

·论著·

# 非小细胞肺癌根治术后复发及进展影响因素的回顾性分析

陶 洪,孙国平

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 合肥 230022)

**摘要:**目的 探讨非小细胞肺癌根治术后早期复发及进展的影响因素。方法 回顾性分析 2013 年 1 月~2016 年 12 月 NSCLC 根治术后复发患者 120 例的临床资料,通过采用单因素及多因素研究方法,从中寻找影响患者无复发时间间隔早晚的因素。结果 单因素分析显示:患者年龄、TNM 分期、血钠水平、术后一线化疗方案、术后化疗周期数是术后早期复发的影响因素。Logistic 回归模型多因素分析仅提示年龄为术后早期复发的影响因素。结论 对于年龄超过 65 岁,首发症状为胸痛,且存在血清钠异常的非小细胞肺癌患者其术后复发时间可能更短,应提高其随访频率。

**关键词:**肺肿瘤;手术治疗;复发;非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.12.019

文章编号:1006-1959(2018)12-0061-04

## Retrospective Analysis of Factors Influencing Recurrence and Progression after Radical Resection of Non-small Cell Lung Cancer

TAO Hong, SUN Guo-ping

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China)

**Abstract:** Objective To investigate the influencing factors of early recurrence and progression after radical resection of non-small cell lung cancer. Methods The clinical data of 120 patients with recurrence of NSCLC after radical resection from January 2013 to December 2016 were retrospectively analyzed. The factors affecting the patient's recurrence-free interval were investigated by using single factor and multi-factor research methods. Results Univariate analysis showed that age, TNM stage, blood sodium level, postoperative first-line chemotherapy regimen, and postoperative chemotherapy cycle were the influencing factors of early postoperative recurrence. Logistic regression model multivariate analysis only suggested that age was the influencing factor for early postoperative recurrence. Conclusion For patients over 65 years of age with first-episode chest pain and non-small cell lung cancer with abnormal serum sodium, the postoperative recurrence time may be shorter and the frequency of follow-up should be increased.

**Key words:** Lung neoplasms; Surgical treatment; Recurrence; Non-small cell lung cancer

原发性支气管肺癌(primary bronchogenic lung cancer)起源于支气管粘膜或腺体,简称肺癌(lung cancer)。肺癌不仅是严重威胁人类健康的疾病而且其是目前最常见的恶性肿瘤。肺癌无论是发病率(160万/年)还是死亡率(140万/年),均居全球恶性肿瘤首位。目前非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗方式中,手术治疗是唯一有可能治愈的治疗手段。但即便患者接受了根治性肺癌切除手术治疗,其中绝大多数患者仍死于肿瘤复发。所以寻找影响 NSCLC 根治术后患者 RFI 的因素,从而对于肿瘤的复发做到早发现早治疗,尽可能提高患者的生存率。目前关于 NSCLC 根治术后患者早期复发的影响因素报道较少,故本研究旨在寻找导致患者术后早期复发的影响因素,针对存在相关影响因

基金项目:国家自然科学基金(编号:81572430)

作者简介:陶洪(1991.8-),男,安徽安庆人,硕士研究生,住院医师,研究方向:非小细胞肺癌的临床和基础研究

通讯作者:孙国平(1961.10-),男,安徽安庆人,博士,教授,博士生导师,研究方向:肿瘤的个体化治疗

素的 NSCLC 根治术后患者制定个体化的随访及治疗方案,以延长患者的生存期。本研究对安徽医科大学第一附属医院自 2013 年 1 月~2016 年 12 月收治的 120 例 NSCLC 根治术后复发的患者的病例资料进行回顾性分析,并探讨其手术特点、病理组织学、生化指标、术后治疗等相关因素,寻找 NSCLC 根治术后患者早期复发的影响因素。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集在安徽医科大学第一附属医院自 2013 年 1 月~2016 年 12 月 NSCLC 根治术后复发的患者的病例资料共 120 例。纳入标准:①接受肺癌根治术治疗后复发/进展者(包括局部复发、远处转移);②术后组织病理学确诊为 NSCLC。排除标准:①既往有恶性肿瘤个人史者;②单纯术后放疗者;③不规则治疗者;④重要观测指标不完善者。

**1.2 研究方法** 调阅患者详细的临床病例资料,包括:①患者基本信息:年龄(分为两组:<65 岁,≥65 岁),性别,体能状态(performance status, PS)评分,首

发症状,慢性疾病数;②患者手术及肿瘤相关信息:手术方式、术中清扫淋巴结组数、术后组织病理分型(鳞癌、腺癌、未分型)、术前肿瘤分期(TNM);③生化指标:血红蛋白分为两组:男性 $<120\text{ g/L}$ ;  $\geq 120\text{ g/L}$ ; 女性 $<110\text{ g/L}$ ;  $\geq 110\text{ g/L}$ , 白蛋白,总胆红素,肌酐,血钠水平分为三组: $<135\text{ mmol/L}$ ;  $135\sim 145\text{ mmol/L}$  及 $>145\text{ mmol/L}$ , 血氯水平(分为三组: $<96\text{ mmol/L}$ ,  $96\sim 106\text{ mmol/L}$  及 $>106\text{ mmol/L}$ ), 血糖;④术后治疗:术后一线化疗方案、术后一线化疗周期数分为两组: $\leq 4$  周期及 $>4$  周期、是否行放疗;无复发时间间隔指从行肺癌根治术至影像学确诊复发的时间间隔,分成三组: $\text{RFI} \leq 12$  月,  $12 < \text{RFI} \leq 24$  月,  $\text{RFI} > 24$  月。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行数据统计分析。采用单因素 (Mann-Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis H 检验) 对等级分类变量进行分析, 以及采用有序 Logistic 回归进行多因素分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 收集符合本研究要求的病例 120 例, 其中男性患者 74 例, 女性患者 46 例。年龄 31-86 岁, 中位年龄 57 岁。肿瘤 TNM 分期: I 期患者 35 例 (占 29.17%), II 期患者 52 例 (占 43.33%), III 期患者 33 例 (占 27.50%)。鳞状上皮细胞癌 41 例, 腺癌 69 例, 未分型 10 例。无症状体检发现 47 例, 有症状 73 例 (其中刺激性干咳 38 例, 间断咯血 19 例, 胸痛 10 例, 其他 6 例)。术后治疗: 治疗周期  $\leq 4$  周期 94 例 (其中包括未接受治疗 20 例) 治疗周期  $\geq 4$  周期 26 例。其中  $\text{RFI} \leq 12$  月 48 例 (40.00%),  $12 < \text{RFI} \leq 24$  月 40 例 (33.33%),  $\text{RFI} > 24$  月 32 例 (26.67%);  $\text{RFI}$  中位数 17.75 月, 均值 19.37 月, 见图 1。

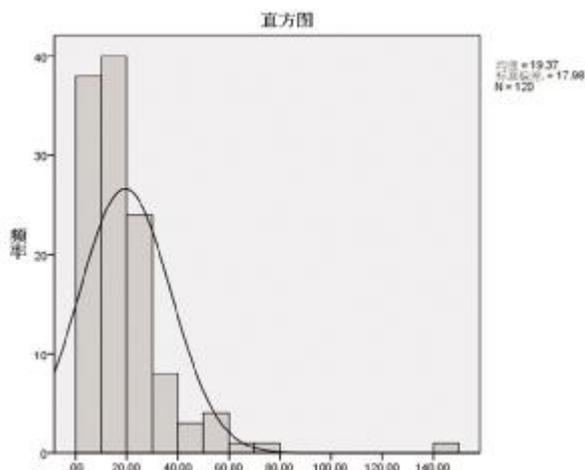


图 1 患者无复发时间间隔分布趋势

2.2 单因素分析 单因素分析显示年龄、首发症状胸

痛、TNM 分期、血钠水平、术后化疗周期数均对患者  $\text{RFI}$  产生影响。将化疗方案分三组: 培美曲塞联合铂类, 紫杉醇联合铂类, 其他; 或者培美曲塞联合铂类, 长春瑞滨联合铂类, 其他。此两种分类方法下均存在统计学差异。患者性别、组织病理分型、术中清扫淋巴结组数、总胆红素水平、血氯水平、血糖水平无统计学差异, 见表 1。

2.3 多因素分析 采用有序 Logistic 回归对单因素分析中有意义的变量进行多因素分析, 仅年龄存在统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

## 3 讨论

近年来随着 NSCLC 手术方式的不断改进及术后辅助化疗的普及, 患者的术后生存时间得到延长, 但绝大多数的患者仍死于肿瘤的复发。故合理规律的随访可以帮助患者做到早发现早治疗, 延长患者的生存周期。本研究旨在寻找影响患者术后早期复发的相关因素, 从而针对不同的患者做到个体化的随访, 提高患者的生存率。

目前大量的研究表明 NSCLC 术后患者的年龄、性别与患者总生存时间 (overall survival, OS) 相关, Ching-Yang Wu 等研究表明, 行肺癌根治术患者做总生存期单因素分析显示, 年龄 ( $P < 0.004$ ), 性别 ( $P < 0.02$ ); 多因素分析中, 年龄  $> 60$  岁 ( $P = 0.02$ ) 与总生存期相关<sup>[1]</sup>。但对于 NSCLC 根治术后患者的年龄、性别与  $\text{RFI}$  关系仍缺乏相关报道。孙晓江等相关研究表明 NSCLC 根治术后患者的  $\text{RFI}$  与复发后生存相关, 为预后有力因素<sup>[2]</sup>; 本研究单因素分析中年龄、性别与  $\text{RFI}$  存在显著统计学差异, 多因素分析中仅提示年龄  $> 65$  岁存在统计学差异, 目前缺少相关同类研究, 仍需大样本数据进一步研究。

目前有关 NSCLC 患者其首发症状与根治术后  $\text{RFI}$  之间关系尚缺乏报道。本研究单因素分析表明首发症状胸痛与  $\text{RFI}$  存在显著统计学意义。首发症状表现为胸痛的患者 10 例 (约占 8.3%), 其平均  $\text{RFI}$  为 9.3 个月, 远小于首发症状无胸痛表现人群的  $\text{RFI}$  (22.7 个月), 同时小于全组平均  $\text{RFI}$  的 19.37 个月。肺癌患者的胸痛可由于肿瘤快速生长压迫浸润所致; 也可由于肿瘤生长阻塞支气管, 进而引起阻塞性炎症, 当炎症波及胸膜或胸壁引起疼痛。提示当患者仅表现为胸痛的 NSCLC 患者, 其行根治术后其复发时间可能早于无胸痛表现的患者。主诉对于临床工作十分重要, 研究其对于 NSCLC 根治术后患者的  $\text{RFI}$  影响, 十分有意义。

表 1 肿瘤复发与患者临床因素关系

因素	RFI≤12	12<RFI≤24	RFI>24	统计值	P
性别	男性	32	23	19	0.000
	女性	16	17	13	
年龄(岁)	<65	40	24	20	0.000
	≥65	8	16	12	
首发症状胸痛	有	7	3	0	0.021
	无	41	37	32	
手术方式	开胸	28	24	21	0.536
	胸腔镜辅助	20	16	11	
	清扫淋巴结组数	≤3	26	25	
>3	22	15	13		
TNM 分期	I 期	9	17	11	0.038
	II 期	21	12	17	
	III 期	18	11	4	
病理类型	鳞状细胞癌	15	16	1	0.524
	腺癌	27	22	20	
	其他	6	2	2	
血红蛋白水平	偏低	12	12	6	0.642
	正常	36	28	26	
白蛋白水平	偏低	2	4	2	0.590
	正常	46	36	30	
血钠水平	偏低	0	5	2	0.008
	正常	49	30	25	
	偏高	4	0	0	
血氯水平	偏低	0	5	2	0.055
	正常	43	33	30	
	偏高	5	2	0	
血糖水平	正常	36	23	25	0.942
	偏高	12	17	7	
术后化疗周期	≤4 疗程	41	32	21	0.044
	>4 疗程	7	8	11	

表 2 多因素分析

预测因素	β	SE 值	P	95%CI	
阈值	RFI=1	-1.426	2.082	0.493	-5.506~2.654
	RFI=2	2.578	2.339	0.270	-2.006~7.163
位置	年龄<65 岁	1.174	0.406	0.004	0.378~1.969
	年龄≥65 岁	0			
	性别=男	-0.431	0.359	0.230	-1.135~0.273
	性别=女	0			
	TNM= I 期	0.076	0.452	0.858	-0.757~0.909
	TNM= II 期	1.680	0.486	0.001	0.727~2.632
	TNM= III 期	0			
	血钠水平=偏低	-2.539	67.904	0.970	-135.628~130.549
	血钠水平=正常	-1.074	67.898	0.987	-134.152~132.003
	血钠水平=偏高	0			
	化疗周期≤4 周期	0.252	0.420	0.549	-0.571~1.074
	化疗周期>4 周期	0			

血钠水平异常是目前肺癌中常见的电解质紊乱类型<sup>[3,4]</sup>,低钠血症已经被确定为多种恶性肿瘤的不良预后因素<sup>[5-11]</sup>。在肺癌患者中大多数发生于 SCLC,目前相当多的研究报告表明血钠水平是 SCLC 的独立预后影响因素<sup>[6]</sup>。但 NSCLC 与血钠水平的关系少有报道,相关研究表明 NSCLC 患者中低钠血症的发生率约 1%<sup>[12]</sup>。罗莎娜等研究表明非小细胞肺癌患者

的低钠血症是其独立预后因素<sup>[13]</sup>。本研究单因素分析表明 NSCLC 术后患者的 RFI 与血钠水平、血氯水平存在相关性。可能由于肿瘤存在内分泌功能,产生大量的激素类物质,引起体内的水电解质的紊乱。患者长期的咳嗽、胸痛等引起食欲下降、厌食,进而导致体内的电解质紊乱。

血红蛋白浓度为肺癌术后患者总生存期的独立

预后因素,低血红蛋白患者的预后差<sup>[4]</sup>。可能与其导致的细胞缺氧,对放化疗不敏感,机体耐受性差相关。因绝大多数患者死于肿瘤复发,故其可能与患者的 RFI 存在相关性。本研究显示血红蛋白浓度与患者的 RFI 无统计学意义。

NSCLC 术后联合化疗可增加生存率。本研究对比目前常见的一线化疗方案,如吉西他滨联合铂类与多西他赛联合铂类之间未见明显差异,无统计学意义。荟萃分析显示术后化疗周期 $\leq 4$ 周期,患者不能从中获益;6周期的化疗可以改善患者的总生存周期及 RFI<sup>[5]</sup>。术后化疗周期存在明显的统计学差异,化疗周期 $\leq 4$ 周期预后较差。考虑可能与化疗其毒副作用加重了患者的机体负担;其次可能与患者对于化疗方案不敏感有关。

综上所述,NSCLC 术后患者的 RFI 与年龄、性别、首发症状胸痛、TNM 分期、血钠水平、治疗周期存在相关性。对于 NSCLC 术后患者建议行 4 周期以上的化疗,延长患者的无复发时间间隔;其次对于首发症状为胸痛,年龄小于 65 岁的女性,或存在血钠异常的患者建议其加强随访,做到早发现、早治疗,以提高患者生存率。

#### 参考文献:

- [1]Wu CY,Fu JY,Wu CF,et al.Survival Prediction Model Using Clinico-Pathologic Characteristics for Nonsmall Cell Lung Cancer Patients After Curative Resection [J].*Medicine*,2015,94(45):e2013.
- [2]孙晓江,季永领,郑远达,等.87 例非小细胞肺癌根治术后局部复发预后因素分析[J].*肿瘤学杂志*,2012,8(11):811-814.
- [3]Castillo JJ,Vincent M,Justice E.Diagnosis and Management of Hyponatremia in Cancer Patients [J].*Supportive Care in Cancer*,2007,17(12):756-765.
- [4]Onitilo AA,Kio E,Doi SA.Tumor-related hyponatremia [J].*Clinical Medicine&Research*,2007,5(4):228.
- [5]Hansen O,Srensen P,Hansen KH.The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis:a retrospective

study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period[J].*Lung Cancer*,2010,68(1):111-114.

[6]Raftopoulos H.Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients[J].*Oncologist*,2007,17(6):1341-1347.

[7]Jeppesen AN,Jensen HK,Donskov F,et al.Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma[J].*Br J Cancer*,2010,102(5):867-872.

[8]Tiseo M,Buti S,Boni L,et al.Prognostic role of hyponatremia in 564 small cell lung cancer patients treated with topotecan[J].*Lung Cancer*,2014,86(1):91-95.

[9]Berardi R,Caramanti M,Castagnani M,et al.Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patients[J].*Supportive Care in Cancer*,2015,23(10):3095-3101.

[10]Groh  C,Berardi R,Burst V.Hyponatraemia-SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms[J].*Critical Reviews in Oncology hematology*,2015,96(1):1-8.

[11]Selmer C,Madsen JC,Torp-Pedersen C,et al.Hyponatremia, all-cause mortality,and risk of cancer diagnoses in the primary care setting:A large population study[J].*European Journal of Internal Medicine*,2016(36):36-43.

[12]Doshi SM,Shah P,Lei X,et al.Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes[J].*American Journal of Kidney Diseases*,2012,59(2):222.

[13]Berardi R,Santoni M.Hyponatremia normalization as an independent prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line therapy[J].*Oncotarget*,2016,8(14):23871-23879.

[14]Qu X,Zhang T,Ma H,et al.Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with unfavorable prognosis of resected lung cancer [J].*Future Oncology*,2015,10(14):2149-2159.

[15]He J,Shen J,Yang C,et al.Adjuvant Chemotherapy for the Completely Resected Stage IB Nonsmall Cell Lung Cancer:A Systematic Review and Meta-Analysis[J].*Medicine*,2015,94(22):e903.

收稿日期:2018-5-18;修回日期:2018-5-28

编辑/李桦