

310例65岁以上老年人非小细胞肺癌的手术治疗

孙少林¹, 刘铁钦², 王启文¹, 张立新¹, 贾春祎¹

1. 吉林省肿瘤医院胸部肿瘤外二科, 吉林 长春 130012;
2. 中国医科大学附属第一医院胸外科, 辽宁 沈阳 110001

[摘要] **背景与目的:** 随着医疗健康条件的改善, 人类预期寿命不断延长。2012年, 全世界60岁以上的人口已达到8.1亿, 占全世界总人口的11%。全球人口老龄化的进程将不可避免地导致越来越多的老年人被诊断出肺癌, 对这类人群的手术方式仍然存在争议。本文通过研究老年肺癌的临床特点, 了解不同手术方式对老年人肺癌预后的影响。**方法:** 2006—2012年, 共有310例年龄在65岁以上的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者于中国医科大学附属第一医院胸外科及吉林省肿瘤医院胸部肿瘤外二科接受手术治疗。我们对患者的性别、疾病分期、组织学、吸烟状况、吸烟量、手术方法、多学科综合治疗和总生存期等临床资料进行回顾性分析。生存分析采用Kaplan-Meier法和log-rank检验。**结果:** 256例(82.6%)老年患者接受标准的肺叶切除术, 54例(17.4%)患者接受姑息切除术。总体的5年生存率为52.9%。接受不同手术方式(肺叶切除术和姑息切除术)的患者5年生存率相似(60.5% vs 60.8%, $P=0.381$)。性别($P=0.024$)、疾病分期($P=0.028$)、吸烟状态($P=0.034$)和吸烟量($P=0.028$)显著地影响了患者的预后。多变量Cox比例风险分析显示, 吸烟状况是影响肺癌患者预后的独立因素, 相关的风险比为1.660(1.058~2.606, $P=0.028$)。**结论:** 在老年NSCLC患者中, 与肺叶切除术相比, 姑息切除同样可延长患者的生存期。吸烟状况与老年肺癌患者的生存期密切相关。

[关键词] 老年人; 非小细胞肺癌; 吸烟状况; 手术切除

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.05.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)05-0382-05

Surgical treatment for 310 elderly patients with non-small cell lung cancer SUN Shaolin¹, LIU Tieqin², WANG Qiwen¹, ZHANG Lixin¹, JIA Chunyi² (1.The Second Department of Thoracic Surgical Oncology, Jilin Province Tumor Hospital, Changchun Jilin 130012, China; 2.Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang Liaoning 110001, China)

Correspondence to: JIA Chunyi E-mail: jiacy78@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** Life expectancy has continuously improved in recently years with the development of medical level. In 2012, the amount of people who were above 60 years old has reached 810 million and account for 11% of worldwide population. The worldwide population shift towards older ages will inevitably lead to more elderly patients being diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC). It still remains controversial whether sublobar resection is effective in such cases. In order to solve this question, we need to understand the clinical characteristics of these tumors. **Methods:** From 2006 to 2012, a total of 310 patients with NSCLC who were above 65 years old underwent surgical resection in Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University and the Second Department of Thoracic Surgical Oncology, Jilin Province Tumor Hospital. The clinical data were retrospectively analyzed in sex, stage, histology, smoking status, smoking amount, drinking status, surgical approaches, multimodality therapy and overall survival. Survival was analyzed by Kaplan-Meier method and log-rank test. **Results:** There were 256 (82.6%) elderly patients who underwent standard lobectomies and 54 (17.4%) patients who underwent sublobar resections. The overall 5-year survival rate was 52.9%. Patients with different surgical

approaches (lobectomy and sublobar resection) had nearly the same 5-year survival rates (60.5% vs 60.8%, $P=0.381$). The prognosis were significantly influenced by gender ($P=0.024$), stage of disease ($P=0.028$), smoking status ($P=0.034$) and smoking amount ($P=0.028$). The multivariate Cox proportional hazards analysis revealed that the smoking status was associated with the hazard ratio of 1.660 (1.058-2.606; $P=0.028$). **Conclusion:** In elderly NSCLC patients, sublobar resection is considered to be an appropriate treatment in comparison with lobectomy, as this procedure provides an equivalent long-term survival. The survival of elderly patients with lung cancer is closely related to the smoking status.

[Key words] Elderly; Non-small cell lung cancer; Smoking status; Surgical resection

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤，也是癌症死亡的首要病因^[1]。手术治疗被认为是早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的首选治疗^[2]。在过去的10年中，肺叶切除术一直是标准的外科手术方式。姑息切除术(如楔形切除术和肺段切除术)应用于如下患者：I期NSCLC；存在伴发疾病或心肺功能无法耐受肺叶切除^[3]。近年来有文献报道，随着微创外科技术的发展，尤其电视胸腔镜手术的普及，姑息切除术被广泛应用，并且取得了与肺叶切除术相似的长期生存率^[4]。本文旨在探讨影响老年肺癌患者术后的预后因素。

1 资料和方法

1.1 入组标准

选择2006-2012年，于中国医科大学附属第一医院胸外科及吉林省肿瘤医院胸部肿瘤外科接受开胸手术的310例65岁以上的NSCLC患者。患者术前均接受了全面的身体检查，包括肺功能、心电图、核素骨显像、脑部CT、胸部CT及支气管镜检查。

1.2 患者资料

本组患者共310例，男性185例，女性125例，年龄65~84岁，中位年龄69岁。肿瘤组织学类型如下：腺癌184例，鳞状细胞癌116例，大细胞癌9例，腺鳞癌1例。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法

根据手术切除范围，将手术分为肺叶切除术(包括1个肺叶、2个肺叶和全肺切除术)和姑息切除术(包括肺段切除术和楔形切除术)。姑息切除术的适应症包括：肺通气功能重度障碍或慢性肺疾病(肺活量异常、明显肺间质改变或CT提

示严重肺气肿)；心功能不全或心血管疾病史；既往肺部手术史(大于肺叶切除术)或多发肺癌；癌症病史。多学科综合治疗包括化疗、放疗和靶向治疗3种治疗方式单独或联合应用。

1.3.2 诊断

术前未取得病理诊断的患者术中切除的肿瘤行冰冻切片病理检查。术后根据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分期系统(第7版)对肺癌进行分期^[5]。

1.3.3 观察指标

用于回顾性分析的预后因素包括性别、疾病分期、病理结果、吸烟状况、吸烟量、手术方法、多学科综合治疗和总生存期。吸烟量(PY)定义为每天吸烟包数(每包20支)乘以吸烟年数，分为 $PY \leq 20$ 和 $PY > 20$ ，用以量化吸烟数量。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计分析。生存期使用Kaplan-Meier法，数据之间的比较采用log-rank检验。Cox比例风险模型用来确定影响生存的相关变量。中位值显示为95% CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存时间为手术之日起至最近一次随访日期(2013年7月1日)。

2 结果

2.1 总体5年生存率

临床研究结果见表1。共有256例(82.6%)患者行肺叶切除术，54例(17.4%)患者行姑息切除术。接受肺叶切除术的患者与接受姑息切除术的患者的5年生存率相似(60.5% vs 60.8%, $P=0.381$)。全组无严重并发症发生。病理结果、手术方法和多学科综合治疗等预后因素对生存率没有显著影响(表2)。总体5年生存率为52.9%(图1)。

2.2 性别对生存率的影响

女性患者为70.0%，男性患者为45.2%，差异有统计学意义($P=0.024$ ，图2)。

2.3 吸烟对生存率的影响

在310例患者中，161例(51.9%)无吸烟史，149例(48.1%)有吸烟史。不吸烟患者的5年生存率为73.3%，明显高于吸烟患者(50.7%)，差异

有统计学意义($P=0.002$ ，图3)。PY \leq 20和PY $>$ 20的患者总的5年生存率分别为70.6%和43.5% ($P<0.001$)。

2.4 不同病理分期对生存率的影响

I期患者的5年生存率为67.4%，II期和III期分别为64.7%和46.6%，差异有统计学意义($P=0.028$ ，图4)。

表 1 310例老年肺癌患者的临床资料

Tab. 1 The clinical data of 310 elderly patients with lung cancer

Variables	n(%)	Five-year survival rate/%	P value
Total	310	52.9	
Gender			
Female	125(40.3)	70.0	0.024
Male	185(59.7)	45.2	
Cell type			
Adenocarcinoma	184(59.4)	61.8	0.749
Squamous cell carcino	116(37.4)	60.4	
Surgical extent			
Lobectomy	256(82.6)	60.5	0.381
Palliative resection	54(17.4)	60.8	
Comprehensive therapy			
Received	82(26.5)	50.3	0.242
Unreceived	228(73.5)	66.1	
Pathological stage			
Stage I	167(53.9)	67.4	0.028
Stage II	78(25.2)	64.7	
Stage III	65(21.0)	46.6	
Smoking state			
Smoker	149(48.1)	50.7	0.002
Non-smoker	161(51.9)	73.3	
Smoking dosage			
PY \leq 20	199(64.0)	67.9	<0.001
PY $>$ 20	111(36.0)	33.4	

表 2 Cox模型

Tab. 2 Cox model

Variables	Hazard ratio	95%CI	P value
Gender			
Female	0.788	0.485-1.281	0.336
Smoking state			
Smoker	1.660	1.058-2.606	0.028
Drink state			
Drinker	1.328	0.801-2.202	0.271
Comprehensive therapy			
Received	1.199	0.782-1.836	0.405
Surgical extent			
Palliative resection	0.874	0.495-1.544	0.643

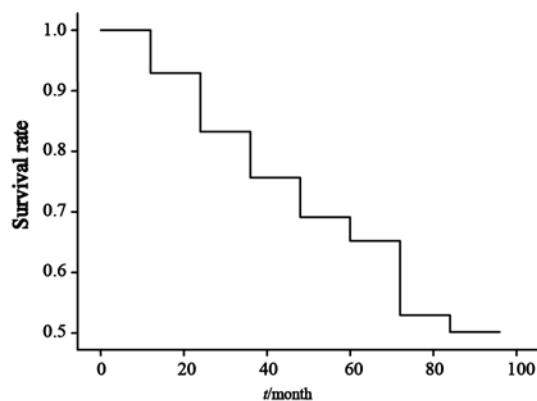


图 1 总体的5年生存率

Fig. 1 Total five-year survival rate

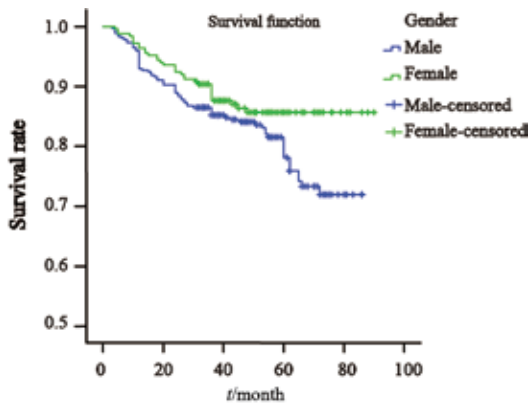


图2 不同性别的生存曲线

Fig. 2 The survival curve between different gender

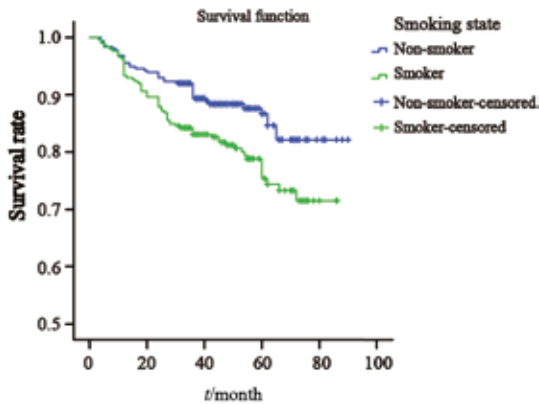


图3 吸烟患者与不吸烟患者的生存曲线

Fig. 3 The survival curve between smoking and non-smoking patients

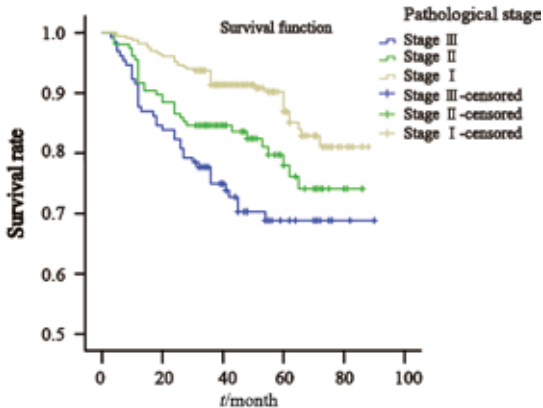


图4 术后不同分期的生存曲线

Fig. 4 The survival curve by stages after surgery

3 讨论

在世界范围内，每年肺癌新发病例约161万，死亡人数约138万，肺癌新发病例数和死

亡病例数均占癌症相关新发病率和死亡率的首位^[6]。随着全球人口老龄化，肺癌患者的中位年龄已经达到70岁以上，年龄超过80岁的患者所占比例不断增加^[7]。老年肺癌患者的数量不断增加，但针对老年肺癌患者的外科治疗方案却仍然存在争议。Ginsberg等^[8]在1995年进行的一项研究表明，早期NSCLC患者(T₁N₀)进行姑息切除术与肺叶切除术相比，有较高的局部复发率和较高的死亡率，因而肺叶切除术应该作为早期NSCLC标准的手术方式。在过去的10年中，肺叶切除结合淋巴结清扫术一直是治疗早期NSCLC标准的外科治疗方案。然而，由于老年患者在心血管系统和呼吸系统上的生理变化，基础疾病的发生机率不断增加，老年肺癌患者围手术期发生危及生命的并发症的风险随之增加，文献报道围手术期死亡率为2.8%~4.0%^[9-12]。有研究表明，行解剖性肺段切除术的患者术后半年肺功能一秒用力呼气容积要优于行肺叶切除术的患者^[13]。Okami等^[4]进行的一项回顾性研究表明，在年龄超过75岁的肺癌患者中，肺叶切除术和姑息切除术的5年生存率差异无统计学意义。本研究也取得了相同的结果。因此，对于一般状态欠佳的老年患者，我们往往不推荐肺叶切除术。相反，姑息切除术如楔形切除术和肺段切除术，对于患者的手术创伤、心肺功能影响和免疫功能的损害均较肺叶切除术减小，降低了围手术期风险，因而能够迅速恢复，一般预后较好。

肺癌患者的预后往往依赖于疾病的分期^[14]，这一点已通过我们的数据得到证明。因此，早发现、早治疗在降低肺癌死亡率方面至关重要。然而，其他影响肺癌患者预后的因素也应加以考虑。其中一个重要的基本因素就是性别。有研究指出，在NSCLC患者中，无论是否接受手术治疗，女性生存期均显著长于男性^[15]。在本组患者中，女性5年生存率亦显著高于男性。与性别有关的一些混杂因素可能会影响肺癌患者的生存期。一个代表性因素即男女之间吸烟习惯的差别。有文献报道，吸烟在肺癌中可能是最坏的预后因素，吸烟习惯引起

的患病率的差异可能会导致两性之间生存结果的显著差异^[16]。香烟烟雾中含有致突变和致癌的化学物质,可能与基因突变的肿瘤抑制基因(如p53)有关。Ishida等^[17]的研究显示,含有p53基因的肿瘤表现出突变的速度增快,这也是PY>20的患者比PY≤20的患者预后差的原因。本研究结果也显示,大量吸烟史是提示预后不好的一个重要临床指标。

当然,本研究也存在一定缺陷。首先这项研究是回顾性的,手术是在选择性人群中进行,故有可能存在数据偏倚和选择性偏倚,可能会影响研究结果。例如,姑息切除组可能由年老或一般状态较差的患者组成,而较年轻的或一般状态好的患者多接受肺叶切除术。其次,姑息切除术与肺叶切除术相比,不能提供详尽的信息(尤其淋巴结转移情况)来进行临床分期。

总之,姑息切除术为老年患者提供了一个与标准肺叶切除相仿的长期生存率。但由于我们的样本量较小,随机的大样本多中心的研究是必要的,以进一步评估不同治疗策略的效果。

[参 考 文 献]

- [1] PIROZYNSKI M. 100 years of lung cancer [J] . *Respir Med*, 2006, 100: 2073-2084.
- [2] CRINÒ L, WEDER W, VAN MEERBEECK J, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): v103-v115.
- [3] SCOTT W J, HOWINGTON J, FEIGENBERG S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines(2nd edition) [J] . *Chest*, 2007, 132(3 Suppl): 234-242.
- [4] OKAMI J, ITO Y, HIGASHIYAMA M, et al. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer [J] . *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5): 1651-1656.
- [5] GOLDSTRAW P, CROWLEY J, CHANSKY K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours [J] . *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8): 706-714.
- [6] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J] . *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.
- [7] BLANCHARD E M, ARNAOUTAKIS K, HESKETH P J. Lung cancer in octogenarians [J] . *J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 909-916.
- [8] GINSBERG R J, RUBINSTEIN L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group [J] . *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(3): 615-623.
- [9] PAGNI S, MCKELVEY A, RIORDAN C, et al. Pulmonary resection for malignancy in the elderly: is age still a risk factor? [J] . *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 14: 40-45.
- [10] BIRIM O, ZUYDENDORP H M, MAAT A P, et al. Lung resection for non-small-cell lung cancer in patients older than 70: mortality, morbidity, and late survival compared with the general population [J] . *Ann Thorac Surg*, 2003, 76: 1796-1801.
- [11] PAGNI S, FEDERICO J A, PONN R B. Pulmonary resection for lung cancer in octogenarians [J] . *Ann Thorac Surg*, 1997, 63: 785-789.
- [12] SHIRVANI S M, JIANG J, CHANG J Y, et al. Lobectomy, Sublobar Resection, and Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly [J] . *JAMA Surg*, 2014, 149(12): 1244-1253.
- [13] 石荣兴, 陈亮, 朱全, 等. 完全胸腔镜下解剖性肺段切除术与肺叶切除术后肺功能的比较 [J] . *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(6): 802-805.
- [14] MOUNTAIN C F. Revisions in the international system for staging lung cancer [J] . *Chest*, 1997, 111(6): 1710-1717.
- [15] OUELLETTE D, DESBIENS G, EMOND C, et al. Lung cancer in women compared with men: stage, treatment, and survival [J] . *Ann Thorac Surg*, 1998, 66(4): 1140-1143.
- [16] GUO N L, TOSUN K, HORN K. Impact and interactions between smoking and traditional prognostic factors in lung cancer progression [J] . *Lung Cancer*, 2009, 66(3): 386-392.
- [17] ISHIDA H, IRIE K, ITOH T, et al. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction [J] . *Cancer*, 1997, 80(6): 1034-1045.

(收稿日期: 2014-09-02 修回日期: 2014-11-15)