

32 例晚期及术后复发肺肉瘤样癌患者的治疗及生存分析*

熊伟杰, 张新星, 黄媚娟, 陈柳, 宋玲玲, 薛建新, 王永生, 卢铀[△]

四川大学华西医院 肿瘤中心 胸部肿瘤科 (成都 610041)

【摘要】 目的 探讨Ⅳ期及术后复发肺肉瘤样癌患者经三代化疗药物治疗的疗效及影响预后的因素。**方法** 回顾性分析经病理学确诊的 32 例肺肉瘤样癌患者临床资料, 并对其治疗方案及可能影响预后的因素(性别、年龄、肿瘤部位、大小、术后复发或Ⅳ期、病理类型、吸烟状况)进行统计学分析。**结果** 32 例肺肉瘤样癌患者中初诊Ⅳ期 10 例, 复发或转移肺肉瘤样癌患者 22 例。所有患者均先后接受吉西他滨联合顺铂(GP)或紫杉醇联合顺铂(TP)方案化疗。中位总生存时间(OS)为 14 个月、中位无进展生存时间(PFS)为 5 个月, 客观缓解率 21.9%(7/32)。不同性别、年龄、部位、病理类型、接受 TP 或 GP 方案化疗及吸烟史的患者, OS 差异均无统计学意义。肿瘤直径在 >6 cm 与 ≤6 cm 患者, 中位 OS 分别为 16 个月、12 个月, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。术后复发与Ⅳ期在患者中位 OS 分别为 14 个月、8 个月, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。初次诊断为Ⅳ期和肿瘤直径>6 cm 是独立的不良预后因素。**结论** 在我们的研究中, TP 和 GP 方案化疗对术后复发及Ⅳ期肺肉瘤样癌患者的疗效与其他研究中同期别的非小细胞肺癌近似, 初次诊断为Ⅳ期和肿瘤直径>6 cm 是独立不良预后因素。

【关键词】 肺肉瘤样癌 晚期 复发 治疗 生存分析

Outcomes of Treatment of 32 Cases of Advanced or Relapsed Post-surgery Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma XIONG Wei-jie, ZHANG Xin-xing, HUANG Mei-juan, CHEN Liu, SONG Lin-lin, XUE Jian-xin, WANG Yong-sheng, LU You[△]. Department of Throacic Cancer, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: radyoulu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To determine the efficacy of the third generation chemotherapy agents on relapsed post-surgery and advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC). **Methods** We reviewed the medical records of 32 PSC patients. Their treatment modalities and survival rate, as well as risk factors associated with the survival rate including gender, age, location and size of tumor, relapse, initial diagnosis of stage, pathologic subtypes and smoking history were analysed. **Results** All of the 32 PSC patients received chemotherapy with gemcitabine combined with cisplatin (GP) or paclitaxel combined with cisplatin (TP). They had a median of 14 months overall survive (OS) and 5 months progress-free survive (PFS). The remission rate was 21.9%. An initial stage Ⅳ diagnosis and a larger than 6 cm tumor in diameter were independent factors associated with poor prognosis. **Conclusion** The efficacy of TP and GP chemotherapy on patients with relapsed post-surgery and advanced PSC is comparable with that reported by other researchers. An initial stage Ⅳ diagnosis and a larger than 6 cm tumor in diameter are predictors of poor prognosis.

【Key words】 Pulmonary sarcomatoid carcinomas Advanced Stage Recurrence Treatment Survival analysis

肺肉瘤在肺部恶性肿瘤中较为罕见, 占肺部非小细胞癌肿瘤的 0.1%~0.4%^[1,2]。2004 年新的 WHO 肺肿瘤分类中将肺癌分为鳞状细胞癌、小细胞癌、腺癌、大细胞癌、腺鳞癌、肉瘤样癌、类癌、涎腺型肿瘤 8 个主要类型。定义肉瘤样癌为一类含有肉瘤样成分梭形细胞和(或)巨细胞的低分化非小细胞

肺癌, 包括多形性癌、梭形细胞癌、巨细胞癌、癌肉瘤及肺母细胞瘤等 5 种亚型^[1,3]。目前大多数研究仅针对于术后肺肉瘤样癌患者的生存分析^[4,5], 但临床上很多肺肉瘤样癌患者在初诊时即诊断为Ⅳ期或术后出现复发转移, 针对这些患者的全身治疗方案在过去的研究中少有提及, 仅有少数对于三代药物治疗的小样本报道^[2,6]。目前没有证据支持使用三代化疗药物治疗术后复发或晚期的肺肉瘤样癌。为此, 本研究回顾性分析及探讨Ⅳ期及术后复发的肺肉瘤样癌患者接受三代化疗药物治疗的疗效及影响预

* “十二·五重大新药创制”科技重大专项——恶性肿瘤新药临床评价研究技术平台(No. 2011ZX09302-001)资助

△ 通讯作者, E-mail: radyoulu@hotmail.com

后的因素。

1 资料及方法

1.1 资料收集

收集2006年1月至2012年11月四川大学华西医院初诊为Ⅳ期或行手术治疗后复发的肺肉瘤样癌、并接受一线三代化疗药物治疗的患者的临床、病理、治疗及随访资料。

1.2 肺肉瘤样癌分期标准

参照国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)最新版恶性肿瘤的TNM分期标准(2009年版)进行肺肉瘤样癌分期。

1.3 肿瘤大小测量

按增强CT肺窗测量最大直径。手术后复发患者的肿瘤大小为术前原发灶最大直径,Ⅳ期患者肿瘤大小为初诊时原发灶最大直径。

1.4 生存时间及缓解率的定义

术后复发患者总生存时间(OS)定义为确诊复发到死亡或随访结束;初诊为Ⅳ期患者,OS定义为确诊时间到死亡或随访结束。无进展生存时间(PFS)的计算:术后复发患者PFS为确诊复发到疾病进展或随访结束;初诊为Ⅳ期的患者,PFS为确诊时间到疾病进展或随访结束。肿瘤治疗的疗效评价依照RESIST1.1标准^[7],完全缓解及部分缓解定义为客观缓解。

1.5 统计学方法

患者的生存情况用Kaplan-Meier绘制生存曲线,生存曲线的单因素对比使用log-rank分析;预后因素分析包括性别、年龄、肿瘤部位、大小、术后复发/Ⅳ期、病理类型、吸烟状况,多因素分析使用Cox回归分析。

2 结果

共有32例肺肉瘤样癌患者纳入本研究。中位随访时间4年(随访截止时间2013年7月),随访率100%。

2.1 临床病理特征

本组32例患者中,男性26例,女性6例,男女比为4.3:1。年龄17~71岁,中位年龄56岁,其中≥60岁的患者9例。20例患者有吸烟史。肿瘤位于右肺18例,其中上叶10例,下叶6例,肺门2例。左肺14例,其中上叶8例,下叶6例。中央型15例,周围型17例。肿瘤最大直径2.5~12 cm,中位直径6.1 cm。其中>6 cm 16例,≤6 cm 16例。32例患者的病理诊断为根据手术切除标本、纤维支气管镜和/或经皮肺穿刺病理标本确诊。其中多形性癌8例,梭形细胞癌6例,巨细胞癌5例,癌肉瘤2例,母细胞瘤2例,未分类的肉瘤样癌9例。

2.2 治疗方式

32例肺肉瘤样癌患者中初诊Ⅳ期10例,其中7例行GP方案化疗,3例行TP方案化疗。另22例为复发或转移肺肉瘤样癌患者,初治时分期:Ⅰ期3例、Ⅱ期5例、Ⅲ期14例,均曾行根治性手术治疗,其中9例行术后辅助化疗(2~4周期,中位4周期),复发或转移后重新分期均为Ⅳ期,行挽救性化疗,方案:吉西他滨联合顺铂(GP)6例、紫杉醇联合顺铂(TP)16例。

2.3 生存分析

本组所有患者中位OS为14月,1年OS率54.9%,3年OS率7.8%(图1)。中位PFS为5月,1年PFS率10.2%,3年PFS率5.1%(图2)。

2.4 预后因素分析

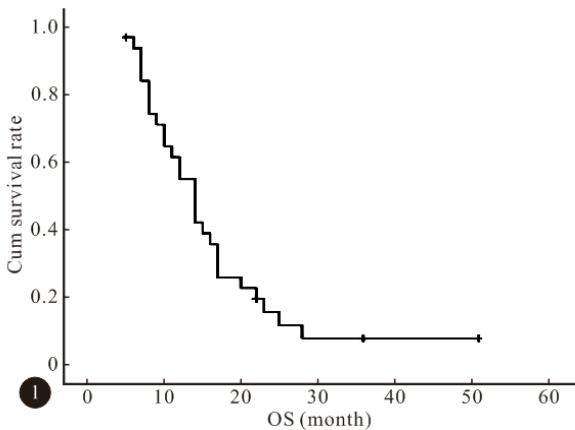


图1 所有患者的总生存分析
Fig 1 OS of all patients (n=32)

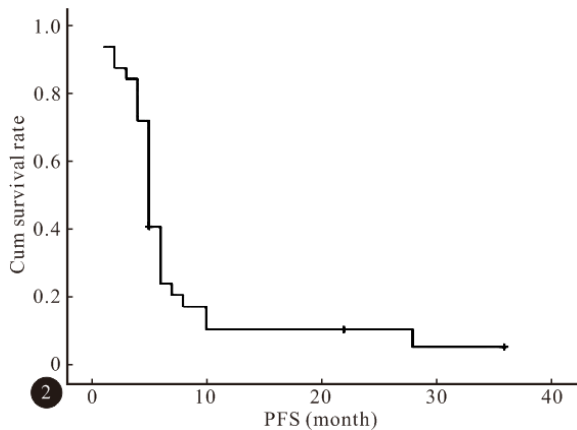


图2 所有患者的无进展生存分析
Fig 2 PFS of all patients (n=32)

纳入分析的预后因素包括性别、年龄、肿瘤部位、大小、术后复发/Ⅳ期、病理类型、化疗方案及吸烟状况。由表 1 可见,没有任何一个因素表现出对 OS 有影响。Cox 回归显示肿瘤大小($P=0.013$, $HR=3.111$, $95\%CI: 1.267\sim7.639$)及分期($P=0.005$, $HR=5.398$, $95\%CI: 1.669\sim17.462$)与预后有关。提示肿瘤直径 >6 cm 及初诊为Ⅳ期是独立的不良预后因素。见图 3、图 4、表 2。

在多因素分析中所有纳入分析的因素在 PFS

表 1 可能影响 OS 的预后因素分析
Table 1 Factors associated with OS

Prognostic factors	<i>n</i>	Median OS (month)	<i>P</i>	1-year survival rate (%)	3-year survival rate (%)
Gender			0.554		
Male	26	14		60.1	10.7
Female	6	17		66.7	0
Age			0.643		
≥60 yr.	9	17		63.5	12.7
<60 yr.	23	14		52.2	5.8
Position			0.808		
Central	15	12		50.0	6.3
Peripheral	17	14		60.0	13.3
Size			0.124		
≤6 cm	16	16		73.3	8.9
>6 cm	16	12		37.6	6.3
Pathology			0.277		
Unclassified	9	8		11.1	11.1
Pleomorphiccarcinoma	8	14		100.0	18.8
Spindlecell carcinoma	6	16		80.0	0
Giantcellcarcinoma	5	12		40.0	0
Carcinosarcoma	2	7		50.0	0
Pulmonaryblastoma	2	8		50.0	0
Stage			0.126		
Relapsed post-surgery	22	14		62	11.9
Ⅳ stage	10	8		40	0
Chemotherapy regimens			0.472		
TP	19	14		53.1	5.9
GP	13	14		57.1	9.5
Smoking			0.814		
No	12	14		58.3	0
Yes	20	14		52.8	15.8

表 2 预后因素的 COX 回归分析

Table 2 COX regression analysis on factors predicting OS

Prognostic factors	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>P</i>	<i>HR</i>	95%CI for <i>HR</i>	
						Lower	Upper
Gender	−0.151	0.809	0.035	0.852	0.860	0.176	4.199
Age	−0.253	0.519	0.237	0.626	0.776	0.280	2.149
Position	−0.090	0.458	0.039	0.844	0.914	0.372	2.243
Size	1.135	0.458	6.134	0.013	3.111	1.267	7.639
Pathology	−0.143	0.174	0.675	0.411	0.867	0.616	1.219
Stage	1.686	0.599	7.923	0.005	5.398	1.669	17.462
Chemotherapy regimens	−1.074	0.553	3.765	0.052	0.342	0.115	1.011
Smoking	−0.412	0.524	0.619	0.432	0.662	0.237	1.849

HR: Hazard ratio

3 讨论

一些研究表明肺癌肉瘤与非小细胞肺癌的生存率相近^[8]。但是也有研究者认为肺肉瘤样癌恶性程

间的差异均无统计学意义,包括在 OS 方面有差异的术后复发或Ⅳ期患者及肿瘤直径。

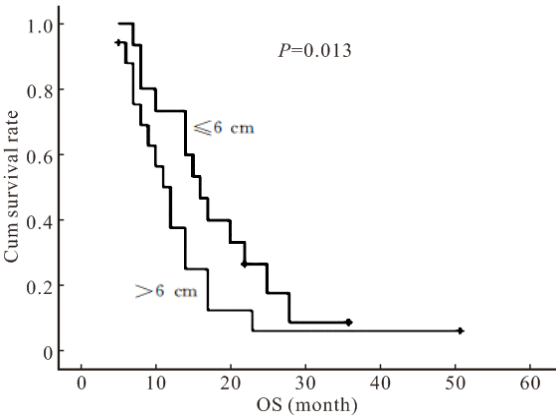


图 3 肿瘤大小与 OS 的关系
Fig 3 Tumor size and OS

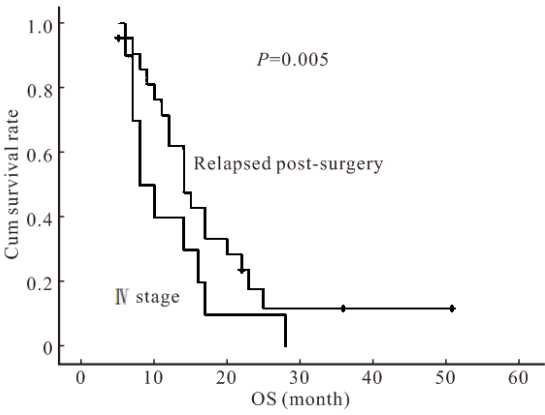


图 4 手术后复发和初诊Ⅳ期患者的 OS
Fig 4 OS presented in relapsed post-surgery and stage Ⅳ pulmonary sarcomatoid carcinoma

度较非小细胞肺癌(NSCLC)高,易出现早期复发转移,术后或Ⅲ期患者生存期较同期别非小细胞肺癌患者短,治疗反应差^[4,9,10]。根据 Martin 等^[4]报告的 63 例肺肉瘤样癌患者的结果,并与同期收治的

NSCLC 进行配对比较,结果显示 NSCLC 患者和肺肉瘤样癌的中位 OS 分别为 79.1 月和 17.4 月,分层分析结果显示Ⅲ期肺肉瘤样癌患者较匹配的 NSCLC 患者生存期显著缩短,中位 OS 分别为 10.3 月和 25.3 月($P=0.006$)。但是该研究只纳入了 3 例Ⅳ期肺肉瘤样癌患者,无法得出Ⅳ期的肺肉瘤样癌患者与同期 NSCLC 患者的生存比较结果。在 Schiller 等^[11]对于晚期非小细胞肺癌一线化疗的临床研究中,晚期肺癌一线化疗方案在疗效方面未见明显差异,OS 为 7.8 个月、PFS 为 3.7 个月,客观缓解率为 19%。本研究结果显示,接受 GP 或 TP 方案化疗,OS、PFS 及疗效方面的差异无统计学意义;在术后复发及Ⅳ期肺肉瘤样癌患者的中位 OS 和 PFS 分别为 14 个月和 5 个月,客观缓解率为 21.9%。这一结果与晚期 NSCLC 在接受三代药物化疗后的生存情况和缓解率相似。

本研究结果还发现术后复发的肺肉瘤样癌患者和Ⅳ期肺肉瘤样癌患者的 OS 分别为 14 个月和 8 个月($P=0.005$),PFS 均为 5 个月。造成这个现象的可能原因包括:术后患者切除了原发灶以后瘤负荷明显下降;术后辅助化疗可能对患者生存状态造成影响,这个结果尚需更多研究进一步证实。在我们的研究中还发现肿瘤直径 >6 cm 是独立的不良预后因素,可能是因为肿瘤直径影响了肿瘤切除成功率,另外较大的肿瘤负荷与较多的循环肿瘤细胞相关^[12],可能导致了较差的预后。不同作者的研究对于肿瘤大小与生存的关系得出了不同的结论。Koss 等^[13]的研究结果与本研究结果相似。徐清华等^[14]的研究结果未得出肿瘤直径与生存预后有差异。肿瘤大小是否影响肺肉瘤样癌患者的生存需要在更大规模的研究中进行进一步的证实。

TP 或 GP 方案化疗对术后复发及Ⅳ期肺肉瘤样癌患者的疗效与同期别的非小细胞肺癌肺癌相当。对于术后复发或晚期的肺肉瘤样癌患者可以考虑使用第三代化疗药物进行全身化疗。同时我们这项研究是一个回顾性研究,样本量小,术后复发这部分患者有 9 例在术后接受了辅助化疗,可能对最后

的生存分析有影响。应对其疗效进行进一步的前瞻性对照研究。

参 考 文 献

1 Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*,2005;40(2):90-97.

2 焦 洋, 白 冲. NP 方案治疗 1 例肺低分化癌伴肉瘤样改变病例报道. *中国肺癌杂志*,2011;14(6):547-549.

3 王国凤, 吕炳建, 来茂德. 肺原发性大细胞癌及肉瘤样癌的病埋特征和鉴别诊断. *临床与实验病理学杂志*,2005;20(4):485-487.

4 Martin LW, Correa AM, Ordonez NG, *et al.* Sarcomatoid carcinoma of the lung: a predictor of poor prognosis. *Ann Thorac Surg*,2007;84(3):973-980.

5 余 辉, 吴一龙, 戎铁华等. 肺癌肉瘤 14 例临床分析. *癌症*,2000;19(10):909-911.

6 蒋 明, 曹 丹, 杨 雨等. 肺肉瘤样癌 14 例临床分析. *中国肺癌杂志*,2006;9(6):547-549.

7 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*,2009;45(2):228-247.

8 徐志龙, 丁嘉安, 石美鑫等. 肺部罕见恶性肿瘤—癌肉瘤:附 15 例临床分析. *中华肿瘤杂志*,1996;18(2):119-122.

9 Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, *et al.* Review article: pulmonary sarcomatoid carcinomas;a practical overview. *Int J Surg Pathol*,2010;18(2):103-120.

10 Kaira K, Horie Y, Ayabe E, *et al.* Pulmonary pleomorphic carcinoma;a clinicopathological study including EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*,2010;5(4):460-465.

11 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*,2002;346(2):92-98.

12 刘俊宁, 张 帅, 于 雁. 循环肿瘤细胞在肺癌中的研究. *国际肿瘤学杂志*,2013;40(010):772-774.

13 Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA, *et al.* Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol*,1999;23(12):1514-1526.

14 徐清华, 周彩存, 倪 健等. 48 例肺癌肉瘤临床特征及预后分析. *中国肺癌杂志*,2007;10(2):148-151.

(2013 - 11 - 06 收稿,2013 - 12 - 17 修回)

编辑 沈 进