

· 临床研究 ·

HE4、CA125及ROMA对卵巢恶性肿瘤的预测价值

朱 姝,林明娟,钱欢欢,李林翰,王秀丽*

南京医科大学第一附属医院妇科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨血清人附睾蛋白4(human epididymalprotein4, HE4)与糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)联合运用卵巢恶性肿瘤风险模型(risk of ovarianmalignancy algorithm, ROMA)检测对卵巢恶性肿瘤的预测价值。方法:收集南京医科大学第一附属医院370例妇科良恶性肿瘤患者,采用电化学发光法检测其血清HE4及CA125水平,并对其中194例盆腔包块患者运用ROMA计算风险预测概率(predicted probability, PP)值。比较3种指标诊断卵巢恶性肿瘤的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值并绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。结果:卵巢恶性肿瘤组血清HE4水平显著高于其余各类妇科良恶性肿瘤组($P < 0.05$);卵巢恶性肿瘤组血清CA125水平显著高于除卵巢交界性肿瘤组及子宫腺肌症组外的其余各组($P < 0.05$)。上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)患者血清中HE4水平显著高于非EOC组($P < 0.05$);而CA125水平在两组之间无显著性差异($P < 0.05$)。腹水阳性的EOC患者血清HE4水平、CA125水平均显著高于腹水阴性者($P=0.001, P < 0.001$)。D-二聚体升高的EOC患者血清HE4水平显著高于D-二聚体正常患者($P=0.038$)。CA125的灵敏度显著高于HE4($P=0.031$), HE4的特异性及阳性预测值显著高于CA125及ROMA。以卵巢交界性及良性肿瘤为参照,ROMA的ROC-AUC显著高于CA125($P=0.006$)。结论:血清HE4水平在诊断卵巢恶性肿瘤方面显著较CA125具有更高的特异性,两者联合的ROMA指数较单一检测CA125具有更优的预测价值。

[关键词] HE4;CA125;卵巢恶性肿瘤;ROMA**[中图分类号]** R737.31**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)02-234-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200216

The predictive value of HE4, CA125 and ROMA in the diagnosis of ovarian malignancy

ZHU Shu, LIN Mingjuan, QIAN Huanhuan, LI Linhan, WANG Xiuli*

Department of Gynaecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to evaluate the predictive value of serum HE4, CA125 and ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) in the diagnosis of ovarian malignancies. **Methods:** This research enrolled 370 patients with benign or malignant gynecological tumors treated in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. Serum levels of HE4 and CA125 were measured by electrochemiluminescence. The predicted probability of ovarian malignancy (PP) was calculated by ROMA method in 194 patients initially diagnosed as pelvic mass. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of each indicators in diagnosing ovarian malignancy were calculated and the ROC curves were drawn. **Results:** The level of serum HE4 in ovarian malignancy group was significantly higher than that in other benign or malignant gynecological tumors groups ($P < 0.05$). The level of serum CA125 in ovarian malignancy group was significantly higher than that in other groups except ovarian borderline tumors group and uterine adenomyosis group ($P < 0.05$). The level of serum HE4 in patients with epithelial ovarian cancer (EOC) was significantly higher than that in patients without EOC ($P < 0.05$). The levels of serum HE4 and CA125 in EOC patients with positive ascites were significantly higher than those in patients with negative ascites ($P=0.001, P < 0.001$). The level of serum HE4 in EOC patients with abnormal D-dimer were significantly higher than those in patients with normal D-dimer ($P=0.038$). The sensitivity of CA125 was significantly higher than that of HE4 ($P=0.031$). The positive predictive value of HE4 was significantly higher than that of ROMA or CA125 ($P < 0.05$). The ROC-AUC of ROMA was higher than that of CA125 ($P=0.006$). **Conclusion:** The specificity of

[基金项目] 江苏省卫计委面上项目;江苏省妇幼健康重点人才项目(RC201709);江苏省“333”工程项目(LGY2016003);江苏省妇幼健康项目(F201619)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xiuli_2266@163.com

serum HE4 was higher than that of CA125 in the diagnosis of ovarian malignancies. The combined ROMA index had better predictive value than detecting CA125 alone.

[Key words] HE4;CA125;ovarian malignancy;ROMA

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(02): 234-239]

卵巢恶性肿瘤是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,病死率高居女性生殖道恶性肿瘤首位^[1]。早期发现、早期诊断卵巢恶性肿瘤,是改善其预后的关键。CA125是目前卵巢恶性肿瘤血清肿瘤标志物的“金标准”,但是其对于早期卵巢恶性肿瘤以及除卵巢浆液性癌以外的病理类型如卵巢子宫内膜样癌、卵巢黏液性癌、透明细胞癌敏感性较低。此外,某些妇科良性疾病,如子宫内膜异位症、急性盆腔炎、盆腔结核等,血清CA125均有不同程度的升高,因此特异性也不高。血清人附睾蛋白4(human epididymalprotein4, HE4)是近年来新发现的最有前景的卵巢恶性肿瘤生物学标志物^[2]。在2008年,HE4被美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于卵巢恶性肿瘤的复发监测。此外,2009年Moore等^[3]首次提出构建包括HE4、CA125以及患者绝经状态3个因素的卵巢恶性肿瘤风险模型(risk of ovarianmalignancy algorithm, ROMA)用于术前对病理性盆腔肿块进行良恶性评估。本研究通过检测妇科良恶性肿瘤患者血清HE4和CA125水平,探讨HE4、CA125以及ROMA模型在卵巢良恶性肿瘤诊断与鉴别诊断中的价值和意义。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年1月—2017年3月在南京医科大学第一附属医院因妇科良恶性肿瘤行手术治疗的患者370例进行回顾性分析,按照疾病类型分为9组(表1)。所有患者术前均完善血常规、凝血、生化、B超等相关检查,排除其他疾病、妊娠、药物等对该研究的影响。恶性肿瘤患者均为初治患者,术前均未接受放化疗及激素治疗。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

1.2.1 HE4及CA125的检测

各组患者于术前1~2 d清晨空腹采血2 mL于无抗凝剂的真空采集管中,标本采集后在2~8 ℃下以3 500 r/min离心5 min,分离血清进行测定。HE4与

表1 患者基本情况

Table 1 Basic information of patients

分组	例数	年龄(岁)
卵巢恶性肿瘤组	47	52 ± 14
子宫内膜癌组	34	55 ± 10
宫颈癌组	23	46 ± 9
卵巢交界性肿瘤组	8	34 ± 10
CIN I ~ III组	18	48 ± 12
子宫腺肌症组	15	46 ± 5
子宫肌瘤组	86	43 ± 8
卵巢子宫内膜异位囊肿组	70	36 ± 9
卵巢其他良性肿瘤组	69	40 ± 15

CA125的检测均采用电化学发光法,HE4试剂盒及CA125试剂盒产自德国罗氏公司,仪器为德国罗氏公司生产的Cobas E602电化学发光分析仪。

1.2.2 D-二聚体的检测方法

各组患者于术前1~2 d清晨空腹采血2 mL于加有浓度为10⁹ mmol/L枸橼酸钠0.2 mL的抗凝管中轻轻摇匀,3 500 r/min离心5 min,分离血浆进行测定。仪器为日本Sysmex公司生产的CS-5100全自动凝血仪。

1.2.3 判断标准

HE4和CA125的正常参考区间分别为0~140 pmol/L和0~35 U/mL,高于参考区间上限判定为阳性。

ROMA根据HE4和CA125检测值结合患者月经状态按如下公式计算:绝经前患者预测指数PI=-12+2.38×ln(HE4)+0.626×ln(CA125);绝经后患者预测指数PI=-8.09+1.04×ln(HE4)+0.732×ln(CA125);风险预测概率(predicted probability, PP)(%)=exp(PI)/[1+exp(PI)]×100;PP高于设定临界值的受试者纳入高风险组。

绝经前和绝经后女性的临界值分别取11.4%和29.9%。患者的PP值高于临界值判定为高风险。

1.3 统计学方法

所有数据录入Excel 2010软件,统计采用SPSS 22.0软件进行分析,计量资料呈非正态分布,结果以中位数及四分位距M(P₂₅, P₇₅)表示,采用非参数Mann-Whitney U和Kruskal-Wallis H方法进行检

验。计数资料用 χ^2 检验,并用Fisher的线性判别函数进行判别分析。绘制ROC,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),并对AUC进行Z检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清HE4及CA125在妇科良恶性肿瘤中的水平比较

卵巢恶性肿瘤组血清HE4水平显著高于其他妇科良恶性肿瘤组($P < 0.05$)。子宫内膜癌组血清HE4水平显著高于除卵巢恶性肿瘤、卵巢交界性肿

瘤组外的其余各组($P < 0.05$)。其余各组间无显著差异($P > 0.05$)。卵巢恶性肿瘤组血清CA125水平显著高于除卵巢交界性肿瘤、子宫腺肌症外的其余各组($P < 0.05$);而这3组之间差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.2 血清HE4及CA125在不同病理类型卵巢恶性肿瘤中的水平比较

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)组血清HE4水平显著高于非EOC组($P < 0.05$)。EOC组与非EOC组CA125水平无显著差异($P > 0.05$,表3)。

表2 各组妇科良恶性肿瘤血清HE4及CA125水平比较

Table 2 Comparison of serum HE4 and CA125 levels in patients with benign or malignant gynecological tumors

$M(P_{25}, P_{75})$

分组	例数	HE4(pmol/L)	CA125(U/L)
卵巢恶性肿瘤组	47	180.00(64.00,526.80) [▲]	236.10(42.49,718.60) [*]
子宫内膜癌组	34	67.01(53.86,82.41) [#]	18.04(13.39,50.39)
宫颈癌组	23	53.52(45.73,60.98)	15.61(12.25,30.81)
卵巢交界性肿瘤组	8	50.00(45.25,64.35)	75.13(22.31,373.28)
CIN I~III级组	18	48.50(35.26,59.17)	16.27(11.39,27.53)
子宫腺肌症组	15	49.00(44.00,59.83)	83.00(47.64,119.40)
子宫肌瘤组	86	47.09(41.70,54.69)	19.17(12.63,29.00)
卵巢子宫内异位囊肿组	70	50.43(41.97,56.38)	44.56(23.64,95.19)
其他卵巢良性肿瘤组	69	46.00(41.14,53.41)	14.10(10.03,25.47)

其他卵巢良性肿瘤主要包括卵巢成熟畸胎瘤、卵巢浆液性囊腺瘤及卵巢黏液性囊腺瘤。卵巢恶性肿瘤组分别与其余各组比较, $\Delta P < 0.05$;子宫内膜癌组与其余各组比较(卵巢交界性肿瘤除外), $\# P < 0.05$;卵巢恶性肿瘤组分别与其余各组比较(卵巢交界性肿瘤、子宫腺肌症组除外), $* P < 0.05$ 。

2.3 血清HE4、CA125在EOC不同临床特征间的水平差异

EOC患者各病理分期、各病理分级间血清HE4水平、CA125水平均无统计学差异($P > 0.05$);D-二聚体异常的EOC组血清HE4水平显著高于正常组($P=0.038$),而CA125水平在两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);腹水阳性的EOC患者血清HE4及CA125水平均显著高于阴性组($P=0.001$)。EOC患者血清HE4及CA125水平在不同绝经状态、不同年龄

组(≤ 40 岁或 > 40 岁)、不同体重指数(body mass index, BMI)(正常、超重及肥胖组)患者之间差异均无统计学意义($P > 0.05$,表4~6)。

2.4 血清HE4、CA125及ROMA对于卵巢恶性肿瘤的预测价值

以盆腔包块首诊的患者共194例,经术后病理确诊包括卵巢恶性肿瘤患者47例、卵巢交界性肿瘤8例、卵巢子宫异位囊肿患者70例、卵巢其他良性肿瘤患者69例。根据ROMA模型进行对其进行风险划分(表7)。

以卵巢交界性及良性肿瘤为对照,比较3种指标的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值,并绘制ROC曲线图,并计算曲线下面积(AUC)。统计学结果显示,CA125的灵敏度显著高于HE4($P < 0.05$),HE4的特异度及阳性预测值显著高于CA125及ROMA。阴性预测值方面,三者差异无统计学意义($P > 0.05$)。运用Z检验对ROC-AUC进行两两比较,ROMA的AUC高于CA125单独检测($P < 0.05$),

表3 卵巢恶性肿瘤不同病理类型血清HE4及CA125表达水平

Table 3 Serum HE4 and CA125 levels in ovarian malignant tumors with different pathological types

$M(P_{25}, P_{75})$

病理类型	例数	HE4(pmol/L)	CA125(U/L)
EOC组	38	299.50(109.75,558.15)	321.15(82.69,747.00)
非EOC组	9	64.00(46.94,90.08)	43.00(34.48,472.10)
P值		0.001	0.097

表4 血清HE4、CA125水平在EOC不同分期、分级之间的差异

Table 4 The differences of serum HE4 and CA125 levels in EOC patients with different stages or grades

临床特征	例数	HE4(pmol/L)	CA125(U/L)
分期			
I~II期	7	266.10(55.37,312.00)	233.50(29.29,718.60)
III期	22	291.00(109.75,558.15)	286.90(92.85,564.15)
IV期	9	526.80(107.90,784.50)	832.20(139.30,1054.50)
分级			
中低级别	6	299.50(121.00,607.50)	321.15(88.11,716.63)
高级别	32	239.00(46.26,365.70)	348.95(41.07,1262.25)

表5 EOC患者血清HE4、CA125水平与D-二聚体、腹水的关系

Table 5 The differences of serum HE4 and CA125 levels in EOC patients with different levels of D-dimer or different ascites states

临床特征	例数	HE4(pmol/L)	CA125(U/L)
D-二聚体			
>0.55(mg/L)	29	7.58(47.50,246.00)	42.49(26.18,273.26)
≤0.55(mg/L)	9	417.00(173.90,599.30)	486.00(190.25,1012.30)
P值		0.038	0.052
腹水			
阳性	21	448.00(291.00,784.50)	564.00(321.15,1453.50)
阴性	17	121.00(52.98,365.20)	84.72(33.05,217.95)
P值		0.001	0.001

表6 EOC患者血清HE4、CA125水平与绝经状态、BMI、年龄的关系

Table 6 The differences of serum HE4 and CA125 levels in EOC patients with different menopausal states, BMI indices or ages

临床特征	例数	HE4(pmol/L)	CA125(U/L)
绝经状态			
未绝经	18	253.10(105.50,563.80)	482.40(124.32,999.45)
已绝经	20	299.50(102.00,574.45)	286.90(78.64,675.38)
BMI			
正常(18.5~24.9 kg/m ²)	17	417.00(150.50,803.00)	486.00(118.16,909.40)
过重(25.0~29.9 kg/m ²)	17	180.00(52.98,380.00)	279.00(33.05,714.65)
肥胖(≥30 kg/m ²)	4	539.30(249.85,696.90)	265.45(132.72,2760.20)
年龄			
≤40岁	4	232.50(42.75,886.50)	272.75(38.22,904.25)
>40岁	34	299.50(121.00,558.15)	321.15(94.88,747.00)

本研究中EOC包括卵巢高级别浆液性癌32例、卵巢低级别浆液性癌4例、卵巢子宫内膜样癌2例。

ROMA与HE4、HE4与CA125之间差异无统计学意义($P > 0.05$,表8,图1)。

3 讨论

3.1 HE4较CA125诊断卵巢恶性肿瘤具有更高的特异性

2012年,Moore等^[4]对1042例妇科良性疾病患者术前检测血清HE4及CA125水平,结果显示:HE4

在所有患者中升高的比例是8%,显著低于CA125升高比例29%($P < 0.001$);在子宫内膜异位症患者中血清HE4与CA125升高的比例分别为3%及67%($P < 0.001$);在卵巢浆液性囊腺瘤患者中血清HE4与CA125升高的比例分别为8%及20%($P < 0.002$);子宫肌瘤患者中血清HE4与CA125升高的比例分别为8%、26%($P=0.008$)。2014年1篇Meta分析^[5]显示:血清HE4诊断卵巢恶性肿瘤较血清

表7 运用ROMA对盆腔包块进行风险评估
Table 7 Risk assessment of pelvic mass by ROMA (n)

分组	高风险组	低风险组
卵巢恶性肿瘤患者	37	10
绝经前	17	6
绝经后	20	4
卵巢良性及交界性肿瘤患者	24	123
绝经前	23	107
绝经后	1	16

表8 血清HE4、CA125及ROMA水平对于卵巢恶性肿瘤预测价值

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
HE4(pm/L)	66.00*	100.00**	100.00**	90.18
CA125(U/L)	85.11	62.59*	42.11	92.93
ROMA	78.72	83.67	60.66	92.48

与CA125组比较,*P < 0.05;与ROMA组比较,**P < 0.05。

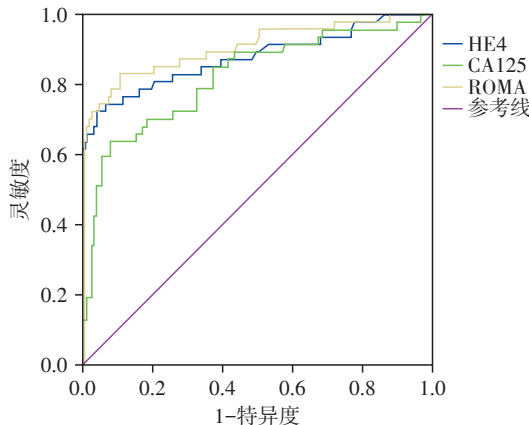


图1 HE4、CA125及ROMA诊断卵巢恶性肿瘤的ROC曲线
Figure 1 ROC of HE4, CA125 and ROMA diagnosing ovarian malignancy

CA125具有更高的特异性,尤其是在绝经前女性中。在本研究中,同样发现血清HE4水平仅在卵巢恶性肿瘤组及子宫内膜癌组患者中显著升高,而CA125水平在其余各类妇科良恶性疾病中均有不同程度的升高。

3.2 HE4较CA125在诊断卵巢恶性肿瘤的灵敏度上并无明显优势

2012年, Van Gorp等^[6]于2006—2009年对389例盆腔包块患者进行1项独立的前瞻性研究,根据术后病理,盆腔良性疾病患者228例,盆腔恶性肿瘤患者为161例,其中EOC患者131例,非EOC 30例。

当纳入所有恶性肿瘤患者进行分析时,与单独检测CA125相比,HE4并没有提高卵巢恶性肿瘤的检出率。单独检测HE4的ROC-AUC为0.857,而单独检测CA125为0.877,两者差异无统计学意义(P > 0.05)。在本研究中,甚至发现当纳入所有病理类型的卵巢恶性肿瘤时,CA125的灵敏度显著高于HE4(P < 0.05)。或许是因为HE4诊断EOC的特异性更高,而非EOC几乎不表达HE4。因此,研究结论认为HE4较CA125在诊断卵巢恶性肿瘤的灵敏度上并没有优势。

3.3 HE4及CA125水平与凝血功能、年龄、肥胖之间的关系

恶性肿瘤患者往往伴不同程度的凝血和纤溶的异常,而卵巢恶性肿瘤的血栓发生率在妇科恶性肿瘤中比例最高,为13.6%~27.0%^[7]。同样,刘光泉等^[8]对139例卵巢良恶性肿瘤及健康体检者的研究显示,CA125联合D-二聚体在卵巢恶性肿瘤早期诊断中的检出率更高。在本研究中同样发现,D-二聚体异常的EOC患者血清HE4水平显著高于D-二聚体正常患者(P=0.038),但血清CA125水平在两组间并无显著差异,尚待进一步补充样本量进行相关研究。为建立健康妇女血清HE4水平的参考值范围, Moore等^[9]对1101例健康妇女和67例妊娠妇女血清HE4水平进行分析,结果显示,绝经后妇女第95个百分位数截断值为128 pmol/L,显著高于绝经前妇女的89 pmol/L;妊娠妇女低于绝经前健康妇女;40岁以上人群,随年龄增长血清HE4水平增高。但在本研究中,EOC患者血清HE4及CA125水平在绝经前组与绝经后之间、不同年龄组(≤40岁或>40岁)之间均无显著差异(P > 0.05)。一方面可能由于恶性肿瘤本身生长浸润所呈现的高水平的检测值削弱了绝经状态及年龄因素对其的影响,另一方面考虑纳入样本量少。国内一项大规模人群队列研究显示^[10],肥胖与女性绝经后乳腺癌和卵巢癌的发病风险存在相关性,但本研究中,未能证明BMI指数与血清学HE4、CA125水平之间的明显相关性,样本量较少有关,尚待大样本的研究进一步验证相关性。

3.4 ROMA较单一检测HE4或CA125具有更优的诊断价值

2009年, Moore等^[5]根据患者血清CA125及HE4水平,并结合患者绝经状态构建了ROMA模型来预测盆腔包块良恶性,并对该模型进行验证。结果显示:248例绝经前患者灵敏度为76.5%,特异度

74.8%,而283例绝经后的患者的灵敏度和特异度分别为92.3%和74.7%。随后大量验证ROMA诊断效能的研究相继进行,Sandri等^[11]测定349例盆腔包块患者的CA125、HE4水平并运用ROMA模型计算了PP值,结果显示,HE4和ROMA比单独检测CA125能更好地在术前分流卵巢良恶性肿瘤,尤其是对绝经后妇女。张双革^[12]运用ROMA模型对1683例盆腔包块患者进行风险划分,高危组246例,低危组1437例。结合术后病理结果得出:ROMA诊断卵巢恶性肿瘤的特异度为93.6%;灵敏度87.7%。综上所述认为,ROMA在诊断卵巢恶性肿瘤尤其是EOC方面具有较高的应用价值。ROMA模型于2012年6月获得FDA批准。本研究中,以卵巢交界性肿瘤及良性肿瘤为参考,评价单一检测HE4、CA125及联合检测运用ROMA对于卵巢恶性肿瘤的预测价值,结果显示CA125的灵敏度显著高于HE4($PP=0.031$),HE4的特异性及阳性预测值显著高于CA125及ROMA。ROMA的ROC-AUC显著高于CA125单一检测($P=0.006$),ROMA与HE4、HE4与CA125之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.5 存在问题及进一步研究方向

本研究入组病例较少,组织病理类型较少,有待大样本、多中心的进一步研究。另外本研究随访时间短,尚不能对血清HE4、CA125水平与卵巢恶性肿瘤患者的预后、复发之间的相关性进行评价。下一步研究将扩大样本量,纳入多种病理为研究对象,延长随访时间,对于术前评估能否达到满意的肿瘤细胞减灭术、卵巢恶性肿瘤患者的无进展生存期、复发等方面进行统计分析。

[参考文献]

[1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):E359-E386

[2] CAO H, YOU D, LAN Z, et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies [J]. Expert Rev

Mol Diagn, 2018, 18(4):371-383

- [3] MOORE R G, MCMEEKIN D S, BROWN A K, 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
- [4] MOORE R G, MILLER M C, STEINHOFF M M, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders [J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206(4):351
- [5] WANG J, GAO J, YAO H, et al. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Tumor Biol, 2014, 35(6):6127-6138
- [6] VAN GORP T, VELDMAN J, VAN CALSTER B, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(11):1649-1656
- [7] DIAZ E S, WALT S A E, KARLAN B Y, et al. Venous thromboembolism during primary treatment of ovarian clear cell carcinoma is associated with decreased survival [J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(3):541-545
- [8] 刘光泉,吴佳联,徐娟,等. D-二聚体和CA125联合检测在卵巢肿瘤诊断中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(1):78-81
- [9] MOORE R G, MILLER M C, EKLUND E E, et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age [J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206(4):341-349
- [10] 郭兰伟,李霓,王刚,等. BMI与恶性肿瘤发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(3):231-236
- [11] SANDRI M T, BOTTARI F, FRANCHI D, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome [J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2):233-238
- [12] 张双革. 卵巢恶性风险算法预测盆腔包块患者卵巢癌风险[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(8):513-517

[收稿日期] 2019-05-13