

以多发磨玻璃影为表现肺癌的评价和处理

邱小玲,徐燕,王孟昭

(中国医学科学院北京协和医院,北京 100730)

摘要:近年来,肺部磨玻璃影(ground-glass opacity,GGO)逐渐得到临床医生关注,GGO多数情况下呈惰性,但也可进一步发展为肺癌。肺多发GGO肺癌大部分为多原发癌(multiple primary lung cancer,MPLC),不是肺内转移癌。对于怀疑为多发GGO肺癌,治疗方式主要为手术切除,同时获得病理诊断,通过不同病灶的驱动基因检测最终明确多原发癌的诊断。手术方式可以选择亚肺叶切除或楔形切除最主要的病灶。研究表明最主要病灶的直径和病灶类型与预后明显相关,而遗留的GGO病灶是否长大、是否出现新的GGO病灶、是否所有的GGO病灶被处理对患者的预后影响小。该文旨在正确评价和处理肺多发GGO肺癌。

关键词:肺肿瘤;磨玻璃结节;多原发癌;诊断;治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)07-0540-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.07.A008

Diagnostic Evaluation and Treatment of Multiple Neoplastic Pulmonary Nodules with Ground-glass Opacity

QIU Xiao-ling,XU Yan,WANG Meng-zhao

(Peking Union Medical College Hospital,Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College,Beijing 100730,China)

Abstract: Pulmonary ground-glass opacity(GGO) has raised increasing attention of clinicians in recent years. In most cases,GGOs are indolent,while in other cases,they may grow malignant. Most of lung cancers with multiple GGOs arise as multiple primary lung cancer(MPLC) rather than intra-pulmonary spread. For suspected lung cancer with multiple GGOs,the major treatment is surgical resection;then the histological diagnosis can be obtained and MPLC can be identified through driver gene detection of different lesions. Sublobar or wedge resection of the primary lesions can be considered. Recent research demonstrated that the size and type of the main lesions were associated with prognosis,whereas growth of the residual GGOs,the development of new GGOs,or whether all GGOs were treated or not might be less important. In this review,the evaluation and management of lung cancer with multiple GGOS are focused on.

Key words: lung neoplasms;ground-glass opacity nodules;multiple primary cancer;diagnosis;treatment

肺部磨玻璃影(ground-glass opacity,GGO)是在肺部CT成像中表现为较周围正常肺组织稍高密度,局灶性、云雾状的阴影。根据其内是否含实性成分,又分为纯磨玻璃结节(pure GGNs,pGGN)和部分实性结节(mixed or part-solid GGNs,mGGN)。随着肺部CT用于肺癌筛查和健康查体,发现了越来越多的GGO患者,特别是部分患者表现为多发的毛玻璃样病灶,日本与韩国的研究中报道了GGO结节的临床特点,在亚洲人群、女性、不吸烟人群中更易查出

GGO结节^[1]。有报道^[2]称pGGO的恶性率约18%,而mGGO的恶性率约为64%。而以GGO为表现的早期肺癌的术后5年生存率高达100%^[3]。因为其有着较高的恶变率和早期诊疗的高生存率,以及其在影像学上难以发现良恶性程度的特点,这样患者的进一步诊治给我们提出了新的挑战。

目前临床广泛应用2012年Fleischner肺非实性结节处理指南^[4],但指南也仅对病灶的随访作出了规定,对于肺多发GGO肺癌患者在临床上如何评价和处理仍存在很大的争议,本文就肺多发GGO肺癌的评价和处理进行综述。

收稿日期:2016-08-29;修回日期:2016-12-12

通讯作者:王孟昭,E-mail:mengzhaowang@sina.com

1 肺单发 GGO 的评价和处理

提到肺多发 GGO 肺癌的评价和处理,就必须先探讨肺单发 GGO 的情况,原因有两个:下文会提到肺多发 GGO 肺癌大部分为多原发癌,不是肺内转移癌,也就是可以把同一患者中不同的 GGO 病灶分别诊治;即使肺多发 GGO 肺癌接受了手术,相当部分患者仍会有 GGO 病灶残存。如何评价肺多发 GGO 肺癌中的每个病灶,特别是不能手术切除的 GGO 病灶,就主要参考肺单发 GGO 的评价和处理。

对于没有明确诊断的肺部单发 GGO,主要参照 Fleischner 肺非实性结节处理指南进行规律随访^[4]。随访结果显示绝大部分的 GGO 病灶不会发生变化,不需要进一步干预。日本 Kobayashi 等^[5]观察了肺部 GGO 病灶的变化情况,所有病灶要求直径小于 3cm,GGO 样范围大于 50%和近 6 个月内未接受过治疗。1990~2013 年期间共观察了 67 例患者的 120 个肺 GGO 病灶。中位随访 4.2 年,34 个病灶直径增大超过 2mm,其他无变化。

对于怀疑或拟诊为肺癌的 GGO,当然以手术治疗为主。Duann 等^[3]报道了手术治疗 GGO 肺癌的 5 年随访结果。2004~2009 年期间共 46 例直径小于 3cm 的单发 GGO 接受手术切除的肺癌患者,随访 5 年肺癌相关死亡率为 0。Kohno 等^[6]报道 2004~2008 年期间共 738 例肺癌切除患者,其中 96 例(13.0%)为 GGO 样病灶。手术方式:直径 15mm 以上或有侵袭性病灶行标准的肺叶切除和淋巴结清扫;直径 10~15mm 病灶行肺段切除;外周病灶行楔形切除。平均随访 4 年,未发现复发患者。

早期肺癌的标准手术方式仍然是肺叶切除和系统性淋巴结清扫或取样,但是最近的一些研究表明一些 GGO 样病灶可以采用亚肺叶切除,为将来的治疗提供了更多的选择^[7]。Lee 等^[8]对于 GGO 样肺癌进行综述,提出治疗方法主要为亚肺叶切除,不需要进行淋巴结系统性清扫。5 年生存率达到 100%。Cho 等^[9]报道了肺 GGO 样结节楔形手术切除后的长期随访结果。2004~2010 年间共 97 例肺 GGO 样病灶接受了楔形手术切除,术后病理证实为腺癌,其中 71 例为纯 GGO 病灶,26 例为混合性 GGO 病灶。两组的 5 年生存率分别为 98.6%和 95.5%;两组分别有 1 例和 4 例复发。

因此我们可以得出单发 GGO 病灶多为良性,或可以长时间随访不需要进一步处理。即使对于拟诊肺癌的 GGO 病灶,也可减少手术切除的范围,不需要系统性淋巴结清扫。这些均为多发 GGO 肺癌的诊治提供了思路。

2 多发 GGO 为表现肺癌的评价

多发 GGO 为表现的肺癌多为多原发性肺癌(multiple primary lung cancer, MPLC),但临床上鉴别多发肺癌病灶是 MPLC 还是肺癌肺内转移相当困难,但明确诊断有助于进一步分期和治疗,对预后具有重要影响。Stella 等^[10]比较了肺转移癌和 MPLC 手术后的生存情况,两组分别为 20 例和 36 例。两组的 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 74%、29%、14%和 94%、81%、69%。组织学类型不同的病灶可以确定为 MPLC,但对于组织学相同的病灶如何区别 MPLC 和肺内转移癌近年进行了深入探讨。

根据肿瘤的组织学表现或影像学表现是否可以确定 MPLC 的诊断呢?有研究者进行了探讨。Girard 等^[11]分析了 20 例患者的 42 个病灶,提出了包括肿瘤本身组织学亚型(如鳞屑样、乳头状、腺泡样等)和肿瘤间质特征的综合组织学评价可以很好地区别 MPLC 和肺内转移癌。特别是与分子生物学特征相比较有很好的 consistency。天津医科大学肿瘤医院 Liu 等^[12]也报道了肿瘤影像学特征与肺癌驱动基因改变有相关性。385 例患者中 168 例(43.6%)有 *EGFR* 基因突变,结果显示 *EGFR* 基因突变在肿瘤直径小、空泡征和胸膜牵拉的病灶中更常见。

目前肺癌的治疗主要进展为分子靶向治疗,特别是 *EGFR*、*ALK* 和 *ROS1* 通路抑制剂的使用,大大改善了患者的预后。因此我们有理由相信 *EGFR*、*ALK* 和 *ROS1* 基因不一致的肿瘤是来源不同的肿瘤,这也是大家相对认可的多原发肿瘤诊断的标准。上海胸科医院 Liu 等^[13]报道了肺部多发 GGO 病灶的 *EGFR* 基因突变状态是不一致的。总共 78 例患者,159 个病灶,其中 38 例患者检测到 *EGFR* 基因突变,在这 38 例患者中各个病灶 *EGFR* 突变的不一致性达到了 92.1%。提示为多原发癌。Chung 等^[14]检测了 24 例肺多发 GGO 病灶的 *EGFR* 基因状态,包括不典型腺瘤样增生 18 例、支气管肺泡癌 15 例和

腺癌 23 例。其中 18 例 (75%) 患者的不同病灶的 *EGFR* 基因状态不一致。其实际为 MPLC, 而不是肺癌的转移。

因此对于组织类型相同的肺癌, 根据组织学表现或影像学表现, 甚至包括常规的免疫组织化学结果, 都只能对 MPLC 作出提示性诊断, 真正确诊需要依靠基因检测。基因改变不一致的病灶应该为 MPLC, 这些基因应该包括 *EGFR*、*ALK* 和 *ROS1*, 可能包括 *CMET*、*RET*、*BRAF*, 而不应包括没有确定意义的基因。因此对于不同的各个病灶均需要进行基因检测, 建议进行基因测序, 而不是 ARMS 方法和 FISH 方法, ARMS 方法无法区分 *EGFR* 基因 19 外显子的不同缺失类型, FISH 方法无法区别 *ALK* 基因的重排类型。

3 多发 GGO 为表现肺癌的处理

Ye 等^[15]报道了 1 例肺部多发肿瘤, *EGFR* 基因和 *KRAS* 基因状态不一致的病例。手术切除吉非替尼耐药的一个外周病灶, 同时使用吉非替尼控制其他敏感的多发 GGO 样病灶, 取得了很好的治疗效果。提示了 MPLC 要按照不同的肿瘤分别处理。多发 GGO 为表现肺癌首先要确定主要病灶, 通常是最大的病灶, 或侵袭性明显的病灶 (表现为实性成分比例高, 增长快等)^[16,17], 根据最主要的病灶决定进一步治疗。治疗方式主要为手术切除, 同时还可以获得病理诊断, 通过不同病灶的进一步检测明确 MPLC 的诊断。手术方式可以选择亚肺叶切除, 甚至楔形病灶切除, 淋巴结清扫可以根据具体情况决定, 如病灶的大小、实性成分的比例、冰冻病理结果等, 也要考虑 GGO 病灶的多少、是否可以完全切除以及患者耐受情况。原则上应该在主要病灶完全切除的情况下最大可能地保存肺功能^[18], 为今后的治疗做基础。Toufektzian 等^[19]研究发现肺叶切除及亚肺叶切除 (肺段切除或楔形切除) 预后较全肺切除好; 肺段切除与楔形切除预后无差异。

两侧肺的不同病灶甚至可以同时手术切除。Yao 等^[20]报道了 2009 年 1 月至 2014 年 9 月期间同时双侧肺手术切除双肺病灶的 29 例患者资料, 结果显示切除的 64 个病灶中 46 个 (71.9%) 为 GGO 样病灶, 肺叶—亚肺叶切除或双侧亚肺叶切除后患者

的术后并发症和恢复时间与常规肺叶切除无差异。随访 31.4 月, 无术后复发。提示了双肺病灶的患者经过仔细选择部分患者可以耐受同时双肺手术。

手术切除后残留的 GGO 病灶如何评价呢? Kim 等^[21]对 2000~2007 年期间, 共 73 例接受手术治疗的支气管肺泡癌 (BAC) 患者进行研究, 其中 23 例术前 CT 显示有多发的肺 GGO 病灶, 共 89 个 GGO 样病灶。手术方式: 楔形切除 12 例, 肺叶切除 7 例, 肺叶切除+楔形切除 3 例, 双侧肺叶切除 1 例。所有 GGO 样病灶均切除的病例为 5 例 (组 1); 其他均有残留的 GGO 样病灶 (组 2)。平均随访 40.3 月, 无死亡病例发生。组 1 中有 1 例复发, 再次接受了手术; 组 2 中无病灶增大需要再次手术。Shimada 等^[22]报道了东京医科大学 2004~2010 年期间完成肺癌手术的 1223 例患者中有 67 例为同时多个病灶。这些患者中至少 1 个病灶为 GGO 样病灶, 患者的最主要的病灶中 24 例为 GGO 病灶, 43 例为实性为主的病灶。手术方式包括亚肺叶切除 11 例、肺叶切除 32 例、肺叶切除+亚肺叶切除 19 例和双肺叶切除 4 例。最初手术后 39 例患者中遗留有 118 个 GGO 病灶。随访表明 8% 的病灶增大, 肿瘤倍增时间为 1373d; 15 例 (23%) 患者出现了新的 GGO 病灶。多因素分析表明最主要病灶的直径和病灶类型与预后明显相关, 而是否有遗留的 GGO 病灶、遗留的 GGO 病灶是否长大、是否出现新的 GGO 病灶均与预后无关。因此治疗最主要的病灶是患者预后的关键。两个观察性研究均提示了残留的 GGO 病灶仅需要进行密切观察, 对患者的预后影响小。

术后是否需要辅助放化疗主要根据患者主要病灶的分期来进行, 分子靶向药物如 *EGFR*-TKI 和 *ALK*-TKI 的使用缺乏临床试验证据, 目前不推荐使用。

综上, 以肺部多发 GGO 为表现的肺癌越来越多见, 研究表明大部分为多原发肿瘤, 其确诊需要进行肺癌驱动基因检测。治疗上根据主要病灶采取以手术为主的治疗方法, 手术可采用亚肺叶切除或楔形切除, 残留的 GGO 病灶对患者的预后影响小。

参考文献:

- [1] Lee CT. What do we know about ground-glass opacity nodules in the lung? [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4 (5): 656-659.

- [2] Scholten ET, Jacobs C, Van Ginneken B, et al. Computer-aided segmentation and volumetry of artificial ground-glass nodules at chest CT [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(2): 295–300.
- [3] Duann CW, Hung JJ, Hsu PK, et al. Surgical outcomes in lung cancer presenting as ground-glass opacities of 3 cm or less: a review of 5 years' experience [J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(12): 693–697.
- [4] Naidich DP, Bankier AA, Macmahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society [J]. *Radiology*, 2013, 266(1): 304–317.
- [5] Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande G A, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(1): 61–66.
- [6] Kohno T, Fujimori S, Kishi K, et al. Safe and effective minimally invasive approaches for small ground glass opacity [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(6): S2114–S2117.
- [7] Pedersen JH, Saghir Z, Wille MM, et al. Ground-glass opacity lung nodules in the era of lung cancer CT screening: radiology, pathology, and clinical management [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2016, 30(3): 266–274.
- [8] Lee HY, Choi YL, Lee KS, et al. Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules: histopathology, imaging, and management [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 202(3): W224–W233.
- [9] Cho JH, Choi YS, 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.
- [10] Stella F, Luciano G, Dell'amore A, et al. Pulmonary metastases from NSCLC and MPLC (multiple primary lung cancers): management and outcome in a single centre experience [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(2): 191–195.
- [11] Girard N, Deshpande C, Lau C, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(12): 1752–1764.
- [12] Liu Y, Kim J, Qu F, et al. CT features associated with epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Radiology*, 2016, 280(1): 271–280.
- [13] Liu M, He WX, Song N, et al. Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(5): 909–913.
- [14] Chung JH, Choe G, Jheon S, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(12): 1490–1495.
- [15] Ye C, Wang J, Li W, et al. Novel strategy for synchronous multiple primary lung cancer displaying unique molecular profiles [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(2): e45–e47.
- [16] Cho J, Ko SJ, Kim SJ, et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 838.
- [17] Moon Y, Sung SW, Lee KY, et al. Pure ground-glass opacity on chest computed tomography: predictive factors for invasive adenocarcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8 (7): 1561–1570.
- [18] Kim SJ, Lee YJ, Park JS, et al. Changes in pulmonary function in lung cancer patients after video-assisted thoracic surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(1): 210–217.
- [19] Toufektzian L, Attia R, Veres L. Does the extent of resection affect survival in patients with synchronous multiple primary lung cancers undergoing curative surgery? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(6): 1059–1064.
- [20] Yao F, Yang H, Zhao H. Single-stage bilateral pulmonary resections by video-assisted thoracic surgery for multiple small nodules [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(3): 469–475.
- [21] Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Management of multiple pure ground-glass opacity lesions in patients with bronchioloalveolar carcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2): 206–210.
- [22] 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 [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(2): 174–180.