

## 复合性小细胞肺癌临床病理学特征及预后分析

吕旭<sup>①</sup> 孙蕾娜<sup>①</sup> 战忠利<sup>①</sup> 孙保存<sup>①</sup> 王长利<sup>②</sup>

**摘要 目的:**探讨复合性小细胞肺癌(combined small cell lung cancer, CSCLC)临床病理学特征及其与预后的关系。**方法:**收集天津医科大学附属肿瘤医院2006年1月至2008年12月入院治疗行根治性手术切除并经病理证实为CSCLC病例44例,重新审阅肿物病理切片,回顾性分析其临床及病理学特征,Kaplan-Meier法计算生存率并描绘生存曲线,Cox风险回归模型分析影响总生存期(overall survival, OS)及无瘤生存期(disease-free survival, DFS)的独立因素。**结果:**全组CSCLC患者OS为6~57个月,中位OS为20个月;DFS为3~57个月,平均14.5个月。Kaplan-Meier生存曲线显示,女性DFS长于男性,肿瘤位置、小细胞癌复合成分病理类型对OS有影响( $P < 0.05$ )。多因素分析显示,肿瘤位于左肺或右肺及复合成分病理类型为影响患者OS的危险因素,未发现影响患者术后DFS的危险因素。**结论:**CSCLC属于一种特殊类型的肺混合性癌,治疗应采取以手术为主的综合治疗方案,判定其复合成分的病理类型对于临床上判断预后具有重要的意义。

**关键词** 肺肿瘤 复合性小细胞肺癌 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.13.005

### Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Combined Small Cell Lung Cancer

Xu LV<sup>1</sup>, Leina SUN<sup>1</sup>, Zhongli ZHAN<sup>1</sup>, Baocun SUN<sup>1</sup>, Changli WANG<sup>2</sup>

Correspondence to: Zhongli ZHAN, E-mail: lizhong1952@163.com

<sup>1</sup>Department of Pathology, <sup>2</sup>Department of Lung Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

**Abstract Objective:** To explore the relationship between the clinicopathological characteristics and prognostic factors of the combined small cell lung cancer (CSCLC). **Methods:** The clinical data of 44 CSCLC patients who underwent radical surgery in Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital between January 2006 and December 2008 were reviewed. The pathological sections were rechecked, and clinicopathologic features of CSCLC were retrospectively analyzed. The Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate and depict the survival curves. The Cox regression model was used to analyze the independent factors affecting the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). **Results:** The median OS of the CSCLC patients in all groups was 20 months, whereas the OS ranged from 6 to 57 months. DFS ranged from 3 to 57 months, with an average of 14.5 months. The overall 1- and 3-year survival rates were 75.6% and 21.3%, respectively. The Kaplan-Meier survival curves revealed that, compared with males, female patients had a longer DFS time, and that the OS time was affected by the tumor location and the pathological types of the morphologic constituents ( $P < 0.05$ ). The Cox multivariate analysis showed that the tumor location and pathomorphological classification of the composite components were independent prognostic factors for the OS of the patients. The risk factors that influenced the postoperative DFS of the patients were not found. **Conclusion:** CSCLC is a special mixed carcinoma. Combined therapy with surgery as the first-line treatment should be adopted in the therapeutic regimen of this disease. Correct judgment of the pathologic types is significant in determining the clinical prognosis.

**Keywords** Lung neoplasm; Combined small cell lung cancer; Prognosis

小细胞肺癌是肺癌中较常见的病理类型,约占肺癌的15%~20%,小细胞肺癌是一种高度侵袭性恶性肿瘤,无论在病理形态、临床特征或生物学行为上均具有独特之处。复合性小细胞肺癌(combined small cell lung cancer, CSCLC)是小细胞肺癌的一种亚型,约占小细胞肺癌的2%~28%,是指小细胞肺癌与任何类型的非小细胞肺癌成分混合组成的癌,这种复合成分可以是鳞状细胞癌、腺癌或大细胞癌,也

可以是少见的梭形细胞癌或巨细胞癌,甚至可以包含肉瘤样成分。迄今为止,关于CSCLC的研究报道甚少。本研究对44例CSCLC患者临床及病理学资料进行了回顾性分析与总结,以期探讨其临床及病理特征与预后的关系,提高对此类型肿瘤的认识。

#### 1 材料与方法

##### 1.1 病理资料收集

收集天津医科大学附属肿瘤医院2006年1月至

2008年12月入院治疗经病理证实为CSCLC病例44例。所有病例均符合如下标准:行根治性手术切除,切缘阴性,原发性CSCLC,术前检查无远处转移、具有完整病理及临床资料。所有患者的组织标本均经10%中性甲醛常规固定和石蜡包埋。切取4 μm厚组织切片,进行HE染色。根据2004年WHO肺与胸膜肿瘤组织学分类<sup>[1]</sup>,由本院两位资深病理学专家通过光镜独立做出组织学描述,结合既往免疫组化染色结果,以两位专家的一致意见作为最后诊断。CSCLC中的非小细胞癌成分应有特征性的结构,如鳞癌、腺癌和大细胞癌。在任何非小细胞肺癌组织中含小细胞肺癌成分,不论小细胞癌含量的多少,都归于CSCLC。关于小细胞肺癌复合大细胞癌,其中大细胞癌成分至少应占10%,在小细胞肺癌高倍视野中偶尔可见单个具有明显核仁的大细胞,不足以诊断为小细胞癌复合大细胞癌成分。

### 1.2 临床资料收集

研究因素包括患者的年龄、性别、吸烟史、首发症状、肿瘤大小、位置、淋巴结转移情况、有无术前化疗、肿瘤中小细胞癌复合成分的病理类型、小细胞所占比例、手术后复发转移情况以及预后。

### 1.3 随访

随访时间截至2011年1月1日,所有患者以病历跟踪、电话随访为主,信件随访辅助。患者总生存时间(OS)从手术之日开始至死亡或是最后1次随访,无瘤生存期(DFS)则以影像学检查(双锁骨上淋巴结B超,胸肝肾上腺CT、脑MR/CT、骨扫描检查)发现患者复发、远处转移为终点,两者均以月为单位计算。

### 1.4 统计学分析

所有数据均采用SPSS 13.0统计软件进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Kaplan-Meier法计算生存率并描绘生存曲线,Log-rank法进行生存率显著性检验。采用Cox风险回归模型进行多因素生存分析。

## 2 结果

### 2.1 临床资料特点

2006年1月至2008年12月间CSCLC共90例,占同期住院肺癌患者的4.1%,占同期住院小细胞肺癌患者的32.1%。44例所选病例中,男性30例,女性14例,男女之比2.14:1。年龄30~78岁,中位年龄58岁。有吸烟史患者30例,占68.2%。首发症状为咳嗽、咳痰26例(59.1%),咯血或痰中带血14例(31.8%),干咳3例(6.8%),胸痛8例(18.2%),胸闷气短6例(13.6%),体检发现肺部占位7例(15.9%),发热2例(4.5%)。

肿块位于右肺24例(54.5%),左肺20例(45.5%)。

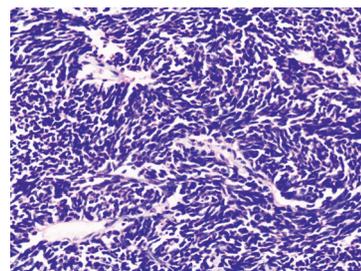
中央型肺癌26例(59.1%),周围型肺癌18例(40.9%)。肿块最大直径范围为0.5~8 cm,平均直径3 cm。

所选病例均行根治性手术切除,随访发现44例患者均行术后辅助化疗或放、化疗,行术前新辅助化疗者15例,占有所有病例的34.1%。术后病理学检查23例发生淋巴结转移,21例未发生淋巴结转移。

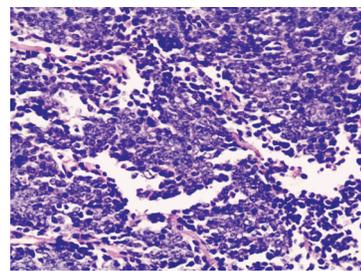
### 2.2 病理学特点

通过光镜检查44例CSCLC,13例(29.5%)为小细胞癌复合梭形细胞癌,18例(40.9%)为小细胞癌复合鳞状细胞癌,13例(29.5%)为小细胞癌复合大细胞癌。所有病例切片中小细胞癌成分所占比例为15%~80%。

复合梭形细胞癌组中,梭形细胞排列成片状、簇状,偶尔为席纹状。梭形细胞具有特征性的纺锤形状(图1)。复合鳞状细胞癌组中,3例复合成分为中分化鳞状细胞癌,视野中可以看到明显的鳞癌癌巢及角化现象,其余均为低分化鳞癌,免疫组化呈CK高阳性、P63阳性及TTF-1阴性。13例癌组织中复合成分细胞含有丰富胞浆、明显核仁,细胞未表现出鳞癌或腺癌的分化特征,诊断为复合大细胞癌成分(图2)。



► 图1 复合性小细胞肺癌中的梭形细胞癌成分(HE×200)  
Figure 1 Constituents of spindle cell carcinoma in CSCLC (HE×200)



► 图2 复合性小细胞肺癌中的大细胞癌成分(HE×200)  
Figure 2 Constituents of large cell carcinoma in CSCLC (HE×200)

### 2.3 预后情况及生存分析

CSCLC患者OS为6~57个月,中位生存期为20个月。1年累计生存率为76.6%,3年累计生存率为24.1%,17例术后出现复发转移,转移部位最多见于肝、脑、骨和肾上腺。DFS为3~57个月,平均14.5个月。

Kaplan-Meier生存曲线显示,小细胞癌复合成分病理类型3组之间OS差异具有统计学意义,而DFS差异无统计学意义(Log-rank test,  $P=0.031$ 和 $0.095$ )(图3,4),由OS曲线可见,复合大细胞癌者预后最差,而复合梭形细胞癌者与复合鳞癌者生存曲线接近,差异无统计学意义。

肿瘤位置也是影响OS及DFS的危险因素,发生于右肺者预后好于发生于左肺者,中央型比周围型预后更好, $P$ 均 $<0.05$ 。性别对于OS无影响,却是影响DFS的危险因素,生存曲线显示,女性发生肺癌者DFS长于男性(Log-rank test,  $P=0.020$ )。其余研究因

素对于OS及DFS的影响均无统计学意义(表1)。

多因素生存分析:将单因素生存分析中 $P<0.05$ 的研究因素带入Cox模型,结果显示:肿瘤位于左肺或右肺及复合成分病理类型为影响患者OS的危险因素,未发现影响患者术后DFS的危险因素。

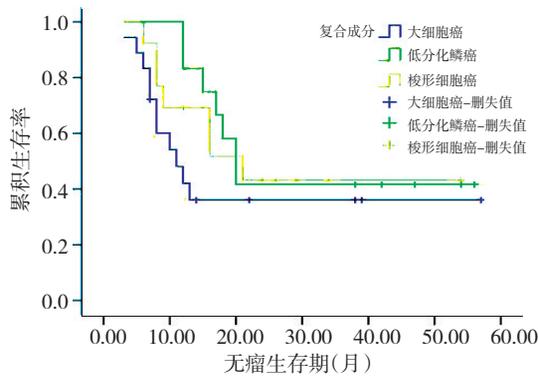


图3 三组复合性小细胞肺癌患者的无瘤生存曲线

Figure 3 DFS curves of the 3 CSCLC groups

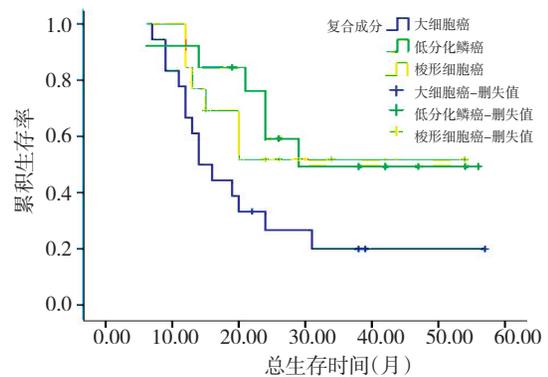


图4 三组复合性小细胞肺癌患者的总生存曲线

Figure 4 OS curves of the 3 CSCLC groups

表1 44例CSCLC临床病理学特征及与OS和DFS的关系

Table 1 Relationship of clinicopathologic characteristics with the OS and DFS rates in 44 CSCLC patients

研究因素	例数	构成比(%)	OS(%)	P	DFS(%)	P	
年龄/岁	>60	18	40.9	31.5	0.671	39.7	0.694
	≤60	26	59.1	41.4		42.1	
性别	男	30	68.2	43.1	0.057	28.4	0.020*
	女	14	31.8	61.9		87.5	
吸烟史	有	30	68.2	30.8	0.696	37.9	0.251
	无	14	31.8	42.9		58.8	
肿瘤大小/cm	>3	32	72.7	34.9	0.299	35.6	0.412
	≤3	12	27.3	46.2		51.3	
肿块位置	中央型	26	59.1	53.8	0.035*	59.6	0.042*
	周围型	18	40.9	31.6		35.6	
	左肺	20	45.5	16.7	0.001*	22.0	0.043*
	右肺	24	54.5	54.4		53.1	
淋巴结转移	有	23	52.3	39.3	0.664	45.8	0.784
	无	21	47.7	42.1		40.7	
术前放化疗	是	15	34.1	45.7	0.059	49.0	0.062
	否	29	65.9	15.2		13.2	
病理类型	梭形细胞癌	13	29.5	51.9	0.031*	50.0	0.095
	鳞状细胞癌	18	40.9	53.5		45.4	
	大细胞癌	13	29.5	22.2		38.6	
小细胞比例	>50%	22	50.0	38.1	0.659	39.2	0.954
	≤50%	22	50.0	39.8		42.6	

\* $P<0.05$

### 3 讨论

#### 3.1 CSCLC的组织起源

1981年,WHO首次提出CSCLC为小细胞肺癌的一个独立的亚型。随后,1981年分型中的燕麦细胞型和中间细胞型被废除,混合性小细胞/大细胞癌被

引入小细胞肺癌的分型中。1999年的WHO肺与胸膜肿瘤病理学分类将混合性小细胞/大细胞癌并入CSCLC,总小细胞肺癌包含2型,分别为纯小细胞肺癌与CSCLC。CSCLC中的非小细胞癌成分可以是鳞癌、腺癌、大细胞癌以及罕见的梭形细胞癌或巨细胞

癌成分。复合成分可以包含一种类型的非小细胞肺癌,也可以包含2种或2种以上。

由于CSCLC中包含了小细胞肺癌和非小细胞肺癌2种不同的癌成分,因此属于肺混合性癌中的1种。关于CSCLC的组织起源尚存争议。目前有以下看法:1)CSCLC中的2种成分具有共同的组织起源,由同一个肿瘤干细胞在不断增殖过程中发生不同方向的分化而形成;2)2种成分中的1种是由另外1种成分发生基因突变转变而来,这种基因突变是随机的,但是也有学者认为是术前辅助化疗导致了此种基因突变,部分小细胞肺癌转变成非小细胞肺癌,或是非小细胞肺癌转变成小细胞肺癌,从而使术后病理检测复合性小细胞肺癌的发生率提高<sup>[2]</sup>;3)CSCLC是发生于肺的2种不同类型恶性肿瘤的结合,也就是说,认为其是1种碰撞癌。

Wagner等<sup>[3]</sup>通过免疫组化及DNA微阵列杂合性缺失(LOH)分析发现,CSCLC中2种不同成分具有极相似的免疫表型和基因表型,同小细胞肺癌成分一样,非小细胞肺癌成分也普遍存在突触素(SYN)和CD56的阳性表达及22q13染色体的缺失,从而否决了第3种观点,认为非小细胞肺癌成分是由小细胞肺癌转变而来。复合鳞癌的小细胞癌多发生于肺叶边缘,Murase等<sup>[4]</sup>认为其小细胞癌成分来源于鳞癌在早期阶段染色体改变所致。还有人认为复合性小细胞癌中小细胞癌成分来自于发生EGFR突变的肺腺癌细胞<sup>[5]</sup>。

本研究在复习既往免疫组化过程中发现,小细胞肺癌成分CK的表达率高达80%,并且其复合成分也高表达SYN和CD56。因此,作者认为,复合性小细胞肺癌起源于支气管黏膜上皮内多能性干细胞,干细胞可以向不同方向分化,细胞内出现神经内分泌颗粒发展成典型类癌、不典型类癌及小细胞癌,细胞内产生角蛋白、张力微丝发展成鳞癌,细胞内形成黏液颗粒发展成腺癌。

### 3.2 CSCLC的临床病理特点与预后

2006年1月至2008年12月间本院CSCLC共90例,占同期小细胞肺癌的32.1%,高于文献报道2%~28%的发病率,提示CSCLC发病率有增高的趋势。所有患者中年龄低于50岁者占33.3%,最低年龄为29岁,低于文献报道,提示此类肺癌发病有年轻化趋势。

小细胞肺癌癌细胞倍增时间短,进展快,恶性程度高,由于微转移的存在,术后出现复发转移的可能性高于其它类型肺癌。无瘤生存期(DFS)是以肿瘤复发或转移为事件终点,除外了复发转移后再处理因素的干扰,更能体现肿瘤生物学及首次治疗对预

后的影响,在本研究中,我们将无瘤生存期(DFS)与总生存期(OS)结合对比分析其预后特点。

绝大多数纯小细胞肺癌起源于大支气管,CSCLC则更频繁的发生于肺叶边缘,本组病例中CSCLC中央型者略多于周围型者,中央型预后好于周围型,与其它类型肺癌相似,可能是因为中央型均发生于大支气管,易造成支气管腔狭窄堵塞,临床症状明显,明确诊断进行治疗早于周围型。

本研究44例CSCLC中,最多见的复合成分是鳞癌,其次为相等例数的梭形细胞癌和大细胞癌,无复合肺腺癌的成分,也未见复合2种及以上非小细胞肺癌的CSCLC。梭形细胞癌的特征性形态使其诊断并无困难,鳞癌成分除了3例中分化鳞癌外,其余低分化鳞癌需借助免疫组化与低分化实性腺癌相区别。TTF-1在大多数肺小细胞癌、肺腺癌、小部分大细胞未分化癌和不典型类癌、少数典型类癌中阳性表达,而肺鳞癌阴性<sup>[6]</sup>。也有资料表明,P63表达于低分化鳞癌,而在小细胞癌中不表达<sup>[7]</sup>。因此,TTF-1、P63再联合使用传统的CK高、CK低可以用于鉴别其复合成分为低分化鳞癌或腺癌。

本研究发现,CSCLC中复合成分病理类型的不同对预后的影响具有统计学意义,从3种不同病理类型生存曲线看出,复合大细胞癌者总生存率最低,而复合鳞癌组及梭形细胞癌组之间OS差异并无统计学意义。此2组曲线接近可能是因为梭形细胞癌与鳞癌关系密切,有些病理学专家甚至主张将梭形细胞癌归为鳞癌亚型。DFS曲线显示3组之间DFS相似,差异无统计学意义。本组所有病例切片中小细胞癌成分所占比例为15%~80%不等,然而单因素分析显示,小细胞癌成分所占比例的差异无统计学意义,与预后无关。

众所周知,小细胞肺癌对放化疗具有高度敏感性,但是对于局限期纯小细胞肺癌及CSCLC,以手术为主的综合治疗相比于单纯放化疗仍然具有改善预后的优势。这已在之前的许多研究中得到证实<sup>[8-9]</sup>。肺癌患者术后,由于微转移的存在,有可能出现复发和转移,术后化疗增加了治愈的机率。而对于术前辅助化疗,其对预后的价值尚不清楚。有研究认为,术前化疗一方面可使小细胞肺癌部分缓解、缩小病变或降期,利于手术切除,另一方面可消灭远处的亚临床转移灶,并可预防手术和术后因机体免疫力削弱而导致的病变扩散<sup>[10]</sup>。本研究中,术前化疗组中位OS为21.5个月,中位DFS为17个月,术前未行化疗组中位OS为15个月,中位DFS为12个月,尽管Log-rank test显示差异无统计学意义,但是P值接近