

· 临床研究 ·

非小细胞肺癌患者术后复发 240 例临床分析

金澄宇¹, 续文栋², 杜亮¹, 陈康¹, 唐国栋³, 王小雷¹

1. 新疆维吾尔自治区人民医院胸外科, 新疆 乌鲁木齐 830003;
2. 新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐 830054;
3. 山东大学附属济南市中心医院, 山东 济南 250013

摘要: **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者手术切除后复发的影响因素。**方法** 回顾性分析新疆维吾尔自治区人民医院 2010 年 10 月 1 日至 2016 年 10 月 6 日经手术治疗的 738 例 NSCLC 患者的临床资料。截止 2016 年 10 月 6 日, 738 例 NSCLC 中有 240 例(32.52%)患者术后复发。采用直接测序或高度敏感的聚合酶链反应(PCR)分析方法检测患者表皮生长因子受体(EGFR)是否突变。**结果** 单因素分析显示, 年龄 < 60 岁、男性、腺癌、病理分期高是 NSCLC 术后复发的影响因素($P < 0.01$, $P < 0.05$)。多因素分析发现, 组织学类型为腺癌、病理分期高和 EGFR 突变状态是 NSCLC 术后复发的独立危险因素($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 对于 NSCLC 术后患者进行 EGFR 突变状态的检测十分必要。

关键词: 肺癌; 临床特点; 手术治疗; 术后复发; 表皮生长因子受体; 突变

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0933-04

Postoperative recurrence of non-small cell lung cancer: analysis of 240 cases

JIN Cheng-yu*, XU Wen-dong, DU Liang, CHEN Kang, TANG Guo-dong, WANG Xiao-lei

* Department of Thoracic Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830003, China

Corresponding author: WANG Xiao-lei, E-mail: 375545807@qq.com

Abstract: Objective To explore the influencing factors of non-small cell lung cancer (NSCLC) recurrence after surgical resection. **Methods** The clinical data of 738 NSCLC patients operated in People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from October 2010 to October 2016 were analyzed retrospectively. Until October 6, 2016, there were 240 patients with postoperative recurrence. Direct sequencing or highly sensitive polymerase chain reaction (PCR) analysis was used to detect the mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) in patients. **Results** Univariate analysis showed that age < 60 years, male, adenocarcinoma and high pathological stage were the influencing factors for postoperative recurrence of NSCLC ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Multiple factor analysis showed that the histologic type of adenocarcinoma, high histopathological stage and EGFR mutation were independent risk factors for the postoperative recurrence of NSCLC ($P < 0.01$, $P < 0.05$).

Key words: Lung cancer; Clinical characteristics; Surgical treatment; Postoperative recurrence; Epidermal growth factor receptor; Mutation

目前肺癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤的首位, 非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 80% ~ 90%, 虽然手术是早期 NSCLC 患者最好的治疗方法, 但术后复发率为 20% ~ 50%^[1-3]。本研究回顾性分析新疆维吾尔自治区人民医院经手术治疗的 738 例患者的临床资料及生存数据, 探讨与 NSCLC 手术切除后患者复发的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入组标准: 病理证实为 NSCLC 者; 临床资料完整者; 在新疆维吾尔自治区人民医院行手术治疗者; NSCLC 术后复发诊断依据为体格检查结果和与复发性病灶一致的影像学表现。排除标准: 既往有其他恶性肿瘤病史; 术后病理标本不能获得; 临床资料不完整; 术前行放化疗等抗肿瘤治疗; 围手

术期并发症死亡;第二原发肿瘤的患者。

1.2 术后随访及复发的诊断 在术后前 2 年每隔 2~3 个月进行 1 次随访检查,2 年后每 3~6 个月进行 1 次随访。常规随访包括体格检查、血液检查和胸部 X 线检查。此外,每年至少进行 1 次胸部和腹部计算机断层扫描。当有疾病复发的怀疑,进行进一步检查,如脑磁共振成像,增加骨显像和氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描。一般情况下,根据马蒂尼和 Melamed 提出的定义进行,区分第二原发性肺癌和肺内转移^[4]。在临床可行的情况下,诊断尽可能获得组织学证实。复发日期被定义为组织学确认的日期,或根据临床证据确诊的病例由主治医师确认复发性疾病的日期。局部复发被定义为手术切缘、同侧胸腔或纵隔的复发;远处转移是指对侧肺或胸部及纵隔以外的复发。

1.3 数据采集与提取 从本院数据库中提取所有接受肺癌根治术的患者人口统计学、临床和治疗数据。根据世界卫生组织的标准,对肿瘤进行组织学诊断,根据 2009 年第 7 版肺癌国际分期标准确定恶性肿瘤 TNM 分期^[5]。对患者一般健康状态评分依据美国东部肿瘤协作组制定的活动状态评分表(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变采用直接测序或高度敏感的聚合酶链反应(PCR)分析方法检测。在本研究中,第 18 外显子、第 21 外显子和第 19 外显子的点突变及缺失即被认为是 EGFR 突变。获得患者书面同意以使用其病历,并得到我院审查委员会机构对本研究的批准。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析进一步采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 表 1 可见,年龄 ≥ 60 岁的患者 486 例,年龄 < 60 岁 252 例;396 例男性,342 例女性;619 例患者在初始诊断时体能状态评分为 0~1 分,119 例在初始诊断时体能状态评分为 2~4 分;术前吸烟 ≥ 20 包/年有 405 例,术前不吸烟或吸烟 < 20 包/年有 333 例;病理分期为 I A 期 43 例(截止到随访结束未出现复发),I B 期 166 例,II A 期 150 例,II B 期 166 例,III A 期 262 例;病理类型 282 例鳞癌,328 例腺癌,其它组织类型癌 128 例。738 例患者中 523 例(70.87%)获 EGFR 突变状态评估结果,295 例为突变阳性,其中 232 例 EGFR 阳性病例为腺癌,53 例为

鳞状细胞癌,10 例为其他组织学类型。肺癌患者 738 例行手术后有 240 例(32.52%)患者出现术后复发,其中 203 例行肺叶切除术,31 例行全肺切除术,6 例行有限切除。

2.2 单因素分析 单因素分析显示,年龄 < 60 岁、男性、腺癌、病理分期高是 NSCLC 术后复发的影响因素($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 1。

2.3 多因素分析 将各因素赋值如下: < 60 岁 = 0, ≥ 60 岁 = 1;女性 = 0,男性 = 1;体能状态评分 0~1 = 0,2~4 = 1;病理分期 II A + II B + III A = 0, I A + I B = 1;组织类型鳞癌 = 0,腺癌 = 1;EGFR 状态野生型 = 0,突变型 = 1,引入多因素 logistic 回归方程,结果显示,组织学类型为腺癌、病理分期高和 EGFR 突变状态是 NSCLC 术后复发的独立危险因素($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 NSCLC 患者术后复发影响因素的单因素分析 例(%)

变量	例数	术后复发与否		χ^2 值	P 值
		复发	未复发		
年龄					
<60 岁	252	101(40.07)	151(59.92)	9.96	0.002
≥ 60 岁	486	139(28.60)	347(71.40)		
性别					
女性	342	82(23.98)	260(76.02)	21.20	0.000
男性	396	158(39.90)	238(60.10)		
体能状态评分					
0~1	619	204(32.96)	415(67.04)	0.33	0.564
2~4	119	36(30.25)	83(69.75)		
吸烟状况					
≥ 20 包/年	405	135(33.33)	270(66.67)	0.27	0.631
< 20 包/年	333	105(31.53)	228(68.47)		
病理分期					
I A	43	0(0.00)	43(100.00)	47.726	0.000
I B	117	21(17.95)	96(82.05)		
II A	150	43(28.67)	107(71.33)		
II B	166	48(28.92)	118(71.08)		
III A	262	113(43.13)	149(56.87)		
组织类型					
其它	128	34(26.56)	94(73.44)	6.297	0.043
鳞癌	282	84(29.79)	198(70.21)		
腺癌	328	122(37.20)	206(62.80)		
EGFR 状态					
突变型	295	86(29.15)	209(70.85)	2.978	0.226
野生型	228	76(33.33)	152(66.67)		
未知	215	78(36.28)	137(63.72)		

表 2 NSCLC 患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	Wald χ^2	HR(95.0% CI)	P 值
是否腺癌	3.20	6.85	2.21(1.04~4.70)	0.03
EGFR 突变	2.34	7.87	2.57(1.18~5.58)	0.02
病理分期	-4.82	11.06	0.60(0.38~0.94)	0.00

3 讨论

肺癌是目前最常见癌症之一,2012 年全球癌症

调查报告指出,中国地区新增癌症患者 307 万并导致约 220 万人死亡,占全世界总统计量的 21.9% 和 26.8%^[1];肺癌在我国恶性肿瘤发病方面占据第 1 位,全国恶性肿瘤死亡位居首位^[6],而 NSCLC 在肺癌中的发病率居首位^[7],故本研究就 NSCLC 术后复发的影响因素进行相关探讨。本资料单因素分析显示年龄、性别、肿瘤病理分期、组织学类型和 EGFR 突变状态影响患者术后复发,本研究多因素分析结果年龄、性别被排除在外,这和其他几项研究证实 NSCLC 患者手术切除后复发生存的预后因素相一致^[2-3,8-9];与宋慧梳^[10]得出的结论,性别和年龄都不是 NSCLC 术后复发生存的预后因素也一致。

癌症早期的临床表现并无特异性,这使得其防治工作面临着严峻的挑战^[11]。EGFR 家族及配体与 NSCLC 的发生、发展、恶性程度关系密切^[12]。目前 EGFR 的突变状态引起了国内外的广泛关注^[13-14]。本研究回顾性分析 NSCLC 患者术后复发的影响因素,多因素分析显示组织学类型为腺癌、病理分期高和 EGFR 突变状态是患者术后复发的独立预后因素,特别应关注 EGFR 突变状态。Hung 和 Sugimura 等^[15-16]报道,初次复发的治疗是复发后生存的显著预测因子。Endo 等^[8]研究报道,复发的器官和复发的位置,如胸外区域也是复发后生存的影响因素,复发后的存活与初次复发的部位和治疗有关。本研究没有证实局部治疗的优越性,以往大多数局部治疗研究未包括 EGFR 突变状态或 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗的分析。考虑到 EGFR-TKI 治疗晚期或复发性疾病的疗效^[17-21],应将 EGFR 突变的存在作为预后的指标。此外,应适当考虑 EGFR 突变状态和使用 EGFR-TKI 治疗来评估局部治疗的价值。

综上所述,本研究结果显示,EGFR 突变状态、组织学类型腺癌、病理分期高均与 NSCLC 患者的复发相关,与一些研究报道结果一致^[22-24],这些研究主要强调对 EGFR 突变状态的评估以及采用 EGFR-TKI 治疗。因此笔者认为,对于 NSCLC 术后患者进行 EGFR 突变状态的检测十分必要,可用于对 NSCLC 作术后复发的预测评估,进而有利于 NSCLC 患者的预后。本研究作为回顾性研究且未作治疗方面的探讨,有局限性,有待今后进行前瞻性的、对 NSCLC 患者 EGFR 突变状态进行分析和针对性治疗的深入研究。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

- [2] Saisho S, Yasuda K, Maeda A, et al. Post-recurrence survival of patients with non-small-cell lung cancer after curative resection with or without induction/adjunct chemotherapy [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 16(2): 166-172.
- [3] Shimada Y, Saji H, Yoshida K, et al. Prognostic factors and the significance of treatment after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer [J]. Chest, 2013, 143(6): 1626-1634.
- [4] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975, 70(4): 606-612.
- [5] 陈孝平, 汪建平. 外科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 286.
- [6] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1): 1-7.
- [7] Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: new biological insights and recent therapeutic advances [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 91-112.
- [8] Endo C, Sakurada A, Notsuda H, et al. Results of long-term follow-up of patients with completely resected non-small cell lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(4): 1061-1068.
- [9] Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, et al. Predictors of death, local recurrence, and distant metastasis in completely resected pathological stage-I non-small-cell lung cancer [J]. J Thoracic Oncol, 2012, 7(7): 1115-1123.
- [10] 宋慧梳. I 期非小细胞肺癌术后复发的预后因素及复发时间的预测因素研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [11] 李庆. 癌转移的新靶点药物研究进展 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(8): 1134-1137.
- [12] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the association for molecular pathology [J]. J Mol Diagn, 2018, 20(2): 129-159.
- [13] 王阿曼, 宁振, 刘基巍. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的分子机制及防治策略 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(1): 71-78.
- [14] Reckamp KL, Melnikova VO, Karlovich C, et al. A highly sensitive and quantitative test platform for detection of NSCLC EGFR mutations in urine and plasma [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(10): 1690-1700.
- [15] Hung JJ, Hsu WH, Hsieh CC, et al. Post-recurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with local recurrence [J]. Thorax, 2009, 64(3): 192-196.
- [16] Sugimura H, Nichols FC, Yang P, et al. Survival after recurrent non-small-cell lung cancer after complete pulmonary resection [J]. Ann Thorac Surg, 2007, 83(2): 409-417.
- [17] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222.

- (6):644-648.
- [5] 管向东,孙冠青,陈娟.持续性肾脏替代治疗抗凝技术的应用[J].2012,32(6):419-422.
- [6] Hofbauer R, Moser D, Frass M, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(4):1578-1583.
- [7] 彭博,张中.枸橼酸与肝素在连续血液滤过中抗凝效果的比较[J].中国美容医学,2011,20(8):342-343.
- [8] Zhang ZH, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(1):20-28.
- [9] Granado CD, Macedo E, Soroko S, et al. Anticoagulation, delivered dose and outcomes in CRRT: The program to improve care in acute renal disease (PICARD) [J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(3):641-649.
- [10] Park JS, Kim GH, Kang CM, et al. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration [J]. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(1):68-75.
- [11] 魏彤,徐航,唐无忌,等.枸橼酸钠用于心脏术后连续性血液净化治疗的效果及安全性[J].中国老年学杂志,2017,37(17):4358-4360.
- [12] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830.
- [13] 王昌芳,张斌.局部枸橼酸抗凝用于重症患者血液净化的研究进展[J].中国现代医药杂志,2016,18(9):95-97.
- [14] Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An Official ATS/ERS/ES-ICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(10):1128-1155.
- [15] Jacobs R, Honoré PM, Bagshaw SM, et al. Citrate formulation determines filter lifespan during continuous veno-venous hemofiltration: a prospective cohort study [J]. *Blood Purif*, 2015, 40(3):194-202.

收稿日期:2018-04-09 修回日期:2018-04-16 编辑:周永彬

(上接第 935 页)

- [18] Sugawara S, Oizumi S, Minato K, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5):888-894.
- [19] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27):3258-3266.
- [20] Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: where are we now and where are we going? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 117:38-47.
- [21] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):239-246.
- [22] Spaans JN, Goss GD. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in early-stage nonsmall cell lung cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(2):102-107.
- [23] Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis [J]. *Chest*, 2016, 149(6):1384-1392.
- [24] Zhang YP, Chen G, Chen X, et al. The comparison of EGFR-TKI failure modes and subsequent management between exon 19 deletion and exon 21 L858R mutation in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(10):1865-1871.

收稿日期:2017-11-19 修回日期:2018-01-01 编辑:石嘉莹