

早期非小细胞肺癌生存因素的 CT 初步研究

刘干辉, 程英, 刘雪艳, 张红平, 孟志华

【摘要】 目的:探讨肺癌复发危险因素中病灶血管分型、强化后 CT 增值、大小与早期非小细胞性肺癌(EN-SCLC)复发的相关性及其患者生存时间的相对危险度(RR)。**方法:**回顾性分析 520 例肺癌患者(145 例术后复发, 375 例术后未复发)的临床资料, 所有患者均行 CT 平扫及增强扫描, 并根据 CT 结果对病灶进行血管分型, 计算病灶强化后 CT 增值及病灶体积。采用 Logistic 回归分析筛选肺癌术后复发危险因素。分析其中的 130 例 ENSCLC 患者的病灶血管分型、强化后 CT 增值及大小与肺癌复发的相关性, 采用 Cox 模型对 ENSCLC 患者进行生存分析。**结果:**肺癌复发危险因素中病灶血管分型、强化后 CT 增值、体积的 OR 值分别为 5.40、3.51、8.94, χ^2 值分别为 4.13、6.94、3.18, P 值均 <0.05 。对 ENSCLC 患者术后复发率进行比较: IV 型血管分型的肺癌复发率明显低于 I 型、II 型和 III 型(χ^2 分别为 9.018、6.994、6.211, P 值均 <0.05); 病灶强化后 CT 增值 ≤ 20 HU 的肺癌复发率明显低于 20~60 HU 和 ≥ 60 HU 的患者(χ^2 值分别为 6.936、13.306, P 值分别为 0.008、0.000); 病灶直径 2~3 cm 的肺癌复发率明显大于直径 ≤ 2 cm 的患者($\chi^2 = 4.811, P = 0.028$)。经 Cox 模型生存分析, ENSCLC 中病灶血管分型、强化后 CT 增值、肺癌直径的 RR 分别为 0.335、2.152、2.014 (P 值均 <0.05)。**结论:**肺癌复发的危险因素包括病灶血管分型、强化后 CT 增值及体积, 这些危险因素与 ENSCLC 的复发及患者生存时间相关。

【关键词】 小细胞肺癌; 存活率分析; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R814.42; R816.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)07-0782-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.07.013

A preliminary study of survival factors in early non-small cell lung cancer using CT LIU Ganhui, CHENG Ying, LIU Xueyan, et al. Department of Radiology, Yuebei People Hospital, Guangdong 512025, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation of the risk factors of recurrence including blood vessel pattern, net enhanced CT value and size of lesion, and the relative risk (RR) of survival time in early non-small cell lung cancer (EN-SCLC) by CT scanning. **Methods:** The clinical materials of 520 patients with lung cancer were retrospectively analyzed, including 145 patients with recurrence after surgery and 375 patients with no recurrence. All had plain and enhanced CT. The blood vessel pattern, net enhanced CT value and lesion size displayed on CT were studied. The risk factors of lung cancer recurrence were measured and calculated by logistic regressive analysis. Of 130 ENSCLC patients, the correlation of lung cancer recurrence with blood vessel pattern, net enhanced CT value and size of lesion were analyzed, the survival analysis was carried out with Cox model regression. **Results:** As for the risk factors of ENSCLC recurrence, the odds ratio (OR) value was 5.40, 3.51, 8.94, respectively for blood vessel pattern, net enhanced CT value and size of tumor, with significant statistical differences ($\chi^2 = 4.13, 6.94, 3.18, P < 0.05$). For ENSCLC patients after surgery, the recurrence rate of type IV blood vessel pattern was obviously lower than that of type I, II and III, with significant statistic differences ($\chi^2 = 9.018, 6.994, 6.211, P < 0.05$). The recurrence rate of ENSCLC with net enhanced CT value ≤ 20 HU was markedly lower than that of 20~60 HU, and ≥ 60 HU ($\chi^2 = 6.936, 13.306$ respectively, $P = 0.008$ and 0.000 respectively). The recurrence of lesion with size as 2~3 cm was obviously higher than that of size ≤ 2 cm ($\chi^2 = 4.811, P = 0.028$). With Cox model survival analysis, there were statistically significant differences for blood vessel pattern, net enhanced CT value, and size of lesion ($P < 0.05$), the relative risk (RR) = 0.335, 2.152, 2.014, respectively. **Conclusion:** The risk factors of lung cancer recurrence include vessel types, net enhance value, and lesion size, further, these factors are correlated with ENSCLC recurrence and survival time of patients.

【Key words】 Small cell lung carcinoma; Survival analysis; Tomography, computed X-ray

肺癌复发率较高, 存活率往往较期望值低^[1], I 期非小细胞肺癌术后复发率达到 30% 左右^[2]。目前对

于肺癌术后的预后评估尚不充分或完善。本文通过对 520 例肺癌患者的回顾性分析, 筛选肺癌复发危险因素, 并对其中符合条件的 130 例早期非小细胞性肺癌 (early non-small cell lung cancer, ENSCLC) 患者的 CT 血管分型、CT 强化净增值及肿块大小与肺癌复发

作者单位: 512025 广东, 粤北人民医院影像诊断科

作者简介: 刘干辉(1974-), 男, 广东梅州人, 硕士, 副主任医师, 主要从事呼吸和中枢系统的影像诊断工作。

通讯作者: 刘干辉, E-mail: Jx07511gh@aliyun.com

基金项目: 广东韶关市卫生局科研立项项目(Y13201); 韶关科技计划项目(2014CX/K205)

的相关性进行分析,探讨 ENSCLC 患者生存分析中各种危险因素的危险度,为肺癌术后预后评估及个体化治疗提供参考。

材料与方法

1. 临床资料

搜集 2000 年 9 月—2013 年 3 月具有完整病理结果及长期追踪结果(≥ 5 年)的 520 例肺癌患者的病例资料,其中 145 例术后复发,375 例术后未复发。患者年龄 21~83 岁,平均 55.2 ± 1.2 岁,男 330 例,女 190 例。术前所有患者行 CT 平扫及增强扫描,并根据 CT 结果对病灶进行血管分型,计算病灶强化后 CT 增值,测量病灶体积。

其中 130 例经病理证实为非小细胞性肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),参照 2009 年第 7 版的 TNM 分类均为 T1N0M0 期,即病灶为单个,无肺门或纵膈淋巴结转移,无远处转移,肿块大小: T1a ≤ 2 cm; 2 cm $<$ T1b ≤ 3 cm。男 77 例,女 53 例,年龄 23~83 岁,平均 (65.2 ± 1.5) 岁。

肺癌复发标准:原发病灶在术后发现残端肺或对侧肺复发/转移灶,肺门、纵膈、或远处发现转移灶;部分复发/转移灶经穿刺活检证实;部分无病理资料的,结合影像学或实验室检查,对患者病灶进行随访复查(3~6 个月或更长时间)或试验性治疗,随访期间肿瘤体积增大或抗肿瘤治疗后缩小可确诊为复发/转移,无明显变化确诊为无复发/转移。

2. 检查方法

采用 Siemens 16 层 CT、GE LightSpeed 64 层 VCT 或 GE LightSpeed 128 层 VCT。扫描参数: 100~120 kV, 100~300 mA, 做全肺 CT 平扫及增强扫描,扫描方式为螺旋薄层扫描,层厚 0.75 mm 或 0.625 mm,螺距 1.375,扫描后将所有图像传送至 AW4.4 或 AW4.5 工作站进行重组;均作标准算法及骨算法重建。采用高压注射器经前臂浅静脉注入 90 mL 优维显(350 mg I/mL),注射流率为 3.0 或 3.5 mL/s,延迟 50 s 行增强扫描。

3. 影像学指标

肺癌与血管关系分型,参照目前最新研究^[3-5],主

要分为 4 型: I 型为 1 支末端呈杵状增粗的肺血管走行于肺癌病灶,边缘被截断(图 1a); II 型为 2 支或以上未增粗肺血管引向肺癌病灶(图 1b); III 型为肺血管延伸进入或穿过肺癌病灶(图 1c); IV 型为血管紧贴病灶边缘走行(图 1d、e)。肺癌体积采用 CT 工作站自带的三维分割软件(three-dimensional-segmentation)全自动(full-automatic)方式测量肿块的体积。肺癌强化后 CT 增值 = $a_2 - a_1$, a_1 为平扫时 CT 值, a_2 为增强 CT 值,在肿块不同实性区域测 3 个 CT 值,取平均值作为肿块平扫或增强的平均 CT 值,测量肺癌 CT 值时,要测量肿瘤的实性成分,尽量避免液化坏死、空洞或含有气体等部位。

4. 数据处理及统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析。对肺癌复发危险因素进行筛选采用的是 logistic 逐步回归分析,Entry: 0.1, Removal: 0.15, 当筛选出自变量后再做 Wald 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;对 ENSCLC 生存分析采取 Cox 模型,配合模型时,进入模型和从模型中剔除变量的水准定为 0.05,当确定自变量后再利用对数似然比检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

经分析,病灶血管分型、强化后 CT 增值、吸烟量及是否放疗或化疗、病灶体积、TNM 分期及手术方式均为肺癌的危险因素($P < 0.05$, 表 1)。

130 例 ENSCLC 中, IV 型血管分型的肺癌复发率明显低于 I 型、II 型和 III 型;强化后 CT 增值 ≤ 20 HU



图 1 肺癌与血管关系分型。a) MIP 示一支末端呈杵状增粗的肺血管走行于肺癌病灶,边缘被截断,为 I 型; b) MPR 示 3 支未增粗肺血管引向肺癌病灶,为 II 型; c) MIP 示肺血管延伸进入或穿过肺癌病灶,为 III 型; d) 血管紧贴 SPN 边缘走行,未见明显受压,为 IV 型; e) VR 示血管紧贴 SPN 边缘走行,未见明显受压,为 IV 型。

表 1 肺癌复发危险因素 logistic 回归分析

因素	变量名	赋值说明	Wald 2	OR	P
年龄(岁)	X1	< 30=1, 30~40=2, 41~55=3, 65~=4			
性别	X2	男=1, 女=2			
癌症家族史	X3	无=1, 有=2			
血管分型	X4	I 型=1, II 型=2, III 型=3, IV 型=4	4.13	5.40	0.007
吸烟量(支/日)	X5	0=1, 1~4=2, 5~9=3, 10~20=4, 20~=5	7.02	3.04	0.012
病灶体积	X6	$\leq 9\text{cm}^3=1, 9\sim 125\text{cm}^3=2, \geq 125\text{cm}^3=3$	6.94	8.94	0.045
有否化疗	X7	是=1, 否=2	3.11	29.18	0.001
有否放疗	X8	是=1, 否=2	4.65	38.21	0.000
强化后 CT 增值	X9	$\leq 20\text{HU}=1, 20\sim 60\text{HU}=2, \geq 60=3$	3.18	3.51	0.011
TNM 分期	X10	I 期=1, II 期=2, III 期=3, IV 期=4	7.51	3.45	0.000
手术方式	X11	姑息手术=1, 根治术=2, 未做手术=3	3.89	7.79	0.000
肺癌是否复发	Y	是=1, 否=2			

表 2 130 例 ENSCL 患者中不同危险因素复发情况比较

复发情况	分管分型(例数)				强化后 CT 增值(HU)			直径(cm)	
	I 型 ^①	II 型 ^②	III 型 ^③	IV 型 ^④	≤ 20 ^⑤	20~60 ^⑥	≥ 60 ^⑦	2~3 ^⑧	≤ 2 ^⑨
复发	10	8	6	1	1	11	13	18	7
未复发	25	25	20	35	39	41	25	50	55
复发率(%)	28.57	24.24	23.08	2.78	2.50	21.15	34.21	26.47	11.29

经行 χ^2 列卡方检验,血管分型的 $\chi^2=9.021, P=0.029$;①②、①③及②③的比较 χ^2 分别为0.164, 0.233, 0.011, P值分别为0.686, 0.629, 0.917;①④、②④及③④的比较 χ^2 分别为9.018, 6.994, 6.211; P值分别为0.03, 0.008, 0.013。CT净增值的 $\chi^2=12.822, P=0.02$;⑤⑥、⑤⑦及⑥⑦的比较 χ^2 分别为6.936, 13.306, 1.914; P值分别为0.008, 0.000, 0.167;⑧⑨的比较 $\chi^2=4.811, P=0.028$ 。

的肺癌复发率明显低于 >20 HU 的患者;病灶直径 2~3 cm 患者的复发率明显大于直径 ≤ 2 cm 的患者(表 2)。

病灶血管分型中, IV 型与 I 型、II 型、III 型相比,患者死亡的风险为 0.335 倍(95% CI 0.955~1.245);肺癌直径为 2~3 cm 与直径 ≤ 2 cm 相比,患者死亡的风险为 2.014 倍(95% CI 0.406~9.990);强化后 CT 增值 >20 HU 与 ≤ 20 HU 相比,患者死亡的风险为 2.152 倍(95% CI 0.664~6.972);未做手术与做手术相比,患者死亡的风险为 1.648 倍(95% CI 0.667~4.069),见表 3、4。

表 3 ENSCLC 存活率的影响因素及量化值

危险因素	变量名	量化值
年龄(岁)	A1	岁
性别	A2	男=1, 女=0
癌症家族史	A3	有=1, 无=0
血管分型	A4	IV 型=1, I 型/II 型/III 型=0
吸烟史	A5	有=1, 无=0
病灶大小	A6	2cm<直径 \leq 3cm=1; 直径 \leq 2cm=0
强化后 CT 增值	A7	$>20\text{HU}=1, \leq 20\text{HU}=0$
手术	A8	未做手术=1, 手术=0
患者生存时间	t	月
患者的结局	B	死亡=1, 截尾=0

表 4 ENSCLC 病例 Cox 模型筛选的危险因素及参数统计值

变量	b_j	S_{b_j}	P	RR	95% 可信区间
A4	-1.095	0.667	0.023	0.335	0.955~1.245
A6	0.700	0.817	0.007	2.014	0.406~9.990
A7	0.767	0.600	0.041	2.152	0.664~6.972
A8	0.499	0.461	0.000	1.648	0.667~4.069

讨论

肺癌术后是否复发是影响肺癌患者生存率的重要因素^[6]。影响肺癌术后复发的因素很多,包括肺癌病理类型、TMN 分期、皮生长因子受体(epidermal growth factor receptors, EGFR)突变、手术方式及术后放化疗等等。目前对于肺癌术后预后研究主要有基因标志或血清标志物等,包括 DBN1、CACNB3、FLAD1、CCND2 等基因标志^[7-8];血清标志物有 CEA、CA125、CA199 等^[9]。从影像方面去预测肺癌患者生存分析的研究很少,微小的残余癌研究是目前的热点^[10-11]。本研究利用多层螺旋 CT 快速的时间分辨力、空间高分辨力及强大后处理功能去测量肺癌病灶强化后 CT 增值、测量肺癌体积及对血管进行分型,综合其他危险因素研究肺癌术后复发的相关性并进行 ENSCLC 的生存分析。

利用多层螺旋 CT 强大后处理功能对肺癌与血管关系进行分析及测量肿块体积;CT 后处理功能包括 MIP、MPR、CPR 及 VR 等技术。为避免干扰因素得到肿块实质性部分真实 CT 值,测量肺癌 CT 强化净增值时尽量避开空气或坏死部分,并测量肿块 3 处不同区域 CT 值,取平均值。

利用 logistic 回归模型对肺癌复发危险因素变量进行筛选,肺癌复发危险因素中血管分型、强化后 CT 增值、吸烟量及是否放化疗、病灶体积、TNM 分期及手术方式均有统计学意义($P<0.05$)。肺癌复发主要和它特殊区域的肿瘤干细胞的激发或诱发有关,转移

则有血管、淋巴管或气管等主要途径, CISs 或 CSCs 常分布于血管壁内皮细胞区域^[12]。本研究中, ENSCLC I型CT血管分型的复发率为28.57%(10/35), II型的复发率为24.24%(8/33), III型的复发率为23.08%(6/26), IV型的复发率为2.78%(1/36); I、II、III型复发率较IV型高;这是因为I、II、III型均有血管走行于肺癌病灶, 血管遭到侵袭或破坏机率高, 肺癌术后肺癌干细胞分布于残存血管壁内皮细胞区域的机会亦高, 肺癌术后复发或转移的机率随之增高;而IV型中血管走行于肺癌病灶外周, 受到侵袭或破坏机会较少, 肺癌术后复发或转移的机率随之也低。

在对 ENSCLC 生存分析初步研究中, 为了尽量减少危险因素的交互作用, 本课题对 ENSCLC 的选材的病理类型为早期非小细胞肺癌, T1M0N0 分期; 在对肺癌体积分类中, 为便于分析本研究仅分为 $2\text{ cm} < \text{直径} \leq 3\text{ cm}$ 和 $\text{直径} \leq 2\text{ cm}$ 两类; 血管分型中, 因表 2 中显示 I、II、III 型复发率接近, 而明显大于 IV 型, 所以在生存分析量化值时把 I、II、III 型分为“0”类型, 而把 IV 型分为“1”类型; 同样强化后 CT 增值 $\leq 20\text{ HU}$ 、 $20 \sim 60\text{ HU}$ 及 $\geq 60\text{ HU}$ 的复发率分别为 2.5%(1/40)、21.15%(11/52) 及 34.21%(13/38), 所以 $\leq 20\text{ HU}$ 分为“1”类型, $> 20\text{ HU}$ 分为“0”类型; 本文研究 ENSCLC 强化净增值采用的 20、60 HU 作为节点, 这是因为在肺部结节的 CT 动态研究中, 良恶性结节鉴别的节点强化后 CT 增值为 20 及 60 HU^[15], 而更多的强化后 CT 增值节点有待于进一步的研究。危险因素中内部的关系及因素间交互作用亦有待于进一步的研究。

在 ENSCLC 生存分析中, 经 Cox 模型筛选, 对 ENSCLC 生存有影响的因素包括 CT 血管分型、肺癌大小、强化净增值、手术等因素均有统计学意义, $P < 0.05$ 。其中血管分型中, IV 型与 I 型、II 型和 III 型相比, 患者死亡的风险为 0.335 倍; 肺癌大小中, $2\text{ cm} < \text{直径} \leq 3\text{ cm}$ 与 $\text{直径} \leq 2\text{ cm}$ 相比, 患者死亡的风险为 2.014 倍; 强化后 CT 增值中, $> 20\text{ HU}$ 与 $\leq 20\text{ HU}$ 的患者相比死亡的风险为 2.152 倍, 手术与未做手术患者死亡的风险为 1.648 倍。这个结果和肺癌复发的筛选结果相近, 这是因为肺癌复发的入选危险因素也是影响患者的生存时间 Cox 模型筛选的因素; 例如 ENSCLC 的 CT 强化净增值分析中, 因肺癌的强化程度并不与血管的大小成正相关性, 肺癌的强化程度及峰值与新生的肿瘤小血管($0.02 \sim 0.10\text{ mm}$)的相关性 $>$ 大血管(直径 $> 0.10\text{ mm}$)^[15], 即强化程度低, 表明新生的肿瘤小血管密度小, 强化程度高, 表明新生的肿瘤

小血管密度就大, ENSCLC 强化净增值 $\leq 20\text{ HU}$ 时, 新生的肿瘤小血管密度低, 术后残存的肿瘤血管几率低, CISs 或 CSCs 存留于残存于肿瘤血管内皮细胞的几率随之亦低, 这样肿瘤复发的几率低, 生存时间亦长, 反之亦然。

肺癌的复发危险因素包括 TNM 分期、病灶体积、强化后 CT 增值、血管分型等; ENSCLC 的病灶血管分型、强化后 CT 增值、病灶大小及手术史能明显影响 ENSCLC 患者的生存时间。

参考文献

- [1] Kratz JR, Jablons DM. Genomic prognostic models in early-stage lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(3):151-157.
- [2] Lu Y, Wang L, Liu P, et al. Gene-expression signature predicts postoperative recurrence in stage I non-small cell lung cancer patients[J]. PLoS One, 2012, 7(1):e30880.
- [3] Wang Y, Liang KR, Liu XG, et al. Relationship between peripheral lung cancer and the surrounding bronchi, pulmonary arteries, pulmonary veins: a multidetector CT observation[J]. Clin Imaging, 2011, 35(8):184-192.
- [4] 刘干辉, 陈振松, 万仁平, 等. 孤立性肺结节与血管及支气管关系的 CT 研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(9):23-26.
- [5] Gao F, Li M, Ge X, et al. Multi-detector spiral CT study of the relationships between pulmonary ground-glass nodules and blood vessels[J]. Eur Radiol, 2013, 317(12):274-283.
- [6] Niibe Y, Chang JY, Onishi H, et al. Oligometastases/Oligo-recurrence of lung cancer[J]. Pulm Med, 2013, 2(14):438236.
- [7] Mitra R, Lee J, Jo J, et al. Prediction of postoperative recurrence-free survival in non-small cell lung cancer by using an internationally validated gene expression model[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(9):2934-2946.
- [8] Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies[J]. Lancet, 2012, 379(11):823-832.
- [9] 李菊. 血清 CEA、CA125、CA199、CY211、NSE 检测在肺癌复发诊断中的应用[J]. 山东医药, 2011, 51(18):60.
- [10] Grosso S, Doyen J, Parks SK, et al. MiR-210 promotes a hypoxic phenotype and increases radioresistance in human lung cancer cell lines[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(14):e544.
- [11] Osaki T, Yasumoto K. Clinical significance of micrometastases in the lymph nodes of patients with resectable lung cancer[J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 2013, 114(1):28-33.
- [12] Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, et al. Possible role of mural cell-covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells[J]. Am J Pathol, 2013, 182(5):1790-1799.
- [13] Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, et al. Solitary pulmonary nodule: preliminary study of evaluation with incremental dynamic CT[J]. Radiology, 1995, 194(2):399-405.

(收稿日期:2013-08-19 修回日期:2014-02-27)