

囊泡型肺癌的研究进展

王成前^{1,2}, 王威²

(1. 滨州医学院, 山东 烟台 264000; 2. 烟台毓璜顶医院, 山东 烟台 264000)

摘要: 肺癌是全球癌症死亡的首位原因, 囊泡型肺癌是一种特殊类型的肺癌, 在临床工作中常被误诊。与普通肺癌相比, 囊泡型肺癌在形成机制、分类、影像学表现、病理、临床特征、基因突变与表达方面有其特殊之处。全文对囊泡型肺癌的研究进展作一综述, 为该病的诊断和治疗提供参考。

关键词: 囊泡型肺癌; 形成机制; 影像学; 病理学; 预后; 基因; 治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)08-0691-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B011

Research Progress of Lung Cancer Associated with Cystic Airspaces

WANG Cheng-qian^{1,2}, WANG Wei²

(1. Binzhou Medical College, Yantai 264000, China; 2. Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China)

Abstract: Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. Lung cancer associated with cystic airspaces is a special type of lung cancer, which is likely to be misdiagnosed clinically. Compared to common types of lung cancer, lung cancer associated with cystic airspaces has unique tumorigenesis mechanism, classification, imaging, pathological and clinical features, and gene mutation and expression. This article reviews the research progress of lung cancer associated with cystic airspaces to provide reference for its diagnosis and treatment.

Subject words: lung cancer associated with cystic airspaces; formation mechanism; imaging; pathology; prognosis; gene; treatment

2021年1月, 国际癌症研究署在美国癌症学会旗下权威杂志《临床医师癌症杂志》发表了最新的全球癌症统计报告, 该报告指出肺癌是全球癌症致死的首位原因, 占癌症致死总数的18%。在我国, 肺癌是最常见的癌种, 约占我国癌症新发病例总数的17.9%^[1]。如果能早期发现并积极干预, 肺癌则可能治愈, 预后较好, 而晚期和转移性肺癌的预后则较差。肺癌可以分为很多类型, 其中囊泡型肺癌是一种特殊类型的肺癌, 本文将对囊泡型肺癌目前相关的研究进展进行综述。

1 囊泡型肺癌的定义

肺癌常表现为肺部的结节或实性肿块, 也有一

些表现为以磨玻璃样或有部分实性特征的亚实性病变, 而囊泡型肺癌则表现为肺部的囊泡性空腔病灶。纵观囊泡型肺癌的研究历程, Womack 和 Graham 于1941年首次提出肺囊泡性病变可能与支气管肺癌相关^[2], Anderson 和 Pierce 于1954年报道了1例支气管肺癌表现为薄壁囊泡的案例^[3]。从那时起, 囊泡型肺癌一度被视为一种罕见的肺癌类型, 其发病率约为3.7%^[4], 与其相关的文献和研究也非常少。近年来, 随着人们体检意识的提高以及螺旋CT在肺部疾病诊断中的常规应用, 囊泡型肺癌在临床中变得更加常见。但由于放射科医生和临床医生对这种肺癌形态的认识不足, 导致囊泡型肺癌有着较高的漏诊率和误诊率, 在荷兰-比利时肺癌筛查实验(NELSON)对肺癌漏诊病例的回顾性审查中, 囊泡型肺癌在漏诊肺癌中占22.7%^[5]。因此, 如何及时正确地诊断囊泡型肺癌是临床面临的新挑战, 熟悉囊

通信作者: 王威, E-mail: annddy@163.com
收稿日期: 2022-06-18; 修回日期: 2022-07-31

泡型肺癌以及规范的诊断和治疗已成为未来研究的重要目标。

2 形成机制

囊泡型肺癌真正的发病机制尚不完全清楚, 1941 年囊泡型肺癌的第一份报告将其归因于先天性畸形^[2], Anderson 和 Pierce 认为囊泡型肺癌是由一层恶性肿瘤细胞沿着先前存在的空洞生长而成^[3]。随后, 很多研究都对囊泡型肺癌的发病机制提出了更多假设^[6-9], 包括: 肿瘤的中央坏死; 肿瘤细胞直接破坏肺泡壁, 受损的肺泡壁融合形成囊性空腔; 其他部位的癌细胞转移至肺原有的囊泡附近等等。还有研究认为囊泡型肺癌与“瓣膜效应”有关, 即肿瘤细胞起源于细支气管上皮, 肿瘤生长并产生大量的纤维组织导致细支气管完全阻塞形成瓣膜, 肿瘤间歇性阻塞细支气管, 随后发生远端肺泡扩张和破裂, 最终导致囊腔内壁或外壁结节形成, 囊腔壁环形增厚^[10]。瓣膜效应现已被广泛认可, 也认为瓣膜效应是囊泡型肺癌的主要致病机制之一。当肺泡腔的脆弱性随着肿瘤的生长而增加, 支气管外组织的拉伸和支气管壁结构的改变也引起不规则的支气管扩张时, 这种效应可能更为明显。在 Fintelmann 等^[11]的研究中, 有 80% 的囊泡型肺癌为周围型, 发生在各肺叶的囊泡型肺癌占比均在 20% 左右; 从 Shen 等^[12]的研究结果来看, 60.2% 的囊泡型肺癌病变发生在外周; Haider 等^[13]报道的病例资料中有 63.6% 的囊泡型肺癌病变位于肺外周。由此可见囊泡型肺癌更有可能主要发生在外围, 瓣膜效应就能很好的解释这一点。

Iwama 等^[14]在报告中表明肺气肿、肺大疱与肺癌风险增加有潜在关联, 在 339 例肺癌患者中, 有 45 例 (13.3%) 肺气肿、肺大疱患者, 吸烟者的肺气肿、肺大疱进展为癌症中有 86.7% 表现为囊泡型肺癌。

3 影像学分类

人们根据囊泡型肺癌主要的影像学表现, 提出了各种分类方案来描述其主要特征, 主要表现为囊性空腔以及伴有结节, 有的可以表现为囊泡壁的增厚, 囊性空腔也可以被软组织完全替代, 囊腔也可见单房性或多房性。在某些情况下, 壁增厚和壁结节也

可能共存。Maki 等^[15]最早在 2006 年按照 CT 影像学表现的不同将囊泡型肺癌分为 3 种类型: I 型为结节或肿块从囊壁突出, II 型为结节或肿块局限在囊腔内, III 型为囊泡壁增厚并沿囊壁延伸。Mascalchi 等^[16]在 Maki 分类的基础上增加了第四种囊泡型肺癌, 即 IV 型: 实性组织和非实性组织混杂的多囊性病变。因为 I 型和 II 型都涉及一个局灶性实性结节, 所以通常认为这两型是可疑肺癌。相反, III 型和 IV 型病变可能更容易被误诊, 因为它们的成像并不典型, 与常见肺癌有明显不同的形态。Shen 等^[12]基于 Mascalchi 等的分类标准, 对囊泡型肺癌进行新的分类: I 型为薄壁型, 平均壁厚小于 2 mm; II 型为厚壁型, 平均壁厚大于 2 mm; III 型为结节型, 囊泡壁带有内生或外生的结节; IV 型为混合型, 实性组织和非实性组织混杂的多囊性病变。他们在研究后认为结节型为最常见的类型, 其次是厚壁型。由于大多数研究采用的是 Mascalchi 等^[16]的分类标准, 在本文中, 若无特殊标注, 也将统一采用 Mascalchi 等分类。

在病变较小的病例中, 明确诊断囊泡型肺癌可能很困难, 穿刺活检会使患者面临气胸等并发症, 在这种情况下, 通过薄层 CT 进行形态评估变得更加重要。囊泡型肺癌在影像学上的表现并不是空洞性的, 而是与结节或囊壁相关的偏心性增厚^[9]。囊泡型肺癌除了其分类标准的影像学表现外, 还会表现出肺癌常见的 CT 征象, 在 Pan 等^[17]的研究中, 发现囊泡型肺癌在 CT 图像中可以表现出分叶征、毛刺征和胸膜凹陷征等。

囊性空泡并不总是存在, 随着时间的推移, 大多数囊泡型肺癌会有新增的结节成分或表现出囊泡壁增厚。在 Mascalchi 等^[16]的研究中, 将最初和随后的 CT 图像进行比较后发现大多数患者的囊泡壁最初很薄, 随着时间的推移而变厚。一部分患者的病变随着周围受累程度的增加, 分型从 I 型病变转变为 III 型病变, 一部分患者因囊泡壁突出结节而从 III 型病变转变为 I 型病变, 有些患者则表现为结节体积增大。随着病变实体成分的增加, 囊腔的体积也会减小, 24 例中有 5 例患者的囊泡腔最终消失, 取而代之的是完全实性的病变, 有的囊腔则随着肿瘤的生长而增大, 这可能与“瓣膜效应”有关。在 Sheard 等^[9]的研究中, 有 1 例患者最初发现时为 I 型囊泡型肺癌, 在后来的随访过程中, 于 45 个月时已经演变为

Ⅲ型;另外1例患者则在36个月时由最初的Ⅳ型病变转变为Ⅲ型病变。Shen等^[12]观察的13例患者中,最初有5例患者的囊泡壁是较薄的,其囊泡壁平均厚度小于2 mm,随着时间的推移,有2例患者的囊泡壁变厚,3例患者由薄壁型转变为结节型。

4 病理特征与预后

2011年国际肺癌研究联合会、美国胸科学会和欧洲呼吸协会联合发布了肺腺癌国际多学科新分类^[18],将肺腺癌分为四大亚型:浸润前病变、微浸润性腺癌、浸润性腺癌和浸润性腺癌变型,浸润性腺癌进一步分为贴壁为主型、腺泡为主型、乳头为主型、微乳头为主型、伴黏液产生的实性为主型腺癌。2015年WHO肺癌分类在沿袭2011年肺癌多学科新分类的同时,融入了更多肺癌的遗传学信息,更加重视免疫组化和分子诊断对肺癌分类的作用^[19]。

大多数研究表明,腺癌是囊泡型肺癌的主要病理学类型,在Mascalchi等^[16]、Fintelmann等^[11]、Haider等^[13]、Snoeckx等^[8]、Farooqi等^[4]5项研究中,腺癌的比例分别高达70.8%、80%、81%、85%和88%。在国际肺癌协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会(IASLC/ATS/ERS)分类中,原位腺癌和微浸润腺癌两种病理类型的患者接受完全切除后,有100%或接近100%的生存率。在浸润性腺癌亚型中,贴壁为主型的浸润性腺癌比其他亚型预后更好^[18]。因此,当肿瘤表现为不同的放射学特征时,识别具有不同侵袭性和不同预后的病理分型在管理和决策中非常重要。

在Shen等^[12]的一项倾向评分匹配分析中,基于Mascalchi等^[16]的分类标准,对囊泡型肺癌进行新的分类。Shen等^[12]在考虑了各亚型的病例数和预后后,排除了鳞状细胞癌,采用两种分类方法对腺癌进行分类。将原位腺癌、微浸润性腺癌和贴壁为主型浸润性腺癌归为高分化组,将黏液性腺癌、腺泡为主型、乳头为主型、微乳头为主型和伴黏液产生的实性为主型定义为中/低分化组。并对117例囊泡型肺腺癌的病理侵袭性与病理类型的关系进行了探索。在囊泡型肺癌薄壁型和厚壁型中,高分化和中低分化的肺腺癌比例相同,均为50%,而在结节型和多囊混杂型中,中低分化型比高分化型更常见(结节型分别为85%和15%;多囊混杂型分别为69.6%和

30.4%)。结节型囊泡型肺癌与中低分化腺癌的相关性更高,囊泡壁内表面不规则也是中低分化腺癌的独立危险因素,换言之,囊壁中实性成分较多和囊壁内表面不规则是中低分化组织学亚型的两个预测因子。与高分化腺癌相比,中低分化腺癌更有可能表现为分叶征和毛刺征(93.8% vs 50.0%)和部分实性成分(93.8% vs 16.7%)。病变的侵袭性与病理最大直径显著相关,高分化组的病理直径为(21.4±5.8) mm,而中低分化组为(34.4±10.7) mm。高分化组病灶的平均CT密度值[(-585.8±84.9) Hu]比低分化组[(-318.0±245.1) Hu]低。在连续的CT随访中,当出现附壁结节、附壁结节的密度和大小增加,以及囊壁增厚,应怀疑是否为囊泡型肺癌。

Shen等^[12]的研究还得出,囊泡型肺癌组的CT病灶和病理组织要比非囊泡型肺癌组大,特别是结节型和多囊混杂型囊泡型肺癌。与非囊泡型肺癌组相比,囊泡型肺癌组中腺癌的比例更高,且主要以贴壁为主型、腺泡为主型和乳头为主型腺癌为主。在所有的囊泡型肺癌中,薄壁型的病理类型更多为早期侵袭前的肺腺癌,大多数多囊混杂型为贴壁为主型、腺泡为主型和乳头为主型腺癌。

癌症高危患者当囊泡壁逐渐增厚或出现结节时应被视为可疑病变,需要进一步监测或检查以排除早期肺癌。Shen等^[12]研究了各类型囊泡型肺癌的生存率,并与非囊泡型肺癌进行对比后得出,薄壁型囊泡型肺癌的生存率高于结节型囊泡型肺癌和非囊泡型肺癌,囊泡型肺癌的3年无复发生存率高于非囊泡型肺癌,在4种类型的囊泡型肺癌中,薄壁型的生存率最高,而结节型的生存率最低。他们还探索了病变体积和病理直径与3年无复发生存率的相关性,研究得出厚壁型和结节型的病变体积和病理直径与3年无复发生存率显著相关。Iwama等^[14]的研究中囊泡型肺癌的中位总生存期为311.5 d,略低于非囊泡型肺癌的423 d。Shinohara等^[20]报道,囊泡型肺癌患者的总体生存率高于非囊泡型肺癌患者。由此可见,如果肿瘤在早期切除,囊泡型肺癌患者的术后生存率与非囊泡型肺癌患者的术后生存率相当。

研究者应该要熟悉囊泡型肺癌的CT影像发展过程,囊泡型肺癌的早期诊断和早期治疗可能改变疾病转归。通过Farooqi等^[4]和Haider等^[13]的研究均可以看出,囊性空泡在中位时间35个月后出现壁结

节或壁的增厚。Jung 等^[21]的研究结果与上述两项研究类似,从第一次发现囊性空泡到出现实体结节的中位时间为 39.1 个月。Fintelmann 等^[11]报道,囊性空泡出现壁结节的中位时间为 25 个月,附壁结节的中位倍增时间为 250 d,囊泡壁厚的中位倍增时间为 188 d,首次观察到囊性空泡与肺癌诊断之间的中位时间为 25.5 个月。因此,有壁增厚的囊性空泡需要定期监测。

Toyokawa 等^[22]对囊泡型肺癌和非囊泡型肺癌患者进行统计分析后显示,囊泡型肺癌好发于男性,与吸烟史密切相关,与非囊泡型肺癌相比有更强的胸膜侵犯和血管侵袭能力,其病理分期更晚。使用 Log-rank 检验对两组的生存曲线进行比较,显示囊泡型肺癌患者的无病生存期明显短于非囊泡型肺癌。

5 基因突变与表达

Fintelmann 等^[11]对囊泡型肺癌患者的基因突变分析后显示, KRAS 突变是其主要改变。在西方人群中大约 25% 的肺癌患者发生 KRAS 突变,在 Fintelmann 研究中则有 64% 的囊泡型肺癌患者携带 KRAS 突变,其中 G12C 是最常见的亚型。在 4 例鳞状细胞癌中,其他突变分别与 DDR2、PIK3CA、TP53、FGFR1 和 EGFR 扩增有关。这一发现是非常重要的,因为 KRAS 突变与总体生存率下降有关^[23]。在 Shen 等^[12]的研究中,分析了 123 例囊泡型肺癌患者,有 52.9% 的病例出现 EGFR 突变,只有少数厚壁型和结节型囊泡型肺癌中出现 KRAS 突变。Guo 等^[24]对 8 例囊泡型肺癌的分析中,出现了 3 例 EGFR 突变,但未见 KRAS 突变。这种结果可能是由于种族的差异导致的,因为 EGFR 突变是亚洲恶性肿瘤人群中最常见突变类型^[25]。

Toyokawa 等^[22]研究了囊泡型肺癌中 PD-L1 的表达情况,并与非囊泡型肺癌进行对比发现:囊泡型肺癌与 PD-L1 表达密切相关,在所有的研究对象中,有 11.1% 非囊泡型肺癌患者 PD-L1 表达阳性,而囊泡型肺癌患者中表达 PD-L1 的比例高达 54.8%, PD-L1 除了在包括肺癌在内的几种癌症中作为预后预测因子的临床作用外,PD-L1 的表达也是预测免疫检查点抑制剂如纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的反应的生物标志物。虽然手术切除仍然是早期非小

细胞肺癌患者治愈率最高的治疗方案,但在大部分切除的患者中,单靠手术并不足以延长无病生存期和总生存期,所以需要新辅助治疗。由于囊泡型肺癌患者比非囊泡型肺癌患者 PD-L1 表达比例更高,因此,使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂辅助治疗囊泡型肺癌可能是可行的。

6 治疗

(1) 手术治疗:根据 Jung 等^[21]提出的囊泡型肺癌逐步推进模型,当囊泡型肺癌进展到Ⅲ期时,囊泡壁的厚度迅速增加,实体亚型和微乳头亚型在病理上的比例增加。因此,这两种形态变化都是侵袭性的警告信号,在随访期间,当在胸部 CT 上观察到这些变化时,应进行手术。

(2) 其他治疗:在 Parisi 等^[26]的研究中报道了 3 例晚期囊泡型肺癌在接受免疫治疗后其影像学的相关变化,其中 1 例 KRAS 突变的Ⅲ型囊泡型肺腺癌的患者,在接受 4 个疗程的顺铂联合培美曲塞化疗加纳武利尤单抗治疗后,观察到其囊泡腔相较之前变得更大、囊泡壁更薄,可能反映了其癌细胞沿着囊泡壁的减少,其总缓解期为 20 个月,无进展生存期为 37 个月。1 例 PD-L1 阳性的Ⅰ、Ⅱ混合型囊泡型肺鳞癌患者,给予 5 个周期的阿替利珠单抗免疫治疗后,其癌结节体积减小、囊壁变薄,无进展生存期为 9 个月。

7 小结

目前,肺癌对人类健康的威胁日益加重。囊泡型肺癌的特殊性驱使研究者们不断研究和探索与其相关的方方面面,目前,已经对囊泡型肺癌的形成机制、分类、影像学表现、组织病理学分型、临床特征和基因突变与表达有了一定的研究和了解,未来研究囊泡型肺癌相关的手术治疗、化学治疗、放射治疗、免疫治疗、靶向治疗等或将成为一种新的趋势。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J

- Clin, 2021, 71(3):209–249.
- [2] Womack NA, Graham EA. Epithelial metaplasia in congenital cystic disease of the lung: its possible relation to carcinoma of the bronchus [J]. *Am J Pathol*, 1941, 17(5): 645–654.
- [3] Anderson HJ, Pierce JW. Carcinoma of the bronchus presenting as thin-walled cysts[J]. *Thorax*, 1954, 9(2): 100–105.
- [4] Farooqi AO, Cham M, Zhang L, et al. Lung cancer associated with cystic airspaces [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(4): 781–786.
- [5] Scholten ET, Horeweg N, de Koning HJ, et al. Computed tomographic characteristics of interval and post screen carcinomas in lung cancer screening [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(1): 81–88.
- [6] Zhang J, Deng H, Wu CC, et al. The mechanism of formation of thin-walled cystic lung cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(14): e15031.
- [7] Meng SS, Wang SD, Zhang YY, et al. Lung cancer from a focal bulla into thin-walled adenocarcinoma with ground glass opacity-an observation for more than 10 years: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(11): 2312–2317.
- [8] Snoeckx A, Reyntiens P, Pauwels P, et al. Molecular profiling in lung cancer associated with cystic airspaces[J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76(2): 158–161.
- [9] Sheard S, Moser J, Sayer C, et al. Lung cancers associated with cystic airspaces: underrecognized features of early disease[J]. *Radiographics*, 2018, 38(3): 704–717.
- [10] Tan Y, Gao J, Wu C, et al. CT characteristics and pathologic basis of solitary cystic lung cancer [J]. *Radiology*, 2019, 291(2): 495–501.
- [11] Fintelmann FJ, Brinkmann JK, Jeck WR, et al. Lung cancers associated with cystic airspaces: natural history, pathologic correlation, and mutational analysis[J]. *J Thorac Imaging*, 2017, 32(3): 176–188.
- [12] Shen Y, Zhang Y, Guo Y, et al. Prognosis of lung cancer associated with cystic airspaces: a propensity score matching analysis[J]. *Lung Cancer*, 2021, 159: 111–116.
- [13] Haider E, Burute N, Harish S, et al. Lung cancer associated with cystic airspaces: characteristic morphological features on CT in a series of 11 cases[J]. *Clin Imaging*, 2019, 56: 102–107.
- [14] Iwama E, Okamoto I, Yabuuchi H, et al. Characteristics of smoking patients with lung cancer with emphysematous bullae[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1586–1590.
- [15] Maki D, Takahashi M, Murata K, et al. Computed tomography appearances of bronchogenic carcinoma associated with bullous lung disease [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2006, 30(3): 447–452.
- [16] Mascalchi M, Attinà D, Bertelli E, et al. Lung cancer associated with cystic airspaces[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(1): 102–108.
- [17] Pan X, Wang H, Yu H, et al. Lung cancer associated with cystic airspaces: CT and pathological features[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(6): 3960–3964.
- [18] 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.
- [19] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243–1260.
- [20] Shinohara S, Sugaya M, Onitsuka T, et al. Impact of the favorable prognosis of patients with lung cancer adjoining bullae[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(6): 3289–3297.
- [21] Jung W, Cho S, Yum S, et al. Stepwise disease progression model of subsolid lung adenocarcinoma with cystic airspaces[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(11): 4394–4403.
- [22] Toyokawa G, Shimokawa M, Kozuma Y, et al. Invasive features of small-sized lung adenocarcinoma adjoining emphysematous bullae [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(2): 372–378.
- [23] Izar B, Zhou H, Heist RS, et al. The prognostic impact of KRAS, its codon and amino acid specific mutations, on survival in resected stage I lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9): 1363–1369.
- [24] Guo J, Liang C, Sun Y, et al. Lung cancer presenting as thin-walled cysts: an analysis of 15 cases and review of literature[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(1): e105–e112.
- [25] Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M. High-grade lung adenocarcinomas with micropapillary and/or solid patterns: a review [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(4): 317–323.
- [26] Parisi C, Lamberti G, Zompatori M, et al. Evolution of cystic airspaces lung lesions on immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000502.