肺多发磨玻璃结节处理策略的研究进展

高玉军 综述，李道堂 审校
（山东省医学科学院附属医院，山东 济南 250031）

摘　要：随着多层螺旋CT技术的发展和肺癌筛查的广泛开展，肺多发磨玻璃结节(ground-grass opacity，GGO)检出率明显增高。肺多发GGO中以纯磨玻璃密度(pure ground-glass opacity，pGGO；无实性成分)结节为主，病理主要包括不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia，AAH)、原位腺癌(adenocarcinoma in situ，AIS)及微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma，MIA)。肺多发GGO的病理特点及处理策略与肺单发GGO有明显差异。多数临床医生对肺多发GGO缺乏了解，工作中对发现的肺多发GGO不能制定合理的随访策略及正确的手术治疗方案。

关键词：GGO；多层螺旋CT；处理策略；手术治疗
中图分类号：R73　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1004-0242(2016)07-0529-05
doi：10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A007

Progress on Processing Strategy of Multiple Ground-grass Opacity

GAO Yu-jun，LI Dao-tang
(Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences，Jinan 250031，China)

Abstract：With the development of multislice CT technology and lung cancer screening were extensively developed，the detection rate of lung multiple ground glass opacity increased significantly. According to the report for pGGO nodule in the majority in multiple GGO，Pathology mainly include atypical adenomatous hyperplasia，adenocarcinoma in situ and micro infiltrating adenocarcinoma. Multiple lung pathological characteristics and treatment strategy of GGO and pulmonary single-shot GGO have obvious difference. Most clinicians lung multiple GGO is a lack of understanding，in the work of pulmonary multiple GGO is found to be unable to make reasonable follow-up strategy and correct surgical treatment.

Key words：GGO；multi-slice spiral CT；processing strategy；operative treatment

近年来，随着多层螺旋CT的普及应用和肺癌筛查的广泛开展，肺多发磨玻璃结节(ground-grass opacity，GGO)检出率明显增高。但是临床工作中对此类肺结节的处理多借鉴孤立肺结节的干预措施，缺乏对肺多发GGO的最佳处理标准。考虑肺多发GGO患者不同的临床和病理特点，对于多发GGO的患者，应该制定单独的分期和治疗标准。本文复习国内外文献，对肺多发GGO的随访方案、分期及处理策略进行综述。

收稿日期：2016-02-22；修回日期：2016-03-24

1　GGO的影像学特征

肺GGO是肺组织内出血、炎症渗出或肿瘤等病变的一种CT影像征象，表现为局部云雾状密度增高影，但其密度又不能完全掩盖在其中分布的血管纹理[1]。文献报道肺出血、炎性渗出、肿瘤等病变可表现局部淡薄云雾状密度增高CT影像征象。肿瘤性病变以不典型腺瘤样增生 (atypical adenomatous hyperplasia，AAH)，原位腺癌(adenocarcinoma in situ，AIS)及微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma，MIA) 多发，少数淋巴瘤患者CT表现GGO，当

GGO病灶持续增大时更应该考虑恶性肿瘤性病变[2]。临床依据肺部CT影像GGO的数目,可分肺孤立性GGO和多发性GGO[3],肺多发GGO影像表现为多发、边缘光滑、均一的结节,相比孤立GGO,多发GGO直径相对更小,磨玻璃成分比例更大,边缘多光滑[4-6]。相比单发GGO肺癌的影像学表现如分叶、空泡、毛刺、胸膜凹陷征在多发GGO较少见,有研究发现88.4%的多发GGO边界清楚或呈圆形[7]。

2 GGO肺腺癌新分类

根据GGO内是否含实性成分,分为纯磨玻璃密度(pure ground-glass opacity,pGGO;无实性成分)和混合磨玻璃密度(mixed ground-glass opacity,mGGO;部分实性结节)。pGGO肺癌的肿瘤细胞呈附壁样生长,沿肺泡间隔生长,肺泡壁增厚,但肺泡腔未完全闭塞;而mGGO中的实性部分主要由纤维化或塌陷的肺泡结构构成。国际肺癌研究学会、欧洲呼吸学会、美国胸科学会2011年共同发布肺腺癌新分类,分为浸润前病变、微浸润腺癌(MIA)及浸润性腺癌。浸润前病变分为不典型腺瘤样增生和原位腺癌。浸润性腺癌包括:附壁样生长为主型(lepidic predominant adenocarcinoma,LPA)、腺泡型、乳头型、微乳头型以及实体型等。

3 肺多发GGO的胸部CT随访处理策略

National Lung Screening Trial Research(NLST)研究明确了低剂量胸部CT普查肺癌高危人群可降低20%的肺癌死亡风险[8]。低剂量胸部CT普查随访在临床工作中已广泛开展,薄层CT扫描配合三维重建,以及定期动态CT观察对鉴别良恶性GGO有重要的临床意义[9]。在普查中发现的GGO部分是炎症或纤维灶,需要在动态观察中鉴别诊断。文献回顾分析23例肺多发pGGO患者,术后病理为细支气管肺泡癌,18例患者部分pGGO切除,随访40个月,其余pGGO在随访中无变化[10]。回顾性分析89例患者122个pGGO(3~20mm)低剂量CT随访,平均随访59个月,有90%的pGGO在随访过程中无变化[11],所以pGGO肺结节的处理策略是长时间随访,发现生长者手术切除。肺多发pGGO的体积倍增时间(volume-doubling time,VDT)较慢,平均VDT为769~880 d[12],所以需要长时间随访,我们在临床工作中曾发现肺癌切除后剩余GGO随访10年后变大,手术切除后病理为腺癌。

2013年Fleischner学会发表了针对多发GGO的随访观察策略[13],对多发的<5mm的GGO,应在首次检查后2年、4年时复查CT。虽然在<5mm的多发GGO中的任一病变演变成恶性肿瘤的可能性尚未确定[14,15],但是在先前进行过手术切除的腺癌患者中,其CT随访发现额外GGO病灶的时间多为术后第2年或第4年,所以推荐多发的<5mm的GGO在2年、4年复查CT随访。肺多发GGO多是不典型腺瘤样增生,长期不典型腺瘤样增生易转变成肺癌,所以建议多发的<5mm的GGO密切随访。多发pGGO中至少有一个病灶>5mm但无主导病灶者,应3个月后复查CT,此后至少3年内每年复查一次。对于主导病灶定义,一般认为mGGO的实性成分>5mm,或pGGO>10mm但伴有胸膜凹陷征或伴空泡征等恶性影像学特征,可视为主导病灶。若为pGGO或实性成分<5mm的mGGO,随访中病变逐渐增大或实性成分较随访前增多,或实性结节有浸润性腺癌的表现,也可定义为主导病灶[16]。研究表明直径大的病变更有可能发展为浸润性癌[17],故对于无主导病灶的多发GGO,且直径>5mm,无论患者是否有吸烟史都应在3年内每年至少复查一次CT;包括使用一致的CT技术与低剂量连续薄层CT扫描;患者每次复查CT时都应详细记录肺结节的数目、位置、大小、密度及形态学等动态信息,尽可能在相同的条件下对病灶的生长变化情况进行评估。因为8~10mm的GGO血运差,生长代谢慢,所以PET的诊断阳性率非常低[18];对<2cm的pGGO病灶经皮肺穿刺诊断率低于65%,<1cm者诊断率仅为35%[19]。故临床工作中不常规使用PET/CT和经皮肺穿刺作为肺GGO定性诊断的方法。目前在随访中一旦发现可疑病灶,会及时行电视胸腔镜手术(video- assisted thoracic surgery,VATS),切除病灶明确诊断。对有主导病灶的多发GGO,首次检查后3个月复查CT,若肺内病灶仍存在,建议对较大病灶进一步给予更积极的诊断和处理,尤其是对内部实性成分>5mm的病灶,应当积极的行VATS切除病灶,有文献报道手术切除

病例中 8%~22%为多中心原发肺癌[20]。

4 临床处理策略

同期多原发肺部 GGO 发病率呈逐渐上升趋势，目前多数文献报道肺多发 GGO 术后病理多是腺瘤不典型增生和支气管肺泡样腺癌，基因测序发现这些病灶的基因突变类型不同，说明这些病灶的发生是相互独立的原发肺癌而非肺内转移[21~24]。Carretta 等[25]对同时多原发肺癌进行系统回顾分析，发现同期多原发肺癌患者术后 5 年生存率为 66%[25]。因此，对于此类患者应积极实施手术治疗。

肺多发 GGO 有同侧胸腔同肺叶内多发 GGO，同侧胸腔不同肺叶多发 GGO，双侧胸腔肺叶多发 GGO。在临床实践过程中对肺多发 GGO 的随访、评估及处理没有标准化措施，临床实践中多联合采用 Fleischner 学会针对多发 GGO 的随访计划、Lung-RADS 和 NCCN 指南评估、处理肺多发结节。

近几年随着内镜外科和影像学技术的进步，VATS 肺叶切除在早期非小细胞肺癌手术治疗的地位已得到公认，其近期和远期临床效果优于开胸手术。并且 VATS 手术在对肺部结节性病灶的诊治中也取得了良好的效果[26]。近几年 VATS 在肺多发结节的诊治中获得了极大的发展和广泛的应用，VATS 具有能够准确活检结节性病变，明确病理诊断，创伤小恢复快的特点。Stiles 等[27]研究发现同侧肺主导结节切除后病理诊断为腺癌，同期在同侧肺切除其他结节的恶性率是 39%，而对侧肺结节随访后切除或同期切除的恶性率小于 4.8%。故同侧胸腔同一肺叶或多个肺叶的多发 GGO，应尽可能在 VATS 下一起切除干净。可考虑胸腔镜微创楔形切除主病灶和次要病灶，快速冰冻病理检查，若是非典型腺瘤样增生，原位癌或良性病变，手术结束；若主病灶是浸润腺癌则行肺叶切除和纵隔淋巴结清扫。其余肺结节根据快速病理结果结合肺功能行楔形、肺段或肺叶切除，不能切除的术后定期随访。回顾分析 25 例肺癌伴发多发 pGGO 患者，共有 pGGO 结节 207 个，17 处经外科切除，13 例病理是不典型腺瘤样增生，3 例细支管肺泡癌，1 例局灶性纤维化；其余 120 个pGGO 随访 61.5 个月，113 个(94.2%)病灶没有变化，1 个缩小，6 个消失。说明手术切除原发肿瘤对余下的 pGGO 患者随访不影响其预后[28]。双侧肺多发结节，若在一侧肺有主导病灶，可考虑胸腔镜微创手术楔形切除主病灶，快速冰冻病理是浸润腺癌则行肺叶切除和纵隔淋巴结清扫。对侧结节定期随访，随访中发现结节增大或出现实性成分可再次行胸腔镜微创手术。若两侧肺均有主导病灶，在肺功能许可的情况下可行胸腔镜同期或分期两侧肺手术。同期双侧肺叶切除需慎重，肺的总切除范围不宜超过 10 个肺段；清扫淋巴结过程中，注意保护膈神经及迷走神经，同期双侧神经损伤，将严重影响呼吸功能及胃蠕动功能。行多处肺段切除或楔形切除，在符合肿瘤学原则的基础上，以尽可能保留肺功能。

5 肺多发 GGO 的预后

肺多发 GGO 以 pGGO 为主，病理主要包括不典型腺瘤样增生、原位腺癌和微浸润腺癌，手术后预后良好，完全切除其特异性生存率可达到 100%[28,29]。肺多发 GGO 中 mGGO 为主病灶，多为微浸润腺癌、贴壁为主的浸润性腺癌和其他浸润性腺癌，mGGO 中含有实性成分比例越高提示恶性几率越大，实性成分含量越多，肿瘤的侵袭性越强，预后就越差[30,31]。文献分析在多发 GGO 肺癌中，主病灶的大小和实性成分的比例影响患者预后，所以对于多发 GGO 患者应及早发现主病灶，并及时手术切除主病灶对患者预后非常有意义[32]。如果多发 GGO 是肺癌转移病灶，手术意义有限，但是回顾分析发现肺多发 pGGO 患者术后病理是腺瘤不典型增生和支气管肺泡样腺癌或腺癌，表达不同的 *EGFR* 和 *KARS* 基因突变位点，说明肺多发 pGGO 多是原发病灶，不是肺内浸润或转移病灶[33]，所以对于肺多发的 GGO 患者，手术切除主病灶或次要病灶可获益。

6 总 结

肺多发 GGO 术后剩余 GGO 随访是否需要长期随访；如何开展术后靶向辅助治疗；如何开展腔镜下肺段或楔形切除的定位；对于<2cm pGGO 腺癌是否需要系统淋巴结清扫；对于因不能手术的同期肺癌 GGO 行肺移植是否可行；如何在手术治疗过程中减少损失、加快术后康复等一系列问题仍是当今肺多

发 GGO 肺癌外科研究的方向和热点。我们需在循证医学理论的指导下，开展大规模前瞻性临床研究，完善肺多发 GGO 的个体化精准治疗。

参考文献：

[1] Lee HY，Lee KS. Ground-glass opacity nodules：histopathology，imaging evaluation，and clinical implications[J]. J Thorac Imaging，2011，26(2)：106–118.

[2] Gao F，Ge XJ，Hua YQ，et al. CT discoveries for the classification and differential diagnosis of pulmonary ground-glass nodule [J]. International Journal of Medical Radiology，2012，35(1)：47–49.[高丰，葛虓俊，滑炎卿，等.肺磨玻璃结节的 CT 分类及鉴别诊断研究[J]. 国际医学放射学杂志，2012，35(1)：47–49.]

[3] 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.

[4] Kim TJ，Goo JM，Lee KW，et al. Clinical，pathological and thinsection CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules ：comparison with solitary ground-glass opacity nodule[J].Lung Cancer，2009，64(2)：171–178.

[5] Miao XH，Yao YW，Yuan DM，et al. Prognostic value of the ratio of ground glass opacity on computed tomography in small lung adenocarcinoma：A meta-analysis[J]. J Thorac Dis，2012，4(3)：265–271.

[6] Murakawa T，Konoeda C，Ito T，et al. The ground glass opacity component can be eliminated from the T-factor assessment of lung adenocarcinoma [J]. Eur J Cardiothorac Surg，2013，43(5)：925–932.

[7] Travis WD，Brambilla E，Noguchi M，et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol，2011，6(2)：244–285.

[8] National Lung Screening Trial Research Team，Aberle DR，Adams AM，et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J]. N Engl J Med，2011，365(5)：395–409.

[9] Kim TJ，Goo JM，Lee KW，et al. Clinical，pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules：comparison with solitary ground-glass opacity nodule[J]. Lung Cancer，2009，64(2)：171–178.

[10] Kim HK，Choi YS，Kim J，et al. Management of multiple pure ground-glass opacity lesions in patients with bronchioloalveolar carcinoma[J]. J Thorac Oncol，2010，5(2)：206–210.

[11] 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.

[12] Aoki T，Nakata H，Watanabe H，et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas：CT findings correlated with histology and tumor doubling time [J]. AJR Am J Roentgenol，2000，174(3)：763–768.

[13] Naidich DP，Bankier AA，Macmahon H，et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT：a statement from the Fleischner Society [J]. Radiology，2013，266(1)：304–317.

[14] Kim HK，Choi YS，Kim J，et al. Management of multiple pure ground-glass opacity lesions in patients with bronchioloalveolar carcinoma.[J]. J Thorac Oncol，2010，5(2)：206–210.

[15] Maeshima AM，Tochigi N，Yoshida A，et al. Clinicopathologic analysis of multiple (five or more) atypical adenomatous hyperplasias (AAHs) of the lung：evidence for the AAH-adenocarcinoma sequence [J]. J Thorac Oncol，2010，5(4)：466–471.

[16] Naidich DP，Bankier AA，Macmahon H，et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT：a statement from the Fleischner Society[J]. Radiology，2013，266(1)：304–317.

[17] Kim HK，Choi YS，Kim J，et al. Management of multiple pure ground-glass opacity lesions in patients with bronchioloalveolar carcinoma [J]. J Thorac Oncol，2010，5 (2)：206–210.

[18] Cloran FJ，Banks KP，Song WS，et al. Limitations of dual time point PET in the assessment of lung nodules with low FDG avidity [J]. Lung Cancer，2010，68(1)：66–71.

[19] Shimizu K，Ikeda N，Tsuboi M，et al. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2 cm and revealed by ground-glass opacity at CT [J]. Lung Cancer，2006，51(2)：173–179.

[20] Nakata M，Sawada S，Yamashita M，et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung [J]. Ann Thorac Surg，2004，78(4)：1194–1199.

[21] Xiao F，Liang CY. The diagnosis and treatment and prognosis of multiple primary lung cancer [J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery，2014，30(8)：499–501，509.[肖飞，梁朝阳.多原发肺癌的诊断治疗及预后判断 [J]. 中华胸心血管外科杂志，2014，30 (8)：499–501，509.]

[22] Gu B，Burt BM，Merritt RE，et al. A dominant adenocarci-

noma with multifocal ground glass lesions does not behave as advanced disease [J]. Ann Thorac Surg,2013,96(2):411–418.

[23] Tsutsui S,Ashizawa K,Minami K,et al. Multiple focal pure ground-glass opacities on high-resolution CT images: Clinical significance in patients with lung cancer [J]. AJR Am J Roentgenol,2010,195(2):W131–W138.

[24] Chung JH,Choe G,Jheon S,et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread[J]. J Thorac Oncol,2009,4(12):1490–1495.

[25] Carretta A,Ciriaco P,Melloni G,et al. Surgical treatment of multiple primary adenocarcinomas of the lung [J]. Thorac Cardiovasc Surg,2009,57(1):30–34.

[26] Chang FY,Wang HW,Liu FC,et al. Solitary pulmonary nodules:a report of 100 cases[J]. Journal of Shanxi Medical University,2012,43(5):363–365.[常飞云,王宏伟,刘富才,等. 孤立性肺结节 100 例临床分析[J].山西医科大学学报,2012,43(5):363–365.]

[27] Stiles BM,Schulster M,Nasar A,et al. Characteristics and outcomes of secondary nodules identified on initial computed tomography scan for patients undergoing resection for primary non-small cell lung cancer[J].J Thorac Cardiovasc Surg,2015,149 (1):19–24.

[28] Xiao J,Wu Y. Multiple focal pure ground-glass opacities on HRCT images:clinical significance in patients with lung cancer [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi,2012,15(11):663–666.

[29] Lim HJ,Ahn S,Lee KS,et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules ≥10 mm in diameter at CT scan: histopathologic comparisons and prognostic implications[J]. Chest,2013,144(4):1291–1299.

[30] Park CM,Goo JM,Lee HJ,et al. Nodular ground-glass opacity at thin-section CT：histologic correlation an d e-valuation of change at follow-up [J]. Radiographics,2007,27(2):391–408.

[31] Fan L,Liu SY,Li QC,et al. Multidetector CT features of pulmonary focal ground-glass opacity:differences between benign and malignant [J]. Br J Radiol,2012,85(1015):897–904.

[32] Shimada Y,Saji H,Otani K,et al. Survival of a surgical series of lung cancer patients with synchronous multiple ground-glass opacities,and the management of their residual lesions [J]. Lung Cancer,2015,88(2):174–180.

[33] Chung JH,Choe G,Jheon S,et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread[J]. J Thorac Oncol,2009,4(12):1490–1495.

《中国肿瘤》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统(http://www.chinaoncology.cn),作者登录网站后,请在左上角选择《中国肿瘤》,选中后进入首页,首次投稿作者请先注册,在完成稿件上传、作者信息填写等程序后,请您在网站首页(http://www.chinaoncology.cn)“下载中心”栏中下载《中国肿瘤》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”,填写后 1 周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部,本刊确认收到上述材料后,该文稿才能进入审稿编辑流程。