

肺磨玻璃结节形态学衍变模式研究进展

杨智明, 陈亚男, 陈武飞, 滑炎卿*

【摘要】 随访观察是肺磨玻璃结节的重要诊疗方法,随访过程中肺磨玻璃结节的形态学衍变模式对其诊断具有至关重要的作用,需仔细评判其体积、边缘形态、内血管以及支气管形态的衍变模式等。本文主要对肺磨玻璃结节随访过程中体积、边缘形态、内血管及支气管形态学衍变模式进行综述。

【关键词】 磨玻璃结节; 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 形态学

【中图分类号】 R734.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)12-1309-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.12.022

随着薄层 CT 扫描技术的广泛应用以及早期肺癌筛查计划的不断开展,对肺磨玻璃结节(ground glass nodule, GGN)的检出率不断提高^[1-2]。GGN 可以是不同疾病的共同影像学表现,尤其是与早期肺腺癌具有显著相关性,但是 GGN 的早期诊断和早期治疗一直是影像科、胸外科和呼吸科领域关注的热点和难点。生长是恶性肿瘤的基本特征,通过影像学描述 GGN 的生长过程对其诊断和鉴别诊断具有重要的临床价值^[3]。目前,对处于不同病理分期阶段的磨玻璃结节的形态学特征与其病理类型的相关性,已经有一些较深入的研究且取得了积极的结果,这些研究结果具有重要的临床意义^[4-8]。但 GGN 的自然生长是一个动态、连续的过程,通过连续随访观察 GGN 的形态学衍变模式较单一研究其某一病理分期的临床价值更大^[9]。

肺磨玻璃结节在高分辨率 CT 上定义为肺窗上局限性密度增高影,但不遮掩其内通过的支气管-血管束^[10]。正常情况下肺组织 CT 值约 -800HU,当肺组织出现炎症、肺泡腔内积液或出血、肿瘤细胞浸润等情况时,肺泡内气体受挤压,含气量降低,肺组织密度增高而形成 GGN,因此其在病理上可以为炎性病变、出血、肿瘤等病变^[11-12]。根据其内实性成分的多少又可以将其分为纯磨玻璃密度结节(pure ground-glass nodule, pGGN)和混合磨玻璃结节(mixed ground-glass nodule, mGGN)^[13]。病理改变的多样性决定了 GGN 在 HRCT 上只能作为一种特征性而非特异性征象,但由于它与肺腺癌的高度相关性,一直是临床医师关注的热点。

根据最新版肺腺癌的国际多学科分类^[11-12],将肺腺癌按照病理类型分为四种:不典型腺瘤样增生(a-

typical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位癌(adenocarcinoma in situ, AIS)、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)、浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC),又将 AAH 和 AIS 归类为浸润前病变^[14]。GGN 的生长衍变过程遵循由 AAH、AIS、MIA 到 IAC 的自然进展规律,有关各病理阶段内 GGN 的形态学改变与其病理特征的相关性的研究比较多,并且大多数研究结果显示 GGN 的形态学特征与病理结果间具有良好的相关性。但既往的研究中都是根据已知病理结果来反推 GGN 的形态学改变,而 GGN 的生长衍变是一个动态过程,不会一直处于某个病理阶段,通过连续随访观察 GGN 的形态学衍变模式较单一研究某一病理阶段的形态学改变的临床价值更大,本文通过综合既往文献,对 GGN 的形态学衍变模式进行综述。

GGN 体积衍变模式

有研究结果显示,GGN 体积是随着病理级别的不断提高而逐渐增大的过程,GGN 的体积越大,其病理级别越高^[15]。有学者对 101 例经病理证实的 GGN 进行回顾性分析,发现直径 >11 mm 可作为区分浸润前病变与 MIA 和 IAC 的临界值,>11 mm 诊断浸润性病变的敏感度为 95.8%、特异度为 46.8%^[16]。Xiang 等^[17]对直径 <10 mm 的 GGN 进行分析,结果显示直径 >6.5 mm 的 GGN 为 AIS 或 MIA 的可能性要大于 AAH。尽管不同的研究中获得的用来判断 GGN 病理分级的体积临界值不完全一致,但总体而言,随着 GGN 体积的不断增大,其侵袭性越强的可能性越大。而对于感染、炎症或出血引起的良性 GGN,其体积在随访过程中保持不变或在 3 个月内吸收消失^[11-12]。Min 等^[18]对 1 例 pGGN 进行长达十年的随访观察,发现 pGGN 在衍变为浸润性腺癌的过程中伴随着体积的增大和实性成分的增多,但在随访中可出现多次体积缩小的改变,对体积缩小这一现象的临床及病理基

作者单位:复旦大学附属华东医院放射科 CT 室

作者简介:杨智明(1990-),男,湖南人,硕士,住院医师,主要从事早期肺癌的影像学诊断工作。

通讯作者:滑炎卿, E-mail: cjr.huayanqing@vip.163.com

基金项目:上海地区早期肺癌的影像学筛查及诊断研究三(13411950103)

础目前尚缺乏大样本研究。总体来说,在由 AAH 衍变为 IAC 的过程中 GGN 的体积表现为不断增大的趋势,但中间也可以出现一次或多次体积缩小的改变,而良性 GGN 体积一般保持不变或逐渐吸收消失,在随访过程中应该仔细观察 GGN 的体积衍变模式。

GGN 边缘形态衍变模式

葛虢俊等^[6]研究发现浸润前病变以圆形多见, MIA 多呈类圆形,而 IAC 以不规则形多见。浸润前病变和 MIA 一般浸润灶较小或无浸润,肿瘤细胞多沿肺泡壁伏壁生长,所以形态上多呈圆形或类圆形。而 IAC 肿瘤细胞生长明显,沿肺泡壁向四周延展,由于各方向肿瘤细胞分化程度和各方向对肿瘤细胞生长束缚的程度不一致或外周纤维组织的牵拉而导致其形状不规则。总之,随着病灶侵袭性增强,AAH 向 IAC 的衍变过程遵循由圆形向不规则形过渡的模式。而良性 GGN 由于病因的多样性导致其形态上可以呈圆形或不规则形,如炎性病变可以因为炎性细胞沿肺泡孔向周围播散而呈不规则形,但良性 GGN 形态在随访过程中趋于稳定或消失,可以作为与恶性 GGN 的鉴别点^[19]。浸润前病变和 MIA 的边缘多清晰,而 IAC 的边缘以毛糙多见。病理上浸润前病变和 MIA 向周围侵袭的能力不强,并且病变早期阶段机体能的防御能力可以抵挡病灶向周围的延伸,而 IAC 向四周生长、延伸使正常肺组织和病灶本身之间出现过渡区而表现为病灶边缘模糊,随着侵袭性的增强,这一现象越明显。部分良性 GGN 可以由于炎性渗出,通过肺泡孔向周围扩散引起肺泡间隔的肿胀等导致其边缘可明显模糊,但随着渗出的减少,其边缘可在短时间内变得清晰。

此外,病灶边缘呈分叶、毛刺和胸膜牵拉等征象对良恶性实性结节的判断有重要价值^[20]。有研究结果显示,GGN 边缘分叶、毛刺和胸膜牵拉这 3 个征象在浸润前病变和 MIA 与 IAC 之间的差异有统计学意义,IAC 病灶边缘分叶、毛刺和胸膜牵拉征象更常见,但显示率明显低于在实性结节^[6]。这可能与病变处于早期以及扫描技术有关,在厚层扫描时这些征象容易被掩盖。分叶、毛刺和胸膜牵拉这些征象的病理基础是病灶的各向异性生长、肿瘤细胞沿肺泡间隔向周围扩散以及肿瘤细胞累及胸膜等,浸润前病变在衍变为 IAC 的过程中这些征象的出现率逐渐增多,符合病灶侵袭性不断增强的特点。

GGN 边缘的形态与其大小之间存在一定相关性。对于恶性 GGN,病灶越大,恶性可能性越高,边缘出现分叶、毛刺等征象的概率越高;而良性 GGN 的体积可大可小,并且可因炎性渗出、胸膜反应等同样出现相应

的征象。因此,根据病灶边缘的形态对 GGN 进行良恶性鉴别缺乏依据。

GGN 内实性成分衍变模式

GGN 内实性成分的多少与其恶性程度间具有高度相关性^[21]。如为恶性病变,GGN 内实性成分越多,则恶性程度越大、侵袭性越强。因此随访过程中仔细观察实性成分的衍变模式具有重要价值。根据 2016 年 WHO 肺腺癌最新国际多学科分类指南中对 MIA 和 IAC 的定义,实性成分 $>5\text{mm}$ 是区别两者的临界值^[11-12]。有研究中以病灶内实性部分 $>5\text{mm}$ 为临界值时,诊断 IAC 的敏感度为 67.7%、特异度为 87.2%;以 $>6\text{mm}$ 为临界值时,诊断 IAC 的敏感度为 64.7%、特异度为 100%^[4-8]。而浸润前病变的肿瘤细胞多沿肺泡壁伏壁生长,很少向周围浸润引起肺泡壁塌陷,在 HRCT 上以纯磨玻璃结节多见,很少表现为混合磨玻璃结节。国外有文献报道,GGN 内实性成分可出现增多、在减少、在增多等多种改变^[18],在减少的同时伴随小空腔的出现,推测原因可能为实性成分中心因血供不足而发生坏死,然后通过支气管引流排除体外而形成^[22]。总体来说,恶性 GGN 病灶内实性成分在随访过程中呈现由少到多的衍变模式。但需要指出,实性成分的减少同样也可能是病变进展的一个征象,应引起我们的注意。良性 GGN 同样也可以出现实性成分,如真菌感染、子宫内膜异位、穿刺活检后病灶内部纤维化等,但良性 GGN 内实性成分一般密度较高,形态不规则,可伴有钙化等,部分可在治疗后短期随访中吸收消失,与恶性 GGN 内实性成分的表现有较大差异^[14]。

GGN 内支气管形态的衍变模式

既往研究表明,实性孤立性肺结节与支气管走行之间具有相关性,恶性实性孤立性肺结节内支气管多呈截断改变,良性结节内则以支气管紧贴结节边缘走行的表现最常见,可见这一征象对肺结节的定性诊断具有重要价值^[23]。肺腺癌病灶内肿瘤细胞常以伏壁生长或膨胀性生长的方式向周围侵袭。对于伏壁生长者,肿瘤细胞通过肺泡孔和肺泡间隔爬行而累及周围肺泡,或者沿终末小支气管、小淋巴管道侵犯周围的肺小叶结构,肿瘤内部支气管仍保持通畅而形成“空气支气管”征^[24];如果肿瘤细胞浸润支气管,可导致支气管管壁僵硬、走行扭曲、管腔狭窄甚至闭塞。对于膨胀性生长者,肿瘤细胞堆积呈团、挤压周围小支气管,导致出现支气管截断征象。Min 等^[9]将 GGN 与支气管的关系分为 5 型。Ⅰ型:支气管在结节实性成分中呈截断表现;Ⅱ型:支气管在结节实性成分中走行,伴或不

伴扭曲、扩张;Ⅲ型:支气管在磨玻璃成分中走行并扭曲、扩张;Ⅳ型:支气管在磨玻璃成分中正常走行而无扭曲、扩张;Ⅴ型:支气管在 GGN 旁绕行。良性病变以Ⅳ、Ⅴ型多见,浸润前病变与支气管走行的关系不明确,而 MIA 及 IAC 病变中以Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ型较多见。同时该研究中发现 GGN 内实性成分的多少与支气管的走行方式之间存在显著相关性,实性成分增多,支气管类型以Ⅰ、Ⅱ型多见,而实性成分较少的病灶中支气管类型以Ⅲ、Ⅳ及Ⅴ型较多见。GGN 由 AAH 向 IAC 衍变过程中,病灶内实性成分不断增多,侵袭性增强,累及支气管的可能性增大,进一步即可能影响支气管走行,在 HRCT 上表现为以Ⅳ、Ⅴ型向Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型衍变。因此在 GGN 连续随访过程中我们应该仔细观察其与支气管走行的关系,尤其是病灶内实性成分与支气管的关系,这一表现对病变良恶性和侵袭性的判断具有重要的临床价值。

GGN 内血管形态的衍变模式

早期肺肿瘤只具备初级的预先存在的小血管而不具备形成新血管的潜能^[25],常需要周围的肺血管供血。血管集束征对实性孤立性肺结节的定性诊断具有较大价值,血管集束征是指实性孤立性肺结节周围由肺动脉或肺静脉组成的血管束向病灶牵拉、集中,可从病灶中穿行或中断,可伴有血管的增粗、扭曲等^[26]。对于恶性 GGN, Noguchi 等^[27]研究发现病灶内部发生纤维化是引起周围血管形态改变的主要原因,GGN 内肺泡壁的坍塌和纤维化,牵拉周围血管而改变了这些血管原来的走行方向或/和形态,当肿瘤细胞沿血管束蔓延或沿小叶间隔浸润生长时,可导致局部血管发生移位、扭曲、增粗或癌栓形成。高丰等^[8]将 GGN 与血管的关系分为 4 型:Ⅰ型,GGN 与血管无关系或血管从 GGN 旁绕行;Ⅱ型,血管在 GGN 内正常走行,无增粗、扭曲;Ⅲ型,血管在 GGN 中走行且扭曲、僵直,但无明显增多、增粗;Ⅳ型,血管在 GGN 中走行,管径增粗或增多、聚集。研究者比较了四种血管走行类型在良性组、浸润前病变组以及浸润性腺癌组(MIA 和 IAC)间的差异,结果显示良性组中 GGN 与血管的关系以Ⅰ和Ⅱ型多见;浸润前组中 GGN 与血管的关系以Ⅱ型多见;腺癌组中 GGN 与血管的关系以Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ型较多见。对于良性 GGN 和浸润前病变,病灶本身所需血供较少或不需要血供,因为血管多表现为从病灶中或周围穿行,很少引起血管的增粗、扭曲等。而对于 MIA 和 IAC,肿瘤组织的快速生长需要较多的血供支持,而其本身的血管不足以支持其生长,所以病灶周围或穿行的血管常出现增粗、增多改变,并且肿瘤细胞也可以沿血管束向周围播散而导致血管束走行移

位、扭曲或截断。Gao 等^[8]的研究中同样发现在不同性质的 GGN 所牵涉到的血管中,肺动脉和肺静脉数量之间的差异无统计学意义,这可能是因为这些参与分型的血管并不是肿瘤的供血血管,而是在肿瘤向周围的浸润过程中被迫卷入的。总之,在随访过程中应仔细观察血管的走行方式、是否伴有血管的继发改变(扭曲、扩展、截断)等,这些表现对指导后续随访方案的制订或手术时机的选择等具有重要作用。

根据 2017 最新版 Fleischner 肺部偶发结节处理指南^[29],对 pGGN 或实性成分<8mm 的 mGGN 均推荐应随访观察,再根据随访中 GGN 形态学衍变模式制定下一步的诊疗措施,由此可见随访中仔细观察 GGN 形态学衍变模式的重要性。

参考文献:

- [1] Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA, et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(7): 881-891.
- [2] Stang A, Schuler M, Kowall B, et al. Lung cancer screening using low dose CT scanning in Germany: extrapolation of results from the National Lung Screening Trial[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(38): 637-644.
- [3] Felix L, Lantuejoul S, Jankowski A, et al. Localized pure or mixed ground-glass lung opacities[J]. *J Radiol*, 2009, 90(11 Pt 2): 1869-1892.
- [4] Sun Y, Yang M, Mao D, et al. Low-dose volume perfusion computed tomography (VPCT) for diagnosis of solitary pulmonary nodules[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(6): 1208-1218.
- [5] 高丰, 葛颀俊, 李铭, 等. 不同病理类型肺部磨玻璃结节的 CT 诊断[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(3): 188-192.
- [6] 葛颀俊, 高丰, 李铭, 等. 磨玻璃结节中实性成分对肺腺癌术前 CT 诊断的价值[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(13): 1010-1013.
- [7] 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, 23(12): 3271-3277.
- [8] 高丰, 葛颀俊, 李铭, 等. 经多层螺旋 CT 探讨肺磨玻璃结节与支气管的关系[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(2): 157-161.
- [9] Min JH, Lee HY, Lee KS, et al. Stepwise evolution from a focal pure pulmonary ground-glass opacity nodule into an invasive lung adenocarcinoma: an observation for more than 10 years[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 123-126.
- [10] Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs; recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society[J]. *Radiology*, 1996, 200(2): 327-331.
- [11] Lantuejoul S, Rouquette I, Brambilla E, et al. New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia[J]. *Ann Pathol*, 2016, 36(1): 5-14.
- [12] Park CM, Goo JM, Lee HJ, et al. Nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histologic correlation and evaluation of change at follow-up[J]. *Radiographics*, 2007, 27(2): 391-408.

- [13] Kim HY, Shim YM, Lee KS, et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT; histopathologic comparisons[J]. Radiology, 2007, 245(1): 267-275.
- [14] Morandi L, Asioli S, Cavazza A, et al. Genetic relationship among atypical adenomatous hyperplasia, bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma of the lung[J]. Lung Cancer, 2007, 56(1): 35-42.
- [15] Linning E, Daqing M. Volumetric measurement pulmonary ground-glass opacity nodules with multi-detector CT: effect of various tube current on measurement accuracy; a chest CT phantom study[J]. Acad Radiol, 2009, 16(8): 934-939.
- [16] Eguchi T, Yoshizawa A, Kawakami S, et al. Tumor size and computed tomography attenuation of pulmonary pure ground-glass nodules are useful for predicting pathological invasiveness [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(5): e97867. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0097867 < http://dx. doi. org/10. 1371/journal. pone. 0097867 >
- [17] Xiang W, Xing Y, Jiang S, et al. Morphological factors differentiating between early lung adenocarcinomas appearing as pure ground-glass nodules measuring <10mm on thin-section computed tomography[J]. Cancer Imaging, 2014, 14(1): 33-36.
- [18] Min JH, Lee HY, Lee KS, et al. Stepwise evolution from a focal pure pulmonary ground-glass opacity nodule into an invasive lung adenocarcinoma; an observation for more than 10 years[J]. Lung Cancer, 2010, 69(1): 123-126.
- [19] 李兆勇, 朱刚明, 梁俊生, 等. 周围型小肺癌的 MSCT 诊断及与局灶性机化性肺炎鉴别[J]. 放射学实践, 2015(7): 741-745.
- [20] Matsuguma H, Mori K, Nakahara R, et al. Characteristics of sub-solid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning[J]. Chest, 2013, 143(2): 436-443.
- [21] Song YS, Park CM, Park SJ, et al. Volume and mass doubling times of persistent pulmonary subsolid nodules detected in patients without known malignancy[J/OL]. 2014, 273(1): 132324. DOI: 10. 1148/radiol. 14132324 < http://dx. doi. org/10. 1148/radiol. 14132324 >
- [22] 吴光耀, 伍建林. 肺部囊腔类肺癌的分型及其 CT 表现[J]. 放射学实践, 2016, 31(10): 902-907.
- [23] 寇明清, 于红, 肖湘生. 病灶内支气管动脉形态在肺癌诊断中的价值[J]. 放射学实践, 2014, 29(11): 1293-1296.
- [24] 强金伟, 周康荣, 蒋亚平, 等. 多排螺旋 CT 显示支气管与外周肺癌关系的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(1): 45-48.
- [25] Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth[J]. Semin Cancer Biol, 1992, 3(2): 65-71.
- [26] 熊曾, 周晖, 胡成平, 等. 肺内结节 CT 血管束束征与强化值的关系[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(38): 3015-3018.
- [27] Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis[J]. Cancer, 1995, 75(12): 2844-2852.
- [28] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017[J/OL]. Radiology, 2017, 284(1): 228-243.

(收稿日期: 2017-05-05 修回日期: 2017-07-15)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目, 该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材, 杂志在刊载答案的同时配发专家点评, 以帮助影像医生更好地理解相关影像知识, 提高诊断水平。栏目开办 8 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿, 并积极参与《请您诊断》有奖活动, 稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求: ①来稿分两部分刊出, 第一部分为病例资料和图片; 第二部分为全文, 即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等); ②来稿应提供详细的病例资料, 包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料; ③来稿应提供具有典型性、代表性的图片, 包括横向图片(X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料, 或某一检查方法的详细图片, 如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料, 最好附上病理图片), 每帧图片均需详细的图片说明, 包括扫描参数、序列、征象等, 病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页, 第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页, 如第一部分问题在 1 期杂志正文首页, 第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持: 石鹤 联系电话: 027-83662875 15926283035