

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.014

CT 联合血清肿瘤标记物在鉴别卵巢交界性肿瘤和良性上皮性肿瘤中的应用*

石新琳,张 维[△],郭大静,陈 婷,孙 冬,彭 睿
(重庆医科大学附属第二医院放射科,重庆 400010)

[摘要] 目的 探讨 CT 联合血清肿瘤标记物在卵巢交界性肿瘤(BOT)和卵巢良性上皮性肿瘤(BET)中的鉴别诊断价值。方法 回顾性分析经手术和病理证实的 28 例 BOT 和 41 例 BET 患者的 CT 资料,收集术前血清糖类抗原-125(CA125)、人附睾分泌蛋白 4(HE4)、癌胚抗原(CEA)的检测结果,比较两组肿瘤的 CT 影像特点和血清肿瘤标记物的水平。结果 两种肿瘤实性成分、厚分隔、壁结节的出现率差异有统计学意义($\chi^2=25.135, 5.240, 5.066, P<0.05$);血清 CA125 水平的差异有统计学意义($Z=3.202, P<0.05$),但血清 HE4、CEA 水平的差异无统计学意义($Z=0.330, 1.122, P>0.05$);血清 CA125 水平鉴别两种肿瘤的最佳临界值、敏感性、特异性分别为 42.45 U/mL、53.6%、85.4%;实性成分、厚分隔诊断两种肿瘤的总确诊率为 78.5%;实性成分、厚分隔、血清 CA125 水平诊断两种肿瘤的总确诊率为 81.2%。结论 卵巢上皮性肿瘤出现实性成分、厚分隔及血清 CA125 水平升高有助于鉴别 BOT 和 BET。

[关键词] 卵巢肿瘤;体层摄影术,X 线计算机;生物学标记,肿瘤

[中图分类号] R737.31;R445.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)25-3496-04

Application of CT combined with serum tumor markers in identification of borderline ovarian tumors and benign epithelial ovarian tumors*

Shi Xinlin, Zhang Wei[△], Guo Dajing, Chen Ting, Sun Dong, Peng Rui

(Department of Radiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the differential diagnostic value of computed tomography (CT) combined with serum tumor markers in borderline ovarian tumors (BOT) and benign epithelial ovarian tumors (BET). **Methods** The CT data in 28 patients with BOT and 41 patients with BET, both confirmed by surgery and pathological, were analyzed retrospectively. Their preoperative serum carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymis secretory protein 4 (HE4) and carcinoembryonic antigen (CEA) detection results were collected. The CT images features and serum tumor markers levels were compared between the two groups. **Results** The difference in the appearance rate of tumor solid composition, thick septum and wall nodule between the two groups had statistical significance ($\chi^2=25.135, 5.240, 5.066, P<0.05$). The serum CA125 level had statistical difference between the two groups ($Z=3.202, P<0.05$), while serum HE4 and CEA levels had no statistically significant difference between the two groups ($Z=0.330, 1.122, P>0.05$). The optimal critical value, sensitivity and specificity of serum CA125 level in differential diagnosis of two kinds of tumor was 42.45 U/mL, 53.6% and 85.4%. The overall diagnostic rate of solid composition and thick septum for diagnosing the two kinds of tumor was 78.5%. The overall diagnostic rate of solid composition, thick septum and CA125 level for diagnosing the two kinds of tumor was 81.2%. **Conclusion** The appearance of solid composition, thick septum and serum CA125 level increase in epithelial ovarian tumor may help to identify BOT and BET.

[Key words] ovarian neoplasms; tomography, X-ray computed; biomarkers, tumor

卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumors, BOT)是卵巢上皮性肿瘤中的一组特殊组织学类型,也被认为是具有低度恶性潜能的肿瘤,其组织学特点是上皮细胞增生活跃,细胞层次增加,核异型及核分裂象增加,但无间质浸润^[1-2]。这类肿瘤约占卵巢上皮性肿瘤的 10%~15%^[3],倾向于较年轻的女性,但术前诊断较难,其手术方式、术后辅助治疗及随访与卵巢良性上皮性肿瘤(benign epithelial ovarian tumors, BET)均有所不同^[4-5],所以,对其更为准确的术前诊断将有助于患者治疗方式的选择。目前, BOT 的诊断仍然依赖病理检查,这是由于这类肿瘤与 BET 具有相似的影像特点,尽管文献报道,当肿瘤的 CT 影像具有完全囊性、薄壁(<3 mm)或肿瘤最大径小于 4 cm 等特点时更倾向于 BET^[6],但单独使用 CT 影像鉴别两种

肿瘤仍较困难,而血清糖类抗原-125(carbohydrate antigen 125, CA125)作为卵巢癌的一种肿瘤标记物,有文献报道其在 BOT 患者中也有一定比例的阳性率^[7-8]。对于能否联合影像特点与血清肿瘤标记物来提高 BOT 的术前诊断率,目前国内少见报道,因此,本研究拟探讨 CT 联合血清肿瘤标记物在 BOT 和 BET 中的鉴别诊断价值,以提高术前诊断准确率,指导临床诊治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2012 年 2 月至 2016 年 11 月在本院妇产科行手术治疗的 69 例患者进行回顾性研究。纳入标准:(1)临床初诊盆腔或下腹部占位;(2)术前顺利完成 CT 平扫及增强检查;(3)病理证实为 BOT 或 BET。排除标准:(1)既往有妇

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]544 号)。作者简介:石新琳(1985-),博士,住院医师,主要从事放射医学方面的研究。△ 通信作者, E-mail:357477359@qq.com。

科肿瘤病史；(2)合并其他妇科肿瘤；(3)病理证实为 BOT 合并 BET。将 69 例患者分为 BOT 组(28 例)和 BET 组(41 例)，收集所有患者术前 CT 影像资料和血清肿瘤标记物的检测结果，包括血清 CA125、人附睾分泌蛋白 4(human epididymis secretory protein 4, HE4)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。各肿瘤标记物参考值:CA125 0.00~35.00 U/mL; HE4 0.00~70 pmol/L(绝经前)、0~140 pmol/L(绝经后); CEA 0.00~5.50 ng/mL。

1.2 CT 检查方法 所有患者均采用 Toshiba Aquilion One 320 排容积 CT 行平扫及增强扫描。检查前患者禁食 6~8 h，饮水憋尿充盈膀胱，并严格训练呼吸。检查时采用仰卧足先进双臂上举体位。扫描参数:管电压 120 kV,管电流 187 mAs,扫描范围从肝脏上界至耻骨联合下缘。增强扫描时使用双筒高压注射器，经肘静脉团注非离子型对比剂(碘海醇, 350 mg I/mL)80 mL,注射速率为 2.5~3.0 mL/s,动脉期延迟时间为 24~30 s,静脉期延迟时间为 60~70 s。扫描结束后按层厚 1.0 mm,层间距 0.8 mm 进行图像重建。

1.3 图像分析 由 2 名具有主治医师职称的放射科医师共同阅片，意见不一致时经双方讨论后达成一致，观察内容包括肿瘤大小、壁结节大小、实性程度、分隔数、有无厚分隔(>3 mm)、有无钙化。实性程度分为 3 类(以囊性为主，混合性，以实性为主)，分隔数分为 3 个等级(<5 个, 5~10 个, >10 个)^[9]。在金仕达 PACS 诊断工作站上对薄层图像进行多平面重建，测量肿瘤和壁结节的大小，均取最大径线，分别测量 3 次，取平均值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析，计量资料比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；血清 CA125 水平鉴别两种肿瘤的最佳临界值采用 ROC 曲线分析；实性成分、厚分隔和血清 CA125 水平诊断两种肿瘤的总确诊率采用 Logistic 回归分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况比较 BOT 组，患者年龄 15~70 岁，平均(36±15)岁，黏液性囊腺瘤 19 例，浆液性囊腺瘤 8 例，透明细胞瘤 1 例；BET 组，患者年龄 14~79 岁，平均(54±19)岁，黏液性囊腺瘤 22 例，浆液性囊腺瘤 19 例，两组患者的年龄差异有统计学意义($Z = -3.692, P < 0.05$)。BOT 组和 BET 组出现双侧分布的患者分别是 3 例和 1 例。

2.2 CT 影像特点比较 BOT 组 28 例患者(31 个肿瘤)，BET 组 41 例患者(42 个肿瘤)，两种肿瘤的 CT 影像特点比较见表 1。两种肿瘤实性成分、厚分隔、壁结节的出现率差异有统计学意义($\chi^2 = 25.135, 5.240, 5.066, P < 0.05$)。两种肿瘤大小、壁结节大小的差异无统计学意义($t = -1.597, 1.668, P > 0.05$)。两种肿瘤实性程度、分隔数、钙化的出现率差异无统计学意义($\chi^2 = 3.766, 3.937, 0.071, P > 0.05$)。Logistic 回归分析得出，实性成分、厚分隔诊断 BOT 和 BET 的确诊率分别为 79.2%和 78.0%，总确诊率为 78.5%。

2.3 血清肿瘤标记物比较 两种肿瘤的血清肿瘤标记物比较见表 2。BOT 组和 BET 组中分别有 16 例和 9 例患者的血清 CA125 水平升高，其差异有统计学意义($\chi^2 = 8.918, P < 0.05$)，并且，两种肿瘤的血清 CA125 水平的差异也有统计学意义($Z = 3.202, P < 0.05$)。两种肿瘤的血清 HE4、CEA 水平的差异无统计学意义($Z = 0.330, 1.122, P > 0.05$)。ROC 曲线

分析结果显示，血清 CA125 水平鉴别两种肿瘤的曲线下面积、最佳临界值、敏感性、特异性分别为 0.728、42.45 U/mL、53.6%、85.4%，见图 1。

表 1 BOT 组和 BET 组的 CT 影像特点比较

项目	BOT 组(n=31)	BET 组(n=42)	P
大小($\bar{x} \pm s, mm$)	124.9±64.8	149.2±63.6	0.115
有实性成分(n)	25	9	0.000
以囊性为主(n)	17	9	0.251 ^a
混合性(n)	3	0	
以实性为主(n)	5	0	
有分隔(n)	20	27	0.984
厚分隔(n)	10	5	0.022
分隔数			
<5 个	7	17	0.154 ^a
5~10 个	9	8	
>10 个	4	2	
壁结节(n)	9 ^b	5	0.024
最大径($\bar{x} \pm s, mm$)	53.9±31.9	25.8±26.4	0.121
钙化(n)	15	19	0.790

^a: Fisher 确切概率法检验；^b: BOT 组中以实性成分为主的 5 例均难以辨别有无壁结节(n=26)

表 2 BOT 组和 BET 组的血清肿瘤标记物比较($\bar{x} \pm s$)

项目	BOT 组(n=28)	BET 组(n=41)	P
CA125(U/mL)	141.1±202.4	41.6±85.8	0.001 ^a
HE4(pmol/L)	92.9±110.3	97.2±184.5	0.741 ^a
CEA(ng/mL)	1.9±2.2	1.3±1.1	0.262 ^a

^a: Mann-Whitney *U* 检验

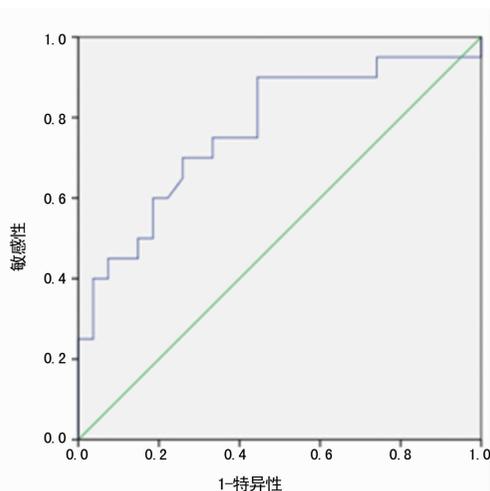


图 1 血清 CA125 水平鉴别 BOT 和 BET 的 ROC 曲线

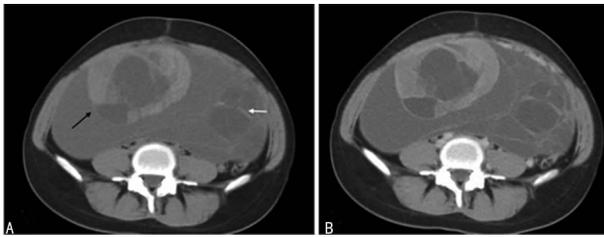
2.4 影像学差异及血清 CA125 水平的比较 对两种肿瘤的 CT 影像中出现实性成分、厚分隔、壁结节的患者对应的血清 CA125 水平进行比较，见表 3。两种肿瘤中出现实性成分对应的血清 CA125 水平差异有统计学意义($Z = 2.849, P < 0.05$)。Logistic 回归分析得出，实性成分、厚分隔及血清 CA125 水平

诊断 BOT 和 BET 的确诊率分别为 85.7% 和 78.0%，总确诊率为 81.2%，见图 2~4。

表 3 实性成分、厚分隔、壁结节对应两种肿瘤的血清 CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, U/mL)

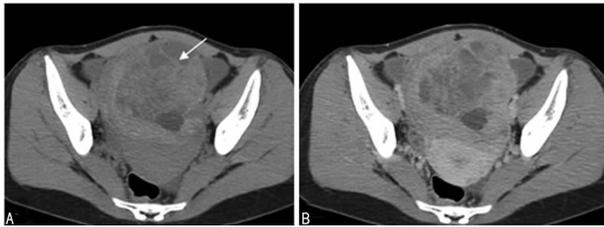
项目	BOT 组	BET 组	P
实性成分	159.4 ± 218.0	44.2 ± 49.9	0.034 ^a
厚分隔	90.5 ± 85.1	34.4 ± 20.6	0.454 ^a
壁结节	49.3 ± 46.2	23.8 ± 7.2	0.797 ^a

^a: Mann-Whitney U 检验



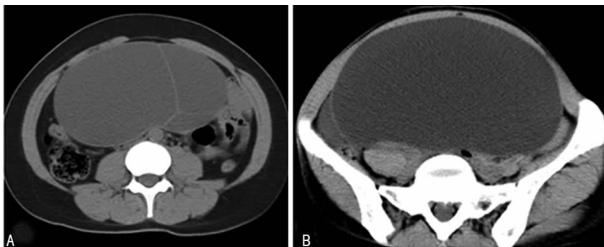
A: CT 平扫; B: 增强扫描

图 2 BOT 患者 CT 图像 (CA125 59.13 U/mL)



A: CT 平扫; B: 增强扫描

图 3 BOT 患者 CT 图像 (CA125 237.10 U/mL)



A: 患者血清 CA125 15.20 U/mL; B: 患者血清 CA125 17.90 U/mL

图 4 BET 患者 CT 平扫图像

3 讨论

BOT 的临床表现无特异性,与 BET 相似,可有腹部肿块、腹痛、腹胀,少数有不规则阴道流血。两类肿瘤 CT 影像表现的相似点也较多:BOT 表现为多房囊性肿瘤,囊壁和分隔可细致均匀(<3 mm),亦可不规则增厚,囊内液性成分的 CT 值可高于水低于软组织或等于水;BET 表现为单房或多房囊性肿瘤,浆液性囊腺瘤多数壁薄(<3 mm),囊壁和间隔厚薄一致,黏液性囊腺瘤囊壁可较厚^[10]。目前,对于卵巢上皮性肿瘤,影像学的定性诊断多侧重于鉴别良性与恶性病变,而 BOT 由于术前诊断较难,往往容易引起影像诊断医师的忽视,并且,有文献报道,单独使用 CT 影像鉴别两种肿瘤的价值也存在争议^[11]。由于 BOT 和 BET 在临床和影像表现上有较多相似之处,但在治疗方式上又不尽相同,且 BOT 患者多为年轻女性,会有保留生育功能的需求,如果在术前诊断的准确率上能多有

一分把握,那么,对这类患者在选择治疗方式和预后的期望上就会有更多帮助。

本研究结果显示,BOT 和 BET 的 CT 影像特点较为相似,均表现为多房囊性病灶,但在 BOT 组中,肿瘤的实性成分、厚分隔、壁结节的出现率均较 BET 组高($P < 0.05$),推测可能与 BOT 的细胞增生更活跃,细胞异质性和层数更多等因素有关。那么,利用这些 CT 影像特点来鉴别两种肿瘤的价值如何呢?在 Logistic 回归分析中,壁结节这一影像特点作为变量没有达到显著性水平($P > 0.05$),推测原因为壁结节的总出现率不高(14/73, 19.2%),因此,在单独使用 CT 影像特点的 Logistic 回归分析中仅选择了实性成分和厚分隔这两个变量,结果表明,其总确诊率是 78.5%,与部分文献报道相符,说明在两组肿瘤的 CT 影像特点中,实性成分和厚分隔对这两种肿瘤的鉴别诊断仍有一定价值^[11]。

对于卵巢上皮性肿瘤的良恶性鉴别诊断,除了影像特点的差异之外,一些血清肿瘤标记物的变化也是需要关注的,那么,血清肿瘤标记物在 BOT 和 BET 的鉴别诊断中的价值又如何呢?在本研究中,笔者选择了 CA125、HE4 和 CEA 这 3 种血清肿瘤标记物。CA125 是目前卵巢肿瘤常规检测的肿瘤标记物,文献报道显示,在 BOT 中,可以检测到血清 CA125 水平的升高,但不同文献报道的阳性率有差别^[7-8]。HE4 在卵巢上皮性癌、肺癌中水平较高^[12],与 CA125 相比,其鉴别卵巢癌的敏感性和特异性更佳^[13],而 Nassir 等^[14]对 25 例 BOT 的研究显示,HE4 的表达与组织学类型、年龄无关。CEA 则在多种肿瘤中均可存在,甚至在健康人血清中也可微量存在,但文献^[15]报道,其在 BOT 中出现升高的阳性率较低。

本研究结果显示,BOT 组中出现血清 CA125 水平升高的患者有 16 例(16/28, 57.1%),其出现率高于 BET 组(9/41, 22.0%),并且发现,BOT 组中血清 CA125 水平的平均值也高于 BET 组($P < 0.05$),与文献^[7]报道相符,而对于血清 HE4 和 CEA 在这两方面的比较结果表明,HE4、CEA 在两种肿瘤中的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。然后,笔者对两种肿瘤的血清 CA125 水平进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 CA125 水平鉴别两种肿瘤的最佳临界值是 42.45 U/mL,虽然敏感性(53.6%)较低,但特异性较高(85.4%),提示对于血清 CA125 水平低于 42.45 U/mL 的患者,应倾向于考虑 BET。同时,本研究还发现,在出现实性成分的肿瘤中,BOT 组血清 CA125 水平的平均值也高于 BET 组($P < 0.05$),推测实性成分的多寡与血清 CA125 水平高低之间存在一定的关系,但还有待进一步研究。在 Logistic 回归分析中,实性成分、厚分隔和血清 CA125 水平诊断两种肿瘤的总确诊率是 81.2%,仅略优于单独使用 CT 影像特点鉴别两种肿瘤的总确诊率。不过,在 Logistic 回归分析中发现,BOT 的确诊率由单独使用 CT 影像特点的 79.2% 提高到联合 CT 影像特点和血清 CA125 水平的 85.7%,而 BET 的确诊率没有变化,说明在 BOT 组中,有一小部分仅凭 CT 影像特点分析被考虑为 BET 的病例,在联合 CT 影像特点和血清 CA125 水平分析中被考虑为 BOT,推测 BOT 作为一类具有低度恶性潜能的肿瘤,其组织学上的特点不仅与 CT 影像表现相关,也与血清 CA125 水平的升高有关系。

总之,尽管 BOT 与 BET 在临床表现与 CT 影像特点上均存在很多相似点,但 BOT 出现实性成分、厚分隔与壁结节的概率大于 BET,BOT 患者出现血清 CA125 水平升高的情况较 BET 患者更多见。在卵巢上皮性肿瘤中,对于 CT 影像表现倾

向于 BET 的患者,联合 CT 影像特点与血清 CA125 水平的分析,更有助于术前发现 BOT 患者,从而提高影像诊断的准确率和指导临床治疗,但 BOT 的确诊仍然依赖病理检查。

参考文献

- [1] Fischerova D, Zikan M, Dunder P, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors[J]. *Oncologist*, 2012, 17(12): 1515-1533.
- [2] Gokcu M, Gungorduk K, Osman A, et al. Borderline ovarian tumors; clinical characteristics, management, and outcomes - a multicenter study[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1): 66.
- [3] Tulpin L, Rouzier R, Morel O, et al. Borderline ovarian tumors; an update [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008, 36(4): 422-429.
- [4] Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1): 185-191.
- [5] 侯敏敏, 郗明蓉, 段瑞岐, 等. 228 例卵巢交界性肿瘤临床病理特点及其与复发的关系 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 44(6): 1018-1020.
- [6] Jung SE, Lee JM, Rha SE, et al. CT and Mr imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis[J]. *Radiographics*, 2002, 22(6): 1305-1325.
- [7] Engelen MA, De Bruijn HA, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 78(1): 16-20.
- [8] 张丽敏, 刘广芝, 崔海涛, 等. 血清糖类抗原 CA125 和

CA19-9 对鉴别卵巢交界性肿瘤及上皮性卵巢癌的价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(4): 372-374.

- [9] Desouza NM, O'neill R, Mcindoe GA, et al. Borderline tumors of the ovary; CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(3): 999-1003.
- [10] 郭启勇. *实用放射学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1046-1047.
- [11] Borrelli GM, De Mattos LA, Andres MP, et al. Role of imaging tools for the diagnosis of borderline ovarian tumors: a systematic review and Meta-Analysis [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 24(3): 353-363.
- [12] Karlsen NS, Karlsen MA, Hogdall CK. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review[J]. *Anticancer Res*, 2014, 23(11): 2285-2295.
- [13] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, 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.
- [14] Nassir M, Darb-Esfahani S, Richter R, et al. HE4 tissue expression in borderline ovarian tumors; a pilot study by the tumorbank ovarian cancer network [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1673-1677.
- [15] Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 62(1): 67-72.

(收稿日期: 2017-01-25 修回日期: 2017-06-13)

(上接第 3495 页)

- 态性与结直肠癌发病风险关联性研究 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(25): 3493-3496.
- [5] 陈卫中, 倪宗瓚, 潘晓平, 等. 用 ROC 曲线确定最佳临界点和可疑值范围 [J]. *现代预防医学*, 2005, 32(7): 729-731.
- [6] Crawshaw P, Augestad M, Keller S, et al. Multivisceral resection for advanced rectal cancer; outcomes and experience at a single institution[J]. *Am J Surg*, 2015, 209(3): 526-531.
- [7] Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(2): 339-344.
- [8] Kim AY, Lee YS, Kim HK, et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(7): 1441-1452.
- [9] Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al. Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(4): 234-244.
- [10] Saxena NK, Sharma D, Ding XK, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signa-

ling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2497-2507.

- [11] Huang XF, Chen JZ. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer[J]. *Obes Revi*, 2009, 10(6): 610-616.
- [12] Ogunwobi OO, Beales IL. Cyclo-oxygenase-independent inhibition of apoptosis and stimulation of proliferation by leptin in human colon cancer cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(8): 1934-1945.
- [13] Bjorbaek C, Uotani S, Da Silva B, et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(51): 32686-32695.
- [14] Quintas-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: JAK/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 1933-1940.
- [15] Tae CH, Kim SE, Jung SA, et al. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(12): 811-815.

(收稿日期: 2016-12-28 修回日期: 2017-06-16)