

Ⅳ期非小细胞肺癌预后因素分析

杨开来 李 简

摘 要 **目的** 探寻Ⅳ期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的预后因素。**方法** 回顾性分析2012年11月1日~2013年12月31日北京大学第一医院胸外科所收住的初诊Ⅳ期非小细胞肺癌患者共88例,收集资料完成随访,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,采用Log-rank检验比较生存期的差异,用COX比例风险模型进行预后影响因素分析。**结果** 患者整体中位生存时间为27个月,1年生存率为73.4%。单因素分析显示,N分期($P=0.039$)、是否手术($P=0.004$)、体重减轻($P=0.004$)、白蛋白水平($P=0.036$)是影响预后的因素;多因素分析显示,年龄($P=0.045$)、T分期($P=0.049$)、是否手术($P=0.003$)、体重减轻($P=0.001$)是影响预后的因素。**结论** 是否采用手术治疗、是否体重减轻是影响Ⅳ期非小细胞肺癌患者的重要预后因素。采取包含手术在内的综合治疗者预后较好,体重下降者预后较差。筛选合适的Ⅳ期NSCLC患者并行手术治疗可能为Ⅳ期NSCLC治疗方式的选择之一。

关键词 非小细胞肺癌 Ⅳ期 预后因素

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.019

Analysis of Prognostic Factors for Stage IV Non-small Cell Lung Cancer Yang Kailai, Li Jian. Department of Thoracic Surgery, Peking University First Medical School, Peking University First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China

Abstract **Objective** To analyze the prognostic factors for stage IV non-small cell lung cancer. **Methods** Retrospective study was performed for clinical record of 88 patients with stage IV non-small cell lung cancer from Nov 2012 to Dec 2013 in thoracic surgery department of Peking University First Hospital. Survival analysis was evaluated through Kaplan-Meier and Log-rank tests, and multivariate analysis was performed using COX proportional hazards regression model. **Results** The median survival time was 27 months, and 1 year survival rate was 73.4%. The univariate analysis suggested that N staging ($P=0.039$), operation ($P=0.004$), weight loss ($P=0.004$), albumin ($P=0.036$) significantly influenced survival of stage IV NSCLC. Multivariate analysis suggested that age ($P=0.045$), T staging ($P=0.049$), and operation ($P=0.003$), weight loss ($P=0.001$) were the independent factors of survival. **Conclusion** Operation, weight loss are the prognostic factors of patients with stage IV non-small cell lung cancer. Patients be treated with surgery included have better prognosis; weight loss indicate worse prognosis. Surgery under suitable screening of patients with stage IV NSCLC may be one of the parallel treatment options.

Key words Non-small cell lung cancer; stage IV; Prognosis factors

肺癌是一种高发并高度致死性疾病,占新生肿瘤的17%和所有肿瘤病死者的23%,位列美、英及欧洲多国癌症死亡病因的首位。而在我国,肺癌病死率在城市已居肿瘤死亡首位,在农村位居第2位,这其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占据了全部肺癌的约85%^[1, 2]。2012年报道的肺癌总体5年生存率仅为14%,美国癌症协会公布的非小细胞肺癌分期(第7版)和预后的关系显示,Ⅳ期非小细胞肺癌5年生存率为1%^[3]。为进一步探寻Ⅳ期非小细胞肺癌患者的预后因素,以期提升对Ⅳ期肺癌的认识,提高患者生存期和生活质量,笔者回顾

性分析了2012年11月~2013年12月共14个月期间,笔者医院胸外科收治的、依TNM分期第7版确定为Ⅳ期、病理确诊为NSCLC的肺癌患者88例,探求预后因素,并希望对Ⅳ期NSCLC治疗提供建议和可能的思路。

材料与方法

1. 临床材料:选择北京大学第一医院胸外科2012年11月~2013年12月收治的经第7版TNM分期确定为Ⅳ期的非小细胞肺癌(NSCLC)患者,所有患者均完善检查(均行胸部增强CT明确病变局部情况^[4];行头颅MRI+全身骨扫描+腹部B超或行PET-CT明确远处转移情况;完善其他手术耐受性及围术期检查如血气、肺功能、超声心动等);病理为NSCLC。

作者单位:100034 北京大学第一医院(北京大学第一临床医学院)胸外科

2. 资料概况:研究对象共 88 例,其中男性 57 例,女性 31 例,患者年龄 24~83 岁,平均年龄 62 岁。病理类型:鳞癌 12 例,腺癌 49 例,其他类型 27 例;吸烟者 33 例,非吸烟者 55 例;原发肿瘤位于左上肺者 23 例,左下肺 7 例,右上肺 28 例,右中肺 12 例,右下肺 17 例;单发转移者 18 例,多发转移者 70 例;含手术治疗 60 例,仅非手术治疗 11 例,未治疗 17 例等。

3. 方法:(1)对全部纳入患者的性别、年龄、BMI、T 分期、N 分期、原发肿瘤位置、原发肿瘤病理类型、转移灶位置、转移灶个数、治疗方法、吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、白蛋白水平、PT、APTT、D-Dimer 水平等临床资料进行记录,建立数据库。(2)随访:主要采用电话随访方式,终点事件为患者死亡,生存时间为患者入院确诊至死亡或 2015 年 3 月 1 日止,时间以月为单位进行计算。至随访结束,失访 7 例;死亡 41 例;存活 40 例。失访率为 7.95%,1 年存活率为 73.42%。

4. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。生存分析采用 *Kaplan-Meier* 估计不同组别的生存率并绘制生存曲线,用 *Log-rank* 检验进行生存率显著性检验,采用 *COX* 比例风险模型进行多因素生存分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访结果:随访时间为 15~28 个月,随访期间累计死亡病例 41 例,中位生存期为 27 个月,1 年生存率为 73.42% (图 1)。

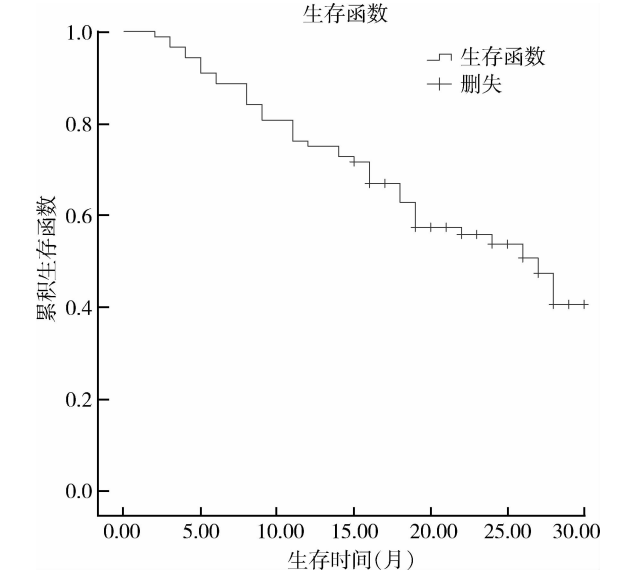


图 1 总生存曲线

2. IV 期 NSCLC 肺癌患者单因素分析:对患者性别、年龄、BMI、T 分期、N 分期、原发肿瘤位置、原发肿

瘤病理类型、转移灶位置、转移灶个数、治疗方法、吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、是否体重减轻,白蛋白水平(初诊时)、PT、APTT、D-Dimer 水平等与预后关系进行单因素检验(表 1)。

表 1 影响 NSCLC 患者预后的单因素分析结果

因素	n	生存时间 均值	χ^2	df	P
性别					
男性	56	19.89	1.783	1	0.187
女性	32	23.54			
年龄(岁)					
≤60	37	21.07	0.922	1	0.337
>60	51	20.64			
BMI(kg/m ²)					
<25	50	21.90	0.657	1	0.418
≥25	38	20.50			
T					
T ₁	18	21.46	2.274	3	0.517
T ₂	28	19.92			
T ₃	11	15.91			
T ₄	20	21.25			
N					
N ₀	11	25.82	8.359	3	0.039
N ₁	7	21.86			
N ₂	40	19.30			
N ₃	14	17.58			
原发灶部位					
左肺上叶	23	19.97	1.944	4	0.857
左肺下叶	7	22.79			
右肺上叶	28	20.10			
右肺中叶	12	22.13			
右肺下叶	17	22.48			
病理类型					
鳞癌	12	20.33	1.223	1	0.269
腺癌	49	24.42			
治疗方法(分类 1)					
手术	39	25.11	13.20	3	0.004
非手术	10	17.30			
联合治疗	21	18.44			
未治疗	18	16.22			
治疗方法(分类 2)					
含手术治疗	60	23.17	5.364	1	0.021
不含手术治疗	11	18.09			
转移数目					
单个	18	19.20	0.121	1	0.728
多个	70	21.66			
是否骨转移					
骨转移	25	20.44	0.232	1	0.630
非骨转移	63	21.64			
吸烟史					
有	33	20.21	0.156	1	0.693
无	55	21.76			

因素	n	生存时间 均值	χ^2	df	P
饮酒史					
有	33	20.21	0.156	1	0.693
无	55	21.76			
体重减轻					
有	13	14.08	6.897	1	0.009
无	75	22.22			
白蛋白(g/L)					
≤40	41	18.82	4.383	1	0.036
>40	47	23.64			
合并症					
无	36	21.62	0.032	1	0.857
有	52	20.93			
D - Dimer(mg/L)					
<0.4	56	20.41	0.034	1	0.854
≥0.4	20	21.04			

影响肺癌患者预后的单因素分析结果显示,N分期($P=0.039$)、治疗方法($P=0.004$)、体重减轻($P=0.004$)、白蛋白水平($P=0.036$)与预后有关;N

分期晚,有体重减轻,白蛋白水平低是患者预后不良因素,手术组的生存时间长于非手术组。而性别、年龄、BMI、T分期、原发灶部位、病理类型、转移灶数目、是否骨转移、吸烟史、饮酒史、是否合并症及D - Dimer水平与患者预后(生存时间)基本无关。选取其中主要因素绘制生存曲线图见图2。

3. NSCLC 患者预后的多因素分析结果:对患者性别、年龄、T分期、N分期、原发肿瘤病理类型、治疗方法、吸烟史、体重减轻、白蛋白水平等与预后关系进行多因素检验,结果见表2。影响肺癌患者预后的多因素分析:年龄($P=0.045$)、T分期($P=0.049$)、治疗方法(是否手术)($P=0.003$)、体重减轻($P=0.001$)与预后有关;T分期晚,有体重减轻,高龄是患者预后不良因素,手术组的生存时间长于非手术组。而性别、N分期、病理类型、吸烟史、白蛋白水平与患者生存时间无关。

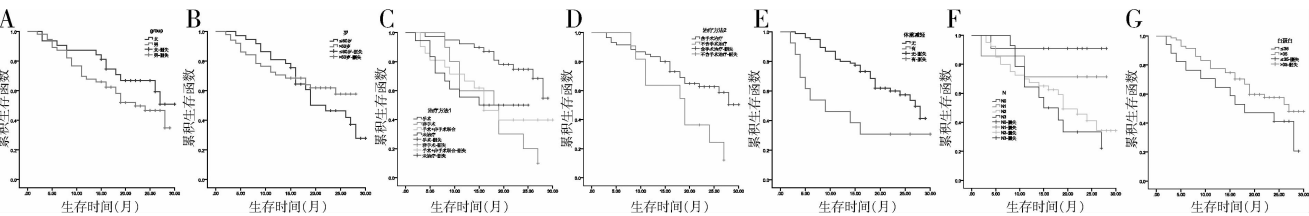


图2 不同特征人群的生存曲线(Kaplan - Meier 法)

A. 性别相关累积生存曲线图;B. 年龄相关累积生存曲线图;C. 各种治疗方法相关累积生存曲线图;D. 治疗中是否包含手术相关累积生存曲线图;E. 体重变化相关累积生存曲线图;F. N分期相关累积生存曲线图;G. 白蛋白水平相关累积生存曲线图

表2 影响 NSCLC 患者预后的 COX 回归分析结果

因素	β	SE	Wald	df	P	Exp(β)	95% CI
性别	0.242	1.035	0.055	1	0.815	1.274	0.168 ~ 9.678
年龄	0.072	0.036	4.005	1	0.045	1.075	1.001 ~ 1.154
T分期	7.856	3	0.049				
T ₁	2.789	1.235	5.099	1	0.024	16.268	1.445 ~ 183.136
T ₂	2.263	1.013	4.986	1	0.026	9.609	1.319 ~ 70.026
T ₃	3.594	1.418	6.423	1	0.011	36.371	2.258 ~ 585.803
N分期	1.195	3	0.754				
N ₁	-13.863	244.110	0.003	1	0.955	0.000	0.000 ~ 6.98E201
N ₂	-20.345	219.468	0.009	1	0.926	0.000	0.000 ~ 9.44E177
N ₃	1.221	1.123	1.182	1	0.277	3.390	0.375 ~ 30.609
病理	-1.970	1.838	1.149	1	0.284	0.139	0.004 ~ 5.117
是否手术	-4.764	1.613	8.720	1	0.003	0.009	0.000 ~ 0.201
吸烟	1.283	1.032	1.547	1	0.214	3.609	0.478 ~ 27.273
体重减轻	-6.400	1.889	11.472	1	0.001	0.002	0.000 ~ 0.067
白蛋白	-0.111	0.099	1.263	1	0.261	0.895	0.738 ~ 1.086

讨 论

肺癌是高度恶性高度致死性肿瘤,2012 年造成全球 160 万例死亡,已成为男性癌症病死首因及发达国家女性癌症病死首因。在我国大多数地区,肺癌的发生率和病死率均为第 1 位,在城市地区尤为显著。肺癌患者中,85% 为非小细胞肺癌(NSCLC),而首诊时大部分为晚期患者。目前针对Ⅳ期非小细胞肺癌的研究尚少,认识程度低,治疗效果普遍不佳,Ⅳ期肺癌者 5 年生存率仅 1%^[1,2]。

本研究结合以往文献对于 NSCLC 预后因素分析中的结论,选择了上述与 NSCLC 患者预后相关的指标和因素,经过单因素及多因素分析,笔者发现治疗方法(是否手术)、体重减轻是影响预后的重要因素。

体重减轻是影响Ⅳ期 NSCLC 预后的重要因素,以往研究结果中也有类似结论。Finkelstein 等^[5]对东部癌症协作组两个晚期肺癌临床研究的分析,得到结论中,没有体重减轻、没有皮下转移、非大细胞组织类型等 8 个因素为预后较好的因素。Babacan 等^[6]的单中心研究数据也显示体重减轻、进展期等因素是女性肺癌的预后因素。但也有研究指出,尽管长期以来体重下降被视为预后不良因素,但其对预后的预测价值有待于进一步评价,并且不建议作为临床常规评估指标。Simmons 等^[7]认为,体重减轻的作用,更大程度上在于唤起患者、家属和医生的警觉和重视,开始进一步的检查并进行饮食指导,亦或表示着生命走向终结的开始。体重减轻本质为肿瘤对机体的消耗,可一定程度上反应肿瘤发展程度和患者身体耐受程度,但测量体重这种评估方法是整体、宏观且欠精确的,会有患者身体状况代谢水平等诸多因素影响。此外,血红蛋白水平、体脂成分等指标可能会更精确的体现患者的一般情况。本研究中体重下降是预后的不良因素笔者认为是合理的,而之于临床应用则更建议将此指标用以估测肿瘤发展程度而非预测生存期。

本研究得到另一重要结论是对于Ⅳ期非小细胞肺癌患者,含有手术治疗组相比于不含手术治疗组获得更长生存时间。通常手术不适用于有转移的肺癌,多项指南及文章以此为结论。但指南对于Ⅳ期 NSCLC 手术治疗也非彻底摒弃,如 2015 年原发性肺癌诊疗规范中对Ⅳ期 NSCLC 合并孤立脑转移、孤立肾上腺转移以及对侧或同侧其他肺叶结节的治疗均考虑可行手术治疗^[8-11]。有研究证实,依据规范的手术切除能够提高累计生存率^[12]。也不乏研究指出对

于 M₁a 期 NSCLC 如果进行手术切除治疗可获得生存期延长,并建议在某些如 PS 评分好、非吸烟等的患者中将手术列为治疗方式之一^[13]。

笔者对于Ⅳ期 NSCLC 患者,身体情况可耐受且手术意愿强烈者,转移灶和原发灶均有能力切除者首选手术治疗,原发灶能切除转移灶非手术治疗可控或可尝试控制者手术切除原发灶,术中发现胸内或胸膜播散者切除活检并切除较大肿物视情况可胸内灌注化疗等。有研究证明对于晚期 NSCLC 患者,姑息性手术联合术后放化疗相比于不手术可提高患者生存期改善预后,这可能与减轻肿瘤负担、减轻或消除肿瘤并发症、切除术前认为不能切除的肿瘤等原因有关。结合本研究的结果笔者认为,对于特定Ⅳ期 NSCLC 患者,积极评估并选择合适者尝试手术治疗,将比单纯非手术治疗获得更大收益,即使某些情况仅能完成姑息切除也值得尝试,但风险较高需注意与患者充分沟通。这方面的结论在国内外获得尚少,是否具有普遍性尚待扩大样本量及积极尝试以明确,但本研究仍在此方面做了大胆的尝试性工作。

本研究中选取患者均为临床首诊分期Ⅳ期的非小细胞肺癌患者(T₁₋₄N₀₋₃M₁),患者间 T 分期和 N 分期不尽相同。经生存分析表明,未提示 T 分期或 N 分期单因素能对预后(生存期)产生显著影响或提示作用。如 ACS 所统计的非小细胞肺癌不同分期(首诊分期)的 5 年生存率数据,其分期指标均使用临床分组分期(stage grouping),即 I ~Ⅳ期(由 TNM 分期组合后归类)^[3]。故在临床上评估非小细胞肺癌患者预后时总体分组分期的价值远胜于单独考虑 T 分期因素或 N 分期因素,而 T 分期和 N 分期更大的临床价值宜在于协助将患者分类于其合适的分组分期中综合考虑,而非任一因素单独的用于评价预后。

鉴于本研究中患者分期均为临床Ⅳ期,分组分期间差异无统计学意义,影响患者预后(生存期)的因素以其他因素为主。同为Ⅳ期 NSCLC 患者但 T 分期、N 分期的组合不相同,而预后(生存期)不受 T 分期或 N 分期任一单因素影响,说明了 TNM 分期系统的稳定性和科学性。此外值得一提的是,不同分期的 5 年生存率(预后指标)是依据前期人群大数据分析的结果,但无法预测个体生存情况,病理类型、分期、癌细胞基因改变、治疗方式、肿瘤对治疗的反应、个体总体健康状况以及其他诸多因素都可能影响患者的结局,所以以分期预估个体患者的预后只能是一种粗略的估计^[3, 14-16]。

人类对疾病及其治疗的认识本就是在不断的研究和尝试中前进的。以此研究为基础,后期需进一步扩大样本量,及完善前瞻性研究证实或完善本研究的结论,并筛选适合手术的Ⅳ期患者的特征,以期为Ⅳ期 NSCLC 治疗拓展思路 and 手段。

对于Ⅳ期非小细胞肺癌患者,筛选适合患者采用手术治疗对于延长患者的生存期是有一定价值的,尽管许多指南及研究都认为通常手术不适用。从北京大学第一医院胸外科临床实践的情况来看,对于Ⅳ期 NSCLC 手术治疗并非彻底摒弃。对此值得进一步延伸思路、拓展治疗手段和方法。是否有体重减轻是影响Ⅳ期非小细胞肺癌患者预后的重要因素,出现体重减轻者较体重无变化者生存时间明显缩短,预后较差。不过需要指出的是,结合既往文献及研究,笔者建议仅将体重下降的指标用于估测肿瘤发展程度而非预测生存期。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108
- 2 陈万青,张思维,李连弟,等. 中国部分市县 1998~2002 年肺癌的发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(9):570-574
- 3 Non-small cell lung cancer survival rates by stage[EB/OL]. [2015-03-04]. <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>
- 4 Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 15(1):4-9
- 5 Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 1986, 4(5):702-709
- 6 Babacan NA, Yucel B, Kilickap S, *et al.* Lung cancer in women: a single institution experience with 50 patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1):151-154
- 7 Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, *et al.* Prognosis in advanced lung cancer - a prospective study examining key clinicopathological factors [J]. Lung Cancer, 2015, 88(3):304-309
- 8 Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, *et al.* Non-small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(10):1236-1271
- 9 Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, *et al.* Non-small cell lung cancer, version 2. 2013 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(6):645-653, 653
- 10 Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, *et al.* Non-small cell lung cancer, version 1. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(12):1738-1761
- 11 Horn L. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(Suppl 5):764-767
- 12 Yue D, Gong L, You J, *et al.* Survival analysis of patients with non-small cell lung cancer who underwent surgical resection following 4 lung cancer resection guidelines[J]. BMC Cancer, 2014, 14:422
- 13 Liu T, Liu H, Wang G, *et al.* Survival of M1a non-small cell lung cancer treated surgically: a Retrospective Single-Center Study[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 63(7):577-582
- 14 Chen T, Chen L. Prediction of clinical outcome for all stages and multiple cell types of non-small cell lung cancer in five countries using lung cancer prognostic index[J]. EBio Medicine, 2014, 1(2-3):156-166
- 15 Poullis M, Shackcloth M, Page R, *et al.* Metastatic index of non-small-cell lung cancer and long-term survival[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015, 23(2):185-190
- 16 Yu SL, Chen HY, Chang GC, *et al.* MicroRNA signature predicts survival and relapse in lung cancer[J]. Cancer Cell, 2008, 13(1):48-57.

(收稿日期:2015-09-03)

(修回日期:2015-09-12)

(上接第 57 页)

- 16 Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, *et al.* Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 125(5):1037-1042
- 17 Hong YJ, Jeong MH, Lim SY, *et al.* Elevated preprocedural high-sensitivity c-reactive protein levels are associated with neointimal hyperplasia and restenosis development after successful coronary artery stenting[J]. Circ J, 2005, 69:1477-1483
- 18 Carrier M, Pelletier LC, Martineau R, *et al.* In elective coronary artery bypass grafting, preoperative troponin t level predicts the risk of myocardial infarction[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 115(6):1328-1334

1328-1334

- 19 Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M, *et al.* Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect of selective glycoprotein iib/iiia receptor antagonism[J]. Am Heart J, 2003, 145(4):693-699
- 20 Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, *et al.* Incremental prognostic value of elevated baseline c-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2001, 104:992-997

(收稿日期:2015-06-11)

(修回日期:2015-06-19)