

论 著

基于HRCT影像学表现对磨玻璃肺结节腺癌浸润程度的鉴别诊断

1.江门市中心医院放射科 (广东 江门 529070)

2.江门市中心医院核医学科

(广东 江门 529070)

3.江门市中心医院病理科 (广东 江门 529070)

陈相猛¹ 张嘉瑜¹ 段晓蓓²孙丽霞³ 李荣岗³ 谭国强¹张朝桐¹ 龙晚生^{1,*}

【摘要】目的 分析HRCT影像学特征对磨玻璃肺结节(GGN)微小浸润性腺癌(MIA)与浸润性腺癌(IA)的鉴别诊断价值。方法 回顾性收集和分析2017年2月至2019年9月经病理组织证实和术前HRCT表现为GGN的患者共152例,其中男50例,女102例;年龄范围19~81岁,平均年龄(53.5±12.3)岁。将患者临床资料和影像学表现分别进行单因素分析;筛选有统计学差异的变量,纳入二元Logistic回归分析并建立诊断模型,使用ROC曲线确定最佳诊断阈值。结果 MIA组75例,其中男18例,女57例,平均年龄(49.7±12.4)岁;IA组77例,其中男32例,女45例,平均年龄(57.2±11.1)岁。MIA组与IA组在患者性别、年龄、结节径线、形态、分叶征、毛刺征、空泡征、空气支气管征、胸膜牵拉征之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。二元Logistic回归分析结果径线为IA组的独立危险因素,OR值为1.404(95%CI: 1.199~1.645; $P<0.001$)。ROC曲线分析显示径线10.0mm时为最佳诊断阈值,曲线下面积为0.857,灵敏度、特异度和准确度分别为72.7%、82.7%和77.6%。结论 HRCT影像学表现有助于GGN腺癌浸润程度的诊断。结节径线是预测肺腺癌为IA的独立危险因素,径线大于10.0mm更倾向于IA,有助于临床诊疗策略的制定。

【关键词】磨玻璃结节; 肺肿瘤; 腺癌; 浸润; 计算机断层成像

【中图分类号】R734.2; R445.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.06.022

High-resolution Computed Tomography Features of Pulmonary Ground Glass Nodules for Distinguishing Degree of Adenocarcinomas

CHEN Xiang-meng¹, ZHANG Jia-yu¹, DUAN Xiao-bei², SUN Li-xia³, LI Rong-gang³, TAN Guo-qiang¹, ZHANG Chao-tong¹, LONG Wan-sheng^{1,*}.

1.Department of Radiology, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529070, Guangdong Province, China

2.Department of Nuclear Medicine, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529070, Guangdong Province, China

3.Department of Pathology, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529070, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the application of high-resolution computed tomography (HRCT) features to differentiate minimally invasive adenocarcinoma (MIA) from invasive adenocarcinoma (IA) lesions appearing as pulmonary ground-glass nodules (GGNs). **Methods** From February 2017 to September 2019, a total of 152 patients (50 males and 102 females; age range: 19-81 years; mean age 53.5±12.3) years with surgical and pathological confirmed lung adenocarcinomas appearing as GGNs in HRCT images were analyzed retrospectively. Patient clinical characteristics and HRCT features were recorded and compared using univariate analysis between MIA and IA groups. Logistic regression analysis was used to establish a predictive model between HRCT features and nodule invasiveness. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to assess the diagnostic performance and determined the cutoff values. **Results** There were 75 patients (18 males and 57 females; mean age: 49.7 ± 12.4) years in the MIA group and 77 cases (32 males and 45 females; mean age: 57.2 ± 11.1) years in the IA group. There were significant statistical differences in gender, age, nodule size, sharp, lobulated sign, spiculated sign, bubble lucency, air bronchogram sign, and pleural traction sign between MIA and IA group (all $P<0.05$). Nodule size was an independent risk factor for IA in multi-variation logistic regression analysis (OR value: 1.404; 95% CI: 1.199~1.645; $P<0.001$). The optimum cut-off value size for IA was greater than 10.0 mm in the ROC curve analysis and the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy were 0.857, 72.7%, 82.7% and 77.6%, respectively. **Conclusion** The HRCT features may be helpful in distinguishing pulmonary MIA from IA lesions that manifested as GGN. Nodule size was an independent risk factor, and greater than 10.0mm were more likely to be IA, which will be helpful for surgical pattern selection.

Keywords: Ground Glass Nodules; Lung Neoplasms; Adenocarcinoma; Invasiveness; Computed Tomography

随着CT扫描设备的普及与胸部低剂量CT筛查在胸部体检人群的广泛应用,孤立性肺结节(solitary pulmonary nodules, SPNs)检出率持续升高^[1]。按照SPNs密度的不同,肺结节可以分为磨玻璃肺结节(ground glass nodule, GGN)、部分实性结节(part-solid nodule, PSN)和实性结节(solid nodule, SN)^[2]。GGN定义为密度稍高于周围正常肺实质而内部支气管血管束结构可以分辨的孤立性肺结节^[3-4]。2011年肺腺癌病理新分类指出,GGN的病理组织学基础可以为微小浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)和浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)。但是MIA和IA的临床处理策略和预后生存有明显区别。MIA病灶术后5年生存率较好,而I期IA病灶的5年生存率约为74.6%^[5-6]。IA病灶采用标准肺叶切除术并纵隔肺门系统性淋巴结清扫术, MIA病灶则可以选择微创亚段或楔形肺部切除术,以及纵隔肺门淋巴结活检术^[7]。既往国内外研究报道多关注原发性肺腺癌浸润前病变[包括非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)、原位癌(adenocarcinoma in situ, AIS)和浸润性病变(MIA和

【第一作者】陈相猛,男,副主任医师,主要研究方向:胸部诊断学方向。E-mail: 181970902@qq.com

【通讯作者】龙晚生,男,主任医师,主要研究方向:医学影像诊断和介入治疗。E-mail: jmlws2@163.com

IA)]的鉴别,对表现为GGN的MIA和IA的HRCT鉴别诊断报道相对较少^[8-9]。

本研究通过回顾性收集和分析我院手术完整切除和病理组织学确诊,并且有术前薄层HRCT检查的GGN患者,评估HRCT影像学表现在GGN腺癌浸润程度的鉴别诊断价值,为临床手术方式制定和预后评价提供支撑。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究经江门市中心医院医学伦理委员会批准。回顾性收集2017年2月至2019年9月接受手术切除治疗和病理组织学确诊的原发性肺腺癌患者。

纳入标准:术前1个月内接受胸部HRCT扫描(连续薄层原始图像数据);HRCT图像表现为孤立性GGN病灶;肺窗横断位最大层面结节径线≤3.0cm;患者既往无恶性肿瘤病史,术前未接受穿刺活检或放化疗。排除标准:HRCT肺窗表现为PSN和SN;纤维支气管镜或穿刺活检确诊的患者;图像质量模糊或层厚太厚不能满足影像诊断要求。共纳入152例GGN患者,其中男50例,女102例;年龄范围19~81岁,平均年龄(53.5±12.3)岁。临床病史记录为胸部CT筛查发现103例;入院检查偶然发现33例,胸痛10例,咳嗽6例。

1.2 胸部CT扫描技术 所有检查使用16排 Siemens Somatom Sensation或64排 Toshiba Aquilion One进行胸部CT平扫检查。检查前对患者进行呼吸训练,采取仰卧位,嘱患者深吸气后屏气然后行胸部CT平扫,扫描范围为双侧颈根部至双侧肋膈角以下完整的肺组织范围(包括双侧肾上腺)。扫描参数:管电压120kVp,管电流为自动毫安秒技术,螺距0.875~1.5;准直0.625~2.5mm;视野(field of view, FOV)350mm×350mm;矩阵512×512。扫描图像常规传输到PACS并进行储存。

1.3 肺结节HRCT图像阅读和记录 使用放射科工作站影像浏览器设置肺窗(窗宽1500HU,窗位-550HU)、纵隔窗(窗宽350HU,窗位40HU)进行阅读,从横断位、冠状位及矢状位的连续层面综合观察。由两位放射科高年资诊断医师在不知道病理组织学结果的前提下,独立阅读并记录HRCT影像学特征,意见不统一则协商解决。

记录结节的影像学表现包括:(1)位置;(2)径线(薄层横断位病灶最大层面,分别测量最长径和垂直短径,取平均值,单位:mm);(3)形态(光滑,不光滑);(4)有无出现分叶征、毛刺征、空泡征、空气支气管征、胸膜牵拉征、病灶周围肺气肿等影像学征象^[3,10]。

1.4 病理组织学诊断 手术切除的肺结节病灶常规10%甲醛固定、石蜡包埋、切片,苏木精和伊红(H&E)染色。由两名胸部病理学诊断方向的高年资医生复核病理诊断结果,参考依据为2011年国际肺腺癌分类标准^[5]。浸润前病变是指没有肺基质、血管或胸膜浸润者;浸润性肺腺癌指肿瘤有浸润成分,包括微小浸润性腺癌(微小浸润程度小于5mm)和浸润性腺癌(包括贴壁为主、腺泡为主、乳头型为主等多种亚型)^[5,11]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0统计学软件进行分析。计量数据采用独立样本t检验或Mann-Whitney U秩和检验;计数

数据采用 χ^2 检验或Fisher检验。将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量作为二元Logistic回归的输入变量,回归分析结果显示有统计学差异的参数则是独立危险因素,建立诊断模型并采用ROC曲线分析,最后得到最佳诊断阈值并分别得出诊断模型的灵敏度、特异度和准确度等。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征对比分析 本研究根据纳入及排除标准共收集了152例GGN患者,MIA组75例,IA组77例。MIA组男18例,女57例,年龄范围25~76岁,平均年龄(49.72±12.43)岁。IA组男32例,女45例,年龄范围19~81岁,平均年龄(57.18±11.14)岁。性别和年龄在两组间的差异均具有统计学意义($P=0.021$, $P<0.001$),见表1。

表1 GGN在MIA组与IA组的临床和HRCT影像学征象对比分析

参数		微小浸润组(n=75)	浸润组(n=77)	检验值	P
性别(男/女)		18/57	32/45	5.306	0.021
年龄(岁)		49.72±12.43	57.18±11.14	-3.913	0.000
径线(mm)		7.69±3.20	14.36±8.17	-7.594	0.000
位置	LUL	27	22		
	LLL	6	9		
	RUL	23	23		
	RML	6	8	1.513	0.824
	RLL	13	15		
形态	规则	46	22	16.495	0.000
	不规则	29	55		
分叶	无	58	31	21.518	0.000
	有	17	46		
毛刺	无	70	62	5.459	0.019
	有	5	15		
空泡征	无	71	60	8.947	0.003
	有	4	17		
空气支气管征	无	71	62	7.120	0.008
	有	4	15		
胸膜牵拉征	无	64	53	5.837	0.016
	有	11	24		
周围肺气肿	无	75	72		0.059
	有	0	5		

注:MIA:微小浸润性腺癌;IA:浸润性腺癌;GGN:磨玻璃结节。下同。

2.2 GGN径线和位置对比分析 MIA组径线范围为5.4~19.0mm,平均径线为(7.69±3.20)mm,低于IA组径线(5.8~27mm),平均径线为(14.36±8.17)mm,差异具有统计学意义($P<0.001$);MIA组病灶在肺内位置分布与IA组无明显统计学差异($P=0.824$),见表1。

2.3 GGN影像学特征对比分析 单因素分析得出MIA组与IA组在形态、分叶征、毛刺征、空泡征、空气支气管征、胸膜牵拉征之间差异均具有统计学意义($P<0.001$; $P<0.001$; $P=0.019$; $P=0.003$; $P=0.008$; $P=0.016$)。但是病灶周围肺气肿在两组间的差异无明显统计学意义($P=0.059$)。见表1、图1和图2。

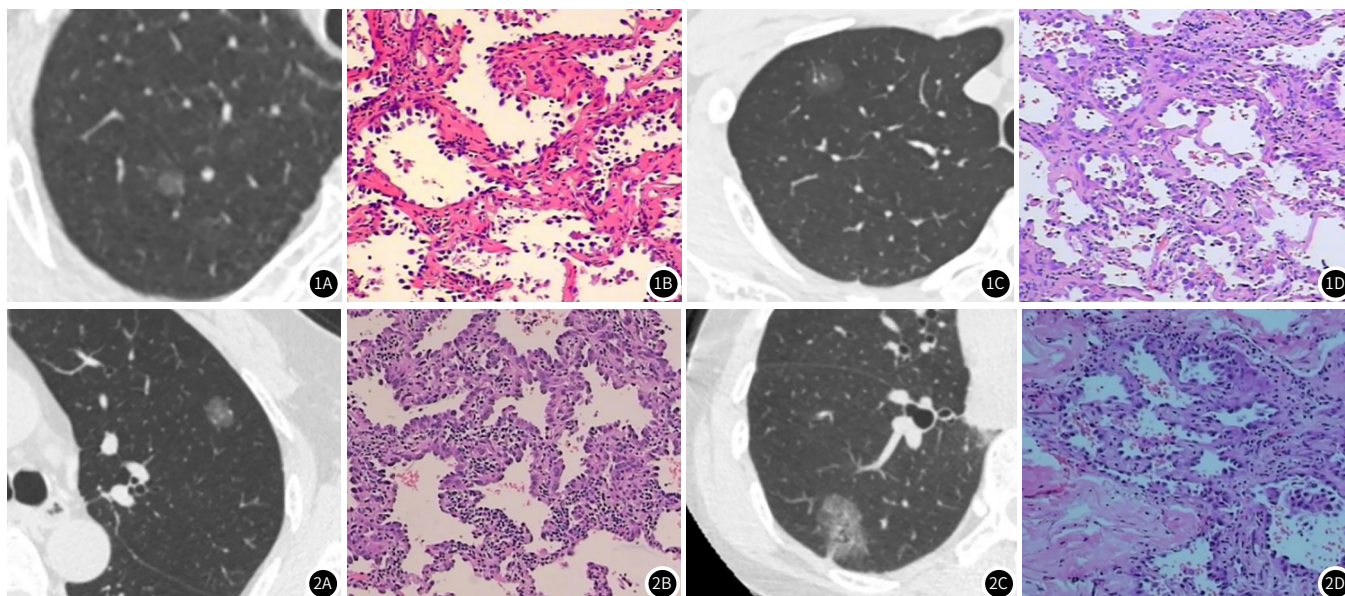


图1 GGN微小浸润性腺癌的CT横断位图像。图1A~1B: 男, 63岁, 右肺上叶GGN, 5.5mm, 边界模糊, 形态规则呈类圆形; 图1C~1D: 男, 31岁, 右肺上叶GGN, 11.6mm, 边界清晰, 形态较规则边缘轻度凹陷。**图2** GGN浸润性腺癌的CT横断位图像。图2A~2B: 男, 54岁, 左肺上叶GGN, 12.0mm, 边界模糊, 形态规则呈椭圆形; 图2C~2D: 女, 55岁, 右肺下叶GGN, 23.5mm, 形态不规则, 出现分叶征和空气支气管征。

2.4 多因素回归分析和模型构建 由表2可知, 径线是预测IA的独立危险因素, OR值为1.404(95%置信区间为1.199~1.645, $P<0.001$)。采用Enter法逐步回归, 最终只有径线纳入回归方程, 回归系数为0.368, Wald值为30.714, $P=0.000$, 回归方程为 $P=1/[1+\exp(-(-3.632+0.368x1))]$ 。以径线进行ROC曲线分析, 曲线下面积为0.857, 最佳诊断界点是10.0mm, 95%置信区间为0.799~0.915, 灵敏度为72.7%, 特异度为82.7%, 准确度为77.6%, 阳性预测值为81.2%, 阴性预测值为74.7%, 见图3。

表2 临床和HRCT影像学特征预测GGN腺癌浸润程度的Logistic回归分析

参数	OR值	P	95%置信区间
年龄	1.007	0.705	0.970~1.045
性别	0.558	0.189	0.233~1.333
径线	1.404	0.000	1.199~1.645
形态	0.966	0.952	0.306~3.048
分叶	1.035	0.956	0.302~3.552
毛刺	1.167	0.840	0.261~5.223
空泡征	1.899	0.387	0.444~8.127
空气支气管征	0.541	0.501	0.090~3.239
胸膜牵拉征	1.329	0.593	0.469~3.766

注: OR: 比值比。

3 讨论

多层螺旋CT扫描应用和胸部CT筛查使得更多的早期肺癌被发现, 而其中又以肺腺癌居多, 占有被检出肺癌的76%。早期肺腺癌在HRCT上多表现为GGN或PSN^[1,12], 研究报道GGN侵袭性较低, 预后较好, 而PSN的侵袭性明显增高^[13]。GGN在病理上可以表现为MIA和IA, 但是两者的临床处理方案完全不同, 正确认识和管理GGN对临床诊治方案非常重要。

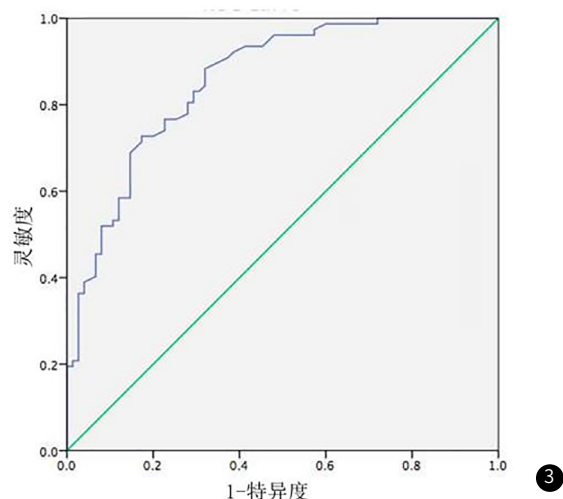


图3 Logistic 回归模型预测GGN腺癌浸润程度的ROC曲线

有研究指出早期肺癌根治切除术应最大程度地保留周围正常肺组织, 推荐肺段、亚段或楔形切除方式, 避免系统性纵隔和肺门淋巴结清扫术, 从而提高患者术后生活质量^[14-15]。所以通过术前CT检查预测肺腺癌病理亚型, 对早期肺癌患者的个体化诊疗策略有重要意义。

本研究纳入了152例GGN患者, 其中MIA 75例, IA 77例, 单因素分析显示两组间的性别、年龄差异均具有统计学意义($P<0.05$), MIA组和IA组的女性发病率均多于男性, 同时IA组患者的平均年龄大于MIA组。早期肺腺癌中女性发病率较高, 同时年龄越大, 发生浸润的可能性越大, 可能与女性被动吸烟比例较高、各种原因导致的空气污染相关, 本研究与既往文献结果一致^[16]。

早期肺癌肿瘤细胞沿着肺泡壁表面增殖, 随着肿瘤生长变化, 逐步填充肺泡腔和浸润肺间质。基于肿瘤细胞分化程度和生长速度的病理机制, MIA多表现为规则的圆形或类圆形, 而IA多表现为不规则形^[17-18]。“毛刺征”是由于肿瘤组织向邻近支气管、淋巴管等间质浸润形成的放射状致密影, 或结缔组织

增生形成的纤维性线条影。本研究单因素分析IA组影像学多表现为不规则形态,分叶征和毛刺征显示比例明显高于MIA组,但多因素回归分析上述征象没有明显统计学差异,与既往研究不完全相符,可能与前期报道使用影像学表现鉴别良恶性肺结节,以及鉴别浸润前病变(AAH和AIS)和浸润性病变(MIA和IA)有关^[9,19]。肿瘤细胞沿着肺泡壁生长,继而侵犯细支气管管壁,使其走行僵硬、扭曲,病变内部发生纤维化反应使支气管管腔被动牵拉扩张从而形成“空气支气管征”。“空气支气管征”有助于判断病灶恶性浸润程度,本研究中“空气支气管征”在IA组中更常见,说明IA组病灶更多地发生肿瘤内纤维化,与文献报道一致^[20]。

本研究中MIA组病灶的径线平均值为(7.69±3.20)mm,明显低于IA组病灶径线平均值(14.36±8.17)mm,差异具有统计学意义,说明随着GGN径线增大,病理等级越高。Zhang等^[8]分析了237例小于20mm的GGN(AIS-MIA 139例, IA 98例),多因素Logistic分析结果认为GGN径线≥12.2mm与IA显著相关。Lee等^[21]研究了272例孤立性肺结节,结果表明浸润前病变的直径显著小于浸润性病变($P<0.05$)。本研究目标是鉴别诊断MIA和IA,多因素分析显示径线是判断腺癌浸润程度的独立危险因素,OR值为1.404(95%置信区间为1.199~1.645, $P<0.001$),最后进行ROC曲线分析,曲线下面积AUC为0.857,最佳诊断界点是10.0mm,灵敏度为72.7%,特异度为82.7%。

本研究局限性:(1)本课题为回顾性设计,样本选择难免存在偏倚,需要增加样本量和外部验证,来证实本研究预测模型的诊断效能稳定性。(2)本研究纳入了两位胸部影像诊断医师阅读的HRCT影像学表现,未包含其他临床特征(吸烟史,肿瘤家族史等)和实验室检查(肿瘤标记物等)指标,下一步拟融合更多的临床参数,从而基于更丰富的指标建立拟合度高的联合模型。

综上,薄层HRCT影像学表现综合评价有助于GGN腺癌浸润程度的鉴别。GGN径线是预测浸润程度的独立危险因素,径线大于10.0mm时更倾向于IA,有助于临床手术方式的选择。

参考文献

- [1] Aberle D R, Adams A M, Berg C D, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (5): 395-409.
- [2] Henschke C I, Yankelevitz D F, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178 (5): 1053-1057.
- [3] Hansell D M, Bankier A A, MIA Mahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging [J]. *Radiology*, 2008, 246 (3): 697-722.
- [4] Chang B, Hwang J H, Choi Y H, et al. Natural history of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan [J]. *Chest*, 2013, 143 (1): 172-178.
- [5] Travis W D, 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 Thoracic Oncol*, 2011, 6 (2): 244-285.
- [6] Zhang J, Wu J, Tan Q, et al. Why do pathological stage IA lung adenocarcinomas vary from prognosis? A clinicopathologic study of 176 patients with pathological stage IA lung adenocarcinoma based on the IASLC/ATS/ERS classification [J]. *J Thoracic Oncol*, 2013, 8 (9): 1196-1202.
- [7] Flores R M, Nicastrì D, Bauer T, et al. Computed tomography screening for lung cancer: Mediastinal lymph node resection in stage IA non-small cell lung cancer manifesting as sub-solid and solid nodules [J]. *Ann Surg*, 2017, 265 (5): 1025-1033.
- [8] Zhang Y, Shen Y, Qiang J W, et al. HRCT features distinguishing pre-invasive from invasive pulmonary adenocarcinomas appearing as ground-glass nodules [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26 (9): 1-8.
- [9] 郭芳芳, 李欣菱, 王欣悦, 等. 亚实性肺结节CT征象在良恶性鉴别及腺癌恶性侵袭程度评估中的价值 [J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21 (6): 451-457.
- [10] Raad R A, Suh J, Harari S, et al. Nodule characterization: subsolid nodules [J]. *Radiol Clin North Am*, 2014, 52 (1): 47-67.
- [11] Travis W D, Brambilla E, Nicholson A G, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung Tumours: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (9): 1243-1260.
- [12] Goo J M, Park C M, Lee H J. Ground-glass nodules on chest CT as imaging biomarkers in the management of lung adenocarcinoma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196 (3): 533-543.
- [13] Nakamura S, Fukui T, Kawaguchi K, et al. Does ground glass opacity-dominant feature have a prognostic significance even in clinical T2aN0M0 lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2015, 89 (1): 38-42.
- [14] Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study [J]. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 2006, 132 (4): 769-775.
- [15] Yoshizawa A, Motoi N, Riely G J, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24 (5): 653-664.
- [16] Heidinger B H, Anderson K R, Nemec U, et al. Lung adenocarcinoma manifesting as pure ground-glass nodules: correlating CT size, volume, density, and roundness with histopathologic invasion and size [J]. *J Thoracic Oncol*, 2017, 12 (8): 1288-1298.
- [17] 张丽, 吴宁, 李蒙, 等. I期浸润性肺腺癌磨玻璃成分定量分析及其与附壁样生长成分的相关性研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39 (4): 269-273.
- [18] 寿毅, 姜建隽, 王海, 等. PET/CT显像恶性单发肺结节边缘征象与所对应区域18F-FDG代谢程度的关系研究 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42 (2): 97-103.
- [19] 高丰, 葛斌俊, 李铭, 等. 不同病理类型肺部磨玻璃结节的CT诊断 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36 (3): 188-192.
- [20] Hu H, Wang Q, Tang H, et al. Multi-slice computed tomography characteristics of solitary pulmonary ground-glass nodules: Differences between malignant and benign [J]. *Thoracic Cancer*, 2016, 7 (1): 80-87.
- [21] Lee S M, Park C M, Goo J M, 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.

(收稿日期: 2020-04-07)