

论 著

微浸润与浸润性肺腺癌相关CT征象与瘤内纤维化的相关性研究*

大连大学附属中山医院
(辽宁 大连 116001)

黎佳维 伍建林

【摘要】目的 探讨微浸润腺癌(MIA)及浸润性腺癌(IAC)CT征象与其瘤内纤维化相关性。**方法** 回顾性分析42例肺腺癌43个肺磨玻璃结节术前CT表现,采用半定量对瘤内纤维化分级,采用秩和检验、卡方检验分析MIA和IAC组间量化的胸膜凹陷征、分叶征、毛刺征、异常血管和异常支气管征与瘤内纤维化分级差异性,并采用Spearman等级相关分析各CT征象与瘤内纤维化分级相关性。**结果** (1)分叶征深度、胸膜凹陷征程度、毛刺征、异常血管和支气管征数量在MIA与IAC组间差异有统计学意义($P<0.05$);(2)瘤内纤维化分级在MIA与IAC组间差异亦有统计学意义($P<0.05$);(3)瘤内纤维化分级与胸膜凹陷征程度($r=0.496$, $P<0.05$)、分叶征深度($r=0.440$, $P<0.05$)、毛刺征数量($r=0.305$, $P<0.05$)、异常血管征数量($r=0.372$, $P<0.05$)均呈显著正相关,与异常支气管征数量($r=0.173$, $P>0.05$)无明显相关。**结论** CT上胸膜凹陷征、分叶征、毛刺征与异常血管征的数量程度可反映肺腺癌瘤内纤维化程度,对术前鉴别诊断MIA和IAC具有重要的临床参考价值。

【关键词】 肺腺癌;磨玻璃结节;瘤内纤维化;体层摄影,X线计算机

【中图分类号】 R816.41; R445.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 大连市科技局项目
(2015E12SF120)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.11.014

通讯作者: 伍建林

Correlation Research between Relevant CT Features of MIA and IAC and Degree of Fibrosis Within Tumors*

LI Jia-wei, WU Jian-lin. Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

[Abstract] Objective To investigate the correlation between CT features of MIA and IAC and fibrosis within tumors. **Methods** The preoperative CT images of 43 ground glass nodules in 42 lung adenocarcinomas were retrospectively analyzed. The fibrosis within tumors was graded semi-quantitatively. Pleural indentation and lobulation, spiculation, abnormal blood vessels, abnormal bronchi and interstitial fibrosis grade of tumor quantitatively between MIA and IAC were analyzed by rank-sum test and chi-square test. Spearman test was made to analyze correlation between CT features and interstitial fibrosis grade of tumor. **Results** (1) The extent of lobulation and pleural indentation, the amount of spiculation, abnormal blood vessels and bronchi were statistically significant difference between MIA and IAC ($P<0.05$). (2) There were also significant difference in the terms of the degree of fibrosis within tumors between MIA and IAC ($P<0.05$). (3) The grade of fibrosis in tumor is significantly positively related to the extent of pleural indentation ($r=0.496$, $P<0.05$) and lobulation ($r=0.440$, $P<0.05$), the amount of spiculation ($r=0.305$, $P<0.05$) and abnormal blood vessels ($r=0.372$, $P<0.05$), there is no obvious correlation between the grade of fibrosis in tumor and the amount of abnormal bronchi ($r=0.173$, $P>0.05$). **Conclusion** The extent of pleural indentation and lobulation, the amount of spiculation and abnormal blood vessels on CT can reflect the grade of fibrosis in lung adenocarcinoma, which have important value of clinical application in the preoperative differential diagnosis of MIA and IAC.

[Key words] Lung Adenocarcinoma; Ground Glass Nodule; Fibrosis Within Tumor; X-ray Computed

随着CT检查的广泛临床应用,肺腺癌检出与诊断率越来越高^[1]。在2011年国际多学科肺腺癌新分类中,分为浸润前病变、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)和浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)等^[2],无论浸润前病变还是MIA完全切除术后的生存率几乎达100%,但IAC预后较差^[3]。有研究表明^[4]瘤内纤维化程度是肺腺癌重要的预后因素,其纤维化程度越低则预后越好;而纤维化程度可通过某些CT征象表现出来。本研究通过比较MIA与IAC的CT征象及其与瘤内纤维化相关性,探讨利用CT征象术前评估不同肺腺癌类型及其纤维化程度的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2014年1月至2017年3月我院病理证实的肺腺癌42例,共43个病灶,男性13个病灶,女性30个病灶,年龄42~78岁,中位年龄61岁,病灶直径0.6~3.0cm,中位直径1.6cm, MIA18例, IAC25例。本研究病例纳入标准:(1)病灶横轴位最大径 ≤ 3 cm且呈磨玻璃结节(ground glass nodule, GGN)。(2)术前一月内均有1mm薄层胸部CT图像。(3)瘤-壁距离 ≤ 2 cm。

1.2 检查方法 采用西门子64排螺旋CT和128排双源CT,患者吸气屏气状态下,扫描范围从肺尖到肺底。扫描参数:管电压100kV,自动管电流设置,扫描层厚5mm,矩阵:512×512;肺窗窗宽1000~1500

HU, 窗位-500~-400HU; 纵隔窗窗宽350HU, 窗位40HU。均以1mm层厚、1mm间隔进行重建、分析测量。

1.3 图像分析 由2名具有10年以上从事胸部影像诊断医师双盲对图像判读与测量, 意见不同时协商取得一致。GGN边缘征象包括: 分叶征、毛刺征、异常血管征(增粗、聚集、扭曲)、异常支气管征(扩张、僵直或扭曲)、胸膜凹陷征(pleural indentation, PI)。其中毛刺征、异常血管与支气管征数量通过计数所有层面显示的征象总和; PI则依据胸膜牵拉线数量分为0~III度: 0度, 无PI; I度, 牵拉叶间胸膜或见1条胸膜牵拉线; II度, 2条胸膜牵拉或1条胸膜牵拉伴叶间胸膜牵拉; III度, 3条以上胸膜牵拉线。分叶征程度依文献分为^[5]: 比值<0.2为浅分叶, 比值=0.3为中分叶, 比值>0.4为深分叶。

1.4 病理学检查 手术切除标本经10%甲醛固定液固定24h, 石蜡包埋, 常规制片, 行胶原纤维、弹力纤维染色。由1名主治医师和1名副高职病理诊断医师在100倍显微镜下随机选取5个视野观察瘤内纤维所占百分比, 取其平均值并予以分级。纤维化半定量分级参照Fujimoto^[6]标准, 按纤维成分所占病灶面积百分比分为3级: I级为0~19%, II级为20%~39%, III级为≥40%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0软件分析, 计量资料进行正态性检验, 年龄、直径、毛刺征、异常血管征、异常支气管征数量不符合正态分布, 以中位数(范围)表示, 两组间比较采用秩和检验; 等级资料的描述采用例数和百分比; 采用秩和检验分析两组间分叶征深度, 鉴于MIA组PI程度无II或III度者, 故将I~III

度合为一组, IAC组无瘤内纤维化分级I级者, 也将I、II级合为一组, 采用 χ^2 检验分析两组间PI及瘤内纤维化程度; 用Spearman等级相关分析各CT征象与瘤内纤维化分级相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MIA和IAC组的CT征象比较 毛刺征、异常血管征及支气管征数量在两组间差异有统计学意义($P=0.033$ 、 0.001 、 $P<0.01$); IAC组毛刺征、异常血管及支气管征数量较MIA组多(图1、4)。两组间分叶征深度的差异亦有统计学意义($P=0.002$), IAC组多为深分叶, MIA组分叶征少见且为浅分叶(图2、5)。两组间PI程度差异亦有统计学意义($P=0.002$), IAC组数量及程度高于MIA组(图2、4), 见表1。

2.2 MIA和IAC组瘤内纤维

化分级比较 两组间瘤内纤维化程度的差异有统计学意义($\chi^2=8.22$, $P=0.004$), IAC组瘤内纤维化程度高于MIA组(图3、6), 见表2。

2.3 肺腺癌CT征象与瘤内纤维化分级的相关性 Spearman相关分析发现, 两组肺腺癌毛刺征数量、异常血管征数量、分叶征深度、PI程度与其瘤内纤维化分级均存在正相关(r 值分别为0.305、0.372、0.440、0.496, $P<0.05$), 而异常支气管征数量与其瘤内纤维化分级无明显相关(r 值为0.173, $P>0.05$), 见表3。

3 讨论

根据2011年国际多学科肺腺癌新分类^[2], 不同病理类型的肺腺癌在薄层CT上均可表现为GGN, 但其表现的CT征象各有不同, 有研究表明^[7]CT征象有助于区别浸润前病变和浸润性病变(肺腺

表1 MIA和IAC组的CT征象比较

CT征象(半定量)	MIA (n=18)	IAC (n=25)	Z/ χ^2	P
毛刺征	2 (0~4)	3 (0~6)	-2.13a	0.033
异常支气管征	1 (0~2)	2 (0~4)	-3.66a	<0.01
异常血管征	1.5 (0~3)	2 (0~4)	-3.26a	0.001
分叶征	无 10 (55.5%)	5 (20.0%)	-3.08a	0.002
	浅 4 (22.2%)	1 (4.0%)		
	中 1 (5.5%)	4 (16.0%)		
	深 3 (16.6%)	15 (60.0%)		
胸膜凹陷征	0度 12 (66.7%)	5 (20.0%)	9.53b	0.002
	I度 6 (33.3%)	10 (40.0%)		
	II度 0 (0%)	6 (24.0%)		
	III度 0 (0%)	4 (4.0%)		

注: 以中位数(范围)表示毛刺征、异常支气管征及血管征数量; a: Z值; b: χ^2 值

表2 MIA和IAC组瘤内纤维化分级比较

瘤内纤维化分级	MIA (n=18)	IAC (n=25)	χ^2	P
I级	4 (22.2%)	0 (0%)	8.22a	0.004
II级	9 (50.0%)	7 (28.0%)		
III级	5 (27.8%)	18 (72.0%)		

表3 肺腺癌CT征象与瘤内纤维化分级相关性分析

	毛刺征	异常血管征	分叶征	胸膜凹陷征	异常支气管征
r	0.305	0.372	0.440	0.496	0.173
P	0.047	0.014	0.003	0.001	0.267

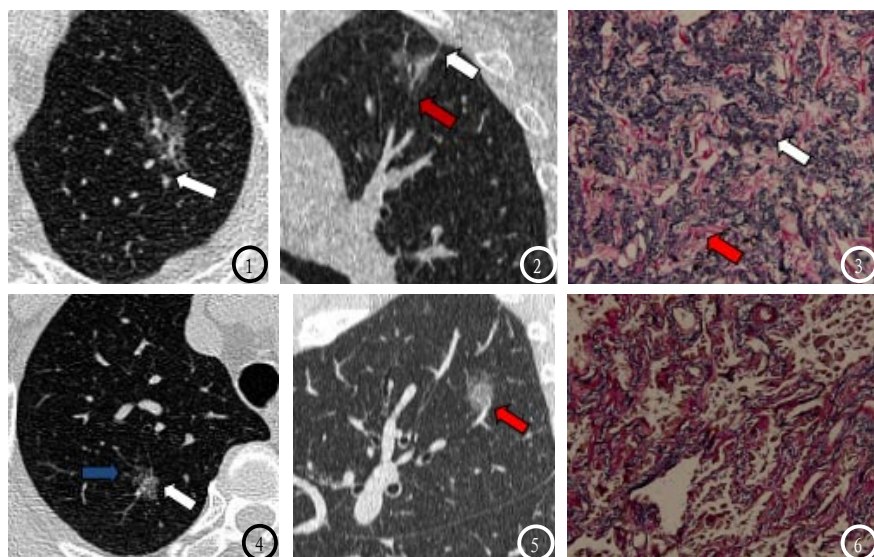


图1-3为同一患者，男，52岁。图1-2：CT肺窗横轴位、冠状位示左肺上叶GGN，最大径1.8cm，深分叶，边缘可见4根短毛刺（白箭头），内见2支扭曲血管影及2条扩张支气管影（红箭头），邻近见2条胸膜牵拉征（白箭头），病理诊断IAC；图3：弹力纤维、胶原纤维染色，可见波浪状的弹力纤维（白箭头）与胶原纤维（红箭头），分级为III级（ $\times 100$ ）。图4-6为同一患者，女，59岁。图4-5：CT肺窗横断位、矢状位示右肺上叶GGN，最大径1.6cm，浅分叶（白箭头），边缘见2根毛刺（蓝箭头），内见1支增粗血管影（红箭头），病理诊断MIA；图6：弹力纤维、胶原纤维的分级为I级（ $\times 100$ ）。

癌)。左玉强^[8]等研究发现IAC分叶征、毛刺征、血管集束征、空气支气管征、支气管扭曲扩张的出现率高于MIA，从而其CT征象出现率有助于术前两者鉴别。但既往研究仅关注CT征象发生率，本研究对CT征象半量化，发现IAC毛刺征、异常血管和支气管数量、分叶征深度、PI程度均高于MIA ($P < 0.05$)，从而提示这些CT征象的量化分析有助于两者鉴别诊断，从而为指导临床治疗提供有价值参考信息。

Suzuki等^[4]研究证明，瘤内纤维化区的大小是肺腺癌的独立预后因素之一，当肿瘤纤维化区 $\leq 5\text{mm}$ ，患者5年生存率约为100%， $> 5\text{mm}$ 时患者5年生存率仅为40%~72%。本研究发现IAC纤维化程度明显高于MIA ($P < 0.05$)，表明肺腺癌瘤内纤维化程度与其浸润程度相关，随着浸润程度增加，其刺激增生纤维组织越多，则患者预后越差。

GGN某些CT征象可反映其生物学行为和纤维化程度。既往研究认为毛刺征为肿瘤浸润邻近淋巴管或支气管血管鞘，或纤维组织

增生所致^[9]。而本研究并未发现毛刺样生长浸润，但发现毛刺征数量与瘤内纤维化程度呈正相关 ($r = 0.305$, $P < 0.05$)，表明毛刺征可能是纤维组织局部牵拉的线状肺不张。既往研究认为血管集束征是瘤内纤维组织牵拉周围血管和肿瘤浸润而形成的^[10]。本研究发现异常血管征数量与瘤内纤维化程度存在正相关 ($r = 0.372$, $P < 0.05$)，表明瘤内纤维化是异常血管征形成的病理基础，有学者^[8]认为GGN内支气管扭曲、扩张可能是瘤内纤维化牵拉所致，但本研究发现异常支气管征数量与瘤内纤维化无相关 ($r = 0.173$, $P > 0.05$)，可能由于肿瘤浸润使瘤内支气管消失，故随纤维化程度增高，异常支气管征并无明显增加。分叶征形成机制观点尚不统一，多认为肿瘤生长速度不同、邻近肺间质及瘤内纤维增生所致，而肖湘生^[11]等认为瘤内小叶间隔纤维增生才是其形成的病理基础，本研究也证实分叶征深度与瘤内纤维化程度呈正相关 ($r = 0.440$, $P < 0.05$)，并认为其分叶深度可反映肺腺癌内“收缩

力”。吴华伟^[12]等研究表明瘤内纤维化和瘤-壁距离是影响肺癌PI的主要因素；本研究显示PI程度与瘤内纤维化程度呈正相关 ($r = 0.496$, $P < 0.05$)，在瘤-壁距离 $\leq 2\text{cm}$ 时，纤维化程度越高，PI程度越明显，但如果瘤-壁距离过远，无论纤维化程度多高均难以引起PI，因此PI对纤维化程度的预测价值有限。

本研究也存在一定的局限性，本研究为回顾性研究，MIA组样本量偏小，因此可能存在选择偏倚，最终结论尚有待扩大样本量或精确量化指标进行验证和深入研究。

综上所述，表现为GGN的肺腺癌在薄层CT上的毛刺征、异常血管征、分叶征、PI可反映其瘤内纤维化程度及其形成的“收缩力”，通过对其量化分析可较好地鉴别MIA和IAC，有助于临床制定合理的处置方案。

参考文献

- [1] Chassagnon G, Revel M P. Lung cancer screening: Current status and perspective[J]. Diagn Interv Imaging, 2016, 97 (10): 949-953.
- [2] Travis W D, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6 (2): 244-285.
- [3] Yip R, Wolf A, Tam K, et al. Outcomes of lung cancers manifesting as nonsolid nodules[J]. Lung Cancer, 2016, 97: 35-42.
- [4] Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69 (3): 893-897.

- [5] 张燕群, 李维华. 深分叶征在周围型小肺癌CT诊断中的价值: 附40例分析[J]. 中华放射学杂志, 1992, (3): 154-156.
- [6] Fujimoto K, Abe T, Muller N L, et al. Small peripheral pulmonary carcinomas evaluated with dynamic MR imaging: correlation with tumor vascularity and prognosis[J]. Radiology, 2003, 227(3): 786-793.
- [7] Naidich D P, Bankier A A, Macmahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society[J]. Radiology, 2013, 266(1): 304-317.
- [8] 左玉强, 冯平勇, 孟庆春, 等. 肺纯磨玻璃结节微浸润腺癌与浸润性腺癌的CT鉴别诊断[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(4): 495-498.
- [9] 王万旗, 王志铭, 寇景全等. 3cm以下周围型肺癌周毛刺的HRCT表现[J]. 中国CT和MRI杂志, 2011, 9(1): 4-6.
- [10] 臧建, 肖勇, 齐天伟等. 周围型肺腺癌CT征象在评估其病理学分级中价值的初探[J]. 中国CT和MRI杂志, 2009, 7(3): 33-35.
- [11] 肖湘生, 董伟华. 肺癌肿块分叶状形态的病理基础-病理与X线对照研究[J]. 中国医学影像学杂志, 1999, (1): 16-18.
- [12] 吴华伟, 肖湘生, 刘士远, 等. 周围型肺癌胸膜凹陷征形成的瘤内基础及相关影响因素[J]. 中华放射学杂志, 2001, 10: 11-15.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2017-12-23

(上接第 35 页)

提高了对鼻咽癌诊断的准确性。另外, DWI扫描反应出非鼻咽癌患者的T2WI信号以低信号表现较多, 鼻咽癌患者病灶的T2WI表现为中等信号或高信号者较多, 这与宋侠等^[14]研究中肿瘤病灶的T2WI多呈高信号结果一致。鼻咽癌患者的ADC值明显低于非鼻咽癌患者, 这说明与正常鼻咽组织相比, 肿瘤细胞组织密度较小, 细胞分类和变形的速率较快。许春苗等^[15]研究关于分段扩散成像和回波扩散加权成像对鼻咽癌的诊断的结果中肿瘤组织MRI扫描的ADC值明显低于正常组织佐证了本文结果。此外, 本研究DCE-MRI扫描发现鼻咽癌患者的容量转移常数(K^{trans})、单位时间内造影剂从细胞外间隙进入血管内的量(K_{ep})及单位体积内细胞间隙的体积(V_e)均明显高于非鼻咽癌患者, 说明了 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 等血流动力学参数可作为鼻咽癌诊断性指标, 且本文中肿瘤组织扫描的 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 均明显高于非鼻咽癌患者的结果与库雷志等^[16]关于DCE-MRI对不同病理型肺癌诊断结果中相关指标变化情况一致。

综上所述, DCE-MRI对鼻咽癌

早期患者影像学的诊断灵敏度、特异度和准确度高于DWI, 且DCE-MRI能更清楚的反应鼻咽癌患者的生物学特征。

参考文献

- [1] 费樱平, 覃纲. 免疫机制与鼻咽癌研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 40(2): 104-108.
- [2] Anderssonanvret M, Forsby N, Klein G. Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Current Treatment Options in Oncology, 2015, 3(1): 21-32.
- [3] Hsu M, Tu S. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan clinical manifestations and results of therapy[J]. Cancer, 2015, 52(2): 362-368.
- [4] 叶实明, 关兵, 余成云, 等. 鼻咽癌放疗后鼻咽部炎性肌纤维母细胞瘤1例[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(19): 1567-1569.
- [5] 王磊, 吴静泽. CT与MRI检查鼻咽癌临床价值分析[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(9): 1811-1813.
- [6] 李可珍, 林如山. 对比分析MRI和CT技术对鼻咽癌T分期的影响[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(6): 10-11, 24.
- [7] 雍军, 李林格, 李亮, 等. 鼻息肉与鼻咽癌标本VEGF水平及微血管密度对比及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3068-3071.
- [8] 廖伟华, 杨力芳, 姜武忠, 等. DCE-MRI定量参数评价放疗前后鼻咽癌肿瘤血管变化及其对预后评估的价值[J]. 南方医科大学学
- 报, 2015, 35(7): 954-959.
- [9] 鄂宏, 胡英, 席许平, 等. 鼻咽癌磁共振灌注成像参数与血管内皮生长因子、微血管密度及缺氧诱导因子1 α 相关性研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(3): 145-150.
- [10] 夏天亮, 宋世键, 胡正勇, 等. 肿瘤相关巨噬细胞促进鼻咽癌细胞转移的机制研究[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(3): 333-336.
- [11] 徐运军, 程慧敏, 翟羽佳, 等. 三维全肝MRI动态增强扫描定量分析在肝脏肿瘤诊断中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(9): 1230-1234.
- [12] 王小玲, 赵振华, 王伯胤, 等. MRI功能成像对肝动脉化疗栓塞治疗肝癌的疗效评价[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(5): 700-704.
- [13] 张菁菁, 周敬淳, 蔡智, 等. 动态增强MRI相关参数对鼻咽癌放疗患者预后的评估作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(14): 3916-3918.
- [14] 宋侠, 许顺良, 肖文波. 肝脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤CT和MRI表现[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 32(1): 87-90.
- [15] 许春苗, 袁军辉, 陈学军, 等. 比较3.0TMRI读出方向上的分段扩散成像技术与平面回波扩散加权成像技术对鼻咽癌的诊断价值[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(8): 586-589.
- [16] 库雷志, 马明平, 俞顺, 等. DCE-MRI在肺癌不同病理类型的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(2): 100-105.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2018-05-03