

# 非小细胞肺癌骨转移特征与预后的相关性

陈 申, 马 锐

(辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

**摘 要:** [目的] 分析非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)骨转移的临床特征及影响预后生存的相关因素。[方法] 回顾性分析辽宁省肿瘤医院 2011 年 6 月至 2014 年 6 月确诊非小细胞肺癌患者 117 例, 统计其 6 个月、1 年、2 年生存率, 并计算中位生存期(median overall survival, mOS), 分析影响骨转移患者生存的预后因素。[结果] 在 PS 评分低或高(15.1m vs 11.6m)、骨转移灶单病灶或多病灶(15.7m vs 11.9m)、中轴骨或四肢骨转移(14.9m vs 11.2m)、双膦酸盐治疗(15.3m vs 11.3m)四组的中位生存期均有统计学差异( $P$  值均 $<0.05$ )。Cox 回归模型中 PS 评分、骨转移位置、双膦酸盐组间具统计学意义。[结论] PS 评分、骨灶位置、双膦酸盐治疗是非小细胞肺癌骨转移预后的独立的因素。

**主题词:** 肺癌; 骨转移; 预后; 双膦酸盐

**中图分类号:** R734.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)05-0384-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B005

## The Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer with Bone Metastasis and Relationship with Clinical Prognosis

CHEN Shen, MA Rui

(Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

**Abstract:** [Objective] To analyze the clinical features and the prognosis factors of non-small cell lung cancer with bone metastasis. [Methods] A total of 117 patients hospitalized in Liaoning Cancer Hospital with non-small cell lung cancer and bone metastasis from June 2011 to June 2014 were retrospectively analyzed, and the survival rate of 6 months, 1 year and 2 year, and the median overall survival and prognosis factors were analyzed. [Results] The mOS between PS(0-1 score) group and PS (2 scores) group (15.1m vs. 11.6m), solitary bone lesion and multiple bone lesion (15.7m vs. 11.9m), axial skeleton metastasis group and limb bone metastasis group (14.9m vs. 11.2m), bisphosphonate and none bisphosphonate (15.3m vs. 11.3m) was significantly different ( $P$  all  $<0.05$ ). All the differences above mentioned have reached statistical significance. Cox regression showed that PS score, axial skeleton metastasis or limb bone metastasis, bisphosphonate were independent prognostic factors. [Conclusion] PS score, bone tumor location, bisphosphonate therapy are independent prognostic factors in non-small cell lung cancer with bone metastasis.

**Subject words:** lung cancer; bone metastasis; prognostic; bisphosphonate

肺癌是人类常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率在高加索人群<sup>[1,2]</sup>、亚裔人群<sup>[3]</sup>中均居恶性肿瘤的首位。肺癌的诊治已迈入精准医学时代, 靶向治疗和多学科综合治疗对于肺癌患者的生存改善也有目共睹, 肺癌治疗后的 5 年生存率已经从 15% 提升到 18%<sup>[1,2]</sup>, WJTOG 3405 研究<sup>[4]</sup>表明晚期非小细胞肺癌的生存期已经超过 3 年。然而, 随着患者生存期的延长, 远处转移的风险也在增加, 骨是晚期肺癌患者最常见的转移部位之一, 既往报道其在晚期肺癌中的发生

率约 30%~40%, 近期报道则已接近 50%<sup>[5]</sup>。一旦发生骨转移, 则意味病程已达到晚期。本文主要通过分析 117 例肺癌骨转移患者的临床特征, 探讨影响肺癌骨转移患者预后的相关因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以辽宁省肿瘤医院自 2012 年 1 月至 2014 年 7 月收治的 117 例 NSCLC 伴骨转移患者为研究对象。入选标准: ①病理学检查确诊为非小细胞肺癌

**通讯作者:** 马锐, 主任医师, 博士; 辽宁省肿瘤医院内科, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路 44 号(110042); E-mail: marui2222@sina.com  
**收稿日期:** 2016-10-24; **修回日期:** 2017-03-14

(non-small cell lung cancer, NSCLC); ②经影像学或病理学确诊为骨转移灶; ③有详细的 PS 评分记录及依据; ④有癌痛评分。排除标准: ①病理结果不明确或未行病理检查者; ②合并其他恶性肿瘤; ③无癌痛评分。

男性 79 例、女性 38 例; 60 岁以下 52 例、60 岁及 60 岁以上 65 例; PS0~1 分 77 例、2 分 40 例; 腺癌 76 例、鳞癌 41 例; 单发骨病灶 45 例、多发骨病灶 72 例; 中轴骨 94 例、四肢骨 23 例; 骨痛 61 例、无骨痛 56 例; 未发生骨相关事件 (SREs) 88 例、发生 SREs 29 例; 未使用膦酸盐 31 例, 使用膦酸盐 86 例。

## 1.2 方法

记录性别、年龄、PS 评分、肺癌病理类型、双膦酸盐治疗有无及双膦酸盐种类、骨痛症状有无、孤立性或多发性骨转移灶、骨转移灶发生的位置、SREs 发生有无。同时记录患者在确诊骨转移后的 6 个月、1 年、2 年三个时间节点的生存状态, 评估患者总生存时间。末次随访时间至 2014 年 10 月 30 日。分析转移灶在人体中的分布特征, 以及上述研究因素与预后的关系。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22 统计软件进行统计学分析, 作图软件采用 Graphpad 6.0。 $\chi^2$  检验各研究因素在各时间节点的生存率的相关性。Kaplan-Meier 法计算患者的中位生存期。Log-Rank 检验比较不同分组之间的差异。Cox 回归模型分析各研究因素对患者总生存的独立影响。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 NSCLC 骨转移灶分布特征

骨转移灶在中轴骨 94 例, 包括颈椎 41 例(颈椎 4 例、胸椎 22 例、腰椎 15 例), 肋骨 25 例, 分别占总骨转移发病率的 43.6% 和 21.6%。其次骨盆 20 例、骶尾骨 5 例; 在四肢骨 23 例, 包括股骨 7 例、锁骨 6 例、肩胛骨 4 例、肱骨 3 例、桡骨 2 例、胫 1 例。

## 2.2 双膦酸盐的止痛疗效

117 例研究对象中, 初诊伴疼痛的有 56 例, 接受双膦酸盐治疗的有 44 例, 缓解 35 例(79.5%), 12 例未使用双膦酸盐, 缓解 5 例(41.7%), 疗效差异显

著( $P=0.026$ )。

## 2.3 中位生存时间

117 例骨转移患者中共 94 例发生终点事件(疾病相关的死亡), 11 例失访, 12 例存活。骨转移患者的总体中位生存期为 13.6 个月(Table 1)。

双膦酸盐治疗组的生存期比未经双膦酸盐治疗组长(15.3 个月 vs 11.3 个月,  $P<0.05$ ); 发生 SRE 组生存期与未发生 SRE 组比较无统计学差异 ( $P>0.05$ ) (Table 1)。

## 2.4 Cox 比例风险回归模型多因素生存分析

影响预后的独立因素为 PS 评分、骨转移位置、双膦酸盐治疗(Table 2)。

# 3 讨论

肺癌骨转移是一系列病理因素、细胞间分子网络共同作用的结果, 既有肿瘤转移的共同机制, 也有自身转移的个别通路。本研究 117 例肺癌骨转移患者中, 以中轴骨转移为主(80.3%), 其中又以椎体骨、肋骨最为多见, 椎骨以胸腰椎与肋骨最为好发。这可能与此处骨小梁的网状分布与毛细血管血窦相连, 所以血流丰富且流速缓慢, 故癌细胞易粘附并滞留其中有关; 此外, 脊柱静脉系统没有静脉瓣的解剖特征也易于循序系统中癌细胞的定植。四肢骨转移中, 以锁骨、股骨多见, 可能是因为其解剖位置与肺组织较为接近。

癌细胞骨转移造成骨质破坏, 所以骨痛是骨转移最常见的症状<sup>[6]</sup>。骨痛的发生与骨质破坏程度有紧密联系, 在骨转移早期, 骨质破坏轻微时, 往往没有症状。研究显示, 骨痛程度与骨质破坏呈正比<sup>[7]</sup>。随着人们健康意识的增强, 以骨痛作为主诉的初诊患者也在增加。本研究中有接近一半 (47.9%, 56/117) 的患者伴随骨痛症状, 其中 13.8% (16/117) 的患者为首发症状, 高于早前 Kagohashi<sup>[8]</sup>报道的 2.3%。

骨破坏是成骨细胞和破骨细胞相互作用失衡的结果<sup>[9]</sup>, RANKL/RANK/OPG 系统的分化表达在其中扮演着主导作用<sup>[10]</sup>。成骨细胞和骨基质细胞分泌的细胞核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 配基受体激活剂 RANKL, 表达于破骨细胞前体表面的 RANK 信号系统, 刺激转录因子的起始转录, 终致破骨细胞前体分化, 形成成熟的破骨细胞。此外, 成骨细胞合成的骨保护素

**Table 1 The survival rate of 6-month,1-year,2-year survival**

| Item                   | 6ms    | 1yrs   | 2yrs   | mOS(95%CI)(months) | H      | P     |
|------------------------|--------|--------|--------|--------------------|--------|-------|
| Gender                 |        |        |        |                    | 0.320  | 0.571 |
| Male(79)               | 75.90% | 44.30% | 16.50% | 13.6(10.5~16.6)    |        |       |
| Femal(38)              | 89.40% | 50.00% | 13.20% | 14.9(10.4~19.3)    |        |       |
| Age(yr)                |        |        |        |                    | 0.000  | 0.982 |
| <60(52)                | 80.80% | 44.20% | 13.50% | 13.2(10.6~15.7)    |        |       |
| ≥60(65)                | 80%    | 47.70% | 16.90% | 15.1(11.1~19.1)    |        |       |
| PS scores              |        |        |        |                    | 7.752  | 0.005 |
| 0~1(77)                | 84.40% | 53.20% | 22.10% | 15.1(12.1~18.1)    |        |       |
| 2(40)                  | 72.50% | 32.50% | 2.50%  | 11.6(9.5~13.6)     |        |       |
| Pathology              |        |        |        |                    | 1.027  | 0.311 |
| Adenocarcinoma(76)     | 82.90% | 46.10% | 14.50% | 13.7(9.8~17.5)     |        |       |
| Squamous carcinoma(41) | 75.60% | 46.30% | 17.10% | 13.6(10.6~16.5)    |        |       |
| Focal                  |        |        |        |                    | 4.17   | 0.041 |
| Isolated lesion(45)    | 82.20% | 51.10% | 24.40% | 15.7(11.9~19.4)    |        |       |
| Multiple lesion(72)    | 79.20% | 43.10% | 9.70%  | 11.9(9.7~14.1))    |        |       |
| Position               |        |        |        |                    | 9.983r | 0.002 |
| Axial bone(94)         | 83.00% | 48.90% | 19.10% | 14.9(11.2~18.5)    |        |       |
| Bone of extremity(23)  | 69.60% | 34.80% | 0      | 11.2(6.0~16.3)     |        |       |
| Bone pain              |        |        |        |                    | 0.287  | 0.592 |
| No (61)                | 80.30% | 50.80% | 18.00% | 14.2(10.6~17.7)    |        |       |
| Yes(56)                | 80.30% | 41.10% | 12.50% | 11.9(9.2~14.5)     |        |       |
| SREs                   |        |        |        |                    | 2.336  | 0.126 |
| No(88)                 | 81.80% | 53.40% | 15.90% | 14.9(12.9~16.8)    |        |       |
| Yes(29)                | 75.90% | 24.10% | 13.80% | 11.3(10.7~11.8)    |        |       |
| BPs                    |        |        |        |                    | 11.174 | 0.001 |
| No(31)                 | 71.00% | 32.30% | 3.20%  | 11.3(10.7~11.8)    |        |       |
| Yes(86)                | 83.70% | 51.20% | 19.80% | 15.3(12.9~17.6)    |        |       |

Note:6ms:6month survival,1yrs:1year survival,2yrs:2years survival.

**Table 2 Analysis of Cox's proportional hazards regression model**

| Item      | B     | SE    | Wald  | df | P     | Exp(B) | 95.0% CI for Exp(B) |       |
|-----------|-------|-------|-------|----|-------|--------|---------------------|-------|
|           |       |       |       |    |       |        | Lower               | Upper |
| Gender    | 0.247 | 0.238 | 1.080 | 1  | 0.299 | 1.281  | 0.803               | 2.042 |
| Age       | 0.155 | 0.224 | 0.478 | 1  | 0.489 | 1.167  | 0.753               | 1.810 |
| PS        | 0.587 | 0.250 | 5.513 | 1  | 0.019 | 0.556  | 0.341               | 0.908 |
| Pathology | 0.007 | 0.229 | 0.001 | 1  | 0.975 | 0.993  | 0.633               | 1.556 |
| Focal     | 0.269 | 0.240 | 1.257 | 1  | 0.262 | 1.309  | 0.818               | 2.095 |
| Position  | 0.582 | 0.278 | 4.369 | 1  | 0.037 | 0.559  | 0.324               | 0.964 |
| Symptom   | 0.294 | 0.220 | 1.788 | 1  | 0.181 | 0.746  | 0.485               | 1.147 |
| SREs      | 0.300 | 0.269 | 1.245 | 1  | 0.264 | 0.741  | 0.437               | 1.255 |
| BPs       | 0.826 | 0.264 | 9.795 | 1  | 0.002 | 2.283  | 1.362               | 3.830 |

(OPG)与 RANKL 共同竞争结合 RANK,对破骨细胞的分化成熟起到抑制作用。由此,RANKL、OPG 与 RANK 维持在一个相对稳定的平衡状态,一旦稳态被破坏,则骨破坏发生。另外,癌细胞分泌的一系列因子,如甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related peptide,PTHrP)、肿瘤坏死因子(tumor

necrosis factor,TNF)、白介素-1(Interleukin-1,IL-1)、白介素-6(Interleukin-6,IL-6)等可以刺激骨基质的周转更新,其中以 PTHrP 的作用最显著,其通过与成骨细胞表面的特异性受体结合,增强 RANKL 的表达,减少 OPG 合成,从而促进破骨细胞的分化成熟,增加溶骨性作用。导致骨质破坏加重。骨质破坏

释放如 TGF、FGF、IGF 等生长因子,又促进了癌细胞的生长与侵袭。破骨细胞与癌细胞之间形成恶性循环,骨质破坏加重<sup>[11]</sup>。

双膦酸是目前治疗骨转移的主要药物,其通过抑制甲醛戊酸通路中的法尼基焦磷酸合成酶,干扰破骨细胞代谢的分子信号通路,抑制破骨细胞成熟,促进破骨细胞凋亡,藉此发挥骨保护作用<sup>[12]</sup>。本研究表明双膦酸盐可显著缓解骨转移疼痛,接受双膦酸盐组较未接收双膦酸盐组的疼痛缓解率分别为 79.5%和 41.7%( $P=0.026$ )。Ozturk 等<sup>[13]</sup>研究表明双膦酸盐类可增加铂类化疗药物的药效,从而具有协同抗癌作用。Di Salvatore 等<sup>[14]</sup>证实双膦酸盐类药物可降低血清 VEGF 的表达,从而达到抗肿瘤血管的作用,与上述两项基础研究对应的是,Zarogoulidis 等<sup>[15]</sup>报道了 144 例肺癌骨转移患者,随机进入唑来膦酸联合化疗组 87 例,单纯化疗组 57 例,总生存期分别为 19 个月和 12.7 个月,接受双膦酸盐治疗时间越久,生存获益也越大。本研究的生存结果同样支持该论断,联合双膦酸盐治疗组与未联合双膦酸盐治疗组生存期为 15.3 个月和 11.3 个月 ( $P=0.001$ )(Table 1, Figure 1)。

至随访结束时间,共 94 例终点事情(疾病相关的死亡),其中 11 例失访、12 例存活。总体中位生存时间 13.6 个月。与近年报道<sup>[16]</sup>14.74~12.25 个月基本吻合。

本研究显示,骨多发灶较孤立灶预后差,四肢骨转移较中轴骨转移的预后差,结论与 Sun 等<sup>[17]</sup>报道骨转移灶对预后的影响基本一致。进一步的单因素

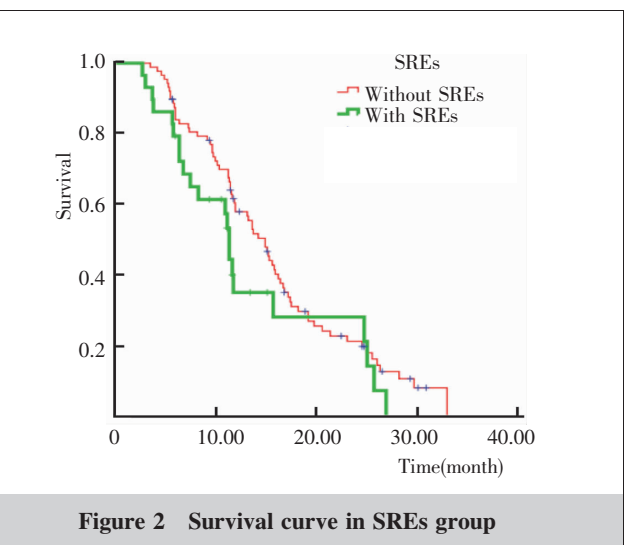
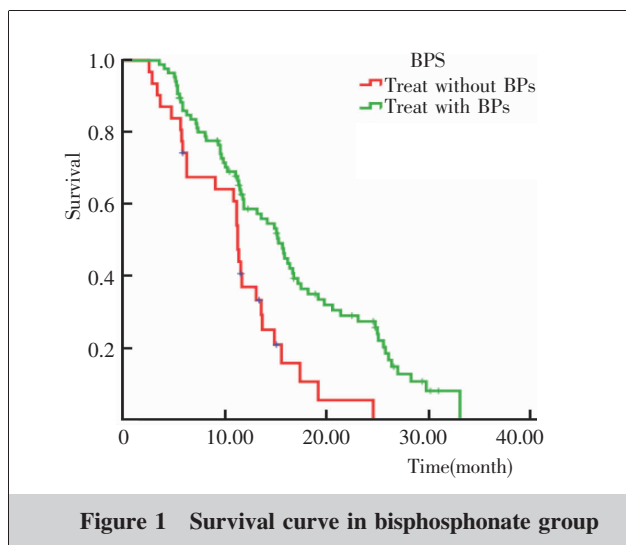
分析也表明,骨孤立灶优于骨多发灶(15.7 个月 vs. 11.9 个月,  $P=0.041$ ),中轴骨转移较四肢骨转移预后佳(14.9 个月 vs. 11.2 个月,  $P=0.002$ )。分析原因可能是,当肺癌骨转移灶转移至四肢或呈现多发转移时,提示转移程度加重,表明原发灶控制不佳。因此,骨转移灶可以间接反映肺癌骨转移患者原发灶控制情况,评价疗效。

骨相关事件(skeletal-related events, SREs)是肺癌骨转移患者最常见的骨并发症,包括病理性骨折、需放疗或手术介入的骨事件、脊髓压迫、高钙血症等<sup>[18]</sup>。Tsuya 等<sup>[19]</sup>研究表明 SREs 是预后不佳的因素。Cetin 等<sup>[20]</sup>报道一项大样本回顾性研究,连续 11 年纳入近三万例肺癌骨转移患者,结论指出 SREs 是肺癌骨转移患者的重要预后因素。

多因素回归分析表明:PS 评分 0~1 分者较 2~3 分者死亡风险下降 44.4%;中轴骨转移较四肢骨转移死亡风险下降 44.1%。而接受双膦酸盐治疗则死亡风险下降 56.2%,此三项为独立预后影响因素。

本研究中,SREs 组仅在 1 年生存率中出现差异,而 2 年生存率中并无差异;单因素生存分析中,SREs 组较无 SREs 组的平均生存时间短 3.6 个月(14.9 个月 vs. 11.3 个月),但遗憾的是差异未能达到统计学意义( $P=0.126$ )。可见,本研究 SREs 组存在差异性的趋势,但最终未能得到阳性结论可能与总样本量偏少有关,故有待于进一步扩大样本量研究。

综上,肺癌骨转移常见于中轴骨,以脊柱及胸骨、肋骨多见,四肢骨转移往往提示预后不佳,多发转移也是预后不良因素。双膦酸盐缓解骨痛症状,且



自身亦有直接抗癌及协同抗癌作用,有助于延长肺癌骨转移患者的生存。发生 SREs 呈现出预后不佳的趋势,但未达到统计学差异,需进一步扩大样本量研究证实。

## 参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(4): 765-781.
- [3] Zeng HM, Chen WQ. Cancer epidemiology and prevention research status in China [J]. Progress in Chemistry, 2013, 25(9): 1415-1420. [曾红梅, 陈万青. 中国癌症流行病学与防治研究现状[J]. 化学进展, 2013, 25(9): 1415-1420.]
- [4] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128.
- [5] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies [J]. Cancer Treat Rev, 2001, 27(3): 165-176.
- [6] Kosteva J, Langer C. The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer[J]. Current Opinion in Oncology, 2008, 20(2): 155-161.
- [7] Wu J, Wei Y, Shi J, et al. The potential therapeutic targets to bone pain induced by cancer metastasis[J]. Journal of Cancer Research & Therapeutics, 2013, 9(Suppl): 135-141.
- [8] Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Bone metastasis as the first manifestation of lung cancer [J]. International Journal of Clinical Practice, 2003, 57(3): 184-186.
- [9] Katakami N, Kunikane H, Takeda K, et al. Prospective study on the incidence of bone metastasis (BM) and skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with stage III B and IV lung cancer-CSP-HOR 13 [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2014, 9(2): 231-238.
- [10] Feeley BT, Liu NQ, Conduah AH, et al. Mixed metastatic lung cancer lesions in bone are inhibited by noggin over-expression and Rank:Fc administration [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2006, 21(10): 1571-1580.
- [11] Hsu YL, Tsai EM, Hou MF, et al. Obtusifolin suppresses phthalate esters-induced breast cancer bone metastasis by targeting parathyroid hormone-related protein[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(49): 11933-11940.
- [12] Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates [J]. Cancer, 2000, 88(12 Suppl): 2961-2978.
- [13] Ozturk OH, Bozcuk H, Burgucu D, et al. Cisplatin cytotoxicity is enhanced with zoledronic acid in A549 lung cancer cell line: Preliminary results of an in vitro study [J]. Cell Biol Int, 2007, 31(9): 1069-1071.
- [14] Di Salvatore M, Orlandi A, Bagalà C, et al. Anti-tumour and anti-angiogenic effects of zoledronic acid on human non-small-cell lung cancer cell line [J]. Cell Proliferation, 2011, 44(2): 139-146.
- [15] Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis [J]. International Journal of Cancer, 2009, 125(7): 1705-1709.
- [16] Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, et al. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer [J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2008, 466(3): 729-736.
- [17] 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.
- [18] Sun Y, Guan Z, Liao M, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of bone metastasis in lung cancer (2014 version) [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2014, 17(2): 57-72.
- [19] 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.
- [20] Cetin K, Christiansen CF, Jacobsen JB, et al. Bone metastasis, skeletal-related events, and mortality in lung cancer patients: a Danish population-based cohort study [J]. Lung Cancer, 2014, 86(2): 247-254.