

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.02.002

早期肺腺癌患者预后及早期复发病理特征的研究*

陈志彪¹, 刘杰², 张亮², 李梦侠², 卢先锋², 肖华亮³, 杨宇馨², 戴楠², 单锦露², 王东^{2△}

(1. 解放军 211 医院消化内科, 哈尔滨 150080; 2. 陆军军医大学大坪医院肿瘤中心, 重庆 400042; 3. 陆军军医大学大坪医院病理科, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 术后复发转移是早期肺腺癌治疗失败的主要原因, 探寻其临床病理特征有利于筛选预测复发转移的高危患者。**方法** 随访分析 157 例手术治疗、病理确诊为早期肺腺癌患者的整体复发及生存时间, 重点探讨早期复发患者的临床病理特征。**结果** 157 例早期肺腺癌患者的中位无复发生存(RFS)时间为 55.0 个月, 1、2 和 5 年 RFS 率分别为 86.0%、75.8% 和 45.0%; 总生存率分别为 98.1%、96.0% 和 84.1%。157 例早期肺腺癌患者中, 69 例复发转移, 其中 1 年内早期复发者为 22 例(14.0%)。统计分析结果显示, 肿瘤大小、组织学亚型是影响早期肺腺癌术后患者 RFS 的危险因素($P < 0.05$), 低分化和非贴壁为主型可能是早期复发患者的病理学特征。**结论** 肿瘤直径大于 2 cm、非贴壁为主型和低分化可能是预测早期肺腺癌复发与早期复发的重要因素。

[关键词] 肺腺癌; 预后; 早期复发

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)02-0186-05

Prognosis and early-recurrence pathological features of patients with early lung adenocarcinoma*

CHEN Zhibiao¹, LIU Jie², ZHANG Liang², LI Mengxia², LU Xianfeng²,
XIAO Hualiang³, YANG Yuxin², DAI Nan², SHAN Jinlu², WANG Dong^{2△}

(1. Department of Gastroenterology, People's Liberation Army 211 Hospital, Haerbin, Heilongjiang 150080, China; 2. Cancer Center, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China; 3. Department of Pathology, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** Postoperative recurrence and metastasis are the main causes for failure treatment in early lung adenocarcinoma. Exploring the clinicopathological features is beneficial for screening out the patients with high-risk recurrence and metastasis. **Methods** A total of 157 surgical patients were diagnosed as early lung adenocarcinoma in pathology and their recurrence and survival time were followed up and analyzed. The clinicopathological features of patients with early recurrence were particularly explored. **Results** The median recurrence free survival (RFS) period of 157 patients with early lung adenocarcinoma was 55.0 months. The 1-, 2- and 5-year RFS rate was 86.0%, 75.8%, and 45.0%, respectively; the overall survival rate was 98.1%, 96.0% and 84.1%, respectively. Of the 157 early lung adenocarcinoma patients, 69 cases had recurrence and metastasis, of which 22 cases had early recurrence within 1 year (14.0%). Statistical analysis showed that tumor size and histological types were the risk factors affecting RFS in patients with early lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). Poor-differentiated and non-adherent predominant type might be the pathological features of patients with early recurrence. **Conclusion** Tumor size > 2 cm, poor-differentiated and non-adherent predominant type may be important factors in predicting recurrence and early recurrence for early lung adenocarcinoma.

[Key words] lung adenocarcinoma; prognosis; early recurrence

肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC, 约占 85%) 和小细胞肺癌(SCLC, 约占 15%) 两种类型, 其中

NSCLC 的主要组织学类型是鳞癌与腺癌。由于肺腺癌在许多方面存在异质性, 包括组织学类型、分子特

征和驱动基因等,使得患者预后存在巨大差异,肺腺癌患者的生存时间从几个月到 7 年不等^[1]。据报道,Ⅰ期肺癌患者的 5 年生存率约为 67%,尽管通过彻底淋巴结清扫,约 30%~40%的患者仍将死于复发^[2]。鉴别出具有高危或低危复发风险的患者,对于制订早期肺癌患者有效的个性化治疗与管理策略、提高其生存率是十分必要的。早期肺腺癌指肿瘤大小为 T1 或 T2,同时不伴淋巴结转移或远处转移,即 T1N0M0~T2N0M0。本研究回顾性分析了接受手术治疗早期肺腺癌患者的临床特征、病理特点与生存时间的关系,以期为进一步筛选出早期肺腺癌复发的预测指标提供基础,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2011 年 1 月至 2013 年 12 月陆军军医大学大坪医院病理确诊的早期肺腺癌患者 157 例,所有患者均行解剖性肺叶切除+肺门纵隔淋巴结清扫术治疗,并通过病理证实无淋巴结转移,随访资料完整。患者年龄 37~83 岁,中位年龄 60 岁,其中男 80 例,女 77 例。TNM 分期依据国际抗癌联盟(UICC)第 8 版肺癌 TNM 分期标准。

1.2 方法

1.2.1 随访 采用门诊和住院病历及电话随访记录患者手术后情况,包括是否复发或转移、复发或转移的时间、是否因肺癌死亡、死亡的时间,并计算无复发生存(relapse free survival,RFS)时间和早期复发率,以及 1、2、5 年 RFS 率和总生存率。RFS 时间定义为患者从接受手术治疗后开始,到出现肿瘤复发或因任何原因引起死亡的时间。早期复发率是指 1 年内复发例数占总例数的比例。若截止随访时,患者仍未出现复发或死亡,则以截止随访时的日期作为截止日期。本文所用数据截止随访日期为 2017 年 7 月 31 日,随访时间 44~80 个月。

1.2.2 组织学评估 苏木精-伊红(HE)染色的肿瘤组织切片由陆军军医大学大坪医院病理科两位病理医生独立审阅,以确定肺腺癌的组织亚型。当存在不同意见时,由两位病理医生同时审查,获得共识后确定。肺腺癌组织学分类标准参照 2011 年国际肺癌研究学会(IASLC)、美国胸外科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)联合推出的肺腺癌国际多学科分类方案。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,生存率分析采用 Kaplan-Meier 法,生存曲线单因素的比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 比例风险模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

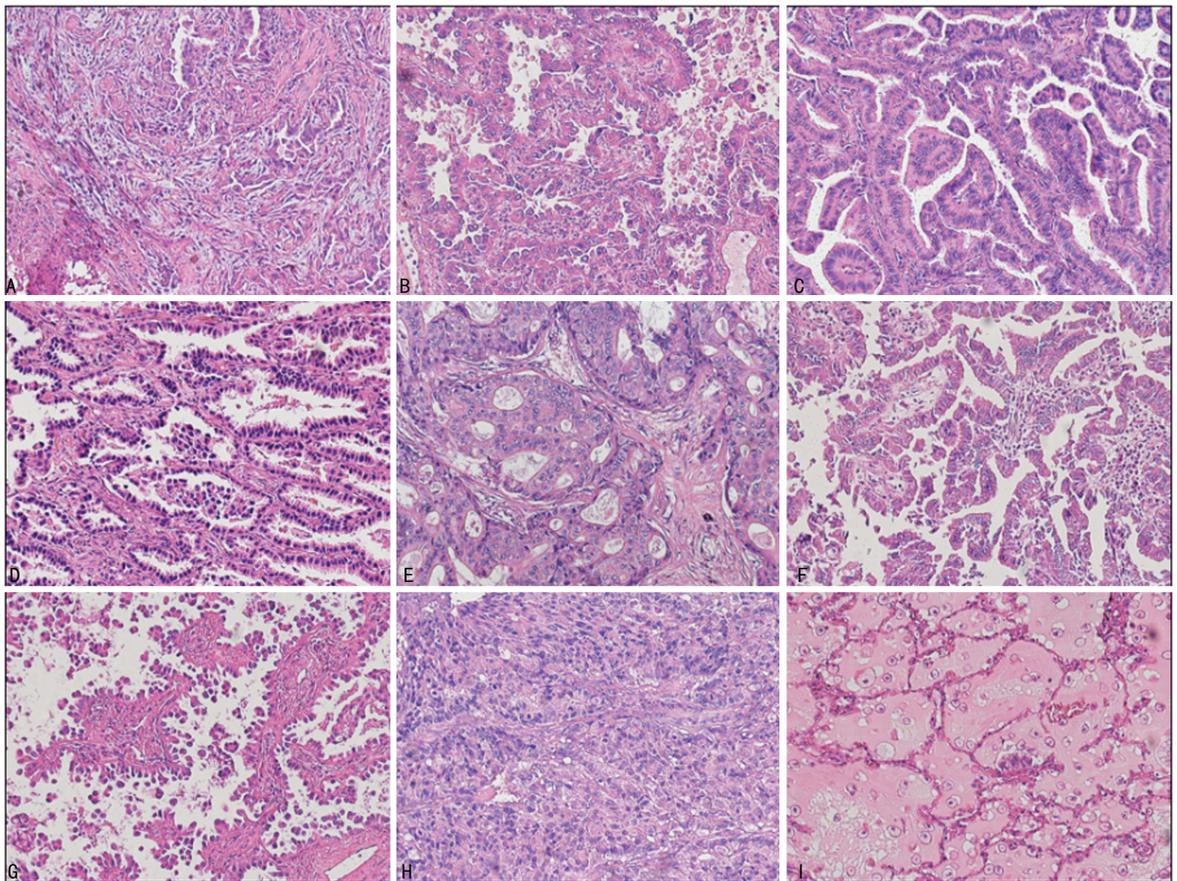
2 结果

2.1 157 例患者的临床病理特征 157 例早期肺腺癌中,早期复发患者有 22 例,见表 1。典型组织学图

片见图 1。

表 1 早期肺腺癌及早期复发患者临床病理特征[n(%)]

项目	早期肺腺癌患者(n=157)	早期复发患者(n=22)
性别		
男	80(51.0)	15(68.2)
女	77(49.0)	7(31.8)
年龄(岁)		
<60	74(47.1)	12(54.5)
≥60	83(52.9)	10(45.5)
吸烟史		
否	100(63.7)	14(63.6)
是	57(36.3)	8(36.4)
肿瘤部位		
左肺	67(42.7)	9(40.9)
右肺	90(57.3)	13(59.1)
T 分期		
T1a(I A1)	4(2.5)	1(4.5)
T1b(I A2)	34(21.7)	3(13.6)
T1c(I A3)	63(40.1)	10(45.5)
T2a(I B)	32(20.4)	5(22.8)
T2b(II A)	24(15.3)	3(13.6)
组织学亚型		
贴壁为主型	37(23.6)	1(4.5)
腺泡为主型	61(38.8)	12(54.7)
乳头状为主型	18(11.5)	1(4.5)
微乳头状为主型	5(3.2)	0(0)
实体为主型	21(13.4)	5(22.7)
浸润性黏液腺癌	7(4.5)	1(4.5)
其他	8(5.0)	2(9.1)
组织坏死		
无坏死	147(93.6)	22(100.0)
有坏死	10(6.4)	0(0)
支气管浸润		
无浸润	63(40.1)	10(45.5)
有浸润	94(59.9)	12(54.6)
分化程度		
低	46(29.3)	12(54.6)
中	100(63.7)	9(40.9)
高	11(7.0)	1(4.5)
化疗方案		
培美曲塞+铂类	19(12.1)	5(22.7)
紫杉醇+铂类	49(31.2)	7(31.8)
多西他赛+铂类	39(24.8)	3(13.7)
吉西他滨+铂类	6(3.8)	2(9.1)
未化疗	44(28.1)	5(22.7)



A:低分化;B:中分化;C:高分化;D贴壁为主型;E:腺泡为主型;F:乳头状为主型;G:微乳头状为主型;H:实体为主型;I:浸润性黏液腺癌

图1 肺腺癌组织学图片(×100)

2.2 早期肺腺癌患者生存分析 157例患者死亡19例(12.1%),生存138例(87.9%);复发69例(43.9%),未复发88例(56.1%),其中1年内复发22例(14.0%)。中位RFS时间为55.0个月(95%CI:47.3~62.7),1、2、5年RFS率分别为86.0%、75.8%、45.0%;总生存率分别为98.1%、96.0%、84.1%,见图2、3。

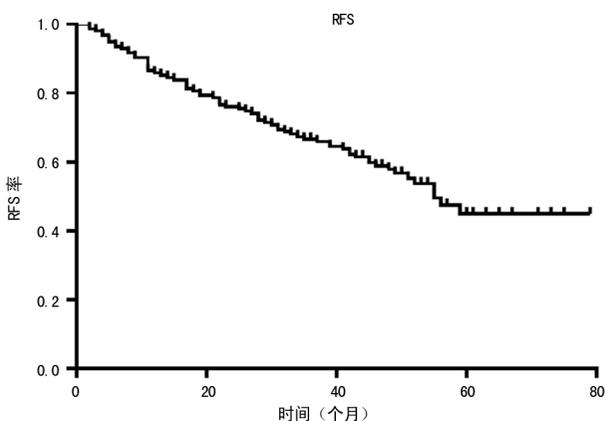


图2 早期肺腺癌术后患者RFS曲线

2.3 早期复发患者临床病理特征 22例患者发现1年以内的早期复发转移,占14.0%。与早期肺腺癌患者比较,在分化程度中,早期复发患者低分化及中高

分化比例分别为54.5%、45.5%,而总体患者分别为29.3%、70.7%,差异有统计学意义($P=0.018$)。组织学亚型中,早期复发患者贴壁为主型及非贴壁为主型比例分别为4.5%、95.5%,而早期肺腺癌患者分别为23.6%、76.4%,差异有统计学意义($P=0.041$)。在性别、年龄、是否吸烟、肿瘤部位、有无坏死、肿瘤大小、支气管有无浸润、术后是否化疗及化疗方案选择等方面,早期复发患者与早期肺腺癌患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

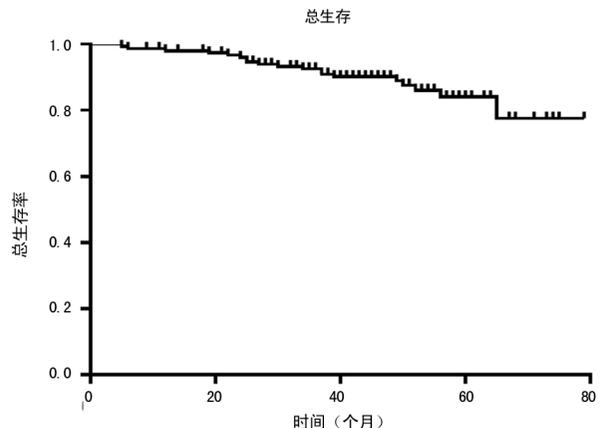


图3 早期肺腺癌术后患者总生存曲线

2.4 复发转移患者部位特点 157例患者中有69例

复发转移(43.9%)。本组患者随访时间 44~80 个月,中位随访时间 55 个月。早期肺腺癌术后肺内复发约占 20.3%,复发部位主要在肺外,且多发转移较常见,见表 2。

表 2 早期肺腺癌患者术后复发转移部位[n(%)]

转移部位	数量(n)	比例(%)
肺内	14	20.3
多发	27	39.1
骨	7	10.2
脑	5	7.3
胸壁	2	2.9
肝脏	1	1.4
乳腺	1	1.4
不详	12	17.4

2.5 临床病理特征与 RFS 的单因素分析 将患者的临床病理特征与 RFS 进行单因素分析,结果显示肿瘤小于或等于 2 cm(T1a/T1b)患者 5 年 RFS 率为 81.6%,而肿瘤>2~≤5 cm(T1c/T2a/T2b)患者 5 年 RFS 率为 56.2%,差异有统计学意义($P=0.003$);在组织学亚型中,贴壁为主型及非贴壁为主型肺腺癌患者的 5 年 RFS 率分别为 63.5%、40.1%,差异有统计学意义($P=0.012$)。而早期肺腺癌术后患者的 RFS 在性别、年龄、是否吸烟、肿瘤部位、有无坏死、分化程度、支气管有无浸润、术后是否化疗及化疗方案选择等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见图 4、5。

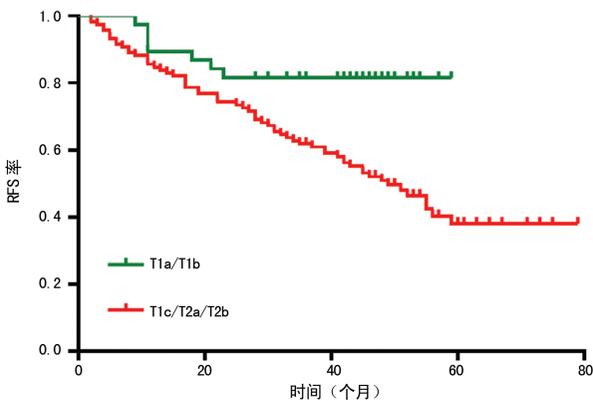


图 4 TNM 分期与 RFS 的关系

2.6 Cox 比例风险模型的预后多因素分析 以早期肺腺癌术后患者的 RFS 作为因变量,以上述单因素分析所得的有统计学意义的指标(肿瘤大小、组织学亚型)作为自变量,进行 Cox 比例风险模型的预后多因素分析,筛选得到影响患者 RFS 的独立危险因素。结果显示肿瘤大小是影响早期肺腺癌术后患者 RFS 的独立危险因素($P=0.014$),其风险值 HR 为 2.688 (95%CI:1.221~5.920);组织学亚型亦是影响早期

肺腺癌术后患者 RFS 的独立危险因素($P=0.048$),其风险值 HR 为 2.040(95%CI:1.006~4.135)。

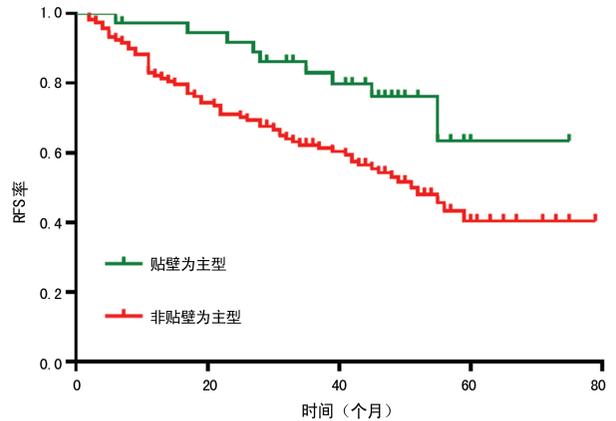


图 5 组织类型与 RFS 的关系

3 讨论

3.1 肿瘤大小与预后的关系 第 8 版 TNM 分期中对早期肺癌进行了细分,更加关注肿瘤体积的大小,即每增加 1 cm 对应 1 个 T 分期,但仍以 3 cm 作为 T1 和 T2 的分界值。本研究则发现肿瘤大小 2 cm 对于早期肺癌的复发是一个明显分界。OKADA 等^[3]曾报道肿瘤直径为 2 cm 是区分肺癌生存率的明显分界线。YANG 等^[4]报道 I 期肺腺癌患者肿瘤小于或等于 2 cm 时不易复发,是对患者有利的独立预后因子。本研究结果与上述研究结果具有一致性,进一步表明肿瘤直径为 2 cm 能够作为早期肺腺癌患者复发的预测。

3.2 组织学亚型与预后的关系 研究报道早期肺腺癌中实体为主型与微乳头状为主型最易复发转移,与较差的预后相关^[5],而贴壁为主型与早期肺腺癌患者较好的预后相关^[4]。本研究结果显示,组织学亚型是早期肺腺癌复发的预测因素,其中贴壁为主型不易复发,与文献报道一致^[4]。另外,本研究对 157 例早期肺腺癌术后患者及其中 22 例早期复发患者进行了临床病理特点对比分析,发现两者在分化程度、组织学亚型方面比较差异有统计学意义($P<0.05$),即低分化和非贴壁为主型可能是早期复发患者的病理学特征。

3.3 分化程度与预后的关系 有研究报道,肿瘤分化程度差是 I 期 NSCLC 预后不良的指标^[6]。相关文献曾报道甲状腺转录因子-1(TTF-1)过表达提示 I 期肺腺癌患者易复发^[7],新近研究表明 TTF-1 可通过调节肿瘤分化程度介导早期肺腺癌复发^[8]。然而也有其他研究表明,分化程度不是 I 期 NSCLC 生存的独立预后因子^[9]。本研究中,分化程度对 RFS 无明确影响,但低分化在早期复发组中所占比例明显高于全组。故目前来看,肿瘤分化程度作为早期肺腺癌预后

因素仍具有争议。

3.4 辅助治疗与预后的关系 早期肺腺癌患者术后是否需要辅助化疗仍是个需要探讨的问题。最新版中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南及第 2 届 ESMO 均指出,由于缺乏高级别证据的支持,对于完全手术切除的 I 期及 II A 期 NSCLC,不推荐辅助化疗^[10]。但也有许多文献报道,基于铂类的辅助化疗能使早期 NSCLC 的 5 年生存率提高^[11],其中对包含 11 107 例早期肺癌患者的 47 个临床研究进行的一项荟萃分析显示,辅助化疗能使其 5 年生存率提高 4%^[12]。本研究中,早期肺腺癌术后接受辅助化疗与不接受辅助化疗比较,其 RFS 时间差异无统计学意义($P>0.05$),与指南推荐一致。

参考文献

- [1] ZHAO Y, VARN F S, CAI G, et al. A p53-deficiency gene signature predicts recurrence risk of patients with early-stage lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(1): 86-95.
- [2] YANAGAWA N, SHIONO S, ABIKO M, et al. New IASLC/ATS/ERS classification and invasive tumor size are predictive of disease recurrence in stage I lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(5): 612-618.
- [3] OKADA M, NISHIO W, SAKAMOTO T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer; the role of segmentectomy as a type of lesser resection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(1): 87-93.
- [4] YANG X, LIU Y, LIAN F, et al. Lepidic and micropapillary growth pattern and expression of napsin A can stratify patients of stage I lung adenocarcinoma into different prognostic subgroup[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(4): 1459-1468.
- [5] UJIIE H, KADOTA K, CHAFT J E, et al. Solid predominant histologic subtype in resected stage I lung adenocarcinoma is an independent predictor of early, extrathoracic, multisite recurrence and of poor postrecurrence survival[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2877-2884.
- [6] OU S H, ZELL J A, ZIOGAS A, et al. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients; a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003[J]. *Cancer*, 2007, 110(7): 1532-1541.
- [7] QIAN H H, XU T S, CAI X Q, et al. Prognostic value of TTF-1 expression in patients with non-small cell lung cancer; a Meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 451(Pt B): 208-214.
- [8] HUANG T W, LIN K F, LEE C H, et al. The role of thyroid transcription factor-1 and tumor differentiation in resected lung adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14222.
- [9] KOZU Y, MANIWA T, TAKAHASHI S, et al. Risk factors for both recurrence and survival in patients with pathological stage I non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(1): e53-e58.
- [10] VANSTEENKISTE J, CRINO L, DOOMS C, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer; early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1462-1474.
- [11] PADDA S K, BURT B M, TRAKUL N, et al. Early-stage non-small cell lung cancer; surgery, stereotactic radiosurgery, and individualized adjuvant therapy[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(1): 40-56.
- [12] BURDETT S, PIGNON J P, TIERNEY J, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1816(3): D11430.

(收稿日期:2018-07-22 修回日期:2018-09-05)