

31 例复合性小细胞肺癌诊治分析

Diagnosis and Treatment for 31 Cases with Combined Small Cell Lung Cancer
LIU Shu-guang, LIU Yu-hui, LI Hui

刘曙光,刘聿辉,李 辉
(山东省肿瘤医院,山东 济南 250117)

摘 要: [目的] 总结复合性小细胞肺癌的临床特点。 [方法] 回顾山东省肿瘤医院胸外科 1998~2010 年间收治的 31 例复合性小细胞肺癌的临床资料,对随访资料比较完整连续的 31 例患者的诊断、治疗及生存情况作一统计分析。 [结果] 31 例复合性小细胞肺癌患者术后生存期为 4.2~76.0 个月,中位生存期 27.0 个月。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患者的中位生存期分别为 33.2 个月、28.0 个月、19.0 个月。接受术前化疗的 12 例复合性小细胞肺癌患者中位生存期 27.4 个月,未接受术前化疗的 19 例中位生存期 25.0 个月。术前化疗者有效率 58.3%。肿瘤位置上周围型 16 例,占 52.6%。 [结论] 复合性小细胞肺癌并不少见,具有相对独特的临床特点;化疗敏感性相对较差;手术治疗预期与分期密切相关;化疗基础上的手术切除是适合的治疗方法。
关键词: 癌,小细胞;外科手术;诊断;预后
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2013)11-0900-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B017

小细胞肺癌(SCLC)是肺癌较常见的病例类型。复合性小细胞肺癌(combined small cell lung,CSCLC)是 SCLC 的一个亚型,是指任何非小细胞肺癌(NSCLC)组织中含有小细胞肺癌(SCLC)的成分,无论 SCLC 含量多少,都归于 CSCLC。其中的 NSCLC 成分可以是鳞癌、腺癌、大细胞癌以及少见的梭形细胞癌或巨细胞癌。复合成分可以是一种,也可以是两种或两种以上。本研究收集 1998~2010 年间山东省肿瘤医院胸外科收治的 31 例 CSCLC 的临床资料,总结其临床特点及诊治体会。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集山东省肿瘤医院 1998 年 1 月至 2010 年 12 月入院治疗并有明确的术后病理学诊断的 CSCLC 病例 31 例。入组标准:接受根治性手术切除;原发性 CSCLC;有完整的临床及随访资料。同期接受手术的 CSCLC 病例共 35 例,占肺癌手术总例数的 0.8%(35/4 358),占小细胞肺癌手术总例数的 19.3%(35/181)。其中男性 25 例,女性 6 例,男女之比为 4.2:1。平均年龄 62.1 岁(40~74 岁)。肿瘤位于右肺上叶 12 例,左肺上叶 8 例,位于其余肺叶 11 例。术前获得活检病理报告阳性者 7 例,其中诊断为 SCLC 5 例,CSCLC 1 例,分化差的癌 1 例。细胞学报告阳性者 15 例,其中 SCLC 或可疑 SCLC 8 例,分化差的癌 2 例,低分化鳞癌 1 例,查到癌细胞未分类 4 例。周围型病变 16 例,中心型病变 15 例。

1.2 治疗方法

31 例 CSCLC 中,肺叶切除(包括联合肺叶切除)25 例,全肺切除 4 例,袖状切除 2 例。本组术前新辅助化疗 12 例,化疗方案为:足叶乙甙+顺铂。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,率之间比较应用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 化疗效果

CSCLC 术前化疗 12 例,无病例完全缓解(complete response,CR),7 例(58.3%)部分缓解(partial response,PR),2 例(16.7%)稳定(stable disease,SD),3 例(25.0%)进展(progressive disease,PD),有效率(response rate,RR)58.3%(7/12);统计同期接受同样方案术前化疗的纯 SCLC 患者 60 例,CR 28.3%(17/60),PR 58.3%(35/60),SD 5.0%(3/60),PD 8.3%(5/60),RR86.7%(52/60)。两组对比均无统计学差异($P>0.05$)(Table 1)。

Table 1 Response of preoperative chemotherapy in two groups

Groups	n	CR	PR	SD	PD	RR(%)
CSCLC	12	0	7	2	3	58.3
SCLC	60	17	35	3	5	86.7
χ^2		3.02	0.00	0.69	1.38	3.68
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 肿瘤发生位置

CSCLC 周围型占 51.6%(16/31),同期统计的 60 例纯 SCLC 周围型占 25%(15/60),两者差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 术后分期

Ⅰa 期 3 例,Ⅰb 期 2 例,Ⅱa 期 3 例,Ⅱb 期 8 例,Ⅲa 期 13 例,Ⅲb 期(T₄N₂)2 例。

2.4 术后病理

CSCLC 中,复合大细胞癌 8 例,复合鳞癌 17 例,复合腺癌 5 例,复合鳞癌+腺癌 1 例。

2.5 生存分析

31 例 CSCLC 患者术后生存期为 4.2~76.0 个月,中位生

收稿日期:2013-06-06;修回日期:2013-08-19

存期 27.0 个月。I、II、III 期患者的中位生存期分别为 33.2 个月、28 个月、19 个月，I 期与 III 期生存期差异有统计学意义($P=0.006$)，II 期与 III 期差异有统计学意义($P=0.023$)，I 与 II 期差异无统计学意义($P=0.209$)(Figure 1)，接受术前化疗的 12 例 CSCLC 患者中位生存期 27.4 个月，未接受术前化疗的 19 例 CSCLC 患者中位生存期 25 个月(Figure 2)，两者差异无统计学意义($P=0.519$)。

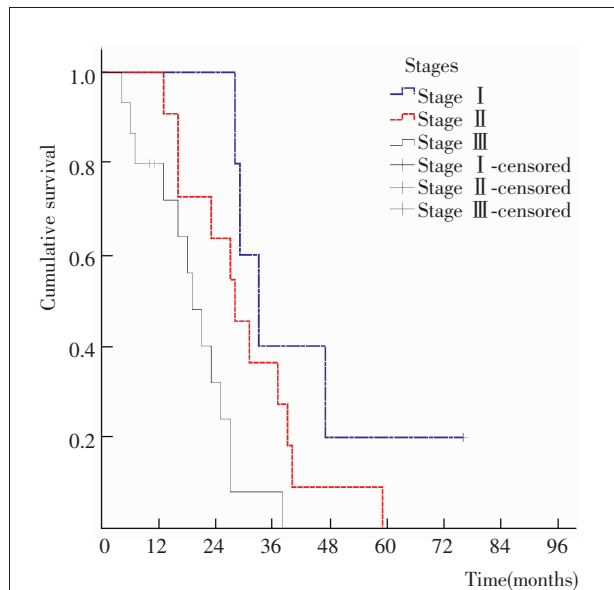


Figure 1 Survival curve of CSCLC with different TNM stages

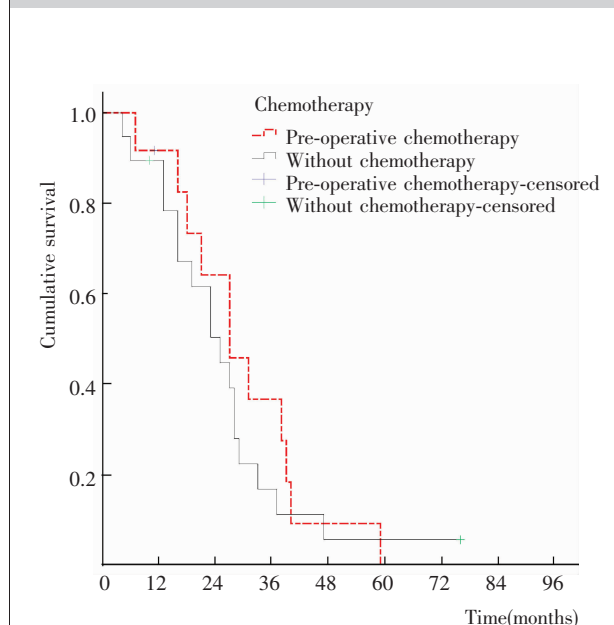


Figure 2 Survival curve of CSCLC with or without preoperative chemotherapy

3 讨论

3.1 SCLC 病理分型的演变

1981 年,WHO 将 SCLC 分为三型:燕麦细胞型、中间细胞型和复合型,其中复合型是指 SCLC 合并少量腺癌或鳞状细胞癌成分。1988 年将中间细胞型去掉,增加了混合型(大/小细胞混合),分型改为小细胞型、混合大/小细胞型、复合型。1999 年 WHO/IASLC 又将混合大/小细胞型并入复合型。至此,SCLC 分为两型:肺小细胞癌和 CSCLC。

3.2 CSCLC 的发病率

文献报道,CSCLC 仅占 SCLC 的 1%~3%,然而,这些数据大多是建立在有限的肺穿刺针吸活检组织上,其实际的发病率仍不明确^[1,2]。Nicholson 等^[3]报道在 100 例手术切除的 SCLC 中,CSCLC 的比例高达 28%。我们统计的 4 358 例接受手术治疗的肺癌患者中,SCLC 181 例,其中 CSCLC 35 例,比例为 19.3%。可见,CSCLC 的实际发病率远远高于以前的估计。在这 35 例患者中,29 例患者接受了术前气管镜检查,其中脱落细胞学阳性患者 15 例,无 1 例诊断 CSCLC,7 例周围型肺癌患者接受了 CT 定位经皮肺穿刺活检,其中 5 例患者诊断为肺小细胞癌,只有 1 例患者做出 CSCLC 的诊断。所以我们认为,仅仅依靠针吸活检或者脱落细胞学,获得的组织量非常有限,可能错过了其中较少的 NSCLC 成分,因此 CSCLC 很难在术前获得确诊,而以前文献报告的较低的发病率也可能与此有关^[4]。

3.3 CSCLC 的好发部位

SCLC 大多发生在叶或段支气管,仅有大约 25%位于肺周围,CSCLC 则更多地发生于肺叶边缘。我们观察的 35 例 CSCLC 中,周围型 18 例,占 51.6%,而同期统计的纯 SCLC,周围型所占比例仅为 23%。这个结果也支持了 Mangum 的研究结论,他报道 CSCLC 56%为外周型,远高于其统计的 14%的纯 SCLC 周边发生率。而且,由于周围型病变比较多见,CSCLC 更容易发生恶性胸腔积液^[5,6]。所以,我们认为,针吸穿刺活检或细胞学考虑为 SCLC 的周围型肺癌,或者是胸腔积液中查到小细胞癌的患者,应考虑到 CSCLC 的可能性。

3.4 CSCLC 的化疗敏感性

由于 CSCLC 的术前确诊率很低,大多数患者往往被误诊为纯 SCLC,所以很多患者接受了化疗和放疗,其中接受手术治疗,并通过术后病理证实诊断的只是很少一部分。本组 35 例患者中接受新辅助化疗 12 例,其中有效 7 例,RR 58.3%,和纯 SCLC 化疗 RR 86.7%比较无显著差别,说明 CSCLC 具有与 SCLC 相似的化疗高敏感性。但是,无 1 例患者达到 CR,而纯 SCLC 的 CR 比例达 25%。因此我们推测,可能是由于其中复合的 NSCLC 成分对化疗的敏感性较差,所以产生了以上的差异,Kasimis 等^[7]的研究也得出了同样的结论。另外,我们观察到 2 例患者,针吸活检病理为 SCLC,化疗 2 个周期后,肿瘤缩小 50%以上,然而继续接受化疗,肿瘤未再缩小,1 例甚至有所增大。术后病理为 CSCLC,病理切片发现肿瘤中

SCLC 成分很少,呈化疗后改变,NSCLC 成分占绝大部分,原因可能就是因为 NSCLC 成分化疗敏感性较差。所以,临床上有一与治疗预期不符的 SCLC 患者应考虑到 CSCLC 的可能性^[8]。

3.5 CSCLC 的外科疗效

我们统计的 CSCLC 手术根治切除率为 88.5% (31/35)。本组 31 例根治切除患者,中位生存期 27 个月,术后 1 年生存率为 76.9%。临床分期是与生存密切相关的因素,从临床分期和术后生存期的分析结果来看,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期患者的中位生存期分别为 33.2 个月、28 个月、19 个月,Ⅰ、Ⅱ期患者生存期差异无统计学意义,Ⅰ、Ⅱ期与Ⅲ期差异有统计学意义。而罗洁等^[8]报道的 88 例 CSCLC 病例,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期生存期差异均有统计学意义。患者的术后生存期随 TNM 分期的升高而降低,说明 CSCLC 的外科疗效和预后,虽然与很多因素有关,但临床分期仍是决定手术疗效和预后的主要因素之一,而本组Ⅰ、Ⅱ期差异无统计学意义可能与病例数少有关。另外,本组 31 例 CSCLC 患者中,12 例接受了术前化疗,其中位生存期为 27.4 个月;未接受术前化疗的患者 19 例,中位生存期为 25 个月,统计分析显示差异无统计学意义,这可能是由于 CSCLC 的化疗敏感性相对较差,或者是接受术前化疗的患者多为分期较晚的病例,也可能与本组研究例数不足有关,所以接受术前化疗是否使 CSCLC 患者受益不能确定。

综上所述,CSCLC 很难在术前做出诊断,临床特点有其独特性,如果仍然采取纯 SCLC 以化疗为中心的治疗策略,可能疗效不能令人满意。所以对于这类患者(病理证实为 CSCLC 者;周围型 SCLC;与治疗预期不符的 SCLC)应该适当调整治疗方案,扩大手术的适应证,对于Ⅱ期和部分Ⅲ期病人也进行手术干预^[10]。这样,一方面可以使更多的 CSCLC 患者得到确诊,以调整术后治疗方案,提高疗效;另一方面使一些对放化疗不敏感的复合类型患者,避免了不必要的损伤。当然,CSCLC 确诊患者比较少见,直到现在,CSCLC 的研究仍然缺乏有说服力的数据,尚需要积累更多的病例。

参考文献:

- [1] Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, et al. Histopathologic classification of small cell lung cancer. Changing concepts and terminology[J]. Cancer 1988, 62: 973-977.
- [2] Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, et al. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol 1989, 7(5): 607-612.
- [3] Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens [J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26: 1184-1197.
- [4] Hirsch FR, Ottensen G, Podenphant J, et al. Tumor heterogeneity in lung cancer based on light microscopic features [J]. Virchows Arch, 1983, 402: 147-153.
- [5] Chhieng DC, Ko EC, Yee HT, et al. Malignant pleural effusions due to small-cell lung carcinoma: a cytologic and immunocytochemical study [J]. Diagn Cytopathol, 2001, 25(6): 356-360.
- [6] Fujiwara M, Horiguchi M, Inage Y, et al. Combined small cell carcinoma in the peripheral lung: Importance of appropriate sampling [J]. Acta Cytol, 2005, 49(5): 575-578.
- [7] Kasimis BS, Wuerker RB, Hunt JD, et al. Relationship between changes in the histologic subtype of small cell carcinoma of the lung and the response to chemotherapy [J]. Am J Clin Oncol, 1986, 9: 318-324.
- [8] Luo J, Ni J, Zheng H, et al. Clinical analysis of 88 cases with combined small cell carcinoma [J]. Tumor, 2009, 29(2): 156-159. [罗洁, 倪健, 郑卉, 等. 肺复合性小细胞肺癌 88 例临床分析 [J]. 肿瘤, 2009, 29(2): 156-159.]
- [9] Gotoh M, Yamamoto Y, Huang CL, et al. A combined small cell carcinoma of lung containing three components: small cell, spindle cell and squamous cell carcinoma [J]. Eur J of Cardiothorac Surg, 2004, 26(5): 1047-1049.
- [10] Hage R, Elbers JR, Brutel de la Rivière A, et al. Surgery for combined type small cell lung carcinoma [J]. Thorax, 1998, 53(6): 450-453.