

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.005

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220901.1444.002.html\(2022-09-01\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220901.1444.002.html(2022-09-01))

## 肺浸润性非黏液腺癌 MSCT 恶性征象联合 Ki-67 表达预测癌性结节恶性趋势的价值\*

霍阿伟<sup>1</sup>,黄晓妮<sup>2</sup>,黄文才<sup>1</sup>,杨博<sup>1△</sup>

(1. 中部战区总医院放射诊断科,湖北武汉 430010;2. 南方医科大学第一临床医学院,广州 510510)

**[摘要]** **目的** 探讨多层螺旋 CT(MSCT)影像征象联合 Ki-67 表达水平变化预测肺浸润性非黏液腺癌(INMA)恶性趋势的可行性。**方法** 回顾性分析 2012 年 7 月至 2019 年 6 月中部战区总医院收治的 197 例肺浸润性非黏液腺癌患者的临床资料,依据癌结节组织学成分所占比例分为高、中、低分化组,比较各组患者影像学特征的差异性,采用 Spearman 分析 Ki-67 表达水平与 MSCT 征象的相关性。**结果** 基于 MSCT 图像共记录结节大小、发生部位、边缘、毛刺、分叶、与血管关系、空洞、胸膜凹陷征、支气管充气征、伪空腔征及结节类型 11 个影像学特征指标,各组患者结节大小、结节类型、毛刺、胸膜凹陷征、支气管充气征、伪空腔征比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );Ki-67 表达水平与结节大小、结节类型、毛刺、胸膜凹陷征呈正相关,与支气管充气征呈负相关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 不同分化等级肺 INMA 具有特征性影像学表现,MSCT 联合 Ki-67 表达水平预测肺 INMA 分化能为临床医师实施个体化精准治疗提供重要的参考依据。

**[关键词]** 浸润性非黏液腺癌;分化等级;多层螺旋 CT;Ki-67**[中图分类号]** R445.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)23-3983-05

## Value of MSCT malignant signs combined with Ki-67 expression in predicting malignant trend of cancerous nodules in invasive non-mucinous lung adenocarcinoma\*

HUO Awei<sup>1</sup>, HUANG Xiaoni<sup>2</sup>, HUANG Wencai<sup>1</sup>, YANG Bo<sup>1△</sup>

(1. Department of Radiology, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei 430010, China; 2. First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510510, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the feasibility of multislice computed tomography (MSCT) imaging signs combined with the change in Ki-67 expression levels for predicting the malignant trends in invasive non-mucinous lung adenocarcinoma(INMA). **Methods** The clinical data of 197 patients with INMA treated in this hospital from July 2012 to June 2019 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the high, middle and low differentiation groups according to the proportion of cancer nodules histological components. The differences in the imageological characteristics were compared among the groups, and the Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the Ki-67 expression levels and MSCT signs. **Results** A total of 11 imageological characteristic indexes including the nodule size, site of occurrence, margins, spiculation, lobulation, relationship with blood vessels, cavitation, pleural indentation sign, bronchial inflation sign, pseudo cavity sign and type of nodules were recorded based on MSCT images, and the nodule size, nodule type, spiculation, pleural indentation sign, bronchial inflation sign and pseudo cavity sign had statistically significant difference among the groups ( $P < 0.05$ ); the Ki-67 expression level was positively correlated with the nodule size, nodule type, spiculation and pleural indentation sign ( $P < 0.05$ ), negatively correlated with the bronchial inflation sign, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Different differentiation grades of INMA has the characteristic imaging manifestations, and MSCT combined with Ki-67 expression level predicting the differentiation of INMA could provide an important reference basis for clinician implementing individualized precision treatment.

**[Key words]** invasive non-mucinous adenocarcinoma; differentiation grade; multi slice spiral CT; Ki-67

\* 基金项目:湖北省重点研发计划项目(2020BCB059)。 作者简介:霍阿伟(1989-),主治医师,本科,主要从事肺部影像诊断研究。

△ 通信作者, E-mail:49007877@qq.com。

近年来,我国肺腺癌诊出率呈明显上升趋势,其发病率和死亡率均高居首位,现阶段于肺腺癌患者治疗前对其分化程度进行精准定位,制定个体化治疗方案,是提高患者生存率、改善患者预后的关键<sup>[1]</sup>。2021 版《WHO 胸部肿瘤分类(第 5 版)》首次提出了浸润性非黏液腺癌(INMA)<sup>[2]</sup>的概念,并基于组织学类型建立新的癌细胞分化三级分层系统。多层螺旋 CT(MSCT)能反映肺腺癌的病理组织学分型及生物学行为,监控肺癌的生长变化,对早期肺癌的诊断及病理类型的判断具有重要作用<sup>[3]</sup>,而 Ki-67 表达水平是判断细胞增殖能力的重要指标,对肿瘤风险评估具有较高的可信度,具备必要的生物学及临床意义<sup>[4]</sup>。本研究回顾性分析了不同分化等级肺 INMA 患者的 MSCT 图像特点,并与 Ki-67 表达水平相关联,以寻找预测肺 INMA 恶性化走向的影像学指标,旨在为临床医师个体化精准治疗提供必要的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2012 年 7 月至 2019 年 6 月中部战区总医院经手术病理证实为肺 INMA 患者 197 例(197 个病灶)作为研究对象。纳入标准:(1)术前 1 周内行 MSCT 检查,资料完整;(2)肺内孤立结节,行肺叶或肺段切除;(3)病理诊断明确,并行 Ki-67 免疫组织化学检查。排除标准:(1)肺叶或肺段切除标本中有 2 处或 2 处以上病灶;(2)有其他肿瘤病史,肺部孤立结节病理诊断不明确;(3)病理诊断为非肺腺癌。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 MSCT 检查方法

采用东芝 Ailion 64 排 CT 机进行全肺薄层容积扫描。嘱患者屏气,仰卧位进床于深吸气末闭气完成扫描,扫描范围自胸廓入口至肋膈角平面,扫描参数:管电压 120 kV,自动管电流的范围为 120~450 mA,层厚 5 mm,层间距 5 mm,螺距 1.375,视野 500 mm×500 mm,矩阵 512 mm×512 mm,后处理工作站高分辨率肺窗算法重建层厚及层间距为 0.5 mm 的薄层图像。

#### 1.2.2 肺结节影像图像特征评价内容及标准

由 2 名 5 年以上工作经验 CT 诊断医师采用双盲法通过医疗影像储存系统阅片,评判有分歧时经协商取得一致意见。结节影像特征评价内容包括结节大小、发生部位、边缘、毛刺、分叶、与血管关系、空洞、胸膜凹陷征、支气管充气征、伪空腔征、结节类型 11 个指标。参考 Fleischner 学会胸腔成像术语表(2008)<sup>[5]</sup>部分结节影像特征指标评价标准:(1)大小为癌结节最大截面的最长径;(2)毛刺为结节边缘向周围肺实质伸展的、不与胸膜相粘连的、放射状无分支的、数条长短不一、远近端粗细差异不大的线条状影;(3)分叶为瘤体轮廓上间距不等切迹,分为深分叶(弧弦距/弧长大于 2/5)与浅分叶(弧弦距/弧长小于

或等于 2/5);(4)与血管关系为结节内可见血管聚集呈束状穿行或结节旁血管纠集扭曲;(5)空洞为病变的坏死部分经支气管树排出而产生的充满气体的空腔区域;(6)胸膜凹陷征为结节与胸膜之间的线形或幕状阴影;(7)支气管充气征为在含气少的致密肺背景上可见含气支气管;(8)伪空腔征为肺结节内低密度的椭圆形或圆形区域,多为残留的肺实质、正常或扩张的支气管;(9)结节类型分为完全实性结节灶和实性成分与磨玻璃成分不同比例混合的亚实性结节灶,磨玻璃成分指在 MSCT 上局限性肺组织呈云雾状的密度增高影,但未掩盖其内的支气管血管束,实性成分为肺结节完全遮盖肺实质。

### 1.2.3 病理及 Ki-67 表达检测

(1)试剂与仪器:DAB 显色试剂(DAB-0031/DAB-1031,迈新公司)、Ki-67 单克隆抗体(RMA-0642 迈新公司)、二抗免疫组织化学试剂盒(EliVision TM super, KIT-9921 迈新公司)、抗原修复液(目录号 AR9640, Leica, Dako autostainer link48 自动组织染色机购自丹麦 Dako 公司)、Olympus CX22 双目显微镜等。(2)标本处理:所有标本均由手术切除后获取,病灶标本浸泡于 10% 标准缓冲甲醛溶液中固定,再进行石蜡包埋,最后进行制片并进行苏木精-伊红染色,在显微镜下观察统计结果,随后用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。(3)结果判定:Ki-67 阳性反应为细胞核呈棕黑色,随机计数 5~10 个高倍视野 1 000 个细胞阳性细胞所占百分比(Ki-67-LI 值)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验;满足正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不满足正态分布计量资料以中位数(四分位间距) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,采用  $t$  检验;采用 Spearman 相关性分析具有统计学意义的影像学指标与 Ki-67 表达水平的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 MSCT 征象

197 例患者中高分化 68 例,中分化 82 例,低分化 47 例;胸部 CT 图像经人工智能辅助系统初筛,结合人工复核记录结果,其中左肺结节 77 例,右肺结节 120 例;结节大小长径 5.7~45.4 mm,平均(20.38±7.53)mm;边缘:清晰 181 例,模糊 16 例;毛刺形成 113 例,无毛刺 84 例;深分叶 125 例,浅分叶 62 例,无分叶 10 例;血管穿行或纠集征:阳性 189 例,阴性 8 例;空洞:有 29 例,无 168 例;伪空洞征 50 例,无伪空洞征 147 例;胸膜凹陷征:阳性 100 例,阴性 97 例;支气管充气征:阳性 71 例,阴性 126 例;结节性质:实性 78 例,磨玻璃与实性混合 119 例。不同分化等级患者结节大小、结节类型、毛刺、胸膜凹陷征、支气管充气征、伪空腔征比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

见表 1。

2.2 相关性

197 例患者 Ki-67 表达水平为 0~80%，其中 < 5% 43 例(G1 组), 5~<10% 72 例(G2 组), 10%~

20% 38 例(G3 组), ≥20% 44 例(G4 组)。Ki-67 表达与结节大小、结节类型、毛刺征、胸膜凹陷征均呈正相关,与支气管充气征呈负相关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 各组患者癌性结节 MSCT 征象比较

项目	高分化组(n=68)	中分化组(n=82)	低分化组(n=47)	F/ $\chi^2$	P
结节大小( $\bar{x} \pm s$ , mm)	18.93±7.69	19.73±7.33	23.60±7.08	6.162	0.003
发生部位 n(%)					
左肺	26(38.2)	29(35.4)	22(46.8)	1.675	0.433
右肺	42(61.8)	53(64.6)	25(53.2)		
边缘[n(%)]					
清晰	64(94.1)	77(93.9)	40(85.1)	3.796	0.15
模糊	4(5.9)	5(6.1)	7(14.9)		
毛刺[n(%)]					
有	29(42.6)	51(62.2)	33(70.2)	9.977	0.007
无	39(57.4)	31(37.8)	14(29.8)		
分叶[n(%)]					
有	63(92.4)	78(95.1)	46(97.9)	1.586	0.452
无	5(7.4)	4(4.9)	1(2.1)		
与血管关系[n(%)]					
有	67(98.5)	78(95.1)	44(93.6)	1.962	0.375
无	1(1.5)	4(4.9)	3(6.4)		
空洞[n(%)]					
有	8(11.8)	12(14.6)	9(19.1)	1.208	0.547
无	60(88.2)	70(85.4)	38(80.9)		
伪空腔征[n(%)]					
有	27(39.7)	15(18.3)	8(17.0)	11.278	0.004
无	41(60.3)	67(81.7)	39(83.0)		
胸膜凹陷征[n(%)]					
有	28(41.2)	39(47.6)	33(70.2)	9.950	0.007
无	40(58.8)	43(52.4)	14(29.8)		
支气管充气征[n(%)]					
有	30(44.1)	34(41.5)	7(14.9)	12.089	0.002
无	38(55.9)	48(58.5)	40(85.1)		
结节类型[n(%)]					
实性	6(8.8)	33(40.2)	39(83.0)	63.922	0.001
磨玻璃与实性混合	62(91.2)	49(59.8)	8(17.0)		

表 2 Ki-67 表达与 MSCT 征象相关性

项目	G1 组(n=43)	G2 组(n=72)	G3 组(n=38)	G4 组(n=44)	r	P
结节大小( $\bar{x} \pm s$ , mm)	18.48±9.15	19.8±16.72	21.24±7.82	22.82±6.14	0.941	0.001
结节类型(n)					0.572	0.001
磨玻璃与实性混合	39	58	16	6		
实性	4	14	22	38		

续表 2 Ki-67 表达与 MSCT 征象相关性

项目	G1 组(n=43)	G2 组(n=72)	G3 组(n=38)	G4 组(n=44)	r	P
支气管充气征(n)					-0.216	0.002
有	15	41	9	6		
无	28	31	29	38		
胸膜凹陷征(n)					0.255	0.001
有	14	32	24	30		
无	29	40	14	14		
毛刺(n)					0.333	0.001
有	14	39	26	33		
无	29	33	12	11		
伪空腔征(n)					-0.057	0.423
有	9	24	11	6		
无	34	48	27	38		

### 3 讨 论

肿瘤-分子影像的研究表明,肿瘤的分子生物学行为与病灶的病理形态学特征高度相关,相关蛋白表达与影像学特征关联性研究是可视化影像学特征步入分子微观领域的基础<sup>[6]</sup>。而 MSCT 是目前能够清晰展现高危结节影像细节并以此筛查肺腺癌的最可靠手段,通过治疗前影像学资料分析,在一定程度上推断其病理组织学亚型与分化程度是减少无差别治疗的关键环节,已广泛用于临床诊断中<sup>[7-8]</sup>。

本研究以 2021 版肺 INMA 三级分层系统为基础,将 197 例患者的影像学资料与 Ki-67 表达水平相结合进行分析,结果显示,不同分化等级肺 INMA 患者结节大小、结节类型、毛刺、胸膜凹陷征、支气管充气征、伪空腔征比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。主要是因为肺癌的病理组织学进展中随着癌结节的恶化,细胞增殖速度增快,病灶实性成分增多,肿瘤的侵袭性增加,随着浸润程度的加深,癌结节边缘肿瘤细胞向周围肺实质浸润,出现自结节边缘向周围肺实质伸展的放射状无分支短线状影,出现毛刺征<sup>[9]</sup>。癌结节内成纤维细胞通过肺泡支架弹性纤维网状结构牵拉临近脏层胸膜下陷,出现胸膜凹陷征<sup>[10]</sup>,与结节-胸膜距离及结节浸润性相关。有学者认为,胸膜凹陷征多见于肺 INMA,推测因其具有较重的成纤维反应所致<sup>[11]</sup>。空气支气管征是因为肿瘤细胞附肺泡壁生长,随着其不断分裂增多,病灶内出现纤维化,纤维组织收缩牵拉相邻小支气管,导致小支气管扩张扭曲<sup>[12]</sup>,从而显影,同时,肿瘤细胞生长过程中分泌黏液阻塞细支气管,出现该征象时病灶内可见管状透亮区域<sup>[13]</sup>。伪空腔征表现为肺结节、肿块或实变区域中低密度的椭圆形或圆形区域,其出现机制为肿瘤细胞侵蚀破坏小气道<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果还显示,Ki-67 表达水平与结节大小、

结节类型、毛刺、胸膜凹陷征均呈正相关,与支气管充气征呈负相关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。这是因为 Ki-67 表达水平具有判断细胞增殖的能力,在全细胞周期中受到精确、严格的控制,被视作辨认细胞群中增生细胞的良好指标,其阳性表达率与肿瘤细胞增殖活跃程度密切相关,已将其用于判断恶性肿瘤进展程度,具有重要的生物学及临床意义<sup>[16]</sup>。在肺癌的病理组织学进展中,随着癌结节的恶化,细胞增殖速度增快,病灶实性成分增多,肿瘤的侵袭性增加。本研究结果显示,Ki-67 表达与结节大小、结节类型呈正相关,推测结节大小及性质能够提示肺结节的恶性化走向。毛刺多见于肺腺癌中,反映肿瘤的侵袭能力,随着浸润程度的加深,肿瘤细胞呈浸润周围组织的方式生长并牵拉周围的组织,出现毛刺<sup>[9]</sup>。本研究 Ki-67 表达与毛刺呈正相关,进一步证实毛刺是高危结节瘤周更强增殖活性生物学行为的重要影像征象,对肺 INMA 的分化走向具有提示作用。胸膜凹陷征推测为瘤内成纤维细胞通过肺泡支架弹性纤维网状结构牵拉脏层胸膜下陷所致<sup>[10]</sup>,本研究胸膜凹陷征与 Ki-67 表达呈正相关,说明在一定程度上胸膜凹陷征可以提示肺 INMA 的分化走向。支气管充气征一般认为是肿瘤细胞沿肺泡壁贴壁生长,使部分肺组织或小气道的完整性得以保留,病理亚型以贴壁型为主,侵袭性相对较低,分化程度较高。本研究 Ki-67 表达与支气管充气征呈负相关,与相关研究结果一致<sup>[15-16]</sup>。

综上所述,不同分化等级肺 INMA 具有特征性影像学表现,在治疗前可分析影像学征象对肺 INMA 分化程度进行精准定位。结节大小、结节类型、毛刺、胸膜凹陷征、支气管充气征与 Ki-67 表达水平联合检测具有预测肺 INMA 分化程度的良好效果,具有临床可行性,为早期指导个体化医疗及预后评估提供了客观

的参考依据。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Thoracic Tumours [M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021.
- [3] 刘垚, 华晨辰, 范国华. 肺磨玻璃结节 HRCT 影像特征与肺腺癌病理分型的相关性研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(4): 588-592.
- [4] 唐翎, 仲建全, 冯浩, 等. 磨玻璃密度浸润性肺腺癌 CT 征象与 Ki-67 增殖指数的关系分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2021, 32(6): 410-413.
- [5] HANSELL D M, BANKIER A A, MACMAHON H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging [J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 697-722.
- [6] 朱娜, 张传玉, 马宁, 等. 表现为肺磨玻璃结节的肺腺癌 CT 征象与表皮生长因子受体基因表达的关系 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29(11): 1095-1099.
- [7] 戚洲卿. CT 影像联合肿瘤相关抗体对早期肺腺癌患者型别的鉴别诊断效果分析 [J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(8): 693-696.
- [8] HU H, WANG Q, TANG H, et al. Multi-slice computed tomography characteristics of solitary pulmonary ground-glass nodules: differences between malignant and benign [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1): 80-87.
- [9] ZHANG H, CAI W, WANG Y, et al. CT and clinical characteristics that predict risk of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(6): 649-659.
- [10] 徐铭, 陈小刚. 多层螺旋 CT 诊断肺部单发结节临床分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(7): 1233-1236.
- [11] 刘子姗, 张敏鸽, 王敏可, 等. 微乳头及实性为主型浸润性肺腺癌的 CT 征象分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(11): 1893-1897.
- [12] 肖寿勇, 吴四云, 赵炜杰, 等. 浸润性肺腺癌高分辨率 CT 征象与病理亚型的对照研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2022, 41(1): 75-80.
- [13] 黄定品, 傅钢泽, 项益岚, 等. 纯磨玻璃肺小腺癌内异常空气支气管征与病理亚型的相关性 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(12): 2047-2050.
- [14] HAN X, FAN J, GU J, et al. CT features associated with EGFR mutations and ALK positivity in patients with multiple primary lung adenocarcinomas [J]. *Cancer Imaging*, 2020, 20(1): 51.
- [15] 刘莉, 吴宁, 周丽娜, 等. 亚实性结节血管及支气管异常与肺腺癌类病变侵袭性的相关性分析 [J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(11): 987-991.
- [16] FU F, ZHANG Y, WEN Z, et al. Distinct prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer with radiologic part-solid or solid lesions [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(12): 2133-2142.

(收稿日期: 2022-01-27 修回日期: 2022-05-08)

(上接第 3982 页)

- 值对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5): 1563-1569.
- [19] 刘琦, 郭鹏, 詹文华. LMR 和 LMR/LDH 对原发韦氏环弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(2): 110-115.
- [20] 张硕, 沈子园, 金英良, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后营养指数及临床特征与预后的关系 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(10): 588-592.
- [21] CHENG C L, HUANG S C, CHEN J H, et al. Hepatitis B surface antigen positivity is an independent unfavorable prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Oncologist*, 2020, 25(9): 793-802.
- [22] 刘先桃, 李金余, 吕博. 利妥昔单抗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的效果观察 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16(30): 16-18.

(收稿日期: 2022-01-23 修回日期: 2022-05-22)