

· 经验交流 ·

非小细胞肺癌骨转移临床分析: 99 例回顾性研究

邹国荣^{1*}, 胡家柱¹, 李济时¹, 黎益华¹, 黄福喜¹, 曹小龙¹

摘要:目的 在回顾性分析 99 例非小细胞肺癌骨转移病例临床特征。方法 番禺区中心医院肿瘤科 2004 年 7 月~2008 年 7 月收治的所有非小细胞肺癌骨转移病例。结果 符合条件的临床病例共 99 例, 中位生存时间 8.3 月(1.4 月~38.5 月)。43 例(43.4%)发生骨相关事件。化疗后发生骨转移的患者更常见发生骨相关事件($P=0.020$), 使用唑来膦酸可能减少骨相关事件的发生($P=0.075$)。单因素分析显示, PS 状态($P=0.049$)、是否发生骨相关事件($P=0.001$)影响生存。Cox 回归多因素分析显示, 影响非小细胞肺癌骨转移患者预后的独立因素为是否合并肝转移($P=0.044$)、是否发生骨相关事件($P=0.000$)。既往曾行肺原发灶放疗患者预后可能较好($P=0.085$)。结论 早期发现、早期诊断骨转移并使用唑来膦酸可能可以减少非小细胞肺癌骨转移事件的发生并改善预后。

关键词: 骨转移; 骨相关事件; 非小细胞肺癌

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2012)4-514-04

Bone metastases of non-small cell lung cancer: A retrospective study of 99 patients. ZOU Guo-Rong¹, HU Jia-Zhu¹, LI Ji-Shi¹, LI Yi-Hua¹, et al. (1. Department of Oncology, Panyu People Hospital, Guangzhou 511460, Guangdong, P. R. China; Corresponding author: ZOU Guo-rong, E-mail: guorongzou@tom.cn)

Abstract: Objective To retrospectively analyze the clinical features of skeletal metastases in 99 non-small cell lung cancer patients. Methods All the pathologically diagnosed non-small cell lung cancer patients with skeletal metastasis from July 2004 to July 2008 in Panyu District Central Hospital were investigated. Results A total of 99 patients were found to have skeletal metastases during their clinical course and 43 patients (43.4%) out of these 99 patients had SREs. The median survival time was 8.3 months (1.4 to 38.5 months). SREs was observed in most patients treated with chemotherapy before the diagnosis of skeleton metastasis ($P=0.020$) and use of zoledronic acid may reduce the occurrence of SREs ($P=0.075$). The Performance Status (PS) ($P=0.049$), the SREs ($P=0.001$) affected the survival. Cox regression multivariate analysis showed that the survival of patients was associated with liver metastases ($P=0.044$), and the SREs ($P=0.000$). The prognosis of patients who previously had radiation therapy of pulmonary primary tumor may be better ($P=0.085$). Conclusions Early detection, early diagnosis of skeletal metastases and the use of zoledronic acid may reduce the occurrence of SREs of non-small cell lung cancer and improve the prognosis.

Key words: Skeletal metastasis; Skeletal-related event; Non-small cell lung cancer

肿瘤患者在疾病过程中发生骨转移且发生并发症, 在转移性肺癌以及尸检中的发生率约为 30%~55%^[1]。骨相关事件定义为引起需要放疗或放射介入或手术的疼痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等。现回顾性分析 99 例非小细胞肺癌骨转移患者临床资料, 结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择 番禺区中心医院肿瘤科 2004 年 7 月~2008 年 7 月收治的所有病理确诊为非小细胞肺癌、临床确诊为骨转移患者。

1.2 分析 数据采用 SPSS12.0 软件包进行统计分析。自确诊之日随访至 2011 年 8 月 1 日。观察终点为死亡或自随访截点。Kaplan-Meier 法行单因素分析、计算生存率, Log-Rank 法比较组间生存率差异。COX 回归模型进行多因素分析。率的差异采用 χ^2 检验,

Pearson 相关性分析检验变量间的相关性。P 值 <0.05 认为存在统计学意义。

2 结果

2.1 病例资料临床特征 符合条件的临床病例共 99 例。年龄 31~93 岁, 中位年龄 62 岁。男 61 例, 女 38 例, 男女比例为 1.61:1。腺癌 58 例(58.6%), 鳞癌 35 例(35.4%), 其他病理类型 6 例(6.1%), 包括腺鳞癌 2 例、大细胞癌 3 例、肺泡癌 1 例。

99 例患者中, 多发骨转移者 84 例(84.8%)。发生肋骨转移 65 例(65.7%), 颈椎转移 28 例(28.3%), 胸椎转移 63 例(63.6%), 腰椎转移 56 例(56.6%), 骶椎转移 19 例(19.1%), 四肢骨转移 11 例(11.1%), 颅骨转移 11 例(11.1%), 髌骨转移 43 例(43.3%), 耻骨转移 17 例(17.2%)。

7 例(7.1%)为根治术后发生转移。56 例(56.6%)

作者单位: 广州市番禺区中心医院肿瘤科 广东 广州 511400

* 通讯作者: E-mail: guorongzou@tom.cn

既往曾接受化疗，1~4 周期化疗不等。7 例接受肺原发灶放疗(7.1%)。合并脑转移者 29 例(29.3%)，合并肝转移者 14 例(14.1%)。

43 例(43.4%)发生骨相关事件。99 例入组患者中，31 例(31.4%)需要放疗缓解疼痛，13 例(13.1%)发生病理性骨折，4 例(4.0%)发生脊髓压迫症，5 例

(5.1%)发生恶性高钙血症，3 例(3.0%)采用外科姑息手术。35 例(35.4%)曾使用唑来膦酸治疗。

各临床因素与骨相关事件的相关性分析显示，化疗后发生骨转移的患者更常见发生骨相关事件($P=0.020$)，使用唑来膦酸可能可以减少骨相关事件的发生($P=0.075$)。见表 1。

表 1 各临床因素与骨转移相关性分析

Table 1 Correlation of clinical features and bone metastasis

临床因素 Clinical Factor	发生骨相关事件 With bone metastasis		未发生骨相关事件 Without bone metastasis		统计量 calculated	P 值
	例数 No.case	发生率 Rate(%)	例数 No.case	发生率 Rate(%)		
病例数 No.case	43	43.4	56	56.6		
性别 Sex						
男 Male	22	36.1	39	63.9	3.512	0.061
女 Female	21	55.3	17	44.7		
年龄 Ae						
>60 岁	23	39.7	35	60.3	0.814	0.367
≤60 岁	20	48.8	21	51.2		
PS 状态						
ECOG0-2 分	30	40	45	60	1.485	0.223
ECOG3 分	13	54.2	11	45.8		
病理类型 Category						
腺癌 Adenoma	23	39.7	35	60.3	0.814	0.367
非腺癌 Non-adenoma	20	48.8	21	51.2		
骨转移病灶数 No.site of Bone metastasis						
单发 Single	7	46.7	8	53.3	0.075	0.784
多发 Multiple	36	42.9	48	57.1		
既往化疗史 Chemotherapy history						
有 Yes	30	53.6	26	46.4	5.393	0.02
无 No	13	30.2	30	69.8		
是否使用唑来膦酸 Use zoledronic acid						
有 Yes	11	31.4	24	68.6	3.176	0.075
无 No	32	50	32	50		

中位生存时间 8.3 月(1.4 月~38.5 月)。单因素分析显示，PS 状态($P=0.049$)、是否发生骨相关事件($P=0.001$)影响生存。Cox 回归多因素分析显示，影响非小细胞肺癌骨转移患者预后的独立因素为是否合并肝转移($P=0.044$)、是否发生骨相关事件($P=0.000$)。既往曾行肺原发灶放疗患者预后可能较好($P=0.085$)。见表 2 及图 1。

3 讨论

近年来，国内外对肺癌尤其是非小细胞肺癌骨转移的研究越来越多见。日本的一项病例回顾分析显示^[2]，椎体转移为非小细胞肺癌骨转移最常见的转移部位，约占 50%，其次为肋骨(27.1%)。最常见的骨相关事件是骨放疗(34.3%)，其次为恶性高钙血症(20%)，在此组病例中，是否发生骨转移并未影响生存($P=0.733$)，是否发生骨相关事件则有影响预后的趋势(187dvs 366d)。本组研究中，椎体转移尤其是

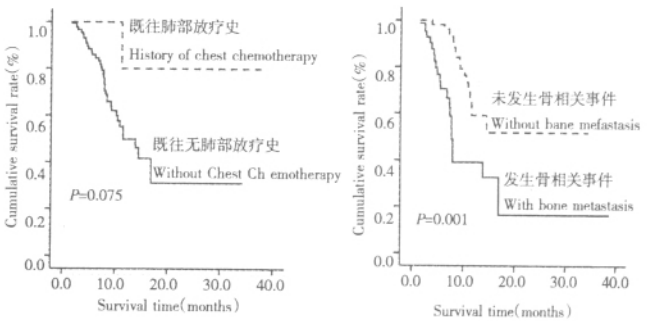


图 1 既往有无肺部原发灶放疗史及是否发生骨相关事件生存分析

Figure 1 Correlation between with or without pulmonary foci / bone metastasis and survival of non-small lung cancer patients
胸、腰椎仍是最常见的转移部位。骨转移所致的疼痛是最常见的疼痛形式，本组中 31.3% 的骨转移患者需接受转移灶局部姑息放疗，与既往报道较一致。但恶性高钙血症并不是较常发生的骨相关事件(5.1%)，远远低于上述日本研究所报道的发生率。

表 2 各临床因素单因素与多因素生存分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of various clinical factors

			K- M 单因素分析		COX 多因素分析	
临床因素 Factor		中位生存时间(月) Nedian survival month	K- M univariate		COX multivariate	
			统计量	P 值	统计量	P 值
年龄 Age	>60 岁	11.5	1.45	0.229	2.09	0.148
	<=60 岁	16.8				
性别 Sex	男	14.4	0.24	0.624	0.62	0.431
	女	13.8				
PS 状态	ECOG0- 2	16.8	3.85	0.049	0.619	0.431
	ECOG3	8.3				
是否腺癌 Adenoma or not	是 Yes	14.4	0.57	0.451	1.174	0.279
	否 No	11.5				
合并脑转移 Cerebral metastasis	是 Yes	11.5	0.03	0.858	0.21	0.647
	否 No	14.4				
合并肝转移 Liver metastasis	是 Yes	10.4	1.23	0.267	4.063	0.044
	否 No	14.4				
既往手术史 Operation history	是 Yes	12.6	0.28	0.595	1.077	0.299
	否 No	13.8				
既往化疗史 Chemotherapy history	有 Yes	13.8	0.25	0.616	0.001	0.978
	无 No	16.8				
既往放疗史 Radiation history	有 Yes	15.1	3.17	0.075	2.96	0.085
	无 No	11.5				
是否中轴骨 If with axial bone metastasis	是 Yes	14.4	0.57	0.449	1.82	0.177
	否 No	13.8				
是否为单发骨转移 If with single bone metastasis	是 Yes	10.2	0.21	0.649	0.002	0.962
	否 No	13.8				
是否发生骨相关事件 If with bone related event	是 Yes	7.7	15.13	0.001	18.091	0
	否 No	11.5				
骨转移后是否化疗 Chemotherpy after bone metastasis?	是 Yes	13.8	0.1	0.75	0.023	0.881
	否 No	14.4				
是否使用唑来膦酸 If use of zoledronic acid	是 Yes	14.4	0	0.997	0.056	0.813
	否 No	11.5				

韩国的一项 273 例非小细胞肺癌骨转移的研究探讨了导致骨相关事件的危险因素^[2],其数据分析结论认为具备以下因素的患者更容易发生骨相关事件:吸烟史、非腺癌、差的 PS 状态、无 EGFR-TKI 药物使用史。既往有文献报道吸烟、癌症治疗尤其是化疗可导致骨质丢失从而更易发生病理性骨折等不良事件,这可能可以解释该组病例中接受细胞毒药物化疗的病例较之 EGFR-TKI 的治疗人群更容易发生骨相关事件。本组病例中,各临床因素与骨相关事件的相关性研究显示,既往曾接受细胞毒化疗史是发生骨相关事件的不良因素,这可能与化疗所导致的骨质丢失、化疗导致的更差的 PS 状态有关,在化疗后诊断的骨转移也是疾病进展、治疗欠敏感的表现,从而可能更容易发生不良事件。

本组分析显示发生骨相关事件者预后更差($P=0.001$),有学者认为可能与两种因素有关:发生骨相关事件者有更差的 PS 状态,从而更难接受高强度的治疗;其次,其由于更大的肿瘤负荷而对治疗更不

敏感。很多研究都未发现骨相关事件导致生存差异^[3]。其可能是由于随着非小细胞肺癌治疗的优化,患者获得了更长的生存,从而导致这种生存差异不明显;甚至患者在发生骨相关事件之前由于其他严重的并发症而死亡。而本组病例中,可能因存在更多终末期、PS 状态差、合并肝等其他脏器转移的患者而显示出了生存的劣势。

曾接受肺原发灶放疗的患者似乎有着更好的生存($P=0.075$),这可能与处理原发灶时,患者有更多根治的可能,在原发灶控制更好的情况下,其远处转移的发生与进展可能相对缓慢,良好的局部控制可能可以降低远处转移率、转化为生存优势。

本组病例中,35.4%的病例接受了唑来膦酸治疗,其似乎有着更少的骨相关事件发生率($P=0.075$)。唑来膦酸在乳腺癌骨转移、前列腺癌骨转移、多发性骨髓瘤等疾病的应用经验已屡见不鲜^[4],近年来,将唑来膦酸用于肺癌及其他实体瘤骨转移也引起学者的重视。包括 3 期临床对照研究的经验表明,唑来(下转第 518 页)

3 讨论

当今抗生素时代,社区获得性肺炎(CAP)仍然是威胁人群健康的重要疾病,是世界上第六大致死原因^[3,4],而重症社区获得性肺炎更对人的生命构成巨大威胁。是呼吸系统感染面临的重要挑战之一,通常指休克性肺炎或中毒性肺炎。CAP 患者早期便有严重的呼吸窘迫症状,血流动力学不稳定,需要吸入高浓度的氧,其产生的原因主要有低血容量、隐匿或明显的脓毒性休克,酸中毒和成人呼吸窘迫综合征(ARDS)等导致的肺内分流和气体交换的恶化^[5]。目前认为中性粒细胞(PMN)在肺内聚集黏附激活,释放大量的活性氧、蛋白酶,是引起肺泡毛细血管膜损伤、通透性增高的主要发病机制。PMN 于肺内大量聚集是其介导肺血管内皮细胞、肺泡上皮细胞广泛损伤致通透性增加、肺水肿及微血栓形成的关键^[6]。肺血管内皮细胞受损早期即表达血浆颗粒膜蛋白-140(G-140),G-140 在白细胞-内皮细胞黏附的起始阶段有重要作用,与白细胞迅速定位于急性炎症部位有关^[7]。莫西沙星是广谱的第四代喹诺酮类药物,除保留了喹诺酮类药物对革兰阴性菌的抗菌活性外,莫西沙星极大地提高了对革兰阳性菌的抗菌活性,同时对“非典型”致病菌(衣原体、支原体、军团菌等)和分支杆菌具有良好的活性。本文资料显示,治疗组疗效(80%)明显优于对照组(60%),差异有统计学意义($P < 0.05$),且无不良反应。这说明莫西沙星注射液治疗 SCAP 的临床效果高于头孢曲松钠,该药每天一次用药,不需皮试,患者依从性好,同时该药无喹诺酮类药物的皮肤过

敏、静脉炎等副作用,是临床治疗 SCAP 安全、有效、方便的用药,值得临床推广使用。

参考文献:

- [1] Branch of Respiratory Diseases, China Medical Association. Guidance for diagnosis and treatment of community acquired pneumonia [J]. Chin Repir Dis Tuberculosis 2006 29(10): 651-655. (In Chinese) (中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. 中华呼吸和结核杂志 2006 29(10): 651-655.)
- [2] Wen YG, Liu WZ, Liao RF et al. Treatment of bacterial infections with cefepime and ceftazidime [J]. Herald Med 2001 20(9): 596-597. (In Chinese) (温预关, 刘伟忠, 廖日房, 等. 头孢吡肟与头孢他啶治疗细菌性感染分析 [J]. 医药导报 2001 20(9): 596-597.)
- [3] Li Q, Li WM. Progress of researches of pathogens of community acquired pneumonia [J]. J Western Med 2006 18(3): 354-356. (In Chinese) (李群, 李为民. 社区获得性肺炎病原体的研究进展 [J]. 西部医学 2006 18(3): 354-356.)
- [4] Chen CG, Jin XH. Treatment of severe community acquired pneumonia with azithromycin combined with amoxicillin/clavulanic acid [J]. J Clin Med 2007 27(10): 23-24. (In Chinese) (陈存国, 金小红. 阿奇霉素联合阿莫西林克拉维酸经验性治疗重症社区获得性肺炎 [J]. 临床医学 2007 27(10): 23-24.)
- [5] Berttstein JM. Treatment of community acquired pneumonia IDSA guidelines [J]. Chest. 1999 115: 9
- [6] Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al. The American-European conference on ARDS part 7 [J]. Am J Respir Crit Care Med 1998 157(4): 1332
- [7] Sakamaki F, Ishizaka A. Soluble form of P-selectin in plasma is elevated in acute lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med 1995 151: 1821

收稿日期 2011-11-29 编辑 吴中菲

(上接第 516 页)

膦酸的应用存在明显临床获益:可降低肺癌骨相关事件发生率、延长骨转移自诊断至发生骨相关事件的间隔时间等优势^[3-5]。尽管本组病例中,唑来膦酸的使用并未改善生存,因未详尽记录骨转移诊断至发生骨相关事件的间隔时间而未体现出裨益,这可能与疾病发展的终末期状态、以及未尽早诊断骨转移并使用唑来膦酸相关。

总之,发生骨相关事件患者生存质量差,给社会造成更大的经济负担,并是导致非小细胞肺癌骨转移患者预后更差的影响因素,早期发现、早期诊断骨转移并使用唑来膦酸可能可以减少非小细胞肺癌骨相关事件的发生并改善预后。

参考文献:

- [1] Coleman R, Rubens R. Bone metastases. In: Abeloff M, Armitage J,

- Niederhuber J, Kastan M, McKenna W, editors. Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2004: 1091-1128.
- [2] Asuka Tsuyaa, Takayasu Kuratabi Kenji, Tamurac et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study. Lung Cancer. 2007 57: 229-232.
- [3] Jong -Mu, Suna, Jin Seok, Ahna, Soohyeon, Leea. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases. Lung Cancer. 2011 71: 89-93.
- [4] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized double-blind, multicenter comparative trial. Cancer. 2003 98: 1735-1744.
- [5] De Marinis F, Eberhardt W, Harper PG et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. J Thorac Oncol. 2009 4: 1280-1288.

收稿日期 2012-01-23 编辑 崔宜庆