

腺癌与其他类型非小细胞肺癌术后临床特点的差异及预后因素分析

田希贵, 刘德森, 汪元玉, 王超

广西医科大学附属肿瘤医院胸外科, 广西 南宁 530021

[摘要] **背景与目的:** 近年来肺腺癌已成为肺癌最常见的病理类型, 且呈逐年上升的趋势。该研究探讨肺腺癌与其他类型非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)术后临床特点的差异及影响其术后预后的因素。**方法:** 选取广西医科大学附属肿瘤医院2005年1月1日—2014年12月31日经手术治疗的NSCLC患者的病历资料, 比较腺癌与其他类型癌临床特点的差异, 并运用log-rank方法及Cox比例风险回归模型分析影响腺癌术后预后的因素。**结果:** 451例腺癌患者中, 男性与女性比例为1.29 : 1, 平均发病年龄为56.02岁, 淋巴结转移率为53.22%(240/451), 中位生存期为44个月; 其与其他类型NSCLC在性别比例($P<0.001$)、平均发病年龄($P=0.039$)、淋巴结转移率($P=0.012$)和中位生存期($P<0.001$)方面差异均有统计学意义。多因素分析显示: PTNM分期($P<0.001$)、性别($P=0.032$)、术前合并糖尿病($P=0.019$)、隆突下淋巴结转移($P=0.013$)、淋巴结转移组数($P<0.001$)、术后化疗($P=0.040$)或靶向治疗($P<0.001$)是影响腺癌术后预后的独立因素。**结论:** 与其他类型NSCLC相比, 腺癌具有女性发病率高、平均发病年龄较低、淋巴结转移率较高和预后较差的特点; PTNM分期、性别、术前合并糖尿病、隆突下淋巴结转移、淋巴结转移组数、术后化疗或靶向治疗是影响其术后预后的重要因素, 可为评估预后提供参考。

[关键词] 肺腺癌; 临床特点; 手术治疗; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.03.011

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)03-0227-06

Postoperative differences in clinical characteristics between adenocarcinoma and other types of non-small cell lung cancer and analysis of prognostic factors of adenocarcinoma treated with surgery

TIAN Xigui, LIU Desen, WANG Yuanyu, WANG Chao (Department of Thoracic Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Correspondence to: LIU Desen E-mail: desenliu57@qq.com

[Abstract] **Background and purpose:** Adenocarcinoma has become the most common histological type of lung cancer in recent years, and there is an increasing trend. This study aimed to investigate postoperative differences in clinical characteristics between adenocarcinoma and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) and prognostic factors of adenocarcinoma treated with surgery, and to provide a reference for the prevention and treatment of lung adenocarcinoma. **Methods:** The medical records of patients with NSCLC treated with surgery were selected from Jan. 2005 to Dec. 2014 at the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University. This study compared the differences in clinical characteristics between adenocarcinoma and other types of NSCLC, and analyzed the influence of prognostic factors of lung adenocarcinoma with log-rank test and COX model. **Results:** With 451 cases of adenocarcinoma, the gender ratio was 1.29 : 1, the average age was 56.02 years old, the lymph node metastasis rate was 53.22% (240/451), and the median survival time was 44 months. There were statistical differences between adenocarcinoma and other types of NSCLC in gender ratio ($P<0.001$), average age ($P=0.039$), lymph node metastasis rate ($P=0.012$), and median survival time ($P<0.001$). In multivariate analysis, PTNM stage ($P<0.001$), gender ($P=0.032$), preoperative diabetes ($P=0.019$), subcarinal lymph node metastasis ($P=0.013$), number of lymph node metastasis ($P<0.001$), postoperative chemotherapy ($P=0.040$) or targeted therapy after surgery ($P<0.001$) were independent prognostic factors. **Conclusion:** Compared with other types of NSCLC, adenocarcinoma showed the characteristics of higher incidence of constituent

ratio in women, lower average age, higher rate of lymph node metastasis and poor prognosis. PTNM stage, gender, pre-operative diabetes, subcarinal lymph node metastasis, number of lymph node metastasis, postoperative chemotherapy or targeted therapy are important influencing factors that can affect the prognosis of adenocarcinoma following the surgical procedure.

[**Key words**] Lung adenocarcinoma; Clinical characteristics; Surgical procedure; Prognosis

目前肺癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤的首位, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~90%, 国内外均报道腺癌已成为肺癌最为常见的病理类型, 近年腺癌在NSCLC中所占比例逐渐上升^[1-2]。本研究回顾性分析广西医科大学附属肿瘤医院经手术治疗的820例患者的病历资料及生存数据, 比较腺癌与其他类型NSCLC临床特点的差异, 并探讨影响肺腺癌预后的因素, 为腺癌的防治提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 病历选择及一般资料

入组标准: ① 病理证实为原发性NSCLC的患者; ② 行根治性手术的患者; ③ 在广西医科大学附属肿瘤医院行肺叶切除并行系统性淋巴结清除术的患者; ④ 临床资料完整的患者。排除标准: ① 经病理证实为继发性NSCLC的患者; ② 行姑息性手术的患者; ③ 未行系统性淋巴结清除术的患者; ④ 临床资料不完整的患者。

广西医科大学附属肿瘤医院2005年1月1日—2014年12月31日收治符合入组标准的患者820例, 其中男性532例, 女性288例, 年龄18~82岁, 平均年龄为57.23岁。腺癌451例, 鳞癌277例, 其他类型癌92例。I期362例, II期160例, III_a期298例。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术方法

所有患者均行肺叶切除及系统性淋巴结清除术, 系统性淋巴结清除术即采取Ishiguro等^[3]相似的手术方式: 右侧肿瘤将第2~4组、7~9组及10~12组淋巴结及周围脂肪组织予以清除; 左侧肿瘤将第4~9组及10~12组淋巴结及周

围脂肪组织予以清除。

1.2.2 化疗方法

术后PTNM分期为II期、III_a期的患者接受化疗。鳞癌化疗方案主要采用顺铂75 mg/m², 第1~3天, 静脉滴注, 联合吉西他滨1 250 mg/m², 第1、8天, 静脉滴注, 或紫杉醇175 mg/m², 第1天, 静脉滴注。腺癌化疗方案主要采用顺铂75 mg/m², 第1~3天, 静脉滴注, 联合培美曲塞500 mg/m², 第1天, 静脉滴注。其他类型癌均采用以铂类为基础的化疗方案予以化疗, 化疗疗程为4~6个周期。

1.2.3 靶向治疗方法

腺癌患者基因检测有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变者根据其病情、经济等因素选择适宜的靶向药物治疗, 厄洛替尼150 mg, 口服, 每天1次; 吉非替尼250 mg, 口服, 每天1次; 埃克替尼125 mg, 口服, 每天3次。直到病情进展或者出现不能耐受的反应。

1.3 诊断

术前未明确诊断者术中对切除的标本行快速冰冻切片病理检查, 所有患者术后PTNM分期均按国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)2009年第七版分期标准(IASLC 2009)进行分期。

1.4 统计学处理

所有临床数据均采用SPSS 16.0统计软件进行统计与分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料比较采用方差分析, 生存率采用Kaplan-Meier法计算, 单因素生存分析运用log-rank方法分析, 多因素生存分析按Cox比例风险回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺腺癌与其他类型肺癌临床特点差异分析

肺腺癌与其他类型NSCLC相比，术后PTNM分期、组织分化及术后治疗情况差异无统计学意义($P>0.05$)。而女性发病构成比、平均发病年龄、淋巴结转移率、中位生存期差异均有统计学意义($P<0.05$ ，表1)。

2.2 肺腺癌术后预后的单因素分析

单因素分析显示，性别、PTNM分期、组

织分化、淋巴结转移组数、隆突下淋巴结转移、术前合并糖尿病、术后化疗或靶向治疗与腺癌预后有关($P<0.05$)；而年龄、吸烟情况、术前合并慢性阻塞性肺疾病或心脑血管病与腺癌预后无明显关系($P>0.05$ ，表2)。

2.3 腺癌术后预后的多因素分析

将各临床因素带入Cox比例风险回归模型进行分析。结果显示，性别、PTNM分期、淋巴结转移组数、隆突下淋巴结转移、术前合并糖尿病、术后化疗或靶向治疗是影响腺癌预后的独立因素(图1，表3)。

表 1 肺腺癌与其他类型肺癌临床特点差异分析

Tab. 1 Analysis of clinical characteristics between adenocarcinoma and other types of NSCLC

Clinical factors	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Others	P value
Gender				0.000
Male	254	208	70	
Female	197	69	22	
Average age/year	56.02	59.36	58.91	0.039
pT stage				0.236
I	185	128	49	
II	91	53	16	
III _a	175	96	27	
Histological differentiation				0.220
Well	95	71	13	
Moderate	246	141	54	
Poor	110	65	25	
Lymph node metastasis	240/451	118/277	40/92	0.012
Median survival time <i>t</i> /month	44	60	59	0.000
Postoperative treatment				0.260
Yes	302	198	68	
No	149	79	24	

表 2 肺腺癌术后预后的单因素分析

Tab 2 Univariate analysis of prognostic factors for adenocarcinoma after surgery

Clinical factors	<i>N</i>	Median survival time <i>t</i> /month	95%CI	<i>P</i> value
Gender				0.000
Male	254	31	24.061-37.939	
Female	197	52	43.738-60.262	
Age/year				0.665
< 60	252	46	37.977-54.023	
≥60	199	40	30.356-49.644	
pT stage				0.000
I	185	84	60.802-107.198	
II	91	44	34.479-53.521	
III _a	175	23	18.967-27.033	
Histological differentiation				0.000
Well	95	76	51.136-100.864	
Moderate	246	40	35.225-44.775	
Poor	110	34	27.291-40.709	
Smoking				0.442
Yes	236	41	30.857-51.143	
No	215	48	40.462-55.538	
Number of lymph node metastasis				0.000
0	211	60	40.168-79.832	
1	121	35	25.272-44.728	
2	61	22	13.886-30.114	
≥3	58	20	12.158-27.842	
Subcarinal lymph node metastasis				0.000
Yes	146	25	22.782-27.218	
No	305	53	46.955-59.045	
Chronic obstructive pulmonary disease				0.201
Yes	93	37	24.182-49.818	
No	358	45	34.238-55.762	
Diabetes				0.015
Yes	70	30	18.989-41.011	
No	381	48	41.878-54.122	
Cardiovascular disease				0.282
Yes	101	38	27.159-48.841	
No	350	45	36.229-53.771	
Postoperative chemotherapy				0.031
Yes	259	46	39.604-52.396	
No	192	33	19.058-46.942	
Postoperative targeted therapy				0.002
Yes	145	60	32.997-87.003	
No	306	38	29.068-46.932	

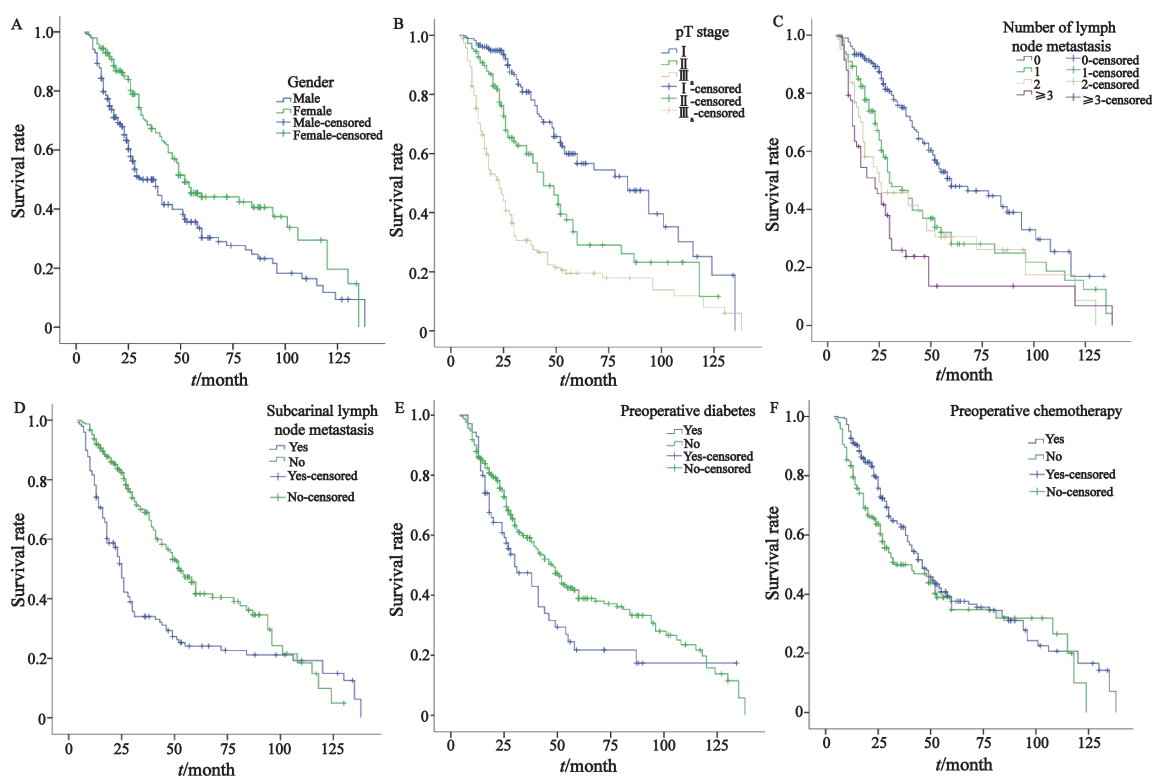


图1 患者总生存期分析

Fig. 1 The analysis of overall survival of the patients

A: Different gender; B: Survival curves by stages after surgery; C: Different number of lymph node metastasis; D: With or without subcarinal lymph node metastasis; E: With or without preoperative diabetes; F: With or without postoperative chemotherapy; G: With or without targeted therapy

表3 肺腺癌术后预后的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of prognostic factors for adenocarcinoma after surgery

Clinical factors	β	Wald	P value	HR(95%CI)
Gender	-0.294	4.581	0.032	0.745(0.569-0.975)
pT stage				
I vs II	0.500	6.851	0.009	1.648(1.134-2.396)
I vs III	1.049	31.648	0.000	2.854(1.981-4.113)
Number of lymph node metastasis				
0 vs 1	0.399	4.125	0.042	0.671(0.456-0.986)
0 vs 2	0.580	9.592	0.002	1.786(1.237-2.578)
0 vs ≥ 3	0.683	13.038	0.000	1.981(1.367-2.870)
Subcarinal lymph node	-0.344	6.155	0.013	0.709(0.540-0.930)
Preoperative diabetes	-0.396	5.507	0.019	0.673(0.484-0.937)
Postoperative chemotherapy	0.284	4.220	0.040	1.328(1.013-1.741)
Postoperative targeted therapy	0.382	7.000	0.008	1.466(1.104-1.945)

3 讨论

本组资料显示，肺腺癌平均发病年龄显著低于肺鳞癌及其他类型肺癌($P < 0.05$)。女性在肺

腺癌发病中所占比例较其他类型NSCLC高。本研究中女性在腺癌中所占比例为43.68%，显著高于女性在鳞癌中所占比例(24.91%)及其他类型癌中所占比例(23.91%， $P < 0.05$)。

腺癌患者共451例，其中240例有不同程度

的淋巴结转移, 淋巴结转移率为53.22%。鳞癌277例, 118例有不同程度的淋巴结转移, 转移率为42.60%。其他类型癌92例, 40例转移, 转移率为43.48%。腺癌淋巴结转移率显著高于鳞癌及其他类型癌($P<0.05$), 与有关报道^[4]相符。可能与不同病理类型肺癌组织学的差异以及腺癌多为周围型肺癌更易于发生淋巴结转移有关, 其原因还有待于深入研究。

目前有文献都报道鳞癌预后优于腺癌^[5], 而其他类型NSCLC相对较少, 其预后报道也相对不多。本研究中腺癌、鳞癌及其他类型癌中位生存期分别为44、60和59个月, 由此可见腺癌预后显著差于其他类型NSCLC($P<0.05$), 考虑原因主要与腺癌为浸润性生长, 易早出现血行及淋巴结转移等有关。

本研究单因素分析显示, 男性与女性的中位生存期差异有统计学意义($P<0.05$), 进一步采用COX多因素分析显示性别是肺腺癌预后的独立因素。这可能与女性体内雌激素水平较男性高、合并并发症少、EGFR基因突变率高有关。

目前国内外公认TNM分期是影响NSCLC预后的最佳指标, 肿瘤分期越早其预后也越好, 分期越晚其预后也就越差。本研究单因素及多因素分析都显示PTNM分期是影响肺腺癌预后的因素, 与国内外的文献报道相符^[6-7]。

本组研究的单因素分析显示腺癌无淋巴结转移时中位生存期为60个月, 淋巴结转移组数为1、2及大于等于3时中位生存时间则分别为35、22和20个月, 经比较差异有统计学意义($P<0.05$)。而多因素分析显示淋巴结转移组数为影响腺癌预后的独立因素, 提示淋巴结转移组数越多预后越差。

本研究单因素分析显示腺癌合并与未合并糖尿病患者中位生存期差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示腺癌合并糖尿病为影响其预后的独立因素, 与文献报道一致^[8]。

目前大多数学者认为术后辅助化疗的目的主要是为了杀死术后局部残留的肿瘤细胞和控制可能存在于全身的微转移, 可降低肿瘤转移

及复发的危险性。本组资料中, 单因素分析显示腺癌术后辅助化疗患者中位生存时间为46个月, 而术后未辅助化疗者中位生存时间为33个月, 差异有统计学意义($P<0.05$)。同时多因素分析提示术后辅助化疗为影响腺癌预后的独立因素。本资料单因素及多因素分析都显示术后靶向治疗是影响腺癌预后的因素, 与有关报道一致^[9]。

综上所述, 与其他类型NSCLC相比, 腺癌具有女性发病构成比较高, 平均发病年龄较低, 淋巴结转移率较高, 预后较差的特点; PTNM分期、性别、术前合并糖尿病、隆突下淋巴结转移、淋巴结转移组数、术后化疗或靶向治疗是影响腺癌术后预后的重要因素, 可为其评估预后提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] 徐佳, 茅乃权, 韦佩坤, 等. 广西肿瘤医院2002年至2011年4 979例肺癌住院病例病态分析 [J]. 现代医学, 2013, 41(2): 102-106.
- [3] ISHIGURO F, MATSUO K, FUKUI T, et al. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: a large-scale retrospective cohort study applying a propensity score [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(4): 1001-1006.
- [4] 田界勇, 魏大中, 马冬春, 等. 非小细胞肺癌淋巴结转移规律分析 [J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(5): 385-388.
- [5] FURAK J, TROJAN I, SZOKE T, et al. Bronchioloalveolar lung cancer: occurrence, surgical treatment and survival [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2003, 23(5): 818-823.
- [6] KAWAGUCHI T, TAKADA M, KUBO A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26 957 patients with NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(5): 620-630.
- [7] 刘薇, 张翠翠, 李凯, 等. 193例特殊类型肺腺癌的临床特征及预后分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(14): 846-850.
- [8] 卢瑜, 方勇, 王青青, 等. 糖尿病与恶性肿瘤关系的回顾性临床研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 2(3): 183-187.
- [9] 张星星, 邓常文, 屈玉兰, 等. 616例肺腺癌患者临床预后因素分析 [J]. 医学研究杂志, 2015, 4(7): 53-56.

(收稿日期: 2016-08-02 修回日期: 2016-11-15)