

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.020

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.020

手术切除肺神经内分泌癌的临床特征与预后因素

庄武¹, 王文娟², 黄章洲¹, 黄韵坚¹, 许春伟³, 方美玉⁴, 朱有才⁵, 杜开齐⁵, 陈刚³

- (1. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科, 福州 350014; 2. 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科, 杭州 310022;
3. 福建医科大学附属福建省肿瘤医院病理科, 福州 350014; 4. 浙江省肿瘤医院综合肿瘤内科, 杭州 310022;
5. 浙江省荣军医院胸部疾病诊疗中心, 浙江 嘉兴 314000)

[摘要] 目的: 探讨手术切除肺神经内分泌癌的临床特征与预后因素。方法: 回顾性分析65例手术切除肺神经内分泌癌患者的临床特征、基因状态, 用Kaplan-Meier方法计算生存率, 其显著性检验分析用Log-rank法, 单因素和多因素分析用COX风险比例回归模型。结果: 65例肺神经内分泌癌患者的临床特征差异无统计学意义($P>0.05$), 基因状态改变以PIK3CA基因突变为主, 小细胞癌(26.7个月)、大细胞神经内分泌癌(30.4个月)和类癌中位生存时间(未达到)差异有统计学意义($P=0.039$); 小细胞癌单因素分析基因类型、癌症分期, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论: 肺神经内分泌癌基因状态改变少见, 以PIK3CA基因突变为主, 肺神经内分泌癌分子表达谱种类丰富且不同亚型表达谱不同, 类癌生存明显高于肺大细胞神经内分泌癌和小细胞癌。

[关键词] 小细胞癌; 大细胞神经内分泌癌; 类癌; 基因状态; 预后

Clinical features and prognostic factors of surgical resected pulmonary neuroendocrine carcinoma

ZHUANG Wu¹, WANG Wenxian², HUANG Zhangzhou¹, HUANG Yunjian¹, XU Chunwei³, FANG Meiyu⁴, ZHU Youcai⁵, DU Kaiqi⁵, CHEN Gang³

- (1. Department of Medical Thoracic Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, 2. Department of Thoracic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022; 3. Department of Pathology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014; 4. Department of Comprehensive Medical Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022; 5. Department of Chest Disease Diagnosis and Treatment Center, Zhejiang Rongjun Hospital, Jiaxing Zhejiang 314000, China)

Abstract Objective: To investigate the characteristics of surgical resected pulmonary neuroendocrine carcinoma and to

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-16

通信作者 (Corresponding author): 王文娟, Email: helen-0407@163.com; 朱有才, Email: zhuydoc@sina.com; 许春伟, Email: xuchunweibbb@163.com
基金项目 (Foundation item): 国家临床重点专科建设项目 (2013); 福建省科技厅引导性项目 (2016Y0019); 福建省科技厅引导性项目 (2015Y0011); 浙江省卫生科研计划基金项目 (2013KYB051); 浙江省中医药局科研基金项目 (2013ZQ005); 浙江省科技厅公益类科研计划 (2015C33194); 吴阶平医学基金会临床科研资金项目 (20114272111); 嘉兴市科技计划项目 (2016AY23087)。This work was supported by National Clinical Key Specialty Construction Program (2013); Leading Project Foundation of Science Department of Fujian Province (2016Y0019); Leading Project Foundation of Science Department of Fujian Province (2015Y0011); Medical Scientific Research Foundation of Zhejiang Province (2013KYB051); Zhejiang Administration of Traditional Chinese Medicine Foundation (2013ZQ005); Science and Technology Planning Project of Zhejiang Province (2015C33194); Wu Jieping Medical Foundation Clinical Scientific Research Project Funds (20114272111); Science and Technology Plan Projects of Jiaxing of Zhejiang (2016AY23087), China.

analyze the prognostic factors. **Methods:** We retrospectively reviewed the clinical data and genetic state of 65 patients with pulmonary neuroendocrine carcinoma, and the survival rate was calculated by Kaplan-Meier method and log-rank test was used to compare the survival rates. Univariate and multivariate factors for survival were analyzed by COX proportional hazards regression model. **Results:** There was no significant difference in clinical characteristics of 65 cases of pulmonary neuroendocrine carcinoma ($P>0.05$); the genetic change was given priority to with PIK3CA gene mutations, the difference in the median overall survival time among small-cell cancer (26.7 months), large cell neuroendocrine carcinoma (30.4 months) and carcinoid (did not reach) was not significant ($P=0.039$); and the difference in the gene subtype staging was statistically significant by the single factor analysis in small-cell cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** Pulmonary neuroendocrine carcinoma genetic change is rare, and it is given priority to with PIK3CA gene mutations, common genomic aberrations are rare for pulmonary neuroendocrine carcinoma. Molecular profiles vary widely among different subtypes of pulmonary neuroendocrine carcinoma. Carcinoid offers better survival than pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer, whereas no survival difference existed between pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer.

Keywords small cell carcinoma; large-cell neuroendocrine carcinoma; carcinoid; gene status; prognosis

肺神经内分泌癌是肺癌的一种亚型^[1], 根据2015年世界卫生组织(WHO)分类方案的肺肿瘤部分, 肺大细胞神经内分泌癌属于肺神经内分泌癌的一类^[2-4]。由于肺大细胞神经内分泌癌和小细胞癌以及类癌有相同的神经内分泌特点, 所以同属于肺神经内分泌癌^[5]。肺神经内分泌癌相对低频发生, 其分子特点和预后情况了解甚少。本研究对65例手术切除肺神经内分泌癌样本进行回顾性分析, 旨在了解肺神经内分泌癌临床病理特征以及预后因素分析, 并结合相关文献进行讨论。

1 材料与方法

1.1 材料

收集福建省肿瘤医院、浙江省肿瘤医院和武警浙江总队医院2011年7月至2014年12月间收集的手术切除肺神经内分泌癌标本65例纳入本研究, 年龄32~77岁。

1.2 方法

1.2.1 组织学复诊

由1~2名病理医师按组织学类型根据WHO(2015)肺肿瘤组织学分类和免疫组织化学标记2~3轮回顾性阅片确诊为肺神经内分泌癌。

1.2.2 基因检测

显微镜下确认肿瘤细胞后, 按照EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA基因突变定性检测试剂盒(厦门艾德生物医药科技有限公司), ALK, ROS1, RET融合基因定性检测试剂盒(厦

门艾德生物医药科技有限公司)和MET扩增检测试剂盒(厦门艾德生物医药科技有限公司)提供的方法, 在Mx3000P实时荧光定量PCR仪(美国Stratagene公司)中进行扩增。该试剂盒包含位点见说明书。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0进行数据处理, 计数资料采用例(%)表示, 所有数据采用 χ^2 检验, 应用Log-Rank检验比较患者的生存率, 检验水准 $\alpha=0.05$, 多因素分析采用COX风险比例回归模型, 建立COX回归方程, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

65例手术切除肺神经内分泌癌患者的临床病理特征差异无统计学意义(P 均 >0.05 , 表1, 图1)。

2.2 基因状态分析

65例肺神经内分泌癌样本中, 其中小细胞癌65.38%(17/26)进行了基因检测, 11.76%(2/17)存在基因状态改变, 其中1例为EGFR p.L858R, 另1例为PIK3CA p.H1047R; 大细胞神经内分泌癌67.65%(23/34)进行了基因检测, 8.70%(2/23)存在基因状态改变, 其中1例为PIK3CA p.E545K, 另1例为PIK3CA p.H1047R; 类癌80.00%(4/5)进行基因检测, 25.00%(1/4)存在基因状态改变, 为PIK3CA p.E542K(表2)。

表1 65例肺神经内分泌癌临床病理特征

Table 1 Clinicopathological features of 65 cases of pulmonary neuroendocrine carcinoma

类型	小细胞癌(n=26)/[例(%)]	大细胞神经内分泌癌(n=34)/[例(%)]	类癌(n=5)/[例(%)]	P
性别				0.704
男	17 (65.38)	25 (73.53)	4 (75.00)	
女	9 (34.62)	9 (26.47)	1 (25.00)	
年龄/岁				0.551
<65	12 (46.15)	11 (32.35)	2 (40.00)	
≥65	14 (53.85)	23 (67.65)	3 (60.00)	
吸烟史				0.870
否	4 (15.38)	7 (20.59)	1 (20.00)	
是	22 (84.62)	27 (79.41)	4 (80.00)	
基因状态改变				0.026
是	2 (7.69)	2 (5.88)	1 (20.00)	
否	24 (92.31)	32 (94.12)	4 (80.00)	
分期				0.894
I	14 (53.85)	18 (52.94)	3 (60.00)	
II	10 (38.46)	12 (35.29)	1 (20.00)	
IIIA	2 (7.69)	4 (11.76)	1 (20.00)	

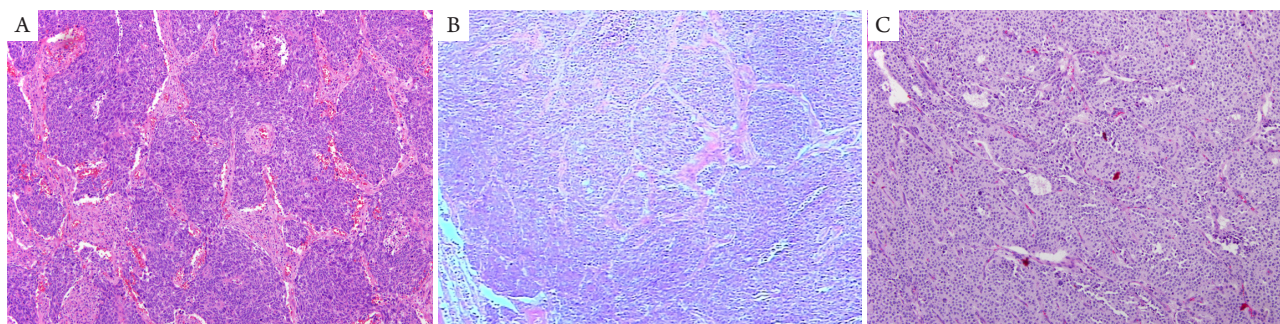


图1 神经内分泌癌(HE, × 200)

Figure 1 Neuroendocrine carcinoma(HE, × 200)

(A)小细胞癌; (B)大细胞神经内分泌癌; (C)类癌。

(A) Small cell carcinoma; (B) Large-cell neuroendocrine carcinoma; (C) Carcinoid.

表2 5例肺神经内分泌癌基因状态改变

Table 2 Five cases of gene status change in pulmonary neuroendocrine carcinoma

序号	年龄/岁	性别	组织学分类	吸烟史	分期	基因状态改变	治疗方案	总生存期/月
1	57	男	小细胞癌	是	IIB	EGFR p.L858R	手术+辅助化疗	16.3
2	67	男	小细胞癌	否	IIA	PIK3CA p.H1047R	手术+辅助化疗	21.6
3	62	男	大细胞神经内分泌癌	否	IIB	PIK3CA p.E545K	手术+辅助化疗	34.2+
4	59	男	大细胞神经内分泌癌	是	IB	PIK3CA p.H1047R	手术	失访
5	35	女	类癌	否	IA	PIK3CA p.E542K	手术	51.4+

2.3 预后单因素分析

65例患者中6例失访, 59例有预后随访信息的肺神经内分泌癌应用Log-Rank检验, 各项指标进行单因素分析, 中位生存时间30.4个月(图2A); 小细胞癌、大细胞神经内分泌癌和类癌中位生存时间(26.7个月 vs 30.4个月 vs 未达到)差异无统计学意义($P=0.039$)(图2B); 小细胞癌分期和基因状态差异具有统计学意义($P<0.05$), 而性别、年龄、吸烟史和改变差异无统计学意义($P>0.05$, 图2C,D); 大细胞神经内分泌癌

和类癌的基因状态改变差异具有统计学意义($P<0.05$, 图2D), 而性别、年龄、吸烟史、基因状态改变和分期差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

2.4 预后多因素分析

应用COX风险比例回归模型分析对肺神经内分泌癌的性别、年龄、吸烟史、基因状态改变和分期进行分析, 结果显示未找到肺神经内分泌癌独立的预后因素(表4)。

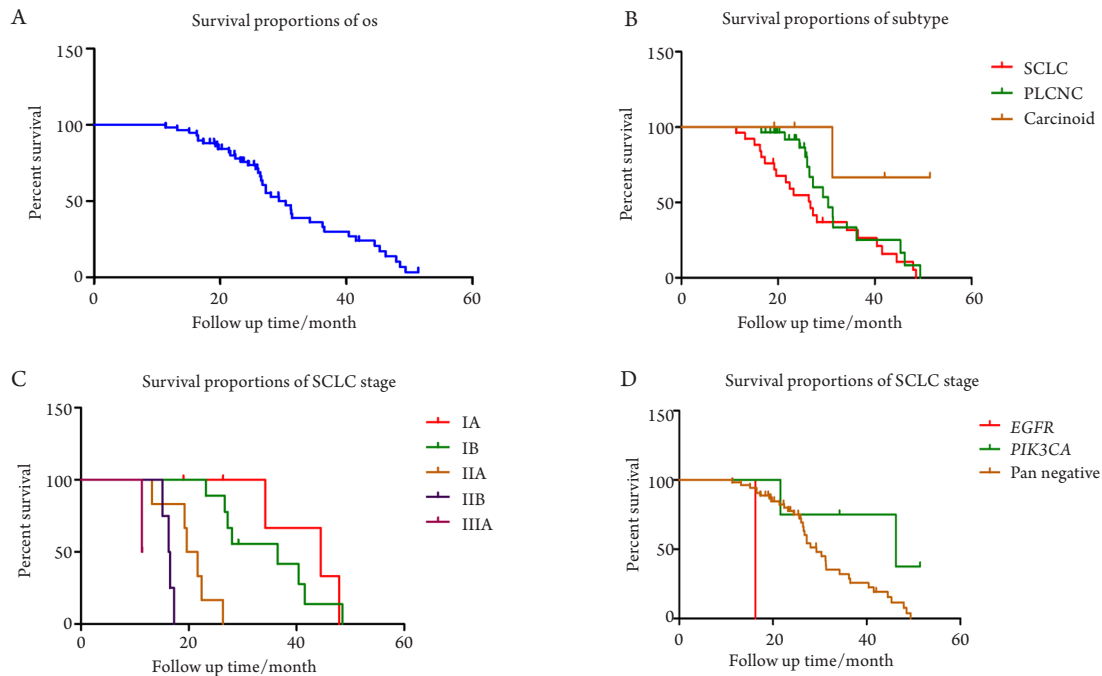


图2 各类型生存率分析

Figure 2 Overall survival rate of different types

(A)肺神经内分泌癌患者; (B)肺神经内分泌癌各亚型患者; (C)小细胞癌各分期患者; (D)基因突变与泛阴性肺神经内分泌癌患者。

(A) Pulmonary neuroendocrine carcinoma; (B) Subtype of pulmonary neuroendocrine carcinoma patients ($P=0.039$); (C) Difference stages of small cell carcinoma patients ($P<0.001$); (D) Gene mutation and pan negative pulmonary neuroendocrine carcinoma patients ($P=0.026$).

表3 65例神经内分泌癌预后的单因素分析

Table 3 Univariate factor analysis for prognosis of 65 cases of pulmonary neuroendocrine carcinoma

因素	小细胞癌			大细胞神经内分泌癌			类癌		
	中位总生存/月	95%CI	P	中位总生存/月	95%CI	P	中位总生存/月	95%CI	P
性别			0.154			0.584			0.480
男	17.3	15.0~19.6		29.3	24.3~34.3		31.2	—	
女	27.2	25.2~29.2		31.3	17.1~45.5		42.0	—	
年龄/岁			0.265			0.223			0.480
<65	28.0	15.8~40.3		30.4	12.7~48.1		42.0	—	
≥65	22.4	14.6~30.2		29.3	21.9~36.7		31.2	—	
吸烟史			0.588			0.875			0.480
否	27.2	25.6~28.8		30.4	25.7~35.1		42.0	—	
是	21.6	14.5~28.8		26.0	—		31.2	—	
基因状态改变			<0.001			<0.001			0.480
是	16.3	—		46.2	—		31.2	—	
否	27.2	25.0~29.4		29.3	24.8~33.8		42.0	—	
分期			<0.001			0.559			—
I	36.5	27.0~46.0		—	—		—	—	
II	17.3	13.1~21.5		—	—		—	—	
IIIA	11.3	—		—	—		—	—	

表 4 65 例肺神经内分泌癌预后的多因素分析

Table 4 Multivariate factor analysis on prognosis of 65 cases of pulmonary neuroendocrine carcinoma

类型	指标	自由度	B	SE	Wald	Exp(B)	P	95% CI
SCLC	分期	2	6.026	3.124	3.721	414.214	0.054	0.908~189 026.857

3 讨论

神经内分泌癌是一类可分泌各种激素或激素类似物的肿瘤，在临床各类肿瘤中相对少见，肺神经内分泌癌即为其中的一种，临床上分为肺大细胞神经内分泌癌、小细胞癌和类癌，其中以小细胞癌最为常见，占肺癌的10%~15%^[5]。目前临床表现上与其他肺癌鉴别困难，虽然部分患者具有重度吸烟、稀释性低钠血症、多为中央型、早期转移等症状。等总体上临床特征不显著，多依赖病理检查诊断。本研究中无论小细胞癌、大细胞神经内分泌癌还是类癌，性别、年龄、吸烟史和分期方面差异均无统计学意义。

基因检测方面目前国际上一些单中心少量样本的研究主要集中在单基因状态改变上^[6-8]。但仍未有明确的分子标志物的报道。类癌通常是手术治疗，小细胞癌一般以放化疗同步为主^[9-11]，大多

数非转移性肺大细胞神经内分泌癌通常以手术为主，而且肺神经内分泌癌缺乏标准治疗共识和预后不定。

Lou等^[12]研究发现肺神经内分泌癌中常见的驱动基因(EGFR, ALK, ROS1, RET, PIK3CA, BRAF, KRAS和NRAS)的频率为11.11%(12/108); 本研究中驱动基因的频率是11.36%(5/44)，肺神经内分泌癌中一些基因被检测，但主要集中在小细胞癌上^[13]。Wakuda等^[14]研究发现15%(9/60)的小细胞癌患者存在PIK3CA基因扩增。Bordi等^[15]研究发现113例小细胞癌中EGFR基因突变的发生率为1.77%(2/113)，MET基因突变发生率为4.42%(5/113)。肺神经内分泌癌常见基因频率与肺腺癌不同，常见的驱动基因(EGFR, ALK, ROS1, RET, PIK3CA, BRAF, KRAS和NRAS)在肺大细胞神经内分泌癌中要比小细胞癌和类癌中发生更频繁，通过二代测序发现肺大细胞神经内

分泌癌分子表达谱与非小细胞肺癌类似^[16]。因此尽管这些常见的驱动基因低频发生,但对于肺大细胞神经内分泌癌,而不是小细胞癌来说,基因检测是需要的。

至今,肺神经内分泌癌基因状态改变与临床病理特征之间研究较少,Lou等^[12]研究发现肺腺癌中高频发生的EGFR基因突变和ALK融合基因在肺神经内分泌癌中低频发生,而且基因状态改变与临床病理特征关系不大。

总之,肺神经内分泌癌基因状态改变少见,肺神经内分泌癌分子表达谱种类丰富且不同亚型表达谱不同,类癌生存明显高于肺大细胞神经内分泌癌和小细胞癌,肺大细胞神经内分泌癌和小细胞癌生存差异性不显著,因此今后我们需要大样本深入了解肺神经内分泌癌以便更好地指导临床实践。

参考文献

- Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 615-624.
- 许春伟, 张博, 林冬梅. WHO(2015)肺肿瘤组织学分类[J]. *诊断病理学杂志*, 2015, 22(12): 815-816.
XU Chunwei, ZHANG Bo, LIN Dongmei. WHO (2015) Classification of tumours of the lung[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2015, 22(12): 815-816.
- 方三高, 许春伟, 肖华亮, 等. 解读2015年WHO肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤分类(肺)[J]. *重庆医学*, 2017, 46(1): 4-23.
FANG Sangao, XU Chunwei, XIAO Hualiang, et al. Interpretation of WHO (2015) classification of tumours of the lung, pleural, thymus and Cardiac tumors (Lung)[J]. *Chongqing Medicine*, 2017, 46(1): 4-23.
- 许春伟, 王海艳, 吴永芳, 等. 2771例肺肿瘤临床病理特征分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(2): 173-184.
XU Chunwei, WANG Haiyan, WU Yongfang, et al. 2771 cases of clinicopathological analysis of pulmonary neoplasm[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(2): 173-184.
- 吕亚莉, 邵云, 钟梅, 等. 肺神经内分泌癌FHIT蛋白表达及其临床病理意义的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(4): 259-261.
LÜ Yali, SHAO Yun, ZHONG Mei, et al. Clinicopathological significance of expression of fragile histidine triad protein in neuroendocrine lung carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2008, 15(4): 259-261.
- Araki J, Okamoto I, Suto R, et al. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor gefitinib in a patient with metastatic small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2005, 48(1): 141-144.
- Okamoto I, Araki J, Suto R, et al. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(6): 1028-1029.
- Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(10): 1358-1368.
- Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, et al. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2016, 11: 35.
- Koinis F, Kotsakis A, Georgoulas V, et al. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(1): 39-50.
- Shi Y, Xing P, Fan Y, et al. Current small cell lung cancer treatment in China[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(3): 233-238.
- Lou G, Yu X, Song Z, et al. Molecular profiling and survival of completely resected primary pulmonary neuroendocrine carcinoma[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3): e197-e201.
- Santarpia M, Daffina MG, Karachaliou N, et al. Targeted drugs in small-cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(1): 51-70.
- Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 139-144.
- Bordi P, Tiseo M, Barbieri F, et al. Gene mutations in small-cell lung cancer (SCLC): results of a panel of 6 genes in a cohort of Italian patients[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(3): 324-328.
- Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(14): 3618-3629.

本文引用: 庄武, 王文娟, 黄章洲, 黄韵坚, 许春伟, 方美玉, 朱有才, 杜开齐, 陈刚. 手术切除肺神经内分泌癌的临床特征与预后因素[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1659-1664. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.020

Cite this article as: ZHUANG Wu, WANG Wenxian, HUANG Zhangzhou, HUANG Yunjian, XU Chunwei, FANG Meiyu, ZHU Youcai, DU Kaiqi, CHEN Gang. Clinical features and prognostic factors of surgical resected pulmonary neuroendocrine carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1659-1664. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.020