

基于超声造影联合卵巢癌风险预测模型指数的列线图模型对卵巢上皮性癌的诊断价值

石喜喜 柳心平 石瑾璟 马 斌

摘要 **目的** 基于超声造影联合卵巢癌风险预测模型(ROMA)指数构建列线图模型,探讨其对卵巢上皮性癌(EOC)的诊断价值。**方法** 选取我院经术后病理确诊的卵巢肿瘤患者 214 例,将 2019 年 4 月至 2020 年 12 月确诊的 130 例患者设为建模集,其中良性肿瘤组 85 例,EOC 组 45 例;将 2021 年 1 月至 2022 年 4 月确诊的 84 例患者设为验证集,其中良性肿瘤组 55 例,EOC 组 29 例。比较建模集中良性肿瘤组与 EOC 组患者 ROMA 指数及超声造影定量参数,包括始增时间(IT)、达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)、增强速率(V1)、曲线下面积(TIC-AUC);采用多因素 Logistic 回归分析筛选 EOC 影响因素并建立列线图模型;通过建模集及验证集的校准曲线及受试者工作特征(ROC)曲线验证列线图模型对 EOC 的诊断效能。**结果** 建模集中,EOC 组 ROMA 指数阳性占比高(77.8%),PI、V1、TIC-AUC 均升高,IT、TTP 均减少,与良性肿瘤组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,ROMA 指数、IT、TTP、PI、TIC-AUC 均是 EOC 的影响因子($OR=44.346, 0.047, 0.063, 11.472, 37.950$, 均 $P < 0.05$)。建模集和验证集的 ROC 曲线下面积分别为 0.919(95% 可信区间:0.873~0.965, $P < 0.001$)、0.835(95% 可信区间:0.737~0.933, $P < 0.001$)。当诊断概率截断值为 0.244 时,列线图模型诊断 EOC 的敏感性、特异性、准确率分别为 86.67%、80.00%、82.31%。**结论** 基于超声造影联合 ROMA 指数的列线图模型区分度和校准度均较好,其对 EOC 具有较高的诊断价值。

关键词 超声检查;造影剂;卵巢癌风险预测模型指数;卵巢上皮性癌;列线图;诊断价值

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Diagnostic value of Nomogram model based on contrast-enhanced ultrasound combined with risk of ovarian malignancy algorithm index in epithelial ovarian cancer

SHI Xixi, LIU Xinping, SHI Jinjing, MA Bin

Department of Ultrasound, Zhuanglang County People's Hospital, Gansu 744699, China

ABSTRACT **Objective** To explore the diagnostic value of Nomogram model based on contrast-enhanced ultrasound combined with risk of ovarian malignancy algorithm(ROMA) index in epithelial ovarian cancer(EOC).**Methods** A total of 214 patients with ovarian tumors diagnosed by surgery in our hospital were selected, and 130 patients admitted from April 2019 to December 2020 were set as the modeling set, including 85 cases in the benign tumor group and 45 cases in the EOC group. 84 patients admitted from January 2021 to April 2022 were set as the validation set, including 55 cases in the benign tumor group and 29 cases in the EOC group. The ROMA index and quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound, including initial time(IT), time to peak(TTP), peak intensity(PI), enhancement rate(V1), area under the curve(TIC-AUC) were compared between the benign tumor group and the EOC group in the modeling set. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen influencing factors of EOC to establish a Nomogram model, the calibration curve and receiver operating characteristic(ROC) curve of the modeling set and validation set were used to verify the diagnostic value of the Nomogram model for EOC.

基金项目:甘肃省青年科技基金项目(20JR5RA132)

作者单位:744699 甘肃省平凉市,庄浪县人民医院超声科(石喜喜、柳心平);庄浪县南湖镇中心卫生院超声科(石瑾璟);甘肃省妇幼保健院功能检查科(马斌)

通讯作者:马斌,Email:153873545@qq.com

Results In the modeling set, the positive proportion of ROMA index (77.8%), PI, V1 and TIC-AUC in the EOC group were significantly increased, while the IT and TTP were significantly decreased, and the differences were statistically significant compared with those in the benign tumor group (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ROMA index, IT, TTP, PI, TIC-AUC were the influencing factors of EOC ($OR = 44.346, 0.047, 0.063, 11.472, 37.950$, all $P < 0.05$). The areas under the ROC curves of the modeling set and validation set were 0.919 (95%CI: 0.873~0.965, $P < 0.001$) and 0.835 (95%CI: 0.737~0.933, $P < 0.001$), respectively. When the cut-off value of diagnostic probability was 0.244, the sensitivity, specificity and accuracy of the Nomogram model in the diagnosis of EOC were 86.67%, 80.00% and 82.31%, respectively. **Conclusion** The Nomogram model based on contrast-enhanced ultrasound combined with ROMA index has better discrimination and calibration, it also has higher diagnostic value for EOC.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Risk of ovarian malignancy algorithm index; Epithelial ovarian cancer; Nomogram; Diagnostic value

卵巢癌是女性第三大恶性肿瘤,死亡率较高^[1]。卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是卵巢癌中常见的类型^[2],好发于中老年妇女,大多数 EOC 患者早期不易确诊,而发展至中晚期预后较差^[3]。研究^[4]表明,Ⅲ/Ⅳ期 EOC 患者的 5 年生存率分别约 41% 和 19%。手术治疗是目前 EOC 的首选治疗方法,准确预测肿瘤的恶性程度对于手术方案的制定及预后判断均非常关键^[5]。目前,EOC 的主要诊断方法以超声为主,且超声造影较常规超声具有更高的诊断价值。此外,肿瘤标志物糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)及人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)也常用于 EOC 的辅助诊断。研究^[6]表明,CA125 单独诊断 EOC 的敏感性和特异性均较低,HE4 单独诊断 EOC 的敏感性与 CA125 的相当,特异性更高,但 HE4 诊断的截断值未能区分绝经状态。而卵巢癌风险预测模型(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)指数不但提高了 HE4 的敏感性,同时降低了 CA125 的假阳性率,诊断准确性更佳^[7]。本研究基于超声造影定量参数联合 ROMA 指数构建列线图模型,旨在探讨其对 EOC 的诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2019 年 4 月至 2022 年 4 月在甘肃省妇幼保健院妇科经术后病理确诊的卵巢肿瘤患者 214 例,将 2019 年 4 月至 2020 年 12 月确诊的 130 例患者设为建模集,年龄 25~68 岁,平均(47.83±11.56)岁,其中良性肿瘤组 85 例,EOC 组 45 例;将 2021 年 1 月至 2022 年 4 月确诊的 84 例患者设为验证集,年龄 27~67 岁,平均(47.81±11.95)岁,其中良性肿瘤组 55 例,EOC 组 29 例。纳入标准:①入院初步诊断考虑卵巢肿瘤且均为初次

治疗;②入院后常规术前检查、血清 CA125、HE4 检测及超声造影检查资料齐全;③患者均行手术治疗且术后有明确的病理诊断结果。本研究经甘肃省妇幼保健院医学伦理委员会批准[批准号:(2021)GSFY 伦审(32 号)],所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声造影检查:使用迈瑞 Resona 8 彩色多普勒超声诊断仪,DE10-3U 探头,频率 2~9 MHz;造影剂使用 SonoVue(意大利 Bracco 公司)。患者取截石位,嘱其平静呼吸。先行常规超声观察卵巢基本情况,确定肿瘤病变部位,后切换至造影模式。经左肘部静脉团注 2.4 ml 微泡造影剂,尾随 5.0 ml 生理盐水冲管,注入造影剂后开始计时,动态观察 180 s 造影过程并存盘。采用仪器内置定量分析软件获取时间-强度曲线,取样区域采用 Free hand 法,尽可能囊括全部实性病变,并采用自动标记技术,将其与正常子宫肌层进行对比,获取以下定量参数:始增时间(IT)、达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)、增强速率(V1)、曲线下面积(TIC-AUC),所有参数均重复测量 3 次取平均值。以上操作均由 2 名副主任医师完成。

2. 肿瘤标记物检测:血样 3000 r/min 离心 10 min 后上样,采用罗氏公司 Cobas8000 e602 电化学发光仪对血样中 CA125、HE4 进行统一检测。CA125>35 U/ml、HE4>105.1 pmol/L 判读为阳性。应用肿瘤标志物风险软件计算 ROMA 指数^[8],计算公式:ROMA 指数 = $\text{Exp}(\text{PI}) / [1 + \text{Exp}(\text{PI})] \times 100$,其中绝经前 $\text{PI} = -12.0 + 2.38 \times \ln(\text{HE4}) + 0.0626 \times \ln(\text{CA125})$,绝经后 $\text{PI} = -8.09 + 1.04 \times \ln(\text{HE4}) + 0.732 \times \ln(\text{CA125})$ 。当绝经前 ROMA 指数 ≥ 11.4%,或绝经后 ROMA 指数 ≥ 29.9% 时判读为阳性。

3. 病理学检查:术后病理诊断由两名副主任医师以上医师完成,以临床病理诊断报告为金标准,包括

对临床标本的大体描述、镜下描述及病理诊断结果。

三、统计学处理

应用 SPSS 26.0 和 R 4.1.1 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例或率表示, 两组比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 EOC 的影响因子; 采用 R 语言“rms”程序包构建基于超声造影定量参数联合 ROMA 指数的列线图模型。采用校准曲线及受试者工作特征(ROC)曲线验证列线图模型对 EOC 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、建模集与验证集基本特征比较

建模集与验证集基本特征比较, 差异均无统计学

意义。见表 1。

二、EOC 的单因素分析

建模集中 EOC 组 CA125 阳性、HE4 阳性、ROMA 指数阳性占比均显著高于良性肿瘤组, 且 PI、V1、TIC-AUC 均升高, IT、TTP 均减少, 与良性肿瘤组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2 和图 1。

三、EOC 的多因素 Logistic 回归分析

选取建模集中 EOC 组与良性肿瘤组比较差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, ROMA 指数、IT、TTP、PI、TIC-AUC 均是 EOC 的影响因子(均 $P < 0.05$); 其中 ROMA 指数、PI 及 TIC-AUC 均是危险因子, IT 和 TTP 均是保护因子。见表 3。

四、列线图模型的构建及验证

表 1 建模集与验证集基本特征比较

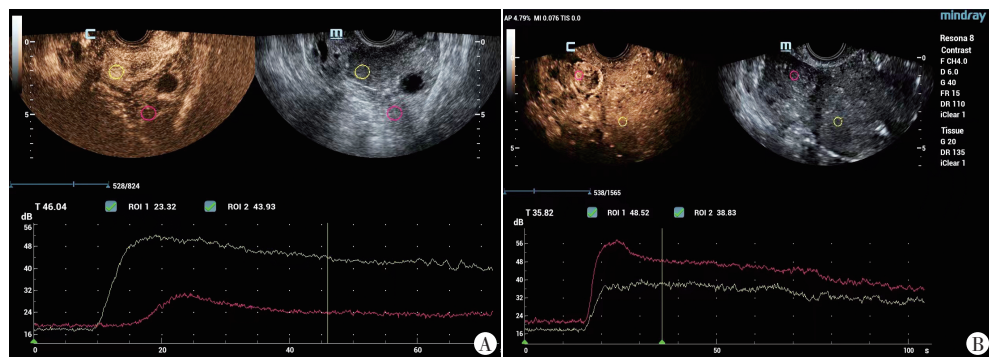
分类	年龄(岁)	EOC (例)	CA125 阳性 (例)	HE4 阳性 (例)	ROMA 指数 阳性(例)	超声造影定量参数				
						IT(s)	TTP (s)	PI (dB)	V1 (dB/s)	TIC-AUC (dB·s)
建模集(130)	47.83±11.56	45	65	47	50	16.40±3.32	26.85±5.35	14.46±4.06	0.82±0.27	996.22±296.09
验证集(84)	47.81±11.95	29	35	28	30	16.93±3.34	27.62±5.09	14.60±3.69	0.85±0.28	994.75±282.29
t/χ^2 值	0.013	0.000	1.424	0.178	0.165	-1.136	-1.041	-0.244	-0.670	0.036
P 值	0.990	0.989	0.233	0.673	0.685	0.257	0.299	0.808	0.504	0.971

EOC: 卵巢上皮性癌; CA125: 糖类抗原 125; HE4: 人附睾蛋白 4; ROMA 指数: 卵巢癌风险预测模型指数; IT: 始增时间; TTP: 达峰时间; PI: 峰值强度; V1: 增强速率; TIC-AUC: 曲线下面积

表 2 EOC 的单因素分析

组别	年龄(岁)	CA125 阳性 (例)	HE4 阳性 (例)	ROMA 指数 阳性(例)	超声造影定量参数				
					IT(s)	TTP (s)	PI (dB)	V1 (dB/s)	TIC-AUC (dB·s)
良性肿瘤组(85)	48.31±11.80	37	14	15	18.02±2.47	29.39±4.26	12.59±3.10	0.70±0.16	869.26±222.07
EOC 组(45)	46.93±11.16	28	33	35	13.33±2.43	22.07±3.68	18.00±3.25	1.05±0.28	1236.04±270.04
t/χ^2 值	-0.643	4.112	41.215	44.948	-10.360	-9.765	9.325	7.871	7.819
P 值	0.522	0.043	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

CA125: 糖类抗原 125; HE4: 人附睾蛋白 4; ROMA 指数: 卵巢癌风险预测模型指数; IT: 始增时间; TTP: 达峰时间; PI: 峰值强度; V1: 增强速率; TIC-AUC: 曲线下面积



A: 良性肿瘤组患者(46岁), IT: 16.67 s, TTP: 24.16 s, PI: 30.64 dB, V1: 0.64 dB/s, TIC-AUC: 749.62 dB·s; B: EOC 组患者(49岁), IT: 14.76 s, TTP: 23.40 s, PI: 55.46 dB, V1: 1.35 dB/s, TIC-AUC: 1364.84 dB·s。黄色圆圈示正常子宫肌层; 红色圆圈示肿瘤感兴趣区域

图 1 建模集中良性肿瘤组和 EOC 组超声造影图

1. 通过筛选出的影响因子构建鉴别 EOC 与良性肿瘤的列线图模型见图 2。建模集与验证集的校准曲线见图 3。建模集的 ROC 曲线下面积为 0.919(95% 可信区间: 0.873~0.965, $P < 0.001$); 验证集的 ROC 曲线下面积为 0.835(95% 可信区间: 0.737~0.933, $P < 0.001$)。见图 4。

2. 当诊断概率截断值为0.244时,列线图模型的诊断敏感性、特异性、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为86.67%、80.00%、82.31%、69.64%、91.89%。

表3 EOC的多因素Logistic回归分析

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%可信区间)
ROMA指数	3.792	1.120	11.465	0.001	44.346(4.938~398.217)
IT	-3.048	1.049	8.438	0.004	0.047(0.006~0.371)
TTP	-2.765	1.029	7.224	0.007	0.063(0.008~0.473)
PI	2.440	0.929	6.893	0.009	11.472(1.856~70.912)
TIC-AUC	3.636	0.961	14.326	<0.001	37.950(5.773~249.454)
常数项	-5.749	1.721	11.164	0.001	0.003(-)

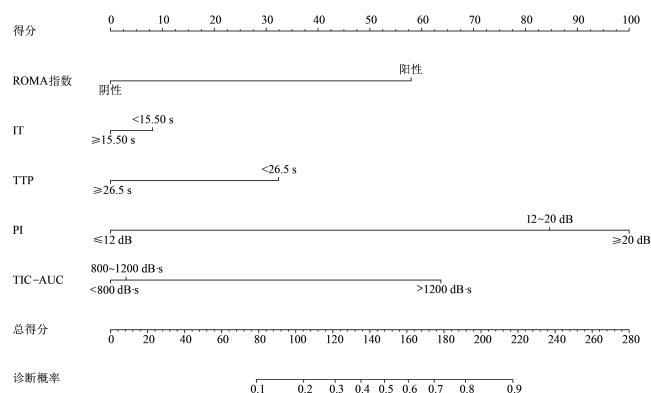


图2 基于超声造影联合ROMA指数的列线图模型

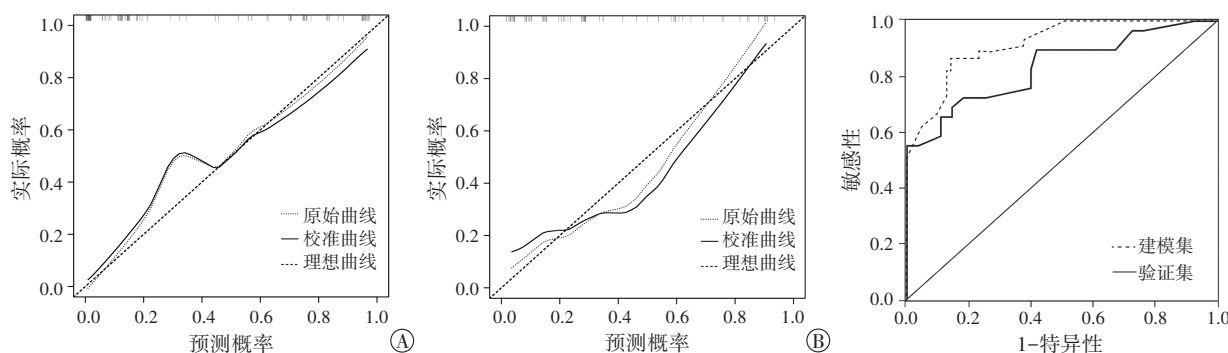


图3 列线图模型的校准曲线图

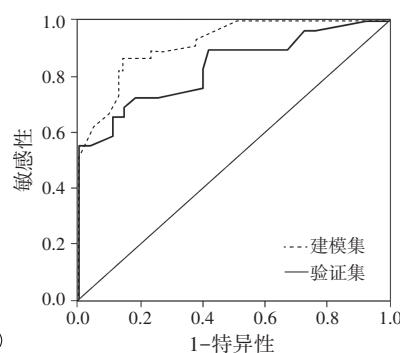


图4 列线图模型的ROC曲线图

讨论

超声检查是目前临床首选的诊断EOC方法之一,但其对卵巢癌诊断的敏感性较差^[9]。李娟娟^[10]报道彩色多普勒超声诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性仅71.3%。超声造影技术显著提高了超声鉴别卵巢良恶性肿瘤的能力,尤其是在明确肿瘤病灶内的血液灌注的强度和消退顺序方面更有优势^[11]。本研究结果显示发现,建模集中EOC组PI、V1、TIC-AUC均升高,IT、TTP均降低,与良性肿瘤组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);与Hu等^[12]研究结果一致。CA125、HE4均为血清学肿瘤标志物,在临床上被广泛应用。但CA125在卵巢癌的诊断中的敏感性和特异性均较低^[6,13]。研究^[14]表明,多数妇科疾病患者CA125均有不同程度增高;HE4诊断卵巢癌的敏感性与CA125相当,但特异性更高;另外,HE4所使用的截断值未能区分绝经状态,对绝经后妇女的诊断价值仍不理想^[15]。ROMA指数是通过联合测定HE4和CA125,并考虑妇女绝经状态计算获得,不仅提高了HE4的敏感性,同时也降低了CA125的假阳性率^[7]。Barr等^[16]在一项包含1229例患者的前瞻性队列研究中发现,ROMA指数诊断卵巢癌的敏感性为84.4%,特异性为87.2%。本研究发现,EOC组

CA125、HE4、ROMA指数阳性占比均显著高于良性肿瘤组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。但卵巢恶性肿瘤临床表现复杂,目前对超声检查及血清肿瘤标志物的应用仍缺少统一的标准,各自均具有一定的局限性^[17]。因此,本研究通过联合超声造影检查及血清肿瘤标志物,旨在探究一种对EOC诊断更有价值的列线图模型。

本研究选取的建模集与验证集基本特征比较差异均无统计学意义,表明两组样本具有较好的代表性。多因素Logistic回归分析结果显示,IT和TTP均是EOC的保护因子,而ROMA指数、PI及TIC-AUC均是EOC的危险因子。分析原因为:IT反映造影剂在瘤体内出现的时间,TTP反映病变血管床中造影剂微泡达到最大数量所需要的充盈时间,EOC中新生迂曲扩张血管丰富,易形成高速的动静脉分流,因此造成EOC内IT、TTP均减少^[18];而ROMA指数是根据血清CA125、HE4计算而来,其值在EOC患者中显著升高;EOC内血管增生快且排列紊乱,毛细血管床旁路分流降低了造影剂微泡的破裂,造成血管中微泡浓度上升,增强强度更高,因此PI和TIC-AUC均显著升高^[19]。

列线图是临床常用的诊断和预测工具之一,使用

简单方便,不仅能同时分析多个因子对某一疾病的诊断或预测价值,还能清楚地显示每一个因子在诊断或预测模型中的贡献大小^[20]。本研究最终纳入 ROMA 指数、IT、TTP、PI、TIC-AUC 构建列线图模型。建模集和验证集的校准曲线显示该模型具有较好的校准度;且建模集和验证集的 ROC 曲线下面积分别为 0.919、0.835,表明列线图模型区分度较高。此外,当诊断概率截断值为 0.244 时,列线图模型的诊断敏感性、特异性、准确率分别为 86.67%、80.00%、82.31%,表明列线图模型具有较好的诊断效能。可见,超声造影与 ROMA 指数联合诊断结合了血清学检查及影像学检查的优势,进一步提高了 EOC 的诊断效能,减少了漏误诊的发生。

本研究的局限性:①建模集和验证集均来自同一医院,因此缺少外部数据验证,对结论的可靠性有一定影响;②本研究属于回顾性研究,存在一定的信息偏倚,使因果关系的推断受到一定限制;③样本量不足,属于单中心研究,对样本的代表性有一定影响。今后应增加样本量,开展多中心、前瞻性研究,进一步验证列线图模型的诊断价值。

综上所述,基于超声造影和 ROMA 指数的列线图模型区分度和校准度均较好,其对 EOC 具有较高的诊断价值。

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020 全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
- [2] Chen Z, Guo X, Sun S, et al. Serum miR-125b levels associated with epithelial ovarian cancer (EOC) development and treatment responses[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1): 311-317.
- [3] Deng Y, Liu L, Feng W, et al. High expression of MYL9 indicates poor clinical prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2021, 16(4): 533-539.
- [4] Xu J, Hussain I, Wang L, et al. Incidence of and risk factors associated with lung metastases in newly diagnosed epithelial ovarian cancer with a look on prognosis after diagnosis: a population-based cohort study of the SEER database[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(4): 1007-1020.
- [5] Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(1): 108-121.
- [6] Rong Y, Li L. Early clearance of serum HE4 and CA125 in predicting platinum sensitivity and prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 2.
- [7] Suri A, Perumal V, Ammali P, et al. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a Meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17308.
- [8] Zhao X, Zhao M, Gao B, et al. Modified HE4, CA125, and ROMA cut-off values and predicted probability of ovarian tumor in Chinese patients[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(11): 3097-3105.
- [9] Alves AS, Félix A, Cunha TM. Clues to the diagnosis of borderline ovarian tumours: an imaging Guide[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 143(1): 109904.
- [10] 李娟娟. 彩色多普勒超声联合血清 HMGB1 及 ROMA 指数鉴别绝经后女性盆腔包块性质[J]. *实用医药杂志*, 2018, 35(2): 116-118.
- [11] Xun L, Zhai L, Xu H. Comparison of conventional, doppler and contrast-enhanced ultrasonography in differential Diagnosis of ovarian masses: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e052830.
- [12] Hu R, Shahai G, Liu H, et al. Diagnostic value of two-dimensional transvaginal ultrasound combined with contrast-enhanced ultrasound in ovarian cancer[J]. *Front Surg*, 2022, 9(1): 898365.
- [13] Alegría-Baños JA, Jiménez-López JC, Vergara-Castañeda A, et al. Kinetics of HE4 and CA125 as prognosis biomarkers during neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 96.
- [14] Li Y, Wang ZC, Luo L, et al. The clinical value of the combined detection of sEGFR, CA125 and HE4 for epithelial ovarian cancer diagnosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 604-610.
- [15] Gentry-Maharaj A, Burnell M, Dilley J, et al. Serum HE4 and diagnosis of ovarian cancer in postmenopausal women with adnexal masses[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(1): 1-17.
- [16] Barr CE, Funston G, Jeevan D, et al. The performance of HE4 alone and in combination with CA125 for the detection of ovarian cancer in an enriched primary care population[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2124.
- [17] Zhang W, Wang L, Xin Z. Combination of serum CA19-9 and CA125 levels and contrast-enhanced ultrasound parametric data facilitates to differentiate ovarian serous carcinoma from ovarian malignant epithelial cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(16): e0358.
- [18] Yang L, Lv G, Chen H, et al. Diagnostic efficiency of gynecologic imaging reporting and data system combined with 3-dimensional contrast-enhanced ultrasound scoring system in evaluating ovarian tumor[J]. *Ultrasound Q*, 2020, 36(4): 375-381.
- [19] Delaney LJ, Machado P, Torzaban M, et al. Characterization of adnexal masses using contrast-enhanced subharmonic imaging: a pilot study[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(5): 977-985.
- [20] Wang B, Wang S, Ren W. Development and validation of a nomogram to predict survival outcome among epithelial ovarian cancer patients with site-distant metastases: a population-based study[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 609.

(收稿日期:2022-07-23)