

Correlation between CT manifestations of intramural vascular abnormalities and pathological subtypes, ground glass types in ground-glass opacity lung adenocarcinoma

KANG Liuqing, LI Hailiang*, ZHANG Xiaoxian, WU Yue, CHEN Xuejun
(Department of Radiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University,
Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between CT manifestations of intramural vascular abnormalities and pathological subtypes, ground glass types in ground-glass opacity (GGO) lung adenocarcinoma. **Methods** CT data of 50 patients (55 lesions) with GGO lung adenocarcinoma confirmed by operative pathology were analyzed. The vascular morphology was observed. Correlation between vascular abnormalities (vascular thickening and hyperplasia) and pathological subtypes, ground glass types in GGO lung adenocarcinoma were analyzed. **Results** Among 55 GGO lung adenocarcinoma lesions, 5 were pre-invasive lesions, no vascular thickening was observed, whereas vascular increasing was noticed in 1 lesion. Among 16 minimally invasive adenocarcinomas (MIA), vascular thickening and vascular increasing were observed in 11 and 16 lesions, respectively. All 34 invasive adenocarcinomas (IAC) were found with vascular thickening and increasing. The overall difference of vascular thickening and vascular increasing among pre-invasive lesions, MIA and IAC was statistically significant ($\chi^2 = 27.67, 20.08$, both $P < 0.05$). There was positive correlation between pathological subtypes and vascular thickening and vascular increasing ($r = 0.61, 0.66$, $P < 0.01$). Significant differences of vascular thickening were found between pre-invasive lesions and MIA ($\chi^2 = 9.19$, $P = 0.01$), pre-invasive lesions and IAC ($\chi^2 = 29.87$, $P < 0.01$), as well as MIA and IAC ($\chi^2 = 12.63$, $P < 0.01$). There were significant differences of vascular increasing between pre-invasive lesions and MIA, pre-invasive lesions and IAC ($\chi^2 = 15.45, 20.79$, both $P < 0.01$). Of all 55 GGO lung adenocarcinoma lesions, 25 were pGGO, 17 with vascular thickening and 21 vascular increasing; 30 were mGGO, 28 with vascular thickening and 30 vascular increasing. There were significant differences of vascular thickening and increasing in pGGO and mGGO ($\chi^2 = 6.12, 6.69$, both $P < 0.05$). **Conclusion** Vascular abnormalities in GGO lung adenocarcinoma suggest increasing of invasion. Vascular thickening and increasing can occur independently.

[Key words] Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Pathology; Tomography, X-ray computed

DOI:10.13929/j.1003-3289.201707059

磨玻璃密度肺腺癌内血管异常 CT 表现与病理亚型及磨玻璃分型的相关性

康柳青, 黎海亮*, 张孝先, 吴越, 陈学军

(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院放射科, 河南 郑州 450008)

[摘要] **目的** 分析磨玻璃密度(GGO)肺腺癌血管异常 CT 表现与病理亚型及磨玻璃分型的相关性。**方法** 收集经手术病理证实的 50 例 GGO 密度肺腺癌患者的影像学及病理资料, 观察病灶内血管的走行及其异常表现(增粗、增多), 分

[基金项目] 国家自然科学基金(81372370)。

[第一作者] 康柳青(1980—), 女, 河南巩义人, 硕士, 主治医师。研究方向: 胸部影像诊断。E-mail: kangliuqing@hotmail.com

[通信作者] 黎海亮, 郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院放射科, 450008。E-mail: cjr.lihailiang@vip.163.com

[收稿日期] 2017-07-14 **[修回日期]** 2018-03-05

析血管异常表现与病灶的病理亚型及磨玻璃分型的相关性。**结果** 共 55 个 GGO 肺腺癌病灶,浸润前病变 5 个,均无血管增粗,1 个原位癌病灶仅出现血管增多;微浸润腺癌(MIA)16 个,11 个出现血管增粗,16 个血管增多;浸润腺癌(IAC)34 个,均有血管增粗及增多。浸润前病变、MIA、IAC 3 个病理亚型血管增粗、血管增多的整体差异均有统计学意义($\chi^2 = 27.67, 20.08, P$ 均 < 0.05),且病理亚型与血管增粗和血管增多均存在相关性($r = 0.61, 0.66, P$ 均 < 0.01)。两两比较,浸润前病变、MIA、IAC 血管增粗差异均有统计学意义(浸润前病变与 MIA: $\chi^2 = 9.19, P = 0.01$; 浸润前病变与 IAC: $\chi^2 = 29.87, P < 0.01$; MIA 与 IAC: $\chi^2 = 12.63, P < 0.01$)。两两比较,浸润前病变与 MIA、浸润前病变与 IAC 血管增多差异均有统计学意义($\chi^2 = 15.45, 20.79, P$ 均 < 0.01)。55 个 GGO 肺腺癌病灶中,25 个为纯 GGO(pGGO),出现血管增粗 17 个,血管增多 21 个;30 个为混杂 GGO(mGGO),出现血管增粗 28 个,血管增多 30 个。pGGO 和 mGGO 肺腺癌血管增粗和血管增多的差异均有统计学意义($\chi^2 = 6.12, 6.69, P$ 均 < 0.05)。**结论** GGO 肺腺癌血管增粗及增多提示病变浸润性增加,血管增粗及增多均可单独出现。

【关键词】 肺肿瘤;腺癌;病理学;体层摄影术,X 线计算机

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2018)04-0548-05

随着早期肺癌筛查的开展,磨玻璃密度(ground-glass opacity, GGO)肺癌的检出率显著增高,国内外对于 GGO 肺癌的认识明显提高。2011 年国际肺癌联合会发布了肺腺癌新分类,并指出病理亚型不同的肺癌手术方式及预后也不同,浸润前病变手术切除后的患者 5 年生存率达 100%^[1],由此凸显出对 GGO 肺癌的早期正确诊断及分型的重要性。由于 GGO 肺癌穿刺活检的阳性率较低,目前 CT 为诊断 GGO 肺癌的主要手段。关于 GGO 肺癌的 CT 诊断已有报道^[2-4],但对其血管改变的研究^[5]较少。本研究收集 GGO 肺腺癌患者的影像学资料,观察病灶内血管异常表现(增粗及增多),分析血管异常表现与病理亚型及磨玻璃分型的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月—2017 年 5 月我院经手术病理证实的 GGO 肺腺癌患者 50 例(共 55 个病灶),男 10 例(10 个病灶),女 40 例(45 个病灶),年龄 31~72 岁,平均(59.0±9.5)岁。55 个病灶中,浸润前病变 5 个,其中不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)2 个、原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)3 个,微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)16 个,浸润腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)34 个;25 个表现为纯 GGO(pure GGO, pGGO),30 个为混杂 GGO(mixed GGO, mGGO)。50 例中,28 例因咳嗽、咯血,10 因胸部不适就诊,12 例体检发现病变。纳入标准:①病灶长径 < 3 cm;②pGGO;③磨玻璃长径/病灶长径 $> 1/2$ 的 mGGO。将病灶分为浸润前病变(AAH 和 AIS)、MIA、IAC 3 个病理亚型。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Brilliance 256 iCT 机,先行常规平扫,管电压 120 kV,管电流 100 mA,层

厚 5 mm,层间距 5 mm,扫描范围为胸廓上口至肾上腺水平。平扫确定病灶后行动脉期高分辨率 CT 增强靶扫描,采用小 FOV,包括一侧肺和纵隔,管电压 120 kV,管电流 300~500 mA,扫描层厚 0.625 mm。增强扫描采用高压注射器,对比剂为碘佛醇(350 mgI/ml),速率 3.5 ml/s,注射对比剂后 25 s 开始扫描。

1.3 图像分析 由 2 名主治医师对病灶内血管异常和磨玻璃分型进行盲法分析,意见不同时请上级医师商议达成一致,其中 1 名医师于 3 周后对病灶进行第二次分析。将 CT 扫描图像传至 AW 4.3 工作站,对病灶行 MPR 及 CPR 后观察血管走行。血管异常分为血管增粗及增多:血管增粗指进入病灶的血管管径大于同支血管近端或大于同级血管管径;血管增多指病灶周边或内部出现较多微细血管影。肺窗窗宽 1 500 HU、窗位 -700 HU;纵隔窗窗宽 350 HU、窗位 40 HU。磨玻璃分型按有无实性成分将病灶分为 pGGO 和 mGGO。在轴位图像肺窗上分别测量 mGGO 内磨玻璃成分及病灶的长径,测量 3 次,取平均值,然后计算磨玻璃长径/病灶长径是否 $\geq 1/2$ 。

1.4 病理诊断 诊断标准参照 2011 年肺腺癌分类方法^[1]。手术切除标本后对病灶整体切片,HE 染色明确病理亚型。所有诊断均经 2 名具有高级职称的病理医师共同讨论确定。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件。采用 Kappa 检验评价 2 名医师诊断的一致性, $Kappa > 0.75$ 为一致性较好。计数资料以个表示。对 3 种病理亚型病变的血管增粗及血管增多改变采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采用 Bonferroni 法对两两比较的 P 值进行校正,以 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

采用 *Spearman* 相关分析观察 3 种病理学亚型以及 pGGO 和 mGGO 与血管增粗、血管增多征象的相关性。

2 结果

2 名医师分析血管增粗及血管增多的 *Kappa* 值分别为 0.79、0.78；同一医师不同时间分析血管增粗及血管增多的 *Kappa* 值分别为 0.88、0.88。2 名医师分析 GGO 肺腺癌磨玻璃分型的 *Kappa* 值为 0.89；同一医师不同时间分析 GGO 肺腺癌磨玻璃分型的 *Kappa* 值为 0.93，一致性均较好。

2.1 血管异常与病理类型的相关性 5 个浸润前病变病灶均无血管增粗(图 1、2)，其中 1 例 AIS 出现血管增多(图 2A)；16 个 MIA 中，11 个出现血管增粗，16 个均有血管增多(图 3)；34 个 IAC 病灶均出现血管增粗伴血管增多(图 4)。浸润前病变、MIA、IAC 血管增粗的整体差异有统计学意义($\chi^2 = 27.67, P < 0.01$)。浸润前病变、MIA、IAC 血管增粗两两比较差异亦有统计学意义(浸润前病变与 MIA: $\chi^2 = 9.19, P = 0.01$ ；浸润前病变与 IAC: $\chi^2 = 29.87, P < 0.01$ ；MIA 与 IAC: $\chi^2 = 12.63, P < 0.01$)。浸润前病变、MIA、IAC

血管增多整体差异有统计学意义($\chi^2 = 20.08, P < 0.01$)。浸润前病变与 MIA、浸润前病变与 IAC 血管增多组间差异有统计学意义($\chi^2 = 15.45, 20.79, P$ 均 < 0.01)。

不同病理亚型与血管增粗、血管增多均呈正相关($r = 0.61, 0.66, P$ 均 < 0.01)。浸润前病变和 MIA ($r = 0.51$)、浸润前病变和 IAC ($r = 0.71$)、MIA 和 IAC ($r = 0.44$) 与血管增粗均呈正相关(P 均 < 0.01)；浸润前病变和 MIA ($r = 0.66$)、浸润前病变和 IAC ($r = 0.66$) 与血管增多存在相关性(P 均 < 0.01)

2.2 GGO 肺腺癌磨玻璃分型与血管异常的相关性

25 个 pGGO 中出现血管增粗 17 个，血管增多 21 个；30 个 mGGO 中出现血管增粗 28 个，血管增多 30 个；pGGO 和 mGGO 血管增多和血管增粗差异均有统计学意义($\chi^2 = 6.12, 6.69, P = 0.03, 0.04$)，并呈正相关($r = 0.31, 0.29, P = 0.03, 0.04$)。

3 讨论

随着低剂量 CT 筛查的开展及扫描技术的提高，GGO 的检出率明显提高。由于多数 GGO 发现时体积较小，密度较低，传统轴位常规 CT 扫描已不能满足

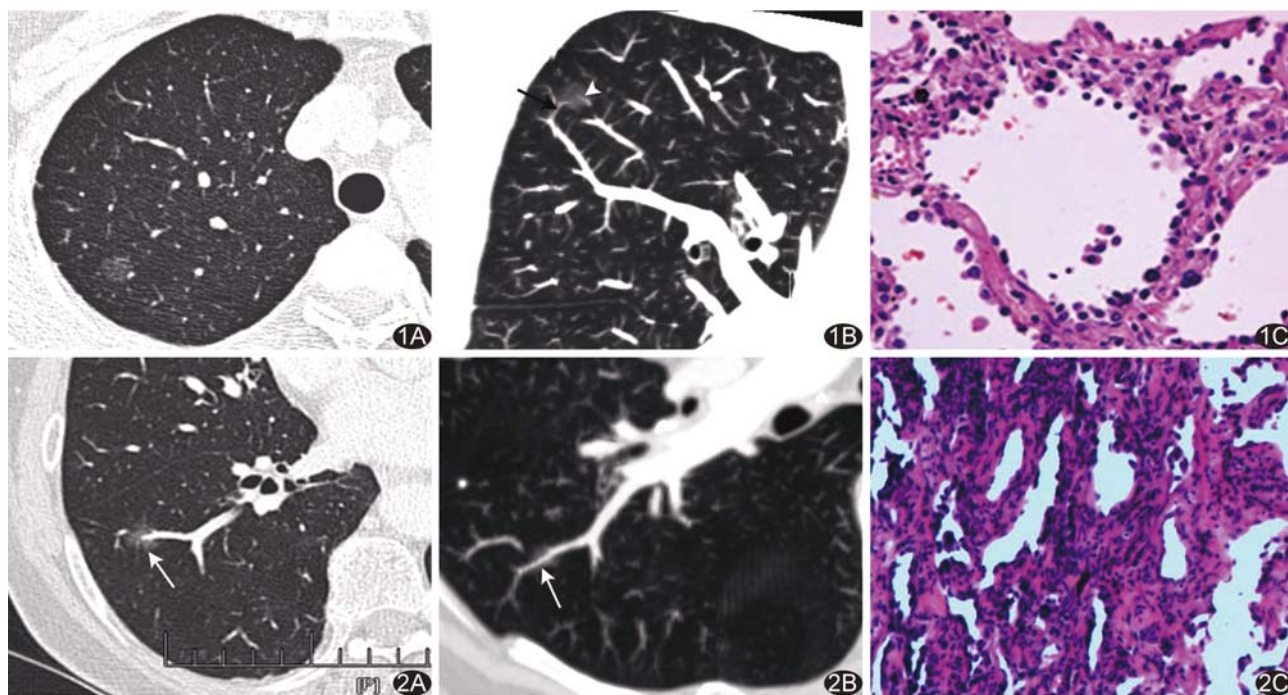


图 1 患者女, 48 岁, 右肺上叶 AAH A. CT 轴位示右肺上叶后段类圆形 pGGO, 边界较清晰; B. CPR 示病变内肺动脉(箭头)及肺静脉(箭)进入, 血管未见异常; C. 病理示 AAH, 病变内肺泡结构存在, 相邻细胞间有裂隙(HE, $\times 200$) 图 2 患者女, 63 岁, 右肺下叶 AIS A. CT 轴位示右肺下叶前基底段类圆形 pGGO, 边界较清晰, 边缘见多发微细血管影(箭); B. CPR 示病灶内正常走行的肺动脉穿过(箭); C. 病理示 AIS, 病变内肺泡结构存在, 肿瘤细胞排列紧密, 沿肺泡贴壁生长(HE, $\times 200$)

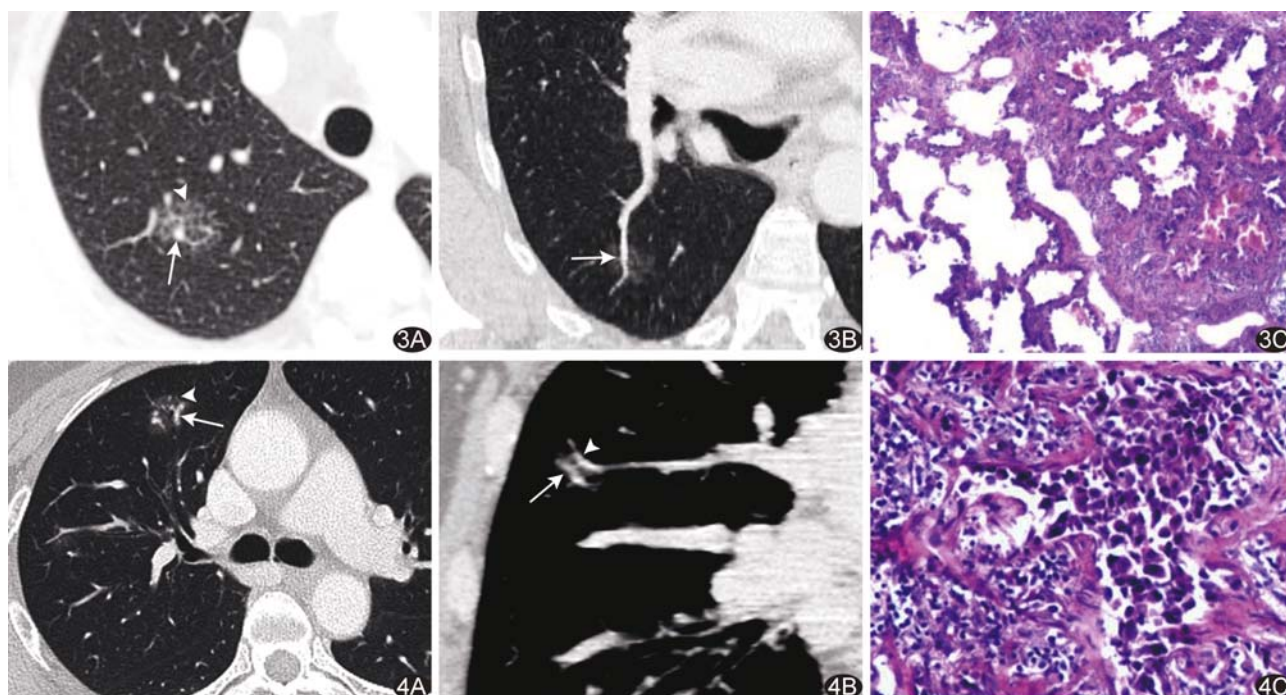


图 3 患者女, 60 岁, 右肺下叶 MIA A. 右肺下叶类圆形 pGGO, 边界较清晰, 可见分叶, 边缘多发微细血管影(箭头), 中心见增粗血管影(箭); B. CPR 清晰显示病灶内增粗的肺静脉(箭); C. 病理示 MIA, 病变内可见肿瘤细胞浸润, 贴壁型为主(HE, $\times 200$) **图 4** 患者女, 50 岁, 右肺上叶 IAC A. 右肺上叶类圆形 mGGO, 边界较清晰, 病灶内见多发实性结节, 边缘多发微细血管(箭头), 并见增粗血管(箭); B. CPR 示病灶内增粗的肺静脉(箭头)及肺动脉(箭); C. 病理示 IAC, 病变内间质纤维增生, 肿瘤细胞浸润, 贴壁型为主(HE, $\times 200$)

诊断需要。本研究采用 256 排 MSCT 行常规扫描, 之后对 GGO 病灶行动脉期高分辨率 CT 靶扫描, 可清晰显示病灶内动静脉血管, 并采用 MPR 及 CPR 观察追踪病灶内血管走行, 分析血管异常表现(增粗及增多)与 GGO 肺腺癌病理亚型及病灶磨玻璃分型的关系。相比杨越清等^[5]的研究, 本组将血管异常分为血管增粗及血管增多两种征象分别讨论, 且纳入了 pGGO 及 mGGO 两种 GGO 肺腺癌。

血管增粗的产生机制很多, 有学者^[6]认为是由于肿瘤组织生长代谢增加所需供血量增加, 导致供血血管增粗, 但也有学者^[7-10]认为病灶内增粗的血管不一定是供血血管或肿瘤血管, 而是被卷进肿瘤内的肺动静脉; 多数学者^[11-13]认为病灶内癌细胞不断增殖, 刺激瘤体内间质纤维增生而牵拉邻近血管导致血管扩张。本研究结果显示, 浸润前病变、MIA、IAC 血管增粗整体及两两差比较异均有统计学意义, 血管增粗与病理亚型的整体及组间相关性均较好, 血管增粗数目随病变浸润程度加重而增多, 可能由于浸润前病变纤维成分较少, 邻近血管多不受影响, 而 MIA 及 IAC 癌组织侵犯正常肺泡及间质, 正常肺泡塌陷及纤维成分增多, 牵拉邻近血管使其增粗变形。

由于肿瘤组织生长代谢加快, 所需营养增加而使肿瘤内血管生成因子增加, 导致肿瘤病灶周围新生肿瘤血管生成增加^[14-15]。本研究结果显示, 浸润前病变、MIA、IAC 血管增多的整体差异有统计学意义, 血管增多与病理亚型的整体及浸润前病变与 MIA、浸润前病变与 IAC 相关性均较好; 浸润前病变与 MIA、浸润前病变与 IAC 的差异有统计学意义, 仅 1 个 AIS 病灶出现血管增多, 而所有 IAC 均出现血管增多。有学者^[14]认为肿瘤病灶内新生血管早期可仅表现为血管增粗, 但本研究 1 个原位癌病灶仅出现血管增多, 未见血管增粗, 提示在浸润前病变向浸润性病变转变的初期, 也可仅出现血管增多。

当肿瘤内实性成分大小明显大于肿瘤 1/2 时, 血管被实性成分所掩盖而不易被观察到, 同时较易给出恶性肿瘤的判断, 因此本研究只纳入了 pGGO 肺腺癌及磨玻璃成分长径大于肿瘤 1/2 的 mGGO 肺腺癌。mGGO 肺腺癌出现血管增粗及血管增多的概率高于 pGGO 肺腺癌。本研究 55 个 GGO 肺腺癌病灶中, 30 个 mGGO 均出现血管增粗及增多, 可能是由于实性成分的增多导致的肿瘤细胞生长旺盛所需血管数目的增多及肿瘤内纤维成分的增多牵拉血管所致。有研

究^[3,16-17]报道病变密度增加可提示浸润性增加,本研究也发现病灶内磨玻璃成分的减少可导致浸润性增加。

本研究表明,血管增粗及增多与 GGO 肺腺癌浸润性有关,浸润前病变可仅出现血管增多,浸润性病变在出现血管增多的同时多伴有血管增粗;同时,当 GGO 肺腺癌病灶磨玻璃成分减少而实性成分增加时,多出现血管增粗及增多。本研究的不足在于病例数较少,今后将扩大样本量进一步研究。

[参考文献]

- [1] Travis WD, 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 Thorac Oncol*, 2011, 6(2):244-285.
- [2] 高丰,葛斌俊,李铭,等.不同病理类型肺部磨玻璃结节的 CT 诊断. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(3):188-192.
- [3] 金鑫,赵绍宏,高洁,等.纯磨玻璃密度肺腺癌病理分类及影像表现特点分析. *中华放射学杂志*, 2014, 48(4):283-287.
- [4] 王群,俞炳根,王文森,等. MSCT 对肺部局灶性磨玻璃结节的诊断价值. *实用放射学杂志*, 2016, 32(3):362-365.
- [5] 杨越清,吕喆,高杰,等.纯磨玻璃密度肺腺癌内血管异常 CT 表现与病理亚型的相关性. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(2):182-186.
- [6] Fridman WH, Dieu-Nosjean MC, Pagès F, et al. The immune microenvironment of human tumors: General significance and clinical impact. *Cancer Microenviron*, 2013, 6(2):117-122.
- [7] 韩玉成,程绍玲,初建国,等.周围型肺癌的支气管血管束束征-CT 病理表现及其形成机制. *中国临床医学影像杂志*, 2001, 12(2):93-97.
- [8] 董伟华,肖湘生,李惠民,等.支气管动脉和肺动脉多层螺旋 CT 血管造影对肺癌血供的研究. *中华放射学杂志*, 2003, 37(7):612-614.
- [9] Yang Z, Sone S, Takashima S, et al. Small peripheral carcinomas of the lung: Thin-section CT and pathologic correlation. *Eur Radiol*, 1999, 9(9):1819-1825.
- [10] Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, et al. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: Analysis of CT findings. *Radiology*, 1999, 212(1):61-66.
- [11] Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(3):817-826.
- [12] Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer*, 1995, 75(12):2844-2852.
- [13] Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, et al. Solitary pulmonary nodule: High-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*, 1991, 179(2):469-476.
- [14] Lee HY, Lee KS. Ground-glass opacity nodules: Histopathology, imaging evaluation, and clinical implications. *J Thorac Imaging*, 2011, 26(2):106-118.
- [15] Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, et al. Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(6):861-865.
- [16] 景瑞,赵绍宏,蔡祖龙,等.纯磨玻璃密度浸润性肺腺癌 CT 表现. *中国介入影像与治疗学*, 2014, 11(6):353-356.
- [17] Lim HJ, Ahn S, Lee KS, et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules ≥ 10 mm in diameter at CT scan: Histopathologic comparisons and prognostic implications. *Chest*, 2013, 144(4):1291-1299.

本刊可以直接使用的英文缩略语(二)

心电图(electrocardiogram, ECG)

仿真内镜(virtual endoscope, VE)

微血管密度(microvessel density, MVD)

受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)

医学数字成像和传输(digital imaging and communications

in medicine, DICOM)

图像存储与传输系统(picture archiving and communications system, PACS)

感兴趣区(region of interest, ROI)

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)