

• 肺小结节的精准外科治疗策略 •

双肺多发磨玻璃结节的外科治疗策略及实践：
单中心经验回顾性分析梁明强^{1,2} 郑斌^{1,2} 陈椿^{1,2}

【摘要】 目的 回顾分析福建医科大学附属协和医院对双肺多发磨玻璃结节的外科治疗实践，探讨该类疾病的最佳诊疗策略。方法 回顾分析2014年2月至2017年6月在福建医科大学附属协和医院胸外科就诊的双肺多发磨玻璃结节的患者100例，根据不同的治疗方案，可分为四组，即单侧手术-对侧观察、随访（SF组）；单侧手术-化疗-对侧观察、随访（SCF组）；单侧手术-对侧再手术（SS组）和单侧手术-化疗-对侧再手术（SCS组），对上述各组患者进行随访，记录总体生存情况、肿瘤复发情况和治疗的满意度调查等指标，并进行比较。结果 4组患者经历一次手术（初始治疗），术后拔管时间、住院时间差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）；而同期双侧手术的疼痛评分较单侧手术的高，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。根据医生的建议及患者的意向，四组患者接受了不同的治疗方案（后续治疗），四组患者在随访期间内均全部存活且未发现新增结节。在满意度调查方面，SF组最佳，SCS组最差。结论 对于双肺多发磨玻璃结节，其临床考虑多为同期多原发癌。以外科为主的多学科诊疗是核心，既可以切除病灶，也能明确病理诊断，术后根据病情辅助化疗等治疗，以提高患者的总体生存。

【关键词】 双肺；多发磨玻璃结节；多原发性肺癌；治疗策略；外科

Surgical strategies for bilateral pulmonary multiple ground-glass nodules: a retrospective analysis of single center experience Liang Mingqiang^{1,2}, Zheng Bin^{1,2}, Chen Chun^{1,2}. ¹Department of Thoracic Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; ²Fujian Provincial Key Laboratory of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China
Corresponding author: Chen Chun, Email: chencun0209@fjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the surgical strategies for bilateral pulmonary multiple ground-glass nodules in our hospital, and to explore the best diagnosis and treatment strategy for this type of disease. **Methods** A retrospective review of surgical practices for 100 patients with bilateral pulmonary multiple ground-glass nodules in single center from February 2014 to June 2017 was carried out. According to different treatment strategies, the patients were divided into four groups: unilateral surgery – contralateral follow-up (SF group); unilateral surgery – chemotherapy – contralateral follow-up (SCF group); unilateral surgery – chemotherapy – contralateral surgery (SCS group); unilateral surgery – synchronous contralateral surgery (SS group). The patient's demographics, clinical characteristics, total medical costs, and satisfaction level were recorded and compared. **Results** All patients underwent unilateral surgery at least. There was no significant difference in chest tube duration and postoperative hospital stay ($P > 0.05$); however, the pain score of synchronous bilateral surgery were higher than that of unilateral surgery ($P < 0.05$). No recurrence occurred and no additional nodules discovered during the follow-up periods. The total medical costs in SCS group was the largest and the SF group was the smallest. In terms of satisfaction survey, SF group was the best and SCS group was the worst. **Conclusions** The bi-pulmonary multiple ground glass nodules were mostly diagnosed as multiple primary cancers in the clinical practices. Surgery based multidisciplinary team was of great importance in dealing

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2022.02.04

基金项目：福建省卫生与健康委员会基金（2020CXA023）

作者单位：350001 福州，福建医科大学附属协和医院胸外科¹；350001 福州，胸心外科福建省高校重点实验室（福建医科大学）²

通讯作者：陈椿，Email: chencun0209@fjmu.edu.cn

with these nodules. The patient's satisfaction was a useful tool that helps us make an appropriate surgical strategy.

【Key words】 Bilateral pulmonary; Multiple ground glass nodules; Multiple primary lung cancer; Treatment strategy; Surgery

低剂量螺旋CT的应用,越来越多的肺结节被发现,甚至有部分患者是同期双肺多原发肺癌。这些结节当中一大部分表现为肺部磨玻璃影(ground-glass opacity, GGO)。对于肺部磨玻璃样病变,除外炎症性改变外,高达65%~85%是早期肺癌^[1]。根据磨玻璃样病变的CT影像学特征,可细分为纯磨玻璃结节(pure ground-glass opacity, pGGO)及混合型磨玻璃结节(mixed ground-glass opacity, mGGO)。pGGO对应病理结果多为原位癌及微浸润腺癌;mGGO对应的病理结果多为微浸润腺癌及浸润性腺癌。这类肿瘤生物学性质比较温和,进展缓慢,往往不容易出现转移,包括淋巴转移及血行转移。

目前临床广泛应用Fleischner肺亚实性结节处理指南^[2]也仅对病灶的随访作出了规定,尚缺乏完整的治疗策略;对于双肺多发磨玻璃样病变的患者在临床上如何评价和处理仍存在很大的争议。因此,外科医生除遵循指南制订合适治疗方案的同时,还需要统筹兼顾个体化治疗。现回顾分析福建医科大学附属协和医院治疗该类疾病的临床实践,并进行总结分析。

对象与方法

一、对象

回顾性收集2014年2月至2017年6月期间在福建医科大学附属协和医院胸外科就诊的双肺GGO的患者,详细记录患者的临床特征、合并症、治疗方案并随访治疗结果。本研究经福建医科大学附属协和医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

纳入标准:①CT影像学提示双肺多发GGO;②GGO随访观察至少3个月以上,且无明显变化者;③心肺功能评估可耐受单侧手术;④合并症得到有效控制。

排除标准:①术前检查发现转移病灶者;②合并症未得到有效控制者;③手术前接受其他治疗,如肺穿刺、粒子置入、消融治疗等;④既

往有其他肿瘤病史。

根据以上标准,共入组100例患者。

二、方法

本研究中所有的患者根据CT影像学特点,首先对双肺GGO的主导性病灶侧进行手术(初始治疗),手术方法包括肺叶切除、肺段切除、楔形切除,或者上述手术方法的联合使用。如若结节的实性成分与结节的大小比值(C/T值) $>50\%$,选择肺叶切除;反之C/T值 $<50\%$,则选择亚肺叶切除,其中结节位于肺野的外1/3,优选楔形,而位于中1/3者优选肺段切除。并在此之后根据患者所经历的不同治疗方案(后续治疗),大致可分为4组:单侧手术-对侧观察、随访(SF组),单侧手术-对侧再手术(SS组),单侧手术-化疗-对侧观察、随访(SCF组)及单侧手术-化疗-对侧再手术(SCS组)。

SF组患者未再进行对侧手术,而是根据指南要求进行定期随访。具体原因包括:①对侧肺结节小,一般 $<5\text{ mm}$;②术后肺功能差,无法耐受对侧手术;③患者不愿意进行对侧手术。SS组患者根据身体情况,可细分为同期双侧手术(SS-s组)和非同期双侧手术(SS-as组)。SCF组患者根据术后病理分期结果,符合NCCN术后辅助治疗的建议先行辅助化疗,并根据指南要求进行定期随访。未再行对侧手术的原因同SF组。SCS组患者根据术后病理分期结果,建议先行辅助化疗。如若对侧病灶有侵袭性可能,或者根据指南要求进行定期随访,随访中对侧结节变大,遂行手术。

三、观察指标

记录患者的住院时间、治疗费用、视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)等围手术期参数。对所有患者进行术后随访。术后随访采用电话、复诊、信函等结合方式收集资料,随访时间从手术日期开始计算,随访至2021年8月30日。术后前2年,每3个月随访胸部CT、肿瘤标志物及体检(上腹部及体表淋巴结);2年后,每6个月复查以上指标。重点随访总生存时间、肿瘤复发转移

情况及治疗的满意度调查。采用本医院服务中心自制的百分制问卷进行满意度调查。

四、统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间均数比较采用单因素ANOVA分析（one-way ANOVA）；不符合正态分布的计量资料以中位数表示，组间比较使用Kruskal-Wallis test检验。计数资料以例表示，组间计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

共纳入100例患者，女61例，男39例，平均年龄为52岁，中位年龄为49岁。在初始治疗中，89例患者接受了单侧手术，另有11例患者接受了同期双侧手术（图1）。所有患者的手术均顺

利完成，无明显并发症发生，术后拔管时间为（ 3.0 ± 1.3 ）d；住院时间为（ 3.5 ± 1.4 ）d。同期双侧手术的患者术后疼痛评分较单侧手术的高（ $P<0.05$ ）。

共71例的患者接受了后续治疗。在后续治疗中，单纯接受再次手术的患者59例，其与初始治疗的时间窗为（ 3.2 ± 1.0 ）个月。共有12例患者接受了辅助化疗，其中8例继续观察，另有4例还接受了再次手术，其与初始治疗的时间窗更长，为（ 5.5 ± 2.5 ）个月。

所有患者随访时间为42~90个月，中位随访时间为64个月。在随访周期内无死亡病例，肺内未发现新增或进展结节。在患者的治疗满意度调查中，以SF组（ 98.2 ± 1.0 ）%最佳，SCS组最差（ 88.3 ± 4.2 ）%；而SS-s组、SS-as组和SCF组分别为（ 92.2 ± 1.8 ）%、（ 95.2 ± 2.0 ）%、（ 93.2 ± 2.2 ）%。

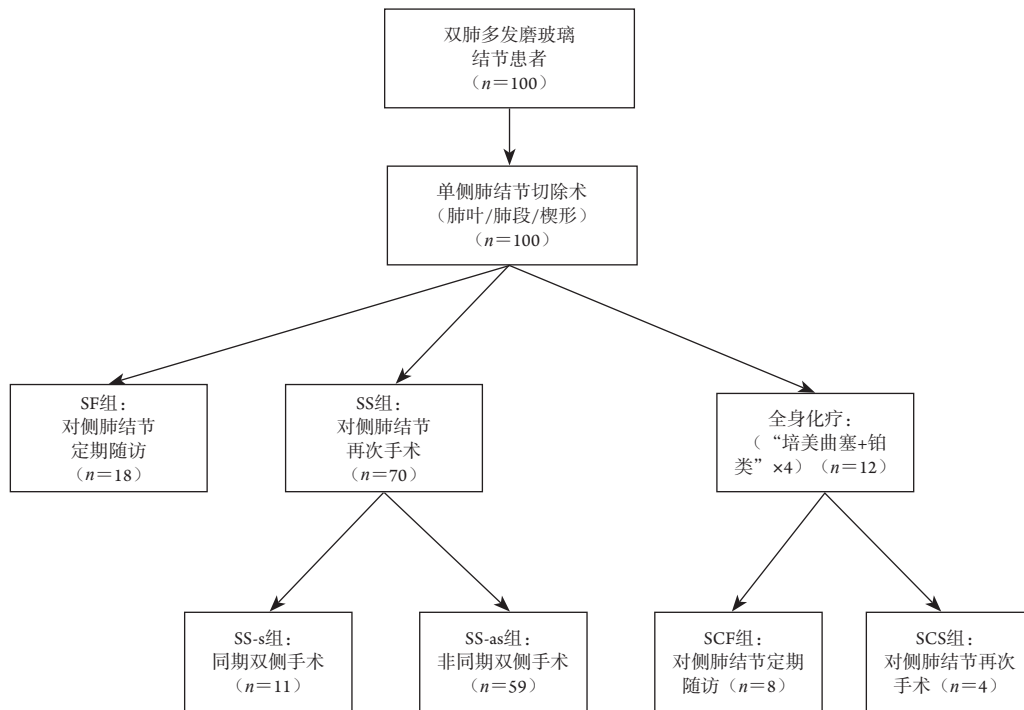


图1 双肺多发GGO的外科治疗策略及实践流程图

讨 论

GGO是在肺部CT成像中表现为较周围正常肺组织稍高密度，局灶性、云雾状的阴影^[3]，其中肺出血、炎性渗出、肿瘤等病变均可以有上述表

现。近年，以GGO为表现的肺癌越来越多。根据其内是否含实性成分，又分为pGGO和混mGGO。pGGO肺癌的肿瘤细胞呈附壁样生长，沿肺泡间隔生长，肺泡壁增厚，但肺泡腔未完全闭塞；而mGGO中的实性部分主要由纤维化或塌陷的肺泡

结构构成。国际肺癌研究学会、欧洲呼吸学会、美国胸科学会2011年共同发布肺腺癌新分类^[4]，分为浸润前病变、微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)及浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IA)。浸润前病变分为不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)和原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)。浸润性腺癌包括附壁样生长为主型，腺泡型、乳头型、微乳头型以及实体型等。

同期多原发肺癌(synchronous multiple primary lung cancer, SMPLC)定义为同一时间段出现的多发原发性肺癌^[5]，曾经是一种罕见的肺部恶性病变，早年报道发病率最高为0.5%^[6]。但是，随着影像技术的发展及高危人群肺癌筛查的逐渐普及，pGGO及mGGO的检出率逐渐提高，表现为GGO的SMPLC检出率也呈上升趋势。对于组织类型相同的肺癌，根据组织学表现或影像学表现，甚至包括常规的免疫组织化学结果，都只能对SMPLC作出提示性诊断，真正确诊需要依靠基因检测。国内学者^[7]报道了78例肺部多发结节患者的EGFR基因突变状态，总共159个病灶，其中38例患者出现EGFR基因突变。在这38例患者中各个病灶EGFR突变的非一致性达到了92.1%，从而提示为多原发癌。鉴于基因突变检测费用比较昂贵，大部分患者无法接受，故未开展全面检测。

2015年《肺部结节诊治中国专家共识》^[8]将单一主要结节伴有一个或多个附带小结节的情况纳入，建议如果发现有一个占主导地位的结节和/或多个小结节者，应单独评估每个结节。关于SMPLC是否应实施手术治疗的问题，梁朝阳等^[9]通过研究24例多原发非小细胞肺癌病例后认为这种情况属于SMPLC，而非转移性肺癌，对于此类患者应积极实施手术治疗。然而，如何对多发肺部病灶的肺癌患者进行分类及采取最佳治疗仍是一项复杂的综合问题，建议以外科为主进行多学科讨论，既可以切除病灶，也能明确病理情况。

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^[10-12]。以GGO为表现肺癌首先要确定主要病灶，通常是最大的病灶，或侵袭性明显的病灶(表现为实性成分比例高、增长快等)^[13-14]，根据最主要的病灶决定进一步治疗。手术方式可以选择肺叶切除、肺段切除，甚至楔形切除，淋巴结清扫可以根据具体情况决定，如病灶的大小、实性成分的比例、冰冻病理结果等。在主要病灶完全切除的情况下应该最大可能地保存肺功能^[15]，为今后的治疗做基础。

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^[16]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。Toufektzian等^[17]研究发现肺叶切除及亚肺叶切除(肺段切除或楔形切除)预后较全肺切除好；肺段切除与楔形切除预后无差异。

两侧肺的不同病灶甚至可以同时手术切除。Yao等^[18]报道了同时双侧肺手术切除双肺病灶的29例患者资料，结果显示切除的64个病灶中46个(71.9%)为GGO病灶，肺叶—亚肺叶切除或双侧亚肺叶切除后患者的术后并发症和恢复时间与常规肺叶切除无差异。随访31.4个月，无术后复发。提示了双肺病灶的患者经过仔细选择部分患者可以耐受同时双肺手术。本研究中11例接受同期双侧单孔胸腔镜手术，其术后拔管时间及住院天数与单侧手术无明显差别，但疼痛评分比较高，且差异有统计学意义。尽管有研究^[19]表明，单孔胸腔镜可以进一步减轻患者的术后疼痛，但同期双侧手术的创伤必然存在，对呼吸功能影响比较大，建议尽量避免。

术后是否需要辅助化疗主要根据患者主要病灶的分期来决定。本研究中共有12例患者行术后辅助化疗，发现患者尽管经历了4个周期的培美曲塞方案化疗，对侧的GGO病变并未消失。培美曲塞的药物机制是通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程抑制细胞复制，从而抑制肿瘤的生长，这也从侧面反映了GGO属于惰性肿瘤。

患者满意度是一项指标，对临床决策有重要

的反馈和指导作用。本研究收集了患者对医生的满意度指标,其中包括医生的技术、沟通及人文关怀等方面。面对越来越多的双肺多发GGO,多数结节是可以选择观察的。因此不管是医生的手术技巧及医生的沟通技巧,对患者的整体治疗都将产生深远影响。本研究发现对于单侧手术后观察的患者满意度最好,而手术化疗再手术组满意度最低。可能这和患者所承受的痛苦及医疗花费有关系。

因此,对于双肺多发GGO,其临床考虑多为同期多原发癌。以外科为主的多学科诊疗是核心,既可以切除病灶,也能明确病理诊断。外科医生应以主要病灶为核心全面评估双肺肿瘤状态个体化设计最佳手术方案,术后根据病情辅助化疗等治疗,以提高患者的总体生存。

参 考 文 献

- 1 罗军,纪祥,张柏林. CT平扫征象在孤立性肺结节诊断中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(4):402-405.
- 2 Naidich DP, Bankier AA, Macmahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society[J]. Radiology, 2013,266(1):304-317.
- 3 Webb WR. High-resolution CT of the lung parenchyma[J]. Radiol Clin North Am, 1989,27(6):1085-1097.
- 4 Travis WD, Brambill AE, Noguch IM, 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]. Proc Am Thorac Soc, 2011,8(5):381-385.
- 5 Ferguson MK. Synchronous primary lung cancer[J]. Chest, 1993,103(4 suppl):398s-400s.
- 6 Murphy SJ, Aubry MC, Harris FR, et al. Identification of independent primary tumors and intrapulmonary metastases using DNA rearrangement in non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2014,32(36):4050-4058.
- 7 Liu M, He WX, Song N, et al. Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016,50(5):909-913.
- 8 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组. 肺部结节诊治中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015,38(4):249-254.
- 9 梁朝阳,肖飞,郭永庆,等. 24例同时多原发非小细胞肺癌治疗及预后[J]. 中华胸心血管外科杂志,2014,30(12):719-722.
- 10 Sim HJ, Choi SH, Chae EJ, et al. Surgical management of pulmonary adenocarcinoma presenting as pure ground-glass nodule[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014,46(4):632-636; discussion 636.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 Cho J, Ko SJ, Kim SJ, et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy[J]. BMC Cancer, 2014,14:838.
- 14 Moon Y, Sung SW, Lee KY, et al. Pure ground-glass opacity on chest computed tomography: predictive factors for invasive adenocarcinoma[J]. J Thorac Dis, 2016,8(7):1561-1570.
- 15 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.
- 16 Hattori A, Suzuki K, Takamochi K, et al. [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2015,63(7):589-596.
- 17 Toufektzian L, Attia R, Veres L. [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014,19(6):1059-1064.
- 18 Yao F, Yang H, Zhao H. Single-stage bilateral pulmonary resections by video-assisted thoracic surgery for multiple small nodules[J]. J Thorac Dis, 2016,8(3):469-475.
- 19 Zhu Y, Liang M, Wu W, et al. Preliminary results of singleport versus triple-port complete thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2015,3(7):92.

(收稿: 2022-04-05; 修回: 2022-05-06; 接受: 2022-05-20)

(本文编辑: 丁玮)

梁明强, 郑斌, 陈椿. 双肺多发磨玻璃结节的外科治疗策略及实践: 单中心经验回顾性分析[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2022, 9(2): 86-90.