

胸膜下肺腺癌脏层胸膜侵犯 CT 及临床风险因素

汤敏, 孙丹丹, 尹柯, 朱瑞萍, 沈晶, 巴文娟, 熊婧彤, 伍建林

【摘要】 目的:分析肿瘤-胸膜最小距离(DLP) ≤ 1 cm 且肿瘤直径 ≤ 3 cm 肺腺癌 CT 特征、临床及病理资料,建立风险评分模型量化分析脏层胸膜侵犯风险因素。**方法:**分析大连市 2 家三甲医院共计 356 例 DLP ≤ 1 cm 且直径 ≤ 3 cm 肺腺癌患者 CT 特征、临床及病理资料,分为胸膜侵犯组(VPI)、非胸膜侵犯组(N-VPI)。将单因素分析中有统计学意义因素纳入多因素 logistic 回归分析,据胸膜侵犯独立危险因素优势比(OR)值建立预测胸膜侵犯风险评分模型,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估其预测效能。**结果:**经病理确诊 356 例肺腺癌中 VPI 组 94 例(26.4%),N-VPI 组 262 例(73.6%)。多因素 logistic 回归分析发现术前 CEA、肿瘤直径、肿瘤实性成分长径及 DLP 是脏层胸膜侵犯独立危险因素($P < 0.05$),建立风险评分模型 $= 3(\text{术前 CEA} \geq 5 \text{ ng/mL}) + 8(\text{肿瘤实性成分长径} \geq 0.8 \text{ cm}) + 2(\text{肿瘤直径} \geq 1.6 \text{ cm}) + 7(\text{DLP} \leq 0.6 \text{ cm})$,该评分模型预测 VPI cut-off 值 11,ROC 曲线下面积(AUC)0.819,敏感度、特异度分别为 89.4%,68.7%。**结论:**术前 CEA、肿瘤直径、实性成分长径及 DLP 是胸膜下肺腺癌脏层胸膜侵犯独立危险因素,其风险评分模型 > 11 时提示很可能存在脏层胸膜侵犯。

【关键词】 肺腺癌; 胸膜; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R322.36; R730.261; R734.2; R814.4 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2020)10-1243-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.10.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



A study on CT and clinical risk factors of visceral pleural invasion in subpleural lung adenocarcinoma

TANG Min, SUN Dan-dan, Yin Ke, et al. Department of Radiology, Department of Pathology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

【Abstract】 Objective: The CT features, clinical and pathological data of lung adenocarcinoma with minimum distance from the lesion to the pleura ≤ 1 cm and tumor diameter ≤ 3 cm were analyzed, and a risk score model was established to quantify the risk factors of visceral pleural invasion. **Methods:** The CT characteristics, clinical and pathological data of 356 patients with lung adenocarcinoma in two hospitals of Dalian were retrospectively collected and analyzed. All cases were divided into pleural invasion group (VPI) and non-pleural invasion group (N-VPI). Univariate analysis was performed for all variables, and then statistically significant factors in univariate analysis were included in multivariate logistic regression analysis. Based on the odds ratio (OR) of independent risk factors for pleural invasion, a risk score model for predicting pleural invasion was established. Receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the prediction effectiveness of the prediction model. **Results:** Of the 356 cases of lung adenocarcinoma, 94 (26.4%) lesions were in the VPI group and 262 (73.6%) in the N-VPI group. Multivariate logistic regression analysis showed that preoperative CEA, tumor diameter, solid-portion size, and DLP were independent risk factors for visceral pleural invasion ($P < 0.05$). Risk score model $= 3(\text{preoperative CEA} \geq 5 \text{ ng/mL}) + 8(\text{solid portion size} \geq 0.8 \text{ cm}) + 2(\text{tumor diameter} \geq 1.6 \text{ cm}) + 7(\text{DLP} \leq 0.6 \text{ cm})$. The cut-off value of the scoring model for predicting VPI is 11, the area under curve (AUC) is 0.819, the sensitivity and specificity are 89.4% and 68.7%, respectively. **Conclusion:** Preoperative CEA, tumor diameter, solid-portion size, and DLP are independent risk factors for visceral pleural invasion of subpleural lung adenocarcinoma. When the total score exceeds 11

作者单位: 116001 大连, 大连大学附属中山医院放射科(汤敏, 孙丹丹, 尹柯, 沈晶, 巴文娟, 伍建林)/病理科(朱瑞萍); 大连医科大学附属二院放射科(熊婧彤)

作者简介: 汤敏(1993-), 女, 四川绵阳人, 硕士研究生, 主要从事胸部影像学研究。

通讯作者: 伍建林, E-mail: cjr.wujianlin@vip.163.com

points, it may indicate that visceral pleural invasion could be occurred.

【Key words】 Adenocarcinoma of lung; Pleura; Tomography, X-ray computed

随高分辨率计算机断层扫描(HRCT)等先进影像学技术及低剂量螺旋 CT 在肿瘤筛查中的应用,早期肺癌已被频繁发现^[1,2]。肺癌患者行手术切除后腺癌组织学类型比例逐年增加^[3]。脏层胸膜侵犯(visceral pleural invasion, VPI)在第 7 版肺癌 TNM 分期中被定义为弹力纤维层外肿瘤浸润(PL1)和脏层胸膜外肿瘤浸润(PL2)^[4],它是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最重要不良预后因素之一^[5-7],造成预后不良与术后复发、转移有关,而 VPI 是术后胸膜及淋巴结转移重要预测因素^[8]。TNM 分期同时建议 T1 大小原发肿瘤伴 VPI 者升为 T2a^[9], I A 期升至 I B 期。而肿瘤分期将直接决定患者手术切除方式及术后是否需要辅助化疗^[10],影响患者生存期,故术前评估 VPI 有重要临床意义。目前 CT 已成为术前评估 VPI 最常用检查技术,研究结果^[11,12]表示距离胸膜越近 VPI 发生率越高。但未对胸膜下 ≤ 1 cm 肺腺癌行单独研究,故笔者分析肿瘤-胸膜最小距离(minimum distance from the lesion to the pleura, DLP) ≤ 1 cm 且肿瘤直径 ≤ 3 cm 肺腺癌 CT 特征、临床及病理资料,多因素探索胸膜下肺腺癌脏层胸膜下侵犯危险因素,建立风险评分模型旨在提高对胸膜下肺腺癌 VPI 术前诊断水平。

材料与方法

1. 一般资料

搜集 2016 年 1 月—2019 年 10 月于大连市两家三甲医院经手术病理证实 356 例肺腺癌 CT 特征、临床及病理资料。其中 VPI 组 94 例(26.4%), N-VPI 组 262 例(73.6%)。356 例中有纯磨玻璃结节 63 例(17.7%),混合磨玻璃结节 223 例(62.6%),实性结节 70 例(19.7%)。肿瘤位于左肺上叶 75 例(21.1%),左肺下叶 56 例(15.7%),右肺上叶 126 例(35.4%),右肺中叶 28 例(7.9%),右肺下叶 71 例(19.9%)。入院时无临床症状 277 例(77.8%),存在咳嗽、咳痰、胸闷 56 例(15.7%),存在胸痛、咯血 23 例(6.5%)。存在肿瘤家族史 12 例(占 3.4%)。

纳入标准:①DLP ≤ 1 cm;②肿瘤直径 ≤ 3 cm;③具有完整 CT 资料和病理结果;④CT 扫描至手术间隔 ≤ 2 周。排除标准:①有胸腔积液、阻塞性肺炎、肺不张等;②肿瘤累及纵隔胸膜者;③术前放疗、化疗者。本研究为回顾性研究,经本院伦理委员会同意并批准免除患者知情同意书。

2. 检查方法

胸部 CT 扫描采用 Siemens Somatom Definition 双源 CT、Somatom Definition AS 64 层 CT,患者吸气屏气状态下扫描范围从肺尖至膈下包括两侧肾上腺。扫描参数:管电压 80~120 kV,管电流 200~280 mA,扫描层厚 5 mm,层间距 5 mm,矩阵 512 $\times$ 512。扫描后数据均以 1 mm 层厚、1 mm 层间距行薄层重建并传至 PACS 工作站行图像分析测量。观察 CT 图像肺窗:窗宽 1200 HU,窗位 -600 HU;纵隔窗:窗宽 400 HU,窗位 40 HU。

3. CT 图像分析与测量

由 2 名从事胸部影像诊断医师在不知病理结果情况下从横轴面、冠状面、矢状面多维方向独立对 CT 征象行分析与测量,结果取两者均值,对结果不一致者共同商议达成一致。肿瘤与胸膜关系分为 5 型。I 型:肿瘤不与邻近胸膜接触;II 型:肿瘤与邻近胸膜呈 1 条或多条线样相连不伴胸膜反应;III 型:肿瘤与邻近胸膜呈 1 条或多条线样相连伴胸膜反应;IV 型:肿瘤紧贴胸膜不伴胸膜反应;V 型:肿瘤宽基底接触邻近胸膜伴胸膜凹陷、移位。III 型及 V 型定义为胸膜凹陷征^[13]。肿瘤直径定义为最大层面长径与其垂直短径平均值。肿瘤实性成分长径定义为纵隔窗上实性成分最大长径。CTR 值(consolidation-tumor ratio)定义为肺窗上肿瘤实性成分长径与肿瘤长径之间比值^[14]。

4. 病理学分析

由 2 家医院各出 1 名副高以上年资病理诊断医师共同完成。所有病例均经 HE 染色,不能确定是否突破弹力纤维层时采用特殊弹力纤维染色。本研究采用弹力纤维 EVG 染色液(BASO,珠海贝索)将弹力纤维染成蓝黑色。据 VPI 侵犯程度^[15]分类。PL0:肿瘤存在肺实质内或侵犯胸膜弹力纤维层以下的结缔组织;PL1:侵犯超过弹力纤维层;PL2:侵犯至脏层胸膜表面;PL3:侵及壁层胸膜或胸壁。其中 PL1 及 PL2 诊断为脏层胸膜侵犯。

5. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件包行统计学分析。变量被描述为均值 $\pm$ 标准差(范围)或例数(比例)。符合正态分布计量资料采用 t 检验,非正态分布计量资料采用 Mann-Whitney U 秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验。筛选有统计学差异指标,纳入多变量 logistic 回归分析,采用条件向后法确定胸膜侵犯独立危险因素,据其优势比(odds ratio, OR)整数值建立评估胸膜侵犯风险评分模型。使用 MedCalc 软件绘制相关指标 ROC 曲线评估其预测效能。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意

义。使用组内相关系数(ICC)对计量资料进行组间一致性评价。

结 果

1.两组间临床及病理资料比较

356 例 DLP≤1 cm 且直径≤3 cm 肺腺癌中男 126 例(35.4%),女 230 例(64.6%)。VPI 组及 N-VPI 组平均年龄分别为 62.29±8.38(岁)、60.21±9.25(岁),差异不具有统计学意义($P=0.056$)。吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数,两组平均吸烟指数分别为 78.19±235.27、92.75±253.95。两组资料间吸烟指数、淋巴结转移(阳性/阴性)差异无统计学意义($P>0.05$)。两组资料间术前 CEA(≥ 5 / <5 ng/mL)、手术方式(亚肺叶切除/肺叶切除)、病理分化程度(高分化/中分化/低分化)差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 VPI 组与 N-VPI 组的临床病理及 CT 资料分析

类别	N-VPI 组 n(%)	VPI 组 n(%)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别			0.880	0.348
男	89(34.0)	37(39.4)		
女	173(66.0)	57(60.6)		
年龄(岁)	60.21±9.25	62.29±8.38	-1.917	0.056*
吸烟指数	92.75±253.95	78.19±235.27	-0.928	0.353#
术前 CEA(ng/mL)			16.809	0.000
≥5	15(5.7)	19(20.2)		
<5	247(94.3)	75(79.8)		
手术方式			10.457	0.001
亚肺叶切除	63(24.0)	8(8.5)		
肺叶切除	199(76.0)	86(91.5)		
淋巴结转移			0.806	0.369
转移	13(5.0)	7(7.4)		
无转移	249(95.0)	87(92.6)		
病理分化程度			32.149	0.000
高分化	124(47.3)	21(22.3)		
中分化	131(50.0)	58(61.7)		
低分化	7(2.7)	15(6.0)		
空泡征			1.750	0.186
有	55(21.0)	26(27.7)		
无	207(79.0)	68(72.3)		
毛刺征			18.576	0.000
有	77(29.4)	51(54.3)		
无	185(70.6)	43(45.7)		
分叶征			6.925	0.008
有	216(82.4)	88(93.6)		
无	46(17.6)	6(6.4)		
肿瘤-胸膜关系			48.886	0.000
I 型	45(17.2)	0(0)		
II 型	34(13.0)	2(2.1)		
III 型	53(20.2)	21(22.3)		
IV 型	76(29.0)	22(23.4)		
V 型	54(20.6)	49(52.1)		
肿瘤直径(cm)	1.53±0.57	2.03±0.61	-7.203	0.000*
肿瘤实性成分长径(cm)	0.79±0.82	1.69±0.85	-8.484	0.000#
DLP(cm)	0.22±0.32	0.06±0.16	-4.526	0.000#
CTR	0.46±0.36	0.76±0.28	-7.063	0.000#

注: * 代表 t 检验; # 代表 Mann-Whitney U 秩和检验

2.两组间 CT 征象比较

毛刺征、分叶征在两组间差异有统计学意义($\chi^2=18.576, P=0.000; \chi^2=6.925, P=0.008$),空泡征在两组间差异无统计学意义($\chi^2=1.750, P=0.186$)。肿

瘤-胸膜关系、肿瘤直径、肿瘤实性成分长径、DLP 及 CTR 值在两组间差异具有明显统计学意义($P<0.01$)。ROC 曲线显示肺腺癌直径 ≥ 1.6 cm、实性成分长径 ≥ 0.8 cm、DLP ≤ 0.6 cm 及 CTR ≥ 0.6 是发生 VPI 最佳临界点,将以上连续变量转化为分类变量。经多因素 logistic 回归分析显示术前 CEA ≥ 5 ng/mL、肿瘤直径 ≥ 1.6 cm、肿瘤实性成分长径 ≥ 0.8 cm 及 DLP ≤ 0.6 cm 是发生 VPI 独立危险因素。其对应 OR 值及风险评分分别为 2.587(3 分)、2.212(2 分)、7.985(8 分)、7.216(7 分)。肿瘤直径、实性成分长径及 DLP 组内相关系数(ICC)分别为 0.980、0.971、0.933($P<0.001$),表示组间测量结果一致性很高(表 1、2)。

表 2 VPI 的多因素 logistic 回归分析及相应风险评分

预测指标	OR	95%CI	P 值	风险评分 (分)
CEA(ng/ml)			0.028	3
≥5	2.587	1.110~6.028		
<5	1.00			
肿瘤直径(cm)			0.013	2
≥1.6	2.212	1.186~4.125		
<1.6	1.00			
实性成分长径(cm)			0.000	8
≥0.8	7.985	3.726~17.112		
<0.8	1.00			
DLP(cm)			0.002	7
≤0.6	7.216	2.021~25.773		
>0.6	1.00			

注: OR 代表优势比; CI 代表可信区间

3.风险评分模型建立

据脏层胸膜侵犯独立危险因素 OR 整数值建立风险评分模型=3(术前 CEA ≥ 5 ng/mL)+2(肿瘤直径 ≥ 1.6 cm)+8(肿瘤实性成分长径 ≥ 0.8 cm)+7(DLP ≤ 0.6 cm)。该评分模型预测 VPI 的 cut-off 值为 11, AUC 为 0.819, 敏感度及特异度分别为 89.4%、68.7%,表示该模型预测胸膜下肺腺癌脏层胸膜侵犯效能良好。分别以总风险评分模型、肿瘤实性成分长径、肿瘤直径、DLP 及术前 CEA 做 ROC 曲线判断 VPI 的预测效能, AUC 分别为 0.819、0.794、0.730、0.641、0.572(图 4)。

讨 论

肺癌 VPI 是术后复发、胸膜种植及双肺转移重要预测因素^[16,17],对早期 NSCLC 预后有着至关重要意义^[18],尤其是淋巴结阴性 2~3 cm 肿瘤^[19]。当肿瘤位于胸膜下 ≤ 1 cm 时,由于术后肺组织回缩使得大体上观察似见肿瘤侵犯邻近胸膜,但最终镜下病理诊断往往与大体肉眼观结果存在较大差异,说明 VPI 发生除距离因素外可能还受其他生物学因素影响。本研究结合临床、病理及 CT 征象多维度研究胸膜下 1 cm 以内肺腺癌发生 VPI 相关风险因素,旨在为此类肺腺癌术前有效评估是否侵犯邻近脏层胸膜和制定手术方案提

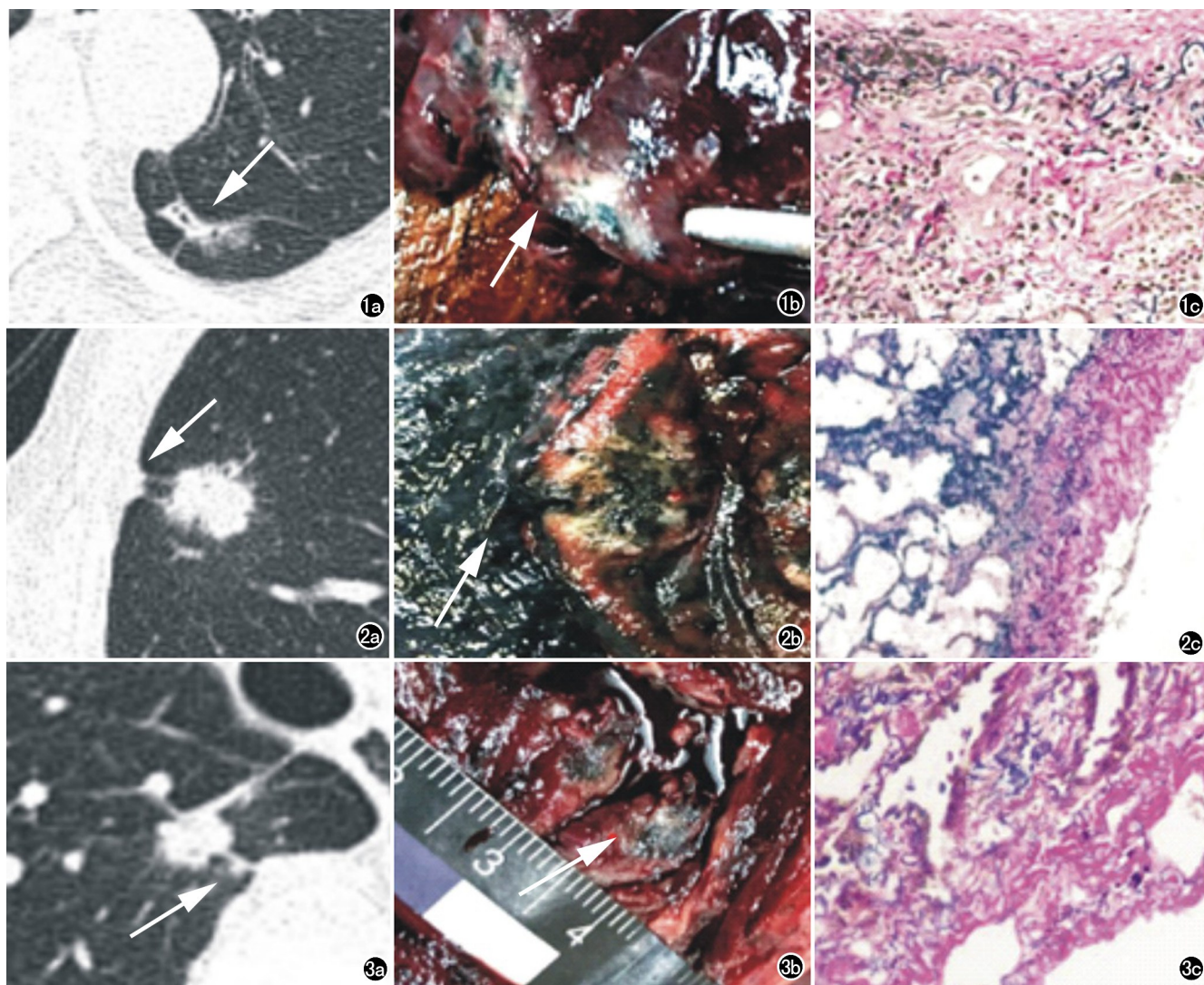


图 1 女, 72 岁, 左肺下叶浸润性腺癌。a) CEA 正常, 病灶直径约 1.1 cm, 实性成分长径约 1.3 cm, 肿瘤-胸膜分型为 V 型(箭), DLP 为 0 cm, 风险评分 15 分; b) 大体标本示肿瘤侵犯邻近胸膜(箭); c) 病理示肿瘤突破弹力纤维(EFs × 200)。图 2 男, 60 岁, 右肺上叶浸润性腺癌。a) CEA 增高, 病灶直径约 2.4 cm, 实性成分长径约 2.3 cm, 肿瘤-胸膜分型为 III 型(箭), DLP 为 0.8 cm, 风险评分 13 分; b) 大体标本示肿瘤侵犯邻近胸膜(箭); c) 病理示弹力纤维连续性中断(EFs × 200)。图 3 女, 67 岁, 右肺上叶浸润性腺癌。a) CEA 正常, 病灶直径约 1.0 cm, 实性成分长径约 1.0 cm, 肿瘤-胸膜分型为 II 型(箭), DLP 为 0.7 cm, 风险评分 8 分; b) 大体标本示肿瘤紧邻胸膜(箭); c) 病理示肿瘤细胞位于胸膜下, 未突破弹力纤维(EFs × 400)。

供有价值生物学信息。

伴 VPI 的 NSCLC 在 CT 图像上更容易发生胸膜凹陷征, 胸膜凹陷征与早期 NSCLC 发生 VPI 呈显著相关^[11]。既往研究^[5, 12]证实胸膜凹陷征是肺癌 VPI 独立预测因素, 因为胸膜凹陷可能提示存在肿瘤浸润胸膜或胸膜播散, 所以它是提示肺恶性肿瘤和可能诊断 VPI 信号。浸润性肺腺癌更容易出现胸膜凹陷征^[20], 与腺癌易伴瘤周纤维化牵拉周围肺组织和胸膜有关, 其形成原始动力来源于间质纤维增生及纤维瘢痕形成^[21]。本研究将肿瘤-胸膜关系分为 5 种类型, 与邻近胸膜不存在毗邻关系肺癌不发生 VPI, 与 Shi

等^[22]研究一致。但近年也有学者^[23]发现即使肿瘤与胸膜无接触仍有可能存在隐匿性 VPI, 肺癌磨玻璃成分可能是肿瘤对周边浸润, 但目前仍缺乏循证医学依据。本研究 VPI 组中胸膜凹陷征(III 型及 V 型)发生率明显高于其他类型, 单因素分析证明胸膜凹陷征是肺腺癌发生 VPI 显著相关因素, 但在多因素分析中并非 VPI 独立危险因素, 这与 Deng 等^[11]、Qi 等^[12]研究结果不同。笔者认为可能与本研究一部分病例为叶间胸膜下肺腺癌有关, 发生在此处肺癌多紧贴邻近叶间胸膜同时伴胸膜不同程度移位, 与肋间胸膜不同, 叶间胸膜受牵拉时由于对侧充气不固定肺组织, 叶间胸膜容

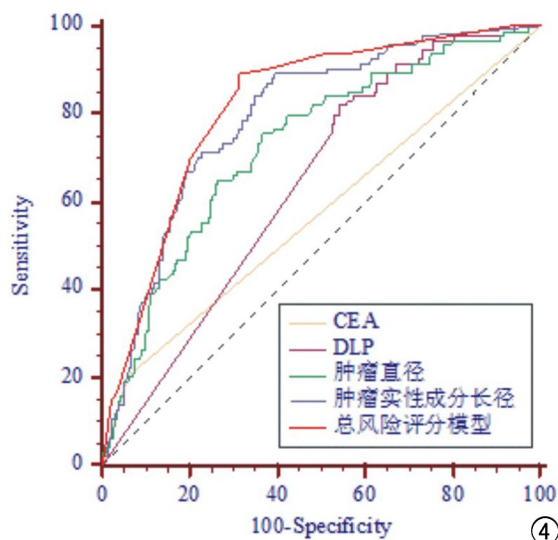


图4 以总风险评分模型、肿瘤实性成分长径、肿瘤直径、DLP及术前CEA做ROC曲线。判断脏层胸膜侵犯预测效能,曲线下面积(AUC)值分别为0.819、0.794、0.730、0.641、0.572。

易发生弧形凹陷^[24],由于其凹陷、移位程度不同,发生VPI概率不同,本研究将此类型纳入肿瘤-胸膜关系V型中可能增大胸膜凹陷征比例。因此,笔者认为周围型肺腺癌伴胸膜凹陷征对VPI预测有重要意义,但当肿瘤-胸膜距离缩小且肿瘤体积较小时胸膜凹陷征形成并不一定发生VPI,特别是发生在叶间胸膜时,此时肿瘤内在侵袭力导致胸膜凹陷形成但可能不足以突破弹力纤维层。

本研究结果显示胸膜下肺腺癌直径 ≥ 1.6 cm是预测VPI独立危险因素($P=0.013$; $OR=2.212$)。VPI组与N-VPI组肿瘤平均直径分别为2.03 cm、1.53 cm,差异有明显统计学意义($P=0.000$),这与Ebara等^[25]研究201例T1期周围型肺癌结果相仿(1.67、1.43 cm; $P=0.001$),表明对于胸膜下周围型肺癌,病灶越大向邻近胸膜侵犯可能性越大。Lee等^[26]研究发现薄层CT上实性成分大小与病理上肿瘤浸润成分相对应,间接反映肿瘤内在侵袭力。研究^[27-29]表明肺癌实性成分长径及其比例与VPI密切相关。Ahn等^[30]研究T1大小周围型肺腺癌CT特征与VPI关系中发现磨玻璃灶中实性成分比例 $>50\%$ 高度提示VPI($P=0.002$)。本研究肿瘤平均实性成分长径为 (1.18 ± 0.29) cm,以0.80 cm为临界值是预测胸膜下肺腺癌VPI独立危险因素($P=0.000$),与Tsutani等^[28]研究结果一致(平均值 1.20 ± 0.88 cm, $P<0.001$)。肺癌是否发生VPI,与影像学上肿瘤-胸膜间距离有明显相关性。Deng等^[11]研究403例早期NSCLC结果显示DLP ≤ 1 cm时VPI发生率较

1 cm者差异具有明显统计学意义(69.8% vs. 30.2%; $P=0.000$),且DLP是早期NSCLC发生VPI重要影响因素,说明在肺癌生长过程中DLP越小则VPI发生概率越大。本研究病例DLP均 ≤ 1 cm,两组病例DLP分别为0.06 cm、0.22 cm,多因素分析显示DLP是发生VPI独立危险因素($P=0.000$)。因此,肺癌直径较大且紧邻胸膜者须考虑更彻底手术切除方式以保证肿瘤根治性治疗^[23]。

本研究多因素分析显示术前CEA异常增高是预测VPI独立危险因素,尽管CEA增高在本研究中发生率仅为9.6%,但伴VPI者超过一半(55.9%)。因此,当肺癌伴CEA异常增高时应警惕可能发生或具有胸膜侵犯潜在风险。本研究单因素分析显示肿瘤分化程度与胸膜侵犯显著相关($P=0.000$),VPI组及N-VPI组中均以病理中分化为主(分别为50.0%、61.7%),但在低分化中有68.2%(15/22)的病例发生VPI。因此,以实性、微乳头生长为主低分化肺腺癌具有更高恶性生物学行为,更易侵犯邻近胸膜^[5]。CTR比值由Suzuki等^[14]学者提出并认为可预测肿瘤侵袭性并间接用于预测胸膜侵犯,但在本研究中并非VPI独立危险因素,这与Zhao等^[5]研究结果相仿,其与VPI关系尚待扩大样本量深入研究。

本研究具有一定局限性,首先本研究来自两个研究中心临床数据,在VPI病理诊断上可能存在一定主观差异;其次本研究主要对DLP ≤ 1 cm肺腺癌VPI进行研究,未能与 >1 cm者对比研究,将在未来工作中深入研究。

综上所述,邻近胸膜且体积较小肺腺癌伴胸膜凹陷征时不一定发生VPI,特别是位于叶间胸膜下,还与肿瘤内在侵袭力有关。本研究表明CEA增高、肿瘤直径 ≥ 1.6 cm、实性成分长径 ≥ 0.8 cm及DLP ≤ 0.6 cm均是DLP ≤ 1 cm胸膜下肺腺癌发生VPI独立危险因素,当风险评分模型 >11 时则高度提示可能存在脏层胸膜侵犯。

参考文献:

- [1] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 395-409.
- [2] Uehara H, Tsutani Y, Okumura S, et al. Prognostic role of positron emission tomography and high-resolution computed tomography in clinical stage IA lung adenocarcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(6): 1958-1965.
- [3] Okami J, Shintani Y, Okumura M, et al. Demographics, safety and quality, and prognostic information in both the seventh and eighth editions of the TNM classification in 18,973 surgical cases of the Japanese joint committee of lung cancer registry database in 2010[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(2): 212-222.
- [4] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer

- staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8): 706-714.
- [5] Zhao LL, Xie HK, Zhang LP, et al. Visceral pleural invasion in lung adenocarcinoma ≤ 3 cm with ground-glass opacity: a clinical, pathological and radiological study[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(7): 1788-1797.
 - [6] Neri S, Menju T, Sowa T, et al. Prognostic impact of microscopic vessel invasion and visceral pleural invasion and their correlations with epithelial-mesenchymal transition, cancer stemness, and treatment failure in lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2019, 128: 13-19.
 - [7] Seok Y, Lee E. Visceral pleural invasion is a significant prognostic factor in patients with partly solid lung adenocarcinoma sized 30 mm or smaller[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 66(2): 150-155.
 - [8] Gorai A, Sakao Y, Kuroda H, et al. The clinicopathological features associated with skip N2 metastases in patients with clinical stage IA non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(4): 653-658.
 - [9] 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.
 - [10] Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: a systematic review[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3): 259-273.e8.
 - [11] Deng HY, Li G, Luo J, et al. Novel biologic factors correlated to visceral pleural invasion in early-stage non-small cell lung cancer less than 3 cm[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(4): 2357-2364.
 - [12] Qi LP, Li XT, Yang Y, et al. Multivariate analysis of pleural invasion of peripheral non-small cell lung cancer-based computed tomography features[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2016, 40(5): 757-762.
 - [13] 浦学慧, 袁梅, 陈天羽, 等. 肺腺癌脏层胸膜侵犯的多层螺旋 CT 特征评估[J]. *实用放射学杂志*, 2019, 35(4): 549-553.
 - [14] Suzuki K, Koike T, Asakawa T, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201)[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4): 751-756.
 - [15] Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains; proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(12): 1384-1390.
 - [16] Ji wangga D, Cho S, Kim K, et al. Recurrence pattern of pathologic stage I lung adenocarcinoma with visceral pleural invasion[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(4): 1126-1131.
 - [17] Zhang H, Lu C, Lu Y, et al. The predictive and prognostic values of factors associated with visceral pleural involvement in resected lung adenocarcinomas[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2337-2348.
 - [18] Liu QX, Deng XF, Zhou D, et al. Visceral pleural invasion impacts the prognosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(11): 1707-1713.
 - [19] Tian D, Pei Y, Zheng Q, et al. Effect of visceral pleural invasion on the prognosis of patients with lymph node negative non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(2): 97-105.
 - [20] 赵娇, 李建华, 费佳, 等. 肺磨玻璃样结节: 有助于预判肺腺癌浸润性的 CT 征象[J]. *放射学实践*, 2018, 33(4): 383-388.
 - [21] 吴华伟, 肖湘生, 刘士远, 等. 周围型肺癌胸膜凹陷征形成的瘤内基础及相关影响因素[J]. *中华放射学杂志*, 2001, 35(10): 731-735.
 - [22] Shi J, Yang Y, Zhao Y, et al. EGFR mutations are significantly associated with visceral pleural invasion development in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1945-1957.
 - [23] 李洪, 陈远, 王俊, 等. 小结节型 I A 期肺腺癌胸膜侵犯危险因素分析[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2019, 26(10): 979-983.
 - [24] Yang S, Yang L, Teng L, et al. Visceral pleural invasion by pulmonary adenocarcinoma ≤ 3 cm: the pathological correlation with pleural signs on computed tomography[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7): 3992-3999.
 - [25] Ebara K, Takashima S, Jiang B, et al. Pleural invasion by peripheral lung cancer: prediction with three-dimensional CT[J]. *Acad Radiol*, 2015, 22(3): 310-319.
 - [26] Lee KH, Goo JM, Park SJ, et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(1): 74-82.
 - [27] Yanagawa M, Tanaka Y, Leung AN, et al. Prognostic importance of volumetric measurements in stage I lung adenocarcinoma[J]. *Radiology*, 2014, 272(2): 557-567.
 - [28] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(3): 607-612.
 - [29] Tsutani Y, Miyata Y, Yamanaka T, et al. Solid tumors versus mixed tumors with a ground-glass opacity component in patients with clinical stage IA lung adenocarcinoma: prognostic comparison using high-resolution computed tomography findings[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(1): 17-23.
 - [30] Ahn SY, Park CM, Jeon YK, et al. Predictive CT features of visceral pleural invasion by T₁-sized peripheral pulmonary adenocarcinomas manifesting as subsolid nodules[J]. *Am J Roentgenol*, 2017, 209(3): 561-566.

(收稿日期: 2020-01-08 修回日期: 2020-05-20)