

基于长期 CT 随访的肺纯磨玻璃结节演变规律及其危险因素

汪琼, 伍建林

【摘要】 持续性存在的肺纯磨玻璃结节(pGGN)较实性结节具有较高的恶性可能,其病理可能为癌前病变或早期肺腺癌等,但目前尚不明确其具体随访监测时间以及何时采取手术治疗最为科学、合理,本文归纳与总结近年来国内外相关文献及指南,针对肺 pGGN 的自然生长规律、随访时间的选择及可能引起结节增长的独立危险因素等进行系统总结与综述,旨在为临床制定 pGGN 的随访策略及治疗方案提供可靠的理论依据。

【关键词】 肺肿瘤;肺纯磨玻璃结节;CT 随访

【中图分类号】 R814.42;R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)03-0398-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.03.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



近年来临床患者肺纯磨玻璃结节(pure ground glass nodule, pGGN)的检出率日益增高,尤其是在与非吸烟相关性肺癌患病率较高的亚洲人群中更加凸显^[1]。pGGN 的定义是肺窗上呈云雾状密度增高模糊影,其内的血管和支气管影可通过肉眼辨识且 CT 图像纵隔窗上不能显示实性成分。实际上, pGGN 并不具有特异性,它可以是多种不同疾病的共同 CT 表现,既可能是肺腺癌,也可能是炎性病变或其他良性病变。偶然发现的、短期内变化的 pGGN 多可以通过连续性胸部 CT 随访得以明确诊断;但持续性存在(定义为持续存在 3 个月以上^[2])的 pGGN 中即使其生长模式呈惰性,已有多项研究^[3-5]表明这种持续性存在的、惰性缓慢增长的 pGGN 较实性结节具有较高的恶性可能(如癌前病变或早期肺腺癌等)。基于肿瘤细胞增殖、侵袭以及纤维细胞的异常增生等特性,通过长期随访显示 pGGN 发展变化主要呈现以下 4 种演变规律:病灶增大、密度增高、新发实性成分以及较多见的稳定不变。

目前尚不明确哪些持续性存在的 pGGN 应何时采取手术治疗最为科学、合理,对于长期稳定性的 pGGN 且无明确手术指征的患者具体应随访、监测多少年?目前对 pGGN 的科学化、规范性、有效性临床管理策略尚存争议,这也是临床亟待解决的实际问题。本文归纳与总结近年来国内外相关文献及指南,针对肺 pGGN 的自然生长规律、随访时间的选择及可能引起结节增长的独立危险因素等进行系统总结与综述,旨在为临床制定 pGGN 的随访策略及治疗方案提供可靠的理论依据。

pGGN 随访时间与演变规律

Fleischner 学会 2017 年指南^[6]建议对 pGGN < 6 mm 者无需随访,若为疑似恶性结节,可在第 2 年和第 4 年复查 CT; ≥ 6 mm 者建议在 6~12 个月内复查 CT,确认其是否持续存在,因为临床及多项研究表明大量偶然发现的 pGGN 可在随访过程中吸收甚至缩小;若为持续性存在的 pGGN 可在以后每 2~5 年复查 CT,但对于 5 年后应间隔多长时间再进行随访并没有给出明确的建议。

1. pGGN 随访时间

多项研究结果^[7-9]已表明肺 pGGN 出现增长的体积倍增时间(volume doubling time, VDT),即体积增大 1 倍所需要的时间为 628~1832 d。其中 Qi 等^[10]研究中增长 pGGN 的 VDT 为 1448(339~8640) d,约有 11.5%(6/52)的 pGGN 在随访 5 年后仍出现增长,因此 5 年的随访时间对部分 pGGN 患者来说可能是不足的,应引起临床上足够的重视。

在临床实践中,临床和放射科医生经常会遇到随访 5 年期间仍保持稳定的 pGGN,但目前尚不清楚 5 年的稳定性能否足以判断该结节为良性,是否可以中止后续随访而无需担心肺癌的漏诊和患者预后的恶化。近年来, Lee 等^[11]、Ryutaro 等^[12]及 Shi 等^[13]分别对稳定 5 年以上且后续至少随访 10 年、稳定 5 年以上、稳定 3 年以上的 pGGN 患者进行研究,发现分别有 11.7%(19/162)、10.3%(45/439)及 15.8%(16/101)的 pGGN 出现增长,结节发生增长的随访中位数分别为 136(120~179)月、6(2.4~9.1)年及 52(32~69)月;而 Cho 等^[14]研究中稳定 3 年以上且至少随访 5 年的 pGGN 中,仅 2.5%(11/438)出现增长,这可能与该研究中结节初始直径的中位数为 5 mm 且 <

作者单位:116001 辽宁,大连大学附属中山医院放射科

作者简介:汪琼(1994—),女,安徽安庆人,硕士研究生,住院医师,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

表 1 稳定多年 GGN 的后续变化及影响因素

第一作者	发表年份	国家	纳入标准	患者例数	GGN(增长;稳定)		随访时间	初始直径 (增长/稳定,mm)	预测生长的定量 CT 特征
					pGGN	mGGN			
Lee ^[11]	2019	韩国	稳定 5 年,后续随访至少 10 年	160	19:143	8:38	136(120~179)月	5.2(2.7~9.4), 4.6(1.7~10.0)	新发实性成分,空气支气管征,空泡
Shi ^[13]	2018	中国	至少稳定 3 年以上	59	16:85	0	52(32~69)月	8.9±2.6, 14.3±3.6	3D 最大直径,CT 值的标准差
Cho ^[14]	2016	韩国	稳定 3 年,后续至少随访 5 年	218	11:427	4:11	77.5(38.1~117.1)月	5.0(2.0~31.1), 8.0(5.2~15.5)	年龄>65 岁,初始直径>8mm,肺癌史,空气支气管征,实性成分出现
Ryutaro ^[12]	2015	日本	至少稳定 5 年以上; PGGN 直径≤5mm	439	45:394	0	6(2.4~9.1)年	3.3(1.3~5)	无

5 mm 结节比例较高(达 34.2%)有关。以上多项研究(表 1)显示 pGGN 在最初稳定 3 年后仍会出现增长的可能,故笔者认为对 pGGN 的随访应该延长至 5~10 年。

2. pGGN 随访演变规律

在 pGGN 中有部分病灶遵循从浸润前病变到浸润性病变逐步进展的自然规律,其 CT 特征表现为随访间隔内结节大小增大、密度增高以及实性成分的发展。Takashima 等^[15]回顾分析了 73 例病理诊断为不典型腺瘤样增生和原位腺癌的 CT 图像,发现有 56% 的病灶最初表现为 pGGN,其中 75% 的病变在后续随访(平均随访时间为 450±230 d)中大小增加,有 17% 内部出现实性成分且其中 23% 后续表现为实性成分的增加。还有国外学者回顾性研究^[16]发现,GGN 体积倍增时间与结节的恶性变有关,但依据其病理组织学亚型不同而异;例如 Song 等^[7]研究显示,从原位腺癌、微浸润性腺癌到浸润性腺癌的体积倍增时间的中位数分别为 1240.3(376.4~3413.0) d、1328.3(757.8~1461.6) d 和 941.5(827.5~1210.2) d,从而证明浸润性腺癌体积倍增时间明显短于前两者。

尽管 pGGN 具有长期稳定和惰性生长的演变规律,但上述研究也表明即使长达 5 年稳定期的 GGN 仍具有 10 年以上增长的潜在趋势。总而言之,当前证据支持 pGGN 可能需要进行 10 年的长期监测和随访。

pGGN 增长的独立危险因素

1. CT 定量影响因素

在诸多肺 pGGN 的 CT 特征定量分析研究中,结节的直径或大小是评价其是否增长的一个重要影响因素。目前研究多以肺 pGGN 前后测量的最大直径或平均直径发生增长(至少≥2 mm)来评估其是否较基线 CT 出现增长,吴林玉等^[17]研究显示计算机辅助软件自动测量结节直径在临床实践中较人工手动测量具有较好的测量准确性和可重复性。直径较大的 pGGN 在随访前 3 年内通常可观察到结节的增长,例如有研究^[14]发现直径<8 mm 是 pGGN 在 3 年随访期内保持稳定的最佳截断值(cut-off 值),而国内尹柯等^[18]研究显示其最佳 cut-off 值为 8.5 mm。另有多项研

究^[10,13,19]均显示初始平均直径≥10 mm 与 pGGN 增长具有显著相关性,且直径≥10 mm 的 pGGN 病理结果通常为浸润性腺癌^[20],因此在基线 CT 上发现直径≥10 mm 的 pGGN 在未来 CT 随访中出现增长的可能性更大。

Tamura 等^[21]和 Eguchi 等^[22]研究结果均显示 m-CTA 截断值(约-670 HU)获得了预测 pGGN 生长的最大敏感度与特异度。但另两项研究^[13,23]未显示 m-CTA 与结节增长具有相关性,而发现其他与密度相关的 CT 特征即 97.5% CTA、2.5%~97.5% CTA 的斜率以及 CTA 标准差可能是对结节变化预测的有效因素。而在 Shi 等^[13]多因素分析中发现只有 3D 最大直径和 CTA 标准差是预测结节增长的独立危险因素(P=0.001),其 cut-off 值分别为 10.2 mm 和 50 HU(AUC 值分别为 0.896 和 0.813)。上述多项研究表明在 CT 定量分析中结节直径及 CT 值的预测效能较为稳定,在临床工作中具有一定的可操作性及可重复性。

2. CT 非定量影响因素

2020 年 Qi 等^[10]最新研究中分析了更加全面的影响因素,在非定量的形态学特征中,仅发现结节的分叶征是预测其增长的独立影响因素。而国内学者尹柯等^[18]研究还发现结节呈不规则形、空泡征及血管穿行征均为独立危险因素。国外 Huang 等^[1]、Takahashi 等^[24]分别认为空泡征及出现新的实性成分、分叶征及空泡征是预测结节生长的独立危险因素。即当 pGGN 形态不规则、具有分叶征、空泡征或血管穿行征等征象时,应优化监测随访。

3. 临床影响因素

而在临床特征中,有学者^[20]研究显示肺癌病史系唯一与结节生长密切相关的影响因素,但 Huang 等^[1]发现肺癌以外的癌症病史是预测 pGGN 增长的潜在危险因素。国外学者 Kobayashi 等^[25]、Eguchi 等^[22]观察发现只有吸烟史可以预测生长,但 Shi 等^[13]结果却显示吸烟史不能预测 pGGN 生长。出现上述研究结果不同的可能原因是各项研究纳入的样本量以及不同机构患者间的差异,总之癌症病史及吸烟史是影响 pGGN 增长的高危因素,未来需要更大样本量的、多中心的研究来进行验证。

CT 新技术在 GGN 随访中的应用

1. 影像组学

影像组学(radiomics)是提取基于算法的计算机化特征以量化医学图像中的病变表型特征^[26],可以无创地检测肿瘤内的异质性(即肿瘤内像素值的分布),而肿瘤的异质性指标恰可反映 GGN 的生物学行为与侵袭性。例如 Sun 等^[27]研究显示只有均匀性(uniformity)是预测 pGGN 增长的独立危险因素($P=0.026$),表现为增长组的均匀性明显低于稳定组,其与体积倍增时间之间也具有良好的正相关性。此外, Bak 等^[23]及 Shi 等^[13]分别通过 2.5%~97.5% CTA 的斜率、CTA 的标准差反映了 pGGN 病灶内的异质性。国外 Subba 等^[28]研究结果显示良性 GGN 的组学参数随时间推移保持稳定,而恶性 GGN 的组学参数在基线和随访 CT 期间可发生显著变化。国内王波涛等^[29]研究显示当 GGN 在随访中形态学发生改变的同时纹理特征波动变化也较大,尤其当能量值减少、熵值增加时,应给予相应的干预措施。采用影像组学与常规 CT 病变形态学观察相结合的方法对 GGN 进行随访,可以为随访中发生变化的 GGN 提供量化依据^[30];因此,影像组学有关参数的变化或可有助于指导或缩短 CT 随访的间隔时间,并有望在常规影像上未体现出来阶段及早诊断和识别肺腺癌。

2. 人工智能

近年来,人工智能(artificial intelligence, AI)在肺 GGN 检测及评估中的应用发展迅速,已有多项基于 AI 辅助系统的研究^[7,10,31]证明三维体积测量能够反映 GGN 真实的生长速率,并在临床实践中具有可重复性。例如 Song 等^[7]及 Qi 等^[10]学者分别采用 In-house 软件和 Dr. Wise 系统来测量肺结节体积,较二维直径参数来说,该三维的体积参数更能反映 pGGN 的真正增长率,也具有更高的准确性和敏感度。此外, AI 还可自动匹配同一患者基线及后续随访 CT 的图像,快速识别肺结节并比较其大小变化,客观评估结节的生长情况^[32]。随着深度学习人工智能的发展,CT 影像组学与之联合将在 GGN 未来的随访应用中发挥重要的作用。

小结与展望

综上所述,大量研究表明持续存在的肺 pGGN 病理上常为早期肺腺癌或其癌前病变,与实性结节相比其生物学行为呈惰性,故长期积极监测是减少过度治疗的安全策略。但其中一部分病变可发生增长并逐步发展为浸润性腺癌,因此医师必须熟悉 pGGN 的随访管理及治疗策略,同时也应能够识别出那些需要更积

极管理的浸润性腺癌的典型临床及影像学特征。未来需要通过多中心、大样本量的前瞻性研究并结合 CT 新技术来探索其深在的规律,从而建立有效的模型来评估与预测 pGGN 最佳“手术时间窗”。

参考文献:

- [1] Huang CY, Huang CC, Huang WM, et al. Letter to the editor regarding "long-term follow-up of ground-glass nodules after 5 years of stability." by lee et al. J Thorac Oncol, 2019, 14: 1370-7[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(9): e254-e257.
- [2] Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules[J]. Radiology, 2010, 255(1): 242-251.
- [3] Tang EK, Chen CS, Wu CC, et al. Natural history of persistent pulmonary subsolid nodules: long-term observation of different interval growth[J]. Heart Lung Circ, 2019, 28(11): 1747-1754.
- [4] Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, et al. Solitary pure ground-glass nodules 5mm or smaller: frequency of growth[J]. Radiology, 2015, 276(3): 873-882.
- [5] Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds[J]. Radiology, 2015, 277(2): 555-564.
- [6] 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]. Radiology, 2017, 284(1): 228-243.
- [7] 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]. Radiology, 2014, 273(1): 276-284.
- [8] Chang B, Hwang JH, Choi YH, et al. Natural history of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan[J]. Chest, 2013, 143(1): 172-178.
- [9] Lee CT. What do we know about ground-glass opacity nodules in the lung? [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(5): 656-659.
- [10] Qi LL, Wu BT, Tang W, et al. Long-term follow-up of persistent pulmonary pure ground-glass nodules with deep learning-assisted nodule segmentation[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 744-755.
- [11] Lee HW, Jin KN, Lee JK, et al. Long-term follow-up of ground-glass nodules after 5 years of stability[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(8): 1370-1377.
- [12] Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, et al. Solitary pure ground-glass nodules 5mm or smaller: frequency of growth[J]. Radiology, 2015, 276(3): 873-882.
- [13] Shi Z, Deng J, She Y, et al. Quantitative features can predict further growth of persistent pure ground-glass nodule[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(2): 283-291.
- [14] 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.
- [15] Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern[J]. AJR, 2003, 180(3): 817-826.

- [16] Obayashi K, Shimizu K, Nakazawa S, et al. The impact of histology and ground-glass opacity component on volume doubling time in primary lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(9): 5428-5434.
- [17] 吴林玉, 叶剑锋, 郑思思, 等. 应用人工智能对肺结节直径测量: 观察者内、观察者间差异[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(1): 47-51.
- [18] 尹柯, 汪琼, 蒋耀先, 等. 初探肺纯磨玻璃结节 3 年随访期内增长的风险因素[J]. CT 理论与应用研究, 2019, 28(5): 617-624.
- [19] Lee JH, Park CM, Lee SM, et al. Persistent pulmonary subsolid nodules with solid portions of 5mm or smaller: their natural course and predictors of interval growth[J]. Eur Radiol, 2016, 26(6): 1529-1537.
- [20] Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features[J]. Radiology, 2013, 268(1): 265-273.
- [21] Tamura M, Shimizu Y, Yamamoto T, et al. Predictive value of one-dimensional mean computed tomography value of ground-glass opacity on high-resolution images for the possibility of future change[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(4): 469-472.
- [22] Eguchi T, Kondo R, Kawakami S, et al. Computed tomography attenuation predicts the growth of pure ground-glass nodules[J]. Lung Cancer, 2014, 84(3): 242-247.
- [23] Bak SH, Lee HY, Kim JH, et al. Quantitative CT scanning analysis of pure ground-glass opacity nodules predicts further CT scanning change[J]. Chest, 2016, 149(1): 180-191.
- [24] Takahashi S, Tanaka N, Okimoto T, et al. Long term follow-up for small pure groundglass nodules: implications of determining an optimum follow-up period and high-resolution CT findings to predict the growth of nodules[J]. Jpn J Radiol, 2012, 30(3): 206-217.
- [25] 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.
- [26] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762.
- [27] Sun Q, Huang Y, Wang J, et al. Applying CT texture analysis to determine the prognostic value of subsolid nodules detected during low-dose CT screening[J]. Clin Radiol, 2019, 74(1): 59-66.
- [28] Digumarthy SR, Padole AM, Rastogi S, et al. Predicting malignant potential of subsolid nodules: can radiomics preempt longitudinal follow up CT? [J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): 36.
- [29] 王波涛, 刘刚, 何蕾, 等. 纹理特征分析在肺部磨玻璃结节随访中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(6): 441-446, 451.
- [30] 胡红梅, 冯峰. 肺磨玻璃结节 CT 影像组学研究进展[J]. 放射学实践, 2020, 35(11): 1472-1475.
- [31] de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, et al. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth[J]. Radiology, 2010, 255(1): 199-206.
- [32] Goo JM. A computer-aided diagnosis for evaluating lung nodules on chest CT: the current status and perspective[J]. Korean J Radiol, 2011, 12(2): 145-155.

(收稿日期: 2021-03-06 修回日期: 2021-05-08)