

## · 综述 ·

# 核医学显像在卵巢癌诊疗中的研究进展

段纯禹<sup>1</sup>  栾夏<sup>1</sup>  姜廷军<sup>1</sup>  田国梅<sup>1</sup>  曹学良<sup>1</sup>  王欣宇<sup>1</sup>  赵长久<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 哈尔滨医科大学附属第四医院核医学科 150001; <sup>2</sup> 哈尔滨医科大学附属第一医院 150001

通信作者: 赵长久, Email: 13904606820@163.com

**【摘要】** 卵巢癌是世界死亡率第二的妇科恶性肿瘤,患者生存率与肿瘤分期及治疗方式密切相关。放射性核素显像作为一种分子水平的功能显像,可以非侵入性地深入了解恶性肿瘤病理生理过程,为卵巢癌的诊疗提供重要信息。该文综述了核医学显像(包括葡萄糖代谢、细胞增殖、细胞受体和蛋白质、免疫分子显像)在卵巢癌诊疗中的研究进展。

**【关键词】** 卵巢肿瘤;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机;体层摄影术,发射型计算机,单光子;发展趋势

**基金项目:**国家自然科学基金(81771864)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190709-00127

## Research development of nuclear imaging in ovarian cancer

Duan Chunyu<sup>1</sup>, Luan Sha<sup>1</sup>, Jiang Tingjun<sup>1</sup>, Tian Guomei<sup>1</sup>, Cao Xueliang<sup>1</sup>, Wang Xinyu<sup>1</sup>, Zhao Changjiu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Nuclear Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; <sup>2</sup> The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhao Changjiu, Email: 13904606820@163.com

**【Abstract】** Ovarian cancer is the second deadliest gynecological malignancy around the world. The survival rate is closely related to the tumor stage and treatment. Radionuclide imaging, as a functional imaging at the molecular level, can provide a non-invasive method for in-depth understanding of pathophysiological process, which is important for the diagnosis and treatment of ovarian cancer. Nuclear imaging of malignant tumors has become a hot and important research topic in basic and clinical research. This review summarizes the current process in nuclear imaging of ovarian cancer, including glucose metabolism, cell proliferation, cellular receptors/proteins, and immune molecule imaging.

**【Key words】** Ovarian neoplasms; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Tomography, emission-computed, single-photon; Trends

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81771864)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190709-00127

在世界范围内,卵巢癌的死亡率位居妇科恶性肿瘤第 2 位,2018 年有超过 18 万人因卵巢癌死亡<sup>[1]</sup>。我国的卵巢癌发病人数及死亡人数也持续居高不下<sup>[2]</sup>。卵巢癌起病隐匿,发展迅速,60% 的患者在确诊时就已达晚期(Ⅲ 或 Ⅳ 期),且晚期卵巢癌的 2 年复发率高达 75%~95%,5 年生存率比早期(I 或 II 期)下降约 45%~65%<sup>[3]</sup>。因此,早期诊断、精准分期及个体化的综合治疗对改善卵巢癌患者的预后十分重要。

目前,卵巢癌早期筛查方式主要有血清糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、阴式超声及两者的联合应用。研究表明上述方式有许多不足之处,且对卵巢癌患者的死亡率并无改善<sup>[4]</sup>,因此高灵敏度、高特异性的卵巢癌诊断方式有待研发。随着核医学显像技术的发展,核医学显像在卵巢癌的诊断、分期、疗效评估及患者分层中已展示出不可小觑的价值。本文就核医学显像在卵巢癌诊疗中的研究进展作一综述。

### 一、卵巢癌常规诊断方法

1. 血清学标志物。目前,部分血清学生物标志物已被用于卵巢癌的早期筛查,但其结果尚缺足够的可靠性。研究最多

的卵巢癌生物标志物是 CA125<sup>[5]</sup>,其血清水平在 50% 的 I 期卵巢癌患者和 90% 的Ⅲ 或 Ⅳ 期卵巢癌患者中升高,但在常见的盆腔良性疾病如盆腔炎、子宫内膜异位症、子宫肌瘤和卵巢囊肿中,其表达水平也有升高,这种假阳性降低了 CA125 诊断卵巢癌的准确性。癌胚抗原是一种广谱肿瘤标志物,在多种肿瘤均有高表达,同时也是卵巢癌的常用血清学标志物,但其灵敏度低于 30%,与 CA125 联合检测时灵敏度有一定提高<sup>[6]</sup>。近来,多个研究团队尝试联合其他纵向血清标志物如人附睾蛋白 4、CA72-4、CA15-3 等用于卵巢癌的早期检测,但确切的结论仍需更多研究支持<sup>[7-8]</sup>。

2. 阴式超声。阴式超声是一种非侵入性诊断技术,可以实时提供卵巢形状及结构信息,便于检测卵巢肿块。但其只能检测到导致卵巢体积显著增加的肿瘤<sup>[9]</sup>,而 I 期卵巢癌局限于卵巢内且卵巢体积可能正常,这在一定程度上降低了阴式超声对早期卵巢癌的检出灵敏度。另外,由于阴式超声不易区分出恶性卵巢肿瘤与良性附件包块(如囊肿和纤维瘤等),该检查可能出现假阳性结果。

3. CT 及 MRI。CT 和 MRI 可以提供卵巢局部及其周围组织的解剖信息。如欧洲肿瘤医学协会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南所述,CT 是卵巢癌诊疗过程中的标准影像学检查方法,用于确定卵巢癌病变程度和辅助手术计划的制定<sup>[10]</sup>。受其分辨率的限制,CT 检出小肠系膜、膈下间隙和肝门部肿瘤的灵敏度较低,而假阴性结果较多,在复发病灶及术后或放疗后纤维化的区分上准确性低。相较于 CT,MRI 拥有更好的软组织分辨力,灵敏度更高,但在诊断准确性上,MRI 与对比增强 CT 并无明显差异<sup>[11]</sup>。

## 二、卵巢癌核医学显像

核医学显像可以将肿瘤的发生发展过程可视化,并在治疗开始后进行早期疗效预测,在卵巢癌诊疗研究中已成为热点。根据显像剂种类,核医学显像可分为葡萄糖代谢、细胞增殖、细胞受体和蛋白质及免疫分子显像,其基本情况见表 1。

1. 葡萄糖代谢显像。<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)作为应用最广泛的放射性分子探针,在卵巢癌的分期、复发诊断、疗法优化、疗效评估及预后中都展现出较高的临床价值<sup>[12-13]</sup>。由于卵巢癌的囊性结构,<sup>18</sup>F-FDG 在卵巢癌的早期诊断中存在明显的局限性。此外,绝经期妇女、子宫内膜异位症及盆腔炎性反应中<sup>18</sup>F-FDG 的异常浓聚也限制了<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像在卵巢癌中的应用<sup>[14]</sup>。

2. 细胞增殖显像。<sup>18</sup>F-脱氧胸腺嘧啶核苷(fluorothymidine, FLT)是胸昔类似物,可用于 PET 的细胞增殖显像。与<sup>18</sup>F-FDG 相比,<sup>18</sup>F-FLT 不会被炎性病灶摄取<sup>[15]</sup>,对肿瘤显像具有更好的特异性。一项纳入 6 例卵巢癌患者的研究显示,术前 PET 显像可见<sup>18</sup>F-FLT 在肿瘤中浓聚,且与细胞增殖核抗原 Ki-67 标记指数相关<sup>[16]</sup>。但由于人体中肝和骨髓高摄取 FLT,<sup>18</sup>F-FLT 在卵巢癌的诊断和分期中的效果略差于<sup>18</sup>F-FDG<sup>[17]</sup>。一项应用<sup>18</sup>F-FLT 评估卵巢癌化疗效果的研究显示,<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>18</sup>F-FLT 均可用于评估紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的疗效<sup>[18]</sup>,不同的是,<sup>18</sup>F-FLT 摄取在治疗初期(1 d)即显示短暂的减低,而<sup>18</sup>F-FDG 摄取在后期(4 d)呈持续性减低。在对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂和蛋白激酶 B 抑制剂疗效评价的研究中,<sup>18</sup>F-FLT 的可行性亦得到证实<sup>[19-20]</sup>。

3. 细胞受体显像。基于细胞受体的放射性探针能够靶

向结合卵巢癌中高表达的细胞表面受体,这种分子显像方法能够非侵入性地提供卵巢癌相关受体定位、密度、亲和力的实时、定量信息,同时拥有较高特异性和灵敏度。

叶酸是癌细胞核苷酸生物合成和增殖所必需的物质,其通过叶酸受体 α(folate receptor-α, FR-α)转运到细胞内。FR-α 在多数卵巢癌中过度表达,使其成为卵巢癌定位诊断和疗效评价的理想分子靶标<sup>[21]</sup>。一项临床 I 期试验显示,FR-α 靶向分子探针<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-etarfolatide(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-EC20)可良好显示卵巢癌病灶及转移灶,且患者没有严重的不良反应<sup>[22]</sup>。利用此类探针可以诊断 FR-α(+)卵巢癌,并可用于筛选可能从 FR-α 靶向治疗中获益的优势患者群体,特别是对铂基化疗具有抗性的患者。鉴于 SPECT 的探测灵敏度、分辨率及图像质量均不如 PET,研究者们合成了多种使用正电子核素标记的叶酸及叶酸衍生物,但绝大多数结果并不理想,主要问题表现在较低的放化纯和强肝胆排泄及高亲脂性导致的腹部高放射性背景,针对此类探针的设计需要进一步的优化<sup>[23]</sup>。

雌激素受体 α(estrogen receptor α, ERα)的水平也是卵巢癌预后的重要影响因素,与受体阴性卵巢癌相比,受体阳性卵巢癌的患者预后更好,生存率更高<sup>[24]</sup>。<sup>16</sup>α-<sup>18</sup>F-17β-雌二醇(<sup>16</sup>α-<sup>18</sup>F-17β-estradiol,<sup>18</sup>F-FES)是成熟、效果佳的 ERα 靶向分子探针,首次发表的用于临床卵巢癌患者的 ERα 显像描述了 1 例同时患有子宫平滑肌瘤及上皮性卵巢癌的 66 岁女性患者,2 种肿瘤病灶均摄取<sup>18</sup>F-FES,且经免疫组织化学分析证实为 ERα(+)肿瘤<sup>[25]</sup>。随后,一项包括 15 例患者的研究评估了<sup>18</sup>F-FES PET/CT 准确测定卵巢癌病变中 ERα 状态的能力<sup>[26]</sup>,所有患者在术前行<sup>18</sup>F-FES PET/CT 检查,在 CT 检查示≥1 cm 的所有病灶中定量<sup>18</sup>F-FES 肿瘤摄取,并通过免疫组织化学确定切除肿瘤的 ERα 表达,结果表明在通过 CT 评估的 32 个卵巢癌病灶中,28 个可量化<sup>18</sup>F-FES 摄取,且<sup>18</sup>F-FES 摄取与 ERα 的半定量免疫组织化学评分(histochemistry score, H-SCORE)相关。区分 ERα 阳性和 ERα 阴性病变的最佳阈值是最大标准摄取值>1.8,其灵敏度为 79%,特异性为 100%,曲线下面积为 0.86(95% CI: 0.70~1.00),这些数据表明,<sup>18</sup>F-FES 分子探针可作为卵巢癌内分

表 1 核医学显像在卵巢癌应用的基本情况

探针类型	显像机制	代表探针	临床意义
葡萄糖代谢类	肿瘤细胞葡萄糖代谢变化	<sup>18</sup> F-FDG	肿瘤分期(N、M 分期) 复发诊断 治疗效果评价 预后评价
细胞增殖类	肿瘤细胞核酸代谢变化	<sup>18</sup> F-FLT	早期治疗效果评价
细胞受体类	与 FR 特异性结合	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -EC20	筛选 FR-α 靶向治疗优势患者群体
	与雌激素受体特异性结合	<sup>18</sup> F-FES	预测内分泌治疗效果
	与 HER2 特异性结合	<sup>64</sup> Cu-pertuzumab	筛选 HER2 靶向治疗优势患者群体
细胞蛋白类	与 PARP1 特异性结合	<sup>18</sup> F-ZHER2:2395BH	
免疫分子类	与免疫分子特异性结合	<sup>18</sup> F-FTT <sup>64</sup> Cu-atezolizumab <sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -Aca-LSLITRL	PARP 抑制剂疗效评价 识别对免疫治疗有反应的患者

注:<sup>18</sup>F-FES 为<sup>16</sup>α-<sup>18</sup>F-17β-雌二醇,atezolizumab 为阿特珠单克隆抗体,EC20 为 etarfolatide,FDG 为脱氧葡萄糖,FLT 为脱氧胸腺嘧啶核苷,FR 为叶酸受体,FTT 为 FluorThanatrace,HER2 为人表皮生长因子受体,PARP 为多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶,pertuzumab 为帕妥珠单克隆抗体

泌治疗效果的预测因子。

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)属于酪氨酸激酶受体,其在卵巢癌中的过度表达导致癌细胞生长加快、DNA 修复能力加强,与肿瘤的进展和死亡的加快有关。用于靶向 HER2 的主要分子包括免疫球蛋白及其片段、亲和体及适体。许多放射性标记的单克隆免疫球蛋白,如<sup>64</sup>Cu-帕妥珠单克隆抗体(简称单抗)(pertuzumab)和<sup>111</sup>In-曲妥珠单抗(trastuzumab)等已用于鉴定卵巢癌中 HER2 过表达<sup>[27]</sup>,但免疫球蛋白的生物动力学使其需要较长的一段时间从血液中清除再达到较理想的靶/非靶比值。为了克服这一限制,研究者们开发出与靶分子具有相同亲和力的抗体片段,如<sup>64</sup>Cu-pertuzumab F(ab')<sub>2</sub><sup>[28]</sup>。亲和体是高亲和力的非免疫球蛋白类小蛋白或肽,其与免疫球蛋白相比具有较低的相对分子质量,能从血液中快速清除,并有很好的肿瘤渗透性。Heskamp 等<sup>[29]</sup>的研究表明,<sup>18</sup>F-ZHER2:2395 是评估卵巢癌中 HER2 表达的一种有前景的新型显像剂。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 及<sup>64</sup>Cu 已成功用于标记 HER2 亲和体 ZHER2:342<sup>[30-31]</sup>,可以用于 SPECT 或 PET 监测 trastuzumab 在 SKOV3 异种移植模型中的疗效。适体是小的单链核酸分子,其优势有体积小、血液清除快、肿瘤渗透性好及非免疫原性,DNA 适体及 RNA 适体都已应用于 HER2 显像<sup>[32-33]</sup>,具有良好的特异性及图像质量。

4. 细胞蛋白显像。多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1[poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]是 DNA 损伤反应的重要参与者,在许多恶性肿瘤中上调,是细胞存活的关键组成部分<sup>[34]</sup>。首个 PARP1 抑制剂奥拉帕尼于 2018 年在我国获批上市。近年来,研究者们已研发出多种使用放射性核素(如<sup>18</sup>F 或<sup>123</sup>I/<sup>131</sup>I 等)标记的 PARP1 抑制剂<sup>[35-36]</sup>,这些药物可用于评估患者 PARP1 表达,从而量化靶标、改善患者分层以及监测治疗。第 1 个用于 PET 显像的是<sup>18</sup>F 生物正交标记的奥拉帕尼(<sup>18</sup>F bioorthogonally-labeled Olaparib, <sup>18</sup>F-BO),其是通过用<sup>18</sup>F 标记的反式环辛烯取代奥拉帕尼的环丙基制备而成。为了评估<sup>18</sup>F-BO 监测治疗反应的潜力,Reiner 等<sup>[37]</sup>用奥拉帕尼治疗携带 A2780 异种移植物的小鼠,并在治疗前后行<sup>18</sup>F-BO 和<sup>18</sup>F-FDG 显像,<sup>18</sup>F-BO 在用奥拉帕尼治疗后的肿瘤/肌肉比值从 3.8 降至 1.3,而<sup>18</sup>F-FDG 未观察到变化。<sup>18</sup>F-FluorThanatrace(FTT)是基于 AG14361 结构合成的 PARP1 靶向显像剂,是第 1 个在人体内进行试验的 PARP1 放射性探针(NCT02469129)<sup>[38]</sup>。Makvandi 等<sup>[39]</sup>在卵巢癌患者中开展的一项 I 期临床试验结果显示,<sup>18</sup>F-FTT 摄取与免疫组织化学染色评估的 PARP1 水平相关( $r=0.77$ )。在<sup>18</sup>F-FTT PET/CT 图像中,腹部网膜及骨盆区域内病变清晰可见,且铂抗性患者病变摄取高于铂敏感患者。但该研究受样本量限制,对淋巴结病变诊断及评估未进行深入讨论。上述初步研究的结果表明,放射性核素标记的 PARP1 抑制剂有望用于监测 PARP1 抑制剂治疗期间肿瘤 PARP1 表达水平的变化,同时,还可以用于研究 PARP1 抑制剂体内结合与治疗效果间的关系,从而提供及优化 PARP1 抑制剂治疗的给药方法。另外,PARP1 表达也可能在预测固有或后发的 DNA 损伤中发挥作用,以鉴定 DNA 修复缺陷及作为 DNA 损伤化疗的药效学生物标志物<sup>[39-40]</sup>,这赋予了放射性核素标记的 PARP1 抑制剂

更广阔的临床意义及临床价值,此类探针的成功临床转化可以为整体患者的治疗效果提供切实改善。

5. 免疫分子显像。近年来肿瘤的免疫疗法在卵巢癌治疗中也展现出较高的潜力。然而,对于免疫疗法需持谨慎态度,因为其产生的某些毒性是不可逆转的,且越来越多的进展报告表明在未经选择的人群中可能存在不利影响<sup>[41]</sup>。因此,进一步的研究正在寻找能识别出对免疫治疗有反应的患者的生物标志物。潜在候选者包括:免疫状态中的一般标志物、免疫原性肿瘤抗原、T 细胞亚型分析及类似程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)的免疫抑制分子<sup>[42]</sup>。(1) PD-L1 显像。程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)免疫抑制剂抗体——纳武利尤单抗在铂抗性卵巢癌中显示出 44% 的疾病控制率,最高剂量组的 10 例患者中有 2 例持久完全应答<sup>[43]</sup>,表明针对 PD-1/PD-L1 的免疫治疗在卵巢癌中具有一定潜力。肿瘤或肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)的 PD-L1 显像作为预测生物标志物有一定意义<sup>[44]</sup>。Natarajan 等<sup>[45]</sup>用<sup>64</sup>Cu 标记 PD-1 的抗体,通过 PET 成功检测到表达 PD-1 的转基因小鼠 TIL。Lesniak 等<sup>[46]</sup>研究了靶向小鼠 PD-1 的<sup>64</sup>Cu-阿特珠单抗(<sup>64</sup>Cu-atezolizumab)用于检测不同类型肿瘤组织中的 PD-L1 表达。此类探针具有评估临床前动物模型的 PD-1 免疫治疗潜力,并可能有助于预测针对免疫检查点的治疗响应。

(2) 白细胞介素 6 受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)显像。白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)/IL-6R 在多种肿瘤中过表达,其中包括卵巢癌。IL-6/IL-6R 信号传导可以以多种方式促进卵巢癌生长、血管生成、侵袭和迁移,并与卵巢癌的不良预后和耐药性相关<sup>[47]</sup>。IL-6R 显像可预测肿瘤对 IL-6/IL-6R 靶向药物反应,Li 等<sup>[48]</sup>用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记 IL-6R 靶向肽,合成探针<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-Aca-LSLITRL,用于 SPECT 显像,其在高表达 IL-6R 的 C13K 异种移植物中摄取增加,肿瘤/肌肉比值为  $6.24 \pm 0.31$ 。值得注意的是,此类探针不具肿瘤特异性,在 IL-6/IL-6R 途径相关的其他疾病中,特别是类风湿关节炎,也会呈阳性结果<sup>[48]</sup>。

免疫反应过程需要多种细胞类型参与,相互作用较复杂,更充分地理解并验证过程中的复杂性,特别是免疫反应的标记物,才能加快免疫疗法及基于免疫分子的核医学显像的发展。

### 三、总结与展望

核医学显像技术已成为基础和临床研究恶性肿瘤的重要影像手段,在卵巢癌诊疗中展现出广阔的应用前景,多种放射性核素标记探针已成功研发并在临床前实验研究中展现出潜力,少数探针已进行临床 I 期研究,为多中心的临床试验奠定了基础。新型放射性探针多集中于筛选优势患者群体及疗效评价,而开发识别卵巢癌早期信号的放射性探针也值得期待。核医学显像在卵巢癌诊疗中的持续发展,必将会为卵巢癌患者的诊断、治疗及预后提供新路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics

- 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] 张国楠,石宇,刘红. PARP 抑制剂能开启卵巢癌治疗模式的新篇章吗? [J].中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1): 33-36. Zhang GN, Shi Y, Liu H. Can PARP inhibitors open a new chapter in the treatment of ovarian cancer? [J]. Chin J Pract Gynecol Obstetr, 2019, 35(1): 33-36.
- [3] Mathieu KB, Bedi DG, Thrower SL, et al. Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51 (3): 293-303. DOI: 10.1002/uog.17557.
- [4] 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. DOI:10.1001/jama.2017.21421.
- [5] Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. The Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253. DOI:10.1016/s0140-6736(18)32552-2.
- [6] Kobayashi E, Ueda Y, Matsuzaki S, et al. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21 (11): 1902-1912. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0646.
- [7] Simmons AR, Fourkala EO, Gentry-Maharaj A, et al. Complementary longitudinal serum biomarkers to CA125 for early detection of ovarian cancer[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2019, 12 (6): 391-400. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0377.
- [8] Song HJ, Yang ES, Kim JD, et al. Best serum biomarker combination for ovarian cancer classification [J]. Biomed Eng Online, 2018, 17(Suppl 2): 152. DOI:10.1186/s12938-018-0581-6.
- [9] van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened[J]. Cancer, 2007, 109 (9): 1887-1896. DOI: 10.1002/cncr.22594.
- [10] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24 Suppl 6: vi24-32. DOI:10.1093/annonc/mdt333.
- [11] Schmidt S, Meuli RA, Achtari C, et al. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(5): 371-377. DOI:10.1097/RLU.0000000000000768.
- [12] Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, et al. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44 (6): 1079-1091. DOI: 10.1007/s00259-017-3638-z.
- [13] Marzola MC, Chondrogiannis S, Rubello D. Fludeoxyglucose F 18 PET/CT assessment of ovarian cancer [J]. PET Clin, 2018, 13 (2): 179-202. DOI:10.1016/j.cpet.2017.11.005.
- [14] Narayanan P, Sahdev A. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET CT in common gynaecological malignancies[J]. Br J Radiol, 2017, 90 (1079): 20170283. DOI:10.1259/bjr.20170283.
- [15] 刘道佳,唐明灯,林端瑜,等. <sup>18</sup>F-FDG 与<sup>18</sup>F-FLT PET/CT 诊断脑胶质瘤综合治疗后复发的对比研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37 (4): 198-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.002.
- Liu DJ, Tang MD, Lin DY, et al. Comparison on the diagnostic values of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-FLT PET/CT in patients with suspicious recurrence of glioma after multimodal treatment [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(4): 198-201. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.002.
- [16] Richard SD, Bencherif B, Edwards RP, et al. Noninvasive assessment of cell proliferation in ovarian cancer using [<sup>18</sup>F] 3'-deoxy-3-fluorothymidine positron emission tomography/computed tomography imaging[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38 (4): 485-491. DOI: 10.1016/j.nuclmedbio.2010.12.003.
- [17] Zhou M, Wang C, Hu S, et al. <sup>18</sup>F-FLT PET/CT imaging is not competent for the pretreatment evaluation of metastatic gastric cancer: a comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging[J]. Nucl Med Commun, 2013, 34 (7): 694-700. DOI:10.1097/MNM.0b013e328361663a.
- [18] Munk Jensen M, Erichsen KD, Björkling F, et al. Imaging of treatment response to the combination of carboplatin and paclitaxel in human ovarian cancer xenograft tumors in mice using FDG and FLT PET[J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e85126. DOI:10.1371/journal.pone.0085126.
- [19] Aide N, Kirross K, Cullinane C, et al. <sup>18</sup>F-FLT PET as a surrogate marker of drug efficacy during mTOR inhibition by everolimus in a preclinical cisplatin-resistant ovarian tumor model[J]. J Nucl Med, 2010, 51 (10): 1559-1564. DOI:10.2967/jnumed.109.073288.
- [20] Perumal M, Stronach EA, Gabra H, et al. Evaluation of 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose- and 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine-positron emission tomography as biomarkers of therapy response in platinum-resistant ovarian cancer [J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14 (6): 753-761. DOI:10.1007/s11307-012-0554-2.
- [21] Farran B, Albayrak S, Abrams J, et al. Serum folate receptor α (sFR) in ovarian cancer diagnosis and surveillance [J]. Cancer Med, 2019, 8 (3): 920-927. DOI:10.1002/cam4.1944.
- [22] Fisher RE, Siegel BA, Edell SL, et al. Exploratory study of <sup>99m</sup>Tc-EC20 imaging for identifying patients with folate receptor-positive solid tumors[J]. J Nucl Med, 2008, 49 (6): 899-906. DOI: 10.2967/jnumed.107.049478.
- [23] Taylor J. The diagnostic application of radiolabelled folate in the detection of folate receptor-positive tumors[J]. J Med Imaging Radiat Sci, 2014, 45 (1): 55-58. DOI:10.1016/j.jmir.2013.11.002.
- [24] Sieh W, Köbel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an ovarian tumor tissue analysis consortium study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14 (9): 853-862. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
- [25] Yoshida Y, Kurokawa T, Tsujikawa T, et al. Positron emission tomography in ovarian cancer: <sup>18</sup>F-deoxy-glucose and 16α-<sup>18</sup>F-fluoro-17β-estradiol PET[J]. J Ovarian Res, 2009, 2 (1): 7. DOI: 10.1186/1757-2215-2-7.
- [26] van Kruchten M, de Vries EF, Arts HJ, et al. Assessment of estrogen receptor expression in epithelial ovarian cancer patients using 16α-<sup>18</sup>F-fluoro-17β-estradiol PET/CT[J]. J Nucl Med, 2015, 56 (1): 50-55. DOI:10.2967/jnumed.114.147579.
- [27] Jiang D, Im HJ, Sun H, et al. Radiolabeled pertuzumab for imaging of human epidermal growth factor receptor 2 expression in ovarian cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44 (8): 1296-1305. DOI:10.1007/s00259-017-3663-y.
- [28] Lam K, Chan C, Reilly RM. Development and preclinical studies of <sup>64</sup>Cu-NOTA-pertuzumab F ( ab')<sub>2</sub> for imaging changes in tumor HER2 expression associated with response to trastuzumab by PET/CT[J]. MAbs, 2017, 9 (1): 154-164. DOI:10.1080/19420862.

- 2016.1255389.
- [29] Heskamp S, Laverman P, Rosik D, et al. Imaging of human epidermal growth factor receptor type 2 expression with <sup>18</sup>F-labeled afibody molecule ZHER2:2395 in a mouse model for ovarian cancer [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(1): 146-153. DOI:10.2967/jnumed.111.093047.
- [30] Zhang J, Zhao X, Wang S, et al. Monitoring therapeutic response of human ovarian cancer to trastuzumab by SPECT imaging with <sup>99m</sup>Tc-peptide-Z<sub>HER2:342</sub>[J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(6): 541-546. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2015.02.002.
- [31] Qi S, Hoppmann S, Xu Y, et al. PET imaging of HER2-positive tumors with Cu-64-labeled afibody molecules[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(5): 907-916. DOI:10.1007/s11307-018-01310-5.
- [32] Zhu G, Zhang H, Jacobson O, et al. Combinatorial screening of DNA aptamers for molecular imaging of HER2 in cancer [J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(4): 1068-1075. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00746.
- [33] Varmira K, Hosseiniemehr SJ, Noaparast Z, et al. An improved radiolabelled RNA aptamer molecule for HER2 imaging in cancers [J]. *J Drug Target*, 2014, 22(2): 116-122. DOI: 10.3109/1061186X.2013.839688.
- [34] Knight JC, Koustoulidou S, Cornelissen B. Imaging the DNA damage response with PET and SPECT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 1065-1078. DOI:10.1007/s00259-016-3604-1.
- [35] Wilson TC, Xavier MA, Knight J, et al. PET Imaging of PARP expression using <sup>18</sup>F-olaparib[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(4): 504-510. DOI:10.2967/jnumed.118.213223.
- [36] Carney B, Kossatz S, Reiner T. Molecular imaging of PARP[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(7): 1025-1030. DOI:10.2967/jnumed.117.189936.
- [37] Reiner T, Lacy J, Keliher EJ, et al. Imaging therapeutic PARP inhibition *in vivo* through bioorthogonally developed companion imaging agents [J]. *Neoplasia*, 2012, 14(3): 169-177. DOI: 10.1593/neo.12414.
- [38] Michel LS, Dyroff S, Brooks FJ, et al. PET of poly (ADP-Ribose) polymerase activity in cancer: preclinical assessment and first in-human studies[J]. *Radiology*, 2017, 282(2): 453-463. DOI:10.1148/radiol.2016161929.
- [39] Makvandi M, Pantel A, Schwartz L, et al. A PET imaging agent for evaluating PARP-1 expression in ovarian cancer[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(5): 2116-2126. DOI:10.1172/JCI97992.
- [40] Wu X, Dong Z, Wang CJ, et al. FASN regulates cellular response to genotoxic treatments by increasing PARP-1 expression and DNA repair activity via NF-κB and SP1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(45): E6965-E6973. DOI:10.1073/pnas.1609934113.
- [41] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4242-4250. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3133.
- [42] Gulley JL, Berzofsky JA, Butler MO, et al. Immunotherapy biomarkers 2016: overcoming the barriers [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 29. DOI:10.1186/s40425-017-0225-6.
- [43] Normann MC, Türzer M, Diep LM, et al. Early experiences with PD-1 inhibitor treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(4): e56. DOI:10.3802/jgo.2019.30.e56.
- [44] 李丹,程思源,朱小华.靶向PD-1/PD-L1通路的肿瘤分子显像研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(12): 809-814. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.015.  
Li D, Cheng SY, Zhu XH. The state of the art of tumor molecular imaging targeting PD-1/PD-L1 pathway[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(12): 809-814. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 2095-2848.2017.12.015.
- [45] Natarajan A, Mayer AT, Xu L, et al. Novel radiotracer for immuno-PET imaging of PD-1 checkpoint expression on tumor infiltrating lymphocytes[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(10): 2062-2069. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.5b00318.
- [46] Lesniak WG, Chatterjee S, Gabrielson M, et al. PD-L1 detection in tumors using [<sup>64</sup>Cu] Atezolizumab with PET [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(9): 2103-2110. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.6b00348.
- [47] Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(4): 143-159. DOI: 10.1042/CS20110340.
- [48] Li F, Zhang Z, Cheng T, et al. SPECT imaging of interleukin-6 receptor in ovarian tumor xenografts with a novel radiotracer of <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Aca-LSLITRL[J]. *Amino Acids*, 2016, 48(1): 91-101. DOI:10.1007/s00726-015-2060-8.

(收稿日期:2019-07-09)