

论 著

多模式MRI联合CA125、CA153、CA199预测乳腺癌术后复发转移的临床价值研究*

梁云^{1,3} 肖运平² 主晓磊³
潘丽³ 刘萌³ 裘娟^{3,*}

- 1.广西中医药大学附属瑞康医院医学影像科(广西 南宁 530011)
2.广西柳州市人民医院医学影像科(广西 柳州 545006)
3.广西桂林市中医医院医学影像科(广西 桂林 541002)

【摘要】目的 探讨多模式MRI联合血清糖类抗原CA125、CA153、CA199预测乳腺癌术后复发转移的临床价值。方法 分析2018年6月至2021年6月在我院行乳腺癌根治术的486例患者临床资料，按术后复发转移情况分为复发转移组(65例)和未复发转移组(421例)，比较两组多模式MRI检查相关参数[转移常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、表观弥散系数(ADC)]以及血清CA125、CA153、CA199水平差异，ROC曲线分析多模式MRI联合血清肿瘤标志物检查对乳腺癌术后复发转移的预测价值。结果 与未复发转移组比较，复发转移组绝经情况、肿瘤大小、肿瘤分期差异均有统计学意义($P<0.05$)；复发转移组 K^{trans} 、 K_{ep} 均高于未复发转移组($P<0.05$)，ADC值低于未复发转移组($P<0.05$)；复发转移组血清CA125、CA153、CA199水平均高于未复发转移组($P<0.05$)；ROC结果显示， K^{trans} 、 K_{ep} 、ADC值、血清CA125、CA153、CA199单独诊断乳腺癌术后复发转移的AUC分别为0.768、0.852、0.735、0.914、0.927、0.859($P<0.05$)，联合诊断的AUC为0.978($P<0.05$)。结论 多模式MRI联合CA125、CA153、CA199对乳腺癌术后复发转移具有较好的预测价值，值得推广应用。

【关键词】乳腺癌术后；复发转移；多模式MRI；糖类抗原125；糖类抗原153；糖类抗原199
【中图分类号】R737.9
【文献标识码】A
【基金项目】广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-C20221691)；北京医学奖励基金会科研课题(YXJL-2022-0665-0212)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.029

Clinical Value of Multi-modal MRI Combined with CA125, CA153 and CA199 in Predicting Postoperative Recurrence and Metastasis of Breast Cancer*

LIANG Yun^{1,3}, XIAO Yun-ping², ZHU Xiao-lei³, PAN Li³, LIU Meng³, QIU Juan^{3,*}.
1.Department of Medical Imaging, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi, China
2.Department of Medical Imaging, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi, China
3.Department of Medical Imaging, Guilin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guilin 541002, Guangxi, China

ABSTRACT
Objective To explore the clinical value of multi-modal MRI combined with carbohydrate antigen (CA) 125, CA153 and CA199 in predicting postoperative recurrence and metastasis of breast cancer. **Methods** Analyzed the clinical data of 486 patients who underwent radical mastectomy in our hospital from June 2018 to June 2021. They were divided into recurrence and metastasis group (65 cases) and in non-recurrence and metastasis group (421 cases) according to postoperative recurrence and metastasis. The related parameters of multi-modal MRI [transfer constant (K^{trans}), rate constant (K_{ep}), apparent diffusion coefficient (ADC)] and serum CA125, CA153 and CA199 levels were compared between the two groups. ROC curve was used to analyze the predictive value of multi-modal MRI combined with serum tumor marker detection on recurrence and metastasis after breast cancer surgery. **Results** There were statistically significant differences in menopause status, tumor diameter and tumor staging in recurrence and metastasis group compared with those in non-recurrence and metastasis group ($P<0.05$). K^{trans} and K_{ep} in recurrence and metastasis group were higher than those in non-recurrence and metastasis group ($P<0.05$) while ADC value was lower than that in non-recurrence and metastasis group ($P<0.05$). The levels of serum CEA, CA125 and CA153 were higher in recurrence and metastasis group than those in non-recurrence and metastasis group ($P<0.05$). ROC results showed that the AUCs of K^{trans} , K_{ep} , ADC value, serum CA125, CA153 and CA199 in the diagnosis of recurrence and metastasis after breast cancer surgery were 0.768, 0.852, 0.735, 0.914, 0.927 and 0.859 respectively ($P<0.05$). The AUC of combined diagnosis was 0.978 ($P<0.05$). **Conclusion** Multi-modal MRI combined with CA125, CA153 and CA199 has a good predictive value on recurrence and metastasis after breast cancer surgery. **Keywords:** After Breast Cancer Surgery; Recurrence and Metastasis; Multi-modal MRI; Carbohydrate Antigen 125; Carbohydrate Antigen 153; Carbohydrate Antigen 199

乳腺癌是我国发病率较高的恶性肿瘤之一，数据表明，2020年我国新增乳腺癌病理41.6万例，新增乳腺癌相关死亡病例11.7万例^[1]，表明当前我国乳腺癌负担仍处于较高水平。外科手术切除肿瘤病灶是多数乳腺癌患者的首选治疗方式，手术范围包括乳房切除和淋巴结清扫，配合术后辅助治疗能明显提高患者生存率，并一定程度上减少患者复发风险，但仍有部分患者在术后存在复发转移^[2]。因此需要寻找早期预测乳腺癌术后复发转移风险的可靠方法，以进一步提高患者术后生存率。随着影像学技术的发展，联合多模式的MRI成像在癌症诊断和病情评估方面的应用愈发广泛^[3]，既往研究认为多模式MRI可能具有乳腺癌术后复发的预测作用^[4]。除影像学检查以外，糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、CA153、CA199等血清肿瘤标志物水平对于乳腺癌诊断以及术后监测具有一定参考价值^[5]，但其单独应用于乳腺癌术后复发转移的预测价值有限。基于此，本文探究了多模式MRI联合血清肿瘤标志物检查对乳腺癌术后复发转移的预测价值，为进一步降低乳腺癌术后复发转移率，提高患者生存率提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年6月至2021年6月在我院行乳腺癌根治术患者486例，根据术后1年复发转移情况分为复发转移组65例、未复发转移组421例。
纳入标准：术后病理结果证实为乳腺癌；经辅助放、化疗治疗、内分泌治疗、靶向治疗等；患者及家属对本研究知情同意。排除标准：非原发性乳腺癌或合并其他恶性肿瘤患者；MRI成像结果欠佳；合并凝血功能障碍、血液系统疾病。其中复发转移组65例年龄(49.07±4.95)岁；未复发转移组421例年龄(48.69±5.86)岁。本研究经伦理委员会批准。
1.2 观察指标 (1)临床资料：收集两组患者年龄，身体质量指数，乳腺癌病程，婚姻、生育、月经情况，乳腺癌家族史，肿瘤位置、大小，肿瘤分期，HER2状态等临床资料。(2)多模式MRI相关参数：所有患者均在治疗前进行多模态MRI检查，患者俯卧位，采用高场强乳腺专用线圈MR扫描设备进行检查，扫描序列包括平扫：横轴位T₁WI；横轴位、矢状位脂肪抑制T₂WI；肘静脉注射对比剂进行动态增强扫描(DCE)；自旋平面回波成像序列进行扩散张量成像(DWI)。将数据上传至工作站，由影像学专家划分感兴趣

【第一作者】梁云，女，副主任医师，主要研究方向：乳腺影像诊断。E-mail: 19109923@qq.com
【通讯作者】裘娟，女，副主任医师，主要研究方向：乳腺影像诊断。E-mail: 89416160@qq.com

区, 获得乳腺癌病灶多模式MRI相关参数容量转移常数(K^{trans})、速率常数(K_{ep})、表观弥散系数(ADC)。(3)血清肿瘤标志物: 治疗前采集患者空腹静脉血5mL, 采用酶联免疫法检测血清CA125、CA153、CA199水平。(4)复发转移情况: 嘱患者术后1年内每3个月复查, 之后每半年复查, 记录2年内经影像学检查及病理活检证实的原病灶区域内复发或淋巴结、远处转移情况, 随访截止至2023年6月。

1.3 统计学方法 统计学分析采用SPSS 24.0软件, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用独立样本t检验, 计数资料用n(%)表示, 组内比较用 χ^2 检验, ROC曲线用于分析多模式MRI、血清肿瘤标志物检查对于乳腺癌术后复发转移预测价值, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 与未复发转移组比较, 复发转移组绝经情况、肿瘤大小、肿瘤分期差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组临床资料比较[n(%)]

项目	复发转移组 (n=65)	未复发转移组 (n=421)	χ^2/t	P
年龄(岁)	49.07±4.95	48.69±5.86	0.496	0.620
身体质量指数(kg/m ²)	22.79±1.50	22.34±1.87	1.850	0.064
婚姻情况				
[n(%)] 已婚	42(64.42)	295(70.07)	0.788	0.375
[n(%)] 未婚	23(35.38)	126(29.93)		
生育情况				
[n(%)] 已育	39(60.00)	263(62.47)	0.416	0.702
[n(%)] 未育	26(40.00)	158(37.53)		
月经情况				
[n(%)] 已绝经	30(46.15)	138(32.02)	5.038	0.025
[n(%)] 未绝经	35(53.85)	293(67.98)		
乳腺癌家族史[n(%)]	37(56.92)	110(26.13)	25.309	<0.001
肿瘤位置				
[n(%)] 左胸	34(52.31)	195(46.32)	0.811	0.368
[n(%)] 右胸	31(47.69)	226(53.68)		
肿瘤大小(cm)	4.59±1.38	3.77±1.29	4724	<0.001
肿瘤分期				
[n(%)] I 期	16(52.31)	115(27.32)	39.999	<0.001
[n(%)] II 期	17(26.15)	238(56.53)		
[n(%)] III 期	32(49.23)	68(16.15)		
HER2阳性[n(%)]	14(21.54)	57(13.54)	2.888	0.089

2.2 两组多模式MRI参数比较 复发转移组 K^{trans} 、 K_{ep} 均高于未复发转移组($P < 0.05$), ADC值低于未复发转移组($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组多模式MRI参数比较

组别	例数	K^{trans} (/min)	K_{ep} (/min)	ADC值($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
复发转移组	65	0.69±0.14	1.26±0.32	0.84±0.15
未复发转移组	421	0.52±0.10	0.84±0.20	0.97±0.14
t		12.016	14.347	6.900
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较 复发转移组血清CA125、CA153、CA199水平均高于未复发转移组($P < 0.05$), 见表3。

表3 两组血清肿瘤标志物水平比较

组别	例数	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	CA199(U/mL)
复发转移组	65	72.66±10.68	64.25±10.81	68.50±17.84
未复发转移组	421	55.75±5.86	46.48±3.54	46.36±10.37
t		18.940	11.363	14.277
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多模式MRI联合血清肿瘤标志物检查对乳腺癌术后复发转移的诊断效能分析 ROC结果显示, K^{trans} 、 K_{ep} 、ADC值、血清CA125、CA153、CA199单独诊断乳腺癌术后复发转移的AUC分别为0.768、0.852、0.735、0.914、0.927、0.859($P < 0.05$), 联合诊断的AUC为0.978($P < 0.05$), 见表4、图1。

2.5 典型病例(见图2-4)

表4 多模式MRI联合血清肿瘤标志物检查对乳腺癌术后复发转移的诊断效能分析

项目	AUC	Cut-off值	敏感性(%)	特异性(%)	P	95%CI
K^{trans}	0.768	0.70/min	60.00	87.41	<0.001	0.697~0.777
K_{ep}	0.852	1.18/min	64.62	92.87	<0.001	0.818~0.883
ADC值	0.735	$0.98 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	63.08	76.48	<0.001	0.693~0.774
CA125	0.914	64.28 U/mL	80.00	93.82	<0.001	0.885~0.937
CA153	0.927	50.52 U/mL	84.62	96.20	<0.001	0.901~0.949
CA199	0.859	62.16 U/mL	67.69	93.35	<0.001	0.825~0.889
联合诊断	0.978	/	98.46	71.97	<0.001	0.961~0.989

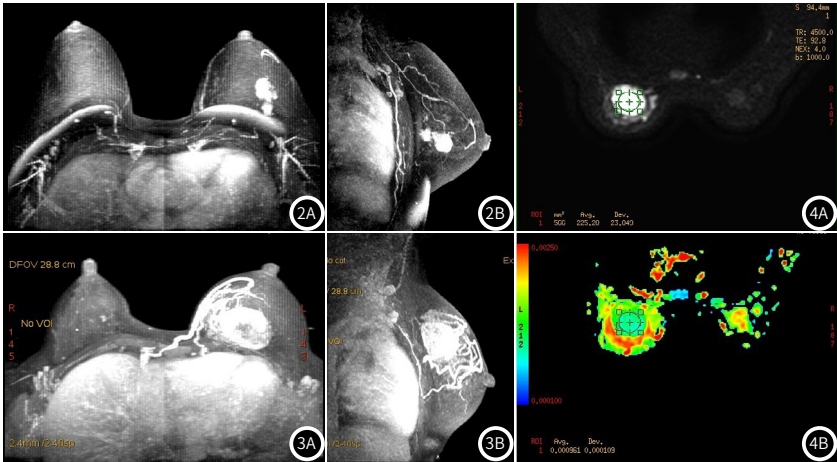
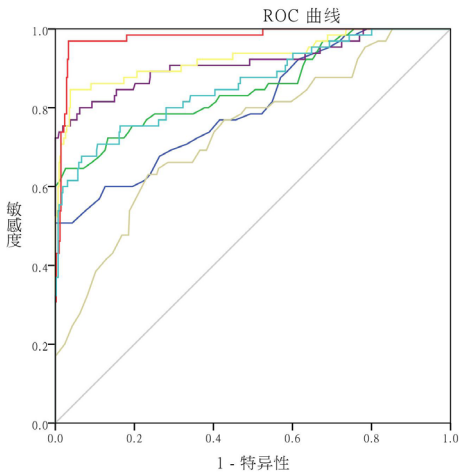


图1 ROC曲线图。

图2A-图2B 未复发转移组病例; 女, 51岁, MIP图显示左乳肿瘤供血血管不多, 2018年12月确诊乳腺癌并规范治疗, 截至2023年6月未见复发或转移。
图3A-图3B 复发转移组病例; 女, 39岁, MIP图显示左乳肿瘤供血血管相当丰富, 2019年5月确诊乳腺癌并规范治疗, 于2021年2月同侧胸壁肿瘤复发。
图4A-图4B 复发转移组病例; DWI, 病灶扩散受限呈团块状高信号, ADC值减低, $0.96 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

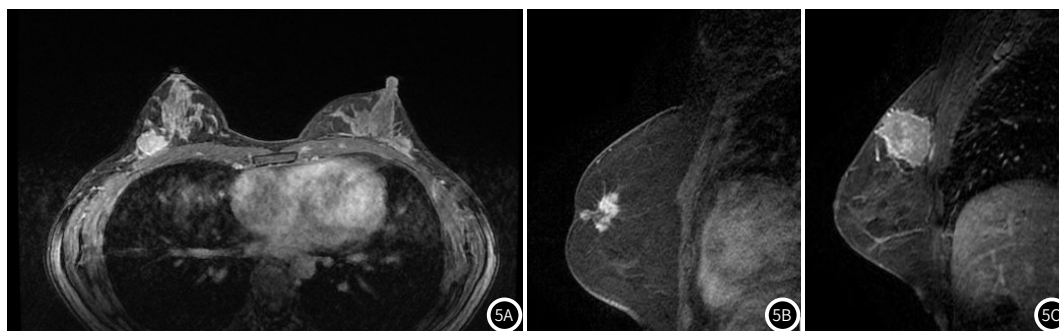


图5A-图5C 复发转移组典型病例；左图：肿瘤紧邻胸壁，乳后间隙消失；中图，肿瘤紧邻乳头，且乳头受牵拉回缩，导致乳头凹陷；右图，肿瘤紧邻皮肤，皮下脂肪间隙消失。

3 讨论

乳腺癌术后复发转移是影响患者生存预后的重要因素。本研究中486例乳腺癌术后患者在术后2年内有65例出现复发转移，占比1.3%。一项研究结果显示，乳腺癌患者乳房切除术后局部复发率约2.8%~4.0%，远处转移率约为13%^[6]，略高于本研究结果，可能是由于其随访时间较长，故观察到复发和转移的可能性更高。本研究中，复发转移组已绝经率、肿瘤大小、肿瘤分期更高，表明乳腺癌患者的月经情况以及肿瘤发展程度与术后复发转移相关，提示早期对术后复发转移进行预测的重要性。

过去MRI对乳腺癌的诊断和评估主要依靠影像学专家根据MRI成像结果中病灶形态、强化特征进行评价(见图5)，主观性较强。多模式MRI能够在结合不同序列模式下的MRI成像数据，分析病灶的血流动力学信息、水分子运动情况，获取更为客观准确的病灶信息^[7]。既往研究表明基于MRI的影像组学参数具有预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的作用^[8]。在多模式MRI中，DCE-MRI参数 K^{trans} 、 K_{ep} 反映了病灶组织的血浆渗透率，而DWI参数ADC则评估了病灶的水分子扩散情况。本研究中，复发转移组 K^{trans} 、 K_{ep} 均高于未复发转移组，而ADC值低于未复发转移组，与既往研究结果一致^[9-10]，表明采用多模式MRI对乳腺癌术后复发转移可能具有一定预测价值。笔者认为，肿瘤病灶内血管丰富，毛细血管渗透压较高，因此乳腺癌术后复发转移患者 K^{trans} 、 K_{ep} 更高表明了此类患者肿瘤内部有更多能为其生长提供营养的血管，增加了肿瘤转移和复发的风险；ADC值受到病灶内细胞密度等因素的影响，且既往研究认为ADC值对侵袭性乳腺癌患者淋巴结转移具有较高的预测价值^[11]，本研究中乳腺癌术后复发转移患者ADC较低可能是由于肿瘤组织中细胞、血管密度较高，故水分子弥散程度较低。血清肿瘤标志物是乳腺癌患者必不可少的实验室检查项目。本研究中，复发转移组血清CA125、CA153、CA199水平平均高于未复发转移组，与既往研究结果相同^[12-13]，表明乳腺癌术后复发转移患者血清肿瘤标志物水平更高，提示CA125、CA153、CA199对乳腺癌术后患者预后可能具有预测价值。

影像学联合血清肿瘤标志物检查能够提高肿瘤病情评估的准确性。研究表明，MRI联合血清肿瘤标志物对评估乳腺癌新辅助化疗后肿瘤变化以及转移风险具有潜在价值^[14]。李玉舟等^[15]通过构建给予MRI影像组学参数和临床资料的三阴性乳腺癌患者术后复发预测模型的AUC为0.829。本研究中，ROC结果显示， K^{trans} 、 K_{ep} 、ADC值、血清CA125、CA153、CA199单独诊断乳腺癌术后复发转移的AUC分别为0.768、0.852、0.735、0.914、0.927、0.859，而联合诊断的AUC为0.978，高于上述单一指标，表明多模式MRI联合血清肿瘤标志物检查对乳腺癌术后复发转移具有较好的预测价值。

综上所述，乳腺癌术后复发转移患者 K^{trans} 、 K_{ep} 以及血清CA125、CA153、CA199水平较高，ADC值较低，多模式MRI联合上述血清肿瘤标志物检查对乳腺癌术后复发转移具有较好的预测价值，值得推广应用。

参考文献

- [1]Cao W,Chen HD,Yu YW,et al.Changing profiles of cancer burden worldwide and in China:a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J].Chin Med J (Engl),2021,134(7):783-791.
- [2]金泽宇,陆裕杰,陈伟国,等.乳腺癌术后局部区域复发及再手术选择的相关因素分析[J].中华外科杂志,2019,57(5):366-372.
- [3]黄瑞岁,丁可,林彬,等.多模式MRI对非肿块型乳腺癌的诊断价值研究[J].医学影像学杂志,2021,31(6):997-1001.
- [4]黑欢欢,冯忠波,王梦祥.基于多模式MRI列线图治疗前评估对乳腺癌术后复发的预测价值[J].临床放射学杂志,2022,41(7):1276-1281.
- [5]王峰,刘杰,曲根宝,等.多种血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的意义[J].标记免疫分析与临床,2021,28(5):753-755,804.
- [6]Wan A,Liang Y,Chen L,et al.Association of long-term oncologic prognosis with minimal access breast surgery vs conventional breast surgery[J].JAMA Surg,2022,157(12):e224711.
- [7]Peng C,Zhang Y,Zheng J,et al.IMIIN:an inter-modality information interaction network for 3D multi-modal breast tumor segmentation[J].Comput Med Imaging Graph,2022,95:102021.
- [8]赵楠楠,朱芸,汤晓敏,等.基于瘤内及瘤周MRI影像组学列线图预测乳腺癌腋窝淋巴结转移[J].磁共振成像,2023,14(3):81-87,94.
- [9]王硕,辛宇强,彭飞,等.动态增强磁共振成像影像学参数联合CD55基因表达在乳腺癌预后评估中的效能研究[J].中国医学装备,2022,19(11):74-78.
- [10]胡善林,罗建芳,聂云凤,等.DWI表现扩散系数值预测乳腺癌预后的价值[J].放射学实践,2021,36(5):601-605.
- [11]Dai X,Shen Y,Gao Y,et al.Correlation study between apparent diffusion coefficients and the prognostic factors in breast cancer[J].Clin Radiol,2023,78(5):347-355.
- [12]Zhang J,Huang Y,Chen J,et al.Potential of combination of DCE-MRI and DWI with serum CA125 and CA199 in evaluating effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J].World J Surg Oncol,2021,19(1):284.
- [13]翟耀君,万东民,褚瑞军,等.ABCG2基因多态性联合血清CA153、CEA预测乳腺癌术后复发的价值[J].临床和实验医学杂志,2022,21(19):2080-2084.
- [14]赵媛媛,王帅力,高晓莉.血清铁蛋白、癌胚抗原、糖类抗原15-3联合检测在乳腺癌诊断、复发转移预测中的价值分析[J].癌症进展,2022,20(9):956-958.
- [15]李玉舟,隋愿,金红瑞,等.基于MRI影像组学三阴性乳腺癌保乳术后肿瘤复发的预测模型构建及其应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(3):103-106.

(收稿日期:2023-11-03)

(校对编辑:谢诗婷)