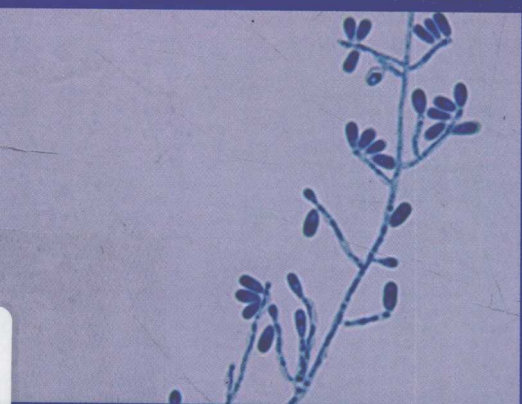
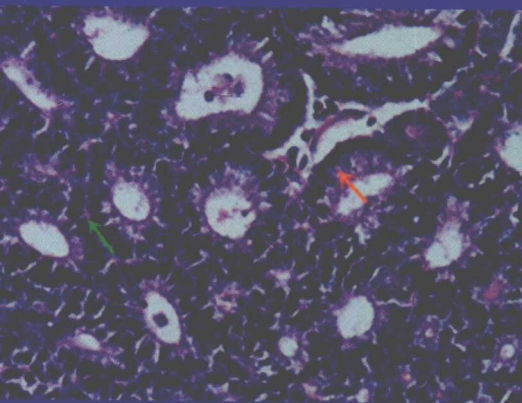
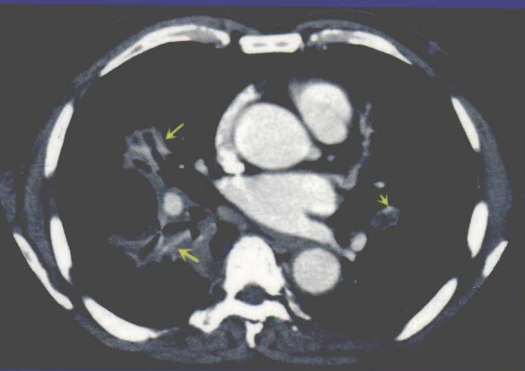


主 编 张 嵩

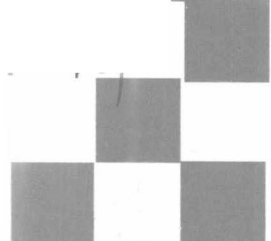


肺部疾病

临床与影像解析



科学出版社



肺部疾病临床与影像解析

主编 张 嵩

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书结合作者的临床经验和本领域的新进展,全面、系统、详细介绍了肺部疾病的临床表现和影像特点,理论联系实际、体现临床思维,疾病为本、影像为辅,突出影像和疾病的本质联系,侧重影像诊断和鉴别诊断,在诊断和鉴别诊断过程中探讨疾病的共性和个性,并辅以大量典型病例进行解析和说明,实用性很强。

本书适合呼吸科医师、影像科医师、全科医师、临床医学研究生及相关人员阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

肺部疾病临床与影像解析/张嵩主编. —北京:科学出版社, 2018.2

ISBN 978-7-03-056555-6

I. ①肺… II. ①张… III. ①肺疾病—影像诊断 IV. ①R816.41

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 024807 号

责任编辑:程晓红 / 责任校对:韩 杨

责任印制:肖 兴 / 封面设计:吴朝洪

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市春园印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年3月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2018年3月第一次印刷 印张:35 3/4

字数:1424 000

定价:248.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

谨以此书献给

我的双亲

主编简介

张嵩, 山东大学附属省立医院呼吸科副主任医师, 博士。现任山东省医师协会睡眠医师分会副主任委员、山东省医学会呼吸分会青年委员。先后以第一作者发表 SCI 论文 4 篇、核心期刊论文 30 余篇。主持省级科研课题 2 项, 参与多项国家级科研课题。主编《胸部疑难病例影像解析》一书。





编著者名单

- | | | |
|-----|-----|------------------|
| 主 编 | 张 嵩 | 山东大学附属省立医院呼吸科 |
| 副主编 | 寻 航 | 山东省临沂市肿瘤医院影像科 |
| | 黄 勇 | 山东省肿瘤医院影像科 |
| 编 者 | 张 嵩 | 山东大学附属省立医院呼吸科 |
| | 寻 航 | 山东省临沂市肿瘤医院影像科 |
| | 黄 勇 | 山东省肿瘤医院影像科 |
| | 张东明 | 甘肃省平凉市第二人民医院呼吸科 |
| | 徐和平 | 厦门大学附属第一医院检验科 |
| | 程红霞 | 山东大学附属省立医院病理科 |
| | 叶 嘉 | 解放军福州总医院呼吸与危重医学科 |
| | 王 洁 | 福建省福州市肺科医院影像科 |
| | 周志国 | 湖南省长沙市第一医院呼吸科 |
| | 卓超洲 | 广东省深圳市龙华区人民医院呼吸科 |
| | 程先进 | 江西省赣州市东河医院胸部影像科 |

致 谢

胸科之窗

- 王 洲 山东大学附属省立医院胸外科
潘军平 韶关市曲江区医院放射科
卜学勇 国防科技大学医院放射科
窦海艳 赤峰市第二医院呼吸科
邹俊勇 宁波市第二医院呼吸科
陆 明 杭州市余杭中医院呼吸科
赵红斌 大理州人民医院 RICU
王秀峰 哈尔滨市胸科医院影像科
王兆宇 舟山市肺癌研究中心
陈 会 江西省人民医院检验科
付 亮 南方医科大学珠江医院检验科
邢士刚 临沂市中心医院呼吸科
陈 红 海南医学院第一附属医院放射科
任卓超 浙江省人民医院呼吸科
赵湘红 郑州市中心医院影像科
曾 谊 南京市公共卫生医疗中心结核科
叶 健 杭州市第一人民医院呼吸科



前 言

《胸部疑难病例影像解析》一书问世 2 年内再版和多次印刷,得到了广大临床医生的肯定。为了更好地理解和认识疾病的诊断和鉴别诊断,我用 2 年时间编写了《肺部疾病临床与影像解析》一书,本书所选病例少数来自笔者临床工作中精选案例,大部分病例为兄弟单位提供的能够突出疾病特征的典型样本。根据笔者的临床经验,结合呼吸领域的新进展,侧重相关疾病的影像分析和病理讨论,在诊断和鉴别诊断过程中探讨疾病的共性和个性。同时配以大量影像、病理、病原学图片,希望在自我完善和学习过程中为呼吸科及相关学科的医生在疾病诊治中略尽绵薄之力。

影像学诊断有其局限性,需密切结合临床资料及疾病动态变化进行综合分析,这样才能提高诊治水平,减少误诊概率。本书内容均为笔者个人观点,不代表各病例提供单位水平。由于成书时间较紧,编者水平有所局限,疏漏在所难免,恳请同道及读者们不吝赐教,以期随后改正。

本书在编写过程中得到了作者所在单位山东大学附属省立医院检验科所有同仁和各相关兄弟单位同行的大力支持,大部分病例的病理由我院病理科程红霞教授进行了复审,成书过程中也得到了王红梅女士的倾心帮助,在此一并表示诚挚谢意。

山东大学附属省立医院呼吸科 张 嵩

2017 年 7 月

目 录

第 1 章 肺部肿瘤	1	第二节 医院获得性肺炎	253
第一节 上皮性肿瘤	1	第三节 非典型肺炎	254
一、肺腺癌	1	一、肺炎支原体肺炎	254
二、肺鳞状细胞癌	26	二、衣原体肺炎	262
三、小细胞肺癌	37	三、军团菌肺炎	267
四、肺类癌	45	第四节 金黄色葡萄球菌肺炎	272
五、肺大细胞神经内分泌癌	60	第五节 肺炎克雷伯菌肺炎	287
六、肺大细胞癌	62	第六节 伯克霍尔德菌肺炎	296
七、肺腺鳞癌	68	一、洋葱伯克霍尔德菌	296
八、肺肉瘤样癌	70	二、类鼻疽伯克霍尔德菌	298
九、未分化癌	77	第七节 球形肺炎	305
十、唾液腺型肿瘤	80	第八节 吸入性肺炎	307
十一、乳头状瘤	92	第九节 脂质性肺炎	312
十二、硬化性肺细胞癌	99	第十节 机化性肺炎	319
第二节 间叶来源肿瘤	109	一、急性纤维素性机化性肺炎	323
一、肺错构瘤	109	二、隐源性机化性肺炎	324
二、软骨瘤	124	第 5 章 肺真菌性疾病	335
三、PEComa	127	第一节 肺曲霉病	338
四、肺上皮样血管内皮瘤	140	一、曲菌球	340
五、肺肉瘤	146	二、变应性支气管肺曲霉病	347
第三节 肺淋巴瘤	159	三、侵袭性肺曲霉病	356
第四节 肺转移瘤	194	四、慢性肺曲霉病	371
第五节 肺原发性脑膜瘤	216	第二节 肺毛霉病	376
第 2 章 肺部组织细胞疾病	219	第三节 肺隐球菌病	390
第一节 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症	219	第四节 肺孢子菌肺炎	420
第二节 滤泡树突状细胞肉瘤	229	第五节 马尔尼菲青霉菌病	433
第三节 组织细胞肉瘤	231	第六节 组织胞浆菌病	445
第四节 Rosai-Dorfman 病	233	第七节 镰刀菌病	457
第 3 章 气管支气管疾病	236	第八节 毛孢子菌病	459
第一节 气管支气管巨大症	236	第九节 赛多孢感染	465
第二节 气管支气管软化症	239	第 6 章 放线菌病	470
第三节 骨化性气管支气管病	241	第一节 肺放线菌病	470
第四节 复发性多软骨炎	244	第二节 肺奴卡菌病	480
第五节 纤维索性支气管炎	247	第 7 章 寄生虫病和传染病	496
第 4 章 肺炎症性疾病	251	第一节 肺包虫病	496
第一节 社区获得性肺炎	251	第二节 肺吸虫病	501

第三节	肺蠊缨滴虫病	506	第三节	嗜酸性肉芽肿性多血管炎	537
第四节	布鲁菌病	510			
第 8 章	ANCA 相关性血管炎	515	第 9 章	嗜酸粒细胞性肺病	541
第一节	肉芽肿性多血管炎	521	第一节	急性嗜酸粒细胞性肺炎	542
第二节	显微镜下多血管炎	532	第二节	慢性嗜酸粒细胞性肺炎	547
			第三节	特发性高嗜酸粒细胞综合征	557

肺部肿瘤

第一节 上皮性肿瘤

一、肺腺癌

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一,目前发病率居世界首位。其中肺腺癌的发病率近年来呈明显上升趋势,约占所有肺癌的50%。与其他类型的肺癌相比,它更常见于不吸烟的亚洲女性,但性别与吸烟史均不是影响预后的因素。由于发病率高,肺腺癌一直是肿瘤学、分子生物学、病理学、影像学和外科学的研究热点。

(一)分类

2015年世界卫生组织(WHO)肺腺癌病理分类沿袭2011年IASLC/ATS/ERS肺腺癌新分类制订的肺腺癌病理分型。对原位腺癌(*adenocarcinoma in situ*, AIS)和微浸润腺癌(*minimally invasive adenocarcinoma*, MIA)制订了专门的诊断标准, AIS/MIA的诊断必须基于完全切除的手术标本,小的穿刺活检标本不可诊断 AIS/MIA。AIS诊断标准:①肿瘤最大径 $\leq 3\text{cm}$;②单发结节;③完全沿肺泡间隔鳞屑样生长;④无间质、血管或胸膜浸润;⑤未见浸润性腺癌特征;⑥肺泡内肿瘤细胞缺如;⑦非黏液性细胞为主(即Ⅱ型肺泡上皮细胞或终末细支气管的 Clara 细胞),黏液性细胞少;⑧无明显核异常;⑨肺泡间隔增宽伴硬化。MIA 诊断标准:①肿瘤最大径 $\leq 3\text{cm}$;②单发结节;③沿肺泡间隔鳞屑样生长为主;④病灶中任一浸润病变的最大径 $\leq 5\text{mm}$;⑤可测量的浸润成分包括除鳞屑样生长以外的组织学亚型(如腺泡样、乳头状、微小乳头状和实体性),肿瘤细胞浸润肌纤维母细胞基质;⑥若肿瘤侵犯淋巴系统、血管、胸膜或见肿瘤坏死,则排除 MIA;⑦非黏液性细胞为主(即Ⅱ型肺泡上皮细胞或终末细支气管的 Clara 细胞),黏液性细胞少。

2015年 WHO 肺腺癌病理分类:①鳞屑样腺癌;②腺泡样腺癌;③乳头状腺癌;④微小乳头状腺癌;⑤实性腺癌;⑥浸润性黏液腺癌:混合浸润性黏液性和非黏液性腺癌;⑦胶样腺癌;⑧胎儿型腺癌;⑨肠型腺癌;⑩微浸润腺癌:非黏液性和黏液性;⑪侵袭前病变:非典型腺瘤样增生和原位腺癌(非黏液性和黏液性)。胶样腺癌组织学特征是肿瘤组织内见大量细胞外黏液并形成黏液池,肿瘤由杯

状细胞和柱状细胞组成,细胞常无明显异型,可贴壁样生长,也可漂浮在黏液池中。肿瘤细胞表达细胞角蛋白(CK)20、MUC2 和 CDX2,可弱表达或局灶表达 TTF-1、CK7 和 Napsin A。同样要注意与消化道、胰腺、卵巢和乳腺转移来的黏液腺癌相区别。2015年 WHO 肺腺癌病理分类提出必须有 $\geq 50\%$ 的肠型腺癌成分才能诊断肠型腺癌。肠型腺癌可有结肠癌的免疫表型,如表达细胞角蛋白(CK)20、CK7、CDX2(Villin 也可表达)。部分肠型腺癌仅组织学形态有肠型腺癌的特征,无结肠癌的免疫表型。由于有时肺肠型腺癌的组织学和免疫表型与结肠腺癌无法完全区别(有少数转移性结肠癌病例可表达 TTF-1),故只能在临床和影像学等各类检查排除了结肠腺癌后,才能做出肺肠型腺癌的病理诊断。2015版 WHO 肺腺癌病理分类进一步将有肺细胞标志物表达[TTF-1 和(或)Napsin A]的大细胞癌归为实性腺癌,即使没有黏蛋白的表达。实性腺癌必须与鳞状细胞癌和大细胞癌相鉴别,因为它们的细胞内都很少存在黏液。实性腺癌至少有2个由5个或以上胞质内含黏液的细胞构成的高频区。根据 TTF-1 和(或)Napsin A 不仅能够诊断实性腺癌,还能排除鳞癌的诊断。

(二)肺癌分子假说

胚胎在原始肺芽形成后,形态上重复分叉,最终形成中央气道(支气管)和终末呼吸单位(*terminal respiratory unit*, TRU)。TRU 由终末细支气管、肺泡管、肺泡组成,包含 Clara 细胞和Ⅱ型肺泡上皮细胞,两者及其发生的肿瘤均可表达 TTF-1,而中央气道存在基底细胞和黏液细胞,两者发生的肿瘤不表达 TTF-1。基于表达谱的分层聚类分析将肺腺癌分为 TRU 相关型肺腺癌和非 TRU 型肺腺癌,这就是肺癌发病“两室模型”分子假说。解剖学上,肺上皮细胞位于与其特定功能相关的两个隔室,中央气道系统主要用于空气传导,而外周 TRU 进行气体交换。每一隔室均已确定存在不同的干细胞小环境。不同的隔室触发不同类型的肺癌。吸烟可引起中央气道(小细胞肺癌和鳞状细胞癌)及外周气道(腺癌)致癌,尽管对前者的影响更大。与此相反,非吸烟病人的肺癌似乎由特异性针对外周 TRU 的不明原因所致,表皮生长因子受体(EGFR)

激活与非吸烟病人有关(腺癌),而 KRAS 活化在吸烟者中更加频繁(腺癌)。同样存在其他引发突变的因素,该模型仅揭示了主要的途径,其他未知的小通路也可能存在。

(三)影像学表现

肺腺癌多数起源于较小的支气管上皮,一般为发生于肺段以下的周围型肺癌,临床上常以干咳、胸痛、气急为胸部症状,或无症状。肺腺癌有鳞屑状、腺泡状、乳头状等生长方式,多种生长方式决定了病变形态的多样性。肺腺癌的多形态也与其多起源性及肺内的转移播散有关。肿瘤性病变是肿瘤细胞堆积构成,与正常肺组织之间缺少过渡区或移行带,CT 图像上通常边界清楚,随着肿瘤浸润性生长,其边界会趋于毛糙。浸润前病变形态以类圆形居多,反映了肿瘤的膨胀性生长方式;随着浸润程度的加深,肿瘤细胞在基质中浸润性生长并牵拉周围的组织,加上生长过程中受到血管或支气管的阻碍,浸润性病变逐渐变为不规则形,呈现分叶和毛刺的表现。肿瘤细胞浸润性生长、纤维化或肺泡壁的塌陷,引起胸膜牵拉、血管聚集移位,在 CT 上表现为胸膜凹陷征、血管集束征。胸膜凹陷征和血管集束征形成的关键病理基础是病变的纤维组织形成。肺腺癌有强烈的促结缔组织生成作用,因此浸润性病变更容易出现胸膜凹陷征和血管集束征。深分叶征、毛刺征、胸膜凹陷征和血管集束征等是诊断周围型肺癌的重要征象,但非肺癌所独有。低分化腺癌多为深分叶、细长而硬及密集的毛刺,恶性程度高,而中高分化腺癌以浅分叶和无分叶、短毛刺较多;低分化腺癌胸膜凹陷征发生率明显高于中高分化腺癌。胸膜凹陷征一定程度上可提示肿瘤的恶性程度。

1. 分叶征 系肿瘤在各个方向上生长速度不均或受肺支架(肺血管、支气管分支等间质)限制所致(在肺癌的大体标本切面上,常可见到小叶间隔的纤维增生,对肿瘤组织生长有限制作用)。另外,肿瘤突破小叶间隔向外扩展并相互合并,进而形成较大的分叶。根据弧弦距与弦长比值的大小将分叶深度分为 3 类:弧弦距/弦长 $>4/10$ 为深分叶(图 1-1-1),弧弦距/弦长 $=3/10$ 为中分叶, $<2/10$ 为浅分叶(图 1-1-2)。深分叶对周围型肺癌诊断意义较大,但对各类型肺癌鉴别意义不大。

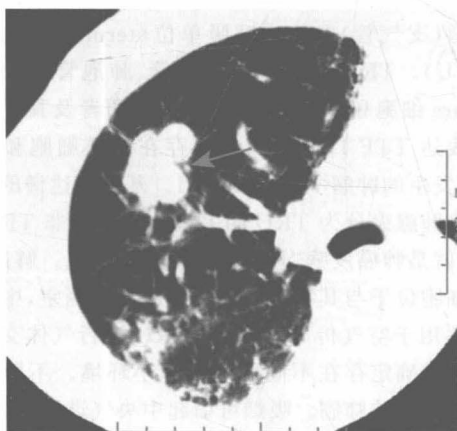


图 1-1-1 深分叶

2. 毛刺征 典型的毛刺征表现为肿瘤周围呈放射状排列的无分支的细短毛刺(图 1-1-3),周围可见到不同程度的气肿带(图 1-1-4)。 $<5\text{mm}$ 的毛刺称为短毛刺, $>5\text{mm}$ 的毛刺称为长毛刺。病理基础可能为肿瘤细胞沿肺泡、腺泡或小叶间隔向各个方向浸润性生长、蔓延,或肿瘤刺激引起周围结缔组织增生及肿瘤周围的毛细淋巴管炎。也有学者认为毛刺征是肿瘤内部纤维化(上皮间质转化)

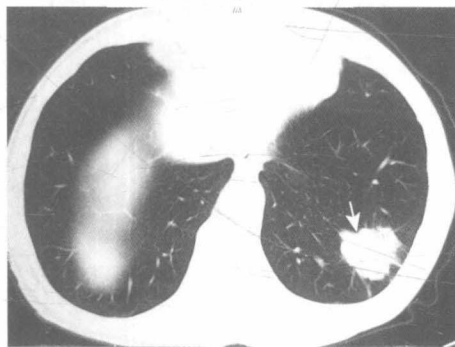


图 1-1-2 浅分叶

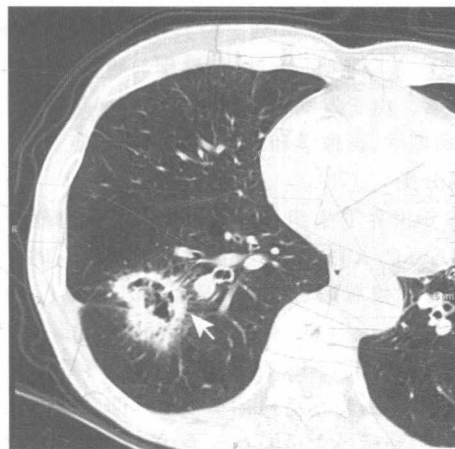


图 1-1-3 毛刺征

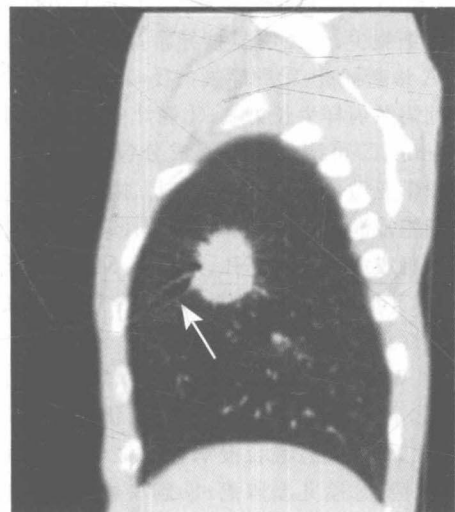


图 1-1-4 毛刺周围气肿带

对周围肺组织牵拉所致。肺腺癌的毛刺发生率极高,为多发、长短不一、粗细不均的毛刺,这与腺癌恶性度高、收缩力强有关。鳞癌毛刺征少见,小细胞肺癌罕见。毛刺征不与胸膜相连,相连则定义为胸膜凹陷征;呈放射状分布,借此与血管影相区别。炎性病变一般是长毛刺,较柔软,由增生的结缔组织组成。

3. 棘突征 影像上是指介于分叶与毛刺之间的一种较粗大而钝的结构,呈杵状,也可以呈锯齿状、尖角状、三角形,是一种特殊的分叶(图1-1-5)。病理为肿瘤细胞的浸润,是在分叶的基础上部分分化程度低、生长更快的肿瘤细胞亚群沿血管支气管周围的结缔组织浸润或沿淋巴管蔓延形成。

4. 胸膜凹陷征 典型的胸膜凹陷征是近脏胸膜面见小三角形影(图1-1-6)或喇叭口状阴影(图1-1-7),三角形的底部在胸壁,尖指向结节,结节与三角形影之间可为线状影相连。胸膜凹陷征的主要病理基础是肿瘤方向的牵拉和局部胸膜无增厚粘连。肿瘤牵拉的动力来自腺癌组织内部炭末沉积和胶原纤维增生引起的瘢痕收缩,通过肺的纤维支架结构传导到游离的脏胸膜而引起凹陷。三角形影内的密度为水样密度(图1-1-8)。由于肿瘤的牵拉,邻近脏胸膜内凹,与壁胸膜间形成负压空间,吸引生理性液体向该处积聚;线状影为凹入的脏胸膜相黏形成。病灶近叶间胸膜时也可致叶间胸膜凹陷,仅表现为局部向病灶侧移位,无喇叭口状阴影形成。胸膜凹陷征(图1-1-9)为

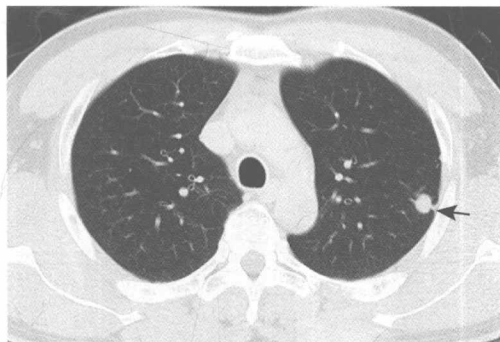


图 1-1-7 胸膜凹陷征(喇叭口状影)

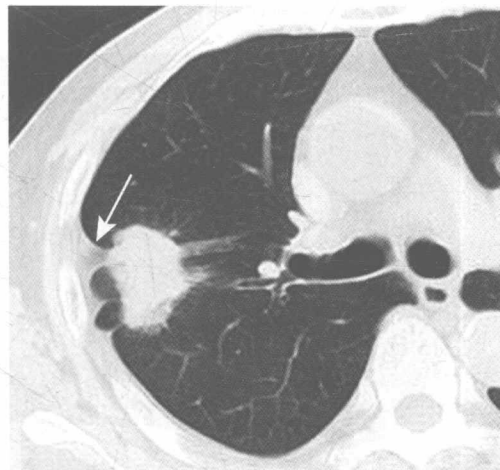


图 1-1-8 胸膜凹陷征(水样密度)

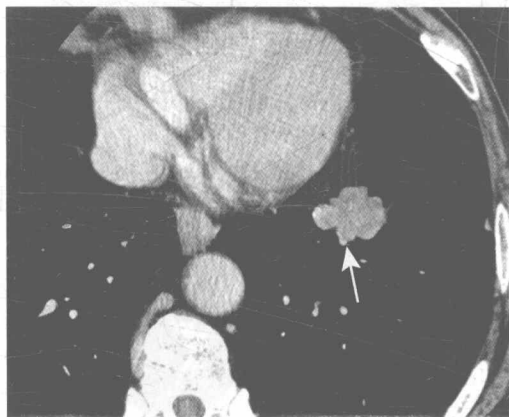


图 1-1-5 棘突征

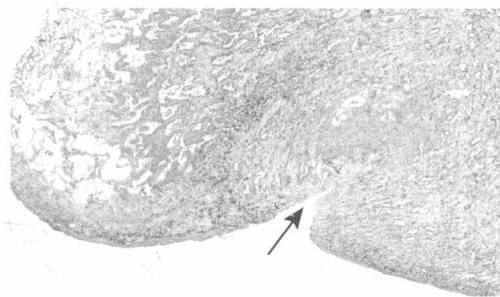


图 1-1-9 浸润性腺癌胸膜深度凹陷

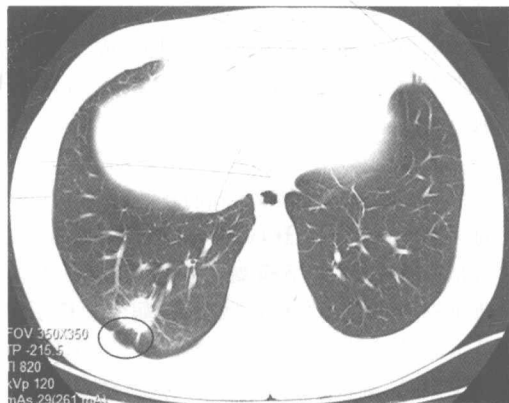


图 1-1-6 胸膜凹陷征(小三角形影)

周围型肺癌的常见影像学征象之一,典型的胸膜凹陷征对周围型肺癌有重要的诊断价值。

5. 血管集束征 指肺内病灶周围可见一支(图1-1-10)或多支(图1-1-11)血管结构,受病灶的牵拉向病灶方向集中,或通过病灶,或在病灶边缘截断,主要由肺动脉和(或)肺静脉构成。当血管出现扭曲、僵直,或增多、增粗时,高度提示肺腺癌可能。其中近肺门侧的血管集束多由血管或血管、支气管构成,血管多为扩张的小动脉,血管壁增厚,说明肺癌供血丰富;远肺门侧的血管集束则由扩张小静脉组成,可能与静脉回流受阻有关。血管集束征并非肿瘤的供血血管或肿瘤血管,而是肿瘤瘤体内纤维化和肿瘤增殖破坏致使肺支架结构塌陷皱缩,对周围血管牵拉,

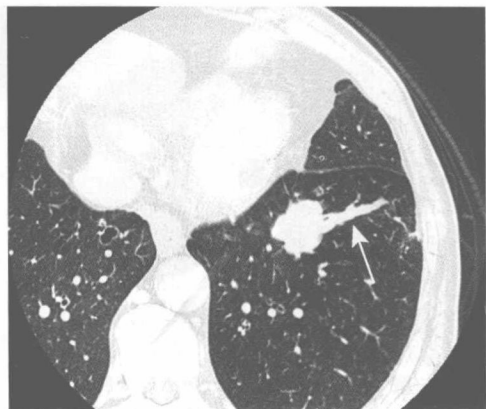


图 1-1-10 血管束束征(单支)

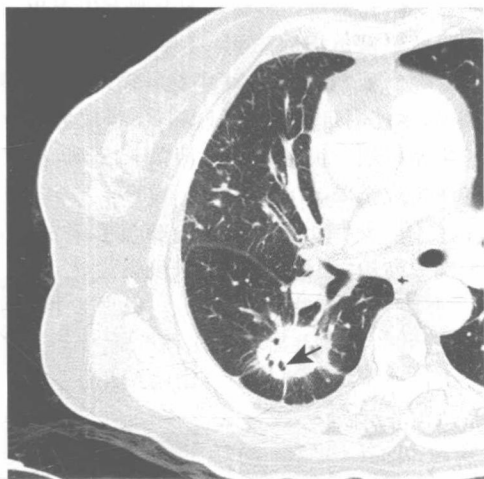


图 1-1-12 空泡征



图 1-1-11 血管束束征(多支)

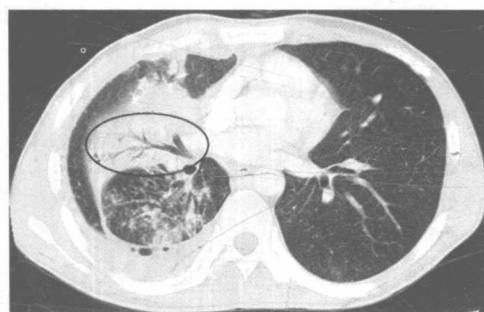


图 1-1-13 支气管枯树枝征

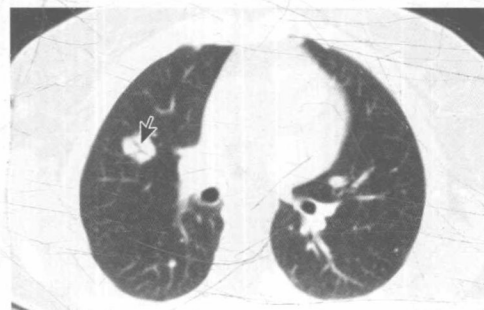


图 1-1-14 支气管充气征

或肿瘤对穿过血管的包绕。对于良性和浸润前病变,血管多在其内穿行或在其旁边绕行,不伴有形态学改变。

6. 空泡征 在肿瘤性病变内常可见含气小空泡(图 1-1-12),直径小于 5mm,其形成原因可能为:①未被肿瘤组织充填的正常含气肺组织;②未完全闭合或扩张的小支气管;③被肿瘤组织溶解、破坏及扩大的肺泡腔。在 2cm 以下的小肺癌,空泡征出现概率达到 25%~50%,有些报道达到 50%~60%。在早期肺腺癌,空泡征发生率更高,估计在 50%左右。炎性病变出现空泡征的概率约为 5%,因此空泡征对于肺腺癌有较高的特异性。空泡周围是早期腺癌组织,以贴壁生长方式为主,多认为 Ia 期肺腺癌中的空泡征或囊样透亮影与肿瘤细胞的高分化及缓慢生长有关。

7. 支气管充气征 提示病灶近端的气道通畅、无阻塞,病变区肺泡内的空气被替代(炎性渗出或肿瘤组织)或肺泡塌陷(肺不张)。该征象主要见于肺炎、肺水肿和非阻塞性肺不张,但在少数病例中,亦可见于肺腺癌和淋巴瘤。肿瘤病变内的支气管充气征指支气管管壁不规则增厚,凹凸不平,支气管管腔普遍性狭窄,僵硬扭曲,累及多级支气管,主要显示较大的支气管,呈枯树枝状,亦称支气管枯树枝征(图 1-1-13)。病理上为肿瘤灶内残留的未被肿瘤侵袭的肺支架结构,如肺泡、扩张扭曲的细支气管及含黏液的腺腔组织等。在高分辨率 CT(HRCT)上

见细支气管管壁增厚、僵硬、表面不光滑,或呈轻度扩张。小于 2cm 肺结节出现支气管充气征(图 1-1-14)高度提示病变为恶性。

8. 磨玻璃影(ground glass opacity,GGO) 分为纯磨玻璃密度影(pure ground glass opacity,pGGO)和伴有实性成分的混合磨玻璃密度影(mixed ground glass opacity,mGGO),是指 HRCT 上呈模糊样密度增高影,在其内仍能见到肺血管和支气管结构,纵隔窗上病灶往往不能显示或仅能显示磨玻璃结节病灶中实性成分。pGGO 整个病灶密度浅淡,内见血管和支气管壁,完全无实性成分,仅肺窗可见(图 1-1-15);mGGO 表现为磨玻璃结节影中伴有结节状、片条状、点状软组织密度影,其内部分血管或气管被



图 1-1-15 纯磨玻璃密度影

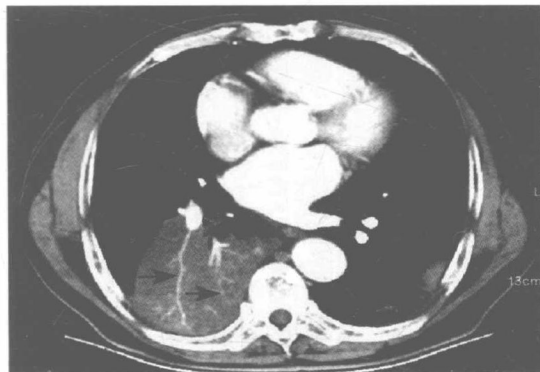


图 1-1-17 血管造影征



图 1-1-16 混合磨玻璃密度影

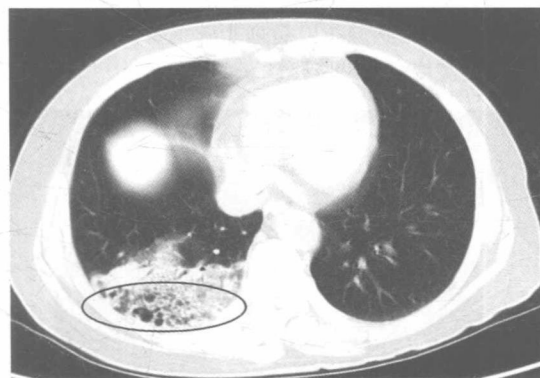


图 1-1-18 蜂窝征

遮盖,实性病变部分于纵隔窗可见(图 1-1-16)。GGO 按部位亦可分为局灶性和广泛性。GGO 病理上是由于肺泡腔内含气量减少,为液体充填所替代,肺泡上表皮细胞增生,细胞数量增多,肺泡间质增厚和终末气管部分充填等所致。GGO 常为肺部疾病,特别是肺腺癌的早期表现。肺腺癌 GGO 的病理基础为肿瘤细胞沿肺泡间隔生长,肺泡壁增厚,但肺泡腔未完全闭塞,内可有少量黏液或脱落的肿瘤细胞。

9. 血管造影征 增强 CT 上,肺动静脉的走行清晰显示在低密度实变影的背景下,后者的密度通常低于胸壁肌肉组织。其病理基础为充满黏液或部分黏液的肺泡密度较低,而血管的密度相对较高,形成的一种较为特异的征象。增强后可见均匀一致的低密度区内树枝状血管增强影(图 1-1-17)。血管造影征最初被认为是肺腺癌的特异性征象,亦可出现在其他肺部良恶性病变中,包括肺炎、肺水肿、肺淋巴瘤和胃肠道转移癌。

10. 蜂窝征 表现为病灶近外带大小不等的透亮区,呈圆形及多边形,多 $<0.5\text{cm}$,蜂窝状分布,其内密度不均匀(图 1-1-18)。该征象多见于中高分化的肺腺癌,其病理基础可能为肿瘤细胞沿肺泡壁生长,但不破坏其基本结构,故气体在肺泡腔内不同程度地存在;或是由于腺癌有较多的纤维组织增生,瘢痕组织收缩而使得被包裹的细支气管扭曲、扩张,并可以导致病灶周围局限性肺气肿的出现。这种征象并不是肺腺癌的特有征象,也可见于大叶性

或干酪性肺炎。

11. 钙化 见于大多数良性病变如肉芽肿、结核球、错构瘤等,钙化多呈弥漫性、同心圆状、爆米花样(图 1-1-19),CT 值较高,即使用普通 X 线也可清晰显示。而肺癌典型钙化多呈细砂砾状,无定型,分布弥散,CT 值偏低,普通 X 线不易发现。如果 X 线片没有发现肿瘤钙化而 CT 检查时显示,常提示恶性可能性大,且钙化越小,则恶性倾向越大。病灶出现偏心性钙化且数量甚少时要考虑恶性可能(图 1-1-20),针尖状钙化则被认为是肺腺癌的一个重要征象。

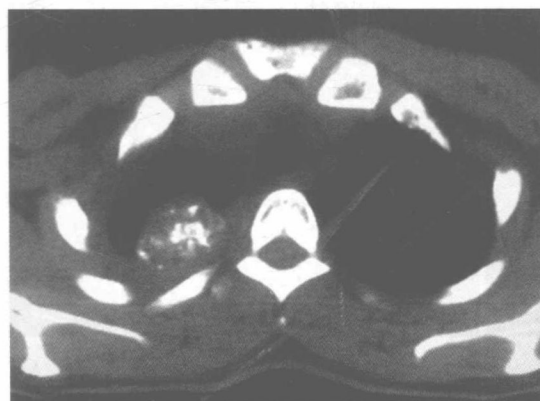


图 1-1-19 爆米花样钙化

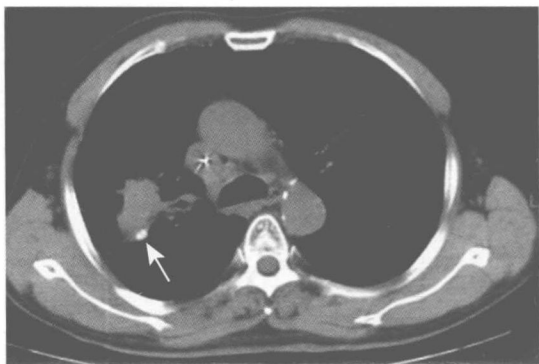


图 1-1-20 肺腺癌孤立性钙化

12. 腺泡样结节 密度、大小、分布均匀,在外围肺野表现较明显,多簇状分布。病理基础主要为肿瘤气道播散所致肺腺泡实变(图 1-1-21)。



图 1-1-21 腺泡样结节

13. 叶间胸膜受累征象 是肺癌的一个重要特点,为肿瘤细胞沿肺泡间隔生长,延伸至叶间裂,使叶间裂受累牵拉,并且由于肿瘤组织的占位效应引发叶间裂的膨隆(图 1-1-22),接着肿瘤细胞在叶间裂上生长形成小结节灶(图 1-1-23),最后肿瘤细胞继续生长使结节灶连接成片,导致受累区域的叶间裂僵硬固定。

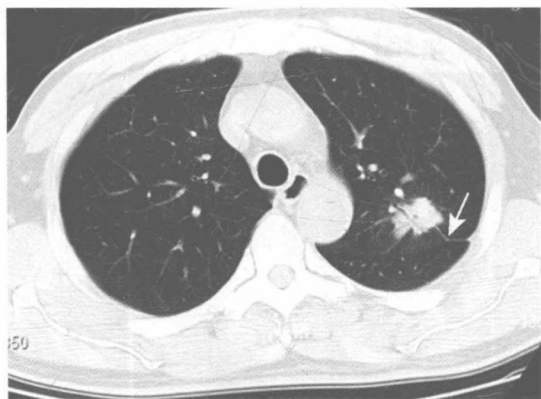


图 1-1-22 叶间胸膜牵拉

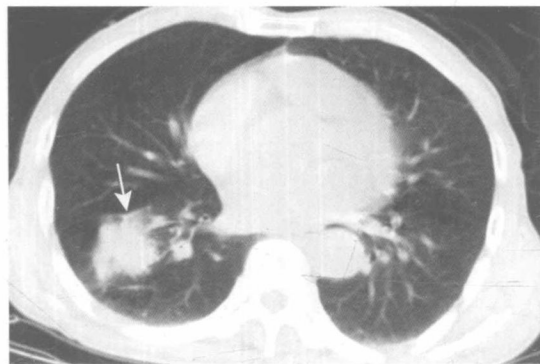


图 1-1-23 叶间胸膜结节

标,传统的病理分类对治疗和预后并没有指导作用,而新分类系统可以明确地分割预后,新分类系统也可以用于同一疾病的不同发展阶段。肺癌的预后和影像学、病理形态甚至分子标志物都有强相关性,实性浸润性成分越多,预后越差,这些指标同时也决定着治疗的选择,成为肺癌个体化外科治疗的基础。如果不影响肿瘤学结果且治疗条件许可,推荐电视辅助胸腔镜手术(VATS)或微侵袭性手术。肺癌病人确诊时大多已出现转移,多采用放化疗延长病人生存时间,靶向治疗的发展颠覆了这种状态。

靶向治疗的靶点包括驱动突变、与肿瘤细胞增殖和存活密切相关的分子及免疫检查点。高达 60% 的腺癌、50%~80% 的鳞癌中具有已知的肿瘤性驱动突变。这类受体或蛋白激酶的突变可导致涉及多条信号通路的复杂级联反应。最终,导致不受调控的生长、增生及存活。对进展期肺癌推荐更多的分子靶点检查,发现少见驱动基因改变,以便进行有效治疗或参加临床试验。大多数驱动突变是互斥的,每个非小细胞肺癌(NSCLC)病人体内只存在其中的一种。靶向药物抑制驱动能够诱导显著的肿瘤应答,相比传统细胞毒性药物,其应答率更高、病人无病生存(PFS)和总生存(OS)更长。

目前的靶向驱动突变包括常见的 EGFR 突变、KRAS 突变、ALK 易位和不常见的 ROS1 易位、RET 易位、BRAF 突变、HER2 突变、NTRK 易位、MET 扩增或突变。

EGFR 是一种跨膜受体,与细胞增殖、转移和凋亡等多种信号传导通路有关。我国肺腺癌病人 EGFR 基因敏感突变阳性率在 50% 左右。EGFR 突变主要包括 4 种类型:外显子 19 缺失突变、外显子 21 点突变、外显子 18 点突变和外显子 20 插入突变。最常见的 EGFR 突变为外显子 19LREA 缺失和外显子 21L858R 突变,两者均会导致酪氨酸激酶结构域活化,占有病例的 90% 以上。外显子 20 的 T790M 突变与 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)获得性耐药有关,还有许多类型的突变临床意义尚不明确。EGFR 基因敏感突变包括 19del、21(L858R、L861)、18(G719X、G719)、BIM。其他主要肺癌驱动基因如 KRAS、ALK、ROS1、BRAF、RET 和 ERBB2 遗传改变,与 EGFR 突变相互排斥,大概与它们共聚于同一细胞内信号通路,通路中单一损伤足以驱动肿瘤形成。多项大

(四)治疗

众所周知,TNM 分期是目前肺癌最重要的预后指

型Ⅲ期临床试验证实 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 的效果优于化疗,因此几乎所有的指南都推荐 EGFR-TKI(如吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼)作为 EGFR 突变阳性 NSCLC 的一线治疗方案。二线治疗推荐之前未使用 EGFR-TKI 类药物治疗的病人进行 EGFR-TKI 类药物治疗。一线化疗获益的病人可进行 EGFR-TKI 类药物治疗。药物的选择应该综合考虑病人的体力状态、治疗的便利性和不良反应,如吉非替尼更易发生肝毒性反应,而阿法替尼更易发生腹泻和皮肤毒性反应。

间变性淋巴瘤激酶(ALK)最早作为间变性大细胞淋巴瘤的一个亚型被发现,并因此得名。中国 NSCLC 病人 ALK 的阳性率为 3%~11%。ALK 融合基因阳性可进行克唑替尼或艾乐替尼、色瑞替尼治疗。克唑替尼能够显著延长 ALK 阳性肺癌患者的 PFS,但克唑替尼的耐药不容忽视,其最主要的耐药机制是 ALK 继发突变。

KRAS 突变是肺癌最常见的驱动突变,存在于约 30% 的腺癌及 4% 的鳞癌,但其靶向药物的发展并不乐观。KRAS 突变有很多不同的类型,它们可能刺激不同的下游通路。此外, KRAS 突变与 TP53、STK11、CDKN2A/B 等基因突变相关,不同共突变的肿瘤具有不同的基因表达模式,如高表达 ERBB3 和 E-cadherin 的上皮表型,或高表达波形蛋白、FGFR1 和 FRS2 的间充质表型,不同表型的肿瘤可能需要不同的治疗。KRAS 基因突变病人预后差,对顺铂+长春瑞滨的联合化疗和 EGFR-TKI 治疗无获益。

ROS1 重排发现于 2007 年,1%~2% 的 NSCLC 病人具有不同的 ROS1 基因易位,以腺癌、年轻病人及不吸烟者为主。与其他受体酪氨酸激酶一样,ROS1 作用于多个下游通路,如 RAS/RAF/MEK 或 MAPK、JAK/STAT3、PI3K/AKT/mTOR 通路。对于 ROS1 重排阳性的病人,一线推荐克唑替尼用药,病情进展后可以进行化疗或 PD-1 的免疫治疗。

RET 是一种新型融合基因,涉及驱动蛋白家族成员 5B(KIF5B)及其他如 CCDC6、NCOA4、TRIM33。可见于 1%~2% 的肺腺癌,且主要为非吸烟者。

女性、无吸烟病人及伴黏液产生的实体型腺癌,常伴 ALK 融合基因突变。对贴壁型腺癌、乳头型腺癌及微乳头型腺癌,若 TTF-1 阳性,可能存在 EGFR 基因突变;在 TTF-1 阴性的浸润型黏液腺癌和胶样腺癌中,可能存在 KRAS 基因突变;ALK、EGFR 及 KRAS 均无突变者,又称为三阴性病例,可出现 RET、ROS1 突变。对于 PD-L1 表达≥50% 的 EGFR/ALK/ROS1 阴性的病人,一线可以直接选用 PD-1 单抗 KEYTRUDA。治疗失败后可更换化疗。

肿瘤细胞增殖和存活相关的重要分子主要包括 EGFR 单克隆抗体和抗血管生成剂。EGFR 信号通路在肺癌形成过程中发挥着重要作用,EGFR 蛋白广泛表达于支气管发育不良,鳞状细胞癌多见 EGFR 的过表达和激活。研究显示 EGFR 单抗能改善鳞状细胞癌的总生存,耐昔妥珠单抗(necitumumab)已应用于晚期鳞癌患者的治疗。

血管生成是 NSCLC 发生、生长和转移的必经过程,血管内皮生长因子(VEGF)是血管生成的主要调节分子,VEGF 表达增加往往提示预后不佳,VEGF 受体拮抗剂在临床试验中显示出良好的疗效,其中雷莫芦单抗(ramucirumab)已用于临床治疗。

近年来肿瘤细胞与肿瘤微环境的关系受到越来越多的关注,尤其是肿瘤细胞躲避免疫监视即免疫逃逸的分子机制。抑制免疫逃逸的免疫靶向治疗在晚期 NSCLC 疗效显著。

参考文献

- Kadota K, Yeh YC, D'Angelo SP, et al. 2014. Associations between mutations and histologic patterns of mucin in lung adenocarcinoma; invasive mucinous pattern and extracellular mucin are associated with KRAS mutation. *Am J Surg Pathol*, 38(8):1118-1127.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. 2015. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC Press, 153-181.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. 2004. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 125-144.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. 2011. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 6(2):244-285.

(五)病例解析

1. 病例 1:女,58 岁。体检发现双肺结节半月。

胸部 CT:左肺上叶局限性磨玻璃密度结节影,有分叶和胸膜凹陷征(图 1-1-24A);右下肺结节影(图 1-1-24B)。

【诊断】肺腺癌。

【诊断依据】中年女性,左肺上叶病变为典型混合密度磨玻璃结节影,分叶和胸膜凹陷征明显,首先考虑腺癌可能。右肺下叶病变性质考虑具有同源性。病人行胸腔镜下右下肺楔形切除术及左上肺切除术,术后病理示左上肺病变大小为 1cm×2cm×1cm,肿瘤细胞沿肺泡壁生长,肺泡壁增宽伴间质浸润,为贴壁生长为主型肺腺癌;右下肺病变为慢性炎细胞浸润伴部分支气管上皮增生活跃<0.5cm,为肺泡上皮不典型腺瘤样增生。

【分析】不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)为单排非侵犯性的不典型上皮细胞衬覆在肺泡壁的病变,肺泡上皮轻至中度不典型增生,增生细胞为肺泡Ⅱ型细胞和(或)Clara 细胞,呈圆形、立方形、低柱状或钉状,有轻中度异型性,衬覆肺泡壁,有时衬覆呼吸性细支气管管壁,肺泡壁增厚,但肺泡腔未闭塞,不形成实质成分,核内包涵体常见。细胞间常有空隙,不互相延续。一般无间质性炎症反应和纤维化变。AAH 通常为≤0.5cm 的磨玻璃样结节影,病变可为单个或多个,因 AAH 内部有大量弥漫分布充气肺泡腔存在,CT 上表现为病灶呈云雾状密度或更低密度,即为较低密度的纯磨玻璃密度影,病变内正常结构如血管都能清楚显现。AAH 和原位