

老年多发磨玻璃结节的外科治疗策略及疗效分析

武韞 吕帆真 沈晓咏 朱正洪 高文

【摘要】 目的 探讨老年多发磨玻璃结节(GGO)的外科治疗策略及疗效。方法 回顾性分析 2011 年 1 月至 2013 年 1 月于复旦大学附属华东医院胸外科收治的 78 例老年多发 GGO 患者,根据术前影像学中磨玻璃结节实质部分比例,分为磨玻璃结节(GGO)组 34 例($C/T < 0.5$)和实质结节(SN)组 44 例($C/T > 0.5$),比较不同手术方式对两组患者总生存率的影响,并分析影响预后的因素。结果 亚肺叶切除组(37 例)3 年总生存率为 87.3%,肺叶切除组(33 例)为 85.6%,两组间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.285, P > 0.05$);GGO 组术后 3 年总生存率为 97.1%,SN 组为 79.5%,GGO 总生存率显著高于 SN 组($\chi^2 = 8.490, P < 0.05$);T1a 组 3 年总生存率为 95.3%,T1b 为 77.1%,T1a 组总生存率显著高于 T1b 组($\chi^2 = 8.490, P < 0.05$)。术后预后多因素分析提示,结节直径(T)和 C/T 比与预后密切相关($P < 0.05$)。结论 老年多发磨玻璃患者的亚肺叶切除具有与肺叶切除相似的治疗效果,结节直径和 C/T 比是影响预后的因素。

【关键词】 肺癌; 磨玻璃结节; 实质结节; 老年人

Surgical management and outcomes of multifocal ground-glass opacities in elderly patients Wu Yun, Luy Fanzheng, Shen Xiaoyong, Zhu Zhenghong, Gao Wen. Department of Thoracic Surgery, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China.

Corresponding author: Gao Wen, E-mail: gaowen5921@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the surgical management and outcomes of multifocal ground-glass opacities (GGO) in elderly patients. **Methods** The clinical data of 78 elderly patients with multifocal GGO treated in Department of Thoracic Surgery, Huadong Hospital affiliated to Fudan University between January 2011 and January 2013 were retrospectively analyzed. According to the consolidation proportion on preoperative imaging findings, 34 patients were classified into GGO group (GGO-dominant lesion, $C/T \leq 0.5$), and 44 in SN-group (solid-dominant lesion, $C/T > 0.5$). The effects of different surgical procedures on survival of patients in two groups were compared, and the factors related to outcomes were analyzed. **Results** The 3-year survival in sublobar resection group ($n = 37$) was 87.3%, which was not significantly different from that in standard lobectomy group ($n = 33$, 85.6%) ($\chi^2 = 1.285, P > 0.05$). The 3-year survival in GGO group was significantly higher than that in SN group (97.1% vs 79.5%, $\chi^2 = 8.490, P < 0.05$). The 3-year survival in T1a group was significantly higher than that in T1b group (95.3% vs 77.1%, $\chi^2 = 0.660, P < 0.05$). Multivariate analysis demonstrated that nodular diameter and C/T ratio were closely related to prognosis ($P < 0.05$). **Conclusions** Sublobar resection for multifocal GGO is considered to be an appropriate treatment in the elderly patients as this procedure provides an equivalent long-term outcome in comparison with lobectomy. The nodular diameter and C/T ratio are associated with prognosis.

【Key words】 Lung cancer; Ground-glass opacities; Subsolid nodules; Elder

随着人均寿命的提高,老年肺癌的检出率逐步提高,据统计,老年非小细胞肺癌约占所有非小细胞肺癌的 14%^[1]。同时,近年来影像学技术的发展,低剂量高分辨率 CT 被广泛应用,以磨玻璃结节(ground-glass opacities, GGO)为主要类型的早期肺癌检出率大大提高,其中同期多原发肺腺癌(synchronous multiple primary lung cancer, SMPLC)约占 GGO 型肺癌的 25%^[2]。老年多原发肺癌患者具有术前合并症多、术后并发症发生率高的特点,其手术存在较大风险。如何处理老年多原发 GGO 型肺癌,目前尚存争议,无明确定论。因此,明确手术指证、降低手术风险以及提高手术疗效,是胸外科医师亟须解决的问题,本文回顾性分析了 2011 年 1 月至 2013 年 1 月间复旦大学附属华东医院胸外科治疗的年龄 ≥ 70 岁的多原发性 GGO 型肺腺癌患者的临床资料,从外科诊疗的角度,分析其术后疗效及影响疗效的危险因素,为今后的临床治疗提供参考。

资料与方法

一、临床资料

收集复旦大学附属华东医院胸外科 2010 年 1 月至 2013 年 1 月连续收治的 1 048 例全胸腔镜手术 SMPLC 病例患者的资料,根据纳入和排除标准入组病例。

1. 纳入标准:(1)单肺或双肺多发结节;(2)年龄 70 岁以上;(3)手术方式均为电视胸腔镜下肺癌切除术。

2. 排除标准:(1)伴严重并发症以及不能配合研究的患者;(2)术前接受过放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗者;(3)术前提示有 III b 期以上或有远处转移的患者。

根据以上标准,共入组 78 例患者。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

二、方法

1. 分组:所有病例术前以薄层高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT)(1.25 mm)扫描进行术前评估,根据病灶的 C/T 比值分组。C/T < 0.5 纳入 GGO 组,共 34 例;C/T > 0.5 纳入实质性结节(solid nodules, SN),共 44 例。

2. 检查方法:所有病例术前行 HRCT、心肺功

能评估和上腹部 B 超检查;对于 SN 患者行骨扫描和头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI);对于 HRCT 提示纵隔淋巴结肿大的病例行气管内超声(endobronchial ultrasound, EBUS)活检;部分病例行正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET-CT)检测以排除远处转移。

3. 手术策略:(1)切除同侧所有直径 > 0.8 cm 的 GGO 结节,SN 亦应一并切除;剩余的直径 < 0.8 cm 的结节,根据解剖位置决定,周围型结节行楔形切除,对于靠近肺门需行肺叶切除的结节则进行观察。(2)如结节位于双侧,一般不采取同期双侧手术。(3)纯 GGO 结节选择亚肺叶切除(肺段或楔形切除),对于多个病变局限于一叶,SN 影像学提示浸润或靠近肺门无法行亚肺叶切除的患者,则行肺叶切除。

4. 病理学检查:术后病理根据 IASLC 国际肺癌分期(第 7 版)^[4]进行分期,术后病理建议患者行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因检测,其中部分患者由于个人原因拒绝进行检测。

5. 随访:对所有患者进行术后随访。术后随访采用病历、电话、复诊、信函等结合方式收集资料,随访时间从治疗之日开始计算,随访至 2016 年 1 月。术后前 2 年,每 3 个月随访胸部 CT、肿瘤标志物和 B 超(上腹部及体表淋巴结)检查结果;2 年后,每 6 个月复查以上指标。重点随访总生存时间(overall survival, OS)及肿瘤复发转移情况。

三、统计学分析

数据统计采用 SPSS 22 软件统计。两样本率的比较采用 χ^2 检验;连续数据应用($\bar{x} \pm s$ 表示,组间计量资料均值比较采用 t 检验;组间计数资料百分率比较采用 Fisher 确切概率法;Kaplan-Meier 法计算 OS;预后价值判断采用 Log-rank 对数秩和检验;Cox 比例风险模型进行多因素生存分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、GGO 组与 SN 组患者基线资料比较

统计学分析显示,GGO 组与 SN 组比较,患者的中位年龄、性别构成、吸烟史、既往恶性肿瘤史、术前合并症发生率,以及结节的临床 T 分期、数量、分

布、术后病理比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但 SN 组患者的结节直径为(21.3 ± 9.2) mm,显著大于 GGO 组的(13.2 ± 5.8) mm,差异有统计学意义($t=12.434, P=0.027$)(表 1)。

二、GGO 组和 SN 组患者手术资料比较

全组患者手术顺利,无围手术期死亡病例,中位随访时间 24 个月。共切除结节 183 枚,29 例患者完整切除所有结节(37.2%),术中仅行亚肺叶切除(肺段、楔形)37 例,其中 GGO 组 23 例,SN 组 14 例;肺叶切除 33 例(GGO 组 8 例,SN 组 25 例),肺

叶+楔形共 8 例(GGO 组 3 例,SN 组 5 例)(表 2)。

三、GGO 组和 SN 组手术方式、术后病理及 3 年 OS 比较

1. 手术方式和术后病理:两组患者术后病理多为腺癌,GGO 组术后分期多为 I A 期(29/34, 85.2%),而 SN 组术后 I A 期较少(18/44, 40.9%),两组间病理分期比较差异有统计学意义($\chi^2=2.597, P=0.007$);但两组间病例类型、淋巴结累及、手术方式和 EGFR 突变比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 3)。

表 1 磨玻璃结节(GGO)组和实质性结节(SN)患者一般资料比较

指标	GGO 组(34 例)	SN 组(44 例)	统计值	P 值
中位年龄(岁)	73(70~82)	74(70~83)	$Z=1.018$	0.785
性别(例)			$\chi^2=0.935$	0.618
男性	15	19		
女性	19	25		
吸烟史(例)			$\chi^2=1.153$	0.179
有	13	17		
无	21	27		
既往恶性肿瘤史(例)			$\chi^2=1.089$	0.248
有	6	7		
无	28	37		
术前合并症(例)			$\chi^2=1.247$	0.067
有	11	14		
无	23	30		
临床 T 分期(例)			$\chi^2=0.736$	0.398
T1a(≤ 2 cm)	24	19		
T1b(2 cm $\leq T \leq 3$ cm)	10	25		
结节数(中位数/例)	3(2~7)	2(2~5)	$\chi^2=2.329$	0.389
2 枚	15	14		
3 枚	11	25		
≥ 4 枚	8	5		
结节直径(mm, $\bar{x} \pm s$)	13.2 ± 5.8	21.3 ± 9.2	$t=12.434$	0.027
结节分布(例)			$\chi^2=1.181$	0.236
同侧	16	19		
对侧	18	25		
术后病理(例)			$\chi^2=2.798$	0.357
多发腺癌	34	35		
多发鳞癌	0	6		
其他肿瘤	0	3		

表 2 78 例老年磨玻璃结节(GGO)患者的手术资料

手术资料	病例数(%)
切除所有结节	
是	29(37.2)
否	49(62.8)
结节位置	
结节位于同侧	35(44.9)
亚肺叶切除	13
肺叶切除	20
肺叶切除+亚肺叶切除	2
结节位于不同侧	43(55.1)
单侧切除	22
一侧亚肺叶切除	11
一侧肺叶切除	9
一侧肺叶切除+亚肺叶切除	2
双侧切除	21
双侧分期亚肺叶	13
双侧分期肺叶	4
双侧分期肺叶+亚肺叶(前/后)	4

2. 术后 3 年 OS:GGO 组患者术后 3 年 OS 显著高于 SN 组, 差异有统计学意义(97.1% vs 79.5%, $\chi^2=8.490, P=0.014$)。根据术前 T 分期分析, T1a 组 3 年 OS 显著高于 T1b 组(95.3% vs 77.1%, $\chi^2=0.660, P=0.039$) (生存曲线见图 1) 亚肺叶切除组(37 例)与肺叶切除组(33 例), 3 年 OS 无显著性差异(87.3% vs 85.6%, $\chi^2=1.285, P=0.263$)。随访过程中, 残留结节增大 4 例, 新出现结节 2 例, 再次手术 3 例, 1 例由于无法耐受手术, 行立体定向放疗 (setereotactic body radion therapy, SBRT), 其余患者密切随访。

表 3 磨玻璃结节(GGO)组和实质性结节(SN)患者术后病理资料比较

病理指标	GGO 组 (34 例)	SN 组 (44 例)	χ^2 值	P 值
病理类型(例)			0.597	0.283
腺癌	34	44		
包括 AIS	8	7		
包括 MIA	17	11		
包括 IAC	19	23		
鳞癌	0	3		
病理分期(例)			2.597	0.007
I A 期	29	18		
I B 期	5	17		
II A 期及以上分期	0	9		
淋巴结累及(例)			1.278	0.055
无	34	39		
有	0	5		
手术方式			0.743	0.067
亚肺叶切除	23	14		
肺叶切除	8	25		
肺叶+亚肺叶切除	3	5		
淋巴结清扫			0.489	0.117
系统性淋巴结清扫	4	28		
淋巴结采样	9 (38) ^①	16		
不清扫	8 (33) ^①	0	0.396	0.208
EGFR 突变(例)				
突变	18	12		
野生型	13	27		

注: ① 括号内数据为淋巴结数; EGFR 表示表皮生长因子受体。

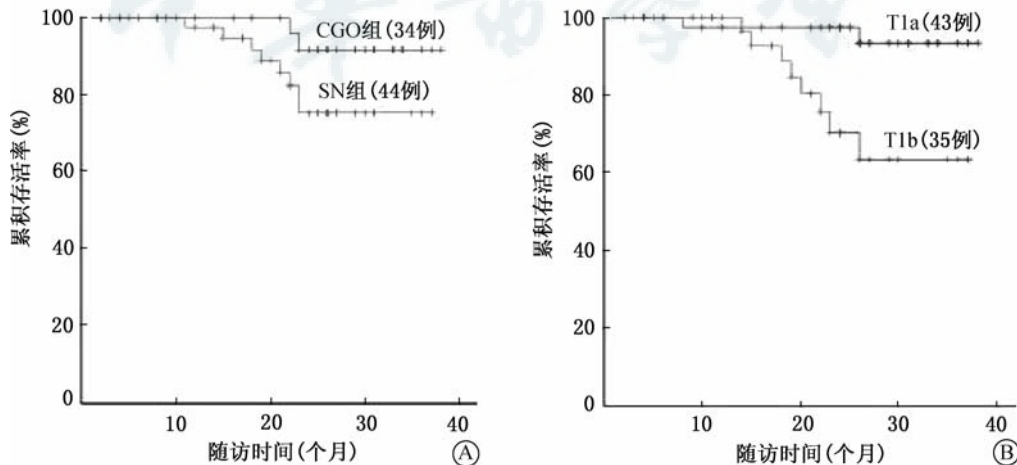


图 1 A:磨玻璃结节(GGO)组和实质性结节(SN)组 3 年总生存率比较;B:T1a 组和 T1b 组 3 年总生存率比较

3. 影响生存率的单因素分析和多因素分析:单因素分析发现,影像学 C/T 比值、术前最大结节 T 分期是影响预后的因素;进一步行多因素分析亦得出相同结果。而手术方式、淋巴结清扫、残留结节等因素不是老年多发 GGO 预后的危险因素(表 4)。

表 4 78 例老年多发磨玻璃结节(GGO)患者的预后影响因素分析

预后影响因素	单因素分析 P 值	多因素分析		
		HR	95%可信区间	P 值
年龄	0.0857			
性别	0.0548			
吸烟史	0.0674			
恶性肿瘤史	0.773			
结节直径	0.001	0.472	0.143~0.971	0.034
C/T 比值	0.003	0.165	0.035~0.0848	0.025
结节数	0.145			
结节位置(同侧/对侧)	0.574			
完全切除结节	0.875			
淋巴结清扫	0.734			
手术方式	0.634			

讨 论

目前,老年多发 GGO 的外科治疗仍存在许多争议^[4-5]。现有研究认为,对于 SMPCL 的外科治疗,应尽量切除所有结节。然而,老年患者心肺储备功能差,术前合并症多,无法耐受切除所有结节带来的创伤^[6]。本研究中,影响患者预后的因素主要是最大结节直径和影像学中的 C/T 比值。据此,我们认为,针对老年 SMPCL 的患者,不应追求切除所有结节。术前对于结节的选择应具有针对性,有研究认为影像学上 C/T<0.5、病灶直径 0.5~0.8 cm 的 GGO,术后病理多为 AAH、AIS 或 MIA,具有侵袭性低、倍增时间较长的特点,具有“惰性癌”性质,可密切随访,观察其直径及影像学特征,如有进展,则终止随访进行手术。而病灶直径>0.8 cm、C/T>0.5 是 GGO 病理类型从浸润前病变向浸润转变的重要特征^[7-9]。因此,结合老年患者的特点,在结节的选择上应根据术前 HRCT 结果,优先切除浸润性结节,对于同侧其他多发周围结节,采取术前细针穿刺定位,术中根据靶区进行切除的策略,在切除结

节的同时,尽可能保留患者的肺功能。对于同侧不同肺叶,且肿块位于肺门或肺实质内的惰性结节,采取 3~6 个月随访 CT 的策略,密切观察。手术方式的选择上,由于 GGO 病理侵袭性较低,预后良好^[10-13],Razi 等^[14]认为对于高龄患者,亚肺叶切除能够达到肺叶切除术的治疗效果。本研究中亚肺叶切除组与肺叶切除组比较,两者预后无统计学差异。可见,对于老年 SMPCL 的患者亚肺叶切除亦可达到满意的疗效。对于老年残留结节或新发结节的治疗策略,目前仍无结论。残留结节进展需二次手术的老年患者,术前应充分考虑患者的首次手术范围、术前心肺功能的状态、结节位置、二次手术切除范围以及术后残留的肺功能。对于第一次手术行肺段切除或肺叶切除、二次手术仍需解剖性切除肺叶或肺段的患者,由于两次手术肺功能损失较大,术后心肺功能衰竭的风险较高,应慎重手术。此外,对于二次手术需行肺叶切除的患者,Hattori 等^[15]认为右肺下叶切除是二次手术后围手术期并发症独立的危险因素,建议应慎重切除右肺下叶。本研究中的 4 例残留结节进展患者,3 例再次手术,1 例由于肺功能无法耐受选择 SBRT。1 例手术由于首次手术所致的肺门血管广泛粘连,术中采取胸腔镜下从心包腔内解剖肺动静脉的手术方法,有效避免了损伤大血管,从而降低了术中出血风险。此外据文献^[16-18]报道,多发 GGO 的 EGFR 突变率较高,为 42%~83%。本研究 GGO 组中 EGFR 的突变率为 58.1%(18/31),因此对于手术无法完全切除的病例,根据 EGFR 突变情况,可选择相应靶向药物作为无法耐受手术患者的治疗措施。但由于多发 GGO 患者可能存在组织异质性,该治疗策略仍需大样本量的检验。

综上所述,对于老年多发磨玻璃结节的外科治疗,应根据术前 HRCT 的特征,综合评估患者的情况,制定合理的手术方式,从而取得较好的治疗效果。对于残留结节及新发结节的治疗,我们将密切随访,以期获得老年多发 GGO 更多的信息。

参 考 文 献

- Verdecchia A, Caldora M, Frova L. Mortality rate for cancer in Italy: new trends of evolution (years 1970 - 1999)[R]. Rome: Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), 2005 [in Italian].
- Barsky SH, Grossman DA, Ho J, et al. The multifocality of

- bronchioloalveolar lung carcinoma: evidence and implications of a multiclonal origin[J]. *Mod Pathol*, 1994, 7(6):633-640.
- 3 Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Management of multiple pureground-glass opacity lesions in patients with bronchioloalveolar carcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2): 206-210.
 - 4 Leslie Sobin MGCW. TNM classification of malignant tumors [M]. 7th ed. UICC International Union Against Cancer, 2009.
 - 5 Asamura H, Hishida T, Suzuki K, et al. Japan Clinical OncologyGroup Lung Cancer Surgical Study Group. 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.
 - 6 Rivera C, Dahan M, Bernard A, et al. Surgical treatment of lung cancer in the octogenarians: results of a nationwide audit [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(6):981-986.
 - 7 Sim HJ, Choi SH, Chae EJ, et al. Surgical management of pulmonary adenocarcinoma presenting as a pure ground-glass nodule[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4):632-636. discussion 636.
 - 8 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.
 - 9 Cho JH, Choi YS, Kim J, et al. Long-term outcomes of wedge resection for pulmonary ground-glass opacity nodules[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(1):218-222.
 - 10 Gu B, Burt BM, Merritt RE, et al. A dominant adenocarcinoma with multifocal ground glass lesions does not behave as advanced disease[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(2): 411-418.
 - 11 Mun M, Kohno T. Efficacy of thoracoscopic resection for multifocal bronchi-oloalveolar carcinoma showing pure ground-glass opacities of 20 mm or less in diameter [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(4):877-882.
 - 12 Tsutsui S, Ashizawa K, Minami K, et al. Multiple focal pure ground-glass opacities on high-resolution CT images: clinical significance in patients with lung cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(2):W131-W138.
 - 13 Nakata M, Sawada S, Yamashita M, et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(4):1194-1199.
 - 14 Razi SS, John MM, Sainathan S, et al. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for T1a non-small cell lung cancer in the elderly: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis[J]. *J Surg Res*, 2016, 200(2):683-689.
 - 15 Hattori A, Suzuki K, Takamochi K, et al. Bilateral pulmonary lobectomy feasible in patients with bilateral lung cancers? [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(7):589-596.
 - 16 Girard N, Deshpande C, Lau C, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmallcell carcinomas from metastases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(12):1752-1764.
 - 17 Bonanno L, Calabrese F, Nardo G, et al. Morphological and genetic heterogeneity in multifocal lung adenocarcinoma: the case of a never-smoker woman [J]. *Lung Cancer*, 2016, 96:52-55.
 - 18 Takamochi K, Oh S, Matsuoka J, et al. Clonality status of multifocal lung adenocarcinomas based on the mutation patterns of EGFR and K-ras [J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(3):313-320.

(收稿日期:2016-09-20)

(本文编辑:周珠凤)

武韞,吕帆真,沈晓咏,等.老年多发磨玻璃结节的外科治疗策略及疗效分析[J/CD].中华胸部外科电子杂志,2016,3(4): 193-198.