

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.004

◆ 校庆约稿 ◆



李为民

专家简介

李为民(1964 -),男,教育部长江学者,教授,博士研究生导师,四川大学华西临床医学院/华西医院院长。1983年毕业于川北医学院。中华医学会理事、中华医学会呼吸病学分会副主任委员,中国医师协会副会长,四川省医学会呼吸专委会主任委员等。一直致力于呼吸系统疾病的临床、教学及科研工作,尤其在肺癌及呼吸系统感染的基础与临床研究方面进行了持续而深入的创新研究,创立了“确立高危、规范筛查、系统评估、精准诊断”的肺癌早诊系列技术,使手术可治愈的早期肺癌(IA1期)诊断率提高10倍至11.82%(全球仅1.1%)。从事教学工作至今近30年,主持各级科研课题30余项,包括国家自然科学基金重点项目/面上项目、国家科技部重大专项等,发表论文240余篇,其中SCI收录100余篇,包括Cell、Chest、Cancer Research、Clin Cancer Res等杂志。研究成果以第一完成人获四川省科技进步一等奖、全国创新争先奖、吴阶平-保罗·杨森医学药学奖。

磨玻璃样同时多原发肺癌的临床病理特征及预后研究

罗汶鑫^{1*}, 王涛^{2*}, 汪周峰¹, 杨澜¹, 李为民¹

(1. 四川大学华西医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610041; 2. 遵义医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 贵州 遵义 563000)

【摘要】目的: 探讨影像表现为多发磨玻璃样病灶的同时多原发肺癌(sMPLC)患者的临床病理特征及预后。**方法:** 选取502例sMPLC患者为研究对象,根据癌灶影像特征分为磨玻璃样组(所有癌肿均为磨玻璃样病灶, $n=254$)和实性组(存在一个或一个以上的实性病灶, $n=248$)。比较两组患者临床病理特征、总体生存期(OS),分析sMPLC的预后因素。**结果:** 磨玻璃样组中女性、非吸烟者比例高于实性组($P<0.05$),且确诊时年龄小于实性组($P<0.05$),相同类型腺癌的比例高于实性组($P<0.05$)。磨玻璃样组患者脏层胸膜侵犯和淋巴结转移的比例均低于实性组($P<0.05$)。磨玻璃样组患者OS优于实性组($P<0.05$)。Cox多因素生存分析发现,吸烟史($HR=6.896, P=0.035$)、既往恶性肿瘤病史($HR=3.107, P=0.047$)和脏层胸膜侵犯($HR=2.489, P=0.038$)是sMPLC患者预后不良的独立危险因素。**结论:** 磨玻璃样同时多原发肺癌患者具有独特的临床病理特征,即倾向于女性、非吸烟者,发病年龄较小,均为多发腺癌,且通过外科手术治疗预后较好。

【关键词】 同时;多原发肺癌;磨玻璃;临床病理特征;预后

【中图分类号】 R563;R734.2 **【文献标志码】** A

Clinicopathological characteristics and prognosis of ground-glass synchronous multiple primary lung cancer

LUO Wen-xin¹, WANG Tao^{2*}, WANG Zhou-feng¹, YANG Lan¹, LI Wei-min¹

(1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the clinicopathological features and prognosis of patients with synchronous multiple primary lung cancer (sMPLC) manifesting as ground-glass lesion on CT scan. **Methods:** We retrospectively reviewed and analyzed 502 consecutive patients who were diagnosed with sMPLC. The included patients were classified into two groups according to the radiological feature of the tumors: ground-glass group (all tumors being ground-glass lesions, $n=254$) and solid group (one or more tumor being solid le-

基金项目: 四川大学肺癌早诊早治体系的研究与应用项目(ZYJC18001);四川大学专职博士后研发基金项目(20826041E4072);四川大学华西医院专职博士后研发基金项目(2020HXBH082)

作者简介: 罗汶鑫(1989 -),女,主治医师。E-mail:wexin8905@163.com。王涛(1982 -),男,副主任医师。E-mail:wangzi125@163.com。*为共同第一作者。

通讯作者: 李为民。E-mail:weimin003@163.com

tion, $n = 248$). The clinicopathological features and overall survival (OS) of the two groups were compared, and the prognostic factors of sMPLC were analyzed. **Results:** More females and never-smokers existed in ground-glass group than in solid group ($P < 0.05$). Patients in ground-glass group were significantly younger than those in solid group ($P < 0.05$), the proportion of the same type of adenocarcinoma was higher than that in the solid group ($P < 0.05$). The frequencies of visceral pleural invasion and lymphatic metastasis were both lower in ground-glass group than those in solid group ($P < 0.05$). The overall survival (OS) of patients in the ground-glass group was significantly better than those in solid group ($P < 0.05$). Cox multivariate analyses revealed that smoking history (HR = 6.896, $P = 0.035$), previous cancer history (HR = 3.107, $P = 0.047$) and visceral pleural invasion (HR = 2.489, $P = 0.038$) were strong independent risk factors for worse OS in sMPLC. **Conclusion:** sMPLC patients with ground-glass have unique clinicopathological characteristics, they tend to be female and never-smokers, the age of onset is younger, they are all multiple adenocarcinoma, and the prognosis is better after surgical treatment.

[Key words] Synchronous; Multiple primary lung cancers; Ground-glass; Clinicopathological features; Prognosis

多原发肺癌的概念最早于1924年由Beyreuther提出^[1],指同一患者肺内不同部位同时或先后发生两个或两个以上原发性恶性肿瘤^[2]。根据各癌肿发生时间的关系,分为同时多原发肺癌(synchronous multiple primary lung cancer, sMPLC)和异时多原发肺癌。近年来,随着低剂量螺旋CT筛查肺癌的普及、影像学技术的进步以及医务人员对该疾病认识的提高,sMPLC特别是影像表现为多发磨玻璃样病灶的sMPLC发病率明显上升。研究^[3]发现,在手术治疗肺癌患者中约15%的患者存在两个或两个以上肺癌病灶,可以是相互独立的多原发肺癌,亦或是肺癌伴肺内转移,预后差异显著,但鉴别诊断却有一定难度。目前,临床上使用的最为广泛的多原发肺癌诊断标准有1975年Martini和Melamed首次提出的多原发肺癌诊断标准和2014年美国胸科医师学会(the american college of chest physicians, ACCP)制定发布的多原发肺癌诊断标准^[1,4]。另外,国际肺癌研究协会(the international association for the study of lung cancer, IASLC)在第8版TNM分类标准中提出,表现为多发磨玻璃结节或多发贴壁型腺癌的肺癌应被视为独立的一类多发肺癌亚群^[5]。然而,目前sMPLC,特别是磨玻璃样sMPLC,其临床病理特征和预后尚未完全阐明。本研究通过对比磨玻璃样患者和实性sMPLC患者的临床病理特征及总体生存期(overall survival, OS),旨在探讨磨玻璃样sMPLC患者的临床病理特征及预后,为临床上更精准的处理该疾病提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2009年1月年至2018年12月于四川大学华西医院接受手术治疗的502例同时多原发肺癌患者为研究对象,根据癌灶影像特征^[6-7]分为磨玻璃样组(所有癌肿均为磨玻璃样病灶, $n = 254$)和实性组(存在一个或一个以上的实性病灶, $n = 248$)。纳入标准:(1)组织学类型不同;(2)组织学类型相

同时,肿瘤位于不同肺叶,且无N2、N3淋巴结转移及远处转移。排除标准:(1)非我院首诊患者;(2)临床病理资料不完整。

1.2 方法

1.2.1 临床病理资料收集 通过四川大学华西医院电子病历系统收集患者的临床病理信息,包括人口学信息(年龄、性别、吸烟史、恶性肿瘤家族史、既往恶性肿瘤病史)、影像信息(肿瘤个数、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤密度)、病理诊断信息(病理类型、脏层胸膜受累、淋巴结转移)、基因突变信息及治疗方式。非吸烟肺癌的定义为肺癌患者终生吸烟数量未超过100支^[8]。病理分型依据WHO肺肿瘤分类标准,将肺癌分为腺癌、鳞癌和其他类型(腺鳞癌、大细胞癌、小细胞癌等)^[9]。

1.2.2 基因突变检测 通过收集患者的肿瘤组织样本,行多基因panel高通量测序(8基因panel或56基因panel,人多基因突变检测通用试剂盒,燃石医学,中国广州),所检测基因包括8个常见非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)驱动基因(*EGFR*、*ALK*、*RET*、*BRAF*、*KRAS*、*ROS1*、*MET*及*ERBB2*)。

1.2.3 预后随访 通过查阅电子病历系统或电话对患者进行预后随访。随访时间起于确诊为sMPLC的日期,止于2020年1月31日或死亡日期。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以中位数(范围)表示,采用Kruskal-Wallis秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制,并行Log-rank检验;单因素和多因素生存分析采用Cox比例风险回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较

2009年1月年至2018年12月于四川大学华

西医院接受手术治疗的肺癌患者共有 15 230 例,其中同时存在两个或两个以上肺癌病灶的患者有 753 例,占同期手术肺癌患者的 4.9%。在 753 例多发肺癌患者中,最终纳入 sMPLC 患者 502 例(3.3%)。sMPLC 患者的诊断时年龄范围为 28 ~ 80 岁,中位年龄为 59 岁。大多数患者为女性(63.8%, 320/502)和非吸烟者(76.5%, 384/502)。有恶性肿瘤家族史者 106 例(21.1%),其中有肺癌家族史 55 例(11.0%)。既往恶性肿瘤病史阳性患者有 40 例(8.0%)。绝大多数患者(76.3%, 383/502)存在两个肺癌病灶,23.7% (119/502)的患者存在三个或三个以上肺癌病灶。10.3% (52/502)的患者肿瘤位于同一肺叶,58.6% (294/502)的患者肿瘤位于同侧不同肺叶,31.1% (156/502)的患者肿瘤位于对侧肺。磨玻璃样组中女性、非吸烟者的比例高于实性组($P < 0.05$),且年龄更小($P < 0.05$),更多患者存在恶性肿瘤家族史($P < 0.05$)。两组患者既往恶性肿瘤病史阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,磨玻璃样组患者存在三个或三个以上癌肿的比例高于实性组($P < 0.05$),且肿瘤更常分布在同一肺叶($P < 0.05$)。见图 1、图 2、图 3 及表 1。

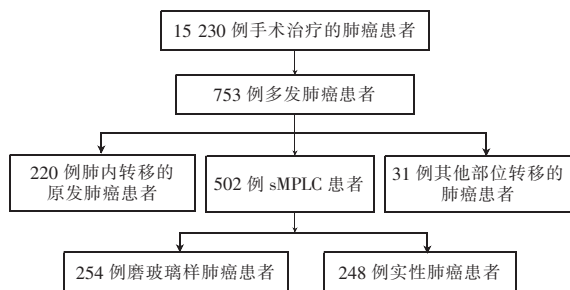


图 1 同时多原发肺癌的纳入与分组

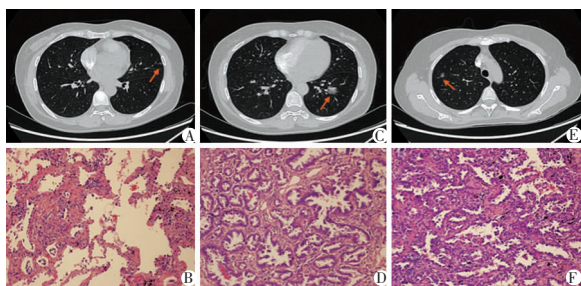


图 2 同时多原发肺癌影像与病理图像

患者,女性,55 岁。A. 胸部 CT 提示左肺上叶磨玻璃结节; B. 显微镜下见左肺上叶病灶为微浸润性腺癌 (HE×200); C. 胸部 CT 提示左肺下叶磨玻璃结节; D. 显微镜下见左肺下叶病灶为浸润性腺癌,乳头型为主(HE×200); E. 胸部 CT 提示右肺上叶磨玻璃结节; F. 显微镜下见右肺上叶病灶为浸润性腺癌,贴壁型为主(HE×200)。

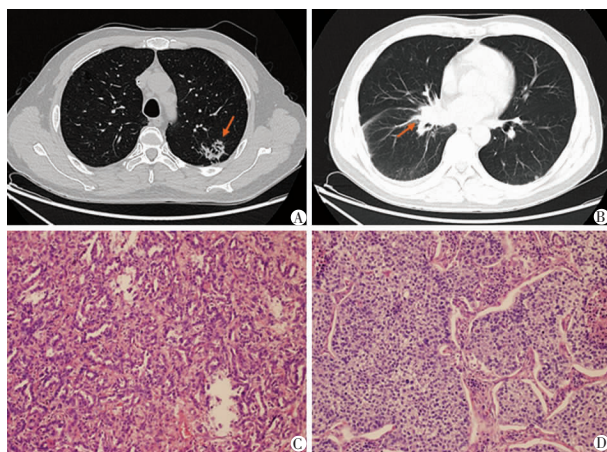


图 3 同时多原发肺癌影像与病理图像

患者,男性,64 岁。A. 胸部 CT 提示左肺上叶实性病灶; B. 胸部 CT 提示右肺下叶实性病灶; C. 显微镜下见左肺上叶病灶为浸润性腺癌,腺泡型为主(HE×200); D. 显微镜下见右肺下叶病灶为鳞状细胞癌(HE×200)。

表 1 两组患者患者临床特征比较[中位数(范围), n (%)]

临床特征	总例数(n=502)	磨玻璃样组(n=254)	实性组(n=248)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59(28~80)	54(28~77)	62(34~80)	49.335	<0.001
性别				33.326	<0.001
男性	182(36.2)	61(24.0)	121(48.8)		
女性	320(63.8)	193(76.0)	127(51.2)		
吸烟史				47.407	<0.001
不吸烟	384(76.5)	227(89.4)	157(63.3)		
吸烟	118(23.5)	27(10.6)	91(36.7)		
恶性肿瘤家族史				4.193	0.040
有	106(21.1)	63(24.8)	43(17.3)		
无	396(78.9)	191(75.2)	205(82.7)		
既往恶性肿瘤病史				0.063	0.802
有	40(8.0)	21(8.3)	19(7.7)		
无	462(92.0)	233(91.7)	229(92.3)		
肿瘤个数				4.222	0.040
2	383(76.3)	184(72.4)	199(80.2)		
≥3	119(23.7)	70(27.6)	49(19.8)		
肿瘤部位				23.956	<0.001
同一肺叶	52(10.3)	43(16.9)	9(3.6)		
同侧不同肺叶	294(58.6)	139(54.7)	155(62.5)		
双侧肺叶	156(31.1)	72(28.3)	84(33.9)		

2.2 sMPLC 手术治疗及术后病理诊断比较

502 例 sMPLC 患者均接受根治性手术治疗。肿瘤位于同侧肺的 sMPLC 患者中绝大多数(94.5%, 327/346)实施同期手术,而肿瘤位于对侧肺的 sMPLC 患者中大部分(65.4%, 102/156)实施分期手术。两组患者中均大多数(80.1% 和 78.2%)采用电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)。两组患者中均很少(5.2% 和 7.7%)采用多肺叶切除术。术后经病理证实,磨玻璃样组相同类型腺癌比例高于实性组($P < 0.05$),且肿瘤的最大直径小于实性组($P < 0.05$)。另外,脏层胸膜侵犯和淋巴结转移在实性

组中更多见($P < 0.05$)。见表2及表3。

2.3 磨玻璃样组患者的分子基因特征

254例磨玻璃样 sMPLC 患者中,有7例患者的

所有手术切除的肿瘤病灶均进行了肺癌相关基因二代测序。所有患者的不同癌肿之间均表现出不同的基因突变模式。见表4。

表2 sMPLC 患者手术治疗情况比较[n(%)]

手术参数	总例数(n=502)	同侧肿瘤(n=346)	对侧肿瘤(n=156)	χ^2 值	P 值
手术时间				210.839	<0.001
单期	381(75.9)	327(94.5)	54(34.6)		
分期	121(24.1)	19(5.5)	102(65.4)		
手术途径				27.931	<0.001
开胸手术	88(17.5)	68(19.7)	20(12.8)		
VATS	399(79.5)	277(80.1)	122(78.2)		
开胸手术 + VATS	15(3.0)	1(0.2)	14(9.0)		
手术切除范围				7.226	0.027
多肺叶切除术	30(6.0)	18(5.2)	12(7.7)		
多亚肺叶切除术	224(44.6)	168(48.6)	56(35.9)		
肺叶切除术 + 亚肺叶切除术	248(49.4)	160(46.2)	88(56.4)		

表3 磨玻璃样组与实性组术后病理特征比较[中位数(范围),n(%)]

病理特征	总例数(n=502)	磨玻璃样组(n=254)	实性组(n=248)	χ^2 值	P 值
最大肿瘤直径(cm)	1.7(0.4~8.0)	1.2(0.4~5.2)	2.5(0.6~8.0)	143.076	<0.001
脏层胸膜侵犯				61.103	<0.001
有	101(20.1)	16(6.3)	85(34.3)		
无	401(79.9)	238(93.7)	163(65.7)		
淋巴结转移				32.679	<0.001
有	30(6.0)	0	30(12.1)		
无	472(94.0)	254(100.0)	218(87.9)		
病理类型				31.523	<0.001
相同	473(94.2)	254(100.0)	219(88.3)		
不同	29(5.8)	0	29(11.7)		
病理类型组合				46.944	<0.001
多发 LUAD	460(91.6)	254(100.0)	206(83.1)		
多发 LUSC	13(2.6)	0	13(5.2)		
LUAD + LUSC	21(4.2)	0	21(8.5)		
其它	8(1.6)	0	8		

LUAD:肺腺癌;LUSC:肺鳞癌。

表4 7例磨玻璃样 sMPLC 患者基因突变情况

患者及肿瘤编号	肿瘤位置	影像表现	组织学	p-N 阶段	p-M 阶段	分子改变	ACCP 分类
Pa1							
T1	LUL	GGN	MIA	N0	M0	EGFR p. L858R, MTOR p. L2427P	sMPLC
T2	RUL	GGN	IA(乳头型为主)	N0	M0	BRAF p. D594G, TSC1 剪接位点突变	
Pa2							
T1	LUL	GGN	IA(贴壁型为主)	N0	M0	WT	sMPLC
T2	LLL	GGN	IA(乳头型为主)	N0	M0	TSC1 剪接位点突变, ARAF 9del	
Pa3							
T1	RUL	GGN	MIA	N0	M0	WT	sMPLC
T2	LUL	GGN	MIA	N0	M0	EGFR p. L858R	
Pa4							
T1	RUL	GGN	MIA	N0	M0	EGFR p. S768I, EGFR p. V774M	sMPLC
T2	RLL	GGN	IA(贴壁型为主)	N0	M0	EGFR 19del	
Pa5							
T1	RUL	GGN	MIA	N0	M0	EGFR p. L858R	sMPLC
T2	RLL	GGN	IA(腺泡型为主)	N0	M0	EGFR 19del	
Pa6							
T1	RUL	GGN	MIA	N0	M0	EGFR p. L858R, TP53 p. C176W	sMPLC
T2	RLL	GGN	MIA	N0	M0	EGFR p. L858R	
Pa7							
T1	LUL	GGN	MIA	N0	M0	EGFR 19del, MET amp, RET del	sMPLC
T2	LLL	GGN	IA(贴壁型为主)	N0	M0	EGFR p. L858R	

LUL:左肺上叶;RUL:右肺上叶;LLL:左肺下叶;LUL:左肺上叶;GGN:ground glass nodule;MIA:微浸润性腺癌;IA:浸润性腺癌。

2.4 sMPLC 患者的预后分析

sMPLC 患者的平均随访时间为 (33.9 ± 19.1) 个月。sMPLC 患者的 1、3、5 年 OS 率分别为 98.5%、95.7% 和 87.9%。其中,磨玻璃样组患者的 1、3、5 年 OS 率分别为 100.0%、100.0% 和 96.0%,实性组患者的 1、3、5 年 OS 率分别为 97.2%、92.4% 和 83.4%,两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单因素分析显示,实性病灶、男性、吸烟史、既往恶性肿瘤病史、肿瘤最大直径、脏层胸膜侵犯、淋巴结转移、不同病理类型及肿瘤切除范围与 sMPLC 患者预后不良相关 ($P < 0.05$)。多因素分析显示,吸烟史、既往恶性肿瘤病史和脏层胸膜侵犯是 sMPLC 患者预后不良的独立危险因素。见图 4 及表 5。

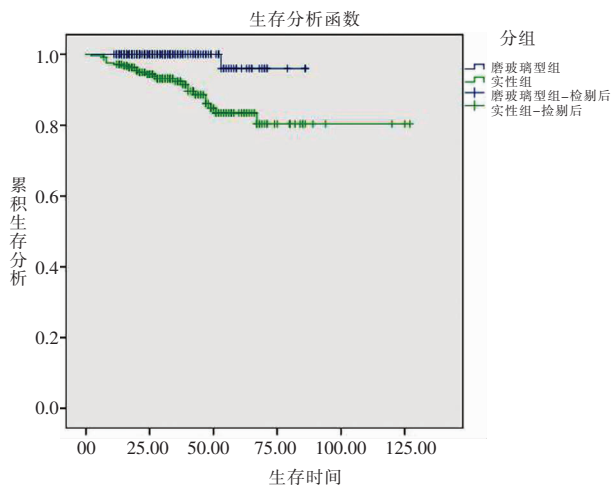


图 4 磨玻璃样组与实性组同时多原发肺癌的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 5 sMPLC 的预后因素分析

变量	单变量		多变量	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
组别(实性组 vs. 磨玻璃样组)	18.724(2.527 ~ 138.725)	0.004	5.783(0.693 ~ 48.250)	0.105
年龄(>60 vs. ≤60)	1.033(0.987 ~ 1.080)	0.161	—	—
性别(男性 vs. 女性)	3.094(1.378 ~ 6.948)	0.006	0.449(0.074 ~ 2.702)	0.382
吸烟史(吸烟 vs. 不吸烟)	5.599(2.491 ~ 12.584)	<0.001	6.896(1.149 ~ 41.374)	0.035
恶性肿瘤家族史(有 vs. 无)	0.651(0.224 ~ 1.891)	0.431	—	—
既往恶性肿瘤病史(有 vs. 无)	2.698(1.076 ~ 6.769)	0.034	3.107(1.014 ~ 9.524)	0.047
肿瘤个数(≥3 vs. 2)	1.068(0.428 ~ 2.668)	0.887	—	—
肿瘤部位(双侧 vs. 与同侧)	0.604(0.253 ~ 1.444)	0.604	—	—
最大肿瘤直径(>3 cm vs. ≤3 cm)	1.460(1.218 ~ 1.749)	<0.001	0.996(0.773 ~ 1.285)	0.978
脏层胸膜侵犯(有 vs. 无)	5.685(2.507 ~ 12.887)	<0.001	2.489(1.052 ~ 5.889)	0.038
淋巴结转移(有 vs. 无)	6.031(2.668 ~ 13.633)	<0.001	1.487(0.584 ~ 3.786)	0.406
病理类型(相同 vs. 不同)	6.882(2.983 ~ 15.876)	<0.001	1.958(0.729 ~ 5.263)	0.183
手术时间(两期 vs. 单期)	0.596(0.237 ~ 1.500)	0.272	—	—
手术途径(开胸/开胸 + VATS vs. VATS)	1.587(0.704 ~ 3.581)	0.266	—	—
手术切除范围(多肺叶切除/肺叶切除 + 亚肺叶切除 vs. 多亚肺叶切除)	3.449(1.183 ~ 10.058)	0.023	2.498(0.760 ~ 8.212)	0.132

3 讨论

近年来多原发肺癌的发病率明显升高,给临床医生带来了新的挑战。本研究回顾性分析华西医院 15 230 例手术肺癌患者,发现其中 sMPLC 占约 3.3%。既往文献^[10-12]报道,手术肺癌患者中 2.6% ~ 7.9% 的患者有 sMPLC,且呈增加趋势。外科手术治疗是目前治疗 sMPLC 的主要手段之一。本研究重点分析了接受手术治疗的 sMPLC,尤其是磨玻璃样 sMPLC 的临床病理、分子基因特征及预后

情况。

本研究发现,sMPLC 患者中磨玻璃样病灶多见,且磨玻璃样 sMPLC 具有独特的临床病理特征,超过一半(50.6%)的患者在 CT 扫描上表现为多发磨玻璃样病灶,与 Guo 等^[13]报道的结果一致。本研究还表明,与实性 sMPLC 不同,磨玻璃样 sMPLC 绝大多数发生于女性和不吸烟者,且往往发病年龄更小,诊断时的中位年龄仅为 54 岁。值得注意的是,在 ITALUNG 随机肺癌筛查^[14]试验中,低剂量 CT 筛查中发现 16 例多原发性肺癌,占 1 406 名筛查者的

0.43%。提示临床医生应重视多发磨玻璃病灶的诊治,需警惕 sMPLC 的可能性,特别是对于年轻、无吸烟史和女性者。

目前,已有多项研究证实了磨玻璃成分和磨玻璃结节在预测肺癌患者预后中的价值。Hattori 等^[15]发现,磨玻璃成分与 I 期 NSCLC 预后良好呈显著正相关,建议可考虑将磨玻璃成分的有无纳入作为 T 分期的重要参数。Fu 等^[16]也报道了 IA 期 NSCLC 中磨玻璃成分与预后之间的相关性。但磨玻璃成分对于 sMPLC 的预后预测价值少有报道。本研究证实,对于磨玻璃样 sMPLC,外科手术治疗可获得良好的预后,5 年 OS 率可达 96.0%,明显优于实性 sMPLC,提示磨玻璃样 sMPLC 不仅具有独特的临床病理特征,且通过外科手术治疗可获得较好的预后。而磨玻璃样多原发肺癌与实性多原发肺癌的肿瘤生物学行为是否有本质差异,还有待进一步深入研究。

非吸烟肺癌患者的预后优于吸烟患者,吸烟史已被认为是肺癌的一个预测因素^[17]。Zheng 等^[18]对 2289 名 NSCLC 患者进行了回顾性研究,发现 NSCLC 患者的无复发生存期(RFS)和 OS 明显长于吸烟者($P < 0.001$)。本研究发现,在 502 例接受手术切除的 sMPLC 患者中,吸烟史是一个显著的预后预测因素($HR = 6.896, P = 0.035$)。Liu 等^[19]总结了 122 例 sMPLC 手术患者,结果也发现,吸烟史是 sMPLC 患者 OS 的独立预后因素($HR = 5.021, P = 0.023$)。因此,发生在非吸烟者的 sMPLC 可能是一种特殊的疾病亚群,值得更多的研究和关注。

脏层胸膜侵犯已被认为是影响肺癌患者预后的侵袭性因素,并被认为是 TNM 分期的关键因素之一,因为存在脏层胸膜侵犯时,肿瘤应从 T1 上升至 T2。然而,脏层胸膜侵犯在不同肺癌亚群中的意义仍存在争议。Tian 等^[20]研究表明,脏层胸膜侵犯是根治切除的 pN0 NSCLC 的不良预后因素($P = 0.01$)。但在 Moon 等^[21]的研究中,脏层胸膜侵犯并不是肿瘤小于 3 cm 的 NSCLC 复发的独立危险因素($HR = 1.076, P = 0.886$)。本研究表明,与没有脏层胸膜侵犯的 sMPLC 相比,存在脏层胸膜侵犯的 sMPLC 的预后更差($HR = 2.489, P = 0.038$)。此外,与实性 sMPLC 相比,磨玻璃样 sMPLC 患者脏层胸膜侵犯发生率更低(6.3% vs. 34.3%, $P < 0.001$)。因此,对于 sMPLC 患者应谨慎评估脏层胸膜侵犯和 T 分期。

综上,磨玻璃样同时多原发肺癌患者具有独特的临床病理特征,即倾向于女性、非吸烟,发病年龄较小,均为多发腺癌。磨玻璃样同时多原发肺癌患

者可通过外科手术治疗获得较好的预后。

参考文献

- [1] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers[J]. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1975, 70(4): 606-612.
- [2] Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification[J]. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2016, 11(5): 639-650.
- [3] Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2016, 11(5): 651-665.
- [4] Kozower BD, Lamer JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2013, 143(5 Suppl): e369S-e399S.
- [5] Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposals for the Application of TNM Staging Rules to Lung Cancer Presenting as Multiple Nodules with Ground Glass or Lepidic Features or a Pneumonic Type of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification[J]. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2016, 11(5): 666-680.
- [6] Pedersen JH, Saghir Z, Wille MM, et al. Ground-Glass Opacity Lung Nodules in the Era of Lung Cancer CT Screening: Radiology, Pathology, and Clinical Management [J]. Oncology (Williston Park, N. Y.), 2016, 30(3): 266-274.
- [7] 张晓菊, 白莉, 金发光, 等. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763-771.
- [8] Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(10): 778-790.
- [9] Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification [J]. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2016, 11(2): 142-154.
- [10] Rostad H, Strand TE, Naalsund A, et al. Resected synchronous primary malignant lung tumors: a population-based study [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(1): 204-209.
- [11] Yu YC, Hsu PK, Yeh YC, et al. Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? [J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(6): 1966-1974.
- [12] De Leyn P, Moons J, Vansteenkiste J, et al. Survival after resection of synchronous bilateral lung cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg,

- 2008,34(6):1215-1222.
- [13] Guo H, Mao F, Zhang H, *et al.* Analysis on the Prognostic and Survival Factors of Synchronous Multiple Primary Lung Cancer [J]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*, 2017, 20(1):21-27.
- [14] Mascalchi M, Comin CE, Bertelli E, *et al.* Screen-detected multiple primary lung cancers in the ITALUNG trial [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(2):1058-1066.
- [15] Hattori A, Takamochi K, Oh S, *et al.* Prognostic Classification of Multiple Primary Lung Cancers Based on a Ground-Glass Opacity Component [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(2):420-427.
- [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] Casal-Mourino A, Valdes L, Barros-Dios JM, *et al.* Lung cancer survival among never smokers [J]. *Cancer Lett*, 2019, 451:142-149.
- [18] Zheng S, Wang R, Zhang Y, *et al.* Former smokers with non-small-cell lung cancers; a comprehensive investigation of clinicopathologic characteristics, oncogenic drivers, and prognosis [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8):2117-2125.
- [19] Liu M, He W, Yang J, *et al.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers; a retrospective analysis of 122 patients [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(6):1197-1204.
- [20] Tian D, Pei Y, Zheng Q, *et al.* Effect of visceral pleural invasion on the prognosis of patients with lymph node negative non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(2):97-105.
- [21] Moon Y, Park JK, Lee KY, *et al.* Lymphatic invasion is a more significant prognostic factor than visceral pleural invasion in non-small cell lung cancer with tumours of 3 cm or less [J]. *Respirology*, 2017, 22(6):1179-1184.