

肺腺鳞癌伴脑转移患者的预后分析

李廷 赵丽萍 胡佳楠 虞伟妃 周珏伊 蓝燕丽 符丹丽

【摘要】目的 回顾分析肺腺鳞癌伴脑转移患者的预后及相关因素。方法 回顾 36 例伴有脑转移的肺腺鳞癌患者的一般资料,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。总生存期(OS)分 OS1 和 OS2,分析影响 OS2 的相关因素。结果 36 例患者中 13 例患者为初诊时伴有脑转移。21 例患者经过 EGFR 基因检测,5 例 EGFR 突变均接受靶向治疗。有 30 例患者接受全脑放疗。患者从诊断腺鳞癌到确诊脑转移之间的中位时间为 6.7 个月 [(95%CI:5.057~8.343) 个月]。36 例患者的中位 OS1 是 14.5 个月 [(95%CI:11.877~17.123)个月],中位 OS2 是 8.5 个月[(95%CI:7.658~9.342)个月]。在单因素分析结果显示体能状况评分、是否接受全身治疗、EGFR 状态是影响 OS2 的相关因素。在 Cox 多因素分析中,是否接受全身治疗是影响 OS2 的相关因素。**结论** 肺腺鳞癌患者应警惕早期出现脑转移风险,当发现出现脑转移,给予患者合适、个体化的治疗可在一定程度上改善预后。

【关键词】 肺癌 腺鳞癌 脑转移 生存 预后

Prognostic analysis of adenosquamous carcinoma of lung with brain metastasis LI Ting, ZHAO Liping, HU Jianan, et al.
Department of Medical Oncology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, China

【Abstract】 Objective To analyze the prognosis of lung adenosquamous carcinoma complicated with brain metastases. Methods Clinical data of 36 lung adenosquamous carcinoma patients with brain metastases admitted in our hospital from August 2008 to December 2014 were retrospectively analyzed. The survival analysis was performed using Kaplan-Meier method. Total survival time (OS1 and OS2), and the related factors affecting OS were analyzed. Results There were 30 patients had brain metastases at the time of initial diagnosis. Twenty-one patients underwent EGFR gene testing and 5 patients with EGFR mutations received targeted therapy. Thirty patients received whole brain radiotherapy (WBRT). The median TTB time of the patients was 6.7 months (95%CI: 5.057~8.343 months). The median OS1 of 36 patients was 14.5 months (95%CI:11.877~17.123 months); the median OS2 was 8.5 months (95%CI: 7.658~9.342 months). The PS score ($P=0.028$), systemic treatment ($P<0.01$), and EGFR status ($P=0.045$) were independent predictors for OS1 in univariate analysis. In Cox multivariate analysis, systemic therapy was the independent factor affecting OS2. Conclusion The risk of early brain metastasis should be alerted in patients with lung adenosquamous carcinoma. When brain metastasis is found, appropriate and individualized treatment can improve the prognosis of patients to certain extent.

【Key words】 Lung cancer Adenosquamous carcinoma Brain metastasis Survival Prognosis

肺癌是目前全世界发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一^[1]。非小细胞肺癌是肺癌最常见的类型,其中肺腺鳞癌发生率较低,大约占有所有肺癌的 1%~4%^[2-3]。已有研究表明腺鳞癌是一个侵袭性非常强的肺部肿瘤亚型,但是肺腺鳞癌预后方面受到的关注较少,且多数集中在早期可手术患者或局部晚期患者^[4-7],而对于晚期患者预后关注更少。脑转移是肺癌病死率和发病率的

主要原因之一。对于脑转移患者,脑转移部位及其数量、有无症状都可能和生存期相关,有中枢神经系统症状的患者预后更差。肺腺鳞癌患者的脑转移发生情况可能高于纯腺癌和鳞癌患者^[8]。目前对于肺腺鳞癌伴脑转移患者的相关数据尚缺乏,因此笔者回顾了本院肺腺鳞癌患者的临床资料,并分析其预后及影响预后的相关因素。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾 2008 年 8 月至 2014 年 12 月在我院就诊治疗的 36 例肺腺鳞癌伴脑转移患者,其中男 25 例 (69.4%),女 11 例 (30.6%),年龄 35~74 岁,中位年龄 62

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.12.2019-865

作者单位:323000 丽水市人民医院肿瘤内科(李廷目前在赣州市人民医院工作)

通信作者:李廷,E-mail:nklingt@163.com

岁。所有患者均在组织学上确诊为原发性肺腺鳞癌,并且在本研究期间通过脑部 MRI 检查发现脑转移。

1.2 方法 统计临床因素包括年龄、性别、肿瘤分化、肺腺鳞癌确诊时的临床分期、脑转移发生的时间、脑转移的位置、脑转移的数量、全身治疗和脑转移的治疗信息,包括化疗、靶向治疗、放疗和手术。

所有患者均进行生存随访。统计患者出现脑转移时治疗周期的无进展生存期(PFS),总生存期(OS)通过门诊或电话随访获得,末次随访时间为 2019 年 1 月 20 日。OS 分别统计患者自首次诊断为肺腺鳞癌起至患者死亡或末次随访时间(OS1)和患者首次发现脑转移至死亡或末次随访时间(OS2)。PFS 定义为患者明确脑转移时间首次接受治疗开始至第一次明确疾病进展的时间。脑转移时间(TTB)是指将从诊断腺鳞癌到根据增强 MRI 检查确定脑转移之间的时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。使用 Kaplan-Meier 方法和对数秩检验分析 OS 数据并选择 $P < 0.05$ 的不同水平因子,然后进行 Cox 比例风险模型以进一步分析与 OS 相关的独立预后因子。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 36 例患者的一般资料 详见表 1。

2.2 治疗分析 36 例肺腺鳞癌患者中,14 例 (38.9%) 患者接受肺部手术,11 例患者接受术后辅助化疗。接受一线化疗有 28 例患者,其中 11 例患者接受吉西他滨联合铂类(吉西他滨 1.25g/m²,顺铂 75mg/m² 或者卡铂 AUC5),3 例患者接受培美曲塞联合铂类(培美曲塞 0.5g/m²,顺铂 75mg/m² 或者卡铂 AUC5),10 例患者接受紫杉醇联合铂类(紫杉醇 175mg/m²,顺铂 75mg/m² 或者卡铂 AUC5),4 例患者接受上述含铂双药方案联合贝伐珠单抗(7.5mg/kg),以上方案均为每 3 周重复。此外,有 5 例 EGFR 基因突变患者接受靶向治疗,其中 3 例部分缓解,2 例稳定。对于出现脑转移时的治疗手段包括立体定向放射治疗(6 例)、全脑放疗(30 例)、手术(1 例),其中 1 例患者先接受立体定向治疗后接受全脑放疗。

2.3 生存及预后因素分析 36 例患者的中位 TTB 时间为 6.7 个月[(95%CI:5.057~8.343)个月],中位 OS1 是 14.5 个月[(95%CI:11.877~17.123)个月](图 1),中位 OS2 是 8.5 个月[(95%CI:7.658~9.342)个月](图 2)。接受化疗为一线治疗的中位 PFS 是 4.5 个月。此外,4 例患者接受靶向治疗的中位 PFS 是 6.9 个月 [(95%CI:4.254~9.546)个月]。

表 1 36 例肺腺鳞癌患者的临床特征

项目	例数(%)
性别	
女性	11(30.6)
男性	25(69.4)
PS 评分	
0 或 1	31(86.2)
2 或 3	5(13.8)
年龄	
<60 岁	20(55.6)
≥60 岁	16(44.4)
吸烟史	
无	13(36.1)
有	23(63.9)
临床分期	
I-II	9(25.0)
III-IV	27(75.0)
肺癌分型	
周围型	20(55.6)
中央型	16(44.4)
EGFR 状态	
突变型	5(13.9)
野生型	16(44.4)
未知	15(41.7)
脑转移出现的时机	
初诊时	13(36.1)
疾病进程中	23(63.9)
脑转移有无症状	
无	28(77.8)
有	8(22.2)
是否接受全身治疗	
无	3(8.3)
有	33(91.7)
是否接受全脑放疗	
无	6(16.7)
有	30(83.3)

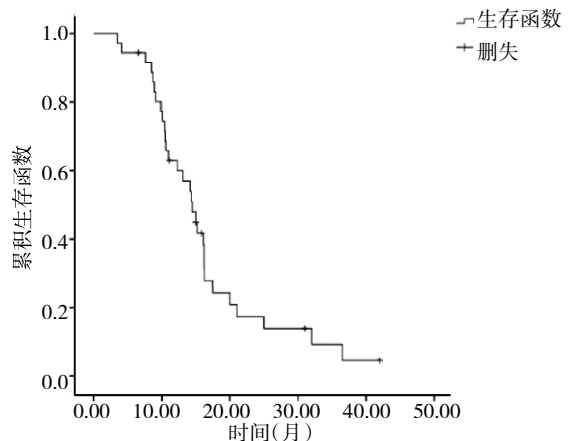


图 1 36 例肺腺鳞癌患者的 OS1(中位 OS1 14.5 个月)

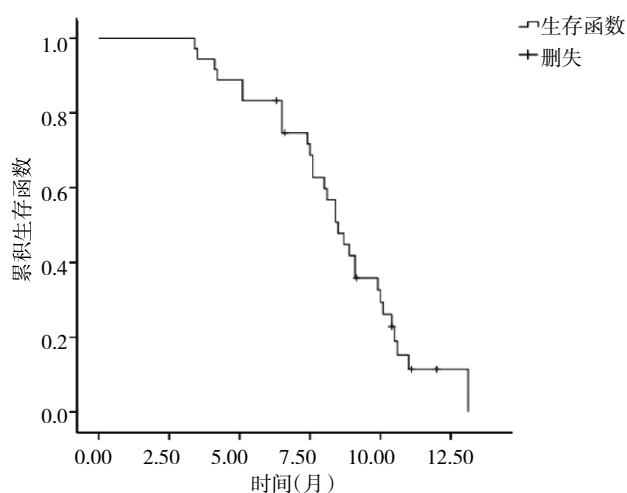


图 2 36 例肺腺鳞癌患者的 OS2(中位 OS2 8.5 个月)

在单因素分析结果中显示性别、年龄(≥ 65 岁)、吸烟状态、是否初诊时出现脑转移、肿瘤位置、有无脑转移症状均不是 OS2 的影响因素,而 PS 评分、是否接受全身治疗、EGFR 状态是影响 OS2 的相关因素,见表 2。

3 讨论

肺腺鳞癌是非小细胞肺癌一种少见、特殊的病理类型,2015 年世界卫生组织(WHO)将肺腺鳞癌定义为显示鳞状细胞癌和腺癌组成部分的癌,每个类型至少占肿瘤的 10%^[9]。已有研究证据表明腺鳞癌是一个侵袭性非常强的肺部肿瘤亚型,其中一项研究显示腺鳞癌、腺癌和鳞癌患者的 5 年生存率分别是 23%、58%和 41%^[10]。对于晚期肺腺鳞癌,EGFR 突变率低于肺纯腺癌患者,但研究并不多,根据已有报道大约在 20%~30%^[11-13]。标准的铂类双联化疗仍是晚期肺腺鳞癌患者主要的治疗方案,但其疗效有限。

脑转移也是肺癌常见的转移部位之一。据报道,在所有肺癌患者中约有 50%发现脑转移^[14]。在临床实践中,

脑转移患者的 PS 评分下降迅速以及生存时间缩短^[15]。因此,对伴有脑转移的肺腺鳞癌患者有一个全程管理仍然是临床工作中非常重要的问题。

本研究中 36 例肺腺鳞癌患者的中位年龄 62 岁,36.1%的患者为初诊时伴有脑转移,对于在疾病过程中出现脑转移的患者中位 TTB 时间为 6.7 个月 [(95%CI: 5.057~8.343)个月]。有一项 42 例肺腺鳞癌伴脑转移的研究结果显示患者中位年龄 56 岁,且腺鳞癌患者可能发生脑转移的 TTB 时间不到 6 个月(5.7 个月)^[16]。与本研究相似,可以看出腺鳞癌伴脑转移患者的发生年龄较年轻,且在半年左右是出现脑转移的高峰时间,也从另一方面表现出其恶性程度可能更高,提示在临床实践中对于肺腺鳞癌患者脑部 MRI 复查时间可以考虑在 3~6 个月,以便及时发现是否存在脑转移。

在预后因素的分析中,本研究结果显示 PS 评分、是否接受全身治疗、EGFR 状态是当发现脑转移后影响生存期预后的相关因素。在 Cox 多因素分析中是否接受全身治疗是影响预后的独立预测因素。在 Pan 等^[16]研究中,多变量生存分析中,确定 TTB 超过 12 个月和脑转移病变的切除是独立的预测因素,其生存数据的时间更长。因此,对于原发性肺腺鳞癌伴有脑转移患者仍应积极接受治疗,如有切除脑转移病灶的机会,应及时接受手术切除。但是,大部分患者当他们被确认脑转移时,已经没有机会手术干预,对于这些患者,标准化疗为 4~6 周期加全脑放疗是需要的,在本研究中也显示接受全身治疗的患者预后相对更好。基因突变也是治疗的关键。Tochigi 等^[17]检测 23 例西方肺腺鳞癌患者 EGFR 基因突变率为 13.0%,Sasaki 等^[18]探索日本肺腺鳞癌患者 EGFR 基因突变率为 15.4%,Kang 等^[19]报道韩国肺腺癌患者 EGFR 基因突变率为 44.0%。Liang 等^[20]报道国人 EGFR 在肺腺鳞癌的发生率为 23.3%。国内外文献数据并不一致,仍有待进一步大样本量探索在国人中 EGFR 腺鳞癌

表 2 OS2 的单因素和多因素分析

临床特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别	2.008(7.658~9.342)	0.156	0.521(0.084~3.233)	0.484
年龄	0.540(7.658~9.342)	0.462	0.868(0.349~2.159)	0.761
吸烟	0.187(7.658~9.342)	0.665	0.499(0.142~1.756)	0.279
PS 评分	4.805(7.658~9.342)	0.028	1.448(0.686~3.058)	0.332
EGFR 状态	2.074(7.658~9.342)	0.045	1.653(0.414~6.605)	0.477
是否接受全身治疗	8.68(7.658~9.342)	0.000	0.033(0.004~0.316)	0.003
肿瘤位置	0.743(7.658~9.342)	0.389	0.611(0.189~1.974)	0.410
有无脑转移症状	2.217(7.658~9.342)	0.137	1.990(0.541~7.330)	0.301
是否初诊时出现脑转移	0.075(7.658~9.342)	0.784	0.996(0.398~2.488)	0.992

中的基因突变比例。同时,EGFR-TKI 靶向治疗在肺腺鳞癌伴脑转移患者中的疗效也值得进一步探索,尚缺乏有效数据。

本研究也存在一定的局限性。首先,这是一项回顾性研究,样本量关于肺腺鳞癌与脑转移患者较少。其次,这是一项单一的中心研究,需要多中心的数据来进一步探究。因此,在随后可以开展相关的多中心研究、更大样本量的研究,以期更好的指导临床实践。

总之,该研究分析了在原发性肺腺鳞癌患者中的生存和预后数据。该研究表明,脑转移患者的预后相对较差,及时发现脑转移的出现,同时尽可能让患者接受合适的全身治疗和局部治疗,给予恰当的基因检测以及个体化的治疗,可在一定程度上改善患者的预后。

4 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [2] Rao N. Adenosquamous carcinoma[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2014, 31(4): 271–277. DOI: 10.1053/j.semdp.2014.06.004.
- [3] Zhu L, Jiang L, Yang J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with lung adenosquamous carcinoma after surgical resection: results from two institutes[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(4): 2397–2402. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.186.
- [4] Nakagawa K, Yasumitsu T, Fukuhara K, et al. Poor prognosis after lung resection for patients with adenosquamous carcinoma of the lung[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(6): 1740–1744.
- [5] Maeda H, Matsumura A, Kawabata T, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: surgical results as compared with squamous cell and adenocarcinoma cases[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(2): 357–361. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.05.050.
- [6] 吴熙, 李峻岭, 陈舒兰, 等. 72 例肺腺鳞癌临床病理特点和预后因素分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(10): 653–658. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.10.03.
- [7] 刘智华, 潘纯国, 徐建华, 等. 139 例肺腺鳞癌的预后因素分析[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(35): 7–10. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2012.35.212.
- [8] Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis[J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(1): 25–29. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.01.030.
- [9] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1240–1242. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000663.
- [10] Maeda H, Matsumura A, Kawabata T, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: surgical results as compared with squamous cell and adenocarcinoma cases[J]. *Eur J Cardiothorac*, 2012, 41(2): 357–361. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.05.050.
- [11] Powrozek T, Krawczyk P, Ramlau R, et al. EGFR gene mutations in patients with adenosquamous lung carcinoma[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(4): 340–345. DOI: 10.1111/ajco.12177.
- [12] Vassella E, Langsch S, Dettmer MS, et al. Molecular profiling of lung adenosquamous carcinoma: hybrid or genuine type? [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27): 23905–23916. DOI: 10.18632/oncotarget.4163.
- [13] Shiozawa T, Ishii G, Goto K, et al. Clinicopathological characteristics of EGFR mutated adenosquamous carcinoma of the lung [J]. *Pathol Int*, 2013, 63(2): 77–84. DOI: 10.1111/pin.12033.
- [14] Taillibert S, Le Rhun É. Epidemiology of brain metastases [J]. *Cancer Radiother*, 2015, 19(1): 3–9. DOI: 10.1016/j.canrad.2014.11.001.
- [15] Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 6207–6219. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.145.
- [16] Pan F, Cui S, Wang W, et al. Survival analysis for lung adenosquamous carcinoma patients with brain metastasis [J]. *J Cancer*, 2018, 9(20): 3707–3712. DOI: 10.7150/jca.27441.
- [17] Tochigi N, Dacic S, Nikiforova M, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung: a microdissection study of KRAS and EGFR mutational and amplification status in a western patient population [J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 135(5): 783–789. DOI: 10.1309/AJCP08IQZAOGYLFL.
- [18] Sasaki H, Endo K, Yukiue H, et al. Mutation of epidermal growth factor receptor gene in adenosquamous carcinoma of the lung [J]. *Lung Cancer*, 2007, 55(1): 129–130. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.09.003.
- [19] Kang SM, Kang HJ, Shin JH, et al. Identical epidermal growth factor receptor mutations in denocarcinoma- atous and squamous cell carcinomatous components of adenosquamous carcinoma of the lung [J]. *Cancer*, 2007, 109(3): 581–587. DOI: 10.1002/cncr.22413.
- [20] 梁文昌, 王俊生, 耿明飞, 等. 肺腺鳞癌临床病理特征及预后分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2018, 31(2): 174–176. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2018.02.028.

(收稿日期: 2019-03-21)

(本文编辑: 严玮雯)