MSCT 动态增强对孤立性肺结节血流模式的评价

王勇 综述 柳学国 审校

【中图分类号】R814.42 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2006)12-1276-03

孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)是现代影像诊断中的一个重点,其诊断已从单纯的形态诊断发展到形态与血供相结合的诊断,多层螺旋 CT(multi-slice spiral CT, MSCT)动态增强扫描为我们提供了更多肺结节血供方面的信息,有助于良恶性的鉴别诊断。

孤立性肺结节的定义

孤立性肺结节是指胸部影像发现的肺内直径 ≤ 3 cm 的圆形或椭圆形密度增高病灶^[1]。根据结节本身密度分为钙化和非钙化结节,其中非钙化结节又可分为非实性、部分实性和实性结节三种^[2]。孤立性肺结节的病因包括肺癌、良性肿瘤、炎症、血管异常、发育异常等^[3]。

增强检查技术与方法

大致分为同层连续动态增强和多层多期动态增强两种。

同层连续动态增强是一次憋气后对结节进行连续动态扫描,以 16 层螺旋 CT 为例,扫描覆盖范围 24 mm,每扫描一圈 0.5 s,再由随机软件重组出 3~24 mm 层厚图像,优点是既能覆盖较大的扫描范围,又能得到 3 mm 薄层图像,进而精确反映同一层面的连续增强变化,前后对比性强,缺点为不能反映结节覆盖范围以外区域强化特点,不能作出 MPR 图像全貌及憋气超过 25~30 s 易产生呼吸运动伪影。

多层多期动态增强是预设一系列的时间点,在每一时间点对结节进行局部的螺旋扫描,优点是覆盖范围大,能够反映结节整体强化特点及有利于减少呼吸运动伪影,且容积数据便于结节的 3D 后处理如 VR、CTA 等的观察。缺点为各时间点间距稍大(20~30 s),对精确描绘结节强化的时间-密度曲线有一定影响。

1. 对比剂用量及注射流率

用量有 2 种方法应用较多,一种是以患者体重为参考,采取 1.5 ml/kg^[4];另一种是采用统一剂量 90~150ml^[5-8]。

注射速率各家采用 1.5~4.0 ml/s^[4,6-8]。一些研究证明对比剂注射流率高有利于提高强化值^[9]。Yamashita 等^[10]发现以 2 ml/s 流率注射,有些肺癌 5 min 才达强化峰值。Ono 等^[11]通过对比三种不同的扫描方案发现,以 2 ml/s 流率注射 40 ml 对比剂得到的肺动脉和主动脉平均峰值时间分别为 20 s 和 28 s,以 4 ml/s 流率注射 80 ml 分别为 20 s 和 26 s,以 2 ml/s 流率注射 80 ml 分别为 39 s 和 44 s。注射流率慢不仅延长峰值时间,还会增加峰值时血管外对比剂的比例^[12]。

2. 扫描时间的选择

扫描时间的选择是肺结节动态增强中的关键^[11]。Tateishi 等^[13]认为,对比剂在胸部血管内的平均循环时间在 30 s 内,肺内结节达到峰值的时间在 60 s 内,时间-密度曲线(time-density curve, TDC)在最初 120 s 内的变化最有诊断价值,故提倡早期扫描并缩短扫描间隔。Ono 等^[11]认为,扫描时间的中点应略迟于对比剂注射完成的时间,这样可用较少量的对比剂得到高质量的 CT 图像。

然而由于对胸腔内血流动力学改变认识的不足,扫描时间的选择尚未得到共识。Swensen 等^[4]在注射对比剂后 1、2、3 和 4 min 分别对结节进行多层扫描;Yi 等^[6]采用 4 层 CT 在注射对比剂后延迟 20~180 s,间隔 20 s,对结节进行 9 次容积扫描。Li 等^[8]主要采用同层动态方法,具体为注射对比剂后 15~45 s,75~105 s 分别对结节行同层动态扫描,2~9 min 每间隔 30 s 对结节最大层面行动态扫描。

3. 兴趣区的选择

CT 值测量主要有 3 种方法:①兴趣区覆盖结节最大层面的 60%;②测量结节最大层面 3~4 个区域,取其平均值;③对结节中心 2~3 个层面测量,取其平均值。测量时避开坏死或钙化区^[10,14]。

SPN 强化特点及鉴别诊断

1. 强化形式

SPN 的强化形态分 5 型^[15]:不强化、均匀强化、不均匀强化、周围强化、包膜样强化。小于 3 cm 的肺癌多为均匀强化,少数可不均匀强化^[16];不强化或包膜样强化多提示结核瘤^[17];错构瘤可不强化,也可明显强化^[18];炎性假瘤强化形式多样^[12]。

2. 强化程度

判断良恶性结节的强化阈值:Swensen 等^[4]将强化 15HU 定为区分良恶性结节的阈值,敏感度 98%、特异度 58%、诊断符合率 77%。Yi 等^[6]采用 30HU,敏感度 99%、特异度 54%,阳性预测值 71%、阴性预测值 97%、诊断符合率 78%,与 Swensen 等的结果类似,但提高了阴性预测值。部分结核瘤、硬化性血管瘤、错构瘤、炎性假瘤等可产生假阳性^[6],伴中央坏死的腺癌、粘液型细支气管肺泡癌可产生假阴性^[4]。

强化峰值、强化值、结节-动脉强化值比:一般认为恶性结节强化值、强化峰值明显高于良性者^[4,6]。黄遥等^[7]将结节分为恶性组、良性 I 组(包括慢性炎症、增殖型结核、硬化性血管瘤)和良性 II 组(包括结核球、囊肿、隔离症、霉菌球),发现恶性结节强化峰值和强化值均明显高于良性 II 组,但与良性 I 组间差异无统计学意义,这与 Li 等^[8]的研究结果相似。

Li 等^[8]认为结节强化值与动脉强化值呈正相关,结节强化

作者单位:519000 广东,中山大学附属第五医院医学影像部

作者简介:王勇(1980—),男,河南新乡人,硕士研究生,主要从事胸部影像诊断工作。

值受心输出量的影响,计算结节-动脉强化值比可减少此影响。Zhang 等^[12]进一步认为结节-动脉强化值比以 6% 为阈值可有效鉴别良、恶性结节。

3. TDC 及峰值时间

黄遥等^[7]关于三组结节的研究发现,恶性结节 TDC 形成陡峭的上升支后有一较长的平台期;炎症和增殖型结核与恶性组相似,但上升支平缓,部分有降支;结核球、囊肿、隔离症、霉菌球等乏血供病变,TDC 低平。

TDC 形态反映了结节病理特点:肺癌中支气管动脉增粗,数量增加,使对比剂迅速流入病灶内,形成陡峭的上升支;对比剂流出主要通过支气管静脉,但肺癌的支气管静脉系统及淋巴回流系统功能较差,故形成平台期^[19]。急性炎症结节血管增多,血流量增加,血液、淋巴流动加速,对比剂流入流出均加快,形成上升、下降支^[12]。慢性炎性结节由于纤维成分较多,血管成分较少,变为纤维性肉芽肿时就不再有血供^[19],结核球因干酪样坏死成分较多故血供亦很少,所以两者 TDC 较低平。

关于良恶性结节强化峰值出现时间是否有差别,各家报道不一。Yi 等^[6]认为恶性结节峰值时间早于良性。另一些学者认为恶性结节增强峰值出现较迟,持续时间较长^[10,14,15]。国内某些学者^[7]认为良、恶性结节峰值出现时间在 65 s 左右,彼此间无统计学差异。造成这些结果差异的原因可能与对比剂的注射流率、扫描时间点的选择有关^[6]。

4. CT 增强与结节血管生成

肿瘤是血管生成依赖性疾病,肿瘤新生血管引起血流量、血容量、灌注值及毛细血管通透性的变化,这构成了其 CT 强化的基础^[20]。目前血管生成量化的标准是微血管密度(microvessel densities, MVD)计数^[21],参与肿瘤血管生成的因子中以血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作用最强、特异性最高^[22],而研究结节血管生成的 CT 参数主要有强化峰值、强化值、灌注参数等。

Yi 等^[6]发现结节强化峰值与 MVD 及 VEGF 呈明显相关性,恶性结节 VEGF 表达明显高于良性者;肺癌强化值与 MVD 正相关^[13];但也有相反报道,Katsumi 等^[23]应用支气管动脉造影发现某些肺癌供血血管丰富,但 MVD 却很低。另外,与 CT 动态增强研究 TDC 相似,MRI 增强研究的是时间-信号强度曲线,Fujimoto 等^[24]用 MRI 动态增强研究肺癌的血供时发现,时间-信号强度曲线的最大强化率及强化斜率与 MVD 明显正相关,弹性及胶原纤维的分布与廓清率相关。

MVD 计数虽然是目前评价肿瘤血管生成的金标准,但该技术方法较繁琐,所得结果只能反映肿瘤极小区域的血管生成情况,更无法动态监测肿瘤血管生成活性^[25],另一方面,CT 增强反映的是对比剂在肿瘤内毛细血管及组织间的分布,故而 CT 增强与肿瘤血管生成之间的关系有待进一步明确^[23]。

CT 灌注成像主要是利用核医学示踪剂稀释原理和中心容积定律,采用同层动态扫描取得该层面内每一象素的 TDC,根据不同的数学模型将 TDC 提供的信息转换为灌注和渗透性方面的信息^[26]。

利用去卷积模型,参照流入动脉、流出静脉及病灶的 TDC

计算出血流量(blood flow, BF)单位为 ml/(100ml·min)、血容量(blood volume, BV)和平均通过时间(mean transit time, MTT),三者间关系为:

$$BF = \frac{BV}{MTT} \quad (1)$$

去卷积模型不需做血流动力学方面的人为假设,但实际情况远比该模型复杂,且易受噪声的影响。

利用一室模型(假设对比剂只存在于病灶动脉内,无静脉回流)计算出灌注值,即单位组织的血流灌注的大小,为对比剂浓度变化的最大速率除以同层面动脉血管的最大强化峰值,单位:ml/(min·100mg),用公式表示为:

$$\text{灌注值} = \frac{\text{结节 TDC 最大斜率}}{\text{主动脉强化峰值}^{[20]}} \quad (2)$$

Li 等^[8]认为炎性结节灌注值明显高于良性与恶性,恶性结节明显高于良性结节。此模型是以假设病灶无静脉回流为前提,然而在组织 TDC 达到最大斜率前没有静脉回流通常被认为是错误的,如果在组织的 TDC 达到最大斜率前已有很明显的对比剂回流,则会低估血流量^[27]。

利用二室模型(假设对比剂由血管内向血管外间隙弥散分布,无对比剂由血管外间隙返流入血管内间隙)计算出血管表面通透性(permeability surface, PS),单位:ml/(100ml·min),用以评价病灶内毛细血管通透性的变化,但此模型不完全切合实际状况,且会受部分容积效应的影响。

5. CT 增强与肿瘤间质

任何活体组织均由细胞和间质组成,肿瘤组织也不例外,肿瘤间质是肿瘤细胞赖以生长的微环境,并且肿瘤间质本身即已包括肿瘤内的微血管。另一方面,病理界对于肿瘤间质的研究已较为深入^[28-30],而当前国内外影像界关于结节强化的病理基础研究多集中在 MVD 上,对于结节强化特点与整个间质比例、分布的关系研究的较少,两者间的关系有待于进一步研究。

CT 动态增强存在的问题

现国内外学者研究的多为大于 8 mm 密度均匀的实性结节,但多数早期肺癌表现为非实性或部分实性结节,增强效果如何有待进一步研究;其次,针对 SPN 的 CT 动态增强还没有一个国际公认的扫描方案,寻找一种最优的扫描方案仍是研究的焦点;再次,辐射剂量问题;另外有对比剂反应的患者也是该检查的限度之一。基于此,现也有学者采用 MRI 增强扫描对 SPN 的血流模式进行研究^[24]。

MSCT 动态增强提供了一种定量评价 SPN 血流模式的非侵袭性方法,有利于 SPN 的鉴别诊断。然而该方法只是在注射对比剂后,代表性的选取了某些时间段或时间点,近似反映结节强化过程。其中,增强检查技术的正确运用是问题的关键,它包括对比剂用量、注射流率、扫描时间的选择、扫描方法的选择等,同时,个体性差异也可能对增强结果产生一定的影响。

参考文献:

- [1] Hartman TE. Radiologic Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule[J]. Radiol Clin N Am, 2005, 43(3): 459-465.
- [2] Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT Screening for

- Lung Cancer; Frequency and Significance of Part-Solid and Non-Solid Nodules[J]. *AJR*, 2002, 178(5): 1053-1057.
- [3] Tang AWK, Moss HA, Robertson RJH. The Solitary Pulmonary Nodule[J]. *Eur J Radiol*, 2003, 45(1): 69-77.
- [4] Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung Nodule Enhancement at CT; Multicenter Study[J]. *Radiology*, 2000, 214(1): 73-80.
- [5] Patz EF, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Lung Cancer Staging and Management; Comparison of Contrast-enhanced and Nonenhanced Helical CT of the Thorax[J]. *Radiology*, 1999, 212(1): 56-60.
- [6] Yi CA, Lee KS, Kim EA, et al. Solitary Pulmonary Nodules; Dynamic Enhanced Multi-Detector Row CT Study and Comparison with Vascular Endothelial Growth Factor and Microvessel Density[J]. *Radiology*, 2004, 233(1): 191-199.
- [7] 黄遥, 吴宁, 林冬梅, 等. 动态 CT 增强扫描对孤立性肺结节的诊断价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(6): 360-363.
- [8] Li SJ, Xiao XS, Li HM, et al. Evaluation of Blood Flow Patterns of Solitary Pulmonary Nodules with Dynamic Multi-Slice Spiral Computed Tomography[J]. *Chin Germ J Clin Oncol*, 2004, 3(3): 184-188.
- [9] Chambers TP, Baron RL, Lush RM. Hepatic CT Enhancement. Part II Alterations in Contrast Material Volume and Rate of Injection within the Same Patients[J]. *Radiology*, 1994, 193(2): 518-522.
- [10] Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, et al. Solitary Pulmonary Nodule; Preliminary Study of Evaluation with Incremental Dynamic CT[J]. *Radiology*, 1995, 194(2): 399-405.
- [11] Ono S, Akaizawa T, Gotou R, et al. Analysis of Time-Density Curves of Contrast Media for Improvement of Chest Dynamic Incremental CT[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23(5): 753-757.
- [12] Zhang M, Kono M. Solitary Pulmonary Nodules; Evaluation of Blood Flow Patterns with Dynamic CT[J]. *Radiology*, 1997, 205(2): 471-478.
- [13] Tateishi U, Nishihara H, Watanabe S, et al. Tumor Angiogenesis and Dynamic CT in Lung Adenocarcinoma; Radiologic-Pathologic Correlation[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2001, 25(1): 23-27.
- [14] Swensen SJ, Brow LR, Colby TV, et al. Pulmonary Nodules; CT Evaluation of Enhancement with Iodinated Contrast Material[J]. *Radiology*, 1995, 194(2): 393-398.
- [15] Yamashita K, Matsunobe S, Takahashi R, et al. Small Peripheral Lung Carcinoma Evaluated with Incremental Dynamic CT; Radiologic-Pathologic Correlation[J]. *Radiology*, 1995, 196(2): 401-408.
- [16] Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, et al. Intratumoral Necrosis of Lung Carcinoma; A Potential Diagnostic Pitfall in Incremental Dynamic Computed Tomography Analysis of Solitary Pulmonary Nodules[J]. *J Thorac Imaging*, 1997, 12(3): 181-187.
- [17] Murayama S, Murakami J, Hashimoto S, et al. Noncalcified Pulmonary Tuberculomas; CT Enhancement Patterns with Histological Correlation[J]. *J Thorac Imaging*, 1995, 10(2): 91-95.
- [18] Potente G, Maxori F, Caimi M, et al. Noncalcified Pulmonary Hamartomas; Computed Tomography Enhancement Patterns with Histological Correlation[J]. *J Thorac Imaging*, 1999, 14(2): 101-104.
- [19] Littleton JT, Durich ML, Moeller G, et al. Pulmonary Masses; Contrast Enhancement[J]. *Radiology*, 1990, 177(3): 861-871.
- [20] 李镇江, 肖湘生, 李惠民, 等. 多层螺旋 CT 评估肺腺癌血管生成可行性的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2003, 37(7): 609-612.
- [21] Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, et al. Application of CT in the Investigation of Angiogenesis in Oncology[J]. *Acad Radiol*, 2000, 7(10): 840-850.
- [22] Folkman J, Shing Y. Angiogenesis[J]. *J Bio Chem*, 1992, 267(16): 10931-10934.
- [23] Katsumi A, Kenzo S, Noriko K, et al. Angiographic Findings as Prognostic Factors in Non-Small-Cell Lung Cancer[EB/OL]. *Inter J Radiol*, 2001, 2.
- [24] Fujimoto K, Abe T, Muller NL, et al. Small Peripheral Pulmonary Carcinomas Evaluated with Dynamic MR Imaging; Correlation with Tumor Vascularity and Prognosis[J]. *Radiology*, 2003, 227(3): 786-793.
- [25] Mayr NA, Hawighorst H, Yuh WT, et al. MR Microcirculation Assessment in Cervical Cancer; Correlations with Histomorphological Tumor Markers and Clinical Outcome[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3): 267-276.
- [26] 马琪, 陈昭典. 肿瘤学中功能 CT 成像常用的数学模型[J]. *国外医学临床放射学分册*, 2005, 28(5): 277-281.
- [27] Lee TY. Functional CT; Physiological Models[J]. *Trends Biotech*, 2002, 20(8): S3-S10.
- [28] Elenbaas B, Weinberg RA. Heterotypic Signaling between Epithelial Tumor Cells and Fibroblasts in Carcinoma Formation[J]. *Exp Cell Res*, 2001, 264(1): 169-184.
- [29] Sakurai H, Maeshima A, Watanabe S, et al. Grade of Stromal Invasion in Small Adenocarcinoma of the Lung Histopathological Minimal Invasion and Prognosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(2): 198-206.
- [30] Lee J, Fassnacht M, Nair Smita, et al. Tumor Immunotherapy Targeting Fibroblast Activation Protein, a Product Expressed in Tumor-Associated Fibroblasts[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 11156-11163.

(收稿日期: 2005-12-01 修回日期: 2006-02-11)