

文章编号 1006-8147(2022)01-0027-08

论 著

非小细胞肺癌 M1 期患者的危险、预后因素和转移特征： 一项基于 SEER 数据库的研究

陈婧¹, 英硕², 李冠华¹, 赵晓赞¹, 张力¹

(天津市胸科医院 1.呼吸与危重症医学科;2.心血管内科,天津 300222)

摘要 目的:探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者处于 M1 期的危险和预后因素。方法:从 Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)数据库中筛选 1975—2016 年 NSCLC 患者的诊治和生存信息。采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析危险因素,采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型来估计总生存期的预测因素。结果:共纳入 26 497 例 NSCLC 患者。多因素 Logistic 回归分析显示,分级(Ⅲ~Ⅳ)[均 $P < 0.001$, OR [95% 置信区间(CI)]分别为 2.479 (2.199~2.795)和 3.029 (2.498~3.674)、T 分期(2~4)[均 $P < 0.001$, OR (95%CI)分别为 1.772 (1.553~2.021)、3.768 (3.294~4.310)和 7.253 (6.295~8.356)、N 分期(1~3)[均 $P < 0.001$, OR (95%CI)分别为 1.563 (1.387~1.760)、3.795 (3.490~4.127)和 9.324 (8.108~10.723)、双侧分布 [$P < 0.001$, OR (95%CI)为 15.458 (3.954~60.438)]、肿瘤直径(≥ 4 cm)[$P = 0.019$ 和 $P = 0.009$, OR (95%CI)分别为 1.433 (1.061~1.936)和 1.471 (1.100~1.968)]是 NSCLC 患者处于 M1 期的独立危险因素。多因素 Cox 回归分析显示,分级(Ⅱ~Ⅳ)[均 $P < 0.001$, HR (95%CI)分别为 1.536 (1.342~1.758)、2.250 (1.983~2.552)和 2.444 (2.073~2.883)、N 分期(1~3)[均 $P < 0.001$, HR (95%CI)分别为 1.229 (1.104~1.370)、1.312 (1.220~1.411)和 1.403 (1.280~1.538)]和肿瘤直径(≥ 5 cm)[$P = 0.009$, HR (95%CI)为 1.526 (1.109~2.099)]是此类患者总生存期缩短的独立预测因素。结论:更高的分级、T 分期、N 分期,双侧分布、更大的肿瘤直径是 NSCLC 患者处于 M1 期的独立危险因素。更高的分级、N 期和更大的肿瘤直径是此类患者预后较差的独立预测因素。

关键词 非小细胞肺癌;远处转移;总生存期;转移

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

The risk, prognostic factors and metastatic features for patients with M1 stage of non-small cell lung cancer: a SEER-based study

CHEN Qiang¹, YING Shuo², LI Guan-hua¹, ZHAO Xiao-yun¹, ZHANG Li¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

Abstract Objective: To investigate the risk and prognostic factors for patients with M1 stage of non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: The diagnosis, treatment and survival information of patients with NSCLC from 1975 to 2016 were filtered from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. The risk factors were examined by univariate and multivariate Logistic regression analysis. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were conducted to estimate the prognostic factors of overall survival (OS). **Results:** A total of 26 497 patients with NSCLC were enrolled from SEER database. In the multivariate Logistic regression analysis, grade (Ⅲ-Ⅳ) [all $P < 0.001$, OR [95% confidence interval (CI)] 2.479 (2.199-2.795) and 3.029 (2.498-3.674), respectively], T stage (2-4) [all $P < 0.001$, OR (95%CI) 1.772 (1.553-2.021), 3.768 (3.294-4.310) and 7.253 (6.295-8.356), respectively], N stage (1-3) [all $P < 0.001$, OR (95%CI) 1.563 (1.387-1.760), 3.795 (3.490-4.127) and 9.324 (8.108-10.723), respectively], bilaterality [$P < 0.001$, OR (95%CI) 15.458 (3.954-60.438)] and tumor size (≥ 4 cm) [$P = 0.019$ and 0.009, OR (95%CI) 1.433 (1.061-1.936) and 1.471 (1.100-1.968), respectively] were independent risk factors for M1 stage of NSCLC. Multivariate Cox regression analysis revealed that grade (Ⅱ-Ⅳ) [all $P < 0.001$, HR (95%CI) 1.536 (1.342-1.758), 2.250 (1.983-2.552) and 2.444 (2.073-2.883), respectively], N stage (1-3) [all $P < 0.001$, HR (95%CI) 1.229 (1.104-1.370), 1.312 (1.220-1.411) and 1.403 (1.280-1.538)] and tumor size (≥ 5 cm) [$P = 0.009$, HR (95%CI) 1.526 (1.109-2.099)] were independent prognostic factors of shortened overall survival for these patients. **Conclusion:** Higher grade, T stage, N stage, bilaterality, and larger tumor size are independent risk factors for M1 stage of NSCLC. Higher grade, N stage and larger tumor size are identified as independent prognostic factors of poor prognosis for these patients.

Key words non-small cell lung cancer; distant metastasis; overall survival; metastasis

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,每年有近 200 万人死于此病。非小细胞肺癌(NSCLC)约占

作者简介 陈婧(1988-),女,主治医师,硕士,研究方向:呼吸系统疾病;通信作者:张力, E-mail: zzzzbear@163.com。

肺癌的 80%^[1]。因早期无症状,约 65% 的 NSCLC 患者在确诊时已出现局部进展或转移^[2]。骨、脑、肝、肺是 NSCLC 最常见的转移器官,有报道最高转移率分别可达 39%、30%、24%、80%^[3]。考虑到 NSCLC 患者转

移和死亡的高风险,如人们能准确估计其相关危险因素、预后标志物和转移特征,通过早期干预可能会改善此类患者临床结局。遗憾的是,由于研究和样本量有限,这些因素和转移特征没有足够的循证证据支持。在本项研究中,通过对Surveillance, Epidemiology and End Results(SEER)数据库的大样本数据挖掘,筛选1975—2016年NSCLC患者诊治和生存信息,以确定M1期患者的危险、预后因素和转移特征。

1 资料与方法

1.1 数据库 在本项研究中,所有病例都来自于SEER数据库(SEER.cancer.gov),这是一个公开的癌症数据库,覆盖约34.6%的美国人口。使用SEER*Stat 8.3.6版本下载1975—2016年数据用于分析总体情况。

1.2 数据收集 骨、脑、肝、肺的转移信息是2010年开始记录的。从这个数据库中提取以下变量:确诊时的年龄、种族、性别、分级、原发部位、侧别、American Joint Committee on Cancer(AJCC)分期、T分期、N分期、M分期、肿瘤直径、手术、放疗、化疗、转移模式(骨、脑、肝、肺)、生存时间等。排除未知或空白数据。

1.3 统计学处理 使用 χ^2 检验比较不同的分类变量,并确定这些基线特征之间的相关性。采用单因素Logistic回归分析对远处转移的影响因素进行初步评价。随后进行多因素Logistic回归分析,验证危险因素。采用单变量和多变量Cox比例风险回归模型,确定影响总生存期(OS)的预测因素。回归模型均计算95%置信区间(CI)。Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验用于比较不同转移模式间的OS。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计分析均采用SPSS统计软件24.0版本(IBM公司 Armonk, NY, US)。

2 结果

2.1 患者资料 本研究共纳入26 497例NSCLC患者,其中男性12 639例(47.70%),女性13 858例(52.30%)。患者根据年龄(< 35 岁,35~49岁,50~64岁,65~79岁和 ≥ 80 岁),种族(白种人、黑种人和其他种族),性别(男性和女性),分级(I~IV),原发部位(主支气管、上、中、下叶),肿瘤位于肺组织位置(单侧、两侧),分级(I~IV),T期(1~4),N期(0~3),M期(0~1),肿瘤直径(< 1 cm,1~2 cm,2~3 cm,3~4 cm,4~5 cm和 ≥ 5 cm),手术(有或无),放疗(有或无),化疗(有或无)分组。

2.2 远处转移部位 骨、脑、肝、肺是常见的远处转移部位。确诊时共发现骨转移1 773例(6.69%),脑转移1 471例(5.55%),肝转移838例(3.16%),肺转移1 737例(6.56%)。表1显示了NSCLC患者的

临床基线特征和4个转移部位。

2.2.1 骨转移 骨转移多见于年龄35~49岁、男性、Ⅲ级、原发部位为主支气管、T4期、N3期、肿瘤直径 ≥ 5 cm、无手术、放疗和化疗(P 均 < 0.001)的患者。

2.2.2 脑转移 年龄35~49岁、黑种人、男性、Ⅳ级、原发部位为主支气管、T4期、N3期、肿瘤直径 ≥ 5 cm、无手术、放疗、化疗(均 $P < 0.001$)治疗和双侧性($P = 0.022$)是脑转移的相关因素。

2.2.3 肝转移 男性、Ⅳ级、原发部位主支气管、T4期、N3期、肿瘤直径 ≥ 5 cm、无手术、放疗、化疗(均 $P < 0.001$)、双侧性($P = 0.022$)的患者肝转移发生率较高。

2.2.4 肺转移 肺转移多见于黑种人、男性、Ⅲ级、原发部位主支气管、双侧、T4期、N3期、肿瘤直径 ≥ 5 cm、无手术、放疗、化疗(均 $P < 0.001$)、年龄35~49岁($P = 0.015$)。

2.2.5 转移模式 5 453例M1期患者中,近1/4(24.28%)出现一个以上的转移部位。单一部位转移(10.46%)是最常见的转移方式,其中孤立性肺转移所占比例最高(3.49%),肝转移最少(0.91%)。两个转移部位以骨+肺最常见(1.03%)。3个转移部位以骨+肝+肺为主(0.38%)。4处转移54例(0.20%)。余1 355例患者伴有其他部位转移。

2.3 NSCLC患者远处转移的危险因素 采用Logistic回归分析明确远处转移的危险因素。在校正所有因素后,多因素Logistic回归分析中,较高的分级(Ⅲ~Ⅳ)(P 均 < 0.001)、T分期(2~4)(均 $P < 0.000 1$)、N分期(1~3)(均 $P < 0.000 1$)、双侧性($P < 0.001$)和较大的肿瘤直径(≥ 4 cm)(分别为 $P = 0.019$ 和 $P = 0.009$)是NSCLC远处转移的独立危险因素,见表2。

2.4 生存期 末次随访累计死亡12 912例(48.73%)。无远处转移患者的中位OS为69个月,有远处转移患者的中位OS为6个月($P < 0.001$)。孤立性肺转移患者中位OS最长(10个月)。两种转移组合间无显著差异($P = 0.424$)。骨+脑+肺(3个月)和骨+肝+肺(3个月)的中位OS较其他组合长($P = 0.025$)。4个转移部位的患者中位OS最短(2个月)。其他部位、单一转移部位、2处转移部位、3处转移部位、4处转移的中位OS分别为7个月、6个月、4个月、3个月、2个月($P < 0.001$),见表2。

无远处转移患者1、3、5年OS率分别为83.18%、68.07%、62.88%。而远处转移患者1、3、5年OS率分别为29.38%、14.01%、11.90%(P 均 < 0.001)。孤立性肺转移患者1、3、5年OS率最高(分别为44.97%、26.05%、22.16%)。其他部位1、3、5年OS率次之(分

表 1 NSCLC 患者临床基线特征和转移部位[n=26 497,n(%)]

Tab 1 Clinical baseline characteristics and metastasis sites for with patients [n=26 497,n(%)]

特征	骨转移		脑转移		肝转移		肺转移	
	否	是	否	是	否	是	否	是
年龄(岁)	P<0.001		P<0.001		P=0.076		P=0.015	
<35	178(98.34)	3(1.66)	179(98.90)	2(1.10)	180(99.45)	1(0.54)	172(95.03)	9(4.97)
35~49	975(91.04)	96(8.96)	969(90.48)	102(9.52)	1 031(96.27)	40(3.73)	987(92.16)	84(7.84)
50~64	6 906(92.69)	545(7.31)	6 872 (92.23)	579(7.77)	7 193(96.54)	258(3.46)	6 970(93.54)	481(6.46)
65~79	13 032(93.92)	844(6.08)	13 221(95.28)	655(4.72)	13 458(96.99)	418(3.01)	13 009(93.75)	867(6.25)
≥80	3 633(92.73)	285(7.27)	3 785(96.61)	133(3.39)	3 797(96.91)	121(3.09)	3 622(92.45)	296(7.55)
种族	P=0.132		P<0.001		P=0.837		P=0.001	
白种人	20 548(93.45)	1 441(6.55)	20 840(94.77)	1 149(5.23)	21 299(96.86)	690(3.14)	20 601(93.69)	1 388(6.31)
黑种人	2 429(92.53)	196(7.47)	2 434(92.72)	191(7.28)	2 537(96.65)	88(3.35)	2 412(91.89)	213(8.11)
其他种族	1 747(92.78)	136(7.22)	1 752(93.04)	131(6.96)	1 823(96.81)	60(3.19)	1 747(92.78)	136(7.22)
性别	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
男性	11 599(91.77)	1 040(8.23)	11 836(93.65)	803(6.35)	12 142(96.07)	497(3.93)	11 713(92.67)	926(7.33)
女性	13 125(94.71)	733(5.29)	13 190(95.18)	668(4.82)	13 517(97.54)	341(2.46)	13 047(94.15)	811(5.85)
分级	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
I	6 161(98.47)	96(1.53)	6 206(99.18)	51(0.82)	6 222(99.44)	35(0.56)	6 047(96.64)	210(3.36)
II	8 460(96.32)	323(3.68)	8 556(97.42)	227(2.58)	8 666(98.67)	117(1.33)	8 407(95.72)	376(4.28)
III	9 323(88.09)	1 261(11.91)	9 487(89.64)	1 097(10.36)	9 953(94.04)	631(5.96)	9 509(89.84)	1 075(10.16)
IV	780(89.35)	93(10.65)	777(89.00)	96(11.00)	818(93.70)	55(6.30)	797(91.29)	76(8.71)
原发部位	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
主支气管	466(83.36)	93(16.64)	498(89.09)	61(10.91)	520(93.02)	39(6.98)	481(86.05)	78(13.95)
上叶	14 021(93.14)	1 033(6.86)	14 156(94.03)	898(5.97)	14 569(96.78)	485(3.22)	14 055(93.36)	999(6.64)
中叶	1 555(94.59)	89(5.41)	1 575(95.80)	69(4.20)	1 605(97.63)	39(2.37)	1 554(94.53)	90(5.47)
下叶	8 682(93.96)	558(6.04)	8 797(95.21)	443(4.79)	8 965(97.02)	275(2.98)	8 670(93.83)	570(6.17)
侧位	P=0.062		P=0.022		P<0.001		P<0.001	
单侧	24 703(93.32)	1 769(6.68)	25 005(94.46)	1 467(5.54)	25 638(96.85)	834(3.15)	24 754(93.51)	1 718(6.49)
双侧	21(84.00)	4(16.00)	21(84.00)	4(16.00)	21(84.00)	4(16.00)	6(24.00)	19(76.00)
AJCC 分期	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
I	12 522(100)	0(0)	12 522(100)	0(0)	12 522(100)	0(0)	12 522(100)	0(0)
II	4 082(100)	0(0)	4 082(100)	0(0)	4 082(100)	0(0)	4 082(100)	0(0)
III	4 440(100)	0(0)	4 440(100)	0(0)	4 440(100)	0(0)	4 440(100)	0(0)
IV	3 680(67.49)	1 773(32.51)	3 982(73.02)	1 471(26.98)	4 615(84.63)	838(15.37)	3 716(68.15)	1 737(31.85)
T 分期	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
T1	9 833(98.20)	180(1.80)	9 858(98.45)	155(1.55)	9 941(99.28)	72(0.72)	9 933(99.20)	80(0.80)
T2	8 079(94.14)	503(5.86)	8 102(94.41)	480(5.59)	8 336(97.13)	246(2.87)	8 370(97.53)	212(2.47)
T3	4 252(89.61)	493(10.39)	4 328(91.21)	417(8.79)	4 498(94.79)	247(5.21)	4 192(88.35)	553(11.65)
T4	2 560(81.09)	597(18.91)	2 738(86.73)	419(13.27)	2 884(91.35)	273(8.65)	2 265(71.75)	892(28.25)
N 分期	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
N0	17 074(97.72)	399(2.28)	17 083(97.77)	390(2.23)	17 299(99.00)	174(1.00)	16 974(97.14)	499(2.86)
N1	2 254(92.76)	176(7.24)	2 267(93.29)	163(6.71)	2 346(96.54)	84(3.46)	2 290(94.24)	140(5.76)
N2	4 425(83.89)	850(16.11)	4 578(86.79)	697(13.21)	4 858(92.09)	417(7.91)	4 534(85.95)	741(14.05)
N3	971(73.62)	348(26.38)	1 098(83.24)	221(16.76)	1 156(87.64)	163(12.36)	962(72.93)	357(27.07)
肿瘤直径(cm)	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
< 1.0	898(98.68)	12(1.32)	900(98.90)	10(1.10)	905(99.45)	5(0.55)	881(96.81)	29(3.19)
1.0~1.9	6 183(98.21)	113(1.79)	6 215(98.71)	81(1.29)	6 252(99.30)	44(0.70)	6 159(97.82)	137(2.18)
2.0~2.9	5 752(96.16)	230(3.84)	5 807(97.07)	175(2.93)	5 876(98.23)	106(1.77)	5 757(96.24)	225(3.76)
3.0~3.9	3 648(92.64)	290(7.36)	3 720(94.46)	218(5.54)	3 806(96.65)	132(3.35)	3 708(94.16)	230(5.84)
4.0~4.9	2 525(90.11)	277(9.89)	2 574(91.86)	228(8.14)	2 672(95.36)	130(4.64)	2 539(90.61)	263(9.39)
≥5	5 718(87.05)	851(12.95)	5 810(88.45)	759(11.55)	6 148(93.59)	421(6.41)	5 716(87.01)	853(12.99)
手术	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
无	7 661(82.11)	1 669(17.89)	8 019(85.95)	1 311(14.05)	8 536(91.49)	794(8.51)	7 802(83.62)	1 528(16.38)
有	17 063(99.39)	104(0.61)	17 007(99.07)	160(0.93)	17 123(99.74)	44(0.26)	16 958(98.78)	209(1.22)
放疗	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
无	18 939(96.10)	769(3.90)	19 397(98.42)	311(1.58)	19 222(97.53)	486(2.47)	18 633(94.55)	1 075(5.45)
有	5 785(85.21)	1 004(14.79)	5 629(82.91)	1 160(17.09)	6 437(94.82)	352(5.18)	6 127(90.25)	662(9.75)
化疗	P<0.001		P<0.001		P<0.001		P<0.001	
无	17 263(95.70)	775(4.30)	17 355(96.21)	683(3.79)	17 636(97.77)	402(2.23)	17 220(95.47)	818(4.53)
有	7 461(88.20)	998(11.80)	7 671(90.68)	788(9.32)	8 023(94.85)	436(5.15)	7 540(89.14)	919(10.86)

注: NSCLC: 非小细胞肺癌

表 2 NSCLC 患者远处转移的危险因素($n=26\ 497$)Tab 2 Risk factors for distant metastasis of NSCLC patients($n=26\ 497$)

特征	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄(岁)				
<35	参考		参考	
35~49	2.977(1.795~4.939)	<0.001	1.651(0.916~2.975)	0.096
50~64	2.693(1.650~4.395)	<0.001	1.314(0.744~2.319)	0.347
65~79	2.076(1.274~3.384)	0.003	1.224(0.695~2.158)	0.484
≥80	2.600(1.589~4.255)	<0.001	1.438(0.812~2.547)	0.213
种族				
白种人	参考		参考	
黑种人	1.470(1.339~1.612)	<0.001	1.075(0.959~1.204)	0.214
其他种族	1.089(0.970~1.222)	0.149	0.990(0.860~1.139)	0.884
性别				
男性	参考		参考	
女性	0.685(0.645~0.727)	<0.001	0.972(0.904~1.045)	0.446
分级				
I	参考		参考	
II	1.760(1.567~1.976)	<0.001	1.096(0.963~1.246)	0.164
III	6.807(6.133~7.555)	<0.001	2.479(2.199~2.795)	<0.001
IV	7.918(6.698~9.360)	<0.001	3.029(2.498~3.674)	<0.001
原发部位				
主支气管	参考		参考	
上叶	0.350(0.295~0.415)	<0.001	0.859(0.697~1.060)	0.157
中叶	0.234(0.189~0.290)	<0.001	0.863(0.665~1.118)	0.265
下叶	0.294(0.247~0.351)	<0.001	0.963(0.777~1.194)	0.734
侧位				
单侧	参考		参考	
双侧	28.411(8.501~94.957)	<0.001	15.458(3.954~60.438)	<0.001
T 分期				
T1	参考		参考	
T2	3.791(3.417~4.206)	<0.001	1.772(1.553~2.021)	<0.001
T3	9.355(8.413~10.402)	<0.001	3.768(3.294~4.310)	<0.001
T4	23.750(21.226~26.575)	<0.001	7.253(6.295~8.356)	<0.001
N 分期				
N0	参考		参考	
N1	2.642(2.367~2.950)	<0.001	1.563(1.387~1.760)	<0.001
N2	8.265(7.672~8.905)	<0.001	3.795(3.490~4.127)	<0.001
N3	22.175(19.516~25.196)	<0.001	9.324(8.108~10.723)	<0.001
肿瘤直径(cm)				
<1.0	参考		参考	
1.0~1.9	0.875(0.667~1.148)	0.335	0.766(0.569~1.030)	0.078
2.0~2.9	1.776(1.364~2.313)	<0.001	1.166(0.873~1.559)	0.298
3.0~3.9	3.382(2.598~4.403)	<0.001	1.305(0.970~1.756)	0.078
4.0~4.9	5.068(3.887~6.609)	<0.001	1.433(1.061~1.936)	0.019
≥5	8.919(6.898~11.533)	<0.001	1.471(1.100~1.968)	0.009

注: NSCLC: 非小细胞肺癌

别为 35.21%、17.16%、14.20%)。4 个转移部位的 1、3、5 年 OS 率最低(分别为 7.41%、0、0)。表 3 列出了不同转移模式的 NSCLC 患者的 1 年、3 年、5 年 OS 率。

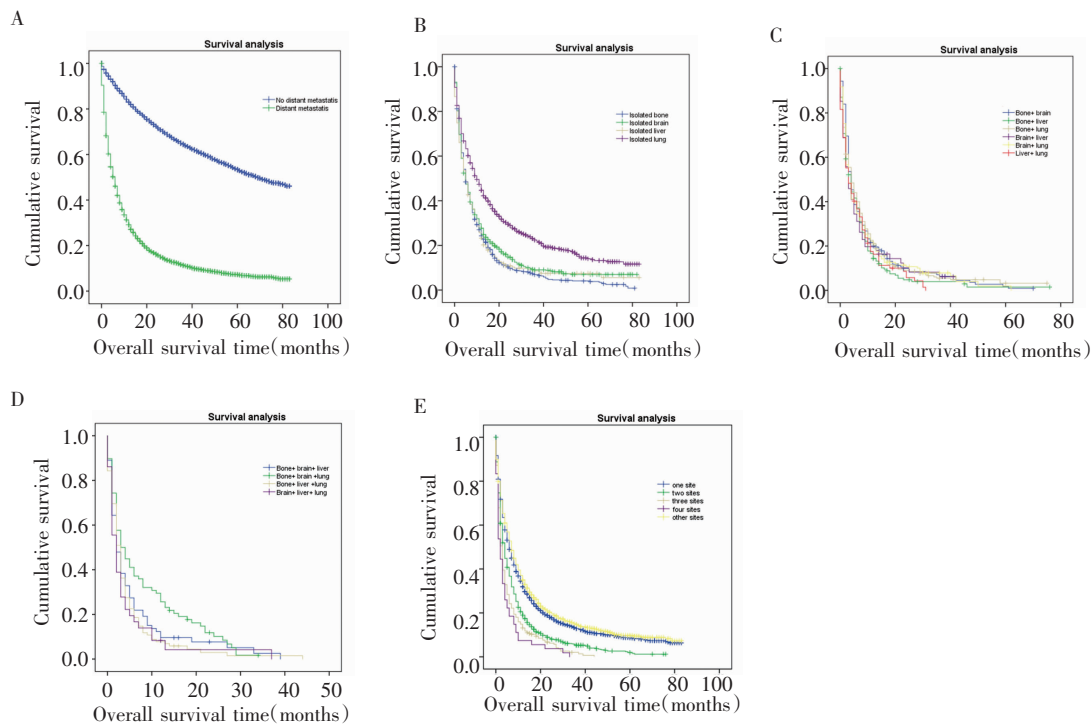
Kaplan-Meier 图可以直观反映生存时间的差异。总体而言,有远处转移的 NSCLC 患者 OS 较无远处转移的患者更短($P<0.001$)。对于一个转移部位来说,

表 3 不同转移部位的 OS 率($n=26\,497$, %)Tab 3 The OS rates of different metastatic sites($n=26\,497$, %)

转移性	1 年 OS 率	<i>P</i>	3 年 OS 率	<i>P</i>	5 年 OS 率	<i>P</i>
没有远处转移	83.18	<0.001	68.07	<0.001	62.88	<0.001
远处转移	29.38		14.01		11.90	
一个部位						
孤立骨	24.79	<0.001	10.18	<0.001	8.59	<0.001
孤立脑	27.78		11.87		10.86	
孤立肝	23.43		10.46		9.62	
孤立肺	44.97		26.05		22.16	
两个部位						
骨+脑	20.10	0.744	8.76	0.703	6.19	0.869
骨+肝	15.68		7.03		5.95	
骨+肺	21.32		7.72		6.99	
脑+肝	19.67		8.20		8.20	
脑+肺	20.33		8.79		6.59	
肝+肺	17.24		3.45		3.45	
3 个部位						
骨+脑+肝	9.59	0.002	5.48	0.824	0	
骨+脑+肺	25.64		5.13		0	
骨+肝+肺	7.84		2.94		0	
脑+肝+肺	8.33		5.56		0	
4 个部位						
骨+脑+肝+肺	7.41		0		0	
其他部位	35.21		17.16		14.20	

Kaplan-Meier 图显示肺转移患者的 OS 最长($P<0.001$)。在两个转移部位的模式中,所有组合之间 OS 没有显著差异($P=0.424$)。骨+脑+肺转移的患者在 3 个转移

部位中 OS 较长($P=0.025$),有趣的是,在所有转移部位中,其他部位转移患者 OS 最长,而具有 4 个部位转移的患者 OS 最短($P<0.001$)。OS 的生存曲线如图 1 所示。



注:A:有或无远处转移患者的 OS($P<0.001$);B:1 个转移部位患者的 OS($P<0.001$);C:2 个转移部位患者的 OS($P=0.424$);D:3 个转移部位患者的 OS($P=0.025$);E:所有转移模式患者的 OS($P<0.001$)

图 1 不同转移特征患者间 OS 差异的 Kaplan-Meier 曲线

Fig 1 Kaplan-Meier curve of OS among different metastatic features in patients

2.5 影响 NSCLC 伴远处转移患者 OS 的预测因素 通过多因素 Cox 回归分析,在校正所有变量后,发现更高的分级(Ⅱ~Ⅳ)($P<0.001$),所有 N 期(1~3)($P<0.001$)和较大的肿瘤直径(≥ 5 cm)($P=0.009$)是

M1 期的 NSCLC 患者 OS 较差的独立预测因素,而其他种族(美国印第安人、亚洲人和太平洋岛民)、女性、肺上叶、手术、放疗和化疗与 OS 更好相关。OS 的 Cox 回归分析细节见表 4。

表 4 M1 期 NSCLC 患者 OS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

Tab 4 Univariate and multivariate Cox regression analysis of OS in NSCLC patients with M1 stage

特征	单变量 Cox 回归		多变量 Cox 回归	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(岁)				
<35	参考		参考	
35~49	2.119(1.087~4.129)	0.027	1.188(0.608~2.321)	0.614
50~64	2.645(1.374~5.095)	0.004	1.389(0.719~2.681)	0.328
65~79	2.931(1.523~5.641)	0.001	1.448(0.750~2.795)	0.270
≥ 80	3.678(1.906~7.096)	<0.001	1.570(0.811~3.039)	0.181
种族				
白种人	参考		参考	
黑种人	0.999(0.918~1.087)	0.981	0.927(0.851~1.010)	0.082
其他人种	0.768(0.685~0.861)	<0.001	0.745(0.664~0.836)	<0.001
性别				
男性	参考		参考	
女性	0.746(0.704~0.790)	<0.001	0.837(0.789~0.887)	<0.001
分级				
I	参考		参考	
II	1.607(1.407~1.836)	<0.001	1.536(1.342~1.758)	<0.001
III	2.661(2.359~3.003)	<0.001	2.250(1.983~2.552)	<0.001
IV	2.876(2.447~3.379)	<0.001	2.444(2.073~2.883)	<0.001
原发部位				
主支气管	参考		参考	
上叶	0.818(0.714~0.936)	0.004	0.868(0.757~0.995)	0.042
中叶	0.712(0.591~0.859)	<0.001	0.859(0.712~1.036)	0.112
下叶	0.799(0.695~0.919)	0.002	0.919(0.798~1.059)	0.242
侧位				
单侧	参考		参考	
双侧	0.883(0.556~1.402)	0.597	1.001(0.629~1.593)	0.997
T 分期				
T1	参考		参考	
T2	1.318(1.182~1.468)	<0.001	0.996(0.875~1.133)	0.947
T3	1.328(1.192~1.478)	<0.001	1.049(0.925~1.189)	0.459
T4	1.361(1.224~1.513)	<0.001	1.029(0.909~1.165)	0.651
N 分期				
N0	参考		参考	
N1	1.267(1.138~1.409)	<0.001	1.229(1.104~1.370)	<0.001
N2	1.507(1.406~1.614)	<0.001	1.312(1.220~1.411)	<0.001
N3	1.570(1.439~1.712)	<0.001	1.403(1.280~1.538)	<0.001
肿瘤直径(cm)				
<1.0	参考		参考	
1.0~1.9	1.285(0.923~1.789)	0.138	0.905(0.648~1.263)	0.556
2.0~2.9	1.700(1.234~2.341)	0.001	1.144(0.828~1.583)	0.415
3.0~3.9	1.927(1.401~2.651)	<0.001	1.214(0.878~1.679)	0.240
4.0~4.9	2.234(1.624~3.073)	<0.001	1.298(0.938~1.796)	0.115
≥ 5	2.691(1.968~3.680)	<0.001	1.526(1.109~2.099)	0.009
手术				
无	参考		参考	
有	0.370(0.335~0.408)	<0.001	0.446(0.401~0.495)	<0.001
放疗				
无	参考		参考	
有	1.042(0.984~1.102)	0.159	0.928(0.875~0.985)	0.013
化疗				
无	参考		参考	
有	0.564(0.533~0.597)	<0.001	0.459(0.432~0.488)	<0.001

3 讨论

既往很少有大规模的临床研究系统性地描述 M1 期 NSCLC 患者的危险、预后因素和转移特征。因此,笔者从 SEER 数据库中提取大量病例数据进行回顾性分析。骨、脑、肝、肺是最常见的远处转移部位。本研究中 NSCLC 患者远处转移的发生率较其他研究低,主要是因为笔者选取的样本中 M1 期患者的比例较低^[4]。笔者还发现发生率最高的转移模式是一个部位,其中肺是最常见的受累器官。这一现象部分可以通过肺内转移定义的明确和诊断技术的改进来解释^[5]。在两个转移部位中,骨+肺所占比例最大。在 3 个转移部位中,骨+肝+肺比其他组合更常见。4 个转移部位的患者占比最少。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,较高的分级(Ⅲ~Ⅳ)、T 分期(2~4)、N 分期(1~3)、双侧分布、较大的肿瘤直径(≥ 4 cm)是 NSCLC 远处转移的独立危险因素。最近的一项研究显示,年龄 <70 岁、腺癌或大细胞肺癌、肿瘤直径 > 3 cm、肿瘤分级 \geq Ⅱ、N 期(1~3)与脑转移相关。不同肿瘤浸润部位对远处转移也有影响。Shimada 等^[6]研究表明,伴瘤外血管侵犯的 NSCLC 患者远处转移率高于瘤内血管侵犯患者。Tian 等^[7]研究表明,脏层胸膜浸润与远处转移率的增加密切相关。此外,肋间肌或肋骨被侵犯促进远处转移,可能是由于血供丰富所致^[8]。NSCLC 也可通过淋巴结进行远处转移^[9]。在本研究中,笔者发现原发双侧 NSCLC 是远处转移的一个危险因素。1975 年,同时多原发肺癌(synchronous multiple primary lung cancer, sMPLC)和异时多原发肺癌(metachronous multiple primary lung cancer, mM-PLC)由 Martini 和 Melamed^[10]首先提出。随着计算机断层扫描和组织病理学技术的快速发展,越来越多的患者被诊断为 MPLC。但目前的 TNM 分期系统并没有应用于 MPLC,因此治疗方案存在争议。

在本研究中,笔者发现无转移患者的中位 OS 和 OS 率明显优于转移患者。M1 期患者中位 OS 和 OS 率与转移部位数呈负相关。这些特征与其他肿瘤相似^[11]。值得注意的是,孤立性肺转移的患者预后比其他转移部位要好得多。1995 年, Hellman 和 Weichselbaum 提出了“寡转移”(oligometastasis)的概念,即对某些肿瘤而言,只有一个或有限数量的转移器官。局部治疗寡转移部位可获得长期生存^[12]。

在本研究中,更高的分级、N 期和更大的肿瘤直径是 M1 期 NSCLC 患者 OS 较差的独立预测因素。而其他种族、女性、肺上叶、手术、放疗和化疗与更

好的 OS 相关。分级对 NSCLC 患者的生存预测价值较差。与高分化型相比,未分化型、低分化型和中分化型的死亡风险均增加^[13]。此外,肿瘤直径大、肿瘤分级高和淋巴转移与不良 OS 相关^[14]。一项大型队列研究表明,男性 NSCLC 患者预后较女性差。这一现象是由许多因素造成的,如女性年龄较轻、吸烟较少、身体状况较好、表皮生长因子受体(EGFR)阳性的情况较多等^[15],但另有研究却发现某些因子(如活化 T 细胞核转录因子 2)在女性及非吸烟 NSCLC 患者中高表达^[16]。一项与 NSCLC 患者的种族和预后差异相关的研究指出,种族是 OS 的独立预后因素。与白种人患者^[17]相比,亚洲患者发生 EGFR 突变更常见、吸烟者更少、免疫治疗后生存改善更明显。而在本研究中,白种人和黑种人患者的 OS 没有差异。但一项研究分析,考虑到社会经济地位^[18],黑种人患者的生存率比白人患者低。值得注意的是,一项纳入了 10 项研究的荟萃分析表明,位于肺上叶的 NSCLC 患者的 5 年生存率高于其他叶患者。这一特点可以用以下几个原因解释。首先,下叶肿瘤的准确分期难以确定。其次,下叶肿瘤更容易侵袭扩散到附近的组织^[19]。对于伴有远处转移的 NSCLC,治疗是最值得关注的。本研究认为手术、放疗、化疗可改善 M1 期患者的预后。笔者知道,这类患者应根据病理模式、分子遗传特征和身体状况,初步给予全身治疗,以期延长生存时间,减缓疾病进展,提高生活质量。联合化疗是^[20]NSCLC 的一线治疗。此外,放射治疗是一种有效的治疗方案^[21]。I、II、III A 期 NSCLC 患者可采用手术治疗^[22]。但对于 IV 期患者是否能从手术中获益仍存在争议。一些研究表明,对于寡转移病灶的患者,通过手术或放射治疗可以改善预后^[23-25]。

本研究入组样本量大,但仍有一定的局限性。(1)这是一项回顾性研究,证据水平低于前瞻性队列研究。(2)统计偏倚可能是由于白种人患者比例高造成的。(3)SEER 数据库没有提供更多的转移部位和更多的信息,如死亡原因、手术、化疗、放疗方案和其他药物。(4)虽然免疫治疗、靶向治疗及程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂等已广泛应用于临床工作中,但 SEER 数据库并未提供相关资料。

综上所述,较高的分级、T 分期、N 分期、双侧性、较大的肿瘤直径(≥ 4 cm)是 NSCLC 远处转移的独立危险因素。更高的分级、N 期和更大的肿瘤直径被确定为 M1 期患者较差 OS 的独立预测因素。

参考文献:

- [1] DEVESA S S, BRAY F, VIZCAINO A P, et al. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(2): 294–299.
- [2] MORGENSZTERN D, NG S H, GAO F, et al. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: a National Cancer Database survey[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(1): 29–33.
- [3] KUCHUK M, KUCHUK I, SABRI E, et al. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(2): 197–202.
- [4] RIIHIMÄKI M, HEMMINKI A, FALLAH M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(1): 78–84.
- [5] OLIARO A, FILOSSO P L, CAVALLO A, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(2): 438–443.
- [6] SHIMADA Y, ISHII G, HISHIDA T, et al. Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(7): 970–975.
- [7] TIAN D, PEI Y, ZHENG Q, et al. Effect of visceral pleural invasion on the prognosis of patients with lymph node negative non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(2): 97–105.
- [8] HANAGIRI T, SHINOHARA S, TAKENAKA M, et al. Clinical characteristics of resected T3 non-small cell lung cancer characterized by parietal pleural invasion or chest wall invasion[J]. *Indian J Surg*, 2014, 76(5): 354–358.
- [9] 黄晓莹. MRI 与 CT 在非小细胞肺癌淋巴结转移诊断中的应用价值比较[J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(6): 542–544.
- [10] MARTINI N, MELAMED M R. Multiple primary lung cancers[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975, 70(4): 606–612.
- [11] YANG D Y, WANG X, YUAN W J, et al. Metastatic pattern and prognosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): a SEER-based analysis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(12): 1654–1662.
- [12] HELLMAN S, WEICHSELBAUM R R. Oligometastases[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1): 8–10.
- [13] YASUKAWA M, SAWABATA N, KAWAGUCHI T, et al. Histological grade: analysis of prognosis of non-small cell lung cancer after complete resection[J]. *In Vivo*, 2018, 32(6): 1505–1512.
- [14] WAQAR S N, SAMSON P P, ROBINSON C G, et al. Non-small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4): e373–e379.
- [15] RADKIEWICZ C, DICKMAN P W, JOHANSSON A L V, et al. Sex and survival in non-small cell lung cancer: a nationwide cohort study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0219206.
- [16] 李晶鑫, 许芳秀, 王玉, 等. NFAT2 在非小细胞肺癌中的表达及预后关联研究[J]. *天津医科大学学报*, 2016, 22(5): 417–420, 433.
- [17] QIAN J, NIE W, LU J, ET AL. Racial differences in characteristics and prognoses between Asian and white patients with nonsmall cell lung cancer receiving atezolizumab: an ancillary analysis of the POPLAR and OAK studies[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(11): 3124–3133.
- [18] TANNENBAUM S L, KORU-SENGUL T, ZHAO W, et al. Survival disparities in non-small cell lung cancer by race, ethnicity, and socioeconomic status[J]. *Cancer J*, 2014, 20(4): 237–245.
- [19] LEE H W, LEE C H, PARK Y S. Location of stage I – III non-small cell lung cancer and survival rate: systematic review and meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(12): 1614–1622.
- [20] RAMALINGAM S, BELANI C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions[J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 1): 5–13.
- [21] AMINI A, YEH N, GASPARI L E, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy: a review[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 210.
- [22] ZAPPA C, SA M. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(3): 288–300.
- [23] JUAN O, POPAT S. Ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(6): 595–606.
- [24] PATCHELL R A, TIBBS P A, REGINE W F, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial[J]. *JAMA*, 1998, 280(17): 1485–1489.
- [25] JOHNSON K K, ROSEN J E, SALAZAR M C, et al. Outcomes of a highly selective surgical approach to oligometastatic lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(4): 1166–1171.

(2021-04-23 收稿)