

论 著

MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4对食管癌的术前分期评估中的价值分析*

宋世强* 任义财 陈鑫

四川省中西医结合医院放射科
(四川 成都 611100)

【摘要】目的 探讨多层螺旋CT(MSCT)扫描联合血清三叶因子3(TFF3)、可溶性B7-H4蛋白(sB7-H4)在食管癌患者术前分期评估中的临床价值。方法 选取2022年8月~2023年9月本院确诊的116例食管癌患者为研究对象,患者均进行MSCT扫描检查,并依据术后病理结果进行分期。采用ELISA法检测血清TFF3、sB7-H4水平,绘制ROC曲线分析血清TFF3、sB7-H4水平对食管癌术前分期的评估价值。结果 食管癌患者T分期中T1~T2、T3、T4血清TFF3、sB7-H4水平依次升高,N分期中N0、N1、N2血清TFF3、sB7-H4水平依次升高($P<0.05$)。血清TFF3、sB7-H4水平评估T分期中T1~T2与T3的AUC分别为0.758、0.827,截断值分别为10.35 ng/mL、41.89 μ g/L;评估T分期中T3与T4的AUC分别为0.752、0.812,截断值分别为14.41 ng/mL、48.75 μ g/L。血清TFF3、sB7-H4水平评估N分期中N0与N1的AUC分别为0.827、0.853,截断值分别为10.94 ng/mL、42.38 μ g/L;评估N分期中N1与N2的AUC分别为0.825、0.805,截断值分别为15.03 ng/mL、50.19 μ g/L。MSCT扫描评估食管癌患者T分期的总诊断正确率为84.48%,N分期的总诊断正确率为83.62%。MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4水平评估食管癌患者T分期的总诊断正确率为94.83%,高于MSCT扫描单独评估($P<0.05$);N分期的总诊断正确率为93.97%,高于MSCT扫描单独评估($P<0.05$)。结论 MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4水平,可有效提高评估食管癌患者分期的诊断正确率,应用价值较高。

【关键词】食管癌;分期;多层螺旋CT;
三叶因子3;可溶性B7-H4蛋白

【中图分类号】R735.1

【文献标识码】A

【基金项目】四川省科技计划项目(2021YJ0249)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.025

Analysis of the Value of MSCT Scanning Combined with Serum TFF3 and sB7-H4 in Preoperative Staging Evaluation of Esophageal Cancer Patients*

SONG Shi-qiang*, REN Yi-cai, CHEN Xin.

Department of Radiology, Sichuan Integrative Medicine Hospital, Chengdu 611100, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the clinical value of multi-slice spiral CT (MSCT) scanning combined with serum trefoil factor 3 (TFF3) and soluble B7-H4 protein (sB7-H4) in preoperative staging evaluation of esophageal cancer patients. **Methods** From August 2022 to September 2023, 116 esophageal cancer patients diagnosed in our hospital were regarded as the study subjects. All patients underwent MSCT scanning and were staging based on postoperative pathological results. ELISA method was applied to detect serum TFF3 and sB7-H4 levels, and the ROC curve was plotted to analyze the evaluation value of serum TFF3 and sB7-H4 levels for preoperative staging of esophageal cancer. **Results** The levels of serum TFF3 and sB7-H4 in T1~T2, T3, and T4 stages of esophageal cancer patients increased sequentially, while the levels of serum TFF3 and sB7-H4 in N0, N1, and N2 stages increased sequentially ($P<0.05$). The AUC values of serum TFF3 and sB7-H4 levels in evaluating T1~T2 and T3 stage were 0.758 and 0.827, respectively, and the cutoff values were 10.35 ng/mL and 41.89 μ g/L, respectively; the AUCs of T3 and T4 in the evaluation of T-stage were 0.752 and 0.812, respectively, with cutoff values of 14.41 ng/mL and 48.75 μ g/L, respectively. The AUC values of N0 and N1 in evaluating N staging were 0.827 and 0.853, respectively, with cutoff values of 10.94 ng/mL and 42.38 μ g/L; the AUCs of N1 and N2 in the evaluation of N staging were 0.825 and 0.805, respectively, with cutoff values of 15.03 ng/mL and 50.19 μ g/L, respectively. The total diagnostic accuracy of MSCT scanning in evaluating the T-stage and N-stage of esophageal cancer patients was 84.48% and 83.62%, respectively. The overall diagnostic accuracy of MSCT scan combined with serum TFF3 and sB7-H4 levels in evaluating T staging of esophageal cancer patients was 94.83%, which was higher than that of MSCT scan alone ($P<0.05$); the overall diagnostic accuracy of N staging was 93.97%, which was higher than that of MSCT scan alone evaluation ($P<0.05$). **Conclusion** MSCT scanning combined with serum TFF3 and sB7-H4 levels can effectively improve the diagnostic accuracy of staging in esophageal cancer patients, and has high application value.

Keywords: Esophageal Cancer; Staging; Multi-slice Spiral CT; Trefoil Factor 3; Soluble B7-H4 Protein

癌症给中国的健康带来了越来越大的负担,在食管癌领域,中国占全球病例的50%以上,这种疾病对弱势群体尤为严重^[1]。食管癌患者早期症状多不显著,随着疾病发展可能会损伤周围脏器,此时患者可能已处于中晚期^[2]。术前癌症分期可指导临床治疗,便于医师根据患者具体情况制定个体化方案,进而提高治疗效果,改善预后。多层螺旋CT(multi-slice spiral CT, MSCT)改进了单层、双层螺旋CT,采用锥形X线检测,在早期食管癌的诊断中发挥重要作用^[3]。但MSCT在评估食管癌时的特异度和灵敏度仍需进一步提高,因此临床常结合血清指标综合评估^[4]。三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)主要表达于胃窦黏膜、小肠、食管黏膜下腺、结肠杯状细胞等,但目前其主要研究报道均集中于结肠,在食管等部位中的研究较少^[5]。B7-H4属于B7家族成员,血清中B7-H4的表达形式为可溶性B7-H4蛋白(soluble B7-H4 protein, sB7-H4),既往研究显示高级别上皮内瘤变食管癌前病变患者血清sB7-H4浓度较高^[6]。目前仍未有MSCT联合血清TFF3、sB7-H4检测的相关研究,因此本研究将探讨三者联合在食管癌术前分期中的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年8月至2023年9月本院确诊的116例食管癌患者为研究对象,平均年龄45~76(60.42 $\pm$ 7.86)岁,男性82例,女性34例,其中食管上段、食管中段、食管下段病例分别为25例、76例、15例。

纳入标准:符合NCCN肿瘤学临床实践指南《食管癌和食管胃交界癌》中的标准^[7];既往无任何形式的治疗史;年龄 >18 岁,有手术指征;签署同意书,研究符合伦理审核要求。排除标准:有MSCT检查禁忌证或对造影剂过敏者;存在远处转移者;心、肝、肺、肾等脏器功能异常;合并其他多种肿瘤;有精神疾病或处于哺乳等特殊时期者。

1.2 方法

1.2.1 血清TFF3、sB7-H4水平检测 收集食管癌患者禁食、禁水8h后的肘静脉血液样本,静置30 min,离心收集血清,离心半径10cm,离心速度3000g,离心时间15 min,低温-80℃保存。采用ELISA检测血清TFF3、sB7-H4水平,试剂及仪器为:上海信帆生物科技有限公司TFF3检测试剂盒(XFH10761),上海将来实业股份有限公司sB7-H4检测试剂盒(0-119431),瑞士Tecan sunrise酶标仪。

【第一作者】宋世强,男,副主任医师,主要研究方向:腹部(胃肠道疾病)。E-mail: shi_shine90@163.com

【通讯作者】宋世强

1.2.2 MSCT扫描检查 以美国飞利浦公司64排螺旋CT扫描仪对食管癌患者进行扫描检查,检查前禁食、禁水8h,检查时引导患者仰卧位完成平扫,参数:电流280mA,电压120 kV,层厚2mm,矩阵512×512。平扫后经肘静脉注射80~100mL对比剂碘比醇,注射速率3mL/s,并注射30mL生理盐水,扫描范围为腹部、胸部、颈部,扫描结束后将图像传至工作站,由两名影像科医师分别阅片,当其意见不一致时再进行商讨达成一致。

1.2.3 分期标准 患者分期符合TNM分期标准^[8],T1为癌症侵犯黏膜固有层,黏膜肌层或黏膜下层(本研究T1患者2例,因此与T2合并研究),T2为癌侵犯固有肌层,T3为癌症侵犯外膜,T4为癌侵入局部结构。N0为无区域淋巴结转移,N1为涉及1~2个区域淋巴结转移,N2涉及3~6个区域淋巴结转移,N3未涉及7个及以上区域淋巴结转移(本研究纳入患者中无N3)

1.3 统计学分析 采用IBM-SPSS 25.0统计分析,定量资料符合正态分布且描述为($\bar{x} \pm s$),三组行单因素方差分析,进一步行SNK-q检验;定性资料组间采用 χ^2 检验比较;绘制ROC曲线分析血清TFF3、sB7-H4水平对食管癌术前分期的评估价值。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分期食管癌患者血清TFF3、sB7-H4水平比较 随着食管癌患者T分期由T1~T2增加至T4,血清TFF3、sB7-H4水平不断升高,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。随着食管癌患者N分期由N0增加至N2,血清TFF3、sB7-H4水平不断升高,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 血清TFF3、sB7-H4水平对食管癌术前分期的评估价值 绘制ROC曲线分别分析血清TFF3、sB7-H4水平对食管癌术

前分期的评估价值,结果显示,血清TFF3、sB7-H4水平评估T分期中T1~T2与T3的AUC分别为0.758(95%CI: 0.648-0.869)、0.827(95%CI: 0.739-0.915),截断值分别为10.35 ng/mL、41.89 μ g/L;评估T分期中T3与T4的AUC分别为0.752(95%CI: 0.647-0.856)、0.812(95%CI: 0.722-0.902),截断值分别为14.41 ng/mL、48.75 μ g/L。

血清TFF3、sB7-H4水平评估N分期中N0与N1的AUC分别为0.827(95%CI: 0.741-0.913)、0.853(95%CI: 0.768-0.938),截断值分别为10.94 ng/mL、42.38 μ g/L;评估N分期中N1与N2的AUC分别为0.825(95%CI: 0.733-0.918)、0.805(95%CI: 0.707-0.904),截断值分别为15.03 ng/mL、50.19 μ g/L。见图1~4。

2.3 MSCT扫描评估术前食管癌分期与病理分期比较 MSCT扫描评估食管癌患者T分期中T1~T2的诊断正确率为84.62%,T3的诊断正确率为84.62%,T4的诊断正确率为84.21%,总诊断正确率为84.48%。MSCT扫描评估食管癌患者N分期中N0的诊断正确率为82.05%,N1的诊断正确率为85.71%,N2的诊断正确率为82.86%,总诊断正确率为83.62%。见表2、表3。

2.4 MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4水平评估术前食管癌分期与病理分期比较 MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4水平评估食管癌患者T分期中T1~T2的诊断正确率为96.15%,T3的诊断正确率为96.15%,T4的诊断正确率为92.11%,总诊断正确率为94.83%,高于MSCT扫描单独评估($\chi^2=6.692, P=0.010$)。MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4水平评估食管癌患者N分期中N0的诊断正确率为94.87%,N1的诊断正确率为90.48%,N2的诊断正确率为97.14%,总诊断正确率为93.97%,高于MSCT扫描单独评估($\chi^2=7.576, P=0.006$)。见表4、表5。

表1 不同分期食管癌患者血清TFF3、sB7-H4水平比较				
组别	例数(n)	TFF3(ng/mL)	sB7-H4(μ g/L)	
T分期	T1~T2	26	9.32±1.75	39.45±2.23
	T3	52	11.92±2.04 ^a	45.81±3.96 ^a
	T4	38	16.17±2.86 ^{ab}	52.26±4.27 ^{ab}
F	-	-	75.097	91.101
P	-	-	0.000	0.000
N分期	N0	39	9.43±1.88	39.95±2.43
	N1	42	12.31±2.16 ^c	46.48±4.02 ^c
	N2	35	16.91±3.15 ^{cd}	53.81±4.40 ^{cd}
F	-	-	88.944	129.566
P	-	-	0.000	0.000

注:与T1~T2比,^a $P<0.05$;与T3比,^b $P<0.05$;与N0比,^c $P<0.05$;与N1比,^d $P<0.05$ 。

表2 MSCT扫描评估术前食管癌T分期与病理分期比较(n)					
MSCT扫描	病理检查			合计	诊断正确率(%)
	T1~T2	T3	T4		
T1~T2	22	4	1	27	84.62
T3	3	44	5	52	84.62
T4	1	4	32	37	84.21
合计	26	52	38	116	84.48

表3 MSCT扫描评估术前食管癌N分期与病理分期比较(n)					
MSCT扫描	病理检查			合计	诊断正确率(%)
	N0	N1	N2		
N0	32	3	1	36	82.05
N1	5	36	5	46	85.71
N2	2	3	29	34	82.86
合计	39	42	35	116	83.62

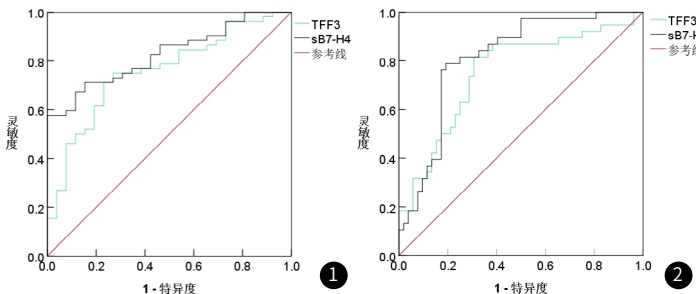


图1 血清TFF3、sB7-H4水平评估食管癌患者T分期中T1~T2与T3的ROC曲线。

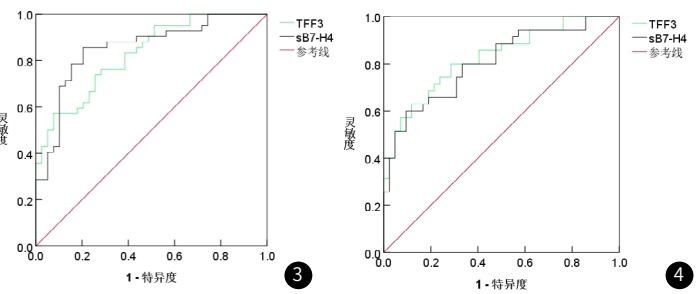


图2 血清TFF3、sB7-H4水平评估食管癌患者T分期中T3与T4的ROC曲线。

图3 血清TFF3、sB7-H4水平评估食管癌患者N分期中N0与N1的ROC曲线。

图4 血清TFF3、sB7-H4水平评估食管癌患者T分期中N1与N2的ROC曲线。

表4 MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4
水平评估术前食管癌T分期与病理分期比较(n)

联合	病理检查			合计	诊断正确率(%)
	T1~T2	T3	T4		
T1~T2	25	1	1	27	96.15
T3	1	50	2	53	96.15
T4	0	1	35	36	92.11
合计	26	52	38	116	94.83

表5 MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4
水平评估术前食管癌N分期与病理分期比较(n)

联合	病理检查			合计	诊断正确率(%)
	N0	N1	N2		
N0	37	2	0	39	94.87
N1	2	38	1	41	90.48
N2	0	2	34	36	97.14
合计	39	42	35	116	93.97

3 讨 论

食管癌是第八大常见诊断癌症，也是全球癌症死亡的第六大原因，男性和女性间的发病率和死亡率相差2到5倍^[9-10]。伴随着全球老龄化、人口增长以及饮酒、吸烟、不良饮食、肥胖等相关风险因素的流行，食管癌发病率和死亡率负担在全球范围内迅速流行^[11]。手术治疗是食管癌治疗的主流途径之一，切除病灶可有效延长患者生存时间，为保证手术效果，术前分期诊断极为重要^[12]。

影像学检查是术前评估食管癌的重要手段，主要包括磁共振成像、常规CT、MSCT，而常规CT对于早期食管癌病灶的分辨率较低，判断微小受侵的肌层和转移淋巴结的准确度较低^[13-14]。与常规CT相比，MSCT扫描技术有了较明显的更新，其对病灶及周围组织侵犯的评估准确率更高，扫描速度快、空间分辨率高，通过三维重建技术清晰地显示病灶形态、大小及周围血管^[15]。本研究结果显示，MSCT扫描单独评估食管癌患者T分期的总诊断正确率为84.48%，评估N分期的总诊断正确率为83.62%，高于聂远方等^[16]研究结果中的63.24%和70.59%。而薛龙梅等^[17]研究结果中，MSCT扫描对T1~T2、T3、T4的诊断准确率为96.55%、85.71%、85.70%，对N0、N1、N2、N3的诊断准确率为83.33%、86.36%、88.88%、82.14%，本研究结果与其部分基本一致。由此证明，MSCT扫描在食管癌术前分期中有重要应用价值，可指导临床治疗，但其诊断真确率在不同研究中可能存在一定差异。既往研究发现^[18]，MSCT扫描虽能有效检出腹主动脉区、胃部血管及淋巴结转移情况，但食管癌患者若出现病灶累及肌层、黏膜层，则可能会一定程度影响结果，造成诊断正确率下降。分析认为本研究与既往研究的差异可能是由于本研究纳入的食管癌病例中存在病灶累及黏膜层和肌层患者，检测结果未能清晰显示；亦或是因仪器操作者及影像医师的主观因素影响，病例数差异造成的统计学结果差异。

血清肿瘤指标具有可重复动态监测、无创、操作便捷，同时又具有一定灵敏度和特异度，在食管癌早期诊断中发挥重要作用^[4]。TFF3是胃肠黏膜的一个重要细胞因子，参与胃肠黏膜损伤、恶变、增殖以及修复，与胆管癌、结肠癌、胃癌等胃肠道肿瘤的发生发展及预后有关^[19]。TFF3具有黏膜保护及修复作用，黏膜损伤早期其含量较低，修复期TFF3表达增加，其对于黏膜的修复作用可能是通过影响钙粘蛋白、促进细胞迁徙来完成的^[20]。本研究结果中随着T分期和N分期增加，血清TFF3表达增加。表明在食管癌的疾病进展过程中，TFF3表达升高可能作为驱动基因，同时也可能作为潜在诊断基因，推测其可能是由于随着食管癌分期增加，患者黏膜损伤加重，TFF3表达升高以发挥其黏膜保护及修复作用。B7家族在机体免疫逃逸和抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用，其中sB7-H4(又称B7x)可负性调节T细胞的免疫应答，其在癌症诊断及分期中有较高的应用价值^[21]。Yuan等^[22]研究发现了B7-H4在食管鳞状细胞癌免疫逃逸中的作用，并确定其可作为治疗潜在靶点。本研究结果中sB7-H4在T4和N2期食管癌患者中的高表达可能与其调节免疫应答作用有关。

本研究中，血清TFF3、sB7-H4水平评估术前食管癌不同T分期和N分期的诊断截断值由ROC曲线分析得出，其诊断AUC均>0.70，具有一定诊断效能。但由于本研究纳入例数有限，二者评估各分期的诊断截断值仍需丰富样本量后进一步明确。术前MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4检查后，评估T分期和N分期的诊断正确率分别为94.83%和93.97%，显著高于MSCT扫描单独诊断。

综上所述，术前MSCT扫描联合血清TFF3、sB7-H4检查对食管癌术前分期评估具有重要作用，可显著提高诊断正确率，避免漏诊和误诊。本研究联合诊断方法可为临床医师评估患者病情和选取正确治疗方案提供合理帮助，进而实现个体化治疗。而本研究的不足之处在于，未能纳入食管癌癌前病变患者作为对照，进而采用本研究指标对早期食管癌患者与癌前病变患者进行鉴别诊断。

参考文献

[1] Zhu H, Ma X, Ye T, et al. Esophageal cancer in China: practice and research in the new era[J]. Int J Cancer, 2023, 152(9): 1741-1751.

[2] Thakur B, Devkota M, Chaudhary M. Management of locally advanced esophageal cancer[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2021, 59(236): 409-416.

[3] Li Q, Cui D, Feng Y, et al. Correlation between microvessel density (MVD) and multi-spiral CT (MSCT) perfusion parameters of esophageal cancer lesions and the diagnostic value of combined CtBP2 and P16INK4A[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(3): 981-990.

[4] 贾学涛, 李东. 多层螺旋CT联合血清VEGF、Bcl-2水平诊断食管癌的价值分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(13): 47-52.

[5] Cui HY, Wang SJ, Song F, et al. CD147 receptor is essential for TFF3-mediated signaling regulating colorectal cancer progression[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 268-281.

[6] 陈欣然, 曲艺, 郝青, 等. 可溶性协同刺激分子B7-H4在食管癌前病变患者血清的表达[J]. 河北医学, 2018, 24(8): 1242-1247.

[7] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2. 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(4): 393-422.

[8] Betancourt-Cuellar SL, Benveniste MFK, Palacio DP, et al. Esophageal cancer: tumor-node-metastasis staging[J]. Radiol Clin North Am, 2021, 59(2): 219-229.

[9] Liu CQ, Ma YL, Qin Q, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040[J]. Thorac Cancer, 2023, 14(1): 3-11.

[10] Iriarte F, Su S, Petrov RV, et al. Surgical management of early esophageal cancer[J]. Surg Clin North Am, 2021, 101(3): 427-441.

[11] Lander S, Lander E, Gibson MK. Esophageal cancer: overview, risk factors, and reasons for the rise[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2023, 25(11): 275-279.

[12] Rogers JE, Sewastjanow-Silva M, Waters RE, et al. Esophageal cancer: emerging therapeutics[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(2): 107-117.

[13] Meng L, Shang X, Gao F, et al. Comparative study of imaging staging and postoperative pathological staging of esophageal cancer based on smart medical big data[J]. Math Biosci Eng, 2023, 20(6): 10514-10529.

[14] 中国医院协会介入医学中心分会, 单鸿. 医学影像学在食管癌治疗决策中应用的专家共识[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2021, 9(1): 1-8.

[15] Wang H, Lin Z, Lin Y, et al. Optimal size criterion for malignant lymph nodes and a novel lymph node clinical staging system for unresectable esophageal squamous cell carcinoma: evaluation by multislice spiral computed tomography[J]. J Cancer, 2021, 12(21): 6454-6464.

[16] 聂远方. MSCT扫描对食管癌患者术前分期评估中的临床应用价值研究[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(7): 28-31.

[17] 薛龙梅, 赵学武, 贾霞, 等. MSCT对食管癌术前TNM分期的诊断及临床指导价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(9): 102-103.

[18] Wang J, Tang Z, Lin Y, et al. Imaging characteristics of esophageal cancer in multi-slice spiral CT and barium meal radiography and their early diagnostic value[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(1): 49-55.

[19] Yang T, Fu X, Tian RF, et al. TFF3 promotes clonogenic survival of colorectal cancer cells through upregulation of EP4 via activation of STAT3[J]. Transl Cancer Res, 2023, 12(6): 1503-1515.

[20] Latorre G, Pizarro M, Ford JS, et al. Evaluation of trefoil factor 3 as a non-invasive biomarker of gastric intestinal metaplasia and gastric cancer in a high-risk population[J]. Gastroenterol Hepatol, 2023, 46(6): 411-418.

[21] 周培玉, 叶亚萍. DCE-MRI定量参数联合血清B7-H4水平在卵巢癌诊断及分期中的应用价值[J]. 中外医学研究, 2023, 21(19): 74-77.

[22] Yuan X, Liu YW, Li GF, et al. Blockade of immune-checkpoint B7-H4 and lysine demethylase 5B in esophageal squamous cell carcinoma confers protective immunity against P. gingivalis Infection[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(9): 1440-1456.

(收稿日期: 2023-12-06) (校对编辑: 韩敏求)