

[30] Taylor DD, Gercel-Taylor C, et al. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(1): 13-21.

[31] Properzi F, Logozzi M, Fais S, et al. Exosomes: the future of biomarkers in medicine[J]. *Biomark Med*, 2013, 7(5):

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.045

769-778.

[32] Gourzones C, Barjon C, Busson P. Host-tumor interactions in nasopharyngeal carcinomas[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(2): 127-136.

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-06-16)

## 亚肺叶切除治疗早期肺癌的研究进展\*

邵龙综述, 向小勇<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016)

[关键词] 肺肿瘤; 肺叶切除; 亚肺叶切除

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)29-4162-03

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 对人群健康和生命构成极大威胁。2014 年美国癌症协会发布数据显示在全美新增癌症死亡病例中肺癌来源超过四分之一, 居恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。目前外科治疗早期肺癌多采用解剖性肺叶切除加区域淋巴结清扫, 亚肺叶切除(包括肺段切除和楔形切除)常作为妥协性术式用于存在心肺功能不全、高龄等高风险因素的患者。随着影像技术的进步, 临床上肺部小结节( $\leq 2$  cm)的检出率大幅提高, 这些肺部结节更小更隐匿, 且患者基础心肺功能参差不齐, 研究发现无法耐受肺叶切除的患者行亚肺叶切除治疗取得了不亚于肺叶切除的疗效。本文就亚肺叶切除治疗早期肺癌的疗效及影响其疗效的因素作一综述。

### 1 亚肺叶切除和肺叶切除治疗早期肺癌的疗效对比研究

1995 年, 美国肺癌研究组(lung cancer study group, LCSG)发布的一项前瞻性随机对照研究结果表明, 亚肺叶切除的术后远期生存率与肺叶切除相近, 但局部复发率是后者的 3 倍以上<sup>[2]</sup>。受到 LCSG 研究的影响, 随后的大量研究围绕亚肺叶切除与肺叶切除的疗效对比展开。通过对美国国家卫生研究院“流行病学监督及最终结果”(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)项目内的大样本数据进行研究, Kates 等<sup>[3]</sup>分析了 688 例行亚肺叶切除和 1 402 例行肺叶切除的早期 NSCLC 患者资料, 发现二者的总生存率和肿瘤特异生存率无统计学差异。2011 年, Schuchert 带领的团队<sup>[4]</sup>通过分析 107 例直径小于 1 cm 早期 NSCLC 患者行手术完整切除后的疗效, 发现肺段切除组、楔形切除组及肺叶切除组的组间复发率和 5 年生存率均相似。该团队在后续的一项针对 785 例肺部孤立结节患者的子研究中发现, 对于术后病理证实为 IA 期 NSCLC 的患者, 肺段切除与肺叶切除的复发率无明显差异, 分别为 14.5% 和 13.9%<sup>[5]</sup>。2014 年, Altorki 等<sup>[6]</sup>分析了 347 例肺部结节术后的患者资料, 其中 294 例行肺叶切除, 53 例行亚肺叶切除, 二者的 10 年生存率分别为 86% 和 85% ( $P=0.86$ ), 对于肿瘤直径小于 2 cm 的患者, 其 10 年生存率分别为 84% 和 88%, 差异均无统计学意义 ( $P=0.45$ )。

总的来说, 目前已有的研究表明, 对于早期肺癌患者, 亚肺叶切除治疗的疗效不亚于肺叶切除。但不可否认的是, 其中大

多数研究是非随机性的, 在入组时存在肿瘤病理学类型、肿瘤大小、术前心肺储备等方面的差异, 从而引起选择偏倚, 影响了结论的可信度。目前已有两项分别来自美国(CALBG140503)和日本(JCOG0802/WJOG4607L)的关于亚肺叶切除和肺叶切除治疗肿瘤直径小于或等于 2 cm 的 NSCLC 患者的 III 期前瞻性多中心随机对照临床研究正在进行中。最近我国也启动了“早期肺癌切除范围研究”(D14110700020000)项目以确定亚肺叶切除术是否适用于治疗早期周围型 NSCLC, 相信这些大型研究能够得出更为客观有力的结论, 以进一步规范早期肺癌的外科治疗。

### 2 影响亚肺叶切除疗效的因素

#### 2.1 肿瘤因素

2.1.1 肿瘤大小 肿瘤大小与预后紧密相关, 多项临床研究显示对于直径小于或等于 2 cm 的肿瘤采用亚肺叶切除预后更佳。Kates 等<sup>[3]</sup>通过回顾性研究发现直径小于或等于 1 cm 的肿瘤行肺叶切除和亚肺叶切除的总生存率相近, 其风险比校正为 1.12, 亚肺叶切除适合在肿瘤直径小于或等于 1 cm 的 I 期 NSCLC 患者中应用。2012 年, De Zoysa 等<sup>[7]</sup>在其相关系统评价中指出仅在直径 2 cm 以下的病例中亚肺叶切除可以取得与肺叶切除相近的疗效。近期 Varlotto 等<sup>[8]</sup>研究了 93 例行亚肺叶切除治疗的 I 期 NSCLC 患者, 明确了局部复发率与肿瘤大小的相关性, 同时还指出肿瘤大小及分期是亚肺叶切除术后复发的独立预测因子。近年来的观点普遍认为, 小的周围型肺癌(直径小于或等于 2 cm)施行亚肺叶切除(尤其是解剖性肺段切除)与肺叶切除相比, 同样安全有效。

2.1.2 特殊类型肿瘤 肺腺癌分类新标准中的原位腺癌(ad-enocarcinoma in situ, AIS)和微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)的淋巴结转移发生率极低, 若接受根治性手术, 其 5 年无病生存率接近 100%<sup>[9]</sup>。过去这类早期肺癌常由高分辨 CT 以磨玻璃样变(ground glass opacity, GGO)的方式被发现, 近年来的大型随机临床试验得出的结论建议, 对于在胸部 CT 中直径小于 10 mm 或体积小于 500 mm<sup>3</sup> 且为 100%GGO 成分的小结节, 应以密切随访或亚肺叶切除治疗为主, 而非传统的肺叶切除治疗<sup>[10]</sup>。Sugi 等<sup>[11]</sup>通过入组分析

\* 基金项目:重庆市卫生局医学科学技术研究重点项目(2011-1-026)。 作者简介:邵龙(1988-), 在读硕士, 主要从事胸部肿瘤的研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: charliexiang@sina.com。

159 例以 GGO 为表现的 I A 期肺癌患者行胸腔镜手术治疗发现, GGO 直径小于 1.5 cm 的周围型肺癌行胸腔镜下楔形切除的 5 年无复发生存率为 100%, 直径在 1.5~2.0 cm 的中央型肺癌行肺段切除联合肺门淋巴结清扫加纵隔淋巴结活检的 5 年无复发生存率为 90.5%, 直径在 2.0~3.0 cm 未纳入上述两组的病例行肺叶切除联合肺门及纵隔淋巴结清扫, 其 5 年无复发生存率为 94.5%, 组间差异无统计学意义。2014 年, Tsutani 等<sup>[12]</sup> 回顾性分析了 610 例行外科治疗的临床 I A 期肺癌患者, 其中 239 例的术前影像学表现以 GGO 为主(GGO 成分大于 50%), 这些患者分别行肺叶切除、肺段切除及楔形切除治疗, 术后 3 年无复发生存率分别为 96.4%, 96.1%, 98.7%。根据相关临床研究, 对于直径小于 2 cm, 影像学上 GGO 成分大于 50% 的早期肺部肿瘤, 极少发生 N1 或 N2 淋巴结转移, 这类患者行亚肺叶切除后的 5 年生存率接近 100% 并且极少复发, 可能是最适合施行计划性亚肺叶切除治疗的对象。

## 2.2 手术因素

**2.2.1 手术方式** 电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracic surgery, VATS), 虽然没有纳入 LCSG 以往的临床试验, 但自 20 世纪 90 年代起应用于胸外科手术发展至今, 已被广泛用于早期 NSCLC 及肺部良性结节手术中。由美国国家综合癌症网络发布的 NSCLC 临床实践指南中指出, 只要不违反肿瘤治疗标准和胸部手术切除原则, 强烈推荐对早期 NSCLC 施行 VATS 或其他微创治疗<sup>[13]</sup>。目前已有大量研究证实 VATS 远期疗效等同于开放手术, 并且在围术期有出血量小、并发症少、恢复较快、住院时间短等微创手术共有的优势。基于此, 亚肺叶切除对于有经验的医生应首选 VATS 方式<sup>[14]</sup>。

近年来最被学界所认同的观点之一是应尽量以解剖性肺段切除代替楔形切除。由于非解剖性切除带来的残存肺组织叶内淋巴结引流, 导致楔形切除往往伴随着较高的复发率, 因此在肿瘤学意义上楔形切除相比肺段切除对肿瘤的切除不够完整。Nakamura 等<sup>[15]</sup> 回顾性研究了 411 例早期肺癌行 VATS 病例, 楔形切除对肺叶切除的生存率风险比达 4.3, 提示楔形切除较肺叶切除的预后不佳。Koike 等<sup>[16]</sup> 认为从局部复发率和肿瘤特异生存率方面考虑, 拟施行亚肺叶切除治疗的患者应首选肺段切除。以上研究所显示出的 VATS 解剖性肺段切除的优势, 可能是由于该术式按解剖段面进行, 切除范围足够大, 且包括肺实质内引流淋巴组织, 因此通常情况下, 肺段切除是更为有益的术式。

淋巴结清扫一直以来是肺癌外科一个重要而有争议的话题, De Zoysa 等<sup>[7]</sup> 研究认为淋巴结清扫是导致肺叶切除与亚肺叶切除组间生存率差异的原因之一。但 Tsutani 等<sup>[17]</sup> 通过调查 618 例临床 I A 期肺癌患者, 发现在高分辨 CT 上显示病灶直径小于 0.8 cm 的病例中, 没有一例出现淋巴结转移, 该研究认为对于特定 I A 期肺癌患者无需行淋巴结清扫。目前尚没有足够证据证明针对早期肺癌患者行淋巴结清扫的优劣, 但必要时应利用术中冰冻检查区域淋巴结情况, 明确有无局部转移, 并根据检查结果做相应术中处理。

**2.2.2 肿瘤切缘与短距放疗** 临床上通常采用“切缘无累及”作为具有侵袭性肿瘤的安全手术切缘标准。虽然对于亚肺叶切除术来说, 取得足够的切缘从而提高生存率、降低复发率, 从技术操作层面难于肺叶切除, 但也是不可避免的一个问题。既往通常以术中冰冻结果判断手术切缘是否达到阴性, 然而许多研究表明, 仅切缘阴性不足以降低复发风险。El-Sherif 等<sup>[18]</sup>

回顾了 81 例 I 期 NSCLC 患者行亚肺叶切除后手术切缘对局部复发率的影响, 发现切缘小于 1 cm 者局部复发率高于切缘大于或等于 1 cm 者(8% vs. 19%,  $P=0.003$ )。目前认为肺癌外科治疗中安全切缘应大于 2 cm, 必要时为了最大程度降低复发风险, 切缘距离甚至应大于肿瘤的最大直径。基于此对于跨段的中央型肺癌或无法保证切缘的情况下, 通常不宜采用单纯亚肺叶切除。

为了控制亚肺叶切除的局部复发率, 术中短距放疗作为术后辅助外放射的替代治疗曾一度兴起, Fernando 等<sup>[19]</sup> 的回顾性报道中 60 例应用了术中短距放疗, 平均随访期 34.5 个月, 放疗组局部复发率仅 3.3%, 相比对照组的 17.2% 有显著减少( $P=0.012$ ), 显示出短距放疗的作用明显。但来自美国外科医师协会肿瘤组的最新随机对照研究结果显示, 经过 4.4 年的中位随访期, 发生局部进展的患者仅占 7%, 单纯亚肺叶切除患者与亚肺叶切除加短距放疗患者的 3 年总生存率均为 71% 左右, 短距放疗并不能有效降低局部复发率<sup>[20]</sup>, 其应用前景仍有待进一步研究。

## 2.3 患者因素

**2.3.1 年龄和预期寿命** 患者年龄对于亚肺叶切除治疗的预后有很大影响, 高龄患者身体的各项机能多已退化, 且往往合并多种基础疾病如慢性阻塞性肺病、高血压、冠心病和糖尿病等。对于心肺功能差的高危患者, 行亚肺叶切除安全有效, 其总生存率、无病生存率和远期复发率与肺叶切除相比无显著差异。研究表明在老年患者(75 岁以上)中行亚肺叶切除, 最大程度保留了正常肺组织, 有效降低了术后并发症发生率, 远期疗效不亚于肺叶切除<sup>[21]</sup>。2013 年 Dell'Amore 等<sup>[22]</sup> 报道了 319 例 75 岁以上肺癌患者行根治性切除的对比研究, 全肺切除预后显著不佳, 而亚肺叶切除和肺叶切除的总生存率没有差异。

预期寿命是许多肿瘤手术的适应证之一, 目前关于预期寿命如何影响早期肺癌患者在术式选择以及预后方面的研究报道不多。来自 SEER 数据显示早期 NSCLC 患者在自然病程下的预期寿命为 1.5 年, 尽管对绝大多数肺癌患者来说, 手术治疗是目前医学发展水平下唯一可能治愈方法, 但对于预期寿命小于 1~2 年的患者来说, 应谨慎评估手术治疗的利弊。

**2.3.2 肺功能保留** 肺叶或肺段的切除势必带来肺组织的缺损, 剩余肺组织是维持患者术后肺功能的关键, 而对于合并心肺功能不全的高风险患者, 影响其术后死亡率的关键往往是剩余心肺功能而非肺癌本身。早在 LCSG 的研究中便已提到在该试验随访的前 6 个月中亚肺叶切除组的肺功能要优于肺叶切除组<sup>[2]</sup>。Kim 等<sup>[23]</sup> 通过入组 300 例 NSCLC 患者接受 VATS 治疗病例(肺叶切除组 227 例, 亚肺叶切除组 73 例), 分别在术前、术后 3 个月及术后 12 个月行肺功能检查, 发现亚肺叶切除组在术后 3 个月及术后 12 个月的肺功能保留情况优于肺叶切除组, 且差异在术区位于左侧肺叶时更显著。而 Deng 等<sup>[24]</sup> 的回顾性研究却没能在上述不同术式对术后肺功能的影响方面找到显著差异。尽管亚肺叶切除对肺功能保留的价值还存在争议, 但许多研究表明, 对于非计划再次手术、第二原发肺癌、同期多灶肺癌等特殊情况下, 考虑到患者当前的剩余肺功能和二次手术的肺功能保留情况, 亚肺叶切除往往是更恰当的选择<sup>[25]</sup>。

## 3 展 望

肺叶切除术仍是目前早期肺癌的标准治疗方案, 基于现有证据, 存在下列情况的部分早期肺癌患者经严格选择可考虑亚

肺叶切除治疗:(1)直径小于或等于 2 cm 的 I A 期周围型肺癌,临床检查无淋巴结转移;(2)心肺功能差、高龄及其他高风险因素;(3)术前 CT 以 GGO 表现为主(拟诊 AIS 或 MIA)。随着亚肺叶切除在治疗早期肺癌中的作用越来越受到重视,对于可耐受肺叶切除的早期肺癌患者能否采用亚肺叶切除治疗并进一步获益,将是今后大样本多中心临床研究的方向。

#### 参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(3):615-623.
- [3] Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer  $\leq 1$  cm in size: a review of SEER data[J]. *Chest*, 2011, 139(3):491-496.
- [4] Schuchert MJ, Kilic A, Pennathur A, et al. Oncologic outcomes after surgical resection of subcentimeter non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(6):1681-1687.
- [5] Schuchert MJ, Abbas G, Awais O, et al. Anatomic segmentectomy for the solitary pulmonary nodule and early-stage lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(6):1780-1785.
- [6] Altorki NK, Yip R, Hanaoka T, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for clinical stage IA lung cancer in solid nodules[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(2):754-762.
- [7] De Zoysa MK, Hamed D, Routledge T, et al. Is limited pulmonary resection equivalent to lobectomy for surgical management of stage I non-small-cell lung cancer? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 14:816-820.
- [8] Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Identification of stage I non-small cell lung cancer patients at high risk for local recurrence following sublobar resection [J]. *Chest*, 2013, 143(5):1365-1377.
- [9] Van Schil PE, Asamura H, Rusch VW, et al. Surgical implications of the new IASLC/ATS/ERS adenocarcinoma classification[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(2):478-486.
- [10] Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(23):2221-2229.
- [11] Sugi K, Kobayashi S, Sudou M, et al. Long-term prognosis of video-assisted limited surgery for early lung cancer [J]. *Eur J Cardio Thoracic Surg*, 2010, 37(2):456-460.
- [12] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage I A lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy[J]. *Chest*, 2014(145):66-71.
- [13] Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Non-small cell lung cancer, version 2, 2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(6):645-653.
- [14] Watanabe A, Ohori S, Nakashima S, et al. Feasibility of video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy for selected peripheral lung carcinomas[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(5):775-780.
- [15] Nakamura H, Taniguchi Y, Miwa K, et al. Comparison of the surgical outcomes of thoracoscopic lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for clinical stage I non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 59(3):137-141.
- [16] Koike T, Koike T, Yoshiya K, et al. Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage I A non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(2):372-378.
- [17] 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.
- [18] El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(8):2400-2405.
- [19] Fernando HC, Santos RS, Benfield JR. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129:261-267.
- [20] Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. Impact of brachytherapy on local recurrence rates after sublobar resection: results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III randomized trial for high-risk operable non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23):2456-2462.
- [21] Okami J, Ito Y, Higashiyama M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5):1651-1656.
- [22] Dell'Amore A, Monteverde M, Martucci N. Early and long-term results of pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients over 75 years of age: a multi-institutional study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013, 16:250-256.
- [23] Kim SJ, Lee YJ, Park JS, et al. Changes in pulmonary function in lung cancer patients after video-assisted thoracic surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(1):210-217.
- [24] Deng B, Cassivi SD, De Andrade M, et al. Clinical outcomes and changes in lung function after segmentectomy versus lobectomy for lung cancer cases [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4):1186-1192.
- [25] Zuin A, Andriolo LG, Marulli G. Is lobectomy really more effective than sublobar resection in the surgical treatment of second primary lung cancer? [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44:e120-125.