文章编号:1000-5404(2013)01-0073-04

论著

172例肺腺癌脑转移影响因素的临床分析

刘小军,张雪琳,李莎莎,胡义德 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军肿瘤诊治研究所)

[摘要] **目的** 探讨肺腺癌脑转移临床影响因素,为肺腺癌临床诊治提供参考。**方法** 回顾性分析本院2005-2010年172例肺腺癌脑转移患者的临床资料。通过生存分析Kaplan-Meier法计算累计脑转移率并进行Log-Rank检验比较,全组患者通过比例风险模型(Cox模型)进行多因素分析。**结果** 患者从确诊到出现脑转移中位时间为13个月,1年累计脑转移发生率47.1%,2年累计脑转移发生率72.7%。单因素分析显示患者的行为状态ECOG评分、原发肿瘤数目、T分期、N分期、M分期、TNM分期、治疗情况和近期疗效等对脑转移有影响($P<0.001$)。多因素分析显示N分期($P=0.001$)、M分期($P=0.000$)、TNM分期($P=0.042$)、近期疗效($P<0.001$)对脑转移影响存在显著差异。**结论** N分期、M分期、TNM分期、近期疗效可能是影响肺腺癌脑转移的重要因素。

[关键词] 肺腺癌;脑转移;影响因素;临床分析
[中图法分类号] R181.32; R73-37; R734.2 [文献标志码] A

Clinical analysis of influencing factors for 172 lung adenocarcinoma patients with brain metastasis

Liu Xiaojun, Zhang Xuelin, Li Shasha, Hu Yide (Institute of Oncology Diagnosis and Treatment, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical influencing factors for lung adenocarcinoma patients with brain metastasis (BM), and to provide references for clinical diagnosis and treatment of lung adenocarcinoma. **Methods** Clinical data of 172 lung adenocarcinoma patients with brain metastasis from 2005 to 2010 were retrospectively analyzed. The cumulative incidence of BM was estimated using Kaplan-Meier method, and the differences among groups were analyzed using Log-rank test. Multivariate Cox regression analysis was applied to assess the influencing factors of BM. **Results** The median time from lung adenocarcinoma diagnosed to brain metastasis onset in all the patients was 13 months. One- and 2-year incidences of BM were 47.1% and 72.7%, respectively. The results of univariate analysis showed that the probability of brain metastasis was positively correlated with patients' ECOG status ($P<0.001$), number of primary tumor ($P<0.001$), T-stage ($P<0.001$), N-stage ($P<0.001$), M-stage ($P<0.001$), TNM-stage ($P<0.001$), treatment modalities ($P<0.001$) and short-term curative effect ($P<0.001$). The results of multivariate analysis showed that N-stage ($P=0.001$), M-stage ($P=0.000$), TNM-stage ($P=0.042$) and short-term curative effect ($P<0.001$) were independent influencing factors for the lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. **Conclusion** The incidence of brain metastasis from primary lung adenocarcinoma is correlated with N-stage, M-stage, TNM-stage and short-term curative effect.

[**Key words**] lung adenocarcinoma; brain metastasis; influencing factors; clinical analysis

Corresponding author: Hu Yide, E-mail: huyide_mit@yahoo.com.cn

肺腺癌脑转移是其最常见的远处转移之一,是导致治疗失败和患者死亡的重要原因[1]。目前关于脑转移后研究较多,而脑转移发生前临床研究相对较少,为了解肺腺癌发生脑转移的临床影响因素,本研究对172例肺腺癌脑转移患者的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2005年1月-2010年12月新桥医院诊治的肺腺癌脑转移患者205例,均有细胞学或组织学依据。脑转移根据临床症

[通信作者] 胡义德,E-mail:huyide_mit@yahoo.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121207.1022.002.html(2012-12-07)

状、体征并经CT、MRI或手术证实。剔除33例肺腺癌确诊时即已发生脑转移患者，得到172例符合要求病例。其中男性104例(60.5%)、女性68例(39.5%)。年龄31～80岁(中位年龄58岁)，年龄<60岁105例(61.0%)，年龄≥60岁67例(39.0%)。行为状态ECOG评分≤2分146例(84.9%)、>2分26例(15.1%)。吸烟75例(43.6%)、不吸烟97例(56.4%)。确诊方式：痰液等无创性检查12例(7%)、手术等有创性检查160例(93.0%)。肿瘤部位：周围型141例(82.0%)、中央型31例(18.0%)。原发肿瘤数目：单个135例(78.5%)、多个37例(21.5%)。体质量变化：≤5 kg 121例(70.3%)、>5 kg 51例(29.7%)。血清CEA值：≤5 ng/ml 94例(54.7%)、>5 ng/ml 78例(45.3%)。T分期：T_1期31例(18.0%)、T_2期93例(54.1%)、T_3期29例(16.9%)、T_4期19例(11.0%)。N分期：N_0分期35例(20.3%)、N_1分期51例(29.7%)、N_2分期60例(34.9%)、N_3分期26例(15.1%)。M分期：M_0期116例(67.4%)、M_1期56例(32.6%)。TNM分期：Ⅰ期28例(16.3%)、Ⅱ期33例(19.2%)、Ⅲ期55例(32.0%)、Ⅳ期56例(32.5%)。治疗情况：未治疗或对症支持治疗26例(15.1%)、单纯化疗或单纯放疗或靶向治疗40例(23.3%)、手术或γ刀治疗7例(4.0%)、联合治疗99例(57.6%)。近期疗效：完全缓解CR 32例(18.6%)、部分缓解PR 54例(31.4%)、病灶稳定SD 36例(21.0%)、病灶进展PD 50例(29.0%)。

1.2 方法

未治疗或对症治疗组。单纯治疗组包括单纯化疗、单纯放疗、单纯靶向治疗。单纯化疗：采用铂类为主辅以鬼臼噻吩甙、鬼臼乙叉甙、长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛等的治疗方案(2～6个周期)，个别患者应用了培美曲塞；单纯放疗：常规分割分次照射，每次2 Gy，每周5次，原发肿瘤中位总剂量60 Gy(54～72 Gy)；靶向治疗：易瑞沙(250 mg，qd)、特罗凯(150 rag，qd)治疗，中位服药时间为2个月。手术或γ刀治疗组。综合治疗组：化疗、放疗、手术、靶向、γ刀任2种以上的综合治疗。

肺腺癌患者均有细胞学或组织学依据，初次就诊时行全身系统检查，排除先发脑转移患者，并进行TNM分期，以后每2个月进行1次全身系统检查，及时发现脑转移病灶。脑转移根据临床症状、体征并经CT、MRI或手术证实。肺腺癌确诊到出现脑转移时间(下简称脑转移出现时间)以月为单位计量，从肺腺癌确诊时准确日期开始计算，截止日期为发生并确诊为脑转移日期，30 d为1个月，满30 d而未达2个月标准时间按1个月计。本资料采用病例皆为发生脑转移病例，为截尾数据。拟定的影响因素为年龄、性别、ECOG评分、吸烟情况、确诊方式、原发肿瘤部位、原发肿瘤数目、体重变化情况、血清CEA值、肺癌国际TNM分期、治疗情况和近期疗效等。近期疗效评价标准采用WHO实体瘤疗效评价标准，分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)，CR、PR至少持续4周。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件。使用生存分析Kaplan-Meier方法计算生存率，1－生存率得到累计脑转移率.各组差异性检验采用Log-Rank检验分析，得出有统计学意义的影响因素，进一步采用Cox回归模型对有统计学意义的影响因素进行多因素分析。

2 结果

2.1 脑转移出现时间

全组172例病例资料从肺腺癌确诊到出现脑转移的中位间隔时间(下简称中位脑转移出现时间)为13个月，1年累计脑转移发生率47.1%，2年累计脑转移发生率72.7%。

2.2 单因素分析

患者行为状态ECOG评分、原发肿瘤数目、T分期、N分期、M分期、TNM分期、治疗情况和近期疗效等对脑转移率有影响($P<0.001$)，而年龄、性别、吸烟情况、确诊方式、原发肿瘤部位、体质量变化情况、血清CEA值与脑转移无显著性相关($P>0.05$，表1)。

表1 肺腺癌脑转移时间的单因素分析结果

项目	例数	中位脑转移出现时间(月)	1年脑转移率(%)	2年脑转移率(%)	χ^2	P值
全组病例	172	13	47.1	72.7		
性别					0.320	0.572
男	104	12	50.0	76.0		
女	68	15	42.6	67.6		
年龄(岁)					0.330	0.566
<60	105	13	47.0	77.1		
≥60	67	13	47.8	65.7		
ECOG评分					16.732	<0.001
≤2	146	15	41.8	69.2		
>2	26	6	76.9	92.3		
吸烟否					1.486	0.223
否	97	15	44.3	71.1		
是	75	12	50.7	74.7		
原发肿瘤确诊方式					0.451	0.502
痰液等无创	12	9	58.3	85.3		
手术等有创	160	13	46.2	71.9		
原发肿瘤部位					2.535	0.111
周围型	131	13	45.8	71.8		
中央型	41	12	51.2	76.8		
原发肿瘤数目					19.789	<0.001
单个	135	16	41.5	66.7		
多个	37	8	67.6	94.6		
体质量变化					2.889	0.089
≤5 kg	120	13	45.0	70.8		
>5 kg	52	11	51.9	76.9		
血清CEA					2.668	0.102
≤5 ng/ml	95	15	43.2	69.5		
>5 ng/ml	77	12	51.9	76.6		
T分期					25.665	<0.001
T_1	31	13	45.2	74.2		
T_2	93	18	36.6	69.7		
T_3	29	9	58.6	89.9		
T_4	19	3	89.9	96.8		
N分期					63.373	<0.001
N_0	35	29	14.3	40.0		
N_1	51	20	35.3	58.8		
N_3	60	9	61.7	91.7		
N_3	26	4	80.8	100.0		
M分期					51.550	<0.001
M_0	116	20	34.5	61.2		
M_1	56	6	73.2	96.8		
TNM分期					72.707	<0.001
Ⅰ	28	31	3.6	28.6		
Ⅱ	33	25	27.3	58.6		
Ⅲ	55	12	54.5	85.5		
Ⅳ	56	6	73.2	96.8		
治疗情况					127.357	<0.001
对症支持治疗	26	3	96.2	100.0		
单纯化疗或放疗或靶向	40	8	72.5	92.8		
手术或γ刀	7	25	29.8	58.8		
综合治疗	99	20	26.3	61.6		
近期治疗效果					225.268	<0.001
CR	32	33	3.1	9.4		
PR	54	20	20.4	70.4		
SD	36	11	55.6	94.4		
PD	50	3	98.0	100.0		

2.3 多因素分析

运用 Cox 比例风险模型对上述有意义的 8 个单因素变量进行多因素回归分析，结果影响肺腺癌发生脑转移的主要因素依次为近期疗效（$P<0.001$，图 1）、M 分期（$P<0.001$，图 2）、N 分期（$P=0.001$，图 3）、TNM 分期（$P=0.042$，图 4）；而 ECOG 评分、原发肿瘤数目、T 分期、治疗情况对肺腺癌脑转移影响未见显著性差异（表 2）。

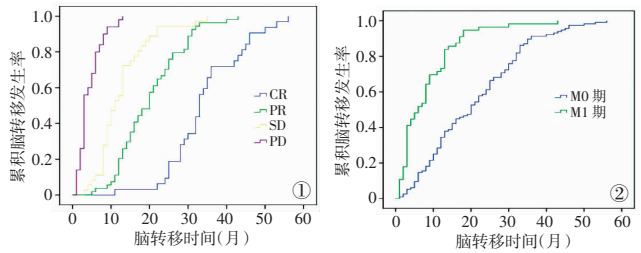


图 1 近期疗效对肺腺癌脑转移时间的影响曲线分析

图 2 M 分期对肺腺癌脑转移时间的影响曲线分析

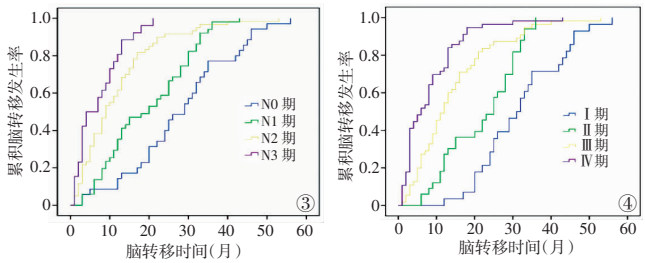


图 3 N 分期对肺腺癌脑转移时间的影响曲线分析

图 4 TNM 分期对肺腺癌脑转移时间的影响曲线分析

表 2 肺腺癌脑转移时间的多因素分析结果

因素	B	$S_{\bar{x}}$	Wald	Df	Sig	Exp(B)	95% *CI* 用于 Exp(B)	
							下部	上部
ECOG 评分	0.061	0.237	0.067	1	0.796	1.063	0.668	1.692
肿瘤数目	−0.239	0.214	1.250	1	0.263	0.788	0.518	1.197
T 分期	0.080	0.100	0.643	1	0.423	1.083	0.891	1.318
N 分期	0.393	0.122	10.409	1	0.001	1.482	1.167	1.882
M 分期	0.947	0.229	17.050	1	0.000	2.578	1.645	4.041
TNM 分期	−0.297	0.146	4.121	1	0.042	0.743	0.558	0.990
治疗情况	−0.115	0.088	1.728	1	0.189	0.891	0.750	1.058
近期疗效	1.114	0.134	68.839	1	0.000	3.047	2.342	3.965

3 讨论

肺腺癌脑转移发生率高，约占脑转移肿瘤 43% ~ 62%，肺癌脑转移患者生活质量低、预后差，自然中位生存时间仅 1 ~ 2 个月，治疗后中位生存期 10 ~ 12 个月[2-3]。为了解肺腺癌发生脑转移的临床影响因素，本研究引入年龄、性别、ECOG 评分、吸烟情况、确诊方式、原发肿瘤部位、原发肿瘤数目、体质量变化情况、血清 CEA 值、肺癌国际 TNM 分期、治疗方法和近期疗效等多种因素进行分析。

研究显示全组病例从肺腺癌确诊到出现脑转移的中位间隔时间为 1 ~ 56 个月（13 个月），1 年累计脑转移发生率 47.1%，2 年累计脑转移发生率 72.7%。这与文献[4]报道的中位脑转移出现时间 8.8 ~ 12 个月一致。累计脑转移率与文献报道相比偏高，考虑与本组病例均为已发生脑转移病例，且为脑转移发生率高的肺腺癌资料有关。

多数研究表明性别、年龄对肺癌脑转移及其预后影响不显著[5]，本研究单因素结果显示：男、女中位脑转移出现时间分别为 12、15 个月（$P=0.572$）；而年龄 <60 岁与≥60 岁中位脑转移出现时间均为 13 个月（$P=0.566$），无统计学差异，与文献报道相符。近年来中青年肺癌发病率及女性吸烟人数的上升可能造成分析结果无显著差异。

有学者认为 ECOG 评分是肺癌脑转移独立的预后因素[6]，但也有报道 ECOG 评分与脑转移进展及预后无关[7]。本组研究显示 ECOG 评分≤2 分与 >2 分中位脑转移出现时间分别是 15、6 个月，单因素分析有统计学意义（$P=0.000$），而多因素分析未见明显差异（$P=0.796$）。目前倾向于认为肿瘤进展与患者功能状态及治疗的耐受性情况等相关，功能状态良好，耐受治疗情况较佳，对整个肿瘤病程控制明显获益，从而延长脑转移出现时间。体质量变化侧面反映 ECOG 评分体系，本资料单因素分析无统计学意义（$P=0.089$），与 ECOG 评分对脑转移影响一致。最近文献[8]报道治疗前肺腺癌患者血清 CEA 值可能是影响脑转移的重要因素，但本资料单因素分析血清 CEA 值变化未见显著统计学差异（$P=0.102$），可能与血清 CEA 取值范围有关，需待进一步研究。

吸烟与肺癌的发生密切相关，多数文献报道证实吸烟者肺癌的发病率明显高于非吸烟者[9]。对于吸烟与脑转移出现时间的关系研究尚少，本资料单因素、多因素研究均未发现吸烟对脑转移出现时间有显著影响（$P=0.223$、$P=0.900$）。这与文献[8]报道一致。可能多数患者在确诊后就戒烟或减少吸烟数目，而既往吸烟史对脑转移的发生无明显影响。

本研究显示无创与有创检查对脑转移出现时间的影响未显示出统计学意义（$P=0.502$）。可能无创检查虽未行穿刺操作，但痰液中检查发现肿瘤细胞表明肿瘤已突破局部黏膜，进一步显示肿瘤潜在侵袭性。另本研究手术穿刺等有创检查与痰液等无创检查病例资料偏少，需扩大样本量分析。

部分研究报道 T 分期、N 分期和 TNM 分期均对脑转移有影响，原发肿瘤数目、肿瘤直径大小及淋巴结转移情况界定分期情况，各因子在单因素、多因素方面均有统计学差异[5,11-12]。也有学者认为肺癌淋巴结转移区域及 TNM 总分期对脑转移影响明显，而 T 分期对脑转移影响不显著[10]。本研究单因素分析显示原发肿瘤数目单个与多个中位脑转移出现时间分别为 16、

8个月;1、2年累计脑转移率分别为41.5% *vs* 67.6%、66.7% *vs* 94.6%($P<0.001$)。同样T分期在单因素分析中位脑转移出现时间分别为13、18、9、3个月,可见T_1期与T_4期之间存在显著差异($P<0.001$)。但在多因素分析中原发肿瘤数目($P=0.788$)及T的4分期方式($P=0.423$)未显示出明显差异。N分期中N_0、N_1、N_2、N_3中位脑转移出现时间分别为29、20、9、4个月,累计1、2年脑转移率N_0 *vs* N_3分别是14.3% *vs* 80.8%、40.0% *vs* 100.0%,单因素、多因素分析均有明显差异($P<0.001$、$P=0.001$)。M分期表示脑转移前脑外其他器官转移情况,而远处器官转移不仅提示肿瘤恶性程度高、侵袭性强,同时影响根治性治疗及化疗强度。本组资料分析发现M_0与M_1中位脑转移出现时间分别为20、6个月,累计1、2年脑转移率分别是34.5% *vs* 73.2%、61.2% *vs* 96.8%,多因素分析同样有统计学意义($P=0.000$)。TNM分期为T、N、M分期综合情况,其单因素多因素分析也存在显著差异($P<0.001$、$P=0.022$)。本资料结果提示分期越晚越易发生脑转移,并且N分期、M分期、TNM分期对脑转移影响特别显著。

早、中期肺腺癌尽量选择根治性治疗,术后根据病情辅以放、化疗,而晚期或根治性治疗困难病例采用放化疗为主的综合治疗,综合治疗可以明显增加局部控制率,减少局部复发和远处转移的发生[10,13]。也有报道显示肺癌根治性治疗后辅以化疗或放疗虽提高肿瘤局部控制率,延迟总生存期,但明显增加总体脑转移率[14]。本研究显示未治疗或对症治疗组与综合治疗组比较,中位脑转移出现时间分别是3、20个月,1、2年累计脑转移率分别为96.2% *vs* 26.3%、100.0% *vs* 61.6%($P<0.001$),提示治疗对脑转移控制明显高于未治疗或对症治疗组。单纯化疗或放疗或靶向治疗组与综合治疗组中位脑转移出现时间分别为8、20个月,支持综合治疗延长脑转移进展时间。而手术或γ刀治疗组与综合治疗组比较,中位脑转移出现时间为分别为25、20个月,手术或γ刀治疗在脑转移控制上略高于综合治疗,但多因素分析本研究组治疗情况差异不显著($P=0.189$),可能因为手术或γ刀治疗组病例分期偏早、而综合治疗组分期多偏晚,因两组分组排序不平衡性导致结果无明显差异。与治疗对应的近期治疗效果中CR组、PR组、SD组、PD组中位脑转移出现时间分别为33、20、11、3个月,单因素多因素分析均有显著统计学意义($P<0.001$)。再次证实治疗及疗效对脑转移出现时间的影响。

综上分析,肺腺癌从确诊到脑转移出现的中位时间约在1年左右,影响肺腺癌脑转移的主要因素依次为近期疗效、M分期、N分期、TNM分期。近期疗效差、分期晚的患者容易发生脑转移。

参考文献:

[1] Kawabe T, Phi J H, Yamamoto M, *et al*. Treatment of brain metastasis from lung cancer[J]. Prog Neurol Surg, 2012(25): 148-155.

[2] Hubbs J L, Boyd J A, Hollis D, *et al*. Factors associated with the development of brain metastases: analysis of 975 patients with early stage nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2010, 116(21): 5038-5046.

[3] Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis[J]. Rev Med Chil, 2008, 136(10): 1321-1326.

[4] Sheehan J P, Yen C P, Nguyen J, *et al*. Timing and risk factors for new brain metastasis formation in patients initially treated only with Gamma Knife surgery. Clinical article[J]. J Neurosurg, 2011, 114(3): 763-768.

[5] Ding X, Dai H, Hui Z, *et al*. Risk factors of brain metastases in completely resected pathological stage ⅢA-N2 non-small cell lung cancer[J]. Radiat Oncol, 2012(7): 119.

[6] Qi Y, Schild S E, Mandrekar S J, *et al*. Pretreatment quality of life is an independent prognostic factor for overall survival in patients with advanced stage non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9): 1075-1082.

[7] Zabel A, Milker-Zabel S, Thilmann C, *et al*. Treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) by stereotactic linac-based radiosurgery: prognostic factors[J]. Lung Cancer, 2002, 37(1): 87-94.

[8] Horinouchi H, Sekine I, Sumi M, *et al*. Brain metastases after definitive concurrent chemoradiotherapy in patients with stage Ⅲ lung adenocarcinoma: carcinoembryonic antigen as a potential predictive factor[J]. Cancer Sci, 2012, 103(4): 756-759.

[9] Hruba D. Clear relationship between smoking and lung cancer[J]. Cent Eur J Public Health, 2012, 20(1): 3-4.

[10] Wang S Y, Ye X, Ou W, *et al*. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2009, 64(2): 238-243.

[11] Mujoomdar A, Austin J H, Malhotra R, *et al*. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases[J]. Radiology, 2007, 242(3): 882-888.

[12] 张彬彬, 王思愚, 区伟, 等. 局部晚期非小细胞肺癌术后脑转移预测数学模型的临床验证[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(3): 414-419.

[13] Chen A M, Jahan T M, Jablons D M, *et al*. Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain[J]. Cancer, 2007, 109(8): 1668-1675.

[14] Douillard J Y, Rosell R, De-Lena M, *et al*. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-ⅢA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(9): 719-727.

(**收稿**:2012-08-14;**修回**:2012-09-12)

(编辑 汪勤俭)