

论 著

(临床研究)

基于 SEER 数据库中第一原发性肺癌患者的远处转移特征及预后分析

王根旺, 吕镗烽

【摘要】 目的 通过对病例数据集的回顾性研究,探讨不同病理类型的肺癌转移模式以及其预后差异。**方法** 借助美国监测、流行病学及终点事件(SEER)数据库,纳入2013-2016年第一原发性肺癌的患者数据共65 361例,根据鳞癌、腺癌和小细胞癌等不同病理类型将患者分为3个亚组,分析每个亚组的远处器官转移模式并且采用COX回归方程确定影响肺癌预后的因素,利用K-M曲线计算转移和非转移患者的生存率和中位生存期。**结果** 共有26451例(40.5%)发生了远处器官转移,其中腺癌最容易出现骨转移,较少出现肝转移;鳞癌最易出现骨转移,较少出现脑转移;而小细胞癌最易出现肝转移,较少出现肺转移。骨转移(HR 1.5;95%CI 1.4~1.5; $P<0.001$)和脑转移(HR 1.5;95%CI 1.4~1.5; $P<0.001$)的预后最差,肝转移也具有更高的死亡风险(HR 1.4;95%CI 1.3~1.4; $P<0.001$),肺转移相对来说预后表现较好(HR 1.1;95%CI 1.1~1.2; $P<0.001$)。远处转移将患者的中位生存期从21.7个月缩短至6.9个月。**结论** 不同病理类型的肺癌转移模式不同,且不同转移部位对肺癌的预后影响也存在差异。

【关键词】 肺癌;病理类型;转移模式;预后因素;SEER数据库

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)04-0350-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.04.004

Analysis of distant metastasis characteristics and prognosis of patients with the first primary lung cancer based on SEER database

WANG Gen-wang, LÜ Tang-feng

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the metastasis pattern and prognosis of different pathological types of lung cancer through a retrospective study of a large number of public data. **Methods** A total of 65 361 patients with primary lung cancer from 2013 to 2016 were included in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, according to the pathological types of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell carcinoma, the patients were divided into three subgroups. the distant organ metastasis patterns of each subgroup were analyzed. The prognostic factors of lung cancer were determined by COX regression equation. K-M curve was used to calculate the survival rate and median survival time of metastatic and non-metastatic patients. **Results** A total of 26 451 (40.5%) patients had distant organ metastasis, in which adenocarcinoma had high frequency of bone metastasis and low frequency of liver metastasis. Squamous cell carcinoma had high frequency of bone metastasis and low frequency of brain metastasis, while small cell carcinoma had high frequency of liver metastasis and low frequency of lung metastasis. Bone metastasis (HR 1.5; 95%CI 1.4-1.5; $P<0.001$) and brain metastasis (HR 1.5; 95%CI 1.4-1.5; $P<0.001$) had the worst prognosis. Liver metastasis also had a higher risk of death (HR 1.4; 95%CI 1.3-1.4; $P<0.001$). Lung metastasis had a better prognosis (HR 1.1; 95%CI 1.1-1.2; $P<0.001$). In addition, distant metastasis reduced the median survival time from 21.7 months to 6.9 months. **Conclusion** Different pathological types of lung cancer

基金项目:国家自然科学基金(82172728)

作者单位:210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)呼吸内科(王根旺、吕镗烽)

通信作者:吕镗烽, E-mail: bairoushui@163.com

have different metastatic patterns, and different metastatic sites have different impact on the prognosis of lung cancer.

[Key words] lung cancer; pathological type; metastasis pattern; prognostic factors; SEER Database

0 引言

根据 2021 年全球最新癌症数据显示,2020 年中国新增 457 万癌症病例,死亡病例达到 300 万,在全世界范围内均排在第一,中国俨然已经成为全球肿瘤负担最重的国家^[1]。其中,肺癌无论从发病率还是死亡率来说,都位居恶性肿瘤首位。肺癌常见的病理类型主要有腺癌、鳞癌和小细胞癌。以往鳞癌是全世界最为多见的肺癌类型,近年来腺癌的发病率已经超过鳞癌,占有所有肺癌的 40%~60%,其病情进展相对缓慢,但早期易出现血行转移,治疗效果和远期生存情况也不及鳞癌^[2-4]。小细胞癌属神经内分泌癌,在肺癌所有类型中恶性程度最高,生长快,早期就可出现淋巴道或者血道转移,存活期大多少于 12 个月,小细胞癌往往没有手术机会,但放疗及化疗效果相对显著^[5-7]。肿瘤发生远处转移使治疗效果不理想,是导致患者死亡的主要原因,而脑和骨骼是肺癌较为常见的转移部位,约占转移总数的 60%~70%^[8]。据报道,约三分之一的患者在诊断之时就已经存在远处转移^[9]。远处转移已经成为阻碍肺癌治疗的重要绊脚石,因此深刻认识肺癌转移的模式以及预后相关影响因素变得十分重要,但不同病理类型的肺癌远处转移模式一直未得到大样本数据的阐释。SEER 数据库涵盖了美国 30%以上的人口,并且纳入了患者的基本信息、分期信息、治疗信息以及随访信息等,所以该数据库病例数量大且数据全面,其独特优势吸引了全球很多研究人员对其进行发掘。故本研究基于 SEER 数据库分析了三种最常见的病理类型肺癌的转移模式及预后的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究人群 选择 SEER 数据库在 2010 年之后才增添了患者的转移位置信息,故我们从 SEERStat 8.3.9 软件中选择了“incidence data from 18 registration centers with additional treatment fields”,纳入了 2013-2016 年的肺癌数据。排除了以下的患者:①病理类型不是鳞癌(ICD0=8070/3)、腺癌(ICD0=8140/3)和小细胞肺癌(ICD0=8041/3)的患者。②原发病灶不是肺癌的患者。③不能密切随访(active follow)的

患者。④生存时间显示为 0 个月的患者。

1.2 统计学分析 连续变量用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分类变量用频率或百分比表示。对于分类变量,两组之间的数据比较采用卡方检验和 Fisher 确切概率检验。对于连续变量,数据比较采用独立样本方差分析或秩和检验。使用 COX 回归方程确定与第一原发肺癌患者全因死亡相关的预后因素。所有分析和绘图均使 Empowerstats 和 EXCEL 软件进行。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 统计经筛选后,共纳入于 2013-2016 年诊断的肺癌患者 65 361 例,年龄中位数为 67.8 岁,男女比例接近,其中男 33 935 例,女 31 426 例。本研究只纳入了 3 种临床上较为多见的病理类型:分别是腺癌 36 696 例,鳞癌 17 772 例,小细胞癌 10 893 例。此外,分析患者基线特征发现,年龄、种族、性别、分化程度、手术、AJCC 分期、放疗、化疗、骨转移、脑转移、肝转移、肺转移在鳞癌、腺癌和小细胞癌等多种类型的患者中差异有统计学意义($P<0.001$),见表 1。

2.2 肺癌远处转移及不同病理类型转移模式分析 在 65 361 例研究对象中,总共有 26 451 例(40.5%)发生了远处器官转移,按照转移人数排序分别是骨转移 13 417 例(20.5%),肺转移 9 698 例(14.8%),脑转移 9 300 例(14.2%),肝转移 7 439 例(11.4%),其中部分患者存在多处器官转移。从不同病理类型的角度看,腺癌的转移部位排序依次为:骨转移、肺转移、脑转移和肝转移。鳞癌的转移部位排序依次为:骨转移、肺转移、肝转移和脑转移。小细胞癌的转移部位排序依次为:肝转移、骨转移、脑转移和肺转移。见图 1。

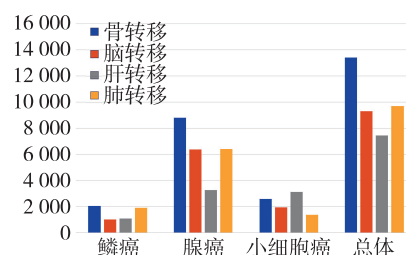


图 1 不同病理类型肺癌患者远处转移情况

表 1 不同病理类型肺癌患者的基线特征

组织学类型	鳞癌 (n=17 772)	腺癌 (n=36 696)	小细胞癌 (n=10 893)	P 值
年龄 (岁)	69.6±9.4	67.4±10.7	66.5±9.5	<0.001
种族				<0.001
白种人	14 516 (81.7)	27 864 (75.9)	9 333 (85.7)	
黑种人	2 160 (12.2)	4 676 (12.7)	1 029 (9.4)	
其他人种	1096 (6.1)	4 156 (11.3)	531 (4.9)	
性别				<0.001
男	11 054 (62.2)	17 450 (47.6)	5 431 (49.9)	
女	6 718 (37.8)	19 246 (52.4)	5 462 (50.1)	
分化程度				<0.001
高分化	310 (1.7)	2 506 (6.8)	14 (0.1)	
中分化	4 502 (25.3)	6615 (18.0)	23 (0.2)	
低分化	5 872 (33.0)	8435 (23.0)	892 (8.2)	
未分化	95 (0.6)	167 (0.5)	1146 (10.5)	
未知	6 993 (39.4)	18973 (51.7)	8 818 (81.0)	
手术				<0.001
否	13 942 (78.4)	28778 (78.4)	10 635 (97.6)	
是	3 830 (21.6)	7 918 (21.6)	258 (2.4)	
AJCC 分期				<0.001
I	2 517 (14.2)	4710 (12.8)	252 (2.3)	
II	1 516 (8.4)	1 505 (4.2)	241 (2.2)	
III	3 619 (20.4)	3 944 (10.7)	1934 (17.8)	
IV	4 174 (23.5)	14 322 (39.0)	4999 (45.9)	
未知	5 946 (33.5)	12 215 (33.3)	3467 (31.8)	
放疗				<0.001
否或未知	8 604 (48.4)	20 958 (57.1)	5 102 (46.8)	
是	9 168 (51.6)	15 738 (42.9)	5 791 (53.2)	
化疗				<0.001
否或未知	9 333 (52.5)	17 646 (48.1)	2 290 (21.0)	
是	8 439 (47.5)	19 050 (51.9)	8 603 (79.0)	
骨转移				<0.001
否	15 736 (88.5)	27 912 (76.1)	8 296 (76.2)	
是	2 036 (11.5)	8 784 (23.9)	2 597 (23.8)	
脑转移				<0.001
否	16 774 (94.4)	30 342 (82.7)	8 945 (82.1)	
是	998 (5.6)	6 354 (17.3)	1 948 (17.9)	
肝转移				<0.001
否	16 706 (94.0)	33 441 (91.1)	7 775 (71.4)	
是	1 066 (6.0)	3 255 (8.9)	3 118 (28.6)	
肺转移				<0.001
否	15 881 (89.4)	30 271 (82.5)	9 511 (87.3)	
是	1 891 (10.6)	6 425 (17.5)	1 382 (12.7)	

表中结果连续变量表示为 $\bar{x}\pm s$; 分类变量表示为 $n(\%)$

2.3 肺癌不同转移模式的生存分析 在单因素 COX 回归模型中, 纳入了 SEER 数据库中提供的较为常见的一些变量, 见表 2。将 $P<0.05$ 的变量纳入多元 COX 回归方程, 得出了一系列第一原发肺癌的独立预后因素: 女性比男性的肺癌预后更佳 (HR 0.8; 95%CI 0.8~0.8; $P<0.001$)。相较于鳞癌, 腺癌的预后更好 (HR 0.8; 95%CI 0.8~0.8; $P<0.001$), 而小细胞癌的预后更差 (HR 1.1; 95%CI 1.1~1.2; $P<0.001$)。相比于高分化肿瘤, 较低分化的肿瘤往往有着较差的生存表现 (HR 均 >1 ; P 均 <0.001)。相较于 I 期的患者, 较高的 AJCC 分期均显著增大了肺癌患者的死亡风险 (HR 均 >2 ; P 均 <0.001)。在不同的治疗方式中, 手术 (HR 0.3; 95%CI 0.3~0.3; $P<0.001$) 和化疗 (HR 0.4; 95%CI 0.4~0.4; $P<0.001$) 改善预后的效果最佳, 而放疗 (HR 0.8; 95%CI 0.7~0.8; $P<0.001$) 也具有一定的改善

生存的效果。而在调整混杂因素之后,骨转移(HR 1.3~1.4; $P<0.001$),肺转移的患者相对于其他器官转移来说预后表现较好(HR 1.1;95%CI 1.1~1.2; $P<0.001$)。见表 2。

表 2 肺癌不同转移模式的单因素和多因素 COX 回归生存分析

指标	总体统计值	单因素		多因素	
		HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(岁)	67.9±10.2	1.0(1.0~1.0)	<0.001		
种族					
白种人	51 713(79.2)	1.0		1.0	
黑种人	7 865(12.0)	1.1(1.0~1.1)	0.002	1.1(1.0~1.1)	0.246
其他人种	5 783(8.8)	0.9(0.8~0.9)	<0.001	0.8(0.7~0.8)	<0.001
性别					
男	33 935(51.9)	1.0		1.0	
女	31 426(48.1)	0.8(0.8~0.8)	<0.001	0.8(0.8~0.8)	<0.001
组织学类型					
鳞癌	17 772(27.2)	1.0		1.0	
腺癌	36 696(56.1)	0.9(0.9~1.0)	<0.001	0.8(0.8~0.8)	<0.001
小细胞癌	10 893(16.7)	1.5(1.5~1.5)	<0.001	1.1(1.1~1.2)	<0.001
分化程度					
高分化	2 830(4.3)	1.0		1.0	
中分化	11 140(17.0)	1.7(1.6~1.8)	<0.001	1.4(1.3~1.5)	<0.001
低分化	15 199(23.3)	2.9(2.7~3.1)	<0.001	1.8(1.6~1.9)	<0.001
未分化	1 408(2.2)	3.8(3.4~4.2)	<0.001	1.6(1.5~1.8)	<0.001
未知	34 784(53.2)	3.9(3.6~4.2)	<0.001	1.6(1.5~1.8)	<0.001
手术					
否	53 355(81.6)	1.0		1.0	
是	12 006(18.4)	0.2(0.2~0.2)	<0.001	0.3(0.3~0.3)	<0.001
AJCC 分期					
I	7 479(11.4)	1.0		1.0	
II	3 262(5.1)	2.2(2.0~2.4)	<0.001	2.5(2.3~2.7)	<0.001
III	9 497(14.5)	3.6(3.4~3.8)	<0.001	3.6(3.4~3.8)	<0.001
IV	23 495(35.9)	7.3(7.0~7.7)	<0.001	4.7(4.5~5.0)	<0.001
未知	21 628(33.1)	4.3(4.0~4.5)	<0.001	3.2(3.1~3.4)	<0.001
放疗					
否/未知	34 664(53.0)	1.0		1.0	
是	30 697(47.0)	0.9(0.9~1.0)	<0.001	0.8(0.7~0.8)	<0.001
化疗					
否/未知	29 269(44.8)	1.0		1.0	
是	36 092(55.2)	0.8(0.8~0.8)	<0.001	0.4(0.4~0.4)	<0.001
骨转移					
否	51 944(79.5)	1.0		1.0	
是	13 417(20.5)	2.2(2.2~2.3)	<0.001	1.5(1.4~1.5)	<0.001
脑转移					
否	56 061(85.8)	1.0		1.0	
是	9 300(14.2)	1.9(1.9~2.0)	<0.001	1.5(1.4~1.5)	<0.001
肝转移					
否	57 922(88.6)	1.0		1.0	
是	7 439(11.4)	2.4(2.3~2.5)	<0.001	1.4(1.3~1.4)	<0.001
肺转移					
否	55 663(85.2)	1.0		1.0	
是	9 698(14.8)	1.8(1.8~1.9)	<0.001	1.1(1.1~1.2)	<0.001

表中结果连续变量表示为 $\bar{x}\pm s$;分类变量表示为 $n(\%)$

在 K-M 生存曲线分析中,伴远处转移的肺癌患者的总死亡率(overall mortality, OM)更高,这就意味着伴远处转移患者的生存率更低。无远处转移的肺癌患者的 1 年和 3 年生存率分别为 63.1% 和 43.5%,中位生存期为 21.7 个月。而伴有远处转移的肺癌患者 1 年和 3 年生存率分别为 28.5% 和 17.7%,中位生存期为 6.9 个月,见图 2。

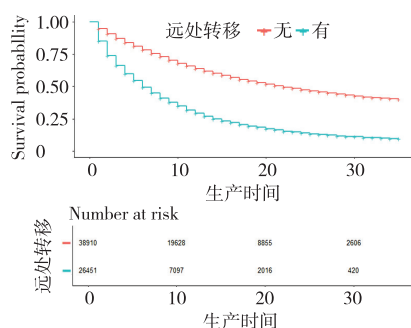


图 2 有无远处转移肺癌患者的中位生存期比较

3 讨 论

恶性肿瘤可经过血行、淋巴道等方式转移,其中淋巴转移是通过淋巴管转移至锁骨上、颈部和腋窝淋巴结,血行转移最常见于肺、肝、脑和骨的毛细血管床,而一旦出现远处转移往往意味着患者就已经失去了手术的机会并且预后不佳^[10-11]。肺癌既原发性支气管肺癌,是一种起源于支气管粘膜或者腺体的恶性肿瘤,无论从发病率还是死亡率来说,我国都是肺癌大国,严重危害我国居民的身体健康。而有近 1/3 的患者在初诊为肺癌时就已经伴有远处转移。较为常见的有骨转移、脑转移、肝转移,最为常见的是骨转移。骨转移患者往往伴有溶骨性病变,可引起病理性骨折^[12];脑转移的患者可伴有颅内压增高、头痛、恶心呕吐以及精神异常等症状^[13];肝转移的患者可出现肝区疼痛、食欲不振以及黄疸等症状;而在第八版肺癌分期中明确指出原发肿瘤对侧肺叶出现卫星结节分期至少为 M1b 期,归属于 IV 期晚期肿瘤^[14]。肺鳞癌和腺癌一般要到晚期才会出现转移灶,而小细胞肺癌往往在早期就可出现转移^[15-16]。有学者报道,肺癌骨转移的中位生存期为 13 个月左右,1 年生存率为 54.3%,2 年生存率为 12.9%^[17]。而一项单中心的回顾性研究表明肺癌脑转移的发生率在 23%~65% 之间不等,其中位生存期为 8.6 个

月,1 年和 2 年的生存率分别为 28.7% 和 9.4%^[18]。有文献报道肺癌肝转移的发生率为 38%~44%,而其预后差,多在 7 个月内死亡^[19]。然而不同病理类型的肺癌的转移模式未得到大样本数据的阐述,不同部位的转移对生存时间的影响也存在争议,因此本研究基于 SEER 数据库进行了此大样本量的数据分析的研究。

本研究共纳入原发性肺癌患者 65 361 例,其中 26 451 例(40.5%)存在远处器官转移。在总体人群中骨转移和肺转移的比例较高,脑转移和肝转移的比例较少,其中部分患者存在不止一处的远处转移。在不同的病理类型亚组中,腺癌最容易出现骨转移,较少出现肝转移;鳞癌最易出现骨转移,较少出现脑转移;而小细胞癌最易出现肝转移,较少出现肺转移。了解不同病理类型肺癌远处转移情况有利于帮助临床对肺癌患者进行有针对性的检查。

此外我们还采用多因素 COX 回归分析探究了第一原发肺癌的影响预后的独立因素,调整了不同混杂因素对生存的影响。小细胞癌的生存时间最短,鳞癌的生存时间其次,腺癌的生存表现最佳。而在不同的转移部位中,骨转移不仅发病率最高,其预后也是最差;而脑转移和肝转移的预后与骨转移几乎相当;肺转移的发病率虽然位居第二,然而其预后却是这几种远处转移中最好的。远处转移将患者的中位生存期从 21.7 个月大大缩短至 6.9 个月。

本研究还存在以下不足:①SEER 数据库只包含了北美的患者数据,而缺乏其他国家地区的数据,同时没有提供基因靶向治疗和免疫治疗等信息,这些因素也可能对其预后影响显著;②由于选取的是 2013-2016 年的数据,所以缺乏患者长期生存数据。

综上,本研究通过对大样本量数据库病例资料的分析,针对不同病理类型的肺癌转移模式和预后影响因素进行分析研究,以期对临床判断不同病理类型肺癌的转移模式和预后有所帮助,从而使患者能够更有针对性地进行相关检查和治疗,后续我们也将结合研究结果,进行中国肺癌人群的相关病例数据的大样本量的前瞻性的研究和分析,以进一步提高临床对肺癌患者诊疗的效果,减轻由肺癌带来的疾病负担。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Zhang R, Yan Z, Wen F, *et al.* Analysis of Pathological Types and Clinical Epidemiology of 6,058 Patients with Lung Cancer[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2016, 19(3): 129-135.
- [3] Miller RA, Cagle PT. Lung Cancer Epidemiology and Demographics [M]. *Precision Molecular Pathology of Lung Cancer*, 2018.
- [4] Kong M, Jin J, Cai X, *et al.* Characteristics of lymph node metastasis in resected adenosquamous lung cancer[J]. *Medicine*, 2017, 96(48):e8870.
- [5] Carlisle JW, Steuer CE, Owonikoko TK, *et al.* An update on the immune landscape in lung and head and neck cancers[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(6):505-517.
- [6] 黄鲁众, 张晓晔. 73 例广泛期小细胞肺癌患者的预后因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(21):3092-3095.
- [7] Nie J, Chen G, Oncology DO. Research progress of Myc in small cell lung cancer[J]. *J Mod Oncol*, 2019, 27(12): 2223-2226.
- [8] D'Antonio C, Passaro A, Gori B, *et al.* Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies[J]. *Therap Adv Med Oncol*, 2014, 6(3):101-114.
- [9] Morgensztern D, Ng SH, Feng G, *et al.* Trends in Stage Distribution for Patients with Non-small Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 5(1):29-33.
- [10] Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited - the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs[J]. *Other*, 2011, 128(11):2527-2535.
- [11] 金 晶, 李 镭, 李为民. 影响肺癌转移部位的临床因素分析[J]. *华西医学*, 2018, 33(1):41-46.
- [12] Guo X, Ma W, Wu H, *et al.* Synchronous bone metastasis in lung cancer: retrospective study of a single center of 15,716 patients from Tianjin, China [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 613-622.
- [13] Kai, Dong, Lei, *et al.* Brain metastases from lung cancer with neuropsychiatric symptoms as the first symptoms[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(5):682-691.
- [14] Fcd A, Djib A, Awk A, *et al.* The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
- [15] Brodowicz T, O'Byrne K, Manegold C. Bone matters in lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(9):2215-2222.
- [16] Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, *et al.* Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466(3):729-736.
- [17] Zhang L, Gong Z. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:4087-4094.
- [18] 罗文广, 钱立庭, 程广源. 171 例肺癌脑转移的治疗与预后[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(2):163-165.
- [19] 许田慧, 刘宝刚. 晚期肺癌肝转移的综合治疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(12):2200-2203.

(收稿日期:2022-04-20; 修回日期:2022-05-17)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)