

# 非小细胞肺癌根治性切除术后复发转移模式研究进展

刘显平 李晓 杨帆

**【摘要】** 非小细胞肺癌根治性切除术后复发转移率仍然很高，其复发转移的危险因素得到了广泛研究，但术后复发风险随时间变化的动态模式研究相对欠缺。复发风险的动态模式能够直观反映风险人群在任何时间点的复发率。在这篇综述中，通过回顾既往文献，总结了非小细胞肺癌根治性切除术后动态复发转移模式的特点以及影响复发转移模式的临床因素，以期筛选出高复发风险的特定人群并给予个性化的随访策略及诊治。

**【关键词】** 肺肿瘤；根治性切除术；复发转移；动态模式

## Pattern of Recurrence and Metastasis after Radical Resection of Non-small Cell Lung Cancer

Xianping LIU, Xiao LI, Fan YANG

Department of Thoracic Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Fan YANG, E-mail: yangfan@pkuph.edu.cn

**【Abstract】** The rate of recurrence and metastasis of non-small cell lung cancer after radical resection is still very high. The risk factors for recurrence and metastasis have been extensively studied, but the dynamic pattern of postoperative recurrence hazard over time is relatively lacking. The dynamic recurrence hazard rate curve is applied to describe the rate of recurrence at any point time among the "at-risk" patients. In this article, by reviewing the previous literature, the characteristics of the dynamic recurrence and metastasis pattern after radical resection of non-small cell lung cancer and the clinical factors affecting the recurrence and metastasis pattern are summarized, in order to screen out specific populations with high recurrence risk and give them personalized follow-up strategy and diagnosis and treatment.

**【Key words】** Lung neoplasms; Radical resection; Recurrence and metastasis; Dynamic pattern

肺癌是中国乃至全世界第一大恶性肿瘤，发病率及病死率位于所有恶性肿瘤前列，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）约占所有肺癌的85%-90%<sup>[1]</sup>。在中国，2018年肺癌发病人数77万，占全球发病人数的37%，2018年中国肺癌死亡人数69万，占全球死亡人数的39%<sup>[2]</sup>。发现肺癌时，诊断为早期（I期-II期）的患者占16%，局部中晚期（III期）患者占22%，晚期患者占57%<sup>[1]</sup>。对于I期、II期和部分IIIa期NSCLC患者，根治性手术切除是最佳治疗选择，公认的标准术式为“肺叶切除+系统性纵隔淋巴结清扫”，但仍有约30%-55%的患者根治性切除后会复发转移导致治疗失败<sup>[3]</sup>。根治性切除后的NSCLC患者根据术后病理分期的不同，5年无复发生存率差异很大，Ib期-IIIb期患者的5年无病生存率（disease-

free survival, DFS）在17%-73%之间，有待进一步提高<sup>[4]</sup>。除此之外，随着分期的提高，复发的部位也不一样，分期为I期时，局部复发率和远处复发率相近，约为10%；分期为IIb期-IIIa期时，局部复发率为12%-15%，而远处复发率则达到40%-60%<sup>[3,5-7]</sup>。

胸外科医生对NSCLC根治性切除后复发转移的情况十分关注，希望能够探索清楚其中的原理和规律，以帮助后续的进一步治疗。国内外的很多指南<sup>[8-10]</sup>已经发布了很多关于NSCLC根治性切除术后的随访策略，其很大一部分内容就是建立在肺癌术后的复发转移模式上。因此进一步深入了解NSCLC根治性切除术后的复发转移模式十分重要。

尽管已有不少文献<sup>[7,11-15]</sup>报道了NSCLC根治性切除术后的复发转移情况，但其中绝大多数研究的是肺癌根治性切除术后复发转移的独立危险因素及保护因素，而复发转移模式还应充分探索并研究复发风险随时间变化

的规律,以期在术后的具体时间段内给予更加精准的监测。本文检索了2000年1月-2021年3月期间发表的相关文献,将NSCLC根治性切除术后复发转移模式进行了汇总,以期寻找出复发转移模式的特点从而为手术切除后的随访策略提供参考。

## 1 根治性切除术后复发的机制

国内外已有大量研究报道肺癌根治性切除术后复发的机制,这些研究表明根治性切除需从宏观和微观两方面保证其切除的完整性。术后复发的机制可用肿瘤休眠假说<sup>[16-18]</sup>来解释,该种假说设定所有的肺癌患者体内均存在隐匿型微转移,且处于一种相对稳定的状态,大部分不会促进肿瘤生长,但是手术会破坏这种稳定状态,从而刺激休眠的肿瘤细胞增殖,从而加速复发过程,最终导致复发。此外,有人提出患者体内通常存在隐匿的癌细胞,如循环肿瘤细胞或播散性肿瘤细胞,这些癌细胞是目前标准分期办法(如现代影像学检查)无法检测到的<sup>[19-22]</sup>,说明目前我们有可能低估了真正的肿瘤分期。同时,手术过程中对肿瘤本身的处理也有可能致癌细胞的扩散<sup>[19,23]</sup>。有研究<sup>[22,24-26]</sup>发现肺癌切除过程中循环肿瘤细胞或播散性肿瘤细胞的存在与患者预后存在相关性,循环肿瘤细胞在肺癌诊断和治疗中也有一定程度的应用<sup>[27,28]</sup>,目前仍有许多研究者在探索循环肿瘤细胞的临床意义,仍无一致性共识。

肺癌干细胞在肺癌转移中也有不可忽视的作用,它是肺癌转移的启动者和执行者。肺癌干细胞的细胞标志物表达如CD133通过上调基质金属蛋白酶9和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 促进肺癌干细胞转移;还有证据表明,肺癌干细胞与上皮-间质转化密切相关,从而促进肺癌转移<sup>[29]</sup>;癌症干细胞和病灶内炎性微环境的相互作用促进其转移<sup>[30]</sup>。

近年来有研究<sup>[31,32]</sup>表明肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)及肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME)与肿瘤迁移、侵袭和转移密切相关,TAM是TME的主要成分,在转移中起着至关重要的作用。TAM主要通过分泌基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶和组织蛋白酶来促进肿瘤细胞的侵袭和迁移,这些蛋白酶可以修饰细胞-细胞连接并破坏基底膜<sup>[33]</sup>。有研究<sup>[34,35]</sup>称,TME本身也促进肺癌向远处转移。除此之外,TME中还存在肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN),与非消退性炎症关系密切<sup>[36]</sup>。TAN通过释放各种趋化因子,在炎症部位激活和募集单核细胞/巨

噬细胞<sup>[37]</sup>,并且募集的TAM会反过来影响TAN的功能,它们在维持TME及促进肿瘤进展中起到很重要的作用<sup>[36]</sup>。

关于肺癌根治性切除术后复发转移的机制目前没有一致的共识,仍然有很多研究在探索其中的奥秘。

## 2 复发转移的危险因素

肿瘤原发灶-淋巴结-转移(tumor, node and metastasis, TNM)分期仍然是目前公认影响肺癌根治术后复发转移最强有力的因素<sup>[38,39]</sup>,并且随着该分期的不断更新及完善,其有效性及区分度也更加明显。但是,即使是同一分期的患者,在根治性切除术后复发转移也存在很大的差异,这提示仅仅依靠TNM分期是不足的。对于那些可根治性切除及可能从辅助治疗中获益的患者人群,准确预测可能的复发转移有助于指导后续辅助治疗的实施,提高其生存获益。

目前得到大多数认可的复发转移因素包括高龄、高癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平、吸烟史、气腔内播散、胸膜浸润、脉管内浸润、淋巴结转移数目、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)的标准吸收值的最大值(standardized uptake value max, SUVmax)<sup>[7,14,40-45]</sup>。自2011年提出新的腺癌分类以来,很多研究<sup>[12,46-49]</sup>发现实性及微乳头为主型的病理亚型是复发转移的高危因素,有的研究<sup>[11,50]</sup>还发现含有实性或微乳头成分(比例>5%)的肺癌人群也预示更差的无复发生存率。随着胸部薄层电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)的普及,很多磨玻璃结节及实性小结节被发现,其中一部分经病理确诊为早期肺癌,在这些人群中,纯实性结节预后不良,而含有磨玻璃成分是有利的预后因素<sup>[51-53]</sup>。在磨玻璃结节肺癌人群中,表现为纯磨玻璃结节的人群经手术切除后几乎没有复发,而表现为亚实性结节的人群较纯磨玻璃结节人群更易复发,在表现为亚实性结节人群中,高实性占比、高实性成分比例(consolidation tumor ratio, CTR)值也与术后复发转移显著相关<sup>[54,55]</sup>。肺癌术后复发转移受很多因素影响,目前关于这方面的研究也多为回顾性研究,需要使用临床相关模型进行更大规模的研究,从而进一步扩展其在临床中的实用性。

## 3 复发转移的模式(时空特征)

**3.1 复发转移模式的空间特征** 近年以来,NSCLC根治性

切除术后复发转移的空间特征得到越来越多的关注。根据既往文献及胸外科领域的一致共识,手术切缘、吻合口、支气管残端、同侧胸壁、同侧胸膜、同侧肺或同侧区域淋巴结复发定义为局部复发,对侧肺及淋巴结(包括颈部或腹股淋巴结)、脑、骨、肝等实体器官复发定义为远处转移。远处转移是肺癌复发最常见的部位,局部复发所占比例较小,多项研究<sup>[7,56-58]</sup>的结果均支持这一结论。表1展示了NSCLC根治性切除术后局部复发率与远处转移率的对比。既往文献<sup>[57,59-61]</sup>结果显示,早中期NSCLC患者接受根治性切除手术后,远处转移的比例为14%-25.5%,局部复发比例为3.2%-8.7%(具体结果可见表1)。中位随访时间57个月,2000年-2018年我中心共2,751例有完整随访信息的肺腺癌患者接受根治性切除后17.0%(469/2,751)出现了复发转移,其中11.7%的患者首次复发部位为远处转移,仅有4.5%的患者首次复发部位为局部复发。

**3.2 复发转移模式的时间特征** 复发转移风险随时间变化的动态曲线可以直观地表述其时间特征,通常使用平滑风险函数法作为工具来绘制,这种方法可描述“有风险”患者在任何时间点的复发率<sup>[62,63]</sup>。Zhu等<sup>[57]</sup>的研究纳入了994例接受根治性切除的早期(T1a-2bN0M0)NSCLC患者,发现复发曲线呈“双峰”型,即术后1.6年达到第一个复发高峰,随后复发风险逐渐降低,到术后8.8年时达到第二个复发高峰,除此之外,在其亚组分析中部分亚组也发现了相似的“双峰”复发模式。Yamauchi等<sup>[56]</sup>回顾了2003年-2009年海德堡大学附属医院收治的1,374例接受根治性切除+系统淋巴结清扫NSCLC患者的复发转移情况,其风险曲线也呈“双峰”型,术后10个月达到第一个复发高峰,术后第8年出现第二个复发高峰,亚组分析中局部复发与远处转移的风险模式相似,但远处转移的风险在整个随访期间均高于局部复发。从已发表的国内外研究来看,接受根治性切除的NSCLC患者总体复发曲线基本都呈典型的“双峰”型,即术后的较短时间内(通常2年内)达到首个复发高峰,第二个复发高峰出现在术后较长时间段内(>5年),这种复发模式可用上一部分的肿瘤休眠假说来解释。

**3.3 复发转移模式与性别的关系** NSCLC复发转移模式可能与性别相关。Demicheli等<sup>[64]</sup>回顾性分析了1,506例NSCLC患者数据,发现性别可能影响复发转移模式,研究中显示男性及女性均在术后7个月-9个月出现第一个复发高峰,而第二个复发高峰出现的时间男性(约18个月-20个月)比女性(约24个月-26个月)早约6个月。除此

之外,Watanabe等<sup>[65]</sup>纳入了日本横滨胸外科联盟所属9家医院接受根治性切除的829例NSCLC患者,研究发现男性中最高复发风险出现在术后6个月-8个月,而女性最高复发风险出现在术后22个月-24个月,比男性晚约16个月,同时该研究还发现男性及女性的最高复发风险出现时间不受病理组织类型、年龄及病理分期的影响。复发转移模式因性别不同而存在差异,可能的解释为与血管生成相关的内部环境在男性和女性之间是不同的,不同的内环境可能选择了具有不同特征的肿瘤细胞,也有可能是男性和女性中对它们的作用不同,从而导致微转移休眠期的不同停留时间,从而导致复发风险高峰出现时间的不同<sup>[64]</sup>。

**3.4 复发转移模式与病理类型的关系** NSCLC的病理类型也会影响复发转移模式,但不同的文献报道有不同的见解。Yamauchi等<sup>[56]</sup>的研究还发现,浸润性腺癌和鳞癌的复发风险曲线相似,均呈较典型的“双峰型”,但在整个随访期间,浸润性腺癌患者的复发风险一直略微高于鳞癌患者,提示不同的病理类型的NSCLC生物学行为不一样,导致了不同的复发风险。但在Watanabe等<sup>[65]</sup>的研究中,鳞癌患者复发风险高于浸润性腺癌患者,鳞癌患者复发风险率在术后第一年呈现为“尖峰”,其次是4个-5个月小峰,而浸润性腺癌患者复发风险在术后6个月-14个月逐渐增加,之后复发风险逐渐平缓下降。

Watanabe等<sup>[66]</sup>的另外一篇研究中,纳入1,289例根治性切除术后的肺浸润性腺癌患者,发现含有微乳头成分的患者术后1年内复发风险曲线出现最初的宽高峰,而无微乳头成分的患者在术后2年左右复发风险曲线出现平缓的高峰,除此之外,微乳头成分组在整个随访期间复发风险均高于无微乳头成分组,结果提示含有微乳头成分的患者术后早期复发的风险较高,且复发风险长期存在,复发高峰相较于无微乳头成分患者提前约1年。有研究<sup>[11]</sup>表明,微乳头成分的存在与广泛的淋巴结微转移和预后不良有关,Kamiya等<sup>[67]</sup>研究还发现微乳头成分中的肿瘤细胞很可能获得了失巢凋亡抗性并促进了不依赖锚定的生长,从而增强了肿瘤细胞在脉管系统和淋巴循环中的增殖能力,最后导致复发提前且复发风险升高。总体来看,含有微乳头成分肺腺癌患者不仅复发风险高,同时复发时间提前,需要值得我们重视并给予个性化的随访策略。

**3.5 复发转移模式与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变及靶向治疗的关系** 随着分子检测技术的进步,肺癌靶向治疗和驱动基因检测相



表1 NSCLC术后复发分布

Tab 1 The recurrence distribution of post-operative NSCLC

Author	Year	Total (n)	TNM stage	Median follow-up (mon)	Overall recurrence rate	Local recurrence rate	Distant metastasis rate
Nakagawa <sup>[59]</sup>	2008	397	I	74.2	21.9%	7.6%	14.4%
Koo <sup>[61]</sup>	2011	310	I-II	60.0	34.2%	8.7%	25.5%
Demicheli <sup>[64]</sup>	2012	1,506	I-IIIa	60.0	25.8%	6.8%	19.0%
Hung <sup>[79]</sup>	2012	756	I	67.7	28.2%	6.7%	21.4%
Lou <sup>[60]</sup>	2013	1,294	I-II	35.0	19.9%	5.2%	14.7%
Zhu <sup>[57]</sup>	2014	994	T1a-2bN0M0	73.2	25.7%	3.2%	22.5%
Yamauchi <sup>[56]</sup>	2015	1,374	I-IIIa	-	36.5%	9.7%	26.8%
Wong <sup>[80]</sup>	2016	9,001	I-III	60.0	33.8%	12.3%	21.5%
Watanabe <sup>[65]</sup>	2016	829	I-IIIb	65.6	33.1%	15.4%	17.6%
Zhang <sup>[81]</sup>	2018	2,017	I-III	36.2	31.8%	-	-
Watanabe <sup>[66]</sup>	2020	1,289	I-IIIa	47.4	11.8%	-	-

NSCLC: non-small cell lung cancer; TNM: tumor, node and metastasis.

关研究如火如荼，其中最受瞩目的就是EGFR基因突变。多项大型临床试验结果<sup>[68-71]</sup>提示，EGFR敏感突变的中晚期肺癌患者，EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI）一线治疗已成为标准模式，也写进了多个地区和国家的肺癌诊疗指南<sup>[9]</sup>。尽管EGFR基因突变状态是EGFR-TKI治疗效果最强的预测因素，但EGFR基因突变是否是肺癌预后的预测因素仍存在着很大的争议。晚期NSCLC的患者接受一代EGFR-TKI治疗中，脑转移为最常见的疾病进展模式<sup>[72-74]</sup>。ADJUVANT研究<sup>[75]</sup>分析探索了早中期（II期-IIIa期）EGFR敏感突变肺癌患者术后辅助靶向治疗的复发转移模式，结果证实辅助吉非替尼治疗对于控制术后复发转移的疗效要优于辅助长春瑞滨/顺铂（vinorelbine/cisplatin, VP）化疗，尤其是控制颅外转移方面；但在中枢神经系统转移方面，吉非替尼治疗组中位无病生存期（disease free survival, DFS）并没有显著优于化疗组，同时吉非替尼治疗组脑转移占总体复发的27.4%，辅助化疗组占24.1%，两组结果相近。在复发的时间分布上，化疗后出现脑转移的时间远早于吉非替尼，在术后12个月-15个月达到高峰，而吉非替尼要到36个月才会出现高峰；在颅外转移方面，不管在发生时间上还是发生率上吉非替尼组均低于化疗组，因此无论是脑转移还是颅外转移，辅助吉非替尼治疗组都显著推迟了复发风险的高峰时间。这些研究提示对于EGFR突变的患者群体，无论是接受化疗还是EGFR-TKI靶向治疗脑转移控制仍欠佳，且其复发转移的时间特征也十分有

趣。Matsumura的团队<sup>[76]</sup>通过多中心倾向匹配分析发现，EGFR突变不是肺腺癌术后复发的危险因素。Deng等<sup>[77]</sup>纳入了1,512例接受基因检测的根治性切除术后肺腺癌患者，发现EGFR突变是影像学为实性、以腺泡型/乳头型/浸润性黏液腺癌为主、病理分期为II期/III期患者的独立不良预后因素，除此之外，EGFR突变肺腺癌患者脑和骨转移多于野生型。在排除接受靶向治疗的前提下，EGFR基因突变状态是否会影响肺癌术后的复发转移模式仍存在争议，值得我们进一步研究。

#### 4 结语

在2021年发表的《非小细胞肺癌术后随访中国胸外科专家共识》<sup>[78]</sup>中，通过检索国内外数据库及现行临床指南（如美国国立综合癌症网络指南、中国临床肿瘤学会指南等），根据患者病理分期、是否接受术后辅助治疗及有无基因突变详细阐述了不同的随访方案。但更加个性化的分类指标，如肺癌病理亚型、性别等，其复发转移模式表现出特殊的时空特征，适当在术后增加随访频率及特殊部位的复查，能够尽早发现可能存在的复发转移部位，有助于后续治疗。

NSCLC根治性切除术后复发转移是肿瘤诊疗过程中遭遇失败的主要原因，其复发转移模式值得我们进一步探索及研究，特别是其时间特征，有助于我们筛选出在特定时间段内易复发的人群并指导后续随访及诊治。但

是关于复发转移模式尚无统一的意见, 仍需得到进一步验证和探索。

### 参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21590
- Feng RM, Zong YN, Cao SM, *et al*. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22. doi: 10.1186/s40880-019-0368-6
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, *et al*. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
- Sui X, Jiang W, Chen H, *et al*. Validation of the Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): 1679-1686. doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.028
- Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(4): 242-249. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
- Wozniak AJ, Gadgeel SM. Adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2009, 1(2): 109-118. doi: 10.1177/1758834009338634
- Wang Y, Zheng D, Zheng J, *et al*. Predictors of recurrence and survival of pathological T1N0M0 invasive adenocarcinoma following lobectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(6): 1015-1023. doi: 10.1007/s00432-018-2622-8
- Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, *et al*. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 439-451. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.003
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, *et al*. NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 254-266. doi: 10.6004/jncn.2021.0013
- Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, *et al*. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2020, 38(7): 753-766. doi: 10.1200/jco.19.02748
- Zhao Y, Wang R, Shen X, *et al*. Minor components of micropapillary and solid subtypes in lung adenocarcinoma are predictors of lymph node metastasis and poor prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(6): 2099-2105. doi: 10.1245/s10434-015-5043-9
- Hung JJ, Yeh YC, Wu YC, *et al*. Prognostic factors in completely resected node-negative lung adenocarcinoma of 3 cm or smaller. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12): 1824-1833. doi: 10.1016/j.jtho.2017.07.009
- Brandt WS, Bouabdallah I, Tan KS, *et al*. Factors associated with distant recurrence following R0 lobectomy for pN0 lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(3): 1212-1224.e1213. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.151
- Tsutani Y, Suzuki K, Koike T, *et al*. High-risk factors for recurrence of stage I lung adenocarcinoma: follow-up data from JCOG0201. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(5): 1484-1490. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.080
- Huang H, Wang T, Hu B, *et al*. Visceral pleural invasion remains a size-independent prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4): 1130-1139. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.052
- Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, *et al*. Tumor dormancy and surgery-driven interruption of dormancy in breast cancer: learning from failures. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(12): 699-710. doi: 10.1038/ncponc0999
- Hedley BD, Chambers AF. Tumor dormancy and metastasis. *Adv Cancer Res*, 2009, 102: 67-101. doi: 10.1016/s0065-230x(09)02003-x
- Hanin L. Seeing the invisible: how mathematical models uncover tumor dormancy, reconstruct the natural history of cancer, and assess the effects of treatment. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 734: 261-282. doi: 10.1007/978-1-4614-1445-2\_12
- Hashimoto M, Tanaka F, Yoneda K, *et al*. Significant increase in circulating tumour cells in pulmonary venous blood during surgical manipulation in patients with primary lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18(6): 775-783. doi: 10.1093/icvts/ivu048
- Pantel K, Brakenhoff RH, Brandt B. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(5): 329-340. doi: 10.1038/nrc2375
- Sielen W, Seen-Hibler R, Mutschler W, *et al*. Tumour cells in the tumour draining vein of patients with non-small cell lung cancer: detection rate and clinical significance. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003, 23(4): 451-456. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00865-5
- Tanaka F, Yoneda K, Kondo N, *et al*. Circulating tumor cell as a diagnostic marker in primary lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6980-6986. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-09-1095
- Weitz J, Herfarth C. Surgical strategies and minimal residual disease detection. *Semin Surg Oncol*, 2001, 20(4): 329-333. doi: 10.1002/ssu.1051
- Chinniah C, Aguarin L, Cheng P, *et al*. Early detection of recurrence in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer via circulating tumor cell analysis. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(5): 384-390.e382. doi: 10.1016/j.clc.2019.04.011
- Wu CY, Lee CL, Wu CF, *et al*. Circulating tumor cells as a tool of minimal residual disease can predict lung cancer recurrence: a longitudinal, prospective trial. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(3): 144. doi: 10.3390/diagnostics10030144
- Sawabata N, Nakamura T, Kawaguchi T, *et al*. Circulating tumor cells detected only after surgery for non-small cell lung cancer: is it a predictor of recurrence? *J Thorac Dis*, 2020, 12(9): 4623-4632. doi: 10.21037/jtd-20-1636
- Maly V, Maly O, Kolostova K, *et al*. Circulating tumor cells in diagnosis and treatment of lung cancer. *In Vivo*, 2019, 33(4): 1027-1037. doi: 10.21873/invivo.11571
- Tong B, Wang M. Circulating tumor cells in patients with lung cancer: developments and applications for precision medicine. *Future Oncol*, 2019, 15(21): 2531-2542. doi: 10.2217/fon-2018-0548

- 29 Maiuthed A, Chantarawong W, Chanvorachote P. Lung cancer stem cells and cancer stem cell-targeting natural compounds. *Anticancer Res*, 2018, 38(7): 3797-3809. doi: 10.21873/anticancer.12663
- 30 Heng WS, Gosens R, Kruyt FAE. Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochem Pharmacol*, 2019, 160: 121-133. doi: 10.1016/j.bcp.2018.12.010
- 31 Chen Y, Song Y, Du W, *et al.* Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 78. doi: 10.1186/s12929-019-0568-z
- 32 Xu F, Wei Y, Tang Z, *et al.* Tumor-associated macrophages in lung cancer: Friend or foe? (Review). *Mol Med Rep*, 2020, 22(5): 4107-4115. doi: 10.3892/mmr.2020.11518
- 33 Ngambenjwong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114: 206-221. doi: 10.1016/j.addr.2017.04.010
- 34 Altorki NK, Markowitz GJ, Gao D, *et al.* The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(1): 9-31. doi: 10.1038/s41568-018-0081-9
- 35 Mittal V, El Rayes T, Narula N, *et al.* The microenvironment of lung cancer and therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 890: 75-110. doi: 10.1007/978-3-319-24932-2\_5
- 36 Kim J, Bae JS. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6058147. doi: 10.1155/2016/6058147
- 37 Tsuda Y, Takahashi H, Kobayashi M, *et al.* Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunity*, 2004, 21(2): 215-226. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.006
- 38 Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*, 2002, 122(3): 1037-1057. doi: 10.1378/chest.122.3.1037
- 39 Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis. *Cancer Treat Res*, 2016, 170: 47-75. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2\_3
- 40 Pasini F, Pelosi G, Valduga F, *et al.* Late events and clinical prognostic factors in stage I non small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2002, 37(2): 171-177. doi: 10.1016/s0169-5002(02)00040-5
- 41 Kawachi R, Tsukada H, Nakazato Y, *et al.* Early recurrence after surgical resection in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57(8): 472-475. doi: 10.1055/s-0029-1185734
- 42 Inoue M, Minami M, Sawabata N, *et al.* Clinical outcome of resected solid-type small-sized c-stage IA non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(6): 1445-1449. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.12.030
- 43 Shiono S, Abiko M, Sato T. Positron emission tomography/computed tomography and lymphovascular invasion predict recurrence in stage I lung cancers. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 43-47. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f9abca
- 44 Maeda R, Yoshida J, Ishii G, *et al.* Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the seventh edition TNM classification. *Chest*, 2011, 140(6): 1494-1502. doi: 10.1378/chest.10-3279
- 45 Wang S, Hao J, Qian C, *et al.* Tumor spread through air spaces is a survival predictor in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(5): e584-e591. doi: 10.1016/j.clcc.2019.05.012
- 46 Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, *et al.* The clinical impact of solid and micropapillary patterns in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(11): 1976-1983. doi: 10.1016/j.jtho.2016.06.014
- 47 Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M. High-grade lung adenocarcinomas with micropapillary and/or solid patterns: a review. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(4): 317-323. doi: 10.1097/mcp.000000000000070
- 48 Miyahara N, Nii K, Benazzo A, *et al.* Solid predominant subtype in lung adenocarcinoma is related to poor prognosis after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(7): 1156-1162. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.220
- 49 Cha MJ, Lee HY, Lee KS, *et al.* Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(3): 921-928.e922. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.045
- 50 Wang W, Hu Z, Zhao J, *et al.* Both the presence of a micropapillary component and the micropapillary predominant subtype predict poor prognosis after lung adenocarcinoma resection: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1): 154. doi: 10.1186/s13019-020-01199-8
- 51 Hattori A, Suzuki K, Takamochi K, *et al.* Prognostic impact of a ground-glass opacity component in clinical stage Ia non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(4): 1469-1480. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.01.107
- 52 Hattori A, Matsunaga T, Takamochi K, *et al.* Prognostic impact of a ground glass opacity component in the clinical T classification of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(6): 2102-2110.e2101. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.037
- 53 Hattori A, Hirayama S, Matsunaga T, *et al.* Distinct clinicopathologic characteristics and prognosis based on the presence of ground glass opacity component in clinical stage IA lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(2): 265-275. doi: 10.1016/j.jtho.2018.09.026
- 54 Xi J, Yin J, Liang J, *et al.* Prognostic impact of radiological consolidation tumor ratio in clinical stage IA pulmonary ground glass opacities. *Front Oncol*, 2021, 11: 616149. doi: 10.3389/fonc.2021.616149
- 55 Handa Y, Tsutani Y, Okada M. Transition of treatment for ground glass opacity-dominant non-small cell lung cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 655651. doi: 10.3389/fonc.2021.655651
- 56 Yamauchi Y, Muley T, Safi S, *et al.* The dynamic pattern of recurrence in curatively resected non-small cell lung cancer patients: Experiences at a single institution. *Lung Cancer*, 2015, 90(2): 224-229. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.09.010
- 57 Zhu JF, Feng XY, Zhang XW, *et al.* Time-varying pattern of postoperative recurrence risk of early-stage (T1a-T2bN0M0) non-small cell lung cancer

- (NSCLC): results of a single-center study of 994 Chinese patients. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106668. doi: 10.1371/journal.pone.0106668
- 58 Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, *et al.* Predictive value of the international association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol*, 2014, 32(22): 2357-2364. doi: 10.1200/jco.2013.50.1049
- 59 Nakagawa T, Okumura N, Ohata K, *et al.* Postrecurrence survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(3): 499-504. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.05.016
- 60 Lou F, Huang J, Sima CS, *et al.* Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(1): 75-81; discussion 81-72. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.030
- 61 Koo HK, Jin SM, Lee CH, *et al.* Factors associated with recurrence in patients with curatively resected stage I-II lung cancer. *Lung Cancer*, 2011, 73(2): 222-229. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.11.013
- 62 Muller HG, Wang JL. Hazard rate estimation under random censoring with varying kernels and bandwidths. *Biometrics*, 1994, 50(1): 61-76.
- 63 Simes RJ, Zelen M. Exploratory data analysis and the use of the hazard function for interpreting survival data: an investigator's primer. *J Clin Oncol*, 1985, 3(10): 1418-1431. doi: 10.1200/jco.1985.3.10.1418
- 64 Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, *et al.* Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(4): 723-730. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824a9022
- 65 Watanabe K, Tsuboi M, Sakamaki K, *et al.* Postoperative follow-up strategy based on recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(6): 1624-1631. doi: 10.1093/ejcts/ezv462
- 66 Watanabe K, Sakamaki K, Ito H, *et al.* Impact of the micropapillary component on the timing of recurrence in patients with resected lung adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 58(5): 1010-1018. doi: 10.1093/ejcts/ezaa138
- 67 Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, *et al.* Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2008, 21(8): 992-1001. doi: 10.1038/modpathol.2008.79
- 68 Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70184-x
- 69 Han JY, Park K, Kim SW, *et al.* First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1122-1128. doi: 10.1200/JCO.2011.36.8456
- 70 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 (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70393-x
- 71 Socinski MA, Evans T, Gettinger S, *et al.* Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e341S-e368S. doi: 10.1378/chest.12-2361
- 72 Heon S, Yeap BY, Lindeman NI, *et al.* The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with *EGFR* mutations. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16): 4406-4414. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-12-0357
- 73 Patel SH, Rimmer A, Foster A, *et al.* Patterns of initial and intracranial failure in metastatic *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Lung Cancer*, 2017, 108: 109-114. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.03.010
- 74 Li MX, He H, Ruan ZH, *et al.* Central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer patients with *EGFR* mutations in response to first-line treatment with two *EGFR*-TKIs, gefitinib and erlotinib: a comparative study. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 245. doi: 10.1186/s12885-017-3165-0
- 75 Xu ST, Xi JJ, Zhong WZ, *et al.* The unique spatial-temporal treatment failure patterns of adjuvant gefitinib therapy: A post hoc analysis of the ADJUVANT trial (CTONG 1104). *J Thorac Oncol*, 2019, 14(3): 503-512. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.020
- 76 Matsumura Y, Owada Y, Yamaura T, *et al.* Epidermal growth factor receptor gene mutation as risk factor for recurrence in patients with surgically resected lung adenocarcinoma: a matched-pair analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23(2): 216-222. doi: 10.1093/icvts/ivw116
- 77 Deng C, Zhang Y, Ma Z, *et al.* Prognostic value of epidermal growth factor receptor gene mutation in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(3): 664-674.e667. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.05.099
- 78 Liu LX, Gao SG, He JX, *et al.* Consensus of Chinese thoracic surgery experts on follow-up of non-small cell lung cancer. *Zhongguo Xiong Xue Guan Wai Ke Lin Chuang Za Zhi*, 2021, 28(1): 4-10. [刘伦旭, 高树庚, 何建行, 等. 非小细胞肺癌术后随访中国胸外科专家共识. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(1): 4-10.] doi: 10.7507/1007-4848.202010032
- 79 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 Thorac Oncol*, 2012, 7(7): 1115-1123. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824cbad8
- 80 Wong ML, McMurry TL, Stukenborg GJ, *et al.* Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*, 2016, 102: 108-117. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.002
- 81 Zhang Y, Zheng D, Xie J, *et al.* Development and validation of web-based nomograms to precisely predict conditional risk of site-specific recurrence for patients with completely resected non-small cell lung cancer: A



multiinstitutional study. Chest, 2018, 154(3): 501-511. doi: 10.1016/j.chest.2018.04.040

(收稿: 2021-09-16 修回: 2021-12-01 接受: 2021-12-09)  
(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Liu XP, Li X, Yang F. Pattern of Recurrence and Metastasis after Radical Resection of Non-small Cell Lung Cancer. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2022, 25(1): 26-33. [刘显平, 李晓, 杨帆. 非小细胞肺癌根治性切除术后复发转移模式研究进展. 中国肺癌杂志, 2022, 25(1): 26-33.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.50

## · 消息 ·

### 《中国肺癌杂志》被CSCD（2019-2020年度）收录

2019年5月,由中国科协主管、中国抗癌协会、中国防痨协会和天津医科大学总医院主办的《中国肺癌杂志》继续被中国科学引文数据库(CSCD)2019-2020年度收录为核心期刊(以C标记),至此,《中国肺癌杂志》已经被美国Medline,荷兰SCOPUS,中国统计源目录,北大核心与中科院CSCD数据库全部收录为核心期刊!

中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database, CSCD)创建于1989年,收录我国数学、物理、化学、天文学、地学、生物学、农林科学、医药卫生、工程技术和环境科学等领域出版的中英文科技核心期刊和优秀期刊千余种。中国科学引文数据库内容丰富、结构科学、数据准确。系统除具备一般的检索功能外,还提供新型的索引关系——引文索引,使用该功能,用户可迅速从数百万条引文中查询到某篇科技文献被引用的详细情况,还可以从一篇早期的重要文献或著者姓名入手,检索到一批近期发表的相关文献,对交叉学科和新学科的发展研究具有十分重要的参考价值。中国科学引文数据库还提供了数据链接机制,支持用户获取全文。

中国科学引文数据库具有建库历史最为悠久、专业性强、数据准确规范、检索方式多样、完整、方便等特点,自提供使用以来,深受用户好评,被誉为“中国的SCI”。

2019年-2020年度中国科学引文数据库共收录来源期刊1,230种,其中中国出版的英文期刊229种,中文期刊1,001种。中国科学引文数据库来源期刊分为核心库和扩展库两部分,其中核心库910种,扩展库320种。

中国科学引文数据库来源期刊每两年遴选一次。每次遴选均采用定量与定性相结合的方法,定量数据来自于中国科学引文数据库,定性评价则通过聘请国内专家定性评估对期刊进行评审。定量与定性综合评估结果构成了中国科学引文数据库来源期刊。