

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.03.030

CT 联合血清 CA125 水平评估卵巢癌行初次理想肿瘤细胞减灭术的临床价值

徐丽萍 毛竹青 陈爱平[△] 杨松滨 赵慧芳

(青岛大学医学院附属医院 山东 青岛 266700)

摘要 目的:探讨螺旋 CT 扫描联合血清糖类抗原 125(CA125)水平对于预测晚期卵巢癌(III 期和 IV 期)患者行初次理想肿瘤细胞减灭术的临床价值。**方法:**基于 Suidan 等在 2014 年确定的 3 项临床标准(年龄 ≥ 60 岁、CA125 ≥ 500 U/mL、ASA3-4)及 6 项影像学表现(肾上腺腹膜后淋巴结 >1 cm、小肠粘连及增厚、肠系膜病灶 >1 cm、肝周病变 >1 cm、病变侵袭肠系膜上动脉根部脉 >1 cm、胃网膜病变 >1 cm),收集我院收治的晚期卵巢癌患者 98 例进行回顾性分析,术前 2 周内行全腹及盆腔增强 CT 扫描并采集空腹血,对增强 CT 图像及血清 CA125 水平进行检测和分析,运用 χ^2 检验及 ROC 曲线评价其用于预测晚期卵巢癌患者行理想肿瘤细胞减灭术的可能性。**结果:**98 例晚期卵巢癌中,非理想肿瘤细胞减灭术患者 51 例,占 52%。行初次理想肿瘤细胞减灭术和初次非理想肿瘤细胞减灭术卵巢癌患者 3 项临床标准和 6 项影像学表现的分布比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。仅通过影像学评分,预测初次理想肿瘤细胞减灭术的 ROC 曲线下面积为 0.633,而 3 项临床标准联合 6 项影像学表现时,预测初次理想肿瘤细胞减灭术 ROC 曲线面积为 0.702。**结论:**基于此评分系统的建立,预测分数越高,非理想肿瘤细胞减灭术发生率越高。CT 联合血清 CA125 水平对于评估晚期卵巢癌患者行初次理想肿瘤细胞减灭术具有一定的临床价值。

关键词:卵巢癌;CT;CA125;肿瘤细胞减灭术

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)03-537-04

Clinical Value of Preoperative Computed Tomography Scan and Serum CA-125 Level in the Prediction of Ovarian Cancer Patients Underwent Ideal Primary Cytoreductive Surgery

XU Li-ping, MAO Zhu-qing, CHEN Ai-ping[△], YANG Song-bin, ZHAO Hui-fang

(Gynecology, The Affiliated hospital of Qingdao university, Qingdao, Shandong, 266700, China)

ABSTRACT Objective: Clinical value of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 level in the prediction of stage III-IV ovarian cancer patients underwent ideal primary cytoreductive surgery. **Methods:** According to Suidan, research in 2014, they identified three clinical (:age ≥ 60 years, CA-125 ≥ 500 U/mL, ASA 3-4) and six radiologic criteria (suprarenal retroperitoneal lymph nodes >1 cm, diffuse small bowel adhesions/thickening, lesions >1 cm in the small bowel mesenter, root of the superior mesenteric artery, perisplenic area, lesser sac >1 cm). We collected 98 patients. A CT scan of the abdomen/pelvis and serum CA125 were obtained within 14 days before surgery, respectively. The correlation between CT, CA125 and surgical was analyzed by Chi-square test and Receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** 98 patients met eligibility criteria. The optimal debulking was 51 patients and the positive rate was 54%. Three clinical and six radiologic criteria who undergo 'optimal' vs 'suboptimal' debulking was considered statistical significant (a p value of <0.05). ROC curves were generated, with this six CT criteria showing an area under the curve (AUC) of 0.633. The six CT criteria, CA-125, age, and ASA, demonstrating an AUC of 0.702. **Conclusions:** The higher of the predicted score, the higher the incidence of optimal debulking surgery. These results may be helpful in pretreatment patient assessment.

Key words: Ovarian Cancer; CT; CA125; Primary Cytoreductive Surgery

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)03-537-04

前言

卵巢癌发病隐匿,大多数患者确诊时已是晚期(III 期和 IV

期)且临床治疗效果差,是妇科相关恶性肿瘤死亡率最高的疾病^[1-3]。这些患者的标准治疗包括肿瘤细胞减灭术及基于铂类和紫杉醇的药物化疗。手术的目的是尽可能切除肉眼可见病灶,因为残余病灶的大小是影响患者生存率最重要的因素。目前研究已证实完全切除肉眼可见病灶的患者具有更好的生存意义。理想肿瘤细胞减灭 (OD) 可以延长卵巢癌患者无进展生存期 (PFS) 并改善总生存期 (OS), 因为相当一部分患者接受非理想肿瘤细胞减灭术后生存率并未得到改善^[4]。最近,美国妇科肿瘤学

作者简介:徐丽萍(1989-),硕士研究生,主要研究方向:妇科肿瘤,E-mail: 15689166330@163.com

[△] 通讯作者:陈爱平,博士生导师,教授,主要研究方向:妇科肿瘤,E-mail: chenaiping516@163.com,电话: 13906398009

(收稿日期:2017-09-03 接受日期:2017-09-25)

会发表的关于卵巢癌的主要管理指南指出:对于 IIIc 期和 IV 期卵巢癌患者,如果能进行初次理想肿瘤细胞减灭术,其临床效果较进行新辅助化疗更为满意^[9]。因此,分析预测是否能行初次理想肿瘤细胞减灭术指标更为重要。本研究旨在探讨增强 CT 表现及血清 CA125 水平结合评估晚期卵巢癌患者行初次理想肿瘤细胞减灭术的预测价值。

1 资料和方法

1.1 病例选择

1.1.1 研究对象 选择 2012 年 6 月至 2017 年 4 月在我院手术病理诊断为晚期卵巢癌患者,且术前均 2 周内行全腹及盆腔增强 CT 扫描和术前抽取清晨空腹血的患者。根据评分标准,如果术前超过 2 周行此两项检查,患者行非增强 CT 检查之外的影像学评估,患者术前行药物化疗后间歇手术治疗,卵巢继发性恶性肿瘤,麻醉 ASA 评分<3 分或>4 分均不纳入研究队列中。

1.1.2 检测方法 CT 扫描图像采集和分析在螺旋扫描仪上进行。以 5 mm 或 7.5 mm 的间隔重建图像。所有符合标准的卵巢癌患者均纳入研究并口服对比剂。患者采集空腹肘静脉血 10 mL,室温静置 20 min 后,离心留取血清备用。CA125<35 U/mL 为正常值,标志物大于正常值则可判定为阳性。

1.1.3 评分系统建立 基于 Suidan 等^[6]的研究,以年龄≥ 60 岁、CA125≥ 500 U/mL、ASA3-4、肾上腺腹膜后淋巴结>1 cm、小肠粘连及增厚、肠系膜病灶>1 cm、肝周病变>1 cm、病变侵袭肠系膜上动脉根部脉>1 cm、胃网膜病变>1 cm 设定预测分数(详见表 1)。

1.2 统计学分析

统计学分析采用 Receiver operating characteristic (ROC)曲线方法学及 SPSS10.0 软件,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

纳入我院收治的 98 例符合标准的卵巢癌患者(III 期和 IV 期),通过 χ^2 检验发现其模型当中采取的 9 项标准均具有统计学差异(P<0.05)。非理想肿瘤细胞减灭术患者 51 例,随预测分数增加,未能达到理想肿瘤细胞减灭术患者比率增加(详见表 2)。仅通过影像学评分,预测分数≥ 3、5、7、9 的分别为 23、19、13、10 例,其 ROC 曲线面积为 0.633(详见图 1),而当把 3 项临床标准纳入到该研究当中,≥ 3、5、7、9 的为 47、40、27、16 例。ROC 曲线面积为 0.702(详见图 2)。虽然两者比较无统计学意义(P>0.05)。但 6 项影像学标准联合 3 项临床标准可提高预测卵巢癌行初次理想肿瘤细胞减灭术的临床价值。

表 1 临床标准与影像学标准预测非理想肿瘤细胞减灭术

Table 1 Clinical and radiologic criteria predict suboptimal cytoreduction

Criteria	OR	95%CI	P	Productive Value Score
Age ≥ 60 Years	1.32	1.06- 1.63	0.01	1
CA-125 ≥ 500 U/mL	1.47	1.28 - 1.69	<0.001	1
ASA 3-4	3.23	1.76 - 5.91	<0.001	3
Retroperitoneal lymph nodes above therenal hilum>1 cm	1.59	1.58 - 1.6	<0.001	1
Diffuse small bowel adhesions/thickening	1.87	1.86 - 1.87	<0.001	1
Perisplenic lesion>1 cm	2.27	1.7 - 3.03	<0.001	2
Small bowel mesentery lesion>1 cm	2.28	1.08 - 4.8	0.03	2
Root of the superior mesenteric atery lesio >1 cm	2.4	1.34-4.32	0.003	2
Lesser sac lesion>1 cm	4.61	4.39-4.84	<0.001	4

表 2 预测分数与非理想肿瘤细胞减灭术

Table 2 Productive Score and Suboptimal Cytoreduction

Productive score	Total Patients	Suboptimal(n)	Suboptimal Rate
0	2/98	0	
1-2	19/98	4	21
3-4	26/98	7	27
5-6	22/98	13	59
7-8	12/98	11	90
≥ 9	17/98	16	94

3 讨论

卵巢癌最重要的治疗方式为最大限度的行肿瘤细胞减灭术,但晚期卵巢癌行初次手术时经常会有残余病灶,残余病灶

的大小是决定预后的重要因素。目前,卵巢癌残余病灶 $<1\text{ cm}$ 患者其改善生存率远远高于 $>1\text{ cm}$,所以 1 cm 仍是一个重要的临界值。应尽最大努力切除原发灶及转移灶。部分晚期卵巢

癌患者需在术前行化疗,待原发及转移病灶缩小后行手术治疗。所以,建立一种评估手段预测术前卵巢癌患者能否行肿瘤细胞减灭术,从而优化治疗方式具有重要的临床意义。

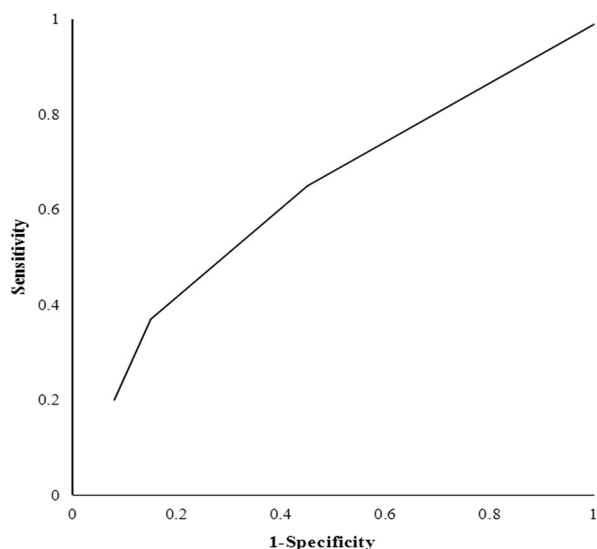


图1 CT评分的敏感性和假阳性率的ROC曲线

Fig.1 ROC curve shows the correlation between sensitivity and false-positive rate using CT alone(AUC=0.633)

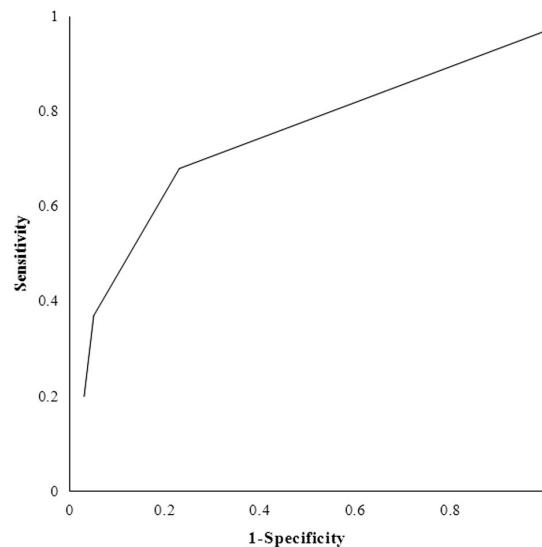


图2 CT联合3项临床标准评分的敏感性和假阳性率的ROC曲线

Fig. 2 ROC curve shows the correlation between sensitivity and false-positive rate using CT combination with clinical criteria(AUC=0.702)

3.1 CT对于评估卵巢癌患者行理想肿瘤细胞减灭术的价值

Jung DC等^[7]的研究证实CT扫描并不能直接预测卵巢癌患者能否行理想肿瘤细胞减灭术,但是肿瘤高度播散(HTD)(其定义为横膈表面或者肠系膜表面或者肝脏转移结节大于 4 cm)是卵巢癌术后发病率的主要危险因素,而HTD与手术复杂性有密切的相关性。因此,Gretchen Glaser等^[2]通过研究用CT扫描来分析HTD,从而确定手术的复杂程度,评估患者手术治疗的程度。他们回顾分析46例符合研究的患者,发现预测HTD最好的两项指标是横膈和网膜的病变(P 均 <0.01),所以CT扫描发现横膈及网膜病变可能提示复杂性手术。而通过CT扫描确定HTD与未行CT扫描的患者其达到理想肿瘤细胞减灭术分别是50%和46%,对于卵巢癌患者术前评估是否能行理想肿瘤细胞减灭术具有一定意义。楼芬兰等^[9]根据国内外相关研究建立CT评分系统。4种影像学表现参数评分为2分(大网膜病变扩散至脾胃或小网膜囊、结肠旁沟种植 $\geq 1\text{ cm}$ 、肝表面转移灶 $>2\text{ cm}$ 或实质内任何大小转移灶、肾血管上方腹主动脉旁淋巴结 $\geq 1\text{ cm}$),7种参数评分为1分(髂血管旁淋巴结 $\geq 1\text{ cm}$ 、肠系膜病变 $>2\text{ cm}$ 、横膈种植 $>2\text{ cm}$ 、腹股沟淋巴结 $\geq 1\text{ cm}$ 、肾血管下方腹主动脉旁淋巴结 $\geq 1\text{ cm}$ 、前壁腹膜种植 $\geq 2\text{ cm}$ 、脾实质内任何大小转移灶)。预测分数 ≥ 2 分者,行理想肿瘤细胞减灭术可能性小。

3.2 CA125对于评估卵巢癌患者行理想肿瘤细胞减灭术的价值

CA125是卵巢肿瘤细胞表面的肿瘤相关抗原,检测患者血清CA125的含量,可以作为卵巢癌临床诊断的参考指标。目前,研究表明卵巢癌患者治疗后血清CA125水平明显下降。采用化疗后、手术前以及手术后CA125的变化来判断手术的成功率和预后,化疗后CA125越接近正常,理想手术成功率就会

越高,患者耐药机率就会越小,预后就越好^[10,11]。高肿瘤负荷可引起较高的CA125水平,血清CA125水平反映肿瘤负荷量,同时是能否进行理想卵巢肿瘤细胞减灭术及反映病情进展程度的指标。因此,术前血清CA125水平可预测理想或不理想的肿瘤细胞减灭术。Zhijian Tango等^[12]通过分析90例晚期卵巢癌患者,HE4和CA125在预测次优肿瘤细胞减灭与OD之间的曲线下面积(AUC)为0.716和0.599,两者预测行理想肿瘤细胞减灭术没有统计学差异($P=0.080$)。Logistic回归分析显示CA125 $\geq 500\text{ U/mL}$ 的患者与实现OD的概率较低相关。Braicu EI等^[13]分析221例符合标准的患者,CA125界值为 500 U/mL ,其特异性和敏感性是52.3%和69.4%。大量实验表明CA125 $\geq 500\text{ U/mL}$ 仍然是预测卵巢癌患者能否行理想肿瘤细胞减灭术重要的临界值,但是缺少独立预测卵巢癌患者行理想肿瘤细胞减灭术的准确性^[14-16]。

3.3 CT联合血清CA125对于评估卵巢癌患者行理想肿瘤细胞减灭术的价值

目前,大多数研究倾向于使用某单一因素如肿瘤标志物、CT、MRI等来预测卵巢癌患者能否行理想肿瘤细胞减灭术,且大多采用回顾性分析^[17,18],病例的选择存在偏倚且不连续,CT的阳性发现主要依靠影像学医师的经验及疾病的特点,手术结果与手术医生有密切的相关等因素影响,研究结果可能存在一定差异。对于综合多因素评估卵巢癌患者能否行初次理想肿瘤细胞减灭术研究尚少,结合如年龄、并发症、肿瘤标志物和影像学如CT、MRI来评估卵巢癌行初次理想肿瘤细胞减灭术是否更为完善有待进一步认识。Suidan等在2014年建立的上述模型对于评估卵巢癌患者能否行理想肿瘤细胞减灭术具有指导意义,但近几年来有研究表明术后无残余病灶的患者较术后可

见病灶 $<1\text{ cm}$ 具有更高的生存率^[7,19]。因此,在 2016 年他们再次对该实验进行相同方法处理,确立 8 个影像学表现(病变侵袭肠系膜上动脉根部脉,脾门韧带,胃网膜病变 $>1\text{ cm}$,肝胃韧带、肝门,胆囊窝、段间隙,肾上腺腹膜后淋巴结,小肠粘连及增厚,中度腹水)及 3 个临床标准(CA125 $\geq 600\text{ U/mL}$ 、年龄 ≥ 60 岁、ASA 等级 ≥ 3)。他们发现预测分数越高,其术后残余病灶发生率越高,对于评估患者术后残余病灶具有一定价值^[20]。

影像学结合肿瘤标志物评估术前卵巢癌患者行初次理想肿瘤细胞减灭术并没有严格的标准。肿瘤标志物临界值并不是评估减瘤术的绝对临界值,因为高于某个界值,可能由于肿瘤高负荷,其扩散到“不可切除”的部位,例如肠系膜根部、结肠表面、肝门、脾门或其他上腹部区域,这就需结合影像学来综合评估。通常来说,大多数器官的病变,CT 扫描敏感性低,但经国内外报道证实以下扫描结果与手术结果非常相关:横膈、存在大量腹水、乙状结肠病变、DPT、盆腔外大肠病变、脾脏。目前,对于肝胃韧带/肝门、胆囊窝/肝段间隙反映的是右上腹部的广泛疾病,可能会直接排除一部分患者的完全切除;中重度腹水虽然容易排除腹水,并且不承担减瘤术的结局,但可能是预测多个解剖部位病变的一项指标。因此,建立一种预测模型评估卵巢癌患者能否行理想肿瘤细胞减灭术对于提高卵巢癌治疗水平,患者生存率及减少术中、术后损伤均具有重要意义。CT 联合血清 CA125 水平对于评估能否行理想肿瘤细胞减灭术到现在为止仍然只是存有指导意义。

参考文献(References)

- [1] RL Siegel, KD Miller. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(3): 7-30
- [2] Siegel R, Ma J. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64 (13): 9-29
- [3] 程洪金. CT 和 MRI 对卵巢癌的诊断价值比较 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(1): 112-114
Cheng Hong-jin. Value of CT and MRI to the diagnosis of ovarian cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2015, 30(1): 112-114
- [4] DS Chi, CC Franklin, DA Levine, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach [J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(3): 650-654
- [5] AA Wright, K Bohlke. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (28): 3460-3473
- [6] RS Suidan, PT Ramirez, DM Sarasohn, et al. Amulticenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 134(3): 455-461
- [7] Chang SJ, Hodeib M, Chang J, et al. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(3): 493-498
- [8] Jung DC, Kang S, Kim MJ, et al. Multidetector CT predictors of incomplete resection in primary cytoreduction patients with advanced ovarian cancer[J]. European radiology, 2015, 20(1): 100-107
- [9] 楼芬兰, 石一复. CT 对进展期原发性卵巢癌的分期和手术切除可能性的预测[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(09): 701-705
Lou Fen-lan, Shi Yi-fu. Value of computed tomograph in the staging and predicting resectability of primary advanced ovarian carcinoma [J]. Chinese Journal of Oncology, 2006, 28(09): 701-705
- [10] 栾梅, 梅雪菲, 翟光宇, 等. 动态监测上皮性卵巢癌患者血清 CA125 水平对疗效及预后的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2080-2082, 2071
Luan Mei, Mei Xue-fei, Zhai Guang-yu. Value of Dynamic Monitoring of Serum CA125 in Patients with Epithelial Ovarian Cancer to Evaluate the Efficacy and Prognosis of Patients with Epithelial Ovarian Cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17 (11): 2080-2082, 2071
- [11] 和晓丽, 张菊新. HE4 和 CA125 诊断卵巢癌的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(3): 245-247
He Xiao-li, Zhang Ju-xin. Value of HE4 and CA125 to the diagnosis of ovarian cancer[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2017, 31(3): 245-247
- [12] Tang Zhi-jian, Chang Xiao-hong, Ye Xue, et al. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(3): 309-317
- [13] Braicu EI, Fotopoulou C, Van Gorp T, et al. Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: Results from the OVCAD study[J]. Gynecol oncol, 2013, 128(2): 245-251
- [14] MJ Rutten, R van. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25 (3): 407-415
- [15] Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 11-15
- [16] Kang S, Kim T-J, Nam B-H, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Surg Oncol, 2013, 101(1): 13-17
- [17] Barlow TS, Przybylski M, Schilder JM, et al. The utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Cancer, 2006, 16(2): 496-500
- [18] SL Tucker, K Gharpure, Herbrich SM. Molecular biomarkers of residual disease after surgical debulking of high-grade serous ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 20 (12): 3280-3288
- [19] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup [J]. Clin Oncol, 2009, 27(9): 1419-1425
- [20] Rudy S Suidan, Pedro T, Ramirez b, et al. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2017, 145 (1): 27-31
- [21] Gretchen Glasera, Michelle Torres, Bohyun Kimb et al. The use of CT findings to predict extent of tumor at primary surgery for ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(2): 280-283