

· 论著 ·

超声弹性成像参数结合肿瘤标志物鉴别原发性肝癌TNM分期的价值分析

宗燕君* 买牧春 高小盼

安阳市肿瘤医院超声医学科(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 分析超声弹性成像(UE)参数结合肿瘤标志物鉴别原发性肝癌(PHC)TNM分期的价值。**方法** 回顾性分析本院于2017年12月至2022年12月收治的经病理学检查确诊的243例PHC患者的临床资料,所有患者均行UE检查及血清肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA199)]水平检测。根据TNM分期将PHC患者分为早期(I~II期)组($n=99$)、晚期(III~IV期)组($n=144$),比较两组UE参数(UC评分、应变比值)及肿瘤标志物水平,分析UE参数、肿瘤标志物水平对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值。**结果** 晚期组UE评分、应变比值、血清AFP、CEA、CA199水平均高于早期组($P<0.05$);UE评分、应变比值联合鉴别诊断PHC患者TNM分期的灵敏度为87.50%、特异度为82.83%、曲线下面积(AUC)为0.877,其中灵敏度高于单独诊断,AUC也高于单独诊断($P<0.05$),特异度与单独诊断基本一致;肿瘤标志物AFP、CEA、CA199联合鉴别诊断PHC患者TNM分期的灵敏度、特异度、AUC为79.17%、84.85%、0.862,其中灵敏度高于单独诊断,AUC也高于单独诊断($P<0.05$),特异度与单独诊断基本一致;UE参数联合肿瘤标志物鉴别诊断PHC患者TNM分期的灵敏度、特异度、AUC为94.44%、81.82%、0.935,灵敏度高于单独诊断,AUC也高于单独诊断($P<0.05$),特异度与单独诊断基本一致。($P>0.05$)。**结论** UE参数、肿瘤标志物均对PHC患者TNM分期具有鉴别价值,但两者联合鉴别效能更高。

【关键词】 超声弹性成像; 肿瘤标志物; 原发性肝癌; 肿瘤分期

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.5.028

Analysis of the Value of Ultrasound Elastic Imaging Parameters Combined with Tumor Markers in Differentiating TNM Staging of Primary Liver Cancer

ZONG Yan-jun*, MAI Mu-chun, GAO Xiao-pan.

Department of Ultrasound Medicine, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the value of ultrasonic elastography (UE) parameters combined with tumor markers in differentiating TNM staging of primary liver cancer (PHC). **Methods** The clinical data of 243 patients with PHC admitted to our hospital from December 2017 to December 2022 and confirmed by pathological examination were retrospectively analyzed. All patients underwent UE examination and serum tumor markers [alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), and sugar chain antigen (CA199)] levels detection. PHC patients were divided into early stage (stage I~II) group ($n=99$) and late stage (stage III~IV) group ($n=144$) based on TNM staging. The UE parameters (UC score, strain ratio) and tumor marker levels in the two groups were compared, and the differential diagnostic value of UE parameters and tumor marker levels for TNM staging of PHC patients was analyzed. **Results** The UE score, strain ratio and the levels of serum AFP, CEA, and CA199 in the late stage group were higher than those in the early stage group ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, and area under curve (AUC) of the combination of UE score and strain ratio in the differential diagnosis of TNM staging in patients with PHC were 87.50%, 82.83%, and 0.877, respectively, and the sensitivity was higher than that of single diagnosis, and the AUC was also higher than that of single diagnosis ($P<0.05$), but the specificity was basically the same as that of single diagnosis. The sensitivity, specificity, and AUC of the combined differential diagnosis of tumor markers AFP, CEA, and CA199 for TNM staging in patients with PHC were 79.17%, 84.85%, and 0.862, respectively, and the sensitivity was higher than that of single diagnosis, and the AUC was also higher than that of single diagnosis ($P<0.05$), but the specificity was basically the same as that of single diagnosis. The sensitivity, specificity, and AUC of UE parameters combined with tumor markers in the differential diagnosis of TNM staging in patients with PHC were 94.44%, 81.82%, and 0.935, respectively, and the sensitivity was higher than that of single diagnosis, and the AUC was also higher than that of single diagnosis ($P<0.05$), but the specificity was basically the same as that of single diagnosis. ($P>0.05$). **Conclusion** UE parameters and tumor markers have differential value for TNM staging of PHC patients, but the combined identification of the two is more effective.

Keywords: Ultrasound Elastic Imaging; Tumor Markers; Primary Liver Cancer; Tumor Staging

原发性肝癌(PHC)是我国常见的恶性肿瘤之一,绝大多数为肝细胞癌,其病因尚未明确^[1]。PHC早期无明显症状,但其病情进展快,多数患者就诊时就已处于疾病的中晚期^[2]。相关研究显示^[3],随着肝癌分期的升高,PHC患者5年生存率快速降低,其中I、II期PHC患者的5年生存率约为31%,III、IV期PHC患者的5年生存率仅为11%,而IVB期PHC患者的5年生存率不足3%。因此,临床需尽早诊断PHC并明确TNM分期,进而合理制定治疗方案,从而有效控制肿瘤生长、浸润及转移。目前,肝脏疾病的鉴别诊断主要依靠于超声检查,具有价格便宜、操作便捷、无创性的优势,其中超声弹性成像(UE)是临床常用方法,主要通过区分肿瘤、肌肉、纤维及脂肪等组织的弹性系数,从而进行定性定量分析^[4]。甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA199)均为非特异性肿瘤标志物,常用于消化道恶性肿瘤的研究,能够对肿

瘤进行有效的筛查、诊断、治疗和预后评估^[5-6]。既往研究多报道UE参数、肿瘤标志物与肝癌患者TNM分期的相关性以及对PHC的诊断价值^[7-8],而UE参数结合肿瘤标志物对PHC患者TNM分期的鉴别诊断如何尚需探讨明确,故本研究通过检测PHC患者的UE评分、应变比值以及肿瘤标志物水平,分析其联合应用对PHC患者TNM分期的鉴别价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[9]中PHC的相关诊断标准;初诊患者,均经病理学检查确诊为PHC;均行UE检查及肿瘤标志物检查;TNM分期明确;临床资料完整。排除标准:合并其它肝脏疾病;孕妇或哺乳期女性;合并心脑血管

【第一作者】宗燕君,女,主治医师,主要研究方向:肿瘤超声造影, E-mail: zongyanjun3519@163.com

【通讯作者】宗燕君

功能不全、血液疾病、自身免疫疾病患者；肝脏以外其他部位恶性肿瘤者；精神疾病者。

根据上述标准选取2017年12月至2022年12月安阳市肿瘤医院收治的经病理学检查确诊的243例PHC患者为研究对象进行回顾性分析，其中男152例，女91例；年龄32~75岁，平均(53.98±9.41)岁；体质量指数(BMI)为19.42~26.83kg/m²，平均(23.21±2.27)kg/m²；分化程度：低分化46例、中分化172例、高分化25例；TNM分期：Ⅰ期29例、Ⅱ期70例、Ⅲ期113例、Ⅳ期31例。本研究经伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 UE检查 采用LOGIQ E8彩色多普勒超声诊断仪(美国GE)进行检查，使用高频线阵探头，频率为5.0~12.0MHz，在检查开始之前嘱咐患者禁食12h，检查开始患者取仰卧位，完全暴露肝腹部，使用探头确定病灶位置，将模式调整为弹性成像，嘱咐患者屏气，根据大血管搏动所产生的压力，压迫肝脏组织所产生的形变行UE检查，同时检查过程中避开大血管，获得清晰病灶图像后，调整感兴趣区取样框位置及大小，从而选取感兴趣区(至少>病灶范围两倍)，获得动态图像后，进行冻结从而获得静态图像，评估UE评分及应变比值(B/A)。

1.2.2 肿瘤标志物水平检测 入院后抽取所有患者清晨空腹状态的静脉血，以3500r/min的速度进行离心，离心10min后，取上层清液，置于-20℃保存。血清AFP、CEA、CA199检测采用电化学发光免疫法，严格按照检测试剂盒进行操作。各肿瘤标志物阳性评估标准：AFP>7ng/mL，CEA>5ng/mL，CA199>39U/mL。

1.3 观察指标 (1)比较早期组、晚期组的一般资料；(2)比较早期组、晚期组的UE参数和肿瘤标志物水平；(3)UE参数对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值分析，其中任一项诊断为晚期PHC即认为联合诊断为晚期PHC，统计灵敏度、特异度、最佳截断值(cut-off值)、曲线下面积(AUC)和95%CI；(4)肿瘤标志物水平对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值分析，其中任一项诊断为晚期PHC即认为联合诊断为晚期PHC，统计灵敏度、特异度、cut-off值、AUC和95%CI；(5)UE参数、肿瘤标志物水平单项及联合对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值分析，其中任一项诊断为晚期PHC即认为联合诊断为晚期PHC，统计灵敏度、特异度、cut-off值、AUC和95%CI。

1.4 统计学方法 以SPSS 23.0统计学软件行数据分析，计量资料均行正态性检验，符合正态分布的资料以“(x̄±s)”描述，组

间比较采用独立样本t检验，不符合正态分布的资料以“M(Q1，Q3)”描述，采用Mann-Whitney U检验；计数资料以“n/%”描述，采用检验；绘制ROC曲线，用AUC评价UE参数联合肿瘤标志物对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较早期组和晚期组一般资料 早期组和晚期组患者性别、年龄、BMI、分化程度比较，差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 比较早期组和晚期组UE参数、肿瘤标志物水平 晚期组UE评分、应变比值、血清AFP、CEA、CA199水平均高于早期组(P<0.05)。见表2。

2.3 UE参数对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值 UE评分、应变比值联合鉴别诊断PHC患者TNM分期的灵敏度均高于单独诊断，AUC也高于单独诊断(Z=2.068、2.271，P=0.039、0.023)，特异度与单独诊断基本一致。见表3、图1。

2.4 肿瘤标志物对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值 AFP、CEA、CA199联合鉴别诊断PHC患者TNM分期的灵敏度高于单独诊断，AUC也高于单独诊断(Z=2.049、3.476、3.886，P=0.041、<0.001、<0.001)，特异度与单独诊断基本一致。见表4、图2。见表4、图2。

2.5 UE参数、肿瘤标志物单项及联合对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值 UE参数联合肿瘤标志物鉴别诊断PHC患者TNM分期的灵敏度高于单独诊断，AUC也高于单独诊断(Z=2.017、2.680，P=0.044、0.007)，特异度与单独诊断基本一致。见表5、图3。

表1 早期组和晚期组一般资料比较

一般资料	早期组(n=99)	晚期组(n=144)	χ ² /t值	P值
性别[n(%)]				
男	60(60.61)	92(63.89)	0.270	0.603
女	39(39.39)	52(36.11)		
年龄(岁)	53.78±9.36	54.12±9.47	0.276	0.783
BMI(kg/m ²)	23.28±2.37	23.17±2.21	0.370	0.712
分化程度				
低分化	24(24.24)	22(15.28)	3.116	0.211
中分化	65(65.66)	107(74.31)		
高分化	10(10.10)	15(10.42)		

表2 早期组和晚期组UE参数、肿瘤标志物水平比较

组别	n	UE评分(分)	应变比值	AFP(ng/mL)	CEA(ng/mL)	CA199(U/mL)
早期组	99	3.12±0.37	7.56±1.47	323.31±37.44	22.33(16.09, 27.33)	77.70±18.29
晚期组	144	3.72±0.67	9.82±2.23	382.17±63.89	33.35(22.16, 40.95)	96.62±26.47
t/U值		8.098	8.846	8.242	5.325	6.169
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

表3 UE参数对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值

指标	cut-off值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
UE评分	>3.36分	72.92(105/144)	84.85(84/99)	0.800	0.744~0.849
应变比值	<8.07	70.14(101/144)	86.87(86/99)	0.791	0.734~0.804
联合	--	87.50(126/144)	82.83(82/99)	0.877	0.829~0.916

表4 肿瘤标志物对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值

指标	cut-off值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
AFP	>357.89ng/mL	68.75(99/144)	85.86(85/99)	0.787	0.730~0.837
CEA	>31.65ng/mL	53.47(77/144)	89.90(89/99)	0.726	0.665~0.781
CA199	>96.36U/mL	48.61(70/144)	93.94(93/99)	0.706	0.645~0.763
联合	--	79.17(114/144)	84.85(84/99)	0.862	0.812~0.903

表5 UE参数、肿瘤标志物单项及联合对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值

指标	cut-off值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
UE参数	--	87.50(126/144)	82.83(82/99)	0.877	0.829~0.916
肿瘤标志物	--	79.17(114/144)	84.85(84/99)	0.862	0.812~0.903
联合	--	94.44(136/144)	81.82(81/99)	0.935	0.896~0.962

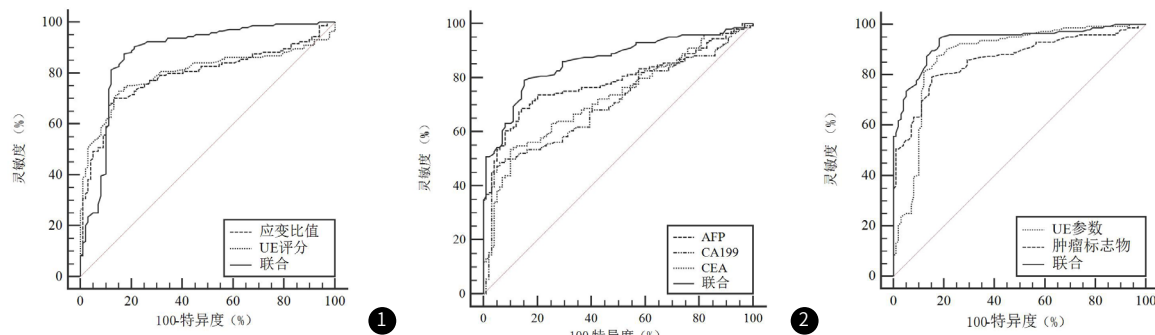


图1 UE参数鉴别诊断PHC患者TNM分期的ROC曲线。图2 肿瘤标志物鉴别诊断PHC患者TNM分期的ROC曲线。图3 UE参数、肿瘤标志物单项及联合鉴别诊断PHC患者TNM分期的ROC曲线。

3 讨论

近年来,随着我国人口老龄化的加剧和人们生活节奏的加快,PHC发病率呈逐年上升趋势^[10]。PHC好发于中老年男性群体,其临床主要表现为肝脏部疼痛、身体消瘦、无力等^[11]。既往研究显示^[12],PHC患者预后与其TNM分期密切相关,PHC早期可通过手术切除、消融等进行治疗,预后较好;而PHC晚期则只能通过化疗、支持治疗等进行干预,预后差。针对不同TNM分期的PHC患者临床上的治疗不完全一致,但总的来说早发现、早诊断、早治疗是重要的,及早的诊断鉴别出PHC患者个体TNM分期有助于临床实施个体化的干预,改善预后情况。

本研究结果显示,晚期组UE评分、应变比值均高于早期组,提示晚期UE的UE评分、应变比值高。病理学作为诊断鉴别PHC的“金标准”,诊断效果良好,但其为有创检查,存在一定的操作风险^[13]。UE主要以一种非侵入方式了解肿瘤组织的硬度或弹性,以明确与病变的内在关联性,从而为疾病的诊疗提供参考依据,故UE受到了医学界的广泛关注,并被应用于甲状腺结节、乳腺癌等疾病的诊断中^[14-15]。TNM分期是国际上通用的临床肿瘤分期,广泛应用于评估肿瘤患者的诊疗与预后,早期PHC患者肿瘤尚未扩散,仅存在于病灶之中,而晚期PHC患者在原有病灶的基础上逐渐向周围浸润或转移,TNM分期越高,恶化程度越严重,病灶长期处于高代谢状态,肿瘤细胞增殖速度快,血流、血管丰富,病灶内部硬度及致密度均升高,且肿瘤细胞侵犯周围组织时会导致纤维结缔组织玻璃样,其实质组织硬化更显著,使得UE评分及应变比值明显提高^[16-17]。此外,本研究通过UE参数鉴别PHC患者TNM分期,结果显示灵敏度、特异度、AUC分别为87.50%、82.83%、0.877,提示UE参数对PHC患者TNM分期具有一定的鉴别价值。但UE仍有一定的局限性,应变比值易受肿瘤大小、病理分级、位置深浅等影响,肿瘤组织间弹性图像有重叠情况,易造成误诊。因此UE需仍联合其他指标以提高对PHC患者TNM分期的鉴别效能。

本研究结果显示,晚期组血清AFP、CEA、CA199水平均高于早期组,提示PHC患者肿瘤标志物水平与TNM分期有关。AFP是目前诊断鉴别PHC最常用的肿瘤标志物,一般情况下成年人血清AFP含量较低,而癌变的肝细胞可以产生AFP,使得血清AFP水平升高^[18]。CEA是一种结肠癌的分离酸性蛋白,是一个广谱性肿瘤标志物,能够反映出多种肿瘤的存在,大肠癌、乳腺癌和肺癌等患者其血清水平明显提高,有研究显示^[19],CEA在PHC患者发生远处转移后血清水平明显升高,能够有效的进行疗效判断、病情发展、监测和预后评估。CA199主要以粘液糖蛋白形式存在,潘春燕等^[20]研究显示,血清CA199在PHC患者中明显升高,且与临床症状具有相关性,与本研究结果相似,共同表明血清CA199有可能作为鉴别诊断PHC患者TNM分期的血清标志物。ROC结果显示肿瘤标志物AFP、CEA、CA199联合鉴别诊断PHC患者TNM分期的灵敏度、AUC均高于单项鉴别,提示肿瘤标志物联合对PHC患者TNM分期有一定的鉴别价值。由于三者均为非特异性肿瘤标志物,其单独鉴别的灵敏度有限,仅依靠单个指标易出现漏诊等情况,而三者联合可优势互补,有助于降低漏诊率,以提高

鉴别效能。

本研究进一步采用ROC曲线分析UE参数联合肿瘤标志物对PHC患者TNM分期的鉴别诊断价值,结果显示联合鉴别的灵敏度、特异度、AUC分别为94.44%、81.82%、0.935,其中灵敏度高于单独诊断,AUC也高于单独诊断,特异度与单独诊断基本一致,提示两者均对PHC患者TNM分期具有鉴别价值,但两者联合鉴别价值更高。UE参数通过观察和评估肿瘤组织硬化病变情况来鉴别PHC患者TNM分期,肿瘤标志物通过其量变鉴别肿瘤分期,二者联应用能够为PHC患者TNM分期提供更多、更准确、更有效的鉴别依据,从而提高了鉴别价值。

综上,UE参数、肿瘤标志物均对PHC患者TNM分期具有鉴别诊断价值,但两者联合鉴别效能更高,且具有检测方便快捷、成本低、创伤小、可重复性强等优势,有助于临床鉴别,从而积极进行干预,改善患者预后。

参考文献

- [1] 梁豪,宋平.早期原发性肝癌诊断中数字化超声诊断系统的应用[J].罕少疾病杂志,2024,31(4):60-61,64.
- [2] 周连杰,张怀亮,张丽,等.阿帕替尼联合TACE术治疗原发性肝癌患者的疗效评价[J].罕少疾病杂志,2023,30(7):59-60.
- [3] 廖功诚,张道明,房爱萍,等.原发性肝癌首诊患者TNM分期的关联因素[J].热带医学杂志,2018,18(4):458-462.
- [4] Wu J,Wang Y,Jin Y.Does ultrasonic elastography show high sensitivity in diagnosing benign and malignant thyroid nodules?[J].Gland Surg,2022,11(1):305-306.
- [5] Zheng Y,Zhu M,Li M.Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma[J].J Cancer Res Clin Oncol,2020,146(10):2439-2446.
- [6] Cristaudo AT,Jennings SB,Morris DL.Comparison of proportion of elevated carcinoembryonic antigen levels in patients with appendiceal and colorectal adenocarcinoma:a systematic review and meta-analysis[J].Anticancer Res,2022,42(9):4217-4235.
- [7] 田苗,高小喻.超声弹性成像参数与肝癌患者TNM分期的相关性分析[J].肿瘤影像学,2022,31(2):187-191.
- [8] 杜江标,崔英,梁新强,等.多种肿瘤标志物对原发性肝癌的诊断价值[J].广西医科大学学报,2020,37(12):2210-2214.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].中华消化外科杂志,2022,21(2):143-168.
- [10] Mejia JC,Pasko J.Primary liver cancers:intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma[J].Surg Clin North Am,2020,100(3):535-549.
- [11] Macias RIR,Monte MJ,Serrano MA,et al.Impact of aging on primary liver cancer:epidemiology,pathogenesis and therapeutics[J].Aging (Albany NY),2021,13(19):23416-23434.
- [12] 汪富涛,徐冰,张典朋,等.原发性肝癌患者血清微囊藻毒素水平与TNM分期的关联及对患者预后的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2019,25(6):930-933.
- [13] Gigante E,Paradis V,Ronot M,et al.New insights into the pathophysiology and clinical care of rare primary liver cancers[J].JHEP Rep,2020,3(1):100174.
- [14] 王伟,张俊伟,鲁雪红.超声弹性成像、增强MRI用于甲状腺风险结节诊断和鉴别诊断[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(2):43-45.
- [15] 刘正敏,易照雄,陈颖,等.CT、超声弹性成像在鉴别乳腺腋窝淋巴结性质中的临床应用价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(12):93-94.
- [16] 刘可,黄妍卓.超声弹性成像检测弹性评分及应变率比值在肝结节性质鉴别中的应用[J].肝脏,2020,25(8):837-839.
- [17] Long H,Xie X,Lin M.ASO author reflections: liver stiffness by ultrasonic elastography-a role in surgical resection for hepatocellular carcinoma[J].Ann Surg Oncol,2022,29(1):337-338.
- [18] Hu X,Chen R,Wei Q,et al.The landscape of alpha fetoprotein in hepatocellular carcinoma:where are we?[J].Int J Biol Sci,2022,18(2):536-551.
- [19] Yoshino K,Osumi H,Ito H,et al.Clinical usefulness of postoperative serum carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer with liver metastases[J].Ann Surg Oncol,2022,29(13):8385-8393.
- [20] 潘春燕,李凤菊,陶亚飞,等.磁共振扩散加权成像联合血清AFP、CA125、CEA、CA199检测在早期原发性肝癌中的诊断价值研究[J].现代生物医学进展,2021,21(23):4527-4530,4553.

(收稿日期:2023-04-25)

(校对编辑:孙晓晴)