

• 胸部影像学 •

临床 I 期非小细胞肺癌 CT 灌注成像临床意义

王锐

【摘要】 目的:探讨多层螺旋 CT 灌注成像评价临床 I 期非小细胞肺癌(NSCLC)病理特征的价值。**方法:**对 129 例 NSCLC 患者行 MSCT 灌注扫描,采用多元相关分析探讨灌注参数与病理特征的关系,再分组进行趋势检验。**结果:**灌注参数与 NSCLC 病理特征具有相关性,高、中和低分化肿瘤的血流量(BF)值分别为 (58.3 ± 20.5) 、 (38.5 ± 15.7) 和 (30.3 ± 6.7) ml/(100g·min),强化峰值(PEI)分别为 (26.1 ± 11.7) 、 (23.6 ± 6.9) 和 (16.2 ± 4.9) HU,血流量和强化峰值随分化程度减低而降低(P 值分别为 0.01 和 0.023);有淋巴结转移组的 BF $[(28.4 \pm 9.8)$ ml/(100g·min)]和 PEI $[(10.9 \pm 8.4)$ HU]明显低于无淋巴结转移组(分别为 $[(47.3 \pm 16.5)$ ml/(100g·min)和 (24.0 ± 8.7) HU],差异有极显著性意义(P 值分别为 <0.001 和 0.002);术后转移组 BF 值 $[(22.6 \pm 3.2)$ ml/(100g·min)]明显低于未转移组 $[(45.0 \pm 16.4)$ ml/(100g·min)],差异有极显著性意义($P < 0.001$);不同病理类型灌注参数的差异无显著性意义($P > 0.05$)。**结论:**MSCT 灌注成像通过无创性评价血管生成的方式和程度,间接反映肿瘤分化程度,从而预测淋巴结转移和术后转移的可能性,是判断 NSCLC 生物学行为及预后的良好指标。

【关键词】 肺肿瘤;非小细胞肺癌;病理;灌注成像;体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)11-1224-04

The clinical significance of CT pulmonary perfusion imaging in clinical stage I non-small cell lung cancer WANG Rui. Department of Imaging, Shandong Province Qianfoshan Hospital of Shandong University, Jinan 250014, P. R. China

【Abstract】 Objective: To discuss the role of multi-slice spiral CT (MSCT) pulmonary perfusion imaging in the evaluation of clinical stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 129 patients with NSCLC had MSCT perfusion imaging. Correlation analysis was made between CT perfusion parameters and pathology characteristics. Trend tests were used for the comparison of different groups. **Results:** There was correlation between CT perfusion parameters and pathology features of NSCLC. The blood flow (BF) of well-, middle- and poorly differentiated carcinoma was (58.3 ± 20.5) 、 (38.5 ± 15.7) and (30.3 ± 6.7) ml/(100g·min) respectively, the peak enhanced index (PEI) was (26.1 ± 11.7) 、 (23.6 ± 6.9) and (16.2 ± 4.9) HU respectively, with the p value as 0.01 and 0.023 respectively. The BF and PEI decreased with the decreasing of NSCLC differentiation grading. The BF value of NSCLC with lymph node metastasis was $[(28.4 \pm 9.8)$ ml/(100g·min)] and the PEI was $[(10.9 \pm 8.4)$ HU], which was obviously lower than that without lymph node metastases $[(47.3 \pm 16.5)$ ml/(100g·min) and (24.0 ± 8.7) HU] respectively, the p value was 0.000 and 0.002 respectively. The BF value of patients with post-surgery metastases was $[(22.6 \pm 3.2)$ ml/(100g·min)], which was markedly lower than that with no metastasis $[(45.0 \pm 16.4)$ ml/(100g·min)], with significant statistical difference ($P < 0.001$). No obvious differences were showed between the CT perfusion parameters of different pathology sub-types of NSCLC ($P > 0.05$). **Conclusion:** The mode and degree of angiogenesis of NSCLC could be evaluated by MSCT perfusion imaging, which is a non-invasive approach, could indirectly reflect the grade of tumor differentiation and predict the possibility of lymph node metastases as well as postoperative metastasis. MSCT pulmonary perfusion imaging can be used as a useful marker to judge the biological behavior and the prognosis of NSCLC.

【Key words】 Pulmonary neoplasms; Non-small cell lung cancer; Pathology; Perfusion imaging; Tomography, X-ray computed

随着影像学技术的发展,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)多层螺旋 CT 肺灌注成像能测定组织的血流量(BF)、血容量(BV)、对比剂的平均通过时间(MTT)、对比剂峰值时间(TTP)及表面通透性(PS)等参数,而血流量及血容量与肿瘤组织内氧含量直接相关,使 CT 灌注成像为其诊断和鉴别诊断提供功能信息成为可能。肺叶切除加淋巴结清除

被认为是临床 I 期非小细胞肺癌的标准治疗方法^[1],而对于肺功能较差的 I 期非小细胞肺癌患者,有学者建议行局部切除术^[2,3]。但是,即使已较彻底地切除局部病灶,有时仍有较高复发率^[4]。这可能是因为局部淋巴结的微转移,这些微转移不易被临床常规检查所发现^[5],因此,局部肿瘤细胞扩展较快的临床 I 期非小细胞肺癌不适宜行局部手术切除。本研究通过对 129 例 NSCLC 患者行 CT 灌注成像,旨在探讨 CTPI 对 NSCLC 患者的诊断价值。

作者单位:250014 济南,山东大学山东省千佛山医院影像科

作者简介:王锐(1962—),男,湖北武汉人,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病诊断工作。

材料与方法

选择 2006 年~2007 年 129 例临床 I 期 NSCLC 患者,所有患者均接受肺叶切除和肺内/纵隔淋巴结廓清手术,临床分期根据国际抗癌联盟 TNM 分期标准。所有患者术前均进行 16 层螺旋 CT 胸部平扫和灌注成像。其中男 83 例,女 46 例,年龄 29~73 岁,平均 50.5 岁。病灶直径 1.0~2.9 cm,平均 1.5 cm。鳞癌 47 例,腺癌 72 例(包括细支气管肺泡癌),腺鳞癌 10 例;术后病理证实高分化(I 级)59 例,中分化(II 级)42 例,低分化(III 级)28 例。临床淋巴结情况由放射学专家依据 CT 诊断:纵隔或肺门淋巴结最短直径 ≥ 1 cm 诊断为转移。本组所有临床 I 期患者术前淋巴结检查均小于 1 cm。所有切除标本进行术后病理检查,以确定肿瘤分化程度、组织学类型、肿瘤大小及有无淋巴结转移。病理证实无淋巴结转移 103 例,有淋巴结转移 26 例。

对本组病例进行随访,调查术后 2 年内转移和复发情况,均获得有效数据,无失访,也没有因非肿瘤因素死亡的病例。术前有 26 例淋巴结转移(术后病理证实),余 103 例中 53 例出现术后转移,其中 23 例同时出现淋巴结和远处转移,没有出现复发,21 例淋巴结转移,9 例远处转移,50 例未出现转移。

采用 GE Lightspeed 16 层螺旋 CT 机。扫描前对患者进行反复呼吸训练,常规头足方向平扫,取病灶实质性部分的最大层面作为灌注扫描中心层。同层非螺旋式扫描,16i $\times$ 1.5 mm,120 kV,120~150 mA,0.50~0.75 s/r,总扫描时间 25 s,层厚 5 mm,层间距 5 mm,标准重建算法。采用高压注射器以 5 ml/s 的流率注入碘海醇(300 mg I/ml)100 ml,注药后 7 s 启动灌注扫描。扫描过程由有经验的技师和医师共同操作,保证扫描过程基本一致。

将灌注图像数据传输到 GE ADW 工作站,用 AW 4.3 软件进行测量和分析,以结节病灶的最大层面作

为分析计算层面。在已选定层面上选择该层面的主动脉或左颈总动脉作为参考血管,用软件中手绘线功能选择兴趣区进行分析,在距肿块边缘 2~3 mm 内描绘 ROI,以取得灌注参数。描绘 ROI 时面积尽可能大以减少噪声,同时注意避免部分容积效应的影响,并根据血容量(BV)彩色灌注图仔细选取最大的 BV 区域产生分析曲线,保证 ROI 取自于较大灌注量区域而非坏死区。软件自动产生肺动脉及主动脉的时间-密度曲线、灌注曲线、主动脉强化峰值(PEI)、彩色编码灌注图以及灌注参数表。

图像后处理及结果判断由两位具有主治医师以上工作经验的影像学医师独立进行。病理诊断、分级及实验结果判断由两位病理医师独立诊断,不一致时协商解决。用于组织学分类、分级的病理标本尽可能与灌注扫描分析计算层面一致,影像学诊断与病理诊断互为双盲。

使用 SPSS 14.0 统计分析软件。多个指标的相关分析采用 Spearman 多元相关分析,数据录入时将高、中、低分化肿瘤分别赋值为 1、2 和 3 分;有无淋巴结转移或术后转移分别赋值为 1、1 和 0;再根据多元相关分析结果分亚组行统计分析。两组样本均数的比较,若方差齐采用 t 检验,若方差不齐,采用 t' 检验;多组样本均数比较采用单因素方差分析,组间比较采用 SNK 法,若各组方差不齐且无法校正,采用秩和检验(Kruskal-Wallis 检验),组间两两比较用 Mann-Whitney 法。分类资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率检验法,双侧 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 灌注参数与 NSCLC 病理特征的多元相关分析

本组病例均成功行灌注增强扫描并进行灌注后处理,获得每个病例的 BF、BV、MTT、PS 值及灌注伪彩图(图 1)和时间-密度曲线(图 2)。分别记录 CT 灌注参数值。

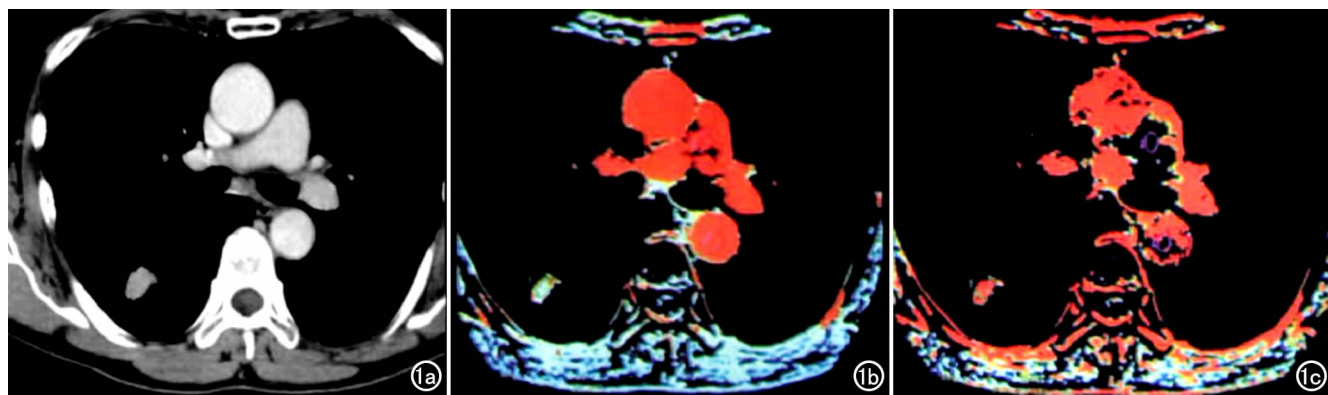


图 1 右上肺中分化腺癌。a) 灌注原始像示右肺上叶不规则小结节灶,可见分叶; b) BV 伪彩图示右肺上叶不规则小结节,病灶 BV 值(6.32 ml/100g)较高; c) PS 伪彩图示右肺上叶不规则小结节,病灶 PS 值[64.43 ml/(min $\cdot$ 100g)]较高。

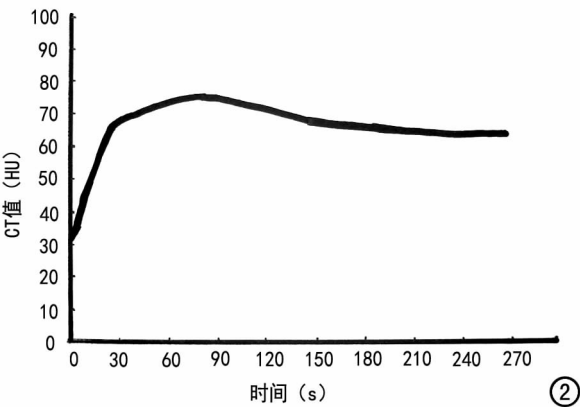


图 2 临床 I 期 NSCLC 灌注扫描的动态增强曲线图。

血流量(BF)与分化程度、淋巴结转移、术后转移显著相关, r 值分别为 -0.60 、 -0.56 和 -0.62 ,对应 P 值均 <0.01 ;BV 与分化程度相关, r 值为 -0.29 ,对应 P 值 <0.05 ;PEI 与分化程度和淋巴结转移, r 值分别为 -0.40 和 -0.45 ,对应 P 值均 <0.05 。

2. 灌注结果与 NSCLC 影像特征分析

根据多元相关分析的结果,将本组病例按分化程度、淋巴结转移、术后转移或复发及病理类型分组对灌注参数进行比较(表 1),结果显示,随着分化程度减低,BF 和 PEI 逐渐降低,但以 BF 值下降更明显, P 值分别为 0.01 与 0.023 ;组间比较显示高分化组 BF 值高于中、低分化组,高、中分化组 PEI 高于低分化组($P<0.05$);有淋巴结转移组 BF 和 PEI 较无淋巴结转移组明显降低($P<0.01$);术后出现转移组 BF 值明显低于未出现转移或复发组($P<0.01$)。

讨 论

CT 灌注成像通过无创方法获得活体生理功能参数。肿瘤新生血管情况是评价肿瘤生长、分级和转移的重要指标,它与正常组织血管的差别为肿瘤的灌注成像提供了可能。CT 灌注参数(BF、BV、MTT 和 PS)可以作为反映肿瘤组织内生理学变化的指标,不仅可反映肿瘤血管的密集度,也可在一定程度上反映毛细血管的通透性变化,其中 BF 和 PS 在肿瘤方面应用价值最大。在肿瘤生长过程中,肿瘤组织产生多种因子,促进自身新生血管生成,并从邻近血管获得供血。肿瘤边缘是肿瘤生长的活跃区,与正常组织比较,

血供丰富,因此有较高的 BF 值。然而由于肿瘤生长速度快,肿瘤中心区相对缺血缺氧。因此肿瘤异质性(增强后密度不均)导致了肿瘤内灌注参数差异。Purdie 等^[6]通过动物实验研究结果显示,富血供肿瘤边缘的灌注参数与低血供的肿瘤中心区域间差异有显著性意义且前者与正常组织间差异最大。肿瘤血管生成所致肿瘤的生理性变化,特别是其血流量、血容量和毛细血管通透性增加,将影响 CT 扫描时肿瘤灌注特点。在对体部肿瘤研究结果显示,肿瘤组织在 BF 和 PS 方面明显高于正常组织。

对灌注成像与 NSCLC 病理特征进行多元相关分析和趋势检验,结果显示随着分化程度降低,BF 值和 PEI 值均逐渐减低,但 BF 值下降更明显($P<0.01$),有淋巴结转移组 BF 和 PEI 较无淋巴结转移组明显降低($P<0.05$),术后出现转移组 BF 值明显低于未出现转移组($P<0.01$);灌注参数与分化程度、淋巴结转移及术后转移或复发相关。灌注参数中多个参数均与 NSCLC 的分化级别呈负相关,其中 BF 与 NSCLC 分化级别相关性最高($P<0.01$)。反映病变血流模式的灌注参数与判别肿瘤细胞恶性程度的分化级别相关。我们判断主要是通过微血管构筑表型对血管新生与肿瘤增殖的网状调控来实现;观察肿瘤生长微环境的整体状态,是研究肿瘤血管新生和血流模式差异重要的技术平台^[7,8];另一方面促进内皮细胞增殖,血管新生越旺盛,肿瘤恶性生物学特征表现得越充分。有研究表明有功能的可灌注微血管密度差异是导致灌注参数产生差异的主要原因,灌注成像只对可灌注的毛细血管敏感,分化越好的肿瘤,管腔不成熟微血管越少,可灌注的毛细血管越多,灌注参数越高,当灌注参数增高到一定程度,分化程度趋于一致,细胞增殖速度减慢,微血管管腔发育成熟,对应在病理上表现为癌前病变的特征,或者为活动性炎性肿块^[9]。

有学者认为原发肿瘤大小是影响 I 期 NSCLC 患者术后预后的重要因素^[10],患者生存率取决于原发肿瘤的大小,直径 <3 cm 的肿瘤患者 3 年生存率为 30% 。Noordi 等研究进一步得出肿瘤直径 $3\sim6$ cm 者,患者 3 年生存率降至 17% ;瘤体直径小于 2 cm、 $2\sim3$ cm 及介于 $3\sim4$ cm 者患者直径 3 年生存率分别为 38% 、 22% 及 5% 。但 Ichinose 等^[11]分析 243 例 I 期 NSCLC,发现原发肿瘤大小并非独立预后因素,肿

表 1 不同病理特征的临床 I 期 NSCLC 灌注参数的测量结果

参数	淋巴结转移			病理类型				分化程度				术后转移		
	有	无	P 值	鳞癌	腺癌	腺鳞癌	P 值	高	中	低	P 值	有	无	P 值
BF[ml/(100g·min)]	28.4±9.8	47.3±16.5	0.000	38.4±19.8	39.6±14.6	33.2±7.0	0.752	53.3±20.5	38.5±15.7	30.3±6.7	0.0085	22.6±3.2	45.0±16.4	0.000
BV(ml/100g)	7.0±3.2	9.0±4.5	0.050	8.5±2.8	10.0±3.6	7.4±2.5	0.184	9.8±3.4	10.1±3.5	7.2±2.4	0.045	8.1±2.9	9.3±2.9	0.565
PEI(HU)	15.9±8.4	24.0±8.7	0.002	20.3±9.5	22.7±8.6	21.5±6.7	0.780	26.1±11.7	23.6±6.9	16.2±4.9	0.023	19.7±6.3	23.1±8.4	0.408
TTP(s)	15.2±4.7	15.7±5.8	0.797	16.2±3.8	16.4±5.3	15.1±3.7	0.830	13.0±4.9	16.4±4.5	16.9±3.6	0.119	18.2±6.0	15.3±3.6	0.213

瘤分化程度、脏层胸膜侵犯和静脉侵犯是Ⅰ期 NSCLC 患者术后独立预后因素。Fujisawa 等^[12]亦报道未发生脏层胸膜侵犯的Ⅰ期患者术后预后更好;而且还发现大多数脏层胸膜的微小侵犯是难以用肉眼或光镜直接观察发现,但在脏层胸膜冲洗液中却可查见癌细胞,此类患者易发生癌性胸水,预后差。本组 9 例随访 2 年后出现胸膜转移。

肺的淋巴结甚为丰富,淋巴回流经由肺内淋巴结→肺门淋巴结→纵隔淋巴结途径。随着瘤体增大及外侵增加,淋巴结转移机会明显增加。本组 70 例发生淋巴结转移,转移率为 54.26%。淋巴结转移率与肺癌分化程度也密切相关,本组结果提示低分化癌较高分化和中分化癌更易发生淋巴结转移($P<0.01$),说明肿瘤分化程度越低越容易发生纵隔淋巴结转移,这在某种程度上也证明分化程度越低预后越差。淋巴结转移是肺癌转移的主要途径,是影响非小细胞肺癌手术根治性和预后的主要因素,它可直接影响患者术后复发率及长期生存率。本组结果显示肿瘤的位置对患者预后无显著影响,但肿瘤分化程度是独立的预后因素。

参考文献:

- [1] Mountain CF, Hermes KE. Surgical treatment of lung cancer. Past and present[J]. Methods Mol Med, 2003, 75(3): 453-487.
- [2] Tsubota N, Ayabe K, Doi O, et al. Ongoing prospective study of segmentectomy for small lung tumors. Study group of extended segmentectomy for small lung tumor[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 66(5): 1787-1790.
- [3] Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,

- 1997, 114(3): 347-353.
- [4] Fibla Alfara JJ, Gomez Sebastian G, Farina Rios C, et al. Lobectomy versus limited resection to treat non-small cell lung cancer in stage I: a study of 78 cases[J]. Arch Bronconeumol, 2003, 39(5): 217-220.
- [5] Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112(3): 623-630.
- [6] Purdie TG, Henderson E, Lee TY. Functional CT imaging of angiogenesis in rabbit VX2 soft tissue tumour[J]. Phys Med Biol, 2001, 46(2): 326-337.
- [7] Bian XW, Chen JH, Jiang XF, et al. Angiogenesis as an immunopharmacologic target in inflammation and cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(5): 1527-1538.
- [8] Bian XW, Jiang XF, Chen JH, et al. Increased angiogenic capabilities of endothelial cells from microvessels of malignant Human gliomas[J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(1): 90-95.
- [9] 刘进康, 周漠玲, 朱智明. 多层螺旋 CT 灌注成像评价肺癌病理分级及组织类型的价值[J]. 中华呼吸与结核杂志, 2008, 31(3): 303-305.
- [10] Harpole DH, Herndon JE, Young WG, et al. Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence[J]. Cancer, 1995, 76(5): 787-796.
- [11] Ichinose Y, Yano T, Asoh H, et al. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer: an analysis in each pathologic stage[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 120(3): 601-605.
- [12] Fujisawa T, Yamaguchi Y. Postoperative immunostimulation after complete resection improves survival of patients with stage I non-small cell lung carcinoma[J]. Cancer, 2006, 88(9): 1892-1898.

(收稿日期: 2010-03-01 修回日期: 2010-08-25)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目, 该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材, 杂志在刊载答案的同时配发专家点评, 以帮助影像医生更好地理解相关影像知识, 提高诊断水平。栏目开办 3 年来受到广大读者欢迎。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿, 并积极参与《请您诊断》有奖活动。

《请您诊断》来稿格式要求: ①来稿分两部分刊出, 第一部分为病例资料和图片; 第二部分为全文, 即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等)。②来稿应提供详细的病例资料, 包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料; 来稿应提供具有典型性、代表性的图片, 包括横向图片(X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料, 或某一检查方法的详细图片, 如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料, 最好附上病理图片), 每帧图片均需详细的图片说明, 包括扫描参数、序列、征象等, 病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页, 第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页, 如第一部分问题在 1 期杂志正文首页, 第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

联系人: 石鹤 联系电话: 027-83662887

(本刊编辑部)