文章编号:1000-5404(2010)17-1861-04

论著

广泛期小细胞肺癌转移状态对生存的影响

李 玮[1],林 萍[2],王 骐[1] (300230 天津,天津市第一医院内一科[1];102600 北京,北京仁和医院肿瘤科[2])

【摘要】 目的 回顾性分析广泛期小细胞肺癌患者转移状态对其生存的影响,以指导预后评估。方法 2003 年 1 月至 2008 年 12 月收治 134 例广泛期小细胞肺癌患者,采用 Kaplan-Meier 法及 Cox 回归模式来分析患者一般情况、局部受侵情况、远处转移部位、多器官联合转移状态、转移病灶数目等因素与生存的关系。结果 单因素、多因素生存分析远处转移部位与生存密切相关:肝、骨髓转移者生存期最短,中位生存期 5 个月;而肺转移者中位生存期最长 8 个月,统计学分析有明显差异($P<0.05$);患者一般情况如性别、年龄、一般状况评分、局部受侵情况如有无胸水、心包积液及上腔静脉压迫综合征等及多器官联合转移状态、转移病灶数目等因素与生存期无关($P>0.05$)。结论 本组病例显示远处转移部位与广泛期小细胞肺癌患者生存相关。

【关键词】 广泛期;小细胞肺癌;转移;预后
【中图法分类号】 R73-37;R734.2;R195.4 【文献标志码】 A

Effect of extensive small cell lung cancer metastasis on patient's survival

Li Wei[1], Lin Ping[2], Wang Qi[1] ([1] First Department of Internal Medicine, Tianjin First hospital, Tianjin 300230, China; [2] Department of Oncology, Beijing Renhe Hospital, Beijing, 102600, China)

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the effect of extensive small cell lung cancer (SCLC) metastasis on survival of SCLC patients. Methods Kaplan-Meier method and Cox regression were used to analyze the relation between general condition, local invasion, distal metastasis, multiple organ metastasis, metastatic foci and survival of 134 patients with extensive SCLC metastasis, admitted to hospital from January 2003 to December 2008. Results Univariate analysis and multivariate analysis showed that the distal organ metastasis was closely related with the survival of patients with extensive SCLC metastasis ($P<0.05$). The survival time of SCLC patients with liver and kidney metastasis was the shortest with a median survival time (MST) of only 5 month ($RR=0.423$), while the MST of those with lung metastasis was 8 months ($RR=-0.450$, $P<0.05$). The survival of SCLC patients was not related with their sex, age and general condition, local invasion (including pleural effusion and pericardial effusion), superior vena cava compression syndrome, multiple organ metastasis, and metastatic foci. Conclusion The survival of SCLC patients is related with distal metastatic organs but not with the general condition, local invasion, multiple organ metastasis, and metastatic foci.

【Key words】 extensive stage; small cell lung cancer; metastasis; prognosis

Corresponding author: Li Wei, E-mail: LiWei700127@sina.com

小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)具有早期即发生远处转移及局部扩散的特点,其恶性程度高预后差,全部患者 5 年生存率不足 5%[1]。其中肿瘤内科常见急症上腔静脉综合征(superio vena caval syndrome, SVCS)有 41% 都来自于 SCLC,并往往与预后不良相关[2]。为了深入探讨 SCLC 预后因素,我们通过对我院收治的 134 例广泛期 SCLC 患者进行回顾性分析,主要分析因素包括初次诊断时首发远处转移部位及局部受侵情况如恶性胸水、心包积液及上腔静脉压迫综合征等,了解其是否对广泛期 SCLC 生存期有影响。另外由于 SCLC 易同时发生多器官联合转移情况,也有资料显示转移灶数目与小细胞肺癌预后相关[3]。因此,本研究也分析了多器官联合转移情况及转移灶数目等方面因素了解是否影响生存,从而较合

【通信作者】 李 玮,E-mail:LiWei700127@sina.com

理、全面地判断广泛期SCLC预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2003年1月至2008年12月，我院收治的经组织学或细胞学证实为肺小细胞未分化癌134例。按美国退伍军人医院制定的SCLC分期标准进行分期均为广泛期：即病变超过同侧胸腔，有对侧肺门和对侧锁骨上淋巴结转移、恶性胸水或心包积液、远处转移者。并经胸片或胸部CT、腹部B超或CT、脑CT、全身骨扫描、骨穿等检查确认为广泛期SCLC患者。其中男性115例，女性19例；年龄≥65岁者47例，<65岁者87例。一般状况评分(KPS)：≥80分77例，<80分57例。

1.2 转移情况

局部受侵情况：有胸水52例(38.8%)，无胸水82例(61.2%)；有心包积液16例(11.9%)，无心包积液118例(88.1%)；有上腔静脉压迫综合征17例(12.7%)，无上腔静脉压迫综合征117例(87.3%)。远处转移部位为：肝54例(40.3%)，脑36例(26.8%)，肺41例(30.6%)，骨65例(48.5%)，胰腺11例(8.2%)，骨髓受浸4例(3.0%)，肾上腺10例(7.5%)，其他部位转移19例(14.2%)(主要是淋巴结及软组织)。多器官联合转移情况：肝脑联合转移者5例，肝骨联合转移者24例，脑骨联合转移者7例，肝、脑、骨联合转移者9例，其他脏器联合转移者61例，单病灶转移28例。转移病灶数目：1个25例，2个44例，3个30例，>3个35例。其中肝转移组中合并有非生命器官联合转移14例(26%)；肺转移组中合并有非生命器官联合转移24例(58.5%)。两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.3 方法

先采用Kaplan-Meier方法分析134例广泛期小细胞肺癌患者转移部位、性别、年龄、KPS评分、多器官联合转移情况、转移病灶数目、胸水、心包积液、上腔静脉压迫综合征与生存的关系；再将有统计学意义的变量进入COX回归模型进行分析。

1.4 随访

采用电话或书信形式随访，转移后生存期定义为确诊转移开始至死亡或2009年10月止，存活时间以月表示。

1.5 统计学分析

用SPSS 13.0统计分析软件对病例资料进行分析，生存分析采用Kaplan-Meier和Cox模型回归分析方法。生存率比较采用Log-rank检验。

2 结果

134例广泛期SCLC患者至随访结束时，126例死亡，8例存活。全组134例患者6、12、24个月生存率分别是58.2%、24.6%、0.7%。总例数中位生存时间(MST)为7个月。

2.1 初次诊断时首发远处转移部位与广泛期SCLC患者生存的关系

分析结果显示远处转移部位为肝、骨髓者生存期最短，MST为5个月，没有肝、骨髓转移者MST为8、7个月；肺生存时间最长MST为8个月($P<0.05$)。COX多因素分析也证实有肝转移的广泛期SCLC预后差，而合并肺转移的患者预后较好，是广泛期SCLC患者独立的预后因素。其他远处转移部位如脑、骨、肾上腺、胰腺等远处器官转移组间生存差别不大。结果见表1、2。有无肝、肺转移的生存曲线见图1、2。

表1 单因素分析初次诊断时首发远处转移部位与广泛期SCLC生存关系

转移部位	总人数	死亡人数	存活人数	生存率(%) 6个月	12个月	24个月	中位生存期(月)	Log-rank P值
肝								
有	54	53	1	38.9	18.5	1.9	5	0.006
无	80	73	7	62.5	26.3	7.4	8	
脑								
有	36	34	2	61.1	25.0	5.5	7	0.552
无	98	92	6	50.0	22.4	6.1	6	
肺								
有	41	36	5	58.9	39.0	7.3	8	0.019
无	93	90	3	50.5	16.1	5.3	7	
骨								
有	65	61	4	50.8	24.6	4.6	7	0.932
无	69	65	4	55.1	21.7	7.2	7	
肾上腺								
有	10	10	0	30.0	10.0	0	5	0.316
无	124	116	8	54.8	23.4	6.4	7	
胰腺								
有	11	11	0	54.5	9.1	0	7	0.454
无	123	115	8	52.8	23.6	6.5	7	
骨髓								
有	4	4	0	40.0	20.0	0.0	5	0.045
无	130	122	8	54.6	23.8	6.1	7	
其他								
有	19	17	2	68.4	31.6	10.5	8	0.560
无	115	109	6	51.3	24.3	5.0	7	

表2 COX模型分析转移状态对广泛期SCLC生存的影响因素

分析因素	回归系数	标准误	风险度	95%风险度可信区间	P值
肝转移	0.423	0.183	1.527	1.066~2.187	0.021
KPS	0.270	0.190	1.409	0.903~1.899	0.155
肺转移	−0.450	0.202	0.638	0.429~0.948	0.026
骨髓受侵	1.021	0.526	2.777	0.990~7.789	0.052

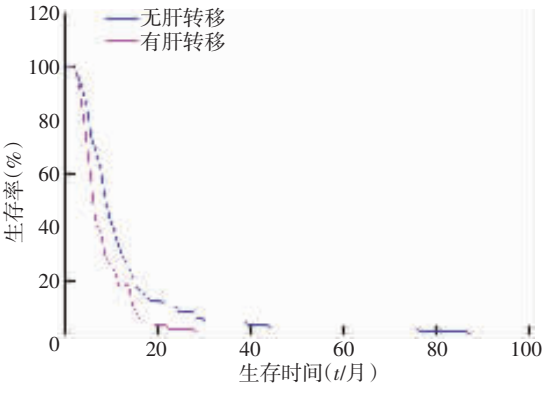


图1 134例广泛期SCLC患者有无肝转移的生存曲线

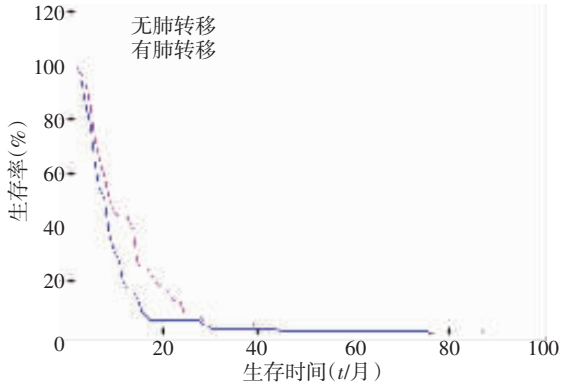


图 2 134 例广泛期 SCLC 患者有无肺转移的生存曲线

2.2 多器官联合转移情况及转移灶数目与广泛期 SCLC 生存的关系

SCLC 常同时发生肝骨、肝脑、脑骨甚至肝脑骨等多器官联合转移情况,并且发病初期即出现多器官、多病灶转移。我们分析了多器官联合转移情况和转移灶数目等因素对生存的影响,结果显示多器官联合转移情况和转移灶数目对生存影响不大。结果见表 3。

表 3 单因素分析多器官联合转移情况、转移灶数目、局部受侵与广泛期 SCLC 生存关系

临床因素	总人数	死亡人数	存活人数	生存率(%)			中位生存期(月)	Log-rank *P* 值
				6 个月	12 个月	24 个月		
年龄								
≥65 岁	47	44	3	53.2	23.4	4.3	6	0.446
<65 岁	87	82	5	60.9	26.4	6.9	7	
性别								
男	115	109	6	56.5	23.5	4.3	7	0.109
女	19	17	2	63.2	31.6	15.8	8	
KPS 评分								
≥80	77	70	7	66.2	27.2	7.7	8	0.018
<80	57	56	1	47.4	21.1	3.5	5	
多器官联合转移情况								
肝脑	5	5	0	80.0	40.0	0.0	7	
肝骨	24	23	1	50.0	29.2	4.2	5	
脑骨	7	6	1	71.4	28.6	14.3	10	0.137
肝脑骨	9	9	0	33.3	11.1	0.0	5	
其他	61	59	2	52.4	19.7	3.3	6	
单病灶	28	24	4	78.6	32.1	14.3	9	
转移病灶数目								
1 个	25	23	2	76.0	32.0	12.0	9	
2 个	44	40	4	47.7	22.7	6.8	5	0.467
3 个	30	29	1	50.0	20.0	3.3	5	
>3 个	35	34	1	57.1	25.7	2.8	7	
胸水								
无	82	76	6	57.3	26.8	7.3	7	0.340
有	52	50	2	59.6	21.2	3.8	7	
心包积液								
无	115	109	6	56.5	22.6	5.2	7	0.305
有	19	17	2	63.2	36.8	10.5	8	
上腔静脉综合征								
无	117	110	7	57.2	23.9	6.0	7	0.865
有	17	16	1	64.7	29.4	5.9	7	

2.3 SCLC 患者生存与一般情况、局部受侵的关系

结果显示患者一般状况评分 KPS 评分与预后相关,KPS 评分低者预后不良;但 COX 分析结果提示 KPS 评分不是广泛期 SCLC 独立预后因素。患者性别、年龄与生存无明显相关性。单因素生存分析显示局部受侵情况:有无恶性胸腔积液、上腔静脉压迫综合征、心包积液等与患者生存无关。结果见表 3。

3 讨论

由于 SCLC 常发生在段支气管以上的管壁内,呈浸润性生长,侵及邻近的肺实质形成肿块。这种肿瘤生长迅速,有丝分裂计数高,并且常侵及间质组织进入淋巴及血循环组织,容易在早期发生远处转移[4,5]。由于 SCLC 生物学行为及其临床表现特点决定了其恶性程度高,生存期短。文献[6]报道广泛期 SCLC 占总 SCLC 比例为 70%,自然中位生存期仅为 2 ~ 4 个月。本组全部病例中位生存期为 7 个月。尽管研究 SCLC 预后因素的文献很多,但对转移情况是否能影响生存至今未见明确结果。本组病例分析旨在通过对转移情况多层次回顾分析了解转移情况在评价广泛期 SCLC 预后中的价值。

3.1 远处转移部位与生存期关系

本组 134 例广泛期 SCLC 患者远处转移部位最常见是骨(48.5%),其次是肝(40.3%)、肺(30.6%)、脑(30.6%)。而文献[7]显示 SCLC 最常见的转移部位是肝、骨、脑,这与我们调查的转移部位好发率相吻合。肿瘤细胞的转移并不总是循着血流或淋巴流动方向到达相应器官,有资料表明,不同来源的肿瘤细胞有其容易发生的特定脏器转移,即肿瘤转移的器官选择性[7]。有研究显示肝、脑、骨髓、肾上腺转移比骨转移软组织转移生存期明显缩短[8]。Okuma 等[9]报道 1 例脉络膜转移广泛期 SCLC 患者其生存期也很短。在本组病例中我们观察到有肝、骨髓转移的广泛期 SCLC 生存期最短,MST 仅 5 个月,而没有上述部位转移的 MST 分别是 8、7 个月;肺转移生存期最长,MST 为 8 个月,统计学分析有显著差异($P < 0.05$)。COX 多因素生存分析显示肝转移、肺转移是广泛期 SCLC 独立预后因素,合并肝转移患者较肺转移患者预后明显不良。上述结果考虑有如下两个原因:一方面肝脏是人体重要的解毒和代谢脏器,在维持人体基本功能中起着无法代替的作用,肝转移时多出现肝功明显受损故生存期短。另一方面肝转移组同时合并生命器官联合转移的概率(74%)比肺转移组(41.5%)高的多($P < 0.05$),从此角度可得出这种结论:即肝转移患者在诊断初期一般情况就较肺转移组差,对治疗耐受性差,故

影响其生存期。本组脑转移 MST 为 6 个月较肝转移生存期长，考虑原因可能是脑转移患者大多数都予以积极抗肿瘤治疗，而且较肝转移患者对放化疗治疗更敏感、耐受性更好，可能治疗在此起到一定干扰作用。Chen 等[10]应用伊利替康联合卡铂治疗 SCLC 并脑转移患者其 MST 为 6 个月，与本组调查结果相一致。

3.2 复合转移及转移病灶数目与生存期的关系

由于 SCLC 是一种具有极端侵袭性的恶性肿瘤，早期即出现多脏器联合转移，这也是 SCLC 生存期短的主要原因。有报道表明广泛期 SCLC 患者转移位点越多预后越差[11]。但本组病例资料进行单因素生存分析后显示转移病灶数目、多脏器联合转移情况对患者生存期的影响不大。这可能与 SCLC 器官转移特点有关，一旦发生转移很少出现单病灶受累，并且往往在转移至一个重要脏器同时还累及其他生命器官，以至于生存期无明显差别。另外部分病例发生单病灶转移可能直接就是生命器官，而多器官转移可能多个转移灶均不是生命器官，导致单病灶、多病灶转移组之间生存期无显著差别。还有一部分医师和患者认为该病恶性程度高，病情发展至广泛期时生存期明显短于其他恶性肿瘤，从而出现治疗不积极甚至放弃治疗的情况，导致广泛期 SCLC 生存期普遍偏低。

3.3 一般情况、局部受侵与预后关系

本组病例分析提示患者性别、年龄与生存相关性不大，这与许多相似资料结果一致。而单因素分析患者 KPS 与生存相关，考虑此因素包含在转移状况中，COX 分析未显示 KPS 为广泛期 SCLC 独立预后因素。由于 SCLC 易发生局部受侵，主要为胸膜受侵、心包受侵、纵隔区大血管受侵等，临床可表现为恶性胸水、心包积液、上腔静脉综合征。本组病例恶性胸腔积液发生率为 38.8%，心包积液发生率为 11.9%，上腔静脉压迫综合征发生率为 12.7%。而出现上述临床表现的广泛期 SCLC 患者往往一般情况较差，Pires 等[2]曾报道合并上腔静脉压迫综合征者预后不良。但本研究单因素生存分析未显示有无胸水、心包积液、上腔静脉压迫综合征与预后有关。分析原因考虑：一方面广泛期 SCLC 本身生存期就很短，而更多影响其生存的往往是生命器官的转移、受侵如肝、脑、骨髓、肾上腺等，而且往往是多发转移，这些生命器官发生转移后常常会出现严重的功能损害甚至危及生命从而成为影响生存的主要因素；另一方面 SCLC 是一种初治时对放化疗非常敏感的恶性肿瘤，而胸水、心包积液、上腔静脉综合征的出现多是由于肿瘤直接侵犯造成的，治疗有效时往往可以明显改善，甚至症状消失，对总生存影响不大。

通过上述分析我们可以得出以下结论，广泛期 SCLC 转移状态中肝、肺部位转移对预后有显著影响；而多器官联合转移情况、转移病灶数目、局部受侵情况对广泛期 SCLC 预后影响不大。近年随着分子生物学研究的不断深入，更多的研究方向集中在与 SCLC 预后相关基因表达方面。Inoue 等[12]报道 1 例 VEGF 低表达的 SCLC 合并巨块脑转移病例经治疗后生存期超过两年。而 Oshita 等[13]观察到 p53、β-整合素高表达的 SCLC 患者预后不良。这提示我们未来评估 SCLC 的指标准确率更高，个体化更强。

参考文献：

[1] Yip D, Harper P G. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status[J]. Lung Cancer, 2000, 28(3): 173-185.

[2] Pires N F, Morais A, Queiroga H. Superior vena cava syndrome as tumour presentation[J]. Rev Port Pneumol, 2010, 16(1): 73-88.

[3] 宋丽华，宋现让，张锡芹，等. 小细胞肺癌患者预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志，2004，26(7)：413-416.

[4] Junker K, Wiethege T, Muller K M. Pathology of small-cell lung cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2000, 126(7): 361-368.

[5] Zakowski M F. Pathology of small cell carcinoma of the lung[J]. Semin Oncol, 2003, 30(1): 3-8.

[6] Pisick E, Jagadeesh S, Salgia R. Small cell lung cancer: from molecular biology to novel therapeutics[J]. J Exp Ther Oncol, 2003, 3(6): 305-318.

[7] 曾益新. 肿瘤学[M]. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2003：248-251.

[8] 李勇，张湘茹，孙燕. 小细胞肺癌患者预后的多因素分析[J]. 中国肺癌杂志，2006，9(6)：525-529.

[9] Okuma Y, Hosomi Y, Kitamura K, *et al*. Choroidal metastasis in a patient with small cell lung cancer discovered during treatment with chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(6): 541-544.

[10] Chen G, Huynh M, Chen A, *et al*. Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2008, 9(1): 35-38.

[11] Tas F, Aydiner A, Topuz E, *et al*. Factors influencing the distribution of metastases and survival in extensive disease small cell lung cancer[J]. Acta Oncol, 1999, 38(8): 1011-1015.

[12] Inoue S, Oshiro H, Watanuki Y, *et al*. Metastatic brain mass caused by slow-growing small-cell lung cancer: differential vascular endothelial growth factor expression in primary and metastatic tumor[J]. Clin Lung Cancer, 2007, 8(7): 436-438.

[13] Oshita F, Kameda Y, Hamanaka N, *et al*. High expression of integrin beta1 and p53 is a greater poor prognostic factor than clinical stage in small-cell lung cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2004, 27(3): 215-219.

（收稿 2010-03-01 修回 2010-03-28）

（编辑 汪勤俭）