



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.07

文章编号: 2095-1264(2024)06-0695-07

I A 期肺腺癌临床高危因素及术后辅助治疗研究进展

陈火育¹, 程 磊¹, 彭东阁², 孙 伟^{2*}

(¹海南医科大学, 海南海口, 570216; ²海南医科大学第二附属医院 胸外科, 海南海口, 570216)

摘要: 现有指南不推荐 I A 期肺腺癌患者行术后辅助治疗, 但伴临床高危因素的 I A 期肺腺癌患者有较高的复发转移风险, 单纯手术治疗可能不足以确保远期疗效。如何及何时开展术后辅助治疗, 以改善 I A 期复发高风险患者的生存, 是未来需要去解决的问题。本文将探讨具有临床高危因素(T 分期、实性成分占比、高级别病理亚型及百分比、气腔扩散、脉管癌栓等)的 I A 期肺腺癌复发高危人群预后及术后辅助治疗的研究进展。

关键词: 肺腺癌; 高危因素; 预后; 辅助治疗

中图分类号: R734.2; R730.5 **文献标识码:** A

A review on clinical high-risk factors and postoperative adjuvant therapy in stage I A lung adenocarcinoma

CHEN Huoyu¹, CHENG Lei¹, PENG Dongge², SUN Wei^{2*}

(¹Hainan Medical University, Haikou, 570216, Hainan, China; ²Department of Thoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, 570216, Hainan, China)

Abstract: The existing guidelines do not recommend postoperative adjuvant therapy for patients with stage I A lung adenocarcinoma. However, patients with stage I A lung adenocarcinoma containing clinical high-risk factors have a higher risk of recurrence and metastasis, and surgery alone may not be sufficient to ensure long-term efficacy. How and when to carry out postoperative adjuvant therapy to improve the survival of stage I A patients with high risk of recurrence become a problem that needs to be solved in the future. This article will discuss the research progress of the prognosis and postoperative adjuvant therapy of stage I A lung adenocarcinoma patients with high-risk factors (T stage, consolidation tumor ratio, high-grade pathological subtypes and percentage, spread through air space, lympho-vascular invasion, etc.).

Keywords: Lung adenocarcinoma; Risk factor; Prognosis; Adjuvant therapy

0 前言

肺腺癌患者 5 年生存率随着诊断分期的升高而降低。肺原位腺癌及微浸润腺癌早期诊断并完全切除的患者, 术后 5 年疾病特异性生存率均为 100%, I 期患者术后 5 年生存率为 77%~92%, 而 III A~IV A 期患者仅为 10%~36%^[1]。早期诊断和早期治疗可显著提高肺癌患者的预后生存。ADAU-

RA 和 CORIN 等一系列临床研究^[2-4]阐述了 I B 期肺腺癌术后辅助靶向治疗的有效前景, 指南也推荐 I B 期高危患者进行术后辅助化疗。然而, 对于 I A 期肺腺癌患者, 如何及何时开展术后辅助治疗仍缺乏足够的证据。因此, 目前的指南不推荐 I A 期肺腺癌术后辅助治疗。依据最新的肺癌第九版肿瘤原发灶-区域淋巴结-远处转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期, N 和 M 分期有进一步细分, 而 T 分期

作者简介: 陈火育, 男, 硕士研究生, 研究方向为肺癌。

*通信作者: 孙伟, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为肿瘤学。

没有变化。对于 I A 期患者,进行外科手术根治性切除可实现肿瘤治愈,通常认为 5 年总生存(overall survival, OS)率达 90% 以上。然而,根据国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)数据库信息^[5],随着 T 分期的升高,患者生存率逐渐下降,即 I A1 期 5 年 OS 率为 92%, I A2 期为 83%, I A3 期为 77%。此外,合并其他临床高危因素的 I A 期复发高风险患者,其预后也受到不良影响。目前,对于术后辅助治疗能否改善复发风险较高的 I A 期肺腺癌患者预后仍存在争议。因此,如何筛选出可在术后辅助治疗中获益的 I A 期肺腺癌患者是本文的研究重点。本文将探讨伴临床高危因素的 I A 期复发风险高危人群的预后及术后辅助治疗的进展。

1 I A 期肺腺癌临床高危因素

1.1 肿瘤实性成分占比 (consolidation tumor ratio, CTR)

CTR 是指高分辨率 CT 扫描肺窗中肿瘤最大实变直径与最大直径的比值,是 I A 期肺腺癌预后的影响因素之一。日本学者 Ito 等^[6]根据 CTR 和肿瘤大小将患者分为 4 组:A 组和 B 组包括 CTR \leq 0.5 且直径 \leq 3 cm 的肿瘤,其中 A 组肿瘤直径 \leq 2 cm,其余患者纳入 B 组;C 组和 D 组 CTR $>$ 0.5,其中 C 组肿瘤直径 \leq 2 cm, D 组肿瘤直径 2~3 cm。结果显示,A、B、C、D 组 10 年 OS 率依次为 94.0%、92.7%、84.1%、68.8%,10 年无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率依次为 94.0%、89.0%、79.7%、66.1%。影像学上肿瘤直径 \leq 2 cm 且 CTR \leq 0.25 的患者均未复发,肿瘤直径 \leq 3 cm 且 CTR \leq 0.5 的患者预后良好,而 CTR $>$ 0.5 的患者复发率较高。JCOG0802 研究^[7]表明,当肿瘤最大直径 \leq 2.0 cm 且 CTR $>$ 0.5 时,患者 5 年 RFS 率为 88%。当 CTR $>$ 0.75 时, I A 期肺腺癌患者病理检查出现实体或微乳头状成分的概率较高,预后不佳^[8]。此外,Zhai 等^[9]研究发现,纯实性结节患者(CTR=1) 5 年 RFS 率为 79.2%。另一项研究将 543 例 CTR \geq 0.75 的 I A 期患者分为部分实性组(0.751 \leq CTR $<$ 1)和纯实性组(CTR=1),比较两组患者的预后。结果显示,与部分实性组相比,纯实性组与 I A2 期(5 年 OS 率: 91.5% vs. 76.8%, HR=2.942, 95% CI: 1.402~6.173; RFS 率: 89.0% vs. 68.8%, HR=3.439, 95% CI: 1.776~6.669)和 I A3 期(5 年 OS 率: 93.5% vs. 63.0%, HR=5.110, 95% CI: 1.607~16.241; RFS 率: 80.5% vs.

54.1%, HR=2.789, 95% CI: 1.290~6.027)较低的生存率相关^[10]。因此,随着 CTR 的升高, I A 期患者的预后越差,复发转移风险越高。

1.2 高级别病理亚型及百分比

肺腺癌高级别病理亚型主要包括实体亚型、微乳头亚型及复杂腺体模式(complex glandular pattern, CGP)。研究显示,与其他亚型相比,实体或微乳头亚型预后更差^[11-12]。也有研究报道,复杂腺体模式的肺腺癌患者预后较差,术后 5 年 RFS 率和 OS 率较低,此特征类似于实体亚型和微乳头亚型^[13-14]。2015 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将复杂腺体模式(包括筛状和融合腺体)纳入高级别模式。2020 年,国际肺癌研究协会将其纳入肺腺癌术后病理分级系统。

Peng 等^[15]研究发现,实体或微乳头亚型成分(solid or micropapillary component, S/MP) $>$ 50% 与 \leq 50% 的 I A 期肺腺癌患者在预后上无明显差异。也有研究显示,对于完整切除、存在 S/MP 的 I A 期肺腺癌患者,S/MP 占比并不影响预后^[16]。Choi 等^[17]研究发现,即使 S/MP \leq 5%,也预示着 I A 期肺腺癌患者预后较差。相反,有研究报道,当微乳头亚型成分(micropapillary component, MIP) $>$ 5% 时,才会影响预后^[18]。此外,Huang 等^[19]将 595 例 I A 期肺腺癌患者根据实体亚型和微乳头亚型的百分比(total proportion of solid and micropapillary components, TPSM)分为 3 组,即 TPSM-L (TPSM $<$ 10%)、TPSM-M (10% \leq TPSM $<$ 40%) 和 TPSM-H (TPSM \geq 40%),结果显示 TPSM-L、TPSM-M 和 TPSM-H 患者 5 年 OS 率分别为 94.8%、84.4% 和 69.4%;TPSM-H 患者 5 年 RFS 率显著低于 TPSM-M、TPSM-L (51.5% vs. 72.2%、85.0%, $P<$ 0.001)。I A1 期 TPSM-L 患者复发风险 $<$ 10%,而 I A2 和 I A3 期 TPSM-H 患者复发风险 $>$ 40%。因此,TPSM 分层能很好地预测 I A 期肺腺癌的复发和死亡风险,在预测 I A 期肺腺癌患者术后复发和生存方面具有重要价值(表 1)。

2020 年,IASLC 发布了新的病理分级系统^[20],根据主要病理亚型和高级别病理亚型的百分比将浸润性非黏液性肺腺癌分为 3 级,即 I 级(低复发风险级):贴壁亚型为主且高级别病理亚型 $<$ 20%, II 级(中复发风险级):腺泡或乳头型为主且高级别病理亚型 $<$ 20%, III 级(高复发风险级):任何亚型且高级别病理亚型 \geq 20%。IASLC 系统对 I A 期肺腺癌患者的预后具有更精准的预测效能,高级别成分是肺

表 1 高级别病理亚型及百分比对 I A 期肺腺癌预后的影响

Tab. 1 The impact of high-grade pathological subtypes and their percentages on the prognosis of stage I A lung adenocarcinoma

年份	作者	主要研究对象	分组	主要结果
2020 年	Su 等 ^[18]	≤2 cm 实性表现肺腺癌	MIP>5% MIP≤5%	MIP>5% 时,肺段切除术患者 RFS 与 OS 劣于肺叶切除术患者;而 MIP≤5% 时,不影响肺段切除术患者预后
2021 年	Choi 等 ^[17]	I ~ III 期非小细胞肺癌	S/MP- S/MP+ S/MP-	与 S/MP- 组比较, S/MP≤5% 组肿瘤更大、淋巴结转移率更高、疾病进展期更晚。多变量分析显示, S/MP≤5% 也是 I A 期患者复发的重要预测因子
2021 年	Peng 等 ^[15]	I A 期肺腺癌	S/MP≤50% S/MP>50%	S/MP≤50% 组与 S/MP>50% 组 RFS 比较, 差异无统计学意义
2022 年	靳凯淇等 ^[16]	I A 期肺腺癌	S/MP+ S/MP-	S/MP+ 组 RFS 劣于 S/MP- 组, 在 S/MP+ 组中, S/MP 占比不影响预后
2022 年	Huang 等 ^[19]	I A 期肺腺癌	TPSM<10% 10%≤TPSM<40% TPSM≥40%	TPSM≥40% 组和 10%≤TPSM<40% 组 5 年 RFS 率和 OS 率均显著低于 TPM<10% 组。多因素 Cox 回归分析显示, TPM 分类是影响生存的独立预后因素

腺癌患者预后的重要影响因素。2021 年, WHO 发布的第 5 版胸部肿瘤分类继续以 5% 的增量记录各种组织学类型的百分比, 但不再描述为以某亚型为主的肺腺癌, 并推荐使用 IASLC 分级系统^[21-22], 为未来的研究提供了更加标准的分类规范。

1.3 气腔扩散 (spread through air space, STAS)

STAS 这一概念于 2015 年由 WHO 首次提出, 定义为微乳头状细胞簇、实体巢或单个癌细胞扩散到主要肿瘤边缘以外的肺实质气腔中。STAS 是 I A 期肺腺癌术后的高危因素, 可干扰手术治疗效果。研究显示, 合并 STAS 的 I A 期肺腺癌患者, 肺叶切除较亚肺叶切除治疗效果更好, 行亚肺叶切除的患者局部区域复发风险较高^[23-24]。也有研究发现, STAS 是 I A 期肺腺癌患者亚肺叶切除术后预后不良的指标, 残余肺段可发现 STAS, 而且 T1c 期 (I A3 期) 患者残余肺段发生 STAS 的风险显著增加^[25]。Dai 等^[26] 研究显示, STAS 阳性 I A 期肺腺癌患者与 I B 期肺腺癌患者具有相似的预后, 且 STAS 阳性患者的 5 年 RFS 率和 OS 率均显著低于 STAS 阴性患者。Wang 等^[27] 分析了 1 387 例 I 期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者, 发现 STAS 对预后的影响是基于高级别病理亚型, 而在无高级别病理成分的患者中未检测到 STAS。也有研究报道, STAS 的存在可预测 I A 期肺腺癌患者的隐匿性淋巴结转移, 并可根据切除范围和类型对复发风险进行分层^[28]。因此, STAS 往往预示较差的预后和更高的复发转移可能。当在 I A 期肺腺癌患者术中冰

冻病理组织中检测到 STAS 时, 可考虑进一步扩大手术范围, 但目前由于冰冻取材的限制, STAS 的诊断具有一定局限性。因此, 提高术中 STAS 检出率, 对于合理术式选择尤为重要。

1.4 脉管癌栓 (lympho-vascular invasion, LVI)

LVI 是指癌细胞侵犯肿瘤周围的血管或淋巴管。研究显示, LVI 是 I A 期腺癌患者独立不良预后因素, 在行根治性切除的 I A 期患者中, LVI 阳性组 5 年 OS 率低于 LVI 阴性组 (70.9% vs. 94.5%)^[29]。Tsuchiya 等^[30] 的研究也获得了相似结果。此外, 有研究回顾性分析了 2 633 例 I 期 NSCLC 患者, 发现当肿瘤直径 ≤3 cm 时, LVI 是 RFS 和 OS 的独立预后危险因素, LVI 阳性患者 5 年 RFS 率和 OS 率明显低于 LVI 阴性患者 (61.2% vs. 82.0%, $P<0.001$; 73.3% vs. 88.1%, $P<0.001$)^[31]。以上研究表明, LVI 阳性 I A 期肺腺癌患者与 I B 期患者的预后相似。也有研究显示, 可将 LVI 阳性 I A 期肺腺癌升级为 I B 期肺腺癌, 两者具有相似的生存率, 且 LVI 与 T 分期密切相关^[32]。未来, 需要大量前瞻性研究提供高级别证据, 证明 LVI 是 T 分期升级的因素之一。

综上所述, T 分期、手术方式、肿瘤实性成分占比、高级别病理亚型及百分比、STAS、LVI 等临床高危因素共同影响 I A 期肺腺癌患者的预后。有研究显示, I A 期患者合并的高危因素越多, 平均 RFS 和 OS 越短, 预后越差^[33]。目前, 多数研究基于列线图评分模型^[19, 34-35], 对具有以上高危因素的患者进行复发风险预后分层, 以预测个体复发风险, 并确定

高危人群。然而,其预测性能仍需提高。未来,通过构建更多临床高危因素的预后预测模型及分子风险评估,可以更精准地对 I A 期患者进行复发风险分层,更准确地筛选出复发高风险、需要接受辅助治疗的人群,从而帮助临床更精确地评估预后和指导治疗。

2 伴临床高危因素 I A 期肺腺癌术后辅助治疗

2.1 术后辅助化疗

由于 I A 期 NSCLC 患者术后辅助化疗无明显获益,现有指南不推荐其进行术后辅助化疗^[36-37]。然而,Wang 等^[38]分析了 152 例微乳头亚型为主的 I A 期肺腺癌患者,结果显示,与未化疗相比,术后辅助化疗显著改善了患者的 OS [$HR=2.054$, 95% CI : 1.085~3.886, $P=0.027$] 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) ($HR=2.205$, 95% CI : 1.118~4.349, $P=0.022$), 表明以微乳头亚型为主的 I A 期肺腺癌患者可从术后辅助化疗中获益。

对于具有复发高危因素的 I B 期患者,术后病理诊断发现 STAS 时,应考虑术后辅助化疗;而对于 I A 期患者,则不推荐^[39]。然而,Chen 等^[40]研究发现,对于接受亚肺叶切除的 STAS 阳性 I A 期肺腺癌患者,辅助化疗可改善其 OS ($HR=0.787$, 95% CI : 0.359~0.949, $P=0.034$) 和无病生存 (disease-free survival, DFS) 率 ($HR=0.703$, 95% CI : 0.330~0.904, $P=0.029$)。

日本一项多中心单臂 II 期 LOGIK0602 研究^[41]显示,对 LVI 阳性 I A 期肺腺癌患者采用术后辅助

化疗,5 年 OS 率和 RFS 率分别为 94.2% [95% CI (83.2~98.1)] 和 88.5% [95% CI (76.1~94.6)], 显著优于 LVI 阳性 I A 期患者的其他研究结果。因此,对于 LVI 阳性 I A 期肺腺癌患者,术后辅助化疗可能是更合适的选择。

也有研究分析了 1 278 例 I 期 NSCLC 患者,结果表明,与未接受辅助化疗的患者相比,641 例具有病理 T1c (I A3 期) 或 T2a (I B 期) 或淋巴血管浸润等复发高危因素的患者接受辅助化疗后,可显著延长 5 年 RFS 率 (81.4% vs. 73.8%, $HR=0.63$, 95% CI : 0.41~0.93, $P=0.023$) 和 5 年 OS 率 (92.7% vs. 81.7%, $HR=0.28$, 95% CI : 0.13~0.77, $P<0.000 1$); 而无复发高危因素的患者接受辅助化疗与否,对 RFS 率无显著影响^[42]。

综上所述,对具有复发高危因素的 I A 期高危人群,术后辅助化疗可能带来一定的获益。然而,现有研究样本量较小,且可能受到混杂因素的影响 (表 2), 未来需要大样本、多中心、随机对照的 III 期临床试验,以深入探讨术后辅助化疗对具有复发高危因素的 I A 期肺腺癌患者的益处。尽管指南不推荐 I A 期患者进行术后辅助化疗,但临床上也有专家提出超出指南的建议,认为对于经过筛选且具有复发高危因素的 I A 期高危人群,应考虑术后辅助化疗,但其效果仍存在较大争议。

2.2 术后辅助靶向治疗

ADAURA 研究^[2-3]是全球首个 III 期临床研究,证明表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 术后辅助治疗对 I ~ III 期 NSCLC 患者的

表 2 术后辅助化疗对具有复发高危因素 I A 期患者预后的影响

Tab. 2 The impact of adjuvant chemotherapy on the prognosis of stage I A patients with high-risk factors for recurrence

年份	作者	主要研究对象	主要结果
2019 年	Wang 等 ^[38]	接受肺叶切除术的 I A 期 ADC 和 MPP 患者	对于 I A 期 ADC 患者,接受辅助化疗与否,OS 无显著差异;而对于 I A 期 MPP 患者,多因素分析显示化疗及 T 分期是 OS 的预后影响因素,也是 PFS 的重要影响因素。
2020 年	Chen 等 ^[40]	STAS 阳性 I 期 ADC 患者	在 STAS 阳性 I A 期 ADC 患者中,辅助化疗与亚肺叶切除患者的 OS 和 DFS 改善相关。
2020 年	Tsuchiya 等 ^[41]	LVI 阳性 I A 期 NSCLC 患者	手术完全切除后,辅助化疗患者 5 年 OS 率和 RFS 率分别为 94.2% 和 88.5%, 显著高于 LVI 阳性 I A 期 NSCLC 患者的其他研究结果。
2022 年	Tsutani 等 ^[42]	接受肺叶切除术的 I 期 NSCLC 患者	在具有复发高危因素 (如病理性 T1c 或 T2a 或淋巴血管浸润) 的患者中,接受辅助化疗的患者 5 年 RFS 率和 OS 率明显高于未接受辅助化疗的患者;而在无复发高危因素的患者中,接受辅助化疗与否,对 5 年 RFS 率无显著影响。

注:ADC 表示肺腺癌;MPP 表示微乳头亚型为主的肺腺癌。

Note: ADC represents lung adenocarcinoma; MPP represents lung adenocarcinoma with predominant micropapillary subtype.

DFS 和 OS 具有显著获益。然而,关于 I A 期患者术后靶向治疗的研究较少,缺乏明确的获益证据。因此,在 ADAURA 研究的基础上,目前正在进行的 ADAURA2 研究旨在进一步探讨 EGFR-TKIs 在伴高危因素的 I A2~ I A3 期 NSCLC 患者中的有效性和安全性,期待该研究结果为 I A 期高危患者的靶向治疗提供更坚实的临床证据。此外,还有一系列前瞻性研究正在进行中,以期进一步验证 I A 期患者术后靶向治疗的效果。

国家呼吸医学中心何建行和梁文华教授团队^[43]回顾性分析了 227 例携带 EGFR 突变的 I 期 NSCLC 患者术后接受 EGFR-TKIs 辅助靶向治疗与否的预后差异,结果显示,术后辅助靶向治疗的患者显著获益。术后 EGFR-TKIs 辅助靶向治疗组患者 5 年 DFS 率为 99.4% (95% CI: 98.1%~100.0%),而对照组为 79.6% (95% CI: 73.3%~86.5%),提高了 19.8% ($P=0.002$); 5 年 OS 率为 100.0% (95% CI: 100.0%~100.0%),而对照组为 93.7% (95% CI: 89.9%~97.7%),提高了 6.3% ($P=0.032$)。亚组分析显示,与对照组相比,术后 EGFR-TKIs 辅助靶向治疗组 I A 期患者 5 年 DFS 率从 84.5% (95% CI: 77.0%~92.7%) 提升至 100% (95% CI: 100.0%~100.0%) ($P=0.007$),并且停药后长期随访期间仍持续获益,这提示 I A 期患者接受术后靶向治疗有望实现完全治愈。该研究是首个 I A 期患者在辅助治疗中获益的证据,强调了术后靶向治疗对 I A 期高危复发风险人群的重要性,给 I A 期肺腺癌术后辅助治疗带来了新的希望。然而,该研究样本相对较小,未来仍需大样本前瞻性研究证据。

3 总结

综上所述,即使是 I A 期肺腺癌患者,在合并临床高危因素时,其预后仍较差。对于此类高危人群,单纯手术可能不足以确保远期疗效。因此,有必要探索合适的治疗方案,术后辅助治疗的必要性值得进一步研究。如何及何时开展术后辅助治疗以改善复发高风险患者的生存,需要进一步大样本和前瞻性研究的证据。对于部分具有临床高危因素(如 T 分期、手术方式、CTR、高级别病理亚型及百分比、STAS、LVI 等)的 I A 期复发高风险人群,或许不应过于保守地遵循指南而不进行术后辅助治疗。未来,通过术后复发风险的精准分层及微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)检测^[44],可以实

现对高风险和低风险患者的精准识别,从而有针对性地选择是否进行术后辅助治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(1): 1-18. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220712-00592.
- [2] HERBST R S, TSUBOI M, JOHN T, et al. Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage I B-III A non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(17_suppl): LBA3. DOI: 10.1200/jco.2023.41.17_suppl.lba3.
- [3] HERBST R S, WU Y L, JOHN T, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage I B-III A non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(10): 1830-1840. DOI: 10.1200/JCO.22.02186.
- [4] OU W, LI N, WANG B X, et al. Adjuvant icotinib versus observation in patients with completely resected EGFR-mutated stage I B NSCLC (GASTO1003, CORIN): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. EClinicalMedicine, 2023, 57: 101839. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101839.
- [5] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [6] ITO H, SUZUKI K, MIZUTANI T, et al. Long-term survival outcome after lobectomy in patients with clinical T1 N0 lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020: S0022-S5223(20) 30054-4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.072.
- [7] SAJI H, OKADA M, TSUBOI M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2022, 399(10335): 1607-1617. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02333-3.
- [8] YOON D W, KIM C H, HWANG S, et al. Reappraising the clinical usability of consolidation-to-tumor ratio on CT in clinical stage I A lung cancer [J]. Insights Imaging, 2022, 13(1): 103. DOI: 10.1186/s13244-022-01235-2.
- [9] ZHAI W Y, LIANG D C, DUAN F F, et al. Prognostic nomograms based on ground glass opacity and subtype of lung adenocarcinoma for patients with pathological stage I A lung adenocarcinoma [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 769881. DOI: 10.3389/fcell.2021.769881.
- [10] WATANABE Y, HATTORI A, NOJIRI S, et al. Clinical impact of a small component of ground-glass opacity in solid-dominant clinical stage I A non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 163(3): 791-801.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.12.089.
- [11] MOTONO N, MIZOGUCHI T, ISHIKAWA M, et al. Predictive value of recurrence of solid and micropapillary subtypes in lung adenocarcinoma [J]. Oncology, 2024, 102(4): 366-373. DOI: 10.1159/000530528.
- [12] WANG W, HU Z X, ZHAO J, et al. Both the presence of a micropapillary component and the micropapillary predominant subtype predict poor prognosis after lung adenocarcinoma

- resection: a meta-analysis [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1): 154. DOI: 10.1186/s13019-020-01199-8.
- [13] YANG F J, DONG Z W, SHEN Y R, et al. Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: more aggressive and poorer prognosis than acinar growth pattern [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 187-192. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.021.
- [14] KUANG M Y, SHEN X X, YUAN C Z, et al. Clinical significance of complex glandular patterns in lung adenocarcinoma: clinicopathologic and molecular study in a large series of cases [J]. *Am J Clin Pathol*, 2018, 150(1): 65-73. DOI: 10.1093/ajcp/aqy032.
- [15] PENG B, LI G F, GUO Y H. Prognostic significance of micropapillary and solid patterns in stage I A lung adenocarcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9): 10562-10569.
- [16] 靳凯淇, 沈莹冉, 吴易沐, 等. 是否存在实体型或微乳头型成分与 I A 期肺腺癌患者预后关系的回顾性队列研究[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(6): 587-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220225-00084.
- [17] CHOI S H, JEONG J Y, LEE S Y, et al. Clinical implication of minimal presence of solid or micropapillary subtype in early-stage lung adenocarcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(2): 235-244. DOI: 10.1111/1759-7714.13754.
- [18] SU H, XIE H K, DAI C Y, et al. Procedure-specific prognostic impact of micropapillary subtype may guide resection strategy in small-sized lung adenocarcinomas: a multicenter study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920937893. DOI: 10.1177/1758835920937893.
- [19] HUANG W H, ZHANG H, ZHANG Z W, et al. A prognostic nomogram based on a new classification of combined micropapillary and solid components for stage I A invasive lung adenocarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(4): 796-808. DOI: 10.1002/jso.26760.
- [20] MOREIRA A L, OCAMPO P S S, XIA Y H, et al. A grading system for invasive pulmonary adenocarcinoma: a proposal from the international association for the study of lung cancer pathology committee [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1599-1610. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.06.001.
- [21] TSAO M S, NICHOLSON A G, MALESZEWSKI J J, et al. Reprint of "introduction to 2021 WHO classification of thoracic tumors" [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 337-340. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.01.008.
- [22] NICHOLSON A G, TSAO M S, BEASLEY M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015 [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 362-387. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
- [23] CHEN S Q, YE T, YANG S Q, et al. Prognostic implication of tumor spread through air spaces in patients with pathologic N0 lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2022, 164: 33-38. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.12.013.
- [24] EGUCHI T, KAMEDA K, LU S H, et al. Lobectomy is associated with better outcomes than sublobar resection in spread through air spaces (STAS)-positive T1 lung adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 87-98. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.005.
- [25] REN Y J, XIE H K, DAI C Y, et al. Prognostic impact of tumor spread through air spaces in sublobar resection for 1A lung adenocarcinoma patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6): 1901-1908. DOI: 10.1245/s10434-019-07296-w.
- [26] DAI C Y, XIE H K, SU H, et al. Tumor spread through air spaces affects the recurrence and overall survival in patients with lung adenocarcinoma >2 to 3 cm [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1052-1060. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.03.020.
- [27] WANG C D, WU Y X, SHAO J, et al. Clinicopathological variables influencing overall survival, recurrence and post-recurrence survival in resected stage I non-small-cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 150. DOI: 10.1186/s12885-020-6621-1.
- [28] VAGHJIANI R G, TAKAHASHI Y, EGUCHI T, et al. Tumor spread through air spaces is a predictor of occult lymph node metastasis in clinical stage I A lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 792-802. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.008.
- [29] FUNAI K, SUGIMURA H, MORITA T, et al. Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage I A lung adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(10): 2968-2972. DOI: 10.1245/s10434-011-1729-9.
- [30] TSUCHIYA T, AKAMINE S, MURAOKA M, et al. Stage I A non-small cell lung cancer: vessel invasion is a poor prognostic factor and a new target of adjuvant chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2007, 56(3): 341-348. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.01.019.
- [31] WANG S Y, ZHANG B, QIAN J, et al. Proposal on incorporating lymphovascular invasion as a T-descriptor for stage I lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 245-252. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.09.024.
- [32] CAI J S, WANG X, YANG F, et al. Lymphovascular invasion: a non-sized T descriptor for stage I A non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(17): 2413-2420. DOI: 10.1111/1759-7714.14530.
- [33] 钱洁. 早期肺腺癌术后预后因素研究及预后模型构建[D]. 上海: 上海交通大学, 2019. DOI: 10.27307/d.cnki.gsjtu.2019.004407.
- [34] ZHANG Y, SUN Y H, XIANG J Q, et al. A clinicopathologic prediction model for postoperative recurrence in stage I a non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4): 1193-1199. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.064.
- [35] ZHANG L F, LIU J, YANG D W, et al. A nomogram based on consolidation tumor ratio combined with solid or micropapillary patterns for postoperative recurrence in pathological stage I A lung adenocarcinoma [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(14): 2376. DOI: 10.3390/diagnostics13142376.
- [36] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南-2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [37] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, 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. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0025.
- [38] WANG C, YANG J G, LU M. Micropapillary predominant lung adenocarcinoma in stage I A benefits from adjuvant chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(6): 2051-2060. DOI: 10.1245/s10434-019-08113-0.
- [39] LV Y L, LI S W, LIU Z C, et al. Impact of surgery and adjuvant chemotherapy on the survival of stage I lung adenocarcinoma patients with tumor spread through air spaces [J]. *Lung Cancer*, 2023, 177: 51-58. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.01.009.
- [40] CHEN D L, WANG X F, ZHANG F Q, et al. Could tumor

- spread through air spaces benefit from adjuvant chemotherapy in stage I lung adenocarcinoma? A multi-institutional study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920978147. DOI: 10.1177/1758835920978147.
- [41] TSUCHIYA T, KAMOHARA R, MURAOKA M, et al. A single-arm, phase 2 study of adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil for pathologically lymphovascular invasion positive stage I A non-small cell lung cancer: LOGIK0602 study [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1192. DOI: 10.1186/s12885-020-07691-7.
- [42] TSUTANI Y, IMAI K, ITO H, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk pathologic stage I non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 113(5): 1608-1616. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.108.
- [43] JIANG Y, LIN Y C, FU W H, et al. The impact of adjuvant *EGFR*-TKIs and 14-gene molecular assay on stage I non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* mutations [J]. *EclinicalMedicine*, 2023, 64: 102205. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102205.
- [44] CHEN K Z, YANG F, SHEN H F, et al. Individualized tumor-informed circulating tumor DNA analysis for postoperative monitoring of non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10): 1749-1762.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.010.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 陈火育, 程磊, 彭东阁, 等. I A 期肺腺癌临床高危因素及术后辅助治疗研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 695-701. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.07.

Cite this article as: CHEN Huoyu, CHENG Lei, PENG Dongge, et al. A review on clinical high-risk factors and postoperative adjuvant therapy in stage I A lung adenocarcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 695-701. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.07.