

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.05.002

非小细胞肺癌骨转移患者发生骨相关事件的临床预测因素及生存分析*

李 钱,何 昊,张志敏,蓝保华,杨镇洲[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)骨转移患者发生骨相关事件(SREs)的临床预测因子并分析其预后因素。方法 收集 2007 年 4 月至 2014 年 1 月该院经病理证实的 383 例 NSCLC 患者临床资料。骨转移采用同位素全身骨扫描(ECT)筛选,通过 CT、MRI、PET-CT 或病理活检证实。统计患者临床特征,应用单因素、多因素分析 SREs 发生的预测因素,并用 Kaplan-Meier 法进行 NSCLC 骨转移患者的生存分析。结果 383 例 NSCLC 骨转移患者,发生 SREs 178 例,SREs 发生率 46.5%。单因素分析显示女性、腺癌、不吸烟、单发骨转移、双膦酸盐(BPs)治疗、曾采用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)治疗患者 SREs 发生率更低,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素分析表明多发骨转移与无双膦酸盐治疗史是发生 SREs 的独立风险因素。NSCLC 骨转移患者的中位生存时间为 14.5 个月,1 年生存率为 46.5%、2 年生存率为 15.9%,生存分析显示双膦酸盐治疗周期数和双膦酸盐联合 EGFR-TKIs 治疗对患者预后有影响($P < 0.05$)。结论 NSCLC 骨转移患者易发 SREs,多发骨转移和无双膦酸盐治疗史是发生 SREs 的独立风险因素,双膦酸盐治疗 NSCLC 骨转移患者可能预防或减少 SREs 发生,并可能延长生存,推测双膦酸盐可能具有抗 NSCLC 细胞活性。

关键词:癌,非小细胞肺;骨转移;骨相关事件

中图分类号:R73

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)05-0579-04

Skeletal-related events clinical factors and survival analysis in non-small cell lung cancer patients with bone metastases*Li Qian, He Hao, Zhang Zhimin, Lan Baohua, Yang Zhenzhou[△]

(Cancer Center of Research Institute of Surgery, the Affiliated Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore skeletal-related events(SREs) clinical factors and analysis prognosis factors on patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) with bone metastases. **Methods** We collected clinical data of pathology confirmed 383 patients with non-small cell lung cancer between April 2007 and January 2007 in the third affiliated hospital of the third military medical university. It was used to screening for Emission Computed Tomography (ECT) for bone metastases. And then it was need to confirmed for CT, MRI or PET-CT or pathology. Statistics in patients between clinical features and the SREs prediction factor with Univariate and Multivariate. And Kaplan-Meier method analysis of survival in the non-small cell lung cancer patients with bone metastases. **Results** Out of 383 patients with bone metastases, 178 patients with SREs. The incidence was 46.5%. Univariate analysis showed that women, adenocarcinoma, never smoking history, single bone metastases, bisphosphonate therapy, targeted therapy in patients with bone metastases are less likely to have SREs, it was considered statistically significant($P < 0.05$). Multivariate analysis showed multiple bone metastases and no bisphosphonate therapy is independent risk factors for SREs. Median survival time was 14.5 months in non-small cell lung cancer patients with bone metastases, 1 year survival rate was 46.5%, 2 years survival rate was 15.9%. The survival analysis shows that more bisphosphonate treatment and bisphosphonate with EGFR-TKI therapy on the prognosis of patients with statistically significance ($P < 0.05$). **Conclusion** It was likely to occur SREs in NSCLC patients with bone metastases. No bisphosphonate and multiple bone metastases are independent risk factors for SREs. Bisphosphonate treatment may prevent or reduce occur SREs for NSCLC patients with bone metastases, and it may prolong survival, it speculated that bisphosphonate may have resistant NSCLC cell activity.

Key words: carcinoma, non-small-cell lung; bone metastases; skeletal-related events

肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的 80%左右。骨骼是 NSCLC 患者常见转移部位,发生率为 30%~40%^[1]。肺癌骨转移发生率与原发癌病理类型和部位有关,肺癌骨转移以腺癌为主,其次为小细胞肺癌和鳞癌。骨转移患者约 80%可引起疼痛^[2],并引起骨相关事件(skeletal-related events, SREs),包括病理性骨折、脊髓受压、为缓解骨痛而进行放射治疗、为防治病理性骨折或脊髓受压所进行的手术治疗及恶性高

钙血症,严重影响患者的生活质量,相应医疗费用增加^[3-4]。研究表明,NSCLC 骨转移患者血液中骨特异性标志物浓度升高,患者可能更易发生 SREs,但目前并未应用于临床^[5]。对于晚期 NSCLC 骨转移患者,目前主张与化疗、放疗等治疗手段联合应用,但预后仍差,目前缺乏对其预后影响因素的全面分析,无法有效地进行预后评估因素和采取针对性的治疗措施。本文收集 383 例非小细胞肺癌骨转移的临床资料,对其临床特征、SREs 及预后因素进行回顾性分析,为临床综合治疗决策提

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81101783, 81272499);吴阶平医学基金会基金资助项目(320.6799.1132)。 作者简介:李钱(1983—),医师,硕士,主要从事 NSCLC 骨转移防治研究。 [△] 通讯作者, E-mail: yangzhenzhou@sohu.com。

供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 4 月至 2014 年 1 月本院经病理证实的 383 例 NSCLC 骨转移患者临床资料,患者均伴有中度以上疼痛; ECOG 体能状态(PS) 评分为 0~1 分; 根据 2009 年 AJCC/UICC 肺癌 TNM 分期标准进行分期; 383 例 NSCLC 患者均经病理学或细胞学确诊。其中,男 250 例,女 133 例,男女比例为 1.9:1.0。年龄 31~86 岁,中位年龄 58 岁。腺癌 290 例(75.7%),非腺癌 93 例(24.3%),其中鳞癌 48 例(12.5%); 吸烟者 185 例(48.3%),不吸烟者 198 例(51.7%)。在肺癌初诊时发现骨转移 307 例(80.2%),76 例(19.8%) 在之后治疗期间出现骨转移。随访日期从首次诊断 NSCLC 或骨转移到死亡时间。

1.2 方法 骨转移诊断方法采用同位素全身骨扫描(ECT) 筛选,通过 MRI、CT、PET-CT 或病理活检等检查手段,并结合临床症状。其中 ECT 检查显示放射性浓聚灶,排除其他骨骼疾病,结合其他相关检查结果诊断骨转移。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件包进行统计分析。单因素分析和多因素分析分别采用 χ^2 检验和 Logistic 回归分析各临床特征与 SREs 的风险因素; NSCLC 骨转移患者的生存率用 Kaplan-Meier 法进行分析; 检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 骨转移患者的临床特征及与 SREs 之间的关系

383 例 NSCLC 骨转移患者中,307 例(80.2%) 在初诊时发生骨转移,有 76 例(19.8%) 在之后随访期间发现骨转移; NSCLC 骨转移患者以多发病灶为主,有 280 例(73.1%) 患者出现多发骨转移,其中有 269 例(70.2%) 脊椎转移,158 例(41.3%) 肋骨转移; 178 例发生 SREs(46.5%), 其中有 59 例发生多次 SREs; 157 例(88.2%) 骨病灶放射治疗,56 例(31.5%) 骨病灶手术治疗。单因素分析显示, NSCLC 骨转移患者中,女性、腺癌、无吸烟史、单发骨转移病灶和有靶向治疗患者发生 SREs 风险更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 NSCLC 骨转移患者年龄、TN 分期、原发灶肿瘤大小和除骨外其他转移不是发生 SREs 的风险因素。多因素分析显示多发骨转移与无双膦酸盐治疗是发生 SREs 的独立风险因素,见表 1。

2.2 NSCLC 骨转移患者生存分析 NSCLC 骨转移患者的中位生存时间为 14.5 个月(生存期为 0.7~75.6 个月),1 年生存率为 46.5%,2 年生存率为 15.9%; 发生 SREs 后中位生存时间为 10.7 个月(0.4~67.7 个月)。对 NSCLC 骨转移患者生存率分析如下:发生 SREs 与未发生 SREs 患者、发生单次 SREs 与发生多次 SREs 患者、单发骨转移与多发骨转移患者、单纯骨转移与除骨转移外其他脏器转移患者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。双膦酸盐周期数大于或等于 6 次与双膦酸盐周期数小于 6 次患者、EGFR-TKI 治疗和双膦酸盐联合 EGFR-TKI 治疗患者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

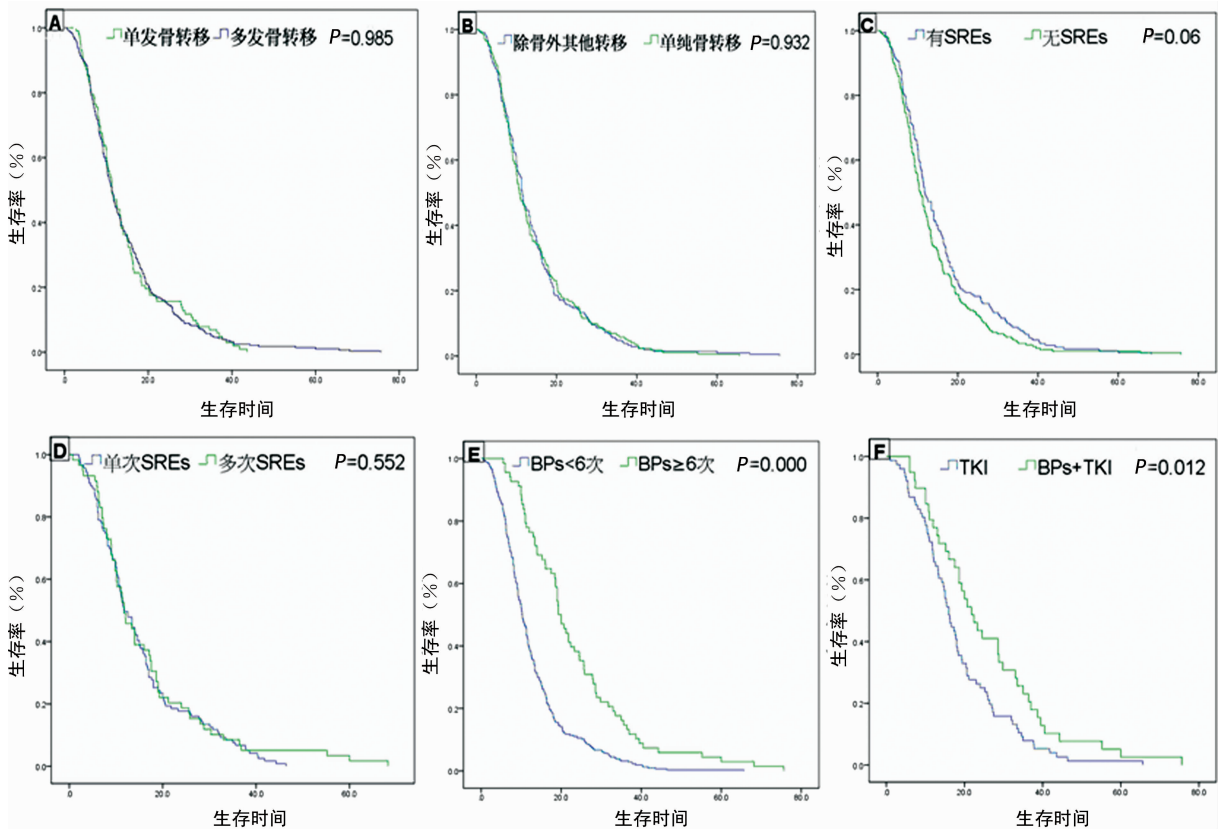
表 1 383 例 NSCLC 骨转移患者的临床特征和骨相关事件因素

患者特征	n(%)	SREs[n(%)]	单因素 P 值	OR	95%CI	多因素 P 值
性别			0.006	0.722	0.397~1.314	0.286
男	250(65.3)	129(72.5)				
女	133(34.7)	49(27.5)				
年龄(岁)			0.555	0.960	0.619~1.489	0.856
≥ 60	181(47.3)	87(48.9)				
< 60	202(52.7)	91(51.1)				
吸烟史			0.017	1.396	0.847~2.304	0.191
不吸烟	198(51.7)	80(44.9)				
吸烟	171(44.6)	88(59.4)				
曾吸烟	14(3.7)	10(5.7)				
病理类型			0.025	1.297	0.931~1.809	0.125
腺癌	290(75.7)	124(69.7)				
鳞癌	48(12.5)	30(16.9)				
其他	45(11.8)	24(13.4)				
T 分期			0.348	0.769	0.486~1.216	0.261
T _{1~2}	227(59.3)	110(61.8)				
T _{3~4}	156(40.7)	68(38.2)				
N 分期			0.085	0.599	0.349~1.026	0.062
N _{0~1}	82(21.4)	45(27.0)				
N _{2~3}	301(78.6)	133(73.0)				
原发灶直径(cm)			0.691	1.126	0.688~1.843	0.638
≥ 3.0	277(72.1)	127(71.3)				
< 3.0	106(27.9)	51(28.7)				
骨病灶数目(n)			0.000	3.533	2.089~5.976	0.000
1	103(26.9)	30(16.9)				
≥ 2	280(73.1)	148(83.1)				

续表 1 383 例 NSCLC 骨转移患者的临床特征和骨相关事件因素

患者特征	n(%)	SREs[n(%)]	单因素 P 值	OR	95%CI	多因素 P 值
除骨外其他转移			0.249	0.819	0.524~1.280	0.381
是	210(54.8)	92(51.7)				
否	173(45.2)	86(48.3)				
EGFR-TKI 治疗			0.035	0.663	0.403~1.092	0.107
是	115(30.0)	44(24.7)				
否	268(70.0)	134(75.3)				
双膦酸盐治疗			0.000	0.413	0.264~0.645	0.000
是	212(55.4)	81(45.5)				
否	171(44.6)	97(54.5)				

不吸烟者:从不吸烟或吸烟小于 100 支;吸烟者:吸烟大于或等于 100 支或停止吸烟小于 1 年;曾吸烟者:吸烟大于或等于 100 支和并停止吸烟大于 1 年。



A: 单发与多发骨转移; B: 单纯骨转移与除骨外其他转移; C: 有 SREs 与无 SREs; D: 单次 SREs 与多次 SREs; E: BPs ≥ 6 次与 BPs < 6 次; F: TKI 与 BPs+TKI。

图 1 NSCLC 骨转移患者的生存分析

2.3 NSCLC 骨转移患者 EGFR 突变状态与 SREs 之间的关系
 在 EGFR-TKI 治疗的 115 例 NSCLC 骨转移中, 54 例 EGFR 突变状态未知。61 例患者 EGFR 突变检测中, EGFR 突变状态与 SREs 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。双膦酸盐联合 EGFR-TKI 治疗可能预防和减少 SREs 发生 ($P < 0.05$), 见表 2。19 外显子突变、21 外显子突变、野生型中位生存期分别为 20.2 个月 (7.2~46.4)、21.3 个月 (5.8~37.8) 和 22.0 个月 (5.5~41.8), EGFR 突变状态与中位生存期之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 EGFR 突变状态与 SREs 之间的关系 (n=61)

项目	n(%)	SREs[n(%)]	P
EGFR 突变			>0.05
阳性	51(83.6)	16(76.2)	

续表 2 EGFR 突变状态与 SREs 之间的关系 (n=61)

项目	n(%)	SREs[n(%)]	P
阴性	10(16.7)	5(23.8)	
19 外显子突变			>0.05
阳性	36(59.0)	11(52.4)	
阴性	25(41.0)	10(47.6)	
21 外显子突变			>0.05
阳性	15(24.6)	5(23.8)	
阴性	46(75.4)	16(76.2)	
双膦酸盐治疗			<0.05
是	38(62.3)	9(42.9)	
否	23(37.7)	12(57.1)	

3 讨 论

骨骼是 NSCLC 患者远处转移的好发部位,早期常无明显症状,常在初诊时发现骨转移。NSCLC 骨转移患者多以溶骨性破坏为主,导致剧烈骨痛,并引起 SREs 发生,严重降低患者的生活质量。因此恶性肿瘤骨转移患者治疗目的是缓解疼痛症状、预防严重并发症、提高生活质量、延长生存期。因此,本文旨在探讨 NSCLC 骨转移患者发生 SREs 与各临床特征的危险因素以及其对总生存期的影响,筛选这部分患者进行早期治疗,预防和延缓 SREs 的发生。

本研究发现,NSCLC 骨转移患者中女性、腺癌、无吸烟史、单发骨转移和有靶向治疗患者发生 SREs 风险更低,与以往研究^[6]类似。研究中也发现,NSCLC 骨转移有无发生 SREs、发生 SREs 次数对患者的总生存期无影响。在 178 例发生 SREs 患者中,有 157 例为缓解疼痛进行骨转移病灶姑息性放疗。姑息性放疗虽是一种局部治疗,但可预防病理性骨折,能迅速减轻疼痛,亦能控制转移瘤的进展,并可能使病灶缩小,能显著提高患者生活质量,对 NSCLC 骨转移患者可延长生存期。

双膦酸盐类药物是焦磷酸盐的类似物,具有抑制破骨细胞活性,控制溶骨性骨破坏及缓解疼痛,具有预防或延缓 SREs 作用,研究中患者在 1 个月内易发生 SRE,骨转移病灶可能没有足够时间进行骨重塑,双膦酸盐治疗时可能得不到明显获益。但临床上仍需考虑治疗来减少 SREs 风险,因为患者发生首次 SREs 之后,再次发生 SREs 风险增加^[7]。本研究中双膦酸盐联合 EGFR-TKI 治疗、双膦酸盐治疗周期数越多使患者总生存期延长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EGFR-TKIs 联合 BPs 治疗 NSCLC 骨转移可能进一步提高总生存期。双膦酸盐具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、抑制肿瘤细胞黏附与侵袭、调节生长因子与细胞因子分泌等潜在抗肿瘤活性^[8]、抑制血管形成^[9]和免疫调节作用^[10]等间接抗肿瘤作用,但是目前对于肿瘤原发灶或其他转移部位还无明确的抗癌效应证据。

表皮生长因子受体(EGFR)是酪氨酸激酶受体 ErbB 家族成员,在上皮性肿瘤呈异常活化。目前认为 EGFR 基因 TKIs 敏感突变类型有:EGFR 基因第 18 号外显子(G791X)突变、第 19 号外显子碱基缺失突变和第 21 号外显子(L858R 或者 L861Q)点突变,其中最常见 EGFR 基因敏感突变是第 19、21 号外显子。现已有研究证实 EGFR 突变患者更易发生骨转移^[11-12],但研究^[13]发现肺癌骨转移患者 EGFR 突变状态与发生 SREs 差异无统计学意义($P > 0.05$),有 EGFR-TKIs 治疗史能预防和减少 SREs 发生、并延长首次 SRE 时间。本文中也显示 EGFR 突变状态对 NSCLC 骨转移患者发生 SREs 及其总生存期无影响($P > 0.05$),双膦酸盐联合 EGFR-TKI 治疗能进一步预防和减少 SREs 发生,表明双膦酸盐和 EGFR-TKI 二者可能具有协同作用。由于样本量少,需进一步研究。

综上所述,NSCLC 骨转移患者易发生 SREs,对于男性、非腺癌、吸烟史、多发骨转移病灶、无靶向治疗患者应当警惕和早期预防治疗,双膦酸盐治疗周期数多和双膦酸盐联合 EGFR-TKI 治疗可能影响患者的预后,双膦酸盐的抗癌细胞效应仍有待进一步的研究证实。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008

[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.

- [2] Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer; a retrospective study[J]. Lung Cancer, 2007, 57(2): 229-232.
- [3] Delea TE, McKiernan J, Brandman J, et al. Impact of skeletal complications on total medical care costs among patients with bone metastases of lung cancer[J]. Thoracic Oncol, 2006, 1(6): 571-576.
- [4] Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease[J]. Cancer, 2007, 110(8): 1860-1867.
- [5] Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22): 4925-4935.
- [6] Sun JM, Ahn JS, Lee S, et al. Predictors of skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. Lung Cancer, 2011, 71(1): 89-93.
- [7] Decroissette C, Monnet I, Berard H, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601)[J]. J Thoracic Oncol, 2011, 6(3): 576-582.
- [8] Tas F, Duranyildiz D, Oguz H, et al. Effect of zoledronic acid on serum angiogenic factors in patients with bone metastases[J]. Med Oncol, 2008, 25(3): 346-349.
- [9] Croucher PI, De Hendrik R, Perry MJ, et al. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease; evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival[J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(3): 482-492.
- [10] Dieli F, Gebbia N, Poccia F, et al. Induction of gamma delta T-lymphocyte effector functions by bisphosphonate zoledronic acid in cancer patients in vivo[J]. Blood, 2003, 102(6): 2310-2311.
- [11] Hendriks LE, Smit EF, Vosse BA, et al. EGFR mutated non-small cell lung cancer patients; more prone to development of bone and brain metastases[J]. Lung Cancer, 2014, 84(1): 86-91.
- [12] Krawczyk P, Nicos M, Ramlau R, et al. The incidence of EGFR-activating mutations in bone metastases of lung adenocarcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2014, 20(1): 107-112.
- [13] Nagata M, Kudoh S, Mitsuoaka S, et al. Skeletal-related events in advanced lung adenocarcinoma patients evaluated EGFR mutations[J]. Osaka City Med J, 2013, 59(1): 45-52.

(收稿日期:2014-10-14 修回日期:2014-11-25)