

• 胸部影像学 •

多层 CT 灌注成像诊断周围型肺癌及与微血管密度对照研究

伍建林, 李光军, 鄂亚军, 刘晓峰

【摘要】 目的:探讨多层螺旋 CT(MSCT)灌注成像技术诊断肺癌的临床价值及其与肿瘤微血管密度(MVD)的相关性。**方法:**利用 16 层 MSCT 灌注成像技术前瞻性研究 38 例经手术病理证实的肺肿瘤(周围型肺癌 25 例,肺良性肿块 13 例),并与 25 例肺癌的免疫组化法 MVD 进行相关性研究。采用 Perfusion 2 体部肿瘤灌注软件包分析以下灌注参数:血液流速(BF)、血流量(BV)、平均通过时间(MTT)和表面通透性(PS)。**结果:**肺癌各项 CT 灌注参数值均高于肺良性肿块,其中 MTT 和 PS 值在两组之间差异有显著性意义($P<0.05$),BV 值差异有极显著性意义($P<0.01$);肺癌的 MVD 明显高于肺良性肿块($P<0.05$),肺腺癌 MVD 高于肺鳞癌($P<0.05$);肺癌仅 BV 值与其 MVD 呈正相关性($r=0.852, P<0.01$)。**结论:**MSCT 灌注成像有助于周围型肺癌的诊断及与良性肿瘤的鉴别诊断,其病理基础与肿瘤微血管密度有关。

【关键词】 体层摄影术, X 线计算机; 肺肿瘤; 灌注成像

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)01-0036-04

Comparative Study of Peripheral Lung Cancer with Microvessel Density Using Multi-slice CT Perfusion Imaging WU Jian-lin, LI Guang-jun, E Ya-jun, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116011, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical diagnostic value of peripheral lung cancer using multi-slice CT (MSCT) perfusion imaging and the relationship with microvessel density (MVD). **Methods:** 38 patients with pulmonary masses proved by pathology including peripheral lung cancer in 25 cases and benign masses in 13 cases were studied prospectively with GE Lightspeed Qx/i 16-slice CT perfusion imaging, and 25 patients with lung cancer were comparative studied with its MVD calculated using LSAB. With the perfusion 2 body tumor software, the parameters of CT perfusion including blood volume (BV), blood flow (BF), mean transit time (MTT) and permeability surface (PS) were analyzed. **Results:** The four parameter values in lung cancer were all higher than that in pulmonary benign masses, but there was significant difference in MTT and PS ($P<0.05$), especially in BV ($P<0.01$). The MVD value of lung cancer was higher than that of pulmonary benign masses ($P<0.05$), and the MVD of adenocarcinoma was higher than that of squamous cell carcinoma ($P<0.05$). In 25 cases with lung cancer, there was positive correlation only between BV and MVD value ($r=0.852, P<0.01$). **Conclusion:** It is helpful to diagnose the peripheral lung cancer with MSCT perfusion imaging and to differentiate it from pulmonary benign masses, its basis was MVD pathologically.

【Key words】 Pulmonary neoplasms; Tomography, X-ray computed; Perfusion imaging

周围型肺癌的影像学表现与病理形态学及微血管密度(microvessel density, MVD)的对照研究已有较多的文献^[1-3]报道,并积累了较丰富的经验,但这些研究仅仅是局限于肺癌的影像形态学与病理的对照研究。进入 21 世纪以来,功能影像学的发展十分迅速并显示出强大的优势,比如超急性脑梗死的多层螺旋 CT(multi-slice CT, MSCT)灌注成像诊断等^[4],但利用 CT 灌注成像技术对周围型肺癌进行病理及 MVD 相关性研究者很少^[5]。该项技术可以较真实地反映病变血供的变化及微血管数量、结构和功能等信息。肿

瘤微血管又是肿瘤生长、转移的形态学基础,其中 MVD 是评价良恶性肿瘤及预测肿瘤疗效和预后的重要指标^[6]。本文通过对 38 例肺内肿块性病变进行 MSCT 灌注成像研究,并与肺癌的 MVD 检测进行对照,旨在探讨此项功能性影像技术诊断周围型肺癌的临床价值及其与 MVD 的相关性。

材料与方法

1. 病例资料

对 38 例有肺部孤立性肿块的患者进行 MSCT 灌注成像检查,其中男 30 例,女 8 例,平均年龄 56.9 岁,病灶直径 1.5~5.5 cm。所有病例均在 10 天内进行了手术切除并获得病理组织学诊断,术前均未接受过化疗或放疗。周围型肺癌 25 例,包括肺腺癌 13 例、鳞

作者单位: 116011 辽宁,大连医科大学附属第一医院放射科(伍建林、鄂亚军、刘晓峰); 110042 辽宁,省肿瘤医院放射科(李光军)

作者简介: 伍建林(1962-),男,黑龙江人,教授,博士,主要从事神经和呼吸系统疾病影像诊断工作。

基金项目: 辽宁省教育厅科研基金项目(20272277)

癌 12 例;另选对照组 13 例,包括结核瘤 7 例、炎性假瘤 5 例、错构瘤 1 例。

2. 检查方法与 CT 灌注分析

使用 GE Lightspeed Qx/i Plus 16 层 CT 机。扫描前训练患者配合屏气。患者平静仰卧,先行常规定位扫描,然后取病灶实性部分直径最大的二个层面,应用 MSCT 的 Toggling-table 技术^[7]对病灶进行灌注扫描。成像参数:采用电影扫描方式,层厚 5 mm×4i,成像速度 1 帧/秒,120 kV,150 mA,视野 18~22 cm。对比剂(优维显,300 mg I/ml)总量 50 ml,用高压注射器以 3.5~4.0 ml/s 流率经健侧前臂浅静脉注入,延迟 4.8 s 启动扫描,总扫描时间为 40 s。应用 ADW 4.2 工作站 Perfusion 2 体部灌注软件包进行分析。流入动脉选择肺动脉主干或右心室,流出静脉选降主动脉,兴趣区(region of interest,ROI)大小 7~9 mm²。计算机软件根据去卷积模型算法计算出动脉和静脉的时间-密度曲线(time-density curve, TDC)、病灶的 TDC 和各项灌注参数值,包括血液流速(blood flow, BF)、血流量(blood volume, BV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)和表面通透性(permeability surface, PS)。

3. 免疫组化染色

采用抗 CD₃₄ 单克隆抗体标记血管内皮。38 例肺部肿块手术标本经 10% 福尔马林液固定,常规石蜡包埋备用。3 μm 厚度连续切片,常规二甲苯脱蜡,梯度酒精水化。经 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶,再经柠檬酸缓冲液(0.01 mol/l, pH6.0)抗原热修复,依次加入第一抗体及聚合物增强剂。经 37℃ 恒温箱孵育 30 min 和 0.01 M PBS 液浸泡 3 min,重复 3 次。然后用 DAB 液染色后镜下观察 3~10 min,至染色满意。最后浸入苏木素中复染,再经脱水、透明、树脂封片。

结果判定及计数标准参照 Weidner 方法^[8]。CD₃₄ 染色以血管内皮细胞胞浆内出现黄色颗粒判定为阳性。微血管可为单个或一簇棕色细胞,有或无血管腔。凡呈现棕色染色的单个内皮细胞或内皮细胞簇均作为一个血管计数。先在低倍镜(×100)视野下全面观察切片,选取 3 个微血管密度最大的视野即热点区(hot spot),然后在高倍镜(×200,每个视野大小为 0.74 mm²)下分别计数,取其平均值作为微血管密度值。

结 果

1. CT 灌注参数测量结果

38 例肺肿块性病变中,肺癌的各项 CT 灌注参数值均高于肺良性病变(表 1),两组之间 MTT、PS 值差异有显著性意义($P<0.05$),BV 值差异有极显著性意义($P<0.01$),BF 值差异无显著性意义($P>0.05$)。

表 1 38 例肺部肿块的 CT 灌注参数值测量结果

灌注参数	良性(n=13)	肺癌(n=25)	P 值
BF[ml/(100 mg·min)]	29.03±20.50	33.80±18.56	>0.05
BV(ml/100 mg)	4.34±3.18	12.30±5.56	<0.01
MTT(s)	11.30±11.23	19.22±8.54	<0.05
PS[ml/(100 mg·min)]	13.23±4.47	44.32±23.60	<0.05

本研究结果中,若以 BV≥5 ml/100 mg 作为诊断恶性肿瘤的阈值,则敏感度为 96.0%,特异度为 78.0%,阳性预测值为 92.0%,阴性预测值为 87.5%;若以 PS≥25 ml/100 mg·min 为诊断恶性肿瘤的阈值,敏感度为 68.0%,特异度 67.0%,阳性预测值 85.0%,阴性预测值 42.0%。MTT 值在良、恶性病变间有较大重叠,无明显鉴别诊断价值。

本组中 25 例肺癌病灶的微血管数量丰富(图 1、2),其中肺腺癌较鳞癌微血管密度更大(表 2)。良性

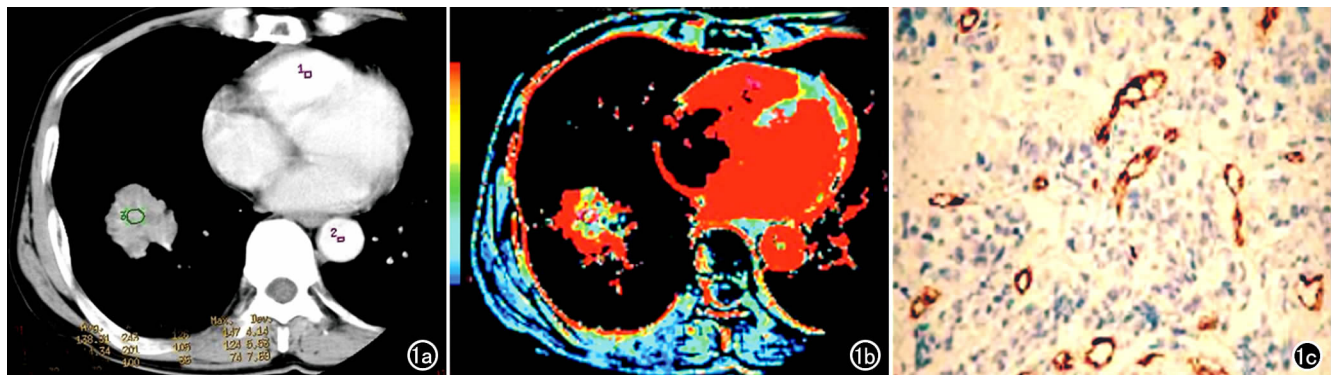


图 1 右下肺腺癌。a) 原始 CT 灌注图像示肿瘤明显强化; b) BV 图显示肿瘤血供丰富, BV 值高(红色); c) 免疫组化染色显示肿瘤微血管丰富(×200)。

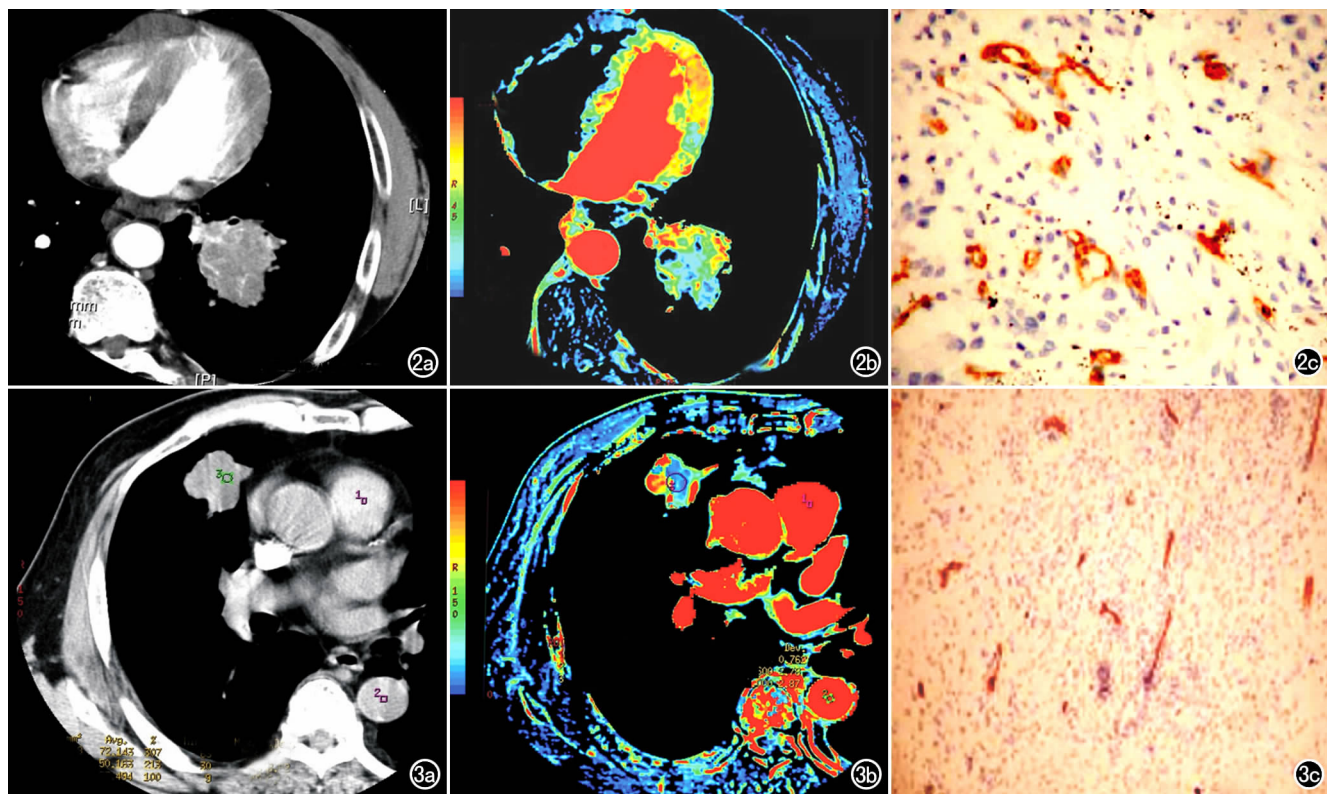


图 2 左下肺鳞癌。a) 原始 CT 灌注图像示肿瘤有轻度不均匀强化; b) BV 图示肿瘤血供较丰富, BV 值中等(黄绿色); c) 免疫组化染色示病灶内较多微血管, 管腔较细小($\times 200$)。图 3 右肺炎性假瘤。a) 原始 CT 灌注图像示病变无明显强化; b) BV 图示肿瘤血供较少, BV 值较低(蓝色); c) 免疫组化染色示病灶内少量微血管, 管腔细小($\times 200$)。

病变中炎性假瘤微血管较少(图 3), 结核瘤边缘微血管较多而病灶内血管稀少或无。肺良、恶性肿瘤之间和肺腺癌、鳞癌病灶之间的微血管密度计数比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

2. 肺肿瘤 MVD 计数结果

表 2 肺良、恶性肿块微血管密度测量结果 (/HP)

病变分型	例数	微血管密度计数
恶性	25	58.4 ± 10.2
腺癌	13	53.4 ± 14.4
鳞癌	12	41.0 ± 12.8
良性	13	16.3 ± 7.1

注: HP 为显微镜下放大 200 倍, 视野面积为 0.74 mm^2 。

3. CT 灌注参数与肺癌微血管密度的相关性

本组对 25 例肺癌的各项 CT 灌注参数值与其 MVD 进行了相关性分析。经统计学分析, 各项 CT 灌注参数中, 仅 BV 值与肿瘤病灶内微血管计数呈正相关性, 相关系数 $r = 0.852$ ($P < 0.01$)。

讨 论

1991 年, Miles 等^[9]学者提出了 CT 灌注成像的概念。快速动态 CT 扫描可获得对比剂首次通过靶组织的 (TDC) 曲线, 然后利用不同的数学模型, 即可计

算出靶组织的 BF、BV、MTT 和 PS 等参数, 来定量评价组织器官的血流灌注状态, 对于良、恶性病变的鉴别具有重要的诊断价值。

目前 CT 灌注参数值在肺癌及肺良性肿瘤鉴别诊断中的应用研究国内外文献报道很少^[5]。本研究结果表明, 肺癌的各项 CT 灌注参数值均明显高于肺良性病变, 其中 BV、MTT 和 PS 值差异均有显著性意义 ($P < 0.05$), 尤其 BV 值差异有极显著性意义 ($P < 0.01$), 并且与肺癌病灶的 MVD 呈正相关, 此结果与该参数的数学意义相一致。BV 值表示血液在病灶脉管系统内的容量, 反映组织的血液灌注量, 代表有功能的毛细血管量的多少^[10,11]。以往研究^[2]也表明肺癌血供及 CT 增强程度与其 MVD 有良好的相关性, 而且本研究结果也表明肺良、恶性肿瘤的 MVD 具有显著差异, 说明 CT 灌注成像能比较真实地反映肺良、恶性病变的这种差别, 从而有助于肺癌的诊断及与良性病变的鉴别诊断。

在本研究结果中, 以 $BV \geq 5 \text{ ml}/100 \text{ mg}$ 作为诊断恶性肿瘤的阈值, 9 例良性肿块中 7 例诊断正确、2 例诊断错误, 25 例肺癌中 24 例诊断正确、1 例误诊, 诊断敏感度 96.0%、特异度 78.0%、阳性预测值 92.0%、

阴性预测值 87.5%。若以 $PS \geq 25 \text{ ml}/(100 \text{ mg} \cdot \text{min})$ 为诊断恶性肿瘤的阈值,9 例良性肿瘤中 6 例诊断正确、3 例误诊,25 例肺癌 17 例诊断正确、8 例误诊,敏感度 68.0%、特异度 67.0%、阳性预测值 85.0%、阴性预测值 42.0%,此结果与赵振军等^[5]的研究类似,只是阈值略有不同,可能与使用的设备及实验的具体方法不完全相同有关。一般来说,CT 灌注成像参数中,BV 敏感性较好,PS 特异性较好(本组特异度不很高,可能与阈值选择有关),如两者联合使用可以进一步提高诊断符合率。

肿瘤的持续生长和转移依赖于肿瘤新生血管,而且肿瘤的 MVD 与一系列肿瘤生物学行为密切相关,是多种恶性肿瘤生长、转移及预后判断的有效指标^[6]。本研究针对 25 例肺癌的各项 CT 灌注参数进行了研究分析,发现只有以肺动脉或右心室作为灌注动脉时,BV 值与 MVD 呈正相关($r=0.852, P<0.01$),因为 BV 值反映的是组织的血液灌注量,代表着有功能毛细血管量的多少,从两者的关系分析图可看出随着 MVD 的升高,BV 值也有增高的趋势。说明 BV 值是反映 MVD 的一个良好指标。实际上 PS 参数值及功能图也是反映肿瘤病变内微血管结构和数量的一个较好指标,尤其是恶性肿瘤的 PS 值明显增高,与恶性肿瘤病灶内发育异常的微血管内皮细胞不完整性、细胞间隙和管壁通透性增大等有关。还有研究^[12]发现,PS 值可提示肿瘤的残留及术后复发,并可用于放疗疗效的评价。所以 MSCT 灌注成像技术通过评价肿瘤微血管密度、结构和血流的功能状况等,将在肺癌的诊断和鉴别、预后及治疗效果的判定等方面发挥重要的临床意义和科研价值。

参考文献:

- [1] Miles KA, Griffiths MR, Fuentes MA, et al. Standardized Perfusion Value; Universal CT Contrast Enhancement Scale That Correlates with FDG PET in Lung Nodules[J]. Radiology, 2001, 220(2): 548-533.
- [2] 伍建林, 李巍, 王克礼, 等. 周围型肺癌 CT 征象和动态 CT 增强与微血管密度关系的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6(1): 30-34.
- [3] 刘士远, 周康荣, 肖湘生, 等. 周围型肺癌微血管密度与 CT 增强的关系[J]. 中华放射学杂志, 1999, 33(10): 694-698.
- [4] 吕京光, 柳澄, 武乐斌, 等. CT 灌注成像联合 CTA 在超早期急性缺血性脑血管病诊断中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(4): 487-490.
- [5] 赵振军, 梁长虹, 谢淑飞, 等. 多层螺旋 CT 肺灌注对肺肿瘤的诊断价值[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(2): 232-235.
- [6] Kamijo T, Yokose T, Hasebe T, et al. Potential Role of Microvessel Density in Predicting Radiosensitivity of T₁ and T₂ Stage Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Treated with Radiotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(8): 3159-3165.
- [7] Roberts HC, Roberts TPL, Smith WS, et al. Multisection Dynamic CT Perfusion for Acute Cerebral Ischemia: the "Toggling-table" Technique[J]. AJNR, 2001, 22(6): 1077-1080.
- [8] Matsuyama K, Chiba Y, Sadki M, et al. Tumor Angiogenesis as a Prognostic Marker in Operable Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 65(5): 1405-1409.
- [9] Miles KA. Measurement of Tissue Perfusion by Dynamic Computed Tomography[J]. Br J Radiol 1991, 64(761): 409-412.
- [10] Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, et al. CT Perfusion Scanning with Deconvolution Analysis: Pilot Study in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Stroke[J]. Radiology, 2002, 222(1): 227-236.
- [11] Maeda M, Itoh S, Kimura H, et al. Tumor Vascularity in the Brain: Evaluation with Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging[J]. Radiology, 1993, 189(1): 233-238.
- [12] 李智勇, 伍建林, 王克礼, 等. 多层螺旋 CT 灌注成像在全身肿瘤性病变中的初步应用[J]. 放射学实践, 2003, 18(4): 297-299.

(收稿日期: 2005-04-22 修回日期: 2005-09-20)

全国放射学术大会今年将在武汉举行

经中华医学会放射学分会决定:从 2006 年起,中华放射学会全国学术大会由 2 年举行一次改为每年一次,下一届全国放射学学术大会将于 2006 年 10 月在武汉举行。