

论 CT 影像在识别早期肺癌中的重要性

张国桢

(复旦大学附属华东医院肺部微小结节诊疗中心/疑难病影像读片中心,上海 200040)

[中图法分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)19-2593-01



张国桢

肺癌病死率一直居高不下,这与患者发现时大部分已是晚期有很大关系。如何以最小的代价来提高早期肺癌(即亚厘米的原位癌与微浸润癌)的检出率仍为肺癌研究的重点。低剂量 CT 检查对肺癌的筛查能发现更多的早期肺癌患者肺内有局灶性磨玻璃结节(GGN)的特征,这无疑可提高肺癌的手术切除率,减少细胞学和小标本活检不能对肺腺癌进行组织分类的情况。但同时,低剂量

癌细胞转化的过程中是不依赖血管生成的,所以在肿瘤的无血管期即新生血管形成前期肿瘤生长极其缓慢。当肺癌组织在 $1\sim 2\text{ mm}^3$ 时就可以有 $100\sim 200$ 万个癌细胞的存在,这时肺癌组织要继续存活、长大就必须依赖于新生血管。一旦其内部互相联通的新生血管形成后,肿瘤则会迅速生长,而且肺癌细胞还会释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种刺激因子,使肿瘤周围的微血管长出毛细血管芽(sprouting capillary)逐渐移动并穿入肿瘤,并在肿瘤内与其新生的血管互相结合形成丰富的血管网,使肿瘤迅速生长。VEGF 是肺癌最主要的肿瘤血管生长刺激因子,它能促进毛细血管的增殖和血管内皮细胞的通透性,使肿瘤细胞通过血管内渗(intravasation)渗入血液形成远处转移。换言之,即便是早期肺癌(I A 期)患者,同样也可能存在癌转移的风险。

2 CT 技术的新模式

2.1 CT 图像后处理 恶性肿瘤发展、演变时间的长短取决于肿瘤血管的粗细多寡,因此可以用肿瘤血管的有无来对肿瘤作出明确的判断。那么如何才能发现肿瘤血管呢?当前观察 CT 横断面图像的传统模式往往不能发现肿瘤供血的血管,这就不能满足肺癌诊断的要求。需要将肺微小结节小于或等于 1 mm 的增强 CT 横断面图像使用三维后处理技术的新模式才可发现这些肿瘤的微血管;换言之,采用多平面重组(multiplanar reformation, MPR)、最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)、曲面重组(curved planar reformat, CPR)、容积再现技术(volume rendering technique, VRT)等二维、三维图像后处理的方法才能找到与发现肿瘤的微血管,这就极大地提高了对微小肺癌,特别是小于或等于 10 mm 的 AIS 与 MIA 影像诊断的精准性^[4]。因此,当小于或等于 10 mm 的 GGN 内部及周围不出现内/外源性的肿瘤微血管结构时,做薄层 CT 增强扫描就成为了必不可少的诊断步骤,再加上图像后处理 MIP、CPR 才能解决微小肺癌的 CT 诊断问题。这已成为发现肿瘤血管的基石,极大地提高了对亚厘米微小肺癌即 AIS 与 MIA CT 诊断的精准性。

2.2 离体肺标本 CT 引导穿刺 由于经 CT 确诊、电视胸腔镜手术(VATS)的最小肺癌病灶有的仅为 $4\sim 5\text{ mm}$,这在一定程度上改变了将 8 mm 或 10 mm 作为肺癌手术下线的传统模式,改写了小于 10 mm 的肺癌一律可以观察的固有认识。但是,在手术切除最小肺癌后对病理标本的处理尤其是在不含气体的肺标本中如何去发现体积小、密度低的磨玻璃病灶,还需要有新的方法来解决。因此,必须对标本进行充气后再进行 CT 扫描,恢复病灶与正常肺组织在体情况下的天然对比差异,进而对该类病灶进行细针穿刺定位,才能保证病理取材的准确性,提高病理诊断的准确率。通过对病(下转第 2598 页)

CT 筛查可发现更多小结节,通常数量较多、大小不一、新旧交替、种类复杂、多无特征。这就给诊断带来新的问题。因此,提高早期肺微小腺癌的诊断和鉴别诊断水平始终是影像学研究的重要课题^[1]。

2017 年开始实行国际肺癌研究协会(IASLC)第 8 版肺癌 TNM 新分期标准,新的分期将 I A 期细分为 I A1、I A2、I A3,强调了识别早期肺癌的重要性^[2]。这是因为不同期别的肺癌 5 年生存率是完全不同的。0 期(原位癌, Tis 期)肺癌的 $5\sim 10$ 年生存率高达 100% , I A 期肺癌 5 年生存率达 73% ,由此可见识别早期肺癌可大大提高肺癌患者的生存率^[3]。因此,把握好 0 期原位腺癌(AIS)及 I A1 期微浸润性腺癌(MIA)的影像诊断很关键,应该力争将肺癌扼杀在 0 期(即原位癌)。

在 0 期微小肺癌的 CT 影像诊断中,传统的肺癌影像诊断标准(如分叶、毛刺、胸膜凹陷等)已经不适用。根据亚厘米微小肺癌的肿瘤生物学发展行为,需要建立新的综合性诊断技术理念。CT 影像在识别早期肺癌中的重要性可以体现在以下 3 个方面:(1)CT 影像诊断的新标准;(2)CT 技术的新模式;(3)处置原则的新理念。

1 CT 影像诊断的新标准

1.1 0~ I A1 期亚厘米肺癌 CT 诊断新标准 凡是体检发现的、长时期不消失的、 $\leq 10\text{ mm}$ GGN 具有“肿瘤微血管 CT 成像征”时,可以考虑早期肺癌的 CT 诊断。“肿瘤微血管 CT 成像征”或称“肿瘤微血管移动-联通征”,是应用 CT 图像后处理的方法寻找与发现肿瘤供血的微血管,也可以用肿瘤血管的有无来对肿瘤作出明确的判断。

1.2 肺癌血管生成的病理特点 众所周知,正常细胞在向肺

张国桢(1939—),主任医师、教授,现任复旦大学附属华东医院肺部微小结节诊疗中心暨疑难病影像读片中心主任,中国医学影像技术研究会放射分会理事。获国务院政府特殊津贴、中央保健委员会荣誉奖、2016 年中央保健先进个人,以及 2017 年上海市五一劳动奖章、上海市十佳医生及上海市仁心医者称号。发表中、英文论文 90 余篇,并多次获上海市科学技术成果及医药卫生科研成果奖。著作有《实用胸部 CT 诊断学》《胸部 CT 鉴别诊断学》《微小肺癌——影像诊断与应对策略》等多部。

- lular carcinoma proliferation and metastasis through inhibition of Twist1 expression [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 186.
- [8] Sakakibara S, Espigol-Frigole G, Gasperini P, et al. A20/TNFAIP3 inhibits NF- κ B activation induced by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus vFLIP oncoprotein [J]. *Oncogene*, 2013, 32(10): 1223-1232.
- [9] Verhelst K, Carpentier I, Kreike M, et al. A20 inhibits LUBAC-mediated NF- κ B activation by binding linear polyubiquitin chains via its Zinc finger 7 [J]. *EMBO J*, 2012, 31(19): 3845-3855.
- [10] Hymowitz SG, Wertz IE. A20: from ubiquitin editing to tumour suppression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(5): 332-341.
- [11] Ando M, Sato Y, Takata K, et al. A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56741.
- [12] Dong G, Chanudet E, Zeng N, et al. A20, ABIN-1/2, and CARD11 mutations and their prognostic value in gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1440-1451.
- [13] Nomoto J, Hiramoto N, Kato M, et al. Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 457.
- [14] Bi Y, Zeng N, Chanudet E, et al. A20 inactivation in ocular adnexal MALT lymphoma [J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 926-930.
- [15] Troppan K, Hofer S, Wenzl K, et al. Frequent down regulation of the tumor suppressor gene A20 in multiple myeloma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123922.
- [16] 李逸, 陈琴, 李品浩, 等. A20 基因甲基化对弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤的影响 [J]. *诊断病理学杂志*, 2015, 22(12): 772-775.
- [17] 虞樱篮, 陈琴, 杨文秀. A20 突变与弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床病理特征及预后的关系 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(20): 1018-1024.
- [18] 王玲玲, 杨文秀, 李逸, 等. TNFAIP3siRNA 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 OCI-LY1 细胞 NF- κ B 活性及增殖的影响 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(4): 405-408, 412.
- [19] Schlette EJ, Medeiros LJ, Goy A, et al. Survivin expression predicts poorer prognosis in anaplastic large-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1682-1688.
- [20] Huang J, Lyu H, Wang J, et al. MicroRNA regulation and therapeutic targeting of survivin in cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(1): 20-31.

(收稿日期: 2017-02-18 修回日期: 2017-04-16)

(上接第 2593 页)

灶标本充气后 CT 导向穿刺定位, 能够有效地在快速冰冻切片中作出明确的病理诊断, 从而避免了在 VATS 术后可能面对无法获得明确病理诊断的尴尬局面, 这一创新方法对于肺内微小 GGN 灶及肺内多发病灶手术后定位和定性的病理诊断有很大的实用价值^[5]。

3 处置原则的新理念

3.1 “四抓”、“四增”新理念 对于 0~ I A1 期微小肺癌, 强调诊治端口要前移, 重点必须在 0 期。所以在小于或等于 10 mm 的 GGN 随访期间, 结节内的实变与生长速度的加快提示为恶性征象, 一旦出现病灶增大, 有实性出现增密, 结节有增强, 有移动血管增粗这“四增”时, 应停止随访, 建议做手术 (VATS), 以免延误早期肺癌的诊治。而“四抓”则是: 抓早 (0 期 Tis)、抓小 (亚厘米肺癌)、抓准 (术前正确定位、定性)、抓好 (胸外、放射、病理科协作, 提高 5 mm 微小病灶病理取材的准确性)。所以极需把握好“四增”与“四抓”的原则及 AIS 的影像及病理诊断, 提高 0 期肺腺癌的检出率, 及早启动干预, 保证患者的生活质量和寿命, 将肺癌诊断和治疗的关口前移才是提高肺癌治疗水平与提高肺癌 5 年生存率的关键所在^[6]。

3.2 CT 影像分析新理念 对肺癌病灶的影像分析要点可概括为“五定”, 即定位、定量、定形、定性、定级。其中定位置、定数量、定级别 (TNM 分期) 都必须是在对肺分叶、分段及纵隔淋巴结分组解剖结构熟知的基础上才能判断无误。定形、定性则是依靠肿瘤的形态学、功能学的特征来完成的。在肺腺癌发生、发展过程中的早期阶段, 其发生的部位可以在肺泡、肺泡管, 也可以是在呼吸性细支气管、肺小叶支气管等各种不同的部位, 这就可以造成肿瘤有各不相同的影像形态。又由于肿瘤在不同区域的发展往往是不同步的, 在同一肿瘤的某些区域可以表现出停滞不前的状态, 在另外区域则表现出退缩状态, 还

有些区域又可表现出很活跃的状态, 这同样也可以造成肿瘤有各不相同的影像形态。这两个病理基础形成了微小肺癌在 CT 影像上具有多种形态变化的新理念, 这对微小结节肺癌作出精准的 CT 诊断具有重要的参考意义及实用价值^[6]。

参考文献

- [1] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, et al. The national lung screening trial: overview and study design [J]. *Radiology*, 2011, 258(1): 243-253.
- [2] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51.
- [3] International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(17): 1763-1771.
- [4] Gao F, Li M, Ge X, et al. Multi-detector spiral CT study of the relationships between pulmonary ground-glass nodules and blood vessel [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(12): 3271-3277.
- [5] 李铭, 高丰, 吕帆真, 等. 肺微小磨玻璃结节标本充气下 CT 引导下穿刺定位 [J]. *放射学实践*, 2014, 29(4): 444-446.
- [6] 张国楨, 郑向鹏, 李铭. 微小肺癌——影像诊断与应对策略 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 101-110.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-04-08)