

肺大细胞神经内分泌癌 41 例治疗及预后分析

王亚格, 王永岗

(北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 对肺大细胞神经内分泌癌的临床资料进行总结, 分析影响其预后的因素, 探索更有效的治疗方法。[方法] 通过查阅病历记录及电话随访收集自 1991 年 1 月至 2013 年 3 月期间本院 41 例病理确诊为肺大细胞神经内分泌癌患者的资料, 并进行回顾性研究, 用 SPSS19.0 软件 Kaplan-Meier 法进行生存分析, Cox 回归进行多因素分析。[结果] N_0 期、 N_1 期、 N_2 期 5 年总生存率分别为 72%、70.1%、29.2% ($P=0.048$)。综合治疗和单纯手术治疗 5 年无瘤生存率分别为 68.4%、28.2% ($P=0.043$), 单纯手术治疗组的复发率为 63.16% (12/19), 综合治疗组复发率为 30% (6/20) ($P=0.040$), 复发患者接受再次治疗与未接受再次治疗的 5 年生存率分别为 66.7% 和 11.1% ($P=0.039$)。[结论] N 分期与肺大细胞神经内分泌癌患者预后明确相关, 手术及术后含铂药物辅助化疗的综合治疗能够延长肺大细胞神经内分泌癌患者的无瘤生存时间、降低复发率。复发患者进行再次化疗和(或)放疗可进一步提高远期生存率。

关键词: 肺大细胞神经内分泌癌; 预后; 综合治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)01-0068-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A015

An Analysis of the Treatment and Prognosis in 41 Cases with Large Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma

WANG Ya-ge, WANG Yong-gang

(Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical character of the large cell neuroendocrine lung carcinoma (LCNEC), and to analyze the factors related to prognosis, and to explore better treatment for LCNEC. [Methods] The data of 41 pathologically confirmed LCNEC patients from January 1999 to March 2013 in our hospital was collected and analyzed retrospectively. The survival analysis was evaluated using the method of Kaplan-Meier by SPSS 19.0 software. Cox regression was used for multivariate analysis. [Results] The 5-year survival in stage N_0 , N_1 , N_2 was 72%, 70.1%, 29.2% respectively ($P=0.048$). The 5-year disease free survival rate was 68.4% in comprehensive treatment group and 28.2% in surgery alone group with significant difference ($P=0.043$). The relapse rate was 63.16% (12/19) in surgery alone group and 30% (6/20) in comprehensive treatment group ($P=0.040$). The 5-year survival rate of relapsed patients in retreated group and non-retreated group was 66.7% and 11.1% ($P=0.039$). [Conclusions] N stage is obviously related to the prognosis of LCNEC. Comprehensive treatments including surgery and platinum-based adjuvant chemotherapy are able to prolong the disease free survival and reduce recurrence rate for LCNEC patients. Re-chemotherapy and (or) radiotherapy can further improve the long-term survival in relapsed patients of LCNEC.

Key words: large cell neuroendocrine lung carcinoma; prognosis; comprehensive treatment

肺大细胞神经内分泌癌 (large cell neuroendocrine lung carcinoma, LCNEC) 的命名由 Travis 等^[1]于 1991 年首次提出, 1999 年作为大细胞肺癌的亚

型纳入 WHO 肺癌病理分类, 在 2004 年 WHO 肺癌病理分类中继续使用这一分类。LCNEC 是少见的原发于肺的恶性肿瘤, 其构成比在所有肺癌中占 0.3%~3%^[2,3], 在手术切除的肺癌所占比例不足 1%~3.5%^[4-7]。由于其发病率较低, 对其整体认识相对偏少。国外研究

收稿日期: 2014-08-28; 修回日期: 2014-11-02
通讯作者: 王永岗, E-mail: 13837973360@139.com

发现其生物学行为介于非典型类癌及小细胞肺癌 (small cell lung carcinoma, SCLC) 之间, 预后比同期别的非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 差。LCNEC 治疗上没有明确的最有效的治疗方法, 目前采用非小细胞肺癌的治疗策略, 即以外科手术切除为主的综合治疗, 化疗、放疗、靶向治疗以及生长抑素类似物治疗在进一步研究中。国内对于 LCNEC 的研究相对较少, 为了对 LCNEC 有较明确的认识, 此研究对 LCNEC 的临床特点进行总结, 并分析与预后相关的因素以及辅助治疗在综合治疗中的作用, 从而为进一步的研究提供线索。

1 资料与方法

1.1 诊断及病例选择标准

自 1999 年 1 月至 2013 年 3 月在我院就诊的大细胞肺癌患者中筛选出 41 例大细胞神经内分泌癌患者, 入选标准为手术切除标本病理诊断为 LCNEC, 且接受了单纯手术治疗或包括手术治疗在内的综合治疗的患者, 不包括未行手术切除、只有细胞学或活检病理诊断为 LCNEC 的患者。病理诊断标准采用 2004 年 WHO 病理诊断标准^[8], 包括: ①神经内分泌形态: 肿瘤细胞呈器官样巢状分布, 栅栏样、玫瑰结样、小梁状排列; ②高细胞分裂比例: ≥ 11 个/2mm² (10 高倍视野), 平均 70 个/2mm² (10 高倍视野); ③坏死 (通常是大片坏死); ④ NSCLC 细胞学特征: 大细胞尺寸, 低核浆比, 囊泡状、粗或细染色质, 和/或较多的核仁。一些肿瘤具有细染色质并缺乏核仁, 但因为有较大的细胞和胞浆丰富也分类为 LCNEC; ⑤嗜铬素 A、突触素和 CD56/神经细胞黏附分子三种免疫组化标记至少一种阳性或者电镜下可见神经内分泌颗粒。TNM 分期采用国际抗癌联盟第 7 版肺癌 TNM 分期。

1.2 临床资料

入组病例 41 例, 年龄 48~82 岁, 平均年龄 65.5 岁, 中位年龄 68 岁。男性占 92.7%。吸烟患者占 90%, 吸烟指数 0~1600 年支, 平均吸烟指数 715 年支。有症状的患者中咳嗽咳痰 18 例, 痰中带血 9 例, 发热 3 例, 胸背痛 3 例, 胸闷 2 例。17 例无明显症状, 在体检时发现肺部病灶。CT 上多表现为分叶状、边缘不规则的肿物, 周边有短毛刺, 可见胸膜牵拉,

病灶密度均匀、若有坏死则表现为密度不均, 增强 CT 表现为不均匀强化, 可有支气管受压管腔变窄以及阻塞性肺炎和肺不张等, 与其他类型 NSCLC 不易鉴别。有 25 例患者术前行细胞学或活检病理检查, 其中 16 例诊断为鳞癌、腺癌或分化差的癌, 其余 9 例痰和支气管镜刷检均未见癌细胞。41 例患者无一例在术前确诊为 LCNEC, 均为术后病理诊断为大细胞神经内分泌癌。

1.3 治疗方法

41 例患者中 22 例行单纯肺叶切除, 1 例行肺叶及部分胸壁切除, 3 例行复合肺叶切除, 2 例行肺叶袖式切除, 2 例行全肺切除术, 1 例行全肺及部分心包切除, 10 例行肺叶部分切除手术 (楔形切除 8 例, 肺段切除 2 例), 无单纯探查手术。完整随访 39 例患者中, 19 例未行术后辅助治疗, 仅接受单纯手术治疗, 20 例患者接受手术及术后含铂药物化疗的综合治疗。初次治疗后发生复发或转移的患者 18 例, 其中 9 例患者接受再次化疗和 (或) 放疗, 其中有 6 例仍存活; 另 9 例患者未行进一步治疗全部死亡。

1.4 随访及统计分析方法

对符合入组标准的 41 例患者临床资料进行回顾性研究, 通过查阅病历资料以及电话随访收集相关信息, 随访时间截至 2014 年 1 月。随访内容包括患者性别、年龄、症状、既往病史、吸烟数量、CT 表现、术前病理学检查、术后病理诊断、手术方式、辅助治疗措施以及生存时间。生存时间从手术日期算起。

采用 SPSS19.0 软件 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 并通过 Log-Rank 检验, 将单因素分析中有统计学意义的 N 分期以及根据文献资料将可能影响生存的初始治疗方法、手术方式、年龄等变量, 采用同时进入的方法进行 Cox 回归多因素分析。复发率之间比较采用卡方检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访及全部患者生存分析结果

41 例患者中失访 2 例, 有完整随访资料 39 例, 随访率为 95%。患者一般情况见 Table 1。截至 2014 年 1 月共死亡 12 例, 生存时间 1~165 个月, 1 年总生存率为 84.6%、5 年总生存率为 64.1% (Figure 1)。I 期、II 期、III 期患者 5 年总生存率分别为 59.7%、

84.4%和 36.4%。单纯手术治疗、综合治疗 5 年总生存率分别为 47.4%、84.2%；5 年无瘤生存率分别为 28.2%、68.4%。N₀ 期、N₁ 期、N₂ 期 5 年总生存率分别为 72%、70.1%和 29.2%(Figure 2)。单因素分析及多因素分析(Table 2)显示 N 分期有统计学意义(RR=2.576,95%CI:1.165~5.699)。在无瘤生存的单因素分析中未发现与预后相关的因素,但在包括年龄、初始治疗、TNM 分期及手术方式的多因素分析中初始治疗对无瘤生存时间的影响有统计学意义 (RR=

4.063,95%CI:1.044~15.805)。

2.2 复发患者生存分析结果

39 例资料完整的患者中有 18 例在初始治疗后复发,包括局部复发和锁骨上淋巴结、脑、肝、骨远处转移。复发与无复发患者在性别、年龄、吸烟指数、伴随疾病、发病部位、手术方式、支气管切缘干净程度、TNM 分期方面均无统计学差异,只有不同的初始治疗有统计学差异($P=0.040$),其中单纯手术治疗组复发率为 63.16%(12/19), 综合治疗组复发率为 30%

Table 1 Basic clinical features of 41 cases with LCNEC		
Clinical features	Cases	Percentage (%)
Gender		
Male	38	92.7
Female	3	7.3
Age (years)		
≤50	3	7.3
51~60	10	24.4
61~70	13	31.7
≥71	15	36.6
Smoke index (stick-years)		
0	4	10
1~400	9	22.5
401~800	13	32.5
801~1200	9	22.5
>1200	5	12.5
Missed	1	—
Past history		
No	20	48.8
Yes	21	51.2
Primary treatment		
Surgical only	19	48.7
Comprehensive treatment	20	51.3
Missed	2	—
Surgical method		
Partial resection	10	24.4
Radical resection	31	75.6
T stage		
T ₁	8	19.5
T ₂	22	53.7
T ₃	11	26.8
N stage		
N ₀	22	53.7
N ₁	11	26.8
N ₂	8	19.5
Pathology stage		
Stage I	16	39.0
Stage II	14	34.2
Stage III	11	26.8

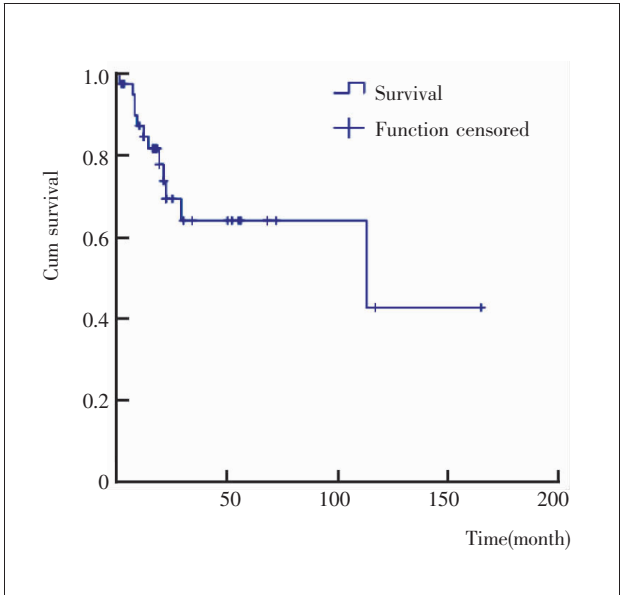


Figure 1 Survival curve of 41 cases with LCNEC

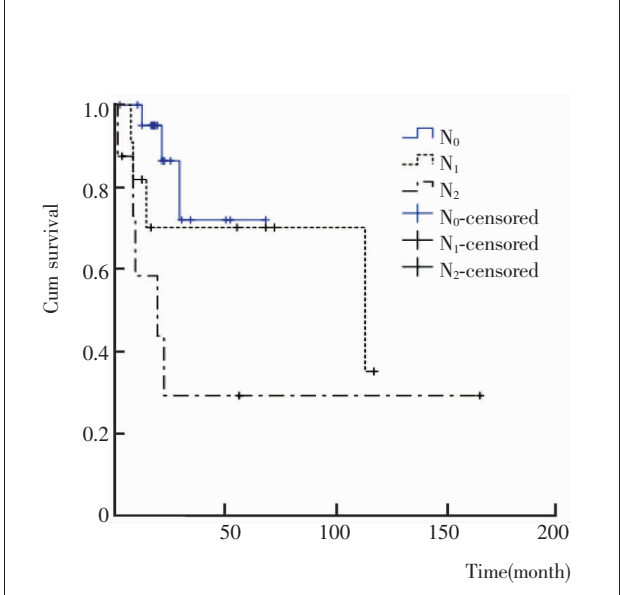


Figure 2 Survival curve of 41 cases of LCNEC with N stage

Table 2 Multivariate analysis with Cox proportional hazards regression model

Variables	B	SE	Wald	df	P	RR	95%CI
Primary treatment	1.450	0.808	3.214	1	0.073	4.261	0.874~20.783
Surgical method	-0.178	0.800	0.050	1	0.824	0.837	0.175~4.011
Age	-.0141	0.379	0.138	1	0.710	0.869	0.413~1.826
N stage	0.946	0.405	5.457	1	0.019	2.576	1.165~5.699

(6/20),综合治疗的患者复发率较低。在对复发患者的进一步研究中,采取进一步治疗者与不采取进一步治疗者的5年总生存率分别为66.7%、11.1%。在包括年龄、TNM分期、初始治疗与复发后再治疗的多因素分析显示再治疗对长期生存有影响(RR=6.064, 95%CI:1.096~33.558)。

3 讨 论

肺大细胞神经内分泌癌好发于有大量吸烟史的老年男性患者,其临床表现与其他类型NSCLC相似,缺乏特异性,确诊有赖于手术切除标本的病理诊断。本研究41例患者中男性占92.7%,患病年龄48~82岁,平均年龄65.5岁,中位年龄68岁,吸烟患者占90%,平均吸烟量715年支。国内外其他报道^[1-5,7,9-13]与本研究相接近。LCNEC临床表现有咳嗽、咳痰、咯血、胸闷、发热、胸痛背痛等,与肿瘤大小、部位以及生长方式有关,与其他类型NSCLC患者相似,缺乏特异性。25例行术前痰或支气管镜细胞学及活检病理检查,19例细胞学或活检病理诊断为鳞癌、腺癌或分化差的癌,痰液细胞学检查及支气管镜检查仅能提供恶性证据,但难以确诊LCNEC。由于LCNEC确诊有赖于术后病理,极少病例能够在术前确诊,本组患者无一例术前诊断,因此不包括未接受手术治疗的患者,实际上LCNEC的患病人数可能会更多,其检出率的提高有待诊疗水平的进步。

国外研究表明LCNEC总的5年生存率在21.2%~88.9%之间^[3,6,10,11,14-16]。不同报道的生存率之间差异可能与疾病所处的早晚期别、治疗方法不同以及与是否有准确的手术分期有关。本研究LCNEC患者5年总生存率为64.1%,与Saji等^[11]的研究结果接近,本组患者生存率较高可能与早期患者比例较高以及接受综合治疗的患者比较多有关。N分期与LCNEC患者的总生存期在单因素分析及多因素分析中均有统计学意义,说明淋巴结转移范围与预后明

确相关。其中N₂期患者5年总生存率仅为29.2%,表明转移范围越广生存率越低。

本研究中综合治疗、单纯手术治疗5年无瘤生存率分别为68.4%、28.2%(P=

0.043),而且5年总生存率分别为84.2%、47.4%,综合治疗组的远期生存要好于单纯手术。说明综合治疗可以延长患者的无瘤生存时间,而且对提高总生存期可能有一定帮助。有研究^[18-20]认为含铂药物术后辅助化疗对LCNEC是安全有效的,Saji等^[11]也发现采用含铂药物的围手术期化疗可以使LCNEC患者生存获益,多因素分析围手术期化疗是影响预后的独立危险因素。Sarkaria等^[17]也发现含铂类药物的术前或术后化疗均可以提高LCNEC患者的远期生存期。此外,在其他影响因素无明显差异的前提下,接受综合治疗的复发率明显低于单纯手术治疗(30% vs 63.16%, P=0.040),表明采用手术及术后含铂药物辅助化疗的综合治疗能够降低复发率。Iyoda等^[9,21]研究也发现LCNEC患者接受含铂类药物的辅助化疗可以降低肿瘤复发,提高远期生存,即使是I期患者也如此。因此可以认为,手术及术后含铂药物辅助化疗的综合治疗能够延长LCNEC患者的无瘤生存时间、降低LCNEC复发率,对提高LCNEC患者总生存可能有一定帮助。

本研究中有18例患者在初始治疗后复发,其中9例未行进一步治疗后全部死亡,而另外9例患者接受含铂药物化疗和(或)放疗仍有6例存活。其中1例患者肿瘤复发经过再次治疗后目前仍存活,截至目前随访已生存110个月;另1例患者在肺部肿瘤切除前接受了脑转移灶切除,术后脑转移灶复发接受再次放疗,从脑转移灶复发再治疗至今也继续生存了64个月;其余4例患者从复发接受再次治疗至今生存时间均超过6个月。从统计结果来看,复发LCNEC患者采取进一步治疗与不采取进一步治疗的5年总生存率分别为66.7%和11.1%。Iyoda等^[22]研究也发现在复发的患者给予含铂类药物化疗、放疗或含铂药物与放疗同时应用在部分患者是有效的,与本研究的结论基本一致。综合以上研究说明复发后再治疗能提高复发或转移LCNEC患者的长期生存期,应该对复发或转移患者进行积极有效的再

治疗。

LCNEC 好发于有大量吸烟史的老年男性患者,临床特征与其他类型 NSCLC 相似,缺乏特征性,术前诊断困难,确诊有赖于手术切除后的病理诊断。N 分期与 LCNEC 预后明确相关,手术及术后含铂药物辅助化疗的综合治疗能够延长患者的无瘤生存时间,降低 LCNEC 复发率。复发或转移的患者进行再次化疗和(或)放疗可进一步提高远期生存率、延长生存时间。

参考文献:

- [1] Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1991, 15(6):529-553.
- [2] Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors[J]. Cancer, 2008, 113(1):5-21.
- [3] Varlotto JM, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Should large cell neuroendocrine lung carcinoma be classified and treated as a small cell lung cancer or with other large cell carcinomas?[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(6):1050-1058.
- [4] Paci M, Cavazza A, Annessi V, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77(4):1163-1167.
- [5] Doddoli C, Barlesi F, Chetaille B, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive disease potentially treatable with surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77(4):1168-1172.
- [6] Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002, 124(2):285-292.
- [7] Fernandez FG, Battafarano RJ. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung [J]. Cancer Control, 2006, 13 (4): 270-275.
- [8] Travis WD, Brambilla E, Konrad Müller-Hermelink H, et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. Lyon: IARC, 2004.10-50.
- [9] Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84(2):702-707.
- [10] Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases[J]. Lung Cancer, 2006, 53(1):111-115.
- [11] Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy [J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(1):89-93.
- [12] Gollard R, Jhatakia S, Elliott M, et al. Large cell/neuroendocrine carcinoma[J]. Lung Cancer, 2010, 69(1):13-18.
- [13] Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer?[J]. Lung Cancer, 2012, 77(2):365-370.
- [14] Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 82(5): 1802-1807.
- [15] Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(1):70-76.
- [16] Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130(1):166-172.
- [17] Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a single institution experience [J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(4):1180-1187.
- [18] Kenmotsu H, Niho S, Ito T, et al. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer)[J]. Lung Cancer, 2014, 84(3):254-258.
- [19] Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(7):980-984.
- [20] Kenmotsu Y, Oshita F, Sugiura M, et al. Nedaplatin and irinotecan in patients with large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung[J]. Anticancer Res, 2012, 32(4):1453-1456.
- [21] Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathologic stage I a pulmonary non-small cell carcinoma [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(2):312-315.
- [22] Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 138(2):446-453.