

## 103 例 NSCLC 胸腔镜下肺癌根治术后患者临床分析

武亦娴<sup>1</sup>, 金琳玲<sup>1</sup>, 孙理想<sup>1</sup>, 魏永越<sup>2</sup>, 曾晓宁<sup>1</sup>, 孔 辉<sup>1</sup>, 解卫平<sup>1\*</sup><sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学公共卫生学院生物统计学系, 江苏 南京 211166)

**[摘要]** **目的:**通过回顾性分析 103 例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者,了解胸腔镜下肺癌根治术后患者的临床特点及影响预后的因素。**方法:**随访南京医科大学第一附属医院 103 例 NSCLC 胸腔镜下肺癌根治术后患者,应用  $\chi^2$  检验、Log-rank 检验、Cox 回归分析相关临床资料。**结果:**103 例 NSCLC 患者的平均年龄(61.5±9.4)岁,男性多见(75.7%);腺癌为主(60.2%);I、II 期最多(70.9%);总体 1、3、5 年生存率分别为 96.1%、77.0%和 67.3%;术前合并慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的肺癌患者 1、3、5 年生存率分别为 94.1%、47.1%和 40.3%,不合并 COPD 的肺癌患者 1、3、5 年生存率分别为 96.5%、86.0%和 72.6%;Log-rank 检验分析结果显示,术前合并 COPD 与不合并 COPD 组患者生存情况差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**NSCLC 胸腔镜下肺癌根治术患者以男性居多,腺癌为主,绝大多数有吸烟史。I 期患者 5 年生存率为 76.0%,术前合并 COPD 是影响 NSCLC 胸腔镜下肺癌根治术后预后的因素之一。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;胸腔镜下肺癌根治术;吸烟;COPD**[中图分类号]** R734.2 **[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2017)03-0318-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170312

## Clinical analysis of 103 patients with NSCLC after thoracoscopic radical resection

Wu Yixian<sup>1</sup>, Jin Linling<sup>1</sup>, Sun Lixiang<sup>1</sup>, Wei Yongyue<sup>2</sup>, Zeng Xiaoning<sup>1</sup>, Kong Hui<sup>1</sup>, Xie Weiping<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Respiratory & Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029;<sup>2</sup>Department of Biostatistics, School of Public Health, NJMU, Nanjing 211166, China)

**[Abstract]** **Objective:** This study evaluated the clinical features and prognostic factors of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who received thoracoscopic radical resection, to develop better understanding of diagnosis and treatment of NSCLC. **Methods:** A total of 103 patients with NSCLC at stage I-III, who underwent thoracoscopic radical resection, were followed up by telephone interview, and the results were analyzed using Kaplan-Meier method, Log-rank test and a multivariable Cox proportional hazard model. **Results:** The average age of the 103 patients was 61.5±9.4 years old. Among these patients, there was a predominance of male patients (75.7%); adenocarcinoma occupied the highest proportion in all pathological types, which accounted for 60.2%; phase I and II occupied the highest proportion, which accounted for 70.9%. The 1-, 3- and 5-year survival rates were 96.1%, 77.0% and 67.3%, respectively. The patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) presented worse survival rates (94.1%, 47.1%, and 40.3%, respectively) than those without COPD (96.5%, 86.0%, and 72.6%, respectively) ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The majority of patients with NSCLC, who underwent thoracoscopic radical resection, were males with smoking, and the main pathological type was adenocarcinoma. The 5-year survival rate of patients with stage I was 76.0%. Long-term survival after thoracoscopic radical resection for patients with NSCLC is correlated with the presence of COPD or percent predicted DLCO, which can be used in the risk and benefit assessment when choosing surgery.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; thoracoscopic radical resection; smoking; COPD

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(03):318-321]

目前,肺癌已成为全球发病率及病死率最高的

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81273571);江苏高校优势学科建设工程资助(JX10231802)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: wpxie@njmu.edu.cn

恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。2015 年,我国男性肺癌新发病例 50.93 万,死亡 43.24 万;女性新发病例 22.4 万,死亡 17.78 万<sup>[2]</sup>。约 20% 的肺癌组织学起源为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC),其他 80% 包括腺癌、鳞状细胞

癌、大细胞肺癌和支气管肺泡细胞癌,即非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。NSCLC 目前的治疗手段主要包括手术、化疗及靶向治疗等综合治疗。近年来胸腔镜下肺癌根治术已广泛应用于临床,因此了解接受根治术的 NSCLC 患者的临床特点、探索影响术后疗效及预后的潜在因素,对今后诊治 NSCLC 及判断手术适应证具有重要意义。

本研究对南京医科大学第一附属医院的 103 例 NSCLC 胸腔镜下肺癌根治术后患者进行临床分析和随访研究,为 NSCLC 的诊治提供一定的参考依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集 2010 年 11 月—2013 年 4 月于南京医科大学第一附属医院接受胸腔镜下肺癌根治术治疗的 103 例 NSCLC 患者临床资料,包括性别、年龄、病理类型、分化程度、吸烟史、既往病史、肺癌家族史、肺功能、淋巴结转移情况等。

### 1.2 方法

制作调查统计表(内容包括生存情况、是否转移、是否接受放化疗等),根据记录的患者或家属联系方式进行随访;如无法联系到患者或其家属(电话随访无法接通、空号、关机或欠费),间隔数天再次电话随访,3 次以上仍无法联系到患者或家属,则认为失访。

### 1.3 统计学方法

SPSS 20.0 软件进行分析,应用  $\chi^2$  检验分析不同病理类型患者的性别、分化程度分布;应用 Kaplan-Meier 法绘制 103 例患者的生存曲线;应用 Log-rank 检验分析术前合并 COPD 与不合并 COPD 患者的生存时间的差异;应用 Cox 回归综合分析年龄、性别、临床分期、是否合并 COPD、一氧化碳弥散量(carbon monoxide diffusing capacity, DL<sub>CO</sub>)对患者生存时间的影响。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般特征

103 例 NSCLC 患者的诊断年龄为 37~83 岁,平均(61.5±9.4)岁;男 78 例(75.7%),女 25 例(24.3%);肿瘤细胞低分化 63 例(61.2%),中分化 34 例(33.0%),高分化 6 例(5.8%)。

### 2.2 病理类型与吸烟的关系

103 例调查对象中,无吸烟史者 49 例(47.6%),有吸烟史者 54 例(52.4%,均为男性)。进一步分层分析结果显示,37 例鳞状细胞癌患者中有吸烟史者 29 例(78.4%),无吸烟史者 8 例(21.6%);62 例腺癌

患者中有吸烟史者 22 例(35.5%),无吸烟史者 40 例(64.5%)。78 例男性 NSCLC 患者病理类型与吸烟的关系见表 1,吸烟与不吸烟男性患者的病理类型差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 78 例男性 NSCLC 患者病理类型与吸烟的关系  
Table 1 Correlation between pathological types and smoking in 78 male patients with NSCLC

	[n(%)]		
吸烟	鳞癌	腺癌	其他
是	29(80.6)	22(56.4)	3(100.0)
否	7(19.4)	17(43.6)	0(0)

$\chi^2=6.51, P < 0.05$ 。

### 2.3 随访结果

截至 2016 年 3 月 30 日,103 例调查对象已去世 29 例(28.2%),健在 62 例(60.2%),失访 12 例(11.7%)。总体 1、3、5 年生存率分别为 96.1%、77.0% 和 67.3%,男性 1、3、5 年生存率分别为 96.2%、74.8% 和 63.8%,女性 1、3、5 年生存率分别为 96.0%、83.8% 和 77.4%。不同性别患者生存时间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 生存时间与临床分期的关系

根据 UICC 第 7 版肺癌分期,Ⅰ期 38 例(36.9%),Ⅱ期 35 例(34.0%),Ⅲ期 30 例(29.1%)。Ⅰ期患者 1、3、5 年生存率分别为 100.0%、91.7% 和 76.0%,Ⅱ期患者分别为 94.3%、71.4% 和 62.5%,Ⅲ期患者分别为 93.3%、65.6% 和 60.6%。Log-rank 检验分析结果显示,Ⅰ期患者与Ⅱ、Ⅲ患者相比生存情况较好( $P < 0.05$ ),Ⅱ、Ⅲ期患者生存情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,图 1)。

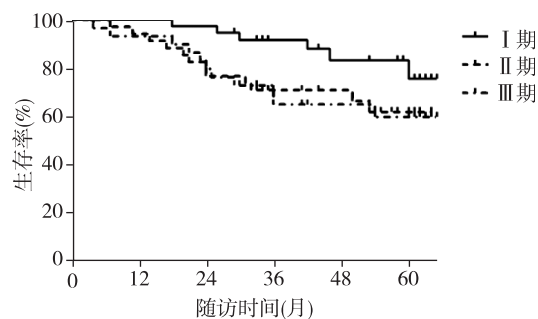


图 1 不同临床分期 NSCLC 患者生存情况  
Figure 1 Survival of patients with different clinical stages

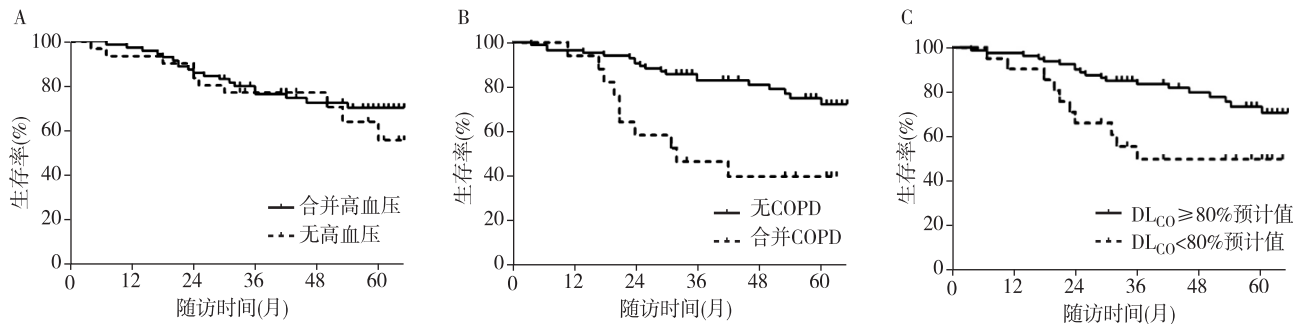
### 2.5 生存时间与术后放化疗的关系

103 例患者中,接受术后放、化疗者 39 例(37.9%),未接受者 64 例(62.1%)。Log-rank 检验分析结果显示,术后放化疗与未放化疗患者的生存情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2.6 生存时间与术前合并症的关系

术前合并高血压 31 例 (30.1%), 合并 COPD 17 例 (16.5%),  $DL_{CO} < 80\%$  预计值者 21 例 (20.4%)。Log-rank 检验分析结果显示, 术前合并高血压与无高血压的患者生存情况差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 图 2A); 术前合并 COPD 与无 COPD 患者的生存情况差异有统计学意义 ( $P = 0.001$ , 图 2B), 术前合并 COPD 患者 1、3、5 年生存率分别为 94.1%、47.1%和

40.3%, 不合并 COPD 患者 1、3、5 年生存率分别为 96.5%、86.0%和 72.6%;  $DL_{CO} \geq 80\%$  预计值与  $< 80\%$  预计值的患者生存情况差异有统计学意义 ( $P = 0.014$ , 图 2C)。应用 Cox 回归综合分析年龄、性别、临床分期、是否合并 COPD、 $DL_{CO}$  对患者生存时间的影响, 结果表明术前合并 COPD 是术后生存的影响因素 ( $P = 0.021$ , 表 2)。



A: 生存时间与术前合并高血压的关系; B: 生存时间与术前合并 COPD 的关系; C: 生存时间与  $DL_{CO}$  的关系。

图 2 生存时间与术前合并高血压、COPD 及  $DL_{CO}$  的关系

Figure 2 Survival of patients with hypertension, COPD and  $DL_{CO}$

表 2 Cox 多因素回归分析结果

Table 2 Cox multivariate survival analysis

因素	HR(95%CI)	P 值
性别	0.801(0.295~2.174)	0.662
年龄	0.951(0.914~0.990)	0.190
临床分期(I vs. II 期)	2.525(0.880~7.246)	0.085
临床分期(I vs. III 期)	1.068(0.466~2.451)	0.876
术前合并 COPD	3.205(1.195~8.621)	0.021
$DL_{CO}$	1.003(0.373~2.703)	0.996

## 3 讨论

肺癌已成为全球肿瘤死亡的首要原因<sup>[1]</sup>, 其中 80% 为 NSCLC。随着医学发展, 胸腔镜下肺癌根治术成为 NSCLC 的重要治疗方法。本研究应用 Kaplan-Meier 法绘制 103 例患者的生存曲线, Log-rank 检验分析年龄、性别、临床分期、是否合并 COPD 及  $DL_{CO}$  水平等因素对患者生存情况的影响, 发现术前合并 COPD, 特别是伴有  $DL_{CO} < 80\%$  预计值的患者预后较差; 进一步应用 Cox 回归分析上述因素对患者生存时间的综合影响, 提示术前是否合并 COPD 是影响 NSCLC 胸腔镜下肺癌根治术预后的重要因素之一, 与 Berry 等<sup>[5]</sup>研究结果基本一致。

COPD 作为呼吸系统最常见的疾病之一, 以不完全可逆、进行性发展的气流受限为主要特征。研究

发现, COPD 危险因素与肺癌存在广泛交叠<sup>[6]</sup>, COPD 可增加患肺癌的风险, 是肺癌重要的独立危险因素<sup>[7]</sup>。本研究 Log-rank 检验分析结果显示, 术前合并 COPD 的肺癌患者与无 COPD 患者的生存情况差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 合并 COPD 的患者预后较差。其可能机制包括: 吸烟等有害应激及氧化损伤<sup>[8-9]</sup>, 慢性炎症刺激及基质破坏<sup>[10-13]</sup>, 肺气肿及气流受限导致空气致瘤物在肺部聚积<sup>[14]</sup>, 遗传易感性<sup>[15-16]</sup>等。

本研究对 103 例胸腔镜下肺癌根治术后 NSCLC 患者分析发现, 男性多见, I 期为主, 不管吸烟与否, 仍以腺癌居多, 符合胸腔镜下肺癌根治术患者的特点; 肺癌根治术治疗早期 NSCLC 预后最好, 因此应提倡常规筛查肺癌高危患者, 特别是普及应用低剂量胸部 CT, 以早期发现肺癌, 改善患者预后。

本研究中不同性别患者生存时间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但数据显示女性患者的预后优于男性, 将来可进一步研究性别对患者预后的影响。

吸烟是诱发肺癌的主要危险因素之一<sup>[2-3]</sup>, 可提高 5~10 倍肺癌风险率、具有明确的量-效关系<sup>[4]</sup>。本研究 37 例鳞状细胞癌患者中有吸烟史 29 例 (80.5%), 39 例男性腺癌患者中有 56.4% (22/39) 患者具有吸烟史, 提示吸烟是男性 NSCLC 的危险因素之一。这可能与吸烟所致细胞中血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、金属

蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 及 MMP-9 上调,促进肿瘤的发生与转移相关<sup>[17-18]</sup>。此外本研究还发现,25 例女性患者中腺癌高达 23 例(92%),均不吸烟,与其他报道相符。女性肺癌中主要为非吸烟患者<sup>[3]</sup>,可能与长期吸入二手烟、烹饪油烟及空气污染等有关,暴露于二手烟的不吸烟女性其患肺癌的风险较未暴露者高 1.2 倍<sup>[19]</sup>。

综上所述,本研究 103 例 NSCLC 患者中,男性多见,腺癌为主,早期肺癌(I 期肺癌)患者预后最好;术前合并 COPD 的患者预后较差。吸烟不仅可引起 COPD 又可引起肺癌,并且 COPD 可增加肺癌的发生风险,因此戒烟是防治肺癌的重要手段之一。同时应重视对肺癌高危患者进行常规体检筛查,特别是低剂量胸部 CT 的普及应用,以早期发现肿瘤改善预后。

#### [参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):33-64
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132
- [3] Zhi XY, Zou XN, Hu M, et al. Increased lung cancer mortality rates in the Chinese population from 1973-1975 to 2004-2005: An adverse health effect from exposure to smoking[J]. *Cancer*, 2015, 121(17):3107-3112
- [4] Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of lung cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893:21-41
- [5] Berry MF, Jeffrey Yang CF, Hartwig MG, et al. Impact of pulmonary function measurements on long-term survival after lobectomy for stage I non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(1):271-276
- [6] Yang L, Lu X, Deng J, et al. Risk factors shared by COPD and lung cancer and mediation effect of COPD: two center case-control studies[J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(1):11-24
- [7] Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(2):380-386
- [8] Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4):233-245
- [9] Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(4):660-666
- [10] Maeno T, Houghton AM, Quintero PA, et al. CD8<sup>+</sup> T Cells are required for inflammation and destruction in cigarette smoke induced emphysema in mice[J]. *J Immunol*, 2007, 178(12):8090-8096
- [11] Haqqani AS, Sandhu JK, Birnboim HC, et al. Expression of interleukin-8 promotes neutrophil infiltration and genetic instability in mutatact tumors[J]. *Neoplasia*, 2000, 2(6):561-568
- [12] Dinarello CA. The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(3):307-313
- [13] de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1):24-37
- [14] Young RP, Hopkins RJ, Gamble GD, et al. Genetic evidence linking lung cancer and COPD: a new perspective[J]. *Appl Clin Genet*, 2011, 4:99-111
- [15] Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5):616-622
- [16] Gabrielsen ME, Romundstad P, Langhammer A, et al. Association between a 15q25 gene variant, nicotine-related habits, lung cancer and COPD among 56 307 individuals from the HUNT study in Norway[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(11):1293-1299
- [17] Li ZZ, Guo ZZ, Zhang Z, et al. Nicotine-induced upregulation of VCAM-1, MMP-2, and MMP-9 through the  $\alpha$ 7-nAChR-JNK pathway in RAW264.7 and MOVAS cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399(1-2):49-58
- [18] Zhou F, Chen J, Tao G, et al. Increased levels of exhaled sICAM1, sVCAM1, and sE-selectin in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Respir Med*, 2014, 108(11):1670-1676
- [19] Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2000, 27(1):3-18

[收稿日期] 2016-07-07