

# 晚期非小细胞肺癌骨转移的骨相关事件及生存分析

洪原城, 林平冬, 张江灵, 刘甲兴, 黄种杰

(解放军第180医院心肾呼吸科, 福建泉州 362000)

**[摘要]** 目的 研究晚期非小细胞肺癌骨转移的骨相关事件(SRE)及其生存分析。方法 回顾性研究自2002年2月~2006年1月间我院治疗的230例晚期非小细胞肺癌患者, 评价其TNM分期、骨转移的诊断(放射性核素扫描、X线片、MRI、CT及PET-CT检查), 比较肺癌不同分期骨相关事件的发生率及生存时间。结果 在230例晚期非小细胞肺癌患者中发现骨转移70例(30.4%), 其中SRE35例(15.2%); III期患者骨转移发生率14.7%(14/95)低于IV期41.5%(56/135), 有统计学意义( $P < 0.01$ ); 但III期患者骨转移合并SRE发生率与IV期相近, 未见统计学意义( $P > 0.05$ )。无骨转移组患者平均存活时间高于有骨转移组, 未合并SRE组患者存活时间长于合并SRE组, 两组比较差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。结论 在晚期非小细胞肺癌的治疗期间, 临床上应尽早阻止骨相关事件的发生。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 骨转移; 骨相关事件; 生存分析

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)02-0124-03

## Skeletal-related events of skeletal metastases in advanced stage non-small cell lung cancer and survival analysis

HONG Yuan-cheng, LIN Ping-dong, ZHANG Jiang-ling, LIU Jia-xing, HUANG Zhong-jie

(Department of Cardiology, the 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical impact of skeletal-related events (SRE) in advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and to compare differences in the therapeutic outcome between patients with and without skeletal metastases or SRE. **Methods** We retrospectively investigated the charts of all 230 patients with advanced stage NSCLC between February 2002 and January 2006. We assessed their TNM stage, presence of skeletal metastases (on bone scintigraphy, MRI, PET-CT and plain X-ray films), and outcome parameters such as SRE and survival. **Results** A total of 70 patients (30.4%) were found to have skeletal metastases during their clinical course and 35 patients (50%) out of all 70 patients had SRE. Among 135 stage IV patients, a total of 56 (41%) had skeletal metastases, and 25 of these 56 patients (45%) had SRE. The most common SRE were the need for radiotherapy (34.3%) and hypercalcemia (20%). Patients with SRE tended to have worse survival, while no significant difference of survival was observed between patients with and without skeletal metastases. **Conclusion** It seems to be important to prevent SRE during the treatment of advanced stage NSCLC, so further studies evaluating bisphosphonates in combination with chemotherapy are warranted.

**[Key words]** Non-small cell lung cancer; Skeletal-related event; Skeletal metastasis; Survival analysis

骨骼是晚期非小细胞肺癌转移的好发部位, 发生率为30%~40%<sup>[1]</sup>。骨转移可导致病理性骨折、脊髓压迫、恶性高钙血症等并发症及骨骼放射治疗(姑

息性止痛, 治疗或预防病理性骨折和脊髓受压)等, 称为骨相关事件(skeletal-related events, SRE)<sup>[2]</sup>。目前虽然对于晚期肺癌的治疗手段日益多元化, 但

作者简介: 洪原城(1966-), 男, 福建泉州人, 副主任医师, 主要从事肺癌的基础与临床研究。

肺癌合并 SRE 预后极差,严重影响患者的生活质量。现将在我院治疗的 230 例晚期非小细胞肺癌患者中伴骨转移 70 例进行回顾性综合分析,旨在探讨非小细胞肺癌骨转移及合并 SRE 的临床特点、治疗和生存分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2002 年 2 月~2006 年 1 月间我院共治疗的 230 例晚期非小细胞肺癌患者,男 156 例,女 74 例,平均年龄(62±5.8)岁(33~81 岁)。均经病理证实为非小细胞肺癌,其中腺癌 140 例,鳞癌 57 例,腺鳞癌 28 例,大细胞癌 4 例,黏液表皮样癌 1 例。TNM 分期:Ⅲ期 95 例,Ⅳ期 135 例。

1.2 临床诊断 主要以放射性核素扫描(ECT)为主,辅以 X 线摄片、核磁共振(MRI)、CT 扫描及 PET-CT 等检查手段,并需结合临床症状。ECT 检查显示多发性放射性浓聚灶,除外其他骨骼疾病,诊断为骨转移;ECT 检查显示单一放射性浓聚灶,除外其他骨骼疾病,须结合临床症状及其相关检查结果才能诊断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计分析软件包,对计量资料采用 *t* 检验、计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期非小细胞肺癌骨转移发生情况 230 例

晚期非小细胞肺癌患者中发现骨转移 70 例(30.4%),在初次诊断时已发现骨转移 46 例(20.0%)。骨转移部位:脊柱 35 例,肋骨 19 例,髂骨 7 例,骶骨 4 例,颅骨 4 例,肱骨 2 例,肩胛骨 2 例。骨转移患者中出现 SRE 35 例(15.2%),在初次就诊时已出现 SRE 11 例,在治疗期间出现 SRE 24 例;SRE 患者在放疗后合并高钙血症 14 例、脊髓受压 11 例、病理性骨折 5 例。

2.2 晚期非小细胞肺癌骨转移事件发生率比较 Ⅲ期 95 例患者中,在治疗期间发展为骨转移 14 例(14.7%);其中出现 SRE 10 例(10.5%)。Ⅳ期患者 135 例中,出现骨转移 56 例(41.5%),其中 46 例(34.1%)在初次就诊时已发现骨转移;出现 SRE 的患者 25 例(18.5%),其中 11 例在初次就诊时已出现 SRE。Ⅲ期患者骨转移发生率低于Ⅳ期,有统计学意义( $\chi^2=17.596, P<0.01$ );Ⅲ期患者骨转移合并 SRE 发生率与Ⅳ期相近,未见统计学意义( $\chi^2=2.232, P>0.05$ )。

2.3 晚期非小细胞肺癌有无骨转移之生存时间比较 无骨转移组平均存活时间高于有骨转移组,两组比较差异有统计学意义(见表 1)。在骨转移者中,未合并 SRE 组患者存活时间高于合并 SRE 组,两组比较差异有统计学意义(见表 2)。SRE 患者距首次出现 SRE 的平均生存时间为 159 天,其中Ⅲ期患者为 186.6 天,Ⅳ期为 138 天,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

表 1 晚期非小细胞肺癌有无骨转移之生存时间比较( $\bar{x}\pm s$ ,天)

骨转移	例数	Ⅲ期	Ⅳ期	平均生存天数
有	70	259±34.98	225±37.21 <sup>☆</sup>	232±39.08
无	160	314±9.80 <sup>▲</sup>	268±17.2 <sup>★▲</sup>	291±26.94 <sup>▲</sup>

注:有无骨转移组间比较,▲ $P<0.01$ ;Ⅲ、Ⅳ期组间比较,☆ $P<0.05$ ,★ $P<0.01$

表 2 晚期非小细胞肺癌骨转移有无合并 SRE 之生存时间比较( $\bar{x}\pm s$ ,天)

骨转移合并 SRE	例数	Ⅲ期	Ⅳ期	平均生存天数
有	35	240±24.98	187±26.32 <sup>★</sup>	202±23.08
无	35	306±10.30 <sup>▲</sup>	255±18.12 <sup>☆▲</sup>	258±17.18 <sup>▲</sup>

注:骨转移有无合并 SRE 组间比较,▲ $P<0.01$ ;Ⅲ、Ⅳ期组间比较,☆ $P<0.05$ ,★ $P<0.01$

3 讨论

肺癌是肺部最常见的恶性肿瘤,也是增长最快的肿瘤<sup>[3]</sup>。骨骼是晚期肿瘤常见的转移部位,仅次于

肝脏及肺<sup>[4]</sup>。由于骨质和骨膜的破坏常造成顽固性骨痛,骨、关节运动障碍,病理性骨折,高钙血症等骨相关事件,严重影响患者的生存质量。

本组资料显示:在 230 例晚期非小细胞肺癌患

者中发现骨转移70例(30.4%),Ⅲ期患者骨转移发生率14.7%(14/95)低于Ⅳ期41.5%(56/135),有统计学意义( $P<0.01$ );但Ⅲ期患者骨转移合并SRE发生率与Ⅳ期相近,未见统计学意义( $P>0.05$ )。晚期非小细胞肺癌无骨转移组平均存活时间明显高于有骨转移组,肺癌骨转移合并SRE预后尤为不佳。Coleman<sup>[1]</sup>报道肺癌骨转移患者平均存活时间为7个月,本组患者为6.7个月,与未发生骨转移者有统计差异( $P<0.01$ )。

肺癌合并SRE预后不佳的主要原因可能有:①SRE患者一般情况差,不能接受有效的侵袭性治疗。②SRE患者肿瘤广泛转移,产生化疗抵抗,无法进一步治疗。在本研究中,全组SRE患者距首次出现SRE的平均生存时间为5.3月,其中Ⅲ期患者为6.02月,Ⅳ期为4.6月,如果这个时间可以延长,更多的肺癌患者可以得到二线或三线治疗的机会。肺癌骨转移的治疗有多种方法,如外科治疗、放疗和辅助治疗等,其中镇痛治疗是控制肺癌骨转移症状的重要方式<sup>[4]</sup>。全身静脉化疗临床上证实二膦酸盐是有效治疗SRE合并高钙血症的药物之一<sup>[5-7]</sup>。Saad等<sup>[8]</sup>报道二膦酸盐尤其唑来膦酸可以有效预防各种肿瘤患者出现SRE,尤其乳腺癌、前列腺癌和多发性骨髓瘤,可以明显降低SRE的发生及减少出现第一次SRE发生的时间。Rosen等<sup>[9]</sup>报道了旨在对晚期乳腺癌或多发性骨髓瘤(MM)继发性骨损害的患者,观察唑来膦酸和帕米膦酸钠的远期(26个月)疗效和安全性比较的Ⅲ期临床实验结果,唑来膦酸降低至少发生一次骨相关事件(SRE)的患者比例以及骨并发症。

总之,非小细胞肺癌合并骨转移尤其合并有骨相关事件时预后不佳,为改善患者生存质量,临床上

应尽早阻止骨相关事件的发生,而目前唑来膦酸联合化疗可以降低骨相关事件,临床上应尽早使用。

## 参考文献

- [1] Coleman RE. Skeletal complications of malignancy[J]. Cancer, 1997, 80(8 suppl):1588.
- [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, 67:390-396.
- [3] 陈万青, 张思维, 李连弟, 等. 中国部分市县1998—2002年肺癌的发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(9):570-574.
- [4] Kosteva J, Langer CJ. Incidence and distribution of skeletal metastases in NSCLC in the era of PET[J]. Lung Cancer, 2004, 46:45.
- [5] 郭永庆, 梁朝阳. 肺癌骨转移的治疗进展[J]. 北京医学, 2007, 29(1):50, 53.
- [6] 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, 67:390-396.
- [7] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma; a randomized, double blind, multicenter, comparative trial[J]. Cancer, 2003, 98:735-744.
- [8] Saad F, Gleason DM, Murray R. Zoledronic acid is well tolerated for up to 24 months and significantly reduces skeletal complications in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone[J]. J Urol, 2003, 169:394.
- [9] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors; a randomized phase III, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Cancer, 2004, 100:2613-2621.

(收稿日期:2008-11-26;修回日期:2009-03-03)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)