综述

Research progresses of CT in predicting visceral pleural invasion of lung cancer

TANG Min，SHEN Jing，WU Jianlin*
(Department of Radiology，Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University，Dalian 116001，China)

[**Abstract**] Visceral pleural invasion (VPI) refers to tumor invasion exceeding the elastic fiber layer of viscera pleura，which is one of the most important adverse prognostic factors of lung cancer，and an important predictor of postoperative recurrence and lymph node metastasis. Preoperative evaluation of the presence or absence of VPI plays an important role in the formulation of surgical plans and postoperative adjuvant therapy for patients. CT has become the most common method for preoperative evaluation of VPI in lung cancer. The research progresses of CT technology in predicting VPI were reviewed in this article.

[**Keywords**] lung neoplasms；pleura；neoplasm metastasis；porecasting；tomography，X-ray computed
DOI：10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.028

CT 预测肺癌脏层胸膜侵犯研究进展

汤　敏，沈　晶，伍建林*
(大连大学附属中山医院放射科，辽宁 大连　116001)

[**摘　要**] 脏层胸膜侵犯(VPI)为肿瘤侵犯超过胸膜弹力纤维层，是肺癌最重要的不良预后因素之一，也是预测术后复发、淋巴结转移的重要因素。术前评估存在 VPI 与否对制定手术方案及术后选择辅助治疗有重要作用。目前 CT 已成为术前评价肺癌 VPI 最常用的方法。本研究对 CT 预测肺癌 VPI 的研究进展进行综述。

[**关键词**] 肺肿瘤；胸膜；肿瘤转移；预测；体层摄影术，X 线计算机
[**中图分类号**] R734.2；R814.42　[**文献标识码**] A　[**文章编号**] 1003-3289(2020)09-1392-04

根据国际癌症研究机构发布的 2018 年全球癌症发病率评估报告，肺癌是最常见癌症，亦为导致癌症死亡的主要原因之一。在大多数国家，肺癌是导致女性癌症死亡的主要原因[1]。脏层胸膜侵犯(visceral pleural invasion，VPI)为肺癌最重要的不良预后因素之一，也是术后复发、淋巴结转移的重要预测因素[2-5]。第 8 版非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)TNM 分期标准建议将伴 VPI 的 T1 期肺癌升至 T2 期，ⅠA 期升至ⅠB 期[6]。术前评估存在 VPI 与否对制定手术方案及术后选择辅助治疗有重要作用。目前 CT 已成为术前评价 VPI 的最常用检查方法。本研究对近年来 CT 预测肺癌 VPI 的研究进展进行综述。

1　脏层胸膜解剖与 VPI

脏层胸膜分布于肺实质表面，与肺实质紧密结合，组织学上由连续走行的弹力纤维(elastic fibers，EFs)、富含淋巴网络的薄层纤维组织及位于基底膜的间皮细胞构成。诊断 VPI 主要依赖病理学检查，光镜

[**第一作者**] 汤敏(1993—)，女，四川绵阳人，在读硕士。研究方向：胸部影像诊断学。E-mail：tangminyes613@163.com
[**通信作者**] 伍建林，大连大学附属中山医院放射科，116001。E-mail：cjr.wujianlin@vip.163.com
[**收稿日期**] 2019-11-29　[**修回日期**] 2020-07-20

下见肿瘤侵犯突破 EFs 时判定为 VPI;当苏木精-伊红染色(HE 染色)无法判断肿瘤细胞是否突破 EFs 时,建议进一步 EFs 染色进行确诊[6]。近年来有学者[7-9]对 EFs 染色进行改良与探索,提高了诊断 VPI 的准确性和效率。为尝试术中诊断 VPI,KITADA 等[10]嘱患者术前口服 5-氨基乙酰丙酸,术中采用自动荧光观察,肿瘤侵犯胸膜部位呈红色荧光,其诊断敏感度及特异度分别为 100%及 58.0%。XIE 等[11]应用自体荧光对冰冻切片行术中病理诊断,观察是否存在 VPI,可于脏层胸膜 EFs 区见到强烈自发荧光,清晰显示肿瘤细胞是否突破 EFs,其诊断敏感度和特异度分别为 86.8%和 100%。由于术中诊断 VPI 技术对检测设备要求较高,目前未能广泛应用。

2 CT 特征预测 VPI

2.1 肿瘤大小 多项研究[12-13]证实,肺癌大小与发生 VPI 及预后密切相关,包括肿瘤直径≤3 cm 的早期肺癌。JIANG 等[12]根据肿瘤大小对 27 171 例 IB 期 NSCLC 患者进行 VPI 评估,发现 3～5 cm 不伴 VPI 者较≤3 cm 伴 VPI 者更具侵袭性,但 5 年整体生存率无明显差异;若同时伴 VPI,3～5 cm 肿瘤 5 年整体生存率明显低于大小≤3 cm 者,提示肿瘤越大,恶性程度越高,伴 VPI 者预后更差。DENG 等[13]观察 403 例≤3 cm 的 NSCLC,发现非 VPI 组肿瘤明显小于 VPI 组($P<0.001$)。HSU 等[14]观察 141 例未直接毗邻胸膜的 NSCLC 的 CT 表现,VPI 组(2.0 cm)与非 VPI 组(2.3 cm)间病灶大小差异无统计学意义($P=0.12$),可能与病例选择与肿瘤术前分期不同有关。

2.2 肿瘤实性成分 肿瘤生物学恶性不仅与肿瘤大小相关,亦受肿瘤内在侵袭力影响。肿瘤实性成分是恶性肿瘤不良预后的潜在标志物,与肿瘤浸润成分相关。AHN 等[15]发现亚实性肺结节内实性成分>50%是预测发生 VPI 的独立危险因素。YIP 等[16]指出,亚实性肺结节 VPI 发生率显著低于实性肺结节,且前者生存率明显高于后者。TSUTANI 等[17]认为,即使实性成分比例相同,实性肺结节较亚实性肺结节发生 VPI 的概率更高,术后淋巴结转移率亦更高。无实性成分的纯磨玻璃结节(pure ground-glass nodule,pGGN)浸润性较弱,尚不能突破较厚的 EFs 层,较少发生 VPI。ZHAO 等[18]观察 115 例胸膜下 pGGN,均未见发生 VPI;而 pGGN 的 VPI 发生率为 17.4%[19],可能与其所选病例(如更加靠近胸膜)及其病理分型(如微浸润或浸润性肺癌)等有关,有待大样本、多中心研究进一步证实。

2.3 肿瘤-胸膜距离 肺癌是否发生 VPI 与影像学所示肿瘤-胸膜间距离明显相关。DENG 等[13]发现 VPI 阳性肿瘤距邻近胸膜≤1 cm 的占比(69.8%)明显高于 VPI 阴性组(48.5%,$P<0.001$)。浦学慧等[20]发现 VPI 阳性组病灶距胸膜最小距离(minimum distance from the lesion to the pleura, DLP)平均值约 1.39 mm,与 VPI 阴性组(6.42 mm)差异有统计学意义($P<0.001$)。QI 等[21]的结果显示 DLP 是周围型肺癌发生 VPI 的重要危险因素。随着肿瘤生长,DLP 越小,发生 VPI 的概率越大,意味着对于紧邻胸膜的肺癌必须考虑更彻底的手术切除方式,以确保根治性治疗[22]。

2.4 肿瘤-胸膜关系 肿瘤-胸膜关系对预测肺癌 VPI 具有重要价值,肿瘤与邻近胸膜解剖位置关系不同,发生 VPI 的概率也不同。①肿瘤-胸膜无接触:既往研究[19]认为该类肿瘤不存在 VPI,但是否存在隐匿性 VPI 目前仍缺乏依据[22];②肿瘤-胸膜紧贴:IMAI 等[23]发现对于 T3、T4 期紧贴胸膜的肺癌,根据肿瘤-胸膜接触面弧长与肿瘤直径比值>0.9 预测其发生 VPI 的敏感度、特异度分别为 89.7%、96.0%;HSU 等[24]进一步细分肿瘤-胸膜紧贴类型,其中 5 型(肿瘤凸面与邻近胸膜垂直或呈钝角)具有较高的阳性预测值及特异度,分别为 94%、91%;彭兆辉等[25]观察最大径≤3 cm 的早期 NSCLC,发现与邻近胸膜紧贴者更易发生 VPI;③肿瘤-胸膜有间隔伴胸膜凹陷征:HSU 等[14]将其分为 3 种类型,根据Ⅱ型(肿瘤与邻近胸膜呈线样相连,伴胸膜侧三角形影)预测 NSCLC 存在 VPI 具有较高的准确率和特异度(71.0%、92.8%)。发现胸膜幕状牵拉有助于提高术前诊断 VPI 的准确率[26]。

2.5 胸膜凹陷征(pleural indentation, PI) PI 指 CT 表现为肺癌与邻近胸膜间 1 条或多条线状影,伴邻近胸膜牵拉凹陷(多呈三角形);其主要病理基础为瘤体内反应性纤维化及纤维瘢痕形成,所产生的收缩力通过肺泡或肺间质纤维支架系统传递至胸膜表面,导致胸膜受到牵拉而凹陷,可间接反映肿瘤的内在侵袭力。PI 仅反映胸膜被纤维牵拉,不一定意味着 VPI,肺部良性病变如肺结核球、炎性假瘤等也可出现 PI,但其病理基础不同:炎性病变引起 PI 多是炎症细胞浸润邻近胸膜产生炎性反应,并不破坏邻近肺组织结构[27]。肺癌伴 PI 是预测 VPI 及术后预后不良的独立危险因素,更易发生癌性胸膜炎、局部复发及远处转移,5 年生存率较无 PI 者下降约 22.4%[28-29]。但临床

上肿瘤与胸膜的关系往往较为复杂，仅横断位图像所示不能完全反映胸膜的形态学改变，需进一步后处理观察，并与病理学对照研究。

3 CT 新技术预测 VPI

3.1 CT 三维重建 CT 检查方法及三维后处理技术的发展有助于立体显示肺癌与胸膜的关系。三维 CT（three-dimensional CT，3D-CT）成像效果优于传统二维 CT（two-dimensional CT，2D-CT），诊断 VPI 的可靠性更高[30]。EBARA 等[31]的结果显示，根据 3D-CT 特征“裙样”胸膜预测 VPI 的准确率可达 77%，但其后处理时间较长，临床诊断效率不高。SAKUMA 等[32]采用 320 排 CT 机行四维动态扫描，定量评估胸膜下肺癌的壁层胸膜侵犯，发现存在壁层胸膜侵犯时病灶的运动位点与邻近组织结构相似，可用于术前评估肺癌壁层胸膜侵犯，但尚不能单独评估脏层胸膜侵犯。陈时洪等[33]基于 HRCT 容积再现（volume rendering，VR）等技术观察周围型肺癌与邻近叶间胸膜的关系，清晰显示了叶间胸膜凹陷的典型影像学特征。叶间裂胸膜受到邻近肺癌病变牵拉时，由于对侧膨胀充气肺组织的“推助”，更易引起受累叶间裂发生移位和凹陷，呈现出典型的“弧凹征”。

3.2 PET-CT PET 已用于评估 NSCLC 的肿瘤侵袭性，亦可评估 VPI。TANAKA 等[34]分析肺癌的 HRCT 特征及 PET-CT 最大标准摄取值（maximum standardized uptake value，SUVmax）与 VPI 的相关性，发现单独 SUVmax 值预测 VPI 的敏感度、特异度分别为 85.1%、71.4%，联合 CT 特征时特异度可达 81.8%。韩瑜等[28]对 72 例周围型肺癌行 PET-CT 及 MSCT 对照研究，测量肿瘤胸膜连接部的 SUVmax 值，发现肿瘤胸膜连接处 SUVmax 值不能准确反映 VPI，应结合 MSCT 上胸膜凹陷征的形态特点，推测可能与受部分容积效应影响有关。PET-CT 显示胸膜受侵部位有一定局限性，且检查费用昂贵，临床应用受限。

3.3 影像组学 影像组学指自医学图像中提取并分析高通量影像特征而无创性评估肿瘤内部异质性，可间接全面反映肿瘤的潜在恶性生物学特征。YUAN 等[35]应用影像组学预测 327 例直径≤3 cm 肺腺癌的 VPI 及预后，其预测 VPI 的准确率、敏感度、特异度分别达 90.5%、90.6%、93.2%；且影像组学特征中 percentile10%，wavEnLL_S_2，S_0_1_SumAverage 是预测 VPI 的独立危险因素。提取肿瘤影像组学特征能定量评估不同 CT 表现肿瘤的内部异质性，术前可无创预测和评估 VPI，但目前研究仅限于Ⅰ期肺腺癌，有待扩大其范围。

综上所述，CT 技术广泛用于术前评估肺癌 VPI，提高了术前诊断能力；但增强 CT 对于预测 VPI 的价值尚待观察。

[参考文献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] ZHANG H, LU C, LU Y, et al. The predictive and prognostic values of factors associated with visceral pleural involvement in resected lung adenocarcinomas[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 2337-2348.

[3] TIAN D, PEI Y, ZHENG Q, et al. Effect of visceral pleural invasion on the prognosis of patients with lymph node negative non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2017, 8(2): 97-105.

[4] NERI S, MENJU T, SOWA T, et al. Prognostic impact of microscopic vessel invasion and visceral pleural invasion and their correlations with epithelial-mesenchymal transition, cancer stemness, and treatment failure in lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2019, 128: 13-19.

[5] JIWANGGA D, CHO S, KIM K, et al. Recurrence pattern of pathologic stage Ⅰ lung adenocarcinoma with visceral pleural invasion[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 103(4): 1126-1131.

[6] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51.

[7] 陈学敬，张莉，周立娟，等. 改良 EVG 染色法在肺癌胸膜侵犯中的应用[J]. 诊断病理学杂志，2019，26(05)：328-329.

[8] 孔洁，张伟，季琳，等. 免疫组织化学细胞角蛋白与弹力纤维双重染色在评估肺癌侵犯胸膜中的应用[J]. 中华病理学杂志，2015，44(9)：659-660.

[9] 陈学敬，赵丹，周立娟，等. 快速荧光染色法在评估肺癌胸膜侵犯中的临床价值[J]. 临床与实验病理学杂志，2019，35(7)：868-870.

[10] KITADA M, OHSAKI Y, YASUDA S, et al. Photodynamic diagnosis of visceral pleural invasion of lung cancer with a combination of 5-aminolevulinic acid and autofluorescence observation systems[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 20: 10-15.

[11] XIE H, SU H, CHEN D, et al. Use of autofluorescence to intraoperatively diagnose visceral pleural invasion from frozen sections in patients with lung adenocarcinoma 2 cm or less[J]. Am J Clin Pathol, 2019, 152(5): 608-615.

[12] JIANG L, LIANG W, SHEN J, et al. The impact of visceral pleural invasion in node-negative non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2015,148(4):903-911.

[13] DENG H Y, LI G, LUO J, et al. Novel biologic factors correlated to visceral pleural invasion in early-stage non-small cell lung cancer less than 3 cm[J]. J Thorac Dis, 2018,10(4):2357-2364.

[14] HSU J S, HAN I T, TSAI T H, et al. Pleural tags on CT scans to predict visceral pleural invasion of non-small cell lung cancer that does not abut the pleura[J]. Radiology, 2016,279(2):590-596.

[15] AHN S Y, PARK C M, JEON Y K, et al. Predictive CT features of visceral pleural invasion by T1-sized peripheral pulmonary adenocarcinomas manifesting as subsolid nodules[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 209(3):561-566.

[16] YIP R, MA T, FLORES R M, et al. Survival with parenchymal and pleural invasion of non-small cell lung cancers less than 30 mm[J]. J Thorac Oncol, 2019,14(5):890-902.

[17] TSUTANI Y, MIYATA Y, YAMANAKA T, et al. Solid tumors versus mixed tumors with a ground-glass opacity component in patients with clinical stage Ⅰ A lung adenocarcinoma: Prognostic comparison using high-resolution computed tomography findings[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013,146(1):17-23.

[18] ZHAO Q, WANG J W, YANG L, et al. CT diagnosis of pleural and stromal invasion in malignant subpleural pure ground-glass nodules: An exploratory study[J]. Eur Radiol, 2019,29(1):279-286.

[19] ZHAO L L, XIE H K, ZHANG L P, et al. Visceral pleural invasion in lung adenocarcinoma ≤ 3 cm with ground-glass opacity: A clinical, pathological and radiological study[J]. J Thorac Dis, 2016,8(7):1788-1797.

[20] 浦学慧,袁梅,陈天羽,等.肺腺癌脏层胸膜侵犯的多层螺旋 CT 特征评估[J].实用放射学杂志,2019,35(4):549-553.

[21] QI L P, LI X T, YANG Y, et al. Multivariate analysis of pleural invasion of peripheral non-small cell lung cancer-based computed tomography features[J]. J Comput Assist Tomogr, 2016,40(5):757-762.

[22] 李洪,陈远,王俊,等.小结节型Ⅰ A 期肺腺癌胸膜侵犯危险因素分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2019,26(10):979-983.

[23] IMAI K, MINAMIYA Y, ISHIYAMA K, et al. Use of CT to evaluate pleural invasion in non-small cell lung cancer: Measurement of the ratio of the interface between tumor and neighboring structures to maximum tumor diameter[J]. Radiology, 2013,267(2):619-626.

[24] HSU J S, JAW T S, YANG C J, et al. Convex border of peripheral non-small cell lung cancer on CT images as a potential indicator of pleural invasion[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(42):e7323.

[25] 彭兆辉,范丽,王祥,等.多因素分析最大径≤3 cm 周围型非小细胞肺癌脏层胸膜侵犯的 CT 特征[J].实用放射学杂志,2018,34(6):850-853,868.

[26] 彭兆辉,范丽,王祥,等.胸膜尾征预测最大径≤3 cm 周围型非小细胞肺癌侵犯脏层胸膜的 CT 研究[J].医学影像学杂志,2018,28(12):2018-2022.

[27] 杨姗,张志勇.胸膜凹陷征的研究进展[J].实用放射学杂志,2005,21(12):1324-1327.

[28] 韩瑜,王振光,刘思敏,等.胸膜凹陷征 MSCT 和^{18}F-FDG PET/CT 特征评价周围型肺癌胸膜侵犯[J].中国医学影像技术,2014,30(12):1835-1838.

[29] KIM H J, CHO J Y, LEE Y J, et al. Clinical significance of pleural attachment and indentation of subsolid nodule lung cancer[J]. Cancer Res Treat, 2019,51(4):1540-1548.

[30] KURIYAMA K, TATEISHI R, KUMATANI T, et al. Pleural invasion by peripheral bronchogenic carcinoma: Assessment with three-dimensional helical CT[J]. Radiology, 1994, 191(2):365-369.

[31] EBARA K, TAKASHIMA S, JIANG B, et al. Pleural invasion by peripheral lung cancer: Prediction with three-dimensional CT[J]. Acad Radiol, 2015,22(3):310-319.

[32] SAKUMA K, YAMASHIRO T, MORIYA H, et al. Parietal pleural invasion/adhesion of subpleural lung cancer: Quantitative 4-dimensional CT analysis using dynamic-ventilatory scanning[J]. Eur J Radiol, 2017,87:36-44.

[33] 陈时洪,汪青山,顾国建.周围型肺癌叶间胸膜凹陷征的 64 层 MSCT VR 及 Colored lit 表现[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2012,10(05):31-33.

[34] TANAKA T, SHINYA T, SATO S, et al. Predicting pleural invasion using HRCT and ^{18}F-FDG PET/CT in lung adenocarcinoma with pleural contact[J]. Ann Nucl Med, 2015,29(9):757-765.

[35] YUAN M, LIU J Y, ZHANG T, et al. Prognostic impact of the findings on thin-section computed tomography in stage Ⅰ lung adenocarcinoma with visceral pleural invasion[J]. Sci Rep, 2018,8(1):4743.