

肺腺癌新分类在预测 I b 期非小细胞肺癌预后中的价值

曹玉娟, 王德林, 刘承伟, 杜芳, 郝龙英, 曹凤, 李伟伟, 赵聪
(北京大学首钢医院, 北京 100144)

摘要: [目的] 探讨新的肺腺癌分类在判断早期可手术的 I b 期非小细胞肺腺癌患者中的预后价值。[方法] 回顾性分析 168 例非小细胞肺癌患者, 根据第 7 版 TNM 分期明确诊断为 I b 期非小细胞肺腺癌。采用 Kaplan-Meier 法比较不同病理亚型患者的无复发生存期和总生存期。Cox 回归分析探讨影响患者无复发生存期和总生存期的影响因素。[结果] 168 例患者中, 无原位腺癌患者, 2 例患者为微浸润腺癌, 51 例患者为乳头状为主型, 55 例患者为腺泡样为主型, 24 例为微乳头为主型, 20 例为鳞屑状为主型, 12 例为实性为主型腺癌, 4 例为变异型腺癌(其中 2 例为实性腺癌, 2 例为胎儿型腺癌)。单因素分析显示, 是否淋巴管/血管侵犯($P=0.042$)和不同病理类型($P=0.004$)是影响患者 5 年无复发生存的因素。多因素分析显示, 病理类型是同时影响患者 5 年无复发生存和总生存期的惟一因素(P 分别为 0.002 和 0.035)。[结论] 新肺腺癌分类在预测可手术的 I b 期非小细胞肺腺癌的无复发生存和总生存方面有一定的价值。

主题词: 癌, 非小细胞肺; 腺癌新分类; 预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)06-0448-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B002

The Predictive Value of New Lung Adenocarcinoma Classification on the Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer Stage I b

CAO Yu-juan, WANG De-lin, LIU Cheng-wei, et al.

(Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship between new Lung Adenocarcinoma Classification and prognosis of lung adenocarcinoma stage I b. [Methods] One hundred and sixty-eight patients with stage I lung adenocarcinoma operated in Peking University Shougang Hospital, were identified between 2000 and 2010. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis. [Results] None of the cases were adenocarcinoma in situ and two were minimally invasive adenocarcinomas. One hundred and sixty-six cases were invasive adenocarcinoma. Of those, 51, 55, 24, 12, 20 and 4 were papillary predominant, acinar predominant, micropapillary predominant, solid predominant, lepidic predominant subtypes, and variants of invasive adenocarcinoma, respectively. Patients with micropapillary and solid predominant tumors had a significantly worse disease-free survival as compared to those with other subtypes predominant tumors ($P<0.001$). Multivariate analysis revealed that the new classification was an independent predictor of the disease-free and overall survival ($P=0.002$ and 0.035). [Conclusion] The predominant subtype in the primary tumor is associated with prognosis of resected lung adenocarcinoma stage I.

Subject words: NSCLC; IASLC/ATS/ERS classification; prognosis

肺癌是目前发病率最高的恶性肿瘤^[1]。随着新技术的发展和应用, 早期肺癌的检出率逐渐提高。但总体来讲, 早期肺癌的远期生存不容乐观。目前, I 期非小细胞肺癌术后 5 年生存率约 50%~70%^[2,3]。目前对于早期非小细胞肺癌的预后相关因素的研究是当前的热点, 包括性别、血管侵犯、淋巴管侵犯、肺

瘤分化及胸膜侵犯等^[4-6]。但目前这些因素在预测早期非小细胞肺癌预后方面还有一定的争议。

目前对于肺腺癌的病理分类沿用 2004 年 WHO 的分类标准, 该标准中超过 80% 的非小细胞肺癌被归入混合型腺癌中, 该分类中对于腺癌亚型的分类已经不能满足当前肺癌治疗的快速进展, 特别是分子靶向药物对于腺癌的分类要求。基于此, 由国际肺癌研究会/美国胸科协会/欧洲呼吸协会肺癌多学科

通讯作者: 曹玉娟, 主治医师, 学士; 北京大学首钢医院肿瘤内科, 北京市石景山区杨庄北区 48-1305(100144); E-mail: 13691437642@163.com
收稿日期: 2014-04-11; **修回日期:** 2014-05-15

协作组联合对非小细胞肺腺癌的病理类型进行了更新^[7]。新分类的变化包括取消了支气管肺泡癌的定义,将混合型腺癌细分为鳞屑状、腺泡样、乳头状、微乳头、实性腺癌等亚型。目前有部分研究显示,根据新分类的病理亚型来预测患者的预后有一定的价值。但是,目前对于单纯 I b 期非小细胞肺癌中新分类的价值还鲜有报道。

本研究通过分析本院 10 年间完整手术的 I b 期非小细胞肺癌的资料,按照新分类的标准进行分析,探讨新的肺腺癌分类不同病理亚型在判断早期可手术的 I b 期非小细胞肺腺癌患者中的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般情况

本研究选择 2000~2010 年在北京大学首钢医院就诊并行手术切除的非小细胞肺癌患者。入组标准:①根据国际肺癌研究会第 7 版 TNM 分期,患者均明确为 I b 期非小细胞肺癌;②患者均行完整切除并行系统淋巴结清扫;③病理分型依据 2004 年 WHO 的分型标准;④复发和转移通过定期胸部及上腹部 CT/头颅 MRI/骨扫描等来确认。排除标准:①患者行术前的新辅助化疗或放疗;②死于其他与非小细胞肺癌无关的其他原因。

共 168 例患者纳入本研究中,其中男性 91 例,女性 77 例。中位年龄为 57 岁。65 例患者为不吸烟者,103 例为目前或既往吸烟者。168 例患者中未见原位腺癌,2 例为微浸润腺癌,51 例为乳头状为主型,55 例为腺泡样为主型,24 例为微乳头为主型,20 例为鳞屑状为主型,12 例为实性为主型腺癌,4 例为变异性腺癌(其中 2 例为实性腺癌,2 例为胎儿型腺癌)。168 例患者中,12 例为单一病理亚型,35 例包含 2 种病理亚型,45 例包含 3 种病理亚型,72 例包含 4 种病理亚型,4 例患者为变异性腺癌(其中 2 例为实性腺癌,2 例为胎儿型腺癌)。

1.2 病理评估

将所有手术标本的 HE 病理切片进行重新复核。三个独立的病理科专家进行独立阅片。每例患者平均复核的病理切片数量为 10.5 张(5~41 张)。新的分类标准参考国际肺癌研究会/美国胸科协会/欧洲呼吸协会肺癌多学科协作组对于肺腺癌的分类标准。每种腺癌分类采用以某亚型腺癌为主的分类标

准,同时,对于某种腺癌成份占 5%以上的亚型均进行报告。根据腺癌的分类标准,亚型分别为原位腺癌、微浸润腺癌、鳞屑状为主型、乳头状为主型、微乳头为主型、腺泡状为主型、实性为主型、浸润性腺癌变异性等不同亚型。

1.3 随访

对于无明显症状的患者采用门诊随访方式。手术后前两年时间,每 3 个月进行一次随访,2 年无复发的患者采用每 6 个月随访 1 次,直到患者出现复发转移。对于出现明显临床症状的患者根据患者的症状进行检查。随访内容包括患者的一般情况、体检、胸部 CT 及相关检查等。末次随访时间为 2013 年 12 月 31 日。随访率 100%,中位随访时间为 78 个月(范围为 28~158 个月)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 16 统计软件进行分析。组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。无复发生存期(DFS)定义为患者手术到复发或转移的时间。总生存期定义为手术到患者死亡的时间。Log-rank 法比较不同病理亚型患者的无复发生存期和总生存期。Cox 法进行多因素分析。 $P<0.05$ 被定义为有统计学差异。

2 结果

所有患者 5 年无复发生存率和生存率分别为 59.7%和 72.3%。微浸润为主型、鳞屑状为主型、腺泡状为主型、乳头状为主型、微乳头为主型、实性为主型、变异性亚型 5 年无复发生存率分别为 100.0%、92.9%、62.2%、59.2%、43.5%、35.9%、80.0%,5 年生存率分别为 100.0%、100%、74.8%、72.1%、63.5%、61.6%、83.3%。单因素分析显示,是否淋巴管/血管侵犯($P=0.042$)和不同病理类型($P=0.004$)是影响患者 5 年无复发生存的因素(Table 1)。

根据不同病理亚型患者无复发生存率和总生存期的结果,并参考 Song 等^[8]的分类标准,将不同病理亚型分为低危组、中危组和高危组。低危组包括微浸润型、鳞屑状为主型,中危组包括腺泡状、乳头状及变异性腺癌,高危组包括微乳头为主型和实性为主型腺癌。3 组无复发生存期具有显著的统计学差异($P=0.001$)(Figure 1),而总生存期未见明显统计学差异($P=0.147$)(Figure 2)。

Cox 多因素分析对影响无复发生存和总生存期

Table 1 Univariate analysis of the patient survival according to the clinicopathologic characteristics

Factors	N	5-year DFS (%)	P	5-year OS (%)	P
Gender					
Male	91	60.5	0.456	66.4	0.562
Female	77	58.6		79.5	
Age(years)					
<65	62	68.9	0.220	76.2	0.361
≥65	106	57.9		67.2	
Smoking status					
Never	65	62.3	0.342	79.9	0.129
Former/current	103	51.5		64.5	
Pathologic T classification					
T ₁	45	65.4	0.154	80.7	0.256
T ₂	123	54.8		72.6	
Adjuvant chemotherapy					
Yes	43	57.6	0.246	74.7	0.352
No	125	61.9		71.2	
Grade					
Well	55	64.5	0.156	78.9	0.256
Moderately or poor	113	53.2		70.9	
Pleural involvement					
Yes	45	56.5	0.214	70.6	0.760
No	123	64.2		74.8	
Lymphatic and/or vessel invasion					
Yes	23	50.8	0.042	61.6	0.086
No	145	64.2		78.8	
Histological subtypes (IASLC/ATS/ERS)					
Minimally invasive adenocarcinoma	2	100.0	0.004	100.0	0.417
Lepidic predominant	20	92.9		100.0	
Acinar predominant	55	62.2		74.8	
Papillary predominant	51	59.2		72.1	
Micropapillary predominant	24	43.5		63.5	
Solid predominant	12	35.9		61.6	
Variants of invasive adenocarcinoma	4	80.0		83.3	

的年龄、性别、T分期、病理分级、淋巴管或血管侵犯、胸膜侵犯、吸烟状况、病理亚型等进行分析发现，病理亚型是同时影响患者无复发生存和总生存期的惟一因素(P值分别为0.002和0.035)(Table 2)。

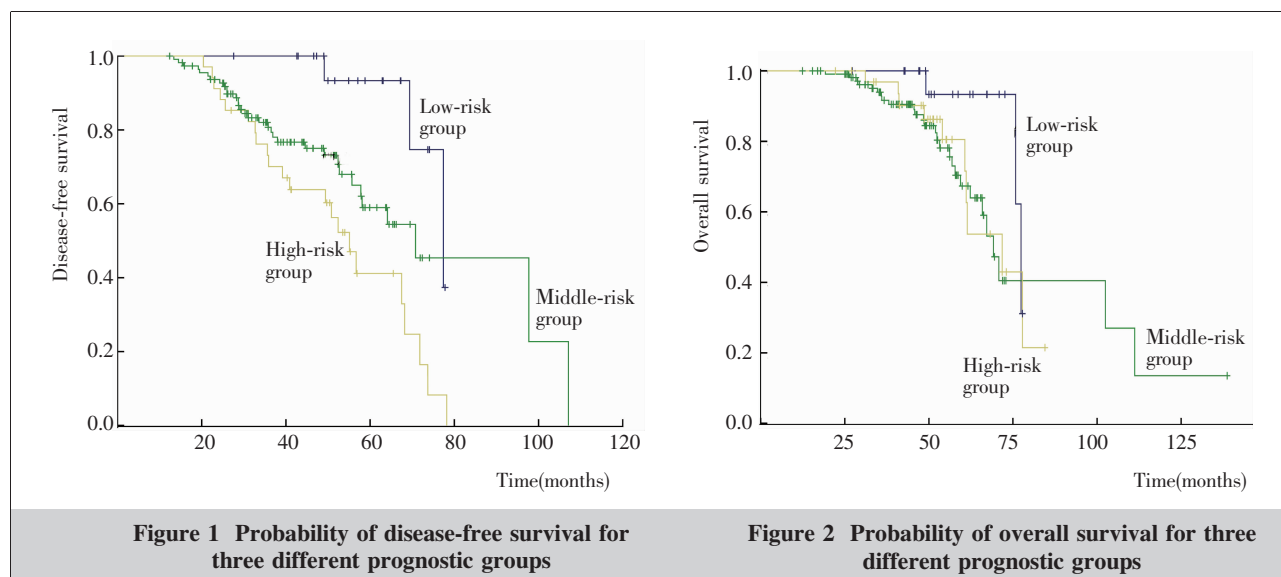
Table 2 Multivariate survival analysis for disease-free survival and overall survival

Factors	DFS			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender (male vs female)	1.178	0.781~1.874	0.659	1.245	0.745~2.647	0.454
Age (≥65 vs <65)	1.426	0.446~2.079	0.870	1.735	0.870~3.547	0.247
Smoking status(smokers vs non-smokers)	0.657	0.457~1.987	0.432	1.224	0.746~2.245	0.547
T stage (T ₂ vs T ₁)	1.417	0.778~2.579	0.254	2.596	0.985~2.354	0.067
Adjuvant chemotherapy (no vs yes)	1.305	0.557~2.784	0.354	0.850	0.573~1.870	0.754
Differentiation (well vs moderately or poor)	0.842	0.547~1.687	0.745	0.741	0.477~2.574	0.833
Pleural involvement (yes vs no)	1.276	0.745~2.471	0.415	0.941	0.352~1.541	0.871
Lymphatic and/or vessel invasion (yes vs no)	1.879	1.214~3.471	0.035	1.890	0.974~3.874	0.087
Histologic subtype (MP and solid vs other subtypes)	2.454	1.259~3.458	0.002	2.746	1.288~5.147	0.035

3 讨论

自2011年肺腺癌的新分类发表以来，多项研究开始探索不同的腺癌分类和预后以及驱动基因的关系[9-11]。Hung等[12]研究表明鳞屑状腺癌复发率最低，而微乳头和实性腺癌患者的复发率最高。我们的研究也显示，鳞屑状腺癌患者的预后较其他病理亚型好，而微乳头为主型和实性腺癌患者的5年无复发生存率最低。而多因素分析也显示这两种亚型能显著降低患者的无复发生存期。除对不同病理亚型患者的无复发生存期进行比较外，也有研究对不同病理亚型患者的生存期进行了探讨。但结论不一。Gu等[13]的研究显示，不同病理亚型之间的生存期差异显著，实性腺癌和微乳头腺癌患者的生存时间最短。而Song等[8]的研究则显示，不同病理亚型间的总生存期间并无显著的差异。在我们的研究中，尽管单因素分析显示微乳头为主型和实性为主型腺癌的生存期较低，但组间并无显著差异。推测主要的原因，一是本组患者中

术后死亡患者的数量较少，可能随访时间还不够。另外，不同病理亚型患者复发后的治疗不统一。目前也有研究显示，微乳头为主的腺癌EGFR突变比例较高[14]，这部分患者复发后采用目前的分子靶向药物



治疗疗效可能较好。

本研究显示，肺腺癌新分类在预测患者预后方面有一定的价值，通过肺腺癌新分类可以筛选出早期肺癌中具有高危复发风险的患者，有利于指导患者术后的辅助治疗。但本研究亦有一定的局限性，主要包括纳入患者的数量较少，另外，由于早期肺癌患者的总体生存较好，加上随访时间较短，因此复发和死亡的患者数量较少，这些对本研究的结果可能产生一定的影响。

参考文献：

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics 2011 [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4):212-236.
- [2] Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, et al. Predictors of death, local recurrence, and distant metastasis in completely resected pathological stage- I non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7 (7):1115-1123.
- [3] Maeda R, Yoshida J, Ishii G, et al. Prognostic factors in patients with stage I B non-small cell lung cancer according to the seventh edition TNM classification [J]. Chest, 2011, 139 (4):855-861.
- [4] Wang M, Zhao J, Pan Y, et al. Do tumor cavitation and sex in resected stage I non-small-cell lung cancer correlate with prognosis?[J]. World J Surg, 2009, 33(3):497-504.
- [5] Shimada Y, Saji H, Yoshida K, et al. Pathological vascular invasion and tumor differentiation predict cancer recurrence in stage I A non-small-cell lung cancer after complete surgical resection [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(8):1263-1270.
- [6] Maeda R, Yoshida J, Hishida T, et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: incidence and clinical implications in pa-

tient follow-up[J]. Chest, 2010, 138(5):145-150.

- [7] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification[J]. J Thoracic Oncol, 2011, 6 (2):244-285.
- [8] Song Z, Zhu H, Guo Z, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients—based on a hospital study in China [J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 3(11):1262-1268.
- [9] Woo T, Okudela K, Mitsui H, et al. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases [J]. Pathol Int, 2012, 62 (12):785-791.
- [10] Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8 (1):52-61.
- [11] Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases[J]. Mod Pathol, 2011, 24 (5):653-664.
- [12] Hung JJ, Jeng WJ, Chou TY, et al. Prognostic value of the New International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Lung Adenocarcinoma Classification on death and recurrence in completely resected stage I lung adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2013. [Epub ahead of print]
- [13] Gu J, Lu C, Guo J, et al. Prognostic significance of the IASLC/ATS/ERS classification in Chinese patients-A single institution retrospective study of 292 lung adenocarcinoma[J]. J Surg Oncol, 2013, 107 (5):474-480.
- [14] Song Z, Zhu H, Wu W, et al. Correlation of EGFR mutation and predominant histologic subtype according to the New Lung Adenocarcinoma Classification in Chinese patients[J]. Med Oncol, 2013, 30 (3):645.