

- 10.1002/14651858.CD007857.pub3.
- [8] LANG E, BISSINGER R, QADRI SM, et al. Suicidal death of erythrocytes in cancer and its chemotherapy: a potential target in the treatment of tumor-associated anemia [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1522-1528.
- [9] WEISS G, GANZ T, GOODNOUGH LT. Anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 40-50.
- [10] VAN HAGEN P, DE JONGE R, VAN BERGE HENEGOUWEN MI, et al. Vitamin B12 deficiency after esophagectomy with gastric tube reconstruction for esophageal cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(12): 1-8.
- [11] TOH BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia [J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1): 326-330.
- [12] MCSORLEY ST, JOHNSTONE M, STEELE CW, et al. Normocytic anaemia is associated with systemic inflammation and poorer survival in patients with colorectal cancer treated with curative intent [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(3): 401-408.
- [13] BEDUSSI F, RELI V, FARAONI L, et al. Normocytic normochromic anaemia and asymptomatic neutropenia in a 40-day-old infant breastfed by an epileptic mother treated with lamotrigine: infant's adverse drug reaction [J]. *J Paediatr Child Health*, 2018, 54(1): 104-105.
- [14] JUN JH, YOO J E, LEE JA, et al. Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2016, 28: 162-168.

(收稿日期: 2019-06-18, 修回日期: 2019-08-17)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.012

◇临床医学◇

40岁及以下肺癌病人的临床特征与总生存期随访数据分析

葛尚清, 杜瀛瀛, 孙国平

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230022

通信作者: 孙国平, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为肿瘤个体化治疗, E-mail: sungp@ahmu.edu.cn

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(1704a0802163)

摘要: **目的** 探索年轻肺癌(40岁及以下)临床特征及其与生存预后的关系, 为预防和诊治提供参考。**方法** 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院2000年1月1日至2019年7月1日经治的251例年轻肺癌病人的临床资料。所有纳入的病人诊断时年龄均≤40岁、死亡时间明确, 且均经过病理或细胞学证实为原发性肺癌。绘制Kaplan-Meier生存曲线, 并进行log-rank检验, 将有统计学意义的因素引入Cox回归模型, 从而得出影响病人生存预后的独立因素。**结果** 病人发病年龄(34.5±5.6)岁, 年龄范围为18~40岁, 男女比例1.13:1。最常见的病理类型为腺癌, 绝大多数病人诊断时TNM分期即为晚期。最常见的就诊原因是咳嗽(55.8%)。远处转移的部位当中, 骨(51.8%)最为多见。纤维支气管镜取材活检(37.1%)是应用最为广泛的明确诊断的方法。单因素分析结果显示, 年轻肺癌病人的生存时间与吸烟史($P=0.031$)、病理类型($P=0.040$)和TNM分期($P<0.001$)相关。多因素分析结果显示, TNM分期($P<0.001$)和病理类型($P=0.004$)是影响年轻肺癌病人生存预后的独立因素。**结论** 腺癌和晚期是年轻肺癌病人最显著的临床特征, 早期发现使年轻肺癌病人更受益。

关键词: 肺肿瘤; 青年人; 临床特征; 生存分析

Analysis of clinical characteristics and over-all survival follow-up data of lung cancer patients under 40 years of age

GE Shangqing, DU Yingying, SUN Guoping

Author Affiliation: Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics and their relationship with the prognosis of young lung cancer patients so as to provide guidance for its prevention, diagnosis and treatment. **Methods** The records of patients under the age of 40 with pathologically diagnosed lung cancer at the 1st Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 1, 2000 to July 1, 2019 were retrospectively reviewed and analyzed. All included patients were younger than or equal to 40 years of age at the time of diagnosis, had a clear time of death, and were confirmed to be primary lung cancer by pathology or cytology. Kaplan-Meier survival curves were plotted and log-rank tests were performed to obtain the significant influential factors, which were later drawn into the Cox proportional hazards regression model for comparing independent impact factors on patient survivals. **Results** The age of onset

was (34.5±5.6) years, the age range was 18-40 years, and the male-to-female ratio was 1.13:1. The most common pathological type was adenocarcinoma, and the majority of patients were diagnosed with advanced TNM (Tumor lymph Node Metastasis) stage. Among all patients cough (55.8%) were revealed to be the most common pathological type and symptoms. Among the distant metastases, bone (51.8%) is the most common and fiberbronchoscope examination (37.1%) is the most widely applied diagnostic approach. Univariate analysis showed the survival time of young patients with lung cancer was significantly associated with smoking history ($P=0.031$), pathologic type ($P=0.040$) and TNM stage ($P<0.001$). Multivariate analysis showed that TNM stage ($P<0.001$) and pathologic type ($P=0.004$) were independent prognostic factors of young lung cancer patients. **Conclusion** Adenocarcinoma and advanced stage were hallmarks of young lung cancer patients. Early detection will benefit young lung cancer patients.

Key words: Lung neoplasms; Young adult; Clinical characteristics; Survival analysis

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一。在过去几十年中,我国肺癌发病率急剧上升,其中在年轻肺癌病人群中尤为显著^[1]。然而,年轻肺癌病人的临床特征、诊疗特点与预后的关系仍存在争议。本研究回顾性分析年轻肺癌病人的临床特征、诊疗特点以及与总生存期之间的相关性,旨在为提高年轻肺癌诊治效果、延长总生存时间提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2000年1月1日至2019年7月1日在安徽医科大学第一附属医院诊疗、发病年龄低于或等于40岁的肺癌病人的临床信息,并电话随访所有年轻肺癌病人的死亡日期,获取总生存时间。纳入标准:①所有病人均经病理或细胞学证实为原发性肺癌;②所有病人诊断时年龄小于或等于40岁;③病例资料完整,有明确的死亡日期;④病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。排除标准:①死亡前3年内有其他恶性肿瘤发病史;②随访资料不完整或失访;③未死亡的病人。符合标准的年轻肺癌病人共251例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法 采用回顾性分析的方法对251例年轻肺癌病人的临床资料包括性别、诊断时年龄、吸烟状态、家族史、就诊原因、诊断方法、病理类型、诊断时TNM分期、远处转移部位、基因突变状态、治疗经过等,并电话随访所有病人的死亡日期,获取总生存时间(OS)。总生存时间定义为从诊断到任何原因导致死亡的时间。其中TNM分期标准依据国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)第8版肺癌TNM分期标准^[2],将所有病人诊断情况进行重新分期。

1.3 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用Cox回归分析病人预后的影响因素。采用Kaplan-Meier生存曲线计算

病人远期生存率分析,利用log-rank检验比较组间生存情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征 251例年轻肺癌病人发病年龄(34.5±5.6)岁,发病年龄范围为18~40岁,其中发病年龄在30岁以上者占82.5%。性别分布显示,年轻肺癌病人中男性较女性偏多(53.0%比47.0%)。有明确吸烟史的共49例。调查家族史发现,1位病人的一级亲属患肺癌,所有病人均未见二级亲属患肺癌。

其中45例病人由于穿刺取材少或细胞学诊断未能获悉准确的病理组织学类型。在明确病理类型的206例病人中,腺癌117例,是最常见的病理组织学类型。鳞癌、小细胞肺癌各38例,并列第2位。根据UICC/AJCC第8版肺癌TNM分期标准,将251例病人重新分期。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)病人中,诊断时Ⅲ/Ⅳ期的占绝大多数。在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)病人中,局限期10例,广泛期28例。见表1。

2.2 临床表现 年轻肺癌病人常见的就诊原因包括:咳嗽(55.80%)、胸闷(22.30%)、胸痛(17.90%)。少见的就诊原因包括骨痛(12.00%)、咯血(8.76%)、发热(5.58%)、声音嘶哑等。多数病人(60.60%)表现为两种或两种以上症状。仅有21例(8.37%)病人为体检发现肺部占位而进一步检查确诊。

有14例(5.58%)年轻肺癌病人经病理证实为第二原发恶性肿瘤,其中既往肿瘤病史包括:3例宫颈癌、3例直肠癌,以及乳腺癌、鼻咽癌、甲状腺癌等其他恶性肿瘤。

在合并远处转移的病人当中,最常见的血行转移部位为骨(51.80%),其次是脑(26.30%)、肝脏(13.90%)、肾上腺(8.37%)。胸膜、心包膜也是常见的累及器官。160例病人经细胞学或组织学确诊合并有恶性胸腔或心包腔积液。见表1。

表1 251例年轻肺癌病人临床特征

变量	例数	构成比/%
性别		
男	133	53.0
女	118	47.0
年龄		
<30岁	44	17.5
≥30岁	207	82.5
分期		
NSCLC	168	
I期	5	2.9
II期	8	4.8
III期	64	38.1
IV期	91	54.2
SCLC	38	
局限期	10	26.3
广泛期	28	73.7
病理类型		
腺癌	117	46.6
鳞癌	38	15.2
小细胞癌	38	15.2
其他	13	5.1
不知道	45	17.9
吸烟状态		
吸烟	49	19.5
不吸烟	202	80.5
就诊原因		
咳嗽	140	55.8
胸闷	56	22.3
胸痛	45	17.9
骨痛	30	12.0
咯血	22	8.8
发热	14	5.6
体检	21	8.4
诊断方法		
纤支镜取材活检	93	37.1
经皮肺组织穿刺活检	32	12.8
体表肿块穿刺活检	39	15.5
手术/胸腔镜取材活检	32	12.8
不知道	55	21.8
远处转移部位		
骨	130	51.8
脑	66	26.3
肝	35	13.9
肾上腺	21	8.4
胸膜/心包膜	160	63.8
基因突变状态		
EGFR 突变	16	43.2
EML4-ALK 突变	10	27.0
EGFR+EML4-ALK 双突变	1	2.70
治疗手段		
手术	33	13.2
化疗	112	44.6
放化疗	48	19.1

注: NSCLC 为非小细胞肺癌, SCLC 为小细胞肺癌, EGFR 为表皮生长因子受体

2.3 诊疗过程 纤维支气管镜取材活检(37.1%)是应用最广泛的诊断方法。经皮肺组织穿刺活检(12.8%)、体表肿块穿刺活检(15.5%)、手术/胸腔镜取材活检(12.8%)同样是重要的诊断方法。另外有55例病人由于未在我院诊断而方法不详。

接受根治/姑息性肺叶切除术的病人共33例(13.2%)。在接受化疗的112例病人中,15例系术后辅助化疗,97例系晚期姑息化疗。另外还有48例病人接受放疗、化疗联合治疗。

251例病人中,有37例有明确的组织标本驱动基因检测结果,其中7例病人有表皮生长因子受体(EGFR)19号外显子缺失突变,EGFR基因21号外显子L858R突变的共有9例。10例病人有棘皮动物微管相关类蛋白4-间变淋巴瘤激酶形成的融合基因(EML4-ALK)突变,有1例病人EML4-ALK与EGFR19外显子缺失双突变。见表1。

2.4 生存分析 在251例病人中,总生存时间超过12个月的共有164例,占总人数65.3%。其中超过3年的共60例,超过5年的共38例。

2.4.1 单因素预后分析 (1)将251例病人首先按照是否吸烟进行分组,结果显示有明确吸烟史的病人中位生存时间较无吸烟史的病人中位生存时间更长,差异有统计学意义($P=0.031$)。(2)按照病理类型的不同,将251例病人分为腺癌组、鳞癌组、小细胞肺癌组和其他病理类型组,结果发现腺癌组的中位生存时间最长,差异有统计学意义($P=0.040$)。(3)按照TNM分期进行分组,结果发现早期(I/II)的年轻肺癌病人中位生存时间较晚期(III/IV)相比更长,差异有统计学意义($P<0.001$)。最后,以30岁为界限,将251例病人分为两组,结果发现两组病人的中位生存时间差异无统计学意义($P=0.333$)。

单因素生存分析结果提示,年轻肺癌病人的生存时间与吸烟史、病理类型和TNM分期相关,见表2。

2.4.2 多因素预后分析 将吸烟状态、病理类型、TNM分期这三个有统计学意义的因素纳入Cox回归模型进行多因素生存分析,由于SCLC分期标准与NSCLC不同,故多因素回归分析仅纳入168例NSCLC病人。分别按照TNM分期、病理类型、是否有吸烟史分组,TNM分期以II期为参照,病理类型以其他为参照,吸烟状态以不吸烟为参照。根据Cox回归方程计算,结果发现TNM分期($P<0.001$)和病理类型($P=0.004$)是年轻肺癌病人的独立预后

因素,见表3。

表2 年轻肺癌251例生存预后的
单因素分析/[月, $M(P_{25}, P_{75})$]

因素	中位总生存时间	标准误	χ^2 值	P值
吸烟状态			4.660	0.031
不吸烟	22.5(19.8~25.2)	1.37		
吸烟	30.0(16.9~43.1)	6.69		
病理类型			8.361	0.040
腺癌	27.0(21.9~32.1)	2.62		
鳞癌	20.7(10.9~30.5)	5.01		
小细胞肺癌	16.0(13.7~18.3)	1.16		
其他	24.0(19.6~28.4)	2.24		
TNM 分期			30.845	0.000
I 期	144.0(40.9~247.1)	52.6		
II 期	83.0(53.9~112.1)	14.8		
III 期	28.6(22.7~34.5)	3.00		
IV 期	21.0(18.3~23.7)	1.39		
年龄			0.936	0.333
<30 岁	27.3(20.3~34.3)	3.59		
≥30 岁	22.3(20.3~24.3)	1.03		

表3 年轻肺癌251例生存预后的多因素分析

变量	回归系数	标准误	HR(95% CI)	χ^2 值	P值
分期				35.578	0.000
IV 期			1.00		
I 期	-2.110	0.494	0.122(0.046~0.321)		
II 期	-1.760	0.390	0.173(0.080~0.371)		
III 期	-0.551	0.173	0.576(0.411~0.809)		
病理类型				11.229	0.004
其他			1.00		
腺癌	-0.685	0.257	0.504(0.315~0.835)		
鳞癌	-0.151	0.282	0.860(0.495~1.494)		
吸烟史				2.217	0.137
不吸烟			1.00		
吸烟	-0.320	0.215	0.726(0.477~1.106)		

生存分析可见,分期较早和病理类型为腺癌的病人有较长的总生存时间,预后较好。见图1,2。

3 讨论

肺癌作为目前发病率最高的恶性肿瘤之一,具有5年生存率低、死亡率高等特点。此前美国有调查发现,年轻肺癌病人的临床特征包括:女性、从不吸烟、腺癌和分期较晚等^[3]。此外,国外亦有报告年轻病人发生基因异常的可能性增加^[4]。因针对年轻肺癌病人的临床研究有限,且通过调查发现发病年

龄在40岁以下的肺癌病人数量可观,具有研究意义,故本研究将年轻肺癌病人定义为诊断时年龄小于或等于40岁的群体。

我们的单中心回顾性数据显示,2014年以前诊断年轻肺癌病人的中位年龄37岁,而2014年以后中位年龄诊断35岁,这可能与病人医疗保健意识提高、肺癌诊断方法进步等有关。本研究中未能观察到国外报道的年轻肺癌病人发病率存在性别差异,原因可能与单中心样本量较小有关。国外有学者认为^[5]年轻肺癌病人中女性发病率的上升是由于女性群体高发的肺癌病理亚型为腺癌,且女性暴露于烟草、石棉、砷等相关肺癌致病因素环境的几率较男性低^[6]。家族史方面,有明确肿瘤家族史的仅1例。这可能与研究对象年轻、其亲属年龄偏小未到肿瘤发病时间有关。Jiang等^[7]研究提示,青年肺癌与老年肺癌在家族史上差异无统计学意义。

腺癌是年轻肺癌最常见的病理类型,这与老年人群中肺癌的主要类型相同,也与国内外近年来肺癌的流行趋势一致^[8-10]。本研究中观察到的年轻的非小细胞肺癌病人中,绝大部分诊断时已是Ⅲ、Ⅳ期。国外亦有研究表明,小于45岁的晚期肺癌(Ⅲ/Ⅳ期)的比例明显高于老年组,与老年人群相比,年轻人群中I期肺癌则很少被发现^[11]。其原因考虑与病人初诊症状缺乏特异性有关。由于引起咳嗽、胸痛等常见症状的病因众多,且难以引起病人足够的重视,所以在年轻肺癌病人中,以咳嗽为首发症状的人群,往往容易误诊或漏诊。年轻肺癌病人远处转移以骨最为常见,其次是脑、肝、肾上腺,这一结果也与国内外多项临床研究结果基本一致^[12-14]。有超过一半的病人出现不同程度的心包腔或胸腔积液,提示青年肺癌病人病情进展较为迅速,需提高对无症状肺癌骨转移、脑转移的警惕与早期识别。

本研究发现,共有14位(5.58%)病人既往有明确的恶性肿瘤个人史,这一现象值得关注。国内有调查显示^[15],第二原发恶性肿瘤为肺癌的多原发癌(LCSPM)中,最多见的是乳腺癌,其次是上消化道恶性肿瘤、甲状腺癌和结直肠癌。但本研究中最常见的LCSPM是宫颈癌,这一结果得到邓玉屏^[16]的支持。这一现象提示对于预后较好的乳腺癌、宫颈癌病人应警惕第二原发肺癌的可能。

Tanaka等^[17]的另一项研究也提到,年轻的病人EGFR和EML4-ALK突变率更高。王勇等^[18]的研究提示在青年肺癌病人中驱动基因表达总体阳性率

为64.3%,其中EGFR突变率55.4%,EML4-ALK重排率8.93%,较老年肺癌病人更高。

在生存方面,年轻肺癌病人的生存时间依然不容乐观。经过单因素、多因素分析后发现,病理类型为腺癌、分期早的病人大多预后较其他病理类型、分期晚的病人更好,这与大量临床研究数据相符。本研究发现,有吸烟史的病人中位生存时间较长,这与传统观念相悖,考虑可能与吸烟病人基因突变率高、靶向药物延长总生存期以及样本量较小有关。

综上所述,在年轻肺癌病人中,腺癌是最常见的病理学类型,绝大多数病人就诊时已是晚期,分期及病理类型与病人总生存时间相关。腺癌和晚期是年轻肺癌病人最显著的临床特征,早发现使年轻肺癌病人更受益。本研究限于单中心回顾性数据分析,样本量较小,有关年轻肺癌病人的诊治有待大规模、多中心临床研究进一步探索。

(本文图1,2见插图8-2)

参考文献

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [2] EBERHARDT WE, MITCHELL A, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J].J Thorac Oncol, 2015, 10(11): 1515-1522.
- [3] THOMAS A, CHEN Y, YU T, et al. Trends and characteristics of young non-small cell lung cancer patients in the United States[J]. Frontiers in Oncology, 2015, 5(1): 113.
- [4] SACHER AG, DAHLBERG SE, HENG J, et al. Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer[J].JAMA Oncol, 2016, 2(3): 313-320.
- [5] JEMAL A, MILLER KD, MA J, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States [J]. NEJM, 2018, 378(21): 1999-2009.
- [6] 许德兵,吴凌云.miRNA与肺癌关系的研究进展[J].东南国防医药,2014,16(1):73-75,80.
- [7] JIANG W, KANG Y, SHI GY, et al. Comparisons of multiple characteristics between young and old lung cancer patients [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(1): 72-80.
- [8] 姚晓军,张洪伟,蒲强,等.2000年与2010年四川大学华西医院收治肺癌患者的临床流行病学特征及病理类型分布特点[J].四川大学学报(医学版),2014,45(2):309-315.
- [9] 王慧文,潘秀丹.2004—2013年沈阳市肺癌发病流行病学分析[J].现代预防医学,2015,42(19):3479-3481,3514.
- [10] 侯晶晶,马智勇.2004年和2014年河南省3241例肺癌患者临床病理特征比较[J].肿瘤防治研究,2019,46(6):543-546.
- [11] LORTET-TIEULENT J, SOERJOMATARAM I, FERLAY J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women[J].Lung Cancer, 2014, 84(1): 13-22.
- [12] 陈建华,张乐蒙,周辉,等.482例非小细胞肺癌远处转移临床特征的回顾性分析[J].现代生物医学进展,2015,15(35):6900-6903.
- [13] O'DOWD EL, BALDWIN DR. Early diagnosis pivotal to survival in lung cancer[J].Practitioner, 2014, 258(1776): 21-24.
- [14] EMERY JD, SHAW K, WILLIAMS B, et al. The role of primary care in early detection and follow-up of cancer[J].Nature Reviews Clinical Oncology, 2014, 11(1): 38-48.
- [15] 董莉莉,牛艳洁,潘峰,等.第二原发癌为肺癌的多原发癌患者临床分析[J].临床与病理杂志,2017,37(4):724-728.
- [16] 邓玉屏.首发癌为宫颈癌的多原发癌患者临床分析[J].哈尔滨医药,2018,38(4):320-322.
- [17] TANAKA K, HIDA T, OYA Y, et al. Unique prevalence of oncogenic genetic alterations in young patients with lung adenocarcinoma[J].Cancer, 2017, 123(10): 1731-1740.
- [18] 王勇,姚艺玮,钱小军,等.青年与老年肺癌患者临床特征回顾性分析[J].临床肺科杂志,2016,21(12):2150-2153,2158.

(收稿日期:2020-01-06,修回日期:2020-02-25)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的t检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 2.26$, $\chi^2 = 4.48$, $F = 8.89$ 等),应尽可能给出具体 P 值(如 $P = 0.032$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。