



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析非小细胞肺癌患者的预后

王秋桐¹, 周玮玮², 安跃震³, 刘颖¹, 王明⁴, 赵瑞⁵

【摘要】 背景 肺癌是全球死亡率最高的恶性肿瘤, 预后较差, 而年龄、远端转移情况、病理学分型与肺癌患者预后均有密切关系。原发性肺癌以非小细胞肺癌 (NSCLC) 为主, 目前通过大样本量数据分析年龄、远端转移情况、病理学分型与 NSCLC 患者预后关系的研究较少。**目的** 基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析 NSCLC 患者的预后, 以期为临床诊疗 NSCLC 提供参考依据。**方法** 回顾性选取 2015—2020 年沧州市中心医院肿瘤科、呼吸科、心胸外科收治的 NSCLC 患者 23 731 例为研究对象。收集患者临床资料, 统计患者预后指标。NSCLC 患者预后影响因素分析采用多因素 Cox 回归分析; 利用 Graphpad Prism 软件、采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存曲线间的比较采用 Log-rank 检验。**结果** 23 731 例患者中, 最终死亡 18 231 例 (76.82%), 其中 15 927 例死于肺癌。多因素 Cox 回归分析结果显示, < 50 岁、50~65 岁、M 分期、外科手术、仅脑转移、仅淋巴结转移、鳞癌是 NSCLC 患者预后的影响因素 ($P < 0.05$)。< 50 岁患者 7 年累积生存率高于 50~65 岁、> 65 岁患者 ($P < 0.05$); 50~65 岁患者 7 年累积生存率高于 > 65 岁患者 ($P < 0.05$)。仅骨转移患者 7 年累积生存率低于仅脑转移、仅肺转移、仅淋巴结转移患者, 高于仅肝转移患者 ($P < 0.05$); 仅脑转移患者 7 年累积生存率高于仅肝转移患者 ($P < 0.05$); 仅肝转移患者 7 年累积生存率低于仅肺转移、仅淋巴结转移患者 ($P < 0.05$)。腺癌患者 7 年累积生存率高于鳞癌、大细胞癌患者 ($P < 0.05$); 鳞癌患者 7 年累积生存率高于大细胞癌患者 ($P < 0.05$)。**结论** NSCLC 患者预后的影响因素众多, 包括 < 50 岁、50~65 岁、M 分期、外科手术、仅脑转移、仅淋巴结转移、鳞癌。< 50 岁患者预后最好, 其次是 50~65 岁患者, > 60 岁患者预后最差, 仅脑转移、仅肺转移、仅淋巴结转移患者预后较好, 其次是仅骨转移患者, 仅肝转移患者预后最差, 腺癌患者预后最好, 其次是鳞癌患者, 大细胞癌患者预后最差。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 年龄; 远端转移; 病理学分型; 预后

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.214

王秋桐, 周玮玮, 安跃震, 等. 基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析非小细胞肺癌患者的预后 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (10): 70-76. [www.syxnf.net]

WANG Q T, ZHOU W W, AN Y Z, et al. Analysis of prognosis of patients with non-small cell lung cancer based on age, distant metastasis and pathological type [J]. Practica Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(10): 70-76.

Analysis of Prognosis of Patients with Non-small Cell Lung Cancer Based on Age, Distant Metastasis and Pathological Type

WANG Qiutong¹, ZHOU Weiwei², AN Yuezen³, LIU Ying¹, WANG Ming⁴, ZHAO Rui⁵

1. Cangzhou Medical College • Hebei • China, Cangzhou 061001, China

2. Department of Pathology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

3. Department of Laboratory, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

4. Department of Oncology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

5. Department of Pharmacy, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: ZHAO Rui, E-mail: zhaorui19861020@163.com

【Abstract】 **Background** Lung cancer is the malignant tumor with the highest mortality in the world, and its prognosis is poor. Age, distant metastasis and pathological type are closely related to the prognosis of lung cancer patients. Primary lung cancer is mainly non-small cell lung cancer (NSCLC). At present, there are few studies on the relationship between age, distant metastasis, pathological type and prognosis of NSCLC patients. **Objective** To analyze the prognosis of NSCLC patients based on age, distant metastasis and pathological type, in order to provide reference basis for clinical diagnosis and treatment of

1.061001 河北省沧州市, 沧州医学高等专科学校 2.061001 河北省沧州市中心医院病理科 3.061001 河北省沧州市中心医院检验科 4.061001 河北省沧州市中心医院肿瘤科 5.100020 北京市, 首都医科大学附属北京朝阳医院药事部

通信作者: 赵瑞, E-mail: zhaorui19861020@163.com

NSCLC. Methods A total of 23 731 patients with NSCLC treated in the Oncology Department, Respiratory Department and Cardiothoracic Surgery Department of Cangzhou Central Hospital from 2015 to 2020 were retrospectively selected as the research objects. The clinical data of patients were collected and the prognostic indexes were counted. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of NSCLC patients. The survival curve was drawn by Graphpad Prism software and Kaplan-Meier method. The comparison between survival curves was tested by Log-rank test. **Results** Among the 23 731 patients, 18 231 (76.82%) died, of which 15 927 died of lung cancer. Multivariate Cox regression analysis showed that < 50 years old, 50-65 years old, M stage, surgery, brain metastasis only, lymph node metastasis only and squamous cell carcinoma were the prognostic factors of NSCLC patients ($P < 0.05$). The 7-year cumulative survival rate of patients aged < 50 years old was higher than that of patients aged 50-65 years old and > 65 years old ($P < 0.05$). The 7-year cumulative survival rate of patients aged 50-65 years old was higher than that of patients aged > 65 years old ($P < 0.05$). The 7-year cumulative survival rate of patients with bone metastasis only was lower than that of patients with brain metastasis only, lung metastasis only and lymph node metastasis only, and higher than that of patients with liver metastasis only ($P < 0.05$). The 7-year cumulative survival rate of patients with brain metastasis only was higher than that of patients with liver metastasis only ($P < 0.05$). The 7-year cumulative survival rate of patients with liver metastasis only was lower than that of patients with lung metastasis only and lymph node metastasis only ($P < 0.05$). The 7-year cumulative survival rate of patients with adenocarcinoma was higher than that of patients with squamous cell carcinoma and large cell carcinoma ($P < 0.05$). The 7-year cumulative survival rate of patients with squamous cell carcinoma was higher than that of patients with large cell carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** There are many factors affecting the prognosis of patients with NSCLC, including < 50 years old, 50-65 years old, M stage, surgery, brain metastasis only, lymph node metastasis only and squamous cell carcinoma. The prognosis of patients aged < 50 years old is the best, followed by patients aged 50-65 years old, and patients aged > 60 years old have the worst prognosis; the prognosis of patients with brain metastasis only, lung metastasis only and lymph node metastasis only is better, followed by patients with bone metastasis only, and patients with liver metastasis only have the worst prognosis; patients with adenocarcinoma have the best prognosis, followed by patients with squamous cell carcinoma, and patients with large cell carcinoma have the worst prognosis.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Age; Distant metastasis; Pathological type; Prognosis

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 2020年癌症统计报告指出, 肺癌发病率仅次于乳腺癌, 而死亡人数依旧高居全球榜首, 达180万人^[1]。原发性肺癌以非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)为主(占85%), 近年来, 虽然NSCLC的早期诊断、靶向治疗、免疫治疗等方式提高了患者的生存率, 但肺癌患者总体预后仍较差, 转移性肺癌5年总体生存率约为19%, 晚期(III B~IV期)NSCLC患者5年生存率低于5%^[2]。在中国, NSCLC发病率和死亡率均列首位, 而局部复发和远端转移是NSCLC患者高死亡率的主要原因^[3], 其中远端转移主要有骨转移、脑转移、肺转移、肝转移和淋巴结转移, 以脑转移较为常见^[4]。SONG等^[5]研究显示, NSCLC骨转移患者预后的主要影响因素包括肺癌病理亚型和肝转移, 且年龄与预后有关。CHEN等^[6]还指出, 年龄是NSCLC患者预后的独立影响因素, 且与远端转移存在相关性。NSCLC患者预后与临床病理特征密切相关, 如肿瘤分期^[6]、病理学分型^[7]、肿瘤原发位置^[8]等。目前通过大样本量数据分析年龄、远端转移情况、病理学分型与NSCLC患者预后关系的研究较少。本研究回顾性纳入23 731例NSCLC患者, 并基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析NSCLC患者的生存情况, 以期为临床诊疗NSCLC提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2015—2020年沧州市中心医院肿瘤科、呼吸科、心胸外科收治的NSCLC患者23 731例为研究对象。纳入标准: (1)符合《原发性肺癌诊疗规范(2018年版)》^[9]中NSCLC的诊断标准, 且经镜检确定了病理学分型; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)病历资料完整; (4)遵循国际疾病肿瘤学分类第三版(International Classification of Diseases for Oncology Third Edition, ICD-O-3)^[10]要求, 病理学分型为腺癌、鳞癌或大细胞癌; (5)术后生存期 > 1 个月。排除标准: NSCLC不是第一原发性肿瘤。

1.2 资料收集 收集患者临床资料, 包括性别、年龄、病变侧别、肿瘤原发部位、组织学分型、T分期、N分期、M分期、外科手术情况、放疗情况、化疗情况、远端转移情况、病理学分型。其中T、N、M分期符合美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的第7版TNM分期标准^[11]。从患者确诊NSCLC到发生终点事件(死亡)或2020-12-31记为患者的总生存期, 统计患者预后指标, 包括中位生存期(median survival time, mST)、1年生存率、3年生存率。

1.3 统计学方法 使用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验;

NSCLC 患者预后影响因素分析采用多因素 Cox 回归分析; 利用 Graphpad Prism 软件、采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存曲线间的比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 23 731 例患者中, 最终死亡 18 231 例 (76.82%), 其中 15 927 例死于肺癌。不同性别、病变侧别、肿瘤原发部位、组织学分级、T 分期、N 分期、M 分期、外科手术情况、放疗情况、化疗情况、远端转移情况、病理学分型患者生存率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同年龄患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 NSCLC 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析 以性别 (赋值: 男 =1, 女 =2)、年龄 (赋值: < 50 岁 =1, 50~65 岁 =2, > 65 岁 =3)、病变侧别 (赋值: 左侧 =1, 右侧 =2, 双侧 =3)、肿瘤原发部位 (赋值: 主支气管 =1, 肺上叶 =2, 肺中叶 =3, 肺下叶 =4, 其他 =5)、组织学分级 (赋值: I 级 =1, II 级 =2, III 级 =3, IV 级 =4)、T 分期 (赋值: T0 期 =1, T1 期 =2, T2 期 =3, T3 期 =4, T4 期 =5, Tx 期 =6)、N 分期 (赋值: N0 期 =1, N1 期 =2, N2 期 =3, N3 期 =4, Nx 期 =5)、M 分期 (赋值: M0 期 =1, M1 期 =2)、外科手术情况 (赋值: 是 =1, 否 =2)、放疗情况 (赋值: 是 =1, 否 =2)、化疗情况 (赋值: 是 =1, 否 =2)、远端转移情况 (赋值: 仅骨转移 =1, 仅脑转移 =2, 仅肝转移 =3, 仅肺转移 =4, 仅淋巴结转移 =5, 其他 =6)、病理学分型 (赋值: 腺癌 =1, 鳞癌 =2, 大细胞癌 =3) 为自变量, NSCLC 患者预后为因变量 (赋值: 生存 =1, 死亡 =2), 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, < 50 岁、50~65 岁、M 分期、外科手术、仅脑转移、仅淋巴结转移、鳞癌是 NSCLC 患者预后的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 < 50 岁、50~65 岁、 > 65 岁患者预后比较 < 50 岁、50~65 岁、 > 65 岁患者 mST 分别为 14.00 [95%CI (12.53, 15.47)]、13.00 [95%CI (12.59, 13.41)]、13.00 [95%CI (12.62, 13.38)] 个月, 1 年生存率分别为 52.40% (622/1 187)、50.44% (4 570/9 060)、49.60% (6 688/13 484), 3 年生存率分别为 16.51% (196/1 187)、13.85% (1 255/9 060)、12.65% (1 706/13 484)。 < 50 岁患者 7 年累积生存率高于 50~65 岁、 > 65 岁患者, 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 7.846、14.32, P 值分别为 0.005、 < 0.001); 50~65 岁患者 7 年累积生存率高于 > 65 岁患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.334$, $P=0.037$), 见图 1。

2.4 仅骨转移、仅脑转移、仅肝转移、仅肺转移、仅淋巴结转移患者预后比较 仅骨转移、仅脑转移、仅肝

表 1 不同临床资料患者生存率比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of survival rates of patients with different clinical data

项目	例数	生存	χ^2 值	P 值
性别			100.653	< 0.001
男	13 186	2 732 (20.72)		
女	10 545	2 768 (26.25)		
年龄			5.407	0.067
< 50 岁	1 187	292 (24.60)		
50~65 岁	9 060	2 155 (23.79)		
> 65 岁	13 484	3 053 (22.64)		
病变侧别			18.390	< 0.001
左侧	9 818	2 284 (23.26)		
右侧	13 800	3 209 (23.25)		
双侧	113	7 (6.19)		
肿瘤原发部位			132.007	< 0.001
主支气管	1 118	167 (14.94)		
肺上叶	14 098	3 491 (24.76)		
肺中叶	979	260 (26.56)		
肺下叶	6 204	1 394 (22.47)		
其他	1 332	188 (14.11)		
组织学分级			2 178.378	< 0.001
I 级	3 001	1 375 (45.82)		
II 级	2 209	781 (35.36)		
III 级	8 128	2 302 (28.32)		
IV 级	10 393	1 042 (10.03)		
T 分期			767.417	< 0.001
T0 期	18	3 (16.67)		
T1 期	3 653	1 397 (38.24)		
T2 期	7 323	1 837 (25.09)		
T3 期	5 803	1 225 (21.11)		
T4 期	6 212	964 (15.52)		
Tx 期	722	74 (10.25)		
N 分期			685.551	< 0.001
N0 期	7 693	2 517 (32.72)		
N1 期	2 163	501 (23.16)		
N2 期	10 300	2 026 (19.67)		
N3 期	3 213	423 (13.17)		
Nx 期	362	33 (9.12)		
M 分期			1 796.002	< 0.001
M0 期	13 338	4 458 (33.42)		
M1 期	10 393	1 042 (10.03)		
外科手术			991.570	< 0.001
是	3 359	1 492 (44.42)		
否	20 372	4 008 (19.67)		
放疗			7.323	< 0.001
是	22 566	5 268 (23.34)		
否	1 165	232 (19.91)		

(续表1)

项目	例数	生存	χ^2 值	P 值
化疗			18.137	< 0.001
是	15 184	3 652 (24.05)		
否	8 547	1 848 (21.62)		
远端转移情况			5 018.178	< 0.001
仅骨转移	4 108	326 (7.94)		
仅脑转移	4 464	429 (9.61)		
仅肝转移	1 254	56 (4.47)		
仅肺转移	2 813	241 (8.57)		
仅淋巴结转移	1 716	156 (9.09)		
其他	9 376	4 568 (48.77)		
病理学分型			23.203	< 0.001
腺癌	13 116	3 166 (24.14)		
鳞癌	10 239	2 274 (22.21)		
大细胞癌	376	60 (15.96)		

转移、仅肺转移、仅淋巴结转移患者 mST 分别为 5.00 [95%CI (4.77, 5.23)]、6.00 [95%CI (5.71, 6.29)]、4.00 [95%CI (3.68, 4.32)]、6.00 [95%CI (5.63, 6.37)]、6.00 [95%CI (5.63, 6.37)] 个月, 1 年生存率分别为 24.42% (1 003/4 108)、28.29% (1 263/4 464)、16.42% (206/1 254)、29.04% (817/2 813)、26.05% (447/1 716), 3 年生存率分别为 3.75% (154/4 108)、4.48% (200/4 464)、1.52% (19/1 254)、4.05% (114/2 813)、3.50% (60/1 716)。仅骨转移患者 7 年累积生存率低于仅脑转移、仅肺转移、仅淋巴结转移患者, 高于仅肝转移患者, 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 18.530、23.280、5.371、39.120, P 值分别为 < 0.001、< 0.001、0.020、< 0.001); 仅脑转移患者 7 年累积生存率高于仅肝转移患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=86.230, P < 0.001$); 仅脑转移患者与仅肺转移、仅淋巴结转移患者 7 年累积生存率比较, 差异无统计学

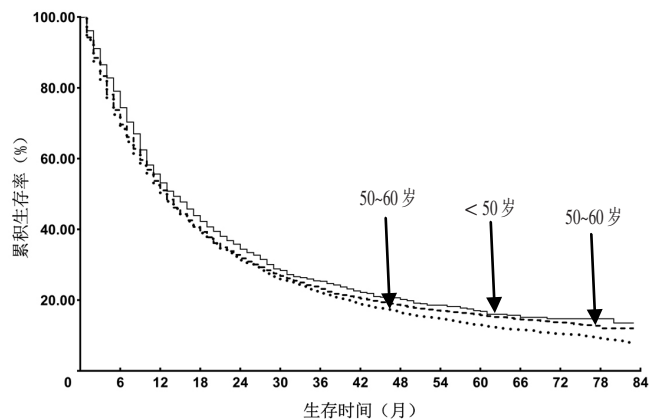


图1 < 50 岁、50~65 岁、> 65 岁患者生存曲线

Figure 1 Survival curve of patients < 50 years old, 50~65 years old, > 65 years old

表2 NSCLC 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

Table 2 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in patients with NSCLC

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
性别	-0.021	0.029	0.549	0.459	0.979	(0.925, 1.036)
年龄 (以 > 65 岁为参照)						
< 50 岁	0.153	0.065	5.466	0.019	1.165	(1.025, 1.325)
50-65 岁	0.159	0.069	5.513	0.025	1.160	(1.019, 1.321)
病变侧别 (以双侧为参照)						
左侧	-0.029	0.029	1.016	0.313	0.971	(0.917, 1.028)
右侧	-0.084	0.387	0.047	0.827	0.919	(0.431, 1.961)
肿瘤原发部位 (以其他为参照)						
主支气管	0.022	0.086	0.065	0.798	1.022	(0.864, 1.209)
肺上叶	0.059	0.106	0.305	0.581	1.061	(0.861, 1.306)
肺中叶	0.107	0.089	1.459	0.227	1.113	(0.936, 1.324)
肺下叶	-0.010	0.114	0.008	0.927	0.990	(0.791, 1.238)
组织学分级 (以 IV 级为参照)						
I 级	-0.024	0.059	0.166	0.684	0.976	(0.869, 1.096)
II 级	-0.080	0.067	1.415	0.234	0.923	(0.810, 1.053)
III 级	-0.059	0.064	0.835	0.361	0.943	(0.831, 1.070)
T 分期 (以 Tx 期为参照)						
T0 期	-0.029	0.579	0.003	0.960	0.971	(0.312, 3.024)
T1 期	-0.023	0.579	0.002	0.968	0.977	(0.314, 3.038)
T2 期	-0.097	0.579	0.028	0.867	0.907	(0.292, 2.823)
T3 期	-0.038	0.579	0.004	0.948	0.963	(0.309, 2.995)
T4 期	-0.156	0.590	0.070	0.791	0.855	(0.269, 2.720)
N 分期 (以 Nx 期为参照)						
N0 期	-0.075	0.057	1.739	0.187	0.927	(0.829, 1.037)
N1 期	-0.004	0.052	0.006	0.937	0.996	(0.900, 1.103)
N2 期	-0.046	0.068	0.456	0.499	0.955	(0.835, 1.092)
N3 期	-0.069	0.187	0.135	0.713	0.934	(0.648, 1.346)
M 分期	-0.165	0.076	4.735	0.003	0.848	(0.731, 0.984)
外科手术	0.179	0.035	26.608	< 0.001	1.196	(1.117, 1.280)
放疗	-0.008	0.064	0.015	0.901	0.992	(0.876, 1.124)
化疗	0.017	0.039	0.185	0.667	1.017	(0.941, 1.099)
远端转移 (以其他为参照)						
仅骨转移	-0.124	0.071	3.038	0.081	0.884	(0.769, 1.016)
仅脑转移	-0.179	0.068	8.502	0.004	0.821	(0.719, 0.937)
仅肝转移	-0.114	0.145	0.623	0.430	0.892	(0.672, 1.184)
仅肺转移	-0.048	0.079	0.371	0.542	1.049	(0.899, 1.224)
仅淋巴结转移	-0.108	0.055	3.851	0.049	0.898	(0.806, 1.001)
病理学分型 (以大细胞癌为参照)						
腺癌	-0.027	0.030	0.805	0.370	0.973	(0.917, 1.033)
鳞癌	0.375	0.137	7.509	0.006	0.687	(0.526, 0.899)

意义 (χ^2 值分别为 1.006、0.997, P 值分别为 0.316、0.318); 仅肝转移患者 7 年累积生存率低于仅肺转移、仅淋巴结转移患者, 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 89.940、51.870, P 值分别为 < 0.001 、 < 0.001); 仅肺转移患者与仅淋巴结转移患者 7 年累积生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.106$, $P=0.078$)。

2.5 腺癌、鳞癌、大细胞癌患者预后比较 腺癌、鳞癌、大细胞癌患者 mST 分别为 13.00 [95%CI (12.60, 13.40)]、13.00 [95%CI (12.61, 13.39)]、8.00 [95%CI (6.75, 9.25)] 个月, 1 年生存率分别为 50.86% (6 671/13 116)、49.59% (5 078/10 239)、34.84% (131/376), 3 年生存率分别为 14.01% (1 838/13 116)、12.46% (1 276/10 239)、11.44% (43/376)。腺癌患者 7 年累积生存率高于鳞癌、大细胞癌患者, 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 3.878、46.120, P 值分别为 0.049、 < 0.001); 鳞癌患者 7 年累积生存率高于大细胞癌患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=43.030$, $P < 0.001$), 见图 2。

3 讨论

近十年来, 肺癌诊疗手段的革新使 NSCLC 患者预后有了明显改变, 尤其是腺癌和鳞癌患者的总体生存时间明显延长^[12]。但 NSCLC 患者往往确诊即晚期, 且伴随不同程度的远端转移, 造成其预后较差。肺癌远端转移过程较复杂, 从癌细胞离开原发灶、侵入血管和淋巴系统, 再到癌细胞进入远端器官生长, 整个过程均与癌细胞生物学特性存在关联^[13]。年龄作为影响人体生理功能和治疗效果及耐受性的关键因素之一, 相关研究指出, 年龄是影响 NSCLC 患者预后的独立影响因素^[14-16], 肺癌不同远端转移情况^[17-18]和病理学分型^[19]也与肺癌患者预后存在密切联系。

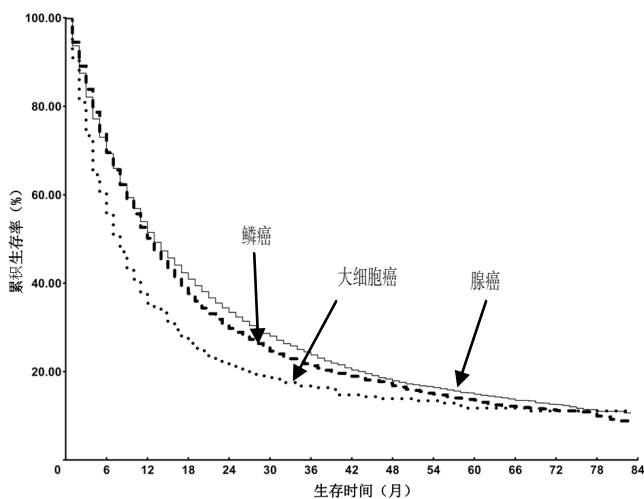


图 2 腺癌、鳞癌、大细胞癌患者生存曲线

Figure 2 Survival curve of patients with adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large cell carcinoma

本研究多因素 Cox 回归分析结果显示, < 50 岁、50~65 岁是 NSCLC 患者预后的影响因素; 生存曲线分析结果显示, < 50 岁患者 7 年累积生存率高于 50~65 岁、 > 65 岁患者, 50~65 岁患者 7 年累积生存率高于 > 65 岁患者。分析原因, 老年 (> 65 岁) NSCLC 患者预后较差与自身生理储备降低, 对化疗、免疫治疗等耐受程度和治疗获益较小及治疗毒性、死亡风险增加有关。HSU 等^[20]指出, 高龄 (> 80 岁) 患者相较于低龄 (≤ 65 岁) 患者接受一线化疗的概率更低 (12.3% 比 40.9%, $P < 0.001$); WONG 等^[21]研究也提示, 老年组患者 (≥ 75 岁) 积极接受外科手术和放疗的概率低于低龄组 (< 55 岁)。还有一种关于年龄与预后的解释, 接受靶向治疗的患者中, > 70 岁患者生存期明显短于 < 50 岁和 50~59 岁患者; 非靶向治疗的患者中, 不同年龄患者的生存期无差异 ($P=0.41$), 可能是由于在青年 (< 50 岁) 患者中, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 等可靶向的基因组改变频率比老年患者 (> 70 岁) 高 ($P < 0.01$), 也可能与青年患者的合并症和功能障碍发生率较低有关^[22]。

本研究结果显示, 仅肺转移患者 mST 为 6.00 [95%CI (5.63, 6.37)] 个月, 1 年生存率为 29.04%, 这可能与人体呼吸功能储备有关。仅脑转移患者 mST 为 6.00 [95%CI (5.71, 6.29)] 个月, 1 年生存率为 28.29%, 且仅脑转移是 NSCLC 患者预后的影响因素, 提示 NSCLC 仅脑转移患者预后较差, 临床需积极筛查与治疗。既往研究显示, 年龄 < 60 岁的肺癌患者更容易发生脑转移, 其脑转移风险高达 44%, 而且治疗失败率较高, 与老年 (> 60 岁) 患者相比, 年轻患者脑转移时间也明显缩短 (19.5 个月比 13.5 个月)^[23-25]。仅骨转移患者 mST 为 5.00 [95%CI (4.77, 5.23)] 个月, 1 年生存率为 24.42%, 其生存率低于仅脑转移患者、仅肺转移患者和仅淋巴结转移患者, 可能与近年来 NSCLC 脑转移治疗手段和疗效逐步提升有关。再者, 也可能与 NSCLC 骨转移患者生存状态的影响因素 (如是单发性骨转移还是多发性骨转移、是否合并病理性骨折) 有关。YANG 等^[26]研究指出, 肺癌患者淋巴结转移发生率仅次于肝转移, 预后也较差。本研究结果显示, 仅淋巴结转移是 NSCLC 患者预后的影响因素, CHEN 等^[27]研究也得出肺癌脑转移患者淋巴结转移是其死亡的独立危险因素 [$OR=2.43$, 95%CI (1.76, 3.36), $P < 0.001$]。TAMURA 等^[28]和 WU 等^[29]研究发现, NSCLC 肝转移患者预后很差, 且无肝转移的 NSCLC 患者无进展生存期 (progress free survival, PFS) 明显长于有肝转移的 NSCLC 患者 (11.2 个月比 6.7 个月, $P < 0.001$), 尤

其是肺腺癌患者(6.3个月比2.5个月, $P < 0.001$)。本研究结果显示, 仅肝转移患者7年累积生存率低于仅骨转移、仅脑转、仅肺转移、仅淋巴结转移患者, 与既往研究结果^[30]一致, 提示虽然肝转移在NSCLC远端转移中发生率较低, 但患者预后极差, 临床需高度关注。

本研究生存曲线分析结果显示, 腺癌患者7年累积生存率高于鳞癌、大细胞癌患者, 与LOPEZ GUERRA等^[31]研究结果一致, 但CHANSKY等^[32]却指出鳞癌患者的预后优于腺癌患者, 而PURI等^[33]认为腺癌和鳞癌患者预后并无明显差异, 这可能与纳入研究对象的生存情况和样本量不同有关, 而本研究样本量较大, 较既往研究^[31-33]更有说服力。本研究结果显示, 鳞癌患者7年累积生存率高于大细胞癌患者, 鳞癌是NSCLC患者预后的影响因素, 虽然鳞癌在临床发病率低于腺癌, 仍需多关注鳞癌患者的预后。

此外, 本研究结果显示, M分期、外科手术是NSCLC患者预后的影响因素, 提示对于NSCLC患者预后预测, 要从年龄等多个因素进行综合考虑和评估。

综上所述, NSCLC患者预后的影响因素众多, 包括<50岁、50~65岁、M分期、外科手术、仅脑转移、仅淋巴结转移、鳞癌。<50岁患者预后最好, 其次是50~65岁患者, >60岁患者预后最差; 仅脑转移、仅肺转移、仅淋巴结转移患者预后较好, 其次是仅骨转移患者, 仅肝转移患者预后最差; 腺癌患者预后最好, 其次是鳞癌患者, 大细胞癌患者预后最差。但本研究仅从年龄、远端转移情况、病理学分型的角度分析NSCLC患者的预后, 难免造成一定的偏倚, 还需要前瞻性研究进一步证实本研究结论。

作者贡献: 王秋桐、周玮玮、赵瑞进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、统计学处理; 王秋桐撰写与修订论文; 安跃震、刘颖、王明进行数据收集、整理; 王秋桐、刘颖、赵瑞进行结果的分析与解释; 赵瑞负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70 (1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [2] MITCHELL T, MACLAREN V. An audit of survival in patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastasis [J]. *Lung Cancer*, 2018, 115: S31. DOI: 10.1016/S0169-5002(18)30100-4.
- [3] CHEN W Q, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30 (1): 1-12. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [4] ALJOHANI H M, AITTALEB M, FURGASON J M, et al. Genetic mutations associated with lung cancer metastasis to the brain [J]. *Mutagenesis*, 2018, 33 (2): 137-145. DOI: 10.1093/mutage/gy003.
- [5] SONG Q, SHANG J, ZHANG C, et al. Impact of the homogeneous and heterogeneous risk factors on the incidence and survival outcome of bone metastasis in NSCLC patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145 (3): 737-746. DOI: 10.1007/s00432-018-02826-7.
- [6] CHEN T, ZHOU F Y, JIANG W L, et al. Age at diagnosis is a heterogeneous factor for non-small cell lung cancer patients [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (6): 2251-2266. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.24.
- [7] QU Y, EMOTO K, EGUCHI T, et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for NSCLC: importance and implications of distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (3): 482-493. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.017.
- [8] HUANG Z H, HU C, TONG Y X, et al. Construction of a nomogram to predict the prognosis of non-small-cell lung cancer with brain metastases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (31): e21339. DOI: 10.1097/MD.00000000000021339.
- [9] 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5 (3): 100-120.
- [10] PERCY C L, FRITZ A G, JACK A, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O) [M]. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [11] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (1): 39-51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [12] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V D, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [13] WOOD S L, PERNEMALM M, CROSBIE P A, et al. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40 (4): 558-566. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.10.001.
- [14] CHEN S Y, GAO C X, DU Q, et al. A prognostic model for elderly patients with squamous non-small cell lung cancer: a population-based study [J]. *J Transl Med*, 2020, 18 (1): 436. DOI: 10.1186/s12967-020-02606-3.
- [15] YUAN S J, XIA Y, SHEN L H, et al. Development of nomograms to predict therapeutic response and prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD-1 antibody [J]. *Cancer*

- Immunol Immunother, 2021, 70 (2): 533–546.DOI: 10.1007/s00262-020-02710-9.
- [16] JAMMAL M, HILAL L, ASSI H, et al.Successful treatment of a solitary brain metastasis from small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery boost: a case report [J]. Prec Radiat Oncol, 2018, 2 (4): 131–134.DOI: 10.1002/pro6.57.
- [17] LAMBA N, KEARNEY R B, CATALANO P J, et al.Population-based estimates of survival among elderly patients with brain metastases [J].Neuro Oncol, 2021, 23 (4): 661–676.DOI: 10.1093/neuonc/noaa233.
- [18] XU Z H, YANG Q, CHEN X W, et al.Clinical associations and prognostic value of site-specific metastases in non-small cell lung cancer: a population-based study [J].Oncol Lett, 2019, 17 (6): 5590–5600.DOI: 10.3892/ol.2019.10225.
- [19] WANG B Y, HUANG J Y, CHEN H C, et al.The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients [J].J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146 (1): 43–52.DOI: 10.1007/s00432-019-03079-8.
- [20] HSU C L, CHEN J H, CHEN K Y, et al.Advanced non-small cell lung cancer in the elderly: the impact of age and comorbidities on treatment modalities and patient prognosis [J].J Geriatr Oncol, 2015, 6 (1): 38–45.DOI: 10.1016/j.jgo.2014.09.178.
- [21] WONG M L, MCMURRY T L, STUKENBORG G J, et al.Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: a nationally representative cohort study [J].Lung Cancer, 2016, 102: 108–117.DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.11.002.
- [22] SACHER A G, DAHLBERG S E, HENG J, et al.Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer [J].JAMA Oncol, 2016, 2 (3): 313–320.DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4482.
- [23] DIMITROPOULOS C, HILLAS G, NIKOLAKOPOULOU S, et al.Prophylactic cranial irradiation in non-small cell lung cancer patients: who might be the candidates? [J].Cancer Manag Res, 2011, 3: 287–294.DOI: 10.2147/CMR.S22717.
- [24] 杨慧, 吴玉芬, 黄勇.非小细胞肺癌脑转移的危险因素分析[J].山东医药, 2015, 55 (7): 41–43.DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.07.015.
- [25] 崔少华, 白皓, 董莉莉, 等.肺癌脑转移生存预测因素分析[J].中国肺癌杂志, 2015, 18 (7): 436–442.
- CUI S H, BAI H, DONG L L, et al.Analysis of survival predictors in patients with lung cancer and brain metastases [J].Chinese Journal of Lung Cancer, 2015, 18 (7): 436–442.
- [26] YANG J, PENG A M, WANG B, et al.The prognostic impact of lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer and distant organ metastasis [J].Clin Exp Metastasis, 2019, 36 (5): 457–466.DOI: 10.1007/s10585-019-09985-y.
- [27] CHEN S, HUA X, JIA J, et al.Risk factors for brain metastases in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 43 studies [J].Ann Palliat Med, 2021, 10 (4): 3657–3672. DOI: 10.21037/apm-20-1722.
- [28] TAMURA T, KURISHIMA K, NAKAZAWA K, et al.Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer [J].Mol Clin Oncol, 2015, 3 (1): 217–221.DOI: 10.3892/mco.2014.410.
- [29] WU K L, TSAI M J, YANG C J, et al.Liver metastasis predicts poorer prognosis in stage IV lung adenocarcinoma patients receiving first-line gefitinib [J].Lung Cancer, 2015, 88 (2): 187–194. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.02.012.
- [30] REN Y J, DAI C Y, ZHENG H, et al.Prognostic effect of liver metastasis in lung cancer patients with distant metastasis [J].Oncotarget, 2016, 7 (33): 53245–53253.DOI: 10.18632/oncotarget.10644.
- [31] LOPEZ GUERRA J L, GOMEZ D R, LIN S H, et al.Risk factors for local and regional recurrence in patients with resected N0–N1 non-small-cell lung cancer, with implications for patient selection for adjuvant radiation therapy [J].Ann Oncol, 2013, 24 (1): 67–74.DOI: 10.1093/annonc/mds274.
- [32] CHANSKY K, SCULIER J P, CROWLEY J J, et al.The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project.Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer [J].Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2010, 13 (1): 9–18.DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2010.01.02.
- [33] PURI V, GARG N, ENGELHARDT E E, et al.Tumor location is not an independent prognostic factor in early stage non-small cell lung cancer [J].Ann Thorac Surg, 2010, 89 (4): 1053–1059. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.020.
- (收稿日期: 2021-03-31; 修回日期: 2021-07-16)
(本文编辑: 崔丽红)