

CT 值鉴别纯磨玻璃密度的肺原位腺癌与微浸润腺癌的价值

杨海¹, 陈盈², 李欣², 郑海红², 吴娟¹, 王官良², 樊树峰², 谢继承²

(1. 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院, 浙江台州 318500;

2. 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院, 浙江台州 317000)

摘要: [目的] 探讨平扫 CT 值对表现为纯磨玻璃密度的肺原位腺癌 (AIS) 和微浸润腺癌 (MIA) 的鉴别诊断价值。 [方法] 回顾性分析表现为纯磨玻璃密度的肺原位腺癌 32 例、微浸润腺癌 45 例的术前资料, 比较两组病例平扫 CT 值, 并通过 ROC 曲线确定两组病例 CT 值的最佳截断点。 [结果] 原位腺癌与微浸润腺癌的 CT 值不同 ($-595.37 \pm 79.49 \text{Hu}$ vs $-497.62 \pm 121.08 \text{Hu}$; $Z = -3.406$, $P < 0.05$), CT 值对于原位腺癌与微浸润腺癌的诊断价值较好 (曲线下面积 0.729, 95%CI: 0.618~0.839, $P < 0.05$), -491.55Hu 为 AIS 与 MIA 的最佳 CT 值截断点 (灵敏度为 48.9%, 特异性为 93.7%)。 [结论] 平扫 CT 值对于肺原位腺癌和微浸润腺癌的诊断有一定指导意义, 当 CT 值 $> -491.55 \text{Hu}$ 时, 病灶为 MIA 可能性大; 当 CT 值 $< -491.55 \text{Hu}$ 时, 病灶为 AIS 可能性大。

关键词: 肺肿瘤; 原位腺癌; 微浸润腺癌; 体层摄影术, X 线计算机

中图分类号: R734.2 文献标识码: B 文章编号: 1671-170X(2017)02-0121-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.02.B009

The CT Value in Differentiating Lung Adenocarcinoma in Situ (AIS) with Minimally Invasive Adenocarcinoma (MIA) Manifesting as Pure Ground-glass Opacity

YANG Hai¹, CHEN Ying², LI Xing², et al.

(1. Enze Hospital of Taizhou Enze Medical Center, Taizhou 318500, China; 2. Taizhou Hospital of Taizhou Enze Medical Center, Taizhou 317000, China)

Abstract: [Objective] To explore the CT value in differentiating lung adenocarcinoma in situ (AIS) with minimally invasive adenocarcinoma (MIA) manifesting as pure ground-glass opacity, and to provide guidance for the diagnosis of AIS and MIA. [Methods] The preoperative CT data of 32 AIS and 45 MIA were analyzed retrospectively, compared their plain scan CT value, and found the best cut-off on ROC curve in the two groups. [Results] The CT value between AIS and MIA was different ($-595.37 \pm 79.49 \text{Hu}$ vs $-497.62 \pm 121.08 \text{Hu}$, $Z = -3.406$, $P < 0.05$), the CT value was a good indicator to distinguish AIS and MIA (area under the ROC was 0.729, 95%CI: 0.618~0.839, $P < 0.05$), and the CT value of -499.51Hu was the best cut-off for AIS and MIA (sensitivity was 48.9%, specificity was 93.7%). [Conclusion] The CT value may be benefit to diagnosis the lung adenocarcinoma in situ (AIS) and minimally invasive adenocarcinoma (MIA) which manifested as pure ground-glass opacity. The lesion's CT value bigger than -499.51Hu is more likely to be MIA; while the lesion's CT value smaller than -499.51Hu is more likely to be AIS.

Subject words: lung neoplasms; lung adenocarcinoma in situ; minimally invasive adenocarcinoma; Tomography, X-ray computed

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势。全国肿瘤登记中心 2014 年发布的数据显示, 2010 年, 我国新发肺癌病例 60.59 万例 (男性 41.63 万例, 女性 18.96 万例), 居恶性肿瘤首位 (分别居男性首位, 女性第 2 位), 占恶性

肿瘤新发病例的 19.59% (男性 23.03%, 女性 14.75%)。有研究显示, 在高危人群中检出的肺结节中恶性占 10%, 其中多为腺癌, 发病率约为 1%^[1]。早期肺癌在 CT 上常表现为磨玻璃结节 (ground-glass nodule, GGN), 即肺窗上呈密度轻度增高且边缘清楚, 区域内支气管、血管可见。

2011 年, 美国联合欧洲对肺腺癌进行国际多学科病理分型, 将肺腺癌分为浸润前病变、微浸润腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma, MIA) 及浸润性腺

基金项目: 浙江省台州市科技局 A 类项目 (14SF03); 浙江省自然科学基金 (LY13H180010); 浙江省医药卫生基金 (2013KYA223)

通讯作者: 谢继承, 主任医师, 学士; 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院放射科, 浙江省临海市西门街 150 号 (317000); E-mail: xiejc@enzemed.com

收稿日期: 2016-08-02; **修回日期:** 2016-09-09

癌^[2]。浸润前病变分为不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)和原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)。术前准确区分 AIS 和 MIA 有重要临床意义。AIS 可随访而不急于手术切除,以排除不典型腺瘤样增生或其他良性病变,避免了过度治疗,也不影响患者的生存率。MIA 需及时手术切除,以防止发展为浸润性癌及远处转移,后两者将显著降低患者生存率。国内外多位学者的研究显示,当 GGN 病灶内出现实性成分,病灶为 MIA 或浸润性腺癌的可能性显著大于 AIS^[3-6],而如何鉴别表现为纯磨玻璃密度的 AIS 和 MIA,则是临床工作中的一大难点。本研究通过回顾性分析测量表现为纯磨玻璃密度的 AIS 与 MIA 的 CT 值,探讨两者平扫 CT 值的差异,为鉴别诊断提供指导。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾性收集我院 2014 年 5 月至 2016 年 2 月所有经手术病理证实的 AIS 36 例和 MIA 55 例患者的 CT 资料和临床资料,排除含实性成分的 10 例 MIA 和 4 例 AIS,最后入组表现为纯磨玻璃密度的 AIS 32 例、MIA 45 例;AIS 组男性 13 例,女性 19 例,年龄 30~68 岁,平均年龄 53.56±8.65 岁,病灶大小 10.58±5.64cm, MIA 组男性 12 例,女性 33 例,年龄 28~74 岁,平均年龄 53.20±11.17 岁,病灶大小 9.97±3.47cm。

1.2 仪器和方法

所有受检者术前均行高分辨率 CT (HRCT)检查,均在宝石能谱 CT (High Definition Discovery CT750HD, GE Healthcare)上进行扫描;扫描参数:螺距 0.984,准直宽度 32mm×1.25mm,扫描层厚 5mm,管电压 120kV,自动管电流,FOV 35cm,转速 0.6s/r。且均在常规 HRCT 扫描基础上行靶扫描,螺距 0.984,准直宽度 32mm×1.25mm,扫描层厚 0.625mm,管电压 140kV,自动管电流,FOV 20cm,转速 0.6s/r。所有结节均行三维重建,重建层厚 0.625mm。所有图像均为平扫获得,未注射对比剂。

1.3 图像分析

由 2 名放射学副主任医师采用盲法独立阅片,在 3 兆像素医疗显示器上多平面重建选取尽可能相

同的感兴趣区大小测量病灶 CT 值。取 2 名医师观察结果的平均值,对于结果出入较大的病例共同阅片,直至结果一致。

1.4 统计学处理

应用 SPSS22.0 统计学软件对所得数据进行分析。先检验两组病灶 CT 值样本均数是否相同,首先检验方差齐性及是否符合正态分布,若符合正态分布且方差齐则采用成组 *t* 检验分析;若方差不齐或非正态分布,则行两独立样本资料的秩和检验;根据结果绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC),获得不同截点时曲线下面积、灵敏度、特异性,选取曲线下面积最大时图中最左上方点所对应的值为最佳截断点。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

77 例 AIS 或 MIA 以圆形或类圆形为主,除一个 AIS 病灶最大径为 2.1cm 外,余病灶均小于 2.0cm。

2.1 原位腺癌与微浸润腺癌 CT 值的比较

两组病灶的平扫 CT 值不同,32 例 AIS 的 CT 值最大为 -436.4Hu,最小为 -775.5Hu,平均为 -595.37±79.49Hu (Figure 1);45 例 AIM 的 CT 值最大为 -241.6Hu,最小为 -678.9Hu,平均为 -497.62±121.08Hu (Figure 2);两组数据不满足正态分布($P<0.05$),故采用两独立样本资料比较的秩和检验,AIS 与 MIA 的 CT 值存在统计学差异($Z=-3.406, P<0.05$)。

2.2 ROC 曲线分析

ROC 曲线(Figure 3)提示 CT 值对于两者的鉴别诊断价值较好(曲线下面积为 0.729,95%CI:0.618~0.839, $P<0.05$),-491.55Hu 为 AIS 与 MIA 的最佳 CT 值截断点,灵敏度为 48.9%,特异性为 93.7%,即当 CT 值 > -491.55Hu 时,病灶为 MIA 可能性大;当 CT 值 < -491.55Hu 时,病灶为 AIS 可能性大。

3 讨论

近几十年来肺癌的病理学类型发生了显著变化,肺腺癌的发病率也明显上升。目前,腺癌约占肺癌发病数的一半,2004 年的分类已不能很好地反映肿瘤分子生物学、病理学、影像学的新进展,也不能

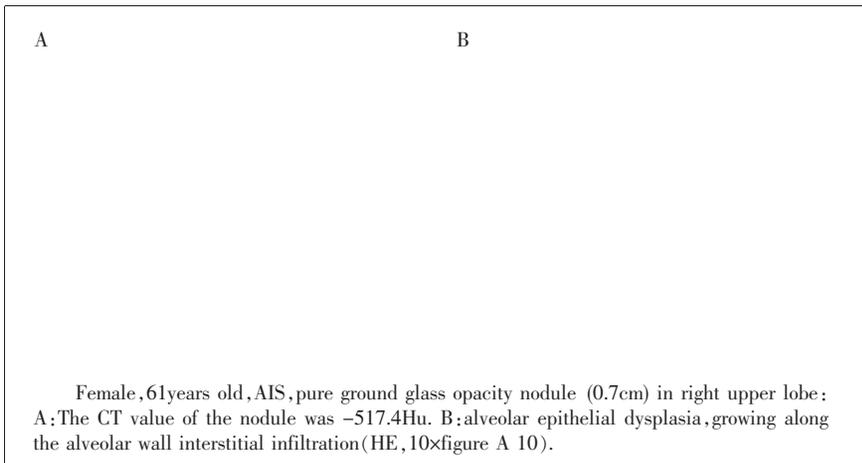


Figure 1 The CT and pathological images of patients with AIS

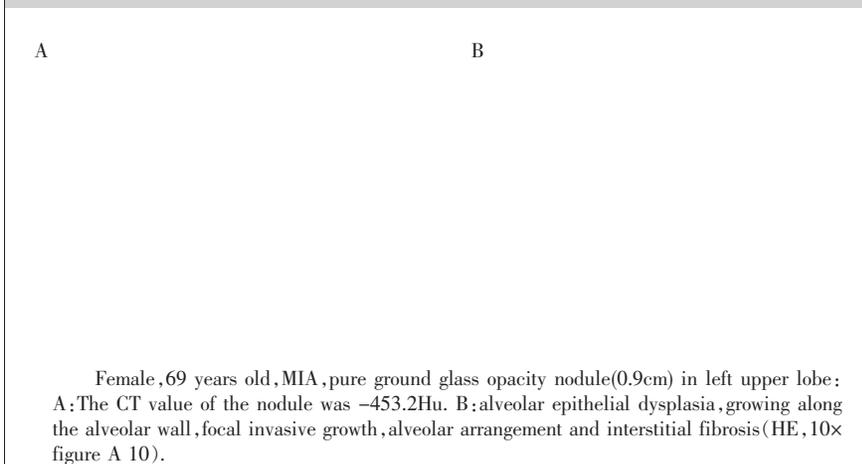


Figure 2 The CT and pathological images of patients with MIA

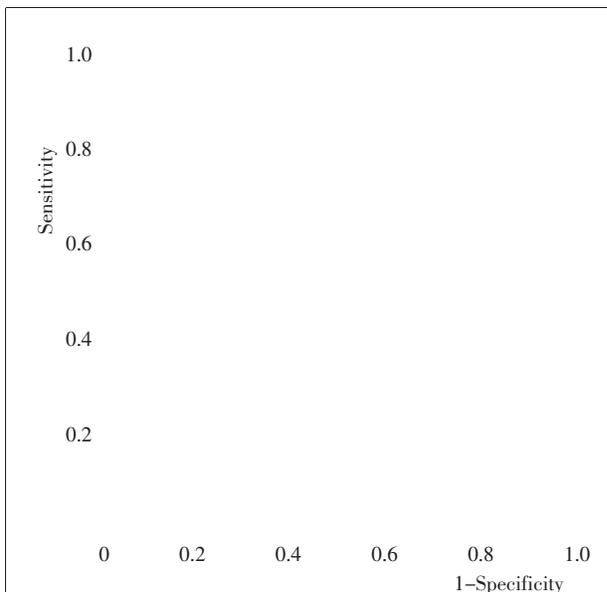


Figure 3 The ROC curve of CT diagnosis in AIS and MIA

满足临床治疗和预测的需要。肺腺癌国际多学科病理新分型不仅考虑了病理学表现,还结合了临床、影像、分子遗传学等学科内容。新分型取消了“细支气管肺泡癌”这个名词,增加了“AIS”和“MIA”的概念^[1]。AIS 显微镜下见肺泡结构存在,肺泡间隔增厚,间质增生,细胞呈立方或柱状,核异型性不显著,无分层现象。MIA 病理表现为伏壁样生长为主的病灶,浸润表现为肿瘤细胞穿透基底膜,浸润纤维间质,细胞出现分层现象,排列成腺泡样、乳头状、微乳头状或实体型,但最大浸润范围 $\leq 5\text{mm}$,肿瘤周围见纤维化改变。与 AIS 一样,MIA 无淋巴结转移,无血管或胸膜受累^[7]。

本研究通过测量病灶平扫时的 CT 值,为鉴别表现为纯磨玻璃密度的 AIS 和 MIA 提供依据。在研究过程中发现,多数病灶内可见肺血管穿过,故在测量 CT 值时通过多平面重组或其他方法排除血管影的干扰。故本研究所有病例均行多平面重建,尽量

排除血管的影响,并在测量 CT 值过程中,选取尽可能相同的感兴趣区大小,以保证结果的可靠性。肺腺癌为多基因成分,若通过支气管镜或穿刺活检易出现误诊,本研究中所有病例均行手术切除,病理结果准确。

从 AAH、AIS 发展为 MIA 是一个多基因参与的连续进展的动态过程,AAH 通常小于 0.5cm;最初的肺腺癌是 AIS,是纯磨玻璃结节,肿瘤组织生长,局部密度增高出现侵袭性,逐渐发展为 MIA^[8]。为了能在术前判断肿瘤的侵袭性及预后,既往学者进行了大量研究,发现肿瘤大小^[3,9]、实性成分大小^[10]、病理侵袭性成分大小、磨玻璃成分比例^[5]等对判断肿瘤的预后有一定指导意义,且发现 MIA 相比 AIS 更容易出现实性成分^[3-6],但对于表现为纯磨玻璃密度的 AIS 与 MIA 却研究甚少,且临床鉴别较为困难。本研究发现表现为纯磨玻璃密度的 AIS 与 MIA 平扫时 CT 值不同($Z=-3.406, P<0.05$)。根据结果绘制 ROC 曲线,获

得不同截断点下曲线下面积、灵敏度及特异性,结果提示 CT 值对于两者的鉴别诊断价值较好(曲线下面积为 0.729, 95%CI: 0.618~0.839, $P < 0.05$), -491.55Hu 为 AIS 与 MIA 的最佳 CT 值截断点(灵敏度为 48.9%, 特异性为 93.7%), 即当 CT 值 $> -491.55\text{Hu}$ 时, 病灶为 MIA 可能性大; 当 CT 值 $< -491.55\text{Hu}$ 时, 病灶为 AIS 可能性大。本研究与 Jiang 等^[11]研究发现 -632Hu 为不典型腺瘤样增生与原位腺癌的 CT 值截断点类似。

探究 AIS、MIA 病例 CT 值差异的原因, 从组织病理表现来分析, AIS 时期肿瘤细胞最初是沿着原有的肺泡壁架构生长的, 肺泡结构未破坏, 肿瘤组织内部的结构很均匀, 肿瘤细胞的直径在 $15\mu\text{m}$ 左右, 呈靴钉状单层排列, 肺泡间隔增厚非常接近, 一般在 $25\sim 40\mu\text{m}$, 加上相应的肺泡壁增厚至 $50\sim 60\mu\text{m}$ 左右, 而肺泡腔的直径在 $200\mu\text{m}$ 左右, 所以整体上空气含量常在 50%~60%, 而正常肺组织的空气含量大约是 90%, 所以磨玻璃区的 CT 值会在 $-650\sim -500\text{Hu}$ 左右; 随着病变进展到 MIA 阶段, 整体肿瘤细胞与肿瘤组织密集度上升, 肿瘤性肺泡腔内脱落细胞积聚增多, 局部出现空气含量较少的区域, 使得肿瘤整体空气含量少于 50%, 整体 CT 值常在 $-500\sim -350$ 之间, 而当肿瘤组织的生长超过血供的增加时, 供养不足使得肿瘤细胞无法维持细胞结构和功能, 从而转变为需氧量很少的纤维组织, 在病理组织切片上, 可以看到从上皮细胞到典型的纤维细胞完整的形态过渡谱系, 即所谓的肿瘤细胞上皮间质转化, 纤维组织的形成也会使得 MIA 整体病灶 CT 值较 AIS 高, Suzuki 等^[12]的研究也提示, 肺癌内的纤维化程度与病期呈正比, 而与预后呈反比。

本研究通过测量病灶平扫 CT 值, 结果提示当 CT 值 $> -491.55\text{Hu}$, 病灶为 MIA 可能性大; 当 CT 值 $< -491.55\text{Hu}$, 病灶为 AIS 可能性大, 对表现为纯磨玻璃密度的 AIS 与 MIA 的鉴别诊断提供了依据, 可以为临床术前鉴别诊断提供参考, 但亦存在不足之处: ①本研究为回顾性研究, 数据为人工测得, 可能存在偏差; ②由于病例有限, 未研究增强扫描与平扫病例的 CT 值差异。

尽管本研究存在一些不足之处, 但本研究结果仍可以为临床工作提供一定的指导, 对表现为纯磨玻璃密度的 AIS 与 MIA 的诊断提供一定的帮助, 更为精确的方法有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Transient part-solid nodules at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules[J]. *Radiology*, 2012, 255(1): 242-251.
- [2] 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.
- [3] Xiao SM, Zhang Y, Qiang JW, et al. Ultra-high-resolution computed tomography (UHRCT) in differentiating between lung adenocarcinoma in situ (AIS) and minimally invasive adenocarcinoma (MIA) [J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2014, 41(3): 285-290. [肖时满, 张玉, 强金伟, 等. 超高分辨率 CT (UHRCT) 鉴别肺原位腺癌 (AIS) 与微浸润腺癌 (MIA) [J]. *复旦学报*, 2014, 41(3): 285-290.]
- [4] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy[J]. *Chest*, 2014, 145(1): 66-71.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Borczuk AC. Assessment of invasion in lung adenocarcinoma classification, including adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(Suppl 1): S1-S10.
- [8] Min JH, Lee H, 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.
- [9] 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.
- [10] Pan F, Liu Z, Yuan F, et al. Comparative study of focal pulmonary ground glass nodule between findings of high resolution CT and pathology classification of IASLC/ATS/ERS. [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2014, 22(11): 815-819, 823. [潘峰, 刘卓, 袁飞, 等. 肺局限性磨玻璃结节的高分辨率 CT 征象与国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会病理的对照研究 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(11): 815-819, 823.]
- [11] Jiang B, Wang J, Jia P, et al. The value of CT attenuation in distinguishing atypical adenomatous hyperplasia from adenocarcinoma in situ [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2013, 16(11): 579-583.
- [12] Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of the size of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(3): 893-897.