

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.014

## 223 例非小细胞肺癌骨转移发生骨相关事件的临床因素与预后\*

王 帅,李 钱,卿 毅,仲召阳,单锦露,关 伟,杨雪琴,王 阁,杨镇洲,王 东<sup>△</sup>

(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 研究非小细胞肺癌(NSCLC)骨转移发生骨相关事件(SREs)的风险因素及其对患者预后的影响。方法 回顾性研究 2010~2012 年该院 223 例 NSCLC 骨转移患者的临床特征,用单因素分析和多因素分析对 SREs 的预测因素分析。结果 223 例 NSCLC 骨转移患者中,发生 SREs 患者为 119 例(53.4%)。单因素分析显示女性、无吸烟史、腺癌、单发骨转移病灶患者发生 SREs 风险低于男性、吸烟史、非腺癌、多发骨转移病灶患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余各项差异无统计学意义( $P>0.05$ )。多因素分析显示多发骨转移是发生 SREs 的独立风险因素。NSCLC 骨转移患者的中位生存时间为 15.3 个月,生存分析显示 NSCLC 骨转移患者发生 SREs 对预后无显著影响( $P>0.05$ )。结论 NSCLC 骨转移患者中,女性、腺癌、不吸烟史、单发骨转移病灶患者发生 SREs 风险更低,多发骨转移是发生 SREs 的独立风险因素,应注意监测和预防。

**[关键词]** 癌,非小细胞肺;骨转移;骨相关事件**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4504-03**Clinical factors and prognostic significance of skeletal related events in bone metastasis of non small cell lung cancer in 223 cases\***Wang Shuai, Li Qian, Qing Yi, Zhong Zhaoyang, Shan Jinlu, Guan Wei, Yang Xueqin, Wang Ge, Yang Zhenzhou, Wang Dong<sup>△</sup>

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

**[Abstract]** **Objective** To explore the risk factors of skeletal related events (SREs) in non small cell lung cancer with bone metastases and its effect on the prognosis. **Methods** Totally 223 cases of NSCLC patients with bone metastasis were retrospective studied from January 2010 to December 2012 in our hospital. The clinical features, predictive factors for SREs were analysed by single factor and multifactor analysis. **Results** Among 223 cases of NSCLC patients with bone metastasis, 119 cases occurred with SREs(53.4%). Univariate analysis showed that the occurrence of SREs in female, no smoker, adenocarcinoma, solitary bone metastasis lesions were less than the male, smoker non-adenocarcinoma, and multiple bone metastases ( $P<0.05$ ), but the rest without statistically significant( $P>0.05$ ). The multivariate analysis revealed only multiple bone metastases was an independent risk factor for SREs. The median survival time of the NSCLC patients with bone metastasis was 15.3 months. Moreover, survival analysis showed that SREs had no statistical significance on the prognosis of bone metastasis in NSCLC patients ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The female, adenocarcinoma, smoking history, solitary bone metastasis lesions occurred in patients with lower risk SREs. Multiple bone metastasis is an independent risk factor for SREs, attention should be paid to monitoring and prevention.

**[Key words]** cancer, non small cell lung; bone metastasis; skeletal related events

肺癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其中尤以非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)最为常见。绝大多数 NSCLC 初诊时已属于晚期,而有 30%~40% 的晚期 NSCLC 会出现骨转移<sup>[1]</sup>。骨转移引起的病理性骨折、脊髓压迫、骨放射治疗(姑息性缓解骨痛或防治病理性骨折、脊髓压迫)、骨折手术及恶性高钙血症等,称为骨相关事件(skeletal-related events, SREs)<sup>[2]</sup>。约 40% 的骨转移患者会出现 SREs,而一旦骨转移患者出现 SREs,生活质量将明显下降,加重患者的生活负担<sup>[3]</sup>。破骨细胞的激活是所有骨转移发生的重要先决条件。双磷酸盐类药物对恶性肿瘤骨转移引起的疼痛具有预防和治疗作用,可以阻止和延缓 NSCLC 骨转移患者发生 SREs。本文旨在观察 NSCLC 骨转移发生 SREs 的临床因素和发生 SREs 患者对预后的影响。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集 2010~2012 年本院 NSCLC 骨转移患者共 223 例,根据 2009 年 AJCC/UICC 肺癌 TNM 分期标准进

行分期。年龄 32~85 岁,中位年龄 59 岁;男 149 例,女 74 例;腺癌 172 例,非腺癌 51 例;168 例(75.3%) 在初诊时发生骨转移,有 55 例(24.7%) 在之后随访期间发现骨转移;随访期 0.7~44.3 个月,中位随访期为 15.0 个月。所有存活病例均随访到 2014 年 10 月 31 日。

**1.2 统计学处理** 应用 SPSS 19.0 统计软件进行单因素分析和多因素分析,分别采用  $\chi^2$  检验和 Logistic 回归分析 SREs 与临床病理特征的风险因素,分析 SREs 与患者临床病理特征之间的关系,生存率用 Kaplan-Meier 法进行分析,检验水准  $\alpha=0.05$ , $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 NSCLC 骨转移患者发生 SREs 及其与临床特征之间的关系** 223 例 NSCLC 骨转移患者中,有 119 例(53.4%) 至少发生 1 次 SREs,其中 37 例(16.6%) 例发生多次 SREs。单因素分析显示女性、无吸烟史、腺癌、单发骨转移病灶患者发生 SREs 风险低于男性、吸烟史、非腺癌、多发骨转移病灶患者,差

异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余各项差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素分析显示多发骨转移是发生 SREs 的独立风险因素,见表 1、2。

表 1 NSCLC 骨转移患者的临床特征( $n=223$ )

患者特征	例数( $n$ )	构成比(%)
性别		
男	149	66.8
女	74	33.2
年龄(岁)		
$\geq 60$	110	49.3
$< 60$	113	50.7
吸烟史		
不吸烟	111	49.8
吸烟	112	50.2
病理类型		
腺癌	172	77.1
非腺癌	51	22.9
分期		
I~II 期	25	11.2
III~IV 期	198	88.8
除骨外其他转移		
是	119	53.4
否	104	46.6

表 2 NSCLC 骨转移患者的临床特征和 SREs 因素分析( $n=223$ )

患者特征	单因素 $P$ 值	OR	95%CI	多因素 $P$ 值
男性 vs. 女性	0.007	0.698	0.310~1.572	0.385
$\geq 60$ 岁 vs. $< 60$ 岁	0.727	1.121	0.640~1.963	0.689
不吸烟 vs. 吸烟	0.013	1.479	0.687~3.183	0.317
腺癌 vs. 非腺癌	0.030	1.765	0.863~3.608	0.120
原发灶直径 $\geq 3.0$ cm vs. $< 3.0$ cm	0.270	0.768	0.412~1.499	0.465
单发 vs. 多发	0.004	2.774	1.461~5.246	0.002
除骨外远处转移 vs. 无	0.346	0.848	0.479~1.503	0.573

**2.2 NSCLC 骨转移患者的双磷酸盐药物使用与首次 SREs 时间** 仅有 47 例患者在首次 SREs 之前给予了双磷酸盐类药物治疗。在所有发生 SREs 的患者中,首次 SREs 的中位时间为 3.2 个月,无双磷酸盐治疗史与有双磷酸盐治疗史相比,首次发生 SREs 的中位时间明显缩短( $P < 0.05$ )。而患者性别、吸烟史、病理类型、骨转移灶的数目与首次 SREs 时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

**2.3 NSCLC 骨转移患者发生 SREs 对生存期影响** 所有 223 例 NSCLC 骨转移患者中,中位生存期为 15.3 个月(95%CI 14.0~16.5 个月)。在患者有 SREs 与无 SREs 的总生存期差异无统计学意义( $P = 0.292$ ),见图 1。进一步分析患者发生单

次 SREs 与多次 SREs 的生存期差异无统计学意义( $P = 0.303$ ),见图 2。

表 3 NSCLC 骨转移患者发生首次 SREs 中位时间比较( $n=119$ )

患者特征	构成比 [ $n(\%)$ ]	首次 SREs 中位时间(月)	$P$
性别			0.921
男	89(74.8)	3.2	
女	30(25.2)	3.1	
吸烟史			0.269
不吸烟	50(42.0)	2.6	
吸烟	69(58.0)	3.6	
病理类型			0.921
腺癌	85(71.4)	3.1	
非腺癌	34(28.6)	3.3	
骨转移灶			0.948
单发骨转移	23(27.4)	3.0	
多发骨转移	96(72.9)	3.2	
双膦酸盐治疗			0.000
是	47(39.5)	5.1	
否	72(60.5)	1.2	

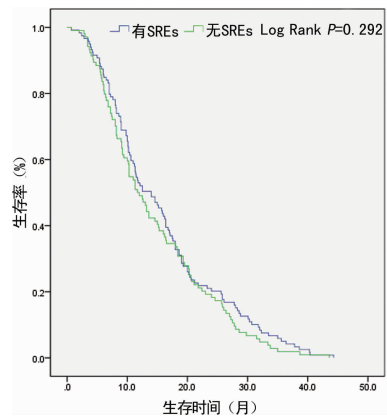


图 1 有 SREs 与无 SREs 比较

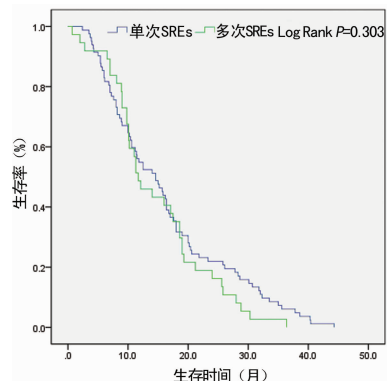


图 2 单次 SREs 与多次 SREs 比较

### 3 讨论

骨骼是晚期 NSCLC 常见的转移部位<sup>[4]</sup>。随着抗癌治疗方法的不断改进,晚期 NSCLC 患者的生存时间不断延长,中

位生存时间延长 6~12 个月<sup>[5]</sup>,因此患者出现骨转移及骨骼并发症的风险也随之明显增加。NSCLC 骨转移主要为溶骨性破坏,肺癌细胞转移到骨释放出可溶性介质,激活破骨细胞,后者释放的细胞因子有进一步促进肿瘤细胞分泌骨溶解的介质<sup>[6]</sup>,从而加快骨质破坏、溶解、吸收,导致剧烈骨痛、病理性骨折和高钙血症等 SREs。

本研究评估了 NSCLC 骨转移患者发生 SREs 的预测因素。患者特点如男性、有吸烟史、非腺癌和多发骨转移病灶患者发生 SREs 更为常见。在多因素分析中,显示多发骨转移是发生 SREs 的独立风险因素,这与 Sun 等的相关研究<sup>[7]</sup>类似。SREs 以骨转移灶放疗和手术治疗为主,主要是预防病理性骨折,缓解疼痛,能显著提高患者生活质量。

双磷酸盐类药物是近 20 年来发展起来的抗代谢性骨病的一类新药,该类药物可通过抑制破骨细胞介导的骨吸收作用,减轻骨疼痛,降低发生 SREs 的风险。目前,对于 NSCLC 骨转移的患者,双磷酸盐治疗已被强烈推荐用于预防和延缓 SREs 的发生<sup>[8-9]</sup>,本研究中显示双磷酸盐能延缓首次 SREs 时间。然而,无双磷酸盐治疗史与有双磷酸盐治疗史的患者首次发生 SREs 的中位时间分别为 5.1 个月和 1.2 个月,与 Sun 等<sup>[7]</sup>报道的肺癌骨转移后发生首次 SREs 的时间(8.9 个月)短。这可能与本研究中仅有 47 例(21.1%)患者在首次 SREs 之前给予双磷酸盐类药物治疗有关。因此,骨转移病灶没有足够时间进行骨重塑,双磷酸盐治疗时可能得不到明显获益。

本研究中,223 例 NSCLC 骨转移患者的中位生存期为 15.3 个月,比 Coleman 等<sup>[10]</sup>报道的数据更长。这可能是由于近年来,随着化疗、分子靶向治疗等抗癌治疗方法<sup>[11]</sup>的不断进步,以及骨转换标志物水平对监测骨转移患者病情变化、疗效评估及预后判断等方面等起到的积极作用<sup>[12]</sup>,患者的生存期也逐渐延长有关。此外,NSCLC 骨转移患者有无 SREs,发生 SREs 次数与患者的总生存期差异无统计学意义,这与 Tsuya 等<sup>[13]</sup>研究结果是一致的。因此,发生 SREs 患者并不能说明预后差。

综上所述,对于 NSCLC 骨转移患者,其临床特征如男性、吸烟史、非腺癌、多发骨转移更可能发生 SREs,在双磷酸盐类药物应用时,对这类患者应提高警惕和早期预防治疗。

## 参考文献

[1] Coleman RE. Skeletal complications of malignancy[J]. *Cancer*,1997,80(8 Suppl):S1588-1594.  
 [2] Delea T, Langer C, McKiernan J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer[J]. *Oncology*,2004,67(5/6):

390-396.

[3] 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.  
 [4] 沈玉萍,韩宝惠,许青,等.非小细胞肺癌骨转移的临床与预后分析[J]. *第二军医大学学报*,2009,30(9):1043-1047.  
 [5] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2006,355(24):2542-2550.  
 [6] Lipton A, Cook R, Brown J, et al. Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*,2013,25(4):217-226.  
 [7] 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.  
 [8] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group[J]. *J Clin Oncol*,2003,21(16):3150-3157.  
 [9] 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]. *J Thorac Oncol*,2009,4(10):1280-1288.  
 [10] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies [J]. *Cancer Treat Rev*,2001,27(3):165-176.  
 [11] Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, et al. Efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer with bone metastases [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,2013,71(6):1493-1498.  
 [12] 王智煜,杨晨,高云潮,等.骨转换标志物在非小细胞肺癌骨转移临床应用中价值的研究[J]. *中国癌症杂志*,2010,20(3):202-206.  
 [13] 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.

(收稿日期:2015-07-10 修回日期:2015-08-26)

(上接第 4503 页)

[8] Torricelli FC, De S, Hinck B, et al. Flexible ureteroscopy with a ureteral access sheath: when to stent[J]. *Urology*,2014,83(2):278-281.  
 [9] Hyams ES, Monga M, Pearle MS, et al. A prospective, multi-institutional study of flexible ureteroscopy for proximal ureteral stones smaller than 2 cm[J]. *J Urol*,2015,193(1):165-169.  
 [10] Mogilevkin Y, Sofer M, Margel D, et al. Predicting an effective ureteral access sheath insertion: a bicenter pro-

spective study[J]. *J Endourol*,2014,28(12):1414-1417.

[11] Al-Qahtani SM, Letendre J, Thomas A, et al. Which ureteral access sheath is compatible with your flexible ureteroscope[J]. *J Endourol*,2014,28(3):286-290.  
 [12] Traxer O, Thomas A. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery[J]. *J Urol*,2013,189(2):580-584.

(收稿日期:2015-07-06 修回日期:2015-09-09)