

论 著

DCE-MRI定量参数联合血清CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的回顾性研究*

吴俊宏* 李雪萍 孔少龙
杨 健
贵港市人民医院影像科 (广西 贵港 537119)

【摘要】目的 探讨动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)定量参数联合血清癌胚抗原(CEA)、细胞白蛋白19片段(Cyfra21-1)诊断非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移(MLNM)的价值。方法 回顾性分析2020年5月至2022年12月贵港市人民医院收治的147例非小细胞肺癌患者的临床资料,根据术后病理诊断结果分为MLNM组(44例)和非MLNM组(103例)。检测非小细胞肺癌患者术前DCE-MRI定量参数和血清CEA、Cyfra21-1水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析DCE-MRI定量参数联合血清CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌患者发生MLNM的价值。结果 MLNM组 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、血清CEA、Cyfra21-1水平高于非MLNM组($P<0.05$)。 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌发生MLNM的曲线下面积分别为0.758、0.618、0.609、0.643、0.730,联合 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌发生MLNM的曲线下面积为0.872,高于单独诊断。结论 非小细胞肺癌MLNM患者的DCE-MRI参数 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 增加,血清CEA、Cyfra21-1水平升高,联合DCE-MRI参数和血清CEA、Cyfra21-1检测可提高对MLNM的诊断效能。

【关键词】非小细胞肺癌;纵隔淋巴结转移;动态对比增强磁共振成像;癌胚抗原;细胞白蛋白19片段
【中图分类号】R445.2
【文献标识码】A
【基金课题】2020年度广西医药卫生自筹经费科研课题(20200811)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.09.017

Retrospective Study of DCE-MRI Quantitative Parameters Combine with Serum CEA and Cyfra21-1 in the Diagnosis of Mediastinal Lymph Node Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer*

WU Jun-hong*, LI Xue-ping, KONG Shao-long, YANG Jian.
Department of Imaging, Guigang City People's Hospital, Guigang 537119, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

ABSTRACT
Objective To investigate the value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) quantitative parameters combine with serum carcinoembryonic antigen (CEA) and cell albumin 19 fragment (Cyfra21-1) in the diagnosis of mediastinal lymph node metastasis (MLNM) in non-small cell lung cancer. **Methods** The clinical data of 147 non-small cell lung cancer patients who were admitted to Guigang People's Hospital from May 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed, patients were divided into MLNM group (44 cases) and non-MLNM group (103 cases) according to the results of postoperative pathological diagnosis. Preoperative DCE-MRI quantitative parameters and serum CEA and Cyfra21-1 levels were detected in non-small cell lung cancer patients. The value of DCE-MRI quantitative parameters combined with serum CEA and Cyfra21-1 in the diagnosis of MLNM in non-small cell lung cancer patients were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of K^{trans} , K_{ep} , V_e , serum CEA and Cyfra21-1 in MLNM group were higher than those in non-MLNM group ($P<0.05$). The area under the curve of K^{trans} , K_{ep} , V_e , CEA and Cyfra21-1 in the diagnosis of MLNM in non-small cell lung cancer was 0.758, 0.618, 0.609, 0.643 and 0.730 respectively, the area under the curve of combined K^{trans} , K_{ep} , V_e , CEA and Cyfra21-1 in the diagnosis of MLNM in non-small cell lung cancer was 0.872, which was higher than that of single diagnosis. **Conclusion** The DCE-MRI parameters K^{trans} , K_{ep} and V_e of non-small cell lung cancer MLNM patients increased, and the levels of serum CEA and Cyfra21-1 increased, the combination of DCE-MRI parameters and serum CEA and Cyfra21-1 detection can improve the diagnostic efficacy of MLNM.
Keywords: Non-small Cell Lung Cancer; Mediastinal Lymph Node Metastasis; Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging; Carcinoembryonic Antigen; Cell Albumin 19 Fragment

非小细胞肺癌是最常见的肺癌类型,约占所有病理类型肺癌的85%,手术是非小细胞肺癌患者的主要治疗方法,纵隔淋巴结转移(MLNM)是非小细胞肺癌区域淋巴结转移的主要途径,影响非小细胞肺癌手术效果和患者预后,因此术前评估区域淋巴结转移对治疗方法的选择和预后改善至关重要^[1]。影像学检查是评估淋巴结转移的主要手段,磁共振成像(MRI)具有高的软组织分辨率,可为疾病诊断提供形态学和结构改变信息,在肺癌诊断、准确分期和个性化治疗指导中具有较高应用价值^[2],但单纯依靠形态学难以鉴别不典型或复杂肺部病变,易造成误诊或漏诊,而动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)能提供组织血流灌注和微循环的参数继而量化组织病理生理学特征,在淋巴结转移诊断中具有较高价值^[3],但DCE-MRI存在对MLNM诊断缺乏特异性和敏感性,导致单独DCE-MRI参数诊断MLNM效能尚不理想。近年来,血清肿瘤标志物在各种肿瘤疾病中对淋巴结转移诊断价值的研究逐渐引起关注。癌胚抗原(CEA)和细胞白蛋白19片段(Cyfra21-1)是诊断非小细胞肺癌的肿瘤标志物,研究显示,非小细胞肺癌患者血清CEA、Cyfra21-1水平升高,且与肿瘤大小、淋巴结转移、疾病分期以及免疫治疗反应性密切相关^[4-5]。本研究拟探讨DCE-MRI参数联合血清CEA、Cyfra21-1在诊断非小细胞肺癌患者发生MLNM的价值,旨在为临床MLNM诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2020年5月至2022年12月贵港市人民医院收治的147例非小细胞肺癌患者的临床资料。

纳入标准:经组织病理学检查证实为非小细胞肺癌;均行肺癌根治术和纵隔淋巴结切除术;年龄18周岁及以上。排除标准:临床资料不完整患者;合并严重心肺疾病患者;患有精神疾病或其他认知障碍;合并其他部位恶性肿瘤;行术前新辅助放化疗等抗肿瘤治疗;伴肺结核、肺纤维化、肺炎、感染。根据术后病理诊断结果分为MLNM组(44例)和非MLNM组(103例)。MLNM组:男27例,女17例,年龄范围53~72岁,平均(62.32±7.49)岁;病理类型:腺癌25例,鳞癌16例,大细胞癌3例;分化程度:低度分化25例、中度分化10例,高度分化9例;TNM分期:I期10例,II期28例,III A期6例。非MLNM组:男69例,女34例;年龄范围54~75岁,平均(62.59±7.31)岁;病理类型:腺癌57例,鳞癌39例,大细胞癌7例;分化程度:低度分化59例、中度分化24例,

【第一作者】吴俊宏,男,主治医师,主要研究方向:呼吸系统的影像研究。E-mail: wujunhong0112@yeah.net
【通讯作者】吴俊宏

高度分化20例；TNM分期：Ⅰ期35例，Ⅱ期46例，ⅢA期22例。两组年龄、性别、病理类型、分化程度、TNM分期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 DCE-MRI检查 非小细胞肺癌患者术前行DCE-MRI检查。磁共振扫描仪(美国GE公司, 型号: Discovery MR750 3.0T), 32通道相控阵线圈。患者仰卧位, 双数上举高于头顶, 戴上耳塞, 线圈上缘对准肩胛骨上缘放置线圈, 呼吸门控置于患者腹部。扫描范围: 胸骨角至剑突连线的中心或第5肋间水平连线。先采集三个平面定位相, 后行常规MR序列扫描, 包括冠状位 T_2 加权成像(参数: 重复时间 1500ms, 回波时间 68 ms, 层厚6mm, 层间距2mm, 矩阵 288×224 , 视野 420×420 mm, 层数20)和轴位脂肪抑制 T_2 加权成像(参数: 重复时间 12000ms, 回波时间 75 ms, 层厚7mm, 层间距2mm, 矩阵 320×320 , 视野 420×420 mm, 层数20), 最后行DCE-MRI扫描。DCE-MRI扫描为自由呼吸扫描, 嘱患者规律呼吸, 包括多翻转角的 T_1 蒙片扫描(参数: 重复时间 4.4 ms, 回波时间 2.1 ms, 层厚5mm, 层间距1mm, 矩阵 320×192 , 视野 400 mm, 激励次数1, 翻转角 3° 、 6° 、 9° 、 12° 、 15° , 每组扫描7s, 扫描20层)和 T_1 加权动态增强扫描(参数: 翻转角 15° , 其余同 T_1 蒙片扫描)。第2次采集结束后经静脉3mL/s注入对比剂为(钆喷替酸葡甲胺)0.2mL/Kg, 再注射20mL生理盐水, 继续行无间隔重复扫描。图像传到GE ADW 4.6工作站, 图像3D非刚性运动校正排除伪影影响。淋巴结转移判断依据: 短径 >1.0 cm, 边缘不规则, T_2 WI图像信号不均匀, DCE-MRI图像不均匀强化。由两位影像科10年以上胸部影像工作经验的放射科医师共同确定感兴趣区位置, 以强化最明显区域为感兴趣区, 避免坏死液化和伪影区域, 手动勾勒感兴趣区区域。双室

模型获得血管通透性参数[转运常数(K^{trans})、细胞外血管外空间的体积分数(V_e)和速率常数(K_{ep})], 病灶中心层面和相邻两个层面各测量1次, 取3次测量的平均值。

1.2.2 血清CEA、Cyfra21-1水平检测 非小细胞肺癌患者于术前采集静脉血3mL, 注入干燥真空试管静置2h以上, 取血液凝固后的上层液离心(离心参数: 3000rpm, 半径10cm, 时间5min), 离心后取上清液检测。使用UniCel DxI 800Access 全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血清CEA、Cyfra21-1水平。CEA、Cyfra21-1试剂盒均购自德国罗氏公司。

1.3 统计学分析 采用SPSS 25.00软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料以平均值 $\pm$ 标准差表示, 使用student-t检验进行比较; 计数资料以例和百分比表示, 使用卡方检验进行比较。受试者工作特征(ROC)曲线分析DCE-MRI定量参数联合血清CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌患者发生MLNM的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 MLNM组与非MLNM组DCE-MRI定量参数比较 MLNM组 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 高于非MLNM组($P<0.05$), 见表1、图1和图2。

2.2 MLNM组与非MLNM组血清CEA、Cyfra21-1水平比较 MLNM组血清CEA、Cyfra21-1水平高于非MLNM组($P<0.05$), 见表2。

2.3 DCE-MRI定量参数联合血清CEA、Cyfra21-1检测对非小细胞肺癌发生MLNM的诊断价值 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 血清CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌发生MLNM的曲线下面积分别为0.758、0.618、0.609、0.643、0.730, 联合 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、血清CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌发生MLNM的曲线下面积为0.872, 高于单独诊断, 见表3和图3。

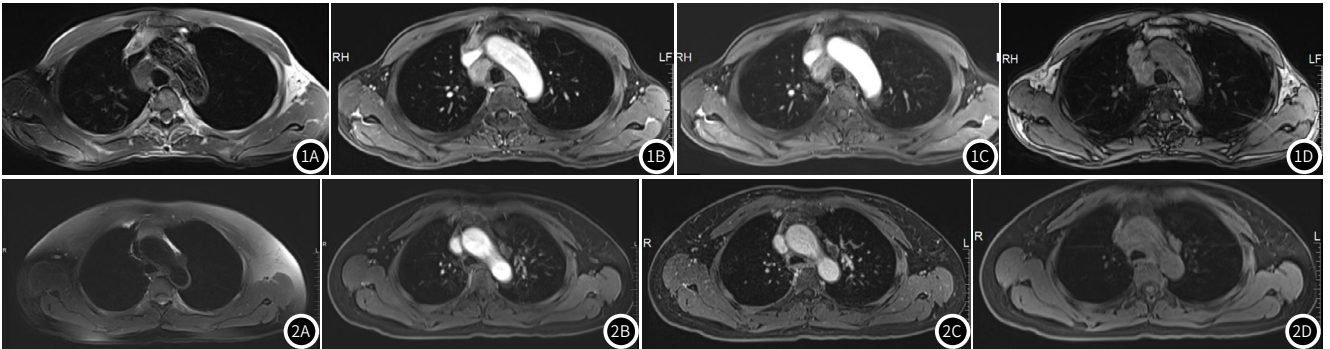


图1A-图1D 转移组图像。男性, 56岁, 发现右肺下叶占位1周, 穿刺活检病理证实为右肺下叶腺癌。图1A: DCE-MRI T_1 WI序列; 图1B-图1D: DCE-MRI增强扫描可见淋巴结呈高增强。

图2A-图2D 非转移组图像。女性, 61岁, 体检发现右肺下叶占位2天, 手术病理证实为右肺下叶浸润性腺癌。图2A: DCE-MRI T_1 WI序列; 图2B-图2D: DCE-MRI增强扫描可见淋巴结无增强。

表1 MLNM组与非MLNM组DCE-MRI定量参数比较

组别	例数	$K^{trans}(\text{min}^{-1})$	$K_{ep}(\text{min}^{-1})$	V_e
MLNM组	44	0.16 ± 0.03	0.77 ± 0.26	0.13 ± 0.04
非MLNM组	103	0.05 ± 0.01	0.62 ± 0.19	0.04 ± 0.01
t值		33.259	3.907	21.409
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 MLNM组与非MLNM组血清CEA、Cyfra21-1水平比较

组别	例数	CEA($\mu\text{g/L}$)	Cyfra21-1($\mu\text{g/L}$)
MLNM组	44	12.26 ± 3.08	9.35 ± 2.57
非MLNM组	103	7.25 ± 2.60	5.02 ± 1.69
t值		10.112	12.070
P值		<0.001	<0.001

表3 DCE-MRI定量参数联合血清CEA、Cyfra21-1检测对非小细胞肺癌发生MLNM的诊断价值

指标	曲线下面积(95%CI)	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
K^{trans}	0.758(0.681~0.825)	0.12/min	80.33	73.26	0.536
K_{ep}	0.618(0.534~0.696)	0.69/min	62.30	61.63	0.239
V_e	0.609(0.525~0.688)	0.09	52.46	58.14	0.106
CEA	0.643(0.560~0.720)	10.46 $\mu\text{g/L}$	65.57	67.44	0.330
Cyfra21-1	0.730(0.651~0.800)	7.15 $\mu\text{g/L}$	72.13	73.26	0.454
联合	0.872(0.806~0.921)		95.08	75.58	0.707

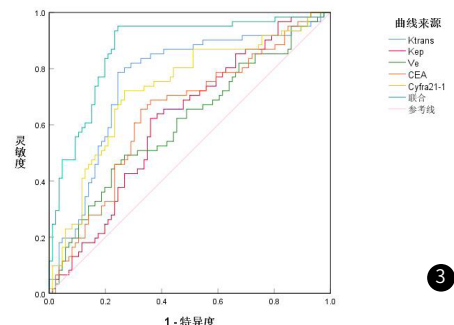


图3 DCE-MRI定量参数联合血清CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌发生MLNM的ROC曲线

3 讨 论

目前临床对MLNM多通过纵隔淋巴结清扫术或纵隔镜检查、支气管超声引导下经支气管穿刺等方式进行评估,但是成像技术的改进和肺癌筛查力度的加强,使得早期肺癌的诊断率有所提升,这就导致不必要的纵隔淋巴结清扫,而纵隔镜和支气管穿刺具有创伤性,限制其临床应用^[6]。增强CT或正电子发射断层扫描结合CT(PET/CT)是判断术前淋巴结转移的主要依据,但是由于隐匿性MLNM与增生性或炎症性淋巴结表现相似,通过PET/CT仍难以鉴别,且PET/CT价格昂贵,具有一定放射性^[7]。

DCE-MRI是一种无创影像诊断技术,通过捕获血管生成和微血管密度特征来表征肿瘤的病理状态,由于肿瘤血管网络丰富和通透性增加,造影剂在肿瘤中进出的速度比在正常组织中更快,在DCE-MRI图像上表现为高增强^[8]。除增强模式分析外,DCE-MRI还可进行定量分析,定量分析包括半定量和定量两种方式,半定量分析主要基于时间-强度曲线,通过曲线整体形状特征(渐进式增强、快速增强后趋于平稳、快速增强后快速消退)评估,多数癌症呈现为快速增强后快速消退,但部分癌灶曲线形状不典型,导致鉴别准确率难以提高^[9]。DCE-MRI定量分析不依赖于信号强度,不受注射速度等技术操作的影响,根据癌灶中造影剂的浓度量化血管内和血管外细胞外间隙之间的血流灌注情况,较半定量分析更能客观、准确、高效判断癌灶性质^[10]。DCE-MRI定量参数 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 可量化分析局部组织微循环内血流动力学,反映局部组织微血管渗透性改变,微灌注状态、血管外间隙容量,评估肿瘤微循环功能,继而判断病变性质^[11]。本研究发现转移组DCE-MRI定量参数 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 增加,表明MLNM组淋巴结血管渗透性增大,血流和间质压力增加,迫使造影剂进入淋巴周围组织,这与癌灶高增强和高血流灌注特征一致,提示纵隔淋巴结中出现癌灶。张禹等人^[12]报道也指出宫颈癌盆腔淋巴结转移灶中 K^{trans} 也显著增加。以上结果表明DCE-MRI定量参数可反映非小细胞肺癌患者MLNM风险,ROC曲线分析结果显示,DCE-MRI参数中 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 诊断非小细胞肺癌患者发生MLNM的效能较高,曲线下面积为0.758,表明 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 可作为非小细胞肺癌患者发生MLNM风险评估的参数。但由于DCE-MRI采集的主要参数,时间分辨率和总采集时间存在较大差异,单独DCE-MRI检查也存在误诊、漏诊的局限。

CEA是一种人类胚胎抗原特性的血清糖蛋白,参与细胞进程、细胞识别和细胞粘附调节,可作为细胞膜结构蛋白存在于癌细胞表面并分泌到外周血循环中,目前已被作为非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌等多种肿瘤诊断、评估的肿瘤标志物^[13-15]。Cyfra21-1是细胞骨架角蛋白的可溶性组分,在组织癌变和损伤时被释放到血清中,在非小细胞肺癌诊断中具有重要价值,且与非小细胞肺癌患者肿瘤T分期呈正相关^[16-17]。Mei等人^[18]报道也指出血清Cyfra21-1水平升高与食管鳞状细胞癌的淋巴结转移有关,是淋巴结转移的独立预测因子。另有研究显示,抽吸液中血清CEA、Cyfra21-1升高与乳腺癌腋窝淋巴结转移有关^[19-20]。本研究发现血清CEA、Cyfra21-1水平升高与非小细胞肺癌患者发生MLNM有关。分析原因非小细胞肺癌癌细胞转移至纵隔淋巴结中导致肿瘤负荷和癌细胞数量增加,癌细胞表面CEA、Cyfra21-1脱落进入外周循环增多,引起血清CEA、Cyfra21-1水平升高。进一步ROC分析结果显示,血清CEA、Cyfra21-1诊断非小细胞肺癌患者发生MLNM的曲线下面积分别为0.643、0.730,联合DCE-MRI参数和CEA、Cyfra21-1检测诊断MLNM的曲线下面积为0.872,高于单独诊断的效能,表明在DCE-MRI检查基础上联合血清CEA、Cyfra21-1检测可提高对MLNM的诊断效能。

综上所述,非小细胞肺癌患者的DCE-MRI参数 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 增加,血清CEA、Cyfra21-1水平升高,联合DCE-MRI参数和血清CEA、Cyfra21-1检测可提高对MLNM的诊断效能。本研究为非小细胞肺癌患者诊断MLNM提供了新的参考和方法,但也存在不足之处,未分析DCE-MRI参数和CEA、Cyfra21-1与非小细胞肺癌患者预后的关系,尚待进一步加以证实。

参考文献

- [1] 徐鹤,王伟,刘长林,等.临床-影像学列线图对非小细胞肺癌肺门与纵隔淋巴结转移的预测研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(11):84-87.
- [2] Jagoda P, Fleckenstein J, Sonnhoff M, et al. Diffusion-weighted MRI improves response assessment after definitive radiotherapy in patients with NSCLC[J]. Cancer Imaging, 2021, 21(1): 15.
- [3] Ya G, Wen F, Xing-Ru L, et al. Difference of DCE-MRI parameters at different time points and their predictive value for axillary lymph node metastasis of breast cancer[J]. Acad Radiol, 2022, 29(Suppl1): S79-S86.
- [4] 刘曾维,陈璧颖,钟鹏,等.CEA、CYFRA21在非小细胞肺癌患者血清中表达水平及与MSCT联合诊断价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(8):62-64.
- [5] 马志飞,陈文,张爱平,等.血清CEA、CCR3、CXCL16与I期非小细胞肺癌术后复发转移的关系[J].现代生物医学进展,2023,23(14):2666-2671.
- [6] 贺银付,高德培.非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的影像学评估现状[J].放射学实践,2022,37(1):124-128.
- [7] 陈晓琳,边艳珠,胡玉敬,等.PET/CT多参数评估非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移[J].中国医学影像技术,2022,38(6):873-877.
- [8] Ye C, Lin Q, Jin Z, et al. Predictive effect of DCE-MRI and DWI in brain metastases from NSCLC[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 1265-1275.
- [9] 孙素芳,孟静,刘琳.动态对比增强磁共振成像定量参数与半定量参数评估晚期肺癌患者化疗敏感性的价值分析[J].癌症进展,2022,20(1):52-55,73.
- [10] 史昭菲,刘绪忠,柏根基.磁共振动态增强扫描定量分析方法评价肺部肿块良恶性初步研究[J].中国临床医学影像杂志,2017,28(7):475-479.
- [11] 毛海佳,赵振华,黄亚男,等.肺癌患者DCE-MRI定量灌注直方图参数与肿瘤组织微血管密度的相关性[J].中华胸心血管外科杂志,2019,35(7):396-401.
- [12] 张禹,邓雪飞,张雪健,等.FIGO IB~IIA期宫颈癌原发灶MRI动态对比增强的定量参数预测盆腔淋巴结转移[J].临床放射学杂志,2019,38(8):1449-1454.
- [13] 马朝峰.培美曲塞联合顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及KPS评分的影响[J].罕少疾病杂志,2022,29(4):30-31.
- [14] Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(3): 309-315.
- [15] 李妍妍.乳腺癌患者血清甲状腺激素与肿瘤标志物之间的关系及对肿瘤转移的预测价值[J].罕少疾病杂志,2024,31(6):59-60,73.
- [16] 刘文楼,王红梅,秦晓冰,等.血清HE4、VEGF、CYFRA21-1联合检测在非小细胞肺癌诊断中的意义及其与临床病理特征的关系[J].徐州医科大学学报,2020,40(9):625-630.
- [17] 尚大雷,陈书成.SPECT骨显像联合血清CYFRA21-1、CEA诊断非小细胞肺癌患者骨转移的临床价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(5):139-142.
- [18] Mei X, Zhu X, Zuo L, et al. Predictive significance of CYFRA21-1, squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen for lymph node metastasis in patients with esophageal squamous cancer[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(2): 200-204.
- [19] Yoon JH, Han KH, Kim EK, et al. Fine-needle aspirates CYFRA 21-1 is a useful tumor marker for detecting axillary lymph node metastasis in breast cancer patients[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57248.
- [20] Wu SG, He ZY, Ren HY, et al. Use of CEA and CA15-3 to predict axillary lymph node metastasis in patients with breast cancers[J]. J Cancer, 2016, 7(1): 37-41.

(收稿日期: 2023-10-20)
(校对编辑: 赵望淇)