

I B 期肺腺癌术后复发转移因素研究

史浩明, 吴庆琛

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科, 重庆 400016)

摘要:目的 探究接受手术治疗的 I B 期肺腺癌患者术后复发转移的危险因素。方法 回顾性分析 2016 年 1 月~12 月于我院行手术治疗的 97 例 I B 期肺腺癌患者的临床及病理资料, 根据随访结果将患者分为复发转移组及无复发转移组, 根据 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 通过 Cox 单因素及多因素分析探讨患者术后复发转移的影响因素。结果 97 例患者中有 25 例复发, 复发率约 25.77%, 其中局部复发 15 例 (60.00%), 远处转移 10 例 (40.00%)。单因素分析显示, 糖尿病史、肿瘤病理类型为实性/微乳头及 Ki-67 \geq 10% 是影响患者术后复发的因素; 多因素分析显示, 病理类型为实性/微乳头 ($HR: 2.505, 95\% CI: 1.117 \sim 5.618$) 及 Ki-67 \geq 10% ($HR: 4.507, 95\% CI: 1.859 \sim 10.925$) 是为影响 I B 期肺腺癌患者术后复发转移的独立危险因素。结论 病理类型为实性/微乳头及 Ki-67 高表达的 I B 期肺腺癌患者术后复发及转移的风险较高, 应考虑给予一定的辅助治疗以降低复发几率。

关键词: I B 期肺腺癌; 复发; 转移; 病理类型; Ki-67

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.04.024

文章编号: 1006-1959(2021)04-0092-04

Study on the Factors of Postoperative Recurrence and Metastasis
of Stage I B Lung Adenocarcinoma

SHI Hao-ming, WU Qing-chen

(Department of Thoracic and Cardiac Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors of postoperative recurrence and metastasis in patients with stage IB lung adenocarcinoma undergoing surgical treatment. Methods The clinical and pathological data of 97 patients with stage IB lung adenocarcinoma who underwent surgical treatment in our hospital from January to December 2016 were retrospectively analyzed. According to the follow-up results, the patients were divided into recurrence and metastasis group and non-recurrence and metastasis group. According to the Kaplan-Meier method, the survival curve was drawn, and the influencing factors of postoperative recurrence and metastasis were explored through Cox univariate and multivariate analysis. Results 25 of the 97 patients had recurrence, the recurrence rate was about 25.77%, of which 15 cases had local recurrence (60.00%) and 10 cases had distant metastasis (40.00%). Univariate analysis showed that diabetes history, tumor pathological type solid/micropapillary, and Ki-67 \geq 10% were factors affecting postoperative recurrence. Multivariate analysis showed that the pathological type was solid/micropapillary ($HR: 2.505, 95\% CI: 1.117 \sim 5.618$) and Ki-67 \geq 10% ($HR: 4.507, 95\% CI: 1.859 \sim 10.925$) were Independent risk factors for postoperative recurrence and metastasis in patients with advanced lung adenocarcinoma. Conclusion Patients with stage IB lung adenocarcinoma with solid/micropapillary and Ki-67 high expression have a higher risk of recurrence and metastasis after surgery. Adjuvant treatment should be considered to reduce the chance of recurrence.

Key words: Stage IB lung adenocarcinoma; Recurrence; Metastasis; Pathological type; Ki-67

肺癌(lung cancer)是全世界死亡率最高及导致死亡人数最多的癌症^[1]。由于低剂量 CT 平扫的广泛使用, 目前肺癌被早期发现并且死亡率有明显降低^[2]。虽然早期非小细胞肺癌经手术治疗后远期预后较好, 但仍有一部分患者经治疗后复发, 而在复发的早期非小细胞肺癌中, I B 期患者占大多数^[3]。既往的研究显示, 吸烟史、肿瘤大小、胸膜侵犯及淋巴管侵犯是 I B 期非小细胞肺癌术后复发转移的影响因素, 但目前影响 I B 期非小细胞肺癌术后复发转移的因素尚未得出统一结论^[4-6]。此外 I B 期患者术后是否需接受术后辅助化疗及术后辅助化疗效果仍不确定^[7]。基于此, 本研究拟回顾性分析于我院行手术治疗的 97 例 I B 期肺腺癌患者的临床及病理资料, 探讨影响术后复发转移的相关因素, 进而可更好的识别术后复发高风险的患者并术后给予更精确的治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月~12 月重庆医科大

作者简介: 史浩明 (1995.3-), 男, 山东烟台人, 硕士, 住院医师, 主要从事早期肺癌的复发因素研究

通讯作者: 吴庆琛 (1963.4-), 男, 重庆人, 硕士, 主任医师, 主要从事心胸外科常见疾病的诊治研究

学附属第一医院胸心外科行手术治疗的 97 例 I B 期肺腺癌患者的临床及病理资料。纳入标准: ①术前未行新辅助化疗; ②原发性肿瘤; ③接受根治性切除并且切缘阴性; ④同期未患其他系统肿瘤。排除标准: ①小细胞肺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞肺癌等其他类型癌症; ②转移性肺癌; ③住院资料不完整者。所有患者皆知情并签署知情同意书, 本研究已通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批。所有患者术后分期均根据 AJCC 颁布的第八版 TNM 分期系统进行。患者的术后病理类型根据 IASLC/ATS/ERS 颁布的分类系统分为实性、微乳头、乳头、腺泡、伏壁。收集的临床病理资料包括患者年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、手术方式、肿瘤病理类型、分期、肿瘤大小、胸膜浸润情况及术后辅助化疗情况等。

1.2 方法 ①根据随访结果将患者分为复发转移组及无复发转移组, 通过 Cox 单因素及多因素分析患者术后复发转移的影响因素。主要结局指标为影像学或病理检查提示为复发或转移, 无复发生存期定义为手术日期至发现复发或转移的日期。②肺叶切除及 N1、N2 淋巴结清扫为首选手术术式, 若患者肺功能较差或年龄较大, 则根据实际情况可行楔形或

肺段切除。患者术后是否行辅助化疗最终根据患者意愿及病理结果进行。③所有患者术后前 3 年内每 3 个月随访 1 次,随后每半年随访 1 次,5 年后年度随访。随访内容包括患者基本情况、肿瘤标志物、胸部 CT 平扫、全身骨扫描等。若患者临床症状及 CT 平扫提示复发或转移时,则进一步行 MRI 或 PET-CT 进行确诊。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 进行统计学分析。通过 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,将单因素生存分析中 $P<0.1$ 的变量纳入 Cox 回归比例风险模型进行多因素分析,同时建立回归分析, $P<0.05$ 视为具有统计学意义。

2 结果

2.1 复发转移组及无复发转移组临床资料 截至随访终点,共有 97 例患者接受了完整的随访。患者的临床

病理资料见表 1。有 37 例(38.14%)患者存在吸烟史,只有 10 例(10.31%)的患者合并糖尿病。在手术术式方面,绝大部分患者(90.72%)接受了肺叶切除,患者的术后病理类型以伏壁/腺泡/乳头状为主(79.38%),约有 38.14%的患者免疫组化显示 Ki-67 \geq 10%。

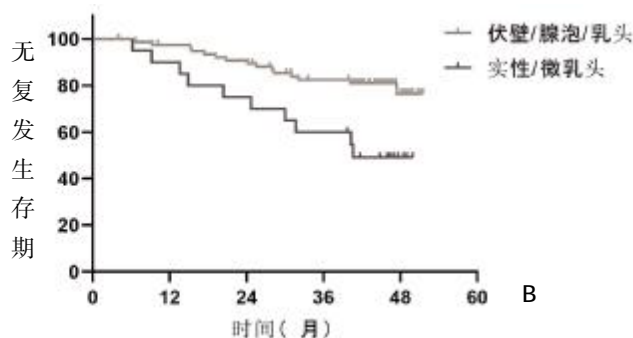
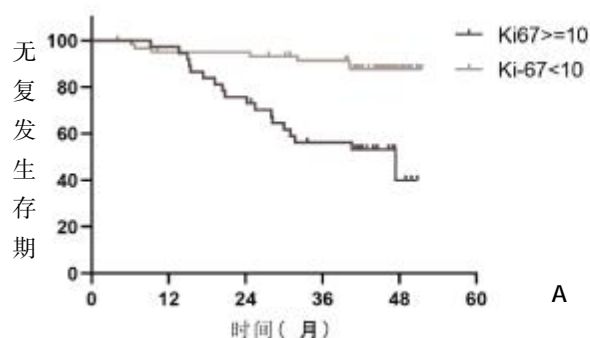
2.2 生存分析

2.2.1 术后复发情况 随访期间,共有 25 例患者复发转移,复发率为 25.77%。其中局部复发 15 例(60.00%),远处转移 10 例(40.00%)。11 例(44.00%)患者于术后 2 年内复发,中位随访时间 38 个月。

2.2.2 Kaplan-Meier 生存分析 对上述临床病理变量使用 Kaplan-Meier 进行生存分析并绘制生存曲线,结果显示,糖尿病史、病理类型及 Ki-67 \geq 10%是影响患者复发与转移的因素,见图 1。

表 1 复发转移组及无复发转移组临床资料(n)

项目	复发转移组(n=25)	无复发转移(n=72)	项目	复发转移组(n=25)	无复发转移(n=72)
年龄(岁)			肿瘤肺叶		
≥ 65	10	32	上叶	14	52
< 65	11	40	中/下叶	11	20
性别			肿瘤大小(cm)		
女	10	39	3~4	11	19
男	15	33	≤ 3	14	53
吸烟史			手术方式		
有	12	25	肺叶切除	23	65
无	13	47	楔形切除	2	7
糖尿病史			胸膜浸润		
有	5	5	是	23	61
无	20	67	否	2	11
术后辅助化疗			病理类型		
有	14	41	伏壁样/腺泡/乳头	15	62
无	11	31	实性/微乳头	10	10
肿瘤位置			Ki-67		
左	11	24	$\geq 10\%$	18	19
右	14	48	$< 10\%$	7	53



注:A:Ki-67 表达程度对 I B 期肺腺癌患者复发转移的影响;B:病理类型对 I B 期肺腺癌患者复发转移的影响

图 1 影响 I B 期肺腺癌患者复发转移的因素

2.2.3 影响 I B 期肺腺癌患者复发及转移的相关因素分析 对影响 I B 期肺腺癌患者术后复发及转移的因素进行单因素分析,结果显示吸烟史、手术方式、是否术后辅助化疗、肿瘤大小及胸膜浸润情况对复发和转移无影响;同时,糖尿病史、病理类型及 Ki-67 \geq 10%对肿瘤复发与转移具有影响,见表 2。

表 2 I B 期肺腺癌术后复发转移单因素分析

变量	HR	95%CI	P
年龄(\geq 65 岁 vs <65 岁)	0.878	0.395-1.956	0.751
性别(男 vs 女)	1.576	0.708-3.510	0.265
吸烟史(有 vs 无)	1.638	0.747-3.592	0.218
糖尿病史(有 vs 无)	3.215	1.192-8.675	0.021
术后辅助化疗(是 vs 否)	0.893	0.405-1.968	0.780
肿瘤位置(左 vs 右)	1.436	0.651-3.165	0.370
肿瘤肺叶(上叶 vs 中/下叶)	1.368	0.921-2.031	0.120
肿瘤大小(3-4 cm vs \leq 3 cm)	1.748	0.793-3.854	0.166
手术方式(肺叶 vs 楔形)	0.889	0.210-3.776	0.874
胸膜浸润(是 vs 否)	2.074	0.489-8.802	0.322
病理类型(实性/微乳头 vs 伏壁/腺泡/乳头)	2.986	1.341-6.652	0.007
Ki-67(\geq 10% vs <10%)	5.222	2.169-12.572	0.000

表 3 I B 期肺腺癌术后复发转移的多因素 Cox 分析

变量	HR	95%CI	P
糖尿病史(有 vs 无)	2.568	0.932-7.073	0.068
病理类型(实性/微乳头 vs 伏壁/腺泡/乳头)	2.505	1.117-5.618	0.026
Ki-67(\geq 10% vs <10%)	4.507	1.859-10.925	0.001

3 讨论

肺癌是全世界死亡率及死亡人数最高的癌症,根据我国多次死因回顾调查显示,肺癌已逐渐居癌症死亡原因首位。虽然随着低剂量 CT 的广泛应用,越来越多的早期肺癌患者在出现临床症状之前就被发现及诊断^[2]。并且随着手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等手段的应用,肺癌整体生存率已明显提高。但仍有高达 20% 的 I 期非小细胞肺癌患者术后复发,导致死亡。而在复发的 I 期非小细胞肺癌中, I B 期 NSCLC 占大多数^[3]。因此,通过对影响术后复发及转移的因素进行分析,可早期发现具有高复发风险的患者,从而有利于选择合理的术后辅助治疗,以降低早期非小细胞肺癌的复发几率。

本研究通过对我院 97 例行手术治疗的 I B 期肺腺癌患者的临床及病理资料的分析,发现 I B 期肺腺癌患者的病理类型及 Ki-67 高表达为影响患者复发及转移的独立影响因素。

ASLC/ATS/ERS 在 2011 年提出了新的组织学分类体系,新的分类将腺癌分为 5 个不同的亚型:伏壁状、腺泡状、乳头状、微乳头状和实性状^[9]。与其他成分相比,实性成分由肿瘤细胞片组成,肿瘤细胞胞浆丰富,多数细胞胞浆内有嗜碱性小球,提示胞浆内

将单因素分析中具有统计学意义的指标纳入 Cox 回归比例风险模型进行多因素分析,结果显示:病理类型(HR:2.505,95%CI:1.117~5.618)及 Ki-67 \geq 10%(HR:4.507,95%CI:1.859~10.925)为影响 I B 期肺腺癌术后复发、转移的独立危险因素,见表 3。

粘蛋白,黏液蛋白在肺腺癌中的表达与更差的预后相关^[9]。有回顾性分析发现,病理成分以实性/微乳头为主的患者的预后明显较差^[9]。Tsao MS 等^[10]对多个临床实验中共 575 例肺腺癌患者的病理成分及术后复发的情况进行了分析,结果显示病理成分为实性/微乳头的患者预后较差。本研究的结果与前述研究结果一致:97 例患者中,病理成分以实性/微乳头为主的患者复发及转移几率高于伏壁/腺泡/乳头为主的患者。

Ki-67 作为增殖细胞核的一种抗原,存在于 G0 期以外的所有各期细胞,于细胞的有丝分裂时期逐渐升高,在 M 期时到达高峰,因此可反应肿瘤细胞的增殖活性,间接提示肿瘤的恶性程度^[11]。目前大多数学者认为 Ki-67 与患者的预后呈负相关。代婉清等^[12]对 100 例肺癌患者进行研究发现,Ki-67 对肺癌患者的无复发生存期有预测的作用,并且 Ki-67 阳性的患者的生存期明显较短。Wei DM 等^[13]通过 Meta 分析发现 Ki-67 的表达与肿瘤的恶性程度呈正相关,并且 Ki-67 的高表达与淋巴结转移相关。Zhu WY 等^[14]研究发现 Ki-67 与更差的预后相关。本研究发现,接受手术治疗的 I B 期肺腺癌患者中 Ki-67 高表达的与复发及转移呈正相关。因此,对于

接受手术的早期肺癌患者,术后检测 Ki-67 的表达程度对于识别具有高复发风险的患者并给予一定的术后辅助治疗至关重要。

糖尿病为我国人群常见的疾病,同时也是肺癌患者常见的伴随基础疾病,既往的研究已表明合并糖尿病的肺癌患者生存期明显短于不合并糖尿病患者的生存期^[15]。但目前糖尿病对肺癌患者术后复发转移的影响尚未得到统一的结论。Deng HY 等^[16]进行的一项包含 4343 例患者的 Meta 分析显示,糖尿病对接受手术治疗的肺癌患者的复发转移无明显统计学影响。本研究单因素分析中,糖尿病为 I B 期肺腺癌患者复发转移的影响因素,但在多因素分析中未见统计学意义。可能是因为本研究中包含的合并糖尿病的患者数量较少,且 TNM 分期仅局限于 I B 期所致。后续需要更大的样本量及更进一步的实验来证明此结论。

目前 I B 期非小细胞肺癌患者在接受根治性肺癌手术后是否需接受辅助化疗还存在争议^[7],当前较多研究结果显示,对于病理类型以实性/微乳头为主的 I B 期肺腺癌患者,术后化疗可减少复发转移几率,从而延长生存期^[17,18]。本研究发现术后化疗并不是影响术后复发转移的独立影响因素,这可能与样本量较少及随访时间较短有关;并且患者术后是否接受辅助化疗最终决取决于患者意愿,这也影响了化疗的作用范围及人群。继续扩大样本量及延长随访时间或者进行前瞻性研究有助于进一步证明术后辅助化疗与术后复发转移之间的关系。

综上所述,肿瘤的病理类型及 Ki-67 的表达程度是 I B 期肺腺癌患者术后复发及转移的独立影响因素。病理类型为实性/微乳头及 Ki-67 高表达的患者术后复发及转移的风险较高,术后应予以一定的辅助治疗以降低复发几率。

参考文献:

- [1]Siegel RL,Miller KD,Jemal A.Cancer statistics,2019 [J].CA:A Cancer Journal for Clinicians,2019,69(1):7-34.
- [2]Koning HD,Der Aalst CV,Haaf KT,et al.PL02.05 Effects of Volume CT Lung Cancer Screening:Mortality Results of the NELSON Randomised - Controlled Population Based Trial [J]. Journal of Thoracic Oncology,2018,13(10):S185.
- [3]Detterbeck FC,Boffa DJ,Kim AW,et al.The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification[J].Chest,2017,151(1):193-203.
- [4]Park HJ,Park HS,Cha YJ,et al.Efficacy of adjuvant chemotherapy for completely resected stage IB non-small cell lung cancer:a retrospective study [J].Journal of Thoracic Disease, 2018,10(4):2279-2287.
- [5]Moon Y,Choi SY,Park JK,et al.Prognostic factors in stage IB non-small cell lung cancer according to the 8th edition of the TNM staging system after curative resection [J].Journal of Thoracic Disease,2019,11(12):5352-5361.

- [6]Kim IH,Lee IH,Lee JE,et al.Prognostic Impact of Multiple Clinicopathologic Risk Factors and c-MET Overexpression in Patients Who Have Undergone Resection of Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer [J].Clinical Lung Cancer,2016,17(5): e31-e43.
- [7]Li X,Zhang C,Sun Z,et al.Propensity-matched analysis of adjuvant chemotherapy for completely resected Stage IB non-small-cell lung cancer patients[J].Lung Cancer,2019(133):75-82.
- [8]Ning Y,Zheng H,Zhan Y,et al.Comprehensive analysis of the mechanism and treatment significance of Mucins in lung cancer [J].Journal of Experimental & Clinical Cancer Research,2020,39(1):162.
- [9]Qian F,Yang W,Wang R,et al.Prognostic significance and adjuvant chemotherapy survival benefits of a solid or micropapillary pattern in patients with resected stage IB lung adenocarcinoma[J].The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2018,155(3):1227-1235.
- [10]Tsao MS,Marguet S,Le Teuff G,et al.Brambilla.Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection[J].Journal of Clinical Oncology,2015,33(30):3439-3446.
- [11]李科,曹永清,肖劲军,等.TTF-1,NapsinA 和 Ki-67 在非小细胞肺癌中的表达及意义 [J].河北医药,2018,40(5):735-738.
- [12]代婉清,周英欣,李金全,等.肺癌患者血清癌胚抗原和 Ki-67 对预测预后的作用 [J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(2):177-180.
- [13]Wei DM,Chen WJ,Meng RM,et al.Augmented expression of Ki-67 is correlated with clinicopathological characteristics and prognosis for lung cancer patients:an up-dated systematic review and meta-analysis with 108 studies and 14,732 patients [J].Respiratory Research,2018,19(1):150.
- [14]Zhu WY,Hu XF,Fang KX,et al.Prognostic value of mutant p53,Ki-67,and TTF-1 and their correlation with EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer[J].Histology and Histopathology,2019,34(11):1269-1278.
- [15]Koichi K,Hiroko W,Hiroichi I,et al.Survival of patients with lung cancer and diabetes mellitus[J].Molecular and Clinical Oncology,2017,6(6):907-910.
- [16]Deng HY,Zheng X,Zha P,et al.Diabetes mellitus and survival of non-small cell lung cancer patients after surgery:A comprehensive systematic review and meta-analysis[J].Thoracic Cancer,2019,10(3):571-578.
- [17]Cao S,Teng J,Xu J,et al.Value of adjuvant chemotherapy in patients with resected stage IB solid predominant and solid non-predominant lung adenocarcinoma [J].Thoracic Cancer,2019,10(2):249-255.
- [18]Luo J,Huang Q,Wang R,et al.Prognostic and predictive value of the novel classification of lung adenocarcinoma in patients with stage IB[J].Journal of Cancer Research and Clinical Oncology,2016,142(9):2031-2040.

收稿日期:2020-12-18;修回日期:2020-12-28

编辑/钱洪飞