

• 综述 •

## I A期肺腺癌预后高危影响因素及术后辅助治疗的研究进展

成永奇, 陈乐延, 郑明峰\*

南京医科大学附属无锡人民医院胸外科, 江苏 无锡 214023

**[摘要]** 目前国内外的肺癌筛查指南均推荐采用低剂量螺旋CT筛查肺癌, 早期肺腺癌的检出率得到显著提升。根据中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024版)建议, 选择手术治疗且切缘阴性(R0) I A期(T1a/b/cN0)肺腺癌患者, 术后定期随访即可, 无需辅助治疗(I类推荐证据)。近期的临床研究揭示, I A期肺腺癌患者仅接受手术治疗的预后结果受到多种因素的影响。尽管目前尚未形成统一的治疗标准, 但关于是否需要术后辅助治疗这一问题仍具有重要研究价值。文章综述了肿瘤大小、实性成分占比、微乳头及实体亚型占比、脉管侵犯、是否合并气腔播散等因素对 I A期肺腺癌预后的影响, 并探讨了最新的术后辅助治疗方案及其疗效, 为 I A期肺腺癌的术后治疗提供新思路。

**[关键词]** I A期; 肺腺癌; 高危因素; 术后辅助治疗

**[中图分类号]** R734.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2025)06-891-09

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN241316

### Research progress on high-risk prognostic factors and postoperative adjuvant therapy for stage I A lung adenocarcinoma

CHENG Yongqi, CHEN Leyan, ZHENG Mingfeng\*

Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

**[Abstract]** At present, the domestic and international lung cancer screening guidelines recommend the use of low-dose spiral computed tomography (LDCT) for lung cancer screening, which significantly improved the detection rate of early-stage lung adenocarcinoma. According to the recommendation of the Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2024 edition), patients with stage I A (T1a/b/cN0) lung adenocarcinoma who undergo surgery with negative surgical margins (R0) can be followed up regularly after surgery without adjuvant therapy (class I recommendation, evidence-based). Recent clinical studies have revealed that the prognosis of patients with stage I A lung adenocarcinoma who only receive surgical treatment is influenced by multiple factors. Although no unified treatment standard has been established, the issue of whether postoperative adjuvant therapy is necessary is still of great research value. This article reviewed the impact of factors such as tumor size, solid component ratio, micropapillary and solid subtype proportions, lymphovascular invasion (LVI), and the presence of spread through air spaces (STAS) on the prognosis of stage I A lung adenocarcinoma, and discussed the latest postoperative adjuvant treatment plans and their outcomes, providing new insights into the postoperative treatment of stage I A lung adenocarcinoma.

**[Key words]** stage I A; lung adenocarcinoma; high-risk factor; postoperative adjuvant therapy

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(06): 891-899]

根据2024年世界卫生组织国际癌症研究机构

**[基金项目]** 江苏省科技计划重点研发项目(BE2022697)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhengmf68@sina.com

(ORCID: 0009-0009-5253-6273)

最新发布的全球癌症统计报告, 肺癌是全球最常见的癌症类型, 2022年新增病例数高达250万例, 占新增癌症病例总数的1/8(12.4%)。全球因患肺癌而死亡的人数高达180万, 占癌症死亡总数的18.7%, 是死亡人数最多的癌症类型之一<sup>[1]</sup>。第9版肺癌

TNM分期指出,病理明确的IA期(T1a/b/cN0)肺癌经手术切除后,5年生存率为88%。不同T分期的IA期肺癌预后也有着显著差异,T1a的5年生存率为94%,T1b的5年生存率为87%,而T1c的5年生存率仅为77%<sup>[2]</sup>。既往研究也表明,肺腺癌患者的预后受到多种危险因素的影响。然而,各大指南均不推荐IA期肺癌患者进行术后辅助治疗<sup>[3-4]</sup>。文章主要综述不同危险因素对IA期肺腺癌预后的影响,以期找到高风险IA期肺腺癌术后治疗及判断患者预后情况的新思路。

## 1 T分期

### 1.1 T分期对预后的影响

第9版TNM分期沿用了第8版的分期标准,IA期肺癌根据肿瘤直径分为IA1(0~1 cm)、IA2(>1~2 cm)、IA3(>2~3 cm)<sup>[5]</sup>。整体来看,IA期肺癌的预后通常较好,但肿瘤直径仍然会影响患者的生存率,不同T1分期患者的5年生存率有很大差别。IA期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的5年生存率为77%~94%<sup>[2]</sup>。基于日本临床肿瘤组(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)0201临床研究数据的二次分析<sup>[6]</sup>,纳入的432例IA期混合磨玻璃肺癌患者的5年生存率为c-T1a 97.2%,c-T1b 93.4%,c-T1c 91.47%;5年无复发生存(relapse-free survival, RFS)率为c-T1a 96.7%,c-T1b 90.6%,c-T1c 86.1%。纳入的239例IA期纯实性肺癌患者5年生存率为c-T1a 87.5%,c-T1b 85.9%,c-T1c 73.7%;5年RFS率为c-T1a 75.0%,c-T1b 75.0%,c-T1c 58.9%。基于上述研究,肿瘤直径<2 cm的肺癌,无论是混合磨玻璃结节还是纯实性结节,T分期对预后均无显著影响;而肿瘤直径>2 cm的IA期肺癌,实性结节组的5年生存率及RFS率均发生了显著下降,混合磨玻璃组的5年生存率及RFS率下降不显著。因此,对于IA期混合磨玻璃结节,无论是否发生浸润,肿瘤直径对预后的影响均不明显,5年生存率仍在90%以上,无需术后辅助治疗;然而,CT表现为纯实性的结节,尤其是直径>2 cm的肿瘤,预后相对较差,术后需要密切随访,制定个体化临床治疗策略。

### 1.2 T分期与术式选择对预后的影响

一项关于IA期肺癌的荟萃分析指出,对于≤2 cm的肺癌,亚肺叶切除术与肺叶切除术的总生存期(overall survival, OS)差异无统计学意义,值得注意的是,与肺叶切除术相比,亚肺叶切除术的RFS

率较低;在2~3 cm肺癌病例中,亚肺叶切除组的OS和RFS均显著短于肺叶切除组<sup>[7]</sup>。基于手术方法的亚组分析显示,接受肺段切除术的患者具有与肺叶切除术相近的OS和RFS,而楔形切除术对患者预后不利。虽然楔形切除术对肿瘤≤2 cm的患者OS没有显著影响,但它显著缩短了肿瘤≤2 cm患者的RFS,并对肿瘤大小为2~3 cm的患者OS产生了负面影响。楔形切除术具有缩短手术时间、减少失血量、缩短住院时间和降低术后并发症等优点<sup>[8]</sup>。对于具有磨玻璃(groud-glass opacity, GGO)成分且病理侵袭性较低的肿瘤,楔形切除术仍能提供足够的癌症控制效果<sup>[9]</sup>。因此,在确定IA期肺癌患者最佳的手术干预方式时,仔细考虑患者的个体情况至关重要,应综合患者情况进行风险预测分析。

## 2 实性成分占比(consolidation tumor ratio, CTR)

### 2.1 肿瘤CTR值对预后的影响

肿瘤CTR值与早期肺癌患者的OS和RFS密切相关。目前多项研究发现,CTR值是临床IA期肺腺癌的一个独立预后因素<sup>[10-12]</sup>,在含有GGO的肺结节中,GGO的存在和CTR值的大小与生存率显著相关。Hattori等<sup>[6]</sup>在研究中纳入了671例接受肺叶切除术的IA期肺癌患者,基于CT表现分为混合磨玻璃结节组和纯实性结节组。混合磨玻璃组的5年OS率和RFS率分别为95.1%和93.3%,纯实性结节组的5年OS率和RFS率分别为81.1%和68.8%。可以看出,混合磨玻璃组IA期肺癌患者预后明显好于纯实性结节组。对于纯磨玻璃结节患者,根据既往研究,其肺癌相关生存率为100%<sup>[13-14]</sup>。Xi等<sup>[10]</sup>的回顾性分析指出,临床上CTR是CT上有GGO的IA期肺腺癌的独立预后因素。以GGO成分为主(CTR<0.50)的IA期肺腺癌,5年RFS率为100%。CTR≤0.50与0.50<CTR<1.00之间的5年RFS率存在差异。由此可以看出,GGO成分占比越高,预后越好,GGO成分为主型的IA期肺癌(CTR<0.50)复发概率低。JCOG 0201研究指出,非侵袭性腺癌可定义为肿瘤直径≤2 cm且CTR≤0.25的腺癌<sup>[15]</sup>。JCOG 0201研究的生存结局也显示<sup>[16]</sup>,结节≤3 cm且CTR≤0.50的肺癌患者预后良好。Lai等<sup>[17]</sup>基于肺窗和纵隔窗的实性成分是否显影,将IA期含GGO成分的肺腺癌患者分为纯磨玻璃结节组、异质性磨玻璃结节组和真性亚实性结节组,分析显示,无论是影像学上的纯磨玻璃结节组,还是异质性磨玻璃结节组,只要在纵隔窗上未发现实性成分的患者,

在随访过程中均未出现复发或疾病相关的死亡。日本的一项报道中,纳入 I A 期 NSCLC 影像学表现为纯实性结节和  $CTR \geq 0.75$  的患者。分析显示,纯实性结节的 5 年 OS 率及 RFS 率都远低于结节接近实性的患者。在远期生存方面,合并 GGO 成分使得死亡风险下降 52%,复发风险下降 41%<sup>[18]</sup>。综合上述数据分析,对于 I A 期含 GGO 成分的肿瘤,无论实性占比多少,病灶大小如何,浸润深度如何,一般预后都较好,术后无需辅助治疗;而对于纯实性结节,仍需要密切随访观察,必要时术后辅助治疗预防复发。

## 2.2 含 GGO 成分结节合并脏层胸膜侵犯(visceral pleural invasion, VPI)的预后

VPI 是 NSCLC 的不良预后因素,根据第 9 版 TNM 分期,肿瘤侵犯达到胸膜弹力层定义为 VPI,即使未发生淋巴结及远处转移,判定为 I B 期,5 年 OS 率也将大大下降,仅有 78%<sup>[5]</sup>。Fu 等<sup>[19]</sup>及 Hattori 等<sup>[20]</sup>的两项研究指出,VPI 可能对纯磨玻璃结节及部分实性结节的 I 期患者的预后没有影响,只有在实性结节中才能影响预后。对于亚实性肺癌患者,不论病灶大小,VPI 对术后 RFS 不会产生显著影响。根据上述分析, I 期亚实性肺癌发生的胸膜侵犯,一般不会显著影响患者预后,术后无需辅助治疗;而对于合并 VPI 的实性肺癌患者,需要考虑接受辅助治疗。

## 2.3 CTR 值与术式选择对预后的影响

研究表明,对于  $0.50 \leq CTR < 1.00$  的肿瘤,亚肺叶切除术与肺叶切除术 OS 的差异无统计学意义,但亚肺叶切除术的 RFS 显著短于肺叶切除术,当处理  $CTR = 1.00$  的肺癌时,亚肺叶切除组的 OS 和 RFS 均显著短于肺叶切除组<sup>[7]</sup>。JCOG 0804 研究认为,对于肿瘤直径  $\leq 2$  cm、 $CTR < 0.25$  的肺癌患者,楔形切除可以达到与肺叶切除及肺段切除同样的预后<sup>[21]</sup>。JCOG 1211 研究结果显示,肿瘤直径  $< 3$  cm、 $CTR < 0.50$  的肺癌患者接受肺段切除术后,其 5 年 RFS 率及 OS 率均达到了 98%<sup>[22]</sup>。JCOG 0802 研究报道,对于肿瘤直径  $< 2$  cm、 $CTR > 0.50$  的外周型 I A 期肺癌,行肺段切除术患者的 5 年 OS 率高于行肺叶切除术的患者(94.3% vs. 91.1%);然而,接受肺段切除术的患者局部复发率比行肺叶切除术患者高出接近 1 倍(10.5% vs. 5.4%)<sup>[23]</sup>。有学者根据 JCOG 0201 临床研究数据,将患者分为 4 组, A 组(肿瘤直径  $\leq 2$  cm、 $CTR \leq 0.25$ )、B 组(肿瘤直径  $< 3$  cm、 $CTR \leq 0.50$ , 除去组 A)、C 组(肿瘤直径  $\leq 2$  cm、 $0.50 < CTR \leq 1.00$ )、D 组

(肿瘤直径  $\leq 3$  cm、 $0.50 < CTR \leq 1.00$ ),结果显示,各组的 10 年 OS 率分别为 94.0%、92.7%、84.1%、68.8%,并且 A 组无一例复发<sup>[24]</sup>。

基于以上研究分析,  $CTR < 0.50$  的 I A 期患者,无论肿瘤大小或选择何种术式,预后一般都较好;  $CTR = 1.00$  且接受亚肺叶切除的 I A 期患者,预后不佳,仍需术后辅助治疗预防复发风险。  $0.50 < CTR < 1.00$ , 直径  $< 2$  cm 的肿瘤,若采用亚肺叶切除,尤其是楔形切除,术后存在一定局部复发风险,仍需定期复查;  $0.50 < CTR < 1.00$ ,  $2$  cm  $< T \leq 3$  cm 的肿瘤,10 年 OS 率显著下降,行亚肺叶切除术 RFS 率明显低于行肺叶切除术。对于此类肿瘤直径大,CTR 值高的 I A 期患者,建议行肺叶切除术,若因个体因素选择了亚肺叶切除,尤其是行楔形切除术患者,临床医生应该对患者进行细致评估和分析,积极制定个体化的辅助治疗方案。

## 3 微乳头及实体亚型(micropapillary-predominant/solid, MPP/S)占比

### 3.1 MPP/S 占比对 I A 期肺腺癌预后的影响

肺腺癌患者即使处于同一分期,但由于病理高危因素和驱动基因的影响,预后往往存在显著差异。肺腺癌中若含有 MPP/S 成分,则意味着更高的复发风险。以 MPP/S 为主的肺腺癌与不良预后相关<sup>[25]</sup>。一项荟萃分析回顾性研究了 5 257 例 I A 期肺癌患者,肿瘤中含有 MPP 成分的复发率为 32%,而不含有 MPP 成分的复发率为 7%,分析结果显示含有 MPP 成分与较差的 RFS 率和 OS 率显著相关<sup>[26]</sup>。Huang 等<sup>[27]</sup>研究显示,相同 T 分期的 I A 期肺腺癌患者,随着微乳头比例的增加,无病生存期(disease-free survival, DFS)明显下降。结果显示, MPP/S 占比  $< 10\%$ , I A1 期术后复发风险较低,不到 10%;而 I A2 期、I A3 期术后复发风险约为 15%和 25%;  $10\% \leq$  MPP/S 占比  $< 40\%$ , I A1 期和 I A2 期复发风险约为 20%和 25%, I A3 期复发风险超过 30%; MPP/S 占比  $\geq 40\%$  的患者, I A1 期复发风险则高达 40%, I A2 期复发风险超过 40%, I A3 期复发风险超过 60%。通过以上研究,可以发现相同 T 分期的 I A 期患者, MPP/S 比例升高与复发风险增加呈显著正相关;同样,相同 MPP/S 占比的 I A 期患者,随着 T 分期增加,复发风险也随之增加。尽管现行指南不建议对 I A 期肺腺癌患者进行术后辅助治疗,但存在 MPP/S 成分的患者因复发风险显著升高,临床可考虑突破指南实施辅助干预。根据 Huang 等<sup>[27]</sup>

的研究结果, MPP/S 占比 $\geq 40\%$ 的 I A 期肺腺癌患者及 I A3 期 MPP/S 占比 $\geq 10\%$ 的患者, 生存情况较差, 复发风险高, 因此需要更加积极的治疗方法来控制疾病进展。

### 3.2 术后辅助治疗对携带 MPP/S 成分 I A 期肺腺癌预后的影响

Wang 等<sup>[28]</sup>回顾了术后辅助化疗对 I A 期不含 MPP 成分和含有 MPP 成分的肺腺癌患者的影响。研究发现 I A 期不含 MPP 成分的肺腺癌患者并没有从辅助化疗和放疗中获益, 反而辅助化疗却可以显著改善含 MPP 成分的 I A 期肺腺癌患者的 OS 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 化疗组和不化疗组的生存率分别为 83.5% 和 64.6%。这些发现为 I A 期 MPP 亚型患者的辅助化疗提供了依据。此外, 研究还发现含有 MPP 成分的肺癌患者表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变频率比其他亚型更高。Sumiyoshi 等<sup>[29]</sup>研究显示, MPP 占比 $>5\%$ 的肿瘤有较大的生物侵袭性, 并且是 I A 期肿瘤患者的预后不利因素。若合并 EGFR 突变, 早期可通过表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 良好控制。基于我国肺腺癌患者 EGFR 突变率高达 50.2%<sup>[30]</sup>, 综上, MPP 占比 $>5\%$ 的 I A 肺腺癌患者, 如不考虑经济因素, 建议术后行基因检测, 若 EGFR 存在突变, 术后靶向治疗可以有效控制肿瘤复发, 延长 OS。

## 4 脉管侵犯 (lymphovascular invasion, LVI)

### 4.1 LVI 对 I A 肺腺癌预后的影响

LVI 指肿瘤细胞侵犯血管或淋巴管, 随着血液或淋巴液向远处淋巴结或远处器官扩散, 认为是肿瘤转移的第 1 步。LVI 是 NSCLC 的高危病理特征, 与远处转移风险增加和生存期缩短显著相关<sup>[31]</sup>。Choe 等<sup>[32]</sup>探讨了 I A 期 NSCLC 合并 LVI 的影像学特征。研究发现, LVI 阳性的 I A 期 NSCLC 主要发生在实性结节或实性成分为主 (CTR $>0.50$ ) 的结节中, 且仅存在于实性部分直径 $>10$  mm 的结节中; 而在纯磨玻璃结节中未发生 LVI。Liu 等<sup>[33]</sup>的一项多中心回顾性研究结果显示, 在纳入的 2 077 例 I A 期病理 LVI 肺腺癌患者中, 有和无 LVI 患者的中位 DFS 分别为 77.4 和 99.1 个月; 相应的 5 年 OS 率为 70.2% 和 81.2%。尽管 LVI 尚未被纳入肺癌 TNM 分期中, 但众多研究结果显示, LVI 除了与早期 NSCLC 患者的术后复发、淋巴结转移及远处转移密切相关, 也和

肺癌术后的 DFS 以及 OS 存在显著的相关性<sup>[34-36]</sup>。Cai 等<sup>[37]</sup>分析了 1 452 例 I 期 NSCLC 病例, 结果显示, I A 期 NSCLC 合并 LVI 与 I B 期 NSCLC 的生存率相似。Cai 提出可将 I A 期伴 LVI 的病理分期调整为 I B 期, 但样本量较少 (I A LVI<sup>+</sup>: 120 例)。后期仍需要更大规模的数据和多中心的前瞻性研究, 以及更加深入、细致的分级研究。

### 4.2 辅助化疗对 I A 期 LVI<sup>+</sup> 患者预后的影响

2024 年更新的美国国立综合肺癌网络 NSCLC 治疗指南指出, 针对已完成根治性手术的 T2a/bN0 (I B 和 II A 期) NSCLC 患者, 应密切观察和随访。如具备高风险特征 (包括分化差的肿瘤、血管侵犯、楔形切除、脏层胸膜受累以及淋巴结状态未知), 推荐进行术后辅助化疗<sup>[3]</sup>。Tsutani 等<sup>[38]</sup>回顾性分析了接受辅助化疗 ( $n=191$ ) 和未接受辅助化疗 ( $n=609$ ) 的完全切除 I 期 NSCLC 患者的数据。结果显示, 辅助化疗对 I 期 NSCLC 患者有效, 其中肿瘤直径 $>2$  cm 或 LVI<sup>+</sup> 的患者辅助化疗效果可能更好。研究队列中也包含了 T1cN0M0 (I A3 期) 病例, 但针对合并 LVI 的 I A3 期 NSCLC 患者是否具有明确生存获益, 仍需更多前瞻性研究进一步验证。日本学者的 II 期研究显示, LVI<sup>+</sup> 的 I A 期患者能从术后辅助化疗中受益<sup>[39]</sup>。随着研究的不断深入和技术的进步, 未来可能会有更多的临床证据来指导合并 LVI 的 NSCLC 辅助治疗决策, 从而提高患者生存率。

## 5 气腔播散 (spread through air space, STAS)

### 5.1 STAS 对 I A 期肺腺癌预后的影响

2015 年世界卫生组织肺肿瘤分类引入了 STAS 的概念, 定义为微乳头簇、实心巢和/或单个癌细胞扩散到主肿瘤边缘以外的肺实质空间中<sup>[40]</sup>。有学者分析了 948 例肺腺癌患者的术前 CT 与 STAS 的相关性, 发现当肺结节的 CTR $<0.40$  时, 所有患者均无 STAS; 当 CTR $\geq 0.40$  时, 随着实性成分的增加, STAS 阳性的比例越高, 纯实性结节的 STAS 阳性比例接近 70%<sup>[41]</sup>。另一项 Meta 分析指出<sup>[42]</sup>, 肺结节 CTR $>0.50$ , 出现 STAS 的风险会增加 2.95 倍。由于 STAS 几乎不出现在纯磨玻璃结节中, Chae 等<sup>[43]</sup>回顾了接受亚肺叶切除术的 I A 期部分实性腺癌患者, 分析 STAS 对其术后复发和生存的影响。结果显示, STAS 阳性和 STAS 阴性患者的 5 年 RFS 率分别为 62.4% 和 97.9%, 5 年 DFS 率分别为 58.5% 和 97.9%。多变量分析显示, STAS 是 I A 肺腺癌患者复发的独

立危险因素。接受亚肺叶切除术患者的STAS阳性患者复发率远远高于STAS阴性患者,而在接受肺叶切除术的患者中,STAS阳性与STAS阴性的复发率差异不明显<sup>[44]</sup>。因此,对于行亚肺叶切除的I A期肺腺癌患者,如果术后病理提示STAS阳性,制定积极的术后辅助治疗策略是有必要的。

## 5.2 辅助化疗对I A期STAS阳性患者预后的影响

病理STAS阳性会增加肺癌术后复发风险,尤其是接受亚肺叶切除术的肺癌患者。术后辅助治疗是否能让患者受益,是许多学者关注的方向。Chen等<sup>[45]</sup>研究发现,在合并STAS且接受亚肺叶切除的I A期肺腺癌患者中,辅助化疗可以改善治疗效果;而在合并STAS且接受肺叶切除的I A期肺腺癌患者中,辅助化疗对远期预后无明显改善。Xie等<sup>[46]</sup>研究发现,辅助化疗是I B期(STAS阳性)肺腺癌患者的有利预后因素。对于I A3期患者,辅助化疗改善了RFS,但对OS没有显著改善。然而,Lv等<sup>[47]</sup>分析了600例STAS阳性患者,研究发现STAS阳性的I A期ADC患者接受亚肺叶切除术和肺叶切除术的预后差异不显著。当术后病理证实STAS阳性时,对于有高危复发因素的I B期患者应考虑辅助化疗,而对于I A期患者则不应考虑辅助化疗。可以看到各研究并未得出统一的结论,因此STAS阳性的I A期肺腺癌患者是否需要根据外科术式制定术后辅助治疗策略,需要更大规模、更长期的临床观察研究来进一步探索。

## 6 术后辅助治疗

### 6.1 I A期肺腺癌术后辅助治疗现有报道

I A期肺腺癌的预后有很大的异质性,CORIN和ADAURA等一系列临床研究阐述了在I B期肺癌开展术后辅助治疗的有效前景。但在I A期人群中,如何开展辅助治疗,以及何时开展术后辅助治疗,仍然缺乏足够的证据。既往研究也显示,I A期患者术后辅助治疗无生存获益<sup>[48]</sup>,因此各大指南均不推荐I A肺腺癌术后进行辅助治疗<sup>[3-4]</sup>。然而,2015年Liu等<sup>[49]</sup>回顾性分析了138例I A期肺癌的预后情况,亚组分析显示辅助化疗在I A期低分化肿瘤NSCLC患者中具有高度显著的生存获益,但受限于样本量较小,且该研究非随机对照实验,需要更多的证据支持。Wang等<sup>[28]</sup>的研究显示,含MPP成分的I A期肺腺癌能从术后化疗中获益,但MPP成分占比多少未具体定义。小样本II期研究显示,有LVI的I A期患者能从术后辅助替加氟治疗

中获益<sup>[39]</sup>。然而一项大样本回顾性分析显示,肿瘤>2 cm的I A期和I B期老年患者( $\geq 75$ 岁)不能从术后辅助替加氟治疗中获益<sup>[50]</sup>。另一项大样本回顾性分析也显示,对于有STAS并伴有高危因素(低分化、LVI、胸膜侵犯)的I B期患者能从术后辅助化疗中获益,但I A期患者不能<sup>[46]</sup>。有研究提示术后肺癌分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)阳性患者更能从辅助治疗中获益<sup>[51]</sup>,但目前尚无关于I A期患者的报道。Jiang等<sup>[52]</sup>揭示了首个I A期术后靶向治疗获益证据。研究表明,接受靶向治疗的I A期患者,5年DFS率从84.5%提升至100%。此外,该研究也是第8版分期I B期( $3\text{ cm} \leq$ 肿瘤直径 $\leq 4\text{ cm}$ )肺癌的首个获益证据,其5年DFS率从75.3%提升至98.8%。该研究团队认为术后靶向治疗不仅可提高短期生存率,且在停药后的长期随访内,患者仍然受益,5年DFS率接近100%,提示绝大多数I期患者接受靶向治疗有望实现完全治愈。对于携带EGFR突变的I期NSCLC患者,术后靶向治疗可显著提升5年OS率,在高复发风险患者中,获益尤为显著。但携带除EGFR以外的其他基因突变的I A期患者是否有术后靶向治疗的必要,目前尚无研究报道。

### 6.2 目前开展的临床研究

基于目前的研究,只有少部分I A期患者(MPP、高复发风险等)可以从术后辅助化疗中受益。已有III期研究将I A2~I A3期患者纳入术后辅助靶向治疗;II期研究将I期患者纳入术后辅助免疫治疗;MPP成分 $\geq 20\%$ 的I期肺癌患者术后辅助治疗的II期研究也正在开展。I A期患者能否从术后靶向和术后免疫中获益有待后续临床研究观察。

综合上述I A期肺腺癌的风险分析和现有的辅助治疗研究结果,I A期肺腺癌的高危因素(LVI、STAS以及MPP/S占比)都与肿瘤CTR值呈正相关,考虑到实性结节合并风险因素的概率较高,临床上应区分实性结节与含GGO成分的结节。鉴于I A期肺腺癌患者的复发风险存在显著差异,医生在制定治疗方案时,不能仅依赖指南的一般性推荐,而应综合考虑患者的病理亚型、局部表现、基因特点等多方面因素。对于含GGO成分且做到R0切除的肺癌患者,可严格按照指南进行随访观察;而对于实性结节型肺癌,尤其是存在高危因素的患者,应积极考虑进行基因检测,根据检测结果制定个性化的辅助治疗方案,如靶向治疗或化疗。

## 7 MRD检测在早期肺癌中的应用

目前研究显示,MRD检测可以更好地指导早期肺癌术后治疗策略的制定,提示术后辅助治疗的潜在获益人群,为肺癌患者的复发预测、病情监控及精准治疗提供了新的可能。

循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是检测MRD的重要手段。传统上,肺癌根治术后复发风险、预后情况和辅助治疗策略都是根据肿瘤TNM分期来评估的。然而,由于患者的异质性,肿瘤分期在识别复发风险方面不完全准确。一项多中心的研究结果显示,ctDNA阳性患者的DFS率显著低于相同分期的ctDNA阴性患者<sup>[51]</sup>。除肿瘤分期外,术后肺癌患者的复发风险应考虑ctDNA状态。术后进行ctDNA检测,可以进一步区分出相同分期的肿瘤中复发风险高的患者,从而进一步指导个体化治疗。LUNGCA-1研究入组I~III期可切除NSCLC患者,其中I期患者占比约67%,研究发现术前ctDNA阳性与较低RFS相关,术后MRD阳性是疾病复发的重要预测因素<sup>[53]</sup>。此外,接受辅助治疗的MRD阳性患者的RFS率比未接受辅助治疗患者有所改善,MRD阴性患者未能从辅助治疗中获益。另一项研究发现,NSCLC患者术后纳武利尤单抗联合化疗辅助治疗期间,ctDNA的清除与更长的无事件生存时间和更高的病理完全缓解率有关<sup>[54]</sup>。MRD检测较传统影像学检查可提早数月预警肿瘤复发,Gale等<sup>[55]</sup>研究显示,从检出ctDNA到检出原发肿瘤复发的中位时间相差7.1个月(212.5 d),这为临床争取了尽早干预的时机,对患者的预后至关重要。与传统的TNM分期相比,MRD检测在风险预测能力上有很大提升,可动态观察肿瘤分子生物学变化,更早更精确地提供疗效及预后的相应证据,从而指导临床用药。基于MRD检测的优势,未来可能是临床制定肺癌治疗策略和评估患者预后的重要依据。

## 8 小结与展望

IA期肺腺癌预后存在极大异质性,患者有强烈的生存需求。目前进展期肺癌的术后辅助治疗决策已经成熟,但在早期肺癌群体,相关临床证据还远远不够。LVI、STAS以及MPP/S占比都是独立于TNM分期的病理危险因素。单纯外科手术对于这类患者的预后提升有限。针对IA期肺腺癌的辅助治疗决策,需要进行更加个体化的评估,其

中涉及影像学特征、病理学类型、危险因素分析、手术切除范围以及基因突变情况,应分层次地制定出早期高危因素评分系统,适当穿插MRD监测,实现个体化治疗,以避免过度治疗,达到精准治疗的目的。目前,EGFR靶向治疗在IA期肺癌领域不断突破,期待ADAUR2的研究结果,但除EGFR以外的基因突变是否存在获益,仍需要进一步探索。免疫治疗在IA期肺癌领域目前尚无研究报道。MRD、基因组学在监测策略需要进一步验证。实现IA期肺腺癌患者个体化治疗,对于有高复发风险的患者,精准地进行术后辅助治疗是未来需要解决的问题。

### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

### Conflict of Interests:

The authors declare that there is no conflict of interests.

### 作者贡献声明:

成永奇负责综述的选题策划与框架设计,完成了主要文献的检索、筛选与分析工作,并撰写了综述的初稿。陈乐延参与选题的讨论与框架的优化,协助文献的收集与整理,负责部分内容的撰写,并对初稿提出了修改建议。郑明峰提出了综述的核心方向,指导选题与内容的确定,审核分析结果与逻辑结构,并对综述最终稿进行了审校与定稿。

### Author's Contributions:

CHENG Yongqi was responsible for the topic selection and framework design of the review, conducted the primary literature search, screening, and analysis, and drafted the initial manuscript. CHEN Leyan participated in the discussion and optimization of the topic and framework, assisted in the collection and organization of literature, contributed to writing specific sections, and provided revision suggestions for the initial draft. ZHENG Mingfeng proposed the core direction of the review, guided the determination of the topic and content, reviewed the analysis results and logical structure, and finalized the manuscript through revision and editing.

### [参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263
- [2] 赵珂嘉,刘成武,刘伦旭.《IASLC第九版肺癌TNM分期》解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31(4): 489-497
- ZHAO K J, LIU C W, LIU L X. Interpretation of the IASLC 9th edition lung cancer TNM staging [J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2024, 31(4): 489-497

- [3] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 249-274
- [4] PISTERS K, KRIS M G, GASPAR L E, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I - III A completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(10): 1127-1129
- [5] RAMI-PORTA R, NISHIMURA K K, GIROUX D J, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groups in the forthcoming (ninth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(7): 1007-1027
- [6] HATTORI A, SUZUKI K, TAKAMOCHI K, et al. Prognostic impact of a ground-glass opacity component in clinical stage I A non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(4): 1469-1480
- [7] LIN H H, PENG Z Y, ZHOU K, et al. Differential efficacy of segmentectomy and wedge resection in sublobar resection compared to lobectomy for solid-dominant stage I A lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(2): 1159-1171
- [8] LIN L, HU D Z, ZHONG C X, et al. Safety and efficacy of thoroscopic wedge resection for elderly high-risk patients with stage I peripheral non-small-cell lung cancer [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8: 231
- [9] KAMIGAICHI A, MIMAE T, TSUBOKAWA N, et al. Wedge resection is an acceptable treatment option for radiologically low-grade lung cancer with solid predominance [J]. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*, 2023, 36(1): ivac285
- [10] XI J J, YIN J C, LIANG J Q, et al. Prognostic impact of radiological consolidation tumor ratio in clinical stage I A pulmonary ground glass opacities [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 616149
- [11] ZHAI W Y, GONG L, ZHENG Y Z, et al. Ground glass opacity and adjuvant chemotherapy in pathological stage I B- II A lung adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 851276
- [12] KATSUMATA S, AOKAGE K, ISHII G, et al. Pathological features and prognostic implications of ground-glass opacity components on computed tomography for clinical stage I lung adenocarcinoma [J]. *Surg Today*, 2021, 51(7): 1188-1202
- [13] KAKINUMA R, NOGUCHI M, ASHIZAWA K, et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: a prospective multicenter study [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): 1012-1028
- [14] MAO R, SHE Y L, ZHU E J, et al. A proposal for restaging of invasive lung adenocarcinoma manifesting as pure ground glass opacity [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(5): 1523-1531
- [15] SUZUKI K, KOIKE T, ASAKAWA T, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical I A lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201) [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4): 751-756
- [16] ASAMURA H, HISHIDA T, SUZUKI K, et al. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201 [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(1): 24-30
- [17] LAI J L, LI Q, FU F Q, et al. Subsolid lung adenocarcinomas: radiological, clinical and pathological features and outcomes [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 34(2): 702-710
- [18] WATANABE Y, HATTORI A, NOJIRI S, et al. Clinical impact of a small component of ground-glass opacity in solid-dominant clinical stage I A non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163(3): 791-801
- [19] FU F Q, ZHANG Y, WEN Z X, et al. Distinct prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer with radiologic part-solid or solid lesions [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(12): 2133-2142
- [20] HATTORI A, SUZUKI K, MATSUNAGA T, et al. Visceral pleural invasion is not a significant prognostic factor in patients with a part-solid lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(2): 433-438
- [21] SUZUKI K, WATANABE S I, WAKABAYASHI M, et al. A single-arm study of sublobar resection for ground-glass opacity dominant peripheral lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163(1): 289-301
- [22] AOKAGE K, SUZUKI K, SAJI H, et al. Segmentectomy for ground-glass-dominant lung cancer with a tumour diameter of 3 cm or less including ground-glass opacity (JCOG1211): a multicentre, single-arm, confirmatory, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(6): 540-549
- [23] SAJI H, OKADA M, TSUBOI M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2022, 399(10335): 1607-1617

- [24] ITO H, SUZUKI K, MIZUTANI T, et al. Long-term survival outcome after lobectomy in patients with clinical T1 N0 lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(1): 281–290
- [25] TSAI P C, YEH Y C, HSU P K, et al. CT-guided core biopsy for peripheral sub-solid pulmonary nodules to predict predominant histological and aggressive subtypes of lung adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(11): 4405–4412
- [26] WANG Y, SONG W P, WANG X, et al. Does the presence of a micropapillary component predict worse prognosis in pathological stage I A lung adenocarcinoma?[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 242: 154314
- [27] HUANG W H, ZHANG H, ZHANG Z W, et al. A prognostic nomogram based on a new classification of combined micropapillary and solid components for stage I A invasive lung adenocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(4): 796–808
- [28] WANG C, YANG J G, LU M. Micropapillary predominant lung adenocarcinoma in stage I A benefits from adjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(6): 2051–2060
- [29] SUMIYOSHI S, YOSHIZAWA A, SONOBE M, et al. Pulmonary adenocarcinomas with micropapillary component significantly correlate with recurrence, but can be well controlled with EGFR tyrosine kinase inhibitors in the early stages[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(1): 53–59
- [30] SHI Y K, LI J L, ZHANG S C, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology- mainland China subset analysis of the PIONEER study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143515
- [31] OKIROR L, HARLING L, TOUFEKTZIAN L, et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(2): 785–793
- [32] CHOE J, KIM M Y, YUN J K, et al. Sublobar resection in stage I A non-small cell lung cancer: role of preoperative CT features in predicting pathologic lymphovascular invasion and postoperative recurrence [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 217(4): 871–881
- [33] LIU K F, LIN X F, CHEN X J, et al. Development and validation of a deep learning signature for predicting lymphovascular invasion and survival outcomes in clinical stage I A lung adenocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Transl Oncol*, 2024, 42: 101894
- [34] WANG J, CHEN J P, CHEN X, et al. Blood vessel invasion as a strong independent prognostic indicator in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28844
- [35] WANG J, WANG B C, ZHAO W P, et al. Clinical significance and role of lymphatic vessel invasion as a major prognostic implication in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52704
- [36] MOLLBERG N M, BENNETTE C, HOWELL E, et al. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(3): 965–971
- [37] CAI J S, WANG X, YANG F, et al. Lymphovascular invasion: a non-sized T descriptor for stage I A non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(17): 2413–2420
- [38] TSUTANI Y, MIYATA Y, KUSHITANI K, et al. Propensity score - matched analysis of adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4): 1179–1185
- [39] TSUCHIYA T, KAMOHARA R, MURAOKA M, et al. A single-arm, phase 2 study of adjuvant chemotherapy with oral tegafur - uracil for pathologically lymphovascular invasion positive stage I A non-small cell lung cancer: LOGIK0602 study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1192
- [40] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, BURKE A P, et al. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1240–1242
- [41] KIM S K, KIM T J, CHUNG M J, et al. Lung adenocarcinoma: CT features associated with spread through air spaces[J]. *Radiology*, 2018, 289(3): 831–840
- [42] YIN Q F, WANG H E, CUI H S, et al. Meta-analysis of association between CT-based features and tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1): 243
- [43] CHAE M, JEON J H, CHUNG J H, et al. Prognostic significance of tumor spread through air spaces in patients with stage I A part-solid lung adenocarcinoma after sublobar resection[J]. *Lung Cancer*, 2021, 152: 21–26
- [44] TAKEHANA K, SAKAMOTO R, FUJIMOTO K, et al. Peritumoral radiomics features on preoperative thin-slice CT images can predict the spread through air spaces of lung adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10323
- [45] CHEN D L, WANG X F, ZHANG F Q, et al. Could tumor spread through air spaces benefit from adjuvant chemotherapy in stage I lung adenocarcinoma? A multi-institutional study[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 17588359

- 20978147
- [46] XIE S N, LIU Q Y, HAN Y Q, et al. Adjuvant chemotherapy can benefit the survival of stage I lung adenocarcinoma patients with tumour spread through air spaces after resection: propensity - score matched analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 905958
- [47] LV Y L, LI S W, LIU Z C, et al. Impact of surgery and adjuvant chemotherapy on the survival of stage I lung adenocarcinoma patients with tumor spread through air spaces[J]. *Lung Cancer*, 2023, 177: 51-58
- [48] PIGNON J P, TRIBODET H, SCAGLIOTTI G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3552-3559
- [49] LIU C H, PENG Y J, WANG H H, et al. Heterogeneous prognosis and adjuvant chemotherapy in pathological stage I non-small cell lung cancer patients [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(5): 620-628
- [50] ADACHI H, SAITO A, SHINTANI Y, et al. Is adjuvant chemotherapy for completely resected p-stage I A(>2 cm) and stage I B non-small-cell lung cancer beneficial for elderly patients? A large, retrospective cohort study based on real-world data from Japan [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2023, 53(12): 1191-1200
- [51] FU R, HUANG J, TIAN X R, et al. Postoperative circulating tumor DNA can refine risk stratification in resectable lung cancer: results from a multicenter study [J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(5): 825-838
- [52] JIANG Y, LIN Y C, FU W H, et al. The impact of adjuvant EGFR-TKIs and 14-gene molecular assay on stage I non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations [J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 64: 102205
- [53] XIA L, MEI J D, KANG R, et al. Perioperative ctDNA - based molecular residual disease detection for non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study (LUNGCA - 1) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(15): 3308-3317
- [54] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973-1985
- [55] GALE D, HEIDER K, RUIZ-VALDEPENAS A, et al. Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 500-510
- [收稿日期] 2024-11-28  
(本文编辑: 蒋 莉)
- 
- (上接第 890 页)
- (6371): 91-97
- [73] ANDREWS M C, DUONG C P M, GOPALAKRISHNAN V, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade [J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1432-1441
- [74] DAI Z J, ZHANG J Q, WU Q, et al. Intestinal microbiota: a new force in cancer immunotherapy [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 90
- [75] CHEN D F, WU J Y, JIN D C, et al. Fecal microbiota transplantation in cancer management: current status and perspectives [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(8): 2021-2031
- [76] ZHANG F M, CUI B T, HE X X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 462-473
- [77] ALEXANDER J L, WILSON I D, TEARE J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 356-365
- [78] HIDA N, DZUTSEV A, ANDREW STEWART C, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2013, 342(6161): 967-970
- [79] LEE S H, CHO S Y, YOON Y, et al. Bifidobacterium bifidum strains synergize with immune checkpoint inhibitors to reduce tumour burden in mice [J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(3): 277-288
- [80] WU Y H, WU J L, LIN Z K, et al. Administration of a probiotic mixture ameliorates cisplatin-induced mucositis and pica by regulating 5-HT in rats [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 9321196
- [81] DE RUYSSCHER D, NIEDERMANN G, BURNET N G, et al. Radiotherapy toxicity [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 13
- [82] XIA C F, JIANG C L, LI W Y, et al. A phase II randomized clinical trial and mechanistic studies using improved probiotics to prevent oral mucositis induced by concurrent radiotherapy and chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 618150
- [83] MITRA A, GROSSMAN BIEGERT G W, DELGADO A Y, et al. Microbial diversity and composition is associated with patient - reported toxicity during chemoradiation therapy for cervical cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107(1): 163-171
- [收稿日期] 2025-03-07  
(本文编辑: 蒋 莉)