

I A - III B 期肺浸润性非黏液腺癌淋巴结转移 临床病理特征及预后研究

叶元滋¹, 张思远², 夏万里³, 杨茹雪¹, 肖 寒¹, 王 伟⁴

(安徽医科大学第一附属医院¹ 病理科、² 呼吸与危重症医学科、³ 普胸外科, 合肥 230032;

⁴ 中国科学技术大学附属第一医院临床病理中心, 合肥 230036)

摘要 目的 探究 I A - III B 期肺浸润性非黏液腺癌(INMA)临床病理、基因特征和预后与肿瘤淋巴结转移的相关性,旨在为临床个体化术后辅助治疗决策和预后评估提供科学依据。**方法** 回顾性分析 67 例 INMA 患者临床资料,进行组织病理学评估和基因检测分析,随访记录疾病无进展生存期(PFS),运用卡方检验或 Fisher 精确检验分析肿瘤淋巴结转移与临床病理和基因特征的相关性,运用 Cox 比例风险回归模型和 Kaplan-Meier 方法分析肿瘤淋巴结转移对预后的影响。**结果** 共纳入 67 例患者,年龄 46 ~ 77 岁,中位年龄 61 岁。患者年龄、性别、吸烟史与肿瘤淋巴结转移无显著相关;直径较大的肿瘤、肿瘤进展、接受术后辅助治疗与肿瘤淋巴结转移相关($P < 0.05$)。国际肺癌研究协会(IASLC)分级较低的肿瘤更易发生淋巴结转移($P = 0.043$)。驱动基因突变类型与淋巴结转移无显著差异,但无淋巴结转移患者中 *EGFR* 基因突变更常见,而淋巴结转移患者中共突变更常见。无淋巴结转移患者的 PFS 明显高于淋巴结转移患者($P = 0.002$);虽然与采取治疗的患者相比,未治疗的无淋巴结转移患者 PFS 更高,但差异没有统计学意义,并且化疗和靶向治疗在有无淋巴结转移患者中的 PFS 差异均不显著。**结论** INMA 患者淋巴结转移与肿瘤大小、进展状态及基因共突变相关,是影响 PFS 的关键预后指标。

关键词 淋巴结转移; I A - III B 期浸润性非黏液腺癌;临床病理;基因特征;预后;疾病无进展生存期

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A

肺癌是全球和中国范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的 85%,浸润性非黏液腺癌(invasive non-mucinous adenocarcinoma, INMA)是其中最常见的病理类型。尽管手术是 I 期 ~ III 期 INMA 患者的标准治疗手段^[2-3],但约 50% 的患者在术后的五年内仍会发生疾病局部复发或远处转移^[4]。

肿瘤淋巴结转移是影响 INMA 患者预后的关键因素之一^[5]。既往研究^[6]表明,TNM 分期系统虽然在疾病预后预测中发挥重要作用,但单纯依靠解剖学分期已不足以准确预测患者预后,肿瘤病理生长方式和分子特征逐渐受到重视。课题组前期研究^[7]发现,不同的组织学亚型可能具有独特的基因

突变谱,这些基因特征可能与肿瘤的生物学行为和治疗反应密切相关。该研究通过分析 67 例手术切除的 I A ~ III B 期 INMA 患者的临床资料、病理特征和基因突变状态,深入探讨淋巴结转移与 INMA 临床病理特征和基因突变状态的关系,及对患者预后和治疗的影响,研究结果将为 INMA 患者术后个体化辅助治疗策略的制定和预后评估提供重要的理论依据和临床指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 9 月—2021 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院接受肺癌根治性手术的 67 例 I A ~ III B 期 INMA 患者。研究方案经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会审查批准(伦理批件号:20200893),所有研究程序符合《赫尔辛基宣言》的伦理原则。

1.2 纳入排除标准 研究对象需同时满足以下条件:① 经术前穿刺活检病理学证实为 NSCLC 或影像学高度怀疑肺癌需手术者;② 接受标准肺癌根治术,手术切缘阴性;③ 术后病理确诊为 INMA;④ 完成 14 基因高通量靶向测序检测明确基因突变状态,

2025-01-20 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82002449);安徽省自然科学基金项目(编号:2008085QH350);安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2023A10143)

作者简介:叶元滋,女,博士,副教授,硕士生导师;

王 伟,男,博士,副研究员,硕士生导师,通信作者,E-mail: weiwang@hmf1.ac.cn

具体基因包括 *EGFR*、*ALK*、*KRAS*、*BRAF*、*ERBB2*、*RET*、*MET*、*ROS1*、*NRAS*、*PIK3CA*、*AKT1*、*MAP2K1*、*PTEN* 和 *NF1*。排除标准:①接受过新辅助治疗;②影像学或病史提示多发肺结节;③既往有恶性肿瘤病史;④临床资料或随访资料不完整。

1.3 组织病理学评估 所有患者的福尔马林固定石蜡包埋(formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE)组织样本的苏木精和伊红染色切片均由三位高年资病理医师按照 2021 年 WHO 胸部肿瘤分类标准^[6]进行独立评估,以确定 INMA 的组织学亚型。采用 5% 增量的半定量方法评估各组织形态学生长方式比例,病理分级采用主要生长方式分级和国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)分级系统^[6]。其中,主要生长方式分级按优势组织学亚型进行评级:高分化以贴壁型生长为主,中分化为腺泡型或乳头型生长方式为主,低分化由实体型、微乳头型或复杂融合腺体生长方式为主。IASLC 分级在主要生长方式的基础上纳入了高级别模式的组合,其高级别模式包括实体、微乳头、筛状或复杂腺体模式。因此 IASLC 分级系统为:高分化以贴壁为主型,不伴有 20% 以上的高级别模式;中分化以腺泡型或乳头型为主,不伴有 20% 以上的高级别模式;低分化为任何生长方式伴 20% 以上的高级别模式。病理评估结果若存在分歧,由三位病理医师共同复审达成一致意见。

1.4 基因检测和分析 使用高通量测序技术对 67 例患者的 FFPE 样本进行 14 个基因检测。具体流程如下,①质控要求:肿瘤细胞含量 $\geq 20\%$,DNA 总量 ≥ 50 ng,DNA 完整性符合要求;②靶向富集建库:使用南京世和基因科技股份有限公司定制 panel,覆盖 14 个驱动基因热点区域,检测相关基因的单核苷酸变异、插入/缺失突变以及基因融合变异;③测序平台:illumina NextSeq500,平均测序深度 $> 1\,000 \times$;④生物信息学分析:依据 TCGA 标准流程进行数据分析^[8],变异位点质控标准为最小测序深度 $\geq 10 \times$ 且变异等位基因频率 $\geq 1\%$;⑤变异解读:根据 AMP/ASCO/CAP 指南将突变分为明确临床意义(I类)和潜在临床意义(II类)变异^[9,10]。单基因中出现超过一个的变异或两个及以上基因发生突变均被称为共突变。

1.5 随访信息收集 临床随访结局为疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS),定义为从术后病理诊断日期至疾病进展、死亡或末次随访的时间。随访截止日期为 2023 年 9 月 10 日。随访过程

中定时且持续地追踪、记录患者前来复查的各项信息,整合各类临床检查得出的结果,以此精准评定患者的治疗成效以及复发、进展态势。评估内容包括血液肿瘤标志物检测、胸腹 CT、脑 CT、PET-CT、全身骨扫描等在内的影像学检查项目。记录术后治疗方案,包括化疗方案及靶向治疗药物方案等。

1.6 统计学处理 通过卡方检验或 Fisher 精确检验进行二分类变量间的比较,非正态连续变量则通过 Kruskal-Wallis 秩和检验进行比较。通过 Cox 比例风险回归模型评估淋巴结转移状态及其他临床病理因素对 PFS 的概率影响。使用 Kaplan-Meier 方法比较不同淋巴结转移状态患者的 PFS 差异,并通过 Log-rank 检验或 Mantel-Haenszel 检验评估生存曲线之间的差异。统计分析使用 IBM SPSS Statistics 19.0 软件。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 INMA 患者淋巴结转移与临床特征之间的关系 研究共纳入 I A ~ III B 期 INMA 术后患者 67 例,如表 1 所示,患者的年龄范围为 46 ~ 77 岁,中位年龄 61 岁,淋巴结转移与患者的年龄、性别和吸烟史均无显著相关性。入组患者肿瘤中位大小为 2.0 cm(1.5 cm, 3.0 cm),其中淋巴结转移组患者的肿瘤大于无淋巴结转移组(3.0 cm vs 2.0 cm, $P = 0.018$),表明较大肿瘤更易发生淋巴结转移。而胸膜侵犯和脉管侵犯均未发现与淋巴结转移有显著相关性。

肿瘤组织病理主要生长方式包括贴壁型(5 例,占 7.5%)、腺泡型(46 例,占 68.7%)、乳头型(4 例,占 6.0%)、微乳头型(2 例,占 3.0%)和实体型(10 例,占 14.9%)(见图 1)。不同主要生长方式患者在淋巴结转移率上存在一定差异,但差异无统计学意义($P = 0.145$)(表 1)。按照主要生长方式分级,患者包含高分化 5 例(7.5%)、中分化 50 例(74.6%)、低分化 12 例(17.9%),发生淋巴结转移的患者中低分化比例远高于未发生淋巴结转移的患者(31.6% vs 12.5%),尽管未达统计学显著水平($P = 0.084$)。在 IASLC 分级中,有 2 例主要生长方式分级为中分化患者因含有高级别成分被升级到低分化组(14 例,占 20.9%),淋巴结转移的患者低分化率更高($P = 0.043$),表明 IASLC 分级中低分化肿瘤更易发生淋巴结转移(表 1)。

2.2 INMA 患者淋巴结转移与预后及术后辅助治疗的关系 在 18 例 INMA 患者(26.9%)中观测到

肿瘤进展,术后诊断为淋巴结转移患者的肿瘤进展率更高(52.6% vs 16.7%, $P=0.005$)。发生淋巴结转移的患者接受术后辅助治疗的比例远高于未发生淋巴结转移患者(73.7% vs 18.8%, $P<0.001$)。在术后辅助治疗中,13 例患者接受了化疗,8 例患者根

据基因突变状态接受了相应的靶向治疗,2 例进行了化疗和靶向治疗的联合治疗。发生淋巴结转移患者的不同辅助治疗方式应用率无显著差异($P=0.701$)(见表 1)。

2.3 INMA 患者淋巴结转移与驱动基因突变情况

表 1 淋巴结转移与 INMA 患者临床特征、疾病进展及治疗的相关性 [$M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]
Tab.1 The correlation between lymph node metastasis and the clinical characteristics, disease progression and treatment of INMA patients [$M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

Characteristics	$n(\%)$	Lymph node metastasis [$n(\%)$]		χ^2/H value	P value
		without	with		
Age	61(54, 68)	61(53, 68)	61(56, 71)	1.063*	0.303
<65 years	39(58.2)	27(56.3)	12(63.2)	0.267	0.784
>=65 years	28(41.8)	21(43.8)	7(36.8)		
Gender					
Female	29(43.3)	20(41.7)	9(47.4)	0.180	0.786
Male	38(56.7)	28(58.3)	10(52.6)		
Smoking history					
Without	45(67.2)	31(64.6)	14(73.7)	0.511	0.571
With	22(32.8)	17(35.4)	5(26.3)		
Tumor size	2.0(1.5, 3.0)	2.0(1.5, 2.5)	3.0(2.0, 3.0)	5.625*	0.018
<=3cm	44(65.7)	34(70.8)	10(52.6)	2.000	0.253
>3cm	23(34.3)	14(29.2)	9(47.4)		
Visceral pleural invasion					
Without	54(80.6)	40(83.3)	14(73.7)	0.810	0.494
With	13(19.4)	8(16.7)	5(26.3)		
Lymphovascular invasion					
Without	56(83.6)	42(87.5)	14(73.7)	1.893	0.270
With	11(16.4)	6(12.5)	5(26.3)		
Histopathological pattern					
Lepidic	5(7.5)	4(8.3)	1(5.3)	6.172	0.145
Acinar	46(68.7)	34(70.8)	12(63.2)		
Papillary	4(6.0)	4(8.3)	0(0.0)		
Micropapillary	2(3.0)	0(0.0)	2(10.5)		
Solid	10(14.9)	6(12.5)	4(21.1)		
Predominant grading system					
Well or moderately differentiated	55(82.1)	42(87.5)	13(68.4)	3.370	0.084
Poorly differentiated	12(17.9)	6(12.5)	6(31.6)		
IASLC grading system					
Well or moderately differentiated	53(79.1)	41(85.4)	12(63.2)	4.080	0.043
Poorly differentiated	14(20.9)	7(14.6)	7(36.8)		
Tumor progression					
No	49(73.1)	40(83.3)	9(47.4)	8.961	0.005
Yes	18(26.9)	8(16.7)	10(52.6)		
Postoperative adjuvant therapy					
Unaccepted	44(65.7)	39(81.3)	5(26.3)	18.221	<0.001
Accepted	23(34.3)	9(18.8)	14(73.7)		
Chemotherapy	13(56.5)	6(66.7)	7(50.0)	1.273	0.701
Targeted therapy	8(34.8)	2(22.2)	6(42.9)		
Combined therapy	2(8.7)	1(11.1)	1(7.1)		
Driver gene mutation					
EGFR	42(62.7)	31(64.6)	11(57.9)	0.487	0.918
ALK	7(10.4)	5(10.4)	2(10.5)		
Others	18(26.9)	12(25.0)	6(31.6)		

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; * Kruskal-Wallis test statistic.

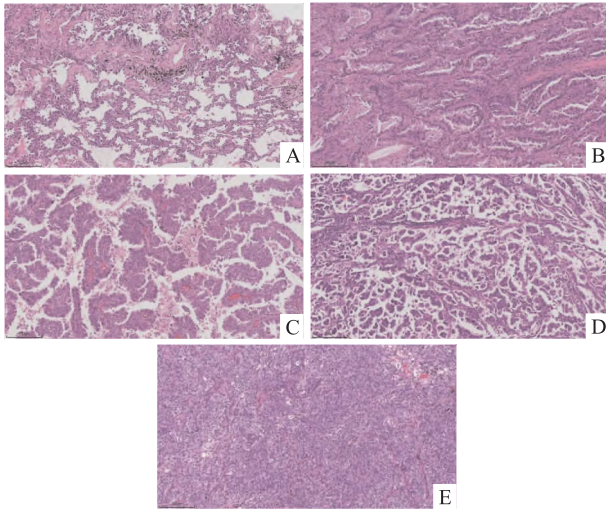


图1 INMA 不同病理生长方式

Fig.1 Different histopathological growth patterns of INMA

A: Lepidic growth pattern; B: Acinar growth pattern; C: Papillary growth pattern; D: Micropapillary growth pattern; E: Solid growth pattern.

的关系 所有病例中 *EGFR* 基因突变患者 42 例 (62.7%), *ALK* 基因融合突变患者 7 例 (10.4%), 其他基因突变患者 18 例 (26.9%), 淋巴结转移与否与驱动基因突变类型无显著相关性 ($P=0.918$), 见表 1。然而, 如图 2 所示, 发生淋巴结转移的患者较无淋巴结转移患者表现出较高的共突变发生率 (36.8% vs 23.4%) 和较低的 *EGFR* 突变率 (57.9% vs 64.6%), 表明肿瘤的分子改变可能影响淋巴结转移。

2.4 临床病理、基因特征及肿瘤淋巴结转移与 INMA 患者 PFS 的关系 如表 2 所示, 单因素 Cox 回归分析显示, 年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、胸膜侵犯、脉管侵犯、主要生长方式分级、IASLC 分级、术后辅助治疗及 *EGFR/ALK* 突变与 INMA 患者 PFS 均无显著相关性 (均 $P>0.05$), 而无淋巴结转移是 INMA 患者 PFS 的保护因素 ($P=0.002$)。多因素 Cox 回归分析进一步表明, 在调整其他因素后, 淋巴结转移仍为影响 PFS 的独立危险因素 ($P=0.013$), 而其余因素与 INMA 患者 PFS 无关。

2.5 淋巴结转移与 INMA 患者 PFS 的总体关系 通过随访观察 PFS 率随时间的变化 (图 3A), 发现无淋巴结转移患者的 PFS 率在各时间点均高于淋巴结转移患者。无淋巴结转移组与淋巴结转移组的中位 PFS (mPFS) 对比显示, 无淋巴结转移组未达到 (not reach, NR), 淋巴结转移组为 25.1 月, 风险比

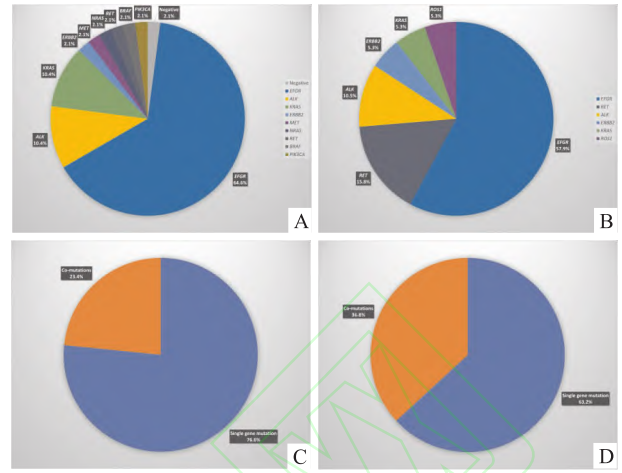


图2 无淋巴结转移和有淋巴结转移 INMA 患者驱动基因突变分布
Fig.2 Driver gene mutation distribution in INMA patients without lymph node metastasis and with lymph node metastasis

A: Driver gene mutation distribution in INMA patients without lymph node metastasis; B: Driver gene mutation distribution in INMA patients with lymph node metastasis; C: Distribution of co-mutations and single gene mutation in INMA patients without lymph node metastasis; D: Distribution of co-mutations and single gene mutation in INMA patients with lymph node metastasis.

(hazards ratio, HR) 为 0.254, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 0.086 ~ 0.747, $P=0.002$, 表明无淋巴结转移患者的 PFS 优于淋巴结转移患者。

2.6 不同治疗情况下淋巴结转移与 INMA 患者 PFS 的关系 将患者进一步分为未治疗组和治疗组进行分析。如图 3B 所示, 未治疗组有淋巴结转移患者 mPFS 为 9.4 个月, 而无淋巴结转移患者的 mPFS 未达到 (NR) ($HR=0.173$, 95% $CI=0.015 \sim 1.933$, $P=0.005$)。提示在未治疗情况下, 无淋巴结转移患者的 PFS 仍显著优于淋巴结转移患者。在接受治疗的患者中, 淋巴结转移组 mPFS 为 35.5 个月, 无淋巴结转移组未达到 (NR) ($HR=0.357$, 95% $CI=0.096 \sim 1.331$, $P=0.178$), 无淋巴结转移接受治疗患者的 PFS 期优于有淋巴结转移接受治疗组, 但差异未达到统计学显著水平。

此外, 无淋巴结转移患者中的未治疗组与治疗组的对比发现, 是否接受术后辅助治疗对患者 PFS 的影响无显著差异 (NR vs NR, $HR=0.701$, 95% $CI=0.120 \sim 4.110$, $P=0.662$)。有淋巴结转移患者中的未治疗组与治疗组的对比发现, 治疗有延长淋巴结转移患者 PFS 的趋势, 但差异无统计学意义 (9.4 月 vs 35.5 月, $HR=1.751$, 95% $CI=0.368 \sim 8.331$, $P=0.409$)。

表2 单因素和多因素 Cox 回归分析临床病理、基因特征、肿瘤淋巴结转移与 PFS 的关系
Tab.2 The relationship between clinicopathological characteristics, gene characteristics, lymph node metastasis and PFS in univariate and multivariate Cox regression analyses

Characteristics	Univariate Cox regression analysis		Multivariate Cox regression analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age				
< 65 years vs ≥ 65 years	1.194 (0.463 – 3.082)	0.713	1.720 (0.531 – 5.570)	0.366
Gender				
Female vs Male	0.638 (0.239 – 1.701)	0.369	0.377 (0.102 – 1.393)	0.143
Smoking history				
Without vs With	0.937 (0.352 – 2.498)	0.897	1.436 (0.428 – 4.812)	0.558
Tumor size				
< =3cm vs >3cm	0.475 (0.189 – 1.198)	0.115	0.280 (0.070 – 1.127)	0.073
Lymph node metastasis				
Without vs With	0.254 (0.086 – 0.747)	0.002	0.179 (0.046 – 0.694)	0.013
Visceral pleural invasion				
Without vs With	1.247 (0.361 – 4.307)	0.727	3.793 (0.741 – 19.428)	0.110
Lymphovascular invasion				
Without vs With	1.012 (0.293 – 3.496)	0.985	2.096 (0.505 – 8.699)	0.308
Predominant grading system				
Well or moderately differentiated vs Poorly differentiated	0.502 (0.179 – 1.409)	0.190	–	–
IASLC grading system				
Well or moderately differentiated vs Poorly differentiated	0.451 (0.169 – 1.204)	0.112	0.744 (0.220 – 2.513)	0.633
Postoperative adjuvant therapy				
Unaccepted vs Accepted	0.509 (0.202 – 1.283)	0.152	2.099 (0.507 – 8.694)	0.306
EGFR/ALK mutation				
Without vs With	1.923 (0.745 – 4.963)	0.176	1.235 (0.432 – 3.529)	0.694

In the multivariate analysis, both the predominant grading system and the IASLC grading system were graded based on the histological growth pattern, therefore only the IASLC grading system variable was used in the multivariate analysis.

2.7 不同治疗方式在淋巴结转移与 PFS 关系中的作用 在化疗和靶向治疗患者中,无淋巴结转移接受术后辅助化疗的患者较淋巴结转移患者表现出较长的 mPFS (化疗:NR vs 25.1 月;靶向治疗:NR vs 29.3 月),然而两组均未显示出统计学差异 ($P = 0.187, 0.267$) (图 3C)。在无淋巴结转移患者中,接受术后辅助化疗和靶向治疗均显示出较好的 mPFS (NR vs NR),两种治疗策略对预后的影响无显著差异 ($HR = 3.794, 95\% CI = 0.041 \sim 350.612, P = 0.564$)。在淋巴结转移患者中,接受术后辅助化疗和靶向治疗也表现出相近的 mPFS (25.1 月 vs 29.3 月),两者也无显著差异 ($HR = 1.127, 95\% CI = 0.255 \sim 4.983, P = 0.876$)。

3 讨论

研究分析了 67 例 INMA 患者淋巴结转移与临床、病理和基因特征及其预后的关系。主要发现包括:① 发生淋巴结转移患者的肿瘤较大;② 淋巴结转移的增加可能与较低分化 (IASLC 分级) 有关;③ 无淋巴结转移的 INMA 患者中 EGFR 基因突变较为

常见,而有淋巴结转移患者中则以共突变更为常见;④ 淋巴结转移状态对 INMA 患者的 PFS 有显著影响,无淋巴结转移患者的 PFS 明显优于淋巴结转移患者;在不同治疗情况下,未治疗时无淋巴结转移患者的 PFS 优势依然显著;不同治疗方式在有淋巴结转移患者中的 PFS 差异均不显著。这些结果为 INMA 患者的临床治疗决策和预后评估提供了重要的参考依据。

首先,在临床病理特征方面,研究发现肿瘤大小和分化程度与淋巴结转移密切相关。具体表现为中位肿瘤直径较大的患者表现出较高的淋巴结转移发生率,这与 Fujikawa et al^[11]、Liang et al^[12] 关于肺腺癌中更大的肿瘤直径更易发生淋巴结转移的研究结果相符。本研究中 IASLC 分级系统显示出良好的预测价值——低分化肿瘤患者的淋巴结转移发生率显著升高,这一发现与 Fujikawa et al^[11]、Gao et al^[13] 关于低分化腺癌具有更强侵袭性的报道结果一致。这些发现强调了在术前评估中充分考虑肿瘤大小和分化程度的重要性,同时也支持了将 IASLC 分级系统作为预后评估工具的临床应用价值。

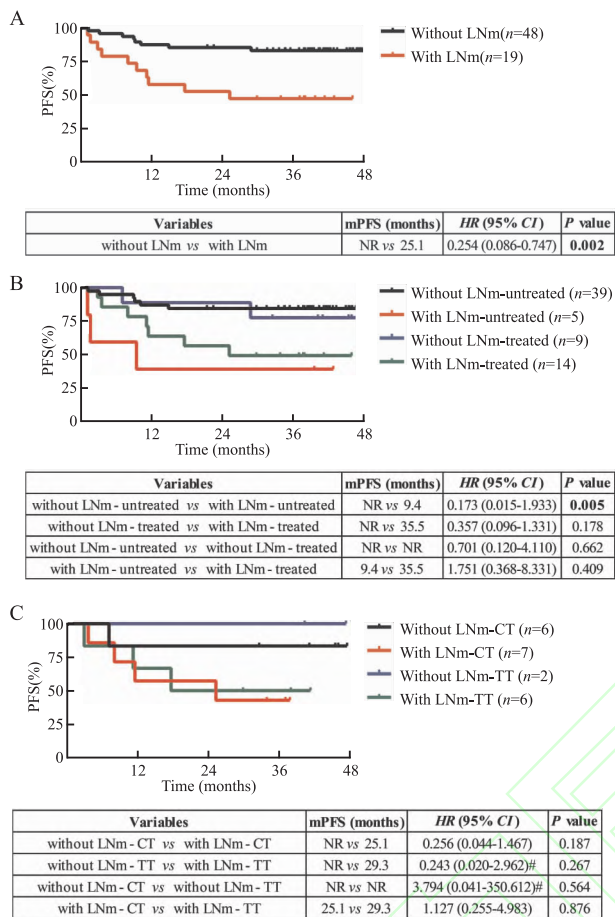


图3 淋巴结转移状态以及在不同治疗状态对 INMA 患者 PFS 的影响

Fig.3 The impact of different treatment on PFS in INMA patients with different lymph node metastasis

A; The impact of different lymph node metastasis status on PFS; B; The impact of different lymph node metastasis status on PFS in the treated and untreated INMA patients; C; The impact of different lymph node metastasis status on PFS in different treatment modalities (chemotherapy or targeted therapy); PFS: progression free survival; mPFS: median progression free survival; LNM: lymph node metastasis; NR: not reach; CT: chemotherapy; TT: targeted therapy; # Mantal-Haenszel test was used, others Log-rank test was used.

肺癌的分子特征对精细化治疗越来越重要。本研究观察到 *EGFR* 突变 (62.7%) 和 *ALK* 基因融合突变 (10.4%) 的高发生率,这与既往亚洲人群的研究^[14-16]结果相符。然而,淋巴结转移与不同基因突变无关,这表明基因突变本身可能不足以解释淋巴结转移的发生,肿瘤大小、分化程度和肿瘤微环境等多种因素可能在转移中发挥作用^[11, 17-19]。本研究观察到携带多重基因突变 (共突变) 的患者表现出较高的淋巴结转移倾向 (37%),这表明多重突变的存在可能导致肿瘤生物学更具侵袭性,从而增加转

移的可能性。

本研究证明了淋巴结转移是影响 INMA 患者 PFS 的关键因素。无淋巴结转移患者 PFS 率显著优于淋巴结转移患者,这与 Zhang et al^[20] 结合原发肿瘤和淋巴结特征预测局部晚期非小细胞肺癌患者 PFS 的研究结果一致。即使在未接受辅助治疗的患者中,这种生存优势仍然存在,凸显了淋巴结转移状态在 INMA 疾病自然进程中的重要作用。这些发现支持对有淋巴结转移的患者,即使接受过根治性手术,也应考虑采取更积极辅助治疗策略的观点。本研究中不同治疗方式在有无淋巴结转移的患者中 PFS 均未显示出显著差异。虽然接受治疗的患者组中有生存获益趋势,但未达到统计学显著性。这提示现有治疗方案在应对淋巴结转移相关的预后劣势时可能存在局限性,需要开发更有效的治疗策略。

尽管本研究为淋巴结转移与 INMA 患者的临床病理及基因特征相关性提供了有价值的理论依据,但仍存在若干局限性。首先,作为回顾性研究,可能存在选择偏倚,特别是在患者治疗选择和随访方面;其次,虽评估了 14 个与肺癌最为相关基因的突变状态,但未能进行更全面的基因组分析,可能遗漏其他重要的分子标志物;再者,关于辅助治疗 (包括化疗、靶向治疗、免疫治疗、联合治疗及序贯治疗等) 对淋巴结阳性患者的具体影响尚需更深入的探讨;此外,研究中按淋巴结有无转移分组后的样本量不足,导致许多 *HR* 的区间较大,这使得相关结果的解释需格外谨慎,可能存在一定的不确定性。

综上所述,本研究不仅证明了淋巴结转移是影响 I A - III B 期 INMA 患者预后的重要因素,还揭示了其与肿瘤大小、组织病理分化程度及分子特征之间的关联。特别是在分子层面,本研究发现共突变可能预示着更高的淋巴结转移风险,这为未来的分子分型研究提供了新的思路。这些发现为临床实践提供了重要参考,同时也为未来研究指明了方向。在当前精准医疗时代,整合临床病理特征、分子表型和预后信息,将有助于制定更个体化的治疗策略,最终改善 INMA 患者的预后。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3): 229 - 63. doi: 10.3322/caac.21834.

[2] Riely G J, Wood D E, Ettinger D S, et al. Non-small cell lung

- cancer, version 4. 2024. NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 249–74. doi: 10.6004/jnccn.2204.0023.
- [3] West H J, Kim J Y. Rapid advances in resectable non-small cell lung cancer; a narrative review[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(2): 249–55. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5276.
- [4] Jeong W G, Choi H, Chae K J, et al. Prognosis and recurrence patterns in patients with early stage lung cancer: a multi-state model approach[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(7): 1279–91. doi: 10.21037/tlcr-22-148.
- [5] 王林辉, 吕莎莎, 陈慧勇, 等. 肺癌原发灶与纵隔转移性淋巴结病理学特征及 EGFR 表达相关性分析[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(15): 2322–5. doi: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.15.007.
- [5] Wang L H, Lv S S, Chen H Y, et al. Analysis on correlation between primary lesion of lung cancer with pathological characteristics of mediastinal metastatic lymph nodes and EGFR expression[J]. *J Mod Med Health*, 2020, 36(15): 2322–5. doi: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.15.007.
- [6] Tsao M S, Nicholson A G, Maleszewski J J, et al. Introduction to 2021 WHO classification of thoracic tumors[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): e1–4. doi: 10.1016/j.jtho.2021.09.017.
- [7] Xia W, Zhang S, Ye Y, et al. Clinicopathological and molecular characterization of resected lung adenocarcinoma: correlations with histopathological grading systems in Chinese patients[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 259: 155359. doi: 10.1016/j.prp.2024.155359.
- [8] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 61–70. doi: 10.1038/nature11412.
- [9] Li M M, Datto M, Duncavage E J, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer; a joint consensus recommendation of the association for molecular pathology, American society of clinical oncology, and college of American pathologists[J]. *J Mol Diagn*, 2017, 19(1): 4–23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
- [10] Sirohi D, Schmidt R L, Aisner D L, et al. Multi-institutional evaluation of interrater agreement of variant classification based on the 2017 association for molecular pathology, American society of clinical oncology, and college of American pathologists standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer[J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(2): 284–93. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.10.010.
- [11] Fujikawa R, Muraoka Y, Kashima J, et al. Clinicopathologic and genotypic features of lung adenocarcinoma characterized by the international association for the study of lung cancer grading system[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(5): 700–7. doi: 10.1016/j.jtho.2022.02.005.
- [12] Liang S, Huang Y Y, Liu X, et al. Risk profiles and a concise prediction model for lymph node metastasis in patients with lung adenocarcinoma[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2023, 18(1): 195. doi: 10.1186/s13019-023-02288-0.
- [13] Gao Z, Wang X, Zuo T, et al. A predictive nomogram for lymph node metastasis in part-solid invasive lung adenocarcinoma: a complement to the IASLC novel grading system[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 916889. doi: 10.3389/fonc.2022.916889.
- [14] Friedlaender A, Perol M, Banna G L, et al. Oncogenic alterations in advanced NSCLC: a molecular super-highway[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 24. doi: 10.1186/s40364-024-00566-0.
- [15] 李昕阳, 裴斐. 非小细胞肺癌年轻患者驱动基因的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(5): 581–3. doi: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.05.013.
- [15] Li X Y, Pei F. Research progress of driver genes in young patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2023, 39(5): 581–3. doi: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.05.013.
- [16] 潘诚, 李志华, 徐文正, 等. 肺腺癌中 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性及其在预后中的价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(2): 296–300. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.025.
- [16] Pan C, Li Z H, Xu W Z, et al. The correlation between Ki-67 expression and EGFR mutations in lung adenocarcinoma and their prognostic roles[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(2): 296–300. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.025.
- [17] Hashimoto K, Ariyasu R, Ichinose J, et al. Advances in the treatment of postoperative recurrence of non-small cell lung cancer and their impact on survival in Asian patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(4): 1565–74. e1. doi: 10.1016/j.jtevs.2022.08.014.
- [18] Xing X, Yang F, Huang Q, et al. Decoding the multicellular ecosystem of lung adenocarcinoma manifested as pulmonary subsolid nodules by single-cell RNA sequencing[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(5): eabd9738. doi: 10.1126/sciadv.abd9738.
- [19] Ao Y Q, Gao J, Zhang L X, et al. Tumor-infiltrating CD36⁺ CD8⁺ T cells determine exhausted tumor microenvironment and correlate with inferior response to chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 367. doi: 10.1186/s12885-023-10836-z.
- [20] Zhang N, Liang R, Gensheimer M F, et al. Early response evaluation using primary tumor and nodal imaging features to predict progression-free survival of locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11707–18. doi: 10.7150/thno.50565.

Clinicopathologic characteristics and prognostic study of lymph node metastasis of stage I A – III B lung invasive non-mucinous adenocarcinoma

Ye Yuanzi¹, Zhang Siyuan², Xia Wanli³, Yang Ruxue¹, Xiao Han¹, Wang Wei⁴

(¹Dept of Pathology, ²Dept of Respiratory and Critical Care Medicine,

³Dept of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032;

⁴Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230036)

Abstract Objective To explore the correlation between the clinical, pathological, genetic features, prognosis, and tumor lymph node metastasis in patients with stage I A – III B lung invasive non-mucinous adenocarcinoma (INMA). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 67 eligible patients with INMA. Clinical data, histopathological assessments, and genetic testing were collected. Disease progression-free survival (PFS) was the primary endpoint through follow-up. The chi-square test or Fisher's exact test was used to analyse the correlation between tumour lymph node metastasis and clinicopathological and genetic characteristics. The Cox proportional hazards regression model and Kaplan - Meier method were used to analyse the impact of tumour lymph node metastasis on prognosis. **Results** A total of 67 patients were included, aged 46 – 77 years, with a median age of 61 years. Age, gender, and smoking history were not significantly associated with tumor lymph node metastasis. Larger tumor diameter, tumor progression, and receiving postoperative adjuvant treatment were associated with tumour lymph node metastasis ($P < 0.05$). Poorer differentiated tumors according to International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) grading system was more likely to have lymph node metastasis ($P = 0.043$). There was no significant difference in the types of driver gene mutations and lymph node metastasis. However, *EGFR* mutations were more common in patients without lymph node metastasis, while co-mutations were more common in patients with lymph node metastasis. Lymph node metastasis was significantly associated with PFS. Patients without lymph node metastasis had a significantly better PFS compared to those with lymph node metastasis ($P = 0.002$). Under different treatment conditions, patients without lymph node metastasis exhibited a significant advantage in PFS when untreated. While treatment showed a trend toward improved PFS, the difference did not reach statistical significance. Additionally, no significant differences in PFS were observed between patients with or without lymph node metastasis following chemotherapy or targeted therapy. **Conclusion** Lymph node metastasis in INMA patients is related to tumor size, progression status, and gene co-mutations, and is a key prognostic indicator affecting PFS.

Key words lymph node metastasis; stage I A – III B invasive non-mucinous adenocarcinoma; clinicopathological features; genetic characteristics; prognosis; progression free survival

Fund Programs National Natural Science Foundation of China (No. 82002449); Natural Science Foundation of Anhui Province of China (No. 2008085QH350); Anhui Provincial Health and Medical Research Project (No. AHWJ2023A10143)

Corresponding author Wang Wei, E-mail: weiwang@hmf. ac. cn