doi:10.11659/jjssx.03E025013

·临床研究·

肺癌患者肺切除术后复发的相关因素研究

孙海军[1],胡 硕[1],陈光辉[1],戴建华[1],温中源[2] (1.连云港市第一人民医院胸外科,江苏 连云港 222000;2.南京医科大学第四附属医院胸外科,江苏 南京 210031)

[摘 要] **目的** 探讨肺癌患者肺切除术后复发的相关因素。**方法** 回顾性分析2020年1月至2022年2月于连云港市第一人民医院行动脉流域解剖性部分肺切除术或肺段切除术的147例肺癌患者的临床资料,根据术后是否复发分为复发组(*n*=13)和非复发组(*n*=134)。比较患者一般资料及实验室指标。采用*Logistic*回归模型分析患者术后复发的相关危险因素;采用受试者工作特征(*ROC*)曲线评估危险因素对复发的预测价值。**结果** 单因素分析显示,肿瘤最大直径、TNM分期、分化程度、纵隔淋巴结转移及血管内皮生长因子(VEGF)、癌胚抗原(CEA)、可溶性CD105(sCD105)水平与肺癌患者术后复发有关(*P*<0.05);多因素分析结果显示,肿瘤最大直径>3 cm(*OR*=63.603)、TNM分期Ⅱ~Ⅲ期(*OR*=47.135)、低分化(*OR*=1 734.720)、纵隔淋巴结转移(*OR*=95.248)、VEGF>9 ng/mL(*OR*=294.260)、CEA>5 ng/mL(*OR*=86.280)、sCD105>4 ng/mL(*OR*=34.187)是肺癌患者术后复发的独立危险因素(*P*<0.05)。*ROC*曲线分析结果显示,上述危险因素联合对肺癌患者术后复发具有较高的预测价值[曲线下面积(*AUC*)=0.976,95%*CI*:0.948~1.000,敏感度为0.923,特异度为0.963]。**结论** 肿瘤最大直径较大、TNM分期较高、低分化、纵隔淋巴结转移及CEA、VEGF、sCD105水平较高是肺癌患者术后复发的独立危险因素,在临床评估肺癌患者术后复发方面具有重要参考价值。

[关键词] 动脉流域解剖性部分肺切除术;肺段切除术;复发;影响因素

[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-03-03

Risk factors for recurrence after segmentectomy in patients with lung cancer

SUN Hai-jun[1], HU Shuo[1], CHEN Guang-hui[1], DAI Jian-hua[1], WEN Zhong-yuan[2] (1. Department of Thoracic Surgery, First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang Jiangsu 222000, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210031, China)

Abstract: Objective To identify risk factors for recurrence after segmentectomy in patients with lung cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 147 lung cancer patients who underwent anatomical partial lobectomy guided by arterial watershed analysis or segmentectomy at Lianyungang First People's Hospital from January 2020 to February 2022. Patients were categorized into the recurrence group (*n*=13) and the non-recurrence group (*n*=134) based on whether postoperative recurrence occurred. The general data and laboratory parameters of patients were compared. *Logistic* regression model was employed to identify the related risk factors for postoperative recurrence, and the predictive value of risk factors for recurrence was assessed using *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve. **Results** Univariate analysis showed that tumor maximum diameter, TNM staging, degree of differentiation, mediastinal lymph node metastasis, and levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), carcinoembryonic antigen (CEA), and soluble CD105 (sCD105) were associated with postoperative recurrence in patients with lung cancer (*P*<0.05). Multivariate analysis revealed that tumor maximum diameter >3 cm (*OR*=63.603), TNM stage of Ⅱ to Ⅲ (*OR*=47.135), poor differentiation (*OR*=1 734.720), mediastinal lymph node metastasis (*OR*=95.248), VEGF>9 ng/mL (*OR*=294.260), CEA>5 ng/mL (*OR*=86.280) and sCD105>4 ng/mL (*OR*=34.187) were the independent risk factors for postoperative recurrence in patients with lung cancer (*P*<0.05). The *ROC* curve showed that the combination of the above risk factors demonstrated excellent predictive performance for postoperative recurrence in patients with lung cancer [*area under the curve* (*AUC*)=0.976, 95%*CI*: 0.948~1.000, with sensitivity of 0.923 and specificity of 0.963]. **Conclusion** A larger tumour maximum diameter, advanced TNM stage, poor differentiation, mediastinal lymph node metastasis, and elevated levels of CEA, VEGF and sCD105 are the independent risk factors for postoperative recurrence in lung cancer patients. These factors hold significant value for the clinical assessment of postoperative recurrence in patients with lung cancer.

Keywords: anatomical partial lobectomy guided by watershed analysis ;segmentectomy; recurrence;influencing factors

肺癌是一种起源于肺部支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,据统计,我国每年肺癌发病人数约为70万,其中高达2/3的患者确诊时已进展到中晚期,错失手术根治时机,严重威胁患者生命健康[1]。手术切除是早期肺癌的核心治疗手段,其中胸腔镜微创手术凭借创伤小、术中出血少及术后恢复快等优势,已成为临床

[基金项目] 国家自然科学基金(82073389)

首选术式[2]。动脉流域解剖性部分肺切除术与肺段切除术均为常用的胸腔镜微创术式,治疗肺癌安全可行,可促进患者快速康复[3-4]。尽管手术技术进步显著,但肺癌术后复发仍是影响患者预后生存的主要障碍[5]。研究显示,20%~50%的非小细胞肺癌患者因复发死亡[6],其复发与肿瘤生物学行为、分子标志物表达及手术切缘等多种因素密切相关[7]。但现阶段临床复发预测体系主要依托传统病理分期与分化程度评估,存在一定局限:其一,部分早期病例可能存在影像学隐匿性微转移或分子层面异常激活;其二,血清标志物虽被证实参与肿瘤血管生成、侵袭转移及免疫逃逸等恶性进程,但其在术后复发预测中的价值尚未充分阐明[8-9]。基于此,本研究旨在通过系统分析肺癌患者术后复发的独立危险因素,以期为个体化术后监测及干预策略提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2020年1月至2022年2月于连云港市第一人民医院行动脉流域解剖性部分肺切除术或肺段切除术的147例肺癌患者的临床资料,按术后是否复发分为复发组(n=13)和非复发组(n=134)。纳入标准:①符合《原发性肺癌诊疗规范(2018年版)》[10]中肺癌的诊断标准,且经影像学、细胞学以及病理学检查确诊为肺癌;②肺结节直径≤2 cm;③磨玻璃成分≥50%;④结节倍增时间≥400 d;⑤结节位于肺野外周1/3处。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②存在凝血功能障碍;③合并免疫功能障碍;④行固有段切除;⑤心肺功能不全;⑥临床资料不完整。本研究经连云港市第一人民医院医学伦理委员会批准(批准号:JS-20220530001-01),患者及其家属均对本研究知情同意。

1.2 方法

患者术前均采用Siemens SOMATOM 64排双螺旋CT机行胸部薄层CT扫描,然后进行三维重建,明确结节位置,确定切除范围。患者全身麻醉,采用双腔气管插管以实现单肺通气,取侧卧位,术侧朝上。取单操作孔切口(单孔切口),切口位置根据病变部位选择:腋中线与腋前线第5(上叶)/6(下叶)肋间。

动脉流域解剖性部分肺切除术:在胸腔镜下打开纵隔胸膜,暴露肺动脉主干及其分支,根据术前影像学规划,识别病变所在的肺动脉分支并仔细解剖,避免损伤周围血管和支气管;使用切割闭合器离断病变所在的肺动脉分支,沿肺动脉分支的供血区域,切除病变肺组织;若病变累及支气管,需离断相应的支气管分支。彻底止血,检查手术创面,确保无活动性出血或漏气后,使用生理盐水冲洗胸腔,放置胸腔引流管,连接负压吸引,缝合切口。

肺段切除术:按术前三维重建规划,术中识别并处理靶段动脉、静脉及支气管;用切割闭合器离断目标肺段动脉、静脉和支气管;采用改良膨胀萎陷法或荧光反染法确认段间平面,然后使用切割闭合器沿段间平面进行切割分离,将目标肺段完整切除,标本装入取物袋经切口取出,检查切缘及创面,确保无出血或漏气;冲洗胸腔,放置胸腔闭式引流管,缝合切口。

1.3 观察指标

一般资料:收集患者年龄、性别、病灶位置、肿瘤最大直径、吸烟史、家族史、饮酒史、病理类型、TNM分期、分化程度、纵隔淋巴结转移、手术方式、淋巴结转移站数等资料。

实验室指标:入院后次日清晨,采集患者空腹肘静脉血3 mL,以3 500 r/min离心10 min,分离血清,置于-80 ℃冰箱中备用。采用酶联免疫吸附法检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、可溶性CD105(soluble CD105,sCD105)水平。

1.4 随访及复发情况

采用门诊复诊、电话等方式进行随访,随访截至2024年12月,记录患者术后复发情况。复发定义为同类型肿瘤再次出现于同一肺叶或同侧胸腔的不同肺叶,经病理及免疫组化确诊[11]。

1.5 统计学方法

数据采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间对比采用两样本t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验。采用*Logistic*回归模型分析肺癌患者术后复发的危险因素;采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线评估危险因素对复发的预测价值。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发组与非复发组患者临床资料对比

肿瘤最大直径、TNM分期、分化程度、纵隔淋巴结转移及VEGF、CEA、sCD105水平与肺癌患者术后复发有关(P<0.05);年龄、性别、病灶位置、病理类型、手术方式、淋巴结转移站数、饮酒史、吸烟史、家族史与肺癌患者术后复发无关(P>0.05),见表1。

表1 复发组与非复发组患者临床资料对比[例(%)]

因素		复发组（n=13）	非复发组（n=134）	χ^2	P
年龄	<60岁	7(53.85)	64(47.76)	0.176	0.675
	≥60岁	6(46.15)	70(52.24)		
性别	女	8(61.54)	73(54.48)	0.239	0.625
	男	5(38.46)	61(45.52)		
病灶位置	左肺	5(38.46)	38(28.36)	0.585	0.445
	右肺	8(61.54)	96(71.64)		
肿瘤最大直径	≤3 cm	6(46.15)	118(88.06)	15.768	0.000
	>3 cm	7(53.85)	16(11.94)		
病理类型	鳞癌	2(15.38)	16(11.94)	0.243	0.885
	腺癌	7(53.85)	81(60.45)		
	鳞腺癌	4(30.77)	37(27.61)		
TNM分期	Ⅰ期	4(30.77)	85(63.43)	5.293	0.021
	Ⅱ~Ⅲ期	9(69.73)	64(36.57)		
分化程度	低分化	6(46.15)	20(14.93)	8.693	0.013
	中分化	5(38.46)	58(43.28)		
	高分化	2(15.38)	56(41.79)		
纵隔淋巴结转移	是	7(53.85)	33(24.63)	5.108	0.024
	否	6(46.15)	101(75.37)		
手术方式	动脉流域解剖性部分肺切除术	6(46.15)	68(50.75)	0.100	0.752
	肺段切除术	7(53.85)	66(49.25)		
淋巴结转移站数	单站	9(69.23)	118(88.06)	3.574	0.059
	多站	4(30.77)	16(11.94)		
饮酒史	有	8(61.54)	72(53.73)	0.291	0.589
	无	5(38.46)	62(46.27)		
吸烟史	有	9(69.23)	82(61.19)	0.325	0.569
	无	4(30.77)	52(38.81)		
家族史	有	1(7.69)	8(5.97)	0.061	0.805
	无	12(92.31)	126(94.03)		
VEGF	>9 ng/mL	8(61.54)	34(25.37)	7.595	0.006
	≤9 ng/mL	5(38.46)	100(74.63)		
CEA	>5 ng/mL	5(38.46)	16(11.94)	6.807	0.009
	≤5 ng/mL	8(61.54)	118(88.06)		
sCD105	>4 ng/mL	6(46.15)	20(14.93)	7.938	0.005
	≤4 ng/mL	7(53.85)	114(85.07)		

2.2 肺癌患者术后复发的多因素分析

以肺癌患者术后复发作为因变量（未复发=0，复发=1），以表1中差异具有统计学意义的指标作为自变量，纳入*Logistic*回归分析模型，结果显示：肿瘤最大直径>3 cm（*OR*=63.603）、TNM分期Ⅱ~Ⅲ期（*OR*=47.135）、低分化（*OR*=1 734.720）、纵隔淋巴结转移（*OR*=95.248）、VEGF>9 ng/mL（*OR*=294.260）、CEA>5 ng/mL（*OR*=86.280）、sCD105>4 ng/mL（*OR*=34.187）是肺癌患者术后复发的独立危险因素（*P*<0.05），见表2~3。

2.3 危险因素对肺癌患者术后复发的预测价值

*ROC*曲线分析结果显示，肿瘤最大直径、TNM分期、分化程度、纵隔淋巴结转移及VEGF、CEA、sCD105水平联合对肺癌患者术后复发具有较高的预测价值（*P*<0.05），其曲线下面积（*area under the curve*，*AUC*）=0.976，95%*CI*：0.948~1.000，敏感度为0.923，特异度为0.963，见图1。

表2 自变量赋值

自变量	赋值
肿瘤最大直径	≤3 cm=0，>3 cm=1
TNM分期	Ⅰ期=0，Ⅱ~Ⅲ期=1
分化程度	高、中分化=0，低分化=1
纵隔淋巴结转移	否=0，是=1
VEGF	≤9 ng/mL=0，>9 ng/mL=1
CEA	≤5 ng/mL=0，>5 ng/mL=1
sCD105	≤4 ng/mL=0，>4 ng/mL=1

表3 肺癌患者肺切除术后复发的多因素分析

因素	B	$S.E$	$Wald\chi^2$	P	OR	95%CI
肿瘤最大直径	4.153	1.607	6.677	0.010	63.603	2.726~1 484.124
TNM分期	3.853	1.603	5.777	0.016	47.135	2.036~1 091.219
分化程度	7.459	2.480	9.043	0.003	1 734.720	13.429~224 079.700
纵隔淋巴结转移	4.556	1.699	7.190	0.007	95.248	3.407~2 662.592
VEGF	5.684	2.211	6.607	0.010	294.260	3.858~22 445.146
CEA	4.458	1.749	6.495	0.011	86.280	2.799~2 659.268
sCD105	3.532	1.368	6.668	0.010	34.187	2.342~498.958

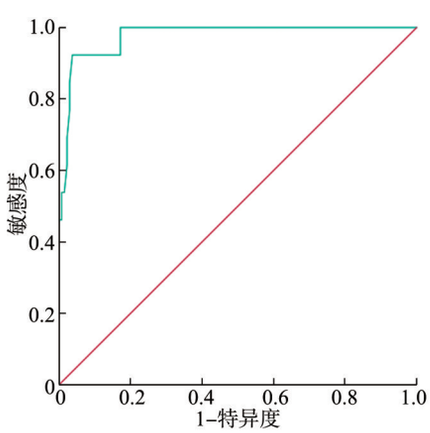


图1 危险因素联合预测复发的*ROC*曲线

3 讨论

肺癌是全球范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一，根据癌细胞组织学分类，可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌，其中非小细胞肺癌是最常见的亚型，占所有肺癌类型的85%~90%[12]。研究显示，非小细胞肺癌恶化快，病死率高，5年生存率仅为16%，严重威胁人类健康[13]。相关研究显示，高达50%的肺癌患者切除术后预后不佳，其主要原因与术后病灶复发相关[5]。Nobel等[14]研究显示，肺癌患者术后复发率为12%。本研究147例肺癌患者术后复发率为8.84%。

肺癌患者术后复发风险较高,已成为影响患者长期生存的瓶颈,是精准医疗亟需突破的临床挑战。

本研究多因素分析显示,肿瘤最大直径>3 cm、TNM分期Ⅱ~Ⅲ期、低分化、纵隔淋巴结转移、VEGF>9 ng/mL、CEA>5 ng/mL、sCD105>4 ng/mL是肺癌患者术后复发的独立危险因素;且*ROC*曲线分析显示,上述危险因素联合对肺癌患者术后复发具有较高的预测价值(*AUC*=0.976,95%*CI*:0.948~1.000,敏感度为0.923,特异度为0.963)。其中分化程度和纵隔淋巴结转移的*OR*值呈指数级升高,提示出现低分化肿瘤及淋巴结转移的患者可能存在独特的肿瘤微环境调控机制,导致术后复发风险较高。侯苏娟等[15]的研究也指出,肿瘤最大直径、TNM分期、分化程度、纵隔淋巴结转移是早期非小细胞肺癌患者术后复发的影响因素。其原因可能为当肿瘤最大直径>3 cm时,恶性程度相对较高,可能已侵犯周围组织或存在潜在的微转移,即使进行手术治疗,残留的癌细胞也可能在术后继续增殖,从而导致复发[16]。TNM分期是评估癌症患者病情严重程度和预后的重要指标,患者TNM分期越高,肿瘤体积越大,侵犯周围组织和器官的程度也越重,手术治疗难度随之增加,导致术后复发风险上升,患者预后差[17]。分化程度是影响恶性肿瘤预后的重要危险因素,低分化的肿瘤细胞具有较高的增殖、侵袭和转移能力,患者肿瘤分化程度越低,复发风险越高[18]。当纵隔淋巴结转移数量较多,或已广泛转移至多个区域的纵隔淋巴结,表明癌细胞在纵隔内的扩散程度较严重,手术很难将所有转移的淋巴结彻底清除,进而导致术后复发风险显著提高[5]。

CEA、sCD105、VEGF是与肿瘤相关的重要指标,杨威等[18]的研究指出:CEA、sCD105、VEGF水平较高是导致非小细胞肺癌患者术后复发的独立危险因素,本研究结果与之类似。CEA是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,其过表达对肿瘤细胞起到保护作用,从而增加患者术后复发风险[19]。sCD105是新生血管内皮细胞的一种标志物,主要表达于增殖的血管内皮细胞、肿瘤细胞等,可反映体内血管生成和细胞增殖的状态,血清sCD105水平升高表明肺癌患者肿瘤血管生成活性增强,术后复发风险升高[20]。VEGF是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,具有促进血管生成、增加血管通透性等作用。研究显示,VEGF在多种恶性肿瘤中高表达,可刺激肿瘤组织内新血管的生成,为肿瘤细胞提供营养和氧气,促进肿瘤的生长和转移,从而导致术后复发风险增高[21]。因此,临床上对于具有上述高危因素的患者,应进行早期干预,采用综合性的治疗措施,以改善肺癌患者的临床结局。

综上所述,肿瘤最大直径较大、TNM分期较高、分化程度低、纵隔淋巴结转移及CEA、sCD105、VEGF水平较高是肺癌患者术后复发的独立危险因素,在临床预测肺癌患者术后复发方面具有重要参考价值。但本研究为单中心回顾性研究,且样本量较小,未来还需进行更大规模、多中心、前瞻性的队列研究进一步分析肺癌患者术后复发的危险因素,以期为术后精准干预提供循证依据。

[参考文献]

[1] 刘彦军. 单孔胸腔镜肺叶切除术治疗55例周围型肺癌患者的疗效及安全性分析[J]. 中国药物与临床,2020,20(8):1356-1358. doi:10.11655/zgywylc2020.08.057.

[2] 陈国标,周建平,杜 巍,等. 胸腔镜肺楔形切除术、胸腔镜下肺段切除术、胸腔镜肺叶切除术治疗早期肺癌的疗效比较研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2022,30(4):23-28. doi:10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.108.

[3] Chu XP, Chen ZH, Lin SM, et al. Watershed analysis of the target pulmonary artery for real-time localization of non-palpable pulmonary nodules[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(4): 1711-1719. doi: 10.21037/tlcr-20-1281.

[4] 张 楠,陈树兴,林铿强,等. 基于"流域分析"的解剖性部分肺切除术在早期周围型肺癌中的应用[J]. 中国微创外科杂志,2023,23(1):20-24. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2023.01.005.

[5] 王 楠,姜京京,梁珊珊,等. 非小细胞肺癌患者微创切除术后复发与转移的相关因素分析[J]. 实用癌症杂志,2022,37(10):1635-1638. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2022.10.018.

[6] Lee JS, Kim EK, Kim KA, et al. Clinical impact of genomic and pathway alterations in stage Ⅰ EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. Cancer Res Treat, 2024, 56(1): 104-114. doi: 10.4143/crt.2023.728.

[7] 丁海波,张秋实,耿 耿,等. 血清细胞角蛋白19、癌胚抗原联合胃泌素释放肽前体对早期肺癌根治术后复发转移的预测价值[J]. 实用医院临床杂志,2022,19(2):76-78. doi:10.3969/j.issn.1672-6170.2022.02.021.

[8] Chen K, Yang F, Shen H, et al. Individualized tumor-informed circulating tumor DNA analysis for postoperative monitoring of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2023, 41(10): 1749-1762. e6. doi: 10.1016/j.ccell.2023.08.010.

[9] Xing X, Li L, Sun M, et al. A combination of radiomic features, clinic characteristics, and serum tumor biomarkers to predict the possibility of the micropapillary/solid component of lung adenocarcinoma[J]. Ther Adv Respir Dis, 2024, 18: 17534666241249168. doi: 10.1177/17534666241249168.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(3):100-120. doi:10.12151/JMCM.2019.03-16.