

多原发肺癌临床特点及预后分析

郎 杉, 孙军平, 王 娟, 张明月, 奥 婷, 汪建新

解放军总医院 呼吸科, 北京 100853

摘要:目的 总结多原发肺癌(multiple primary lung cancer, MPLC)的临床特点并进行预后分析。方法 参照 Martini-Melamed 诊断标准, 回顾性分析 2000 年 1 月 - 2014 年 12 月我院收治的 25 例具有完整临床和随访资料的不同组织类型 MPLC 临床特点, Cox 多因素回归模型分析影响患者预后的因素。结果 25 例中双原发肺癌 23 例, 三原发肺癌 2 例; 发病年龄为 36 ~ 82 岁, 中位年龄 64 岁。25 例 MPLC 的临床特征是癌灶最常见于右肺上叶(34.6%, 18/52); 52 个癌灶中组织类型以腺癌最常见(44.2%, 23/52), 其次是鳞癌(28.8%, 15/52); 表现为原发肺癌的影像特点, 无肺门淋巴结及远处转移。MPLC 术后 3 年生存率为 91.8%(23 例), 5 年生存率 48.8%(13 例), 中位生存时间 58 个月。Cox 回归分析显示, 吸烟($HR=4.118$, $P=0.015$)、Ki-67 高表达($HR=0.258$, $P=0.013$)与 MPLC 预后差密切相关。结论 本组 MPLC 以右肺上叶居多, 病理类型以腺癌为主并具有原发肺癌的影像特点, 早期手术治疗可获得较理想的预后。

关键词: 肺肿瘤; 肿瘤, 多原发性; 总生存期

中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)05-0421-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.05.004

网络出版时间: 2016-02-26 11:10:59 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160226.1110.002.html

Clinical characteristics and prognosis of patients with multiple primary lung cancer

LANG Shan, SUN Junping, WANG Juan, ZHANG Mingyue, AO Ting, WANG Jianxin

Department of Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Jianxin. Email: wangjx301@126.com

Abstract: Objective To summarize the clinical features of multiple primary lung cancer (MPLC) and analyze the factors affecting its survival. **Methods** According to Martini-Melamed criteria, complete clinical data and follow-up data of 25 MPLC patients with different histological types from January 2000 to December 2014 in our hospital were retrospectively analyzed. The Cox regression model was adopted to analyze the prognostic factors. **Results** Of the 25 MPLC patients, 23 cases were double primary lung cancer and 2 patients were triple primary lung cancer. The age ranged from 36 to 82 years with the median age of 64 years. The common clinical feature of the 25 patients was lesions arising frequently from right upper lobe (34.6%, 18/52). The main pathological types of 52 lesions was adenocarcinoma (44.2%, 23/52), followed by squamous carcinoma (28.8%, 15/52); the lesions of MPLC showed the imaging features of typical primary lung cancer without signs of hilum lymphatic metastasis and distant metastasis. The 3-year and 5-year survival rate of MPLC patients undergoing surgery was 91.8% (23 cases) and 48.8% (13 cases) respectively, and the median survival time was 58 months. Cox Regression analysis indicated that smoking ($HR=4.118$, $P=0.015$), Ki-67 high expression ($HR=0.258$, $P=0.013$) were significantly correlated with poor prognosis of MPLC. **Conclusion** The lesions of MPLC predominantly occur in right superior lobe and adenocarcinoma is the main pathological type with all these lesions having the malignant characteristics of primary lung cancer. Early radical resection can contribute to better prognosis.

Keywords: lung neoplasms; neoplasms, multiple primary; overall survival

在恶性肿瘤中, 肺癌的发病率和死亡率居首位^[1]。近年来, 随着肺癌诊断水平的提高及肺癌患者生存期的延长, 多原发肺癌(multiple primary lung cancers, MPLC)的检出率逐渐增高, 国外文献报道其占肺癌的 0.7% ~ 15%^[2]。MPLC 是指在同一患者肺内同时或先后发生 ≥ 2 个的原发性恶性肿

瘤, 根据肿瘤发生时间可将 MPLC 分为同时性和异时性, 同时性 MPLC(synchronous MPLC, SMPLC)肿瘤发生时间间隔不超过 6 个月, 超过 6 个月者为异时性 MPLC(metachronous MPLC, MMPLC)^[3]。本研究回顾性分析我院收治的 25 例具有完整临床和随访资料的不同组织类型 MPLC 患者, 总结其临床特征并进行预后因素分析, 以期对 MPLC 的诊治提供线索。

资料和方法

1 资料 我院 2000 年 1 月 - 2014 年 12 月收治的 25 例具有完整临床和随访资料的不同组织类型 MPLC 患者, 年龄为 36 ~ 82 岁, 中位年龄 64 岁,

收稿日期: 2015-11-30

基金项目: 国家科技重大专项(2015ZX09J15105-004)

Supported by the National Key Science and Technology Projects of China (2015ZX09J15105-004)

作者简介: 郎杉, 女, 硕士, 医师。研究方向: 呼吸系统疾病。

Email: langshan0703@foxmail.com

通信作者: 汪建新, 男, 博士, 主任医师, 教授。Email: wangjx301

@126.com

其中男性 21 例, 女性 4 例。25 例均通过术后病理确诊, 末次随访时间为 2015 年 9 月 1 日。

2 诊断标准 参照 Martini-Melamed 标准^[4], SMPLC 诊断: 1) 病灶部位不同, 且相互独立; 2) 组织学类型不同; 3) 组织学类型相同, 但位于不同的肺段、肺叶或双侧肺, 由不同的原位癌起源, 共同的淋巴引流部位无肿瘤, 确立诊断时无肺外转移。

MMPLC 诊断: 1) 组织学类型不同; 2) 组织学类型相同时, 无瘤间期至少 2 年, 或起源于不同的原位癌, 或再发原发癌位于不同肺叶/不同侧肺时共同的淋巴引流部位无肿瘤, 确立诊断时无肺外转移。

3 方法 回顾性分析患者的临床资料, 并对患者进行电话随访, 了解生存状态、后续治疗情况及死亡原因。依据 Ki-67 阳性细胞占肿瘤细胞百分比将 MPLC 分为高表达组与低表达组, 临界值为 50%^[5-6]。总生存 (overall survival, OS) 期是指末次手术日期至肺癌相关死亡或末次随访的时间, 中位生存时间即生存率为 50% 时所对应的生存时间。

4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计数资料以例数 (百分率) 表示; 计量资料以中位数表示。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验行单因素分析, 将有统计学意义的各项因素纳入 Cox 回归模型, 对影响预后的因素行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 MPLC 临床特征 25 例中双原发肺癌 23 例, 三原发 2 例, 共 52 个病灶。SMPLC 15 例, MMPLC 10 例。男性 21 例, 女性 4 例, 男性的发病人数明显多于女性。发病年龄为 36 ~ 82 岁, 中位年龄 64 岁。其中吸烟者 14 例, 且均为男性。将 30 mm 作为肿瘤最大直径的分界点, 其中最大直径 ≤ 30 mm 13 例, > 30 mm 12 例。SMPLC 病灶大部分位于同侧不同的肺叶 (10/15, 66.7%), MMPLC 病灶主要位于两侧肺 (9/10, 90%); 在 52 个病灶中, 左肺上叶 11 个, 左肺下叶 12 个, 右肺上叶 18 个, 右肺中叶 3 个, 右肺下叶 8 个, 癌灶右肺上叶占比最高 (34.6%, 18/52)。22 例患者 TNM 分期为 I ~ II 期, 2 例为 III 期, 1 例为 IV 期。见表 1。

2 影像表现 所有患者在手术前均行胸部 X 线和 CT 辅助检查, 其中 11 例在治疗过程中行 PET-CT, 14 例行头颅 CT/MRI 及放射性核素骨扫描排除肺癌远处转移。25 例影像表现均为原发肺癌的恶性征象, 包括分叶、毛刺、血管集束征、胸膜凹陷、支气管充气征等。见图 1。

3 病理结果 根据 2015 年 WHO 肺组织学分类标准, 本组 52 个病灶中腺癌最常见 (44.2%, 23/52), 其次是鳞癌 (28.8%, 15/52) (图 2)。免疫组化结果显示 25 例 MPLC 中 8 例 (32%, 8/25) Ki-67 高表达, 17 例 (68%, 17/25) Ki-67 低表达。

表 1 25 例 MPLC 患者的临床特点及与总生存期的关系
Tab. 1 Relationship between clinical characteristics and overall survival of 25 MPLC patients (n=25)

Variable	n (%)	Median OS (months)	P
Gender			0.668
Male	21(84)	58	
Female	4(16)	61	
Age (yrs)			0.708
≤ 60	8(32)	62	
> 60	17(68)	51	
Smoking			0.006
Ever-smoker	14(56)	51	
Never-smoker	11(44)	74	
Largest size			0.007
≤ 30 mm	13(52)	56	
> 30 mm	12(48)	86	
Location of lesion			0.719
Same lobe	2(8)	35	
Ipsilateral different lobes	11(44)	57	
Bilateral lobes	12(48)	79	
Time of occurrence			0.795
Synchronous	15(60)	61	
Metachronous	10(40)	58	
TNM stage			0.021
I - II	22(88)	61	
III - IV	3(12)	46	
Ki-67			0.016
$\leq 50\%$	17(68)	66	
$> 50\%$	8(32)	51	

表 2 25 例 MPLC 患者预后的多因素分析
Tab. 2 Cox regression analysis of prognostic factors in 25 MPLC patients

Characteristics	RR (95% CI)	P
Smoking	4.118(1.444-15.332)	0.015
Largest dimension of tumor size	2.948(0.801-8.626)	0.068
TNM stage	1.319(0.790-11.625)	0.827
Ki-67	0.258(0.091-0.730)	0.013

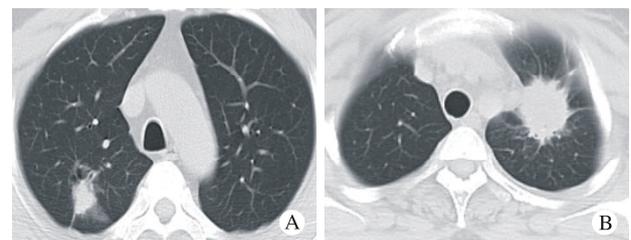


图 1 MPLC 胸部 CT 表现

Fig. 1 Presentation of MPLC on chest CT

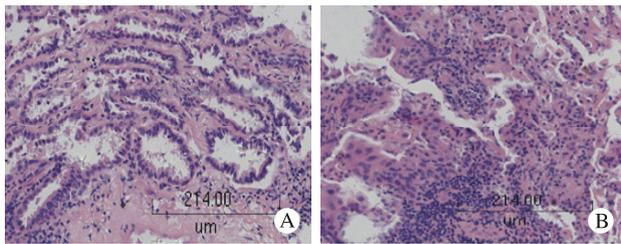


图 2 患者,男,64岁,病理结果显示右肺上叶腺癌(A)左肺下叶鳞癌(B)($\times 100$)

Fig.2 The patient was a 64 years old man. Pathological results demonstrated adenocarcinoma in right upper lobe (A) and squamous carcinoma in left lower lobe (B) ($\times 100$)

4 治疗 本组 25 例均有手术指征,手术切除原则为病灶位于单侧肺者 1 次手术同时切除,双侧肺者先切除 1 侧肺内病灶,择期切除对侧病灶。根据影像学及病理结果,15 例行肺叶切除术,7 例行肺叶切除联合化疗,2 例行肺叶切除联合化疗及放疗,1 例行肺叶切除联合靶向治疗。

5 预后 患者中位随访时间为 57(10 ~ 130)个月,至末次随访时 20 例死亡、5 例生存。术后 3 年生存率为 91.8%(23 例),5 年生存率为 48.8%(13 例),总体中位生存时间为 58 个月,95% CI 为 50 ~ 65。单因素分析显示,不吸烟者的生存期明显长于吸烟者 ($P=0.006$),肿瘤最大直径 > 30 mm 者生存期长于 ≤ 30 mm 者 ($P=0.007$),肺癌 TNM 分期 I ~ II 期者生存期长于 III ~ IV 期者 ($P=0.021$),Ki-67 低表达者生存期长于高表达者 ($P=0.016$)。性别、年龄、肿瘤数目、肿瘤部位对 MPLC 患者的生存期无影响 ($P > 0.05$),见表 1。Cox 回归分析显示,吸烟状况 ($HR=4.118$, $P=0.015$)、Ki-67 表达 ($HR=0.258$, $P=0.013$) 是影响 MPLC 预后的独立危险因素,见表 2。根据上述危险因素做生存曲线,结果显示吸烟史阳性、Ki-67 高表达患者预后差。见图 3、图 4。

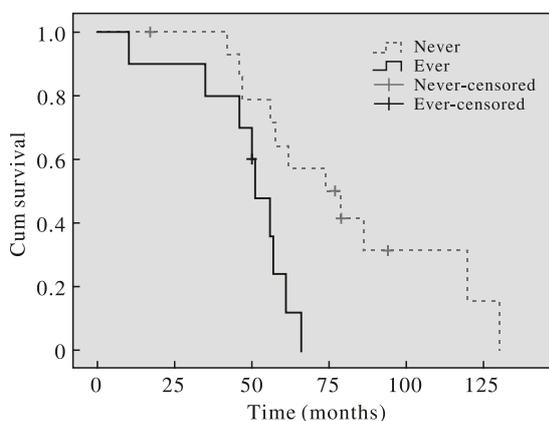


图 3 吸烟者和不吸烟者 MPLC 患者生存曲线的比较

Fig.3 Survival curves of smoking and never-smoking MPLC patients. Never-smokers showed a statistically significant improvement in OS than ever-smokers ($P=0.006$)

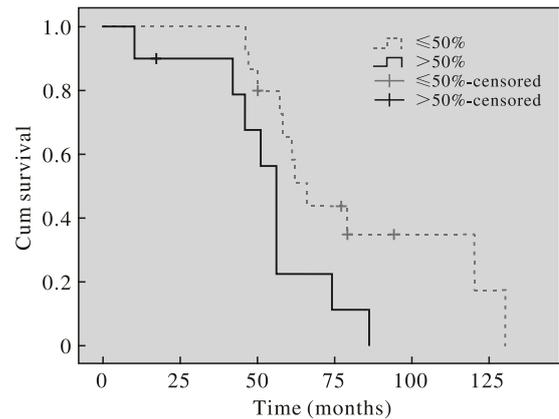


图 4 Ki-67 低表达和高表达组 MPLC 患者生存曲线

Fig.4 Survival curves of MPLC patients with low and high expressions of Ki-67. Ki-67 high expression patients demonstrated significantly lower OS rate than Ki-67 low expression patients ($P=0.016$)

讨论

近年来, MPLC 的发病率明显上升,但目前还没有统一的诊断标准,多数研究仍参照 Martini-Melamed 诊断标准,该标准强调各病灶具有不同的病理形态特征。2003 年美国胸科医师协会提出了新的 MPLC 诊断标准,并于 2007 年和 2013 年做出更新,该标准提出可采用特异的分子标记物或基因点突变分析分子遗传学特征,也可通过肺腺癌组织学亚型加以鉴别,强调 MPLC 的诊断应综合考虑临床表现、影像特征、病理类型和分子遗传学特征等^[7]。

本研究总结我院收治的 25 例 MPLC 患者临床资料并进行分析,发现 MPLC 患者共同的临床特征:1) 癌灶最常见于右肺上叶,与 Kaneda 等^[8]的报道一致;2) 组织学分类以腺癌最常见,其次是鳞癌;3) MPLC 表现为原发性肺癌的影像学特点,无肺门淋巴结及远处转移;4) 吸烟、Ki-67 阳性率 $> 50\%$ 与 MPLC 患者预后差呈正相关。El Ghissassi 等^[9]研究表明, MPLC 患者的吸烟率高于单发肺癌者,而初次诊断肺癌后两年内戒烟的患者发生 MMPLC 的风险明显降低,因此对 MPLC 应采取积极的戒烟措施。

影像学表现对 MPLC 的诊断具有重要价值, MPLC 的结节阴影多具有原发性肺癌的特点:单发,大多呈孤立圆形或类圆形结节状阴影,可有分叶和毛刺征,边缘不光整、密度不均匀,常伴支气管狭窄或肺不张。而肺转移癌常为多发球形阴影,无分叶及毛刺征,边缘光滑,密度均匀,很少产生肺叶或肺段不张。本研究纳入的 25 例影像学表现均为原发性肺癌的特点,提示影像表现可作为

MPLC 患者早期诊断的一个依据。

本研究病理结果表明, MPLC 以肺腺癌最常见, 因此可利用分子生物学指标进行诊断, 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因、p53 基因等。Takuwa 等^[10]通过检测 EGFR 基因突变情况, 将临床诊断为肺癌转移的患者重新定义为 MPLC。Yamamoto 等^[11]对目前报道的病理类型为小细胞肺癌-腺癌患者进行分析, 认为病理类型为小细胞-腺癌患者应进行 EGFR 基因的检测。相对于病理类型无小细胞肺癌的患者, 包含小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变率高^[12]。Ono 等^[13]通过联合检测 4 个癌症相关蛋白 (p53、p16、p27 和 c-erbB-2) 在 50 例组织学类型相同的 MPLC、20 例肺内转移及 30 例淋巴结转移患者中的表达情况区分 MPLC 与肺癌转移。但是由于缺乏大样本的流行病学证据及实验条件等的限制, 分子生物学指标目前在临床上应用较少。

手术治疗是 MPLC 首选的治疗措施^[14]。手术方式需根据 TNM 分期和患者肺功能储备等选择。本研究纳入的 25 例均行手术治疗, 术后 10 例根据病情辅以化疗、放疗或靶向治疗。根据 Kocaturk 等^[15]研究, 手术切除能降低患者的病死率/死亡率, 延长生存时间, 对肺储备功能有限的患者宜采用肺段或肺叶切除术。目前认为分期 T4 及 M1 的患者无手术指征。但根据 Jung 等^[16]的研究, SMPLC 患者采取积极手术治疗结合淋巴结清扫术较分期为 III B 期或 IV 期单发肺癌患者预后好。因此对 MPLC 应争取行根治性手术而不应视为肺癌转移采取姑息性治疗。对不能耐受手术的患者, Dupuy 等^[17]和 Chang 等^[18]的研究认为, 射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 及立体定向放疗 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR) 能够延长患者的生存时间, 并较传统放疗不良反应少, 可作为一种安全有效的治疗选择。

目前, TNM 分期系统并不能正确地反映 MPLC 患者的生存和预后。本研究结果显示, TNM 分期不同的患者, 总生存期有统计学差异 ($P=0.021$)。MPLC 患者的预后明显较肺内转移患者好^[19], Takamochi 等^[20]研究表明 MPLC 5 年生存率高达 77.3%; 但一些研究认为即使是早期 MPLC 患者, 5 年生存率仅为 0~44%, 预后差异大的原因可能是由于肿瘤的生物表现不同^[7]。细胞的增殖速率已被证实是一些肿瘤的预后标志, 而 Ki-67 是细胞增殖的标记物, 其表达于所有活动的细胞周期 (G1、S、G2 和

M 期) 中, 而在 G0 期不表达^[6], 是应用较广的判断肿瘤细胞增殖活性的指标。高表达的 Ki-67 抗原与多种肿瘤的预后不良密切相关, 如肺癌、乳腺癌等^[21-22]。Ahn 等^[23]对 116 例行手术切除的非小细胞肺癌患者进行生存分析, 发现 Ki-67 高表达患者无病生存期明显缩短。本研究发现, Ki-67 低表达患者生存期要长于 Ki-67 高表达患者, 提示 Ki-67 可作为 MPLC 预后的一个指标。

MPLC 易被误诊为肺癌转移而延误治疗, 因此提高对 MPLC 的认识有重要的临床意义。综合考虑患者的临床特征和影像病理结果可提高 MPLC 早期诊断的准确率, 手术是 MPLC 首选的治疗措施, 对于不能手术的病灶, 可行化疗、放疗、SABR、RFA 及分子靶向治疗等。MPLC 患者 5 年生存率差异较大, Ki-67 可作为评价患者预后的一个指标。大样本量的调查和随访对进一步明确 MPLC 的诊断、治疗及预后具有重要意义。

参考文献

- Kim SW, Kong KA, Kim DY, et al. Multiple primary cancers involving lung cancer at a single tertiary hospital: Clinical features and prognosis [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6 (2): 159-165.
- Shen C, Wang X, Tian L, et al. "Different trend" in multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis [J]. *Eur J Med Res*, 2015, 20: 17.
- Luo W, Zhou P, Li W. Advances in Diagnosis and Treatment of Multiple Primary Lung Cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18 (10): 640-643.
- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 70 (4): 606-612.
- Warth A, Cortis J, Soltermann A, et al. Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: a critical reappraisal of its prognostic role [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111 (6): 1222-1229.
- Wen S, Zhou W, Li CM, et al. Ki-67 as a prognostic marker in early-stage non-small cell lung cancer in Asian patients: a meta-analysis of published studies involving 32 studies [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 520.
- Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2013, 143 (5 Suppl): e369S-e399S.
- Kaneda H, Uemura Y, Nakano T, et al. Lesions in patients with multifocal adenocarcinoma are more frequently in the right upper lobes [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15 (4): 627-632.
- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (8): 751-752.
- Takuwa T, Tanaka F, Yoneda K, et al. Diagnosis of synchronous primary lung adenocarcinomas based on epidermal growth factor (EGFR) gene status: A case report [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68 (3): 498-500.
- Yamamoto Y, Kodama K, Yamato H, et al. Synchronous primary lung cancer presenting with small cell carcinoma and adenocarcinoma [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 21 (2): 183-187.

(上接424页)

- 12 Toyokawa G, Taguchi K, Ohba T, et al. First case of combined small-cell lung cancer with adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion and an exon 19 EGFR mutation in each histological component [J] . J Thorac Oncol, 2012, 7 (12) : e39-e41.
- 13 Ono K, Sugio K, Uramoto H, et al. Discrimination of multiple primary lung cancers from intrapulmonary metastasis based on the expression of four cancer-related proteins [J] . Cancer, 2009, 115 (15) : 3489-3500.
- 14 Yuan L, Liu LX, Che GW. The advancement of predictive diagnosis and molecular mechanism in multiple primary lung cancer [J] . Chin J Cancer, 2010, 29 (5) : 575-578.
- 15 Kocaturk CI, Gunluoglu MZ, Cansever L, et al. Survival and prognostic factors in surgically resected synchronous multiple primary lung cancers [J] . Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39 (2) : 160-166.
- 16 Jung EJ, Lee JH, Jeon K, et al. Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer [J] . Lung Cancer, 2011, 73 (2) : 237-242.
- 17 Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients : Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial [J] . Cancer, 2015, 121 (19) : 3491-3498.
- 18 Chang JY, Liu YH, Zhu Z, et al. Stereotactic ablative radiotherapy : a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer [J] . Cancer, 2013, 119 (18) : 3402-3410.
- 19 Chen D, Mei L, Zhou Y, et al. A novel differential diagnostic model for multiple primary lung cancer : Differentially-expressed gene analysis of multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis [J] . Oncol Lett, 2015, 9 (3) : 1081-1088.
- 20 Takamochi K, Oh S, Matsuoka J, et al. Clonality status of multifocal lung adenocarcinomas based on the mutation patterns of EGFR and K-ras [J] . Lung Cancer, 2012, 75 (3) : 313-320.
- 21 Tabata K, Tanaka T, Hayashi T, et al. Ki-67 is a strong prognostic marker of non-small cell lung cancer when tissue heterogeneity is considered [J] . BMC Clin Pathol, 2014, 14 : 23.
- 22 Tawfik K, Kimler BF, Davis MK, et al. Ki-67 expression in axillary lymph node metastases in breast cancer is prognostically significant [J] . Hum Pathol, 2013, 44 (1) : 39-46.
- 23 Ahn HK, Jung M, Ha SY, et al. Clinical significance of Ki-67 and p53 expression in curatively resected non-small cell lung cancer [J] . Tumour Biol, 2014, 35 (6) : 5735-5740.