

616 例肺腺癌患者临床预后因素分析

张星星 邓常文 屈玉兰 韩一平 李 强 白 冲

摘要 目的 通过临床回顾性分析,寻找可能影响肺腺癌患者预后的因素。**方法** 回顾笔者医院 2001 年 11 月 ~ 2013 年 12 月 616 例肺腺癌患者的临床资料,包括患者性别、年龄、PS 评分、吸烟史、肿瘤分化程度、治疗方法、临床分期、合并疾病以及 p53、Ki67、耐药基因表达,以电话联系的方式进行随访;采用 *Kaplan - Meier* 法计算生存率、*COX* 模型进行多因素分析。**结果** 616 例肺腺癌患者的 1、2、3 年生存率分别是 37.5%、17.8% 和 8.4%。总的中位生存期为 8.8 个月,COX 分析显示性别、临床分期、肿瘤分化程度、化疗与否、放疗与否、靶向治疗与否、表达 Ki67 高低及是否存在呼吸系统合并症是影响肺腺癌患者预后的独立因素。**结论** 临床分期、肿瘤分化程度、Ki67 高表达、是否治疗及是否有呼吸系统合并症是影响肺腺癌预后的重要因素。

关键词 肺腺癌 预后因素 Ki67

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.016

Clinical Characteristics and Prognostic Factors of 616 Cases of Patients with Lung Adenocarcinoma. Zhang Xingxing, Deng Changwen, Qu Yulan, et al. Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To identify the clinical characteristics and possible prognostic factors of patients with lung adenocarcinoma by retrospective analysis. **Methods** The data from 616 cases lung adenocarcinoma patients who were first diagnosed and treated in Changhai Hospital between November 2001 and December 2013 were retrospectively analyzed. The survival rates were calculated using the *Kaplan - Meier* method. The log - rank method was used for univariate analysis, and the *Cox* regression model was used for multivariate analysis. **Results** The one - year, two - year and three - year survival rates of the patients were 37.5% , 17.8% and 8.4% . The median survival time was 8.8 months. In multivariate analysis, gender, clinical stage, tumor differentiation, chemotherapy, radiotherapy, therapy of EGFR - TKI, the expression of Ki67 were independent prognostic factors. **Conclusion** Gender, clinical stage, tumor differentiation, reception of treatment, the expression of Ki67 were independent prognostic factors.

Key words Lung adenocarcinoma; Prognostic factors; Ki67

肺癌是目前全球最常见的恶性肿瘤和首位的肿瘤死亡原因,其发生率和病死率逐年上升。肺腺癌作为目前最常见的肺癌病理类型,提高其早期诊断率和治疗效果也越来越受到重视^[1]。由于人口老龄化加剧,日益严重的空气污染和居高不下的吸烟率,肺癌的危害正逐步显现,严重危害居民健康^[2]。本研究对原发性肺腺癌患者的临床、病理特征以及相关预后因素进行回顾性分析,报告如下。

资料与方法

1. 研究对象:2001 年 11 月 ~ 2013 年 12 月中国人民解放军第二军医大学附属长海医院呼吸内科初诊初治的 616 例肺腺癌患者,其中男性 378 例,女性 238 例,分别占 61.4% 和 38.6%;患者年龄 27 ~ 89 岁,平均年龄 58.4 ± 10.7 岁,按年龄

分组分为 3 组,分别为 25 ~ 39 岁组 ($n = 31$), 40 ~ 64 岁组 ($n = 405$), ≥ 65 岁组 ($n = 180$)。病理诊断不明确、外院已明确诊断和(或)接受过放、化疗或靶向治疗的患者被排除。根据美国联合癌症分类委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)2002 年修订及颁布的 TNM 分期法统一分期。患者临床资料及赋值见表 1。

2. 方法:回顾性分析患者性别、年龄、PS 评分、吸烟史、肿瘤分化程度、治疗方案、临床分期、是否合并呼吸系统、表达 p53 的高低、表达 Ki67 的高低、表达耐药基因的高低。采用电话随访的方式,调查患者的生存期。患者总生存期(overall survival, OS)及生存率自确诊肺癌日期开始到病死或是末次随访,以月为单位计算。随访截止日期为 2014 年 8 月 30 日(图 1)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,生存分析采用 *Kaplan - Meier* 法, *log - rank* 法评价生存的差异,用 *COX* 多因素回归模型对所有变量分析确定影响预后的独立因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 总体生存率:随访至 2014 年 8 月 30 日,累计

基金项目:上海市科委医学引导基金资助项目(134119a0302)

作者单位:200433 上海,中国人民解放军第二军医大学附属长海医院呼吸内科

通讯作者:白冲,电子信箱:bc7878@sohu.com

表 1 616 例肺腺癌患者的临床特征

因素		赋值	n (%)
性别	男性	0	378 (61.4)
	女性	1	238 (38.6)
年龄 (岁)	25 ~ 39	1	31 (5.0)
	40 ~ 64	2	405 (65.7)
	≥ 65	3	180 (29.2)
PS 评分	0	0	171 (27.8)
	1	1	389 (63.1)
	> 1	2	56 (9.1)
吸烟指数	无	0	361 (58.6)
	1 ~ 599	1	86 (14.0)
	≥ 600	2	169 (27.4)
肿瘤分化程度	非低分化	0	538 (87.3)
	低分化	1	78 (12.7)
化疗与否	否	0	238 (38.6)
	是	1	378 (61.4)
放疗与否	否	0	486 (78.9)
	是	1	130 (21.1)
手术与否	否	0	560 (90.9)
	是	1	56 (9.1)
靶向与否	否	0	375 (60.9)
	是	1	241 (39.1)
TNM 分期	I ~ II 期	1	38 (6.2)
	III 期	2	113 (18.3)
	IV 期	3	465 (75.5)
呼吸系统合并症	否	0	564 (91.6)
	是	1	52 (8.4)
心脑血管疾病	否	0	446 (72.4)
	是	1	170 (27.6)
糖尿病	否	0	574 (93.2)
	是	1	42 (6.8)
表达 p53 高低	否	0	336 (54.5)
	低 - 低至中等	1	94 (15.3)
	中等	2	93 (15.1)
	高	3	93 (15.1)
表达 Ki67 高低	否	0	136 (22.1)
	低 - 低至中等	1	207 (33.6)
	中 - 中至中等	2	218 (35.4)
	高	3	55 (8.9)
表达耐药基因高低	否	0	568 (92.2)
	低 ~ 中等	1	18 (2.9)
	中等	2	30 (4.9)

PS 评分, 此处采用 ZPS 评分法; 吸烟指数的计算: 每天吸烟的支数 × 吸烟年数 = 吸烟指数

死亡 415 例 (67.4%), 616 例肺腺癌患者的 1、2、3 年生存率分别是 37.5%、17.8% 和 8.4%, 总的中位生存期为 8.8 个月, 生存曲线见图 1。

2. 单因素预后因素: 单因素分析显示, 患者性别、PS 评分、吸烟指数、肿瘤分化程度、化疗与否对患者的生存期有影响 ($P < 0.05$), 而年龄、是否合并心脑血管疾病或糖尿病及肿瘤组织表达 p53 和对肺腺癌

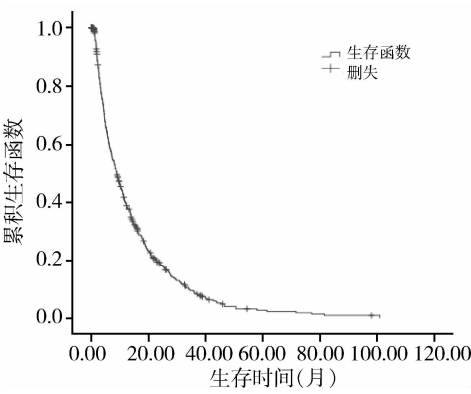


图 1 616 例肺腺癌患者的生存曲线

患者生存时间无影响 ($P > 0.05$) (表 2)。将上述性别、PS 评分、吸烟指数、肿瘤分化程度、化疗与否、放疗与否、靶向治疗与否、临床分期、肿瘤组织表达 Ki67 和耐药基因的高低及是否存在呼吸系统合并症纳入 COX 多因素回归模型进行逐步分析, 结果显示吸烟史、分化程度、化疗、放疗、靶向、临床分期、肿瘤组织表达增殖的高低及是否合并呼吸系统疾病是影响肺腺癌患者预后的独立因素 (表 3)。

讨 论

肺腺癌发生率在全世界范围内呈上升趋势, 已成为肺癌最常见的病理类型。由于缺乏有效的肺癌早期诊断方法, 大部分患者在确诊时已是晚期, 失去了治疗的最佳时期, 因而肺癌预后较差。

有关性别是否为肺癌预后因素的研究报道不一。Jubelirer 等^[3]对 2000 余例肺癌患者进行分析, 发现性别不影响肺癌预后, 而 Pitz 等^[4]发现女性肺腺癌的生存期比男性长、预后好。本研究显示晚期肺腺癌男性和女性患者的中位生存期分别为 7.1 个月和 11.4 个月, 两组患者的生存分析差异有统计学意义 ($P = 0.020$), 而且进一步的 COX 多因素分析也显示性别是肺腺癌预后的独立影响因素。关于年龄是否影响肺癌生存期的看法也各不相同, 本例研究中 25 ~ 39 岁组、40 ~ 64 岁组和 ≥ 65 岁组 3 组患者的中位生存时间分别为 8.5 个月、9.5 个月和 7.2 个月 ($P = 0.124$), 差异没有统计学意义。结合本研究结果, 笔者认为年龄不是影响肺腺癌生存时间的独立预后因素, 与前期多项研究结果一致^[5-7]。虽然目前 PS 评分是公认的非小细胞肺癌患者的预后因素, PS 评分高的患者预后差, 并且不能从化疗中获益而且还可能恶化患者的一般情况。如 Kawauchi 等^[7]对 20000 多名 NSCLC 患者的生存及预后因素进行了分析, 单因

表 2 616 例肺腺癌患者预后的单因素分析

因素	中位生存时间(月)	P
性别		0.020
0	7.1	
1	11.4	
年龄		0.124
1	8.5	
2	9.5	
3	7.2	
PS 评分		0.002
0	10.6	
1	8.8	
2	5.4	
吸烟指数		0.030
0	10.8	
1	7.1	
2	6.0	
肿瘤分化程度		0.000
0	9.7	
1	4.2	
化疗与否		0.000
0	2.0	
1	10.6	
放疗与否		0.019
0	7.2	
1	13.2	
手术与否		0.000
0	8.2	
1	16.5	
靶向治疗与否		0.007
0	6.1	
1	11.8	
临床分期		0.000
1	18.8	
2	10.8	
3	7.9	
呼吸系统并发症		0.097
0	8.6	
1	12.0	
心脑血管系统并发症		0.888
0	8.8	
1	9.4	
糖尿病		0.543
0	8.9	
1	8.3	
表达 p53 高低		0.670
0	9.1	
1	10.6	
2	6.9	
3	7.8	
表达 Ki67 高低		0.010
0	10.9	
1	8.8	
2	8.7	
3	5.9	
表达耐药基因高低		0.002
0	8.5	
1	20.0	
2	12.4	

素分析显示 PS 评分 0 者与 PS 评分 1 者的中位生存时间分别为 51.5 个月和 15.4 个月 ($P = 0.000$), 多因素分析显示 PS 评分为 NSCLC 的独立预后因素。本组数据中, 616 例肺腺癌患者的单因素分析均显示 PS 评分为影响肺腺癌预后的因素 ($P = 0.002$)。当纳入 COX 多因素分析时, PS 评分不再是影响肺腺癌患者生存期的独立预后因素 ($P > 0.05$)。

目前中晚期肺癌患者的治疗方案仍是以化疗为主的综合治疗。近年来随着新的抗肿瘤药物的不断开发上市, 其与铂类联合的治疗方案在一定程度上改善了患者的生存率和病死率, 但仍有一部分患者因不能耐受化疗的不良反应。分子靶向治疗药物的出现, 作为一种抗肿瘤的全新治疗方法, 大大提高了晚期非小细胞肺癌, 尤其是肺腺癌的预后。靶向药物包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼, 是选择性的表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂, 此类药物通过抑制胞内酪氨酸激酶磷酸化, 阻止 EGFR 的信号转导, 发挥调节肿瘤细胞的增殖、存活及血管生成等作用^[8]。

在 616 例肺腺癌患者中, 化疗是肺腺癌患者最常用选用的治疗方式, 共 378 例, 占 61.4%, 接受化疗的患者中位生存时间 10.6 个月, 未接受化疗的患者中位生存时间为 2.0 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其次为靶向治疗, 选择靶向治疗的患者有 241 例, 占 39.1%, 接受靶向治疗患者的中位生存时间是 11.8 个月, 未接受靶向治疗的中位生存时间为 6.1 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 再次为局部放疗 (包括胸部放疗、头颅放疗或骨转移灶的放疗), 选择放疗的患者有 130 例, 占 21.1%, 接受放疗患者的中位生存时间是 13.2 个月, 未接受放疗的患者的中位生存时间为 7.2 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进行手术的患者最少, 有 56 例, 占 9.1%, 这和大部分患者确诊肺癌时分期较晚有关, 未接受手术的肺腺癌患者的中位生存时间为 8.2 个月, 接受手术治疗的肺腺癌患者的中位生存时间为 16.5 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。将上述治疗方式分别纳入 COX 多因素分析结果显示, 除是否手术外, 其他 3 种治疗方式均为影响肺腺癌生存率的独立预后因素, 考虑这与大部分患者确诊肺癌时分期较晚手术效果不佳及手术病例数较少有关。

对 616 例肺腺癌患者数据的单因素和多因素分析均显示 TNM 分期是影响预后的因素, 与以往文献报道一致^[7,9,10]。由于肺癌临床症状出现较晚或出现的临床症状未能引起患者足够重视, 而且缺乏简

表 3 616 例肺腺癌患者预后的多因素分析

因素	回归系数	标准误	卡方值	P	Exp(B)	95.0% CI 用于 Exp(B)
性别	-0.270	0.105	6.560	0.010	0.763	0.621 ~ 0.939
临床分期	0.555	0.088	39.337	0.000	1.742	1.464 ~ 2.071
肿瘤分化程度	0.458	0.154	8.790	0.003	1.580	1.168 ~ 2.139
化疗	-0.987	0.132	56.196	0.000	0.373	0.288 ~ 0.482
放疗	-0.311	0.114	7.498	0.006	0.732	0.586 ~ 0.915
靶向	-0.380	0.105	13.075	0.000	0.684	0.556 ~ 0.840
表达 Ki67 高低	0.142	0.059	5.694	0.017	1.152	1.026 ~ 1.295
呼吸系统合并症	-0.479	0.197	5.900	0.015	0.620	0.421 ~ 0.912

单、高效的早期诊断手段,大部分患者确诊肺腺癌时已属晚期。本组数据中确诊时Ⅰ~Ⅱ期 38 例(6.2%),Ⅲ期 113 例(18.3%),Ⅳ期 465 例(75.5%)。

单因素分析均显示,是否存在呼吸系统合并症对肺腺癌患者的生存期无影响,未合并呼吸系统疾病的中位生存时间为 12.0 个月,合并呼吸系统合并症的中位生存时间为 8.6 个月,差异无统计学意义($P = 0.097$),但把该因素纳入多元回归分析后, COX 多元回归结果显示,是否存在呼吸系统合并症对肺腺癌的生存率有显著影响($P = 0.015$),考虑存在呼吸系统合并症可能是肺腺癌预后差的危险因素之一,有待于收集更多患者临床资料后进一步证实。Ki67 是一种核抗原,主要用于判断细胞的增殖活性,表达在所有活动的细胞周期(G_1 、 S 、 G_2 和有丝分裂期)中,但在 G_0 期不表达,是判断肿瘤细胞增殖活性应用较广的指标。本组数据中行免疫组化检查的患者有 616 例,不表达 Ki67 的有 136 例(22.1%),低表达的有 207 例(33.6%),中等表达的有 218 例(35.4%),高表达的有 55 例(8.9%)。单因素和多因素分析均显示,Ki67 表达的高低是影响肺腺癌患者预后的重要因素,与相关文献报道的一致。

综上所述,本研究认为性别、临床分期、肿瘤分化程度、是否化疗、是否放疗、是否靶向治疗、肿瘤组织表达 Ki67 高低以及是否合并呼吸系统疾病是影响肺腺癌预后的独立因素:男性患者预后明显比女性患者预后差;临床分期越晚,预后越差;低分化的腺癌患者预后比非低分化腺癌患者预后差;高表达 Ki67 的腺癌患者预后明显比不或低表达 Ki67 患者预后差;积极治疗(包括化疗、放疗或靶向治疗)可显著延长肺腺癌患者的生存时间,改善生活质量;而无呼吸系统合并症患者预后比合并呼吸系统疾病患者预后好。因此,考虑到临床分期也是肺腺癌的独立预后因素,

因此早发现、早诊断、早治疗,为患者赢得更多的治疗时间,是提高肺腺癌生存率的重要措施。

参考文献

- 1 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
- 2 陈万青, 张思维, 邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(5): 488 - 493
- 3 Jubelirer SJ, Varela NL, Welch CA, *et al.* Does sex make a difference in survival of patients undergoing resection for early stage non-small cell lung cancer(NSCLC)? [J]. *West Virginia Med J*, 2009, 105(4): 18 - 22
- 4 Pitz MW, Musto O, Navaratnam S. Sex as an independent prognostic factor in a population based non-small cell lung cancer cohort[J]. *Can Respir J*, 2013, 20(1): 30 - 34
- 5 Wakelee HA, Dahlberg SE, Brahmer JR. Differential effect of age on survival in advanced NSCLC in women versus men: analysis of recent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studies, with and without bevacizumab[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 410 - 415
- 6 曹建忠. 局部晚期非小细胞肺癌放疗或化放综合治疗预后因素分析 Micro RNA 在小细胞肺癌中的预后价值[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009
- 7 Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, *et al.* Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26957 patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(5): 620 - 630
- 8 林彬, 张轶. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. *中国临床医学*, 2010, 17(6): 807 - 808
- 9 张凤鸣, 张晓芹, 王红, 等. 105 例晚期非小细胞肺癌预后因素分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2010, 16(8): 629 - 632
- 10 Babacan NA, Yucl B, Kilickap S, *et al.* Lung cancer in women: a single institution experience with 50 patients[J]. *Asian Pac J Cancer Rrev*, 2014, 15(1): 151 - 154

(收稿日期: 2015 - 02 - 08)

(修回日期: 2015 - 02 - 26)