

46 例骨转移为首发表现的非小细胞肺癌的预后分析

230001 合肥 安徽医科大学附属省立医院肿瘤科

罗会芹, 姚艺玮, 闫滢¹, 吴书胜¹, 胡小秀¹, 柯丽红¹, 牛佳郁¹, 李慧敏¹, 胡冰, 季楚舒, 何义富²

【摘要】 目的 分析影响以骨转移为首表现的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的预后的因素。方法 回顾性分析 2010 年 8 月至 2012 年 8 月安徽医科大学附属省立医院及安徽省肿瘤医院确诊的以骨转移为首表现的 46 例 NSCLC 患者资料,采用 Kaplan-Meier 法分析临床病理特征(年龄、性别、吸烟、病理类型、骨转移灶数目、骨相关事件、其他部位转移、ECOG 评分、碱性磷酸酶及癌胚抗原)与总生存期(OS)的关系,同时采用多因素 Cox 模型分析影响患者 OS 的独立因素。**结果** 全组患者中位 OS 为 237 天。单因素分析显示,病理类型、骨转移灶数目及初诊时 ECOG 评分为影响 OS 因素,其中鳞癌、骨转移灶数目 ≥ 2 个、初诊时 ECOG 评分 2~4 分者预后较差;而性别、吸烟、骨转移部位、有无骨相关事件、骨以外的其他部位转移、血清 ALK、CEA 与 OS 无关。多因素分析显示,病理类型(OR = 2.996, 95%CI: 1.070~8.389, $P=0.037$)、骨转移灶数目(OR = 3.263, 95%CI: 1.083~9.827, $P=0.036$)为影响 OS 的独立因素。**结论** 在以骨转移为首表现的 NSCLC 中,病理类型、骨转移灶数目可能为影响患者远期生存的独立预后因素。

【关键词】 骨转移癌; 非小细胞肺癌; 临床特点; 预后因素

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)09-0819-05

Prognosis-related factors of 46 cases of non-small cell lung cancer with bone metastasis as an initial presentation

LUO Huiqin, YAO Yiwei, YAN Ying, WU Shusheng, HU Xiaoxiu, KE Lihong, NIU Jiayu, LI Huimin, HU Bing, JI Chushu, HE Yifu. Department of Medical Oncology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: HE Yifu, E-mail: heyifu@cSCO.org.cn

【Abstract】 Objective To analyze prognosis-related factors of the non-small lung cancer(NSCLC) patients with bone metastasis as an initial presentation. **Methods** In the retrospective study, 46 NSCLC patients with bone metastasis as an initial presentation from Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University and Anhui Provincial Cancer Hospital between February 2010 and February 2012 were investigated. The Kaplan-Meier method was employed to evaluate survival. Then the median overall survival (OS) was analyzed among different clinicopathological parameters, including age, sex, smoking, pathological type, the number of bone metastasis, bone related events, other parts of the transfer, ECOG score, alkaline phosphatase and carcinoembryonic antigen. The Cox multivariate analysis was used to evaluate the independent factors affecting survival of patients. **Results** The median OS of 46 NSCLC patients was 237 days. The univariate analysis showed that tumor subtype, number of bone metastasis and ECOG performance status were prognostic factors. Multivariate analysis showed that the independent predictors of OS were tumor subtype(OR = 2.996, 95%CI: 1.070-8.389, $P=0.037$) and the number of bone metastasis(OR = 3.263, 95%CI: 1.083-9.827, $P=0.036$). **Conclusion**

Tumor subtype and the number of bone metastasis of NSCLC patients with bone metastasis as an initial presentation may be independent prognosis predictors.

【Key Words】 Bone metastasis; NSCLC; Clinical characteristics; Prognosis factors

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,死亡率位居第一,且极易出现骨转移,骨转移发生率高达 30%~

1 230001 安徽省肿瘤医院肿瘤内科

2 通讯作者,E-mail:heyifu@cSCO.org.cn

40%^[1]。骨转移严重影响患者生存质量,国外报道显示发生骨转移肺癌患者的中位生存期(OS)仅 6~10 月^[2]。近几年,随着治疗多样化及靶向药物应用的增多,肺癌患者的 OS 明显延长,骨转移发病率亦随之升高,故人们对肺癌骨转移的诊断及治疗关注逐渐增多。但首诊骨转移的肺癌尚未引起充分注意,关于此类患者的预后影响因素等相关的文献甚少,故本研究收集以骨转移为首表现的 46 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者资料,分析影响 OS 的因素,以期评估预后及临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例为 2010 年 8 月至 2012 年 8 月收治 57 例以骨转移为首表现的 NSCLC 患者,均经病理组织学或影像学诊断确诊,其中 41 例来自于安徽医科大学附属省立医院,16 例来自于安徽省肿瘤医院;因 6 例资料不完整及 5 例拒绝治疗,经排除后共纳入 46 例进行分析。46 例患者初诊时均为 IV 期,其中男性 31 例,女性 15 例,年龄范围 40~80 岁,中位年龄 58 岁;骨活检诊断 14 例,肺活检病理诊断 21 例,其他转移部位活检 11 例,包括颈部淋巴结穿刺活检 8 例、胸水及心包积液包埋各 1 例,脑转移灶术后病理 1 例;初诊时肺癌原发灶 CT 分型:中央型 22 例,周围型 24 例;病理学类型:腺癌 33 例,鳞癌 13 例;分化程度:低分化 16 例,中分化 6 例,高分化 24 例;骨转移情况:单发 7 例,多发 39 例;25 例有骨相关事件(skeletal-related event, SRE),29 例其他部位转移;初诊时 ECOG 评分:2~4 分者 26 例,0~1 分者 20 例;血清钙升高(>2.75mmol/L)者 1 例,碱性磷酸酶(ALK)升高(>150U/L)者 12 例,CEA 升高(>5μg/L)者 34 例,23 例吸烟(每天 1 支以上,连续 6 个月以上)。

1.2 骨转移癌诊断及定义 骨转移癌的诊断:(1)病理确诊:于患者的骨转移部位取组织活检经病理学明确诊断;(2)符合以下 1 条即为影像学确诊:骨扫描提示多发骨转移;骨扫描阳性同时经 CT 或 MRI 或 X 线任一检查手段证实;骨扫描阳性同时伴有临床症状,如局部疼痛或压痛、病理性骨折或截瘫者;PET-CT 提示骨转移者。SRE:由恶性肿瘤骨转移而发生的一系列骨事件,包括病理性骨折、骨痛、脊髓压迫、高钙血症。

1.3 治疗

1.3.1 原发灶治疗 全组患者以全身化疗为主,同

时联合最佳支持治疗。化疗方案:(1)7 例接受吉西他滨+顺铂(GP)方案:吉西他滨 1000mg/m²,静滴,d₁、d₈;顺铂 75mg/m²,静滴,d₂;(2)5 例接受吉西他滨+卡铂(GC)方案:吉西他滨 1000mg/m²,静滴,d₁、d₈;卡铂 5mg/m²,静滴,d₂;(3)17 例接受紫杉醇+顺铂(TP)方案:紫杉醇 150mg/m²,静滴,d₁;顺铂 75mg/m²,静滴,d₂;(4)17 例接受长春瑞滨+顺铂(NP)方案:长春瑞滨 25mg/m²,静滴,d₁、d₅,顺铂 30mg/m²,静滴,d₁~d₃。以上方案均为 21 天为 1 周期。46 例中有 3 例一线联合重组人血管内皮抑素(恩度)治疗,用法为 15mg 持续静脉注射 24h,d₁~d₇,直至疾病进展。共完成 151 个周期,平均 2~6 个周期,中位 3 个周期。

1.3.2 骨转移灶治疗 全组均接受双膦酸盐抗骨破坏治疗,1 次/月,至少 1 次。伴疼痛者接受镇痛治疗,包括药物及局部姑息性放疗镇痛,其中药物使疼痛数字评价量表评分≤3 分,部分患者至外科行局部固定术。其中接受药物镇痛治疗 25 例,药物加放疗镇痛 9 例(总放疗剂量为 50Gy),药物镇痛加外科局部固定术 5 例。

1.4 其他临床病理参数 纳入其他临床病理参数包括:年龄、性别、病理类型、吸烟与否、骨转移灶单发或多发、骨相关事件、有无骨以外其他部位转移、初诊时 ECOG 评分、血清钙、CEA 及 ALK。

1.5 随访 采用电话、信件及门诊的形式随访,随访 3.0~36.0 个月,中位随访 24.0 个月。OS 定义为从确诊肺癌骨转移开始至死亡或随访截止的时间。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 16.0 版统计软件处理。Kaplan-Meier 法计算生存,Log-rank 检验比较生存差异,多因素分析采用 Cox 回归模型。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 OS 的单因素分析 全组患者的中位 OS 为 237 天。单因素分析显示病理类型、骨转移灶数目及初诊时 ECOG 评分为预后影响因素,且鳞癌、骨转移灶数目≥2 个、初诊时 ECOG 评分 2~4 分者预后较差,而性别、吸烟、骨转移部位、有无骨相关事件、骨以外的其他部位转移、血清 ALK、CEA 与预后无关。见图 1、图 2、表 1。

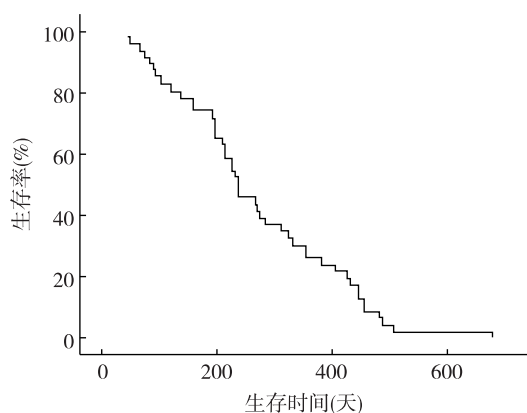


图 1 46 例 NSCLC 患者的 OS 曲线

表 1 46 例 NSCLC 患者的生存情况(天)

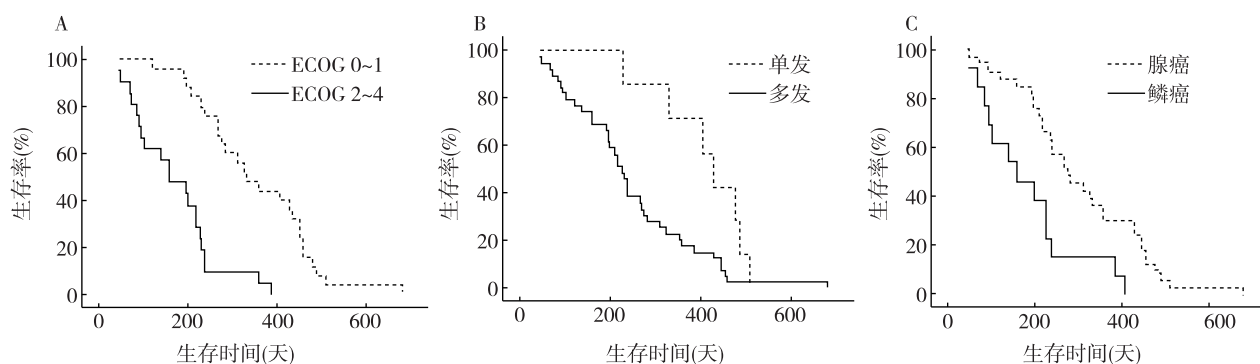
临床病理参数	中位 OS	95%CI	P
年龄(岁)			0.665
≥60	226	184~268	
<60	269	218~320	
性别			0.101
男	227	152~302	
女	240	185~291	
吸烟			0.133
是	209	159~287	
否	273	160~297	
病理类型			0.002
腺癌	273	192~354	
鳞癌	158	45~270	
骨转移灶数目			0.023
单发	428	372~485	
多发	227	193~261	
SRE			0.830
有	273	188~358	
无	198	148~248	
其他部位转移			0.322
有	231	193~269	
无	273	101~445	
ECOG 评分			0.000
0~1	325	248~402	
2~4	196	88~304	
ALK(U/L)			0.668
>150	231	217~244	
≤150	237	160~314	
CEA(μg/L)			0.290
>5	238	181~295	
≤5	215	81~349	

2.2 影响 OS 的多因素分析 多因素分析显示,病理类型(OR = 2.996, 95% CI: 1.070 ~ 8.389, P = 0.037)、骨转移灶数目(OR = 3.263, 95% CI: 1.083 ~ 9.827, P = 0.036)为影响 OS 的独立因素。

3 讨论

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤^[3],易远处转移至骨、脑、肝、肾及肾上腺等处,其中尤以骨转移多见。然而骨转移为首表现 NSCLC 却报道甚少,故本研究收集了 46 例骨转移为首表现的 NSCLC 患者,对其预后因素进行分析。全组血清钙升高仅 1 例,发生率 2.2%,而既往报道恶性肿瘤高钙血症的发生率为 10%~30%^[4],肺癌血钙升高者高达 26%~28%,国内亦报道血钙升高可作为早期诊断肺癌骨转移的有效指标^[5]。由于本研究仅发现 1 例血清钙升高,故未将血清钙纳入预后分析。肺癌患者高钙血症的主要原因为肿瘤分泌甲状旁腺激素相关蛋白等所致,而不是骨转移所致的破骨细胞活性增大引起骨骼中钙进入细胞外液,故骨转移癌患者未见明显的血钙升高^[6]。另外骨转移癌的治疗原则为全身化疗为主,辅以局部放疗及最佳支持治疗,全组接受放疗者仅 9 例,可能与本科室内创建设癌症无痛示范病房获得较满意的疼痛控制及外科干预治疗有效相关。

国内报道显示发生骨转移的肺癌病理类型多为腺癌,且其为影响肺癌骨转移患者预后的独立因素^[7]。本研究中骨转移为首表现 NSCLC 患者的病理类型多为腺癌,占 71.7%。肺腺癌易发生骨转移可能原因有:(1)腺癌常位于肺周边,易直接侵犯肋骨发生骨转移;(2)腺癌有高度浸润和破坏性生长特征,易侵犯血管和淋巴管,出现远处转移。因肺腺癌易发生远处转移,故传统肺腺癌的 OS 较鳞癌短,但本研究发现腺癌的 OS 较鳞癌明显延长(P = 0.002),且多因素分析显示病理类型为影响预后的独立因素,鳞癌预后较腺癌差(OR = 2.996, 95% CI: 1.070~8.389, P = 0.037),这与 Bae 等^[8]的报道一致,可能与一线治疗失败后腺癌对靶向药物表皮生长因子敏感突变的酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗敏感有关。另外,最新文献报道显示亚洲人肺腺癌表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变率高达 51.4%^[9],较鳞癌的突变率高,国内报道 EGFR 突变的肺鳞癌



A:不同 ECOG 评分;B:不同骨转移灶数目;C:不同病理类型

图 2 46 例 NSCLC 患者不同临床病理特征的 OS 曲线

虽也能从 EGFR-TKIs 治疗中获益,但疗效较腺癌差^[10],该类患者 EGFR 突变及其与 EGFR-TKIs 治疗有效性的关系仍待进一步研究。

本研究中 NSCLC 骨转移灶多为多发,单发者仅 7 例,且多发者的中位 OS 短于单发者($P=0.023$),且多因素分析显示骨转移灶数目为影响此类患者的独立预后因素(OR = 3.263, 95% CI: 1.083 ~ 9.827, $P=0.036$),与国外报道的肺癌骨转移预后影响因素基本一致^[8],国内研究亦显示骨转移灶数目为影响肺癌骨转移患者的预后因子^[11]。ECOG 评分是肺癌骨转移患者独立预后因素^[12],本研究单因素分析显示 ECOG 评分 0~1 分较 2~4 分患者的 OS 明显延长($P=0.006$),但多因素分析并未见其对患者的预后有影响,这可能因为骨转移为首表现的 NSCLC 患者就诊时多伴有疼痛、脊髓压迫等 SRE,体能状况均较差,而并不是疾病晚期导致的体能状况下降,对症予以镇痛、放疗或外科固定等治疗后多可改善,因而对预后无显著影响。

肺癌患者血清 CEA 水平是否可作为判断预后及生存时间的参考指标一直存在争议^[13]。国外有研究显示肺癌 CEA 水平升高患者的中位 OS 为 10.0 个月,而 CEA 水平正常者的 OS 为 14.0 个月,差异有统计学意义($P=0.085$)^[14]。沈玉萍等^[15]亦发现 CEA 水平与 NSCLC 骨转移患者的预后相关。本研究发现 CEA 正常及升高者的中位 OS 的差异无统计学意义($P>0.05$),与国内报道的结果一致^[7];多因素分析亦未显示 CEA 为此类患者的独立预后因素($P=0.795$)。可能原因考虑为国外研究^[14]报道的不是骨转移为首表现的 NSCLC 患者,故未得出 CEA 是影响以骨转移为首表现 NSCLC 的预后因素。但因本研究样本量有限,仍需扩大样本进行分

析研究。

既往文献报道中显示恶性肿瘤骨转移时 ALK 升高的发生率较高,且 Vinolas 等^[16]研究认为 ALK 水平较低是肺癌骨转移患者预后良好的因素,在国内亦多有报道血清 ALK 为肺癌骨转移的独立预后指标,但本研究分析显示血清 ALK 升高者仅占 26.1%,发生率较低,且单因素及多因素分析均提示血清 ALK 升高及正常者 OS 的差异无统计学意义,故本研究认为骨转移为首表现的 NSCLC 患者血清 ALK 升高发病率较低,对 OS 无显著影响。此外,有报道 SRE 及发生骨外其他部位转移均为肺癌骨转移的不良预后因素,但本研究中并未见,可能与全组患者诊断时均伴有骨转移、多数就诊时伴有 SRE 及其他脏器转移有关,从而对预后的影响作用减弱。

综上所述,骨转移为首表现的 NSCLC 常为多发骨转移,其中腺癌多见,常伴有其他脏器转移。病理类型、骨转移灶数目为影响此类患者预后的独立因素,而年龄、性别、吸烟与否、骨转移部位、有无 SRE、骨以外的其他部位转移、血清 ALK、CEA 等与患者预后无关。此类患者就诊时已处于晚期,提高患者生存质量、延长 OS 为治疗主要目的。结合此类患者的临床特点早期诊断并给予针对性治疗,将有助于提高这类患者的生存质量及延长 OS,但因本研究样本量不大,有待扩大样本量进一步研究分析。

参考文献

- [1] Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(20 Pt 2): 6243-6249.
- [2] Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Lung Cancer,

- 2007, 57(2):229-232.
- [3] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Annual report on status of cancer in China[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(1):48-58.
- [4] Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients: pathobiology and management [J]. Horm Metab Res, 2010, 42(3):153-164.
- [5] 王海英,周孟强,臧凯,等.血钙水平测定对诊断肺癌骨转移的临床意义[J].肿瘤基础与临床,2012,25(5):422-423.
- [6] Takai E, Yano T, Iguchi H, et al. Tumor-induced hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in lung carcinoma [J]. Cancer, 1996, 78(7):1384-1387.
- [7] 刘宇,吴红宇,刘辉,等.肺癌骨转移的临床特征及预后分析[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(5):433-436.
- [8] Bae HM, Lee SH, Kim TM, et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis [J]. Lung cancer, 2012, 77(3):572-577.
- [9] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2):154-162.
- [10] 段建春,安彤同,吴梅娜,等.晚期肺鳞癌表皮生长因子受体突变与其抑制剂疗效的关系 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012,35(5):323-328.
- [11] 唐顺,郭卫,杨荣利.127例肺癌骨转移患者随访的预后因素分析[J].中国肿瘤临床,2008,35(23):1335-1338.
- [12] Ohashi R, Takahashi K, Miura K, et al. Prognosis factors in patients with inoperable non-small cell lung cancer-an analysis of long-term survival patients [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2006, 33(11):1595-1602.
- [13] Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer [J]. Lung Cancer, 2012,76(2):138-143.
- [14] Cedrés S, Nuñez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(3):172-179.
- [15] 沈玉萍,韩宝惠,许青,等.非小细胞肺癌骨转移的临床与预后分析 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(9):1043-1047.
- [16] Vinolas N, Molina R, Galan MC, et al. Tumor marker in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: preliminary report [J]. Anticancer Res, 1998,18(1B):631-634.

收稿日期:2014-05-08; 修回日期:2014-06-14