

· 专题论著 ·



徐俊彦，本科就读于上海交通大学医学院医学专业，毕业入职复旦大学附属肿瘤医院核医学科后获影像医学与核医学硕士学位，长年从事PET/CT、SPECT/CT功能与分子影像诊断以及多探针分子影像实验研究，参与、主持5项临床试验，作为主要研究者参与市科委课题实验研究1项，发表国内外论文10余篇，并在国内外学术会议上多次口头及壁报交流。

¹⁸F-脱氧葡萄糖PET/CT联合糖类抗原125、人附睾蛋白4检测在卵巢癌术后复发和转移中的诊断价值

朱夏夏^{1,4}，徐俊彦^{1,2,3}，李飞⁴，姚之丰^{1,2,3}，潘禾戎^{1,2,3}，胡四龙^{1,2,3}，章英剑^{1,2,3}

1.复旦大学附属肿瘤医院核医学科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；

2.复旦大学生物医学影像研究中心，上海 200032；

3.上海分子影像探针工程技术研究中心(筹)，上海 200032；

4.安徽医科大学第二附属医院核医学科，安徽 合肥 230601

【摘要】 目的：探讨¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET/CT联合血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)及人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)检测在卵巢癌术后复发和转移中的诊断价值。**方法**：回顾性分析63例卵巢癌患者术后PET/CT、CA125及HE4结果，与手术病理或临床随访资料相比较，判断三者对复发或转移性卵巢癌的诊断价值及相关性。**结果**：PET/CT诊断卵巢癌复发和转移的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为94.00%、84.62%、92.06%、95.92%、78.57%。CA125水平与复发和转移灶的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})呈正相关($r=0.428$, $P=0.002$)。PET/CT联合HE4诊断卵巢癌复发和转移的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值分别为98.00%、84.62%、95.24%、96.08%、91.67%。**结论**：在诊断卵巢癌复发和转移中，¹⁸F-FDG PET/CT联合HE4具有最高的诊断效能。

【关键词】 卵巢癌；复发；¹⁸F-脱氧葡萄糖；糖类抗原125；人附睾蛋白4

中图分类号：R445.5 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2016)01-0022-05

Value of combination of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT and serum carbohydrate antigen125 and human epididymis protein4 in diagnosis of recurrent or metastatic ovarian cancers ZHU Xiaxia^{1,4}, XU Junyan^{1,2,3}, LI Fei⁴, YAO Zhifeng^{1,2,3}, PAN Herong^{1,2,3}, HU Silong^{1,2,3}, ZHANG Yingjian^{1,2,3} (1. Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Center for Biomedical Imaging, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Shanghai Engineering Research Center for Molecular Imaging Probes, Shanghai 200032, China; 4. Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China)

Correspondence to: XU Junyan E-mail: junyan233@gmail.com

【Abstract】 Objective: To analyze and discuss the value of combination of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET/CT and serum carbohydrate antigen 125 (CA125) or human epididymis protein 4 (HE4) in the diagnosis of recurrent or metastatic ovarian

cancer. **Methods:** The postoperative results of PET/CT, serum CA125 and HE4 of 63 cases of ovarian cancer were analyzed retrospectively. The results were compared with surgical pathology or clinical follow-up data, so as to evaluate their values in the diagnosis of recurrent or metastatic ovarian cancer. **Results:** The overall sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values of PET/CT were 94.00%, 84.62%, 92.06%, 95.92% and 78.57%. The corresponding values of combination of PET/CT and serum HE4 were 98.00%, 84.62%, 95.24%, 96.08% and 91.67%. CA125 level was positively correlated with maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of the recurrent or metastatic region. **Conclusion:** The diagnostic efficiency of ¹⁸F-FDG PET/CT combined with HE4 is high in the diagnosis of recurrent or metastatic ovarian cancer.

【Key words】 Ovarian cancer; Recurrence; ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; Carbohydrate antigen 125; Human epididymis protein 4

卵巢癌是女性生殖系统最为常见的恶性肿瘤之一，发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌，位居第3，而死亡率居各类妇科肿瘤首位，5年生存率仅25%~30%，复发率更是高达75%左右^[1]。因此，定期随访、早期发现复发或转移并再次施行减瘤术联合化疗，对延长生存期、改善预后具有重要临床意义。糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)作为卵巢癌随访的重要标志物已在临床应用多年，具有阳性预测效果好、灵敏度相对较高的特点，但特异度较低^[2]。近年研究显示，血清人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)不但在卵巢癌良恶性鉴别中起重要作用，而且对复发性卵巢癌的诊断优于CA125^[3]。然而，血清检测无法确定病灶部位，无法判断是否有二次手术的指征，功能影像¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET/CT可能在其中发挥更为重要的作用^[4]。本研究旨在探讨PET/CT显像联合CA125、HE4检测在监测卵巢癌复发及转移中的临床价值。

1 资料和方法

1.1 病例资料

纳入2010年6月—2015年3月经过首次卵巢癌肿瘤细胞减灭术及术后化疗达临床缓解后怀疑肿瘤复发或转移的患者63例，年龄37~79岁，中位年龄55岁。病理类型分别为：浆液性腺癌42例、混合性囊腺癌8例、黏液性腺癌4例、内膜样腺癌4例、透明细胞癌4例、梭形细胞癌1例；可知的临床分期为：I期10例、II期10例、III期36例、IV期5例。初次手术距PET/CT检查0.5~129个月，中位时间20个月。所有患者行PET/CT检查同期行CA125检测，其中43例患者同时测定血清HE4。最终确诊依据病理结果或临床随访资料

(包括动态CA125、HE4变化以及超声、CT等影像学改变)判断。其中47例患者在PET/CT检查后行二次减瘤手术；3例患者行可疑病灶(浅表淋巴结或腹壁结节)活检；3例患者行胸/腹腔积液细胞学检查；其余患者经临床随访未见异常，随访时间均>6个月。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT显像方法

患者于检查前禁食4~6 h，控制血糖<11.1 mmol/L。平静休息15~20 min，静脉注射¹⁸F-FDG显像剂(0.2 mCi/kg)，平卧休息60 min后行PET/CT检查。全身显像范围为颅顶至大腿根部，CT扫描条件为电压120 kV、电流100 mA，扫描层厚3.75 mm、重建层厚1.5 mm；PET采集方式为3D方式，扫描参数为每个床位2 min，共计6~7个床位(头颅与躯干分开采集)，分别以CT数据和迭代法处理进行衰减校正及图像重建、融合。¹⁸F-FDG由本中心回旋加速器生产，PET/CT显像仪为SIEMENS公司Biograph16HR。

1.3 影像学分析

所有PET/CT融合图像在SENEMENS工作站逐帧对比分析，2名阅片经验丰富的核医学科医师对图像进行分析，目测病灶的FDG摄取程度，结合病灶形态、位置、大小，判断是否为复发病灶；对可疑病灶分区域勾画感兴趣区(region of interest, ROI)，取最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})。

1.4 统计学处理

以目测阅片结果及术后CA125和HE4再度升高至CA125>35.0 U/mL、HE4>72.0 U/mL为阳性，分析PET/CT、CA125、HE4独立和联合检测诊断卵巢癌复发和转移的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值(positive predictive value, PPV)及阴性预测值(negative predictive value, NPV)，并通过卡方检验比较率的差异；用直线相关分析

比较CA125、HE4值与转移灶SUV_{max}的关系。所有统计学分析用SPSS 19.0软件， $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 ¹⁸F-FDG PET/CT显像结果

63例患者中，经病理或临床随访证实为复发或转移者共计50例，其中I期8例、II期6例、III期32例、IV期2例。中晚期(III期和IV期)患者术后复发或转移的中位时间为17个月，早期(I期和II期)为26.5个月。未复发、转移13例。单纯¹⁸F-FDG PET/CT显像诊断卵巢癌复发和转移的灵敏度、特异度、准确率、PPV及NPV分别为94.00% (47/50)、84.62% (11/13)、92.06% (58/63)、95.92% (47/49)、78.57% (11/14)，详见表1。4例透明细胞癌中，2例复发转移、2例未复发，均由PET/CT正确诊断；4例黏液腺癌

中，1例未复发，出现假阳性；3例正确诊断复发转移。

复发和转移病灶区域共计69个，集中在腹膜、腹腔、腹膜后、盆腔等处，少数出现锁骨上淋巴结转移或脑、肺转移。其中单纯腹膜转移8例，腹膜转移伴盆腔淋巴结转移7例，单纯盆腔复发7例，盆腔复发伴腹膜转移5例，盆腔复发伴远处转移3例。二次肿瘤细胞减灭术中发现转移灶而PET/CT为阴性的区域共13个，其中腹膜(肠系膜及残余大网膜)3个、盆腔5个(4个为小淋巴结、1个为转移结节)、腹腔3个(均为髂血管旁小淋巴结)、脾脏2个(均为脾脏近包膜处 < 1.0 cm的转移灶被误诊为脾包膜转移)。PET/CT假阳性2例，1例为直肠灶性FDG代谢增高，PET/CT诊断为直肠壁复发，后经肠镜病理证实为直肠慢性炎症，随访亦未见病灶进展；另1例为腹腔小淋巴结，轻度FDG代谢，二次减瘤术中病理提示炎症细胞浸润(图1)。

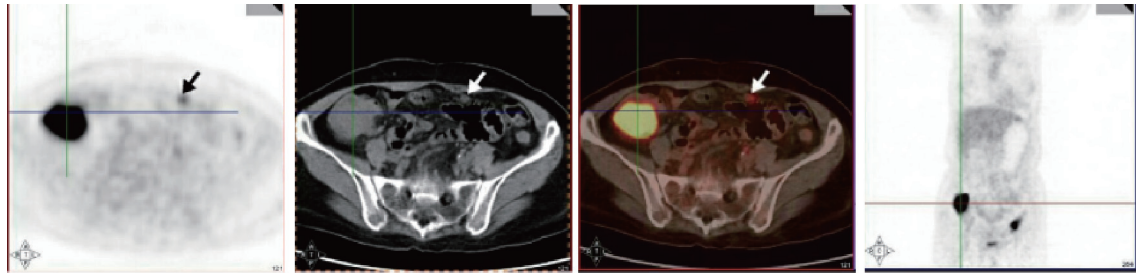


图1 高级别浆液性腺癌复发与炎性细胞浸润¹⁸F-FDG PET/CT表现

定位线显示为盆腔内复发灶，SUV_{max}=14.5，术后病理证实为高级别浆液性腺癌复发。箭头所示为腹膜结节，SUV_{max}=3.8，术后病理提示炎性细胞浸润

2.2 HE4和CA125检测结果

HE4和CA125诊断卵巢癌复发和转移的灵敏度、特异度、准确率、PPV及NPV分别为60.98% (25/41)、100.00% (11/11)、69.23% (36/52)、100.00% (25/25)、68.75% (11/16)、88.00% (44/50)、69.23% (9/13)、84.13% (53/63)、91.67% (44/48)、60.00% (9/15)，详见表1。

CA125水平与复发和转移灶的SUV_{max}值呈正相关($r=0.428$, $P=0.002$)；而HE4值与复发和

转移灶的SUV_{max}无相关性($r=0.294$, $P=0.065$)。

CA125与HE4值呈正相关($r=0.619$, $P < 0.01$)。

2.3 PET/CT联合HE4、CA125检测结果

PET/CT联合HE4或CA125，以及PET/CT联合HE4、CA125诊断卵巢癌复发和转移的灵敏度、特异度、准确率、PPV及NPV见表1。其中PET/CT联合HE4的灵敏度、准确率、NPV显著优于HE4检测，差异有统计学意义(表2)，其余组间无差异。

表1 各检测方法的诊断结果

诊断方法	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)	PPV(%)	NPV(%)
PET/CT	94.00	84.62	92.06	95.92	78.57
HE4	60.98	100.00	69.23	100.00	68.75
CA125	88.00	69.23	84.13	91.67	60.00
PET/CT联合CA125	98.00	69.23	92.06	92.45	90.00
PET/CT联合HE4	98.00	84.62	95.24	96.08	91.67
PET/CT联合CA125、HE4	98.00	69.23	92.06	92.45	90.00

表2 PET/CT、HE4及PET/CT联合HE4的诊断结果比较

指标	PET/CT、HE4		PET/CT联合HE4、HE4	
	χ^2 值	P值	χ^2 值	P值
灵敏度	12.940	0.000	17.964	0.000
准确率	9.950	0.002	9.950	0.002
阴性预测值	3.894	0.048	6.814	0.009

3 讨 论

卵巢癌是妇科系统常见恶性肿瘤，发病率居第3位，病死率却跃居首位^[1]。其中最重要的原因是即使接受满意的肿瘤细胞减灭术及化疗，复发和转移率仍较高，因此早期发现复发和转移对延长患者生存期、提高生存率具有重要意义。临床常用实验室检测指标CA125是卵巢癌诊断和预后判断的有效肿瘤标记，在复发和转移随访中具有较好的灵敏度和特异度^[5]。

HE4是一种新型肿瘤标记，是目前除CA125外唯一获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准作为卵巢癌监测的标记，其定量试剂盒近年来在我国获批上市，用于卵巢癌的诊断与监测。Moore等^[6]将HE4与CA125及其他6种肿瘤标志物分别在卵巢恶性肿瘤和良性病变中进行联合检测，结果表明HE4作为单独标记检测灵敏度最高，其灵敏度和特异度分别为72.9%和95%。另有研究发现，卵巢癌患者若经常规治疗后HE4仍不能恢复至正常水平，则可能提示不良预后，此类患者需短期随访^[7]。Havrilesky等^[8]对27例卵巢癌复发患者的血清进行检测发现，HE4判断复发的灵敏度高达96%。Plotti等^[9]认为，HE4联合其他标志物如CA125、CA724，或单独检测，在诊断卵巢癌复发中也具有比CA125更高的灵敏度和特异度。

本研究显示，CA125在卵巢复发和转移随访过程中的诊断灵敏度相对较高，为88.00%，但特异度不够；HE4检测值虽然与CA125呈正相关，即复发导致的升高程度一致，但本研究发现HE4的特异度更高，高达100.00%，相应的灵敏度偏低，所以两者联合检测可能对卵巢癌的术后随访更有意义。然而，即使血清肿瘤标记的灵敏度和特异度再高，也无法进一步提供肿瘤数量、位置、大小、形态、与邻近组织关系等重要信息。联用传统影像学诊断方法(如超声、

CT、MRI)也可能漏诊一些早期或较小的复发转移灶^[10]。

PET/CT显像将代谢功能显像与解剖显像有机结合，在卵巢癌的诊断、疗效评估及复发和转移的早期诊断中具有明显优势^[11-12]。Bilici等^[13]也证实PET/CT显像在监测卵巢癌复发中明显优于其他影像学检查；Antunovic等^[14]亦明确PET/CT的灵敏度和特异度均明显高于CA125。本研究中PET/CT显像诊断卵巢癌复发和转移的灵敏度、准确率及NPV均高于CA125及HE4，且与后者具有显著性差异。

绝大多数恶性肿瘤细胞，包括卵巢癌，均有高代谢的特点，即肿瘤细胞对葡萄糖摄取增多。FDG是葡萄糖类似物，故SUV_{max}升高，其与肿瘤细胞的快速增殖、分化程度及分期等密切相关。而血清CA125的持续升高与肿瘤增大、侵袭及转移有关^[15]。本研究发现，CA125升高程度与复发转移灶的SUV_{max}值呈正相关($r=0.428$, $P=0.002$)，HE4亦与CA125呈正相关($r=0.619$, $P=0.000$)，可见CA125升高可反映肿瘤的负荷及侵袭性。

本研究对经病理或临床随访证实为复发或转移的50例患者进行分析，发现原发肿瘤中晚期患者(Ⅲ期32例、Ⅳ期2例)的复发风险显著高于早期患者(Ⅰ期8例、Ⅱ期6例)，且中晚期患者术后复发和转移的中位时间也显著短于早期患者，提示原发肿瘤中晚期患者更需密切随访。复发和转移病灶区域大多集中在腹膜、腹腔、腹膜后、盆腔等处，少数出现锁骨上淋巴结转移或脑、肺转移。二次肿瘤细胞减灭术中发现转移灶而PET/CT为阴性的区域共13个，其中腹膜3个、盆腔5个、腹腔3个，这些区域病灶均较小，直径<0.5 cm，且由于术后腹盆腔粘连、结构紊乱，部分病灶与肠道关系密切，故不易分辨，可能是导致PET/CT漏诊的原因；另有2处脾脏实质转移，因邻近脾包膜被误诊为腹膜转移。PET/CT

假阳性2例, 1例为直肠灶性FDG代谢增高, PET/CT诊断为直肠壁复发, 后经肠镜病理证实为直肠慢性炎; 另1例为腹腔小淋巴结, 轻度FDG代谢, 二次减瘤术中病理提示炎性细胞浸润。尽管PET/CT存在漏诊和误诊, 但对指导二次减瘤术仍具有重要价值^[16]。

PET/CT联合CA125或HE4检查则更具有实际临床意义和优越性。本研究显示, PET/CT联合HE4对卵巢癌复发转移具有最高的诊断效能, 其灵敏度、特异度、准确率、PPV、NPV分别为98.00%、84.62%、95.24%、96.08%、91.67%, 与PET/CT联合HE4相比, 灵敏度、准确率、NPV具有显著性差异。也发现单纯PET/CT与PET/CT联合肿瘤标志物诊断卵巢癌术后复发的灵敏度、特异度、准确率的差异不大, 即表明一旦临床可疑复发, 即使不进行CA125及HE4的血清学检测, 单纯根据PET/CT的特征性影像学表现就能有效判断是否存在复发和转移, 有助于进一步治疗方案的确立。

综上所述, 在诊断卵巢癌复发和转移中, ¹⁸F-FDG PET/CT联合HE4具有最高的诊断效能, 尽可能地减少复发和转移的漏诊, 有利于早期诊断, 并为进一步治疗提供依据。

参考文献

- [1] WONG K H, MANG O W, AU K H, et al. Incidence, mortality, and survival trends of ovarian cancer in Hong Kong, 1997 to 2006: a population-based study [J]. Hong Kong Med J, 2012, 18: 466-474.
- [2] HAVRIESHU L J, KULASINGAM S L, MARCHARD B, et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(1): 183-191.
- [3] PIOVANO E, ATTAMANTE L, MACCHI C, et al. The role of HE4 in the ovarian cancer follow-up: a review [J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(8): 1359-1365.
- [4] 沈小东, 潘建虎. ¹⁸F-FDG PET/CT显像探测卵巢癌术后复发及转移的临床有效性及可行性评价 [J]. 重庆医学, 2015, 21(18): 2567-2569.
- [5] GAŚIOROWSKA E, MICHALAK M, WARCHOŁ W, et al. Clinical application of HE4 and CA125 in ovarian cancer type I and type II detection and differential diagnosis [J]. Ginekol Pol, 2015, 86(2): 88-93.
- [6] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.
- [7] SCHUMMER M, DRESCHER C, FORREST R, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and mesothelin by comparison to the established marker CA125 [J]. Gynecol Oncol, 2012, 125: 65Y69.
- [8] HAVRILESKY L J, WHITEHEAD C M, RUBATT J M, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence [J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(3): 374-382.
- [9] PLOTTI F, CAPRIGLIONE S, TERRANOVA C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? [J]. Tumour Biol, 2012, 33: 2117Y2123.
- [10] 张成琪, 邓凯, 陈静, 等. PET-CT在诊断卵巢癌术后复发和转移中的作用 [J]. 山东大学学报(医学版), 2005, 43(8): 745-748.
- [11] WEBER W A, CROU A I, CZEMIN J. Technology insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning [J]. Nat Clin Pract Oncol, 2008, 5(3): 160-170.
- [12] KUMAR D, HINGRA V, KAND P, et al. Impact of FDG-PET and PET/CT imaging in the clinical decision-making of ovarian carcinoma: an evidence-based approach [J]. Womens Health, 2012, 8(2): 191-203.
- [13] BILICI A, USTAALIOGLU B B, SEKER M, et al. Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(7): 1259-1269.
- [14] ANTUNOVIC L, CIMITAN M, BORSATTI E, et al. Revisiting the clinical value of ¹⁸F-FDG PET/CT in detection of recurrent epithelial ovarian carcinomas: correlation with histology, serum CA-125 assay, and conventional radiological modalities [J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(8): 184-188.
- [15] 刘露, 张木坤, 陈景连, 等. 血清CA125、CA199与CEA联合检测在卵巢癌诊断中的意义 [J]. 重庆医学, 2011, 40(24): 2423-2424, 2426.
- [16] PENG P, ZHU Z H, ZHONG Z J, et al. Benefits of fluorine-18 fludeoxyglucose positron emission tomography in secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer [J]. Br J Radiol, 2015, 88(1052): 20150109.

(收稿日期: 2016-03-10)