

论 著

PET/CT联合血清CEA、YKL-40诊断卵巢癌的价值分析

开封市肿瘤医院影像科 (河南 开封 475300)

徐新胜*

【摘要】目的 观察正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(PET/CT)联合血清癌胚抗原(CEA)、YKL-40对卵巢癌的诊断价值。方法 选取我院96例超声检查发现卵巢肿块患者,均接受PET/CT检查与血清CEA、YKL-40检测,以病理诊断为“金标准”,分为卵巢癌组与良性肿瘤组,另取同期50例健康体检妇女为对照组,比较3组血清CEA与YKL-40水平、卵巢癌组与良性肿瘤组最大标准摄取值(SUV_{max}),并分析PET/CT、CEA、YKL-40及三者联合对卵巢癌诊断价值。结果 血清CEA水平为:卵巢癌组>良性肿瘤组>对照组,比较差异显著($P<0.05$);卵巢癌组血清YKL-40水平明显高于良性肿瘤组与对照组($P<0.05$),良性肿瘤组与对照组比较无显著差异($P>0.05$);卵巢癌组SUV_{max}显著高于良性肿瘤组($P<0.05$);PET/CT诊断灵敏度82.26%,特异度76.47%,准确性80.21%,Kappa值0.58;CEA诊断灵敏度77.42%,特异度67.65%,准确性73.96%,Kappa值0.44;YKL-40诊断灵敏度75.81%,特异度85.29%,准确性79.17%,Kappa值0.57;三者联合诊断灵敏度96.77%,特异度91.18%,准确性94.79%,Kappa值0.89;三者联合对卵巢癌诊断灵敏度、准确性明显高于PET/CT、CEA、YKL-40单项检查($P<0.05$),特异度明显高于CEA($P<0.05$)。结论 PET/CT联合血清CEA、YKL-40检查可有效提高卵巢癌诊断灵敏度与准确性,具有重要应用价值。

【关键词】正电子发射计算机断层显像;计算机断层扫描;癌胚抗原;YKL-40;卵巢癌

【中图分类号】R737.31

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.06.044

Value of PET/CT Combined with Serum CEA and YKL-40 in the Diagnosis of Ovarian Cancer

XU Xin-sheng*

Department of Imaging, Kaifeng Cancer Hospital, kaifeng 475300, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To observe the diagnostic value of positron emission tomography/computer tomography (PET/CT) combined with serum carcinoembryonic antigen (CEA) and YKL-40 in ovarian cancer. **Methods** Ninety-six patients with ovarian masses found in ultrasound examination were selected and subjected to PET/CT and serum CEA and YKL-40 testing. Pathological diagnosis was taken as the golden standard according to which the patients were divided into ovarian cancer and benign tumor groups. Meanwhile, 50 healthy women were selected as the control group. Serum CEA and YKL-40 levels in the 3 groups were compared. The maximum standardized uptake value (SUV_{max}) was compared between the ovarian cancer group and the benign tumor group. Value of PET/CT, CEA, YKL-40, and the combination of the three in the diagnosis of ovarian cancer was analyzed. **Results** Serum CEA level was the highest in the ovarian cancer group, followed by the benign tumor group, and the lowest in the control group ($P<0.05$). Serum YKL-40 level of ovarian cancer group was significantly higher than that of benign tumor group or control group ($P<0.05$), but there was no significant difference between the benign tumor group and the control group ($P>0.05$). The SUV_{max} of the ovarian cancer group was significantly higher than that of the benign tumor group ($P<0.05$). The diagnostic sensitivity, specificity, accuracy and Kappa value of PET/CT were 82.26%, 76.47%, 80.21%, and 0.58, which of CEA were 77.42%, 67.65%, 73.96%, and 0.44, of YKL-40 were 75.81%, 85.29%, 79.17%, and 0.57. The combined diagnostic sensitivity, specificity, accuracy and Kappa value of the three were 96.77%, 91.18%, 94.79%, and 0.89. The sensitivity and accuracy of the combination of the three were significantly higher than PET/CT, CEA, or YKL-40 single diagnosis ($P<0.05$). The specificity was significantly higher than CEA ($P<0.05$). **Conclusion** PET/CT combined with serum CEA and YKL-40 can effectively improve the sensitivity and accuracy in diagnosing ovarian cancer.

Keywords: Positron Emission Computed Tomography; Computed Tomography; Carcino-embryonic Antigen; YKL-40; Ovarian Cancer

妇科恶性肿瘤中,卵巢癌临床发病率位居第三,且病死率居首位^[1]。有报道称,近年来女性卵巢癌发病呈现越来越年轻的趋势,因为卵巢癌具有发病以及进展隐匿特点,缺乏普查有效手段,约70%就诊时已经发展至晚期,故采取合理方式提高该病早期诊断水平非常重要,对改善患者预后具有积极意义^[2]。在现代影像学技术快速发展背景下,正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(Positron emission tomography/computer tomography, PET/CT)已经在多种肿瘤疾病早期诊断中得到应用,其可清晰反映肿瘤代谢变化,从而作出准确诊断^[3]。有研究称,PET/CT联合肿瘤标志物可更有效检出卵巢癌^[4]。癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)主要由癌细胞分泌,属于肿瘤诊断中常检测的一种肿瘤标志物。YKL-40为分泌型糖蛋白。有研究认为,YKL-40在卵巢癌、骨关节炎、乳腺癌以及原发性大肠癌等病人中表达水平升高,能够用于卵巢癌诊断^[5]。当前尚有关于PET/CT联合CEA、YKL-40鉴别卵巢癌的研究。本研究旨在探究PET/CT联合血清CEA、YKL-40对卵巢癌诊断价值,以期临床诊治提供一定参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2018年4月至2019年10月期间96例经超声检查发现卵巢肿块患者。

纳入标准:(1)入院后超声检查发现卵巢肿块;(2)首次发病,并其为单发病

【第一作者】徐新胜,男,副主任医师,主要研究方向:妇科肿瘤的影像诊断。E-mail: Lguoguoer@126.com

【通讯作者】徐新胜

灶；(3)具有手术适应症，同意手术治疗；(4)术前行PET/CT检查与血清CEA、YKL-40检测；(5)各项检查资料完整；(6)签署研究知情同意书。

排除标准：(1)合并肝肾功能障碍；(2)伴随心脑血管疾病或自身免疫功能性疾病；(3)具有卵巢癌病史；(4)合并其他肿瘤；(5)伴随凝血功能障碍或者精神类疾病；(6)处于妊娠或哺乳期。研究内容经我院伦理委员会审批。以病理诊断为“金标准”，分为卵巢癌组(n=62)与良性肿瘤组(n=34)。另取同期50例体检健康妇女为对照组。卵巢癌组年龄27~62岁，平均年龄(41.52±6.38)岁。体质指数(body mass index, BMI)(22.58±2.27)kg/m²；良性肿瘤组年龄28~63岁，平均年龄(40.85±6.29)岁，BMI(22.94±2.30)kg/m²；对照组年龄26~65岁，平均年龄(40.17±6.42)岁，BMI(22.76±2.29)kg/m²。3组年龄、BMI等基线资料比较无显著差异(P>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 PET/CT检查 采取PET/CT仪(型号：西门子Biograph64)进行检查，显像剂使用18氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-flu-oro-dexoxy glucose, ¹⁸F-FDG)，其中横断层轴向与中心分辨率分别为4.2、4.5mm。嘱咐患者检测前严格禁食6h，同时控制血糖水平低于7.0mmol/L，处于安静且避光环境里面平卧15min，然后注射示踪剂，控制浓度200~550MBq/mL，采取静脉注射方式予以¹⁸F-FDG，之后需要静卧40min。检查中首先予以CT扫描，再予以PET扫描，结束图像采集后，采取CT数据校正PET图像，进行图像重建后即可获得患者盆腔或全身扫描图像。安排三位影像学医师观察并分析PET/CT图像，结合¹⁸F-FDG代谢情况有效确定标准摄取值(standardized uptake value, SUV)，通过取最大SUV(Max SUV, SUV_{max})减小部分容积效应。阳性判定：SUV_{max}≥2.5。

1.2.2 血清CEA、YKL-40检测 患者与健康体检者入院时，抽取清晨空腹静脉血5mL，离心(3000r/min)处理15min，然后分离血清，以酶联免疫吸附法检测血清CEA水平，相关试剂盒来自上海酶联免疫生物公司，CEA阳性判定：>5ng/mL。以酶联免疫分析法检测血清YKL-40水平，相关试剂盒购自Quidel公司，根据标准品浓度和相应吸光度关系进行标准曲线绘制，获得回归方程，通过血清标本吸光度即可算出YKL-40浓度。YKL-40阳性标准值根据对照组体检正常者YKL-40均值+1.96个标准差(95%可信区间上限值)决定。

1.3 观察指标 比较3组血清CEA与YKL-40水平、卵巢癌组与良性肿瘤组SUV_{max}；分析PET/CT、CEA、YKL-40及三者联合对卵巢癌诊断灵敏度、特异度及准确性。

1.4 统计学处理 使用SPSS 19.0软件予以数据处理，计量资料表示为($\bar{x} \pm s$)，三组比较采用F检验，两组间比较采用t检验；计数资料用(%)表示，采用常规 χ^2 或者Yates校正 χ^2 检验，P<0.05为比较差异有统计学意义；使用Kappa检验法予以一致性分析，Kappa值0.41~0.60为中等一致，0.61~0.80为高度一致，>0.80为几乎完全一致。

2 结果

2.1 三组血清CEA与YKL-40水平比较 由表1可知，血清

CEA水平为卵巢癌组>良性肿瘤组>对照组，比较差异显著(P<0.05)；卵巢癌组血清YKL-40水平明显高于良性肿瘤组与对照组(P<0.05)，良性肿瘤组与对照组比较无显著差异(P>0.05)。

表1 3组血清CEA与YKL-40水平比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	CEA	YKL-40
卵巢癌组(n=62)	25.03±4.15 [#]	109.58±17.65 [#]
良性肿瘤组(n=34)	3.22±0.58 [*]	36.07±6.12
对照组(n=50)	2.71±0.52	34.15±6.04
F	1160.635	645.558
P	<0.001	<0.001

注：^{*}表示与对照组比较，差异具有统计学意义(P<0.05)；[#]表示与良性肿瘤组比较，差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.2 卵巢癌组与良性肿瘤组SUV_{max}比较 由表2可知，卵巢癌组SUV_{max}显著高于良性肿瘤组(P<0.05)。

表2 卵巢癌组与良性肿瘤组SUV_{max}比较

组别	SUV _{max}
卵巢癌组(n=62)	4.98±0.73
良性肿瘤组(n=34)	2.76±0.52
t	15.670
P	<0.001

2.3 检查方式与病理对照 由表3可知，PET/CT诊断灵敏度82.26%(51/62)，特异度76.47%(26/34)，准确性80.21%(77/96)，Kappa值0.58；CEA诊断灵敏度77.42%(48/62)，特异度67.65%(23/34)，准确性73.96%(71/96)，Kappa值0.44；YKL-40诊断灵敏度75.81%(47/62)，特异度85.29%(29/34)，准确性79.17%(76/96)，Kappa值0.57；三者联合诊断灵敏度96.77%(60/62)，特异度91.18%(31/34)，准确性94.79%(91/96)，Kappa值0.89。

表3 检查方式与病理对照

检查方法		病理诊断		合计
		卵巢癌	良性肿瘤	
PET/CT	卵巢癌	51	8	59
	良性肿瘤	11	26	37
合计		62	34	96
CEA	卵巢癌	48	11	59
	良性肿瘤	14	23	37
合计		62	34	96
YKL-40	卵巢癌	47	5	53
	良性肿瘤	15	29	43
合计		62	34	96
三者联合	卵巢癌	60	3	63
	良性肿瘤	2	31	33
合计		62	34	96

2.4 不同检查方式诊断结果比较 由表4可知,三者联合对卵巢癌诊断灵敏度、准确性明显高于PET/CT、CEA、YKL-40单项检查($P<0.05$),特异性明显高于CEA($P<0.05$)。

表4 不同检查方式诊断结果比较(%)

检查方法	灵敏度	特异性	准确性
PET/CT	82.26*	76.47	80.21*
CEA	77.42*	67.65*	78.13*
YKL-40	75.81*	85.29	79.17*
三者联合	96.77	91.18	94.79

注: *表示与三者联合比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 图像分析 患者,女,48岁,入院接受超声检查发现卵巢肿块,后行PET/CT检查,找到原发灶,见图1。

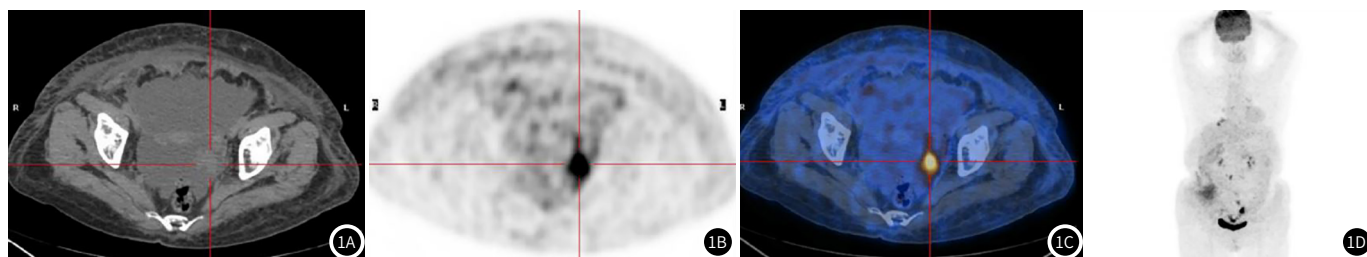


图1 卵巢癌PET/CT图像, PET/CT检查中, PET显示左附件区存在异常显像剂浓聚现象(呈团状), 平面大小估算约28mm×21mm, 并且SUV_{max}大约15.8; CT发现相应部位存在不规则形态软组织密度影。

82.26%、76.47%、80.21%, Kappa值为0.58, PET/CT提示诊断结果与病理检查具有一致性, 其在卵巢癌诊断中具有一定应用价值。但由于PET/CT进行卵巢癌诊断时, 较易受部分肿瘤、结核炎性病变以及结核影响而出现低摄取¹⁸F-FDG现象, 产生假阳性结果, 需联合其他检测指标予以有效诊断。相关研究指出, CEA检测对女性生殖系统癌症诊断有一定指导作用, 其能够在常规影像学检查发现异常病变前几个月即产生血清水平升高现象^[9]。本研究中, 卵巢癌组血清CEA水平明显高于其余两组, 且良性肿瘤组明显高于对照组, 与龚静等^[10]的研究结论一致, 说明卵巢癌患者存在血清CEA表达上调改变, 可用于卵巢肿块诊断与鉴别。有报道称, 血清肿瘤标志物中只有在极少数情况下存在较强特异性, 比如前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)诊断前列腺癌、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)诊断肝癌, 其他大多数情况下血清肿瘤标志物具有较低组织特异性^[11]。有报道称, CEA对女性卵巢上皮性肿瘤相对敏感, 尤其对于卵巢黏液性癌, 具有一定诊断指导价值^[12]。本研究结果显示, CEA诊断卵巢癌灵敏度、特异性、准确性分别为77.42%、67.65%、73.96%, 提示单独血清CEA诊断特异性与准确性差。当前, 临床尚未明确肿瘤细胞内YKL-40具体生物功能。以往有研究指出, YKL-40在人体恶性肿瘤细胞大量增殖、浸润以及肿瘤周围炎性反应、血管形成与胞外基质重塑等过程中发挥重要作用, 其为肿瘤生长因子, 同时可对肿瘤细胞凋亡产生抑制作用^[13-14]。有报道称, 多种恶性肿瘤病人血清YKL-40表达水平相较于良性肿瘤以及正常者明显提升, 对于早期上皮性卵巢癌与子宫内膜癌等病变, 其诊断灵敏度较高, 能够作为恶性肿瘤临床诊断新标志物^[15]。

3 讨论

PET/CT技术结合PET与CT, 实现了功能与解剖显像之间的有机结合, 可以为医师提供更为丰富分子代谢相关信息与清晰人体解剖图像, 其于肿瘤鉴别以及复发坏死诊断中具有重要应用价值^[6]。PET/CT检查中, 采取¹⁸F-FDG(属于葡萄糖类似物)作为显像主要物质, 能够通过细胞膜表面糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)转运至细胞, 从而滞留于细胞之中^[7-8]。本研究中, 卵巢癌组SUV_{max}明显高于良性肿瘤组, 表明SUV_{max}可以作为半定量指标用于卵巢癌诊断。分析原因主要是癌细胞增殖需要利用葡萄糖, 导致葡萄糖转运中相关核糖核酸表达量呈现显著增高趋势, ¹⁸F-FDG大量聚集在一起, 最终使SUV_{max}值较人体正常组织明显增加。本研究结果显示, PET/CT对卵巢癌诊断灵敏度、特异性与准确性分别为

^{16]}。本研究中, 卵巢癌组血清YKL-40水平明显高于其余两组, 且其诊断灵敏度、特异性与准确性分别为75.81%、85.29%、79.17%, 表明血清YKL-40可以指导卵巢肿块的鉴别, 但灵敏度与准确性不高。通过联合PET/CT检查与血清CEA、YKL-40检测, 发现三者联合对卵巢癌诊断灵敏度、准确性明显高于单项检测, 提高了单独CEA诊断特异性, 表明PET/CT联合血清CEA、YKL-40可有效提高卵巢癌诊断效能。相较于PET/CT、CEA、YKL-40单独诊断卵巢癌, 三者联合能够有效提高诊断灵敏度与准确性, 更利于卵巢癌的检出, 临床应用价值高。

参考文献

- [1] Rizzo S, Botta F, Raimondi S, et al. Radiomics of high-grade serous ovarian cancer: association between quantitative CT features, residual tumour and disease progression within 12 months [J]. Eur Radiol, 2018, 28 (11): 4849-4859.
- [2] Ladanyi A, Mukherjee A, Kenny H A, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis [J]. Oncogene, 2018, 37 (17): 2285-2301.
- [3] 智生芳, 毕伟, 黄晓红, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT对卵巢癌患者术后复发、转移的诊断敏感性及其准确性研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14 (2): 100-102.
- [4] Munoz A P, García J M C, Rubio M D P T, et al. Value of ¹⁸F FDG-PET/CT and CA125, serum levels and kinetic parameters, in early detection of ovarian cancer recurrence: Influence of histological subtypes and tumor stages [J]. Medicine Baltimore, 2018, 97 (17): e0098.
- [5] Qin G, Li X, Chen Z, et al. Prognostic value of YKL-40 in patients with glioblastoma: a systematic review and

- Meta-analysis[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54 (5): 3264-3270.
- [6] Wu J, Aguilera T, Shultz D, et al. Early-stage non-small cell lung cancer: quantitative imaging characteristics of ^{18}F fluorodeoxyglucose PET/CT allow prediction of distant metastasis[J]. Radiology, 2016, 281 (1): 270-278.
- [7] Vaidyanathan S, Patel C N, Scarsbrook A F, et al. FDG PET/CT in infection and inflammation—current and emerging clinical applications[J]. Clin Radiol, 2015, 70 (7): 787-800.
- [8] Morigi J J, Stricker P D, Van Leeuwen P J, et al. Prospective comparison of ^{18}F -Fluoromethylcholine versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy[J]. J Nucl Med, 2015, 56 (8): 1185-1190.
- [9] 程群英, 邹春标. 联合检测血清肿瘤标记物在恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 现代预防医学, 2015, 42 (22): 4221-4224.
- [10] 龚静, 刘陶, 王雅琴, 等. CEA及CA125检测与PET/CT显像在诊断卵巢癌中的价值[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32 (12): 946-947.
- [11] 郑岳, 邸娅, 赵运旺, 等. 肝癌血清肿瘤标志物适配体的筛选及其亲和力和特异性的鉴定[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38 (10): 1350-1356.
- [12] 黄汉陵, 徐航, 向安琳. HE4, AFP, CA125和CEA在卵巢癌中的诊断意义[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34 (11): 1712-1715.
- [13] 辛礼辉, 惠京. 绒癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤中YKL-40、HCG、HPL的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35 (3): 320-322.
- [14] 杨勤, 黄昕, 江亮, 等. 血清甲壳质酶蛋白40在胃部肿瘤中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32 (3): 476-477.
- [15] 罗宏涛, 魏世鸿, 车团结, 等. 乳腺癌放疗前后血清YKL-40浓度与临床特征关系的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23 (15): 1011-1015.
- [16] 李莉莉, 范江涛, 李大海, 等. siRNA沉默YKL-40基因表达对子宫内膜癌HEC-1A细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51 (7): 544-546.

(收稿日期: 2020-07-11)