

论 著

同侧多发性亚厘米肺结节影像学特征同临床病理相关研究*

冷雪春¹ 尤振兵¹ 徐克平¹
 韩 东² 张瑞瑞³ 胡忠吾^{1,*}
 李朋玲⁴

- 1.南京医科大学附属淮安一院胸外科 (江苏 南京 223300)
- 2.南京医科大学附属淮安一院影像科 (江苏 南京 223300)
- 3.南京医科大学附属淮安一院病理科 (江苏 南京 223300)
- 4.南京医科大学附属淮安一院呼吸科 (江苏 南京 223300)

【摘要】目的 分析同侧亚厘米多发性肺小结节，影像学特点和临床病理关系。**方法** 收集2016年1月到2022年8月在南京医科大学附属淮安一院行手术切除的40例亚厘米同侧多发肺结节患者的临床资料，分成良性组、腺瘤样增生组、肺癌组，分析影像学特点和临床病理关系。**结果** 40例患者共切除结节100枚，良性结节12枚(12%)，腺瘤样增生(AAH)15枚(15%)，原位癌(AIS)21枚(21%)，微浸润腺癌(MIA)28枚(28%)，浸润性腺癌(IA)24枚(24%)；纯磨玻璃71例(71%)亚实性磨玻璃结节10枚(10%)，实性19枚(19%)；直径大于6mm、和肺组织边界清晰、磨玻璃形态、空泡征、毛刺征在肺癌比例较高($P<0.05$)，实性结节良性可能高。**结论** 亚厘米多发肺小结节高危病变的影像学特征和临床病理存在相关性。

【关键词】 多发性肺结节，亚厘米，CT，诊断，病理

【中图分类号】 R445.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 淮安市卫生健康科研项目 (HAWJ201909)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.015

The Relationship between Imaging and Clinical Pathology of Ipsilateral Multiple Sub Centimeter Pulmonary Nodules*

LENG Xue-chun¹, YOU Zhen-bing¹, XU Ke-ping¹, HAN Dong², ZHANG Rui-rui³, HU Zhong-wu^{1,*}, LI Peng-ling⁴.

- 1.Thoracic Surgery Department, Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 223300, Jiangsu Province, China
- 2.Imaging Department of Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 223300, Jiangsu Province, China
- 3.Department of Pathology, Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 223300, Jiangsu Province, China
- 4.Respiratory Department of Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 223300, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze the imaging characteristics and clinicopathological relationship of ipsilateral subcellular multiple pulmonary nodules. **Method** From January 2016 to August 2022, the clinical data of 40 patients with subccm ipsilateral multiple pulmonary nodules who were surgically resected in Huai'an First Hospital affiliated to Nanjing Medical University were collected and divided into benign group, adenomatous hyperplasia group and lung cancer group. The imaging characteristics and clinicopathological relationship were analyzed. **Results** A total of 100 nodules, 12 benign nodules (12%), 15 adenomatous hyperplasia (15%), 21 carcinoma in situ (AIS), 28 minimally invasive adenocarcinoma (MIA), and 24 invasive adenocarcinoma (IA) were removed in 40 patients; In 71 cases (71%) of pure ground glass, 10 (10%) were sub solid ground glass nodules, and 19 (19%) were solid ground glass nodules; The proportion of lung cancer with diameter greater than 6 mm, clear border with lung tissue, ground glass morphology, vacuole sign and hairpin sign is higher ($P<0.05$), and solid nodules may be more benign. **Conclusion** The imaging characteristics of the high risk pulmonary nodules with the sub centimeter multiple lesions are correlated with the clinical pathology.

Keywords: Multiple Pulmonary Nodules; Sub cm; CT; Diagnosis; Pathology

肺癌是世界上常见疾病，占新确诊肿瘤的1/10，死亡的1/5，每年有220万新确诊患者^[1]。肺癌治疗关键是早期发现早期治疗，才能提高生存率。随着社会经济的发展，CT普及，人工智能的运用，越来越多的肺结节被发现，其中部分是 $\leq 1\text{cm}$ 的多原发性亚厘米结节，确诊为早期肺癌增多，多原发性早期肺癌诊断亦增加^[2]。这类结节通常缺乏典型症状，主要通过胸部CT发现。肺结节诊治中国专家共识^[3]在对多发性结节患者推荐对每个结节进行分别管理。通过影像学特征分析，如大小，密度，内部结节，以及人工智能(Artificial Intelligence, AI)的辅助诊断，对多发性肺结节进行良恶性鉴别。正确评估该类型肺结节的性质，规范化诊疗恶性结节，可减少患者的心理负担、减少漏诊和误诊、提高生存率。目前对多发现肺结节诊疗还未形成统一指南。为此，我们从影像特征和病理角度，探讨同侧亚厘米多发肺小结节诊疗，为高危多发亚厘米结节影像特征提供相关经验。现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2017年6月至2022年8月于南京医科大学附属淮安市第一医院肺外科手术切除同侧亚厘米多发性肺结节患者。

纳入本研究标准：术前完成胸部高分辨率CT检测，有大于1月以上的肺结节随访史，所有肺结节不大于1cm，同侧多发结节患者，临床无淋巴结转移，临床、影像资料完整。排除标准：双侧孤立性结节患者，无法耐受手术患者，既往合并肿瘤史，考虑转移瘤，临床、影像资料不完整患者。

1.2 CT检查方法 所有入组患者接受Siemens Somatom Definition双源64排128层螺旋CT机胸部CT扫描，采用CARE Dose4D扫描条件：管电压80~140 kV，管电流60~100 mA，层厚为5 mm，层间距5 mm。所有受检者仰卧于检查床上，指导呼吸配合检查，扫描范围包括整个肺野，病灶的原始采集资料按1 mm标准算法重建后传到Siemens双源CT专用后处理软件SyngoVia工作站进行多平面重组、容积再现、最大密度投影等方法重组以利于观察病灶的特点。

1.3 手术方法

1.3.1 定位亚厘米结节 亚厘米结节依据解剖位置叶裂线、肺段面，胸膜凹陷等特征术中直接定位切除。对于无法通过解剖标记定位的亚厘米结节，术前行CT下hookwire+亚甲蓝定位，需要定位两个结节的患者位置较浅表的行亚甲蓝染色，另外一处结节行hookwire+亚甲蓝定位。定位具体方法^[4]：术前肌肉注射地佐辛5 mg止痛，确定结节的

【第一作者】 冷雪春，男，主治医师，主要研究方向：肺癌、食管癌。E-mail: lengchunxue1990@163.com

【通讯作者】 胡忠吾，男，副主任医师，主要研究方向：肺癌、食管癌治疗。E-mail: kfmfp34@163.com

确切位置，选择合适体位，在CT薄层扫描引导下放置体表标志，选择进针最佳路径、角度和深度，消毒麻醉后，用Hookwire定位套针(PAJUNK, Mammography, Germany, 20GX100 / 120mm)行经皮肺穿刺，重复CT扫描，确认针尖位于病灶内或病灶周围1 cm以内，拔出钢丝，回抽无血，注入利多卡因1mL+亚甲蓝1mL，对需要钢丝定位的结节，继续推进套针10 mm，释放钢丝前端倒钩后拔出套管，轻拉钢丝有阻力感提示释放成功，再次扫描CT观察定位效果，显示亚甲蓝染色区域覆盖结节及周围肺组织，钢丝前端展开成钩状，顶端越过结节10 mm，紧贴体表弯曲钢丝，无菌纱布宽松固定。

1.3.2 手术方法 患者健侧卧位，双腔气管插管，单肺通气，根据病灶位置、年龄、肺功能选择合适的手术方案，优势位置近于肺表明高危结节行楔形切除，位置较深行肺段切除，接近肺门等行肺叶切除，结节分布于同叶则亦行肺叶切除，确诊肺癌的需行肺段以上的切除，通过胸腔镜下楔形、肺段、肺叶三种手术方式的组合，尽可能切除病灶、切除足够范围及保留肺功能，术中行快速冰冻病理检测。

1.4 CT影像学特点及病理评价标准 回顾切除病灶的影像学特点，结合AI分析结果，由胸外科副主任医师及以上2名医师观察统计肺结节的大小，位置，密度，边界，毛刺，分叶，空泡征，血管聚集，胸膜凹陷，磨玻璃类型等情况。病理结果均按照国际肺癌研究协会分类标准^[5]，病理为浸润性腺癌患者行系统纵膈淋巴结清扫术。

1.5 统计学方法 所有数据采用SPSS 26.0统计学软件处理数据，计数治疗采用构成比表示，采用卡方检验，计量资料采用t检验，P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组40例患者 共切除100枚病灶。2个病灶26例(65%)，3个病灶11例(27.5%)，4个病灶1例(2.5%)，5个病灶1例(2.5%)，6个病灶1例(2.5%)。男性7例(17.5%)，女性32例(82.5%)，年龄25-75岁，平均年龄(49.83±12.57)岁。40例患者皆行胸腔镜手术，行楔形+楔形例18例(45%)，肺段+肺段切除2例(5%)，肺叶切除例6例(15%)，肺段+楔形切除7例(17.5%)，肺叶+楔形切除7例(17.5%)。

2.2 病理结果 40例患者中，主病灶为原位癌及以上病理，100枚结节中良性结节12枚(12%)，腺瘤样增生(AAH)15枚(15%)，原位癌(AIS)21枚(21%)，微浸润腺癌(MIA)28枚(28%)，浸润性腺癌(IA)24枚(24%)。病理结果皆无淋巴结转移。

2.3 病灶影像学表现同临床病理关系 CT表现上磨玻璃71枚(71%)、亚实性磨玻璃结节10枚(10%)、实性19枚(19%)。不同病理性质的结节分叶征出现比例差异无统计学意义(P>0.05)，而影像征边界光滑、实性多倾向于良性结节，纯磨玻璃及亚实性结节、和肺组织边界清晰、周边毛刺、空泡征多倾向于恶性结节(P<0.05)，在密度值方面良性结节和恶性结节无差异(P>0.05)。AI对亚厘米结节鉴别有统计学意义(P<0.05)。(见表1)

2.4 部分影像学特点和病理对照 患者1，女，28岁，行胸腔镜下右上肺后段切除+中叶楔形切除，图1，磨玻璃结节，边界清晰，周边毛刺，病理微浸润腺癌，图2中叶磨玻璃结节，边界清晰，病理为AAH；患者2，女，48岁，行胸腔镜下右上肺叶切除术，图3,边界清晰，周边不规则，伴空泡，病理为MIA,图4，结节边界清晰，见空泡，见MIA，图5边界清晰，AAH。患者3，女71岁，行胸腔镜上下肺楔形切除，图6，实性结节，周边伴毛刺，病理慢性炎症。图7，磨玻璃影，病理MIA。

3 讨论

肺癌是常见恶性肿瘤，随着CT在肺癌筛查中的广泛应用，越来越多多发性小结节被体检出。其中一部分是肺癌，1~8%为多原发肺癌^[6]。亚厘米多发结节多以磨玻璃形态发现，发病特点有女性、低龄、非吸烟人员趋化。本研究中女性占比82.5%，60岁下占比34/40,非吸烟患者占比90%。肺癌的预后取决于早期发现早期治疗，数据显示胸部CT筛查能降低高危肺癌患者20%的死亡

率^[7]。亚厘米结节良恶性定性较为困难，多发性亚厘米结节更为复杂。

在诊断方面，主要依据高分辨胸部CT，可观察肺结节影像特点。传统肺癌通常为直径较大的实体瘤，其恶性影像学特征毛刺、分叶、胸膜凹陷、血管聚集比较典型，亚厘米结节影像表现并不尽相同^[8-9]。王国忠^[10]、Chang^[11]等研究指出，恶性结节影像表现多为边界模糊、毛刺、胸膜凹陷、部分实性、直径大于6mm，纯磨玻璃多倾向于AAH。此外PETCT主要对实性成分大于8mm结节有借鉴意义，对在诊断亚厘米结节特别是磨玻璃结节的定性有一定局限性^[12]，而穿刺同常因为结节小、实性成分少，存在假阴性^[13]。本研究主要通过影像学特征分析，如大小，密度，内部结节，以及AI的辅助诊断，对多发性肺结节进行良恶性鉴别。研究中将良性、AAH、癌结节分成三组，发现大于6mm、磨玻璃及亚实性结节、和肺组织边界清晰、空泡、毛刺比例明显高于良性结节组，在影像学上实性、周边光滑通常良性结节多，如纤维增生、淋巴结、慢性炎症。在平均CT值上，本研究无区别，原因可能是良性实性结节CT值中和作用。而AI在亚厘米结节有一定的参考意义，人工智能具有自动量化肺结节参数，有望能区别良恶性及早期肺癌的亚型^[14-15]。本研究中血管聚集或穿过，并不能区分良恶性，这和HU^[9]等研究一致。

本研究中，以磨玻璃及亚实性磨玻璃结节占81%。姜格宁^[16]在单发磨玻璃早期肺腺癌诊疗共识中认为对于AIS和MIA需要密切随访，强调了多学科讨论、结节的优势位置以及保护肺功能的重要性，同时重视患者心理因素，特别是肺叶切除手术的慎重，因为会带来手术并发症风险和术后疼痛。Shimada^[17]提出多原发肺癌治疗基本策略，对于同侧肿瘤应当尽可切除，对于10mm以下病灶，生长缓慢，以手术切除为主要方式，应有限切除恶性及容易处理小结节，尽可能保留肺功能。40例患者中主病灶为癌，其他结节皆为良性6例，以癌及癌前病变患者占比85%，多原发性肺癌诊断比例高。多原发性肺癌预后与主病灶相关^[16]。得益于外科微创技术发展，本研究中，亚厘米多发结节术后并发症为0，无死亡病例。我们经验是，在怀疑多发亚厘米结节高危、有随访史患者，结合年龄、肺功能、心理条件，在保留肺功能、工作学习能力时，尽量切除高危亚厘米多发结节。

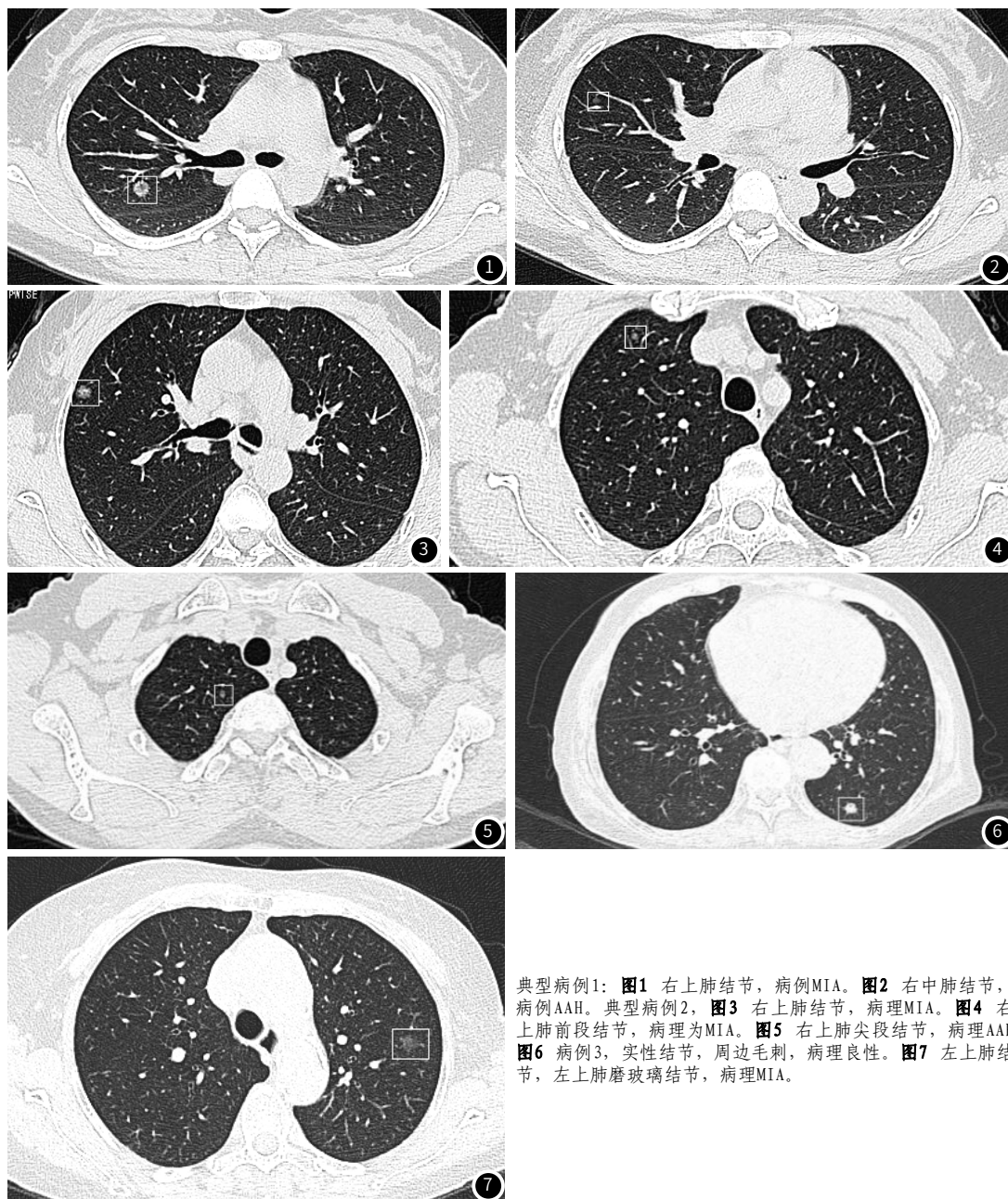
本研究中有一定偏倚，主要是腺癌不同病理时期，病理较为单一，此外样良性结节、AAH样本量少，影像学特征客观指标的人工辨认，都会产生误差。

总之，通过病理和影像学特征回顾性分析，多发性亚厘米结节影像学特点反映其病理特点。大于6mm,边界模糊，毛刺，血管聚集，空泡征，磨玻璃影像学特征更倾向于恶性，对于外科医师应把握患者利益最大原则治疗该类患者。

表1 次病灶影像学表现同临床病理关系

CT特点	指标	慢性炎症	AAH	肺癌	卡方值	P
大小	<6mm	7	5	11	11.957	0.003
	>6mm	5	10	62		
形态	纯磨玻璃	5	11	52	11.128	0.025
	亚实性	0	2	8		
	实性	7	2	13		
边界	清晰	3	10	56	12.929	0.002
	模糊	9	5	17		
毛刺	有	2	2	34	9.545	0.008
	无	10	13	39		
空泡	有	1	3	37	10.859	0.004
	无	11	12	36		
分叶征	有	2	2	23	2.824	0.244
	无	10	13	50		
胸膜牵拉	有	1	3	17	1.4	0.497
	无	11	12	56		
血管聚集征	有	5	6	33	1.67	0.92
	无	7	9	40		
AI预测	低中危险	8	9	25	6.794	0.033
	高危	4	6	48		
密度值	CT	-445.7	-420.9	-410.8		0.821 ^t
	直径	6.29	5.96	7.64		0.002 ^t

注：t为t检验。



典型病例1: 图1 右上肺结节, 病理MIA。图2 右中肺结节, 病理AAH。典型病例2, 图3 右上肺结节, 病理MIA。图4 右上肺前段结节, 病理为MIA。图5 右上肺尖段结节, 病理AAH。图6 病例3, 实性结节, 周边毛刺, 病理良性。图7 左上肺结节, 左上肺磨玻璃结节, 病理MIA。

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. *Cancer J Clin*, 2021; 71 (3): 209-49.
- [2] DHARA A K, MUKHOPADHYAY S, DUTTA A A, et al. A combination of shape and texture features for classification of pulmonary nodules in lung CT images[J]. *J Digit Imaging*, 2016, 29 (4): 466-475.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (10): 763-771.
- [4] 王继鹏, 陈炜, 陈胜, 等. CT引导下Hookwire定位针与亚甲蓝联合定位技术在肺结节胸腔镜手术中的临床应用[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2019, 28 (1): 62-65.
- [5] 黄受方. 国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会国际多学科肺腺癌分类(2011年版)解读[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40 (12): 793-796.
- [6] Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TF, et al. Surgical resection of multifocal non-small cell lung cancer is associated with prolonged survival. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74 (4): 988-993.
- [7] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 2011; 365 (5): 395-409.
- [8] Yanagawa M, Tsubamoto M, Satoh Y, et al. Lung adenocarcinoma at CT with 0.25-mm section thickness and a 2048 matrix: high-spatial-resolution imaging for predicting invasiveness. *Radiology*, 2020; 297 (2): 462-71.
- [9] Hu Benchuang, Ren Wangang, Feng Zhen et al. Correlation between CT imaging characteristics and pathological diagnosis for subcentimeter pulmonary nodules[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13: 1067-1075.
- [10] 王国忠, 徐美青, 陈海泉. 亚厘米肺小结节影像学表现同临床病理的关系[J]. *重庆医学*, 2019, 48 (10): 1758-1761, 1766.
- [11] CHANG S T, NGUYEN D C, RAPTIS C, et al. Natural history of preoperative subcentimeter pulmonary nodules in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Ann Surg*, 2015, 261 (5): 970-975.
- [12] CHUN EJ, LEE HJ, KANG WJ. Differentiation between malignancy and inflammation in pulmonary ground-glass nodules: The feasibility of integrated (18)F-FDG PET/CT. [J]. *Lung cancer: Journal of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2009, 65 (2): 180-186.
- [13] 黄浩哲, 李果栋, 许立超, 等. 亚实性结节在IA期肺癌影像诊断中的价值[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25 (3): 199-204.
- [14] Nishio Mizuho, Nagashima Chihiro (2017). Computer-aided Diagnosis for Lung Cancer: Usefulness of Nodule Heterogeneity. *Acad Radiol*, 24 (3), 328-336.
- [15] 李欣菱, 郭芳芳, 周振, 等. 基于深度学习的人工智能胸部CT肺结节检测效能评估[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22 (6): 336-340.
- [16] 姜格宁, 陈昶, 朱余明, 等. 上海市肺科医院磨玻璃结节早期肺腺癌的诊疗共识(第一版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21 (3): 147-159.
- [17] 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. *Lung Cancer*, 2015, 88 (2): 174-180.

(收稿日期: 2022-11-14)

(校对编辑: 朱丹丹)