

## ·综述 General review·

## 早期非小细胞肺癌局部治疗研究进展

刘建伟, 郑爱民

**【摘要】** 对于早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)采用局部治疗具有损伤相对较小、安全、有效等优点,其治疗价值引起广泛关注。本文主要回顾亚肺叶切除、立体定向放射治疗和热消融在早期 NSCLC 中的应用,比较不同局部治疗方法的疗效及安全性,并对其进一步应用做出展望。

**【关键词】** 早期非小细胞肺癌;亚肺叶切除;立体定向放射治疗;热消融

中图分类号:R743.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-05-0508-04

**Research progress in local treatment of early non-small cell lung cancer** LIU Jianwei, ZHENG Aimin.  
Affiliated Provincial Hospital of Shandong First Medical University, Jinan, Shandong Province 250000, China

Corresponding author: ZHENG Aimin, E-mail: am-zheng@163.com

**【Abstract】** For early-stage non-small cell lung cancer(NSCLC), local treatment has the advantages of relatively small injury, safe and effective, and its therapeutic value has attracted clinical widespread attention. This paper mainly reviews the applications of sublobectomy, stereotactic radiotherapy and thermal ablation in treating early-stage NSCLC, compares the efficacy and safety of different local treatments, and makes prospects for their further application. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 508-511)

**【Key words】** early-stage non-small cell lung cancer; sublobectomy; stereotactic radiotherapy; thermal ablation

目前,随着胸部 CT 对肺癌筛查的广泛开展,肺癌的检出率不断增加<sup>[1]</sup>。2020 年全球新发肺癌约 220 万例,占全部恶性肿瘤的 11.4%,死亡约 180 万例,占恶性肿瘤相关死亡的 18.0%<sup>[2]</sup>。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌患者的 80%以上<sup>[1]</sup>,I 期 NSCLC 占 15%~20%。

对于早期 NSCLC(I 期,即 T1-2aN0M0),外科手术是首选和主要的治疗方法,肺癌根治术(肺叶切除+纵隔、肺门淋巴结清扫)曾被作为首选术式。但在实际临床工作中,对于心肺功能减退的高龄患者、合并其他基础疾病而无法耐受手术的患者,以及根治切除必要性较小的早期肺癌患者,因肺癌根治术对肺功能的严重损伤而不再是最佳选择,此时肺部肿瘤的局部治疗有着更为重要的地位。

肺部肿瘤的局部治疗,主要包括亚肺叶切除、立体定向放射治疗和热消融<sup>[3]</sup>。本文通过复习相关

文献,比较了 3 种局部治疗方法及其疗效,以增加对早期 NSCLC 局部治疗的认识,为未来大样本局部治疗提供参考。

## 1 局部治疗效果

### 1.1 亚肺叶切除

亚肺叶切除能在保证彻底切除病灶的基础上,最大限度地保留有功能的肺组织,对肺功能影响较小,特别适合年龄较大、肺功能较差的 NSCLC 患者,其主要包括楔形切除术与肺段切除术<sup>[4]</sup>。楔形切除术是切除包括病变在内的、呈三角形的肺组织,无需解剖血管和支气管。肺段切除术是切除病变的某些肺段,保留该肺叶其余正常肺组织的手术。

近年来,已有多项研究证实,肺叶切除术与亚肺叶切除治疗早期 NSCLC 预后相当,但后者可更好保留肺功能,有助于患者术后恢复。一项国内临

床研究显示,早期 NSCLC 患者接受亚肺叶切除相比于肺叶切除术后 6 个月 PEF、MVV、FEV1/FVC 水平明显更高,3 年 DFS、OS 并无显著差异<sup>[5]</sup>。一项 Meta 分析共纳入了 16 项研究,并计算了风险比,得出了相似结论<sup>[6]</sup>。另一项两种术式疗效对比的前瞻性多中心随机对照研究 CALGB140503 已完成入组,相信将为早期 NSCLC 术式的选择提供更多的证据。

有较多研究认为,肺段切除术治疗早期 NSCLC 的疗效优于楔形切除术。2019 年的一篇 Meta 分析共纳入 19 项亚肺叶切除治疗早期 NSCLC 的相关研究,结果显示肺段切除术后的 OS 明显优于楔形切除术( $HR=0.82, 95\%CI: 0.77 \sim 0.88, P<0.01$ )<sup>[7]</sup>。2021 年国内临床研究发现,肺段切除术不仅可以减少术中出血量,还能更好地保留肺功能<sup>[8]</sup>。另有研究发现,肿瘤为 1~2 cm 的早期 NSCLC 患者接受楔形切除术治疗的 OS( $HR=1.25, 95\%CI: 1.10 \sim 1.43, P<0.01$ )和 CSS( $HR=1.25, 95\%CI: 1.04 \sim 1.49, P=0.02$ )较肺段切除术差,而对于肿瘤<1 cm 的 NSCLC 患者,两种术式疗效相当<sup>[9]</sup>。但 Tsutani 等<sup>[10]</sup>的临床研究显示,肺段切除术并发症更多,且未能显示生存优势。

## 1.2 立体定向放射治疗

目前认为,放疗是对早期 NSCLC 患者手术的最佳替代治疗方法<sup>[11]</sup>。2021 美国 NCCN 指南<sup>[12]</sup>及 2018 ASCO 美国放射肿瘤学循证指南<sup>[13]</sup>也指出对于不可手术的 I 期 NSCLC 患者推荐根治性放疗,首选立体定向放射治疗。立体定向放射治疗相对于常规分割放疗有着靶区小、单次剂量高、射线三维空间分布汇聚于靶区等优点,能有效提高生物剂量效应,其是以放射源、准直仪、立体定向框架为基础,在影像学辅助下,将放射线聚集到病灶位置进行照射,对周围组织伤害小,并可达理想的局部治疗目的<sup>[14]</sup>。

立体定向放射治疗在改善早期 NSCLC 患者 OS 和 PFS 方面的效果已得到证实。Zhang 等<sup>[15]</sup>的 Meta 分析显示,肺叶切除治疗早期 NSCLC 患者的 3 年 OS( $OR=1.82, 95\%CI: 1.38 \sim 2.40$ )好于立体定向放射治疗,但两者 1、3 年的 CSS、DFS 无显著差异。也有文献报道,肺叶切除术比立体定向放射治疗有更好的 OS,但患者年龄较大且合并症较多而不适合肺癌根治术时,立体定向放射治疗是一种合适的选择<sup>[16-17]</sup>。两项比较立体定向放射治疗与肺叶切除治疗 IA 期 NSCLC 的前瞻性随机研究(STARS: NCT00840749; ROSEL: NCT00687986)因入组缓慢提前结束,但已有的研究数据显示,立体定向放射治疗 1、3 年 OS 为 100%和 95%,肺叶切除为 88%和 79%( $P=0.037, HR=0.14, 95\%CI: 0.017 \sim 1.190$ ),在肿瘤局部控制方

面差异无统计学意义( $P=0.44$ ),由于样本量较少,两组之间差异难免存在偏倚<sup>[18]</sup>。

## 1.3 热消融

热消融是近年来新兴的局部治疗方法,具有创伤小、可重复性强、恢复快等优点。2021 年 NCCN 指南<sup>[12]</sup>提出热消融治疗可用于无法手术切除的 IA 期 NSCLC 未接受立体定向放射治疗或根治性放疗的患者。热消融是在影像学技术引导下将消融电极针插入肿瘤内部,通过一定的方式使肿瘤蛋白质凝固、组织坏死,最终达到消灭肿瘤的目的<sup>[19]</sup>。目前较常应用的消融技术包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)和微波消融(microwave ablation, MWA)<sup>[20]</sup>。

研究显示,热消融在治疗早期 NSCLC 方面具有良好的前景<sup>[21-23]</sup>。Kim 等<sup>[24]</sup>的研究比较了 RFA 与肺叶切除术对 I 期 NSCLC 患者的疗效,两组患者的生存期分别为( $33.18 \pm 7.90$ )个月和( $45.49 \pm 7.21$ )个月,OS 差异无统计学意义( $P=0.054$ ),但该研究样本量较小。另一项比较 MWA 和肺叶切除术治疗 I 期 NSCLC 的研究显示,两组患者的 OS 和 DFS 相似,并发症发生率无差异,但 MWA 治疗的患者住院时间较短,费用较低,可作为根治手术潜在的替代选择<sup>[25]</sup>。Yao 等<sup>[26]</sup>的研究也得出了与上相似的结论,但消融技术正处于初始阶段,目前 NCCN 及 CSCO 指南中均未对其疗效做具体评价,因此这一结论还有待于大样本和多中心前瞻性随机对照试验加以证实。

## 2 局部治疗方法对比研究

### 2.1 亚肺叶切除与立体定向放射治疗的比较

亚肺叶切除适用于具备手术指征的早期 NSCLC 患者,这类患者往往年龄相对较小,心肺功能也较好。有很多研究表明,早期 NSCLC 患者接受亚肺叶切除相比于立体定向放射治疗有着更好的 OS 和 LCR。

Li 等<sup>[27]</sup>对比分析了 I 期 NSCLC 患者接受手术切除或立体定向放射治疗的效果,结果显示立体定向放射治疗组的 5 年 OS 低于亚肺叶切除组( $HR=1.40$ )。Ijsseldijk 等<sup>[28]</sup>的 Meta 分析中共纳入 100 项研究,包括 112 个手术队列和 41 个立体定向放射治疗队列,在大多数比较研究中,亚肺叶切除的 OS 和 DFS 均优于立体定向放射治疗。Wen 等<sup>[29]</sup>的 Meta 分析中纳入了 11 项研究,也得出了相似结论。

Dong 等<sup>[30]</sup>的一项临床研究中纳入了病灶 $\leq 5$  cm 的接受亚肺叶切除或立体定向放射治疗的早期 NSCLC 患者各 40 例(PSM 后),两组 5 年 OS、CSS、LCR、DFS 相似,说明对于不能耐受亚肺叶切除的患者,立体定向放射治疗可能是一种有效的治疗方式。Tamura 等<sup>[31]</sup>

研究发现,虽然亚肺叶切除有着更好的 RFS,但 OS 或 DSS 与立体定向放射治疗差异无统计学意义。

上述研究均是回顾性的、非随机的,不可避免有混杂的内在风险。因此,为提高临床决策的证据基础,需要进行前瞻性随机对照研究,如目前正在进行的比较 I 期 NSCLC 患者接受立体定向放射治疗或亚肺叶切除的 Stablemates 试验(NCT02468024)等。

值得注意的是,对于早期中心型 NSCLC 患者,由于其特殊的解剖位置往往不适合行亚肺叶切除,立体定向放射治疗则因其无创性显示出优势,即便此时应用立体定向放射治疗治疗可能有较高的毒性反应。Haasbeek 等<sup>[32]</sup>的研究表明,当使用 7.5 Gy×8 f 方式的立体定向放射治疗不会导致毒性反应的增加,其生存结果与周围型病变相似。一项前瞻性多中心试验 RTOG 0813 发现,对于不可手术的 I 期中心型 NSCLC 患者接受立体定向放射治疗的最大耐受剂量为 12.0 Gy/fx,此剂量下的肿瘤控制及合并症与周围早期肿瘤患者相当<sup>[33]</sup>。但此结论仍需要大样本的随机对照临床试验加以证实。

## 2.2 亚肺叶切除与热消融的比较

近年来,许多临床研究比较了热消融与亚肺叶切除的疗效,均认为亚肺叶切除与更好的 OS 及 LCR 相关,但同时热消融不失为一种潜在的替代治疗方法。

Chan 等<sup>[34]</sup>的 Meta 分析汇总了治疗 I 期 NSCLC 的 8 项研究,接受亚肺叶切除的患者 1 年和 2 年的 OS 明显优于 RFA,但 3~5 年 OS 差异无统计学意义,说明虽然手术有着更好的 OS,但对于不适合手术患者,消融或许是一种更好的替代方式。Chen 等<sup>[35]</sup>的 Meta 分析中,考虑到大多数可用的研究都是单一机构的、样本量少、患者真实分期状态可能被低估,射频消融术治疗残留的疤痕可能会被误认为是复发性病变等局限之处,故通过纳入额外的随机对照试验增加结果的可信度,也得出了相同的结论。Zeng 等<sup>[36]</sup>的一项研究中,纳入 4 372 例 I 期 NSCLC 患者,PSM 后,显示楔形切除比热消融有更好的 5 年 OS (44.5% 比 30.1%)和 CSS(63.5% 比 46%),而对于 75 岁以上的患者,PSM 后,热消融的 OS 和 CSS 与楔形切除相似(OS:30.6% 比 41.0%,CSS:46.4% 比 59.8%),认为对于不适合手术的 I 期 NSCLC 患者,热消融是一个良好的替代选择,特别是对于 75 岁以上的患者。不过目前这些研究均为回顾性研究,存在不可避免的偏倚,因此需要更多前瞻性研究验证此结论。

## 2.3 立体定向放射治疗与热消融的比较

诸多研究显示,立体定向放射治疗早期 NSCLC 患者的疗效好于热消融。Bi 等<sup>[37]</sup>纳入 44 篇局部治

疗早期 NSCLC 相关文献,RAF 组 328 例,立体定向放射治疗组 2 767 例,经过校正后立体定向放射治疗的 LCR 显著高于 RFA,而 OS 无显著差异。显然,在不适用局部手术时,立体定向放射治疗是更有效的局部治疗手段。Ager 等<sup>[38]</sup>的研究显示,立体定向放射治疗患者的 OS( $HR=0.71$ )好于热消融。肿瘤>2.0 cm 的立体定向放射治疗也有着更好的 OS( $HR=0.72$ ),而在肿瘤≤2.0 cm 时,两者的 OS 无差异。Lam 等<sup>[39]</sup>纳入了 I 期 NSCLC 接受 RFA( $n=4 454$ )或立体定向放射治疗( $n=335$ )的病例,经匹配后两组患者 1、3、5 年的 OS 差异无统计学意义,一定程度上肯定了两种方法对于早期 NSCLC 的疗效。遗憾的是两者对比的前瞻性研究仍然不足,未来需要进一步探索两者疗效差异。

## 3 小结与展望

目前,对于早期 NSCLC 患者仍首先推荐亚肺叶切除,因其具有更好的局部肿瘤控制率及生存率。当患者不能耐受或拒绝手术时,立体定向放射治疗是最佳的手术替代治疗方案。对于新兴的热消融技术,其具体疗效仍需更多临床研究加以证实,未来其在早期 NSCLC 治疗中可能会成为继手术、放疗后的一种新的治疗模式。今后需更多大样本、多中心、随机化对照临床试验进一步探索局部治疗方法的疗效及安全性,以更好地为临床工作提供参考。

## [参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 7-34.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.
- [3] 刘宝东. 非小细胞肺癌射频消融热点问题探讨 [J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1013-1017.
- [4] 胡鹏程. 早期非小细胞肺癌外科手术治疗的研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59: 107-110.
- [5] 周 坤. 电视辅助胸腔镜下解剖性肺叶切除术与亚肺叶切除术分别联合纵隔淋巴结清扫术治疗早期非小细胞肺癌对比研究 [J]. 当代临床医刊, 2021, 34: 8-10.
- [6] Lim TY, Park S, Kang CH. A meta-analysis comparing lobectomy versus segmentectomy in stage I non-small cell lung cancer [J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 52: 195-204.
- [7] Zhang H, Liu C, Tan Z, et al. Segmentectomy versus wedge resection for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. J Surg Res, 2019, 243: 371-379.
- [8] 谢振城, 陈滚新, 李晓东, 等. 胸腔镜下肺楔形切除术与肺段切除术治疗早期肺癌的临床效果比较 [J]. 中外医学研究, 2021, 19: 58-61.
- [9] Dai C, Shen J, Ren Y, et al. Choice of surgical procedure for patients



- with non-small-cell lung cancer  $\leq 1$  cm or  $>1$  to 2 cm among lobectomy, segmentectomy, and wedge resection: a population-based study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34: 3175-3182.
- [10] Tsutani Y, Kagimoto A, Handa Y, et al. Wedge resection versus segmentectomy in patients with stage I non-small-cell lung cancer unfit for lobectomy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49: 1134-1142.
- [11] Bott MJ, Crabtree T. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: SBRT vs. RFA vs. sublobar resection[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2014, 3: 167-169.
- [12] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19: 254-266.
- [13] Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology endorsement of the american society for radiation oncology evidence-based guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36: 710-719.
- [14] 栾宏辉. 肺癌患者立体定向放射治疗的有效性以及对患者外周血 IL-12、IL-15 水平的影响 [J]. 中国医学创新, 2021, 18: 146-149.
- [15] Zhang B, Zhu F, Ma X, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2014, 112: 250-255.
- [16] Cornwell LD, Echeverria AE, Samuelian J, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is associated with greater recurrence-free survival than stereotactic body radiotherapy for clinical stage I lung cancer[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155: 395-402.
- [17] Detillon DDEMA, Aarts MJ, De Jaeger K, et al. Video-assisted thoracic lobectomy versus stereotactic body radiotherapy for stage I nonsmall cell lung cancer in elderly patients: a propensity matched comparative analysis[J]. Eur Respir J, 2019, 53: 1801561.
- [18] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2015, 16: 630-637.
- [19] 田 慧, 叶 欣. 微波消融治疗早期非小细胞肺癌现状[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1102-1106.
- [20] 赵真真, 王忠敏, 茅爱武. 非小细胞肺癌的介入治疗现状[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 272-276.
- [21] 韩晓颖, 杨 霞, 叶 欣, 等. CT 导引微波消融治疗高龄老人早期周围型非小细胞肺癌 32 例 [J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1051-1055.
- [22] 邹旭公, 李晓群, 陈 源, 等. C 臂 CT 引导经皮穿刺射频消融治疗不可切除 Ia 期非小细胞肺癌[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1056-1059.
- [23] 韩景奇, 张传玉, 李 涌, 等. 早期非小细胞肺癌 CT 引导射频消融治疗 60 例临床分析 [J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 414-417.
- [24] Kim SR, Han HJ, Park SJ, et al. Comparison between surgery and radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer[J]. Eur J Radiol, 2012, 81: 395-399.
- [25] 侯立泳, 高兴强, 王 永, 等. 经皮微波消融与胸腔镜肺叶切除术治疗 I 期非小细胞肺癌的疗效[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 851-854.
- [26] Yao W, Lu M, Fan W, et al. Comparison between microwave ablation and lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score analysis[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 34: 1329-1336.
- [27] Li M, Yang X, Chen Y, et al. Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 2885-2892.
- [28] Ijsseldijk MA, Shoni M, Siegert C, et al. Oncologic outcomes of surgery versus sbt for non-small-cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22: e235-e292.
- [29] Wen SW, Han L, Lv HL, et al. A propensity-matched analysis of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: a meta-analysis[J]. J Invest Surg, 2019, 32: 27-34.
- [30] Dong B, Zhu X, Jin J, et al. Comparison of the outcomes of sublobar resection and stereotactic body radiotherapy for stage T1-2N0M0 non-small cell lung cancer with tumor size  $\leq 5$  cm: a propensity score matching analysis[J]. J Thorac Dis, 2020, 12: 5934-5954.
- [31] Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, et al. Comparison between stereotactic radiotherapy and sublobar resection for non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107: 1544-1550.
- [32] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6: 2036-2043.
- [33] Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and efficacy of a five-fraction stereotactic body radiotherapy schedule for centrally located non-small-cell lung cancer: NRG oncology/RTOG 0813 trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37: 1316-1325.
- [34] Chan MV, Huo YR, Cao C, et al. Survival outcomes for surgical resection versus CT-guided percutaneous ablation for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2021, 31: 5421-5433.
- [35] Chen S, Yang S, Xu S, et al. Comparison between radiofrequency ablation and sublobar resections for the therapy of stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Peer J, 2020, 8: e9228.
- [36] Zeng C, Lu J, Tian Y, et al. Thermal ablation versus wedge resection for stage I non-small cell lung cancer based on the eighth edition of the TNM classification: a population study of the US SEER database[J]. Front Oncol, 2020, 10: 571684.
- [37] Bi N, Shedden K, Zheng X, et al. Comparison of the effectiveness of radiofrequency ablation with stereotactic body radiation therapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer: a systemic review and pooled analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 95: 1378-1390.
- [38] Ager BJ, Wells SM, Gruhl JD, et al. Stereotactic body radiotherapy versus percutaneous local tumor ablation for early-stage non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2019, 138: 6-12.
- [39] Lam A, Yoshida EJ, Bui K, et al. A national cancer database analysis of radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small cell lung cancer[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 1211-1217.

(收稿日期: 2022-03-15)

(本文编辑: 新 宇)