

不同年龄组人群 CA125 筛查卵巢癌最佳切点值探讨及验证

段洪媛, 刘晓敏, 吉雨婷, 张芸萌, 张 钰, 范泽宇, 李晨阳, 林 宵, 冯卓伟, 郑 璐, 张雅聪, 刘 亚, 盛 超, 吕章艳, 宋方方, 宋丰举, 黄育北
(天津医科大学肿瘤医院肿瘤流行病学与生物统计研究室, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤分子流行病学重点实验室, 天津 300060)

摘 要: [目的] 探索并验证不同年龄组人群 CA125 筛查卵巢癌的最佳切点值。[方法] 基于天津市常见恶性肿瘤联合筛查项目人群及同期天津市常见恶性肿瘤病例队列人群, 选取 2017 年以来基线未患癌且接受 CA125 检测的女性, 通过多渠道随访匹配获得卵巢癌结局。采用 Logistic 回归的 ROC 曲线和曲线下面积 (AUC) 评价 CA125 筛查卵巢癌的总准确性及最佳切点值。同时分别探讨 <60 岁、60~69 岁和 ≥70 岁不同年龄组的 CA125 筛查准确性及最佳切点值, 以及相应年龄别特异性 CA125 筛查切点值下, 卵巢癌筛查的灵敏度和特异度。采用 Bootstrap 重抽样方法进行内部验证, 并采用 PLCO 试验人群进行外部验证。[结果] 本研究纳入女性共 41 620 名, 中位随访 1.22 年后, 共计发现 413 例卵巢癌病例。CA125 筛查卵巢癌的总 AUC 为 83.0%, 最佳切点值为 26.8 U/mL。根据年龄分组后, <60 岁、60~69 岁和 ≥70 岁女性 CA125 筛查卵巢癌的 AUC 分别为 78.8%、88.6% 和 89.1%, 最佳切点值分别为 26.8 U/mL、20.3 U/mL 和 28.0 U/mL。基于年龄别特异性的 CA125 筛查切点值, 阳性人群相较于阴性人群, 卵巢癌风险的 OR(95%CI) 分别为 11.18(8.54~14.63)、39.26(23.85~64.62) 和 25.00(12.85~48.61), 相应灵敏度分别为 67.1%、82.9% 和 81.4%, 特异度分别为 84.6%、89.0% 和 85.1%。内部及外部验证均得到类似的结果及趋势。[结论] 为提高筛查效果, 减少卵巢癌漏诊, 推荐采用年龄别特异性的 CA125 筛查切点值在一般风险人群中进行卵巢癌筛查。

关键词: 卵巢癌; 糖类抗原 125; 筛查; 年龄别筛查切点值

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)09-0676-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.09.A005

Optimal Cut-Off Values of CA125 in Screening of Ovarian Cancer Among Subjects in Different Age Groups

DUAN Hongyuan, LIU Xiaomin, JI Yuting, ZHANG Yunmeng, ZHANG Yu, FAN Zeyu, LI Chenyang, LIN Xiao, FENG Zhuowei, ZHENG Lu, ZHANG Yacong, LIU Ya, SHENG Chao, LYU Zhangyan, SONG Fangfang, SONG Fengju, HUANG Yubei

(Department of Cancer Epidemiology and Biostatistics, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Municipal Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Molecular Cancer Epidemiology, Tianjin 300060, China)

Abstract: [Purpose] To investigate and validate the optimal cut-off values of CA125 in screening for ovarian cancer among subjects in different age groups. [Methods] Based on the Chinese colorectal, breast, lung, liver and stomach cancer screening trial and the Tianjin common cancer case cohort, women who received CA125 tests for screening of ovarian cancer since 2017 were selected, and ovarian cancer cases were identified based on screening, clinical diagnosis and follow-up. The overall accuracy and the optimal cut-off values of CA125 for screening of ovarian cancer were evaluated with ROC curve; and also evaluated in age groups of <60, 60~69 and ≥70 year old, respectively. Bootstrap resampling was used to internally validate these age-specific cut-off values, and the PLCO cancer screening trial was used for external validation. [Results] A total of 41 620 women were finally enrolled in this study. After a median follow-up of 1.22 years, a total of 413 cases of ovarian cancer were identified. The overall area under ROC curve (AUC) of CA125 in screening for ovarian cancer was 83.0%, and the optimal cut-off point was 26.8 U/mL. The AUCs of CA125 in screening for ovarian cancer in age groups of <60, 60~69 and ≥70 years old were 78.8%, 88.6% and 89.1%, respectively, and the optimal cut-off values were 26.8 U/mL, 20.3 U/

收稿日期: 2023-06-17; 修回日期: 2023-07-29

基金项目: 国家重点研发项目 (2021YFC2500400, 2018YFC1315601); 天津市卫生健康委员会项目 (TJWJ2021MS008); 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TYXZDXK-009A)

通信作者: 黄育北, E-mail: yubei_huang@163.com

mL and 28.0 U/mL, respectively. The age-specific OR(95%CI) of positive CA125 for risk of ovarian cancer in women with <60, 60~69 and ≥70 years old were 11.18(8.54~14.63), 39.26(23.85~64.62) and 25.00(12.85~48.61) compared to those with negative CA125; the corresponding sensitivities were 67.1%, 82.9% and 81.4%, and the specificities were 84.6%, 89.0% and 85.1%, respectively. Both internal and external validation yielded similar results and trends. [Conclusion] To improve the screening effect and reduce the missed diagnosis of ovarian cancer, the age-specific CA125 optimal cut-off values are recommended in this study for screening of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; CA125; screening; age-specific screening cut-off value

卵巢癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,也是女性恶性肿瘤死亡的主要原因。根据 GLOBOCAN 2020, 全球 2020 年估计有 31.4 万例卵巢癌新发病例和 20.73 万例卵巢癌死亡病例^[1]。中国人群卵巢癌发病和死亡人数分别占全球的 15.45% 和 14.66%, 且均呈现上升的趋势^[2-3]。

卵巢癌防治的主要挑战是缺乏早期特征, 大约 60% 的卵巢癌患者在转移到远处器官时才被诊断出来, 5 年生存率仅 30% 左右^[4-5], 是最具侵袭性的妇科恶性肿瘤。然而, 早期卵巢癌的 5 年相对生存率可达 93%^[6], 因此, 在无症状女性中早期筛查并发现卵巢癌, 对于改善卵巢癌患者的预后尤为必要^[7]。糖类抗原 125(CA125) 在 20 世纪 80 年代早期被首次提出^[8]。由于近 90% 的晚期卵巢癌患者中 CA125 水平呈现相对明显的升高^[8-10], 因此, 血清 CA125 检测被广泛用于卵巢癌筛查^[11-12]。然而, 基于 CA125 筛查卵巢癌的大型随机对照试验, 包括前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌筛查试验研究[prostate, lung, colorectal and ovarian(PLCO) cancer screening trial] 及英国卵巢癌筛查联合试验研究 (UK collaborative trial of ovarian cancer screening, UKCTOCS)^[11-12], 均未证实 CA125 筛查能显著降低卵巢癌死亡。诸多原因可能导致这种结果, 包括 CA125 对于早期卵巢癌的灵敏度相对较低, 卵巢癌的发病率低导致筛查方法的阳性预测值低, 以及纳入长期随访发现的新发卵巢癌对于筛查效果的稀释作用等^[11-13]。在筛查人群中采用 CA125 诊断卵巢癌的切点值(>35 U/mL)来定义筛查阳性人群, 被认为是影响筛查收益最重要的原因。因为绝大部分参与筛查的健康女性很难出现 CA125 超过上述诊断切点值。同时早期卵巢癌患者中血清 CA125 很可能已经发生改变, 但由于并未达

到临床诊断水平而被判定为筛查阴性, 从而造成漏诊^[13]。因此, 探索适合一般风险女性的 CA125 筛查卵巢癌的最佳筛查切点值显得尤为必要。此外, 年龄是所有肿瘤(包括卵巢癌)发生及进展中不可忽视的重要因素^[14]。同时不同年龄下 CA125 水平存在明显差异^[8], 其中 PLCO 研究提示 CA125 水平随着年龄增长显著增加^[15]。然而, 包括 PLCO 研究在内的多数 CA125 筛查卵巢癌的研究, 对所有人群均采用相同的 CA125 切点值来筛查卵巢癌, 同样也是造成卵巢癌漏诊的潜在原因之一。

因此, 本研究旨在探索一般风险女性中 CA125 筛查卵巢癌的最佳筛查切点值, 同时进一步探索不同年龄组人群的 CA125 最佳筛查切点值, 并进一步探讨 CA125 在相应切点值下与卵巢癌风险的关联性, 以及采用年龄别特异性 CA125 切点值筛查卵巢癌的准确性。

1 资料与方法

1.1 人群来源

本研究的主要人群来源于天津市常见恶性肿瘤联合筛查试验 (Chinese colorectal, breast, lung, liver and stomach cancer screening trial, C-BLAST) 研究。C-BLAST 研究是一项开放性多阶段整群干预对照试验研究。自 2017 年起, C-BLAST 研究从天津市 7 个区县 52 个社区 (或行政村) 中选出符合标准的 40~74 岁既往未患任何癌症的健康居民。以社区为单位, 按近似 7:1:2 的比例, 将筛查人群整群分组到常规管理组、传统筛查组和联合筛查组。评价联合筛查相比较于常规管理及传统筛查能否提高常见癌症 (结直肠癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌) 的早期癌检出

率,并最终降低相应癌症的死亡率。其中分配到联合筛查组的部分女性接受 CA125 检测以辅助乳腺癌筛查。C-BLAST 研究的部分研究设计见于既往研究^[16-17]。

由于 C-BLAST 研究并没有直接筛查卵巢癌,发现的卵巢癌患者相对较少。为获得更多的卵巢癌患者,在 C-BLAST 研究随访发现卵巢癌患者基础上,同时选取天津市常见恶性肿瘤病例队列(Tianjin common cancer case cohort,TJ4C) 研究中符合纳入排除标准的卵巢癌患者作为病例补充。TJ4C 研究是一项开放性队列研究,自 2007 年起招募在天津医科大学肿瘤医院诊治的新发癌症患者,以探讨我国常见恶性肿瘤的预后影响因素及新型的预后标志物^[18-20]。

独立的外部验证人群 PLCO 试验研究,该研究是一项针对前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌筛查试验的随机对照试验^[12]。1993 年 11 月至 2001 年 7 月期间,约有 15.5 万人接受了筛查。所有参与者以近似 1:1 的比例随机分配到对照组或干预组。分配到对照组的参与者接受常规管理,分配到干预组的参与者同时接受前列腺癌、肺癌、结直肠癌和卵巢癌筛查。为更好地验证本研究结果,选取的 PLCO 验证人群为接受了 CA125 筛查,并在参与筛查后两年内(参考本研究的中位随访年限)有明确随访结局的女性。

1.2 入选标准

基于 C-BLAST 及 TJ4C,本研究的纳入排除标准包括:①招募时间在 2017 年之后,排除 2017 年诊断的卵巢癌患者。②招募之前未被诊断为任何癌症,并通过肿瘤登记匹配等方法排除所有类型的既往癌症患者。③健康人群为各种检查之后明确排除卵巢癌诊断的人群,并排除影像等检查发现的可疑卵巢癌患者。④患者为病理或临床明确诊断的卵巢癌患者,并有明确的卵巢癌诊断日期;排除卵巢癌之外的所有其他类型新发癌症患者,以及其他类型癌症的卵巢癌转移患者,以减少其他类型癌症患者中同样可能存在的 CA125 异常的影响;并排除随访自报患有卵巢癌但没有其他临床材料佐证的卵巢癌患者。⑤已检测 CA125,并有明确检测日期和检测结果的人群。

1.3 结局定义

本研究的结局为筛查、随访或临床诊断的新发卵巢癌患者。其中随访发现卵巢癌为天津市肿瘤登

记系统、天津医科大学肿瘤医院信息系统,及天津市电子病案信息系统匹配的卵巢癌患者。其中天津市电子病案信息系统为整合天津市 70 余家二级及三级医院信息系统构建的天津市健康大数据平台,该平台涵盖了相应医院的住院诊断、门诊诊断、检验信息、检查信息和体检信息等详细的健康数据信息。因此,除病理明确诊断的卵巢癌之外,本研究定义的结局同时包括出院诊断为卵巢癌或出院《国际疾病分类》第 10 版(ICD-10)编码为 C56 的患者。如果有多次癌症诊断信息,仅纳入首次诊断为卵巢癌的患者信息。

1.4 统计学处理

由于部分癌症患者是筛查或临床就诊发现的癌症患者,相应患者的真实癌症发病时间并不明确。同时鉴于总体筛查研究的设计,故首先采用 Logistic 回归模型评估不同人群特征[包括不同年龄和基于 CA125 诊断切点值(>35 U/mL)的不同亚组]与卵巢癌发病风险的初步关联,并采用比值比(odds ratio, OR)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)表示关联强度的大小。同时,基于 Logistic 回归,采用 ROC 曲线和曲线下面积(AUC)评价 CA125 筛查卵巢癌的总体准确性和最佳切点值。之后按年龄<60 岁、60~69 岁和≥70 岁进行分组分析,探讨不同年龄下 CA125 筛查卵巢癌的年龄别准确性及最佳切点值。采用 2 000 次的 Bootstrap 重抽样方法内部以及 PLCO 试验^[12]人群外部验证总人群及不同年龄组 CA125 筛查切点值的稳定性。采用 Logistic 回归分析 CA125 最佳切点值下不同亚组人群卵巢癌风险的差异,并采用灵敏度、特异度评价 CA125 在最佳切点值下筛查卵巢癌的准确性。

所有分析均采用 R(R4.2.2)统计软件进行统计分析,采用 pROC 程序包绘制 ROC 曲线。所有检验均采用双侧检验,同时 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同人群特征卵巢癌发病率的比较

本研究共纳入 41 620 名女性,中位随访 1.22 年后,共计发现 413 例卵巢癌病例。纳入人群中<60 岁、60~69 岁和≥70 岁女性分别为 30 223、9 009 和 2 387 人,分别占 72.6%、21.6%和 5.7%。病例人群中≥70 岁

女性的比例显著高于未患癌人群。同时,相比<60 岁的女性,60~69 岁及≥70 岁女性卵巢癌风险的 OR(95%CI)分别为 1.54(1.23~1.93) 和 3.13 (2.35~4.17)。按照 CA125 诊断切点值标准,总人群中 10.7%的女性判定为 CA125 诊断阳性;同时 CA125 诊断阳性的人群相比 CA125 诊断阴性的人群,卵巢癌风险的 OR (95%CI)为 17.92(14.57~22.05)(Table 1)。

2.2 总人群及不同年龄组 CA125 与卵巢癌发病的 ROC 曲线、最佳切点值和曲线下面积

总人群中 CA125 筛查卵巢癌的 AUC 为 83.0%, 基于 ROC 曲线的 CA125 最佳筛查切点值为 26.8 U/mL(Figure 1A)。根据年龄分层后,<60 岁、60~69 岁和≥70 岁女性,采用 CA125 筛查卵巢癌的 AUC 分别为 78.8%、88.6% 和 89.1%, 同时 60~69 岁和≥70 岁年龄组女性的 AUC 显著高于<60 岁年龄组的 AUC ($P<0.05$); 年龄别特异性的 CA125 筛查切点值分别为 26.8 U/mL、20.3 U/mL 和 28.0 U/mL(Figure 1B~1D)。基于 2 000 次 Bootstrap 重采样内部验证结果与主结果基本一致(Table 2)。

2.3 总人群及不同年龄组基于 CA125 最佳切点值的不同亚组人群卵巢癌风险比较

根据 CA125 检测值是否大于最佳筛查切点值将人群分为 CA125 筛查阴性组和阳性组。与 CA125 阴性人群相比,CA125 阳性人群发生卵巢癌风险增加 (OR=16.36,95%CI:13.16~20.33)。在各个年龄亚组中, 按照年龄别特异性的 CA125 筛查切点值分组后,<60 岁、60~69 岁和≥70 岁

Table 1 Risk of ovarian cancer according to different groups of age and CA125 by diagnostic criteria

Population	Participants [N(%)]	Cases [N(%)]	Median follow-up (years)	OR(95%CI)	P
Total	41620(100.0)	413(100.0)	1.22		
Age(years old)*					
<60	30223(72.6)	243(58.8)	0.79	Ref.	
60~69	9009(21.6)	111(26.9)	1.89	1.54(1.23~1.93)	<0.001
≥70	2387(5.7)	59(14.3)	1.52	3.13(2.35~4.17)	
CA125(U/mL)					
≤35	37180(89.3)	137(33.2)	1.45	Ref.	
>35	4440(10.7)	276(66.8)	0.33	17.92(14.57~22.05)	<0.001

Notes: *:only one woman with missed age was not shown in the table;Ref.:reference

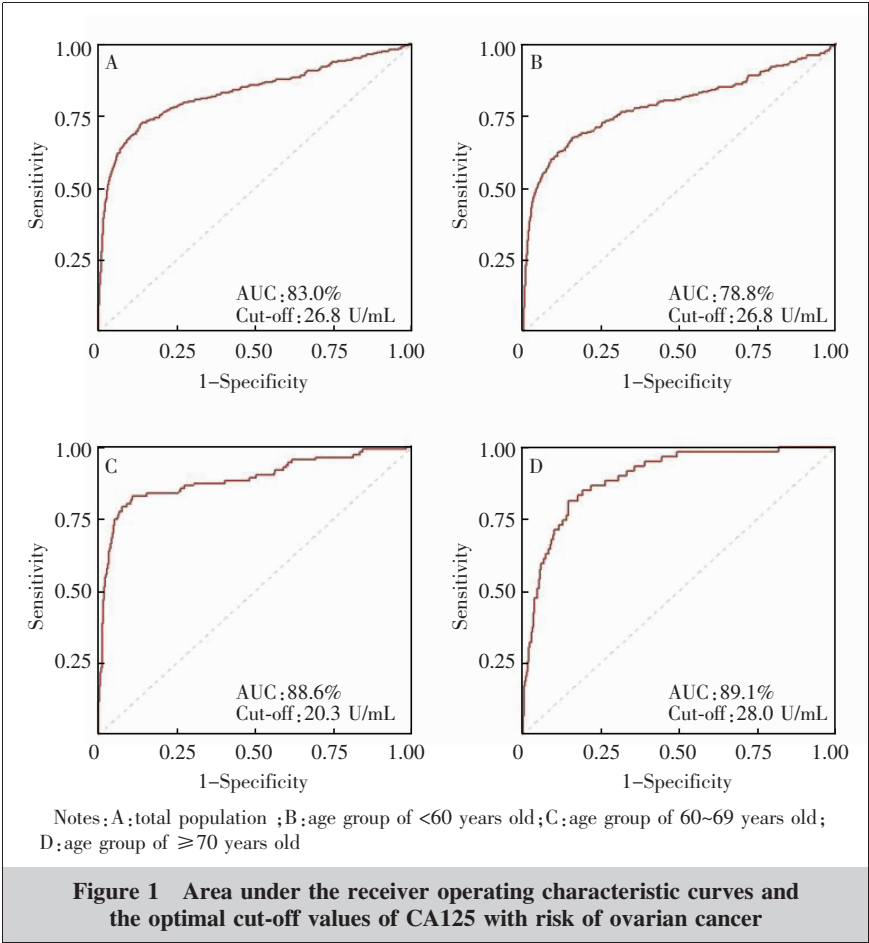


Table 2 Bootstrap resampling analyses with 2000 iterations on the median optimal cut-off values of CA125 with risk of ovarian cancer in the total population and different age subgroups

Population	Participants	Cases	Median cut-off value(U/mL)	95%CI
Total	41620	413	27.40	25.99~44.18
Age(years old)				
<60	30223	243	27.40	24.70~45.88
60~69	9009	111	22.32	20.27~53.78
≥70	2387	59	27.95	18.30~52.30

女性,CA125 阳性人群相比较于阴性人群卵巢癌风险的 OR (95%CI) 分别为 11.18 (8.54~14.63)、39.26 (23.85~64.62)、25.00(12.85~48.61)(Table 3)。

2.4 总人群及不同年龄组基于 CA125 最佳筛查切点值筛查卵巢癌的准确性及外部验证

总人群中基于 CA125 最佳筛查切点值筛查卵巢癌的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 72.4%、86.2%、4.99%和 99.7%。<60 岁、60~69 岁和≥70 岁女性中,采用年龄别特异性的 CA125 筛查切点值,筛查卵巢癌的灵敏度分别为 67.1%、82.9%和 81.4%;特异度分别为 84.6%、89.0%和

85.1%;阳性预测值由 3.41%上升至 12.20%;阴性预测值均在 99%以上。使用 PLCO 人群的外部验证发现了类似的结果,在该人群中,60~69 岁女性的灵敏度同样最高(Table 4)。

3 讨论

本研究在中国一般风险女性中探讨了CA125 筛查卵巢癌的最佳切点值;同时探讨了不同年龄下 CA125 筛查卵巢癌的年龄别特异性筛查切点值,以及在相应切点值下,CA125 筛查卵巢癌的准确性。

不同于既往研究采用 CA125 诊断切点值筛查卵巢癌的模式,本研究提示采用 CA125 筛查切点值,能显著提高卵巢癌筛查的总体灵敏度(由 66.8%上升至 72.4%)。同时采用年龄别特异性的 CA125 筛查切点值筛查卵巢癌,筛查的准确性进一步提升。尤其在 60~69 岁女性,采用年龄别特异性的 CA125 筛查切点值,灵敏度可提升至 82.9%,外部验证同样证实了相应改善。因此,这些研究结果将对完善我国 CA125 筛查卵巢癌的现行实践提供重要的补充,并将有可能进一步完善我国当前的卵巢癌筛查指南。

本研究结果提示,不论是总人群,还是

Table 3 Comparison of ovarian cancer risk among different subgroups based on the optimal cut-off values of CA125 in the total population and different age subgroups

CA125 subgroup	Participants [N(%)]	Cases [N(%)]	OR(95%CI)	P
Population				
Negative	35627(85.6)	114(27.6)	Ref.	<0.001
Positive	5993(14.4)	299(72.4)	16.36(13.16~20.33)	
<60 years old				
Negative	25437(84.2)	80(32.9)	Ref.	<0.001
Positive	4786(15.8)	163(67.1)	11.18(8.54~14.63)	
60~69 years old				
Negative	7940(88.1)	19(17.1)	Ref.	<0.001
Positive	1069(11.9)	92(82.9)	39.26(23.85~64.62)	
≥70 years old				
Negative	1993(83.5)	11(18.6)	Ref.	<0.001
Positive	394(16.5)	48(81.4)	25.00(12.85~48.61)	

Note: Ref.:reference

Table 4 Accuracy of ovarian cancer screening based on the optimal cut-off values of CA125 and external validation analyses in the PLCO trial

CA125 subgroup	This study				PLCO trial			
	Total	Cases	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Total	Cases	Sensitivity(%)	Specificity(%)
Population								
Positive	5993	299	72.4	86.2	1040	23	32.4	96.6
Negative	35627	114			29304	48		
Total	41620	413			30344	71		
<60 years old								
Positive	4786	163	67.1	84.6	332	3	23.1	96.9
Negative	25437	80			10197	10		
Total	30223	243			10529	13		
60~69 years old								
Positive	1069	92	82.9	89.0	1138	19	44.2	92.9
Negative	7940	19			14739	24		
Total	9009	111			15877	43		
≥70 years old								
Positive	394	48	81.4	85.1	136	5	33.3	96.7
Negative	1993	11			3802	10		
Total	2387	59			3938	15		

不同年龄组人群,CA125 筛查卵巢癌的最佳切点值均低于目前常用的 CA125 诊断卵巢癌的临床参考值 (35 U/mL)^[21-22]。这些结果均进一步证实了在一般风险女性中探讨 CA125 筛查切点值,尤其是年龄别特异性 CA125 筛查切点值的必要性。同时 Bootstrap 重抽样的内部验证结果与主结果基本一致,也进一步提示本研究结果具有相对较好的潜在外部人群可推广性。

本研究结果发现,不同年龄组的 CA125 筛查切点值存在相对明显的差异,其中 60~69 岁女性 CA125 的筛查切点值最低,≥70 岁女性 CA125 筛查切点值最高,<60 岁女性 CA125 筛查切点值居于两者之间。PLCO 的外部验证也观察到了类似的趋势。这与既往研究观察到的 CA125 水平随着年龄的增长而增加的趋势并不完全一致^[15]。有研究观察到年龄与 CA125 之间的关系可能因组织学类型而异,在非黏液性浸润性肿瘤中 CA125 与年龄呈现反 U 型关系^[23]。但是也有研究观察到在 40 岁以上女性中,CA125 呈下降趋势,并且绝经前 CA125 水平高于绝经后^[24]。本研究出现这种 U 型关系的潜在原因可能有多方面,其中与不同年龄下卵巢癌发病机制的不同存在明显的关联。其次,CA125 的升高不仅仅见于卵巢癌,也见于乳腺癌、子宫内膜癌和胃癌等其他恶性肿瘤^[25]。同时,这种年龄别特异性 CA125 筛查切点值也可能反映了不同类型卵巢癌的特点,因为 CA125 升高主要见于高级别浆液性卵巢癌患者中,而在其他非浆液性卵巢癌患者中 CA125 水平较低^[26]。其他良性疾病,如急性盆腔炎、子宫腺肌病和子宫内膜异位症等,也会影响 CA125 水平的升高^[25],这可能是 70 岁以后 CA125 水平升高的主要原因。不论何种原因,本研究结果提示,相比其他年龄组,60~69 岁女性采用 CA125 筛查卵巢癌的准确性相对最高;从而优先推荐 60~69 岁女性采用 CA125 筛查卵巢癌。未来需要更多的研究予以证实。

此外,虽然本研究提示采用年龄别特异性的 CA125 筛查切点值,相比传统的 CA125 诊断切点值,可以提高灵敏度,减少漏诊。但目前尚没有研究提示 CA125 筛查能显著降低卵巢癌死亡风险^[11-12,27]。即使是在 UKCTOCS 研究中,采用 Bayes 多水平卵巢癌风险算法^[13,27-28],截至 2021 年,也仅仅观察到相比未筛查组,筛查组卵巢癌的分期出现了显著的前移,尚未看到显著的卵巢癌死亡风险降低^[11]。因此,是否需要设计更为严谨的动态早期卵巢癌风险算法,有待

进一步的探讨。同时,CA125 联合其他新型卵巢癌风险相关标志物,如 HE4 (human epididymis secretory protein 4)^[29-30],以及在卵巢癌遗传高危人群中筛查卵巢癌^[31-32],预期均有可能进一步提升卵巢癌筛查的效果。

本研究同样存在一定的局限性。首先,虽然本研究采用 Bootstrap 内部验证及 PLCO 外部验证均观察到相对一致的结果和趋势,但 PLCO 外部验证的灵敏度等绝对值与主研究结果仍有一定差异,提示可能存在人群异质性。因此,仍需要更多的研究予以证实。其次,虽然年龄是影响卵巢癌发病的重要因素,但其他因素如女性生理生育史,同样可能影响卵巢癌的发病。缺乏对其他协变量的调整,可能影响结果的准确性。再次,虽然本研究的病例人群和健康人群采用了严格的纳入排除标准,但天津市常见恶性肿瘤联合筛查人群与天津市常见恶性肿瘤病例队列人群仍可能存在潜在的异质性,从而同样可能影响结果的准确性。

综上所述,虽然 CA125 被广泛用于卵巢癌筛查,但采用临床通用的 CA125 诊断切点值筛查卵巢癌很可能造成卵巢癌的漏诊。同时,CA125 的水平很可能随着年龄的改变而改变,不同年龄别女性卵巢癌的风险也存在显著差异。因此,为提高 CA125 筛查卵巢癌的准确性,减少漏诊,推荐采用年龄别特异性的 CA125 筛查切点值在一般风险人群进行卵巢癌筛查。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 韩喜婷, 孙长青, 程亮星, 等. 1990—2019 年中国卵巢癌疾病负担及其变化趋势分析 [J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(5): 333-338.
Han XT, Sun CQ, Cheng LX, et al. Disease burden and its trends of ovarian cancer in China from 1990 to 2019[J]. *China Cancer*, 2023, 32(5):333-338.
- [3] Cabasag CJ, Arnold M, Butler J, et al. The influence of birth cohort and calendar period on global trends in ovarian cancer incidence[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(3):749-758.
- [4] Yousefi M, Dehghani S, Nosrati R, et al. Current insights

- into the metastasis of epithelial ovarian cancer-hopes and hurdles[J]. *Cell Oncol (Dordr)*,2020,43(4):515–538.
- [5] Henderson JT,Webber EM,Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2018,319(6):595–606.
 - [6] Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71(1):7–33.
 - [7] Hurwitz LM,Pinsky PF,Trabert B. General population screening for ovarian cancer[J]. *Lancet*,2021,397(10290): 2128–2130.
 - [8] 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.
 - [9] Urban N,McIntosh MW,Andersen M,et al. Ovarian cancer screening [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*,2003,17(4):989–1005.
 - [10] Hellström I,Raycraft J,Hayden-Ledbetter M,et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. *Cancer Res*,2003,63(13):3695–3700.
 - [11] Menon U,Gentry-Maharaj A,Burnell M,et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2021,397(10290):2182–2193.
 - [12] Buys SS,Partridge E,Black A,et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate,Lung,C colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial[J]. *JAMA*,2011,305(22):2295–2303.
 - [13] Wang MC,Qin J,Chiang CT. Analyzing recurrent event data with informative censoring[J]. *J Am Stat Assoc*,2001, 96(455): 10.
 - [14] Fane M,Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020,20(2):89–106.
 - [15] Pauler DK,Menon U,McIntosh M,et al. Factors influencing serum CA125 II levels in healthy postmenopausal women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2001,10(5):489–493.
 - [16] Sheng C,Sun L,Lyu Z,et al. Development of a modified ABC method among *Helicobacter pylori* infected but serum pepsinogen test-negative individuals[J]. *Helicobacter*,2023,28(3):e12966.
 - [17] Du Y,Zhao Y,Sidorenkov G,et al. Methods of computed tomography screening and management of lung cancer in Tianjin: design of a population-based cohort study [J]. *Cancer Biol Med*,2019,16(1):181–188.
 - [18] Li J,Li C,Feng Z,et al. Effect of estradiol as a continuous variable on breast cancer survival by menopausal status: a cohort study in China [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022,194(1):103–111.
 - [19] Li J,Liu L,Feng Z,et al. Tumor markers CA15-3,CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study[J]. *Breast Cancer*,2020,27(4):621–630.
 - [20] Zhang L,Huang Y,Feng Z,et al. Comparison of breast cancer risk factors among molecular subtypes: a case-only study[J]. *Cancer Med*,2019,8(4):1882–1892.
 - [21] Cramer DW,O'Rourke DJ,Vitonis AF,et al. CA125 immune complexes in ovarian cancer patients with low CA125 concentrations[J]. *Clin Chem*,2010,56(12):1889–1892.
 - [22] Høgdall EV,Christensen L,Kjaer SK,et al. CA125 expression pattern,prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish “MALOVA” Ovarian Cancer Study [J]. *Gynecol Oncol*, 2007,104(3):508–515.
 - [23] Cramer DW,Vitonis AF,Welch WR,et al. Correlates of the preoperative level of CA125 at presentation of ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2010,119(3):462–468.
 - [24] Hermesen BB,von Mensdorff-Pouilly S,Berkhof J,et al. Serum CA-125 in relation to adnexal dysplasia and cancer in women at hereditary high risk of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*,2007,25(11):1383–1389.
 - [25] Zhang R,Siu MKY,Ngan HYS,et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(19):12041.
 - [26] Matulonis UA,Sood AK,Fallowfield L,et al. Ovarian cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2016,2:16061.
 - [27] Skates SJ,Menon U,MacDonald N,et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women [J]. *J Clin Oncol*,2003,21(10 Suppl):206s–210s.
 - [28] Menon U,Skates SJ,Lewis S,et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*,2005,23(31):7919–7926.
 - [29] Van Gorp T,Cadron I,Despierre E,et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm [J]. *Br J Cancer*,2011,104(5):863–870.
 - [30] Urban N,Thorpe JD,Bergan LA,et al. Potential role of HE4 in multimodal screening for epithelial ovarian cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*,2011,103(21):1630–1634.
 - [31] Phelan CM,Kuchenbaecker KB,Tyrer JP,et al. Identification of 12 new susceptibility loci for different histotypes of epithelial ovarian cancer[J]. *Nat Genet*,2017,49(5):680–691.
 - [32] Pharoah PD,Tsai YY,Ramus SJ,et al. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer[J]. *Nat Genet*,2013,45(4):362–370.