



## 国际卵巢肿瘤分析简单规则联合糖类抗原125或人附睾蛋白4对女性附件肿块的诊断价值

程广文, 丁红, 朱宇莉, 向礼兵, 史庭燕, 漆玖玲

引用本文:

程广文, 丁红, 朱宇莉, 向礼兵, 史庭燕, 漆玖玲. 国际卵巢肿瘤分析简单规则联合糖类抗原125或人附睾蛋白4对女性附件肿块的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 317-021-1.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220898>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 自动乳腺全容积成像与声触诊组织成像量化对乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值

Values of ABVS and VTIQ in differential diagnosis of benign and malignant breast lesions

中国临床医学. 2021, 28(2): 283-287 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200989>

#### 超声和<sup>99m</sup>Tc-MIBI乳腺专用伽玛显像对早期乳腺癌的鉴别诊断价值

Differential diagnosis of early breast cancer by ultrasound and <sup>99m</sup>Tc-MIBI breast-specific gamma imaging

中国临床医学. 2022, 29(5): 830-836 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220385>

#### 门诊无麻醉阴道内镜技术对绝经后女性宫腔病变的应用价值

The value of outpatient non-anesthesia vaginal endoscopic technique for uterine lesions in postmenopausal women

中国临床医学. 2022, 29(3): 459-463 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212735>

#### 磁共振DKI成像预测直肠癌TN分期、分化和脉管侵犯的应用价值

Application value of magnetic resonance diffusion kurtosis imaging in predicting TN stage, differentiation and vascular invasion of rectal cancer

中国临床医学. 2020, 27(6): 1020-1025 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201841>

#### 增强磁共振成像对乏血供胰腺神经内分泌肿瘤及胰腺导管腺癌的鉴别诊断价值

The value of enhanced MRI for differentiating hypovascular pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic ductal adenocarcinoma

中国临床医学. 2021, 28(5): 782-788 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210641>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220898

· 短篇论著 ·

## 国际卵巢肿瘤分析简单规则联合糖类抗原 125 或人附睾蛋白 4 对女性附件肿块的诊断价值



程广文<sup>1,2</sup>, 丁红<sup>2</sup>, 朱宇莉<sup>1</sup>, 向礼兵<sup>3</sup>, 史庭燕<sup>3</sup>, 漆玖玲<sup>1\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032

2. 复旦大学附属华山医院超声科, 上海 200040

3. 复旦大学附属中山医院妇产科, 上海 200032

引用本文 程广文, 丁红, 朱宇莉, 等. 国际卵巢肿瘤分析简单规则联合糖类抗原 125 或人附睾蛋白 4 对女性附件肿块的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 317-322. CHENG G W, DING H, ZHU Y L, et al. Diagnostic value of IOTA simple rule combined with CA125 or HE4 in female adnexal masses[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(2): 317-322.

**[摘要]** 目的 探讨国际卵巢肿瘤分析 (the International Ovarian Tumor Analysis, IOTA) 的简单规则联合糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 或人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 对女性附件区肿块的整体诊断性能。方法 回顾性选择 2017 年 1 月至 2020 年 7 月在复旦大学附属中山医院超声科行经腹部超声或经阴道彩色多普勒超声检查的 164 个可疑附件区肿块的女性患者 140 例。比较 IOTA 简单规则联合 CA125 或 HE4 对 164 个附件区肿块的诊断性能; 对绝经前后患者进行亚组分析, 比较 2 种联合策略在绝经前后亚组中诊断性能的变化。结果 164 个肿块中共有 140 个可使用 IOTA 简单规则, 剩余 24 个判定为不确定性肿块。若将 24 个不确定性肿块均判定为恶性, 灵敏度变化差异无统计学意义 (97.3% vs 97.5%), 而特异度显著降低 (89.4% vs 71.1%,  $P < 0.05$ ), 约登 (Youden) 指数由 0.87 显著降低至 0.69 ( $P < 0.05$ ); IOTA 简单规则联合 HE4 与联合 CA125 灵敏度差异无统计学意义 (95.1% vs 96.3%), 而前者特异度 (90.4% vs 80.7%) 和 Youden 指数 (0.85 vs 0.77) 均显著高于后者 ( $P < 0.05$ ); 2 种联合策略在绝经前后的诊断性能差异无统计学意义。结论 IOTA 简单规则联合 HE4 对附件区肿块具有很好的诊断性能, 较 IOTA 简单规则联合 CA125 诊断性能好, 可帮助经验不丰富的检查者提高整体诊断性能。

**[关键词]** 国际卵巢肿瘤分析; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; 附件肿块

**[中图分类号]** R 711.75 **[文献标志码]** A

### Diagnostic value of IOTA simple rule combined with CA125 or HE4 in female adnexal masses

CHENG Guang-wen<sup>1,2</sup>, DING Hong<sup>2</sup>, ZHU Yu-li<sup>1</sup>, XIANG Li-bing<sup>3</sup>, SHI Ting-yan<sup>3</sup>, QI Jiu-ling<sup>1\*</sup>

1. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Ultrasound, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the overall diagnostic performance of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) in combination with carbohydrate antigen 125 (CA125) or human epididymis protein 4 (HE4) for female adnexal tumors. **Methods** From January 2017 to July 2020, 140 female patients with suspected adnexal masses who underwent transabdominal ultrasound or transvaginal color Doppler ultrasound in the Ultrasound Department of Zhongshan Hospital, Fudan University were retrospectively selected. The diagnostic performance of IOTA simple rule combined with CA125 or HE4 for 164 adnexal masses was compared; the subgroup analysis of premenopausal and postmenopausal patients was performed to compare the difference in diagnostic performance of the two combined strategies in premenopausal and postmenopausal subgroups. **Results** A total of 140 masses were able to use the IOTA simple rule. If 24 uncertain masses were judged as malignant, there was no significant difference in sensitivity (97.3% vs 97.5%), while the specificity decreased significantly (89.4% vs 71.1%,  $P < 0.05$ ), and the Youden index decreased significantly from 0.87 to 0.69 ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in sensitivity between IOTA simple rule combined with HE4 and CA125 (95.1 vs 96.3%), but the specificity (90.4% vs 80.7%) and Youden index (0.85 vs 0.77) of the former

**[收稿日期]** 2022-05-29 **[接受日期]** 2023-01-29

**[作者简介]** 程广文, 博士生, 住院医师. E-mail: 19111210009@fudan.edu.cn

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: qi.jiuling@zs-hospital.sh.cn

were significantly higher than those of the latter ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in diagnostic performance between the two combined strategies in premenopausal and postmenopausal subgroups. **Conclusion** IOTA simple rule combined with HE4 has a good diagnostic performance for adnexal masses, which is better than IOTA simple rule combined with CA125, and can help inexperienced examiners to improve the overall diagnostic performance.

**[Key Words]** the International Ovarian Tumor Analysis; human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; adnexal masses

超声检查易操作且价格低廉,是女性附件区肿块最常用的诊断和筛查工具。附件区良性肿块应选择创伤小、术后恢复快的腹腔镜微创手术<sup>[1]</sup>,而恶性肿块为避免术中破裂导致预后不良,应避免使用腹腔镜手术<sup>[2]</sup>,因此,良、恶性的鉴别是附件区肿块管理中的基本要点。

多个研究<sup>[3-4]</sup>结果显示,经验丰富的专家级超声医师的主观评估是术前鉴别附件区肿块良恶性的最佳方法,而对于经验不丰富的低年资超声医师和基层医生,主观评估准确性并不理想。为了提高女性附件区肿块的诊断效能,国际卵巢肿瘤分析(the International Ovarian Tumor Analysis, IOTA)组提出了简单规则模型,该模型使用5个简单的超声术语提示肿块的良性和恶性特征<sup>[5]</sup>,外部验证发现简单规则在由经验不丰富的检查员使用时表现良好<sup>[6]</sup>,但是仍有部分病例同时存在或同时不存在恶性规则(malignant rules, M规则)和良性规则(benign rules, B规则),这部分肿块在使用该规则时被定义为不确定性肿块。

血清学肿瘤标志物糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)是卵巢癌患者最常用的辅助诊断指标,具备良好的鉴别卵巢上皮性肿瘤良恶性的性能<sup>[7]</sup>,而IOTA简单规则并未考虑患者的肿瘤标志物水平。本研究旨在探讨IOTA简单标准联合CA125或HE4水平对附件肿块的诊断价值,以期对不确定性肿块寻找更好的快速诊断方法。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析2017年1月至2020年7月在复旦大学附属中山医院超声科行经腹部超声或经阴道彩色多普勒超声检查的可疑附件区肿块的女性患者140例。纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)于我院进行经腹部或经阴道彩色多普勒超声检查并发现附件区肿块者;(3)超声

检查1个月内于我院行手术治疗获得术后病理诊断者;(4)术前进行CA125和HE4水平测定的患者。排除标准:(1)妊娠患者;(2)附件区肿块复发患者;(3)超声检查图像不清晰,信息不全。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(B2020-096R),所有患者均知情且签署知情同意书。

**1.2 仪器与方法** 选择GE Voluson E10彩色多普勒超声诊断仪,经腹检查探头C1-5,频率1.0~5.0 MHz;阴道超声检查探头IC5-9-D,频率5.0~9.0 MHz。所有患者均行经阴道超声和经腹超声扫查,记录肿块的大小、位置、回声、形状、后方回声、彩色血流及腹水等情况。所有患者图像均保存至固定硬盘以备后续使用IOTA简单规则对图像进行综合评估。采用罗氏Cobas e801全自动电化学发光免疫分析仪,检测血清CA125和HE4的水平,CA125和HE4试剂盒均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。

**1.3 诊断方法** 根据IOTA简单规则对每例患者存储的超声图像进行良恶性分类。**B规则**(图1):(1)单房性囊肿;(2)存在实性部分且最大径 $< 7$  mm;(3)存在声影;(4)壁光滑的多房性囊肿且最大径 $< 100$  mm;(5)彩色多普勒无血流。**M规则**(图2):(1)不规则实体瘤;(2)腹腔积液;(3)肿瘤内至少有4个乳头状结构;(4)不规则多房实体瘤且最大径 $\geq 100$  mm;(5)彩色多普勒有明显的血流信号<sup>[5]</sup>。具有1个或多个B征象,无M征象,判断为良性肿块;具有1个或多个M征象,无B征象,则判断为恶性肿块;如果既有M征象又有B征象,或2种征象均没有,则将肿块标记为不确定性。对于不确定性肿块,分别使用CA125和HE4水平判断肿块良恶性,CA125 $> 35$  U/mL为阳性,HE4 $> 150$  pmol/L为阳性,2个血清学指标任意1个为阳性或二者均为阳性者被判定为恶性,而二者均为阴性者被判定为良性。最后与患者的病理结果进行对比分析。



图1 IOTA 简单规则中的良性规则

A:单房性囊肿;B:存在实性部分且最大径<7 mm;C:存在声影;D:壁光滑的多房性囊肿且最大径<100 mm;E:彩色多普勒无血流。



图2 IOTA 简单规则中的恶性规则

A:不规则实体瘤;B:腹腔积液;C:肿瘤内至少有4个乳头状结构;D:不规则多房实体瘤且最大径≥100 mm;E:彩色多普勒有明显的血流信号。

1.4 统计学处理 根据诊断试验研究的样本量公式进行样本量估算。采用PASS 15.0软件,估算用于判断女性附件区恶性病变研究部分所需样本量。代入参数,  $\alpha$ 取0.05,置信区间取0.05,参考既往文献结果,预计用于附件区恶性病变诊断的灵敏度和特异度分别为90%和70%,计算得到灵敏度需要150例,特异度需要150例。采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。采用四格表方法计算IOTA简单规则及联合诊断法的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值以及约登(Youden)指数,采用 $\chi^2$ 检验和McNemar检验比较不同方法及不同组间的灵敏度和特异度以及Youden指数的差异。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 附件区肿块手术后病理结果 共收集140例患者164个肿块,患者年龄18~80岁,平均年龄(49.8±1.3)岁。经术后病理结果(表1)显示,良性病变83个,恶性肿瘤81个。良性病变患者年龄多集中在26~40岁(31.3%)和41~55岁(31.3%),而恶性肿瘤患者年龄多集中在41~70岁(80.3%)。

2.2 使用IOTA简单规则进行良恶性判定 164个肿块中,共140个(85.4%)可以使用IOTA简单规则,其中恶性79个,良性61个;剩余24个(14.6%)肿块判定为不确定性肿块。为防止恶性肿瘤的漏诊,将24个不确定性肿块均判定为恶性,灵敏度前

后差异无统计学意义(97.3% vs 97.5%,  $P>0.05$ ),而特异度显著降低(89.4% vs 71.1%,  $P<0.05$ ),Youden指数由0.87显著降低至0.69( $P<0.05$ ),见表2。

表1 164个附件区肿块手术后病理结果

良性病变类型	个数	恶性肿瘤类型	个数
黏液性囊腺瘤	12	转移性腺癌	11
内膜样囊肿	23	高级别浆液性癌	47
囊性成熟畸胎瘤	7	低级别浆液性癌	2
黄体囊肿伴出血	5	黏液性癌	2
黏液性囊腺纤维瘤	1	畸胎瘤部分恶变	1
卵巢蒂扭转伴梗死改变	2	卵巢透明细胞癌	4
卵泡膜细胞瘤	3	交界性黏液性肿瘤	1
卵泡膜纤维瘤	8	交界性浆液性肿瘤	6
浆液性囊腺瘤	13	子宫内膜样癌	3
混合性(浆/黏液性)囊腺瘤	1	颗粒细胞瘤	2
输卵管炎症	7	高级别混合性(内膜样/黏液性)腺癌	1
良性囊肿性病变	1	高级别混合性(内膜样/浆液性)腺癌	1
合计	83	合计	81

2.3 IOTA简单规则、IOTA简单规则联合CA125或HE4对附件区肿块的诊断价值 结果(表2)显示:IOTA简单规则联合CA125或HE4水平的灵敏度差异无统计学意义;而IOTA简单规则联合HE4的特异度( $P=0.013$ )、Youden指数( $P=0.042$ )显著高于IOTA简单规则联合CA125,准确度、阳性预测值、阳性似然比(LR+),阴性似然比(LR-)在IOTA简单规则联合HE4中较高,而阴性预测值稍低。

表2 IOTA 简单规则、IOTA 简单规则分别联合 CA125 或 HE4 的诊断性能

指标	IOTA 简单规则分类			IOTA 联合CA125		IOTA 联合HE4	
	恶性	良性	不确定性	恶性	良性	恶性	良性
恶性	72	2	7	78	3	77	4
良性	7	59	17	16	67	8	75
合计	79	61	24	94	70	85	79
灵敏度/%	97.3 <sup>a</sup>		97.5 <sup>b</sup>	96.3		95.1	
特异度/%	89.4 <sup>a</sup>		71.1 <sup>b</sup>	80.7		90.4	
准确度/%	93.6 <sup>a</sup>		84.2 <sup>b</sup>	88.4		92.7	
阳性预测值/%	91.1 <sup>a</sup>		76.7 <sup>b</sup>	83.0		90.6	
阴性预测值/%	96.7 <sup>a</sup>		96.7 <sup>b</sup>	95.7		94.9	
LR+	9.17 <sup>a</sup>		3.37 <sup>b</sup>	4.99		9.86	
LR-	0.03 <sup>a</sup>		0.03 <sup>b</sup>	0.05		0.06	
Youden 指数	0.87 <sup>a</sup>		0.69 <sup>b</sup>	0.77		0.86	

LR+ : 阳性似然比; LR- : 阴性似然比。<sup>a</sup>在能够使用IOTA简单规则进行良恶性分类的肿块中的诊断性能;<sup>b</sup>将所有不确定性的肿块均视为恶性时的诊断性能。

2.4 IOTA 简单规则、CA125、HE4 对不确定性肿块的鉴别诊断价值 24 个不确定性肿块的术后病理类型见表 3。24 个不确定性肿块来自于 24 例患者, 其中 15 例患者 CA125 水平升高。15 例患者中 6 例病理诊断恶性, 其余 9 例虽然 CA125 水平超过临界值, 但病理诊断为良性。IOTA 简单规则不确定的另外 9 例患者 CA125 水平正常, 但有 1 例病理结果为恶性。

表3 24 个不确定性肿块的术后病理结果

良性病变类型	例数	恶性肿瘤类型	例数
浆液性囊腺瘤	1	高级别浆液性癌	6
黏液性囊腺瘤	6	转移性腺癌	1
黄体囊肿伴出血	2		
卵泡膜纤维瘤	1		
内膜样囊肿	2		
囊性成熟型畸胎瘤	1		
卵泡膜细胞瘤	1		
卵巢扭转	1		
卵巢蒂扭转伴梗死改变	1		
良性囊肿性病变	1		

在 24 个不确定肿块的患者中, 6 例 HE4 水平升高, 其中 5 例病理诊断证实恶性; 1 例虽然 HE4 水平超过临界值, 病理诊断为良性。另 18 例 HE4 水平正常, 但其中 2 例病理诊断为恶性。

2.5 绝经前与绝经后患者的亚组分析 结果(表 4)显示: 将所有患者分为绝经后组和绝经前组, 绝经后组肿块 87 个, 绝经前组 77 个。IOTA 联合 CA125 在绝经后患者中的灵敏度、Youden 指数及特异度与绝经前患者差异均无统计学意义; 绝经后患者的准确度(92.0% vs 73.9%)、阳性预测值(90.6% vs 66.7%)高于绝经前患者。

IOTA 联合 HE4 在绝经后患者中的灵敏度( $P=0.633$ )、特异度( $P=0.876$ )与绝经前患者差异均无统计学意义。准确度(95.4% vs 89.6%)、阳性预测值(96.6% vs 76.9%)、LR+(13.53 vs 8.30)和 Youden 指数(0.89 vs 0.80)均高于绝经前患者, 而阴性预测值(92.9% vs 96.1%)和 LR-(0.04 vs 0.10)稍低于绝经前患者。

表4 IOTA 联合 CA125 和 IOTA 联合 HE4 在绝经后患者中的诊断性能

指标	绝经后组( $n=87$ )				绝经前组( $n=77$ )			
	IOTA 联合CA125		IOTA 联合HE4		IOTA 联合CA125		IOTA 联合HE4	
	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性
恶性	58	1	57	2	20	2	20	2
良性	6	22	2	26	10	45	6	49
合计	64	23	59	28	30	47	26	51
灵敏度/%	98.3		96.6		90.9		90.9	
特异度/%	78.6		92.9		81.8		89.1	
准确度/%	92.0		95.4		73.9		89.6	
阳性预测值/%	90.6		96.6		66.7		76.9	
阴性预测值/%	95.7		92.9		95.7		96.1	
LR+	4.59		13.53		5.00		8.30	
LR-	0.02		0.04		0.11		0.10	
Youden 指数	0.77		0.89		0.73		0.80	

LR+ : 阳性似然比; LR- : 阴性似然比。

### 3 讨论

由于卵巢肿瘤组织类型多、分类复杂和早期发现困难,卵巢癌的早期诊断率不高,良恶性鉴别困难。IOTA简单规则仅可对76%~89%的附件区肿块进行良恶性判断<sup>[8]</sup>,不能使用IOTA简单规则进行判定的少数肿块仍需要由经验丰富的专家级超声检查者进行主观评估。本研究分析IOTA规则联合血清标志物的应用,有一定临床意义。

本研究使用IOTA简单规则联合CA125或HE4水平对附件区肿块进行评估,该方法所需指标容易获得,评估简单易于实现。本研究中IOTA简单规则可对85.4%(140/164)的附件肿块进行良恶性判定,诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值、LR+、LR-分别为97.3%、89.4%、93.6%、91.1%、96.7%、9.17、0.03,表明IOTA简单规则对大部分的附件区肿块具有很好的诊断性能,与既往研究结果相似<sup>[3,5,8]</sup>。为避免漏诊,如果将所有不能通过简单规则归类的肿块均判定为恶性,灵敏度差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但特异度显著降低至71.1%( $P<0.05$ ),准确度也下降至81.8%,Youden指数由0.87显著下降至0.69( $P<0.05$ ),对于经验不丰富的超声检查者而言这种策略是不可行的,与Nunes等<sup>[8]</sup>的研究结果一致。

针对不能使用IOTA简单规则进行良恶性判定的卵巢肿块,考虑结合血清学肿瘤标志物的策略。虽然将肿瘤标志物CA125和超声特征相结合的模式已有研究<sup>[7]</sup>报道,例如恶性肿瘤风险指数(risk of malignancy indexes, RMI) 1-4模型和恶性肿瘤风险算法(risk of malignancy algorithm, ROMA)等。然而,这些模型使用较多的超声指标,或结合多个临床以及血清学信息,算法复杂,临床应用受限。本研究使用IOTA简单规则与CA125或HE4并联用于附件区肿块的诊断,血清学肿瘤标志物只在不能使用IOTA简单规则进行判定的肿块中进行,合并灵敏度和特异度取决于CA125和HE4在不确定性肿块中的诊断性能。结果显示,2种并联诊断的灵敏度相当,但IOTA简单规则联合HE4的整体诊断性能优于IOTA简单规则联合CA125。既

往研究<sup>[9-11]</sup>显示,CA125在一些良性疾病如子宫内膜异位症、子宫肌瘤、盆腔炎性疾病、非妇科恶性肿瘤等或生理状态下也会升高,诊断特异度不高。而HE4作为一种新型肿瘤标志物,特异度较高。然而,2种肿瘤标志物的灵敏度相当<sup>[10-11]</sup>,与本研究结果一致。分析患者年龄时发现,良性病变多分布在26~55岁(62.6%),恶性病变多集中在41~70岁(80.3%),二者在年龄分布上存在交集,这也提示影像学和血清学技术的集合是必要的。

24个不确定性肿块中,9个CA125水平升高,而实际却为良性,这也是导致IOTA联合CA125阳性预测值(83.0%)以及LR+(4.99)较低的原因。本研究选择既往研究<sup>[12]</sup>报道的35 U/mL作为CA125的临界值,Nowak等<sup>[13]</sup>研究得出了138.5 IU/mL的统计临界值,结果显示,使用该值时诊断阳性预测值和阴性预测值均增加,但可能受到其他因素的影响。或许探索更加合理的CA125临界值水平有助于提高CA125在卵巢癌诊断中的应用。本研究中,HE4仅将1例良性肿瘤(黏液性囊腺瘤)误诊为恶性,该患者HE4水平升高显著(422 pmol/L),CA125仅略微升高(59.1 U/mL)。该患者同时患有慢性肾衰竭,考虑血清HE4水平升高可能与肾功能下降、肾纤维化晚期有关<sup>[14]</sup>。因此,对于慢性肾功能不全的患者,HE4水平升高显著时,需要综合考虑。

IOTA简单规则联合HE4共将4例恶性肿瘤判定为良性,其中2例是在不确定性肿块中使用HE4水平时被错判;IOTA简单规则联合CA125将3例恶性肿瘤误诊为良性肿瘤,其中1例是使用CA125水平时被错判,这也是IOTA简单规则联合HE4的阴性预测值低于后者的原因。分析后发现,被HE4水平错判的2个肿块病理均为高级别浆液性癌,患者的CA125水平和HE4水平均不高,其中1个虽然CA125诊断正确,其数值(35.3 U/mL)几乎和临界值持平。究其原因,这2个病灶均较小,FIGO分期均为I期。既往研究<sup>[10]</sup>显示,CA125在卵巢癌早期的灵敏度较低,HE4的表达水平与肿瘤大小、浸润深度、转移密切相关<sup>[15]</sup>。这2个肿块患者均处于绝经期,考虑到卵巢癌在绝经后女性中的高发病率<sup>[16]</sup>,对于老年女性附件区的小包块,

即使血清学肿瘤标志物水平不高也应高度警惕,避免漏诊。

对绝经前和绝经后患者的亚组分析结果显示,暂未发现 IOTA 联合 CA125、IOTA 联合 HE4 在绝经前和绝经后人群中的诊断性能差异。Timmerman 等<sup>[5]</sup>发现,简单规则对绝经前和绝经后患者的灵敏度相似(91% vs 93%,  $P=0.62$ ),但绝经前患者的特异度更高(97% vs 92%,  $P=0.004$ ),绝经前患者比绝经后患者使用 IOTA 简单规则更容易得出结论(81% vs 72%,  $P<0.001$ );但 Nunes 等<sup>[8]</sup>则发现绝经前女性的灵敏度和总体准确度均低于绝经后女性。针对这一矛盾的结论,还需要进行更大样本量的研究。

本研究存在一定局限性:(1)本研究是一个回顾性研究,研究结果需要更大样本量的前瞻性研究加以验证;(2)IOTA 简单规则联合 HE4 与经验丰富的专家级超声医师的主观评估的诊断性能比较有待进一步的研究。综上所述,本研究使用 IOTA 简单规则联合 HE4 水平对附件区肿块具有很好的诊断性能,优于 IOTA 联合 CA125,在实际的临床工作中简单易行,或可帮助基层医生或经验不丰富的低年资超声医师提高诊断效能。

**利益冲突:** 所有作者声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] MEDEIROS L R, FACHEL J M, GARRY R, et al. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumours[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): CD004751.
- [2] VERGOTE I, DE BRABANTER J, FYLES A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma[J]. *Lancet*, 2001, 357(9251): 176-182.
- [3] KONECZNY J, CZEKIERDOWSKI A, FLORCZAK M, et al. The use of sonographic subjective tumor assessment, IOTA logistic regression model 1, IOTA Simple Rules and GI-RADS system in the preoperative prediction of malignancy in women with adnexal masses[J]. *Ginekol Pol*, 2017, 88(12): 647-653.
- [4] MOSZYNSKI R, SZPUREK D, SZUBERT S, et al. Analysis of false negative results of subjective ultrasonography assessment of adnexal masses[J]. *Ginekol Pol*, 2013, 84(2): 102-107.
- [5] TIMMERMAN D, AMEYE L, FISCHEROVA D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group[J]. *BMJ*, 2010, 341: c6839.
- [6] ALCÁZAR J L, PASCUAL M A, GRAUPERA B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(3): 397-402.
- [7] HADA A, HAN L P, CHEN Y Y, et al. Comparison of the predictive performance of risk of malignancy indexes 1-4, HE4 and risk of malignancy algorithm in the triage of adnexal masses[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 46.
- [8] NUNES N, AMBLER G, FOO X, et al. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(5): 503-514.
- [9] DORIGO O, BEREK J S. Personalizing CA125 levels for ovarian cancer screening[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(9): 1356-1359.
- [10] 宋斌斌, 潘柏申. 卵巢癌血清标志物的临床应用[J]. *检验医学*, 2015, 30(8): 866-870. SONG B B, PAN B S. Clinical application of serum biomarkers for ovarian cancer[J]. *Lab Med*, 2015, 30(8): 866-870.
- [11] STUKAN M, DUDZIAK M, RATAJCZAK K, et al. Usefulness of diagnostic indices comprising clinical, sonographic, and biomarker data for discriminating benign from malignant ovarian masses[J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(2): 207-217.
- [12] DOCHEZ V, RANDET M, RENAUDEAU C, et al. Efficacy of HE4, CA125, risk of malignancy index and risk of ovarian malignancy index to detect ovarian cancer in women with presumed benign ovarian tumours: a prospective, multicentre trial[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1784.
- [13] NOWAK A, SOJA M, MASTERNAK M, et al. Evaluation of adnexal tumours in the International Ovarian Tumor Analysis system in reference to histopathological results[J]. *Prz Menopauzalny*, 2019, 18(3):141-145.
- [14] WAN J X, WANG Y H, CAI G R, et al. Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 67748-67759.
- [15] PRUEKSARITANOND N, CHEANPRACHA P, YANARANOP M. Association of serum HE4 with primary tumor diameter and depth of myometrial invasion in endometrial cancer patients at rajavithi hospital[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3): 1489-1492.
- [16] KATABUCHI H. *Frontiers in ovarian cancer science* [M]. Singapore: Springer Singapore, 2017:1-13.