

• 论 著 •

556 例非手术男性肺癌预后分析

杜 佳,肖 何,许明芳,孟 昊,岳 渝,谢家印[△],王 东
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

摘 要:**目的** 探讨男性肺癌患者的临床病理特征及治疗效果,分析影响患者预后的因素,为男性肺癌的个体化分层治疗提供依据。**方法** 回顾性分析经病理证实非手术治疗的男性肺癌 556 例,分析年龄、病理类型、表皮生长因子受体(EGFR)突变情况、TNM 分期、接受治疗情况、一线治疗效果及无进展生存期(PFS)、总生存时间(OS)等。**结果** 患者年龄 35~87 岁,中位年龄 60 岁,平均(60.57±9.82)岁,以 50~69 岁居多,占 67.81%(377/556)。确诊方式主要以经皮肺穿刺及纤支镜活检为主,占 84.63%(479/556);非小细胞肺癌占 77.70%(432/556),病理类型中腺癌占 38.67%,鳞癌占 32.55%;EGFR 突变检测 158 例,突变型占 21.52%(34/158)。TNM 分期中早期非小细胞肺癌(I A~III A 期)占 26.16%,晚期非小细胞肺癌(III B~IV 期)占 73.84%;566 例患者中,32 例放弃治疗,265 例只进行一线治疗,184 例完成二线治疗,75 例完成三线及更多线治疗。一线治疗后评估患者 399 例,客观缓解率(ORR)为 17.79%,疾病控制率(DCR)为 51.88%。中位 PFS 9 个月,中位 OS 14 个月。随访时间 1 年及以上患者共 301 例,其中 56 例患者死亡;1 年生存率为 64.12%(193/301),2 年生存率为 18.94%(57/301)。一线治疗中,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物治疗的 ORR 显著高于化疗和放疗,差异有统计学意义($P<0.05$);多变量 Cox 回归表明,客观缓解是 PFS 的独立预后因素;治疗线数与 OS 相关,接受二线、三线及以上治疗的患者 OS 显著延长,而年龄、分期、EGFR 突变情况、组织学类型、治疗方案和效果均不是 OS 的独立预后因素。**结论** 男性肺癌发病以中老年居多,非小细胞肺癌为主,病理类型中腺癌与鳞癌无差异,EGFR 突变率较低,TKI 一线治疗的 ORR 高于化疗和放疗,一线治疗后达到客观缓解的患者 PFS 显著延长,接受二线及以上治疗的患者比仅接受一线治疗或未治疗的患者预后更好。

关键词:肺癌; 男性; 临床特征; 治疗; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.07.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)07-0939-06

Analysis on prognosis in 556 male cases of unoperated lung cancer

DU Jia, XIAO He, XU Mingfang, MENG Hao, YUE Yu, XIE Jiayin[△], WANG Dong
(Tumor Center, Institute of Field Surgery Research, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To describe the clinicopathological features and treatment effect of male patients with lung cancer, and to analyze the factors affecting prognosis to provide reference for and the personalized gradation treatment of male lung cancer. **Methods** A total of 556 male patients with unoperated lung cancer were retrospective analyzed, including the age, pathological type, EGFR mutations situation, TNM staging, treatment, first-line treatment effect, progression-free survival(PFS) and overall survival(OS). **Results** The patients aged 35—87 years old, the median age was 60 years old, the average was (60.57±9.82) years old, the majority were 50—69 years old, accounting for 67.81%(377/556). The definite diagnosis pattern was dominated by percutaneous transthoracic needle biopsy and bronchoscopy(84.63%); non-small-cell lung cancer accounted for 77.70%(432/556); adenocarcinoma in pathological types accounted for 38.67%, squamous carcinoma accounted for 32.55%; 34 cases were EGFR mutation, accounting for 21.52%(34/158). TNM I A—III A accounted for 26.16%, TNM III B—IV accounted for 73.84%. Of all cases, 32 cases gave up treatment, 265 cases underwent only the first-line treatment, 184 cases accomplished the second-line treatment, 75 cases completed the third-liner/and advanced treatment. There were evaluable 399 cases after the first-line treatment, the objective remission rate(ORR) was 17.79%, and the disease control rate(DCR) was 51.88%. The median PFS was 9 months, the median OS was 14 months. 301 cases were followed up for 1 year or more, in which 56 cases died, the 1-year survival rate was 64.12%(193/301), and 2-years survival rate was 18.94%(57/301). ORR of TKI in the first-line treatment was significantly higher than that of chemotherapy and radiotherapy, the difference was statistically significant($P<0.05$). The multivariate Cox regression analysis indicated that the objective remission was the independent prognosis factor of PFS; the treatment line number was related with OS, OS of patients receiving the second and third line therapy or more was significantly prolonged, but the age, EGFR mutations, histological type, treatment protocol and effect were not the independent prognostic factors of OS. **Conclusion** The onset of male lung cancer is dominated by middle-aged and elderly people and non-small-cell lung cancer; in the pathological types, adenocarcinoma and squamous carcinoma have no difference. The EGFR mutation rate is lower. ORR of TKI first-line treatment is significantly higher than that of chemotherapy and radiotherapy. PFS in the patients with objective remission after the first-line treatment is significantly prolonged. The patients receiving more than the second line therapy have better prognosis than that in the patients receiving the first line therapy or the patients without receiving therapy.

Key words: lung cancer; male; clinical characteristics; treatment; prognosis

肺癌的个体化综合治疗是目前公认的主要治疗模式。患者体能状态、性别、组织学类型、临床分期、驱动基因状态等均是决定肺癌个体化治疗的分层因素。大量统计资料显示,男性肺癌的发病率显著高于女性,亦是男性恶性肿瘤的第 1 位死因^[1];而影响男性肺癌预后的因素可能与患者年龄、病理类型、有无淋巴结或远处转移、行为状态评分、临床分期、治疗方法等有关,国内外对此报道意见不一^[2-3]。为此,本研究通过回顾性分析 2007 年 1 月至 2014 年 3 月本院肿瘤科收治经病理证实的非手术治疗男性肺癌 556 例,旨在探讨男性肺癌患者临床特征、治疗情况及疗效等特点,分析其预后因素,为男性肺癌的进一步研究、临床诊疗及预后评估提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 1 月至 2014 年 3 月本院肿瘤科收治的经细胞学或组织学确诊的非手术治疗肺癌 822 例,其中女 266 例,男 556 例,本研究回顾性分析 556 例非手术治疗男性肺癌患者,所有患者均在本院病案室检索,采用回顾性方法进行患者查阅,患者收集截止日期为 2014 年 3 月 1 日。根据 2009 年国际抗癌联盟颁布的第 7 版《恶性肿瘤 TNM 分类》进行肺癌分期,将非小细胞肺癌按 I A~Ⅲ A 期为早期,Ⅲ B~Ⅳ 期为晚期。小细胞肺癌分为局限期和广泛期。所有患者信息完整、诊疗过程详实。患者的临床资料包括年龄、吸烟史、确诊方式(纤支镜、胸腔积液检查、经皮肺穿、胸膜活检等)、病理类型、表皮生长因子受体(EGFR)基因表达、TNM 分期、接受治疗情况(一线治疗方案、二线及更多线数治疗情况)及疗效等。主要观察指标为患者的一线治疗疗效,无进展生存(PFS)和总生存时间(OS),随访截止日期为 2014 年 10 月 1 日;生存时间为:自确诊之日至随访截止日期或死亡时间,以月为单位。观察终点为患者死亡或随访日期截止,统计 OS 时仅纳入随访时间超过 1 年(2013 年 10 月 1 日之前确诊)的患者。

1.2 方法 所有患者均未接受手术治疗,按接受治疗的线数将患者分类为:未接受针对性抗肿瘤治疗、一线治疗、二线治疗、三线及三线以上线数治疗。一线治疗方法包括:化疗、放疗、表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)分子靶向治疗(包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼)。

1.3 疗效评价及生存情况 以磁共振成像(MRI)、电子计算机断层扫描(CT)等影像学手段对目标病灶及非目标病灶进行疗效评价。按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST 标准)进行疗效评价,疗效定义为:(1)完全缓解(CR),所有目标病灶和非目标病灶均消失,且肿瘤标志物正常;(2)部分缓解(PR),基线病灶长径总和缩小大于或等于 30%;(3)疾病稳定(SD),缩小未达 PR 或增加未到 PD,一个或多个非目标病灶和/或标志物异常;(4)疾病进展(PD)基线病灶长径总和增加大于或等于 20%或出现新病灶,或/和非目标病灶进展。以 CR+PR 计算客观缓解率(ORR),CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。PFS 定义为患者开始治疗至疾病进展或疾病尚未进展的末次随访时间。OS 定义为患者开始治疗至患者死亡或末次随诊时间。失访或存活作为截尾数据。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验和 Fisher's 精确概率检验进行分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,各因素水平间比较采用 Log-rank 分析,Cox 回归模型(向前法)分析预后相关因素。计算每个因素的死亡相对风险值(OR)及其 95%置信区间(CI)。所有统计检验均为双侧概率检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特点 见表 1。

表 1 556 例男性肺癌临床特征		
类别	患者数(n)	所占比例(%)
年龄(岁)		
≥60	309	55.58
<60	247	44.42
吸烟史		
不吸烟	156	28.06
吸烟	400	71.94
确诊方式		
纤支镜活检	250	44.96
经皮肺穿刺	229	41.19
锁骨上淋巴结活检	20	3.60
胸膜活检	8	1.44
胸腔积液检查	11	1.98
皮纵隔穿刺	11	1.98
痰检查	1	0.18
其他转移灶活检	26	4.68
组织学类型		
腺癌	215	38.67
鳞癌	181	32.55
小细胞癌	124	22.30
其他	36	6.47
EGFR 状态		
突变型	34	21.52
野生型	124	78.48
临床分期		
局限期*	51	41.13
广泛期*	73	58.87
I A~Ⅲ A#	113	26.16
Ⅲ B~Ⅳ #	319	73.84

注:*表示小细胞肺癌分期,#表示非小细胞肺癌分期。

2.1.1 年龄特征 556 例非手术治疗男性肺癌年龄分布范围 35~87 岁,中位年龄 60 岁,平均(60.57±9.82)岁,其中 30~39 岁 7 例(占 1.25%),40~49 岁 72 例(占 12.95%),50~59 岁 168 例(占 30.22%),6~69 岁 209 例(占 37.59%),70~79 岁 87 例(占 15.65%),80~89 岁 13 例(占 2.34%)。发病高峰为 50~69 岁,占 67.81%(377/556)。年龄在 40~79 岁,占 96.40%(536/556)。

2.1.2 吸烟史情况 本研究中吸烟者 400 例(占 71.94%),不吸烟者 156 例(占 28.06%),其中吸烟支数大于或等于 400 支/年患者 363 例(占 90.75%),1 例吸烟指数为 9 900 支/年。

2.1.3 确诊方式 本研究组的所有患者均得到组织细胞学确诊,确诊方式分布为:纤支镜活检 250 例(44.96%),CT 引导下经皮肺穿刺 229 例(41.19%),锁骨上淋巴结活检 20 例(3.60%),胸膜活检 8 例(1.44%),胸腔积液检查 11 例(1.98%),CT 引导下经皮纵隔穿刺 11 例(1.98%),痰检查 1 例(0.18%),其他转移灶活检 26 例(4.68%)。主要确诊方式以经皮肺穿刺及纤支镜活检为主,占 84.63%(479/556)

2.1.4 病理类型特点 556 例男性肺癌患者中腺癌 215 例(占 38.67%),鳞癌 181 例(占 32.55%),小细胞癌 124 例(占 22.30%),包括非典型类癌 1 例,神经内分泌癌 3 例。其他患

者类型 36 例(占 6.47%),包括转移性癌 6 例,大细胞癌 1 例,低分化非小细胞癌 26 例,腺鳞癌 2 例,肺腺样囊性癌 1 例。

2.1.5 EGFR 基因突变情况 556 例男性肺癌患者中有 158 例患者行组织或血液 EGFR 基因状态检测,EGFR 基因突变型 34 例,其中腺癌 30 例(占 88.24%),鳞癌 4 例(占 11.76%)。EGFR 基因野生型 124 例,腺癌 72 例(占 58.06%),鳞癌 37 例(占 29.84%),其他 15 例(占 12.10%)。EGFR 突变型中接受 EGFR-TKIs 治疗 17 例,EGFR 野生型中接受 EGFR-TKIs 治疗 15 例,未行 EGFR 基因检测者接受 EGFR-TKIs 治疗 20 例(患者自行购买口服)。EGFR-TKIs 药物分布吉非替尼 20 例,厄洛替尼 29 例,埃克替尼 3 例。

2.1.6 肿瘤分期特点 本研究组 556 男性肺癌患者中小细胞肺癌 124 例,约 22.30%(124/556),其中局限期 41.13%(51/124),广泛期 58.87%(73/124)。非小细胞肺癌 432 例,约 77.70%(432/556),其中ⅠA 期 0.23%(1/432),ⅠB 期 0.69%(3/432),ⅡA 期 1.85%(8/432),ⅡB 期 2.55%(11/432),ⅢA 期 20.83%(90/432),ⅢB 期 16.20%(70/432),Ⅳ期 57.11%(249/432)。早期肺癌(ⅠA 期~ⅢA 期)占 26.16%,晚期肺癌(ⅢB 期~Ⅳ期)占 73.84%。

2.2 治疗及治疗反应情况

2.2.1 治疗方案 本组研究 556 例男性肺癌患者中,因经济原因或处于肿瘤晚期而放弃针对性抗肿瘤治疗 32 例,只进行一线治疗的 265 例,完成二线治疗 184 例,完成三线及更多治疗的 75 例。一线治疗中,接受药物化疗占 65.47%(364/556),化疗方案以铂类为基础;接受放射治疗占 25.36%(141/556);接受分子靶向治疗占 3.42%(19/556),包括吉非替尼 1 例,厄洛替尼 17 例,埃克替尼 1 例。见表 2。

2.2.2 治疗反应情况 本研究中一线治疗后有完整评估资料的患者 399 例,其中 CR 占 1.25%(5/399),PR 占 16.54%(66/399),SD 占 34.09%(136/399),PD 占 48.12%(192/399),ORR 为 17.79%(71/399),DCR 为 51.88%(207/399)。见表 2。

2.3 预后分析

2.3.1 一线治疗后疗效情况 一线治疗后可评价患者 399 例,其中 ORR 为 17.79%;DCR 为 51.88%。EGFR-TKIs 治疗的 ORR 显著高于化疗和放疗($\chi^2=10.060, P=0.005$),小细胞癌的 ORR 有高于鳞癌或其他组织学类型的趋势($\chi^2=4.924, P=0.085$)。见表 3。多变量 Logistic 回归表明,只有在治疗方案中,EGFR-TKIs 治疗达到客观缓解的概率显著高

于化疗($OR=8.298, P<0.05$)。见表 4。在 123 例检测了 EGFR 突变状态且接受一线治疗的非小细胞肺癌亚组中,对年龄、吸烟、分期、组织学类型、EGFR 突变校正后,EGFR-TKIs 治疗患者的 ORR 依然显著高于化疗($OR=17.122, P<0.05, 95\%CI$ 为 3.472~84.449)。

2.3.2 一线治疗 PFS 状况 一线治疗后有完整评估资料的患者共 399 例,患者中位 PFS 为 9 个月。化疗、放疗和 EGFR-TKIs 治疗组的中位 PFS 分别为 9、9、8 个月,鳞癌、非鳞癌、小细胞癌组的中位 PFS 分别为 10、8、9 个月,差异无统计学意义($P=0.367, P=0.255$)。见表 5。多变量 Cox 回归表明,只有客观缓解是 PFS 的独立预后因素。一线治疗后达到客观缓解的患者进展风险显著低于 SD 或 PD 患者($OR=0.737, P=0.031$)。多变量分析表明患者年龄、TNM 分期、组织学类型、一线治疗方案对一线治疗 PFS 均未显示出独立的预后意义。见表 6。

表 2 男性肺癌治疗情况及治疗反应		
治疗情况	患者数(n)	所占比例(%)
一线治疗		
未治疗	32	5.76
化疗	364	65.47
放疗	141	25.36
分子靶向治疗	19	3.42
治疗线数		
未治疗	32	5.76
仅一线治疗	265	47.66
二线治疗	184	33.09
三线治疗	75	13.49
治疗反应		
CR	5	1.25
PR	66	16.54
SD	136	34.09
PD	192	48.12
ORR	71	17.79
DCR	207	51.88

表 3 临床病理因素与短期疗效相关性[n(%)]

类别	ORR		P	DCR		P
	SD+PD	CR+PR		PD	CR+PR+SD	
治疗方案						
化疗	255(84.2)	48(15.8)	0.005	158(52.1)	145(47.9)	0.012
放疗	67(80.7)	16(19.3)		28(33.7)	55(66.3)	
EGFR-TKIs	6(46.2)	7(53.8)		6(46.2)	7(53.8)	
组织学类型						
鳞癌	101(80.8)	24(19.2)	0.085	53(42.4)	72(57.6)	0.149
非鳞癌	154(86.5)	24(13.5)		95(53.4)	83(46.6)	
小细胞癌	73(76.0)	23(24.0)		44(45.8)	52(54.2)	

表 4 临床病理因素与客观缓解相关性的多变量 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄*	0.026	0.015	3.157	0.076	1.026	0.997~1.056
TNM 分期(ⅢB~Ⅳ与ⅠA~ⅢA)	-0.477	0.299	2.544	0.111	0.621	0.345~1.115
组织学类型(非鳞癌与鳞癌)	-0.364	0.343	1.126	0.289	0.695	0.355~1.361
组织学类型(小细胞癌与鳞癌)	0.438	0.344	1.622	0.203	1.550	0.790~3.043
治疗方案(放疗与化疗)	0.211	0.336	0.394	0.530	1.234	0.640~2.383
治疗方案(EGFR-TKIs 与化疗)	2.116	0.608	12.128	0.000	8.298	2.522~27.301

注：* 为连续变量进入方程。

表 5 不同临床特征亚组间 PFS 和 OS 比较

类别	mPFS(个月)	P	mOS(个月)	P
治疗方案				
化疗	9.000	0.367	16.000	<0.001
放疗	9.000		14.000	
EGFR-TKIs	8.000		14.000	
未治疗	—	—	9.000	
年龄(岁)				
≤60	10.000	0.422	14.000	0.633
>60	9.000		15.000	
吸烟史				
无	9.000	0.620	14.000	0.910
有	9.000		15.000	
分期				
ⅠA~ⅢA	11.000	0.116	15.000	0.798
ⅢB~Ⅳ	8.000		14.000	
组织学类型				
鳞癌	10.000	0.255	16.000	0.548
非鳞癌	8.000		14.000	
小细胞癌	9.000		15.000	
EGFR 突变				
野生型	9.000	0.911	16.000	0.419
突变型	9.000		16.000	
客观缓解				
SD+PD	8.000	0.033	16.000	0.891
CR+PR	12.000		15.000	

注：—表示无数据。

2.3.3 一线治疗后 OS 状况 一线治疗后患者生存时间范围

表 6 PFS 多变量 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄*	0.003	0.006	0.230	0.632	1.003	0.992~1.014
分期(ⅢB~Ⅳ与ⅠA~ⅢA)	0.127	0.121	1.108	0.292	1.135	0.896~1.438
组织学类型(非鳞癌与鳞癌)	0.131	0.124	1.109	0.292	1.140	0.894~1.454
组织学类型(小细胞癌与鳞癌)	0.228	0.147	2.418	0.120	1.257	0.942~1.676
ORR(CR+PR 与 SD+PD)	-0.306	0.142	4.646	0.031	0.737	0.558~0.973
治疗方案(放疗与化疗)	-0.046	0.135	0.114	0.735	0.955	0.733~1.245
治疗方案(EGFR-TKIs 与化疗)	0.361	0.293	1.510	0.219	1.434	0.807~2.549

注：* 为连续变量进入方程。

表 7 S 多变量 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄*	-0.001	0.005	0.033	0.856	0.999	0.989~1.010
分期(ⅢB~Ⅳ与ⅠA~ⅢA)	-0.094	0.120	0.625	0.429	0.910	0.720~1.150

为 1~89 个月,其中 OS 为 89 个月的患者尚未进展,中位 OS 为 14 个月。化疗、放疗、EGFR-TKIs 和未治疗患者的中位 OS 分别为 16、14、14、9 个月,4 组间中位 OS 差异有统计学意义(Log-Rank $P<0.05$)。见表 5。多变量分析表明年龄、TNM 分期、组织学类型、一线治疗方案及治疗是否达到客观缓解均不是 OS 的预后因素。见表 7。

2.3.4 OS 状况 556 例患者中位 OS 为 12 个月(95%CI 为 11.147~12.853 个月)。1、2、3、5 年累积生存率及 95%CI 分别为 50.0%(0.459~0.541)、20.1%(0.166~0.236)、9.3%(0.067~0.118)、1.5%(0.003~0.027)。随访时间 1 年及以上患者共 301 例,其中 56 例患者死亡;1 年生存率为 64.12%(193/301),2 年生存率为 18.94%(57/301),3 年生存率为 10.63%(32/301),5 年生存率为 1.66%(5/301)。一线、二线、三线或多线治疗患者的中位 OS 分别为 11、16、26 个月(Log-Rank $P<0.05$)。对年龄、分期、组织学类型校正后,多线治疗依然是 OS 的独立预后因素。完成二线及更多线治疗患者的死亡风险比仅完成一线治疗患者显著降低,差异有统计学意义($OR=0.581, P<0.05; OR=0.329, P<0.05$)。在 EGFR 突变状态的非小细胞肺癌亚组 152 例检测中,对年龄、吸烟、分期、组织学类型、EGFR 突变校正后,多变量分析亦表明完成二线及更多线治疗患者的死亡风险比仅完成一线治疗患者显著降低,差异有统计学意义($OR=0.502, P<0.05, 95\%CI$ 为 0.342~0.736; $OR=0.258, P<0.05, 95\%CI$ 为 0.147~0.454),见表 8。

续表 7 S 多变量 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
组织学类型(非鳞癌与鳞癌)	0.099	0.124	0.633	0.426	1.104	0.865~1.408
组织学类型(小细胞癌与鳞癌)	0.048	0.146	0.106	0.745	1.049	0.788~1.397
ORR(CR+PR 与 SD+PD)	0.008	0.143	0.003	0.956	1.008	0.762~1.334
治疗方案(放疗与化疗)	0.023	0.132	0.031	0.861	1.023	0.790~1.325
治疗方案(EGFR-TKIs 与化疗)	0.295	0.292	1.026	0.311	1.344	0.759~2.380

注：* 为连续变量进入方程。

表 8 不同治疗线数 OS 多变量 Cox 回归结果

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄*	0.004	0.005	0.611	0.434	1.004	0.994~1.013
分期(ⅢB~Ⅳ 与 ⅠA~ⅢA)	0.099	0.102	0.942	0.332	1.105	0.904~1.350
组织学类型(非鳞癌与鳞癌)	0.223	0.106	4.434	0.035	1.250	1.016~1.539
组织学类型(小细胞癌与鳞癌)	0.277	0.129	4.589	0.032	1.320	1.024~1.701
治疗线数(二线与一线)	-0.544	0.103	28.065	0.000	0.581	0.475~0.710
治疗线数(三线与一线)	-1.112	0.146	57.861	0.000	0.329	0.247~0.438

注：* 为连续变量进入方程。

3 讨 论

Ferlay 等^[4]通过 GLOBOCAN 数据估计分析:2012 年估计新发肿瘤 1 410 万例,死亡 820 万例。排首位的肿瘤仍为肺癌,估计新发肺癌 182 万例,占总的新发肿瘤 12.9%,死亡 160 万例,占总的肿瘤死亡 19.4%。考虑到吸烟因素,男性的肺癌发生率(34.2/100 000)高于女性(13.6/100 000)。Meta 分析显示,性别可作为影响肺癌生存的一项独立的预后因素,男性肺癌可能是一种与女性肺癌不同的疾病^[5]。

Hsu 等^[6]研究显示,男性肺癌中位年龄 65.0 岁。本研究 556 例男性肺癌患者,年龄 35~87 岁,平均(60.57±9.82)岁,以 50~69 岁居多,占 67.81%。40 岁以下占 1.25%,提示男性肺癌患者发病年龄以中老年多见,与文献报道一致。本研究亦显示,男性肺癌中以非小细胞肺癌多见,约占 77.70%(432/556),病理类型中腺癌与鳞癌所占比差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,目前肺癌的主要确诊方式仍为纤支镜活检(占 44.96%)及 CT 引导下经皮肺穿刺(占 41.19%),从而获得组织病理分型及相关驱动基因检测。

肺癌的治疗模式已发生根本性变化,由单一治疗模式转向为综合、个体化治理模式。本研究中晚期肺癌(ⅢB~Ⅳ)及早期肺癌(ⅠA~ⅢA)期分别占 73.84%、26.16%,予化疗、放疗、靶向治疗等综合治疗手段,结果显示一线 ORR 为 17.79%,DCR 为 51.88%,中位 PFS 为 9 个月,中位 OS 为 14 个月,1、2 年的生存率分别为 64.12%和 18.94%。与另一研究报道的中位 PFS 为 7 个月,中位 OS 为 13 个月,1、2 年的生存率分别为 58%和 26%结果相似^[7]。一线治疗后 PFS 延长 2 个月,中位 OS 延长 1 个月。

本研究亦观察到,一线治疗后是否缓解与 PFS 显著相关,一线治疗后达到客观缓解的患者进展风险显著低于 SD 或 PD 患者。多变量分析表明患者年龄、TNM 分期、组织学类型、一线治疗方案对一线治疗 PFS 均未显示出独立的预后意义。

从肺癌整体治疗着眼,本研究发现,一线、二线、三线或多线治疗患者的中位 OS 分别为 11、16、26 个月,差别具有统计学意义($P<0.05$)。多线治疗是 OS 的独立预后因素。完成二

线及更多线治疗患者的死亡风险比仅能完成一线治疗患者显著降低。

目前公认 TNM 分期及年龄为肺癌独立的预后因素,分期早及年轻患者 OS 更长^[8]。而本研究无论单因素还是多因素回归分析,均未证实 TNM 分期及年龄为独立的预后因素,可能与本组晚期患者比例较高及样本量尚少相关,需扩大样本量继续研究。

20 世纪 90 年代 EGFR 抑制剂的问世,翻开了肿瘤靶向治疗的新篇章。针对 EGFR 基因突变(外显子 19 或 L858R)的靶向药物为非小细胞肺癌患者的个体化治疗带来福音。EGFR 基因突变情况是 EGFR-TKIs 治疗肺癌的独立预后因素^[9-10]。本研究发现,一线 TKI 治疗的 ORR 显著高于化疗和放疗,差异有统计学意义($P<0.05$),与多变量 Logistic 分析结果一致。但单变量及多变量分析均显示组织类型、一线采用 EGFR-TKIs 治疗并没有任何生存获益,可能的原因有:采用 EGFR-TKIs 作为一线治疗的患者接受 EGFR 突变检查的比例低(仅 21.52%),未接受 EGFR 突变检查的患者中存在 EGFR 为突变型的可能,影响 EGFR-TKIs 治疗效果,而 EGFR 突变的患者中,仅 17 例接受 EGFR-TKIs 治疗。因此,非小细胞肺癌患者一线接受 EGFR-TKIs 治疗前有必要进行 EGFR 突变状态检查。

综上所述,男性肺癌发病年龄以中老年居多,非小细胞肺癌为主,病理类型中腺癌与鳞癌差异无统计学意义($P>0.05$),主要确诊方式仍为纤支镜活检及经皮肺穿刺,EGFR 突变率较低。虽然一线治疗后达到客观缓解的患者 PFS 显著延长,接受二线及以上治疗的患者比仅接受一线治疗或未治疗的患者预后更好,但是目前男性肺癌的预后仍相对较差,其原因可能与就诊时已是晚期、诊断及治疗未受到足够重视、接受 EGFR 突变检测及 EGFR-TKIs 治疗的患者比例不高有关。因此,在男性肺癌的规范化治疗中,应充分考虑到各种影响因素,积极给予有效的个体化治疗,这将有利于真正改善男性肺癌患者的生存,提高男性肺癌的整体诊治水平。同时,由于本研究仅是一项回顾性分析,样本量不够大,有必要(下转第 947 页)

在先证者中发现 4 个突变位点: polE1 12p24. 3 21049 A>G、polE1 12p24. 3 23487 G> A、polE1 12p24. 312p24. 3 37180 T>C、polE1 12p24. 3 132696619。在未发病的家系成员测序发现该先证者的母亲、舅舅及外祖母亦有 12p24. 3 132696619 A>G。

参考文献

- [1] 南京铁道医学院生物教研室. 共济失调毛细血管扩张症基因研究进展[J]. 国外医学遗传学分册, 1999, 22(3): 129-133.
- [2] Berg BO. Principles of Child Neurology[M]. Columbus: McGraw-Hill Education, 1996: 891-892.
- [3] Report of WHO Sceentific Group. Primary immunodeficiency diseases[J]. Clin and Exp Immunol, 1995, 99(Suppl): 8-9.
- [4] Aicardi J, Bax M, Ogier H, et al. Diseases of the nervous system in childhood[M]. London: Mackeith Press, 1992: 218.
- [5] Nowak R. Discovery of AT Gene Sparks Biomedical Research Bonanza[J]. Science, 1995, 268(5218): 1700.
- [6] Gungor T, Buhning I, Cremer R, et al. Pathogenesis, diagnosis, clinical and therapeutic aspects of ataxia telangiectasia[J]. Klin Padiatr, 1997, 209(5): 328-335.
- [7] Bergoglio V, Canitrot Y, Hogarth L, et al. Enhanced expression and activity of DNA polymerase beta in human ovarian tumor cells: impact on sensitivity towards antitumor agents[J]. Oncogene, 2001, 20(43): 6181-6187.
- [8] Srivastava HC, Wilson SH. DNA polymerase β expression differences in selected human tumors and cell lines[J]. Carcinogenesis, 1999, 20(6): 1049-1054.
- [9] Foster CR, Zha Q, Daniel LL, et al. Lack of ataxia telangiectasia mutated kinase induces structural and functional

changes in the heart; role in β -adrenergic receptor-stimulated apoptosis[J]. Exp Physiol, 2012, 97(4): 506-515.

- [10] Gorr MW, Stevens SC, Wold LE. Ataxia telangiectasia mutated kinase in the heart: currency for myocyte apoptosis[J]. Exp Physiol, 2012, 97(4): 476.
- [11] Bhatti S, Kozlov S, Farooqi AA, et al. ATM protein kinase: the linchpin of cellular defenses to stress[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(18): 2977-3006.
- [12] Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood[J]. Neurology, 2009, 73(6): 430-437.
- [13] Saunders-Pullman RJ, Gatti R. Ataxia-telangiectasia: without ataxia or telangiectasia[J]. Neurology, 2009, 73(6): 414-415.
- [14] Sun X, Becker-Catania SG, Chun HH, et al. Early diagnosis of ataxia-telangiectasia using radiosensitivity testing[J]. J Pediatr, 2002, 140(6): 724-731.
- [15] Chun HH, Sun X, Nahas SA, et al. Improved diagnostic testing for ataxia-telangiectasia by immunoblotting of nuclear lysates for ATM protein expression[J]. Mol Genet Metab, 2003, 80(4): 437-443.
- [16] Auerbach AD, Verlander PC. Disorders of DNA replication and repair[J]. Curr Opin Pediatr, 1997, 9(6): 600-616.
- [17] Dikom EE, Dahm-Daaphi J, Brammer I, et al. Correlation between cellular radiosensitivity and non-repaired double-strand breaks studied in nine mammalian cell lines[J]. Int J Radiat Biol, 1998, 73(3): 269-278.
- [18] 王海震, 王莹, 刘定干. 真核生物 mRNA3' 非翻译区的功能[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(9): 980-985.

(收稿日期: 2016-12-30 修回日期: 2017-01-21)

(上接第 943 页)

扩大样本量进一步分析或者进行前瞻性研究分析。

参考文献

- [1] Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in Non-Small cell lung cancer[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 23(2): 137-145.
- [2] Froesch P, Martucci F, Gyorik S, et al. Management of non-small cell lung cancer in the elderly[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(10): 888-894.
- [3] 刘仁旺, 刘京豪, 李昕, 等. EGFR 19 和 21 外显子突变肺癌患者的临床特征比较和预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(11): 804-811.
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-386.
- [5] Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an Independent prognostic factor in Non-Small-Cell lung cancer: a Meta-Analysis [J]. Ann Thorac Cardiovasc

Surg, 2011, 17(5): 469-480.

- [6] Hsu LH, Chu NM, Liu CC, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an Independent prognostic factor[J]. Lung Cancer, 2009, 66(2): 262-267.
- [7] 彭宇, 李峥, 熊艳丽, 等. 晚期非小细胞肺癌不同含铂两药方案一线化疗预后因素的分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(16): 1703-1708.
- [8] Arinc S, Ece F, Ertugrul M, et al. Analysis of young and elderly advanced stage non-small-cell lung carcinoma cases[J]. South Med J, 2009, 102(10): 1019-1022.
- [9] Yim SH, Chung YJ. Molecular epidemiology of female lung cancer[J]. Cancers(Basel), 2011, 3(2): 1861-1876.
- [10] Bichev SN, Marinova DM, Slavova YG, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in East European non-small cell lung cancer patients[J]. Cell Oncol(Dordr), 2015, 38(2): 145-153.

(收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-01-12)