

I A 期肺腺癌胸腔镜肺叶切除与肺段切除预后分析

范 啸,徐心峰,闻 伟,朱 全,陈 亮*

(南京医科大学第一附属医院胸外科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:对比胸腔镜肺叶切除与肺段切除在病理 I A 期(T_{1a}N₀M₀)肺腺癌中的肿瘤学疗效,同时寻找影响此类患者预后的独立危险因素。方法:回顾性分析自 2012 年 12 月—2014 年 1 月连续就诊于南京医科大学第一附属医院的 159 例 I A 期肺腺癌患者的临床、病理资料及生存状况。采用 Kaplan-Meier 法比较两种术式患者的短期疗效,Cox 回归分析寻找影响预后的独立危险因素。结果:胸腔镜肺叶切除术 3 年总体生存率及无进展生存率为 88%和 85%,肺段切除为 97%和 96%($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示,肿瘤大小、病理亚型均是肿瘤复发 (RR=18.219,95%CI:2.484~133.652, $P=0.004$;RR=2.107,95%CI:1.403~3.163, $P<0.001$)和患者死亡 (RR=12.765,95%CI:1.332~122.37, $P=0.027$;RR=2.223,95%CI:1.376~3.499, $P=0.001$)的独立危险因素。贴壁型、腺泡型、乳头型、微乳头及实性型肺腺癌患者 3 年总体生存率和 3 年无进展生存率分别为 98%和 97%、88%和 88%、78%和 78%、75%和 58%($P<0.05$)。结论:肿瘤大小及病理亚型对 I A 期肺腺癌患者的预后具有显著影响,在严格掌握手术适应证的前提下接受肺段切除手术的 I A 期肺腺癌患者预后不亚于接受肺叶切除手术者。

[关键词] 肺腺癌;病理亚型;手术方式

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)08-1005-05

doi:10.7655/NYDXBNS20170817

Prognostic analysis of thoracoscopic lobectomy versus segmentectomy for IA pulmonary adenocarcinoma

Fan Xiao, Xu Xinfeng, Wen Wei, Zhu Quan, Chen Liang*

(Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** This study compared oncologic outcomes between thoracoscopic lobectomy and segmentectomy, as well as detected the relevant independent risk factors in patients with p-stage IA (T_{1a}N₀M₀) pulmonary adenocarcinoma. **Methods:** The clinical, pathological, and survival data of 159 cases in stage IA pulmonary adenocarcinoma who underwent pulmonary resection in the First Affiliated Hospital of NJMU from December 2012 to January 2014 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier method was used for analysis of survival, and the Cox Regression analysis was used to examine independent predictors for prognosis. **Results:** The 3-year overall survival rates and progression-free survival rates for the patients who underwent lobectomy were 88% and 85%, respectively, compared with 97% and 96% for the patients who underwent lobectomy ($P<0.05$). Cox Regression analysis showed that tumor size and pathological subtype were the independent prognostic factors on recurrence (RR=18.219, 95%CI: 2.484~133.652, $P=0.004$; RR=2.107, 95%CI: 1.403~3.163, $P<0.001$) and death (RR=12.765, 95%CI: 1.332~122.37, $P=0.027$; RR=2.223, 95%CI: 1.376~3.499, $P=0.001$). Three-year overall survival rates and progression-free survival rates were 98% and 97%, 88% and 88%, 78% and 78%, and 75% and 58% ($P<0.05$) for lepidic, acinar, papillary, micropapillary and solid predominant pulmonary adenocarcinoma tumors, respectively. **Conclusion:** Tumor size and pathological subtype have significant influence on the prognosis of patients in stage IA pulmonary adenocarcinoma. For the patients in stage IA pulmonary adenocarcinoma, the prognosis of thoracoscopy segmentectomy is not second to that of lobectomy on the premise of strictly mastering the surgical indication.

[Key words] pulmonary adenocarcinoma; pathological subtype; surgical method

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(08): 1005-1009]

[基金项目] 江苏省自然科学基金 (BK20151584); 江苏省六大人才高峰 (2015-WSW-028); 江苏省省级重点研发专项 (BE2016790)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: clbri0909@njmu.edu.cn

肺癌是世界上目前最常见的恶性肿瘤^[1-2],近年来随着高分辨率 CT 的普及,越来越多的早期肺癌被发现,其中多数为肺腺癌^[3]。目前早期肺腺癌的手术治疗已不再局限于经典的肺叶切除术,解剖性肺段切除术也逐渐被用于早期肺腺癌的外科治疗^[4],但是其肿瘤学疗效仍受到部分学者的质疑,而且肺腺癌在组织学和细胞学水平均具有很高的异质性^[5]。第 7 版肺癌 TNM 分期和 2004 年世界卫生组织肺癌病理分类中的因素已经无法准确预测 I A 期肺腺癌的预后^[6],于是 2011 年国际肺癌研究协会、美国胸科学会及欧洲呼吸学会(International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society,ISALC/ATS/ERS)提出了肺腺癌新的国际多学科分类,细化了肺腺癌的病理亚型^[7-8],而 2015 年 WHO 肺癌病理分类几乎完全脱胎于 2011 肺腺癌 IASLC/ATS/ERS 多学科新分类,并提出了主要成分生长方式对浸润性腺癌预后具有一定影响^[9]。本研究回顾性分析了 I A 期肺腺癌患者的病理结果及临床资料,探究胸腔镜肺段切除与肺叶切除的肿瘤学疗效,同时寻找影响此类患者死亡及复发的独立危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象

研究回顾性分析 2012 年 12 月—2014 年 1 月在南京医科大学第一附属医院胸外科接受手术治疗的连续肺癌病例 159 例,纳入标准:接受解剖性肺叶切除或肺段切除+系统性淋巴结清扫/采样,术后病理为 I A 期(T_{1a}N₀M₀)肺腺癌(根据 UICC 肺癌 TNM 分期第 7 版进行分期),术前、术后未接受辅助化疗、放疗或靶向治疗,既往无其他恶性肿瘤病史。其中 I A 期肺腺癌患者肺段切除适应证为:肺功能差或有严重合并症不能耐受肺叶切除、有肺切除史或肺内多发病变需同时处理者;临床 I A 期非小细胞肺癌,结节直径≤2 cm,CT 显示结节磨玻璃成分≥50%,放射检测证实结节倍增时间≥400 d,血液肿瘤指标正常,边缘距肿瘤≥2 cm 或≥肿瘤直径。所有患者术前接受常规检查,行胸部增强 CT 或胸部三维 CT 血管造影(3D-CTA)、腹部超声、头颅增强 MRI、全身骨扫描或 PET/CT 检查。肿瘤位于右肺者,行肺门、肺内及第 2、4、7、9 组纵隔淋巴结进行清扫或采样;肿瘤位于左肺者,行肺门、肺内及第 5、6、7、9 组纵隔淋巴结进行清扫或采样。在此期间符合纳入标准的病例共计 159 例,全组均无重大并发症及

无围手术期死亡。

1.2 方法

所有切除的标本均以甲醛浸泡固定,石蜡包埋,HE 染色。如肿瘤邻近脏层胸膜,则行弹力纤维染色明确有无胸膜侵犯,并常规行相关基因检测。术后病理根据 ISALC/ATS/ERS 新分类进行读片,并根据 UICC 第 7 版肺癌 TNM 分期进行分期,任何大于 5%的成分均进行记录,并根据比例最高的成分决定病理亚型,将其分为贴壁为主型、腺泡为主型、乳头为主型、微乳头及实性为主型 4 类(部分原病理已明确主要成分生长方式,未明确的病例由南京医科大学第一附属医院病理科诊断组医生重新读片,依据上述标准明确主要成分生长方式)。术后第 1 年每隔 3 个月进行随访,第 2 年每隔 6 个月进行随访,第 3 年开始每隔 1 年进行随访,部分患者至本院门诊随访,部分患者在当地医院进行随访,检查结果通过电话随访获得。每次随访检查胸部 CT 及肿瘤标志物,每年行头颅 MRI 及骨扫描。复发指在肿瘤同侧胸腔内再次发现肺癌,转移指在同侧胸腔外再次发现肺癌。观察起始点为手术日,终点为肿瘤复发或死亡,复发转移时间以初次确定复发、转移病灶为准。

1.3 统计学方法

应用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用百分比表示。两组间计量资料比较用独立样本 *t* 检验,计数资料比较用卡方检验。生存率采用 Kaplan-Meier 法进行计算,组间采用 Log-rank 检验。采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,探讨总体生存时间和无进展生存时间的风险因素, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组 159 例中,147 例随访成功,随访率为 92.5%。随访截止时间为 2016 年 12 月,随访时间为 11~49 个月,平均(39±6)个月。147 例基本临床、病理特征见表 1,其中男 68 例,女 79 例,年龄 33~83 岁,平均年龄(60.5±10.6)岁;有吸烟史者为 22 例,占 15.0%(22/147),有高血压病史者占 35.4%(52/147),有糖尿病史者占 10.9%(16/147);平均肿瘤直径为(1.5±0.3) cm;101 例接受肺叶切除+淋巴结清扫/采样,46 例接受肺段切除+淋巴结清扫/采样;接受肺叶切除者平均肿瘤直径为(1.7±0.2) cm,接受肺段切除者平均肿瘤直径为(1.3±0.3) cm;病理亚型是贴壁为主型为 47.5%(70/147),腺泡为主型为 34.4%

(51/147),乳头为主型为 10.0%(14/147),微乳头及实性为主型为 8.1%(12/147)。

生存分析显示,接受肺段切除与肺叶切除的患

表 1 基本临床、病理特征表

Table 1 Basic clinical and pathological features

变量	肺叶	肺段	P 值
年龄(岁)	61.8±9.5	59.2±11.8	0.148
肿瘤直径(cm)	1.7±0.2	1.3±0.3	<0.001
性别(男/女)	49/52	19/27	0.416
吸烟史(吸烟/未吸烟)	16/85	7/39	0.923
病理亚型			0.044
贴壁为主型	41	29	
腺泡为主型	42	9	
乳头为主型	9	5	
微乳头及实性为主型	9	3	

者 3 年总体生存率和 3 年无进展生存率为 97% 和 96%、88% 和 85%，存在统计学差异 ($P=0.038$, $P=0.026$, 图 1),接受肺段切除的患者预后不亚于接受肺叶切除者。

Cox 回归分析中,将性别、年龄、吸烟史、手术方式、肿瘤直径、病理亚型纳入方程,变量赋值说明:性别(1=男性、2=女性),吸烟史(1=有吸烟史、2=无吸烟史),手术方式(1=肺叶切除术、2=肺段切除术),病理亚型(1=贴壁为主型、2=腺泡为主型、3=乳头为主型、4=微乳头及实性为主型)。结果显示,仅肿瘤大小、病理亚型是肿瘤复发 ($RR=18.219$, 95%CI: 2.484~133.652, $P=0.004$)、($RR=2.107$, 95%CI: 1.403~3.163, $P<0.001$) 和患者死亡 ($RR=12.765$, 95%CI: 1.332~122.37, $P=0.027$)、($RR=2.223$, 95%CI: 1.376~3.499, $P=0.001$)的独立危险因素(表 2)。

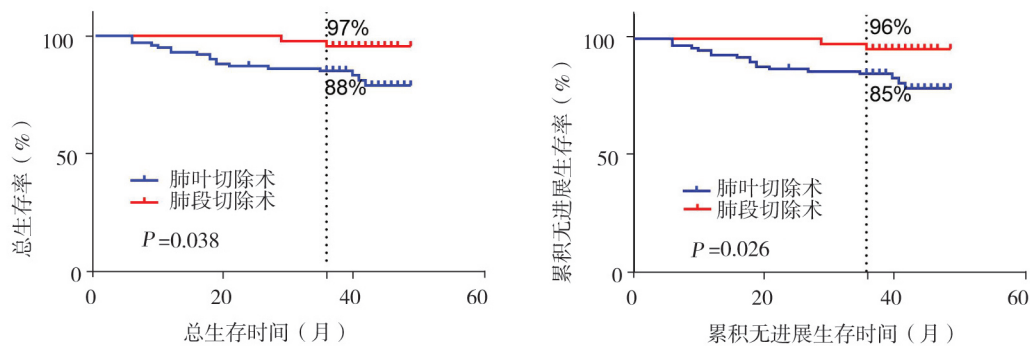


图 1 肺叶/肺段切除总生存曲线和无进展生存曲线

Figure 1 Overall survival curve and progression-free survival curve of lobectomy and segmentectomy

表 2 Cox 回归分析预测死亡及复发相关独立危险因素

Table 2 Independent preactors of recurrence and death predicted by the Cox regression analysis

变量	复发转移			死亡		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
肿瘤直径	18.219	2.484~133.652	0.004	12.765	1.332~122.370	0.027
病理亚型	2.107	1.403~3.163	<0.001	2.223	1.376~3.499	0.001

进一步对病理亚型进行预后分析:贴壁为主型、腺泡为主型、乳头为主型、微乳头及实性为主型患者 3 年总体生存率和 3 年无进展生存率分别为 98% 和 97%、88% 和 88%、78% 和 78%、75% 和 58%，各组 3 年总体生存率 ($P=0.007$) 和 3 年无进展生存率 ($P=0.002$) 的差异均有统计学意义(图 2)。

3 讨 论

目前早期肺腺癌的手术治疗已不再局限于经典的肺叶切除术,在肺段切除手术适应证的筛选后

的解剖性肺段切除手术逐渐被用于早期肺腺癌的外科治疗,其安全性、可行性已得到证实^[10-11]。本研究回顾性分析肺段、肺叶切除术对于病理 I A 期肺腺癌的近期肿瘤学疗效,结果示肺段、肺叶切除的患者 3 年总体生存率和 3 年无进展生存率分别为 97% 和 96%、88% 和 85% ($P=0.038$, $P=0.026$),肺段切除肿瘤学疗效优于肺叶切除。在近期多项研究中,Tsutani 等^[4]在 I A 期浸润性肺腺癌患者中发现肺段切除组的 3 年生存率及 3 年无进展生存率与肺叶切除组无显著差异,肺段切除术适用于临床 I A 期浸润性肺

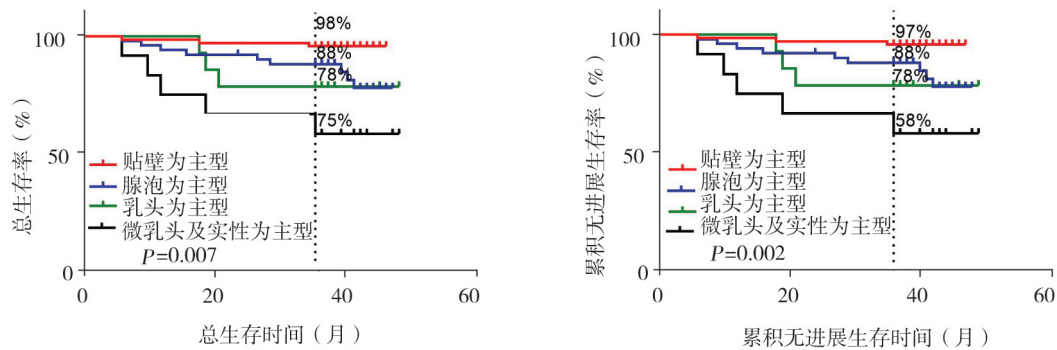


图 2 各病理亚型总生存曲线和累积无进展生存曲线

Figure 2 Overall survival curve and progression-free survival curve of various pathological subtype

腺癌。Yamashita 等^[12]学者的研究也肯定了肺段切除术对于 I A 期浸润性肺腺癌的疗效,5 年生存率及 5 年无进展生存率与肺叶切除组无明显差异。Zhang 等^[13]对早期肺癌进行的荟萃分析,同样认同了在 I A 期肺癌中肺段切除的根治作用。

本研究中肺段切除组肿瘤大小 $[(1.3\pm 0.3)\text{ cm}]$ 小于肺叶切除组 $[(1.7\pm 0.2)\text{ cm}]$,肺段切除组的腺泡为主型以及浸润性更强的肺腺癌仅为 17 例,明显少于肺叶切除组的 60 例($P<0.001$; $P=0.044$),两组间存在组间差异,为进一步探讨影响病理 I A 期的患者的预后独立危险因素,进行多因素 Cox 回归分析。结果发现肿瘤大小、病理亚型是肿瘤复发($P=0.004$; $P<0.001$)和患者死亡($P=0.027$; $P=0.001$)的独立危险因素,手术方式并不是危险因素。因此可以解释出现肺段切除预后优于肺叶切除的原因,本中心在肺段切除手术方案制定之初,多选择结节直径较小,且 CT 显示磨玻璃成分 $\geq 50\%$,放射检测证实结节倍增时间 $\geq 400\text{ d}$,血液肿瘤指标正常的患者,此类患者均预示病理亚型较轻,此手术适应证的筛选可以确保接受肺段切除的多为肿瘤较小、病理亚型恶性程度低的肿瘤。这一结果提示在严格掌握手术适应证的前提下接受肺段切除手术的 I A 期肺腺癌患者预后不亚于接受肺叶切除术者,CT 图像表现以磨玻璃样成分为主的早期肺腺癌,肺段切除可以替代肺叶切除,作为标准肺癌根治术^[14]。

由于肺腺癌在组织学和细胞学水平均具有很高的异质性,单纯依据病理 TMN 分期并不能准确预测肺腺癌的预后。2011 年 ISALC/ATS/ERS 提出了肺腺癌新的国际多学科分类,取消了细支气管肺泡癌这一概念,引入了新的概念:原位腺癌及微浸润腺癌,其余浸润性腺癌亚型主要分为贴壁样生长、腺泡

样、乳头状及实体型及其他少见的类型,新增了微小乳头状这一新的组织亚型^[7]。在本研究中,经 Cox 回归分析发现,肺腺癌病理亚型是影响患者预后的独立危险因素,伴随着肺腺癌亚型分类侵袭性的增强,患者的死亡及复发发生率明显增高 ($HR=2.107, P<0.001$; $HR=2.223, P=0.001$)。对其分别进行生存率研究,发现贴壁为主型、腺泡为主型、乳头为主型、微乳头及实性为主型患者 3 年总体生存率和 3 年无进展生存率分别为 98% 和 97%、88% 和 88%、78% 和 78%、75% 和 58%,证实了微乳头、实性为主肺腺癌预后较差。Yoshiya 等^[15]的研究共纳入 153 例病灶 $\leq 2\text{ cm}$ 的 N₀ 期肺腺癌,根据 IASLC/ATS/ERS 的肺腺癌分类标准,将这些肺腺癌分为浸润性肺腺癌分为贴壁生长为主型、乳头状或腺泡状为主型和实性或微乳头状为主型,发现实性或微乳头状为主型患者的生存率最低,病例分类亚型是该患者群体中最重要的独立预后因素。国内蒋伟等^[16]就 328 例 I 期浸润性肺腺癌病理展开了研究,发现有微乳头成分患者 5 年无进展生存率明显低于无微乳头成分患者,肿瘤大小是肿瘤复发的独立预后因素, I B 期患者肿瘤复发的独立预后因素是存在实体成分和肿瘤大小,其研究也肯定了病理亚型对 I 期肺腺癌中的预后价值。还有多项研究结果均显示微乳头和实体成分的存在预示着更差的预后^[17-20]。这些研究均获得了与本研究类似的结果,肯定了新分类中病理亚型对于预测 I A 期肺腺癌患者预后的价值。

在病理 I A 期(T_{1a}N₀M₀)肺腺癌患者中,在严格掌握手术适应证的前提下接受肺段切除并未影响患者预后,伴随着患者肿瘤直径的增大及病理侵袭性的增强,患者的疗效越差。

[参考文献]

- [1] Bunn PA Jr. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment[J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(12):1478-1481
- [2] Mcguire S. World cancer report 2014[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2):418
- [3] Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(4):769-775
- [4] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: propensity score-matched analysis in a multicenter study[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 146(2):358-364
- [5] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Sublobar resection for lung adenocarcinoma meeting node-negative criteria on preoperative imaging[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(5):1701-1707
- [6] Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8):992-1001
- [7] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary[J]. J Thorac Oncol, 2011, 8(5):381-385
- [8] 罗东兰, 刘艳辉.《国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会肺腺癌国际多学科分类》解读——病理视角[J]. 循证医学, 2011, 11(4):231-232
- [9] Marx A, Chan JKC, Coindre JM, et al. The 2015 world health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(10):1383-1395
- [10] Shapiro M, Weiser TS, Wisnivesky JP, et al. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for patients with small stage I lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 137(6):1388-1393
- [11] 吴卫兵, 陈亮, 朱全, 等. I A 期周围型非小细胞肺癌的全胸腔镜肺段切除术[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(7):399-401
- [12] Yamashita S, Tokuiishi K, Anami K, et al. Thoracoscopic segmentectomy for T1 classification of non-small cell lung cancer: a single center experience[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(1):83-88
- [13] Zhang L, Li M, Yin R, et al. Comparison of the oncologic outcomes of anatomic segmentectomy and lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(2):728-737
- [14] Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al. Survival following lobectomy vs. limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis [J]. Br J Cancer, 2005, 92(6):1033-1037
- [15] Yoshiya T, Mimae T, Tsutani Y, et al. Prognostic role of subtype classification in small-sized pathologic N0 invasive lung adenocarcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(5):1668-1673
- [16] 蒋伟, 奚俊杰, 徐松涛, 等. 不同病理分型对 I 期肺腺癌预后的影响[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(10):737-741
- [17] Hung JJ, Jeng WJ, Chou TY, et al. Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification on death and recurrence in completely resected stage I lung adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2013, 258(6):1079-1086
- [18] Cha MJ, Lee HY, Lee KS, et al. Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(3):921-928
- [19] Zhang J, Wu J, Tan Q, et al. Why do pathological stage I A lung adenocarcinomas vary from prognosis: a clinicopathologic study of 176 patients with pathological stage I A lung adenocarcinoma based on the IASLC/ATS/ERS classification[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(9):1196-1202
- [20] Lakha S, Gomez JE, Flores RM, et al. Prognostic significance of visceral pleural involvement in early-stage lung cancer[J]. Chest, 2014, 146(6):1619-1626

[收稿日期] 2017-02-17