

2024 多发磨玻璃结节样肺癌多学科诊疗中国专家共识（完整版）

摘要

多发磨玻璃结节（GGN）样肺癌是同时性多原发肺癌的一种特殊类型，同时存在 2 个及 2 个以上病灶，具有“惰性”发展、极少淋巴结或远处转移、病理阶段相同或不同、驱动基因突变具有差异性、影像学表现多样化和预后较好等特点。为规范多发 GGN 样肺癌的诊疗行为，降低过度诊治和诊治不足等问题，由中国医药教育协会肺癌医学教育委员会、中国胸外科肺癌联盟、中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会、中国临床肿瘤学会（CSCO）肿瘤消融专家委员会、中国医师协会介入医师分会肿瘤消融专家工作组组织国内有关专家，讨论制订了《多发磨玻璃结节样肺癌多学科诊疗中国专家共识（2024 年版）》。主要包括：多发 GGN 样肺癌的随访策略、鉴别诊断、诊断与分期、治疗手段和治疗后随访。

肺癌在世界范围内发病率虽位居第 2 位，但病死率仍高居首位 [1, 2]。肺癌在我国发病形势更加严峻，其发病率和病死率均居恶性肿瘤的首位 [3]。早期发现、早期诊断、早期治疗是降低肺癌病死率的重要手段。

一、制订背景

2011 年，美国国家肺癌筛查试验（national lung screening trial ,NLST）首次报道了与标准胸部 X 线检查相比，低剂量计算机断层扫描（low-dose computed tomography ,LDCT）筛查可使肺癌病死率降低 20% [4]。

随着高分辨率 CT (high resolution CT , HRCT) 的出现和人们保健意识的增强 , 肺癌筛查的普及 , 使得肺结节的检出越来越多。目前 , 肺结节在我国检出率为 20%~80% [5 , 6 , 7 , 8 , 9] 。以磨玻璃影 (ground-glass opacity , GGO) 为特点的磨玻璃结节 (ground-glass nodule , GGN) 在接受 LDCT 筛查的美国人群中约占肺结节的 9% [10] , 在我国人群中约占肺结节的 20%~40% [8 , 9 , 11] 。根据肺 GGN 内是否含有实性成分 , 分为纯磨玻璃结节 (pure GGN , pGGN) 、部分实性结节 (part-solid nodule , PSN 或 mixed GGN , mGGN) 和实性结节 , 而 pGGN 及 mGGN 又称为亚实性结节 (sub-solid nodule , SSN) [12 , 13 , 14 , 15 , 16] 。肺 GGN 常被认为可能是癌前病变或早期肺癌的征象 , 而 GGN 样肺癌 (GGN like lung cancer , GGN-LC) 具有“惰性”发展和极少淋巴结或远处转移等特点 , 预后良好 , 因此这类肺癌不同于“传统意义”上的早期肺癌 , 应该是肺癌中的特殊亚型 [17] 。GGN 样肺癌的病理类型为肺腺癌相关的组织亚型 [16 , 18 , 19 , 20 , 21] , 可涉及从肺泡上皮不典型腺瘤样增生 (atypical adenomatous hyperplasia , AAH) 到原位腺癌 (adenocarcinoma in situ , AIS) , 到微浸润腺癌 (minimally invasive adenocarcinoma , MIA) , 再到浸润性腺癌 (invasive adenocarcinoma , IAC) 等多个腺癌演进阶段。

多发 GGN 一般是指肺内同时存在 2 个及 2 个以上最大径 ≤ 30 mm 的 GGN 病灶 , 占基线筛查 GGN 的 22%~48.5% [22 , 23 , 24] 。多发 GGN

样肺癌 (multiple GGN like lung cancer , mGGN-LC) 是同时性多原发性肺癌的一种特殊类型 , 同时存在 2 个及 2 个以上病灶 ; 其具有“惰性”发展、极少淋巴结或远处转移、病理阶段相同或不同、驱动基因突变具有差异性、影像学表现多样化和预后较好等特点。多发 GGN 样肺癌的发生率或其在其多发 GGN 中所占比例目前尚不清楚 , 但是在 NELSON 的研究发现多发结节的恶性概率更高 [22] 。多发 GGN 样肺癌与单发结节的临床病理特征相比没有差异 , 主要取决于主病灶 [25 , 26] 。主病灶是指影像学上多发 GGN 中长径最大或实性成分占比 (consolidation/tumor ratio , CTR) 最高或提示恶性征象最高的病灶。主病灶是分期、判断治疗时机、确定手术范围及估计预后的重要参考指标 [27 , 28 , 29 , 30 , 31 , 32 , 33 , 34 , 35 , 36 , 37] 。

目前针对肺 GGN 处理的指南主要有 : 以影像风险概率为依据的 Fleischner 学会和美国胸科医师学会 (American college of chest physicians , ACCP) 关于偶然发现肺结节管理指南 ; 以美国放射学院 (American college of radiology , ACR) 肺部影像报告和数据系统 (lung imaging reporting and data system , Lung-RADS) 为依据的美国国家综合癌症网络 (national comprehensive cancer network , NCCN) 关于筛查发现肺结节管理指南 ; 和以预测模型 (Brock 模型) 为依据的英国胸科学会 (British thoracic society , BTS) 肺结节管理指南等 [13 , 38 , 39 , 40 , 41] 。它们从不同学科角度出发 , 侧重于如何筛查、随访、诊断 , 尽管也提到对肺多发 GGN 样肺癌患者除手术切除外还可接受影像

引导下热消融 (image-guided thermal ablation , IGTA) 立体定向放射治疗 (stereotactic body radiation therapy , SBRT) 等非手术疗法 , 但手术方式以及 IGTA 和 SBRT 的地位等尚未达成共识 , 而且争论较大 [42] , 此外欧美国家的指南并不完全适合东亚及中国人群。

二、共识形成

(一) 共识发起机构与专家组成

由中国医药教育协会肺癌医学教育委员会、中国胸外科肺癌联盟、中国抗癌协会肿瘤消融治疗专业委员会、中国临床肿瘤学会肿瘤消融专家委员会、中国医师协会介入医师分会肿瘤消融专家工作组等组织成立专家组 , 涉及胸外科、肿瘤科、介入科、呼吸科、放射治疗科、影像科及病理科等相关学科专家 , 通过多学科团队 (multidisciplinary team , MDT) 工作模式和医患共同决策 (shared decision-making , SDM) , 制订《多发磨玻璃结节样肺癌多学科诊疗中国专家共识(2024 年版)》(以下称“共识”)。2022 年 11 月启动“共识”制订工作 , 按照“尊重循证医学证据 , 融合先进国际诊疗理念 , 体现我国特色 , 便于临床实践和操作”的原则 , 经过反复磋商和充分讨论于 2023 年 8 月初在福州形成了“共识”草案。“共识”草案形成后 , 在 2023 年 8 月反复多次通过微信和电子邮件的形式广泛争取了各专业专家的意见 , 根据各位专家提出的宝贵意见 , 先后多次修改“共识”草案。于 2023 年 9 月初召开了线上“共识”定稿会 , 2023 年 10 月初最终形成了本“共识”。本“共识”的主要内容包括 : 多发 GGN 样肺癌的随访策略、鉴别诊断、诊

断与分期、治疗手段和治疗后随访等。制订“共识”的目的是规范多发 GGN 样肺癌的诊疗行为，改善诊治水平，克服现有指南与临床实践脱节、降低过度诊治和诊治不足等问题，鼓励患者及家属参与，使更多的多发 GGN 样肺癌患者受益。

（二）共识使用者与应用目标人群

本“共识”适用于各级医疗机构和管理机构组织开展多发 GGN 样肺癌多学科诊疗工作。本共识的使用者包括但不限于各级医疗机构多发 GGN 样肺癌多学科诊疗相关医务工作者。共识推荐意见的应用目标人群为有意向或适宜接受多发 GGN 样肺癌多学科诊疗的患者。

（三）证据检索

文献数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方知识服务平台、维普资讯网和中国生物医学文献数据库。通过系统检索多发 GGN 样肺癌领域已发表的最新研究成果、指南、共识、综述类文献以及部分专家述评等最新文献，关键词选用：“肺结节、肺磨玻璃结节、早期肺癌、多发、多灶等”，文献检索截止日期为 2023 年 8 月 31 日。

（四）证据评价与分级

由于多发 GGN 样肺癌相关文献以病例系列研究或回顾性研究为主，证据级别相对不高，因此没有对证据进行评价与分级。

（五）共识推广、实施与修订

共识发布后，共识工作组将主要通过以下方式对共识进行推广：（1）在相关学术会议中对共识进行解读；（2）有计划地在中国部分省（市、自治区）组织共识推广专场会议，确保基层的多发 GGN 样肺癌多学科诊疗相关医务人员充分了解并正确应用本共识；（3）通过学术期刊和书籍出版社公开发表本共识；（4）通过媒体等进行宣传推广；（5）本“共识”虽然借鉴了许多国际指南和国内外最新研究进展，也经过了多次认真讨论和反复修改，仍难免存在不足和局限性，因此，需要在以后的临床实践中不断补充，动态完善，以期制订出与国际接轨并且符合我国国情的临床指南。计划每 3 年对本共识的推荐意见进行更新。

三、随访策略

（一）CT 随访技术要求

CT 是随访和诊断肺 GGN 的首选方法，建议有条件的医疗机构使用 64 排及以上多排螺旋 CT，强调薄层 HRCT 扫描、靶扫描或靶重建，不需要注射对比剂。（1）建议 ≤ 1 mm 薄层重建；如扫描层厚 ≥ 1 mm，重建间隔选择准直层厚的 50%~80% 重建图像矩阵最小为 512×512 最好选择 1024

×1024);(2) 建议总辐射暴露剂量不超过 1.0 mSv, 120 kV, mAs≤40;
(3) 窗宽窗位: 推荐肺窗窗宽 1 500~1 600 HU, 窗位-700~-600 HU;
纵隔窗窗宽 350~400 HU, 窗位 30~70 HU;(4) 扫描范围: 深吸气末
屏气完成扫描。扫描范围从肺尖到肋膈角, 扫描采样时间≤10 s。CT 筛选
推荐低剂量扫描; 对疑似 GGN 样肺癌, 推荐应用常规剂量进行靶扫描,
以更精准地评估肺部 GGN 的结构 [15, 17, 40]。

(二) 自然病程

肺 GGN 的容积倍增时间介于 769~1 005 d 之间 [43]。在国际早期肺癌行动计划 (International Early Lung Cancer Action Program, I-ELCAP) 的筛查人群中, 基线筛查单发 GGN 和多发 GGN 的吸收消散率基本一致 (27%和 23%), 年重复筛查单发 GGN 和多发 GGN 的吸收消散率基本一致 (65%和 81%) [10]。一项对 187 例肺 GGN 患者随访的回顾性研究中 [44], 中位观察期 45.5 个月, 78 例肺多发 GGN 中, 25 例 (32%) 在 36 个月时进展, 4 例 (5.1%) 在 36 个月后进展, 与单发 GGN 没有差异。因此, 筛查或偶然发现或者不完整 CT 扫描 (没有在指定层厚或层厚 > 2 mm) 发现的肺结节吸收消散的概率为 20%~70%, 首次 (1~3 个月) 复查常规剂量薄层 HRCT 是必要的 [4, 45, 46, 47]。

(三) 随访

临床上将随访 3 个月后消失的 GGN 称为暂时性 GGN，未消失者称为持续性 GGN。持续性 GGN 有潜在恶性的可能，一般需要经过较长时间的发展才可能演变成恶性。因此发现 GGN 要采用“观察 - 等待” (Watchful-Waiting) 的方法进行一定时间的随访，观察其动态变化，以便确定 GGN 的性质。

Fleischner 学会 2017 年发表的肺结节随访策略是根据最可疑结节 (未必是最大结节) 随访 [13] ；而 NCCN 肺癌筛查指南对肺多发 GGN 随访策略建议以最大径者随访 [41] 。 pGGN 和 mGGN 随访策略有所不同 [48] ：随访中未发生变化的结节恶性可能性较低，建议采取降级策略 (较相同直径大小的初次筛查检出结节随访周期更长的随访策略) ；随访中出现新发结节或结节增长或实性成分增加，高度疑似恶性，建议采取升级策略 (较相同直径大小的初次筛查检出结节随访周期更短的随访策略) 。

1. pGGN : (1) 最大径 < 8 mm 者每年复查 1 次 CT ; (2) pGGN 最大径 8~14 mm 者每半年复查 1 次 CT ; (3) 最大径 \geq 15 mm 者应在 3 个月复查 1 次 CT。pGGN 在 5 年的随访过程中约 13%~23% 会有所增长 [27] 。

2. mGGN : (1) 最大径 < 6 mm、实性成分 < 5 mm 或 CTR < 25% 者 6 个月复查 1 次 ct ; (3) 最大径 > 6 mm、实性部分 \geq 5 mm 或 CTR \geq 25% 者应在 3 个月复查 1 次 CT。mGGN 在 5 年的随访过程中约 48%~55% 会

有所增长 [27] 。

如果有主病灶，推荐首次检查后 1~3 个月再行 CT 随访；如果病变持续存在，进行至少 3 年的随访，一般推荐 5 年 [49] ，或者推荐活检或外科治疗，尤其是对内部实性成分直径>5 mm 的病灶。如果没有主病灶，即结节均为直径>5 mm 且<10 mm 的 pGGN，或者实性成分<5 mm 的 mGGN，推荐首次检查后 1~3 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，一般推荐 5 年；如果发现病灶变化，应调整随访周期。随访过程中 GGN 增长和实性成分变化是核心指标；在随访过程中出现如下情况多考虑为恶性 [50, 51, 52, 53] ：(1) 病灶最大径增长，倍增时间符合肿瘤生长规律；(2) pGGN 病灶稳定或增长，并出现实性成分；(3) mGGN 病灶稳定，但实性成分增加；(4) 出现其他恶性征象，如分叶征、毛刺征、胸膜凹陷征、支气管充气征、空泡征、血管集束征或血管在结节内扭曲扩张及囊腔型等征象。

四、鉴别诊断

(一) 多部位肺肿瘤样结节分类

根据影像学表现和病理学特征，国际肺癌研究协会 (international association for the study of lung cancer , IASLC) 公布的第 8 版肺癌 TNM 分期将多部位肺肿瘤样结节分为 4 类 [54, 55] ：第二原发性肺癌 (second primary lung cancer)、肺内转移 (separate tumor

nodules/intrapulmonary metastasis) 多发 GGN(multifocal ground glass/lepidic nodules) 肺炎型肺癌(pneumonic-type lung cancer)。其中 ,第二原发肺癌与多发 GGN 的各个病灶间无同源性 ,即多原发肺癌 ;而肺内转移的多个病灶被认为具有同一来源。多原发肺癌分为同时性多原发肺癌和异时性多原发肺癌。

(二) 多部位肺肿瘤样结节鉴别诊断

1. Martini-Melamed(M-M)标准 :1975年 Martini和 Melamed [56] 首次提出区分同时性多原发肺癌和肺内转移瘤的标准。多原发肺癌是指同一个体 ,一侧或双侧肺内不同部位同时或先后发生两个或两个以上的原发性肺癌 ,组织学类型可以相同或不同 ;如果肿瘤呈现出不同的组织学类型 ,则可以诊断为多原发肺癌 ,而如果肿瘤具有相同的组织学类型 ,在诊断同时性多原发肺癌和异时性多原发肺癌则有着细微差别。同时性多原发肺癌肿瘤起源部位不同 ,肿瘤间无共同淋巴引流区 ,诊断时无肺外转移 ;腺癌比例明显高于鳞癌 ,病灶位于同侧肺者高于双侧肺者 ,女性、不吸烟者多于男性、吸烟者。异时性多原发肺癌的两次肿瘤发现时间间隔至少 2 年 ,肿瘤起源部位不同 ,两次肿瘤位于不同肺叶且肿瘤间无共同淋巴引流区或无肺外转移 ;腺癌多于鳞癌但差异并不十分明显 ,病灶位于双侧肺者高于同侧肺者 ,男性多于女性 ,吸烟者与曾经吸烟者多于从不吸烟者。但这个标准存在有局限性 ,主要包括 : (1) 大部分腺癌患者都表现出混合的组织学特征 ,对于这部分患者 M-M 标准难以鉴别 ; (2) 淋巴结状态对于多原

发肺癌和肺内转移的鉴别能力有限；(3) M-M 标准区分的多原发肺癌和肺内转移患者预后没有显著差异。

2. ACCP 标准：2013 年 ACCP 对 Martini-Melamed 诊断标准进行了修订 [57] ：(1) 同时性多原发肺癌诊断标准：①组织学类型不同或起源部位不同或分子遗传特征不同；②组织学类型相同但解剖位置不同（不同肺叶），且无 N2、N3 淋巴结转移和远处转移。(2) 异时性多原发肺癌诊断标准：①组织学类型不同或起源部位不同或分子遗传特征不同；②组织学类型相同但两次肺癌发现间隔 ≥ 4 年且无肺外转移。当两个肿瘤之间的间隔为 2~4 年时，很难确定第二个肿瘤是原发性肿瘤还是转移性肿瘤。

3. 综合组织病理评估标准：Girard 等 [58] 提出了综合组织病理评估（comprehensive histologic assessment, CHA）标准，不仅评估了以 10%为增量的组织学亚型的百分比，还评估了细胞学和间质的特征。如果多个肿瘤具有不同的组织学类型，或者腺癌的主要亚型不同（例如腺泡状、乳头状等），或者当多个肿瘤为鳞状细胞癌时细胞学和间质的特征不同，则可以认为是多原发肺癌。如果肿瘤具有相似的组织学亚型或细胞学和间质特征，则为转移性肿瘤。CHA 标准与分子遗传学评估结果高度吻合，但其仍存在局限性，主要由于其结果受标本质量和观察者之间的差异的影响，且该评估方法受观察者主观影响较大。

4. 分子遗传学特征：1995 年 Antakli 等 [59] 在 M-M 标准的基础

上添加了 DNA 倍体检测用于区分多原发肺癌和肺内转移。目前常检测 EGFR、K-RAS、p53 的突变状态及 ALK 重排来区别多原发肺癌和肺内转移癌。在肺多发 GGN 中，有 51.7% 的 GGN 会出现 EGFR 突变，而实性结节仅为 16.7% [60] ；就病理学类型而言突变比例最高的是 IAC，影像学表现而言突变比例最高的是 mGGN [61] ；主病灶有 EGFR 突变的病例中，41.6% 的次要病灶也有 EGFR 突变；主病灶没有检出 EGFR 突变的患者中，次要病灶均未检出 EGFR 突变 [62] 。当病灶间无相同的驱动基因突变时，可诊断为多原发肺癌 [19 ， 37 ， 60 ， 61 ， 62 ， 63 ， 64] 。病灶间有至少共享 1 个相同的驱动基因突变或具有相同的罕见突变，可诊断为肺内转移 [65] 。随着二代测序技术的发展，多原发肺癌和肺内转移癌的诊断和鉴别诊断正在不断完善和推广应用 [38 ， 66 ， 67 ， 68 ， 69] 。但是 ACCP 称不应将肿瘤分子遗传学特征绝对化 [57] ；IASLC 也认为由于现有癌症分子遗传学特征的不一致性，大多数情况下两个病灶相同（即转移性）或不同（即单独的原发性肿瘤）的证据只能被视为是提示性的 [55] 。

五、诊断与分期

目前研究认为多发 GGN 样肺癌的每个病灶都是“独立的个体”而非转移性病灶。多发 GGN 样肺癌可位于同侧肺同一肺叶内、同侧肺不同肺叶内、双侧肺不同肺叶内；影像学表现为 pGGN 或 mGGN，也可以 pGGN 和 mGGN 同时存在 [26 ， 59 ， 69 ， 70 ， 71 ， 72] ；病理学类型涵盖了从 AAH 到 AIS 再到 MIA 最后到 IAC 等多个腺癌病理发展状态，甚至

还可出现良恶性共存的情况 [18, 19 , 22, 23 , 61 , 73] 。

(一) 影像诊断

1. 增强 CT :pGGN 原则上不建议做增强 CT 扫描,但是最大径超过 8 mm 的实性结节或实性成分 ≥ 5 mm 的 mGGN 以及与肺血管关系密切或者怀疑淋巴结转移者建议行常规剂量增强薄层 CT 检查明确结节性质 [48]。

2. PET-CT :PET-CT 对 GGN 病灶的诊断价值有限 [27 , 48 , 74 , 75 , 76 , 77 , 78 , 79 , 80] 。(1) pGGN :无论大小均不推荐 PET-CT 检查;(2) 实性成分 < 5 mm 或 CTR $< 25\%$ 的 mGGN ,不推荐 PET-CT ;(3) 实性成分 ≥ 5 mm 或 CTR $\geq 25\%$ 的 mGGN ,可推荐 PET-CT 定性(4) 伴有肺内其他实性结节,或者有肺外恶性肿瘤病史的 GGN 患者,推荐行 PET-CT 检查;(5) PET-CT 可为选择穿刺活检部位提供重要依据。

3. 人工智能技术 :人工智能技术 (artificial intelligence , AI) 已经应用于许多医疗领域,AI 的进步可能有助于医生发现和诊断 GGN [81] 。许多深度学习算法显示出高灵敏度,在这些算法的帮助下可以提高 GGN 检测性能 [82, 83, 84] 。一些研究表明,可以建立诊断模型来区分 GGN 的良恶性 [85, 86, 87, 88] 。鉴于目前 AI 深度学习算法模型和商品化软件之间差异较大,如果在同一个医疗机构、用同型号 CT 扫描、同一种处理软件包,并且持续在该医疗机构长期随访复查,AI 结果有较大

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/356103102204010051>