

肺磨玻璃结节诊治进展^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 汪璐 汪涛^{*} 赵建平,武汉 430030

关键词 肺磨玻璃结节; 结节征象; 随访; 治疗方法

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20190502

肺癌是全球癌症死亡的主要原因。低剂量计算机断层扫描 (low dose computerized tomography, CT) 已被认为是高风险人群中降低肺癌死亡率的有效筛查方法, 对肺部磨玻璃结节 (ground-glass nodules, GGNs) 的检测在全世界范围内, 特别是在中国, 显著增加^[1]。GGN 可能的病因有: 良性肿瘤、恶性肿瘤、感染、肺局部出血、肺间质性疾病等等。尽管目前关于 GGN 的治疗尚无明确共识, 但越来越多的证据提出了对 GGN 进行诊断和治疗的建议, 包括其影像学征象、预测其进展风险、确定其随访指标及外科学手术方法的选择。本文将基于现有证据, 从上述几个方面着重分析 GGN 患者的诊断和治疗方法。

肺部 GGNs 是指在高分辨率计算机断层扫描肺部图像上被描述为密度增高的结节状阴影, 其支气管和血管边缘保留^[2]。目前并没有统一的分类系统对 GGNs 进行分类定义, 但是临幊上通常将其分为 3 组: ①单纯性 GGNs: 在肺窗和纵膈窗均无实性成分; ②混合性 GGNs: 仅在肺窗可以看到, 既有实性成分又有非实性成分; ③部分实性 GGNs, 在肺窗和纵膈窗均可看到实性成分^[3]。

影像学征象

客观、准确地认识结节征象对 GGNs 的良恶性诊断具有重要意义。结合目前的研究进展, 肺磨玻璃结节常见的恶性结节征象分别为: 结节大小或病灶直径、小叶和毛刺、胸膜凹陷、支气管充气图和血管会聚征。

Cho 等^[4]通过分析 2009 年 1 月~2013 年 10 月 324 名患者的 356 例磨玻璃结节, 发现大结节是恶性肿瘤的独立预测因子。Xu 等^[5]研究表明, 结节直径较大的老年患者更容易患肺癌, 并且 10 mm 以上的磨玻璃结节在统计学上与恶性肿瘤显著相关。可见, 结节大小或病变直径与其良恶性程度有非常密切的关系, 结节越大, 越可能是恶性的。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No:81470252)

* 通信作者: 汪涛, E-mail: wt7636@126.com

分叶状是指肺结节表面的一部分呈波浪状或扇形时, 结节的边缘在 CT 上显示为分叶; 而当肺结节的边缘延伸到肺实质时, 结节被称为毛刺。Hu 等^[6]通过对 112 例孤立性 GGNs 患者术后病理检查结果的研究, 发现良恶性结节在分叶、毛刺等方面有显著性差异; Liu 等^[7]对 172 例低分辨率 CT 图像进行系统分析, 除结节大小外, 还发现了预测原始结节恶性指标的四个最佳特征, 其中包括分叶状和毛刺。因此, 分叶状和毛刺是恶性肿瘤的重要指标。

胸膜凹陷征, 是肿瘤与胸膜之间的线状、卷曲或星形阴影, 与 GGNs 的良恶性诊断密切相关。研究人员在通过影像学特征预测肺结节的恶性程度中, 发现胸膜凹陷是四个最佳预测征象之一^[7]。

空气支气管造影是指在肺组织区可见半透明支气管影的病变。Dai 等^[8]分析了 71 例原发性肿瘤患者的单纯性 GGNs 数据, 结果发现, 空气支气管造影是单纯性 GGNs 的潜在因素之一, 有助于术前确定单纯性 GGNs 的良恶性。通过分析早期肺腺癌中单纯性 GGNs 的 CT 特征及病理分型, Jin 等^[9]认为空气支气管造影与组织侵犯密切相关, 有助于预测 pGGN 在早期肺腺癌中的浸润程度。

Hu 等^[6]通过观察 112 例孤立性 GGNs 患者术后病理检查结果, 证实血管会聚征是恶性病变的重要标志。它是恶性肿瘤的危险因素之一。在文献^[10]中, 作者还指出, 除了分叶状和细刺状外, 血管会聚征也是影像学上恶性肺实质性结节的征象之一。

随着 CT 扫描的进展, GGNs 在肺癌胸部 CT 扫描及其他征象中的检出率越来越高, 提示医生可以有更多的时间治疗非实质性结节。尽管 CT 引导下经皮穿刺活检是病理诊断中诊断皮下结节的有效方法^[11], 但随着计算机技术的飞速发展, 近年来评估结节生长和良恶性的影像学征象非常有用。特别是在进一步的图像分析中, CT 增强研究和正电子发射断层扫描 (PET) 技术的应用有助于识别 GGN 的恶性潜在因素^[12]。合理应用多种结节征象对早期肺癌有很好的诊断价值。

预测结节进展

肺结节增长的独立危险因素包括初诊时结节体积大、高龄患者、影像学特征类似于侵袭性实性结节(分叶或边界不规则)、肺癌病史和主动吸烟^[13,14]。GGNs的随访观察指标包括结节直径、实变直径与肿瘤直径之比(CTR)、动态随访的变化。Lee等^[15]分析表明,无论实体成分如何,结节直径都是进展的独立危险因素,其中单纯性GGNs>10 mm或部分>8 mm的实性结节,与体积较小的结节相比,其生长倾向显著增加。Kakinuma^[16]和Hiramatsu等^[17]也证实>10 mm的GGN可以作为病情进展的预测指标。

除了结节直径,当下的研究也强调评估GGNs要将结节大小的变化(最好用肺窗测量)和固体成分的存在或变化(最好在纵膈窗评估)结合起来,从而决定是否进行手术切除^[17,18]。根据一个机构长达15年的随访研究,进展风险可通过计算结节实变与肿瘤直径之比(CTR)——即实变直径与肿瘤直径之比来确定^[19]。进展的定义为肿瘤直径增长35%或者实变直径增长65%。CTR为0(单纯性GGN)的结节进展风险低,且组织学上符合浸润前亚型,而CTR值高(>25%)的结节进展风险高且与浸润性腺癌(>70%)相关^[19]。CTR或者整个磨玻璃结节增大也与浸润性肺癌风险相关^[19]。在本研究中几乎没有单纯性GGNs包括侵袭性癌,部分实变的GGNs进展风险也较低^[19]。

随访指标

2013年的美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)肺结节指南^[20]显示:对于≤5 mm的pGGN不建议进一步评估(证据级别2C),对于>5 mm的pGGN建议每年随访,至少随访3年(证据级别2C);对于≤8 mm的部分实性结节建议第3、12、24个月随访,随后每年随访(证据级别2C),对于>8 mm的部分实性结节建议每3个月重复CT评估,对持续存在的结节采用PET、非手术活检和/或手术切除进一步评价(证据级别2C)。

2016年肺结节亚洲共识^[21]显示:≤5 mm的单纯性GGN建议每年复查1次;>5 mm的单纯性GGN建议每年复查1次,连续3年复查后,如果结节无明显变化,仍建议每年复查CT。≤8 mm的部分实性结节建议第3、12、24个月随访,随后每年随访;>8 mm的部分实性结节建议每3个月复查,并

抗炎治疗,对持续存在的结节采用PET、非手术活检和/或手术切除进一步评价。

外科手术治疗

做出恶性诊断后,手术是主要的治疗选择。尽管肺叶切除术被认为是大多数非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者的标准手术治疗方法,但IA期NSCLC(T1a,肿瘤直径≤2 cm)患者的手术方式仍存在争议。因此,已进行了多项回顾性和前瞻性研究,以比较肺叶切除和大叶下切除(节段切除和楔形切除)后的结果。近年来,在美国、日本和中国进行前瞻性试验来评估非高危患者的肺叶切除术。在某些情况下,肺叶下切除术可以提供与肺叶切除术相同的长期生存率,且不会增加局部复发的可能性^[22,23]。楔形切除术已被证明可以成功治疗以磨玻璃样结节为主的T1a期肿瘤临床腺癌,此结论在T1b期肿瘤中同样适用^[23]。另一项回顾性研究得出了相似的结论,即对于cT1N0期-NSCLC患者,楔形切除术的效果与节段切除术的效果相当,后者在节段切除术中更彻底的淋巴结清扫不能转化为生存获益^[24]。也有报道说,楔形切除术后,以磨玻璃样阴影为主要CT征象的IA期临床肺腺癌存活率为100%^[25]。相反,也有不同的意见认为,在IA期(T1a)患者中,包括节段切除术和楔形切除术在内的肺叶切除术的存活率低于肺叶切除术的生存率^[26~28]。值得注意的是,在有意选择后进行了叶下切除术的I期临床肺癌患者可以达到与进行了肺叶切除术的患者相当的生存率^[27,29]。

对于预测为原位腺癌、微浸润腺癌或最大直径<2 cm的cIA期的GGN,建议考虑叶下切除术;而对于>2 cm的I期GGN,不建议进行叶下切除术。之前的研究表明,对于肿瘤大小为0.1~2 cm的NSCLC患者,楔形切除术的远期效果不如肺段切除术,而对于肿瘤大小为1 cm的NSCLC患者,楔形切除与节段切除的效果几乎相同^[28]。然而,近来有研究表明,对于I期NSCLC患者,肺段切除术与楔形切除术相比,其生存率更高,而对于肿瘤大小为2 cm的IA期NSCLC患者,切除节段与楔形切除的结果相当^[30]。

此外,美国国家癌症工作组(the National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议,肺段切除术和楔形切除术均应达到实质切除切缘≥2 cm或大于结节大小^[31]。此外,术中冰冻切片(intraoperative frozen section, IFS)的精确诊断是指导周围型

小肺腺癌切除策略的有效方法。就 IFS 的准确性而言,Liu 等^[32]回顾了 803 例患者的临床资料,发现 IFS 与最终病理之间的总符合率为 84.4%。同样,另一项研究对 136 例经病理诊断为早期(T1N0M0)原位腺癌或微浸润腺癌的石蜡包埋切片的数据进行了回顾性分析,IFS 与石蜡包埋切片诊断之间的差异为 4.4%^[33]。综上所述,有必要针对不同大小、不同组成、不同病理结果的 GGNs 制定一套完善的手术操作标准,在设计个体化手术时应考虑患者的情况。

结 论

目前,对 GGNs 监测或治疗方案还没有达成共识。在肺磨玻璃结节良恶性诊断研究中,结节大小、分叶、毛刺、病灶内固体成分比例、肺癌病史等基本因素或特征更为常用。然而,将计算其生长速度、结节内的实性成分和绝对结节大小合并综合起来考虑,是指导患者进行局部治疗方案(如手术切除)的最佳方法。肺结节的治疗应从评估恶性肿瘤的可能性开始,然后从考虑个人身体状况、并发症和特点来评估手术的利弊,包括治疗的后果。日后需要从临床角度进行进一步的研究,以更好地了解 GGN,以便进行个体化手术治疗。

参 考 文 献

- Pedersen JH, Saghir Z, Wille MM, et al. Ground-glass opacity lung nodules in the era of lung cancer CT screening: radiology, pathology, and clinical management [J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30 (3): 266-274.
- Baldwin DR, Callister ME, Guideline Development Group. The british thoracic society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules [J]. Thorax, 2015, 70 (8): 794-798.
- Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: a prospective multicenter study [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (7): 1012-1028.
- Cho J, Ko S-J, Kim SJ, et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 838.
- Xu X, Yao Y, Shen Y, et al. Clinical analysis of percutaneous computed tomography-guided hook wire localization of 168 small pulmonary nodules [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100 (5): 1861-1867.
- 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.
- Liu Y, Balagurunathan Y, Atwater T, et al. Radiological image traits predictive of cancer status in pulmonary nodules [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (6): 1442-1449.
- Dai C, Ren Y, Xie H, et al. Clinical and radiological features of synchronous pure ground-glass nodules observed along with operable non-small cell lung cancer [J]. J Surg Oncol, 2016, 113 (7): 738-744.
- Jin X, Zhao S-H, Gao J, et al. CT characteristics and pathological implications of early stage (T1N0M0) lung adenocarcinoma with pure ground-glass opacity [J]. Eur Radiol, 2015, 25 (9): 2532-2540.
- Wang T, Yan T, Wan F, et al. Surgical treatment of small pulmonary nodules under video-assisted thoracoscopy (a report of 129 cases) [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2017, 20 (1): 35-40.
- Munir S, Koppikar S, Hopman WM, et al. Diagnostic yield for cancer and diagnostic accuracy of computed tomography-guided core needle biopsy of subsolid pulmonary lesions [J]. J Thorac Imaging, 2017, 32 (1): 50-56.
- Truong MT, Ko JP, Rossi SE, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule [J]. Radiographics, 2014, 34 (6): 1658-1679.
- Cho J, Kim ES, Kim SJ, et al. Long-term follow-up of small pulmonary ground-glass nodules stable for 3 years: implications of the proper follow-up period and risk factors for subsequent growth [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (9): 1453-1459.
- Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity [J]. Lung Cancer, 2014, 83 (1): 61-66.
- Lee JH, Park CM, Lee SM, et al. Persistent pulmonary subsolid nodules with solid portions of 5 mm or smaller: their natural course and predictors of interval growth [J]. Eur Radiol, 2016, 26 (6): 1529-1537.
- Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3 (11): 1245-1250.
- Matsunaga T, Suzuki K, Takamochi K, et al. What is the radiological definition of part-solid tumour in lung cancer [J]? Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 51 (2): 242-247.
- Yanagawa M, Johkoh T, Noguchi M, et al. Radiological prediction of tumor invasiveness of lung adenocarcinoma on thin-section CT [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (11): e6331.
- Sawada S, Yamashita N, Sugimoto R, et al. Long-term outcomes of patients with ground-glass opacities detected using CT scanning [J]. Chest, 2017, 151 (2): 308-315.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2013, 143 (5 Suppl): e93S-e120S.
- Bai C, Choi CM, Chu CM, et al. Evaluation of pulmonary nodules: clinical practice consensus guidelines for Asia [J]. Chest, 2016, 150 (4): 877-893.
- Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: propensity score-matched analysis in a multicenter study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 146 (2): 358-364.
- Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Appropriate sublobar resection choice ground glass opacity-dominant clinical stage IA adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy [J]. Chest, 2014, 145 (1): 66-71.
- Altorki NK, Kamel MK, Narula N, et al. Anatomical segmentectomy and wedge resections are associated with comparable outcomes for patients with small cT1N0 non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (11): 1984-1992.
- Cho JH, Choi YS, Kim J, et al. Long-term outcomes of wedge resection for pulmonary ground-glass opacity nodules [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99 (1): 218-222.
- Liu Y, Huang C, Liu H, et al. Sublobectomy versus lobectomy for stage IA (T1a) non-small-cell lung cancer: a meta-analysis study [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 138.
- Zhang Y, Sun Y, Wang R, et al. Meta-analysis of lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for stage I non-small cell lung cancer [J]. J Surg Oncol, 2015, 111 (3): 334-340.
- Dai C, Shen J, Ren Y, et al. Choice of surgical procedure for patients with non-small-cell lung cancer #1 cm or .1 to 2 cm among lobectomy, segmentectomy, and wedge resection: a population-based study [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (26): 3175-3182.
- Sun HH, Sesti J, Donington JS. Surgical treatment of early I stage lung cancer: what has changed and what will change in the future [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37 (5): 708-715.
- Hou B, Deng XF, Zhou D, et al. Segmentectomy versus wedge resection for the treatment of high-risk operable patients with stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10 (5): 435-443.
- Zhan P, Xie H, Xu C, et al. Management strategy of solitary pulmonary nodules [J]. J Thorac Dis, 2013, 5 (6): 824-829.
- Liu S, Wang R, Zhang Y, et al. Precise diagnosis of intraoperative frozen section is an effective method to guide resection strategy for peripheral small-sized lung adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (4): 307-313.
- He P, Yao G, Guan Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma from intraoperative frozen sections: an analysis of 136 cases [J]. J Clin Pathol, 2016, 69 (12): 1076-1080.