

薄层 CT 用于纯磨玻璃结节中 浸润性肺腺癌的定量评价



胡 帅,葛 莹,李梦颖,李智勇

(大连医科大学附属第一医院放射科,辽宁 大连 116011)

摘要:目的 探讨表现为肺内纯磨玻璃结节(pGGN)的浸润性肺腺癌的薄层 CT 影像学特征,从而区分 pGGN 中浸润性腺癌(IA)与非 IA 病灶。**方法** 将 271 例肿瘤性 pGGN 患者纳入研究,包括不典型腺瘤样增生(AAH)18 例,原位癌(AIS)114 例,微浸润性腺癌(MIA)82 例,IA 57 例。所有患者均于术前 1 周内完成肺部薄层 CT 扫描,于薄层图像上测量所有 pGGNs 的最大直径、平均 CT 值,并记录胸膜牵拉征、空泡征等影像学征象。**结果** 病灶最大直径、平均 CT 值、年龄、空泡征及吸烟史,在 2 组之间均有统计学差异($P < 0.05$)。性别和胸膜牵拉征,在 2 组之间均无统计学差异。病灶最大直径及平均 CT 值诊断效能好,ROC 曲线 AUC 分别为 0.876、0.802。**结论** 病灶最大直径、平均 CT 值、年龄、吸烟史、空泡征均有助于区分 pGGN 中 IA 与非 IA,其中病灶最大直径和平均 CT 值诊断效能最佳。

关键词: 浸润性肺腺癌;计算机体层成像

DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.04.008

中图分类号: R734.2;R814.42 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1671(2019)04-0544-05

Quantitative assessment of invasive pulmonary adenocarcinoma as pure ground glass nodule using thin-slice CT

HU Shuai, GE Ying, LI Mengying, LI Zhiyong

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

Abstract: Objective To explore the CT characteristics of invasive pulmonary adenocarcinoma presenting as pure ground glass nodule (pGGN) with thin-slice CT, and to differentiate infiltrating adenocarcinoma(IA) from non-IA. **Methods** 271 patients with pGGN confirmed by surgical pathology were enrolled in this study for retrospective analysis. Patients were divided into 4 groups: 18 atypical adenomatous hyperplasias (AAH), 114 adenocarcinomas in situ (AIS), 82 minimally invasive adenocarcinomas (MIA) and 57 IA. All the patients underwent thin-slice CT scans in 1 week before surgery. The maximum diameter and average CT value were measured, and the imaging characteristics of all pGGN, including pleural indentation and vacuole sign were recorded. **Results** The maximum diameter, average CT value, age, vacuole sign and smoking history were significantly different ($P < 0.05$) between IA group and non-IA group. No significant statistical differences were observed in gender and pleural indentation. The diagnostic efficacy of the maximum diameter and average CT value were good and the ROC curves were 0.876 and 0.802 respectively. **Conclusion** It is helpful to differentiate IA group from non-IA group using the maximum diameter, the average CT value, age, vacuole sign and smoking history. The maximum diameter and average CT value of IA group are significantly higher than non-IA group.

Key words: invasive pulmonary adenocarcinoma; computed tomography

在世界范围内,肺癌是男性癌症死亡的第一大原因,也是女性的第二大死亡原因^[1],因此,肺癌的早期诊断、早期治疗一直都是医学界研究与关注的热点话题。近年来,随着高分辨 CT 的普及,肺内磨玻璃结节(ground-glass nodule,GGN)的检出率也逐年升高。肺内局限性 GGN 主要分为纯磨玻璃结节(pure ground-glass nodule,pGGN)和混合磨玻璃结节(mixed ground-glass

nodule,mGGN)2 种类型。目前,有关 GGN 定义大多是基于薄层 CT 扫描,于肺窗上进行观察,表现为肺实质密度的轻度增高,其间的肺血管和支气管均可以清晰显示。但是,各类研究中对于 pGGN 的定义还是比较模糊,并没有比较统一的标准。其中,Kitami 等^[2]对于 pGGN 做出了较为明确的定义:均匀的模糊密度影,其内的 CT 值均 < -300 HU,而把 CT 值 > -300 HU 的部分定义为实性成分。

孤立的、稳定的 mGGN 更多指向恶性结节,而稳定的 pGGN 常常会被认为是良性倾向或者转化非常

作者简介: 胡 帅(1991-),男,辽宁省锦州市人,在读硕士。研究方向:心胸放射学。

通信作者: 李智勇, E-mail: zjy_lzy@126.com

慢的浸润前病灶,陈群慧等^[3]研究结果显示:pGGN 的病理诊断以良性病变或癌前病变为主,而 mGGN 则大多为肺腺癌。Chang 等^[4]对 122 例 pGGN 的研究也发现:90% 的 pGGN 在长期随访中均无明显变化。基于上述的观点,目前有关 pGGN 的重视常常被忽略^[5]。然而,已有研究^[6-8]发现 pGGN 也存在浸润性肺腺癌的可能,浸润性腺癌(infiltrating adenocarcinoma, IA)占 12%~40%。因此,对 pGGN 中 IA 病灶的影像学特征的再剖析,对于 pGGN 的鉴别诊断与临床决策至关重要。

1 资料与方法

1.1 基本资料 回顾性分析 2015 年 10 月至 2017 年 11 月于大连医科大学附属第一医院经病理证实的肿瘤性 pGGN 患者 271 例,均于术前完成肺部薄层 CT 扫描。总计包括 271 个肺内 pGGN,男 72 例,女 199 例,年龄 25~80 岁,平均(57.4±10.2)岁。其中,包括非典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)18 个,原位癌(adenocarcinoma in situ, AIS)114 个,微浸润性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)82 个,IA 57 个。

1.2 检查方法 所有病例均于 16 排以上的 MSCT 机行肺部 CT 平扫及薄层 CT 扫描,患者取仰卧位,扫描范围从肺尖至肺底。管电压 120 kVp,管电流 170~200 mAs,层厚 5.0 mm,层间隔 5.0 mm,矩阵 512×512,骨算法重建,重建层厚及层间隔均为 1~1.5 mm。

1.3 数据后处理及指标 所有患者扫描图像数据传至 PACS,选择薄层 CT 轴位图像,于肺窗上测量 pGGN 的最大直径和平均 CT 值,同时记录 pGGN 的影像学特征(胸膜牵拉征、空泡征)。

pGGN 平均 CT 值测量原则:(1)病变 ROI 的选择,需要避开大血管和气泡成分;(2)选择 pGGN 的最大层面;当病变的最大层面上存在大血管和气泡成分时,选择避开血管和气泡成分层面的次最大层面;(3)ROI 应该包括最大层面病变全部的 70% 以上。

pGGN 最大直径测量原则:于薄层 CT 轴位图像上选取 pGGN 的最大层面,测量此病灶最长直径。

1.4 统计学分析 所有连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表达。利用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,对于 IA 组与非 IA 组之间计量变量统计学差异采用两独立样本 *t* 检验,用 χ^2 检验比较 2 组之间性别、吸烟史、空泡征、胸膜牵拉征的差异性,对于有统计学差异的参数绘制 ROC 曲线,分析诊断效能及阈值。

2 结果

2.1 pGGN 中 IA 的临床与影像学特征(表 1, 2) 271 个 pGGN 中,病理证实为 IA 57 个,占 21.0%。57 个 IA 中,以 60 岁以上老年人居多,占 59.6%,男女比例为 1 : 1.9,女性居多,不吸烟占 89.5%。最大直径 <1 cm 的 pGGN 169 个,其中 IA 6 个,占 3.6%,而最大直径 >2 cm 的 pGGN 16 个,其中 IA 15 个,占 93.8%,MIA 1 个,占 6.2%,无 AAH 和 AIS,因此,最大直径 >2 cm 的 pGGN 都是具有浸润性的肺腺癌,并且绝大多数是 IA。具有空泡征的 pGGN 共 59 个,依次为:AAH 组 1 个, AIS 组 18 个, MIA 组 19 个, IA 组 21 个。因此,空泡征的出现几率随着 AAH-AIS-MIA-IA 病理的演变而逐步增加。

2.2 pGGN 中 IA 组与非 IA 组之间的比较(表 3~5, 图 1~3) 最大直径在 2 组之间有统计学差异, IA

表 1 pGGN 的基本临床资料

基本资料	AAH(<i>n</i> =18)(6.6)	AIS(<i>n</i> =114)(42.1)	MIA(<i>n</i> =82)(30.3)	IA(<i>n</i> =57)(21.0)
年龄				
平均年龄(岁)	58.9±6.0	56.2±11.2	56.4±9.2	60.8±9.3
≤30 Y	0	2(1.8)	0	0
30<Y≤40	0	7(6.1)	4(4.9)	3(3.6)
40<Y≤50	2(11.1)	26(22.8)	18(22.0)	6(10.5)
50<Y≤60	8(44.5)	33(28.9)	33(40.2)	15(26.3)
>60 Y	8(44.5)	46(40.4)	27(32.9)	34(59.6)
性别				
男	3(16.7)	27(23.7)	22(26.8)	20(35.1)
女	15(83.3)	87(76.3)	60(73.2)	37(64.9)
吸烟史				
是	1(5.6)	6(5/3)	4(4.9)	6(10.5)
否	17(94.4)	108(94.7)	78(95.1)	51(89.5)

注:Y,年龄;表内数字除年龄外,均代表 pGGN 的个数。不同年龄、性别、吸烟史中出现的百分比均为分别在 AAH、AIS、MIA、IA 中所占的百分比

表 2 不同病理类型 pGGN 影像特征

影像特征	AAH(n=18)	AIS(n=114)	MIA(n=82)	IA(n=57)
最大直径				
T≤1	16	100	47	6
1<T≤2	2	14	34	36
2<T≤3	0	0	1	14
T>3	0	0	0	1
空泡征	1	18	19	21
膜膜牵拉征	0	7	5	14
平均 CT 值(HU)	-618.4±83.4	-586.9±109.7	-586.1±80.5	-461.8±111.1

注:T,最大直径。表内不同直径大小、空泡征、胸膜牵拉征数字单位均为个数

表 3 pGGN 中 IA 组与非 IA 组的临床与影像比较

基本资料	非 IA 组(n=214)	IA 组(n=57)	t/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	56.5±10.2	60.8±9.3	2.851	0.005
性别			2.685*	0.101
男	52	20		
女	162	37		
吸烟史			9.626*	0.002
是	11	6		
否	203	51		
影像特征				
病灶最大直径(cm)	0.9±0.4	1.7±0.7	8.881	0.000
CT 值(HU)	-589.3±97.8	-461.8±111.1	8.456	0.000
空泡征	38	21	7.514*	0.006
胸膜牵拉征	12	14	1.756*	0.185

表 4 IA 组和非 IA 组 pGGN 最大直径、平均 CT 值和年龄的诊断效能

变量	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
最大直径(cm)	0.876	0.823~0.930	1.1	87.7	79.9
平均 CT 值(HU)	0.802	0.742~0.862	-561.5	86.0	64.5
年龄(岁)	0.624	0.545~0.704	61.5	56.1	66.8

表 5 Logistic 回归分析预测危险因子(IA 组和非 IA 组)

变量	OR	95%CI	P 值
病灶最大直径	37.811	12.708~112.498	0.000
平均 CT 值	1.013	1.009~1.018	0.000

组的最大直径(1.7 cm±0.7 cm)显著大于非 IA 组(0.9 cm±0.4 cm);平均 CT 值在 2 组之间有统计学差异,IA 组的平均 CT 值(-461.8 HU±111.1 HU)显著高于非 IA 组(-589.3 HU±97.8 HU);年龄、空泡征、吸烟史在 2 组之间有统计学差异(P=0.005,0.006,0.002);性别和胸膜牵拉征在 2 组之间均无统计学差异(P=0.101,0.185);多变量回归分析显示:pGGN 的最大直径和平均 CT 值可作为 IA 组的预测因子;将最大直径(截断值为 1.1 cm)和平均 CT 值(截断值为 -561.5 HU)进行联合诊断时,AUC=0.935,95%CI(0.903~0.967),灵敏度为 78.9%,特异度为 93%,诊断效能增加。

3 讨论

3.1 pGGN 中 IA 的临床与影像特征的认识与解析 众所周知,GGN 是一个异质性的整体,对于病灶最大直径<5 mm 的 pGGN 来说,大多倾向是 AAH,AAH 被认为是癌前病变,腺癌被认为是通过由 AAH-AIS-MIA-IA 逐层演变而来的^[9]。AAH、AIS 和 MIA 的术后 5 年生存率达到了 100%,常被称作预后良好的肿瘤^[10],所以,经常采取肺叶局限性切除术^[11]。薄层 CT 上表现为 GGN 的病灶常以鳞屑样模式生长,尤其对于 pGGN 病灶,很可能就是 AAH、AIS 或者 MIA。然

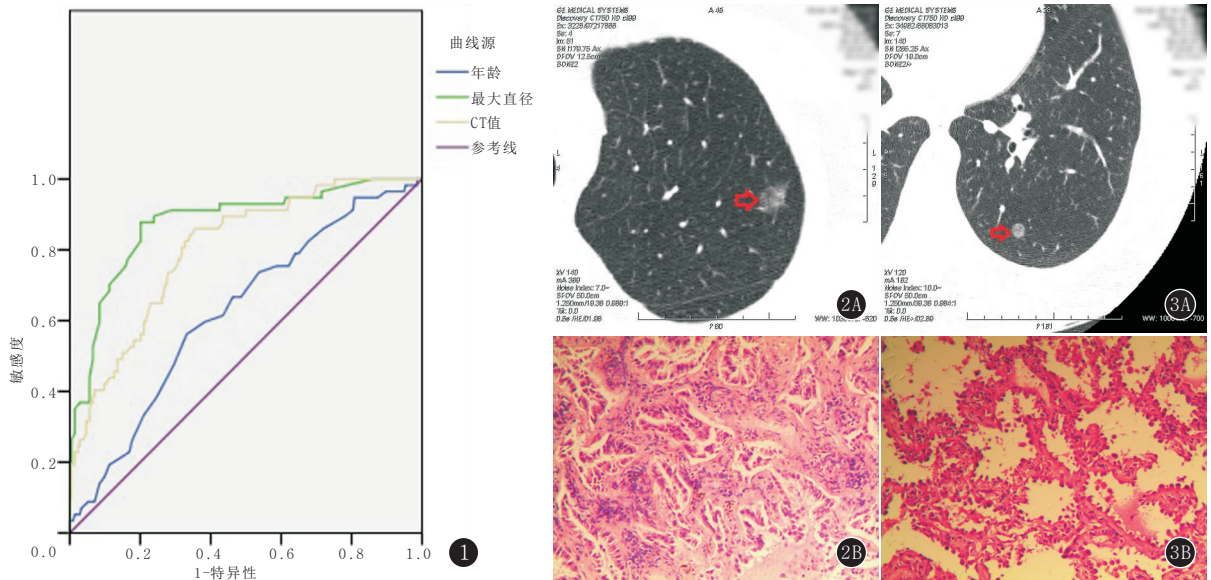


图1 1A组与非1A组pGGN最大直径、年龄与平均CT值ROC曲线图 图2A,B 女,63岁,IA。A、B分别为pGGN的轴位肺窗CT图像及病理图片(HE ×10),CT值为-538 HU,直径为1.2 cm 图3A,B 女,58岁,MIA。A、B分别为pGGN的轴位肺窗CT图像及病理图片(HE ×10),CT值为-565 HU,直径为0.8 cm

而,病理检查中,并不是所有的pGGN病灶都是AAH、AIS或者MIA,本研究中,就有21.0%的pGGN病理证实为IA,这一比例与文献提及的12%~40%基本相符合,因此,说明pGGN中的IA比较常见,需要更多的关注与研究。

姚军等^[12]对肺部恶性GGN的各个CT征象随时间经常发生变化,特别是实性成分的出现/增加,“分叶征”、“毛刺征”、“胸膜凹陷征”的出现,认识这些征象的变化,有助于及时做出正确的判断。本研究对pGGN中IA的临床与影像学资料也进行了更加详细的分析,本研究57例IA中,以60岁以上老年人居多,占59.6%。男女比例为1:1.9,女性居多,大多数不吸烟。病灶最大直径<1 cm的pGGN中IA仅占3.6%,非常少见。但是,病灶最大直径>2 cm的pGGN中IA占到93.8%,因此,最大直径的确是非常重要的指标之一。

3.2 pGGN中IA与非IA间的临床与影像指标的比较
本研究就pGGN中IA组与非IA组之间进行各个参数的两两比较结果显示:最大直径有统计学差异,最佳截断值1.1 cm,灵敏度87.7%,特异度79.9%,AUC值0.876。对于最大直径的最佳截断值与以往的诸多研究基本相符合, Lee等^[13]对IA与非IA的研究发现,pGGN中,<10 mm可能是区分IA与非IA的一个非常特异的预测指标,这与笔者的结果相同,但是,其灵敏度53.33%,特异度100%,这与笔者的结果存在差异,笔者的灵敏度较高,特异度略低。步玉兰等^[14]研究发现,结节直径12.5 mm是区分IA与非IA的特异指标,这与笔者的结果基本相当。总之,最大直

径对于pGGN而言,具有重要的鉴别价值,随着直径越大,浸润可能性也越大。

本研究结果还显示:平均CT值在IA组与非IA组之间也有统计学差异,最佳截断值-561.5 HU,灵敏度86.0%,特异度64.5%,AUC值0.802。就平均CT值而言,笔者的研究结果与以往的多数研究结果也基本相同, Zhou等^[15]回顾分析了211例GGN患者的多因素研究显示:对于pGGN,一维层面的CT值大小可以用于区分病灶的浸润性情况,理想CT值的临界阈值-583.60 HU。因此,笔者认为平均CT值有助于IA与非IA的鉴别,并且具有较高的灵敏度与诊断效能。

本研究就pGGN中IA组与非IA组之间进行各个参数的两两比较结果显示:年龄也有统计学差异,最佳截断值61.5岁,灵敏度56.1%,特异度66.8%,AUC值0.624。而且,年龄是本研究提出的一个新的鉴别指标,以往研究并未提及年龄因素对于IA组与非IA组的鉴别价值。

本研究还发现IA组中的吸烟史、病灶内部空泡征的出现几率均显著高于非IA组,有统计学差异($P=0.002, 0.006$)。空泡征的成因尚不明确,目前有几种假说,可能是因为癌组织阻塞了细支气管,形成活瓣,导致阻塞性肺气肿;也可能是因为病灶中支气管扩张充气;也可能是因为肺组织间隔牵拉扩张形成;也可能是因为癌细胞侵犯局部肺泡结构破坏,小叶间隔的阻挡而形成的“L”形缺损或者弯月形缺损,表现为肿瘤内部含气的透亮区^[16]。而本研究IA组中,空泡征

所占比例最高,可能是区分 IA 的一个预测指标。

本研究显示胸膜牵拉征在 IA 组与非 IA 组之间无统计学差异($P=0.185$),这一结果与 She 等^[17]的研究结果并不符合,他对 898 例 pGGN 的大样本研究显示:无论是单一因素分析,还是多因素分析,直径大小、病灶边缘、病灶形状、平均 CT 值、胸膜牵拉与吸烟均是区分 IA 的重要因素。因此,对于胸膜牵拉征的理解与认识,有待进一步深化研究。

本研究还做了多变量回归分析显示:pGGN 的最大直径和平均 CT 值可作为 IA 组的预测因子,有统计学差异。因此,最终选择了最大直径(截断值为 1.1 cm)和平均 CT 值(截断值为 -561.5 HU)进行联合诊断时,AUC 高达 0.935,灵敏度为 78.9%,特异度为 93%,较单一指标的 AUC 显著提高,这对于进一步 IA 的鉴别有重要的临床意义。

综上所述,pGGN 中 IA 比较常见,需要更多的重视及更加细致的研究。

参考文献:

- [1] TORRE L A, SIEGEL R L, JEMAL A. Lung cancer statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 1-19. DOI: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.
- [2] KITAMI A, SANO F, HAYASHI S, et al. Correlation between histological invasiveness and the computed tomography value in pure ground glass nodules[J]. *Surg Today*, 2016, 46(5): 593-598. DOI: 10.1007/s00595-015-1208-1.
- [3] 陈群慧,叶晓单,朱莉,等.肺孤立性磨玻璃密度结节的超高分辨力 CT 表现及与病理的相关性[J]. *放射学实践*, 2014, 29(1): 57-60. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.01.018.
- [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. DOI: 10.1378/chest.11-2501.
- [5] COHEN J G, FERRETTI G R. Pure ground-glass nodules: are they really indolent? [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(9): 2839-2842. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.89.
- [6] ICHINOSE J, KOHNO T, FUJIMORI S, et al. Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(5): 347-352. DOI: 10.5761/atcs.0a.13-00005.
- [7] LIM H J, AHN S, LEE K S, 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. DOI: 10.1378/chest.12-2987.
- [8] JIN X, ZHAO S H, GAO J, et al. CT characteristics and pathological implications of early stage (T1N0M0) lung adenocarcinoma with pure ground-glass opacity[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(9): 2532-2540. DOI: 10.1007/s00330-015-3637-z.
- [9] 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 Thorac Oncol*, 2011, 6(2): 244-285. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
- [10] KADOTA K, VILLENA-VARGAS J, YOSHIZAWA A, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(4): 448-460. DOI: 10.1097/PAS.000000000000134.
- [11] CHO J H, CHOI Y S, KIM J, et al. Long-term outcomes of wedge resection for pulmonary ground-glass opacity nodules[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(1): 218-222. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.068.
- [12] 姚军,夏进东,张黎.肺部恶性局灶性磨玻璃密度结节的 MSCT 动态征象分析[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(9): 1410-1415. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2015.09.015.
- [13] 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. DOI: 10.1148/radiol.13120949.
- [14] 步玉兰,李云,臧元刚,等.纯磨玻璃密度结节高分辨 CT 征象与病理组织学相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(2): 247-250. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2018.02.016.
- [15] ZHOU Q J, ZHENG Z C, ZHU Y Q, et al. Tumor invasiveness defined by IASLC/ATS/ERS classification of ground-glass nodules can be predicted by quantitative CT parameters[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5): 1190-1200. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.170.
- [16] 潘峰,刘卓,袁飞,等.肺局灶性磨玻璃密度结节的高分辨率 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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2014.11.05.
- [17] SHE Y, ZHAO L, DAI C, et al. Preoperative nomogram for identifying invasive pulmonary adenocarcinoma in patients with pure ground-glass nodule: a multi-institutional study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17229-17238. DOI: 10.18632/oncotarget.11236.

(收稿日期:2018-04-18;修回日期:2018-05-19)