良恶性具有较高的诊断效能。因此,术前检测CA19-9有助于MOT病理性质的早期评估。

CA125是临床上应用最早且最常用的卵巢肿瘤

标志物,它是一种由MUC16基因产生的黏液型糖蛋白,来源于胚胎发育期体腔上皮,其表达与卵巢肿瘤的发生、发展及消退密切相关^[19-21]。本研究结果表明,三组中CA125血清水平差异有统计学意义,CA125阳性是MOT病理性质升级的独立危险因素。Tamakoshi等^[16]也发现CA125的阳性率和血清水平在黏液性肿瘤中随病理性质升级呈上升趋势,他们还提出CA125在MOT中的阳性率(51.9%)略低于浆液性肿瘤(68.2%),这一结论需要进一步研究。此外,CA125血清水平升高还可发生于来自间质细胞及苗勒管衍生物所发生的恶性肿瘤如输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌及其他卵巢肿瘤、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、盆腔炎等妇科良性疾病,还有学者认为CA125升高与绝经状态有关^[22-24]。因此,临床诊疗中CA125还需结合其他肿瘤标记物来进一步综合评估肿瘤性质。

CA72-4是一种高分子量糖蛋白复合物,在绝大多数正常人组织中不表达,而在成人的胃、结肠、直肠、胰腺、卵巢等恶性肿瘤中强势表达^[25]。关于不同类型卵巢癌患者的研究中发现CA72-4在黏液性卵巢癌中具有高度特异性。本研究中,三组中CA72-4的血清水平差异有统计学意义;CA72-4阳性同样是MOT病理性质升级的独立危险因素。CA72-4在MOT的研究较少,需要更多的研究验证其临床价值。总的来看,CA72-4结合CA19-9、CA125可以提高恶性MOT的诊断效能。

综上所述,本研究通过全面分析大量MOT患者相关的临床资料,发现肿瘤标记物CA19-9、CA125及CA72-4是影响MOT病理性质的独立危险因素,并且构建了准确度较高且有临床获益的Nomogram,可用于个体化评估MOT患者的病理性质;联合检测三项肿瘤标记物可以提高恶性MOT的诊断效能,从而可为MOT的早期临床个性化诊疗提供参考和帮助。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Marko J, Marko KI, Pachigolla SL, et al. Mucinous neoplasms of the ovary: radiologic-pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2019, 39(4): 982-997.
- [2] Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas; at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics [J]. *Hum Pathol*, 2018, 80: 11-27.
- [3] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines; who position paper, October 2014 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2014, 89(43): 465-491.

- [4] Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management[J]. *Curr Oncol Rep*, 2014, 16(6): 389.
- [5] Talia KL, Parra-Herran C, McCluggage WG. Ovarian mucinous and seromucinous neoplasms: problematic aspects and modern diagnostic approach[J]. *Histopathology*, 2022, 80(2): 255-278.
- [6] Mills AM, Shanes ED. Mucinous ovarian tumors[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(2): 565-585.
- [7] Zhang YY, Li CM, Luo SY, et al. Retrospective study of the epidemiology, pathology, and therapeutic management in patients with mucinous ovarian tumors[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820946423.
- [8] Hada T, Miyamoto M, Ishibashi H, et al. Survival and biomarker analysis for ovarian mucinous carcinoma according to invasive patterns: retrospective analysis and review literature[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 33.
- [9] Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, et al. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2): 248-252.
- [10] Zhang W, Jia SZ, Xiang Y, et al. Factors associated with misdiagnosis of frozen section of mucinous borderline ovarian tumor[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(1): 96-104.
- [11] Ureyen I, Turan TE, Cirik DA, et al. Frozen section in borderline ovarian tumors: is it reliable? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 181: 115-118.
- [12] Moro F, Zannoni GF, Arciuolo D, et al. Imaging in gynecological disease(11): clinical and ultrasound features of mucinous ovarian tumors[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(2): 261-270.
- [13] Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 380-391.
- [14] Lertkhachonsuk AA, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, et al. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(11): 2287-2291.
- [15] Nakagawa N, Koda H, Nitta N, et al. Reactivity of CA19-9 and CA125 in histological subtypes of epithelial ovarian tumors and ovarian endometriosis [J]. *Acta Med Okayama*, 2015, 69(4): 227-235.
- [16] Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 62(1): 67-72.
- [17] Cho HY, Kyung MS. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1334-1339.
- [18] Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Cañavate-Solano C, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2016, 37(1): 26-29.
- [19] Zhang MH, Cheng SS, 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.
- [20] 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.
- [21] Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass[J]. *Oman Med J*, 2016, 31(5): 336-344.
- [22] Bonifácio VDB. Ovarian cancer biomarkers: moving forward in early detection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1219: 355-363.
- [23] Shinmura H, Yoneyama K, Harigane E, et al. Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(6): 831-836.
- [24] Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(11): 1534-1544.
- [25] Xin B, Ji KQ, Liu YS, et al. NFAT overexpression correlates with CA72-4 and poor prognosis of ovarian clear-cell carcinoma subtype [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(3): 745-756.

收稿日期:2022-04-22 修回日期:2022-06-25 编辑:王宇