

肺部GGO的临床特征与诊疗策略

王 者, 许瑞彬

延安大学附属医院胸外科, 陕西 延安

收稿日期: 2021年12月11日; 录用日期: 2022年1月1日; 发布日期: 2022年1月13日

摘 要

肺部磨玻璃结节(ground-glass opacity, GGO)是肺结节的一种, 这种类型的结节与肺腺癌的关系密切, 且其检出率日渐增高, 越来越多的患者因肺部发现了GGO而接受了手术治疗。GGO好发于女性及不吸烟人群, 且很多患者并无临床症状, 因此GGO的筛查与随访至关重要。大部分的GGO呈惰性生长, 在较长的时期并不发生变化, 而部分GGO发展较快, 逐渐发展为早期肺癌。临床手术医师需要在大量的GGO病例中筛选出需要手术的病例, 并且根据病灶的大小、位置等设计个性化的手术方案。近年来, 一些新的技术也被应用到GGO的诊疗中, 如电视辅助胸腔镜手术技术、肺部三维重建技术等, 为临床医师带来了极大的便利。本文就GGO的病理特征、影像学表现、随访、手术、应用的新技术等方面作一小结。

关键词

肺磨玻璃结节, 电视辅助胸腔镜手术, 肺腺癌, 影像学

Clinical Features and Diagnosis-Therapeutic Strategies of Pulmonary GGO

Zhe Wang, Ruibin Xu

Thoracic Surgery Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 11th, 2021; accepted: Jan. 1st, 2022; published: Jan. 13th, 2022

Abstract

Ground glass opacity (GGO) is a type of pulmonary nodule. There is a very close relationship between GGO and lung adenocarcinoma. The detection rate of this disease is getting higher and higher. More and more patients have received surgical treatment because of the discovery of GGOs in their lungs. GGO tends to occur in women and non-smokers. Many patients have no clinical symptoms, so the early screening and follow up results of GGO are very valuable. Most GGOs

were inert and did not change for a long time. But some GGOs grew quickly; those opacities gradually developed into early lung cancer. Clinical surgeons need to screen out the cases requiring surgery from a large number of GGOs, and design personalized surgical schemes according to the size and location of those opacities. In recent years, some new technologies have also been applied to the diagnosis and treatment of GGO, such as video-assisted thoracoscopic surgery and three-dimensional lung reconstruction, which has brought great convenience to clinicians. In this review, we summarized the pathological features, imaging characteristics, follow up results, surgical operations and new technology of GGOs.

Keywords

GGO, VATS, Adenocarcinoma of Lung, Imaging Characteristics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,随着高分辨率 CT (high resolution CT)的普及和临床诊疗技术水平的提高,越来越多的肺结节被探测出来。肺部 GGO 属于肺结节中的一种,因其与早期肺癌尤其是肺腺癌的密切关系,逐渐成为临床热门的研究课题。大部分的 GGO 发展缓慢,但部分 GGO 在随访过程中逐渐增大,演变为非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC),对这部分患者的早期诊断及早期治疗能够显著改善患者预后。本文主要对肺部 GGO 的临床特征与诊疗策略的研究作一综述。

2. GGO 的定义及分类

GGO 即磨玻璃结节(ground-glass opacity),是指肺内模糊的结节影,结节密度与周围肺实质相比略有增加,但其内血管及支气管的轮廓尚可见,因其类似磨砂玻璃而得名。GGO 是肺结节的一种,根据肺结节密度的不同,可将肺结节分为三大类:实性结节(solid nodule)、部分实性结节(part-solid nodule)、磨玻璃结节(ground-glass opacity, GGO)。与磨玻璃结节相比,实性结节内部均为软组织密度,血管及支气管的影像被掩盖;而部分实性结节内部既包含磨玻璃密度又包含实性软组织密度[1]。GGO 并非一种特异性影像学表现,肿瘤、炎症、间质性疾病均可表现为 GGO,根据是否含有实性成分,又可将 GGO 分为纯磨玻璃结节 pGGO (pure ground-glass opacity)、混合性磨玻璃结节 mGGO (mix ground-glass opacity)。

3. GGO 相关病理分型

GGO 及肺磨玻璃结节,为胸部 CT 中密度稍高的云雾状类圆形阴影,其内血管及气管影可显示。GGO 并非一种特异性影像学表现,肿瘤、炎症、间质性疾病均可表现为 GGO,根据是否含有实性成分,可将 GGO 分为纯磨玻璃结节 pGGO、混合性磨玻璃结节 mGGO。GGO 与肺腺癌关系密切,2011 年发布的肺腺癌新分类[2],将肺腺癌分为浸润性腺癌和浸润前病变,浸润性腺癌包括微浸润腺癌(microinvasive adenocarcinoma, MIA)和浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA),浸润前病变包括原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*, AIS)和非典型样腺瘤样增生(atypical adenomatoid hyperplasia, AAH)。其中原位腺癌属于该分类首次提出的概念,是指纯贴壁生长的外周腺癌,无间质、血管、胸膜的侵犯,其典型影像学表现为 pGGO [3]。在以上分类的基础上,2015 年 WHO 发布的肺肿瘤分类进行了一些补充,并且提出

只有完整切除的肿瘤才能被评判是否为 AIS, 因为活检的肿瘤样本不能保证未被活检的部位没有侵犯间质、血管、胸膜[4]。2021 年 WHO 发布的最新版肺肿瘤分类中, 把 AIS 和 AAH 从腺癌中移出, 另归为前驱腺体病变, 而 MIA 仍归为腺癌[5]。有研究表明, AIS 经完整切除后, 10 年无复发生存率高达 100% [6], 其发展极为缓慢, 生物学行为与 AAH 相近, 这也是 2021 年 WHO 肺肿瘤分类将二者归为前驱腺体病变的原因。但在目前的新分类中, 仍旧认为只有完整手术切除的肿瘤才能被评判是否为 AIS, 而目前的诊断性穿刺活检、影像学检查均不能作出 AIS 的最终诊断[7], 因此即使目前的肺肿瘤分类将 AIS 和 AAH 从腺癌中移出, 并不意味着 AIS 和 AAH 就不需要进行外科干预, 目前也没有关于 AIS 及 AAH 的临床诊疗指南发布。

4. GGO 的良恶性

与实性结节相比, GGO 与肺腺癌的关系较为密切, 但 GGO 不是肺腺癌的特征性征象, 肺部感染、出血及肺部良性肿瘤也可能出现此种征象。上海市肺科医院对 110 例 GGO 手术患者的临床资料进行分析后发现, 恶性病例共 76 例, 其中腺癌 68 例, 鳞癌 6 例, 大细胞癌 2 例; 良性病例共 34 例, 其病理类型包括坏死肉芽肿、淋巴结、纤维组织等[8]。一项包含 330 例 GGO 的回顾性研究中, 所有患者均经过术前筛选后经手术治疗, 术后病理证实为恶性病变者 314 例, 良性病变者 16 例, 恶性患者中 AIS 占 12.1%、MIA 占 20.1%、IA 占 67.8% [9]。GGO 可分为 mGGO 与 pGGO, Yankelevitz 等人进行的筛查研究显示[10], 人群中 pGGO 的检出率为 4.2%, mGGO 的检出率为 5.0%。有回顾性研究发现 mGGO 的恶性比例更高[11], 该研究共纳入 233 例肺结节患者, 其中 44 例为 GGO, 其余为实性结节。结果发现 44 例 GGO 中有 15 例被证实为肺癌, 恶性构成比为 34.1%, 而实性结节的恶性构成比为 7%; 在 44 例 GGO 中, pGGO 的恶性率为 18%, 而 mGGO 的恶性率为 63%。

5. GGO 的影像学表现

5.1. 肿瘤的密度

CT 值是测定人体某一局部组织或器官密度大小的一种计量单位, 目前 GGO 的 CT 值范围并无明确的定义, 同济大学一项纳入 205 例 GGO 的研究显示, CT 值小于 -520 HU 提示 AAH 或 AIS 而非 MIA, 其原因可能是 MIA 出现了肿瘤纤维化和间质增厚, 导致其密度增加; 而 AAH 与 AIS 之间并无明显界限, 这可能与二者存在类似的肺泡隔结构有关[12]。樊兴海[13]等人分析了 72 例 GGO 手术患者的临床治疗, 发现所有术后病理证实为 AAH 的病例, 其 CT 值均 < -600 HU。Ikeda 等人[14]对 43 例 GGO 病例的 CT 值进行了量化分析, 旨在区分 AAH、BAC(细支气管肺泡癌)、MIA, 其结果显示, AAH 的平均 CT 值在 (-697 ± 56) HU, BAC 的平均 CT 值在 (-541 ± 73) HU, 划分 AAH 与 MIA 的临界值为 -600 HU。

5.2. 肿瘤的大小

Cho 等人[9]的研究发现, 较大的直径是发生恶性 GGO 的独立危险因素, 该研究纳入了 324 例 GGO, 结果显示良性 GGO 的直径为 (15.1 ± 9.3) mm, 明显小于恶性 GGO $((20.3 \pm 11.0)$ mm)。Williams 等人[15]的研究发现, 如果探测到 GGO 的初始直径小于 5 mm, 常为良性结节, 不建议密切随访。山东省肿瘤防治研究院的一项回顾性研究[16], 对 93 例 GGO 患者的临床资料进行分析, 经 ROC 曲线分析显示, 肺腺癌浸润前病变与微浸润腺癌病灶大小的最佳界值为 13.0 mm, 浸润前病变与微浸润腺癌实性成分大小的最佳界值为 2.0 mm。Frank [17]等人发现, 直径在 10 mm 以下的 GGO 发生原位癌的可能性较大, 直径超过 10 mm 的 GGO 时发生腺癌的可能性显著增加, 因此随访结节的直径有助于疾病严重程度判断。

5.3. GGO 实性成分所占比例

GGO 分为 mGGO 与 pGGO, 其中 pGGO 完全由磨玻璃样变组成, 无掩盖支气管及血管的实性成分 [18]。众多研究发现, GGO 结节中实性成分越多, 越有可能是恶性结节。Cohen [19]和 Suzuki [20]等人的研究发现, 微浸润腺癌的实性成分直径一般小于 5 mm, 实性成分占比总面积(consolidation to tumor ratio, C/T)小于 0.25, 浸润性腺癌的实性成分常大于 5 mm, 实性成分占比总面积大于 0.25。Tamura 等人[21]对 53 例患者的 63 个 GGO 进行了随访观察, 在随访过程中发现 12 例 GGO 出现病灶增大, 17 例 GGO 的影像学检查中出现了实性成分, 经过术后病理证实, 以上 29 例 GGO 均为恶性病变。Takashima [22]等人的研究结果显示, GGO 实性成分所占比例越高, 其恶性程度也越高。在 Fleischner 协会推荐的磨玻璃结节治疗策略中建议[23], 如果 GGO 中实性体成分的直径在 5 mm 以上, 应考虑进行活检或手术切除。

5.4. 其余的影像学征象

肺部 GGO 的胸部 CT 征象常见的有: 分叶征、毛刺征、空泡征、支气管充气征、血管束束征、胸膜凹陷征等。肺部恶性病灶常受内部纤维组织及其他组织的牵拉, 以及病灶内部纤维带向周围组织的浸润, 使结节在影像学上表现为分叶征、毛刺征。山东省肿瘤防治研究院进行的一项对 93 例 GGO 患者的回顾性研究发现[16], GGO 浸润前病变和微浸润腺癌有无分叶和有毛刺间的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而有无支气管充气征、空泡征和胸膜凹陷征间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。韩欣洁等人[24]的研究指出, 与其余影像学征象相比, 分叶征、胸膜凹陷征在诊断恶性 GGO 方面有更高的价值。复旦大学一项纳入 273 例 GGO 病例的研究结果显示[25], 毛刺征和分叶征在 GGO 良恶性预测上具有显著意义。Lee 等人[26]的研究也得出了类似的结论, 该实验共纳入 80 例直径大于 8 mm 的 GGO, 结果发现恶性 GGO 出现分叶征的比例明显高于良性, 且分叶征是恶性病变的独立危险因素。GGO 的形状也是一个值得关注的征象(圆形/不规则形), 黄钻明[27]等人纳入 60 例 GGO 的回顾性研究显示, 随着肿瘤恶性程度的上升, 其外形越来越多呈现为不规则形, 该研究将入组病例分为浸润前病变组、微浸润腺癌组、浸润性腺癌组, 其病灶呈现圆形的比例依次为 81.25%、55.56%、29.41%。Rampinelli 等人[28]的研究也得出了类似的结果。

6. GGO 的自然史

有研究表明, 大部分 GGO 的生长较为缓慢, 一项纳入 122 例 GGO 的研究[29]显示, 90%的 GGN 在长时间随访的过程中没有明显变化。Heidinger 及 Lee 等人[30] [31]的研究表明, GGO 生长缓慢, 建议对 GGO 随访 36 个月以上, 在随访过程中决定是否需要进行手术处理。Lee 等人的研究还发现, 新出现的实性成分是 GGO 增长的重要危险因素, Kim 等人[32]的研究也得出了相近的结论。这提示临床医师, 对没有出现增长的结节, 如果随访过程中出现了实性成分, 应提高警惕。Kobayashi 等人[33]的研究发现, 与 pGGO 相比, mGGO 更易生长, 在该研究入组病例的随访过程中, 约 17%的 pGGO 出现增大, 约 42%的 mGGO 出现增大。Kakinuma 等人[34]随访了 439 例直径在 5 mm 以下的 pGGO (包括 5 mm) 394 例未见生长, 45 例出现生长, 仅有 4 例证实为恶性结节(平均随访时长 3.6 年)。复旦大学华东医院的一项回顾性研究[35]也得出了类似的结论, 该研究探讨了肿瘤倍增时间(tumour volume doubling time, TVDT)在肺 GGO 随访中的应用价值, 将入组病例分为 pGGO (40 例)及 mGGO (38 例), GGN 均经手术切除, 术前 pGGO 的平均倍增时间为 845 天, mGGO 的平均倍增时间为 538 天, 结果显示 mGGO 较 pGGO 增长快速($P < 0.05$)。以上的各项研究提示, 在临床随访过程中应更加关注 mGGO, 发现其明显增大时应及时予以干预。

7. GGO 的随访策略

并非所有的 GGO 的患者均应接受手术治疗, 需要手术疗的患者均应由经验丰富的胸外科医生筛选,

其余大部分的患者须随访观察, Scholten 等人[36]的研究显示, 约 63% 的 GGO 经过 3 个月的随访后消失。值得注意的是, 经过高年资医师筛选的需要手术的患者, 其术后病检恶性率颇高, 在一项纳入 324 例 GGO 患者的回顾性研究中[9], 所有患者均经筛选后行手术切除, 术后病理结果回报示 GGO 恶性率可达 95.2%。当前已经有很多关于 GGO 随访的指南发布, 2018 年美国 NCCN (national comprehensive cancer network) 发布的肺癌筛查指南提出[37], 对于持续存在的 mGGO, 若病变直径 < 6 mm, 无需进一步检查, 若病变直径 ≥ 6 mm, 则需要间隔 3~6 个月进行 CT 检查, 如果之后无明显变化且实性成分 < 6 mm, 每年影像学随访 1 次, 共随访 5 年; 若实性成分 ≥ 6 mm, 需要进行活检。2016 年版中国肺结节诊疗指南提出[38], 对于直径 > 5 mm 的 pGGO, 建议于 3 个月、6 个月、12 个月、24 个月持续 CT 随访, 结节具有生长性建议手术, 无变化或缩小继续长期 CT 随访, 随访时间不小于 3 年; 直径 < 5 mm 的 pGGO 建议年度随访, 随访时间不小于 3 年; 对于直径 > 8 mm 的 mGGO, 建议请多学科会诊明确诊断, 或手术处理, 或 3 个月后再行复查, 若 3 个月后肿瘤直径不变或增大, 则建议手术处理, 若肿瘤缩小, 建议 6 个月、12 个月、24 个月持续 CT 随访, 无变化者年度随访, 随访时间不小于 3 年。对于直径 ≤ 8 mm 的 mGGO, 建议 6 个月、12 个月、24 个月持续 CT 随访, 无变化者年度随访, 随访时间不小于 3 年。亚太肺结节评估指南[39]将 8 mm 作为临界值, 建议对 > 8 mm 的 GGO, 3 个月后复查 CT, 在此期间可以使用抗生素治疗, 根据复查结果决定下一步诊治方法, 对 ≤ 8 mm 的 GGO, 其随访策略与 2016 年版中国肺结节诊疗指南类似。2018 年肺结节诊治中国专家共识也指出[40], 如果发现 GGO 的同时伴有细菌感染征象时, 可考虑经验性抗菌治疗。

8. GGO 的手术治疗

在随访过程中直径增大、实性成分增多、以及影像学征象提示恶性可能性大的 GGO, 需要手术处理。GGO 的发生发展是一个渐进的过程, 从非典型样腺瘤样增生(AAH), 再到原位腺癌(AIS), 再发展为微浸润腺癌(MIA)及浸润性腺癌(IA), 有研究显示[41], AIS 与 MIA 患者经手术之后, 5 年生存率可达到或接近 100%, 而一旦进展为 I 期肺癌, 其 5 年生存率可降至 73%~90%, 因此傅方求等人[42]认为, 外科手术治疗 GGO 的最佳时机为病理学表现为 AIS 和 MIA 的浸润性腺癌阶段、以及影像学表现为 < 3 cm 的纯 GGO。

8.1. 手术方式的选择

肺部 GGO 的外科手术指征和手术方式目前存在争议, 传统的观点[43]将解剖性肺叶切除术作为治疗 GGO 的标准术式, 但该研究年代较为久远, 主要以胸部 X 线行术前评估, 随着薄层 CT 的普及, 越来越多的科学家对之前的观点提出质疑, 尤其近年来的诸多研究[44] [45] [46] [47]显示, 解剖性亚肺叶切除在治疗 GGO 方面能够取得与肺叶切除术类似的远期生存率, 同时切除的肺组织更少, 术后恢复更快。同时随着外科腔镜技术的迅猛发展, VATS (video-assisted thoracic surgery, 即电视辅助胸腔镜手术)技术也越来越多地应用于临床, 具有手术视野好、创伤小、术后恢复快的特点, 临床医师可以在镜下对肺部微细的血管、支气管进行较好的暴露, 亚肺叶切除的技术日趋成熟。2016 年 CSCO 指南(Chinese society of clinical oncology 中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心)指出[48], 对于 I 期原发性 NSCLC 的治疗, 适宜手术者可行解剖性肺叶切除 + 肺门纵隔淋巴结清扫术(2A), 有条件者可选微创技术下的解剖性肺叶切除 + 肺门纵隔淋巴结清扫术(2A)。2018 版中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南[49]指出, 对于 I 期及 II 期可手术的 NSCLC, 新增推荐胸腔镜或机器人辅助治疗, 列为 2A 类证据, 并推荐早期可手术肺癌病人参与肺叶切除对比亚肺叶切除的临床试验。Liu 等人[50]对 803 例早期肺癌的手术患者进行分析, 对术中冰冻为原位腺癌/微浸润腺癌的患者, 仅行解剖性亚肺叶切除, 不清扫淋巴结, 其术后无复发生存率为 100%。需

要说明的是, 上述较多的研究为小样本、回顾性的研究, 结论说服力不足, 还需要进行大量前瞻性的研究才能得出令人信服的结论。目前在研的相关前瞻性研究有日本的 JCOG0802 和美国的 CALGB140503, 这两项研究均为多中心的前瞻性随机实验, 其中日本 JCOG0802 研究的部分成果[42]已经于 2021 年公布, 该实验共纳入 1106 例患者(肺叶切除术 554 例, 肺段切除术 552 例), 中位随访时间 7.3 年, 其结果显示肺叶切除术 5 年 OS 为 91.1%, 肺段切除术 5 年 OS 为 94.3%, 提示对于直径 ≤ 2 cm 且实性成分大小/结节大小比例 > 0.5 的周围型非小细胞肺癌, 肺段切除应成为标准治疗方式。以上的指南与研究提示临床医师, 应根据各个结节的大小、位置、性质, 结合患者本身情况, 选取合适的手术方式, 条件允许时尽量选择胸腔镜下亚肺叶切除术, 争取在完整切除 GGO 的同时, 保留更多的肺功能。

8.2. GGO 的术前及术中定位

行 GGO 的切除手术必须对 GGO 的位置进行明确定位, 根据术前影像学检查可了解病灶所在肺段的位置, 如需了解病灶的具体位置, 可直接于胸腔镜下观察、用术者的手指触摸, 或者借助于其他的技术。GGO 病灶所含实性成分越少, 其触感与正常肺组织的触感相差越小, 越难触及。有学者认为[51]实性成分直径 ≥ 5 mm 且临近肺表面的病灶, 术者手指触摸容易触及; 实性成分直径 < 5 mm、或肺内病灶, 则很难触及。为了更加精准地找到 GGO, 降低手术难度, 人们发明了较多的定位技术, 较为常见的有: ① 亚甲蓝定位: 即在 CT 或超声内镜引导下, 使用亚甲蓝对肺内病灶进行染色, 术中能够显示亚甲蓝的染色区域覆盖病灶及邻近肺组织, 该方法最早由 Lenglinger 等人[52]提出, 该方法的优点[53]是价格低廉, 临床造成的痛苦较小, 术后并发症相对较少; 缺点是[54]亚甲蓝容易扩散, 使切除范围变大, 且剂量过大时容易导致患者咳嗽, 进而导致定位失败。② 医用胶定位: 医用胶遇到人体体液或血液后, 会固化形成硬结, 术中使用手指和器械均能容易触及, 且硬结不容易脱落, 术后并发症较少[55]。③ Hook-wire 定位法: 是在 CT 引导下, 使用套管针经皮穿刺, 经过影像科医师调整后, 将定位针打入病灶或病灶周围, 定位针前端为一抓钩, 可固定在肺内, 定位针后带有有色丝线, 术中可将丝线提起, 确定病灶方位及切除范围。该方法操作简单, 且便于胸腔镜下观察手术部位, 所以在临床应用广泛。该方法的缺点[56] [57]是定位针易脱落, 且常常发生出血、气胸等并发症。④ 经皮穿刺方式微弹簧圈法: 基本原理与 Hook-wire 定位法类似, 同样是在 CT 引导下, 经皮使用穿刺针到达病灶位置, 于 CT 下调整角度后, 经穿刺针将微弹簧圈送入病灶位置。该方法操作简便, 且相对不容易滑脱, 有研究证实[58]该方法的术后并发症发生率低于 Hook-wire 定位法。⑤ 吲哚菁绿荧光定位法: 在 CT 引导下, 经皮向肺内病灶注射吲哚菁绿, 术中使用荧光腔镜照射, 可使病灶部位显影。吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)在普外科应用较多[59] [60], 在胸科手术定位中应用较少, 主要用于段间平面的显露。

8.3. GGO 术中对淋巴结的处理

淋巴道的转移是肺癌主要的转移途径[61], 肺叶切除术 + 系统性淋巴结清扫术是肺癌标准的手术治疗方案, 早期手术处理早期的非小细胞肺癌也按照该标准治疗方案进行[44], 但近期的研究成果对该做法提出了质疑。行系统性淋巴结清扫能够帮助临床医师获得更加准确的肺癌分期, 但是同时也会增加出血、淋巴瘘等并发症的发生率。美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)指南[62]指出, 术前评估为 I 期肺癌, 术中未发现纵隔淋巴结转移者, 系统性淋巴结清扫不能带来生存上的获益, 因此建议行选择性的淋巴结取样或清扫; 而对于临床分期为 II 期的患者系统性淋巴结的清扫能带来更多生存上的获益。Okada 等人[63]的研究显示, 对于 I 期的 NSCLC 手术患者, 行选择性纵隔淋巴结清扫的患者预后与行系统性淋巴结清扫者无明显不同, 该研究共纳入 735 名入组患者, 有 377 名患者行选择性纵隔淋巴结清扫, 358 名患者行系统性淋巴结清扫, 其淋巴结清扫的方式为: 对位于上叶、无肺门及上纵隔

淋巴结转移的患者, 不予行下纵隔淋巴结清扫; 对位于下叶、无肺门及下纵隔淋巴结转移的患者, 不予行上纵隔淋巴结清扫。2016年NCCN指南[64]建议, 对NSCLC行肺癌根治术, 应尽量行系统性淋巴结清扫术, 而接受解剖性肺段切除术者, 应尽量进行淋巴结采样。在因发现GGO行亚肺叶切除术的患者, Moon等人[65]的研究显示, 直径小于3cm的GGO, 行纵隔淋巴结清扫或采样的患者与没有处理淋巴结的患者, 术后复发率没有明显差异, 因此建议对该种类的结节, 可以不行纵隔淋巴结清扫或采样。Nomori等人[66]的研究认为, 表现为pGGO的早期非小细胞肺癌, 很少有淋巴结转移, 可以不行淋巴结清扫; 而表现为mGGO的早期非小细胞肺癌, 如果实性成分占比较高, 建议行淋巴结清扫采样。综上所述, 建议对术前评估I期的GGO, 术中行选择性的淋巴结清扫或采样, 可以不做系统性的淋巴结清扫, 但这一做法仍需要大量的前瞻性研究证实。

8.4. 多发GGO的随访及处理

对多发的GGO的随访及处理, 目前已有较多的指南和共识进行了探讨。2015年肺亚实性结节影像处理专家共识[67]认为: 有突出病灶的多发GGO, 首次检查后3个月进行CT随访, 如病灶持续存在, 建议对较大的突出病灶给予更积极的诊断和治疗。出现以下情况考虑为突出病变: 病灶内实性成分直径 $>5\text{ mm}$ 的mGGN; 病灶直径 $>10\text{ mm}$ 的pGGN; 具有分叶征、毛糙边缘、毛刺征、空泡征、胸膜凹陷征等恶性征象的GGN; 任意大小的pGGN或内部实性成分直径 $<5\text{ mm}$ 的mGGN, 若随访过程中出现病灶增大或密度增高; 结节出现任何其他浸润性病灶特征。2018年肺结节诊治中国专家共识[41]指出, 非孤立性多发性肺结节应注意如下方面: ①评估中发现有1个占主导地位的结节和(或)多个小结节者, 建议单独评估每个结节; ②对于多发性pGGN, 至少1个病变直径 $>5\text{ mm}$ 但 $<10\text{ mm}$, 又没有特别突出的病灶, 推荐首次检查后3个月再行CT随访; 如无变化, 其后至少3年内每年1次CT随访, 其后也应长期随访, 但间隔期可以适当放宽。如果发现病灶变化, 应调整随访周期; 如果结节增多、增大、增浓, 应缩短随访周期, 或通过评估病灶部位、大小和肺功能情况, 选择性局部切除变化明显的病灶; 如果结节减少、变淡或吸收则延长随访周期或终止随访; ③对有1个以上肺结节的肺癌患者进行分类和采取最佳治疗存在困难时, 建议多学科讨论; ④一般认为 >10 个弥漫性结节, 很可能伴有症状, 可由胸外恶性肿瘤转移或活动性感染导致, 原发性肺癌的可能性相对较小。但单一主要结节伴有一个或多个小结节的现象越来越普遍, 需要进行更加仔细的鉴别诊断。2016年中国肺部结节分类、诊断与治疗指南[1]指出: 多发肺结节的处理原则主要基于危险度最高的结节; 对于多发高危度结节, 应考虑多原发肺癌的可能性, 尤其是多发部分实性及亚实性结节, 对此类结节, 建议多学科会诊。

8.5. 3D三维重建技术对GGO手术的帮助

近年来, 信息技术迅速发展, 并且越来越多地应用在医学领域。在GGO的诊疗方面, 可以通过计算机三维成像技术, 对二维的CT图形进行三维重建, 将GGO的位置直观地显示在三维立体图像上。该技术不仅能够显示GGO, 也可以将病灶周围的血管、气管等个体化地重建出来, 对GGO的诊疗带来了极大的便利。目前常用的相关软件有Mimics、Deepingight等。张书新等人[68]使用Mimics软件, 对12例拟行手术治疗的GGO患者进行了肺部三维重建, 重建完成后通过软件的切割、分离等工具进行了术前模拟演练, 通过术前的演练来确定较为精确的手术方案。该研究的实验结果显示: 经过术前演练后进行手术, 与传统手术相比明显缩短了手术时间。Stella等人[69]的研究显示, 通过术前的三维重建, 可以增加部分复杂肺癌手术的成功率。孙超[70]等人的研究指出, 与肺叶相比, 肺段的解剖中肺动静脉、支气管之间的毗邻更加复杂, 手术中常常出现“多切、少切、漏切、误切”等情况, 三维重建技术能将肺段结构清楚显示, 通过隐藏、旋转等功能, 对肺段的解剖位置作多层次、多角度的研判, 避免术中不必要的

损伤及错漏。在肺段切除手术中, 段间平面的显露至关重要, 有研究显示[71], 在三维重建技术的帮助下能够更好地实现段间平面的显露。虽然肺部三维重建能够给胸外科医师带来极大的便利, 但应该认识到该技术对于较小的肺部血管尚不能做到完全重建, Hagiwara 等人[72]的研究显示, 在直径 $< 2\text{ mm}$ 的肺动脉分支, 三维重建存在 2.2% 的遗漏率, 因此即使有术前的三维重建及评估, 仍然不能忽视薄层胸部 CT 的阅片, 并且术中应仔细分离, 切忌粗暴操作, 忽视细小的血管分支, 引起出血。

9. GGO 的消融治疗

对于肺部早期肿瘤的热消融治疗尚处于起步阶段, 目前常用的消融方法包括: 冷冻消融、微波消融、激光消融、射频消融, 其中使用最广泛的是射频消融, 其原理是在 CT 引导下, 利用交变高频电流使肿瘤细胞凝固坏死, 达到治疗肿瘤的目的[73] [74]。目前尚无针对 GGO 行消融治疗的临床指南, 仅有 2021 年发布的热消融治疗肺部亚实性结节专家共识[75], 该共识明确了该项技术的临床适应症与禁忌症, 提出在部分拒绝手术、无法耐受手术、多发 GGO、既拒绝活检又拒绝手术的患者, 经过多学科会诊后, 可以考虑行该项技术治疗。目前已经有一些小样本的相关研究发布, Kodama 等人[76]一项纳入 42 例 GGO 患者的回顾性研究发现, 接受消融处理后, 患者 5 年总生存率为 96.4% (中位随访时间 42 个月)。葛明亮等人[77]对 15 例接受射频消融处理的 GGO 患者的临床资料进行分析, 所有患者的近期疗效均达到了 CR (完全缓解, 即结节完全消失, 影像学检查不能显示结节或仅有条索状影像), 治疗 1、3、6 个月后复查胸部 CT, 证实结节消失, 治疗过程中 4 例出现不同程度的咳嗽, 4 例出现轻度气胸, 9 例出现痰中带血。因为目前尚缺乏大样本、前瞻性的研究证实消融治疗 GGO 的疗效, 建议将消融治疗作为外科手术的补充治疗手段, 但应该注意到, 肿瘤消融治疗具有创伤小、安全性高、费用低, 对无病理诊断者可同步活检等优点, 相信如果经大量前瞻性实验论证其疗效优异, 未来仍不失为一种新的有效治疗手段。

10. 小结与建议

随着人民群众对体检的重视以及低剂量 CT (low-dose computed tomography, LDCT) 的普及, 肺部 GGO 的检出率日益增长, 引起了临床医师的普遍重视。张阳等人[78]进行了一项包含 8392 名体检者的筛查实验, 所有的入组者均接受了 LDCT 检查, 结果发现了 179 例 GGO 型肺腺癌 (经病理证实), 占比为 2.1%。GGO 与早期肺腺癌关系密切, 早发现、早诊断、早治疗能够显著提升患者的预后, 因此要重视临床门诊的筛查及随访, 对可疑的肺部 GGO 提高警惕。

GGO 多为惰性结节, 长时间内可无明显影像学变化, 此时仅需定期随访。部分结节在短期内增大, 或结节内实性成分增多, 则需要进行活检或外科干预。GGO 型肺腺癌的病理分型经过了很多次修订, 因为 AIS 和 AAH 的生长极为缓慢, 术后预后好, 目前最新的 WHO 版本将 AIS 和 AAH 从腺癌中移出, 归为前驱腺体病变, 这并不意味着 AIS 和 AAH 不需要进行手术干预, 因为只有完整手术切除的肿瘤才能被评判是否为 AIS, 而目前活检、影像学检查均不能进行最终诊断。GGO 的影像学表现与其病理分型密切相关, 不同的病理分型可在胸部 CT 图像中表现为不同的密度, 但这种差别并不绝对, 最终的病理诊断仍应由术后病检作出。需要注意实性成分含量越高的 GGO, 越有可能是恶性结节; 其余的影像学征象如分叶征、毛刺征、胸膜凹陷征等, 在提示 GGO 的良恶性上有一定的指导意义。

因为 GGO 表现出的惰性生长特性, 以及胸腔镜技术的发展, 目前关于 GGO 的手术方式, 越来越多的临床医师倾向于选择 VATS 肺段或楔形切除术, 纵隔淋巴结的清扫也从原来的系统性淋巴结清扫逐渐倾向于选择性淋巴结清扫或采样。上述的很多研究, 尤其一些大型的前瞻性随机实验的结果发布, 为这种手术方式的转变提供了依据, 但是目前在 GGO 的手术方式、多发性 GGO 的处理等方面仍旧存在不小的争议, 希望未来有更多的科研数据发布, 为临床医师的手术选择提供更精准的依据。随着 GGO 手术方

式的演进, 对术者的要求也在提高, 术者要对肺段、亚肺段的血管、气管解剖了如指掌, 并熟练使用胸腔镜相关手术器械, 才能在避免损伤的同时, 争取保留更多的肺功能。新的科学技术的应用能够在一定程度上帮助临床医师, 比如术前病灶的定位技术、术区肺组织的三维重建技术、内镜技术等, 未来应该对这些技术进行深入的发展与推广, 让临床医师“看”得更清楚, “切”得更放心。GGO 的消融治疗也慢慢地发展起来, 目前这一技术仍需要较多临床实验的论证, 仅用于部分不能手术的患者。

参考文献

- [1] 周清华, 范亚光, 王颖, 乔友林, 王贵齐, 黄云超, 王新允, 吴宁, 张国楨, 郑向鹏, 步宏. 中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(12): 793-798.
- [2] Lee, H.-J., Lee, C.H., Jeong, Y.J., Chung, D.H., Goo, J.M., Park, C.M. and Austin John, H.M. (2012) IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: Novel Concepts and Radiologic Implications. *Journal of Thoracic Imaging*, **27**, 340-353. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3182688d62>
- [3] 姜格宁, 陈昶, 朱余明, 谢冬, 戴洁, 靳凯淇, 沈莹冉, 王海峰, 李辉, 张兰军, 高树庚, 陈克能, 张雷, 周晓, 史景云, 汪浩, 谢博雄, 蒋雷, 范江, 赵德平, 陈乾坤, 段亮, 何文新, 周逸鸣, 刘鸿程, 赵晓刚, 张鹏, 秦雄. 上海市肺科医院磨玻璃结节早期肺腺癌的诊疗共识(第一版)[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(3): 147-159.
- [4] Mengoli, M.C., et al. (2018) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: New Entities Since the 2004 Classification. *Pathologica*, **110**, 39-67.
- [5] Borczuk, A.C., Cooper, W.A., Dacic, S., et al. (2021) WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Thoracic Tumours. 5th Edition, IARC Press, Lyon, 1-565
- [6] Yotsukura, M., Asamura, H., Motoi, N., Kashima, J., Yoshida, Y., Nakagawa, K., et al. (2021) Long-Term Prognosis of Patients with Resected Adenocarcinoma *in Situ* and Minimally Invasive Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1312-1320. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.04.007>
- [7] 张汝思, 张梅芳, 高树庚, 姜格宁, 王群, 支修益, 张兰军. 第五版胸部肿瘤 WHO 分类中肺原位腺癌分类更改的解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(9): 1012-1015.
- [8] 蒋慧, 武春燕. 上海肺科医院 110 例肺部磨玻璃结节临床诊治分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 239-241.
- [9] Cho, J., Ko, S.-J., Kim, S.J., Lee, Y.J., Park, J.S., Cho, Y.-J., Yoon, H.I., Cho, S., Kim, K., Jheon, S., Lee, J.H. and Lee, C.-T. (2014) Surgical Resection of Nodular Ground-Glass Opacities without Percutaneous Needle Aspiration or Biopsy. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 898. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-838>
- [10] Henschke, C.I., Yip, R., Smith, J.P., Wolf Andrea, S., Flores, R.M., Liang, M., Salvatore, M.M, Liu, Y., Xu, D.M. and Yankelevitz, D.F. (2016) CT Screening for Lung Cancer: Part-Solid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *American Journal of Roentgenology*, **207**, 1176-1184. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16043>
- [11] Enscke, C.I., Yankelevitz, D.F., Mirtcheva, R., McGuinness, G., McCauley, D., Miettinen, O.S., et al. (2002) CT Screening for Lung Cancer: Frequency and Significance of Part-Solid and Nonsolid Nodules. *American Journal of Roentgenology*, **178**, 1053-1057. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.5.1781053>
- [12] Xiang, W., Xing, Y., Jiang, S., Chen, G., Mao, H., Labh, K., Jia, X. and Sun, X. (2014) Morphological Factors Differentiating between Early Lung Adenocarcinomas Appearing as Pure Ground-Glass Nodules Measuring ≤ 10 mm on Thin-Section Computed Tomography. *Cancer Imaging*, **14**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s40644-014-0033-x>
- [13] 樊兴海, 杨欢欢, 许秀春, 叶波. 3 cm 以下纯磨玻璃结节肺腺癌的组织学与 CT 扫描值的相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(3): 307-310.
- [14] Ikeda, K., Awai, K., Mori, T., Kawanaka, K., Yamashita, Y. and Nomori, H. (2007) Differential Diagnosis of Ground-Glass Opacity Nodules. CT Number Analysis by Three-Dimensional Computerized Quantification. *Chest*, **132**, 984-990. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0793>
- [15] McWilliams, A., Tammemagi, M.C., Mayo, J.R., Roberts, H., Liu, G., Soghrati, K., et al. (2013) Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. *New England Journal of Medicine*, **369**, 910-919. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726>
- [16] 刘佳, 李文武, 黄勇, 等. 表现为磨玻璃密度结节的肺腺癌浸润前病变与微浸润腺癌的多排螺旋 CT 影像学征象及其鉴别诊断价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(8): 611-616.
- [17] Dettnerbeck, F.C. and Homer, R.J. (2011) Approach to the Ground-Glass Nodule. *Clinics in Chest Medicine*, **32**, 799-810. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.002>
- [18] Callister, M.E.J., Baldwin, D.R., Akram, A.R., et al. (2015) The British Thoracic Society Guidelines on the Investiga-

- tion and Management of Pulmonary Nodules. *Thorax*, **70**, 794-798.
- [19] Cohen, J.G., Reymond, E., Lederlin, M., Medici, M., Lantuejoul, S., Laurent, F., *et al.* (2015) Differentiating Pre- and Minimally Invasive from Invasive Adenocarcinoma Using CT-Features in Persistent Pulmonary Part-Solid Nodules in Caucasian Patients. *European Journal of Radiology*, **84**, 738-744. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.12.031>
- [20] Suzuki, K., Watanabe, S., Mizusawa, J., Moriya, Y., Yoshino, I., Tsuboi, M., Mizutani, T., *et al.* (2015) Predictors of Non-Neoplastic Lesions in Lung Tumours Showing Ground-Glass Opacity on thin-Section Computed Tomography Based on a Multi-Institutional Prospective Study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **21**, 218-223. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv124>
- [21] Tamura, M., Shimizu, Y., Yamamoto, T., Yoshikawa, J. and Hashizume, Y. (2014) Predictive Value of One-Dimensional Mean Computed Tomography Value of Ground-Glass Opacity on High-Resolution Images for the Possibility of Future Change. *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 469-472. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000117>
- [22] Takashima, S., Maruyama, Y., Hasegawa, M., Yamada, T., Honda, T., Kadota, M., *et al.* (2003) CT Findings and Progression of Small Peripheral Lung Neoplasms Having a Replacement Growth Pattern. *American Journal of Roentgenology*, **180**, 817-826. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.3.1800817>
- [23] Lim, H.J., Ahn, S., Lee, K.S., Han, J., Shim, Y.M., Woo, S., *et al.* (2013) Persistent Pure Ground-Glass Opacity Lung Nodules ≥ 10 mm in Diameter at CT Scan: Histopathologic Comparisons and Prognostic Implications. *Chest*, **144**, 1291-1299. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2987>
- [24] 韩欣洁, 孙军平, 张明月, 陈亚东, 周恩禄, 汪建新. 肺磨玻璃结节的胸部 CT 影像特征及其对结节良恶性的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2020(13): 2286-2290.
- [25] Huang, H.Z., Wang, G.Z., Xu, L.C., Li, G.D., Wang, Y., Wang, Y.H., *et al.* (2017) CT-Guided Hookwire Localization before Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Solitary Ground-Glass Opacity Dominant Pulmonary Nodules: Radiologic-Pathologic Analysis. *Oncotarget*, **8**, 108118-108129. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22551>
- [26] Lee, H.J., Goo, J.M., Lee, C.H., Park, C.M., Kim, K.G., Park, E.A., *et al.* (2009) Predictive CT Findings of Malignancy In Ground-Glass Nodules on Thin-Section Chest CT: The Effects on Radiologist Performance. *European Radiology*, **19**, 552-560. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1188-2>
- [27] 黄钻明, 谢汉清, 王开福, 等. 肺部不同侵袭程度磨玻璃结节的 CT 表现对比分析[J]. 现代医学影像学, 2018, 27(3): 731-733.
- [28] Rampinelli, C., Origgi, D., Vecchi, V., Funicelli, L., Raimondi, S., Deak, P., *et al.* (2015) Ultra-Low-Dose CT with Model-Based Iterative Reconstruction (MBIR): Detection of Ground-Glass Nodules in an Anthropomorphic Phantom Study. *La Radiologia Medica*, **120**, 611-617. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0505-5>
- [29] Chang, B., Hwang, J.H., Choi, Y.H., Chung, M.P., Kim, H., Kwon, O.J., *et al.* (2013) Natural History of Pure Ground-Glass Opacity Lung Nodules Detected by Low-Dose CT Scan. *Chest*, **143**, 172-178. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2501>
- [30] Heidinger, B.H., Anderson, K.R., Nemecek, U., Costa, D.B., Gangadharan, S.P., VanderLaan, P.A., *et al.* (2017) Lung Adenocarcinoma Manifesting as Pure Ground-Glass Nodules: Correlating CT Size, Volume, Density, and Roundness with Histopathologic Invasion and Size. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 1288-1298. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.05.017>
- [31] Lee, S.W., Leem, C.S., Kim, T.J., Lee, K.W., Chung, J.H., Jheon, S., *et al.* (2013) The Long-Term Course of Ground-Glass Opacities Detected on Thin-Section Computed Tomography. *Respiratory Medicine*, **107**, 904-910. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.014>
- [32] Kim, H.S., Lee, H.J., Jeon, J.H., Seong, Y.W., Park, I.K., Kang, C.H., *et al.* (2013) Natural History of Ground-Glass Nodules Detected on the Chest Computed Tomography Scan after Major Lung Resection. *The Annals of Thoracic Surgery*, **96**, 1952-1957. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.071>
- [33] Kobayashi, Y. and Mitsudomi, T. (2013) Management of Ground-Glass Opacities: Should All Pulmonary Lesions with Ground-Glass Opacity Be Surgically Resected? *Translational Lung Cancer Research*, **2**, 354-363. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.09.03>
- [34] Kakinuma, R., Muramatsu, Y., Kusumoto, M., Tsuchida, T., Tsuta, K., Maeshima, A.M., *et al.* (2015) Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth. *Radiology*, **276**, 873-882. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141071>
- [35] 付金花, 陈武飞, 滑炎卿. 倍增时间在磨玻璃结节随访中的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2017, 39(6): 886-888.
- [36] Scholten, E.T., de Jong, P.A., de Hoop, B., van Klaveren R., van Amelsvoort-van de Vorst, S., Oudkerk, M., *et al.* (2015) Towards a Close Computed Tomography Monitoring Approach for Screen Detected Subsolid Pulmonary Nodules? *European Respiratory Journal*, **45**, 765-773. <https://doi.org/10.1183/09031936.00005914>
- [37] Wood, D.E., Kazerooni, E.A. and Baum, S.L. (2018) Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice

- Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **16**, 412-441.
- [38] Zhou, Q.H., Fan, Y.G., Wang, Y., *et al.* (2016) China National Guideline of Classification, Diagnosis and Treatment for Lung Nodules (2016 Version). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, **19**, 793-798.
- [39] Bai, C., Choi, C.M., Chu, C.M., Anantham, D., Ho, C.-M.J., Khan, A.Z., *et al.* (2016) Evaluation of Pulmonary Nodules: Clinical Practice Consensus Guidelines for Asia. *Chest*, **150**, 877-893. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.650>
- [40] 张晓菊, 白莉, 金发光, 洪群英, 胡洁, 白春学, 陈良安, 李为民. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10):763-771.
- [41] Zhang, Y., Chen, Z., Hu, H. and Chen, H. (2021) Surgical Strategies for Pre-Andminimally Invasive Lung Adenocarcinoma 3.0: Lessons Learned from the Optimal Timing of Surgical Intervention. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Article ID: S1043-0679(21)00003-4. <https://doi.org/10.1053/j.semtevs.2020.12.009>
- [42] 傅方求, 马相宜, 张扬, 陈海泉. 磨玻璃结节型肺癌患者的个体化全程管理策略[J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021: 1-10. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1492.R.20210923.0933.002.html>, 2021-11-11.
- [43] Ginsberg, R.J. and Rubinstein, L.V. (1995) Randomized Trial of Lobectomy versus Limited Resection for T1N0 Non-Small Cell Lung Cancer. Lung Cancer Study Group. *The Annals of Thoracic Surgery*, **60**, 615-622. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00537-u](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00537-u)
- [44] Moon, Y., Lee, K.Y. and Park, J.K. (2017) The Prognosis of Invasive Adenocarcinoma Presenting as Ground-Glass Opacity on Chest Computed Tomography after Sublobar Resection. *Journal of Thoracic Disease*, **9**, 3782-3792. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.09.40>
- [45] Sagawa, M., Oizumi, H., Suzuki, H., Uramoto, H., Usuda, K., Sakurada, A., *et al.* (2018) A Prospective 5-Year Follow-up Study after Limited Resection for Lung Cancer with Ground-Glass Opacity. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **53**, 849-856. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx418>
- [46] Fan, J., Wang, L., Jiang, G.N. and Gao, W. (2012) Sublobectomy versus Lobectomy for Stage Inon-Small-Cell Lung Cancer, a Meta-Analysis of Published Studies. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 661-668. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1931-9>
- [47] Okada, M., Koike, T., Higashiyama, M., Yamato, Y., Kodama, K. and Tsubota, N. (2006) Radical Sublobar Resection for Small-Sized Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **132**, 769-775. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.02.063>
- [48] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 《CSCO 原发性肺癌诊疗指南 2016》非小细胞肺癌治疗内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(S1): 35-37.
- [49] 李东航, 姚颀, 耿庆. 中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南(2018版)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(1): 36-39.
- [50] Liu, S., Wang, R., Zhang, Y., Li, Y., Cheng, C., Pan, Y., *et al.* (2016) Precise Diagnosis of Intraoperative Frozen Section Is an Effective Method to Guide Resection Strategy for Peripheral Small-Sized Lung Adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 307-313. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4907>
- [51] 李何子, 汪天虎. 肺结节的外科治疗策略[J]. 重庆医学, 2019, 48(2): 181-185.
- [52] Lenglinger, F.X., Schwarz, C.D. and Artmann, W. (1994) Localization of Pulmonary nodules before Thoracoscopic Surgery: Value of Percutaneous Staining with Methylene Blue. *American Journal of Roentgenology*, **163**, 297-300. <https://doi.org/10.2214/ajr.163.2.7518642>
- [53] Kleedehn, M., Kim, D.H., Lee, F.T., Lubner, M.G., Robbins, J.B., Ziemlewicz, T.J., *et al.* (2016) Preoperative Pulmonary Nodule Localization: A Comparison of Methylene Blue and Hookwire Techniques. *American Journal of Roentgenology*, **207**, 1334-1339. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16272>
- [54] 徐春华, 于力克, 王伟, 等. 电视胸腔镜术前超声引导下超细支气管镜联合亚甲蓝定位肺小结节的临床应用[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(8): 725-727.
- [55] 岑人丽, 曾庆思, 陈苓, 等. 快速医用胶在肺磨玻璃结节 CT 引导术前定位中的应用价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(12): 937-939.
- [56] Chen, X., Wang, S., Hao, Z. and Ma, Q. (2014) Wire 'Missing': A Rare Presentation of Preoperative Localization Wire System Dislocation. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **9**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1186/s13019-014-0162-0>
- [57] Qi, H., Wan, C., Zhang, L., Wang, J., Song, Z., Zhang, R., *et al.* (2017) Early Effective Treatment of Small Pulmonary nodules with Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Combined with CT-Guided Dual-Barbed Hookwire Localization. *Oncotarget*, **8**, 38793-38801. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17044>
- [58] Park, C.H., Han, K., Hur, J., Lee, S.M., Lee, J.W., Hwang, S.H., *et al.* (2017) Comparative Effectiveness and Safety of Preoperative Lung Localization for Pulmonary Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **151**, 316-328. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.017>

- [59] 尚兴国, 张雪棉, 岳秀杰, 孙晋发, 徐凯. 纳米炭与吲哚菁绿荧光两种示踪法对甲状腺微小乳头状癌中淋巴结清扫和甲状旁腺保护作用研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3): 423-427+431.
- [60] 邹雄峰. 吲哚菁绿分子荧光成像技术在腹腔镜肝切除中的应用[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [61] 郭兰敏, 范全兴, 邹承伟. 实用胸心外科手术学[M]. 北京: 科学出版社, 2010.
- [62] Jett, J.R., Schild, S.E., Kesler, K.A. and Kalemkerian, G.P. (2013) Treatment of Small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **143**, e400S-e419S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2363>
- [63] Okada, M., Sakamoto, T., Yuki, T., Mimura, T., Miyoshi, K. and Tsubota, N. (2006) Selective Mediastinal Lymphadenectomy for Clinico-Surgical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **81**, 1028-1032. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.09.078>
- [64] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Akerley, W., Bazhenova, L.A., Borghaei, H., Camidge, D.R., et al. (2016) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4. 2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **14**, 255-264. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0031>
- [65] Moon, Y., Sung, S.W., Namkoong, M. and Park, J.K. (2016) The Effectiveness of Mediastinal Lymph Node Evaluation in a Patient with Ground Glass Opacity Tumor. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 2617-2625. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.08.75>
- [66] Nomori, H., Iwatani, K., Kobayashi, H., Mori, A. and Yoshioka, S. (2006) Omission of Mediastinal Lymphnode Dissection in Lung Cancer: Its Techniques and Diagnostic Procedures. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **12**, 83-88.
- [67] 刘士远. 肺亚实性结节影像处理专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(4): 254-258.
- [68] 张书新, 刘阳. 个人电脑上肺癌 64 排 CT 数据的三维重建及虚拟手术[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(4): 562-566
- [69] Stella, F., Dolci, G., Dell Amore, A., Badiali, G., De Matteis, M., Asadi, N., et al. (2014) Three-Dimensional Surgical-simulation-Guided Navigation in Thoracic Surgery: A New Approach to Improve Results in Chest Wall Resection and Reconstruction of Malignant Diseases. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **18**, 7-12. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt440>
- [70] 孙超, 陆世春, 王霄霖, 石维平, 束余声, 金卫国, 吕小夏, 邹辉. 三维重建技术在胸腔镜解剖性肺段切除术中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(2): 115-117
- [71] 崔子涵. 三维重建软件 Exoview 在解剖性肺段切除术中的应用与研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [72] Hagiwara, M., Shimada, Y., Kato, Y., Nawa, K., Makino, Y. and Furumoto, H., et al. (2014) High-Quality 3-Dimensional Image Simulation for Pulmonary Lobectomy and Segmentectomy: Results of Preoperative Assessment of Pulmonary Vessels and Short-Term Surgical Outcomes in Consecutive Patients Undergoing Video-Assisted Thoracic Surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **46**, e120-e126. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu375>
- [73] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78
- [74] 李小雪, 蒲红, 尹芳艳, 黄冠. 肺部结节的诊疗新进展[J]. 放射学实践, 2019, 34(5): 578-582. <https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.05.020>
- [75] 叶欣, 范卫君, 王忠敏, 王俊杰, 王徽, 王俊, 王春堂, 牛立志, 方勇, 古善智, 田辉, 刘宝东, 仲楼, 庄一平, 池嘉昌, 孙锡超, 阳诺, 危志刚, 李肖, 李晓光, 李玉亮, 李春海, 李岩, 杨霞, 杨武威, 杨坡, 杨正强, 肖越勇, 宋晓明, 张开贤, 陈仕林, 陈炜生, 林征宇, 林殿杰, 孟志强, 赵晓菁, 胡凯文, 柳晨, 柳澄, 顾春东, 徐栋, 黄勇, 黄广慧, 彭忠民, 董亮, 蒋磊, 韩玥, 曾庆师, 靳勇, 雷光焰, 翟博, 黎海亮, 潘杰. 热消融治疗肺部亚实性结节专家共识(2021年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(5): 305-322.
- [76] Kodama, H., Yamakado, K., Hasegawa, T., Takao, M., Taguchi, O., Fukai, I., et al. (2014) Radiofrequency Ablation for Ground-Glass Opacity-Dominant Lung Adenocarcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **25**, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.11.035>
- [77] 葛明亮, 赵伟军, 周成伟, 王玉涛, 汪建华, 赵晓东. 射频消融治疗肺部磨玻璃结节 15 例临床分析[J]. 现代实用医学, 2018, 30(9): 1147-1148+封 2.
- [78] Zhang, Y., Jheon, S., Li, H., Zhang, H., Xie, Y., Bin, Q., Lin, K., Wang, S., Fu, C., Hu, H., Zheng, Y., Li, Y. and Chen, H. (2020) Results of Low-Dose Computed Tomography as a Regular Health Examination among Chinese Hospital Employees. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **160**, 824-831.E4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.10.145>