

- staging of pancreatic cancer. *Oncology*, 2002, 16(1): 29-38
- 6 Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, *et al.* Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: a comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc*, 1996, 44(6): 706-713
 - 7 Itoh A, Goto H, Naitoh Y, *et al.* Intraductal ultrasonography in Diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45:251-260
 - 8 Salidinger PF, Reilly M, Reynolds K, *et al.* Is CT angiography sufficient for predicting respectability of perampullary neoplasm. *J Gastrointest Surg*, 2000, 4(3):233-237
 - 9 House MG, Yeo CJ, Cameron JL, *et al.* Predicting Respectability of perampullary cancer with three-dimensional computed tomography. *Gastrointest Surg*, 2004, 8(3):280-288
 - 10 李兆申, 许国铭. ERCP 基本技术与临床应用. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:8-9
 - 11 胡冰, 周岱云, 龚彪. ERCP 临床诊疗图解. 上海: 上海科学技术出版社, 2004:217
 - 12 Jiang HR, Yang Y. The clinical value of ultrasound, CT and ERCP in diagnosis of ampullary carcinoma. *Military Medical Journal of South China*, 2003, 17(5): 41-43
 - 13 Zhang YL, Tang CB, Wang X. The value of ERCP combined with medical imaging in diagnosis of small ampullary carcinoma. *Journal of Chinese Medicine Research*, 2004, 4(11): 665-672
 - 14 Kim JH, Kim MJ, Chung JJ, *et al.* Differential diagnosis of perampullary carcinomas at MR imaging. *Radiographics*, 2002, 22(6): 1335-1352
 - 15 Zhang Yinghe, Li Chunfang, Xu Gang, *et al.* Diagnostic value of 3-dimensional contrast enhanced magnetic resonance imaging in perampullary carcinoma. *Medical journal of west china*, 2006, 4:499-501

(收稿: 2010-10-08)

肺部单发磨玻璃样结节的最新研究进展

张丽萍 陈成水

肺部磨玻璃样阴影(ground-glass opacity, GGO)是指 CT 影像上表现为密度增加、呈局灶性云雾状密度阴影,阴影内血管和支气管纹理清晰可辨^[1]。近年来,随着 CT 技术的快速发展,肺癌筛查的应用,GGO 特别是单发磨玻璃样结节(solitary nodular GGO, SNGGO)越来越多地受到影像学者的重视。而且单发的磨玻璃样结节的诊断较为棘手,也就更多地受到影像学者及临床医生的重视。为了更好地认识单发磨玻璃样结节,本文就单发的磨玻璃样结节的研究进展做一概述。

一、病理基础

理论上,任何情况下只要肺实质含气量减少,细胞密度增加,肺泡壁柱状细胞增生导致的肺泡和终末气囊内部分气体填充,肺泡尚未完全萎陷,即可出现肺部磨玻璃样阴影。因此,它是一种具有特征性但非特异性征象,可出现在肿瘤细胞浸润、肺组织部分性渗出、炎症性间质增厚、水肿、纤维化等多种病理状态下。

病理学研究表明,肺部磨玻璃样改变是由于肺泡腔内充满渗出液、少量淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细

胞或不定形物质等,伴有肺泡壁增厚等原因引起。单纯磨玻璃样结节的病理基础是病理组织沿肺泡壁伏壁生长,不伴肺泡结构的破坏,肺泡含气比较充分。例如:局灶性肺出血、非典型性腺瘤样增生、Noguchi 等^[2]报道的周围型肺小腺癌 6 个亚型(A-F)中以 A 型(局限型细支气管肺泡癌)为主等。当病理组织增多,肺泡结构塌陷,灶性成纤维细胞增生,使病灶逐步演变为含实性成分的磨玻璃结节。例如,肺间质纤维化、在 Noguchi 等^[2]报道的周围型肺小腺癌 6 个亚型(A-F)中后 5 型,主要是后 3 型。

二、CT 诊断价值

影像学上,肺部磨玻璃样阴影呈淡薄云絮状,因密度较淡,普通 X 线常显示欠清,而随着 HRCT 的显示率明显高于普通 X 线及常规 CT。近年来,随着 CT 技术的快速发展,胸部 CT 的普及,磨玻璃样阴影的发现率有了明显的提高,这对单发磨玻璃样结节的恶性诊断率的提高有了一定的帮助。

KimHY 等^[3]报道来自 49 例患者的 53 个 GGO, 36 个证实为 BAC, 4 个为腺癌,恶性率达 75%。Nakata 等^[4]报道 46 例直径 $\leq 2\text{cm}$ 的局灶性 GGO 中,仅 3 例未行手术治疗,其余 43 例中有 23 例为 BAC, 11 例为腺癌。其中 28 例为单纯 GGO(17 例为 BAC, 3 例为腺癌), 15 例为混合性 GGO(6 例为 BAC, 8 例为腺癌),恶性率在单纯性和混合性 GGO 中分别达

作者单位: 325000 温州医学院附属第一医院呼吸内科

通讯作者: 陈成水, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 电子信箱:

chenchengshui@gmail.com

71.4%、93.3%。Nakajima 等^[5]报道 20 例局灶性单纯 GGO 中,10 例为 BAC,2 例为腺癌,5 例为不典型腺瘤样增生(AAH),3 例为肺纤维化,恶性率达 60%。这些研究均表明,单发磨玻璃样结节的恶性诊断率相当高。

由于单发磨玻璃样结节主要见于细支气管肺泡癌(bronchoalveolar carcinoma, BAC)、腺癌,而细支气管肺泡癌是肺腺癌的一个亚型,所以下面就周围型小肺腺癌做进一步研究。1995 年,在病理学上,Noguchi 等^[2]根据肿瘤生长模式将直径≤2cm 的周围型小肺腺癌分成 6 个亚型。A 型指局限性的 BAC(7.2%);B 型指局限性的 BAC 伴肺泡结构的塌陷(7.2%);C 型指局限性的 BAC 伴随活跃的纤维母细胞增生

(59.7%);D 型指分化不良的腺癌(18.6%);E 型指管状腺癌(3.8%);F 型指乳头状腺癌伴压迫和破坏性生长(3%)。在 CT 表现上,A 型和 B 型被认为是早期原位癌,不伴有淋巴结转移及血管侵犯,A 型不伴有实性成分,B 型极少伴实性成分;而 C 型是 B 型的进一步发展,有淋巴结转移、血管侵犯及伴部分实性成分;D~F 型是 C 型的更进一步发展,整个结节接近或完全为实性成分(表 1)。而 BAC 在影像诊断上可分为 4 型:①磨玻璃结节型(Noguchi A 型);②单灶型(Noguchi B~C 型)、混合型(Noguchi D 型);③多灶型(多发结节、实变、弥漫),这种分型在我国较为常用。

表 1 周围型小肺腺癌 6 个亚型及特点

病理分型	比例(%)	CT 特征	表现	淋巴转移	血管胸膜侵犯	有丝分裂速度	5 年生存率(%)
A	7.2	GGO	局限性 BAC	几乎无	几乎无	几乎不分裂	接近 100
B	7.2	GGO 可伴极少实性成分	局限性 BAC 伴肺泡结构塌陷	几乎无	几乎无	几乎不分裂	接近 100
C	59.7	GGO 伴部分实性成分	局限性 BAC 伴随活跃的纤维母细胞增生	有	有	较快	74.8
D	18.6	实性结节或接近实性结节	分化不良的腺癌	多见	多见	快	50
E	3.8	实性结节或接近实性结节	管状腺癌	多见	多见	快	50
F	3.0	实性结节或接近实性结节	膨胀性生长的乳头状腺癌	多见	多见	快	50

此外,单发磨玻璃样结节还可见于如下良性病变:(1)非典型性腺瘤样增生(AAH):作为癌前病变,在 HRCT 上常表现为局灶性的 GGO,这与周围型肺小腺癌 A 型很难区别,但其达不到 BAC 的病理标准,通常直径在 5~10mm,不伴间质炎症及纤维化。追踪观察或 CT 引导下肺穿刺活检有助于鉴别。(2)局灶性肺间质纤维化:在薄层 CT 上表现为边界较清楚的持续存在的良性非瘤样磨玻璃样结节,结节最大直径一般<2cm,在相当长的时期内不会有显著的改变,可含有实性成分,其实性成分的出现与病灶局灶性纤维化及肺泡萎缩有关,在影像学上的表现通常很难与恶性 GGO 相鉴别。但是因局灶性肺纤维化是由于周围正常的肺组织受牵拉,边缘凹陷而形成多角形的 GGO,这有助于与不典型性腺瘤样增生的边缘光滑的 GGO 相鉴别。(3)肺曲菌病:感染性病变由于局部出血或炎症细胞的浸润在薄层 CT 上可出现 GGO,且其常常表现为结节伴环形 GGO,可有晕征,其临床症状体征与病人的免疫状态、肺部受累情况及菌种有关,有时伴有实性成分。(4)嗜酸细胞性肺炎:包括寄生虫感染、药物反应、单纯性肺嗜酸性细胞增多症、特发性嗜酸性粒细胞增多综合征、结节病等,其中单纯性肺嗜酸性细胞增多症也即 Loeffler 和特发

性嗜酸性粒细胞增多综合征被报道在 HRCT 上可表现为单发的磨玻璃样结节,边缘模糊,多为周边分布。研究发现其多发生在男性正在吸烟患者,CT 可表现为含部分实性成分的结节(part-solid nodule, PSN)^[6]。(5)局灶性肺出血:外伤导致的肺损伤在疾病进展中可出现磨玻璃样改变。可表现为小斑片状的 GGO,病理学基础为肺泡毛细血管小动脉瘤破裂引起血液在肺泡内聚集。短期复查这类出血导致的 GGO 可吸收消失。

另外结节性磨玻璃样影罕见于肺隐球菌感染、韦格纳肉芽肿、过敏性紫癜及其他出血性血管炎等。

三、其他检查方法的诊断价值

1. CT 引导下肺穿刺活检:对于经抗生素治疗两个月后仍持续存在的磨玻璃样结节,可在 CT 引导下肺穿刺活检,有助于筛选需手术切除的患者。Kim TJ 等^[7]报道其并发症少见,阳性预测值达 97%,阴性预测值达 75%,在评价磨玻璃样结节中被普遍采用。Godoy MC 等^[8]报道,CT 引导下肺穿刺活检总的诊断率为 64.6%,但对于直径≤10mm 的以磨玻璃样改变为主(GGO>50%)的病变其诊断率更低(35.2%)。

2. 正电子发射断层显像(PET):其对直径<

10mm 或生长缓慢的病灶(如腺癌、BAC)敏感性较低。Infante M 等^[9]报道,PET 对磨玻璃样结节的敏感性低,只有 25%,所以对可疑恶性的磨玻璃样结节不作为常规的诊断方法。但是对于病灶大的并含有实性成分的 GGO,PET 的阳性诊断率提高。Tsunezuka 等^[10]报道对于 Noguchi 分类中的各亚型,A 型假阴性率达 100%,B 型 80%,C 型 47%,D~F 型的真阳性率分别为 67%、100%、86%。这与 Yap 等^[11]报道的结果相符。

四、良恶性肿瘤鉴别

Nakata 等^[4]报道 46 例直径 $\leq 2\text{cm}$ 的局灶性 GGO 中,仅 3 例未行手术治疗,还有 1 例在随访 24 个月内增大,其余 42 例中直径 $\geq 10\text{mm}$ 的单纯 GGO 均为 BAC 或腺癌,恶性率高达 100%。但 Li 等^[1,8,12]报道单纯磨玻璃样结节的病变边缘、大小及胸膜凹陷征对鉴别良恶性的意义不大,但短期随访有一定的帮助。de Hoop B 等^[13]最新报道通过测定磨玻璃样结节的质量(体积 $\times$ 密度)可以更好地了解病变的进展,并用来预测早期恶性病变。

一般情况下,除局灶性肺纤维化外,许多良性病变(包括:炎症、局灶性肺出血、肺水肿等)可自行吸收或者经数周或数月抗生素或激素治疗后消散,而且往往患者有临床症状^[1,12]。而对于那些持续存在的(经过 3 个月或更长时间的随访,病灶没有变化或增大或出现实性成分)病灶多提示早期肺癌(BAC、腺癌或非典型腺瘤样增生),而且通常患者常常没有临床症状出现^[2-4,12,14-16]。

根据病理基础,确定病灶内部是否有实性成分,对确定病灶的性质很有帮助。一般实性成分所占比例越高,恶性的概率越大。Nakata 等^[4]报告在 15 例混合性 GGO 中,有 6 例为 BAC,8 例为腺癌,其恶性率高达 93.3%,Li 等^[12]报告 56 例混合性 GGO 中,27 例为恶性,恶性率为 48%,Henschke 等^[15]报告 16 例混合性 GGO 中,10 例为恶性,恶性率为 63%,提示该征象对鉴别良恶性价值。

综合临床表现、影像学特征及实验室检查是鉴别诊断的关键。GGO 伴有实变,实验室检查(肿瘤指标)阳性,无临床症状,随访病变未缩小的高度怀疑肺腺癌或 BAC。反之,对于稍有实变或无实变的,实验室检查肿瘤指标阴性或炎症指标阳性的,有临床症状、体征如发热、咳嗽等,应首先考虑炎症。

近来 Lee 等^[6]报道,通过对 PSN 是否为暂时性或持续性的判断可增加良恶性的诊断率。使患者能

够早期得到正确的治疗。报道指出暂时性含部分实性成分的结节多发于年轻男性正在吸烟患者,其病灶多大于持续性的含部分实性成分的结节,一般直径 $> 10\text{mm}$,这就进一步说明通过病灶大小判断良恶性意义不大,相反它可能会增加暂时性含部分实性成分的结节患者不必要的焦虑,也会增加不必要的如活检等侵入性检查的风险。其次血中嗜酸性粒细胞增多也常常提示是暂时性的病变,其敏感性和特异性分别为 37.6%、97.4%。

五、治 疗

小的单发的磨玻璃样结节,一般不需要特殊处理,通过定期随访有助于鉴别诊断。炎性病灶经过数月(3 个月内)可自行消失,或者经抗感染治疗后可消散。若局限性磨玻璃样病变在 3~6 个月的随访过程中逐渐增大或密度增高可能提示恶性,可行 CT 引导下胸腔穿刺活检明确,然后接受手术治疗清除病灶。对于随访数月稳定的单发磨玻璃样结节也很可能是局灶性肺纤维化、局灶性细支气管肺泡癌、腺癌或非典型腺瘤样增生^[16]。另外直径 $\geq 10\text{mm}$ 、有恶性征象或含有实性成分的单发磨玻璃样结节为早期腺癌或癌前病变的表现,这些病灶应进行肺组织活检,以明确诊断,指导治疗。对于混合性磨玻璃样结节,含实性成分的多考虑恶性,可行肺叶切除或者在胸腔镜下行磨玻璃样结节切除术。对于淋巴转移率低及预后较好的支气管肺泡癌患者可考虑行楔形切除术,尤其是对于那些心肺储备功能不好的老年患者。

六、预后和随访

有研究报道,周围型小腺癌的预后与其内部特征相关,对于单纯的磨玻璃样结节、混合性磨玻璃样结节及实性结节,其预后均不同,这与传统的通过病灶大小评估疾病预后不同^[2,5]。一般情况下实性成分越多,恶性程度越大,病情越到疾病的晚期,预后越差。6 个亚型中 A 或 B 型的 5 年生存率为 100%,C 型 74.8%,D 至 F 型为 50%。对于手术后患者,一般建议每 3~6 个月随访 1 次。但是局灶性肺纤维化其病灶可能会持续很长时间,目前还不知道经过多久其病灶才会缩小或消失。

参考文献

- Collins J, Stern EJ. Ground - glass opacity at CT: the ABCs. Am J Roentgenol, 1997,169(2): 355 - 367
- Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. Cancer, 1995,75(12):2844 - 2852

(转第 2 页)

国和欧共体投资数亿至数十亿美元、英镑和欧元以支持转化医学研究。现在,越来越多的临床医生与基础研究专家相互靠拢,共同进行课题的设计,分工协作,围绕同一主题进行基础研究和临床验证。同时,采用多种方法,掌握相关信息,从政府部门等多渠道申请基金,与相关工厂、公司密切合作,既获得了经费支持,又便于将成果推广到市场和临床。在制订研究计划时,吸收各相关学科参与,联合攻关,这样做的结果,很大程度填平了基础与临床间的鸿沟,加速了基础研究成果的转化^[5]。显然,这是医学研究的必由之路。

四、几点思考

1. 要提高对转化医学的认识,强化转化理念^[5]。要从传统的思维方式中走出来,牢记“最佳的研究是为了最佳的健康(best research for best health)”。

2. 有些单位基础医学研究和临床应用原来就结合得相当好,如一些药物的研制和临床应用,组织工程或生物医学工程的产品用于临床等,这些应继续沿着正确的合作之路开展工作。

3. 有些基础科研项目,一时难以与临床结合,但科学意义很强,有潜在性应用价值,对这样的研究,不必强调转化或随意改变研究方向。应当强调,转化决不意味着不重视基础研究,相反,只有高水平的基础

研究,才能获得高水平的临床转化。

4. 争取政府和商家支持,获取经费,对有开发价值的课题可优先安排^[6]。

5. 培养基础、临床两用人才,填补基础和人才间的鸿沟。

6. 推进转化医学中心建设,整合原有的研究队伍,形成高效的转化型团队,提高转化的集成能力^[7]。

参考文献

- Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science*, 1992, 258(5080):241-243
- Zerhouni EA. NIH roadmap. *Science*, 2003, 302(5642):63-72
- Williams GH, Robertson D. Introduction to clinical research. // Robertson D., Williams GH. ed. *Clinical and Translational Science: Principles of Human Research*. 1st, Elsevier Publisher. 2009. x vii
- 2010 Sino - American Symposium on Clinical & Translational Research. 2010,6:16-18
- 汤钊猷. 加速医学试验研究的临床转化. *医学信息*, 2010,456(2):9-10
- 姜红, 程蕾蕾, 徐梁, 等. 浅谈医学科技成果转化. *医学信息*, 2010,456(2):10-12
- 杨胜利, 戴斌戎, 陈凯先. 关于我国转化医学发展战略的建议. *工程院院士建议*, 2009, 第20期(总第164期):12-22
(收稿:2010-12-20)
(修回:2010-12-22)

(上接第15页)

- Kim HY, Shim YM, Lee KS, *et al.* Persistent pulmonary nodular ground - glass opacity at thin - section CT: histopathologic comparisons. *Radiology*, 2007, 245(1):267-275
- Nakata M, Saeki H, Takata I, *et al.* Focal ground - glass opacity detected by low - dose helical CT. *Chest*, 2002, 121(5):1464-1467
- Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, *et al.* Localized Pure Ground—Glass Opacity On High—Resolution CT: Histologic Characteristics [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2002, 26(3):323-329
- Lee SM, Park CM, Goo JM, *et al.* Transient part - solid nodules detected at screening thin - section CT for lung cancer: comparison with persistent part - solid nodules. *Radiology*, 2010, 255(1):242-251
- Kim TJ, Lee JH, Lee CT, *et al.* Diagnostic accuracy of CT - guided core biopsy of ground - glass opacity pulmonary lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190(1):234-239
- Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology*, 2009, 253(3):606-622
- M Infante, RF Lutman, S Imparato, *et al.* Differential diagnosis and management of focal ground - glass opacities. *Eur Respir J*, 2009, 33(4):821-827

- Tsunezuka Y, Shimizu Y, Tanaka N, *et al.* Positron emission tomography in relation to Noguchi's classification for diagnosis of peripheral non - smallcell lung cancer 2 cm or less in size. *World J Surg*, 2007, 31(2):314-317
- Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, *et al.* FDG - PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(9):1166-1173
- Li F, Sone S, Abe H, *et al.* Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin - section CT findings. *Radiology*, 2004, 233(3):793-798
- de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, *et al.* Pulmonary ground - glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. *Radiology*, 2010, 255(1):199-206
- Park CM, Goo JM, Lee HJ, *et al.* CT findings of atypical adenomatous hyperplasia in the lung. *Korean J Radiol*, 2006, 7(2):80-86
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, *et al.* CT screening for lung cancer: frequency and significance of part - solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002, 178(5):1053-1057
- Lee HJ, Goo JM, Lee CH, *et al.* Nodular ground - glass opacities on thin - section CT: size change during follow - up and pathological results. *Korean J Radiol*, 2007, 8(1):22-31
(收稿:2010-11-11)
(修回:2010-11-21)