

第 8 版肺癌 TNM 分期亚实性结节 T 分期建议方案的验证

申磊磊¹ 刘有² 宁浩勇² 云天洋¹ 侯小明³ 郭俊唐⁴ 梁朝阳⁴ 刘阳⁴

【摘要】 目的 第8版TNM分期提议影像学实性成分大小 [cT (i)] 和病理学浸润性成分大小 [pT (i)] 作为表现为亚实性结节的肺腺癌的临床分期和病理分期大小。目前尚无我国肺癌人群亚实性结节T分期方案的大样本验证研究。本研究旨在验证上述建议方案的临床应用价值。方法 回顾性收集2013年1月至2021年12月在我院行肺癌根治术的亚实性结节, 对比患者影像学的结节直径 [cT (t)]、病理直径 [pT (t)]、cT (i) 和pT (i) 这4种不同分期的临床资料和随访结果, 采用Kaplan-Meier法分析无疾病生存期 (DFS) 并行log-rank检验, 用Spearman秩相关分析不同类型分期期间的相关性, 用DeLong检验比较4个分期指标对预后的预测价值。结果 共纳入624例亚实性结节患者, 病理均为腺癌, cT (t) 为 (26.40 ± 9.76) mm, cT (i) 为 (18.29 ± 9.77) mm, pT (t) 为 (20.35 ± 8.19) mm, pT (i) 为 (14.76 ± 9.71) mm。用pT (i) 重新分期后发现187例 (30%) 从原分期降为p I A1 (i), pT I B (t) 中未降期和降期的患者DFS差异有统计学意义 ($P=0.03$, $HR=0.18$, $95\%CI: 0.04\sim 0.89$)。用cT (i) 重新分期后发现152例 (24.4%) 从原分期降为c I A1 (i), 各组中未降期和降期患者的DFS无统计学差异。pT (i) 对DFS的预后价值最好, C指数为0.644; cT (i) 的预后价值最差, C指数为0.591。Spearman秩相关分析显示pT (i) 和cT (i) 存在中等强度的相关性 ($R=0.529$, $P<0.001$)。结论 在以亚实性结节为特征的肺腺癌患者中, pT (i) 比pT (t) 对DFS更有预测价值。cT (i) 和pT (i) 存在中等强度的相关性, 但其预测预后价值偏低。

【关键词】 亚实性结节; T分期; 病理浸润性成分; 肺腺癌; 验证

Validation study of the proposals for coding T categories for part-solid nodules in the 8th edition TNM classification of lung cancer Shen Leilei¹, Liu You², Ning Haoyong², Yun Tianyang¹, Hou Xiaoming³, Guo Juntang⁴, Liang Chaoyang⁴, Liu Yang⁴. ¹Department of Thoracic Surgery, Hainan Hospital of People's Liberation Army General Hospital, Sanya 572000, China; ²Department of Pathology, Hainan Hospital of People's Liberation Army General Hospital, Sanya 572000, China; ³Department of Radiology, People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴Department of Thoracic Surgery, People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: Liu Yang, Email: sunny301x@sina.com

【Abstract】 Objective In the 8th edition of TNM staging manual, clinical T invasive [cT (i)] and pathological T invasive [pT (i)] were proposed as clinical and pathological staging sizes in lung adenocarcinoma manifesting as part-solid nodules. There is no large-sample validation study of the T staging scheme of subsolid nodules in lung cancer population in China. This study aims to verify the clinical application values of the above proposed regimen. **Methods** Patients with part-solid nodules who underwent radical lung cancer resection in our hospital from January 2013 to December 2021 were retrospectively enrolled according to the clinical T total [cT (t)], pathological T total [pT (t)], cT (i), and pT (i). The disease-free survival (DFS) was estimated by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation of

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2024.01.05

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (22A200353)

作者单位: 572000 三亚, 中国人民解放军总医院海南医院胸外科¹; 572000 三亚, 中国人民解放军总医院海南医院病理科²; 100853 北京, 中国人民解放军总医院第一医学中心放射诊断科³; 100853 北京, 中国人民解放军总医院第一医学中心胸外科⁴

通讯作者: 刘阳, Email: sunny301x@sina.com

different T staging manuals, and the predictive value of the four T staging systems on prognosis was compared by DeLong test. **Results** A total of 624 patients with subsolid nodules were enrolled in this study, all of which were adenocarcinoma with an average cT (t) of (26.40 ± 9.76) mm, cT (i) of (18.29 ± 9.77) mm, pT (t) of (20.35 ± 8.19) mm, and pT (i) of (14.76 ± 9.71) mm. After restaged according to pT (i), 187 (30%) patients were downstaged from the previous stages to pIA1 (i), and there was a statistically significant difference in DFS between patients who were downstaged or not in pTIB (t) ($P = 0.03$, $HR = 0.18$, $95\%CI: 0.04 \sim 0.89$). After restaged according to cT (i), 152 (24.4%) were downstaged from the previous stages to cIA1 (i), and there was no significant difference in DFS between the downstage and same stage patients. The median follow-up was 43 months (7 to 116 months). In the prognostic assessment of DFS, pT(i) had the best prognostic value with a C index of 0.644, and cT (i) had the worst prognostic value with a C index of 0.591. Spearman rank correlation analysis showed moderate-power correlation between pT (i) and cT (i) ($R = 0.529$, $P < 0.001$). **Conclusions** In patients with part-solid nodules, the pT (i) is more predictive of disease-free survival than the pT (t). There is a moderate-power correlation between the cT (i) and the pT (i), but its predictive prognostic value is relatively low.

【Key words】 Part-solid nodule; T stage; Pathological invasive component; Adenocarcinoma; Validation

肿瘤大小是TNM分期中的关键因素，是患者手术指征、分期和预后评估最重要的因素之一^[1-3]。第8版肺癌TNM分期中对亚实性结节（part-solid nodule, PSN）T分期的肿瘤直径描述中，建议测量结节的实性部分作为临床T分期（clinical tumor, cT），并不包含在影像学上表现为磨玻璃影（ground glass opacity, GGO）的成分^[4]。同时，在病理T分期测量时建议在肺腺癌中以剔除贴壁生长成分后的浸润性成分 [pathological tumor invasive, pT (i)] 作为病理学T分期大小^[3]。近年来放射学和肿瘤学的数据显示，PSN中实性部分的大小似乎是比肿瘤最大径更好的预后指标^[5-7]。但在临床实践中，针对表现为PSN的肺腺癌，由于多种因素的影响，病理科医生测量的肿瘤大小，往往是肿瘤最大径 [pathological tumor total, pT (t)]，和影像学上的亚实性结节总直径 [clinical tumor total, cT (t)] 以及实性部分大小 [clinical tumor invasive, cT (i)] 有出入。而这4种不同的数值（cTt、cTi、pTt、pTi）可能会有不同的T分期，很可能最终生成不同的TNM分期，进而影响患者预后的评估以及辅助治疗方案的制订。国外针对该问题进行了系列研究，其多聚焦于病理直径之间的差别预后分析，仍有未解决的细节。目前尚无我国肺癌人群亚实性结节T分期方案的大样本验证研究，因此，本研究利用前期建立的肺癌患者数据库，从PSN不同的直径大小分析其与预后的关系。

资料与方法

一、研究对象

收集2013年1月至2021年12月在解放军总医院（301医院）胸外科行肺癌手术患者的临床资料。纳入标准：①行亚肺叶（楔形切除或肺段切除）/肺叶切除+淋巴结活检/清扫（R0切除）；②术后病理类型为非黏液性腺癌，依据第8版TNM分期^[8]为I~IIA期（T1~2N0M0）；③术前完整的影像学资料，术后完备的病理切片。排除标准：①术前影像学资料无法调阅，或提示双肺多发磨玻璃结节；②术前接受新辅助放化疗或靶向治疗；③实性成分占比（consolidation to tumor, CTR） ≤ 0.25 ，或结节大小 ≤ 10 mm；④病理提示原位癌（adenocarcinoma in situ, AIS）、微浸润性腺癌（minimally invasive adenocarcinoma, MIA）、转移癌，或合并其他类型肿瘤。具体流程见图1。

二、病理评估流程

所有病理切片由至少2位病理医生评估，如有分歧，会在多头显微镜下商讨并提请科室讨论定夺。病理学亚型根据2021年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）肺癌分类^[9]，包括贴壁生长型（lepidic pattern）、腺泡型（acinar pattern）、乳头型（papillary pattern）、微乳头型（micropapillary pattern）、实体型（solid pattern）及其他复杂腺体亚型（complex patterns），见图2。pT (t) 定义为肿瘤最大径，

在肿瘤切开后通过大体标本用尺子测量长、宽、高 (a × b × c)，取最大径。pT (i) 定义为除贴壁成分之外的浸润性成分大小，通过显微镜下测量并根据腺癌各种亚型的比例计算，即： $pT (i) = pT (t) \times \text{浸润性成分比例}$ 。如一位患者肺腺癌大体直径测量3.5 cm，显微镜下病理各亚型分别为：贴壁生长型20%，腺泡型20%，乳头型40%，微乳头型20%，实体型0，则该患者 $pT (i) = 3.5 \times (20\% + 40\% + 20\% + 0) = 2.8 \text{ cm}$ 。依据第8版TNM分期手册^[10]对所有患者进行2种病理大小重新分期

pT (t) / pT (i)。具体可参考国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) 提议的第8版TNM分期中临床T分期 (cT) 和病理T分期 (pT) 示意图^[4]。

三、影像学评估流程

所有患者均以解放军总医院高分辨率螺旋CT扫描，吸气相后屏气从肺尖向肺底扫描，包括两侧胸壁和腋窝。扫描参数为：管电压120 kV，管电流100 mAs，准直器宽度0.625 mm，扫描层厚1~1.5 mm。

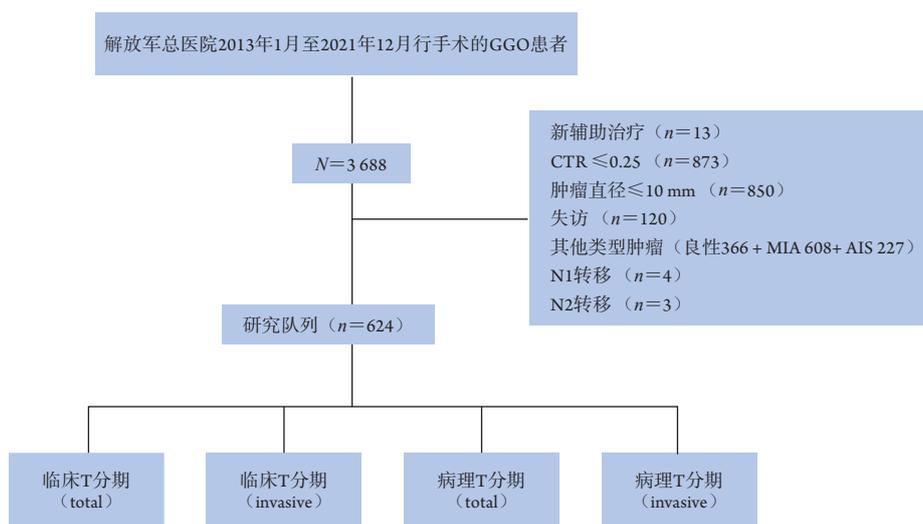


图1 研究流程图。GGO：磨玻璃影；CTR：实性成分占比；MIA：微浸润性腺癌

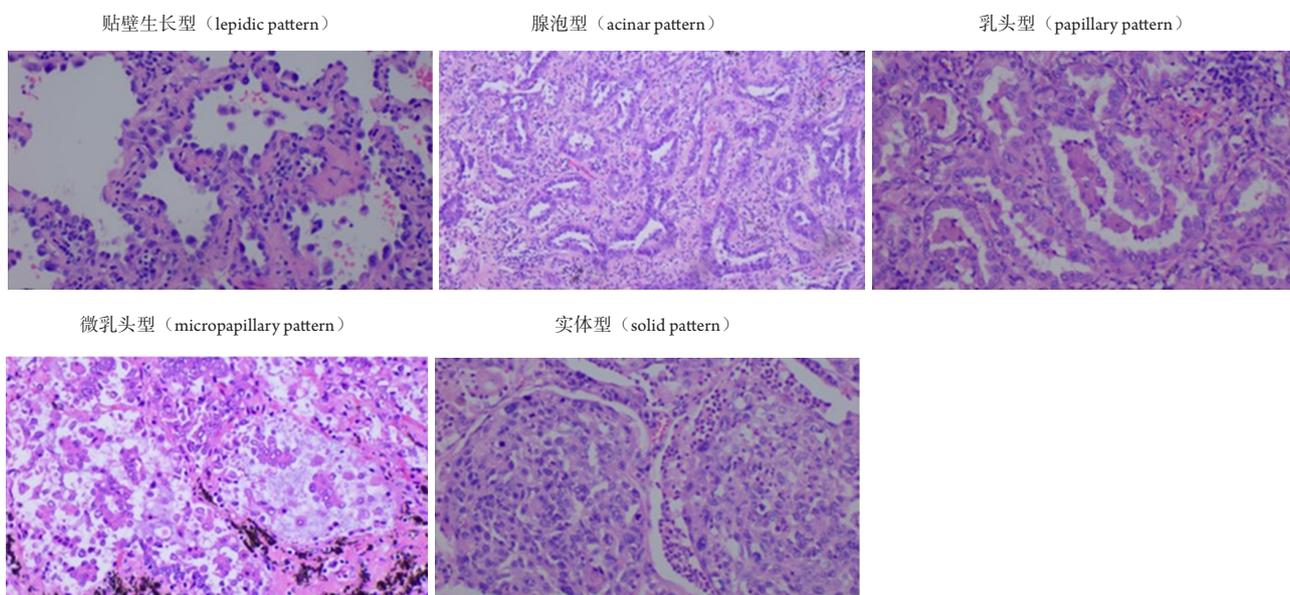


图2 2021年WHO肺腺癌分类的病理学亚型

结节大小测量参照Fleischner协会关于CT影响上肺结节的测量方法^[11-13]，使用肺窗（窗位，-700~-500 HU；窗宽，1 500~2 000 HU）测量肺结节的长径和短径，并通过冠状位测量结节的长度，取3个径的最大径作为cT（t）。同时测量亚实性结节的实性成分，肺小结节（<10 mm）的直径由结节长短径的平均值表示，≥10 mm的结节分别记录长短径，PSN分别记录肺窗下的结节最大径及实性成分最长径，计算出结节的CTR值。PSN的实性成分最大径作为cT（i），临床测量结果和均值采用四舍五入记录位最接近的整数，如13.8 mm，记录为14 mm。由胸外科医师申磊磊、放射科高年资主治医师侯小明测量cT（t）和cT（i），测量结果误差≤2 mm，取二者平均值；误差较大，则两人商量后再评估。临床T分期仍依据第8版TNM分期手册^[10]。

四、随访

通过住院、门诊、科室自建数据库及电话方法对患者复查资料进行收集和整理。无病生存期（disease-free survival, DFS）定义为手术当日至今确诊复发或转移当日，随访截至2023年8月1日。主要研究终点是DFS。

五、统计学分析

所有的统计分析采用R4.3.0软件完成。计量资料均进行正态性和方差齐性检验，正态分布的连续资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组比较采用方差分析，偏态分布的连续资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，采用多组秩和检验；计数资料用率和百分比表示，采用Fisher确切概率法。采用survival包进行生存分析，先单因素COX比例风险模型分别筛选DFS的影响因素。再将单因素 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素COX比例风险模型，采用最佳AIC的原则进行逐步回归，得到最优多因素COX比例风险模型。采用survminer包的ggsurvplot分别绘制4个不同类型分期 [pT（t）/pT（i）/cT（t）/cT（i）] 的DFS-KM曲线图。采用rstatix包的Spearman秩相关分析不同分期之间的相关性，采用corrplot包绘制热力图。采用compare C包计算并分别比较4个分期指标对DFS的预测价值，采用DeLong检验比较不同指标对预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，所有检验均为双侧检验。

结 果

一、患者一般情况

2013年1月至2021年12月共纳入3 688例行肺癌根治术的PSN患者，筛选后最终共纳入624例患者。患者临床基线资料见表1。其中男270例（43.3%），女354例（56.7%），年龄（ 59.28 ± 9.07 ）岁（29~79岁）。结节CTR值为 0.66 ± 0.20 （0.26~0.98），cT（t）为（ 26.40 ± 9.76 ）mm（11~66 mm），cT（i）为（ 18.29 ± 9.77 ）mm（3~50 mm）。患者病理资料见表2。入组患者病理均为腺癌（100%），pT（t）为（ 20.35 ± 8.19 ）mm（2~50 mm），pT（i）为（ 14.76 ± 9.71 ）mm（0~50 mm）。

二、重新评估前后的病理分期（pT）和临床分期（cT）

用浸润性成分重新评估pT后发现187例（134+37+14+2，30%）从原分期降期为pT I A1（i），其中pT I A2（t）有48.9%降为I A1期；pT I A3（t）有17.1%降为I A1期，33.6%降为I A2期；pT I B（t）有16.3%降为I A1期，14%降为I A2期，32.6%降为I A3期；pT II A（t）有8%降为I A1期，8%降为I A3期，28%降为I B期（表3，图3）。在以病理直径为标准的每个分期中，pT I A2（t）、pT I A3（t）和pT II A（t）中未降期的PSN患者和降期的DFS差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），而pT I B（t）中未降期的PSN患者（54例）和降期的32例患者DFS差异有统计学意义（ $P = 0.03$ ； $HR = 0.18$ ，95%CI：0.04~0.89，图4）。

用影像学实性成分重新评估cT后发现152例（112+37+3，24.4%）从原分期降期为cT I A1（i），其中pT I A2（t）有60.2%降为I A1期；pT I A3（t）有19.4%降为I A1期，56%降为I A2期；pT I B（t）有1.6%降为I A1期，15.6%降为I A2期，50%降为I A3期；pT II A（t）有3.6%降为I A2期，16.4%降为I A3期，58.2%降为I B期（表4，图5）。在以影像学结节最大径为标准的每个分期中，cT I A2（t）、cT I A3（t）、cT I B（t）和cT II A（t）中未降期的GGOs患者和降期患者的DFS差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ，图6）。

表1 患者临床基线资料

临床资料	数值
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	59.28±9.07
性别 [例 (%)]	
男	270 (43.3)
女	354 (56.7)
吸烟史 [例 (%)]	143 (22.9)
肺癌家族史 [例 (%)]	74 (11.9)
CEA 异常 [例 (%)]	11 (1.8)
PET/CT [$M(Q1, Q3)$]	2 (1.2, 3.6)
肿瘤位置 [例 (%)]	
右上叶	251 (40.2)
右中叶	37 (5.9)
右下叶	96 (15.4)
左上叶	157 (25.2)
左下叶	83 (13.3)
实性成分比值 ($\bar{x}\pm s$)	0.66±0.20
cT (t) (mm, $\bar{x}\pm s$)	26.40±9.76
临床分期 [cT (t), 例 (%)]	
I A1	0
I A2	186 (29.8)
I A3	191 (30.6)
I B	192 (30.8)
II A	55 (8.8)
cT (i) (mm, $\bar{x}\pm s$)	18.29±9.77
临床分期 [cT (i), 例 (%)]	
I A1	152 (24.4)
I A2	213 (34.1)
I A3	152 (24.4)
I B	95 (15.2)
II A	12 (1.9)
亚肺叶切除术 [例 (%)]	115 (18.4)
肺叶切除术 [例 (%)]	509 (81.6)
淋巴结清扫 [$M(Q1, Q3)$]	
组数	5 (4, 6)
总数	9 (6, 13)
辅助治疗 [例 (%)]	
无	535 (85.7)
靶向治疗	53 (8.5)
化疗	36 (5.8)

CEA: 癌胚抗原; PET/CT: 正电子发射计算机断层显像仪。

表2 患者病理资料

病理资料	数值
病理类型 [例 (%)]	
腺癌	624 (100.0)
IASLC 分级 [例 (%)]	
1	124 (19.9)
2	445 (71.3)
3	55 (8.8)
病理直径 (mm, $\bar{x}\pm s$)	20.35±8.19
病理分期 [pT (t), 例 (%)]	
I A1	22 (3.5)
I A2	274 (43.9)
I A3	217 (34.8)
I B	86 (13.8)
II A	25 (4.0)
贴壁成分 [例 (%)]	394 (63.1)
浸润性成分 (mm, $\bar{x}\pm s$)	14.76±9.71
病理分期 [pT (i), 例 (%)]	
I A1	209 (33.5)
I A2	225 (36.1)
I A3	137 (22.0)
I B	39 (6.3)
II A	14 (2.2)
脉管癌栓 [例 (%)]	11 (1.8)
微乳头/实性成分 [例 (%)]	88 (14.1)
肺泡腔内播散 [例 (%)]	11 (1.8)
ALK 突变 [例 (%)]	39/494 (7.9)
EGFR 突变 [例 (%)]	167/210 (79.5)

IASLC: 国际肺癌研究协会。

三、不同分期的生存分析及秩相关分析

全队列患者的中位随访时间为43个月 (7~116个月)。分别绘制4个分期的DFS-KM曲线图。cT (t) 中5组患者的DFS时间上的差异具有统计学意义 ($P<0.001$)，pT (t)、pT (i) 和cT (i) 中5组患者的DFS时间上的差异并无统计学意义 (图7)。在各分期间的秩相关分析中，pT (t) 与pT (i) 的相关性有统计学意义 ($R=0.658, P<0.001$)，pT (i) 与cT (i) 相关性有统计学意义 ($R=0.529, P<0.001$)，cT (t) 和cT (i) 相关性有统计学意义 ($R=0.787, P<0.001$, 表5, 图8)。

表3 病理分期pT重新评估情况

pT (i)	pT (t)				
	I A1 (n=22)	I A2 (n=274)	I A3 (n=217)	I B (n=86)	II A (n=25)
I A1 (n=209)	22	134 (48.9%)	37 (17.1%)	14 (16.3%)	2 (8%)
I A2 (n=225)	0	140	73 (33.6%)	12 (14%)	0
I A3 (n=137)	0	0	107	28 (32.6%)	2 (8%)
I B (n=39)	0	0	0	32	7 (28%)
II A (n=14)	0	0	0	0	14

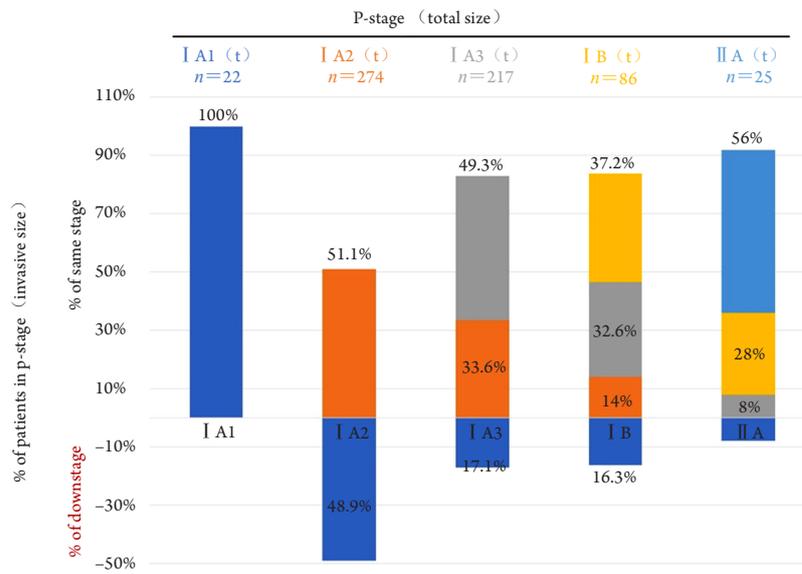


图3 病理分期pT重新评估后未降期和降期情况

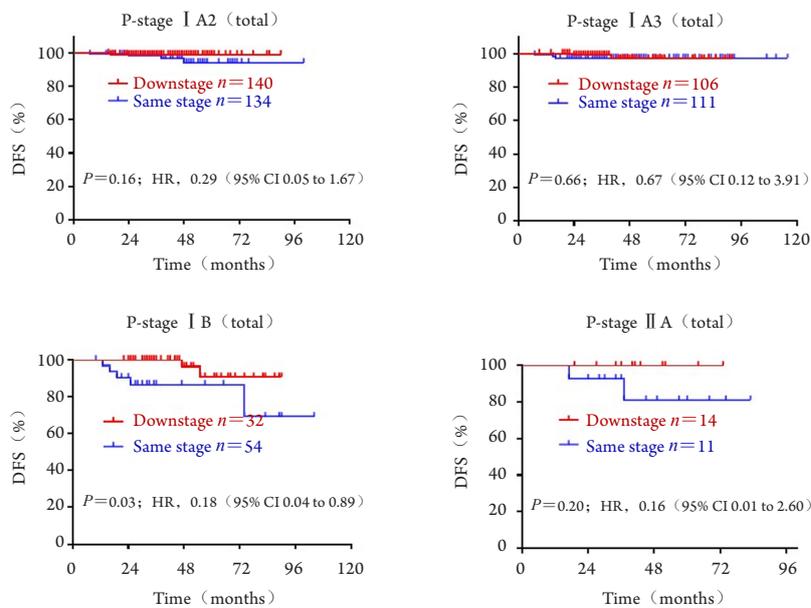


图4 病理分期pT重新评估后未降期和降期患者的DFS曲线

表4 临床分期cT重新评估情况

cT (i)	cT (t)				
	I A1 (n=0)	I A2 (n=186)	I A3 (n=191)	I B (n=192)	II A (n=55)
I A1 (n=152)	0	112 (60.2%)	37 (19.4%)	3 (1.6%)	0
I A2 (n=213)	0	74	107 (56%)	30 (15.6%)	2 (3.6%)
I A3 (n=152)	0	0	47	96 (50%)	9 (16.4%)
I B (n=95)	0	0	0	63	32 (58.2%)
II A (n=12)	0	0	0	0	12

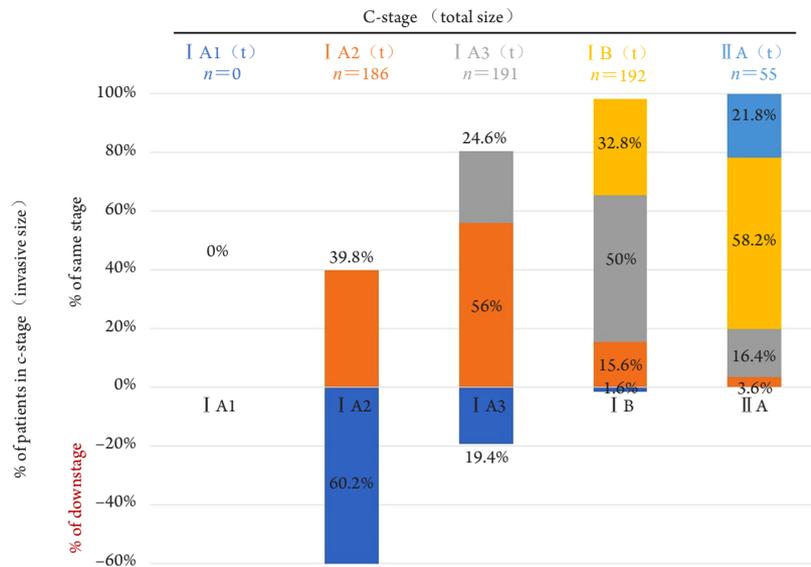


图5 临床分期cT重新评估后未降期和降期情况

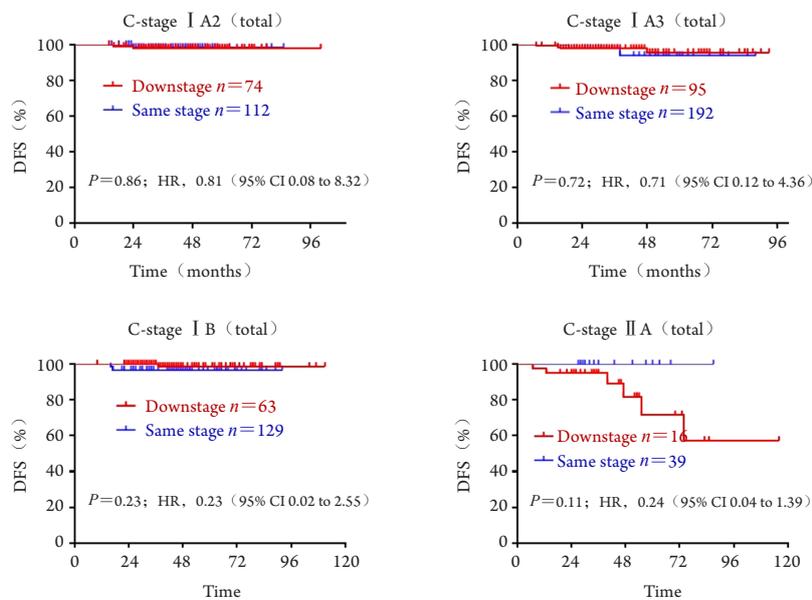


图6 临床分期cT重新评估后未降期和降期患者的DFS曲线

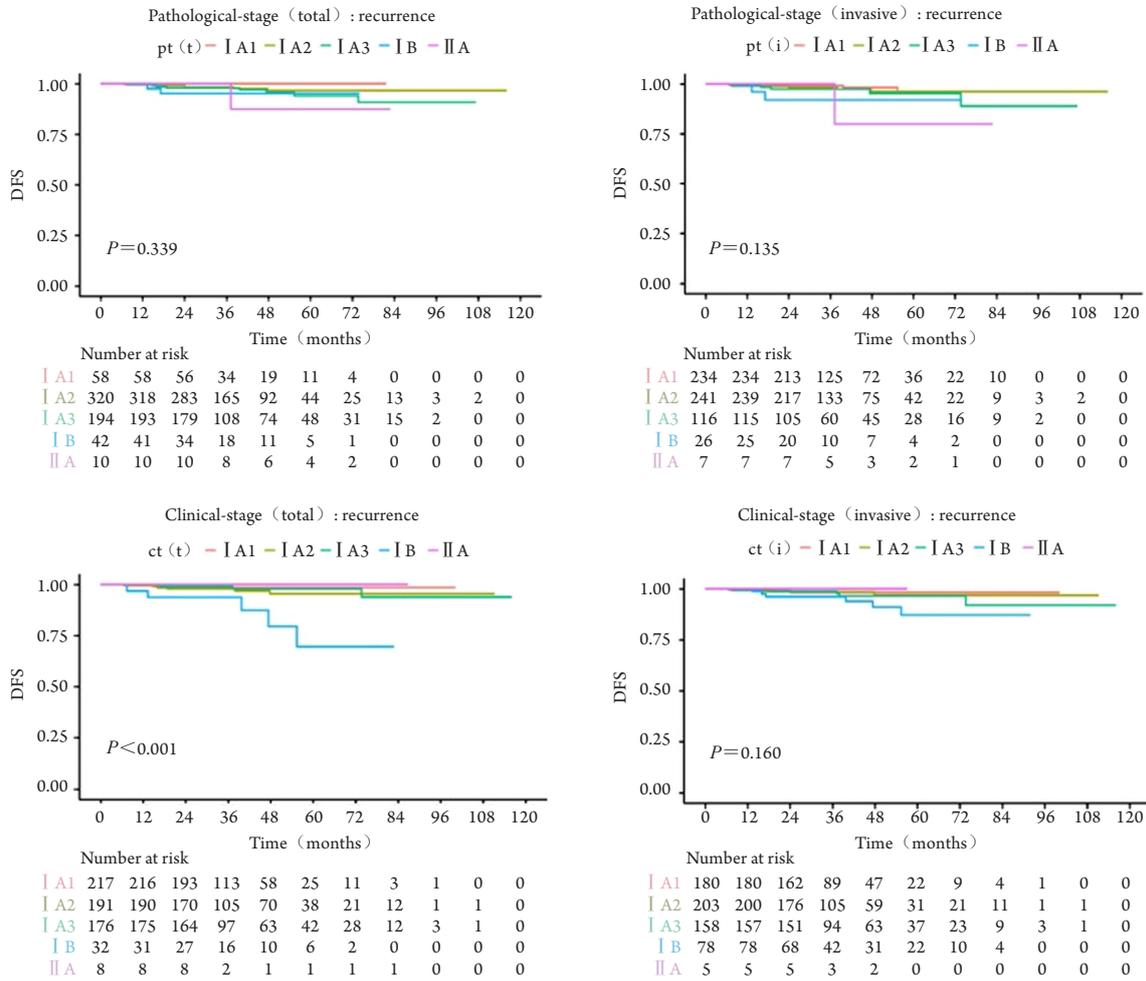


图7 不同分期方法下的亚实性结节DFS-KM曲线

表5 不同分期的Spearman秩相关分析

	pT (t)	pT (i)	cT (t)	cT (i)
pT (t)	1	0.658 ^{<0.001}	0.682 ^{<0.001}	0.670 ^{<0.001}
pT (i)		1	0.484 ^{<0.001}	0.529 ^{<0.001}
cT (t)			1	0.787 ^{<0.001}
cT (i)				1

四、不同分期对预后预测价值的比较

采用DeLong检验计算并分别比较4个分期指标对DFS的预测价值。患者的DFS，以cT (i)为对照，各组的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。此外pT (i)的预后价值最好，C指数为0.644；cT (i)的预后价值最差，C指数为0.591 (表6)。

五、亚实性结节的DFS多因素分析

采用单因素COX比例风险模型筛选DFS的可能影响因素，经多因素COX比例风险模型结果发现，病理直径、病理浸润成分、影像学实性成分、肿瘤标志物阳性、CTR对患者DFS的影响仍具有统计学意义 ($P<0.05$, 表7)。

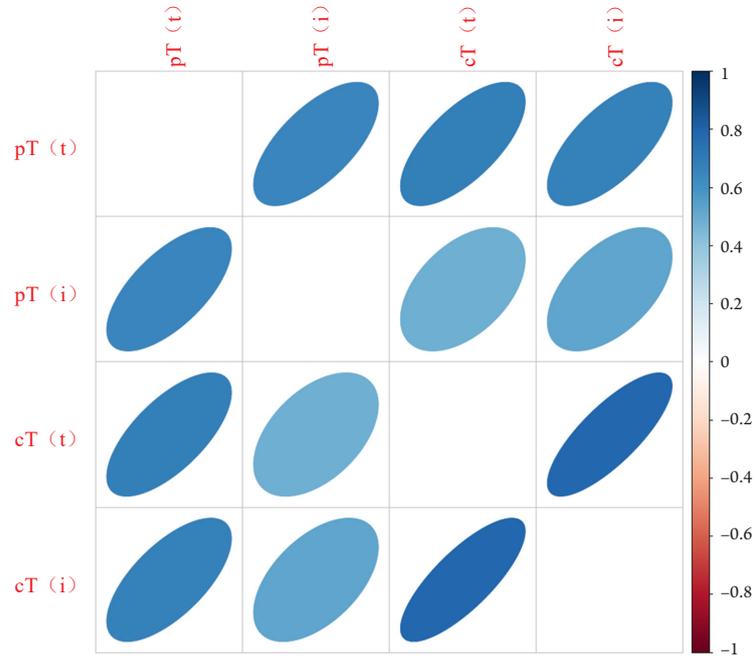


图8 不同分期的秩相关热图

表6 不同分期对预后预测价值的比较

预测变量	C指数 (95%CI)	P值
pT (t)	0.620 (0.495~0.744)	0.495
pT (i)	0.644 (0.509~0.779)	0.226
cT (t)	0.592 (0.449~0.735)	0.973
cT (i)	0.591 (0.442~0.740)	Reference

表7 亚实性结节的DFS多因素分析

变量	β	SE	Z	P值	HR (95%CI)
年龄	0.05	0.03	1.68	0.093	1.05 (0.99~1.11)
pT (t)	0.05	0.02	2.16	0.031	1.06 (1.01~1.11)
pT (i)	0.04	0.02	2.03	0.042	1.04 (1.01~1.09)
cT (t)	0.04	0.02	1.91	0.057	1.04 (1.00~1.09)
cT (i)	0.05	0.02	2.14	0.032	1.05 (1.01~1.10)
CEA异常					
0					Ref
1	1.77	0.75	2.35	0.019	5.90 (1.35~25.82)
微乳头/实性成分					
0					Ref
1	1.01	0.53	1.92	0.055	2.75 (0.98~7.75)
胸膜浸润					
0					Ref
1	1.01	0.53	1.91	0.056	2.73 (0.97~7.67)
肺泡腔内播散					
0					Ref
1	1.74	1.04	1.67	0.096	5.69 (0.74~44.06)
实性成分比值	3.04	1.43	2.13	0.033	20.81 (1.27~340.63)

DFS: 无病生存期; CEA: 癌胚抗原。

讨 论

本研究结果显示,在以亚实性结节为特征的肺腺癌患者中,病理浸润性成分的T分期pT(i)较肿瘤直径的T分期pT(t)对DFS更有预测价值,影像学实性成分和病理学的浸润性成分存在中等强度的相关性。该研究是目前为数不多仅纳入亚实性结节对比4种不同分期方法的研究。

低剂量CT的广泛应用使得以PSN为特征的肺腺癌检出率增高^[14]。既往研究证实含有GGO成分的肺结节的预后比纯实性结节更好,其早期淋巴结转移概率低、复发风险低^[15-18]。对于这部分患者如何进行术后病理T分期评估,多项研究^[5,9,11,19]发现浸润性成分可能是比肿瘤直径更好的生存预测标志,并推动IASLC协会在第8版TNM的亚实性结节T分期方案中做出肿瘤大小如何测量的推荐,即虽然临床实践存在不一致性,无论贴壁生长成分的大小和范围,建议浸润性成分作为所有肿瘤病理大小的T分期依据^[4]。纯贴壁生长型腺癌的患者与MIA一样,生存率几乎达到100%^[20-22]。本研究中用浸润性成分重新评估病理分期pT后发现187例(30%)从原分期降期为预后更好的pT I A1(i),且在原病理分期pT I B(t)的86例患者中,未降期的PSN患者(54例)与降期的32例患者DFS有显著差异,说明以浸润性成分为分期依据的降期患者复发率更低,而以肿瘤最大径作为T分期pT(t)并不能区分这细微的差别。这与Kameda等^[12]的研究结果相似,不同的是Kameda等^[12]的研究在pT II A期患者中观察到这种差异,这可能与本研究中这部分患者样本量较低有关,且本研究的随访时间偏短,DFS事件还不多。为进一步明确pT(t)和pT(i)的不同预后分辨能力,本研究采用DeLong检验计算C指数也发现两者的差异,pT(i)的C指数(0.644)大于pT(t)的0.620,该方法同样也得到其他研究的佐证^[23]。另一方面,4~5 cm的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者是在第8版TNM分期发布后上调为II A期才有明确的术后辅助治疗建议。但IB期NSCLC患者,包括国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南在内的多个专家共识均未给明确术后辅助治疗的推荐^[22-24],除非合并高危因素^[25]。基

于本研究结果,对于以PSN为特征的肺腺癌IB和II A期患者,推测以浸润性成分大小作为术后辅助治疗的分期选择依据,或许有不同的发现,后续将扩大样本量进一步研究这部分患者的术后辅助治疗问题。

已有多项研究关注PSN的影像学 and 病理相关性^[11,15,26], Aokage等^[15]的研究纳入1 792例I~IV期的NSCLC患者,发现薄层CT上的实性成分和病理的浸润性成分呈强相关性, Pearson *r*值达到0.83,认为在临床实践中可根据术前CT的实性成分来预测病理浸润性成分的大小。本研究利用Spearman秩相关来分析不同分期方法的相关性,发现pT(i)和cT(i)的*r*值为0.529,中等强度相关,虽有统计学差异,但低于强相关的标准区间(0.6~0.8),也小于前述研究。推测可能原因为:第一,本研究纳入的人群均为PSN(624例),而前述研究中含有GGO成分的肺结节仅473例(26%)。尽管有福尔马林标本固定液的影响,纯实性结节的影像学大小与病理大小之间差异仍较小,而且有时候肺癌组织周边非肿瘤成分(纤维化、机化性肺炎等)也会被认为是肿瘤组织从而导致大体病理测量大于实际。但亚实性结节在标本处理过程中因脱水等原因会更容易变小,导致二者之间差异变大。第二,本研究入组时排除了CTR≤0.25以及结节大小≤10 mm的患者,考虑是日本JCOG0201研究^[27]结果已证实影像学CTR≤0.25的2 cm以下结节为非浸润性结节。有研究^[28]认为影像学结节大小和病理肿瘤直径的差异主要在于贴壁生长成分的缩小,因此本研究结果更能代表PSN的cT(i)与pT(i)之间的相关性。另外,本研究用影像学实性成分重新评估cT后发现152例(24.4%)从原分期降期为pT I A1(i),在cT I A2(t)、cT I A3(t)、cT I B(t)和cT II A(t)中未降期的GGOs患者和降期的DFS均未见显著差异,采用DeLong检验计算cT(t)和cT(i)对预后预测的C指数分别为0.592和0.591,低于pT(i)的预后价值(0.644)。也相互印证地反映出影像学的PSN直径和实性成分大小对预后的预测能力有限。虽然在4种不同分期方法下的亚实性结节DFS-KM曲线中cT(t)有统计学差异,但也仅限于IB期患者DFS事件的异军突起。

虽然IASLC协会早在2016年就推荐病理浸润性成分作为病理T分期的依据,但在临床实践中还是遇到许多挑战和困难。第一,贴壁生长成分和浸润性成分鉴别的可重复性,典型病例的鉴别卡帕值可能为0.55~0.94^[29-32],而疑难病例中可能只有0.08^[29],鉴别贴壁生长成分和腺泡型或者乳头型时常很困难^[30],甚至特殊情况下鉴别贴壁生长成分和非肿瘤成分(纤维疤痕、炎症等)需要多位病理医生商量^[33]。第二,如何测量浸润性成分的大小,本研究采用大体病理肿瘤最大径乘浸润性成分的比例,该方法也是较为常用的方法,而真实世界中部分腺癌的浸润性成分是多灶性,可能需要在显微镜下测量。第三,pT(t)的测量,多数情况下是用标尺沿着大体标本下肿瘤的三维测量(长、宽、高),但由于标本在没有气体和血液等介质存在后萎缩,肿瘤直径会变小,多项研究^[15,34]认为相比影像学的结节直径,大体肿瘤直径在石蜡固定后被严重低估,尤其是针对以贴壁生长型为主或GGO成分为主的PSN,因此有研究^[29]采用大体病理标本注射生理盐水和充气法还原肿瘤的实际大小,但在临床实践中很少采用,人力耗费大,尤其在较大的胸科中心,病理科面对的肺癌病理标本量巨大。第四,部分肿瘤边界存在脉管癌栓和肺泡腔内播散(spread through air space, STAS),这两个是NSCLC患者复发的高危因素,在大体标本下无法辨认,只能通过显微镜下识别,因此这部分患者的肿瘤直径可能还需要在高倍镜下再测量。

本研究存在以下几点局限性:首先,这是一个单中心的回顾性研究,病例的选择偏移无法避免;其次,入组患者的影像学评估仅由胸外科主治医师申磊磊和放射科高年资主治医师完成,而病理学评估由解放军总医院病理科两位医生完成,观察者之间和观察者内的可重复性检验没有评估;最后,本研究的随访时间较短,DFS事件较少(18/624),对于早期肺腺癌患者来说复发时间未到,虽然IB期和IIA期患者的生存曲线有分开趋势,但DFS无法显示出统计学差异,数据尚不完全成熟。因此,后续将继续扩大样本量,延长随访时间,并进行观察者之间和观察者内的可重复性工作评估,为该研究结果反复验证。

综上所述,在以亚实性结节为特征的肺腺癌

患者中,pT(i)比pT(t)对无疾病生存期更有预测价值。cT(i)和pT(i)存在中等强度的相关性,但其预测预后价值偏低。

参 考 文 献

- Zhang J, Gold KA, Lin HY, et al. Relationship between tumor size and survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (4): 682-690.
- Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic significance of tumor size in patients with stage III non-small-cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) survey from 1998 to 2003[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7 (10): 1479-1484.
- Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (8): 1204-1223.
- Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (7): 990-1003.
- Moon Y. Is the size of the lepidic component negligible when measuring the size of the tumor to determine the stage of lung adenocarcinoma?[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13 (3): 1434-1444.
- Tsutani Y, Miyata Y, Mimae T, et al. The prognostic role of pathologic invasive component size, excluding lepidic growth, in stage I lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146 (3): 580-585.
- Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Prognostic significance of using solid versus whole tumor size on high-resolution computed tomography for predicting pathologic malignant grade of tumors in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143 (3): 607-612.
- Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (7): 1109-1121.
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (3): 362-387.

- 10 Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification[J]. *Chest*,2017,151 (1): 193-203.
- 11 Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, et al. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society[J]. *Radiology*,2017,285 (2): 584-600.
- 12 Kameda K, Eguchi T, Lu S, et al. Implications of the Eighth Edition of the TNM Proposal: Invasive Versus Total Tumor Size for the T Descriptor in Pathologic Stage I-IIA Lung Adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*,2018,13 (12): 1919-1929.
- 13 Aokage K, Miyoshi T, Ishii G, et al. Clinical and Pathological Staging Validation in the Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer: Correlation between Solid Size on Thin-Section Computed Tomography and Invasive Size in Pathological Findings in the New T Classification[J]. *J Thorac Oncol*,2017,12 (9): 1403-1412.
- 14 Shen L, Lin J, Wang B, et al. Computed tomography findings, clinicopathological features, genetic characteristics and prognosis of in situ and minimally invasive lung adenocarcinomas[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*,2019,39 (9): 1107-1112.
- 15 Aokage K, Miyoshi T, Ishii G, et al. Influence of Ground Glass Opacity and the Corresponding Pathological Findings on Survival in Patients with Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*,2018,13 (4): 533-542.
- 16 Fu F, Zhang Y, Wen Z, 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.
- 17 Kim H, Goo JM, Kim YT, et al. Validation of the Eighth Edition Clinical T Categorization System for Clinical Stage IA, Resected Lung Adenocarcinomas: Prognostic Implications of the Ground-Glass Opacity Component[J]. *J Thorac Oncol*,2020,15 (4): 580-588.
- 18 Hattori A, Hirayama S, Matsunaga T, et al. Distinct Clinicopathologic Characteristics and Prognosis Based on the Presence of Ground Glass Opacity Component in Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*,2019,14 (2): 265-275.
- 19 Hwang EJ, Park CM, Ryu Y, et al. Pulmonary adenocarcinomas appearing as part-solid ground-glass nodules: is measuring solid component size a better prognostic indicator?[J]. *Eur Radiol*, 2015,25 (2): 558-567.
- 20 Li D, Deng C, Wang S, et al. Ten-Year Follow-up Results of Pure Ground-Glass Opacity-Featured Lung Adenocarcinomas After Surgery[J]. *Ann Thorac Surg*,2023,116 (2): 230-237.
- 21 Park S, Lee SM, Choe J, et al. Recurrence Patterns and Patient Outcomes in Resected Lung Adenocarcinoma Differ according to Ground-Glass Opacity at CT[J]. *Radiology*,2023,307 (3): e222422.
- 22 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版)[J]. *中华医学杂志*,2022,102 (23): 1706-1740.
- 23 Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*,2017,35 (25): 2960-2974.
- 24 Remon J, Soria JC, Peters S, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy[J]. *Ann Oncol*,2021,32 (12): 1637-1642.
- 25 Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2022,20 (5): 497-530.
- 26 Lee G, Lee HY, Jeong JY, et al. Clinical impact of minimal micropapillary pattern in invasive lung adenocarcinoma: prognostic significance and survival outcomes[J]. *Am J Surg Pathol*,2015,39 (5): 660-666.
- 27 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.
- 28 Isaka T, Yokose T, Ito H, et al. Comparison between CT tumor size and pathological tumor size in frozen section examinations of lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*,2014,85 (1): 40-46.
- 29 Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study[J]. *Mod Pathol*,2012,25 (12): 1574-1583.
- 30 Warth A, Cortis J, Fink L, et al. Training increases concordance in classifying pulmonary adenocarcinomas according to the novel IASLC/ATS/ERS classification[J]. *Virchows Arch*,2012,461 (2): 185-193.
- 31 Boland JM, Froemming AT, Wampfler JA, et al. Adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and invasive pulmonary adenocarcinoma—analysis of interobserver agreement, survival, radiographic characteristics, and gross pathology in 296 nodules[J]. *Human Pathol*,2016,51: 41-50.
- 32 Duhig EE, Dettrick A, Godbolt DB, et al. Mitosis trumps

- T stage and proposed international association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society classification for prognostic value in resected stage 1 lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10 (4): 673-681.
- 33 Borczuk AC. Assessment of invasion in lung adenocarcinoma classification, including adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma[J]. Mod Pathol, 2012, 25 Suppl 1: S1-10.
- 34 Lampen-Sachar K, Zhao B, Zheng J, et al. Correlation between tumor measurement on Computed Tomography and resected specimen size in lung adenocarcinomas[J]. Lung Cancer, 2012, 75 (3): 332-335.
(收稿: 2023-11-07; 修回: 2023-12-12; 接受: 2024-02-05)
(本文编辑: 丁玮)
- 申磊磊, 刘有, 宁浩勇, 等. 第8版肺癌TNM分期亚实性结节T分期建议方案的验证[J/OL]. 中华胸部外科电子杂志, 2024, 11 (1): 40-52.