

论 著

ROC曲线评估MRI联合血清NGAL、CA125诊断子宫内膜癌的价值分析*

1. 陕西中医药大学第二附属医院
妇科一病区 (陕西 咸阳 712000)
2. 陕西中医药大学第二附属医院
超声诊断科 (陕西 咸阳 712000)

王莹¹ 高卫华¹ 赵春幸¹
吴参伟²

【摘要】目的 探讨受试者工作特征曲线(ROC)评估核磁共振成像(MRI)联合血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、糖类抗原125(CA125)诊断子宫内膜癌(EC)的价值。**方法** 选取我院妇科接诊的65例EC患者为EC组,70例子宫内膜增生患者为良性组,60例同期体检健康妇女作为对照组,以病理结果为金标准,使用ROC曲线分析MRI、NGAL、CA125及三者联合应用的诊断价值。**结果** 术后病理诊断Ia期41例,Ib期12例,II期4例,III期7例,IV期1例;术前MRI诊断Ia期43例,Ib期9例,II期7例,III期4例,IV期2例,其诊断准确率为72.31%(47/65);EC组、良性组血清NGAL、CA125水平显著高于对照组($P<0.05$),EC组血清NGAL、CA125水平显著高于良性组($P<0.05$);ROC曲线分析结果显示,三者联合应用诊断EC的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、准确率分别为0.963、96.88%、95.77%、96.30%,联合检测的AUC、灵敏度及准确率均高于三者单独应用。**结论** MRI诊断EC的准确率较高,与血清NGAL、CA125联合应用有助于提高EC诊断的灵敏度和准确率。

【关键词】 ROC曲线;核磁共振成像;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;糖类抗原125;子宫内膜癌

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 陕西省卫生计生科研基金项目(2016D027)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.03.010

通讯作者: 吴参伟

Analysis of ROC Curve in the Evaluation Value of MRI Combined with Serum NGAL and CA125 in the Diagnosis of Endometrial Cancer*

WANG Ying, GAO Wei-hua, ZHAO Chun-xing, et al., Department of Gynecology, Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China

[Abstract] **Objective** To explore the receiver operating characteristic curve (ROC) in the evaluation of value of magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the diagnosis of endometrial cancer (EC). **Methods** A total of 65 EC patients who were treated in gynecology department of our hospital were selected as EC group, and 70 patients with endometrial hyperplasia were benign group, and 60 healthy women with physical examination at the same time were set as control group. The pathological results were used as the gold standard, and the ROC curve was used to analyze the diagnostic value of MRI, NGAL, CA125 and the combination of the three. **Results** There were 41 cases of stage Ia, 12 cases of stage Ib, 4 cases of stage II, 4 cases of stage III, and 1 case of stage IV by postoperative pathological diagnosis. There were 43 cases of stage Ia, 9 cases of stage Ib, 7 cases of stage II, 4 cases of stage III and 2 cases in stage IV by preoperative MRI, and the diagnostic accuracy rate was 72.31% (47/65). The levels of serum NGAL and CA125 in EC group and benign group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), and the levels of serum NGAL and CA125 in EC group were significantly higher than those in benign group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and accuracy rate of the three combined diagnosis for EC were 0.963, 96.88%, 95.77% and 96.30% respectively, and the AUC, sensitivity and accuracy rate of combined detection were higher than those of single application. **Conclusion** MRI has high accuracy rate in the diagnosis of EC, and MRI combined with serum NGAL and CA125 can improve the sensitivity and accuracy rate of EC diagnosis.

[Key words] ROC Curve; Magnetic Resonance Imaging; Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin; Carbohydrate Antigen 125; Endometrial Cancer

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是原发于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,约占女性生殖系统恶性肿瘤的20%~30%,好发于围绝经期和绝经后期女性,其发病率位于全世界范围内常见恶性肿瘤的第七位,位居我国女性生殖道恶性肿瘤的第二位,仅次于宫颈癌,已成为威胁女性健康的重要疾病之一^[1]。EC患者的预后与肿瘤分级、分期等病理特征关系密切,肿瘤分期越高,往往预后越差,患者生存率越低^[2]。因此,早期诊断、正确分期是改善患者预后的关键,EC目前的常用的诊断方法是结合患者临床症状、体征、既往病史,通过MRI检查、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)检测、子宫内膜活检等方法来辅助诊断,最终以病理结果为确诊依据^[3]。本研究拟探讨ROC曲线评估MRI联合血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、CA125诊断EC的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年6月~2018年6月我院妇科接诊的65例EC患者为EC组,纳入标准:①符合EC的诊断标准^[4];②首次确诊;③经术后病理证实为EC;④术前未接受过激素治疗、免疫治疗或放化疗;⑤术前均行盆腔MRI检查和血液检查;⑥临床、病理资料完整。排除有手术禁忌症、合并其他原发性恶性肿瘤者。患者年龄35~68岁,平均(49.72±7.38)岁;已绝经30例,未绝经35例。选取70例子宫内膜增生患者为良性组,年龄36~69岁,平均(50.65±7.48)岁。60例同期体检健康妇女作为对照组,各项检查均正常,无严重躯体疾病,年龄35~67岁,平均(50.21±7.33)岁;已绝经27例,未绝经33例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 MRI检查:选择GE Signa CV/i 1.5T MRI检查仪及盆腔线圈,扫描参数:层厚5mm,层间距1mm,矩阵256×256。先行常规平扫,包括横断面和矢状面自旋回波(SE)序列T₁WI、快速自旋回波(FSE)序列T₂WI。增强扫描对比剂钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA),应用高压注射器经上肢静脉以2.5mL/s的流速注入,剂量为0.1mmol/Kg,行矢状面、横轴位动态增强脂肪抑制T₁WI扫描。

1.2.2 标本采集及检测:采集对照组和EC组术前空腹外周静脉血3mL,4℃静置1h,3500r/min离心15min,分离血清,存于-80℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附法检测血清NGAL、CA125水平,试剂盒购于上海瓦兰生物科技有限公司。

1.3 判定标准

1.3.1 血清NGAL、CA125水平

判定标准:血清NGAL水平>190 pg/mL为阳性,血清CA125>35U/mL为阳性。

1.3.2 MRI评价:采用双盲法,由两名经验丰富的MRI医师独立完成阅片,分析EC的MRI表现。观察肿瘤部位、形态、内膜厚度、信号异常、肿瘤浸润肌层、宫颈基底膜是否完整、宫颈腺体/间质是否受侵、是否存在淋巴结转移或远处转移等,并参照FIGO分期标准于术前对所有病例进行影像评估。

1.3.3 联合应用:联合应用中任何一项结果为阳性即判定为阳性。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0软件进行数据分析,服从正态分布的连续型资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行成组t检验,非正态分布数据以M(P₂₅, P₇₅)表示,组间比较行非参数检验;分类资料以[n(%)]表示,组间比较行 χ^2

检验,绘制MRI、NGAL、CA125单独应用与联合应用诊断EC的ROC曲线,计算曲线下面积(AUC), $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前MRI诊断与术后病理分期对照 术后病理诊断 I a期41例, I b期12例, II期4例, III期7例, IV期1例;术前MRI诊断 I a期43例, I b期9例, II期7例, III期4例, IV期2例,其诊断准确率为72.31%(47/65)。见表1。

2.2 EC组与对照组血清NGAL、CA125水平比较 EC组、良性组血清NGAL、CA125水平显著高于对照组($P<0.05$),EC组血清NGAL、CA125水平显著高于良性组($P<0.05$)。见表2。

2.3 MRI、NGAL、CA125单独应用与联合应用对EC的诊断价值 ROC曲线分析结果显示,三

表1 术前MRI诊断与术后病理分期对照

术前MRI	术后病理					合计
	I a	I b	II	III	IV	
I a	36	4	1	2	0	43
I b	3	6	0	0	0	9
II	2	0	3	2	0	7
III	0	2	0	2	0	4
IV	0	0	0	1	1	2
合计	41	12	4	7	1	65

表2 EC组与对照组血清NGAL、CA125水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NGAL (pg/ml)	CA125 (U/ml)
EC组	65	191.62 ± 40.85	33.08 ± 7.64
良性组	70	109.53 ± 22.91	21.45 ± 4.57
对照组	60	56.69 ± 11.08	12.95 ± 3.06
F值		389.167	224.712
P值		< 0.001	< 0.001

表3 MRI、NGAL、CA125单独应用与联合应用对EC的诊断价值

方法	AUC	灵敏度	特异度	准确率	阳性预测值	阴性预测值
MRI	0.859	84.85	86.96	85.93	86.15	85.71
NGAL	0.935	66.15	100.00	83.70	100.00	76.09
CA125	0.924	56.92	100.00	79.26	100.00	71.43
三项联合	0.963	96.88	95.77	96.30	95.38	97.14

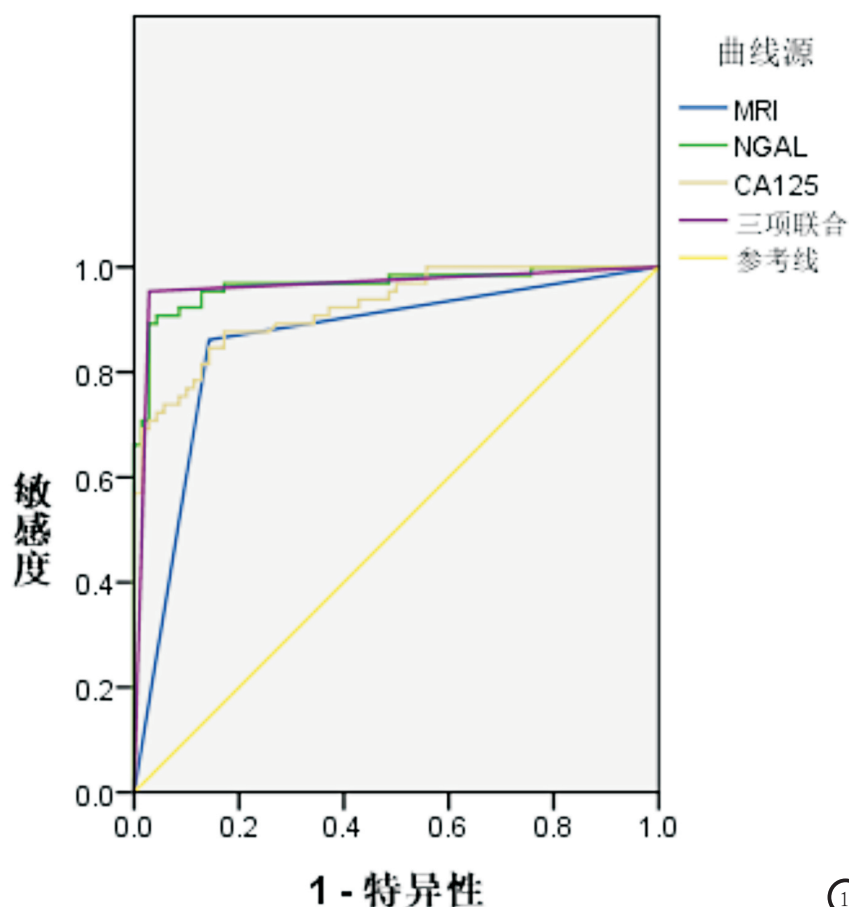


图1 MRI、NGAL、CA125单独应用与联合应用的ROC曲线

项联合应用诊断EC的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、准确率分别为0.963、96.88%、95.77%、96.30%，联合应用的AUC、灵敏度及准确率均高于三者单独应用。见表3。见图1。

3 讨论

EC是女性生殖系统恶性肿瘤，据统计，我国每年新发EC病例8.6万，每年死于EC的人数1.9万，其发病率在近几十年内明显上升，且呈年轻化趋势^[5]。EC主要的临床症状为异常阴道流液和阴道出血，绝经后阴道出血者占65-70%，40岁以下年轻EC患者表现为月经紊乱或月经过多^[6]。目前，临床中以宫颈管搔刮或分段诊刮术、子宫内膜活检，病理组织学检查为EC的确诊依据，应用宫腔镜检查、超声、MRI等方法

辅助诊断^[7]。影像学检查是简单便捷的无创性检查手段，被广泛应用于EC的术前筛查和术后随访中，但也存在漏诊率较高的弊端^[8]。迄今为止，EC还未检测到特异性较高的肿瘤标志物，能否联合多种检测手段进行EC诊断和分期，为EC提供更准确的治疗方案，是我们一直以来想解决的。

MRI在评估EC肿瘤大小、宫颈有无受累、肌层浸润深度、有无淋巴结转移等方面具有明显优势，是目前评价EC有无肌层侵犯及侵犯深度最准确的技术，还能评价病变是否侵犯宫颈^[9]。正常结合带局部中断是子宫肌层受侵犯最可靠的MRI征象；宫颈受侵犯表现为T₂WI序列上稍高信号的病灶生长至宫颈管，或宫颈间质的低信号带被肿瘤破坏中断；宫外肿瘤浸润则表现为子宫肌层信号横贯性中断，浆膜面不规则及膀

胱、直肠壁、阴道的肌层低信号中断^[10]。大量研究证实，MRI是迄今为止认可度较高的EC诊断和分期影像学检查方法^[11]。本研究结果显示，术前MRI诊断EC分期的准确率为72.31%，尤其对I期EC的诊断准确率较高。

CA125是正常子宫内膜分泌的一种糖类抗原，是公认的肿瘤相关性抗原，是诊断上皮性卵巢癌最常用的指标之一，在EC患者血清中也表现为异常升高^[12]。但1%的正常健康女性可出现血清CA125升高，3%良性卵巢疾病患者也会出现CA125升高，故CA125特异性较低、不能作为EC的单一诊断指标，常与其他指标联合应用^[13]。NGAL是一种分泌性蛋白，多表达于支气管上皮、胰腺小导管等具有分泌功能的细胞，可以单体或同源二聚体的形式存在，也能与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)形成MMP-9/NGAL复合体^[14]。国内外研究发现，NGAL参与了肿瘤的发生、发展，其高表达与恶性肿瘤的增殖、迁移、侵袭有关，逐渐被用于恶性肿瘤的辅助诊断^[15]。本研究中，EC组、良性组血清NGAL、CA125水平显著高于对照组，EC组血清NGAL、CA125水平显著高于良性组；ROC曲线分析结果显示，三项联合应用诊断EC的AUC、灵敏度及准确率均高于三者单独应用；提示三者联合应用能提高对EC的诊断价值。

综上所述，肿瘤的发生、发展是一个非常复杂的病理过程，与NGAL、CA125的表达可能密切相关，MRI诊断EC的准确率较高，与血清NGAL、CA125联合应用有助于提高EC诊断的灵敏度和准确率，有助于临床医师制定更准确的治疗方案。

(参考文献下转第54页)

参考文献

- [1] Li Y, Zhang Z, Zhang X, et al. A dual PI3K/AKT/mTOR signaling inhibitor miR-99a suppresses endometrial carcinoma. [J]. American Journal of Translational Research, 2016, 8(2): 719.
- [2] Ohnishi K, Yamaguchi M, Erdenebaatar C, et al. Prognostic significance of CD169-positive lymph node sinus macrophages in patients with endometrial carcinoma. [J]. Cancer Science, 2016, 107(6): 846-852.
- [3] 董动丽, 顾劲松, 赵绍杰. 子宫内膜癌患者血清HE4、CA125水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2017, 57(3): 73-75.
- [4] 林仲秋. FIGO/IGCS妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南(四): 子宫内膜癌[J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 35(4): 303-304.
- [5] C De Zárraga Mata, Salom G T, Villanueva L A, et al. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma[J]. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2016, 76(2): 170-175.
- [6] Ding K, Yuan Y, Chong Q Y, et al. Autocrine Prolactin Stimulates Endometrial Carcinoma Growth and Metastasis and Reduces Sensitivity to Chemotherapy[J]. Endocrinology, 2017, 158(6): 1595-1611.
- [7] Braun M M, Overbeek-Wager E A, Grumbo R J. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer[J]. American Family Physician, 2016, 93(6): 468-474.
- [8] 洪秋慧, 周留林. 子宫内膜癌术前影像学评估的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(7): 1143-1146.
- [9] 窦斌, 李兆蕾. CT联合MRI用于子宫内膜癌分期诊断的价值分析与效果观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(4): 107-109.
- [10] 范胜坤. 子宫内膜癌的MRI影像特点及诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(3): 84-87.
- [11] 王焕勇, 彭如臣, 沈秀芝, et al. MRI在诊断子宫内膜癌及术前分期及其临床治疗方面的应用价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(s2): 248-249.
- [12] Modarres-Gilani M, Vaezi M, Shariat M, et al. The prognostic role of preoperative serum CA125 levels in patients with advanced endometrial carcinoma [J]. Cancer Biomarkers, 2017, 20(2): 1-7.
- [13] Bingyi Y, Boer S, Xiaohong X, et al. Predicting Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer Using Serum CA125 Combined with Immunohistochemical Markers PR and Ki67, and a Comparison with Other Prediction Models[J]. PLOS ONE, 2016, 11(5): e0155145.
- [14] 徐海. 子宫内膜癌组织中NGAL、VEGF-C及CA125的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(18): 3728-3729.
- [15] Li T, Yu L, Wen J, et al. An early-screening biomarker of endometrial carcinoma: NGAL is associated with epithelio-mesenchymal transition[J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 86064-86074.

(本文编辑: 黎永滨)

【收稿日期】2019-01-06