

· 临床研究 ·

增强CT联合肿瘤标志物检测在肝癌诊断及预后中的应用价值

李树芸*, 王宗盛, 徐春玲

徐州医科大学附属连云港医院影像科, 江苏 连云港 222061

[摘要] 目的:探讨CT联合肿瘤标志物(tumor markers, TM)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊断和预后中的应用价值。方法:选择62例HCC患者作为研究对象,所有患者均行肝部分切除术。另外,选取65例健康受试者作为对照组。收集血液样本,通过放射免疫法测定血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。通过病理学检查研究血清TM水平与临床病理学特征之间的相关性。所有HCC患者还进行腹部增强CT扫描,探讨其影像学特征。利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析单个TM检测、TM组合检测、TM组合检测联合CT检查的诊断效能。结果:HCC患者血清AFP、CA19-9和CEA水平明显高于对照组($P < 0.05$)。与高分化和无远处转移的患者相比,低分化和有远处转移的患者具有更高水平的AFP、CA19-9和CEA($P < 0.05$)。在不同年龄、性别和临床分期的HCC患者中, TM水平差异没有统计学意义($P > 0.05$)。ROC分析显示,与3种TM的组合检测相比,单个检测血清AFP、CEA或CA19-9具有较低的特异度和灵敏度($P < 0.05$)。TM组合检测联合CT检查可达到95.71%的特异度和87.47%的灵敏度,优于3种TM组合检测($P < 0.05$)。8例HCC患者术后6个月内复发。与术前相比,复发患者血清AFP、CA19-9和CEA水平显著升高,且高于未复发的患者($P < 0.05$)。结论:血清AFP、CA19-9和CEA组合检测联合CT检查可以克服单个TM检测的不足,避免误诊和漏诊,显著提高HCC的阳性检出率。

[关键词] CT; 诊断; 肝细胞癌; 肿瘤标志物**[中图分类号]** R735.7**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)11-1628-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20201110

Application value of enhanced CT combined with tumor markers in diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma

LI Shuyun*, WANG Zongsheng, XU Chunling

Department of Radiology, the Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang 222061, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate enhanced CT combined with tumor markers(TM) in diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods:** Total 62 HCC patients were selected and all of them had undergone hepatectomy. In addition, 65 healthy subjects were selected as control. Blood samples were collected preoperatively from all subjects, and serum alpha fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 19-9(CA19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA) levels were determined by radioimmunoassay. The correlation between serum TM levels and clinicopathological features was investigated by pathological examination. The imaging features of HCC were explored by spiral enhanced CT scanning. The diagnostic efficiency of single TM, combined TMs, combined TMs and CT was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** The levels of serum AFP, CA19-9 and CEA in HCC patients were significantly higher than those in controls ($P < 0.05$). Patients with low differentiation and distant metastasis lesions had higher levels of AFP, CA19-9 and CEA ($P < 0.05$), compared with patients with high differentiation and no distant metastasis lesions. There were no significant differences in TM levels in HCC patients with different age, gender and clinical stages ($P > 0.05$). The ROC analysis showed that the detection of single serum AFP, CEA or CA19-9 had lower specificity and sensitivity compared with the combined detection of three TMs ($P < 0.05$). The combined detection of TMs and CT examination could achieve a specificity of 95.71% and a sensitivity of 87.47%, superior to the detection of the TMs ($P < 0.05$). Eight HCC patients relapsed within 6 months after

[基金项目] 江苏省卫生计生委医学科研课题指导性项目(Z201704)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lisy666ys@sina.com

operation. Compared with those before operation, the levels of serum AFP, CA19-9 and CEA in the relapsed patients were increased significantly, and the TM levels were higher than those in patients without relapse ($P < 0.05$). **Conclusion:** The detection of serum AFP, CA19-9 and CEA combined with CT can overcome the deficiency of single detection, avoid misdiagnosis, and significantly increase the positive detection rate of HCC.

[Key words] CT; diagnosis; HCC; tumor markers

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(11): 1628-1632]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性肿瘤,病死率高。全球每年共有50万~100万例新发HCC患者^[1]。早期HCC患者的有效治疗方法是外科手术切除和肝移植,约85%的晚期肝癌患者失去了手术治疗机会^[2]。因此,亟需科研人员和临床医师共同努力,制定出合理可行的HCC早期筛查方案。目前,临床上唯一明确用于HCC的肿瘤标志物(tumor markers, TM)是甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP),已经广泛用作HCC的筛选,然而,它的灵敏度和特异度不高,特别是对于小型和早期HCC,AFP的作用进一步降低^[3]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)是两种经典的TM,可用于预测多种肿瘤^[4]。监测各TM的水平,辅以CT成像,可以更加系统全面地预测肝癌的发生及发展。本研究通过增强CT检查联合TM监测,评价其在肝癌诊断及预后中的临床价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2015年3月—2019年3月在徐州医科大学附属连云港医院肿瘤科就诊的HCC患者共62例,为HCC组。所有患者均接受了肝切除术,并且病理学检查为HCC。男52例,女10例,年龄(47.5±13.3)岁(36~62岁)。选取同期于该院体检的65例健康受试者作为对照组,其中男55例,女10例,年龄(45.3±12.6)岁(34~56岁)。两组患者性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清TM的检测

抽取两组患者15 mL全血并以1 000 r/min离心10 min,然后取上层血清。AFP、CA19-9和CEA的水平通过放射免疫法定量测试。具体操作步骤如下:将不同浓度的标准抗原和试验样品加入不同试管中,向每个试管中加入等量的放射性标记抗原和一

定量的抗体,保持4 ℃或37 ℃。在反应平衡后,分离抗原-抗体复合物和游离标记的抗原并评估放射性强度。然后,根据放射性强度比,绘制标准曲线。在这项研究中,AFP>8.54 ng/mL、CA19-9>15.4 U/mL和CEA>2.8 ng/L被定义为阳性结果。

1.2.2 增强CT检查

采用双螺旋CT扫描,设置为512×512重建矩阵、常规层厚度和10 mm间距。在病变区域,进行1.25 mm的薄层扫描。对可疑肝癌病例执行全肝区域增强扫描。在本研究中,两位高年资影像科医师以双盲方式评估螺旋CT数据。将影像结果与所有病例的病理组织学结果进行比较。

1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0软件进行实验结果的统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,两独立样本 t 检验进行统计分析。计数资料用率或构成比表示,采用 χ^2 检验。通过ROC曲线分析单个TM检测、TM组合检测以及TM组合检测联合CT检查的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC组与对照组血清TM水平的比较

HCC组血清AFP、CA19-9和CEA分别为(133.27±88.21) ng/mL、(43.48±20.67) U/mL和(11.18±2.61) ng/mL,显著高于对照组($P < 0.05$,表1)。

2.2 HCC患者血清TM水平与不同临床病理特征的比较

低分化和远处转移的HCC患者具有较高水平的AFP、CA19-9和CEA($P < 0.05$),而不同年龄、性别和临床分期的HCC患者的TM水平差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.3 HCC患者的CT特征

在62例病理证实的HCC患者中,CT扫描显示边界清晰、具有假包膜的不规则低密度病灶,部分病变内可见散在钙化。罕见的病例可见1个巨大的

表1 两组血清AFP、CA19-9、CEA的比较

Table 1 Comparison of serum AFP, CA19-9 and CEA between two groups

组别	例数	AFP		CA19-9		CEA	
		检测值(ng/mL)	阳性率[n(%)]	检测值(U/mL)	阳性率[n(%)]	检测值(ng/mL)	阳性率[n(%)]
HCC组	62	133.27 ± 88.21	55(88.71)	43.48 ± 20.67	52(83.87)	11.18 ± 2.61	42(67.74)
对照组	65	2.16 ± 1.14	2(3.08)	8.42 ± 2.82	1(1.54)	1.06 ± 0.13	1(1.54)
χ^2 值	—	4.682	8.756	2.835	7.295	3.594	9.358
P值	—	0.001	0.002	0.004	0.002	0.001	0.006

表2 不同临床病理特征的HCC患者血清TM的比较

Table 2 Comparison of serum TM in HCC patients with different clinicopathological characteristics ($\bar{x} \pm s$)

病理分期	例数	AFP(ng/mL)	t值	P值	CA19-9(U/mL)	t值	P值	CEA(ng/mL)	t值	P值
性别			1.034	0.450		2.483	0.150		0.483	0.090
男	52	123.17 ± 44.73			38.83 ± 10.34			10.43 ± 3.47		
女	10	118.29 ± 37.42			37.94 ± 13.26			11.75 ± 4.20		
年龄			1.583	0.620		1.249	0.310		1.173	0.150
≥50岁	35	124.74 ± 52.41			38.32 ± 14.42			9.24 ± 2.66		
<50岁	27	116.34 ± 44.08			40.21 ± 13.95			10.73 ± 4.62		
分化程度		46.23 ± 13.82	3.582	0.003	34.43 ± 9.92	3.845	0.001	4.23 ± 1.83	2.104	0.010
高分化	10	63.74 ± 28.58			37.23 ± 16.63			8.34 ± 4.40		
中分化	39	109.43 ± 57.72			37.52 ± 16.87			6.21 ± 2.34		
低分化	13	119.51 ± 17.93			46.23 ± 18.85			13.23 ± 3.81		
临床分期			1.034	0.410		0.584	0.150		2.493	0.060
T1	13	131.35 ± 70.15			40.25 ± 26.31			10.56 ± 3.28		
T2	14	116.52 ± 23.52			35.83 ± 24.53			8.55 ± 5.23		
T3	28	122.28 ± 66.23			5.04 ± 14.55			9.63 ± 5.04		
T4	7	136.05 ± 73.41			46.87 ± 24.62			12.03 ± 6.82		
远处转移			0.473	0.010		1.954	0.001		2.574	0.001
有	21	88.24 ± 24.57			45.54 ± 9.83			13.72 ± 2.88		
无	41	47.34 ± 37.24			33.87 ± 11.94			9.72 ± 1.62		

肝脏肿块,具有小的卫星病灶、双重病变以及肿块周围的多发病灶。增强CT显示肿瘤实质动脉期明显强化,门静脉期及延迟期迅速消退,呈“快进快出”强化模式,而中央显示无强化低密度区域,在组织学上被认为是缺血性坏死或瘢痕结构。有时可以观察到肝门区和腹腔肿大的淋巴结(图1)。

2.4 HCC患者血清TM和CT扫描诊断效能的比较

通过ROC曲线分别分析单个TM检测、TM组合检测以及TM组合检测联合CT检查,希望提高诊断水平。如果3个指标中的某1个(AFP、CEA和CA19-9)为阳性,则诊断结果为阳性。结果显示单个TM检测具有低的特异度和灵敏度,TM组合检测时特异



箭头所指为肝内肿瘤。A:动脉期肝内肿瘤明显不均匀强化;B:门静脉期病灶强化减弱,病灶边界显示清晰,病灶内可见无强化区域,考虑为肿瘤内部坏死组织;C:动脉期肝内卫星灶明显均匀强化。

图1 HCC的增强CT图像特征

Figure 1 Enhanced CT image features of HCC

度和灵敏度显著增加。TM组合检测联合CT检查可以达到95.71%的特异度和87.47%的灵敏度,优于TM组合检测($P < 0.05$,表3,图2)。

表3 血清TM检测和CT检查对HCC的诊断效能的比较
Table 3 Comparison of diagnostic efficacy of serum TM and CT detection on HCC ($\bar{x} \pm s$)

诊断方法	例数	特异度 (%)	灵敏度 (%)	最佳临界值
AFP	62	61.54	61.23	20.00 ng/mL
CA19-9	62	68.36	68.43	45.00 U/mL
CEA	62	65.23	66.09	5.00 ng/mL
TM组合检测	62	90.66	75.27	—
CT	62	85.54	72.31	—
TM组合检测联合CT	62	95.71	87.47	—

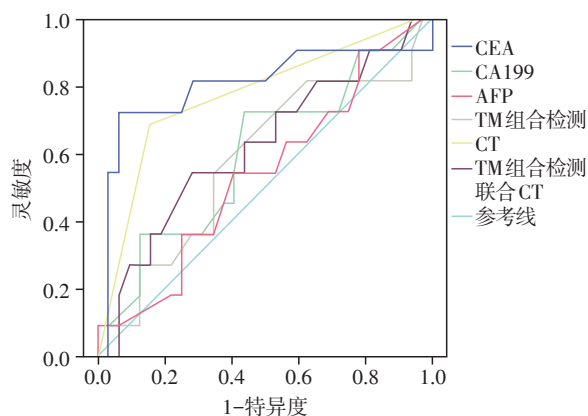


图2 ROC曲线检测TM和CT对HCC的诊断效能
Figure 2 Efficacy of TM and CT in the diagnosis of HCC detected by ROC curve

2.5 HCC术后复发患者TM的变化

术后6个月有8例复发。复发和无复发患者比较,术前血清AFP、CA19-9和CEA水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后6个月复发患者血清AFP、CA19-9和CEA水平较术前明显升高,且明显高于非复发患者($P < 0.05$,表4)。

3 讨论

近年来,肝癌的发病率和病死率仍居高不下,呈现逐年增加的趋势^[5]。随着肿瘤分子生物学、免疫学、人类基因组计划的发展和现代检测设备的临床应用,TM已成为肿瘤基础和临床研究的热点。监测TM水平可提供以下临床信息^[6]:①癌症筛查和筛查高危人群;②肿瘤的鉴别诊断和辅助病理诊断;③判断手术、放疗或药物治疗是否有效;④检测肿瘤的变化。在治疗的不同时间点检测TM水平有

表4 肿瘤复发和无复发患者TM的比较

Table 4 Comparison of TMs in patients with or without tumor recurrence ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤指标	分组	例数	术前	术后6个月
AFP(ng/mL)	复发组	8	92.64 ± 32.37	134.46 ± 63.65*
	无复发组	54	88.27 ± 29.44	53.77 ± 27.31#
CA19-9(U/mL)	复发组	8	35.15 ± 8.28	45.39 ± 0.17*
	无复发组	54	38.20 ± 9.39	34.88 ± 0.44#
CEA(ng/mL)	复发组	8	8.56 ± 3.74	12.62 ± 4.75*
	无复发组	54	8.34 ± 3.61	5.22 ± 2.38#

与术前相比,* $P < 0.05$;与复发组相比,# $P < 0.05$ 。

助于检查肿瘤残留、复发和转移。目前,血清TM作为常规检测技术,已在临床上得到广泛应用。TM与成像技术相结合的应用促进了联合检测的发展,在早期诊断、肿瘤分期和分类、预后判断中已被广泛应用。

在中国,约90%的HCC病例并发肝硬化。临床上最有效的检测手段仍然是AFP。然而,HCC病例中AFP阴性者占20%~30%。对AFP阳性病例的诊断和肿瘤定位仍必须依靠影像学检查^[7]。CA19-9是胰腺癌的TM,健康人CA19-9 <20 U/mL,而它在胰腺癌患者中明显升高^[8]。研究表明,当CA19-9联合CEA检测胰腺癌时,阳性率可高达90%。在其他胃肠道肿瘤,如肝癌、胃癌、胆道癌和结肠癌,CA19-9的阳性率为30%~60%^[9],因此,CA19-9可用于监测肿瘤的复发和预后。CEA最初发现于结肠癌和胎儿肠道组织,因此命名为癌胚抗原。97%的健康成年人血清CEA浓度低于2.5 ng/mL。CEA水平升高常见于结直肠癌、胰腺癌、胃癌、小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺髓样癌等。CEA高于20 ng/mL提示可能患有胃肠道癌症^[10]。但是,15%~53%的人群血清CEA水平升高是由于吸烟、妊娠、心血管疾病、糖尿病、非特异性结肠炎等。

本研究检测了HCC患者血清AFP、CA19-9和CEA的水平。结果显示,这些指标在HCC患者中的阳性率分别为88.71%、83.87%和67.74%,显著高于健康对照组。AFP、CA19-9和CEA对HCC的诊断特异度分别为61.54%、68.36%和65.23%,而TM组合检测的诊断特异度为90.66%,明显优于单个TM检测。尽管TM的检测精度已经大大提高,但仍存在许多缺陷,TM的单一和组合检测可能导致漏诊和误诊。

作为诊断HCC的重要手段之一,影像学检查对于慢性肝病(如乙型肝炎和肝硬化)患者尤为重要,

这类人群有继发HCC的风险,应定期进行肝脏检查。此外,HCC与其他良性实体病变的鉴别诊断是临床的重点和难点^[11]。CT在HCC的诊断中起重要作用。HCC的CT平扫特征包括边界清晰的低密度病灶、假包膜和部分病灶的钙化。大多数患者有圆形或椭圆形的低密度病变,肿瘤呈浸润性生长,边界模糊。在少数患者中,可以看到单个大块肝脏肿块,具有小的卫星灶,肿块周围弥漫性多发病灶,并且可能在病变中心发生缺血性坏死、出血和钙化^[12]。增强CT有时表现为肝门区域增强和腹部淋巴结肿大,肿瘤实质从动脉期到静脉期可持续增强。肝静脉和下腔静脉肿瘤栓子可表现为充盈缺陷,更重要的是,增强CT可发现淋巴结的转移瘤^[13]。然而,CT不能很好地区分直径小于1 cm的早期肝癌。由于肝癌的血液供应不同,病理类型和细胞分化程度不同,有必要通过CT检查结合血清TM检测进行诊断。在本研究中,血清TM(AFP、CA19-9和CEA)组合检测的特异度为90.66%,血清TM组合检测联合CT检查的特异度(95.71%)显著增加。此外,血清TM组合检测联合CT检查降低了HCC的误诊率,对临床诊断具有重要意义。

随着研究的发展,未来将会发现越来越多的新型TM。合理的TM组合检测可以提高HCC的阳性检出率,从而实现早期诊断、早期治疗的目的,延长患者生存期。

[参考文献]

- [1] 武正山,刘一纬,吴晓峰. 肝癌组织CCR1表达与患者预后的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019,39(12):1737-1740,1746
- [2] LENCIONI R, LLOVET J R. Assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010,30(1):52-60
- [3] ITOKAWA N, ATSUKAWA M, TSUBOTA A, et al. Effects of sorafenib combined with low-dose interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study[J]. Int J Clin Oncol, 2016,21(4):676-683
- [4] HASBAHCECI M, MALYA F U, KUNDUZ E, et al. Use of serum and peritoneal CEA and CA19-9 in prediction of peritoneal dissemination and survival of gastric adenocar-

- cinoma patients: are they prognostic factors? [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2018,100(4):257-266
- [5] SINGAL A, VOLK M L, WALJEE A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009,30(1):37-47
- [6] MCSHANE L M, ALTMAN D G, SAUERBREI W, et al. Reporting recommendations for tumour marker prognostic studies (REMARK) [J]. Br J Cancer, 2005,93(4):387-391
- [7] ALI S M, CLARK C J, MOUNAJJED T, et al. Model to predict survival after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: the Mayo clinic experience [J]. HPB (Oxford), 2015,17(3):244-250
- [8] LIU X, FU Y, CHEN Q, et al. Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer [J]. BMC Gastroenterol, 2018,18(1):168
- [9] SHI H J, JIN C, FU D L, et al. Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastasis: diagnosis and assessment of unresectability [J]. World J Gastroenterol, 2016,22(45):10024-10037
- [10] 王敏,孙亮. TK1、CEA、CA199检测在结肠癌诊断中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017,37(9):1182-1184
- [11] TAI C J, HUANG M T, WU C H, et al. Contrast-enhanced ultrasound and computed tomography assessment of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization: a systematic review [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016,25(4):499-507
- [12] GUO Y, ZHANG Y, HUANG J, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization combined with CT-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to the hepatic hilum within Milan criteria [J]. J Vasc Interv Radiol, 2016,27(4):487-495
- [13] LIU F Y, LI X, YUAN H J, et al. Angio-computed tomograph-guided immediate lipiodol computed tomograph for diagnosis of small hepatocellular carcinoma lesions during transarterial chemoembolization [J]. Chin Med J (Engl), 2018,131(20):2410-2416

[收稿日期] 2019-08-02