

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.029

肺癌脑转移预后的多因素分析*

闫安 李春红[△] 孙贤 柳宝 杨芳

(哈尔滨医科大学附属第三医院 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:探索肺癌患者脑转移的预后影响因素。**方法:**回顾性分析我院 2001~2010 年 216 例肺癌患者的临床资料。运用 SPSS 软件包,通过比例风险模型(Cox 模型)进行单因素和多因素分析,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析并描绘生存曲线和进行 Log-rank 时序检验。**结果:**通过单因素分析显示 PS 评分($P=0.006$)、脑转移病灶数目($P=0.038$)、有无脑转移的症状($P=0.001$)、有无颅外器官转移($P=0.037$)和治疗方法($P=0.045$)等对生存期有影响,而年龄($P=0.887$)、性别($P=0.207$)、病理类型($P=0.727$)、肺癌的部位($P=0.104$)、脑转移病灶部位($P=0.401$)对生存期无影响。多因素分析显示影响肺癌脑转移预后的主要因素依次为 PS 评分、有无脑转移的症状和治疗方法,而有无颅外器官转移和脑转移灶的数目等因素被削弱。**结论:**PS 评分、有无颅外器官转移和脑转移病灶的多少是脑转移肺癌患者的独立预后因素。

关键词:肺癌;脑转移;预后;多因素分析

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2319-04

Multiple Factors Analysis of the Prognosis of Lung Cancer with Brain Metastases*

YAN An, LI Chun-hong[△], SUN Xian, LIU Bao, YANG Fang

(The third affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To observe the factors affecting the prognosis of lung cancer with brain metastases. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 216 patients of lung cancer with brain metastases in our hospital from the year 2001 to 2010. The SPSS software package and the proportional hazards model (Cox model) were used to proceed multiple factors analysis, and the method of Kaplan - Merer, survival curve and Log-rank Test were used to survival analysis. **Results:** Single factor analysis showed that PS score ($P=0.006$), numbers of brain metastases ($P=0.038$), symptoms of brain metastases ($P=0.001$), presence of extracranial organ metastasis($P=0.037$) and treatment($P=0.045$) were factors affecting survival. And age($P=0.887$), gender($P=0.207$), pathological type($P=0.727$), location of cancer($P=0.104$), and position of brain metastases of lung cancer($P=0.401$) had no effect on survival. While multi-factor analysis showed that the main factors influencing the prognosis of lung cancer with brain metastasis were PS score, presence of extracranial organ metastasis and the number of brain metastases, while the factors including the symptoms of brain metastases and treatment were weakened. **Conclusions:** PS score, status of extracranial organ metastasis and number of brain metastases are independent prognosis factors for lung cancer with brain metastases.

Key words: Lung cancer; Brain metastases; Prognosis; Multiple factors analysis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)12-2319-04

前言

肺癌作为一种较为常见的恶性肿瘤,其在近年来的发病率呈现出逐渐增高的趋势^[1]。目前,在我国的男性肿瘤患者中,肺癌已位居第一,在女性肿瘤患者中,肺癌位居第二^[2],在所有肿瘤中,该病的发病率及死亡率均较高^[1-3],危害程度大。对于晚期肺癌患者而言,远处转移、双肺转移以及肺内复发是导致其死亡的主要原因,其中脑转移患者的死亡率为 23 %-65 %^[4],患者的中位生存期大概为 3-12 月^[5]。为明确影响肺癌患者生存期长

短的各种因素的作用,本研究搜集了确诊时已经发生脑转移的肺癌患者的临床资料,试讨论各种因素对肺癌脑转移患者生存期产生的影响,以及各因素之间的相互作用。

1 材料和方法

1.1 临床资料

纳入哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 2001 年 -2010 年所诊治的 216 例肺癌脑转移患者为对象,所有患者均经组织学或细胞学诊断得以确诊。其中有 81 例女性,135 例男性,患者的年

* 基金项目:黑龙江卫生计生委科研项目(2014-352);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院基金项目(JJZ2011-02)

作者简介:闫安(1985-),女,硕士,住院医师,主要研究方向:恶性肿瘤的内科治疗,电话:13946196149, E-mail: annlts@sina.com

[△] 通讯作者:李春红,女,硕士,主治医师,主要研究方向:恶性肿瘤的内科治疗,电话:0451-86298283, E-mail: lichunhong400@126.com

(收稿日期:2014-10-29 接受日期:2014-11-20)

龄为 31-75 岁,平均(34.5± 3.1)岁。本研究中有 6 例腺鳞癌患者,63 例小细胞癌患者,39 例鳞癌患者,107 例腺癌患者;94 例患者为周围型,120 例患者为中央型;PS 评分结果显示 142 例患者为 0-1 分,36 例患者为 2 分,38 例患者为 3-4 分。在所有患者中有 103 例为多发性脑转移,113 例为单发性脑转移,其中有 9 例患者为脑干与脑膜转移,21 例患者为小脑转移,186 例患者为大脑转移。患者在确诊时,有 118 例患者未出现明显症状,98 例患者存在脑转移的症状,126 例患者未出现颅外器官转移,其余患者则出现了颅外的器官转移,其中 28 例为肾上腺转移,36 例患者为肝脏转移,52 例患者为肺转移,73 例患者为骨转移,13 例患者为其他部位转移。脑转移单纯放疗或单纯化疗组 59 例,放化疗组 132 例,免疫治疗组 5 例, γ -刀或手术治疗组 20 例。

1.2 方法

本研究的预后因素主要包含了脑转移治疗、是否存在颅外器官转移、确诊时是否存在脑转移症状、转移病灶数目、脑转移病灶部位、病理类型、年龄、性别等。对所有患者进行为期 2 年的随访,从治疗之日起,截止随访结束,存活患者有 23 例,其余 193 例患者均死亡。存活人数即未截尾数据,死亡人数即截尾数据。

1.3 统计学分析

所有数据纳入用 SPSS 软件包,用比例风险模型(Cox 模

型)行多因素分析,而生存分析则采用 Kaplan-Meier 法来对患者的生存情况进行分析,并描绘生存曲线,采用 Log-rank 时序来检验其结果。将 P 值作为是否有统计学意义的指标, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 生存率

患者在确诊后的生存时间为 0.2-98.5 个月,其中位生存期为 9.0 个月。该组患者的 1 年生存率为 34.5%,2 年生存率为 10.3%,5 年生存率为 2.6%。

2.2 单因素分析

单因素分析结果显示治疗方法($P=0.045$)、是否存在颅外器官转移($P=0.037$)、是否存在脑转移症状($P=0.001$)、脑转移病灶数目($P=0.038$)、PS 评分($P=0.006$)等均会对患者的生存期有影响,病灶转移部位($P=0.401$)、肺癌部位($P=0.104$)、病理类型($P=0.727$)、性别($P=0.207$)、年龄($P=0.887$)等指标则对生存期无太大的影响(表 1)。

2.3 多因素分析

按 $\alpha=0.05$ 标准,采用 Cox 模型逐步法来对以上 5 个单因素变量行多因素分析,PS 评分、有或无脑转移的症状和治疗的方法等因素为影响脑转移肺癌患者预后的主要因素(表 2)。

表 1 肺癌脑转移的预后单因素分析结果

Table1 Single factor analysis results of the prognosis of lung cancer with brain metastasis

Prognostic factors	Number of cases (N=216)	Median survival(month)	P Value
Pathologic types			0.727
Adenocarcinoma	107	7.2	
Squamous cell carcinomas	39	10.7	
Adenosquamous carcinomas	6	8.8	
Small cell carcinomas	63	8.6	
Others	1	9.8	
PS score			0.006
0~1	142	11.3	
2	36	8.1	
3~4	38	4.6	
Numbers of metastases			0.038
Single	113	10.1	
Multiple	103	6.3	
Symptoms of brain metastases			0.001
Exist	98	6.5	
None	118	9.6	
Extracranial organ metastases			0.037
Exist	98	8.2	
None	118	9.9	
Treatment			0.045
Chemotherapy/radio therapy	59	6.9	
Chemotherapy and radiotherapy	132	9.2	
γ -knife/surgery	20	8.4	
Immunotherapy	5	4.3	

表 2 肺癌脑转移的预后多因素分析结果

Table 2 Multivariable analysis of prognosis of lung cancer with brain metastasis

	B	SE	Wald	Sig	95.0%CI	
					Lower	Upper
PS score	1.217	.147	68.410	.000	2.530	4.504
Symptoms of brain metastases	1.313	.259	25.727	.000	2.237	6.170
Treatment	.598	.167	12.869	.000	1.312	2.521

3 讨论

大量临床研究资料^[3,6,7]显示肺癌作为一种对人类生命安全存在严重影响的恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率呈现出逐年上升的趋势,其中以脑转移患者的预后效果最差,同时它也是导致患者死亡的主要原因之一。有研究资料显示,肺癌脑转移患者的生存期不仅和 PS 评分有关,同时还可能与脑转移治疗方法、脑转移病灶的部位、肺癌部位、病理类型等因素有关^[8]。目前,关于脑转移患者的预后与 PS 评分之间的关系众说纷纭,其具体情况还有待进一步研究^[9]。本研究的资料显示,患者的预后 PS 评分之间关系密切,评分为 0-1 分患者的生存期相对较长,其单因素以及多因素分析结果均有统计学意义。

在对患者进行针对性治疗前,一定要对患者的整体状态进行全面评估,如果其效果较好方可开展相关治疗,如果患者的耐受性较差,不仅难以达到较好的疗效,而且还会影响到患者在治疗后的生存期。目前,对于肺癌转移患者的预后与年龄之间的关系研究结果也大不相同,部分学者认为这二者之间有关联^[10],但本研究却未发现他们之间有联系。一般情况下,年轻患者的机体免疫力相对较强,其自身所合并疾病较少,且脏器功能相对较好,年轻患者对药物副作用的耐受性相对较高,不过由于患者在发病早期无明显症状,当其症状明显时,已经处于疾病晚期,且存在多脏器转移的情况,这就为患者的治疗效果造成了一定的负面影响。本研究的结果未发现预后与性别之间的明显关系,这与多数学者在研究中的结果基本一致^[11]。

在肺癌脑转移患者中,腺癌患者较多,小细胞癌患者的人数屈居第二,有学者在研究报告中指出,腺癌是影响脑转移患者预后的独立因素之一^[12],此类患者在治疗后的生存期通常较短,这可能与患者对治疗的耐受性较差有关。从本研究可以看出,肺癌脑转移患者的预后与病理类型之间无直接关系。根据就病理方面而言肺癌主要包含了小细胞癌(SCLC)和非小细胞癌(NSCLC),SCLC 的倍增时间相对较短(约 33 天),且存在早期播散,易出现淋巴道转移,对化疗相对敏感^[13]。而 NSCLC 中腺癌的生物学特点与鳞癌又不尽相同,腺癌以浸润生长为主、常见典型的“小病灶、大转移”,而鳞癌则局部及淋巴侵犯为主,生存期相对较长^[14]。当患者出现脑转移时已经为 IV 期,其癌细胞侵袭性开始显现,此类患者的预后与病理类型基本上无直接关系。

有研究资料显示,绝大部分患者的脑转移部位与脑实质的血管分布及血流量有关,此类患者的转移灶通常处于大脑中动脉分布区、灰白质交界处,但脑膜、脑干、小脑转移则十分少见

^[15]。本研究的结果显示,脑干转移患者的预后较差,就解剖与功能关系而言,脑干中存在大量神经中枢,该区域一旦受到疾病的侵害就会影响患者生存。脑膜转移患者通常会存在不同程度的颅内高压,对患者的颅内神经造成严重影响,因此,可将其作为判断患者预后的指标之一。目前,对于脑转移后是否会导致患者出现转移症状还有待进一步研究,由于脑组织周围均为骨性组织,体积在大脑发育成熟时就基本固定,这就使得颅内压增高时无法将压力释放出来,患者一旦出现头痛、肢体运动或感觉障碍、恶心呕吐、抽搐样发作、视物模糊等脑转移症状时,则说明正常脑组织的被压迫已经达到难以承受的状态,从而对其预后产生不良影响。

本研究的结果显示,颅外器官转移是影响脑转移预后的独立因素之一。当患者颅外转移时,则说明癌细胞的恶性程度已经相对较高,且具有较强的侵袭性,其在患者的机体各个部位均可出现转移病灶,导致多器官功能障碍,最终对患者的身体健康造成严重影响,影响患者的疗效^[16],所以有无颅外器官转移也是预后差的因素之一,这与 PS 评分的效果基本一致。目前,在对肺癌脑转移患者进行临床治疗时的治疗方式主要有手术治疗、 γ -刀治疗、免疫治疗、化疗以及放疗等,其中以放疗的效果最佳,可以对患者的脑转移灶进行有效控制^[17],此外放疗还可打开血脑屏障,确保药物能够进入脑组织,强化治疗效果^[18]。本研究结果显示放化疗联合组预后优于单纯化疗或单纯放疗组。

在对癌症患者进行临床治疗时,免疫治疗的效果开始得到人们的重视,在对部分癌症患者进行临床治疗时,CIK 细胞免疫治疗以及 DC 疫苗对肿瘤复发具有十分显著的效果^[19,20]。本研究中有 5 例患者行免疫治疗,其中有 1 例患者的效果相对较好,其生存期也相对较长,不过由于患者的人数有限,其临床应用价值还有待进一步研究。

综上所述,肺癌脑转移患者的预后效果受到多种因素的影响,这主要是因为病例选择、药物耐受性、患者自身的体质等因素均有可能对患者的治疗结果造成影响。本研究的结果显示,对于无颅外器官转移、无脑转移症状、脑转移数目较少、PS 评分为 0-2 分的患者,只要对其进行合理治疗,就可以提高患者的生活质量,延长其生存时间。

参考文献(References)

- [1] Yu M, Feuer EJ, Cronin KA, et al. Use of multiple imputation to correct for bias in lung cancer incidence trends by histologic subtype [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(8): 1546-1558
- [2] Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of Lung

- Cancer[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2013, 30(2): 93-98
- [3] Yang L, Li L, Chen Y, et al. Mortality time trends and the incidence and mortality estimation and projection for lung cancer in China[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2005, 8(4): 274-278
- [4] Saika K, Sobue T. Cancer statistics in the world [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(13): 2475-2480
- [5] Fu H, Zhang XL, Xiao Y, et al. Evaluation of gefitinib plus radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *National Medical Journal of China*, 2012, 92(8): 524-527
- [6] Strauss GM. The Mayo Lung Cohort: a regression analysis focusing on lung cancer incidence and mortality[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8): 1973-1983
- [7] Wang Q. An analysis of incidence mortality and survival rates of lung cancer in Beijing[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 1991, 12(4): 205-207
- [8] Van Damme V, Govaerts E, Nackaerts K, et al. Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 73-76
- [9] Xu Q, Wang Y, Liu H, et al. Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(10): 802-809
- [10] Cooper WA, Lam DC, O'Toole SA, et al. Molecular biology of lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 5): S479-S490
- [11] Pozet A1, Westeel V, Berion P, et al. Rurality and survival differences in lung cancer: a large population-based multivariate analysis[J]. *Lung Cancer*, 2008, 59(3): 291-300
- [12] Lee DS, Kang JH, Lee CG, et al. Predicting Survival in Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: Validating the Extent of Metastasis[J]. *Cancer Res Treat*, 2013, 45(2): 95-102
- [13] Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, et al. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platin-based chemotherapy? An analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(1): 47-52
- [14] Zhou Y, Cui Z, Zhou X, et al. The presence of old pulmonary tuberculosis is an independent prognostic factor for squamous cell lung cancer survival[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 6(8): 123
- [15] Park YH, Kim TH, Jung SY, et al. Combined primary tumor and extracranial metastasis status as constituent factor of prognostic indices for predicting the overall survival in patients with brain metastases[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(2): 205-212
- [16] Rades D, Gerdan L, Segedin B, et al. Brain metastasis. Prognostic value of the number of involved extracranial organs [J]. *Strahlenther Onkol*, 2013, 189(12): 996-1000
- [17] Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2014, 15(4): 248-251
- [18] Zeng YD, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(3): 909-914
- [19] Yuanying Y, Lizhi N, Feng M, et al. Therapeutic outcomes of combining cryotherapy, chemotherapy and DC-CIK immunotherapy in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Cryobiology*, 2013, 67(2): 235-240
- [20] Chen Y, Lin G, Guo ZQ, et al. Effects of MICA expression on the prognosis of advanced non-small cell lung cancer and the efficacy of CIKtherapy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69044

(上接第 2220 页)

- [4] Schmidlin PR, Tchouboukov A, Wegehaupt FJ, et al. Effect of cerium chloride application on fibroblast and osteoblast proliferation and differentiation[J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(7): 892-897
- [5] Karsdal MA, Neutzsky-Wulff AV, Dziegiel MH, et al. Osteoclasts secrete non-bone derived signals that induce bone formation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366(2): 483-488
- [6] Krishnan V, Dhurjati R, Vogler EA, et al. Osteogenesis in vitro: from pre-osteoblasts to osteocytes: a contribution from the Osteobiology Research Group, The Pennsylvania State University [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2010, 46(1): 28-35
- [7] Czekanska EM, Stoddard MJ, Richards RG, et al. In Search of an osteoblast cell model for in vitro research [J]. *European Cells and Materials*, 2012, 9(24): 1-17
- [8] Hiroko S, Hiro-ari K, Yuji A, et al. In Vitro Differentiation and Calcification in a New Clonal Osteogenic Cell Line Derived from Newborn Mouse Calvaria[J]. *Cell Biol*, 1983, 96(1): 191-198
- [9] Quarles LD, Daniel AY, Laura WL, et al. Distinct proliferative and differentiated stages of murine MC3T3-E1 cells in culture: an in vitro model of osteoblast development[J]. *Bone Miner Res*, 1992, 7(6): 683-692
- [10] Choi JY, Lee BH, Song KB, et al. Expression patterns of bone-related proteins during osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells [J]. *Cell Biochem*, 1996, 61(4): 609-618
- [11] Xu W, Xu L, Chen M, et al. The effects of low dose X-irradiation on osteoblastic MC3T3-E1 cells in vitro[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13: 94
- [12] Mcgee-Russell SM. Histochemical methods for calcium [J]. *Histochem Cytochem*, 1958, 6(1): 22-42
- [13] Lee YK, Song J, Lee SB, et al. Proliferation, differentiation, and calcification of preosteoblast-like MC3T3-E1 cells cultured onto noncrystalline calcium phosphate glass [J]. *Biomed Mater Res A*, 2004, 69(1): 188-195