

· 腹部影像学 ·

DWI 联合血清肿瘤标志物对肝癌术后转移复发早期的诊断价值

刘新疆, 刘敬波, 王培源, 张虎, 王滨

【摘要】 目的:探讨 DWI 联合外周血清肿瘤标志物检测对肝癌术后转移复发早期诊断的价值。方法:回顾性分析 116 例原发性肝癌术后转移复发的病例资料,所有患者均经手术或穿刺活检病理确诊为肝癌。患者均行化学发光法检测血清甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体 3(AFP-L3)、癌相关抗原(CA125、CA199)、癌胚抗原(CEA)水平,其中 AFP 值均 >1210 ng/L,所有患者均行 MRI 常规扫描和 DWI 扫描。结果:外周血清肿瘤标志物 AFP-L3、CA199、CA125、CEA 敏感度及特异度随肿块增大而升高,4 项肿瘤标志物联合检测的敏感度及特异度最高。DWI 联合 4 项肿瘤标志物检测的诊断敏感度、特异度可提高到 98.4% 和 95.0%。结论:DWI 联合肿瘤标志物检测对肝癌术后转移复发监测敏感有效,为肝癌术后疗效评估和追踪复查提供了一条新途径。

【关键词】 肝肿瘤; 肿瘤标记,生物学; 肿瘤复发,局部; 磁共振成像

【中图分类号】 R735.7; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)09-0233-04

Value of DWI combined with peripheral serum tumor markers in the early diagnosis of postoperative recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma LIU Xin-jiang, LIU Jing-bo, WANG Pei-yuan, et al. Department of Radiology, Binzhou Medical University Hospital, Shandong 256603, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the value of DWI combined with peripheral serum tumor markers in the early diagnosis of postoperative recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma. **Methods:** 116 cases of postoperative metastasis or recurrence of liver cancer were retrospectively analyzed. All cases were confirmed by surgery or puncture biopsy. The patients underwent the chemiluminescence detection of serum alpha-fetoprotein (AFP), alpha-fetoprotein heterogeneity (AFP-L3), cancer-associated antigen (CA125, and CA199), carcinoembryonic antigen (CEA) level and DWI, and AFP > 1210 ng/L was observed in all patients for this study. **Results:** The sensitivity and specificity of serum tumor marker AFP-L3, CA199, CA125 and CEA increased with enlargement of the tumor. The sensitivity and specificity was the highest in combination of the four tumor markers. The diagnostic sensitivity and specificity of DWI combined with four tumor markers could be increased to 98.4% and 95.0%. **Conclusion:** DWI combined with tumor markers are sensitive and effective for detection of postoperative metastasis and recurrence of liver cancer. It provides a new way for evaluation of postoperative effectiveness and follow-up examination.

【Key words】 Liver neoplasms; Tumor markers, biological; Neoplasm recurrence, local; Magnetic resonance imaging

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的肝脏恶性肿瘤,新患 HCC 中 55% 发生在中国,中国的肝癌诊治形势十分严峻^[1]。肝癌恶性程度高,就诊时多数已属于中晚期,未能早期发现是肝癌治疗效果差的最主要原因^[2]。原发性肝癌术后复发与转移是影响肝癌远期疗效的重要因素,肝癌的复发多发生在术后 1~2 年,有资料表明,肝癌术后 1 年复发率达 20%~64%,3 年复发率可高达 57%~81%。汤钊猷等^[3]报道肝癌切除术后 5 年复发率为 61.5%,小肝癌术后复发率为 43.5%。Ezaki 等^[4]报道 < 4cm 肝癌根治性切除术后 5 年复发率可达 61%。最近有作者相继报道术后超过 10 年出现复发的病例,这些后期复

发的病例一般合并慢性肝炎,复发前的血清学检查出现转氨酶及甲胎蛋白升高^[5]。肝癌术后部分患者仍然会出现肿瘤复发的情况,如对此进行有效监测并早期发现肿瘤复发迹象,有利于肝癌术后肿瘤复发的治疗。监测肝癌复发的方法包括磁共振扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 及血清肿瘤标志物检测。DWI 能显示明显的肿块,但对于少数患者 DWI 可能漏诊,结合肿瘤标志物检测能显著提高肝癌转移复发早期的诊断符合率。

材料与方 法

1. 病例资料

搜集我院 2008 年 7 月—2012 年 6 月 116 例原发性肝癌术后患者作为病例组,其中男 71 例,女 45 例,年龄 29~78 岁,平均年龄 49.8 岁。所有患者均经手术或穿刺活检病理证实为肝癌(其中原发肿瘤 105 例,术后复发 11 例)。肿瘤大小以单个肿块最大横径作为测量指标(肿瘤多发时测量最大者),其中肿瘤直径

作者单位:256603 山东,滨州医学院附属医院放射科(刘新疆、刘敬波、张虎);250012 山东大学医学院(刘新疆);256603 滨州医学院医学影像学教研室(王培源、王滨)

作者简介:刘新疆(1972—),男,山东人,博士研究生,副主任医师,主要从事肿瘤分子影像学研究工作。

通讯作者:王滨, E-mail: binwang001@yahoo.com.cn

基金项目:国家自然科学基金项目(81171303, 30470518);山东省科技攻关项目(2007GG30002032);山东省 1020 工程(卫生系统杰出学科带头人)(2006-39)

≤2 cm者72例,肿瘤直径>2 cm者44例。

患者均行甲胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体3(AFP-L3)、癌相关抗原(CA199、CA125)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)血清学检测及DWI扫描检查,其中血清甲胎蛋白(AFP)>1210 ng/L者为入选病例。

同期78例良性肝病患者的DWI扫描和肿瘤标志物检测结果作为对照组进行对照分析。

2. 检测方法及定量标准

AFP、CA199、CA125、CEA检测采用双抗体放射免疫半定量和定性的方法,AFP-L3检测采用固相夹心法酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)。正常参考值范围为:AFP<13.6 ng/L,CA199<27 U/ml,CA125<35 U/ml,CEA<3.4 ng/L。血清中AFP-L3占总AFP的比例(AFP-L3%)<10%,大于正常参考值均为阳性结果。

3. MRI扫描

MRI扫描采用超导型磁共振成像仪(GE Signa 1.5T EXCITE III HD)及八通道体线圈。所有患者均行MRI常规扫描和DWI扫描,患者取仰卧位,MRI常规扫描:采用快速自旋回波(FSE)序列,行横轴面肝脏平扫T₂WI-FSE(TR 560 ms, TE 12.8 ms,层厚5 mm,层间距2 mm,脂肪抑制)。DWI扫描:采用单次激发的平面回波成像(echo planar imaging, EPI),TR 1200 ms,TE 78.9 ms,层厚5 mm,层间距2 mm,激励次数1,视野40 cm×40 cm,矩阵128×128;采用空间预饱和和技术来抑制脂肪信号,在X、Y、Z轴3个方向上施加敏感梯度脉冲。

由两位资深放射科腹部诊断专家应用ADW4.3采用盲法进行数据处理及诊断,明确是否有复发转移存在,争议病例行穿刺活检病理。

4. 统计学处理

计算DWI及4项血清肿瘤标志物AFP-L3、CA199、CA125、CEA单独和联合诊断的敏感度、特异度、阳性预测值和阳性似然比。

结果

1. DWI与肿瘤标志物单独和联合诊断结果比较

当肿块≤2 cm时,4项肿瘤标志物AFP-L3、CA199、CA125、

CEA的诊断敏感度依次为60.7%、45.2%、51.6%、38.0%。4项联合检测的敏感度及特异度最高,分别为75.0%、63.6%;DWI(图1)联合4项肿瘤标志物诊断敏感度及特异度较前升高,分别为88.2%、79.1%(表1)。

表1 DWI与肿瘤标志物诊断结果……………(例)

指标	真阳性	假阳性	假阴性	真阴性
AFP-L3%(A)	37	33	24	22
CA125(B)	28	42	34	12
CA199(C)	32	38	30	16
CEA(D)	22	48	36	10
A+B	38	32	24	22
A+C	42	28	22	24
A+D	37	33	23	23
B+C	40	30	26	20
B+D	40	30	24	22
C+D	42	28	24	22
A+B+C	46	24	20	26
A+B+D	50	20	16	30
A+C+D	48	22	22	24
B+C+D	44	26	20	26
A+B+C+D	54	16	18	28
DWI+A+B+C+D	60	10	8	38

当2 cm<肿块≤5 cm时,4项肿瘤标志物联合DWI诊断敏感度及特异度也较前升高,分别为93.7%、83.2%。当肿块>5 cm时,DWI联合4项肿瘤标志物诊断敏感度及特异度分别为96.4%和90.0%。

2. DWI与肿瘤标志物单独和联合诊断预测值及似然比结果比较

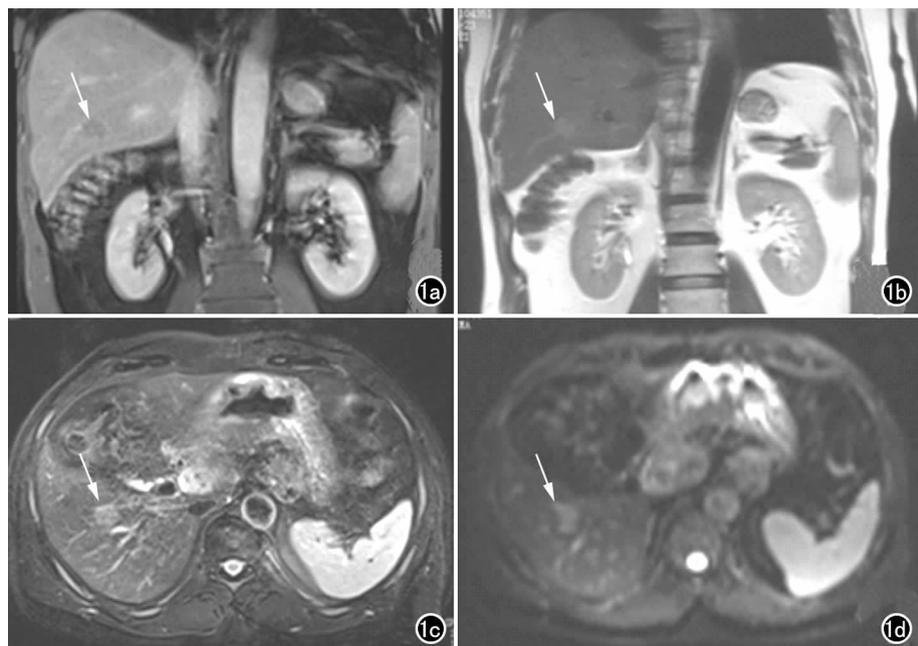


图1 男,59岁,HCC术后,AFP>1210 ng/L,AFP-L3%、CA125、CA199、CEA均为阳性。a)冠状面T₁抑脂序列示肿块呈略低信号(箭);b)冠状面T₂WI示肿块呈略高信号(箭);c)横轴面T₂脂肪抑制序列示肿块呈略高信号(箭);d)DWI显示肿块更加清晰(箭)。

当肿块 ≤ 2 cm时,DWI联合4项肿瘤标志物诊断的阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比最高,分别为85.7%、82.6%、0.42(表2)。

当 $2\text{ cm} < \text{肿块} \leq 5\text{ cm}$ 时,DWI联合4项肿瘤标志物诊断的阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比最高,分别为93.1%、86.6%、0.58。当肿块 $> 5\text{ cm}$ 时,DWI联合4项肿瘤标志物诊断的阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比最高,分别为98.4%、90.0%、0.94。

讨论

肿瘤标志物是指存在于肿瘤细胞内或肿瘤细胞表达及脱落的物质,或是宿主对于体内肿瘤反应而产生的物质^[6]。特异性的肿瘤标志物对于疾病的筛查、早期诊断、疗效监测、预后判断都具有重要意义^[7]。AFP是诊断肝癌的首选肿瘤标志物,作为普查、诊断及判断疗效的手段已广泛应用于临床。由于高分化和低分化的肝癌细胞均不合成AFP,只有中分化的肝癌细胞才能合成^[8-9],因此阳性率仅为50%~70%,假阳性率较高,易受其他因素影响,其敏感性远远不能满足疾病诊断的要求^[10-11]。

在HCC的早期诊断中,AFP-L3是非常有效的。临床研究发现AFP-L3的检测能够在慢性乙肝患者、慢性丙肝患者和肝硬化等高危人群中提示直径 $< 2\text{ cm}$ HCC的存在。研究发现AFP-L3比影像学检查可以提前9~12个月发现HCC的存在^[12]。HCC的早期发现可以为患者争取更多的治疗机会,用AFP-L3占总AFP的比例来检测HCC不依赖总AFP量的增多。AFP-L3对HCC检测的特异度高达95%以上且费用低,高特异度的AFP-L3对HCC的早期鉴别诊断非常有效,对HCC的诊治具有重要价值。AFP-L3的诊

断敏感度与HCC的临床分期相关,AFP-L3检测HCC总的敏感度为50%~60%,在直径 $< 2\text{ cm}$ 肝癌中,其敏感度只有35%~45%,随着HCC的增大,AFP-L3的诊断敏感度也随之升高,当HCC的直径 $\geq 5\text{ cm}$ 时,AFP-L3的诊断敏感度可高达80%~90%。血清中总AFP和AFP-L3可以提供关于肝癌的不同信息,总AFP升高可能提示肝癌患者肝脏有大的瘤块存在,AFP-L3可以预测肝癌的恶性程度。总AFP的诊断敏感度与肿瘤的临床分期尤其是肿瘤的分化程度相关,而AFP-L3的诊断敏感度主要与肝癌的生物学特性有关(如恶性程度),因此,AFP-L3的诊断敏感度与肝癌的肿瘤学特性密切相关。在临床检测中,血清中总AFP和AFP-L3是被同时检测的,这是为了估算AFP-L3占血清总AFP的比例。AFP-L3检测能够用于恶性肝癌的早期发现和治疗后患者随访。应该注意的是,直径小的HCC并不一定是早期的HCC,如果AFP-L3在总AFP中的比例升高,即使直径 $< 2\text{ cm}$ 的HCC在临床中也可能表现为高度恶性,其生长速度很快且可发生早期转移。相反,AFP-L3阴性的小HCC与AFP-L3阳性相比通常其恶性程度低得多,这些患者预后通常较好^[12]。由于AFP-L3具有较高的特异度,因此可用于肝癌患者治疗后的随访。AFP-L3由阳性转为阴性提示临床治疗效果较好;而AFP-L3持续阳性或者由阴性转为阳性的治疗后肝癌患者可能为肿瘤淋巴结或者其它器官的转移,也有可能是肿瘤复发^[13]。

多项指标联合检测能明显提高原发性肝癌诊断的敏感度,有助于肝癌的临床筛查。笔者发现在单个血清肿瘤标志物中AFP灵敏度最高,CEA最低,同时观察到诊断敏感度随结节增大而增高。由此可见,多项

表2 DWI与肿瘤标志物指标诊断的预测值及似然比结果比较(肿块 $\leq 2\text{ cm}$)

指标	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比
AFP-L3%(A)	60.7	40.0	52.4	47.8	1.01	0.98
CA125(B)	45.2	22.2	40.0	26.1	0.58	2.47
CA199(C)	51.6	29.6	45.7	34.8	0.73	1.63
CEA(D)	38.0	17.2	31.4	21.1	0.46	3.60
A+B	61.3	40.7	54.3	47.8	1.03	0.95
A+C	65.6	46.2	60.0	52.2	1.22	0.47
A+D	61.6	41.1	52.8	50.0	1.05	0.93
B+C	60.6	40.0	57.1	43.5	1.01	0.98
B+D	62.5	42.3	57.1	47.8	1.08	0.89
C+D	63.6	44.0	60.0	47.8	1.14	0.83
A+B+C	70.0	52.0	71.4	65.2	1.26	0.40
A+B+D	75.7	60.0	68.6	52.2	1.43	0.60
A+C+D	68.6	52.0	65.7	56.5	1.45	0.58
B+C+D	68.8	50.0	62.9	56.5	1.38	0.63
A+B+C+D	75.0	63.6	77.1	60.9	2.06	0.39
DWI+ A+B+C+D	88.2	79.1	85.7	82.6	4.22	0.15

注:a=真阳性例数,b=假阳性例数,c=假阴性例数,d=真阴性例数。敏感性= $a/(a+c) \times 100\%$;特异性= $b/(b+d) \times 100\%$;阳性预测值= $a/(a+b) \times 100\%$;阴性预测值= $d/(c+d) \times 100\%$;阳性似然比= a/b ;阴性似然比= c/d 。

指标联合检测能明显提高原发性肝癌的诊断敏感度,且结节大小也可影响肝癌的诊断敏感度。因此,笔者主张 AFP、AFP-L3、CA199、CA125 及 CEA 联合检测,有利于提高原发性肝癌及肝癌术后转移复发检测的敏感度。

DWI 可通过检测活体组织内水分子的微观扩散运动状态来反映机体组织结构的生理、病理特点,对病理条件下活体内水分子的运动加以分析。不同正常组织、生理组织与病理组织间由于水的分布状态的不同,因而具有不同的 ADC 值,由于水分子的运动受诸多因素影响,因此难以测得精确的扩散系数 D,在临床实践中,常用 ADC 值来代替真正的扩散系数^[14]。腹部 DWI 受心脏搏动、呼吸运动、脉搏、血流灌注、胃肠蠕动等多因素影响,要求成像速度快。EPI 技术成像速度极快,基本可消除生理活动等伪影的影响,为最常用并较为成熟的扩散成像序列^[15]。

本研究选用 SE EPI 序列,虽然其图像易产生伪影,但其伪影位置相对固定,易鉴别,通过匀场、薄层扫描、短 TE 及抑脂技术可减少伪影的影响。b 值的选择对于 DWI 成像非常重要,它是决定 ADC 值大小的决定因素之一^[15]。小 b 值及 b 值差反映组织血流灌注,大 b 值及 b 值差则反映组织内水分子的扩散运动,但大 b 值使 DWI 的 TE 时间延长,而 TE 过长则肝信号强度过低,影响图像质量,降低病灶的检出率。有研究显示,肝脏 DWI 采用 b 值为 500 s/mm² 时能得到较稳定的 DWI 图像^[16],因此本研究采用 b 值为 100、500 和 800 s/mm²。肝脏扩散为各向同性^[16],其内各种局灶性病变的含水量、细胞密度、组织内液体流动及黏滞性不同,其扩散就各不相同,ADC 值亦有差异,因此使用 ADC 值判断其良恶性成为可能。肝囊肿内为运动相对自由的水分子囊液,因而扩散的信号衰减最大,测得的 ADC 值也最大,ADC 图上表现为“灯泡征”。本组没有囊肿合并感染或出血病例,这种情况下水分子扩散运动受到限制,理论上 ADC 值降低,但降低程度如何以及能否与恶性局灶性病变相鉴别还有待于进一步研究。肝血管瘤虽然也主要由液体成分组成,但常含有纤维间隔、瘢痕及出血,血窦内的血液黏度较高,分子运动受到一定限制,所以 ADC 值低于肝囊肿。肝恶性局灶性病变内自由水相对较少,分子运动明显受限,因此 ADC 值明显低于肝囊肿及肝血管瘤^[17]。本组 DWI 联合 4 项肿瘤标志物的诊断敏感度及特异度较 4 项肿瘤标志物联合检测升高,且随着肿块的增长而增高,诊断敏感度及特异度在肿块 > 5 cm 时为最高,分别为 98.4%、95.0%,说明 DWI 联合肿瘤标志物可明显提高诊断敏感度及特异度。另外,本研究中 DWI 联合肿瘤标志物检测的漏诊率低,但误诊率较

高,这就要求影像诊断应联合肿瘤标志物检测,对具有转移复发倾向的肝癌患者进行有效干预,进一步提高肝癌患者的治疗效果,改善预后。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002 [J]. CA lincer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005, 19(1): 91-99.
- [3] 汤钊猷. 从肝癌看癌症临床研究 [J]. 肿瘤, 2009, 28(1): 14.
- [4] Ezaki T, Koyanagi N, Yamagata M, et al. Postoperative recurrence of solitary small hepatocellular carcinoma [J]. J Surg Oncol, 1996, 62(2): 115-122.
- [5] 冯凯, 马宽生, 高峻, 等. 甲胎蛋白异质体 3 含量对早期肝癌的预后价值 [J]. 中华消化外科杂志, 2008, 7(6): 422-424.
- [6] 吕梁, 霍继荣, 彭红军, 等. 原发性肝癌患者治疗前后甲胎蛋白的变化 [J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(8): 31-32.
- [7] 班副植, 农世泽, 黄承乐, 等. 原发性肝癌患者血清甲胎蛋白和 a-L-岩藻糖苷酶联合检测的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2009, 6(10): 782-784.
- [8] 邓红英, 张镇静. 联合检测 AFP、CEA 和 CA199 对原发性肝癌的诊断价值及护理 [J]. 实用临床医药杂志, 2009, 5(6): 1-4.
- [9] Takeda K, Endo Y, Sekiya C, et al. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive a-Fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res, 1993, 53(54): 19-23.
- [10] Tanaka M, Saitoh A, Ito K, et al. Lens culinaris agglutinin, reactive alpha-fetoprotein AFP-L3 is the most significant prognostic factor for hepatocellular carcinoma after therapy [J]. Hepatology, 2000, 32(4): 233-236.
- [11] Shimony JS, Mckinsty RC, Akbudak E, et al. Quantitative diffusion tensor anisotropy brain MR imaging: nornlative hunmn data and anatomic analysis [J]. Radiology, 1999, 212(3): 770-784.
- [12] Kandpal H, Sharma R, Madhusudhan KS, et al. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MR of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values [J]. AJR, 2009, 192(4): 915-922.
- [13] Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepa-tocellular carcinoma [J]. AJR, 2003, 18(16): 708-710.
- [14] Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, et al. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between nlostcommonly encountered benign and malignant focal liver lesions [J]. Eur Radiol, 2008, 18(3): 486-492.
- [15] 郑晓林, 徐辉雄, 吕明德, 等. 磁共振弥散加权成像检测肝内小病灶的临床应用 [J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(10): 1510-1512.
- [16] Chan JH, Tsui EY, Luk SH, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor [J]. Abd Imaging, 2001, 26(2): 161-165.
- [17] 孙希杰, 金显跃, 梁文, 等. 肝脏病变的磁共振扩散成像的量化研究初探 [J]. 实用放射学杂志, 2003, 19(7): 596-599.

(收稿日期: 2012-09-18 修回日期: 2013-01-17)