

论 著

多b值DWI序列ADC值联合肿瘤标志物检测对肝脏良恶性肿瘤诊断中的临床价值*

山东省青岛市第八人民医院放射科
(山东 青岛 266100)

王晓丽 刘晓莹 谢靖红

【摘要】目的 研究多b值扩散加权成像(DWI)序列表观扩散系数(ADC)值联合肿瘤标志物检测对肝脏良恶性肿瘤诊断中的临床价值。**方法** 收集2015年1月至2018年6月于医院接受治疗的肝脏占位性病变患者54例,肝癌10个病灶、肝转移瘤16个病灶、肝血管瘤10个病灶、肝囊肿16个病灶,使用肝多b值的DWI扫描及常规MIR检查,分别计算 ADC_{low} 、 ADC_{high} 、 ADC_{perf} 、 ADC_{3b} 、 ADC_{10b} 值,分析肝脏良、恶性肿瘤各ADC值之间的差异,检测肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原199(CA-199)、癌抗原125(CA-125)在肝脏良恶性肿瘤患者血清中的含量;采用不同方法诊断,A法为常规DWI扫描诊断;B法为b值扩散加权成像序列表观扩散系数值联合肿瘤标志物检测,比较两种方法的诊断率。**结果** 相比良性组,恶性组 ADC_{3b} 、 ADC_{10b} 、 ADC_{high} 的ADC值均低于良性组;恶性组 ADC_{perf} 值高于良性组,且两者相比差异有统计学意义($P<0.01$);两组 ADC_{low} 值无显著性差异($P>0.05$);相比良性组,恶性组患者血清内AFP、CEA、CA-199、CA-125含量显著升高,且两者相比差异有统计学意义($P<0.01$);多b值DWI序列ADC值联合肿瘤标志物检测可以显著提高肝癌的诊断率($P<0.01$)。**结论** ADC_{10b} 、 ADC_{high} 、 ADC_{3b} 、 ADC_{perf} 值对肝脏良恶性肿瘤诊断有显著优势,与肿瘤标志物联合应用有助于鉴别肝脏良恶性肿瘤,多b值DWI序列ADC值联合肿瘤标志物检测有助于提高肝癌的诊断率。

【关键词】 肝脏; 扩散加权成像; 表观扩散系数; 肿瘤标志物

【中图分类号】 R735

【文献标识码】 A

【基金项目】 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号2016WS0258)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.01.032

通讯作者: 王晓丽

Clinical Value of Multi-b Value DWI Sequence ADC Value Combined with Tumor Markers Detection in the Diagnosis of Benign and Malignant Liver Tumors*

WANG Xiao-li, LIU Xiao-ying, XIE Jing-hong. Department of Radiology, Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266100, Shandong Province, China

[Abstract] Objective To study the clinical value of multi-b value diffusion-weighted imaging (DWI) sequence apparent diffusion coefficient (ADC) value combined with tumor markers detection in the diagnosis of benign and malignant liver tumors. **Methods** A total of 54 patients with liver space-occupying lesions who were treated in the hospital from January 2015 to June 2018 were selected, including 10 lesions of liver cancer, 16 lesions of liver metastases, 10 lesions of hepatic hemangioma and 16 lesions of hepatic cysts. The liver multi-b value DWI scan and routine MRI examination were performed, and the ADC_{low} , ADC_{high} , ADC_{perf} , ADC_{3b} and ADC_{10b} values were calculated, and the differences of ADC values were analyzed between benign and malignant tumors. The contents of tumor markers of alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 199(CA-199) and cancer antigen 125(CA-125) in the serum were detected in patients with benign and malignant liver tumors. Different methods were given for diagnosis, and method A was conventional DWI scan diagnosis, and method B was b-value diffusion-weighted imaging sequence apparent diffusion coefficient value combined with tumor markers detection, and the diagnostic rates of the two methods were compared. **Results** Compared with benign group, the ADC values of ADC_{3b} , ADC_{10b} and ADC_{high} in malignant group were lower than those in benign group. The ADC_{perf} value in malignant group was higher than that in benign group ($P<0.01$). There was no significant difference in the ADC_{low} value between the two groups ($P>0.05$). Compared with benign group, the contents of AFP, CEA, CA-199 and CA-125 in the serum were significantly increased in malignant group ($P<0.01$). Multi-b value DWI sequence ADC value combined with tumor markers detection could significantly improve the diagnosis rate of liver cancer ($P<0.01$). **Conclusion** ADC_{10b} , ADC_{high} , ADC_{3b} and ADC_{perf} have significant advantages in the diagnosis of benign and malignant liver tumors. Tumor markers can be combined to distinguish between benign and malignant liver tumors. Multi-b value DWI sequence ADC value combined with tumor markers detection can improve the diagnosis rate of liver cancer.

[Key words] Liver; Diffusion-weighted Imaging; Apparent Diffusion Coefficient; Tumor Markers

近年来,随着我国的迅速发展人们的生活方式及习惯的改变,恶性肿瘤的发病年龄逐渐趋于年轻化,目前已成为我国居民死亡的重要病因之一^[1]。我国是慢性肝病的高发地区,以肝癌、肝转移瘤和良性肝血管瘤最多见,在肝癌的诊断和评估肝肿瘤的临床疗效中,部分影像学评估参数可以预测肿瘤进展^[2]。其中磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)^[3]具有独特的组织分辨率,可为肝脏良恶性占位病变的鉴别诊断提供依据,特异性相对较高,且MR中的扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)^[4]是目前唯一无创测定体内水分子扩散运动的方法,这种技术通过测量表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)^[5]使得这种技术在肝癌及小病灶的检出准确率方面具有较明显的优势。血清肿瘤标志物是一种无创检查方法,肝脏及胆道系统恶性肿瘤相关的血清学标志物主要包括:甲

胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)^[6]、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)^[7]、癌抗原199(Cancer antigen 199, CA-199)^[8]、和癌抗原125(Cancer antigen 125, CA-125)^[9]。单纯使用血清学肿瘤标志物,对于恶性肿瘤检测的敏感性较高、但特异性低,且血清学肿瘤标志物在肝脏肿瘤早期诊断、鉴别诊断上价值有限。血清学肿瘤标志物与MR联用,能否各自发挥优势并提高总体诊断效能,值得临床进一步探讨。故本研究收集54例肝脏良恶性肿瘤的多b值DWI序列ADC值联合肿瘤标志物相关临床数据并进行分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 符合2016年美国国立综合癌症网络肝胆肿瘤临床实践指南(V2版)^[10]诊断标准。

1.2 临床资料 2015年1月至2018年6月医院接受治疗的肝脏肿瘤患者54例,所有患者病灶总数52个。其中恶性组包括:肝癌10个病灶,总共11例,男5例,女6例;年龄30-65岁,平均(45.01±10.25)岁;体质量41-82Kg,平均(50.20±8.05)Kg;肝转移瘤16个病灶总共15例,男5例,女10例;年龄31-60岁,平均(46.33±9.87)岁;体质量40-75Kg,平均(55.26±6.87)Kg;良性组包括:肝血管瘤化个10病灶,总共12例,男8例,女4例;年龄38-65岁,平均(50.23±10.87)岁;体质量40-75kg,平均(65.26±9.47)Kg;肝囊肿16个病灶,总共16例,男8例,女8例;年龄29-59岁,平均(32.87±10.25)岁;体质量39-82Kg,平均(46.28±8.59)Kg。两

组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准: (1)所有患者均有AFP、CEA、CA-199、CA-125、临床资料、B超、CT平扫及增强扫描、MR影像资料等,患者经穿刺活检证实;(2)肝血管瘤病例均有临床资料,DSA, B超, CTW及MR等影像学检查综合诊断证实;(3)肝囊肿患者均结合临床病史,肝功五项、B超、DT、MRI影像资料综合诊断证实(4)患者无磁共振检查禁忌;(5)患者入院前一年内未接受过放化疗治疗;(6)症患者精神正常且签署用药知情同意书。

1.3.2 排除标准: (1)患者装有也脏起搏器者,人工瓣膜置换术后患者,体内有铁磁性物品或其他会干扰到MR检测的物质;(2)患者腹腔积液、伪影较重,病化出现重影,肝内病变边界难分清者;(3)孕妇或哺乳期妇女;(4)不能配合检查项目的患者;(5)具有幽闭恐惧症症状者;(6)有精神类疾病患者。

1.4 观察指标

1.4.1 MRI检查方法: MRI扫描序列包括T₁加权像(T₁ Weighted Image, T₁WI)、T₂加权像(T₂ Weighted Image, T₂WI)轴位。采用轴位扫描为主,部分使用冠状位扫描;T₁WI序列使用快速自旋回波序列参数为:TR=4.6ms, TE=10ms, 采集次数为:3次、矩阵224×126、常规横断位扫描,层厚7.0mm、层间距1.0mm、层数24、FOV=390-405、扫描时间为150秒。

1.4.2 AFP、CEA、CA-199、CA-125测定操作步骤: 采集患者血液并使用CEA、CA-199、CA-125试剂盒(购自武汉默沙克生物科技有限公司)检测CEA、CA-199、

CA-125含量、使用AFP试剂盒(购自上海酶联生物科技有限公司),操作方法严格按照试剂盒说明书操作。

1.4.3 阳性界值: AFP>25 U/ml; CEA>5.0 U/ml; CA-199>37 U/ml、CA-125>35 U/ml。

1.5 统计学分析 本研究统计学采用SPSS20.0软件和GraphPad Prism5软件对数据进行处理和分析作图,方差分析使用(Analysis of variance),当组间差异有统计学意义时,进一步采用SNK方法进行比较;使用单因素方差分析(ANOVA)时,检验中 $P<0.05$ 即表示差异有统计学意义, $P<0.01$ 即表示差异非常显著,本研究所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 两组患者ADC值的测量结果 相比良性组,恶性组ADC_{3b}、ADC_{10b}、ADC_{high}的ADC值均低于良性组,且两者相比差异有统计学意义($P<0.01$);恶性组ADC_{perf}值高于良性组,且两者相比差异有统计学意义($P<0.01$);两组ADC_{low}值无显著性差异($P>0.05$),见表1。

2.2 良性肝肿瘤患者ADC值测量结果 相比肝血管瘤患者,肝囊肿患者ADC_{3b}和ADC_{10b}显著升高,且差异有统计学意义($P<0.01$);相比肝血管瘤患者,肝囊肿患者ADC_{low}、ADC_{high}、ADC_{perf}无显著变化($P>0.05$),见表2。

2.3 恶性肝肿瘤患者ADC值测量结果 相比肝癌患者,肝转移瘤患者ADC_{3b}和ADC_{10b}显著升高,且差异有统计学意义($P<0.01$);相比肝癌患者,肝转移瘤患者ADC_{perf}显著降低,且差异有统计学意义($P<0.01$);相比肝癌患者,肝转

移瘤患者 ADC_{low} 、 ADC_{high} 、无显著变化($P>0.05$), 见表3。

3 讨 论

2.4 两组患者AFP、CEA、CA-199、CA-125测定结果 相比良性组, 恶性组患者血清内AFP、CEA、CA-199、CA-125均显著升高, 且差异有统计学意义($P<0.01$), 见表4。

2.5 不同方法诊断率比较 相比A法法为常规DWI扫描诊断, B法b值扩散加权成像序列表观扩散系数值联合肿瘤标志物检测确证率显著升高, 且差异有统计学意义($P<0.01$), 见表5。

肝脏肿瘤主要包括良性肿瘤和恶性肿瘤, 其中良性肿瘤包括: 肝血管瘤、肝囊肿等, 恶性肿瘤主要包括: 肝癌、肝转移瘤等^[11]。目前检查方法主要包括: B超、多层螺旋CT扫描、磁共振成像^[12]; 常规DWI检查通常包括3个b值的DWI及相应ADC图, 诊断肝脏占位性病变的准确率相对较低, 有可能出现漏诊和误诊现象。本研究中可以看出, 相比单独使用

常规DWI扫描诊断, 使用多b值扩散加权成像序列表观扩散系数值联合肿瘤标志物检测确证率显著升高, 有效的减少了漏诊率和误诊率。

DWI是使用特殊成像方式, 观察活体组织微观扩散运动最佳检查技术。使用DWI技术可以对病理条件下活体内水分子的运动进行分析。DWI-MR成像可以用来区分肿瘤囊性区域、细胞区域等细胞结构的变化。本研究为采用10个大小不同b值组成的DWI成像, 使用 $0s/mm^2$ 、 $50s/mm^2$ 、 $100s/mm^2$ 的b值成像的信噪比较高, 可以清晰地观察肿瘤体积及信号特征, 使用 $600s/mm^2$ 、 $750s/mm^2$ 、 $1000s/mm^2$ 的b值DWI成像图像信噪比ADC值显著降, 背景噪声显著升高, 图像相比低b值成像变形严重。

肿瘤标记物是指肿瘤细胞分泌或脱落到体液或组织中的物质, 肝脏肿瘤标记物最主要包括: AFP、CEA、CA-199、CA-125等^[13]。其中AFP主要在胎儿肝中合成, 但当肝细胞发生癌变时, 这种蛋白可恢复其功能, 随着肝肿瘤的病情恶化AFP在血清中的含量会显著增加。但Ratib等^[14]研究表明, 并不是肝肿瘤发生时AFP会增加, 当肝炎及肝硬化时, 肝细胞功能受到部分影响也会使得致使肝细胞产生AFP, 导致APF值可高于正常值。CEA是一种相对分子质量小的糖蛋白, 主要来源于内胚层。CEA在正常人血清里很少出现, 但在胃肠道恶性肿瘤和肝脏恶性肿瘤中出现的较多。Guo等^[15]研究表明使用CEA对肝脏疾病诊断的敏感性和特异性均较低, 不能单独作为肝肿瘤的诊断指标。CA-199是一种高分子糖蛋白, 这种糖蛋白对肝脏肿瘤诊断具有较好的诊断价值, 但是Xu等^[16]研究表明在胃癌、结直肠癌、胆囊

表1 两组患者ADC值的测量结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ADC_{3b}	ADC_{10b}	ADC_{low}	ADC_{high}	ADC_{perf}
良性组	0.29 ± 0.01	0.17 ± 0.05	0.15 ± 0.03	0.06 ± 0.00	0.08 ± 0.01
恶性组	0.28 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.14 ± 0.02	0.05 ± 0.00	0.10 ± 0.02
t值	8.545	10.432	1.884	4.607	19.314
P值	0.000	0.000	0.066	0.001	0.000

表2 良性肝肿瘤患者ADC值测量结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ADC_{3b}	ADC_{10b}	ADC_{low}	ADC_{high}	ADC_{perf}
肝血管瘤	0.29 ± 0.00	0.14 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.00
肝囊肿	0.31 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.00
t值	4.023	15.453	1.071	1.561	0.128
P值	0.00	0.00	0.310	0.130	0.091

表3 恶性肝肿瘤患者ADC值测量结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ADC_{3b}	ADC_{10b}	ADC_{low}	ADC_{high}	ADC_{perf}
肝癌	0.27 ± 0.00	0.06 ± 0.00	0.15 ± 0.00	0.05 ± 0.00	0.10 ± 0.00
肝转移瘤	0.28 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.16 ± 0.00	0.06 ± 0.00	0.09 ± 0.00
t值	3.854	3.81	0.559	1.300	3.048
P值	0.01	0.01	0.557	0.210	0.006

表4 两组患者AFP、CEA、CA-199、CA-125测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	AFP/ U/ml	CEA U/ml	CA-199U/ml	CA-125U/ml
恶性组	388.40 ± 152.3	208.42 ± 100.2	70.58 ± 30.21	4.8 ± 1.5
良性组	3.20 ± 1.3	335.85 ± 152.30	18.24 ± 7.9	2.2 ± 1.4
t值	18.603	5.937	12.508	9.311
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

表5 两种诊断方法并定性

组别	病灶数	显示并定性/(%)
A法	54	36 (66.67)
B法	54	49 (90.74)
χ^2 值		9.34
P值		0.002

癌中CA-199含量也会显著增加,所以虽然使用CA-199有较高的敏感性,但是特异性较低。CA-125也是一种高分子糖蛋白,对肝癌有较好的特异性,但在良性和恶性肝肿瘤中CA-125均显著升高,故可以结合CA-199共同最为肝癌的检测指标。本研究中可以看出,相比良性肿瘤恶性肿瘤AFP、CEA、CA-199、CA-125含量显著增加,提示肿瘤标志物可联合应用可区分肝脏良恶性肿瘤。

综上所述,ADC_{10b}、ADC_{high}、ADC_{3b}、ADC_{perf}值对肝脏良恶性肿瘤诊断有显著优势,肿瘤标志物可联合应用可区分肝脏良恶性肿瘤,多b值DWI序列ADC值联合肿瘤标志物检测可以进一步提高肝癌的诊断率。

参考文献

- [1] 闫大勇,赵媛,李润涛.腮腺良恶性肿瘤的CT影像学表现及鉴别价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2017,15(1):5-7.
- [2] 佟桂玲.MRI门静脉造影在恶性肝病预后的评估作用[J].中国CT和MRI杂志,2016,14(8):37-39.
- [3] Ryan J, Aizenstein H. Magnetic resonance imaging (MRI) [J]. Encyclopedia of the Human Brain, 2017, 29(3):1368-1368.
- [4] Granata V, Fusco R, Catalano O, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in diffusion-weighted imaging (DWI) for Hepatocellular carcinoma: correlation with histologic grade[J]. Oncotarget, 2016, 7(48):79357-79364.
- [5] Surov A, Meyer H J, Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(35):59492-59499.
- [6] Oshiro Y, Takada Y, Enomoto T, et al. A resected case of metachronous liver metastasis from lung cancer producing alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II) [J]. Hepato-gastroenterology, 2016, 51(58):1144.
- [7] Yang W, Luo Y, Hu S, et al. Value of combined detection of serum carcino-embryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and cyclooxygenase-2 in the diagnosis of colorectal cancer[J]. Oncology Letters, 2018, 16(2):1551-1556.
- [8] Zhang Y, Jiang L, Song L. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 (CA199) in pancreatic cancer[J]. Minerva Medica, 2016, 107(1):62.
- [9] Huo Y R, Huang Y, Liauw W, et al. Prognostic Value of Carcinoembryonic Antigen (CEA), AFP, CA19-9 and CA125 for Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis Treated by Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy[J]. Anticancer Research, 2016, 36(3):1041.
- [10] 朱鹏,王宇明.《2016年美国国立综合癌症网络肝胆肿瘤临床实践指南(V2版)》更新要点及临床路径[J].临床肝胆病杂志,2016,31(9):1644-1652.
- [11] White R R, Menon V G. Benign and Malignant Tumors of the Liver[M]. 2017.
- [12] Li B, Li B, Guo T, et al. Application Value of Mass Spectrometry in the Differentiation of Benign and Malignant Liver Tumors[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2017, 23(6):1636-1644.
- [13] Fan B, Xiong B. Investigation of serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer[J]. Hepato-gastroenterology, 2016, 58(105):239.
- [14] Ratib S, West J, Fleming K M. Liver cirrhosis in England-an observational study: are we measuring its burden occurrence correctly[J]. Bmj Open, 2017, 7(7):e013752.
- [15] Guo J, Chen S, Li S, et al. A novel classifier based on three preoperative tumor markers predicting the cancer-specific survival of gastric cancer (CEA, CA19-9 and CA72-4) [J]. Oncotarget, 2018, 9(4):4814-4822.
- [16] Xu W Y, Zhang H H, Yang X B, et al. Prognostic significance of combined preoperative fibrinogen and CA199 in gallbladder cancer patients[J]. World Journal of Gastroenterology, 2018, 24(13):1451-1463.

(本文编辑:黎永滨)

【收稿日期】2019-01-28