

亚厘米实性肺结节的诊疗进展研究

储文秀

浙江中医药大学, 浙江 杭州 310006

摘要: 随着胸部低剂量 CT 的筛查普及和人工智能的不断发展, 亚厘米肺结节 (肺结节平均径 $\leq 1\text{cm}$) 检出率不断提高。依据肺结节 CT 密度值的不同可将其分为实性肺结节和亚实性肺结节, 而其中亚厘米实性肺结节尤其值得关注。与表现为亚实性结节的肺癌相比, 表现为实性结节的肺癌其恶性程度更高, 且预后更差。因此如果能在早期亚厘米实性肺结节中识别并筛查出其恶性征象, 那将明显改善恶性肺结节患者的预后, 本文将针对亚厘米实性肺结节的病因及病理类型分析、影像学特征、个性化治疗方案、所面临的困难及展望予以综述。

关键词: 亚厘米实性肺结节; 肺癌; 胸部 CT;

癌症对人类的生命安全及财产安全造成重大威胁, 而全球癌症的发病率及死亡率仍不断提升且将持续增加, 其中肺癌已成为全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤。2022 年全球癌症统计数据表明肺癌新发病例约占全球癌症发病总数的 1/8, 肺癌死亡病例约占全球癌症死亡总数的 1/5^[1]。在美国国家肺筛查试验研究中指出, 低剂量胸部 CT 筛查可以使肺癌高危人群的死亡率降低 21%^[2], 这一研究结果表明提高肺癌患者五年生存率最有效的方法是早期筛查和诊断并尽早治疗, 从而减轻肺癌患者的生理和心理负担^[3]。随着胸部 CT 的筛查普及和人工智能的发展, 亚厘米肺结节的检出率不断提高^[4], 虽然有研究表明^[5]亚实性肺结节为恶性肿瘤的概率 (34%) 明显高于实性肺结节 (7%), 但表现为实性密度的肺结节患者其肺癌恶性程度高, 生长速度快, 更早出现淋巴结转移, 预后较差 [6-9]。然而随着检出肺结节平均径的减小, 其影像学特征越不明显, 因此, 对于亚厘米实性肺结节的良恶性鉴别诊断也成为临床工作所面临的困难与挑战^[10]。

1 病因分析及病理类型

虽然肺结节形成原因多样, 形成机制复杂, 但是吸烟及烟草暴露仍是导致肺癌的主要危险因素之一^[11]。近年来, 随着空气环境污染的加重, PM2.5 等污染颗粒会诱导巨噬细胞进入肺内并释放出白细胞介素 -1β , 从而导致存在 EGFR (表皮生长因子受体) 基因突变的肺泡 II 型上皮细胞发生转化, 进而促进肿瘤的发生^[12]。此外, 家族遗传、肥胖超重、情绪压力等都是导致肺癌发生的危险因素。2024 版中国专家共识中将年龄大于 40 岁且具有以下危险因素之一的肺结节患者定义为高危人群, 其中危险因素包括: 1. 年龄超过 40 岁且有吸烟病史 (吸烟 ≥ 20 包/年或者 ≥ 400 支/年); 2. 有石棉、铍、铀、氡等接触史或职业暴露史; 3. 有慢性阻塞性肺炎、肺结核或弥漫性肺纤维化病史; 4. 有恶性肿瘤病史或肺癌家族遗传史^[13]。

亚厘米实性肺结节病理学类型多样, 良性结节可表现为肺内

淋巴结、感染 (肉芽肿性炎、机化性肺炎、慢性非特异性炎症等), 肿瘤 (错构瘤、硬化性肺细胞瘤、细支气管腺瘤等), 恶性结节可表现为微浸润性腺癌、浸润性腺癌、鳞状细胞癌、小细胞肺癌及类癌等。由于肺循环血流较为丰富, 但血液流速相对较慢, 使得肿瘤细胞容易在肺内停留并且发生异常增殖, 从而形成病灶^[14]。

2 影像学特征:

2.1 胸部 CT

胸部 CT 通过电子计算机断层扫描, 利用 X 射线穿过人体并使用探测器接收衰减后 X 射线, 采用复杂的数据转换形成可视的 CT 断层图像。由于胸部 CT 扫描速度快, 密度分辨率高, 且后处理能力强, 因此胸部 CT 成为肺结节最常用的筛查工具。随着近年来人工智能的普及, 胸部 CT 可检出的亚厘米实性肺结节越来越多。通过分析亚厘米实性结节的位置、数量、大小、形态学特征及与邻近结构关系, 可在一定程度评估其良恶性。

(1) 亚厘米实性结节位置: 结节的生长位置对其良恶性评估有一定参考性, 肺内淋巴结多分布于胸膜下或位于叶间裂旁, 肺内转移瘤以及腺癌以肺外周带分布为主, 而鳞癌则发生在肺门处多见, 有研究表明, 相较于左肺, 肿瘤发生于右肺者更多, 同时, 发生于右肺上叶者多于左肺上叶^[15]。

(2) 亚厘米实性结节数量: 对于肺内单发亚厘米实性结节, 以良性结节偏多, 可表现为错构瘤, 腺瘤、肺内淋巴结等, 也可表现为浸润性腺癌或鳞癌, 而对于肺内多发结节, 可分为感染性与非感染性因素, 感染性肺内多发结节可表现为弥漫性细支气管炎、过敏性肺炎、粟粒性肺结核等, 非感染性因素可表现为转移瘤等。

(3) 亚厘米实性结节大小: 国际肺癌研究协会发布的第九版肺癌 TNM 分期中将直径小于 1cm 的结节归于 T1a 分期, 因此亚厘米结节也是该分期最早期阶段。美国胸科医生学会 (ACCP) 在肺结节管理指南中表明肺结节直径小于 5mm 时恶性概率低于

1%, 肺结节直径位于 5-10mm 时恶性概率明显上升^[16]。当结节直径越小, CT 征象越不明显, 其鉴别及定性诊断越复杂, 肺结节的大小对于其良恶性评估、后续诊疗措施以及预后有重要意义。

(4) 亚厘米实性结节形态学特征: 既往研究表明胸部 CT 特征如分叶征、毛刺征、空泡征、支气管充气征等可能与恶性结节相关^[17]。然而, 这些恶性征象在亚厘米实性结节中并不十分多见。亚厘米实性结节内部征象可表现为空泡征、支气管充气征, 边缘征象可表现为分叶征、毛刺征、晕征等。然而并不是所有表现为高危 CT 征象的肺亚厘米实性结节都是恶性, 存在同影异病现象, 大叶性肺炎急性渗出期可出现支气管充气征, 隐球菌感染、机化性肺炎吸收期周围可出现晕征, 肺结核也可以表现毛刺征及空泡征等征象。徐等^[4]研究表明当亚厘米结节位于肺中下叶且为实性影时, 即便表现有高危 CT 征象也需与良性结节鉴别, 避免患者承受不必要的手术创伤。

(5) 亚厘米实性结节与邻近结构关系: 结节周围出现一支或多支血管伸入并穿行或在病灶周围截断即血管束束征, 当病灶向血管支气管鞘或向小叶间隔生长时对周围血管造成牵拉, 或当病灶血供较丰富诱发新生血管的生成时, 可以出现血管束束征象, 若穿行的血管的管径出现增粗多提示为恶性病灶。当肺结节内出现纤维结缔组织增生时可使邻近胸膜牵拉凹陷形成形成尖端指向肺结节的线状影即胸膜凹陷征, 这一征象在恶性结节中发生率明显高于良性结节, 其中周围型肺癌中较常出现, 可能与肿瘤细胞的促纤维增生反应相关。胸部 CT 薄层冠、矢状位重建及最大密度投影等后处理技术能更好地显示亚厘米实性结节与邻近结构之间的关系, 使得 CT 对结节胸膜凹陷征及血管束束征等征象显示率提高, 从而便于结节的进一步定性诊断, 为外科手术切除提供参考价值^[18]。

(6) 胸部增强 CT: 相较于胸部 CT 平扫能比较直观的反映亚厘米实性肺结节的形态学特点, 胸部增强 CT 可以进一步反映肺结节的血流动力学信息。通过对肺结节的血流灌注参数如肺结节的血流量、血容量、平均通过时间以及表面通透性等进行分析, 可以了解结节的内部血流灌注情况, 从而为结节的良恶性评估提供参考^[19], 且恶性结节的血容量、血流量、表面通透性值均明显高于良性结节。除此之外, 还可通过筛选肺结节的影像数据, 勾画感兴趣区, 从中提取信息并利用统计学方法分析具有诊断价值的特征, 从而建立影像组学模型来预测亚厘米实性肺结节的恶性风险^[3], 可有效提高放射科结节诊断的准确率, 以及可为临床医生提供更精确及个性化的诊断依据, 有助于精准医疗的发展。

2.2 MRI

MRI 多参数成像有利于病变组织性质的确定, 多方位成像有利于解剖结果显示及病变组织定位, 相较于 CT 而言, MRI 检查没有电离辐射的损害, 软组织分辨率高, 而由于肺组织质子

密度低, 磁场不均匀等 MRI 在肺部的应用相对受限。但随着磁共振成像技术的发展, 肺部 MRI 除了 T1WI、T2WI、短时反转恢复序列 (short-time inversion recovery, STIR)、快速自旋回波序列 (turbo spin-echo, TSE)、三维容积内插屏气检查 (three-dimensional volume interpolated breath-hold, 3D-VIBE) 等常规扫描序列外, 还可使用弥散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI)、动态增强 MRI 成像 (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)、超短自旋回波序列 (ultrashort echo time, UTE) 等功能成像, 使得亚厘米实性肺结节的检出率明显增加^[20]。有研究指出^[21] MRI 对直径 ≥ 6 mm 的实性肺结节检出的特异度和灵敏度分别约 93% ~ 96%、80% ~ 87%。亚厘米实性肺结节在 T1WI 上多表现为等或稍低信号, T2WI 上呈高信号, 常规扫描序列大多反映结节的形态学特点, 对于结节的定性无明显特异性, MRI-UTE 可以采集人体内超短 T2 组织信号, 是显示肺组织及肺结节最理想的磁共振技术, 有研究表明^[22] 肺结节采用 MRI-UTE 诊断, 对直径 > 4 mm 的实性肺结节检出率 $> 90\%$, 与 CT 的检出率相当。一项关于 MRI 超短回波时间序列对肺结节的显示能力的分析^[23] 中提出 MRI-UTE 在肺结节诊断中, 表现出了与 CT 诊断相当的诊断价值。且 MRI-UTE 除了可显示病灶基本形态学特征外可更清晰显示实性肺结节内部的情况, 如有无出血、坏死等, 临床应用价值较高。弥散加权成像中获得 DWI 和 ADC (表面弥散系数) 值则可以在组织细胞结构的基础上鉴别实性肺结节的良恶性, DWI 反映病变组织内的水分子扩散运动, 而 ADC 值则是通过检测组织内水分子的扩散状态计算出的量化指标。当结节偏恶性时, 细胞增殖速度快, 细胞内外水分子运动减慢, 弥散受限, DWI 上呈高信号, ADC 值减低, 当结节偏良性时, 细胞增殖速度相对减慢, 细胞内外水分子运动加快, 弥散不受限, ADC 值较高, Shen 等^[24] 研究表明, 肺恶性结节的 ADC 值明显低于良性结节。使用钆对比剂的 MRI 增强扫描与胸部增强 CT 相似, 可反映亚厘米实性肺结节的血流动力学信息, 恶性肺结节通常比良性肺结节强化幅度差异明显。错构瘤一般无明显强化, 结核球表现为特异性薄壁环形强化, 硬化性肺细胞瘤表现为间进行、延迟强化, 肺癌由支气管动脉供血, 血供多较丰富, 表现为显著强化。

2.3 PET-CT

PET-CT 利用 ^{18}F 标记的脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 作为示踪剂既能进行解剖结构显像同时可进行功能代谢显像, 不仅可提供亚厘米实性肺结节的解剖情况, 而且可反映其代谢活性信息^[25-26]。最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 是 PET-CT 检查中被用于评估病灶葡萄糖代谢活性的一个指标, 通常在亚厘米实性肺结节的扫描过程中 SUV_{max} 值越大, 表明其代谢活性越强, 考虑为恶性的风险越高。有研究指明^[27] 将 SUV_{max} $> 2.5\text{g/ml}$ 作为鉴别良恶性结节的诊断阈值。一旦超

过这个值时,则提示存在肿瘤的可能,然而并非特异性,对于结核感染、炎性假瘤等病变中可出现假阳性结果,而对于直径小于 8mm 的肺结节 PET-CT 检查灵敏度较低,可出现假阴性结果,因此当 SUV_{max} 值偏高时需要结合临床进一步检查评估。2024 版肺结节诊治专家共识^[28]中明确指出对于不能定性的直径 >8 mm 的实性肺结节建议进行 PET-CT 扫描功能显像来区分结节的良恶性。PET-CT 对于肺门、纵隔淋巴结转移以及远处全身转移的灵敏度和特异性较高,从而有利于对肺结节进行术前分期。PET-CT 还可以突显病灶内高代谢活性区域,为肺结节的穿刺活检提供合适的穿刺靶点^[29]。除此之外, PET-CT 对于亚厘米实性肺结节的治疗疗效评估(代谢缓解、代谢稳定、代谢进展)提供参考价值。

3 个性化治疗

(1) 观察和随访:对于无高危因素的肺结节患者 2024 版中国专家共识中指出,小于 4mm 的实性肺结节无需随访,但要告知患者潜在风险;直径 4–6mm 的实性肺结节可年度随访;直径 6–8mm 的肺结节每半年随访一次,如两年后无明显变化可改为年度随访。对于存在高危因素的肺结节患者中国专家共识中指出,小于 4mm 的实性肺结节需要年度随访;直径 4–6mm 的实性肺结节在半年至一年进行随访一次,如结节未发生明显变化可在一年半至两年再次进行随访,后可改成年度随访;直径 6–8mm 的肺结节则应在发现后每 3–6 个月进行随访一年时间,后改为每半年随访一年时间,若病灶两年内未发生明显变化,可改为常规年度随访。对于直径大于 8mm 的肺结节患者推荐使用验证模型定量或临床判断定性的方法来对结节良恶性概率进行评估,若高度怀疑恶性时(恶性概率 >65%)建议行 PET-CT 进行手术前预期,2024 版 NCCN 指南推荐使用胸部增强 CT 或 PET-CT 检查来进行功能成像,当有明确恶性征象时可在无禁忌证的情况下行非手术活检或外科手术切除。

(2) 药物干预:根据肺结节的发病原因可选择药物干预治疗,由结核感染引起的肺结节可使用抗结核药物治疗,由细菌、病毒或真菌感染引起的肺结节可使用相应抗感染药物治疗,而恶性肺结节则需要临床评估是否需要使用抗肿瘤药物进行精准治疗,在中医范畴肺结节多归属于“肺积”、“积聚”、“贲息”等^[30],中医上对于肺结节的治疗可采用化痰、补虚、清热、活血化痰、利水消肿药等来止咳化痰,补气血、理气健脾、促进代谢、抑制肿瘤细胞生长等作用^[31]。

(3) 非手术活检:对于直径大于 8mm 的亚厘米实性肺结节患者,当其恶性概率为低–中度(5% ~ 65%)时可采用非手术活检的方式来为患者明确肺结节的良恶性诊断。非手术活检时可采用超声引导下支气管镜(EBUS)、虚拟导航支气管镜(VBN)、电磁导航支气管镜(ENB)等方式。非手术活检方式创伤小,但对于亚厘米肺结节来说存在假阴性的风险。

(4) 外科手术:对于直径大于 8mm 的亚厘米实性肺结节患者,当其恶性概率为高度(>65%)时,或经 PET-CT 评估为高代谢结节时,可在充分告知患者手术风险及术后可能出现的并发症后采用外科手术方式来明确肺结节的良恶性诊断。外科手术属于侵入性检查,应以可控的方式进行,从而减少良性肺结节的过度治疗。

4 总结

综上所述,亚厘米实性肺结节的恶性风险相对较低,但进一步诊断及后续治疗难度较大。由于亚厘米实性肺结节的直径小,因此影像学诊断的复杂性和不确定性明显提高,当无法明确结节性质时,为避免过度治疗及延误治疗,患者应与专业医生进行密切沟通,同时需结合该结节的形态学、功能学及基因组学等信息和其他检查结果进行综合判断,从而有利于临床医生制定出更有效的个性化管理方案。对于高危人群(如重度吸烟史、肺气肿患者),应更加重视定期的肺部检查。随着医学技术的进步及人工智能的发展,新的工具和方法将会应用于临床进一步提高亚厘米实性肺结节的诊断和治疗。

参考文献:

- [1] 王培宇,黄祺,王少东, et al. 《全球癌症统计数据 2022》要点解读 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(07): 933–54.
- [2] ABERLE D R, ADAMS A M, BERG C D, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 395–409.
- [3] 刘嘉宁,齐琳琳,陈佳琪, et al. CT 影像组学对亚厘米实性肺结节良恶性鉴别的应用价值 [J]. 中国辐射卫生, 2024, 33(03): 340–5.
- [4] 徐建平,李会方,叶伟, et al. 178 例肺亚厘米结节(直径 ≤ 8 mm)影像学与临床病理分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(03): 290–4.
- [5] HENSCHKE C I, YANKELEVITZ D F, MIRTICHEVA R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules [J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 178(5): 1053–7.
- [6] YE T, DENG L, WANG S, et al. Lung Adenocarcinomas Manifesting as Radiological Part-Solid Nodules Define a Special Clinical Subtype [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(4): 617–27.
- [7] YANAGAWA M, JOHKOH T, NOGUCHI M, et al. Radiological prediction of tumor invasiveness of lung adenocarcinoma on thin-section CT [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(11): e6331.
- [8] JOWENS D K, DAVIDSON K W, KRIST A H, et al. Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in Children and Adolescents [J]. Jama, 2020, 323(16).
- [9] LEE S M, PARK C M, PAENG J C, et al. Accuracy and

predictive features of FDG-PET/CT and CT for diagnosis of lymph node metastasis of T1 non-small-cell lung cancer manifesting as a subsolid nodule [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(7): 1556-63.

[10] 李林杰. 亚厘米肺结节影像特征及临床病理特点分析 [D], 2023.

[11] MATULEWICZ R S, SHERMAN S, BJURLIN M A. Smoking Cessation and Cancer Survivorship [J]. *Jama*, 2020, 324(14): 1475.

[12] HILL W, LIM E L, WEEDEN C E, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants [J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 159-67.

[13] 陈婧, 叶晓丹. 肺结节处理指南的解读和比较 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2021, 19(03): 301-6.

[14] 屈小艳, 赵明栋. 肺结节病因及形成机制的研究进展 [J]. *河南大学学报 (医学版)*, 2024, 43(03): 162-7.

[15] LINDELL R M, HARTMAN T E, SWENSEN S J, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers [J]. *Radiology*, 2007, 242(2): 555-62.

[16] WAHIDI M M, GOVERT J A, GOUDAR R K, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) [J]. *Chest*, 2007, 132(3 Suppl): 94s-107s.

[17] 苏雷, 支修益, 张毅, et al. 亚厘米肺结节的外科诊疗分析 [J]. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(01): 11-4.

[18] 李达, 于洋涛, 韩露, et al. 分析 64 层 CT 增强扫描与 CT 数据 3D 打印技术对肺孤立性结节良恶性的鉴别诊断价值 [J]. *河南外科学杂志*, 2020, 26(03): 36-8.

[19] 赵俊松, 陈克敏. 肺结节诊断和应对策略研究进展 [J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(05): 593-600.

[20] 陈婧, 叶晓丹. 肺结节 MRI 检查的研究进展和临床应用 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2021, 19(05): 506-10.

[21] MEIER-SCHROERS M, HOMSI R, SKOWASCH D, et al. Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round [J].

J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(1): 117-25.

[22] 杜永浩, 梁挺, 张硕, et al. 3D 非刚性图像配准在 DCE-MRI 诊断肺结节 / 肿块良恶性中的应用价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(14): 2478-81.

[23] 蹇新梅, 段庆红, 姚灵, et al. MRI 超短回波时间序列对肺结节的显示能力分析 [J]. *影像研究与医学应用*, 2024, 8(17): 93-4+8.

[24] SHEN G, JIA Z, DENG H. Apparent diffusion coefficient values of diffusion-weighted imaging for distinguishing focal pulmonary lesions and characterizing the subtype of lung cancer: a meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(2): 556-66.

[25] O' DOWD E L, KUMARAN M, ANWAR S, et al. Brain metastases following radical surgical treatment of non-small cell lung cancer: is preoperative brain imaging important? [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 185-9.

[26] 邓燕云, 覃丽兰, 黄晓琪. PET/CT 功能影像引导肺结节性病变穿刺活检的研究进展 [J]. *医学信息*, 2022, 35(14): 147-9+79.

[27] 汤秋菊, 陈松. 人工智能和 PET/CT 影像组学在非小细胞型肺癌诊疗中的应用 [J]. *临床放射学杂志*, 2024, 43(05): 714-7.

[28] 张彩云, 韩志海. 2024 年版肺结节诊治中国专家共识解读 [J]. *河北医科大学学报*, 2025, 46(04): 373-8.

[29] 司海峰, 冯峰, 傅爱燕. PET/CT 影像辅助 CT 引导下肺穿刺活检的应用 [J]. *CT 理论与应用研究*, 2020, 29(04): 503-10.

[30] 李丽杰, 宫晓燕, 王爽. 宫晓燕辨治孤立性肺结节病机思路 [J]. *吉林中医药*, 2021, 41(03): 359-62.

[31] 柳小棋, 贾维刚, 赵宇, et al. 基于数据挖掘探讨中医药治疗肺结节用药规律 [J]. *云南中医中药杂志*, 2025, 46(06): 41-4.

作者简介: 储文秀(1995-08-14), 女, 汉族, 浙江省杭州市人, 本科学历, 浙江中医药大学同等学力研究生在读, 研究胸部肺结节方向。