

I期高实性占比及实性肺腺癌患者诊断 - 手术时间间隔对患者预后的影响

周 亮, 刘汉群, 赵 策, 王子成, 金翔凤, 矫文捷*

青岛大学附属医院胸外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月23日

摘 要

目的: 探究诊断 - 手术时间间隔对I期部分实性或实性密度结节肺腺癌患者预后的影响, 并分析其与术后病理高危因素之间的关系。方法: 通过回顾性分析2018年6月至2019年6月I期肺腺癌患者的临床数据, 采用RCS方法探究手术间隔时间与生存结果之间的关系, 以RCS图线中拐点为分界, 将患者分为A组($n = 293$)与B组($n = 234$), 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线评估二组差异, 采用倾向性得分匹配后控制变量后重复Kaplan-Meier法绘制生存曲线。通过Wilcoxon秩和检验评估两组手术时间、住院时间及带管时间是否存在差异。采用Logistic回归分析, 探讨诊断 - 手术时间间隔与病理高危因素之间的关联性。结果: 共收集527例临床诊断为I期的肺腺癌患者, RCS图示拐点为8周, 患者复发风险8周后都随诊断 - 手术时间间隔的延长而增加。诊断时间间隔与DFS行单因素COX分析得, 二者之间存在相关($HR, 1.57, 95\% CI, 0.95 \sim 2.59, P = 0.076$)。倾向性得分匹配后可见A组无病生存期及总生存期都强于B组, 且存在统计学意义。诊断 - 手术间隔时间延长会导致脉管癌栓出现的可能性增加($OR 2.35, 95\% CI, 1.01 \sim 5.47, P = 0.048$), 对胸膜侵犯($OR, 1.226, 95\% CI, 0.485 \sim 3.099, P = 0.667$)及气道播散($OR, 1.247, 95\% CI, 0.631 \sim 2.465, P = 0.526$)的出现与否的影响无统计学意义。结论: 诊断 - 手术时间间隔超过8周会导致患者远期预后不良。诊断 - 手术间隔的延长可能会导致脉管癌栓出现, 从而影响患者远期预后。

关键词

肺腺癌, 诊断 - 手术时间间隔, 预后, 病理高危因素

The Effect of Diagnosis-Surgery Interval on the Prognosis of Patients with High Solid Proportion or Solid Stage I Lung Adenocarcinoma

Liang Zhou, Hanqun Liu, Ce Zhao, Zicheng Wang, Xiangfeng Jin, Wenjie Jiao*

*通讯作者。

文章引用: 周亮, 刘汉群, 赵策, 王子成, 金翔凤, 矫文捷. I 期高实性占比及实性肺腺癌患者诊断-手术时间间隔对患者预后的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1642-1653. DOI: 10.12677/acm.2025.1551538

Abstract

Objective: To investigate the impact of the diagnosis-to-surgery interval (DSI) on the prognosis of patients with stage I lung adenocarcinoma presenting as part-solid or solid density nodules and analyze its association with postoperative pathological high-risk factors. **Methods:** By retrospectively analyzing the clinical data of stage I lung adenocarcinoma patients from June 2018 to June 2019, the relationship between the surgery interval and survival outcomes was investigated using the RCS method. Patients were divided into group A (n = 293) and group B (n = 234) based on the inflection point in the RCS graph. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method to assess the differences between the two groups. The Kaplan-Meier method was repeated after propensity score matching to control for variables. The Wilcoxon rank sum test was used to evaluate whether there were differences in the operation time, hospital stay, and tube retention time between the two groups. Logistic regression analysis was used to explore the association between the diagnosis-surgery interval and pathological high-risk factors. **Results:** A total of 527 patients with stage I lung adenocarcinoma were collected. The inflection point in the RCS graph was 8 weeks, and the recurrence risk increased with the extension of the diagnosis-surgery interval after 8 weeks. Univariate COX analysis of the diagnosis-surgery interval and disease-free survival showed a correlation between the two (HR, 1.57, 95% CI, 0.95~2.59, P = 0.076). After propensity score matching, it was observed that the disease-free survival and overall survival of group A were better than those of group B. An extended diagnosis-surgery interval increased the possibility of vascular tumor thrombus (OR 2.35, 95% CI, 1.01~5.47, P = 0.048), but had no statistically significant impact on the occurrence of pleural invasion (OR, 1.226, 95% CI, 0.485~3.099, P = 0.667) or airway dissemination (OR, 1.247, 95% CI, 0.631~2.465, P = 0.526). **Conclusion:** A diagnosis-surgery interval exceeding 8 weeks may lead to poor long-term prognosis in patients. An extended diagnosis-surgery interval may increase the occurrence of vascular tumor thrombus, which may be the reason for the poor long-term prognosis of patients.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, Diagnosis-to-Surgery Interval, Prognosis, Pathological High-Risk Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，且仍然是世界范围内癌症相关死亡的最常见原因[1]，而在肺癌中，大部分患者为非小细胞肺癌(NSCLC)，而非小细胞肺癌病理类型主要以腺癌为主[2]。因此，如何提升肺腺癌患者预后是广受研究者关注的问题。

肺腺癌的预后受到多种因素的影响，其中包括早期筛查和治疗的及时性。因晚期肺癌患者生存率较低，如何识别出早期肺癌并加以诊治，避免早期肺癌进一步发展成为提高肺腺癌患者预后的重要措施。手术治疗是当前早期 NSCLC 患者首选的治疗方案[3]。随着低剂量计算机断层扫描(LDCT)筛查的推广，

早期肺癌的发现率有所提高,从而降低了肺癌的死亡率[4]。然而,尽管筛查技术不断进步,肺癌的总体死亡率仍然较高,这提示了肺癌患者诊断后选择合适的时机进行治疗同样重要。然而,现有研究中,诊断-手术时间间隔的延长与患者的预后关系并不明确。尽管一些研究报告了延迟手术治疗与死亡率的显著增加有关[5],但另一些研究却发现了相反的结果——延迟治疗与更好的生存率有关[6]。还有一些研究认为诊断-手术时间间隔的延长对患者死亡率与复发率并无影响或具有混杂效应[7]。这一现象可能与诊断-手术时间间隔的定义不同,及纳入的研究对象之间异质性高,结果可能受到患者本身并发症及病情严重程度不同的干扰所致。此外,值得注意的是,即使是相同分期的肺腺癌患者,其预后也会根据其肺结节实性成分占比的不同有较大差别。因此,进一步控制潜在因素,探究诊断-手术时间间隔的延长与患者的预后关系对改善患者预后是十分重要的。本研究中,我们研究对象为 I 期肺非小细胞腺癌中实性占比成分大于 0.5 的患者,研究患者的诊断-手术时间间隔与患者预后的关系,并探究导致患者预后不良的可能因素。

2. 资料与方法

2.1. 患者入组

本研究回顾性分析了 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在青岛大学附属医院确诊为 I 期肺腺癌的手术切除患者。患者入组标准严格遵循《赫尔辛基宣言》,并获得了医院伦理委员会的批准,伦理号为 QYFYWZLL29626。符合以下条件之一的患者被排除在研究队列中:(1) 存在多个结节;(2) CT 显示存在淋巴结转移;(3) 存在其他成分,如鳞状或神经内分泌成分;(4) 手术极端延迟(>6 个月);(5) 转移性肿瘤;(6) 无法找到首次诊断肺癌时影像学资料。最终,符合条件的 527 例 I 期肺腺癌患者被纳入研究队列。随访过程中,详细收集了患者的基本信息及初次检查时的影像学资料,及患者术后病理资料及预后信息,包括性别、年龄、合并症、吸烟史、既往史、手术方式、手术时间、住院时间、带管时间和患者术后复发与生存信息等。所有患者的随访记录通过门诊随访和电话随访的方式进行,随访截止日期设定为 2024 年 05 月 31 日。本研究的主要自变量为诊断与手术之间的时间间隔,具体定义为患者首次影像学诊断为可疑肺癌至手术日期之间的时间。该时间间隔在既往研究中有不同的定义,本研究采用了较为一致的标准,以确保结果的可比性。主要结果指标为患者的总生存期(OS)及无病生存期(DFS),并通过年龄校正查尔森合并症指数(aCCI)评估患者的合并症负担,以便更好地评估患者的预后情况。

2.2. 影像学信息

影像学信息的收集由两名放射科专家进行,他们在评估过程中不知晓患者的临床特征及生存结果。影像特征的记录包括肿瘤的位置、大小、胸膜牵拉、支气管侵犯、血管穿行及肿瘤的分叶、毛刺和空洞等特征。任何评估上的分歧均通过协商一致的方式解决,以确保准确性和可靠性。

2.3. 统计分析

所有数据均采用 SPSS Statistics version 25.0 (IBM Corp. New York, USA)和 R (version 3.5.1, R Development Core Team)进行统计分析。基线特征的描述性统计以均数 $\pm$ 标准差(SD)或中位数(四分位数间距)表示连续变量,以频率或百分比表示分类变量。对于连续变量之间的统计差异,采用 t 检验或单因素方差分析进行评估,而分类变量之间的差异则使用卡方检验或费舍尔精确检验进行分析。所有统计检验均为双侧检验, P 值小于 0.05 被认为具有统计学意义。

对患者预后的分析中,采用限制性立方样条图来探讨手术间隔时间与生存结果之间的关系。为进一步研究患者诊断-手术时间间隔对患者预后的影响,以 RCS 图像中的曲线拐点为截断值,将患者分为

A/B 两组。采用 Kaplan-Meier 生存分析评估不同组别(根据 RCS 图像中曲线的拐点分组)之间的总生存时间与无病生存期的差异。为进一步消除混杂因素的影响,行倾向性得分匹配,卡钳值为 0.2,方式为 1:1 匹配,匹配后再次行 Kaplan-Meier 生存分析比较二组差异。通过 Wilcoxon 秩和检验评估两组手术时间、住院时间及带管时间是否存在差异。采用 Logistic 单因素回归分析,探讨诊断 - 手术时间间隔与病理高危因素之间的关联性,将单因素分析的结果中显著的因素,纳入多因素 Logistic 回归分析中,以检验病理学高危因素出现是否为诊断 - 手术时间间隔延长所致。

3. 结果

3.1. 患者特征

我们在研究队列中共发现 527 例临床诊断为 I 期的肺腺癌患者。患者的详细基线特征结果为表 1。在研究队列中,男性患者共 308 例(58.4%),女性患者 219 例(41.6%),患者的平均年龄为 61.0 岁。平均 BMI 为 24.8。队列中既往有吸烟史的患者为 146 例(27.7%),既往无吸烟史的患者为 381 例(72.3%)。接受肺叶切除术的患者为 431 例(81.8%),接受肺段切除术患者为 67 例(12.7%),接受肺楔形切除术患者为 29 例(5.5%)。绝大多数患者(465 例, 88.2%)接受了胸腔镜手术,此外,接受开放手术患者数为 16 例(3.0%),接受机器人辅助微创手术患者为 46 例(8.7%)。患者的影像学分期中,IA1 期患者数为 66 例(12.5%),IA2 期患者为 219 例(41.6%),IA3 期患者为 169 例(32.1%),IB 期患者为 73 例(13.9%)。患者术后病理分期中,IA1 期患者 42 例(8.0%),IA2 期患者 170 例(32.3%),IA3 期患者 136 例(25.8%),IB 期患者 115 例(21.8%),IIA 期患者 31 例(5.9%),IIB 期患者 31 例(5.9%)。IIIA 期患者 2 例(0.4%)。患者的诊断 - 手术时间间隔中位数为 6.7 周。

Table 1. Baseline characteristics
表 1. 基线特征

变量	总体(n = 527)	A 组(n = 211)	B 组(n = 211)	P
性别, n (%)				0.621
男	219 (41.6)	84 (39.8)	89 (42.2)	
女	308 (58.4)	127 (60.2)	122 (57.8)	
年龄, 平均值 ± 标准差	61.0 ± 9.1	61.3 ± 8.8	60.7 ± 9.3	0.529
BMI, 平均值 ± 标准差	24.8 ± 3.3			0.506
吸烟史, n (%)		159 (75.4)	153 (72.5)	
无	381 (72.3)	52 (24.6)	58 (27.5)	
有	146 (27.7)			0.621
年龄校正查尔森合并症指数, n (%)				0.743
0	15 (2.8)	5 (2.4)	6 (2.8)	
1	43 (8.2)	19 (9)	17 (8.1)	
2	150 (28.5)	57 (27)	61 (28.9)	
3	178 (33.8)	77 (36.5)	73 (34.6)	
4	98 (18.6)	39 (18.5)	40 (19)	
5	29 (5.5)	11 (5.2)	11 (5.2)	
6	11 (2.1)	2 (0.9)	3 (1.4)	

续表

	7	3 (0.6)	1 (0.5)	0 (0)	
术后住院时间(天), 中位数(IQR)		6.0 (5.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	6.0 (5.0, 7.0)	0.192
术后带管时间(天), 中位数(IQR)		4.0 (3.0, 5.0)	3.0 (3.0, 5.0)	4.0 (3.0, 5.0)	0.377
手术持续时间(分钟), 中位数(IQR)		125.0 (104.0, 160.0)	126.0 (104.0, 155.0)	130.0 (105.0, 162.5)	0.865
手术方式, n (%)					0.694
达芬奇手术		46 (8.7)	18 (8.5)	23 (10.9)	
开放手术		16 (3.0)	7 (3.3)	6 (2.8)	
胸腔镜手术		465 (88.2)	186 (88.2)	182 (86.3)	
手术术式, n (%)					0.96
肺段切除术		67 (12.7)	29 (13.7)	28 (13.3)	
肺叶切除术		431 (81.8)	172 (81.5)	174 (82.5)	
楔形切除术		29 (5.5)	10 (4.7)	9 (4.3)	
肿瘤位置, n (%)					0.946
右肺上叶		150 (28.5)	60 (28.4)	63 (29.9)	
右肺下叶		110 (20.9)	45 (21.3)	39 (18.5)	
右肺中叶		48 (9.1)	21 (10)	19 (9)	
左肺上叶		127 (24.1)	50 (23.7)	53 (25.1)	
左肺下叶		92 (17.5)	35 (16.6)	37 (17.5)	
影像学肿瘤分期, n (%)					0.966
IA1		68 (12.9)	26 (12.3)	24 (11.4)	
IA2		224 (42.5)	89 (42.2)	87 (41.2)	
IA3		170 (32.3)	69 (32.7)	70 (33.2)	
IB		65 (12.3)	27 (12.8)	30 (14.2)	
胸膜牵拉征, n (%)					0.74
无		332 (63.0)	192 (91)	190 (90)	
有		195 (37.0)	19 (9)	21 (10)	
支气管充气征, n (%)					1
无		422 (80.1)	209 (99.1)	210 (99.5)	
有		105 (19.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	
血管集束征, n (%)					1
无		470 (89.2)	189 (89.6)	189 (89.6)	
有		57 (10.8)	22 (10.4)	22 (10.4)	
空洞征, n (%)					1
无		473 (89.8)	189 (89.6)	189 (89.6)	
有		54 (10.2)	22 (10.4)	22 (10.4)	

续表

分叶征, n (%)				0.695
无	289 (54.8)	119 (56.4)	115 (54.5)	
有	238 (45.2)	92 (43.6)	96 (45.5)	
毛刺征, n (%)				0.758
无	351 (66.6)	140 (66.4)	137 (64.9)	
有	176 (33.4)	71 (33.6)	74 (35.1)	
病理分期, n (%)				0.556
IA1	42 (8.0)	19 (9)	15 (7.1)	
IA2	170 (32.3)	67 (31.8)	64 (30.3)	
IA3	136 (25.8)	49 (23.2)	64 (30.3)	
IB	134 (25.4)	49 (23.2)	45 (21.3)	
IIA	32 (6.1)	15 (7.1)	10 (4.7)	
IIB	10 (1.9)	11 (5.2)	13 (6.2)	
IIIA	3 (0.6)	1 (0.5)	0 (0)	
胸膜侵犯, n (%)				0.434
无	490 (93.0)	199 (94.3)	195 (92.4)	
有	37 (7.0)	12 (5.7)	16 (7.6)	
气道播散, n (%)				0.885
无	464 (88.0)	184 (87.2)	183 (86.7)	
有	63 (12.0)	27 (12.8)	28 (13.3)	
脉管癌栓, n (%)				0.08
无	502 (95.3)	204 (96.7)	196 (92.9)	
有	25 (4.7)	7 (3.3)	15 (7.1)	

IQR: 四分位数间距。

3.2. 研究队列生存分析

如统计分析部分所述控制混杂因素后，以患者复发风险/死亡风险为纵轴，诊断－手术时间间隔为横轴的限制性立方样条图如图所示(图 1)。如图所示，8 周后随诊断－手术时间间隔延长，患者复发风险升高。

以诊断－手术时间间隔 8 周为界将患者队列分为两组，A 组为诊断－手术时间间隔 0 至 8 周的患者，B 组为诊断时间间隔大于 8 周的患者。患者术后住院时间、术后带管时间及手术持续时间数据为非正态分布，行 Mann-Whitney U 检验，结果如表 2。对 A/B 组行 KM 生存分析可得，无病生存期较 A 组差，其总生存期也明显差于 A 组，K-M 曲线见图 2，然而，其差异无统计学意义。行倾向性得分匹配后 K-M 曲线见图 3，可见 A 组无病生存期及总生存期都优于 B，且具有统计学差异。倾向性得分匹配结果见表 1。为探究这一现象出现的原因，对患者诊断－手术时间间隔与术后病理高危因素行单因素 Logistic 回归，结果见表 3，诊断－手术间隔时间延长会导致脉管癌栓出现的可能性增加，对胸膜侵犯及气道播散的出现与否的影响无统计学意义。对诊断－手术时间间隔与高危因素行多因素 Logistic 回归分析，结果显示诊断－手术时间间隔超过 8 周对脉管癌栓的影响仍具有统计意义。结果见表 4。

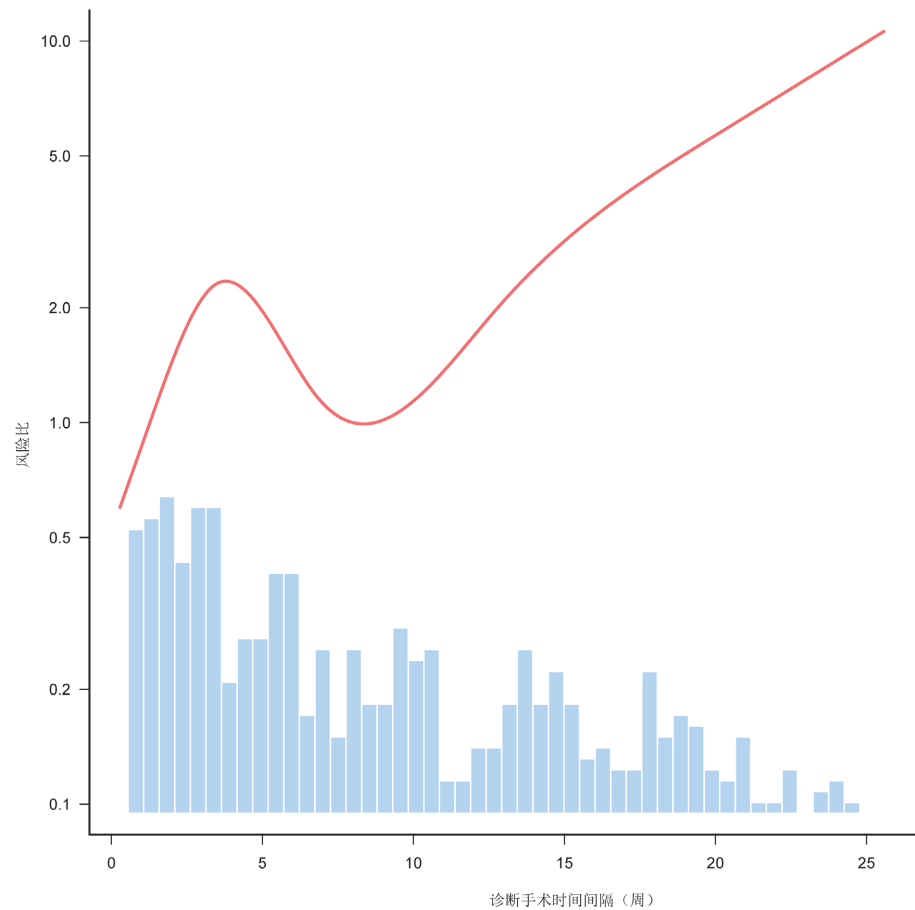


Figure 1. Unrestricted cubic spline plot of the diagnosis-surgery interval and recurrent risk of patient
图 1. 诊断 - 手术时间间隔与患者复发风险的非限制性立方样条图

Table 2. Results of the nonparametric rank-sum test for duration of postoperative hospital stay, postoperative time with tube, and duration of surgery

表 2. 术后住院时间、术后带管时间及手术持续时间非参数秩和检验结果

	术后带管时间(天), 中位数(IQR)	术后住院时间(天), 中位数(IQR)	手术持续时间(分钟), 中位数(IQR)
A 组	4 (3, 5)	6 (5, 7)	125 (100, 150)
B 组	4 (3, 5)	6 (5, 7)	130 (105, 170)
Z 值	-0.006	-1.282	-0.980
P 值	0.995	0.200	0.327

IQR: 四分位数间距。

Table 3. Univariate Logistic regression results of diagnosis-surgery interval and postoperative pathological risk factors

表 3. 诊断 - 手术时间间隔与术后病理高危因素行单因素 Logistic 回归结果

高危因素	OR_95 CI	P 值
胸膜侵犯	1.35 (0.69~2.64)	0.379
气道播散	1 (0.59~1.7)	0.994
脉管癌栓	2.32 (1~5.34)	0.049

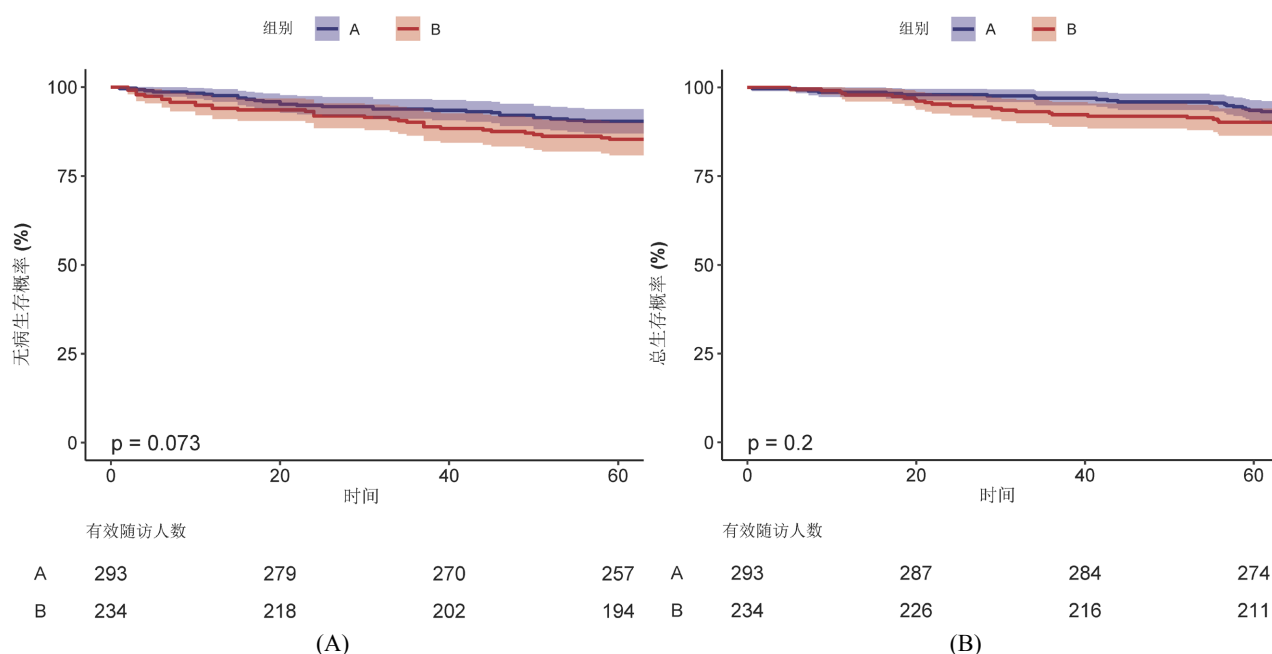
95 CI: 95%置信区间。

Table 4. Results of logistic multivariate analysis**表 4.** logistic 多因素分析结果

高危因素	OR_95 CI	P 值
胸膜侵犯	1.226 (0.485~3.099)	0.667
气道播散	1.247 (0.631~2.465)	0.526
脉管癌栓	2.348 (1.008~5.469)	0.048

4. 讨论

本研究中通过对 527 例患者的研究探讨了高实性占比结节及实性结节 I 期肺腺癌患者诊断 - 手术时间间隔与患者预后的关系。现有的研究中, 研究者对于诊断 - 手术时间间隔对患者预后的影响的研究结论并不一致。这可能因为针对诊断 - 手术之间间隔的研究中, 大多数研究在控制混杂因素方面存在显著局限性。例如存在诊断时间间隔难以以相同的标准量化的问题。不同的研究使用了确认初始诊断的不同

**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves of groups A and B**图 2.** A、B 两组 Kaplan-Meier 生存曲线图

方法, 包括放射学[8]、术前或术中组织学诊断[9]-[11]; 混合放射学和组织学证实[12]或其他诊断测试[13]-[15], 确认初始诊断时间不同, 则即使是同一患者, 其诊断 - 手术时间间隔也可能存在巨大差异[16]。因此, 本研究采用了以患者第一次出现影像学改变的时间为诊断时间点以确认为较客观的诊断 - 手术时间间隔判定标准。因肺腺癌早期多无症状, 较好地避免了因以患者首次症状出现为诊断时间点而带来误差。此外, 若患者在诊断到手术的间隔期间, 出现病情进展导致病理分期, 则以患者术后病理分期分组者, 可能忽略这一部分因等待而病理分期以致生存收益受损的患者。因此以患者第一次出现影像学改变(肺癌可能)的时间为诊断时间点是较客观的诊断 - 手术时间间隔判定标准。

本研究中, 以第 9 版 TNM 分期为标准, TNM 分期升级率 26.9%。患者 T 分期升级率为 41.4%。这与既往研究中 T 分期升级率 28%~46% [17]-[19]相比, 处于相对较高水平。这可能与将 IA 期患者分期

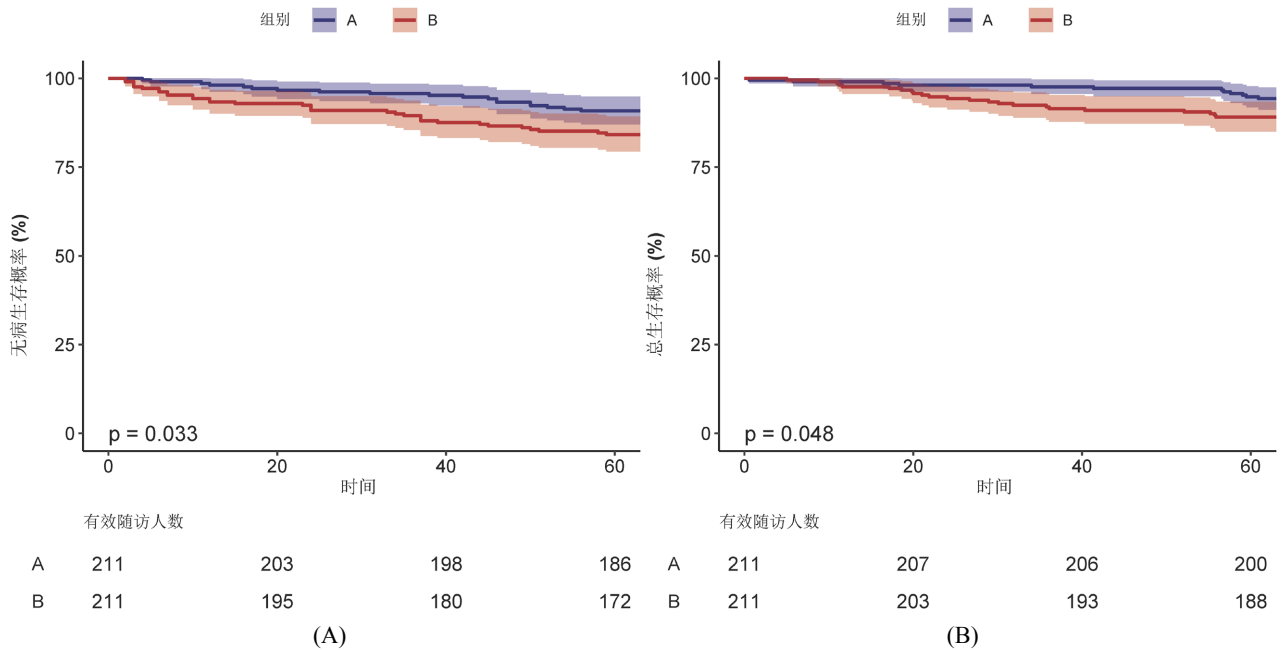


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves of groups A and B after PSM
图 3. 倾向性得分匹配后 A、B 两组 Kaplan-Meier 生存曲线图

细分有关。此外，本研究对象为结节为高实性占比及纯实性的肺腺癌患者，不同密度的结节在生物学行为和生长速度上存在差异，可能会影响手术的时机选择及其对预后的影响[20]-[22]。研究表明，高实性占比结节通常比磨玻璃结节更具侵袭性[23][24]，其体积倍增时间更短，因此等待时间延长对实性占比高的肿瘤影响可能更大，这也是本研究中 T 分期升期率较高的原因之一。既往研究认为，诊断 - 手术间隔时间延长一般影响患者长期预后，对患者短期预后无明显影响[25]，本研究发现，诊断手术时间间隔的延长对患者术后短期内的恢复情况无明显影响，等待时间的延长不会造成患者手术时间的延长，对患者住院时间与术后带管时间也无明显影响。这可能是因为 在 0~180 天的等待时间间隔中，I 期肺腺癌患者病情并未发生巨大进展，肿瘤 T 分期虽存在升期现象，但肿瘤大小增大幅度小，且淋巴结发生在此期间发生转移概率较低，并不会对手术切除范围及术式选择造成较大影响，对患者术后恢复情况无明显改变。

限制性立方样条图不需要对函数的形状作任何假设，能够生成非线性模型，从而更准确地反映自变量与因变量之间的关系[26]。本研究中，采用该方法探讨手术间隔时间与结果之间的关系。将年龄、性别、吸烟状况、年龄校正查尔森合并症指数(aCCI)评分、体重指数(BMI)、肿瘤位置、手术类型及肿瘤分期等潜在混杂因素作为协变量行混杂因素控制后，由 RCS 图线可知，虽然诊断 - 手术时间间隔对患者预后的影响为非线性，但超过 8 周后，随着诊断 - 手术时间间隔的延长，患者复发风险成增加趋势。Kanarek 的研究及 Khorana 研究表明，从诊断到治疗的延迟时间每增加一周，患者长期预后会更差[27][28]，这一结论也支持了本研究的观点。Heiden 在针对美国退役军人中 I 期肺癌患者的诊断 - 手术时间间隔的研究中提出，诊断后应在 12 周内手术，其研究表明，诊断 - 手术时间间隔在 12 周前时，间隔的延长对患者长期预后无不良影响[17]，Banks 的研究认为，该时间窗为 4 周[10]，然而，本研究认为该时间窗可能为 8 周，这可能与本文仅研究对象仅限于 I 期实性占比大于 0.5 的肺腺癌患者，其侵袭性更强有关，这也体现了及时手术治疗对于肺腺癌患者的重要性。这一结果在其他肿瘤的治疗中亦有同样的发现。例如，在结直肠癌，乳腺癌或前列腺癌患者中，过长的诊断 - 手术时间间隔可能导致肿瘤的进展和转移，从而影响患者的预后[29]。然而，我们也需要认识到，诊断 - 手术时间间隔并不是影响肺腺癌患者预后的唯一因素。

其他因素,如患者的年龄、性别、病理类型、肿瘤分期等,也可能对预后产生重要的影响。在制定治疗方案时,需要综合考虑多种因素,以实现个体化的治疗。

肺腺癌患者常见术后病理高危因素包括脉管癌栓、胸膜侵犯、气道播散。本研究中,脉管癌栓在诊断-手术时间间隔较长组(B组)出现概率大于间隔时间较短组。脉管癌栓(Vascular Tumor Thrombus, VTT)是指肿瘤细胞侵入血管系统并形成血栓样结构的现象。在肺非小细胞腺癌中,脉管癌栓的形成与肿瘤的侵袭性和转移能力密切相关。在一项包含脉管癌栓的预后模型研究中,患者5年生存率显著低于无此特征的群体。我们认为,这可能是导致诊断-手术时间间隔较长的患者长期预后不良的原因之一,但这一现象的具体机制,还待进一步研究。

影响患者诊断-手术时间间隔的因素主要分为患者个体因素与医疗机构因素,前者包括患者的年龄、合并症、心理状态以及患者的认知、态度及患者经济状况与得到医疗机会的多少[16]。后者包括不同地区医院的资源配置、手术团队的经验、医疗政策和流程、以及患者在医院的就诊体验[30]。对已确诊患者正确的宣教,可减少患者的恐惧心理,从而减少患者诊断-手术时间间隔。此外,合理的多学科会诊制度能有效帮助患者获得快速而全面的手术准备,从而有利于患者获得更好的预后。

本研究还存在一些不足,首先,本研究为回顾性研究,难以避免存在回忆偏倚,进一步的前瞻性研究可能为探究诊断-手术时间间隔与患者预后的关系提供更高级别的证据支持。其次,本研究为单中心研究,存在选择偏倚可能。在未来,我们计划开展多中心前瞻性研究,以进一步探究诊断-手术时间间隔对患者预后的影响。

5. 结论

对于I期肺腺癌患者,诊断-手术时间间隔超过8周对患者的总生存期及无病生存期都有负面影响。随着等待时间的延长,可能会增加脉管癌栓出现的风险,肿瘤侵袭性增加,导致患者的不良预后。患者经确认诊断后,应结合个人身体素质及合并症,合理选择手术时间,及早行手术治疗。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Wu, L.L. (2020) Association between Number of Dissected Lymph Nodes and Survival in Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **18**, Article No. 322.
- [3] Oncology Society of Chinese Medical Association (2024) [Chinese Medical Association Guideline for Clinical Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (2024 Edition)]. *Chinese Journal of Oncology*, **46**, 805-843.
- [4] de Koning, H.J., *et al.* (2020) Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 503-513.
- [5] Tupper, H.I., Sarovar, V., Banks, K.C., Schmittiel, J.A., Hsu, D.S., Ashiku, S.K., *et al.* (2024) Time to Surgery in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Defining the Optimal Diagnosis-To-Resection Interval to Reduce Mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.11.040>
- [6] Abrao, F.C., de Abreu, I.R.L.B., Rocha, R.O., Munhoz, F.D., Rodrigues, J.H.G. and Batista, B.N. (2018) Interaction between Treatment Delivery Delay and Stage on the Mortality from Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 2813-2819. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.22>
- [7] Barcelos, R.R., Sugarbaker, E., Kennedy, K.F., McAllister, M., Kim, S., Herrera-Zamora, J., *et al.* (2024) Time between Imaging and Surgery Is Not a Risk Factor for Upstaging of Clinical Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **65**, ezae057. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae057>
- [8] Diaconescu, R., Lafond, C. and Whittom, R. (2011) Treatment Delays in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Implications. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**, 1254-1259. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318217b623>
- [9] Tang, A., Ahmad, U., Raja, S., Bribriescio, A.C., Sudarshan, M., Rappaport, J., *et al.* (2021) How Much Delay Matters?

- How Time to Treatment Impacts Overall Survival in Early Stage Lung Cancer. *Annals of Surgery*, **277**, e941-e947. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005307>
- [10] Banks, K.C., Dusendang, J.R., Schmittziel, J.A., Hsu, D.S., Ashiku, S.K., Patel, A.R., *et al.* (2023) Association of Surgical Timing with Outcomes in Early Stage Lung Cancer. *World Journal of Surgery*, **47**, 1323-1332. <https://doi.org/10.1007/s00268-023-06913-w>
- [11] Samson, P., Patel, A., Garrett, T., Crabtree, T., Kreisel, D., Krupnick, A.S., *et al.* (2015) Effects of Delayed Surgical Resection on Short-Term and Long-Term Outcomes in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **99**, 1906-1913. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.02.022>
- [12] Maiga, A.W., Deppen, S.A., Pinkerman, R., Callaway-Lane, C., Massion, P.P., Dittus, R.S., *et al.* (2017) Timeliness of Care and Lung Cancer Tumor-Stage Progression: How Long Can We Wait? *The Annals of Thoracic Surgery*, **104**, 1791-1797. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.06.051>
- [13] Ha, D., Ries, A.L., Montgrain, P., Vaida, F., Sheinkman, S. and Fuster, M.M. (2018) Time to Treatment and Survival in Veterans with Lung Cancer Eligible for Curative Intent Therapy. *Respiratory Medicine*, **141**, 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.005>
- [14] Coughlin, S., Plourde, M., Guidolin, K., Fortin, D., Frechette, E., Malthaner, R., *et al.* (2015) Is It Safe to Wait? The Effect of Surgical Wait Time on Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Canadian Journal of Surgery*, **58**, 414-418. <https://doi.org/10.1503/cjs.007015>
- [15] Gomez, D.R., *et al.* (2015) Time to Treatment as a Quality Metric in Lung Cancer: Staging Studies, Time to Treatment, and Patient Survival. *Radiotherapy and Oncology*, **115**, 257-263.
- [16] Jacobsen, M.M., Silverstein, S.C., Quinn, M., Waterston, L.B., Thomas, C.A., Benneyan, J.C., *et al.* (2017) Timeliness of Access to Lung Cancer Diagnosis and Treatment: A Scoping Literature Review. *Lung Cancer*, **112**, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.011>
- [17] Heiden, B.T., Eaton, D.B., Engelhardt, K.E., Chang, S., Yan, Y., Patel, M.R., *et al.* (2021) Analysis of Delayed Surgical Treatment and Oncologic Outcomes in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Network Open*, **4**, e2111613. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11613>
- [18] McPherson, I., Bradley, N.A., Govindraj, R., Kennedy, E.D., Kirk, A.J.B. and Asif, M. (2020) The Progression of Non-Small Cell Lung Cancer from Diagnosis to Surgery. *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, 1882-1887. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.08.013>
- [19] Stiles, B.M., Servais, E.L., Lee, P.C., Port, J.L., Paul, S. and Altorki, N.K. (2009) POINT: Clinical Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer Determined by Computed Tomography and Positron Emission Tomography Is Frequently Not Pathologic IA Non-Small Cell Lung Cancer: The Problem of Understaging. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **137**, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.045>
- [20] McLaughlin, J.M., Anderson, R.T., Ferketich, A.K., Seiber, E.E., Balkrishnan, R. and Paskett, E.D. (2012) Effect on Survival of Longer Intervals between Confirmed Diagnosis and Treatment Initiation among Low-Income Women with Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 4493-4500. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.39.7695>
- [21] Tang, E., Chen, C., Wu, C.C., Wu, M., Yang, T., Liang, H., *et al.* (2019) Natural History of Persistent Pulmonary Sub-solid Nodules: Long-Term Observation of Different Interval Growth. *Heart, Lung and Circulation*, **28**, 1747-1754. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.015>
- [22] Kuroda, H., Mori, S., Tanaka, H., Yoshida, T., Mizuno, T., Sakakura, N., *et al.* (2017) Prognostic Significance of Combined Radiologic Imaging Modalities for Prognosis of Clinical IA Adenocarcinomas. *Oncotarget*, **9**, 10745-10753. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23395>
- [23] Sakakura, N., Inaba, Y., Yatabe, Y., Mizuno, T., Kuroda, H., Yoshimura, K., *et al.* (2016) Estimation of the Pathological Invasive Size of Pulmonary Adenocarcinoma Using High-Resolution Computed Tomography of the Chest: A Consideration Based on Lung and Mediastinal Window Settings. *Lung Cancer*, **95**, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.02.017>
- [24] Islam, K.M.M., Jiang, X., Anggondowati, T., Lin, G. and Ganti, A.K. (2015) Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **24**, 1079-1085. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0036>
- [25] Han, K., Kim, W., Song, A., Ju, Y.J., Choi, D. and Kim, S. (2021) Is Time-To-Treatment Associated with Higher Mortality in Korean Elderly Lung Cancer Patients? *Health Policy*, **125**, 1047-1053. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2021.06.004>
- [26] Herndon, J.E. and Harrell, F.E. (1995) The Restricted Cubic Spline as Baseline Hazard in the Proportional Hazards Model with Step Function Time-dependent Covariables. *Statistics in Medicine*, **14**, 2119-2129. <https://doi.org/10.1002/sim.4780141906>
- [27] Khorana, A.A., Tullio, K., Elson, P., Pennell, N.A., Grobmyer, S.R., Kalady, M.F., *et al.* (2019) Time to Initial Cancer

-
- Treatment in the United States and Association with Survival over Time: An Observational Study. *PLOS ONE*, **14**, e0213209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213209>
- [28] Kanarek, N.F., Hooker, C.M., Mathieu, L., Tsai, H., Rudin, C.M., Herman, J.G., *et al.* (2014) Survival after Community Diagnosis of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *The American Journal of Medicine*, **127**, 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.023>
- [29] Tørring, M.L., Frydenberg, M., Hansen, R.P., Olesen, F. and Vedsted, P. (2013) Evidence of Increasing Mortality with Longer Diagnostic Intervals for Five Common Cancers: A Cohort Study in Primary Care. *European Journal of Cancer*, **49**, 2187-2198. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.025>
- [30] Singal, G., Miller, P.G., Agarwala, V., Li, G., Kaushik, G., Backenroth, D., *et al.* (2019) Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics with Clinical Outcomes among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinico-genomic Database. *JAMA*, **321**, 1391-1399. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3241>