

论 著

EB-DNA联合PET/CT
诊断鼻咽癌患者复
发的价值分析*1. 辽宁省健康产业集团抚矿总医院
影像科 (辽宁 抚顺 113008)2. 辽宁省抚顺市中心医院磁共振科
(辽宁 抚顺 113008)张 野¹ 赵 蕊² 王 俊¹

【摘要】目的 探讨EB-DNA联合PET/CT诊断鼻咽癌复发的诊断价值。方法 选择我院鼻咽癌复查患者165例, 其中经病理活检确诊为复发患者58例, 所有患者均于1周内实施EB-DNA检测、PET/CT检测及病理活检。观察EB-DNA检测、PET/CT检测分别及联合检查结果, 并将其与病理活检进行一致性分析。结果 共58例鼻咽癌复发患者, 经血浆EB-DNA定量诊断复发42例(72.41%); 经PET/CT检查诊断复发47例(81.03%); 两者联合诊断复发55例(94.83%)。58例鼻咽癌复发患者, 血浆EB-DNA定量检测、PET/CT检查结果与病理学结果存在一致性(Kappa值为0.4); 两种诊断方式联合与病理学结果一致性较好(Kappa值为0.7)。经Pearson相关性分析: 血浆EB-DNA定量检测与PET/CT检查结果呈正相关($r=0.874$, $P<0.05$)。结论 采用EB-DNA联合PET/CT的方法诊断鼻咽癌复发较单一诊断准确率更高。

【关键词】鼻咽癌; 复发; EB病毒DNA; X线计算机断层摄影; 正电子发射计算机断层显像

【中图分类号】R730.44; R739.6

【文献标识码】A

【基金项目】辽宁省自然科学基金
资助项目(2013021045)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.05.026

通讯作者: 赵 蕊

Value of EB-DNA Combined with PET/CT in the Diagnosis of Recurrence of Nasopharyngeal Carcinoma*

ZHANG Ye, ZHAO Rui, WANG Jun. Department of Imaging, Fushun General Hospital of Liaoning Health Industry Group, Fushun 113008, Liaoning Province, China

【Abstract】Objective To explore and analyze the combined diagnosis of EB-DNA combined with PET/CT in the recurrence of nasopharyngeal carcinoma. Methods A total of 165 patients with nasopharyngeal carcinoma in our hospital were selected. Among them, 58 patients were diagnosed as recurrence by pathological biopsy. All patients were given EB-DNA detection, PET/CT detection and pathological biopsy within 1 week. The results of EB-DNA detection, PET/CT detection and combined test were observed, and they were given consistency analysis with pathological biopsy. Results Among the 58 patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma, 42 cases (72.41%) were with recurrence by plasma EB-DNA quantitative detection, and 47 cases (81.03%) were with recurrence by PET/CT. There were 55 cases (94.83%) of recurrence were diagnosed by combined detection. Among 58 patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma, plasma EB-DNA quantitative detection and PET/CT findings were consistent with pathological results (Kappa value was 0.4). The combined results of the two diagnostic methods were consistent with the pathological results (Kappa value was 0.7). According to Pearson correlation analysis, plasma EB-DNA quantitative detection was positively correlated with PET/CT findings ($r=0.874$, $P<0.05$). Conclusion EB-DNA combined with PET/CT has higher accuracy rate than single detection in recurrent nasopharyngeal carcinoma.

【Key words】Nasopharyngeal Carcinoma; Recurrence; Epstein-barr Virus DNA; X-ray Computed Tomography; Positron Emission Computed Tomography

鼻咽癌是我国高发恶性肿瘤之一, 起源于鼻腔黏膜, 高发于30~50岁中年男性, 其恶性程度相对较高; 因鼻咽部肿块较隐蔽, 手术无法完全切除原发病灶, 故复发及转移率均较高^[1]。鼻咽癌发病机制尚不明确, 临床上多认为其与遗传、EB(epstein-barr)病毒感染及环境等因素有关, 相关研究证实, 几乎全部未分化鼻咽癌组织中均可检测到EB-DNA, 故EB病毒感染与鼻咽癌的发生、发展及转移密切相关^[2]。杜云等^[3]研究认为, 受EB病毒感染后其在人体潜伏期为终身, 随时可感染宿主细胞发生恶化, 进而形成肿瘤, 故定量分析血浆中EB病毒DNA水平起着监测肿瘤早期复发、转移的作用。随着近年医学影像技术不断发展, 正电子发射断层显像/X线计算机断层成像仪(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)技术逐渐被应用于临床肿瘤细胞检测, 其可无创、定量且动态监测肿瘤细胞生物学特性, 故在鼻咽癌复发及淋巴结转移方面优势明显^[4]。基于此, 本研究将EB-DNA与PET/CT诊断进行联合, 观察联合诊断鼻咽癌患者检出率及其与病理结果一致性, 现将报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年3月至2018年3月我院鼻咽癌复查患者165例, 其中经病理活检确诊为复发者58例。复发患者中男性35例, 女性23例; 年龄20~82岁, 平均(45.12±7.83)岁; 随访时间0.5~5年, 平均(3.11±1.74)年; 组织病理学检查: 鳞癌50例, 腺癌8例; 临床

TNM分期: I型17例, II型23例, III型10例, IV型8例。

纳入标准: ①均为我院收治的鼻咽癌复查患者; ②均在治疗结束后0.5~5年内入院复诊; ③病例及随访资料均完整; ④复查期间均实施EB-DNA检测、PET/CT检测及病理活检, 各项检查均在1周内完成; ⑤患者及家属均知情, 并自愿参与本研究。

排除标准: ①过敏体质, 检查药物皮试阳性; ②影像学图像模糊, 存在伪影干扰; ③有糖尿病史, 18氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -Fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)注射前血糖水平 $<140\text{mg/dL}$; ④合并有其他恶性肿瘤; ⑤有精神病史, 有幽闭恐惧症等影响检查心理疾病。

1.2 方法

1.2.1 血浆EB-DNA定量检测: 采用荧光定量PCR(Quantitative Real-time, PCR)检查患者血浆中EB-DNA水平, 仪器为上海枫林公司生产的FTC2-2000实时荧光定量PCR仪, 试剂盒购于北京博奥森生物技术有限公司。

采集复查患者空腹静脉血5mL, 抗凝、离心后取上层血浆1.5~2.5mL进行EB-DNA检测, 参照试剂盒及仪器使用说明书操作, 并严格控制检测质量。阳性判断标准为: 定量参考值 $\geq 5.0 \times 10^2$ copies/mL。

1.2.2 PET/CT检查: 所有患者检查仪器为西门子公司生产的Biograph trupoint 64层PET/CT扫描仪检查; 显像剂为 ^{18}F -FDG, 由GE公司回旋加速器(Minitrac)和化学合成器(Fraserlab FXFDG)统一制备, 且PH值为5~7, 放射化学纯度 $>95\%$ 。

检查前需禁食4~6h, 并对患者身高、体重参数进行详细记

录, 在 ^{18}F -FDG注射前检测患者血糖水平($<140\text{mg/dL}$), 根据患者体重进行 ^{18}F -FDG注射(8.14MBq/Kg), 静卧1h左右期间应尽量饮水(饮水量 $\geq 600\text{mL}$)以保持胃肠道充盈, 并于检查前排空膀胱。扫描范围为颅顶至股骨处, 并对全部患者分别实施CT、PET检查。图像采集结束后将CT、PET检查传至工作站进行融合, 并由2名影像科高年资主治医师采用双盲法分析, 并对有异议图像进行协商, 结论一致后予以采纳。阳性诊断标准: 鼻咽或其他部位病灶出现异常性摄取量上升, 且标准化摄取值(Standard uptake value, SUV) ≥ 2.5 。

1.3 统计学方法 将本文所有数据经双人交流录入EXCEL表格, 并使用SPSS17.0统计学软件进行处理, 计数资料采取例数(%)表示, 无序分类资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用非参数Mann-Whitney U检验; 血浆EB-DNA定量检测与PET/CT检查结果, 使用Pearson进行相关性分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 且均为双侧检验。

本研究以病理学检查结果作为参考, 对计算EB-DNA、PET/CT分别及联合诊断灵敏度、特异度、准确性, 并分别计算其与病理学检查结果一致性(Kappa值),

当Kappa >0.4 则两种诊断方式存在一致性, 当Kappa >0.7 则两种诊断方式一致性较好。

2 结果

2.1 各项检查方式诊断鼻咽癌患者复发情况诊断结果

58例鼻咽癌复发患者, 经血浆EB-DNA定量检测复发42例(72.41%); 经PET/CT检查复发47例(81.03%); 两者联合诊断复发55例(94.83%), 见表1。

2.2 各项检查结果与病理学检查结果一致性分析

58例鼻咽癌复发患者, 血浆EB-DNA定量检测、PET/CT检查结果与病理学结果存在一致性(Kappa值为0.4); 两种诊断方式联合检查结果与病理学结果一致性较好(Kappa致为0.7), 见表2。

2.3 两种诊断方式相关性研究

经Pearson相关性分析: 血浆EB-DNA定量检测与PET/CT检查结果呈正相关($r=0.874$, $P < 0.05$)。

2.4 影像学分析

见图1-9鼻咽癌化疗后患者PET/CT诊断结果, 血浆EB-DNA定量检测阳性, 病理学证实为鼻咽癌复发转移; PET/CT诊断结果: 右侧颈动脉鞘区淋巴结糖代谢呈异常升高, SUV值=6.85。

表1 各项检查方式诊断鼻咽癌患者复发情况诊断结果(例)

诊断方式	血浆EB-DNA定量检测		PET/CT检查		联合诊断	
	+	-	+	-	+	-
诊断结果						
+	42	15	47	12	55	8
-	12	96	11	95	2	100
合计	54	111	59	106	57	108

表2 各项检查结果与病理学结果一致性分析

分析	血浆EB-DNA定量检测	PET/CT检查	联合诊断
灵敏度(%)	77.78	79.66	96.49
特异度(%)	86.49	89.62	92.59
准确性(%)	83.64	86.06	93.94
Kappa值	0.634	0.695	0.869

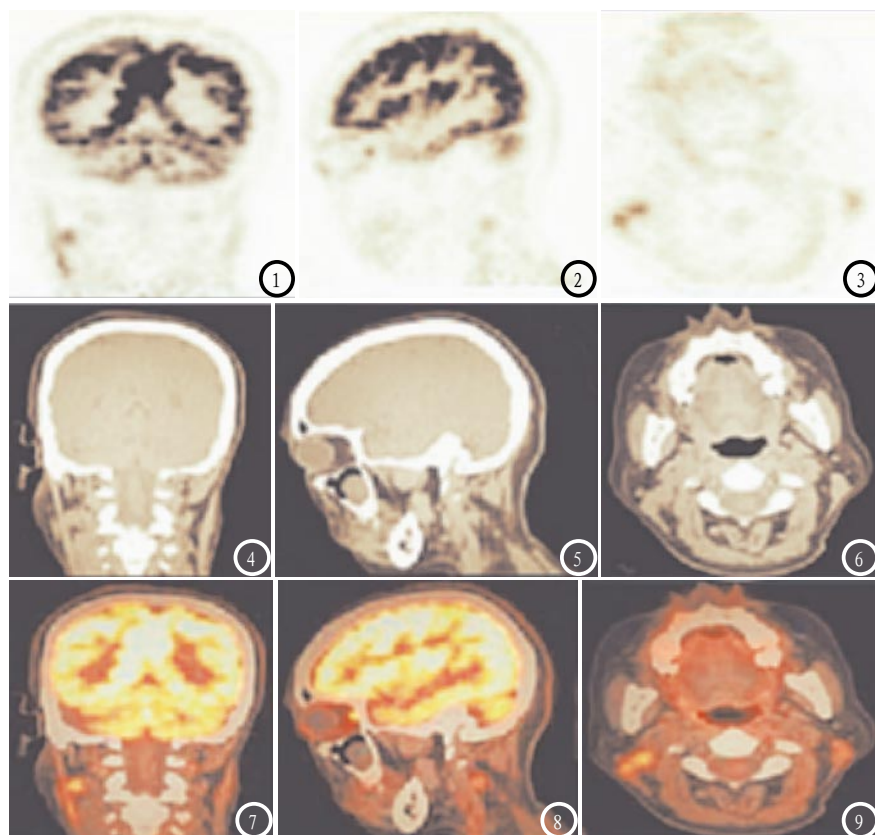


图1-9 鼻咽癌患者PET/CT诊断

3 讨论

鼻咽癌是头颈部常见癌症之一，根治性放疗是目前最有效的手段之一，但部分患者治疗后仍会出现局部复发或转移现象，常发于放疗后2~3年，对预后及生存质量均存在一定影响^[5]。现阶段研究发现，EB病毒在人体淋巴组织中潜伏期较长，当机体免疫力低下时，可活化形成复发感染，完整的EB病毒可诱发鼻咽黏膜上皮细胞发生癌变，且在恶性病变早期对癌细胞增殖有一定促进作用^[6]。EB病毒作为致癌病毒，具有明显潜在癌基因，并在一定环境下可从潜伏状态转化为增殖状态，其在近乎全部的鼻咽癌肿瘤细胞中表达，且在鼻咽癌早期阶段有一定传染作用，高、低发区血清中均可检出EB病毒，故其在鼻咽癌早期筛查、诊断中优势巨大^[7]。

随着近年核医学不断发展，

PET/CT作为一项新型无创诊断技术在临床应用日益广泛，其诊断原理是通过核素衰变成像，并由血液将示踪剂送至全身，并在特定部位聚集现象，经多角采集患者全身信息，重建后获得人体各部图像。PET/CT作为分子影像技术，可将融合螺旋CT技术与PET显像技术有机结合，在获得CT解剖信息的同时得到PET显像提供淋巴结代谢信息，融合成像可将两者优势互补，肿瘤诊断优势明显^[8]。¹⁸F-FDG是PET/CT技术最常用的显像剂，其在体内分布情况是通过葡萄糖代谢水平反映，与正常组织相比恶性肿瘤或已发生转移性病灶时糖酵解处于异常旺盛状态，此时¹⁸F-FDG出现异常摄取^[9]。相关研究发现，¹⁸F-FDG在鉴别鼻咽癌复发及残留诊断中优势明显，其能在病变早期发现微小病灶，同时区分病灶大小、形态及周围主治，进而明确肿瘤分期^[10]。SUV是¹⁸F-FDG PET/CT常见

定量分析指标之一，可客观评价组织代谢情况，数值大小与病灶大小有关，且在鼻咽癌诊断中肿瘤分化程度不同，SUV值也存在一定差异，因低分化癌肿瘤组织内细胞膜转运蛋白、糖酵解活性较强，故未分化肿瘤组织在缺氧状态下¹⁸F-FDG摄取量较高^[11]。

鼻咽癌患者未出现远点转移时多以放疗为主，但部分肿瘤放疗补敏感，肿瘤后易出现肿瘤细胞残留，进而造成复发或转移，李继会等^[12]研究结果发现，PET/CT对鼻咽癌分期及临床疗效监测优势明显，本文研究结果与此类似，本研究发现将EB-DNA与PET/CT联合可提高鼻咽癌复发准确率。PET/CT可无创、定量分析肿瘤生物学特性，且头颈放疗不会增加周围组织对¹⁸F-FDG摄取量，可在一定程度上预测肿瘤残留及淋巴结复发等，且¹⁸F-FDG社区为功能显像，病变早期可通过葡萄糖代谢变化情况进行诊断，早期诊断优势明显^[13]。赵新星等^[14]研究发现，部分鼻咽癌患者复发、转移使用影像学诊断敏感性不高，可使用EB-DNA监测，其在正常鼻咽粘膜中几乎检查不到，但在低分化磷癌细胞中检出率高达100%。基于此，本研究将两组诊断方式进行联合，发现联合诊断结果与病理诊断结果一致性较好，且血浆EB-DNA水平越高，PET/CT诊断准确率越高，因PET/CT漏诊及误诊率主要集中在颈部肌肉伪影及淋巴结炎症方面，而放疗后患者血浆EB-DNA水平仍较高则提示癌症复发率较高，这与李琴等^[15]研究结果类似。

综上所述，使用EB-DNA联合PET/CT检查可有效提高鼻咽癌复发诊断准确度，EB-DNA与PET/CT起着优势互补的作用。

(参考文献下转第132页)

参考文献

- [1] 白星, 陈利. 125I 粒子植入治疗鼻咽癌患者的 CT 及 MRI 影像改变随访研究 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14 (6): 19-21.
- [2] Chen W H, Tang L Q, Guo S S, et al. Prognostic Value of Plasma Epstein-Barr Virus DNA for Local and Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Intensity-Modulated Radiotherapy Era [J]. Medicine, 2016, 95 (5): e2642.
- [3] 杜云, 俞霞, 李明芳. EB 病毒血清抗体水平与鼻咽癌临床分期相关性研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43 (19): 869-872.
- [4] Zhou H, Shen G, Zhang W, et al. 18F-FDG PET/CT for the Diagnosis of Residual or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma After Radiotherapy: A Metaanalysis [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2016, 57 (3): 342-347.
- [5] 曾卓辉, 林岗, 梁德贤. 鼻咽癌颈部淋巴结转移的 CT 表现及放疗后局部复发的 CT 特点研究 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14 (3): 14-17.
- [6] Kim K Y, Le Q T, Yom S S, et al. Clinical Utility of Epstein-Barr Virus DNA Testing in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Patients. [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2017, 98 (5): 996.
- [7] 马帅. EB 病毒感染相关肿瘤增殖性疾病的研究进展 [J]. 中国急救医学, 2016, 36 (8): 749-753.
- [8] De L S, Fonti R, Camera L, et al. Multimodal imaging with (18) F-FDG-PET/CT and (111) In-Octreotide SPECT in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. [J]. Annals of Nuclear Medicine, 2016, 30 (3): 234-241.
- [9] 肖鹏, 庞长河. 18F-FDG PET/CT 显像在淋巴瘤疗效评价中的价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15 (5): 142-144.
- [10] Wang H M, Cheng N M, Lee L Y, et al. Heterogeneity of (18) F-FDG PET combined with expression of EGFR may improve the prognostic stratification of advanced oropharyngeal carcinoma [J]. International Journal of Cancer, 2016, 138 (3): 731-738.
- [11] 姚霞, 张晶晶, 韩玲, 等. PET/CT 中 SUV 值与鼻咽癌临床分期的相关性研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31 (6): 464-466+474.
- [12] 李继会, 张玮, 章斌, 等. (18) F-FDG PET/CT 在鼻咽癌分期中价值的研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23 (3): 278-280.
- [13] 张晓辉, 王淑侠, 徐卫平, 等. PET/CT 增强在鼻咽癌头颈部淋巴结转移的应用价值 [J]. 中国医学物理学杂志, 2016, 33 (9): 939-943.
- [14] 赵新星, 张龙城. 鼻咽癌与 EB 病毒立即早期蛋白的应用进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30 (13): 1078-1083.
- [15] 李琴, 谢琼. EB 病毒衣壳抗原抗体、早期抗原抗体、EB 病毒 DNA 检测对鼻咽癌的诊断、预后评估价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16 (4): 359-363.

(本文编辑: 唐润辉)

【收稿日期】2019-01-25