

非小细胞肺癌发生胸膜侵犯的研究进展

王莹, 迪吉*

青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月30日

摘要

脏层胸膜侵犯(visceral pleural invasion, VPI)是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的预后不良因素。据报道PLO (肿瘤位于胸膜下肺实质内或侵犯胸膜弹性层下的胸膜连接组织)肿瘤患者的5年总生存率, 显著高于PL1 (肿瘤侵犯超过脏层胸膜弹性层)肿瘤患者及PL2 (肿瘤侵及脏层胸膜表面)肿瘤患者, (75.9%) VS (63.6%) (54.1%)。因此准确诊断及积极治疗VPI对改善NSCLC患者的预后具有重要意义。目前临床上可以通过B超、CT检查等方法进行较好的预测, 组织学诊断成为VPI诊断的金标准。年龄、性别、淋巴结转移、病理类型、EGFR (+)被认为与VPI的发生具有相关性, 可以作为NSCLC患者发生VPI的风险因素。肺叶切除术加系统淋巴结清扫术是I期NSCLC患者的标准治疗方法, 但I期NSCLC患者是否需要辅助化疗尚存有争议。本文就VPI诊断、临床病理特征及治疗的研究现状作一综述。

关键词

NSCLC, VPI, 诊断, 临床病理特征, 预后

Research Progress of Pleural Invasion in Non-Small Cell Lung Cancer

Ying Wang, Ji Di*

Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 30th, 2022

Abstract

Visceral pleural invasion (VPI) was found to be a poor prognostic factor for NSCLC. It was reported that the 5-year overall survival rate of patients with PLO (tumor without pleural involvement beyond its elastic layer) tumor (75.9%) was significantly higher than that of patients with PL1

*通讯作者。

(tumor that invades beyond the elastic layer) tumor (63.6%) and PL2 (tumor that invades to the pleural surface) tumor (54.1%). Therefore, accurate diagnosis and active treatment of VPI are of significance to improving the prognosis of patients with NSCLC. At present, B-ultrasound, CT examination and other methods can be used in clinical prediction, histological diagnosis is the gold standard of VPI diagnosis. Age, gender, lymph node metastasis, pathological type and EGFR (+) are considered to be correlated with the occurrence of VPI and can be used as risk factors for the occurrence of VPI in NSCLC patients. Lobectomy plus systematic lymph node dissection is the standard treatment for patients with stage I NSCLC, but the need for adjuvant chemotherapy is controversial. This article reviews the current status of diagnosis, clinicopathological features and treatment of VPI.

Keywords

NSCLC, VPI, Diagnosis, Clinicopathological Characteristics, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前, 肺癌的发生率和死亡率均呈逐年上升趋势[1], 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC, 以下简称“肺癌”)约占肺癌总数 85% [2]。随着医学筛查方法的发展, 越来越多的早期 NSCLC 病例被诊断[3]。早期 NSCLC 的相关预后因素包括肿瘤大小、淋巴结转移、患者年龄等因素, 其中胸膜侵犯(visceral pleural invasion, VPI)也是重要的预后不良因素之一[4]。研究表明脏层胸膜受侵犯是 IB 期的独立不良预后因素[5]。在国际肺癌协会(The International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)肺癌第八版[6]的分期标准中, TNM 分期系统是评估肺癌预后的重要依据, 即使是最大径 ≤ 3 cm 的小肿瘤也是如此, 当发生脏层胸膜侵犯时, 肿瘤分期从 T1 提高到 T2, 肺癌分期从 IA 期(T1N0M0)提升到 IB 期(T2N0M0), 这是肺癌的一个关键的分期节点。辅助化疗常被用于 IB 期非小细胞肺癌完全切除的术后患者, 目前还没有充分的证据证明辅助化疗对 IA 期非小细胞肺癌患者有价值, 因此准确判断 VPI 是否存在, 对于 NSCLC 患者准确分期、决定治疗方案及判定预后具有十分关键的作用。

2. 脏层胸膜侵犯的检查方法

脏层胸膜由以下 4 层构成: 1) 间皮细胞层; 2) 间皮下结缔组织层; 3) 弹力纤维层; 4) 结缔组织层分隔弹力纤维和肺实质。目前, 临床上可以通过 B 超、CT 检查等方法进行较好的预测, 组织学诊断成为 VPI 诊断的金标准[7]。

2.1. 影像学诊断

诊断 VPI 的影像学方法包括 B 超、CT、MRI。1986 年, 吴怀申[8]等报道了在显示肿瘤与胸膜关系、肿瘤随呼吸移动方面 B 超对比 X 射线和 CT 的诊断率能达到 62%。B 超检查可观察到肿瘤前缘及脏层胸膜回声的改变, 以及肿瘤和脏层胸膜在呼吸运动时的情况[9]、周围型肺癌侵犯胸膜和胸壁时虽有部分特征性超声表现, 但由于呼吸运动、肿瘤位置、观察范围受到限制和观察者主观看法等因素的影响仍可导致误判。但是利用 B 超对贴近胸壁的肿物且疑有脏层胸膜或胸壁受侵的肺癌患者进行术前评估仍具有优

势。1985年又有学者[10]提出胸膜侵犯可以通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)进行预测, 其中指出当肿瘤与胸膜的位置关系不同时预测的方法及标准有所不同。肿瘤与胸膜直接相接时 VPI 存在的可能性较大, 此时可通过测量和计算相应 CT 图像上的指标进行预测[10] [11]。2021年 Onoda H 等[12]在对 CT 胸膜标记与周围型肺癌肺胸膜浸润的相关性研究中提出了一个新概念: 肿瘤与胸膜之间的弓形线性标记, 称作桥接标记。桥接标记的定义是一个平坦的扭曲的非小细胞肺癌肿瘤之间的拱形线性标记胸壁或叶间裂。在此篇文章中桥接标记诊断肺性胸膜侵犯的敏感性、特异性、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 88.9%、83.5%、83.7%、18.6%和 99.4%。最后结论显示桥接标记是内脏胸膜侵犯的独立预测因素。Glazer H S 等[10]通过以下三个方面使用 CT 来预测是否发生胸膜侵犯: ① 病灶与邻近胸膜是否形成钝角; ② 病灶与胸膜接触面的长度是否 $> 3 \text{ cm}$; ③ 胸膜增厚, 即病灶与胸膜之间形成明显的软组织平面。以上三项指标, 有两项或两项以上阳性指标诊断为胸膜侵犯, 无或仅有一项阳性指标诊断为无胸膜侵犯, 三项指标联合诊断的敏感度、特异度分别为 87%、59%, 而准确度仅为 68%。Hsu J S 等[13]一项用 CT 的胸膜标记来预测非邻近胸膜的非小细胞肺癌 VPI 的研究, 共纳入了 141 例 NSCLC 患者, 其中 44 例(31.2%)经病理分析证实发生了 VPI, 97 例(68.8%)无 VPI。胸膜标记分为 3 种类型(1 型, 一个或多个线状胸膜标记; 2 型, 一个或多个线状胸膜标记, 在胸膜末端有软组织成分; 3 型, 一个或多个软组织束状胸膜标记, 当有多个类型存在时, 优先分为 3 型、2 型和 1 型。结果显示无胸膜标记者无 VPI、2 型胸膜标记的存在与 VPI 有中度相关(准确性, 71%; 敏感性, 36.4%; 特异性, 92.8%)。1 型胸膜标记为排除 VPI 提供了微弱证据(阳性 LR, 0.38)。3 型胸膜标记表明发生 VPI 的可能性最小(LR 阳性, 1.68)。研究同样显示常规 CT 图像上的 2 型胸膜标记可提高非邻近胸膜 NSCLC 脏层胸膜侵犯早期诊断的准确性。在 CT 上当肿瘤与胸膜之间尚有肺组织间隔时常出现胸膜凹陷征, 其病理基础是肿瘤牵拉和局部胸膜增厚、粘连, 影像上表现为肿瘤远端与胸壁间线状影或小三角形影, 典型胸膜凹陷征对周围型肺癌有重要诊断价值, 这提示 CT 在诊断周围性肺癌中有特殊意义[14]。另有研究显示周围型肺癌出现胸膜凹陷征时胸膜侵犯率为 65.2%, 胸膜凹陷征诊断胸膜侵犯的敏感度、特异度和准确度分别为 83.3%、76.1%和 78.6% [15], 这进一步对早发现早诊断 VPI 作重要依据。除此之外, 肺癌 VPI 的诊断通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)也可以进行[16]。MRI 相比较于 CT, MRI 具有更好的多维扫描能力和更强的组织对比性, 对肺癌侵犯胸膜的评估更加有效。Akata [17]等采用呼吸动态显影 MRI 结合静态显影 MRI, 评估肺癌患者胸膜胸壁的侵犯。研究的标准如下: 当肿瘤侵犯脏层胸膜时, 肿瘤将随着呼吸与胸壁同步运动; 当肿瘤侵犯胸壁时, 肿瘤运动将收到胸壁的限制。对临床有参考意义。在肺癌侵犯胸壁的诊断中虽然有研究提示可能优于传统 CT, 但目前利用 MRI 针对 VPI 诊断方法在国内外均缺乏相应的研究, 尚需进一步研究。

2.2. 组织学诊断

在 1988 年肿瘤是否突破脏层胸膜弹性纤维层被作为肿瘤是否侵犯胸膜的重要依据, 病理诊断是肺癌胸膜侵犯的评判标准。弹力纤维染色可以明确弹力纤维层受侵与脏层胸膜表面受侵之间的关系[18]。弹性纤维染色在肺癌胸膜侵犯诊断中的意义: 弹性纤维层是脏层胸膜的重要解剖标志, 弹性纤维主要由弹力蛋白和微原纤维组成, 分布在肺泡间隔、皮下及大血管壁, 形成人肺泡结构主要的骨架, 在维持肺内支气管及肺泡的结构和功能中发挥重要作用。常规 HE 染色并不能完全识别脏层胸膜受侵。对脏层胸膜进行组织学诊断多使用维多利亚蓝染色法(EFS) [19], 该方法能很好地显示出组织中蓝黑色的弹性纤维成分。其原理是弹性纤维中某些部分与 elastin 染液中中间苯二酚的酚基形成氢键而使弹性纤维被染成蓝黑色。赵兰香[20]等分析了 EFs 染色与 HE 染色作为在胸膜侵犯中的诊断依据, 发现使用 HE 染色 200 例标本中有 28 例标本无法明确是否侵犯胸膜, 通过 EFs 染色则更加直观, 因为肿瘤会诱导纤维母细胞增生, 在脏层

胸膜弹力层和肿瘤组织之间有大量的纤维组织及血管增生, 常规的 HE 染色观察胸膜是否被侵犯往往受到干扰, 需进行 EFs 染色, 在紧贴胸膜间皮细胞层下面的第一层弹力纤维经 EFs 染色后呈蓝绿色, 肿瘤细胞如果突破该层蓝绿色弯曲的 EFs, 则证明存在胸膜侵犯, 诊断为侵犯脏层胸膜。当肿瘤细胞突破胸膜间皮细胞层后, 诊断为破脏层胸膜。将能明确判定肿瘤细胞是否侵犯胸膜层, 最终得出可靠结论。

3. 脏层胸膜侵犯发生的相关临床病理风险因素

年龄与 VPI 的相关性。Deng H Y 等[21]进行的一项 <3 cm NSCLC 患者发生 VPI 相关因素的研究显示发生 VPI 患者的年龄明显大于无 VPI 的患者(61.1 岁: 56.1 岁; 术中, $P < 0.001$)。将患者按年龄分为两组时, VPI 阳性组 ≥ 60 岁患者的百分比显著高于 VPI 阴性组(57.4% vs. 36.9%; 术中, 0.001)。可见 ≥ 60 岁的 NSCLC 患者更容易发生 VPI。

性别与 VPI 的相关性。Zhang He [22]一项关于 Ia~IIIa 期肺腺癌根治性切除术分析患者的临床特征研究中, 纳入了 505 例患者, 女性 272 名, 男性 233 名, 其中 266 例(52.7%)发生 VPI。研究提示女性 VPI 患者比例明显高于无 VPI 患者($P = 0.026$)。Qi L P 等[23]一项基于 NSCLC 患者 CT 特征筛选 VPI 预测因子的研究中显示发生 VPI 的患者中女性与男性的发病比例大约是 3:2 (65:32 $P = 0.016$)。Deng H Y [21]研究显示发生 VPI 的患者与无 VPI 的患者性别方面无明显统计学差异(男性:女性 1:0.8 $P = 0.581$)。以上三项研究性别与 VPI 相关性结果并不一致, 仍需大量的研究明确 VPI 与性别是否存在相关性。

淋巴结转移与 I 期 VPI 的相关性。Kudo [24]等研究发现脏层胸膜内淋巴管异常丰富, 在肺表面排列有相互连通的网路, 渗透到肺实质与支气管淋巴管相连, 并引流至肺门各淋巴结处。且该研究发现在 ≤ 3 cm 的 NSCLC 肿瘤患者中, 尤其是肿瘤 ≤ 2 cm 的患者, 与无 VPI 患者相比, 发生 VPI 的患者会更频繁的发生淋巴结转移($P = 0.0003$ 和 $P = 0.015$)。Shimizu [25]等的研究结果也支持了此观点, 即 VPI 的肿瘤细胞可能通过胸膜下淋巴管、肺门淋巴结进入纵隔淋巴结。Imai [26]等发现壁层胸膜下的淋巴管可直接流入纵隔, 而不经肺门淋巴结, 导致跳过 N2 转移。脏层胸膜与淋巴结的组织网络沟通更紧密, 因此发生脏层胸膜侵犯的患者更易发生淋巴结转移。Yue Yuyan [27]研究提示了 VPI 与淋巴结转移有相关性。Zhang He [22]研究表明对于 ≤ 3 cm 的肺癌肿瘤, VPI 阳性与淋巴结分期(N₂)有相关性($P < 0.001$)。淋巴结转移与 VPI 有相关性。发生 VPI 的 ≤ 3 cm NSCLC 患者存在淋巴结转移的风险, 提示预后较差, 淋巴结转移是发生 VPI 患者的风险因素, 可作为是否需要术后辅助性化疗的依据。

组织病理类型与 VPI 的相关性。Zhang He [18]研究显示鳞癌患者发生 VPI 的情况低于无 VPI 组(15.5% vs 4.5%, $P < 0.001$); 考虑肺鳞癌发生胸膜转移较少的原因是肺鳞癌多为中心型肺癌。腺癌患者发生 VPI 的情况与 VPI 阴性组无明显差异(39.1% vs 43.1%, $P = 0.367$)。而在 Qi L P 的研究中显示[19], 腺癌为 NSCLC 患者 VPI 发生阳性的主要病理类型。Deng H Y [21]研究显示术后病理结果为发生 VPI 的 NSCLC 更可能是腺癌(96.9% vs. 92.7%, $P = 0.097$)。发生 VPI 的主要病理类型仍存在争议, 因此有必要进一步研究明确 NSCLC 患者 VPI 阳性的病理类型。

EGFR 与 VPI 的相关性。Shi J 等[28]收集连续 508 例手术切除的 I~III 期 NSCLC 患者的临床病理特征及随访信息, 采用 RT-PCR 技术检测 EGFR 突变。在 229 例(45.1%)和 243 例(47.8%)的 NSCLC 患者中检测到 VPI 伴有 EGFR 突变。EGFR 突变与 VPI 发生之间存在显著相关性。根据 VPI 患者的 EGFR 突变状态将患者分为 3 组: EGFR 野生型、19-del、L858R。与 EGFR 野生型相比, 19-del (校正 OR = 2.13, 95% CI = 1.13 3.99, $P = 0.019$)和 L858R (校正 OR = 2.89, 95% CI = 1.59 5.29, $P = 0.001$)均可显著增加 VPI 的发生风险。VPI 组 L858R 频率高于无 VPI 组(校正后 OR = 2.63, 95% CI = 1.42 4.88, $P = 0.002$)。Le [29]等认为 EGFR 信号通路可能通过其下游效应基因 miR-135b 促进 VPI 的发展。由此得出不同 EGFR 基因突变发生 VPI 的风险的可能性大小不同。

4. 脏层胸膜侵犯与 NSCLC 预后的关系

4.1. 不同大小肿瘤发生 VPI 时对 NSCLC 预后的影响

VPI 由 Brewer 等[30]在 1958 年发现并报道, 随后关于 VPI 对预后影响的研究报道一直存在争议。目前, 已有循证医学证据证实, VPI 在 NSCLC 患者中的出现频率为 21% [31]。Long J [31]评估了 VPI 在不同肿瘤大小的淋巴结阴性 NSCLC 患者中的作用, 特别是在 IB 期疾病中。此研究发现 VPI 和肿瘤大小对淋巴结阴性 NSCLC 患者的生存有协同作用。对于 IB 期非小细胞肺癌、肿瘤较大、发生 VPI 的患者, 手术切除后可考虑辅助化疗, 临床医师需要仔细进行术前评估和术后随访。进一步的随机临床试验来确定辅助化疗对伴有 VPI 的 IB 期 NSCLC 患者的影响是有必要的。Luo H 等[32]研究发现 VPI 可影响任何原发肿瘤大小患者的 5 年生存率, 且 VPI 对生存的影响随肿瘤大小递增。当肿瘤直径 > 3 cm 时, 发生 VPI 的 Ib 期或 IIa 期患者预后相对较差。

4.2. PL1 与 PL2 对 NSCLC 预后的影响

针对于 VPI 的程度对 NSCLC 的预后影响的研究仍然存在争议, Huang [33]等认为 PL2 是淋巴结阴性 NSCLC 中生存率较差和频繁复发的观测指标。Kudo 等[24]证实了同样的结论。Adachi [34]等的报道认为, 在没有区分出是否有淋巴结转移的情况下, PL1 和 PL2 对患者的复发率和总生存率的影响无统计学差异。目前, PL1 和 PL2 对 NSCLC 患者预后影响的差异性尚需大规模研究证实。

4.3. 不同手术方式对发生 VPI 的 NSCLC 患者预后影响

Scortt 等[35]研究了不同术式对发生 VPI 的 NSCLC 患者预后影响, 研究中对肺叶切除、肺楔形切除两种不同手术方式治疗 Ib 期老年非小细胞肺癌(NSCLC)患者进行疗效观察, 发现与肺楔形切除组相比, 肺叶切除组患者的手术时间、胸管引流时间明显更长, 失血量更多, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 但两组患者的术后并发症发生率、并发症类型、住院时间无明显差异($P > 0.05$)。肺叶切除组、肺楔形切除组的总体生存率分别为 76.9% (70/91)、82.1% (32/39), 复发率分别为 32.9% (30/91)、38.5% (15/39), 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。最终得出结论: 对 Ib 期老年 NSCLC 患者, 肺楔形切除可在保留更多肺组织的基础上取得与肺叶切除相似的远期生存率及复发控制率, 值得临床推广。

4.4. IA 期及 IB 期 NSCLC 手术的预后

1997 年国际抗癌联盟和美国癌症联合会修订的肺癌国际 TNM 分期中将 I 期 NSCLC 新分为 IA 期和 IB 期两个亚期, 原因是这两个亚期的患者经手术治疗后远期生存率存在显著差异[36], 按 1997 年肺癌国际 TNM 分期标准, T1 为肿瘤最大直径 ≤ 3 cm, 周围为脏层胸膜包绕, 纤支镜检查证实肿瘤未侵及肺叶支气管近端; T2 为具有以下特点之一的肿瘤, ① 肿瘤最大直径 > 3 cm, ② 肿瘤侵及主支气管但距隆突 2 cm 以上, ③ 肿瘤侵及脏层胸膜, ④ 原发肿瘤扩展至肺门区伴有肺不张或阻塞性肺炎, 但未扩展到全肺。林一丹[37]等回顾性分析第三军医大学大坪医院野外外科军医研究所胸心外科中心的 1974 年~1995 年之间手术治疗的 96 例 I 期 NSCLC 患者病例, 对患者的性别、年龄、T 分级、原发肿瘤大小、脏层胸膜侵犯、切除方式、肿瘤病理类型、分化程度和位置共 9 个可能影响术后远期生存率的因素进行了单因素和多因素分析。得出结论: IA 期和 IB 期 NSCLC 患者 5 年生存率有显著差异, 单因素分析提示 T 分级、原发肿瘤大小、脏层胸膜侵犯、肿瘤分化程度对 I 期 NSCLC 患者术后 5 年生存率有显著性影响($P < 0.05$), 但多因素分析提示只有 VPI 和肿瘤分化程度是独立预后因素($P < 0.05$)。Ichinose [37]等曾报告 IA 期、IB 期 NSCLC 患者术后 5 年生存率分别为 84.8%与 66.6%, 相差 18.2%, Mountain [37]的报告为 67%与 57%, 相差 10%。IA 与 IB 期 NSCLC 患者远期生存率具有显著差异是一种普遍现象, 与胸膜侵犯相关, 与是否

进行术后辅助治疗无关。

5. 发生 VPI 的 NSCLC 患者的治疗方式

肺叶切除加淋巴结清扫是早期 NSCLC 患者的标准治疗方法[35]。若患者的癌灶直径较小、心肺功能差、病变定位于肺外周, 可将肺楔形切除作为一种妥协性选择。国内外 NSCLC 指南对 I 期 NSCLC 合并高危因素的患者术后是否需要辅助治疗仍然存在争议。2020 年 NCCN 指南推荐合并高危因素的 IB 期 NSCLC 患者进行术后辅助化疗[38]。2021 年 NCCN 指南[39]中尚未更新此观点。而 2020 年 CSCO 指南中显示 IB 期非小细胞肺癌(包括有高危因素的肺癌), 由于缺乏高级别证据的支持, 一般不推荐辅助化疗[40] [41]。2021 年 CSCO 指南中依然是此观点[42] [43]。中国抗癌协会肺癌专业委员会发布的 I-III 期非小细胞肺癌安全切除术后辅助治疗指南(2021)中显示 EGFR 突变阳性的 IB 期 NSCLC 患者肿瘤完全切除术后, 可考虑应用奥希替尼辅助治疗(IA 类证据推荐), 推荐依据为全球多中心 ADAURA 研究打入了 IB-III A 期肿瘤完全切除术后 NSCLC 患者, 研究显示对于 EGFR 突变阳性的 IB 期患者, 肿瘤完全切除术后使用奥希替尼辅助治疗 3 年可降低疾病复发或死亡风险 61%, 对于此类患者可考虑采用奥希替尼辅助治疗[44]。该指南中提出 EGFR 突变阳性的 IB 期 NSCLC 患者肿瘤完全切除术后常规不推荐辅助化疗, 对于其中存在高危因素的患者, 推荐进行多学科综合评估, 结合评估意见以及患者意愿, 可考虑术后辅助化疗。推荐依据为对于 EGFR 突变的 IB 期 NSCLC 患者而言, CALGB9633 [41]、JBR10 [45]等随机对照研究临床试验和 LACECG [42]的荟萃分析发现, IB 期 NSCLC 患者术后化疗并无明显生存获益, 因此该类患者不常规推荐术后辅助化疗。但在 2013 年的[46]一项回顾性研究中显示, 部分 IB 期 NSCLC 患者可以从术后辅助化疗中获益, 因此存在高危因素的患者, 推荐进行多学科综合评估, 结合评估结果和患者意愿考虑是否进行术后辅助化疗。并且还需要更多的对发生 VPI 的 I 期 NSCLC 患者辅助化疗的前瞻性研究, 明确 I 期 NSCLC 患者有无进行术后辅助化疗的必要性。

6. 总结与展望

通过影像学检查方法可以发现肺癌胸膜侵犯, 而病理则是诊断胸膜侵犯的金标准。脏层胸膜侵犯被认为是非小细胞肺癌的独立预后因素。性别、年龄、病理类型与 EGFR 突变状态与 VPI 的发生具有相关性, 可以作为 I 期 NSCLC 患者发生 VPI 的预测因子。目前国内外指南均推荐 I 期非小细胞肺癌胸膜侵犯患者进行手术治疗, 但是对术后是否进行辅助性化疗存在争议。目前胸膜侵犯与更多生物因素的关系并不明确, 例如肺癌组织学类型, 肿瘤生长速度, 及肿瘤分子特征 KRAS 突变状态等。这些将成为更深层次的研究切入点。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., *et al.* (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1243-1260. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
- [3] de Koning, H.J., van der Aalst, C.M., de Jong, P.A., *et al.* (2020) Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
- [4] Huang, H., Wang, T., Hu, B., *et al.* (2015) Visceral Pleural Invasion Remains a Size-Independent Prognostic Factor in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **99**, 1130-1139. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.052>
- [5] Liu, Q.X., Deng, X.F., Zhou, D., *et al.* (2016) Visceral Pleural Invasion Impacts the Prognosis of Non-Small Cell Lung

- Cancer: A Meta-Analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, **42**, 1707-1713.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.03.012>
- [6] 王鑫, 支修益. 国际肺癌研究协会(IASLC)第八版肺癌 TNM 分期解读[J]. 中华胸部外科电子杂志, 2016, 3(2): 70-76.
- [7] Travis, W.D., Brambilla, E., Rami-Porta, R., *et al.* (2008) Visceral Pleural Invasion: Pathologic Criteria and Use of Elastic Stains: Proposal for the 7th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **3**, 1384-1390. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818e0d9f>
- [8] 吴怀申, 黄怡良. 肺癌侵犯胸壁和脏层胸膜的术前诊断[J]. 日本医学介绍, 1986(9): 407.
- [9] 史赛敏, 许蟠熊. 周围型肺癌侵犯胸膜和胸壁的超声诊断[J]. 临床超声医学杂志, 2000(1): 43-44.
- [10] Glazer, H.S., Duncan-Meyer, J., Aronberg, D.J., *et al.* (1985) Pleural and Chest Wall Invasion in Bronchogenic Carcinoma: CT Evaluation. *Radiology*, **157**, 191-194. <https://doi.org/10.1148/radiology.157.1.4034965>
- [11] Ebara, K., Takashima, S., Jiang, B., *et al.* (2015) Pleural Invasion by Peripheral Lung Cancer: Prediction with Three-Dimensional CT. *Academic Radiology*, **22**, 310-319. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.10.002>
- [12] Onoda, H., Higashi, M., Murakami, T., *et al.* (2021) Correlation between Pleural Tags on CT and Visceral Pleural Invasion of Peripheral Lung Cancer That Does Not Appear Touching the Pleural Surface. *European Radiology*, **31**, 9022-9029. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07869-y>
- [13] Hsu, J.S., Han, I.T., Tsai, T.H., *et al.* (2016) Pleural Tags on CT Scans to Predict Visceral Pleural Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer That Does Not about the Pleura. *Radiology*, **279**, 590-596.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2015151120>
- [14] 胸膜凹陷征形成的病理基础[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1988, 11(3): 188.
- [15] 冯耀. 非小细胞肺癌脏层胸膜侵犯预测方法的研究现状[J]. 中国癌症防治杂志, 2016, 8(2): 129-132.
- [16] 范丽, 刘士远. 磁共振成像在肺癌诊断和鉴别诊断中的应用和研究现状[J]. 当代医学, 2009, 15(8): 124-131.
- [17] Akata, S. (2008) Evaluation of Chest Wall Invasion by Lung Cancer Using Respiratory Dynamic MRI. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, **52**, 36-39. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2007.01908.x>
- [18] 雷光, 曾亮, 陈雪, 等. 弹力纤维染色在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(9): 1037-1040.
- [19] 周建云, 沈蓉, 代魁, 等. 弹性纤维染色在评估肺癌胸膜侵犯中的应用价值[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29(2): 171-174.
- [20] 赵兰香, 余科科, 邵晋晨, 等. 弹力纤维染色在评估肺癌胸膜侵犯中的意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(1): 22-24.
- [21] Deng, H.Y., Li, G., Luo, J., *et al.* (2018) Novel Biologic Factors Correlated to Visceral Pleural Invasion in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Less than 3 cm. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 2357-2364.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.185>
- [22] Zhang, H., Lu, C., Lu, Y., *et al.* (2016) The Predictive and Prognostic Values of Factors Associated with Visceral Pleural Involvement in Resected Lung Adenocarcinomas. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 2337-2348.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S100965>
- [23] Qi, L.P., Li, X.T., Yang, Y., *et al.* (2016) Multivariate Analysis of Pleural Invasion of Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer-Based Computed Tomography Features. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **40**, 757-762.
<https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000439>
- [24] Kudo, Y., Saji, H., Shimada, Y., *et al.* (2012) Impact of Visceral Pleural Invasion on the Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **78**, 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.08.004>
- [25] Shimizu, K., Yoshida, J., Nagai, K., *et al.* (2004) Visceral Pleural Invasion Classification in Non-Small Cell Lung Cancer: A Proposal on the Basis of Outcome Assessment. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **127**, 1574-1578. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.11.017>
- [26] Imai, K., Minamiya, Y., Saito, H., *et al.* (2013) Detection of Pleural Lymph Flow Using Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Non-Small Cell Lung Cancer Surgery: A Preliminary Study. *Surgery Today*, **43**, 249-254.
<https://doi.org/10.1007/s00595-012-0237-2>
- [27] Yu, Y., Huang, R., Wang, P., *et al.* (2020) Sublobectomy versus Lobectomy for Long-Term Survival Outcomes of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer with a Tumor Size ≤ 2 cm Accompanied by Visceral Pleural Invasion: A SEER Population-Based Study. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 592-604. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.121>
- [28] Shi, J., Yang, Y., Zhao, Y., *et al.* (2019) EGFR Mutations Are Significantly Associated with Visceral Pleural Invasion Development in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Management and Research*, **11**, 1945-1957.

- <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195747>
- [29] Le, H., Wang, X., Zha, Y., *et al.* (2017) Peripheral Lung Adenocarcinomas Harboring Epithelial Growth Factor Receptor Mutations with microRNA-135b Overexpression Are More Likely to Invade Visceral Pleura. *Oncology Letters*, **14**, 7931-7940. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7195>
- [30] Brewer III, L.A., Bai, A.F., Little, J.N. and Rabago y Pardo, G. (1958) Carcinoma of the Lung: Practical Classification for Early Diagnosis and Surgical Treatment. *Journal of the American Medical Association*, **166**, 1149-1155. <https://doi.org/10.1001/jama.1958.02990100037007>
- [31] Jiang, L., Liang, W., Shen, J., *et al.* (2015) The Impact of Visceral Pleural Invasion in Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **148**, 903-911. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2765>
- [32] Luo, H., Qiao, L., Liang, N., *et al.* (2015) Risk Factors for Recurrence in Patients with Resected N1 Non-Small Cell Lung Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of BUON*, **20**, 791-799.
- [33] Hung, J.J., Jeng, W.J., Hsu, W.H., *et al.* (2012) Prognostic Significance of the Extent of Visceral Pleural Invasion in Completely Resected Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, **142**, 141-150. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2552>
- [34] Luo, H. (2015) Risk Factors for Recurrence in Patients with Resected N1 Non-Small Cell Lung Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **20**, 791-799.
- [35] Scott, W.J., Howington, J., Feigenberg, S., *et al.* (2007) Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, **132**, 234S-242S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1378>
- [36] Mountain, C.F. (1998) Reflections on the Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, **113**, 1728-1729. <https://doi.org/10.1378/chest.113.6.1729>
- [37] 林一丹, 蒋耀光, 王如文, 等. 手术治疗 96 例 I 期 NSCLC 远期疗效分析[J]. 中国肺癌杂志, 2001, 4(6): 431-434.
- [38] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aggarwal, C., *et al.* (2019) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 1464-1472. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0059>
- [39] Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., *et al.* (2021) NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 254-266. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>
- [40] Donington, J., Ferguson, M., Mazzone, P., *et al.* (2012) American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for Evaluation and Management for High-Risk Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*, **142**, 1620-1635. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0790>
- [41] Strauss, G.M., Herndon, J.E., Maddaus, M.A., *et al.* (2008) Adjuvant Paclitaxel plus Carboplatin Compared with Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 5043-5051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4855>
- [42] Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., *et al.* (2008) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3552-3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>
- [43] Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A., *et al.* (2004) Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 351-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>
- [44] Wu, Y.L., Tsuboi, M., He, J., *et al.* (2020) Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 1711-1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>
- [45] Winton, T., Livingston, R., Johnson, D., *et al.* (2005) Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 2589-2597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>
- [46] Park, S.Y., Lee, J.G., Kim, J., *et al.* (2013) Efficacy of Platinum-Based Adjuvant Chemotherapy in T2aN0 Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **8**, 151. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-151>