

论 著

IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物检测在宫颈癌诊断及分化程度评估中的应用价值*

王雯智¹ 石建勇¹ 郑 蕾²
金 雯^{1*}

1.陕西省人民医院妇科(陕西 西安 710000)

2.西安医学院药学院(陕西 西安 710000)

【摘要】目的 分析体素内不相干运动扩散加权成像(IVIM-DWI)参数联合血清肿瘤标志物检测在宫颈癌诊断及分化程度评估中的应用价值。**方法** 选取本院94例宫颈癌患者(宫颈组)及同期50例体检健康者(对照组),依据病理学检查,将宫颈癌患者分为低分化组、中分化组与高分化组,均行IVIM-DWI检查,比较宫颈组与对照组、不同分化程度组IVIM-DWI参数[伪扩散系数(D^*)、纯扩散系数(D)、灌注分数(f)以及表观扩散系数(ADC)]、血清肿瘤标志物[糖类抗原-125(CA125)、糖类抗原-199(CA199)、癌胚抗原(CEA)与鳞状上皮细胞癌抗原(SCCA)],采用绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物对宫颈癌、高分化的诊断价值。**结果** 宫颈组 D 、 f 、 ADC 显著小于对照组($P<0.05$);宫颈组血清CA125、CA199、CEA及SCCA水平显著高于对照组($P<0.05$);不同分化程度组 D^* 、 f 比较无显著差异($P>0.05$); D 、 ADC 为:低分化组<中分化组<高分化组($P<0.05$);CA125、CA199、CEA、SCCA水平为:低分化组>中分化组>高分化组($P<0.05$); D 、 f 、 ADC 、CA125、CA199、CEA、SCCA单独及联合诊断宫颈组AUC依次为0.605、0.788、0.788、0.870、0.921、0.898、0.843及0.992,联合诊断敏感度为97.93%,特异度为94.02%; D 、 ADC 、CA125、CA199、CEA、SCCA单独及联合评估高分化AUC分别为0.734、0.818、0.661、0.838、0.923、0.790、0.965,联合评估敏感度为99.23%,特异度为81.38%。**结论** IVIM-DWI参数联合血清CA125、CA199、CEA、SCCA对宫颈癌具有较高诊断效能,且可为分化程度评估提供有效指导。

【关键词】 宫颈癌;体素内不相干运动扩散加权成像;肿瘤标志物;分化程度

【中图分类号】 R445.2; R737.33

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家教育部“春晖计划”合作科研项目(2020-70314)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.039

Application Value of IVIM-DWI Parameters Combined with Serum Tumor Markers in the Diagnosis and Differentiation Assessment of Cervical Cancer*

WANG Wen-zhi¹, SHI Jian-yong¹, ZHENG lei², JIN Wen^{1*}.

1.Department of Gynaecology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

2.College of Pharmacy, Xi'an Medical College, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the application value of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging (IVIM-DWI) parameters combined with serum tumor markers in the diagnosis and differentiation assessment of cervical cancer. **Methods** 94 patients with cervical cancer and 50 healthy individuals (control group) were selected as the subjects at the same time. According to pathological examination, the patients were divided into poor differentiation group, moderate differentiation group and high differentiation group. All patients were examined with IVIM-DWI. The IVIM-DWI parameters [pseudo diffusion coefficient (D^*), pure diffusion coefficient (D), perfusion fraction (f) and apparent diffusion coefficient (ADC)] and serum tumor markers [carbohydrate antigen-125 (CA125), carbohydrate antigen-199 (CA199), carcinoembryonic antigen (CEA) and squamous cell carcinoma antigen (SCCA)] were compared between the cervical cancer group and the control group, and between patients with different differentiation degrees. The value of IVIM-DWI parameters combined with serum tumor markers in the diagnosis of cervical cancer and high differentiation was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** D , f and ADC values in the cervical cancer group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). Serum levels of CA125, CA199, CEA and SCCA in the cervical cancer group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in D^* or f between patients with different differentiation degrees ($P>0.05$). D and ADC value increased in order from the poor differentiation group, the moderate differentiation group to the high differentiation group ($P<0.05$). The levels of CA125, CA199, CEA and SCCA decreased in order from the poor differentiation group, the moderate differentiation group to the high differentiation group ($P<0.05$). The AUC values of D , f , ADC , CA125, CA199, CEA, SCCA, and their combination for diagnosing cervical cancer were 0.605, 0.788, 0.788, 0.870, 0.921, 0.898, 0.843 and 0.992. The sensitivity and specificity of combined diagnosis were 97.93% and 94.02%. The AUC values of D , f , ADC , CA125, CA199, CEA, SCCA, and their combination for assessing high differentiation were 0.734, 0.818, 0.661, 0.838, 0.923, 0.790 and 0.965. The sensitivity and specificity were 99.23% and 81.38%. **Conclusion** IVIM-DWI parameters combined with serum CA125, CA199, CEA and SCCA is of high value in the diagnosis of cervical cancer, and can provide effective guidance for assessing differentiation degree.

Keywords: Cervical Cancer; Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-weighted Imaging; Tumor Marker; Differentiation Degree

宫颈癌属于常见妇科肿瘤,具有较高发病率与致死率,可对患者生命安全造成严重威胁。有调查表明,全世界宫颈癌新发患者数约50万/年,我国新发患者约14万/年,且临床发病率具有逐年升高趋势,在妇科恶性肿瘤中,其仅次于乳腺癌^[1-2]。由于宫颈癌发病具有隐秘性,患者症状表现不典型,不少患者产生典型症状入院诊治时已经发展至中晚期,从而导致失去手术机会。临床早期诊断并予以及时有效治疗,对减小宫颈癌患者死亡风险,改善预后意义重大。常规宫颈癌诊断方法为宫颈刮片以及阴道镜检查等,因为宫颈癌早期症状隐匿,表现出多中心性,故较易产生漏诊或误诊情况^[3]。宫颈癌诊断中,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)属于最佳影像检查手段,体素内不一致运动(introvoxel incoherent motion, IVIM)相较于扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)更具优势,其基于“双指数模型”发展而来,能够定量测定不同解析模型参数,并对水分子运动过程中扩散运动成分以及微循环灌注成分进行量化^[4-5]。现阶段,IVIM用于肿瘤诊断逐渐成为研究热点。血清肿瘤标志物可在宫颈癌病变辅助诊断、患者预后评估中发挥作用,得到了临床广泛应用,其取样简单,患者容易配合,重复性好。广泛肿瘤标志物包括糖类抗原-125(cancer associated antigen, CA125)、CA199、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)与鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA),均能用于早期诊断宫颈癌以及卵巢癌等病变^[6-7]。本文探究了IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物在宫颈癌诊断及分化程度评估中的应用价值,希望为临床提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2023年2月本院94例宫颈癌患者(宫颈组)。

纳入标准:大于等于18岁;经病理学检查证实为宫颈癌;影像学检查资料清晰且

【第一作者】 王雯智,女,主治医师,主要研究方向:妇科恶性肿瘤。E-mail: 252890720@qq.com

【通讯作者】 金 雯,女,主治医师,主要研究方向:妇科肿瘤。E-mail: 18602930114@163.com

完整；在接受检查前没有相关治疗史；精神与智力正常，意识清晰。排除标准：合并血液系统或者免疫系统疾病；合并严重器质性病变或者其他妇科疾病；子宫先天畸形、妊娠期、哺乳期或者其他恶性肿瘤患者；佩带心脏起搏器、存在动脉瘤夹或者人工金属瓣膜等；合并活动性感染病变。并取同期50例体检健康女性(宫颈正常，无病变)作为对照组。均签署知情同意书。研究经医院伦理委员会审批。按照分化程度，将宫颈癌患者分为低分化组、中分化组与高分化组。宫颈癌组与对照组年龄、体重指数(body mass index, BMI)比较无显著差异($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
宫颈癌组	94	45.86±9.13	23.45±2.37
对照组	50	43.92±10.38	23.69±2.38
t		1.157	0.578
P		0.249	0.564

1.2 方法 IVIM-DWI检查：采取MR扫描仪(型号：Skyra 3.0T，厂家：德国Siemens)及十八通道体部线圈完成IVIM-DWI检查过程。IVIM-DWI序列参数如下：8组b值：0s/mm²、50s/mm²、100s/mm²、150s/mm²、200s/mm²、400s/mm²、800s/mm²、1000s/mm²，重复时间(repetition time, TR)3900ms，回波时间(echo time, TE)70ms，层间距与层厚分别为0mm、3.5mm，视野为200mm×200mm，控制扫描时间3min。在MITK Diffusion软件之中导入IVIM-DWI摄取的图像予以以后处理。通过T₂加权成像(T₂ weighted imaging, T₂WI)确定肿瘤位置，然后对感兴趣区(region of interest, ROI)进行手动勾画，并由软件自动分析出ROI相关定量参数，主要为伪扩散系数(pseudodiffusion coefficient, D*)、纯扩散系数(true molecular diffusion coefficient, D)、灌注分数(perfusion fraction, f)以及表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。ROI具体勾画方式：(1)宫颈癌患者：于DWI图像(当b值等于1000s/mm²时)取肿瘤实性部分且呈现均匀信号区域勾画ROI，控制ROI面积至少20mm²，注意避开明显坏死以及囊变部分。(2)宫颈正常者：于宫颈最大层面和与之上下相邻层面，顺着宫颈内膜组织勾画ROI，其中涉及结合带与肌层。所有受检者ROI均连续测量3次，然后取平均值。

血清肿瘤标志物检测：采集清晨空腹条件下静脉血样本5 mL，将其于恒温(37℃)环境静置30min，接着予以15min离心处理，控制速率为3500r/min，获得血清，采取全自动化学发光仪(型号：Lumiray1200，厂家：深圳雷杜生命科学股份有限公司)进行CA125、CA199以及CEA表达水平测定，并以酶联免疫吸附法进行SCCA表达水平测定，相关试剂盒由深圳雷杜生命科学股份有限公司提供，严格依据说明书完成操作过程。

1.3 统计学处理 使用SPSS 20.0软件处理数据资料，计量资料均经正态分布检验，表示为($\bar{x} \pm s$)，两组间以独立样本t检验，多组比较使用单因素方差分析法，多组两两比较使用LSD-t法；绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物对宫颈癌、高分化的诊断价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组IVIM-DWI参数比较 见表2。宫颈癌组D、f、ADC显著小于对照组($P<0.05$)。

表2 两组IVIM-DWI参数比较

组别	n	D*(×10 ⁻³ mm ² /s)	D(×10 ⁻³ mm ² /s)	f(%)	ADC(×10 ⁻³ mm ² /s)
宫颈癌组	94	16.74±3.07	0.91±0.18	13.57±2.25	0.81±0.16
对照组	50	17.65±3.14	1.02±0.16	18.24±3.76	1.10±0.23
t		1.680	3.625	9.320	8.853
P		0.095	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组血清肿瘤标志物比较 见表3。宫颈癌组血清CA125、CA199、CEA及SCCA水平显著高于对照组($P<0.05$)。

表3 两组血清肿瘤标志物比较

组别	n	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)	SCCA(μg/L)
宫颈癌组	94	28.85±7.24	17.06±4.58	8.09±1.73	0.65±0.17
对照组	50	17.96±4.89	10.62±2.75	5.42±1.48	0.46±0.09
t		9.534	9.100	9.256	7.365
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同分化程度患者IVIM-DWI参数比较 见表4。不同分化程度组D*、f比较无显著差异($P>0.05$)；D、ADC为：低分化组<中分化组<高分化组($P<0.05$)。

表4 不同分化程度患者IVIM-DWI参数比较

组别	n	D*(×10 ⁻³ mm ² /s)	D(×10 ⁻³ mm ² /s)	f(%)	ADC(×10 ⁻³ mm ² /s)
低分化组	37	16.62±3.05	0.82±0.14 ^{##}	13.28±2.23	0.64±0.14 ^{##}
中分化组	33	16.73±3.08	0.92±0.16 [*]	13.64±2.26	0.85±0.15 [*]
高分化组	24	16.94±3.10	1.03±0.21	13.92±2.28	1.02±0.18
F		0.079	11.620	0.612	45.702
P		0.924	<0.001	0.545	<0.001

注：与高分化组相比，^{*} $P<0.05$ ；与中分化组相比，^{##} $P<0.05$ 。

2.4 不同分化程度患者血清肿瘤标志物比较 见表5。CA125、CA199、CEA、SCCA水平为：低分化组>中分化组>高分化组($P<0.05$)。

表5 不同分化程度患者血清肿瘤标志物比较

组别	n	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)	SCCA(μg/L)
低分化组	37	32.95±7.28 ^{##}	20.13±4.63 ^{##}	9.77±1.82 ^{##}	0.75±0.18 ^{##}
中分化组	33	28.02±7.19 [*]	16.29±3.05 [*]	7.64±1.65 [*]	0.63±0.14 [*]
高分化组	24	23.67±6.13	13.38±2.76	6.12±1.58	0.52±0.13
F		13.246	25.346	35.232	16.445
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与高分化组相比，^{*} $P<0.05$ ；与中分化组相比，^{##} $P<0.05$ 。

2.5 IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物对宫颈癌诊断分析 表6为IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物诊断宫颈癌曲线下面积(area under curve, AUC)参数；D、f、ADC、CA125、CA199、CEA、SCCA单独及联合诊断宫颈癌AUC依次为0.605、0.788、0.788、0.870、0.921、0.898、0.843及0.992，联合诊断方式AUC最大，敏感度为97.93%，特异度为94.02%。ROC曲线图见图1。

表6 AUC相关参数

变量	AUC	标准误	P	渐近95%置信区间		截断值	敏感度(%)	特异度(%)
				上限	下限			
D	0.605	0.050	0.039	0.507	0.703	0.935	60.62	56.17
f	0.788	0.042	<0.001	0.706	0.870	14.525	68.09	80.24
ADC	0.788	0.041	<0.001	0.707	0.869	0.965	85.08	62.32
CA125	0.870	0.029	<0.001	0.814	0.926	24.525	69.13	92.45
CA199	0.921	0.023	<0.001	0.876	0.966	13.945	81.92	98.03
CEA	0.898	0.025	<0.001	0.849	0.948	7.055	75.49	92.10
SCCA	0.843	0.032	<0.001	0.780	0.906	0.595	66.02	96.34
联合	0.992	0.005	<0.001	0.000	1.000	-	97.93	94.02

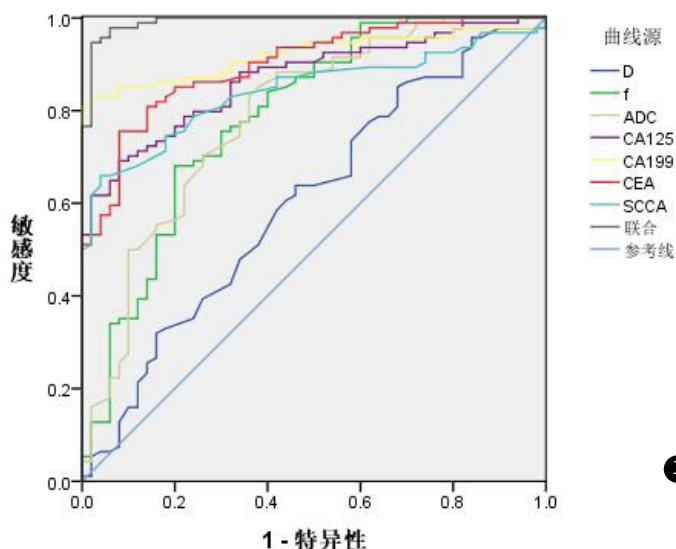


图1 IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物诊断宫颈癌ROC曲线图

2.6 IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物对宫颈癌高分化的诊断分析 表7为IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物诊断宫颈癌高分化AUC参数; D、ADC、CA125、CA199、CEA、SCCA单独及联合评估高分化AUC分别为0.734、0.818、0.661、0.838、0.923、0.790、0.965, 联合评估AUC最大, 敏感度为99.23%, 特异度为81.38%。ROC曲线图见图2。

表7 AUC相关参数

变量	AUC	标准误	P	渐进95%置信区间		截断值	敏感度(%)	特异度(%)
				上限	下限			
D	0.734	0.063	0.001	0.609	0.858	0.965	58.27	78.62
ADC	0.818	0.051	<0.001	0.718	0.919	0.825	87.51	62.86
CA125	0.661	0.066	0.019	0.533	0.790	30.25	79.23	51.62
CA199	0.838	0.041	<0.001	0.757	0.920	15.99	87.52	72.90
CEA	0.923	0.029	<0.001	0.866	0.980	6.375	83.34	91.38
SCCA	0.790	0.046	<0.001	0.699	0.880	0.655	87.48	64.31
联合	0.965	0.016	<0.001	0.933	0.997	-	99.23	81.38

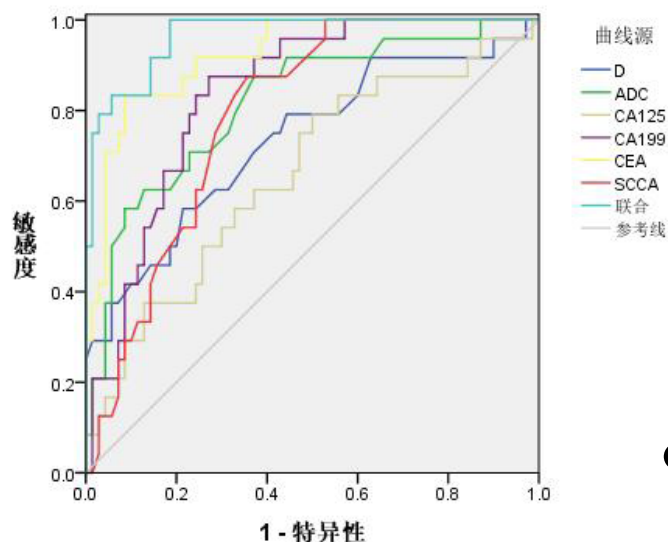


图2 IVIM-DWI参数联合血清肿瘤标志物评估宫颈癌高分化ROC曲线图

3 讨论

临床普遍认为, 宫颈癌的出现和生活环境、性生活紊乱、吸烟、多产、过度使用避孕药以及早年分娩等存在紧密联系^[8]。近年来, 由于人们生活习惯的转变, 宫颈癌临床发病率呈现日益年轻化趋势, 对我国女性生命健康造成了严重损害^[9]。宫颈癌患者缺乏明显临床特征。以往报道称, 随着宫颈癌相关检测技术不断进步, 宫颈癌患者病死率也越来越低^[10]。故选择一种准确可靠宫颈癌诊断方法非常重要。

IVIM-DWI技术利用多b值DWI扫描序列, 并经双指数曲线拟合目标组织之中信号衰减情况, 所示参数能够有效反映水分子扩散状态及毛细血管网之中血液流动造成的扩散效应^[11-12]。D*主要代表血流灌注扩散运动情况; f主要指在整个体素容积之中毛细血管容积占比, 可以反映微循环灌注信息; D与ADC主要反映组织里面水分子弥散变化。本研究显示, 与正常宫颈组织相比, 宫颈癌D、f、ADC显著减小。分析原因: 宫颈癌细胞一般增殖较快, 细胞数目与细胞之中蛋白质合成明显增多, 限制了水分子扩散运动, 从而导致D、ADC变小; 宫颈癌细胞之间排列紧密, 因此间质压力升高, 压迫到病灶中血管, 使得毛细血管血流量降低, 同时宫颈腺管内腺体合成与导管之中液体流动亦能放大肿瘤扩散效应, 导致微循环灌注效应变弱, 故f值减小^[13-14]。叶瑞婷等^[15]研究表明, 宫颈癌组织D*明显小于正常宫颈组织。但本研究中两组D*无显著差异。考虑该差异与以下原因有关: (1)D*具有较差稳定性与检测重复性, 导致其测量结果具有一定程度偏差; (2)采用的MR设备以及b值选取差异, 影响到研究结果; (3)样本量、病理类型等存在较大差异也会影响研究结果。本研究发现, 宫颈癌分化程度越低, D、ADC越小。可能因为分化程度越低, 病灶细胞数越多, 导致其密度增加, 细胞异型性也更大, 核浆比升高, 细胞外空间明显变小, 影响到细胞外水分子扩散行为^[16]。

肿瘤标志物主要为人体血液内可以反映恶性肿瘤疾病发生、发展情况及在治疗之后出现相应反应的特征性物质, 其表达水平可将癌细胞数目变化、增殖、凋亡与扩散等状态直接反映出来, 故近年来已经在肿瘤病变筛查以及诊断中得到广泛应用。以往有研究表明, 恶性肿瘤患者产生典型症状与影像学变化前大约几个月, 部分血清肿瘤标志物水平就有升高变化, 从而为早期诊治提供指导^[17]。本研究发现, 与对照组相比, 宫颈癌组血清CA125、CA199、CEA及SCCA水平明显升高, 与张瑜^[18]研究结果相符。说明宫颈癌患者血清CA125、CA199、CEA及SCCA存在表达异常升高变化, 可辅助宫颈癌临床诊断。CA125属于人体广谱肿瘤标志物, 其于肺癌、上皮性卵巢癌、输卵管癌以及子宫内膜癌等恶性肿瘤患者血液中均呈现明显升高变化。以往研究指出, 高表达CA125可为宫颈癌诊断与患者预后评估提供指导^[19]。CA199属于糖链抗原, 主要合成于消化道肿瘤细胞。相关研究表明, 卵巢癌患者CA199具有高表达变化, 且和CA125表达水平范围互补^[20]。CEA属于蛋白多糖复合物, 主要于胚胎时胃肠道、胰腺以及肝脏中合成并分泌, 正常人血清里面可有微量表达。CEA亦为广谱肿瘤标志物, 可以反映多种肿瘤病变, 为肺癌、大肠癌以及乳腺癌等临床诊断、病情发展以及预后判定提供指导^[21-23]。SCCA属于糖蛋白物质, 主要分布在鳞状上皮细胞癌胞质内, 特别是非角化癌细胞内具有较高水平SCCA, 恶性鳞状上皮细胞可以合成大量SCCA并且进入血液循环系统, 导致外周血SCCA表达上调, 故能够通过检测血清SCCA指导宫颈癌病变临床诊断, 特别是宫颈癌鳞癌诊断^[24-26]。本研究显示, 宫颈癌分化程度越低, 血清CA125、CA199、CEA、SCCA水平越高。主要由于这些肿瘤标志物参与了宫颈癌生长以及浸润, 分化程度越低, 恶性程度越高, CA125、CA199、CEA、SCCA表达随之升高。本研究进一步创新性分析发现, IVIM-DWI参数(D、f、ADC)联合CA125、CA199、CEA、SCCA诊断宫颈癌AUC达0.992, IVIM-DWI参数(D、ADC)联合CA125、CA199、CEA、SCCA评估高分化AUC达0.965, 具有较高宫颈癌诊断效能及分化程度评估价值。

(下转第169页)

