

• 影像技术学 •

孤立性肺腺癌血流模式定量 CT 参数相互关系的初步研究

李慎江 肖湘生 刘士远 李惠民 李成洲 张沉石 陶志伟

【摘要】 目的: 探讨孤立性肺腺癌血流模式定量 CT 参数相互关系, 以便设计简便的扫描程序研究肺腺癌血管生成。

方法: 29 例孤立性肺腺癌(直径≤4cm)患者行多层螺旋 CT(MSCT) 动态增强(以4ml/s 的流率注入对比剂90ml)。记录孤立性肺腺癌的定量参数(强化值、肺腺癌主动脉强化值比、灌注量和平均通过时间)。用线性回归分析评价主动脉强化值与孤立性肺结节的参数及各参数间的关系, 并经逐步回归建立参数间的回归方程。**结果:** 肺腺癌强化值(PH_{BA})为 (36.86 ± 13.06) HU, 与动脉强化值(PH_A)呈正相关($r = 0.586, P = 0.001$), 肺腺癌与大动脉强化值比(BA-to-A ratio)为 15.58 ± 4.52 及灌注值(P_{BA})为 (32.27 ± 11.75) ml/(min 100g) 与动脉强化值无显著相关($r = 0.0001, P > 0.05; r = 0.086, P > 0.05$), 肺腺癌灌注值与强化值及肺腺癌与大动脉强化值比呈正相关($r = 0.437, P < 0.05; r = 0.468, P < 0.05$), 肺腺癌强化值与肺腺癌与大动脉强化值比呈正相关($r = 0.801, P < 0.001$), 平均通过时间(17.27 ± 4.60) s, $P_{BA} = 13.293 + 1.218BA\text{-to-}A\ ratio, BA\text{-to-}A\ ratio = 5.371 + 0.277PH_{BA}$ 。**结论:** 可用二元一次方程式表示肺腺癌灌注值、强化值及肺腺癌与大动脉强化值比的线性关系, 设计简便的扫描程序研究肺腺癌血管生成是可能的。

【关键词】 肺腺癌; 血流模式; 体层摄影术, X 线计算机; 定量; 参数

【中图分类号】 R814.3; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2003)04-0283-03

Preliminary study of the relationships among the quantifiable parameters derived with dynamic CT about blood flow pattern of solitary bronchogenic adenocarcinoma LI Shenjiang, XIAO Xiangsheng, LIU Shiyuan, et al. Department of Radiology, the Affiliated Changzheng Hospital, Shanghai No. 2 Military Medical University, Shanghai 200003

【Abstract】 **Objective:** To evaluate the relationships among the quantifiable parameters derived with dynamic CT about blood flow pattern of solitary bronchogenic adenocarcinoma (SBA) in order to design a simpler scanning procedure of investigation of bronchogenic adenocarcinoma angiogenesis. **Methods:** 29 patients with SBA (diameter ≤4cm) underwent dynamic contrast enhanced (90ml, 4ml/s) multi-slice CT. Peak heights of solitary bronchogenic adenocarcinoma (PH_{BA}) and the aorta (PH_A), perfusion (P_{BA}) and mean transit time (MTT) were measured. Ratio of peak height of the bronchogenic adenocarcinoma to that of the aorta (BA-to-A ratio) was calculated. The relationships between peak height of the aorta (PH_A) and parameters of the SBA (PH_{BA} , BA-to-A ratio, P_{BA} , and MTT) and those among parameters of the SBA were assessed by means of linear regression analysis. Regression equation among parameters of the SBA was obtained by means of stepwise regression. **Results:** The correlation between the SBA peak height ($PH_{BA}, 36.86 \pm 13.06$ HU) and the aortic peak height (PH_A) was significant ($r = 0.586, P = 0.001$). No significant correlation was found between the BA-to-A peak height ratio (15.58 ± 4.52) and the aortic peak height ($r = 0.0001, P > 0.05$) as it was between the SBA perfusion ($P_{BA}, 32.27 \pm 11.75$ ml/min/100g) and the aortic peak height ($r = 0.086, P > 0.05$). The SBA perfusion correlated with the PH_{BA} and the BA-to-A peak height ratio ($r = 0.437, P < 0.05; r = 0.468, P < 0.05$). The PH_{BA} correlated positively with the BA-to-A peak height ratio ($r = 0.801, P < 0.001$). Mean transit time was 17.27 ± 4.60 s. $P_{BA} = 13.293 + 1.218BA\text{-to-}A\ ratio, BA\text{-to-}A\ ratio = 5.371 + 0.277PH_{BA}$. **Conclusion:** The linear relationship between the SBA perfusion and BA-to-A ratio and that between BA-to-A ratio and PH_{BA} can be expressed by equation. It is possible to design a simpler scanning procedure of investigation of bronchogenic adenocarcinoma angiogenesis.

【Key words】 Bronchogenic adenocarcinoma; Blood flow pattern; Tomography, X-ray computed; Quantifiable; Parameters

目前, 肿瘤已被证明是血管生成依赖性疾病^[1]。肿瘤血管生成就是新生血管在肿瘤现有血管上形成的过程^[2]。肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率有逐渐升高的趋势。肺腺癌是肺癌的最常见的病理类型。目前血管生成量化的标准是微血管密度(microvessel density, MVD)计数^[3], 用以研究肺腺癌血管生成的定量 CT 参数主要有灌注量、强化值、平均通过时

间。

技术的进步使 CT 从单纯提供形态学信息逐渐发展到可以提供肿瘤的血流动力学信息, 所以称为功能 CT。多层螺旋 CT 扫描速度快, 时间分辨率高, 放射剂量小^[4], 为更好的评价肺腺癌血管生成提供了可能。但测量灌注量、平均通过时间需要较复杂的扫描程序及计算, 且需要时间分辨率较高的 CT, 同时还增加了患者接受的放射剂量, 这样就限制了此项技术的应用。本研究旨在探讨孤立性肺腺癌血流模式定量 CT 参数的相互关系, 以便设计简便的扫描程序研究肺腺癌血管生成。

作者单位: 200003 上海, 第二军医大学附属长征医院放射科

作者简介: 李慎江(1971~), 男, 山东新泰人, 主治医师, 主要从事肺癌的血管生成研究。

材料与方法

1. 病例资料

患者选择: ① 直径 < 4cm 的孤立性肺结节; ② 无对比剂过敏, 无肾功能衰竭等不适于增强的禁忌证; ③ 能配合扫描。直径定义为纵隔窗上前后径、左右径、上下径的平均值。上下径通过多层螺旋 CT 多平面重建图像测量。2001 年 4 月 ~ 2002 年 8 月 48 例符合标准的患者做了多层螺旋 CT (multislice spiral CT, MSCT) 动态增强, 其中 29 例图像良好的肺腺癌患者资料纳入资料分析, 29 例中 15s 时病变强化 (CT 值增加 > 5HU) 患者 7 例, 平均通过时间未纳入资料分析。

29 例中男 18 例, 女 11 例。年龄 37~72 岁, 平均 (57.07 ± 9.91) 岁。直径 1.53~3.97cm, 平均 (2.84 ± 0.79) cm。患者最后诊断通过手术、CT 引导经皮肺穿刺活检证实。

2 CT 扫描

检查前训练患者屏气, 以便每次扫描时屏气程度一样。在增强前后, 采用 Marconi Mx 8000 机型多层螺旋 CT, 以 4ml/s 的流率用高压注射器从肘静脉注入非离子型对比剂 90ml, 对肺肿瘤行动态 CT 扫描。病灶直径 3~4cm 时, 扫描模式采用 4×5mm 层厚扫描; 病灶直径 < 3cm 时, 扫描模式采用 4×2.5mm 层厚扫描。

患者注入对比剂前, 平扫后选择肿瘤的最大层面, 在肿瘤的最大层面行 1 次扫描, 4 帧图像。患者注入对比剂后以相同层厚行系列动态扫描。15~45s, 75~105s 各扫描 16 次, 64 帧图像, 间隔 1s 扫描 1 次, 每次扫描时间 1s; 2~9min 内间隔 30s 扫描 1 次, 每次扫描时间 1s。以常规算法重建图像 (窗宽 350HU, 窗中心 40HU)。

3 资料分析

分别画出肿瘤、主动脉 (如果层面没有大动脉就用颈总动脉) 兴趣区 (ROI)。以最大截面的约 60% 面积为标准取兴趣区, 若有钙化、坏死则避开, 选择实性软组织区域测量。

用随机软件 (time lapse) 获取病灶的最大层面及主动脉 (如果层面没有大动脉就用颈总动脉) 时间-密度曲线, 通过时间-密度曲线获取主动脉及病灶强化值 (PH) 并计算肿瘤-主动脉强化值比。

$$\text{强化值} = \text{增强后最大 CT 值} - \text{增强前 CT 值}$$

用随机软件 (functional CT) 计算灌注量及平均通过时间, 并获取灌注量及平均通过时间图^[3]。

$$\text{肿瘤灌注量} = (\text{肿瘤时间} - \text{密度曲线的最大斜率}) / \text{主动脉强化值}$$

4 测定评价

所有数值均用平均值±标准差表示。检验水准定在 0.05。用线性回归分析评价主动脉强化值与孤立性肺结节的参数及各参数间的关系, 并经逐步回归建立参数间的回归方程。统计分析利用 SAS 软件系统进行。

结 果

肺腺癌的特征参数见表 1。绝大多数肺腺癌增强达峰值的平均时间在 60s 内, 达到强化值后表现为峰值水平持续强化 (图

1)。肺腺癌强化值 (PH_{BA}) 为 (36.86 ± 13.06) HU, 与动脉强化值 (PH_A) 呈正相关 ($r = 0.586, P = 0.001$)。肺腺癌与大动脉强化值比 (BA-to-A ratio)、灌注值 (P_{BA}) 及平均通过时间 (MTT) 与动脉强化值无显著相关 ($r = 0.0001, P > 0.05; r = 0.086, P > 0.05; r = 0.090, P > 0.05$)。肺腺癌灌注值与强化值及肺腺癌与大动脉强化值比呈正相关 ($r = 0.437, P < 0.05; r = 0.468, P < 0.05$)。肺腺癌强化值与肺腺癌与大动脉强化值比呈正相关 ($r = 0.801, P < 0.001$)。肺腺癌与大动脉强化值比 (BA-to-A ratio)、灌注值 (P_{BA}) 及肺腺癌强化值 (PH_{BA}) 与平均通过时间 (MTT) 无显著相关 ($r = 0.180, P > 0.05; r = 0.090, P > 0.05; r = 0.188, P > 0.05$), $P_{BA} = 13.293 + 1.218 \text{ BA-to-A ratio}$, $\text{BA-to-A ratio} = 5.371 + 0.277 \text{ PH}_{BA}$ 。

表 1 肺腺癌的特征参数

	平均值±标准差	范围
强化值 (HU)	36.86 ± 13.06	20.10~67.50
结节-动脉峰值比 (%)	15.58 ± 4.52	8.39~24.55
灌注量 [ml/(min·100g)]	32.27 ± 11.75	12.10~70.66
增强前的 CT 值 (HU)	44.21 ± 5.49	30.50~56.10
平均通过时间 (s)	17.27 ± 4.60	8~26
直径 (cm)	2.84 ± 0.79	1.53~3.97

讨 论

研究证明血管生成促进肺癌的生长、进展^[5,6], 且与肺癌的预后密切相关^[7,8]。动物实验表明抗血管生成治疗能抑制鼠肺癌的血管生成、肺癌的生长, 并能延长鼠的存活期^[10]。

血管生成研究现在正从实验室转入临床应用。为此必须对血管生成区进行定位、定量并建立有关癌症患者抗血管生成疗法临床实验参数。功能 CT 对肺癌血管生成的评估价值主要表现在以下 3 个方面: ① 良恶性肿瘤的鉴别; ② 提供预后信息; ③ 确定血管生长抑制疗法引起的肺癌功能 CT 参数的变化。

Yano 建议对肺癌的血管生成分不同的组织亚型进行研究, 而且应在早期影响血管生成因素少的情况下研究^[10]。腺癌是肺癌最常见的病理类型, 所以本文对 < 4cm 的腺癌进行了研究。

目前血管生成量化的标准是微血管密度 (MVD) 计数^[3], 用以研究肺癌血管生成的定量 CT 参数主要有强化值、灌注量及平均通过时间。测量强化值较简便, 但测量灌注量、平均通过时间需要较复杂的扫描程序和计算, 且需要时间分辨率较高的 CT, 同时还增加了患者接受的放射剂量, 这样就限制了此项技术的应用。

本研究利用多层螺旋 CT 扫描速度快、时间分辨率高、放射剂量小^[4]的优点, 对 Zhang 和 Kono^[11] 的方案加以修改, 得到了令人满意的结果。

本文研究表明肺腺癌灌注值 (P_{BA})、肺腺癌与大动脉强化值比 (BA-to-A ratio) 及肺腺癌强化值 (PH_{BA}) 的线性关系可用如下方程式表示:

$$P_{BA} = 13.293 + 1.218 \text{ BA-to-A ratio}$$

$$\text{BA-to-A ratio} = 5.371 + 0.277 \text{ PH}_{BA}$$

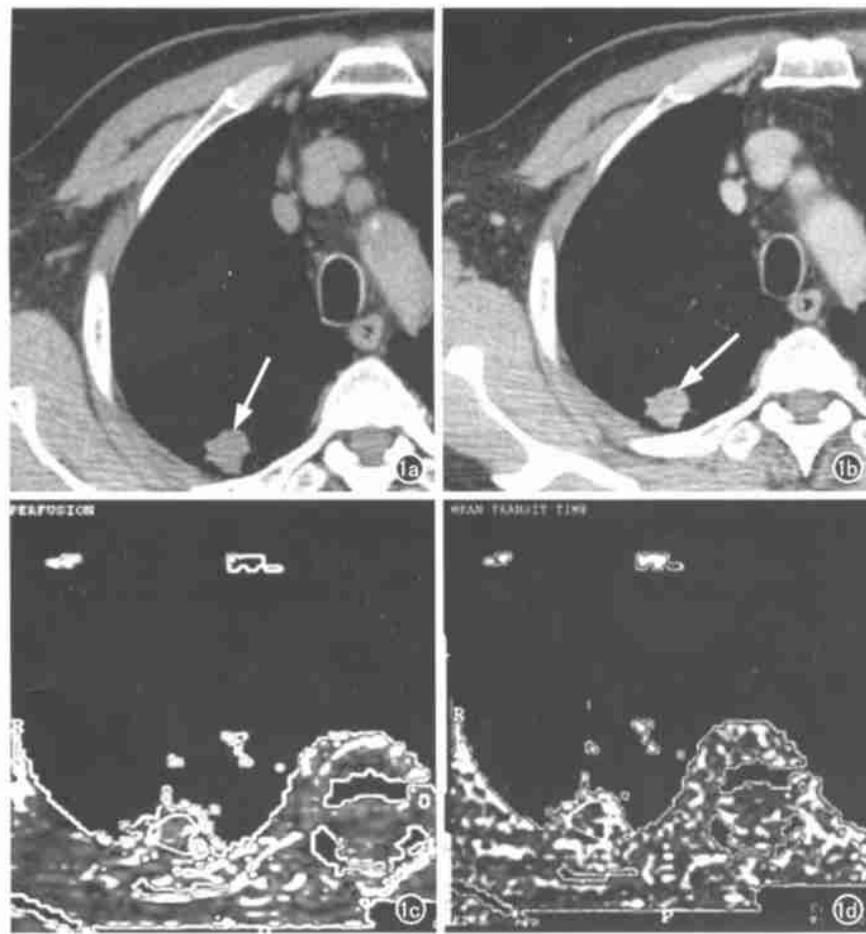


图 1 男, 72岁, 腺癌(箭)。a) 增强前 CT 值 41.4HU; b) 注入对比剂后 87s CT 值 62.3HU; c) 灌注值 25.61mL/(min•100g); d) 平均通过时间 14s

通过测量强化值可计算出肺腺癌灌注值, 从而使设计简便的扫描程序研究肺腺癌血管生成成为可能。

肺腺癌的动态 CT 强化值与微血管密度(MVD)正相关^[12]。

动态 CT 对血管生成区进行定位、定量研究有助于鉴别诊断, Swensen 等^[13]的研究肯定了这一点。动态 CT 灌注量与微血管密度(MVD)是否有相关性尚未见报道^[3], 腺癌血流平均通过时间也未见报道。

以 4mL/s 的流率注入对比剂, 胸部血管的对比剂平均通过时间是 30s, 绝大多数肺腺癌增强达峰值的平均时间在 60s 内^[11, 12], 达到强化值后表现为峰值水平持续强化^[11]。这与本文研究结果一致。

笔者认为, 以下扫描程序可用以研究肺腺癌血管生成: 以 4mL/s 的流率用高压注射器从肘静脉注入对比剂 90mL。病灶直径 3~4cm 时, 采用 5mm 层厚扫描; 病灶直径 < 3cm 时, 采用 2.5mm 层厚扫描。患者注入对比剂前, 平扫后选择肿瘤的最大层面, 在肿瘤的最大层面行 1 次扫描。患者注入对比剂后以相同层厚在肿瘤的最大层面于 45s 和 2min 各扫描一次。这样可得到绝大多数肺腺癌增强达峰值的准确值, 从而计算出肺腺癌灌注值。

可见利用肺腺癌灌注值、强化值及肺腺癌与大动脉强化值

比的线性关系, 采用简单的扫描程序研究肺腺癌血管生成是可能的。

参考文献

- Folkman J, Beckner K. Angiogenesis imaging [J]. Acad Radiol, 2000, 7(10): 783-785.
- Folkman J. What is evidence that tumors are angiogenesis dependent [J]. J Natl Cancer Inst, 1990, 82(5): 4-6.
- Kenneth AM, Chusiph Charnsangavej, Fred TL. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology [J]. Acad Radiol, 2000, 7(10): 840-850.
- Klingenbeck RK, Schaller S, Flohr T, et al. Sub-second multi-slice computed tomography: basics and applications [J]. Eur J Radiol, 1999, 31(2): 110-124.
- Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, et al. Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(5): 1616-1625.
- Takanami I, Takeuchi K, Nanuke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma [J]. Cancer, 2000, 88(12): 2686-2692.
- Cox G, Jones JL, Walker RA, et al. Angiogenesis and non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2000, 27(2): 81-100.
- O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giannomanolaki A, et al. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small-cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2000, 82(8): 1427-1432.
- Li H, Lindenmeyer F, Grenet C, et al. AdTIMP-2 inhibits tumor growth, angiogenesis, and metastasis, and prolongs survival in mice [J]. Hum Gene Ther, 2001, 12(5): 515-526.
- Yano T, Tanikawa S, Fujie T, et al. Vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in non-small cell lung cancer [J]. Eur J Cancer, 2000, 36(5): 601-609.
- Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT [J]. Radiology, 1997, 205(2): 471-478.
- Tateishi U, Nishihara H, Watanabe S, et al. Tumour angiogenesis and dynamic CT in lung adenocarcinoma: radiologic-pathologic correlation [J]. J Comput Assist Tomogr, 2001, 25(1): 23-27.
- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study [J]. Radiology, 2000, 214(1): 73-80.

(2002-08-19 收稿)