

• 论 著 •

病理肿瘤细胞比例和浸润性病变分型预测 I 期肺腺癌复发潜在价值

刘 欣,辜正策,邓小婧,李璐池,杨炎鑫
眉山市中医医院病理科,四川眉山 620000

摘 要:**目的** 评估病理肿瘤细胞比例大小(PTS)和浸润性病变分型预测 I 期肺腺癌(LUAD)复发的潜在价值。**方法** 回顾性纳入 2019 年 2 月至 2022 年 2 月于该院行 I 期 LUAD 切除术的患者 160 例,根据 PTS 将患者分为高增殖组($n=76$)和低增殖组($n=84$),再根据浸润性病变分型将患者分为原位腺癌(AIS)组($n=58$)、微浸润性腺癌(MIA)组($n=52$)、浸润性腺癌(IAC)组($n=50$)。Cox 比例风险回归分析 I 期 LUAD 复发影响因素,Kaplan-Meier 分析各组无瘤生存期(DFS),绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析变量因素统计效力。**结果** 不同 PTS 患者肿瘤平均径、结节类型、边缘情况、沿气腔播散(STAS)、TNM 分期、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移和增殖细胞核抗原(Ki-67)增殖指数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。STAS 为不同 PTS 患者 DFS 的危险因素($P<0.05$),不同 PTS 患者 DFS 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),低增殖组 DFS>高增殖组 DFS,PTS 联合 STAS 预测 I 期 LUAD 复发效能较好[曲线下面积(AUC)为 0.748]。不同浸润性病变分型患者肿瘤平均径、结节类型、边缘情况、STAS、TNM 分期、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移和 Ki-67 增殖指数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。边缘情况和 STAS 是不同浸润性病变分型患者 DFS 的危险因素($P<0.05$),不同浸润性病变分型患者 DFS 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),AIS 组 DFS>MIA 组 DFS>IAC 组 DFS,浸润性病变分型、边缘情况联合 STAS 预测 I 期 LUAD 复发效能较好(AUC 为 0.784)。**结论** 不同 PTS 结合 STAS 对于 I 期 LUAD 复发具有预测意义,不同浸润性病变结合边缘情况、STAS 对于 I 期 LUAD 复发也具有重要预测价值。

关键词: I 期肺腺癌; 病理肿瘤细胞比例; 浸润性病变分型; 新分级; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.16.016 **中图法分类号:**R734.2

文章编号:1673-4130(2025)16-2006-08 **文献标志码:**A

The potential value of pathological tumor cell proportion size and invasive lesion
classification in predicting recurrence of stage I lung adenocarcinoma
LIU Xin, GU Zhengce, DENG Xiaojing, LI Luchi, YANG Yanxin
Department of Pathology, Meishan Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Meishan, Sichuan 620000, China

Abstract: Objective To evaluate the predictive value of pathological tumor cell proportion size (PTS) and invasive lesion classification for recurrence of stage I lung adenocarcinoma (LUAD). **Methods** A total of 160 patients who underwent stage I LUAD resection in the hospital from February 2019 to February 2022 were retrospectively enrolled. According to PTS, the patients were divided into a high proliferation group ($n=76$) and a low proliferation group ($n=84$). According to the invasive lesion classification, the patients were divided into adenocarcinoma in situ (AIS) group ($n=58$), minimally invasive adenocarcinoma (MIA) group ($n=52$) and invasive adenocarcinoma (IAC) group ($n=50$). Cox proportional hazards regression was used to analyze the influencing factors of recurrence of stage I LUAD. Kaplan-Meier was used to analyze the disease-free survival (DFS) of each group, and the statistical power of variable factors was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There were significant differences in mean tumor diameter, nodule type, margin condition, spread through air spaces (STAS), TNM stage, maximum tumor diameter, degree of differentiation, lymph node metastasis and proliferation cell nuclear antigen (Ki-67) proliferation index among patients with different PTS ($P<0.05$). STAS was a risk factor for DFS in patients with different PTS ($P<0.05$), and the difference in DFS among patients with different PTS was statistically significant ($P<0.05$). DFS in the low proliferation group was higher than DFS in the high proliferation group. PTS combined with STAS had a better efficacy in predicting stage I LUAD recurrence [area under the curve (AUC) was 0.748]. There were significant differences in mean tumor diameter, nodule type, margin condition, STAS, TNM stage,

作者简介:刘欣,女,主治医师,主要从事病理检测相关研究。

maximum tumor diameter, degree of differentiation, lymph node metastasis and Ki-67 proliferation index among patients with different invasive lesions ($P < 0.05$). Margin condition and STAS were risk factors for DFS in patients with different invasive lesion types ($P < 0.05$). There was a significant difference in DFS between patients with different invasive lesion types ($P < 0.05$), DFS in AIS group $>$ DFS in MIA group $>$ DFS in IAC group. The type of invasive lesions and margin condition combined with STAS had a good predictive value for stage I LUAD recurrence (AUC was 0.784). **Conclusion** Different PTS combined with STAS can predict the recurrence of stage I LUAD. Different invasive lesions combined with margin condition and STAS also have important predictive value for the recurrence of stage I LUAD.

Key words: stage I lung adenocarcinoma; pathological tumor cell proportion size; invasive lesion classification; new classification; prognosis

全球癌症数据表明,肺癌是全球发病率第二高的恶性肿瘤,病死率则为全球最高^[1]。其中非小细胞肺癌(NSCLC)占到肺癌发病率的 85%,肺腺癌(LUAD)是 NSCLC 的主要类型,约占肺癌的 40%^[2]。对于 I 期 LUAD,手术切除是主要治疗手段^[3]。然而, I 期 LUAD 患者术后较高的远端转移和复发风险,严重影响患者长期预后^[4]。

研究表明,腺癌分化程度、肿瘤最大径、肿瘤体积等组织病理学特征是评估 I 期 LUAD 复发和总体预后的常见指标^[5]。然而,标本往往包括癌细胞、纤维化病变、正常结构等多种组织,这可能会影响 I 期 LUAD 预后评估准确性^[6]。病理肿瘤细胞比例大小(PTS)是指肿瘤组成中癌细胞占比,剔除了纤维化病变及正常结构的潜在影响,是一类更具针对性的评估指标,可能具有评估 I 期 LUAD 预后的潜在优势^[6]。浸润性病变分型是世界卫生组织 2015 年提出的 LUAD 分类标准,包括原位腺癌(AIS)、微浸润性腺癌(MIA)和浸润性腺癌(IAC),是基于腺癌分化程度和肿瘤大小两方面考虑制定的新病理学类型^[7]。PTS 和浸润性病变分型在 I 期 LUAD 鉴别诊断、分级、预测和治疗中的研究尚不全面,因此,亟须更多研究揭示二者预测 I 期 LUAD 复发的潜在价值^[8]。本研究旨在建立 PTS、浸润性病变分型模型,为预防 I 期 LUAD 患者复发提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性纳入 2019 年 2 月至 2022 年 2 月于本院行 I 期 LUAD 切除手术的患者共 160 例,经两位高年资病理医生复核、确诊。收集所有患者临床资料及诊断信息,术后半年行胸部电子计算机断层扫描(CT)复查判定患者预后,随访时间 6.0~69.0 个月,中位随访时间 29.5 个月。患者无死亡,统计患者无瘤生存期(DFS):从手术开始至患者复发的日期,复发为局部或胸外转移。本研究经本院伦理委员会批准同意进行(伦理号:2019LC003),所有患者知情同意。纳入标准:(1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023)版》^[9]中 LUAD 诊断标准,LUAD 是起源于肺组织腺体细胞的腺上皮恶性肿瘤;(2)术后病理检查证实为 I 期 LUAD(参考第八版肿瘤 TNM 分

期)^[10],即肿瘤最大径 ≤ 3 cm,无淋巴结受累情况,无远处转移情况;(3)术前未接受过放化疗及免疫治疗;(4)临床病历资料完整。排除标准:(1)研究期间转院者;(2)重要脏器功能严重不全者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)合并免疫功能疾病者;(5)术前行其他治疗者。

1.2 方法

1.2.1 CT 检查方法及图像分析 建层采用西门子炫速超能螺旋 CT 机进行胸部吸气末屏气扫描,管电压 120 kV,自适应管电流,层厚 5.0 mm,重厚 1.0 mm,重建间隔 0.75 mm,必要时行冠状位、矢状位重建,传输图像至医学影像存档与通信系统工作站。图像观察:肺窗窗宽为 1 600 U,窗位为 -600 HU;纵隔窗窗宽为 300 HU,窗位为 30 HU。

1.2.2 病理切片 手术切除标本均经 10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,4 μ m 厚切片,行苏木素-伊红染色(HE)和免疫组化 En-Vision 两步法染色。一抗增殖细胞核抗原(Ki-67)购自福州迈新生物技术开发有限公司,二抗购自福州迈新生物技术开发有限公司,全自动免疫组化仪染色,阴性对照采用磷酸盐缓冲液代替一抗。弹力纤维染色组织切片常规脱蜡至水,置于维多利亚蓝染液中过夜,经 95%乙醇分化,流水冲洗,苏木素染色 5 min,盐酸乙醇溶液分化 30 s,水洗返蓝,自然干燥,中性树胶封固。病理切片由两位高年资病理医生采用双盲法阅片,明确脉管侵犯、脏层胸膜侵犯、沿气腔播散(STAS)形态。每张切片选择 3 个染色细胞核密集区域,计算各区域阳性染色细胞核所占百分比(%),取其平均值为该例患者 Ki-67 增殖指数。以 Ki-67 $\leq 5\%$ 和 $> 5\%$ 作为预后评判标准^[11]。所有患者各区域所获染色肿瘤细胞核个数为 130~13 215 个,中位数为 406 个。

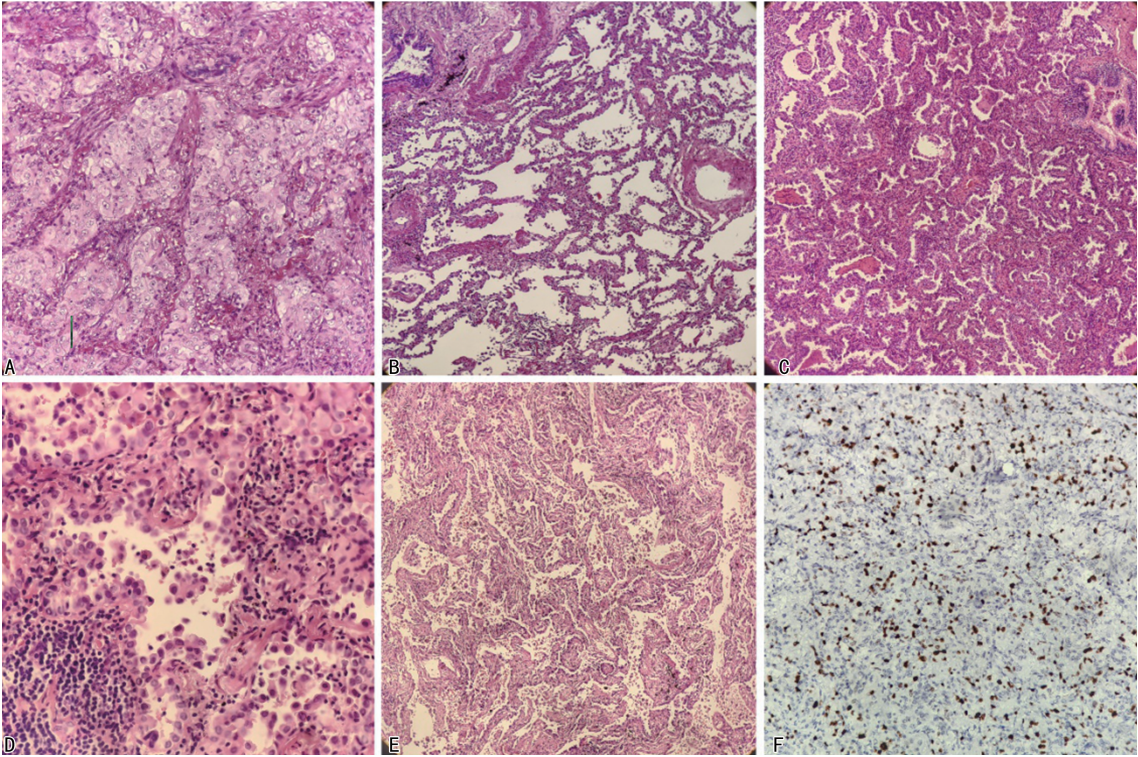
1.2.3 结果判断 纯附壁生长方式的早期非黏液型 LUAD 为 AIS;以附壁生长方式为主的早期非黏液型 LUAD 为 MIA,浸润成分最大径 ≤ 5 mm;肿瘤最大径 ≤ 3 cm 的以附壁生长方式为主的 LUAD 为 IAC^[12]。根据浸润性病变分型将患者划分为 AIS 组($n=58$)、MIA 组($n=52$)和 IAC 组($n=50$)。病理学早期 LUAD 诊断亚型结构如图 1 所示,即实体型、贴

壁状、腺泡状、微乳头状、乳头状结构。免疫组化 Ki-67 结果如图 1F 所示。

判定 PTS 确认患者肿瘤细胞增殖情况,PTS 指肿瘤细胞最大径×肿瘤细胞百分比。根据 PTS 比重分为低增殖和高增殖,0.5%~5.0%为肿瘤细胞低增殖,>5.0%为肿瘤细胞高增殖^[6]。根据 PTS 将患者划分为高增殖组($n=76$)和低增殖组($n=84$)。

1.3 观察指标 术前统计所有患者一般资料包括年龄、性别、手术方式、吸烟史、饮酒史和肿瘤家族史。根据 CT 检查结果统计患者病变部位、肿瘤平均径、结节类型、边缘情况、STAS 和局部淋巴结转移情况。统计患者病理结果包括 TNM 分期、分化程度、肿瘤

最大径($\leq 2\text{ cm}$ 、 $>2\text{ cm}$)^[13]和 Ki-67 增殖指数。
1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理与分析。采用 Shapiro-Wilk 行正态性检验,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组比较行单因素方差分析,两组比较行独立样本 t 检验。不服从正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较行 Mann-Whitney U 检验,3 组比较行 Kruskal-Wallis H 秩和检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较行 χ^2 检验。采用 Cox 比例风险回归分析 I 期 LU-AD 预后不良影响因素,Kaplan-Meier 法绘制 DFS 曲线,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析变量因素统计效力。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。



注:A 为实体型结构(HE,×200);B 为贴壁状结构(HE,×100);C 为腺泡状结构(HE,×100);D 为微乳头状结构(HE,×200);E 为乳头状结构(HE,×100);F 为 Ki-67 结果(HE,×200)。

图 1 病理亚型及 Ki-67 免疫组化图

2 结 果

2.1 不同 PTS 患者一般资料比较 两组年龄、性别、手术方式、吸烟史、饮酒史和肿瘤家族史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 不同 PTS 患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	低增殖组 ($n=84$)	高增殖组 ($n=76$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	54.57±8.63	53.08±9.85	1.022	0.309
性别			0.845	0.358
男	37(44.05)	39(51.32)		
女	47(55.95)	37(48.68)		
手术方式			0.231	0.631
肺段切除术	10(11.90)	11(14.47)		

续表 1 不同 PTS 患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	低增殖组 ($n=84$)	高增殖组 ($n=76$)	t/χ^2	P
肺叶切除术	74(88.10)	65(85.53)		
吸烟史			0.013	0.910
是	35(41.67)	31(40.79)		
否	49(58.33)	45(59.21)		
饮酒史			0.546	0.460
是	7(8.33)	9(11.84)		
否	77(91.67)	67(88.16)		
肿瘤家族史			1.089	0.297
是	34(40.48)	37(48.68)		
否	50(59.52)	39(51.32)		

2.2 不同 PTS 患者影像及病理资料比较 两组病变部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组肿瘤平均径、结节类型、边缘情况、STAS、TNM 分期、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移和 Ki-67 增殖指数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 PTS 患者影像及病理资料比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	低增殖组($n=84$)	高增殖组($n=76$)	χ^2/Z	P
病变部位			2.452	0.653
左肺上叶	26(30.95)	18(23.68)		
左肺下叶	23(27.38)	23(30.26)		
右肺上叶	19(22.62)	19(25.00)		
右肺中叶	3(3.57)	6(7.89)		
右肺下叶	13(15.48)	10(13.16)		
肿瘤平均径(cm)	0.90(0.63,1.10)	1.30(1.00,1.60)	-5.769	<0.001
结节类型			34.877	<0.001
磨玻璃结节	72(85.71)	34(44.74)		
部分实性结节	12(14.29)	25(32.89)		
实性结节	0(0.00)	17(22.37)		
边缘情况			60.945	<0.001
内脏胸膜侵犯	19(22.62)	38(50.00)		
淋巴血管侵犯	11(13.10)	34(44.74)		
无侵犯	54(64.29)	4(5.26)		
STAS			7.132	0.008
有	7(8.33)	18(23.68)		
无	77(91.67)	58(76.32)		
TNM 分期			15.285	<0.001
I a 期	63(75.00)	39(51.32)		
I b 期	21(25.00)	28(36.84)		
I c 期	0(0.00)	9(11.84)		
肿瘤最大径(cm)			7.515	0.006
≤2	78(92.86)	59(77.63)		
>2	6(7.14)	17(22.37)		
分化程度			19.747	<0.001
高	65(77.38)	34(44.74)		
中	16(19.05)	28(36.84)		
低	3(3.57)	14(18.42)		
淋巴结转移			5.940	0.015
是	3(3.57)	11(14.47)		
否	81(96.43)	65(85.53)		
Ki-67 增殖指数(%)			9.881	0.002
≤5	66(78.57)	42(55.26)		
>5	18(21.43)	34(44.74)		

2.3 不同 PTS 患者生存危险因素的 Cox 比例风险回归分析、DFS 生存分析及 ROC 曲线 Cox 比例风险回归分析结果显示,仅有 STAS 为不同 PTS 患者 DFS 的危险因素[$\beta=3.636, SE=1.467, Wald \chi^2=6.140, Exp(B)=37.922, 95\%CI:2.138\sim672.692, P=0.013$]

不同 PTS 患者 DFS 生存分析结果如图 2 所示,其中低增殖组平均 DFS 为(67.07±1.31)个月,95%CI:64.50~69.65。高增殖组平均 DFS 为

(47.74±2.58)个月,95%CI:42.68~52.80。低增殖组 DFS 明显长于高增殖组($P<0.05$)。不同 PTS 患者变量因素 ROC 曲线如图 3 所示,PTS、STAS 联合预测 I 期 LUAD 复发的曲线下面积(AUC)为 0.748,95%CI:0.627~0.869,具有较好的预测效能。

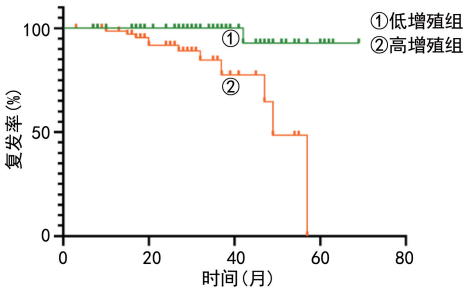


图 2 不同 PTS 患者 DFS 生存分析

2.4 不同浸润性病变分型患者一般资料比较 不同浸润性病变分型患者年龄、性别、手术方式、吸烟史、饮酒史和肿瘤家族史比较,差异无统计学意义($P>$

0.05),见表 3。
2.5 不同浸润性病变分型患者影像及病理资料比较 不同浸润性病变分型患者病变部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),3 组患者肿瘤平均径、结节类型、边缘情况、STAS、TNM 分期、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移和 Ki-67 增殖指数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

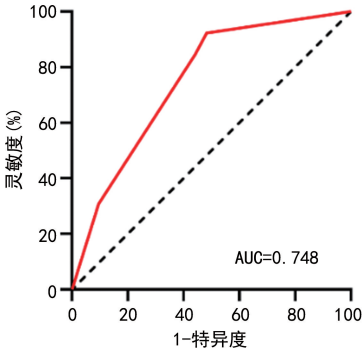


图 3 不同 PTS 患者变量因素 ROC 曲线

表 3 不同浸润性病变分型患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	AIS 组 ($n=58$)	MIA 组 ($n=52$)	IAC 组 ($n=50$)	F/χ^2	P
年龄(岁)	53.81±8.00	54.62±9.44	53.14±10.41	0.324	0.723
性别				0.982	0.612
男	28(48.28)	22(42.31)	26(52.00)		
女	30(51.72)	30(57.69)	24(48.00)		
手术方式				0.083	0.959
肺段切除术	8(13.79)	7(13.46)	6(12.00)		
肺叶切除术	50(86.21)	45(86.54)	44(88.00)		
吸烟史				1.477	0.478
是	23(39.66)	19(36.54)	24(48.00)		
否	35(60.34)	33(63.46)	26(52.00)		
饮酒史				0.259	0.878
是	5(8.62)	6(11.54)	5(10.00)		
否	53(91.38)	46(88.46)	45(90.00)		
肿瘤家族史				0.502	0.778
是	24(41.38)	25(48.08)	22(44.00)		
否	34(58.62)	27(51.92)	28(56.00)		

表 4 不同浸润性病变分型患者影像及病理资料比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	AIS 组 ($n=58$)	MIA 组 ($n=52$)	IAC 组 ($n=50$)	χ^2/H	P
病变部位				4.940	0.764
左肺上叶	18(31.03)	15(28.85)	11(22.00)		
左肺下叶	15(25.86)	13(25.00)	18(36.00)		
右肺上叶	12(20.69)	15(28.85)	11(22.00)		
右肺中叶	3(5.17)	4(7.69)	2(4.00)		
右肺下叶	10(17.24)	5(9.62)	8(16.00)		

续表 4 不同浸润性病变分型患者影像及病理资料比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	AIS 组($n=58$)	MIA 组($n=52$)	IAC 组($n=50$)	χ^2/H	P
肿瘤平均径(cm)	0.85(0.60,1.10)	1.05(0.80,1.20)	1.50(1.18,1.93)	47.415	<0.001
结节类型				26.783	<0.001
磨玻璃结节	51(87.93)	34(65.38)	21(42.00)		
部分实性结节	6(10.34)	13(25.00)	18(36.00)		
实性结节	1(1.72)	5(9.62)	11(22.00)		
边缘情况				172.026	<0.001
内脏胸膜侵犯	0(0.00)	36(69.23)	21(42.00)		
淋巴血管侵犯	0(0.00)	16(30.77)	29(58.00)		
无侵犯	58(100.00)	0(0.00)	0(0.00)		
STAS				19.091	<0.001
有	0(0.00)	10(19.23)	15(30.00)		
无	58(100.00)	42(80.77)	35(70.00)		
TNM 分期				39.934	<0.001
I a 期	51(87.93)	31(59.62)	20(40.00)		
I b 期	7(12.07)	21(40.38)	21(42.00)		
I c 期	0(0.00)	0(0.00)	9(18.00)		
肿瘤最大径(cm)				11.435	0.003
≤ 2	52(89.66)	49(94.23)	36(72.00)		
>2	6(10.34)	3(5.77)	14(28.00)		
分化程度				51.362	<0.001
高	50(86.21)	37(71.15)	12(24.00)		
中	8(13.79)	12(23.08)	24(48.00)		
低	0(0.00)	3(5.77)	14(28.00)		
淋巴结转移				9.360	0.009
是	0(0.00)	6(11.54)	8(16.00)		
否	58(100.00)	46(88.46)	42(84.00)		
Ki-67 增殖指数(%)				26.454	<0.001
≤ 5	53(91.38)	32(61.54)	23(46.00)		
>5	5(8.62)	20(38.46)	27(54.00)		

2.6 不同浸润性病变分型患者生存危险因素的 Cox 比例风险回归分析、DFS 生存分析及 ROC 曲线 Cox 比例风险回归分析结果显示,边缘情况和 STAS 为不同浸润性病变分型患者 DFS 的危险因素 ($P<0.05$),见表 5。不同浸润性病变分型患者 DFS 生存分析结果如图 4 所示,其中 AIS 组术后平均 DFS 为 (67.31 ± 1.63) 个月,95%CI:64.12~70.49;MIA 组术后平均 DFS 为 (53.11 ± 1.69) 个月,95%CI:49.81~56.41;IAC 组术后平均 DFS 为 (46.43 ± 4.17) 个月,95%CI:38.25~54.60;3 组 DFS 为 AIS 组>MIA 组>IAC 组。不同浸润性病变分型患者变量因素 ROC 曲线如图 5 所示,浸润性病变分型、边缘情况、STAS 联合预测 I 期 LUAD 复发 AUC 为 0.784,95%CI:0.653~0.915,具有较好的预测效能。

表 5 不同浸润性病变分型患者生存危险因素 Cox 回归分析

参数	β	SE	Wald χ^2	P	Exp(B)	95%CI
边缘情况	3.607	1.647	4.797	0.029	36.846	1.461~929.129
STAS	2.474	1.143	4.682	0.030	11.864	1.263~111.488

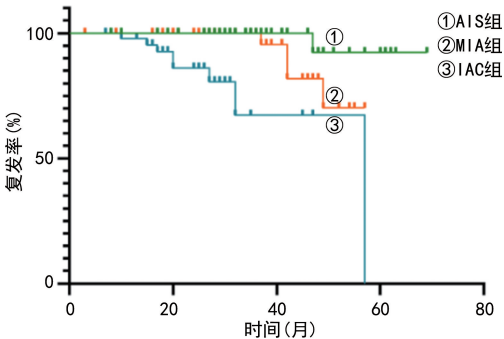


图 4 不同浸润性病变分型患者 DFS 生存分析

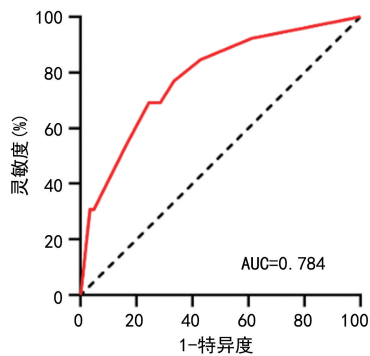


图 5 不同浸润性病变分型患者变量因素 ROC 曲线

3 讨 论

组织病理活检诊断是识别 LUAD 亚型的主要手段,在预后和表型分析方面也有较高应用价值^[14]。随着 LUAD 的复杂性增加,其病理组织学特征正逐步细化^[15],目前,病理组织学特征与其预后的相关报道尚不充分。本研究对 I 期 LUAD 患者不同 PTS、不同浸润性病变分型下复发特征参数进行研究,为预防 I 期 LUAD 复发策略的制订提供了理论依据。

在不同 PTS 和不同浸润性病变分型模式下,STAS 均是影响 I 期 LUAD 患者生存的独立危险因素。STAS 是指肿瘤细胞以单细胞、微乳头簇及实性巢等方式出现在主病灶周边的一种病理表现,不同于常见的血液、淋巴结转移、直接侵犯,其是主病灶肿瘤细胞近端位移的一种新的侵犯模式^[16-17]。存在 STAS 的患者肿瘤细胞会稀疏散布在气腔内,往往很难发觉,大多数情况下很难将播散肿瘤完全清除,这大大增加了 I 期 LUAD 患者术后复发的风险^[18]。已有相关研究表明,STAS 是 NSCLC 手术患者的潜在重要预后指标,患者的 DFS 与 STAS 具有明显相关性^[19]。这与本研究结果一致,本研究进一步证实,在不同 PTS、不同浸润性病变分型下,STAS 均是会造成 I 期 LUAD 复发的潜在危险因素。因此,为降低 I 期 LUAD 患者复发风险,明确诊断 STAS^[20]、适当扩大手术范围或结合局部消融治疗^[18]具有重要作用。

对于不同浸润性病变,边缘情况也是影响 I 期 LUAD 患者复发的危险因素。淋巴血管、内脏胸膜侵犯是常见边缘侵犯模式^[21]。淋巴血管侵犯是癌症扩散的基本步骤,肿瘤细胞通过淋巴系统和血液循环传播到身体其他部位,形成远处转移^[22]。内脏胸膜侵犯指肺癌细胞穿透肺实质侵犯肺外层结构,肿瘤范围大幅扩大进而难以遏制^[23]。有研究证实,内脏胸膜侵犯、淋巴血管侵犯均会造成 I 期 LUAD 患者不良预后^[24-25],加速 I 期 LUAD 恶化。在不同 PTS、不同浸润性病变分型下,笔者得到了一致的结果, I 期 LUAD 的边缘情况影响着患者复发。然而针对 I 期 LUAD 肿瘤细胞侵犯,除了影像学准确诊断胸膜形变外^[26],术后配合放疗、化疗仍是目前减少侵犯,避免 I 期 LUAD 复发的主要方式^[27]。

本研究进一步进行生存分析发现,高增殖组的平

均 DFS 为 47.74 个月, IAC 组平均 DFS 为 46.43 个月。 I 期 LUAD 高增殖意味着肿瘤细胞占比高,与肿瘤恶性程度和侵袭性有关,而 IAC 也意味着肿瘤细胞浸润性强,具有高侵袭性^[6]。高侵袭性 I 期 LUAD 具有快速转移、快速扩散、破坏周围组织的特点,不仅治疗难度增加,术后情况也不容乐观^[28]。这是造成高增殖组和 IAC 组 DFS 时间短的主要原因。

尽管本研究在随访过程中并未出现死亡病例,但 IAC、高增殖、STAS、内脏胸膜侵犯和淋巴血管侵犯的患者,仍表现出较高复发风险。有研究证实, TNM 分期、分化程度是影响 I 期 LUAD 患者预后的独立危险因素^[29],不同于前人的研究,本研究中 TNM 分期、分化程度对 I 期 LUAD 复发并没有明显的预测价值。戚永超等^[30]的研究曾发现, TNM 分期为 III 期是影响 LUAD 生存的独立危险因素, I、II 分期下 LUAD 患者生存较好,本研究中患者均为 I 期,不属于 TNM 分期中后期阶段,患者整体生存是较好的,因此, TNM 分期 I 期可能难以作为 LUAD 生存独立危险因素。此外,研究显示低分化 LUAD 患者预后也并不会很差^[31],本研究中 I 期的肿瘤较少存在低分化,低分化 I 期 LUAD 患者预后情况整体是较好的,这可能也是本研究中分化程度未影响 I 期 LUAD 患者复发的原因。 I 期 LUAD 患者其复发风险较高,近年来减少 I 期 LUAD 复发已引起医护人员的广泛关注,本研究中对 I 期 LUAD 组织病理活检诊断结果与患者预后相关性进行了探究,也为未来 I 期 LUAD 相关研究提供了新的思路。

然而,本研究仍存在一定局限性。首先,本研究是基于小样本的 I 期 LUAD 患者预后研究,仍需扩大样本规模,评估不同 PTS、不同浸润性病变对 II~IV 期 LUAD 患者的预后意义。其次,随访时间还需延长,明确患者结局进一步完善研究。再次,本研究中结局事件的变量因素仍较少,虽已通过 ROC 曲线证实变量因素效能较好,但 Cox 比例风险回归分析偏移仍无法完全避免,后续笔者仍需结合更多的变量因素以增强研究统计效力。最后,随着时间推移, LUAD 组织病理可能也会呈现出更多类型,持续全面地研究对于预防 LUAD 患者术后复发具有重要价值。

综上所述,不同 PTS 分型模式结合 STAS 对于 I 期 LUAD 复发具有重要预测意义,不同浸润性病变分型结合边缘情况、STAS 对于 I 期 LUAD 复发也具有重要预测价值。存在 STAS 的患者为 I 期 LUAD 复发高危患者,高增殖和 IAC 患者复发风险是最高的。临床精确诊断,放疗、化疗结合药物治疗,保持健康生活方式等干预措施,对于改善 I 期 LUAD 患者生活情况具有积极意义。

参考文献

[1] 蔡林,朱称心,袁佳妮,等. 中国和全球早发性肺癌的疾病负担及相关风险因素分析[J]. 协和医学杂志, 2025, 16

- (4):1047-1056.
- [2] 何杰,李静,尹昕然,等. 1990—2021 年中国肺癌发病趋势及未来预测分析[J]. 中华中医药学刊,实用心脑血管病杂志,2025,33(8):1-5.
- [3] WEI X, LI X, HU S, et al. Regulation of ferroptosis in lung adenocarcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14614.
- [4] KHALIL H A, SHI W, MAZZOLA E, et al. Analysis of recurrence in lung adenocarcinoma with spread through air spaces[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 166(5): 1317-1328.
- [5] HUANG C S, HSU P K, CHEN C K, et al. Preoperative biopsy and tumor recurrence of stage I adenocarcinoma of the lung[J]. Surg Today, 2020, 50(7): 673-684.
- [6] JEON H W, KIM Y D, SIM S B, et al. Predicting prognosis using a pathological tumor cell proportion in stage I lung adenocarcinoma[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(10): 1525-1532.
- [7] 申磊磊,林吉兴,王柏霖,等. 肺原位腺癌和微浸润性腺癌的影像学表现与临床病理学、分子基因特征及预后[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(9): 1107-1112.
- [8] PARK S, PARK G, LEE S M, et al. Deep learning-based differentiation of invasive adenocarcinomas from preinvasive or minimally invasive lesions among pulmonary sub-solid nodules[J]. Eur Radiol, 2021, 31(8): 6239-6247.
- [9] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27): 2037-2074.
- [10] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203.
- [11] NIELSEN T O, LEUNG S C Y, RIMM D L, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international ki67 in breast cancer working group[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(7): 808-819.
- [12] 中华医学会病理学分会胸部疾病学组. 早期(非黏液型附壁生长方式)肺腺癌冷冻切片病理诊断专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(1): 3-10.
- [13] 邹珏,张倩倩,沈丽华,等. WHO(2021)浸润性肺腺癌新分级在 447 例 I 期肺腺癌临床病理特征、预后相关性的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(11): 1351-1355.
- [14] 杜凯丽,童伟. 血清肿瘤标志物联合检测诊断肺癌的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(15): 1901-1904.
- [15] LIN W, HUANG M, ZHANG Z, et al. A retrospective study of the relationship between the pathologic subtype and lymph node metastasis of lung adenocarcinomas of ≤ 3 cm diameter[J]. Medicine, 2020, 99(36): e21453.
- [16] 葛慧捷,曹玉娟,王琳,等. CT 影像组学预测 T1 期周围型非小细胞肺癌气腔播散[J]. 中国医学影像学杂志, 2024, 32(7): 674-681.
- [17] ZHOU F, VILLALBA J A, SAYO T M S, et al. Assessment of the feasibility of frozen sections for the detection of spread through air spaces (STAS) in pulmonary adenocarcinoma[J]. Mod Pathol, 2022, 35(2): 210-217.
- [18] WILLNER J, NARULA N, MOREIRA A L. Updates on lung adenocarcinoma: invasive size, grading and STAS[J]. Histopathology, 2024, 84(1): 6-17.
- [19] CHEN D, MAO Y, WEN J, et al. Tumor spread through air spaces in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 108(3): 945-954.
- [20] CAO L, JIA M, SUN P L, et al. Histopathologic features from preoperative biopsies to predict spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 913.
- [21] CHO H H, LEE G, LEE H Y, et al. Marginal radiomics features as imaging biomarkers for pathological invasion in lung adenocarcinoma[J]. Eur Radiol, 2020, 30(5): 2984-2994.
- [22] SHIMADA Y, YOSHIOKA Y, KUDO Y, et al. Extracellular vesicle-associated microRNA signatures related to lymphovascular invasion in early-stage lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 4823.
- [23] 周雪芹,栾艳超,赵莉,等. CDC20 在肺腺癌组织中的表达及对肺腺癌细胞增殖和侵袭的影响研究[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(5): 460-472.
- [24] NA H R, MOON S W, KIM K S, et al. Pleural carcino-embryonic antigen and maximum standardized uptake value as predictive indicators of visceral pleural invasion in clinical T1N0M0 lung adenocarcinoma[J]. J Chest Surg, 2024, 57(1): 44-52.
- [25] LIU K, LIN X, CHEN X, et al. Development and validation of a deep learning signature for predicting lymphovascular invasion and survival outcomes in clinical stage IA lung adenocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study[J]. Transl Oncol, 2024, 42: 101894.
- [26] JIANG Y, XIONG Z, ZHAO W, et al. Pathological components and CT imaging analysis of the area adjacent pleura within the pure ground-glass nodules with pleural deformation in invasive lung adenocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 958.
- [27] 王思聪,李林峰,程远大. 立体定向放疗后原发病灶旁新发快速进展磨玻璃型肺腺癌 1 例[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(12): 957-960.
- [28] 沈洁,张晔,金晓梅,等. 瘤内与瘤周 CT 影像组学模型结合临床及常规 CT 特征鉴别肺原位腺癌与微浸润性腺癌[J]. 中国医学影像技术, 2024, 40(6): 869-873.
- [29] 张军,王子彤,王彦卿,等. 贴壁为主型 I 期肺腺癌 1371 例多因素生存分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(8): 860-863.
- [30] 戚永超,缪劲,张爱平,等. MnSOD, SIRT3 在肺腺癌组织及癌旁组织中的表达及其与临床病理、预后的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2379-2383.
- [31] JIANG N, XU X. Exploring the survival prognosis of lung adenocarcinoma based on the cancer genome atlas database using artificial neural network[J]. Medicine, 2019, 98(20): e15642.