- [11] 谭敏华,雷伟华,胡志雄,等.子宫腺瘤样癌50例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2018,25(8):567-570.
- [12] 周东华,田杰,陈莹,等.子宫腺瘤样癌36例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2013,29(3):265-268.
- [13] GOODE B, JOSEPH NM, STEVERS M, et al. Adenomatoid tumors of the male and female genital tract are defined by TRAF7 mutations that drive aberrant NF- κ B pathway activation [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(4):660-673.
- [14] 杨丽娟. 18例子宫腺瘤样癌临床病理诊断分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(13):67-68.
- [15] HARADA N, NOBUHARA I, HARUTA N, et al. Giant cystic adenomatoid tumor of the uterus [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(4):407-408.
- [16] 杨巧蓉,易慕华,张茜.子宫平滑肌腺瘤样癌8例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(1):80-82.
- [17] SALEH HA, EL-FAKHARANY M, MAKKI H, et al. Differentiating reactive mesothelial cells from metastatic adenocarcinoma in serous effusions: the utility of immunocytochemical panel in the differential diagnosis [J]. *Diagn Cytopathol*, 2009, 37(5):324-332.
- [18] 廖谦和,胡树红,安慧敏.子宫腺瘤样癌22例临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2017,24(1):16-18.
- [19] 赵家璧,程羽青,邵素英,等.子宫腺瘤样癌110例临床病理分析[J].临床肿瘤学杂志,2016,21(9):822-825.

(收稿日期:2019-06-18,修回日期:2019-12-04)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.020

◇ 临床医学 ◇

多层螺旋 CT 灌注参数与直肠癌临床病理指标的相关性

宋哲^a,李伟^a,贾楠^a,何翔^b,周文勇^a作者单位:沧州市中心医院,^a普外二科,^bCT诊断科,河北 沧州 061001

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(183302033)

摘要:目的 探究多层螺旋CT(multislice CT, MSCT)灌注参数与直肠癌临床病理分期及胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(Carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)指标相关性。方法 选取2015年2月至2018年12月沧州市中心医院收治的60例直肠癌病人,依据病理结果进行TNM分级,比较各期病人病灶感兴趣区多层螺旋CT(multislice CT, MSCT)灌注参数[血容量(blood volume, BV)、血流量(blood flow, BF)、达峰时间(time to top, TTP)、表面通透性(permeability surface, PS)],入院时IGF-1、CEA、CA19-9水平,采用person或者spearman相关性分析检测灌注参数与肿瘤标记物的相关性。结果 T₄期BF(54.35±16.25)mL·min⁻¹·100g⁻¹显著低于T₁~T₂期(89.48±27.34)mL·min⁻¹·100g⁻¹和T₃期(67.13±22.34)mL·min⁻¹·100g⁻¹, TTP(29.13±8.35)s和PS(59.25±15.98)mL·min⁻¹·100g⁻¹显著高于T₁~T₂期[(17.62±5.34)s, (31.71±7.82)mL·min⁻¹·100g⁻¹]和T₃期[(26.78±6.23)s, (47.69±11.21)mL·min⁻¹·100g⁻¹, P<0.05];直肠癌T分期与BF呈明显负相关,与TTP和PS呈明显正相关(P<0.05)。T₄期IGF-1, CEA和CA19-9显著高于T₁~T₂期和T₃期(P<0.05)。病灶BF与IGF-1、CEA、CA19-9呈明显负相关, TTP、PS与IGF-1、CEA、CA19-9呈明显正相关(P<0.05)。结论 直肠癌病灶MSCT灌注参数及IGF-1, CEA, CA19-9水平与TNM分期有良好相关性。

关键词:直肠癌; 体层摄影术,螺旋计算机; 癌胚抗原; CA-19-9抗原; 病理分期; 灌注参数

Correlation between perfusion parameters of multi-slice CT and clinicopathological parameters of rectal cancer

SONG Zhe^a, LI Wei^a, JIA Nan^a, HE Xiang^b, ZHOU Wenyong^a

Author Affiliations: ^aSecond Department of General Surgery, ^bCT Diagnostics Department, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between perfusion parameters of multi-slice CT (MSCT) and the clinicopathological stages of rectal cancer as well as insulin like growth factor-1 (IGF-1), carcinoembryonic antigen (CEA) and glycine antigen 19-9 (CA19-9). **Methods** Sixty patients with rectal cancer admitted to Cangzhou City Central Hospital from February 2015 to December 2018 were selected, and TNM classification was performed according to pathological findings. Perfusion parameters of MSCT [blood volume (BV), blood flow (blood flow, BF), time to top (TTP), permeability surface (PS)] in the area of interest of the foci of patients at each stage, IGF-1, CEA, CA19-9 levels at admission were compared, and the correlation between perfusion parameters and tumor markers were analyzed by Person or Spearman correlation analysis. **Results** BF (54.35±16.25)mL·min⁻¹·100g⁻¹ of stage T₄

was significantly lower than that of stage T1~T2 (89.48 ± 27.34) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ and T3 (67.13 ± 22.34) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$, and TTP (29.13 ± 8.35)s and PS (59.25 ± 15.98) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ were significantly higher than those in T1 to T2 (17.62 ± 5.34)s, (31.71 ± 7.82) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ and T3 (26.78 ± 6.23)s, (47.69 ± 11.21) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ ($P < 0.05$); T stage of rectal cancer was significantly negatively correlated with BF, and significantly positively correlated with TTP and PS ($P < 0.05$). IGF-1, CEA and CA19-9 of T4 stage were significantly higher than those of T1~T2 and T3 stage ($P < 0.05$). Focal BF was significantly negatively correlated with IGF-1, CEA, and CA19-9, and TTP and PS were significantly positively correlated with IGF-1, CEA, and CA19-9 ($P < 0.05$). **Conclusion** The MSCT perfusion parameters and the levels of IGF-1, CEA, CA19-9 in rectal cancer lesions are well correlated with TNM staging.

Key words: Rectal neoplasms; Tomography, spiral computed; Carcinoembryonic antigen; CA-19-9 antigen; Pathological stage; Perfusion parameters

由于饮食习惯改变,生活作息不规律等原因,直肠癌的发病率逐年上升,由于早期临床表现不典型,容易被漏诊,常影响病人的治疗效果,因此,早期确诊并明确直肠癌的病理分期,对于病人的预后重要的作用^[1]。目前,肿瘤标记物被广泛用于直肠癌的早期诊断之中,但由于其特异性较低,常需要联合检测,而多项研究表明,肿瘤的侵袭性生长与瘤内血管的供应有很大的关系^[2],而多层螺旋CT(multislice CT, MSCT)灌注成像技术,可以将癌灶内血管和血液流动状态清晰的显示出来,提示MSCT灌注成像可以预测直肠癌的临床病理分期^[3]。目前,如何将MSCT灌注参数与肿瘤标记物检测结果结合起来预判直肠癌的临床病理分期,是目前临床上的研究热点,但相关研究报道较少,本研究旨在探讨MSCT灌注参数与直肠癌临床病理分期及胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(Carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)指标相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2018年12月间于沧州市中心医院治疗的直肠癌病人为本次研究对象,纳入标准:(1)临床表现,实验室检查,病理检查等综合诊断符合《中国直肠癌诊疗规范(2015版)》^[4]中直肠癌的诊断标准;(2)年龄范围18~70岁;(3)于我院行手术治疗;(4)病人配合度佳,自愿参与本研究。排除标准:(1)行MSCT及肿瘤标记物检查前已行辅助化疗;(2)存在严重感染(尤其是消化道感染);(3)存在严重的水电解质及酸碱平衡紊乱;(4)存在严重的肝、肾功能损害。共纳入病人60例,其中男性34例,女性26例,年龄(68.50 ± 7.50)岁,本研究已充分告知病人及其近亲属,并经本院伦理委员会审批(伦审[2015]08号)。

1.2 观察指标

1.2.1 MSCT检查 对病人进行肠道准备,建议隔夜12点禁食,清空肠道。提前12 min肌注盐酸消旋

山莨菪碱10 mg。将适量温生理盐水通过肛门注入病人肠管,直至病人感觉不适。采用64层CT对病人腹部盆腔进行扫描,选择癌灶最大层面进行灌注,将50 mL造影剂碘普罗胺注射液从肘前静脉注入,10 s后进行灌注扫描,扫描持续60 s。

1.2.2 图像分析及处理 将所得到的图像传至工作站,由两位经验丰富的影像医师应用程序处理软件分析扫描图像。选择癌灶感兴趣区,采用设备自带的系统软件,对癌灶感兴趣区(ROI)进行定量分析,取得以下灌注各参数:血容量(blood value, BV)、血流量(blood flow, BF)、达峰时间(time to top, TTP)、表面通透性(permeability surface, PS)。在分析图像中出现意见分歧的情况下,联合第二次阅读达成共识。

1.2.3 肿瘤标记物检测 入院时空腹抽取静脉血,离心后冷藏于-70℃冰箱冷冻待用。采用ELISA方法检测IGF-1, CEA和CA199,所用试剂盒均采购于上海酶联生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明步骤进行检测。

1.2.4 TNM分级 根据病理检查结果及参考中国结直肠癌诊疗规范(2015版)^[4]对病人进行临床分级。

1.3 统计学方法 采用软件SPSS 25.0处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行单因素方差分析+SNK法;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验比较;采用Person或者Spearman相关性分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人临床分期及病理结果 T₁~T₂期病人32例,其中管状腺癌15例,乳头状腺癌10例,黏液腺癌7例,T₃期病人19例,其中管状腺癌9例,乳头状腺癌6例,黏液腺癌4例,T₄期病人9例,其中管状腺癌4例,乳头状癌3例,黏液腺癌2例。

2.2 直肠癌临床病理分期与MSCT灌注参数的相关性分析 不同临床病理分期与病灶感兴趣区的BV差异无统计学意义($P > 0.05$),与BF, TTP和PS

差异有统计学意义($P < 0.05$), T_4 期感兴趣区 BF 显著低于 $T_1 \sim T_2$ 期和 T_3 期, 而 TTP 和 PS 显著高于 $T_1 \sim T_2$ 期和 T_3 期($P < 0.05$); 直肠癌临床病理分期与 BF 呈显著负相关, 与 TTP 和 PS 呈明显正相关($P < 0.05$), 详见表 1, 2。

表 1 直肠癌 60 例不同临床病理分期下 MSCT 灌注参数比较 $\bar{x} \pm s$

临床分期	例数	BV/(mL/100 g)	BF/(mL·min ⁻¹ ·100 g ⁻¹)	TTP/s	PS/(mL·min ⁻¹ ·100 g ⁻¹)
$T_1 \sim T_2$ 期	32	18.57±6.25	89.48±27.34	17.62±5.34	31.71±7.82
T_3 期	19	19.24±6.24	67.13±22.34	26.78±6.23	47.69±11.21
T_4 期	9	17.84±5.45	54.35±16.25*	29.13±8.35*	59.25±15.98*
F 值		0.168	9.524	20.012	30.382
P 值		0.846	0.000	0.000	0.000

注: 与 $T_1 \sim T_2$ 、 T_3 期比较, * $P < 0.05$; BF 为血流量, PS 为表面通透性, IGF-1 为胰岛素样生长因子-1

表 2 直肠癌 60 例临床病理分期与 MSCT 灌注参数的相关性分析

相关性	BV	BF	TTP	PS
r 值	-0.011	-0.649	0.723	0.729
P 值	0.923	0.000	0.000	0.000

2.3 直肠癌不同临床病理分期下肿瘤标记物的差异 不同临床病理分期病人 IGF-1, CEA 和 CA19-9 差异有统计学意义($P < 0.05$), T_4 期病人上述指标显著高于 $T_1 \sim T_2$ 期和 T_3 期($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 直肠癌 60 例不同临床病理分期下肿瘤标志物比较 $\bar{x} \pm s$

临床分期	例数	IGF-1/(μ g/L)	CEA/(ng/mL)	CA19-9/(U/mL)
$T_1 \sim T_2$ 期	32	99.53±10.21	11.48±5.37	57.62±13.17
T_3 期	19	125.24±16.73	41.13±8.91	96.78±15.21
T_4 期	9	145.11±18.87*	98.73±13.15*	189.12±26.52*
F 值		45.621	422.234	230.824
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 与 $T_1 \sim T_2$ 、 T_3 期比较, $P < 0.05$

2.4 灌注参数与肿瘤标记物的相关性分析 灌注参数 BF 与 IGF-1, CEA 和 CA19-9 呈明显负相关($P < 0.05$), 灌注参数 TTP、PS 和 IGF-1, CEA 和 CA19-9 呈明显正相关($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 直肠癌 60 例灌注参数与肿瘤标记物的相关性分析

指标	相关性	IGF-1	CEA	CA19-9
BF	r 值	-0.681	-0.717	-0.732
	P 值	0.000	0.000	0.000
TTP	r 值	0.673	0.689	0.713
	P 值	0.000	0.000	0.000
PS	r 值	0.634	0.743	0.678
	P 值	0.000	0.000	0.000

注: 与 $T_1 \sim T_2$ 、 T_3 期比较, $P < 0.05$; BF 为血流量, PS 为表面通透性, IGF-1 为胰岛素样生长因子-1

3 讨论

在直肠癌病人的治疗中, 早期诊断和确定临床分期起着重要的作用, 对于病人的治疗方式以及预后起着重要的作用。肿瘤标记物的生成与癌症发生发展过程中癌细胞的分泌有关, 对于肿瘤有着早期预警作用, IGF-1 有增加癌细胞分裂和数量的作用, 提高了癌症发生的风险, CEA 和 CA19-9 也被广泛运用于消化道肿瘤的早期诊断之中^[5-6], 相关研究表明, CEA 与结肠癌 DUKE 分期有一定的相关性^[7], 而上述肿瘤标记物的联合测定, 对于肿瘤的分期也有着一定的指导意义。MSCT 不仅可以有效发现小的病灶, 同时通过灌注成像可以反映肿瘤组织内血管的生成以及分布情况^[8], 而肿瘤组织的浸润以及扩散也和病灶内血液供应有关, 因此, MSCT 灌注成像以及 IGF-1, CEA 和 CA19-9 为直肠癌临床分期的判断, 提供了定量指标。

肿瘤标志物的高低和癌细胞的数量以及活性有关, 对肿瘤的增殖以及肿瘤细胞的活性有着一定的预判性, 本研究提示, T_4 期病人 IGF-1, CEA 和 CA19-9 水平显著高于 $T_1 \sim T_2$ 期和 T_3 期。李阳等^[9]研究发现, 肿瘤直径大于 5 cm 时, 血液内有较高的 IGF-1 水平, 提示 IGF-1 由肿瘤细胞分泌, IGF-1 通过与受体结合, 通过 MAPK 途径和 PI3K 途径促进肿瘤细胞增殖, 并可抑制肿瘤细胞凋亡^[10-11], 增加肿瘤细胞与内皮细胞的粘附性, 增强其侵袭力, 向深部浸润, Sanchezlopez 等^[10]研究发现, 肿瘤转移基因 CD44 的表达容易受到 IGF-1 增加的影响, 增强肿瘤组织的侵袭能力, 且其可以增加 VEGF 的表达, 促进肿瘤内血管的增长, 进一步促进肿瘤细胞的浸润与转移, Manousos 等^[12]研究发现, 低分化以及浸润程度深的结直肠癌病人, IGF-1 水平显著增高, 与本研究结果一致。CEA 为和 CA19-9 为目前常用的消化道肿瘤的标记物, 赵鹏飞等^[13]研究发现, 随着临床病理分期升高, CEA 和 CA19-9 水平升高, 肿瘤直径越大, 其水平显著增高, 与本研究结果一致, 考虑和肿瘤负荷有关, 单纯 CEA 和 CA19-9 对于诊断直肠癌的敏感性和特异性较低, 目前临床上常将两者联合检测, 提高对于直肠癌病理分期的敏感性和准确率^[14-15]。由此可见, 直肠癌临床分期与 IGF-1, CEA 和 CA19-9 呈正相关。

MSCT 灌注成像参数中, BV 可以反映感兴趣区血管数量情况, BF 和血管内血液流速有关, TTP 反映了造影剂到达肿瘤组织内的难易程度, 其数值越大, 提示造影剂流入越慢, 血管充盈能力越差, PS 和血管的通透性有关, 其数值越大, 单位时间内造影

剂扩散至周围软组织的量越多^[16]。本研究提示, T₄期感兴趣区BF显著低于T₁~T₂期和T₃期, 而TTP和PS显著高于T₁~T₂期和T₃期, 直肠癌临床病理分期与BF呈显著负相关, 与TTP和PS呈明显正相关。考虑原因为, 晚期直肠癌病人, 肿瘤体积大, 其所处空间有限, 肿瘤组织内血管受压, 血液流动缓慢^[17], 因此BF降低。肿瘤组织在逐渐增大以及向深层组织和远处侵袭转移的过程中, 需要得到足够的血液养分供应, 但往往其所得到的营养不够^[18], 因此, 肿瘤细胞会促进VEGF增加, 增加新的毛细血管形成, 而新生毛细血管壁内皮细胞功能不全, 无有效的收缩功能^[19], 弹性能力较差, 血管容易曲折, 血液在血管内流动阻力较大, 且容易透过内皮间隙渗入周围的组织中, 因此TTP和PS显著增加。Nie等^[20]对结直肠癌病人行MSCT灌注成像后所得结果与本研究一致。因此, 直肠癌临床病理分期与BF呈负相关, 与TTP和PS呈正相关。

灌注参数与肿瘤标记物行相关性分析结果提示, BF与IGF-1, CEA和CA19-9呈明显负相关, TTP、PS与IGF-1, CEA和CA19-9呈明显正相关。提示灌注参数和肿瘤标记物有明显的关联, 可以有效反映肿瘤组织的活跃程度, 并可联合反映直肠癌病人的临床病理分期, 作出相应预后。

综上所述, 直肠癌病人病灶灌注参数及IGF-1, CEA和CA19-9水平与TNM分期关联性好, 可以联合预后病人的临床病理分期。

参考文献

- [1] 肖晓娟, 卢宝兰, 杨心悦, 等. 定量磁共振灌注成像用于评价直肠癌的微血管灌注及渗透性[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(12): 2164-2168.
- [2] 王唯成. MSCT全肿瘤灌注参数与结直肠癌临床病理分期及MVD、EGFR水平的相关性[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(5): 808-812.
- [3] XU Y, SUN H, SONG A, et al. Predictive significance of tumor grade using 256-slice CT whole-tumor perfusion imaging in colorectal adenocarcinoma[J]. Acad Radiol, 2015, 22(12): 1529-1535.
- [4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(10): 783-799.
- [5] 许丹丹, 王茹瑶, 刘蕊, 等. 循环IGF-1水平与结直肠癌临床病理因素的相关性[J]. 检验医学, 2017, 32(1): 1-4.
- [6] 唐金凤, 肖久长, 陈先春, 等. 结直肠癌血清CEA与CA199及CA724联合检测价值分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 11(s2): 46-47.
- [7] KLEIMAN A, AL-KHAMIS A, FARSI A, et al. Normalization of CEA levels post-neoadjuvant therapy is a strong predictor of pathologic complete response in rectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(6): 1106-1112.
- [8] 王俊峰, 姜业红, 高朝前, 等. 螺旋CT进行直肠癌术前肿瘤和淋巴结分期及术后病理分期的准确性和实用价值研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(6): 620-624.
- [9] 李阳, 刘蕊, 周晓杰, 等. 不同性别和年龄糖尿病患者血清IGF-1水平与结直肠癌发生风险相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(12): 831-835.
- [10] SANCHEZ-LOPEZ E, FLASHNER-ABRAMSON E, SHALAPOUR S, et al. Targeting colorectal cancer via its microenvironment by inhibiting IGF-1 receptor-insulin receptor substrate and STAT3 signaling[J]. Oncogene, 2016, 35(20): 2634-2644.
- [11] CAO Y, NIMPTSCH K, SHUI IM, et al. Prediagnostic plasma IGFBP-1, IGF-1 and risk of prostate cancer[J]. Int J Cancer, 2015, 136(10): 2418-2426.
- [12] MANOUSOS O, SOUGLAKOS J, BOSETTI C, et al. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 1999, 83(1): 15-17.
- [13] 赵鹏飞, 李琴, 曹邦伟. 癌胚抗原及糖链抗原199与直肠癌临床病理特征及预后的相关性[J]. 实用医学杂志, 2015, 13(20): 3304-3307.
- [14] TARANTINO I, WARSCHKOW R, SCHMIED BM, et al. Predictive value of CEA for survival in stage I rectal cancer: a population-based propensity score-matched analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(6): 1213-1222.
- [15] CHO WK, CHOI DH, PARK HC, et al. Elevated CEA is associated with worse survival in recurrent rectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(62): 105936-105941.
- [16] 朱勇. 多层螺旋CT灌注参数对肝癌结节血液动力学变化的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, (4): 63-66, 69.
- [17] SHEN FU, LU J, CHEN L, et al. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in rectal cancer and its correlation with tumor differentiation[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(4): 500-506.
- [18] 尹兰英, 李庆啸, 李彩英, 等. 结直肠癌16层螺旋CT灌注成像与肿瘤血管生成相关性分析[J]. 河北医药, 2015, 37(23): 3607-3610.
- [19] 周志鹏, 汤日杰, 李建生, 等. 直肠癌多层螺旋CT灌注参数与临床病理特征的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(11): 113-115.
- [20] NIE K, SHI L, YUE N, et al. SU-F-R-48: Early prediction of pathological response of locally advanced rectal cancer using perfusion CT: a prospective clinical study[J]. Med Phys, 2016, 43(6): 3384.

(收稿日期: 2019-04-20, 修回日期: 2019-06-16)