

## 完全切除的非小细胞肺癌脑转移危险因素分析

周九鹏<sup>1)</sup>, 王丽<sup>2)</sup>, 杨海霞<sup>3)</sup>, 孙红<sup>4)</sup>

(1) 西安市胸科医院, 陕西 西安 710000; 2) 昆明医科大学, 云南 昆明 650500; 3) 西安医学院第二附属医院, 陕西 西安 710004; 4) 西安交通大学第一附属医院, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 分析完全切除非小细胞肺癌脑转移的危险因素。 **方法** 回顾性分析 214 例经病理确诊、手术完全切除的非小细胞肺癌患者资料, 其中发生脑转移者 53 例, 未发生脑转移者 161 例, 用 log-rank 检验对脑转移患者的临床资料进行单因素分析, 当 2 个变量显著相关时, 用 cox 回归模型多因素分析与脑转移最相关的变量。 **结果** 单因素分析显示, 年龄、病理类型、T 分期、N 分期、辅助化疗是非小细胞肺癌发生脑转移的可能危险因素。多因素分析显示, 病理类型、N 分期是非小细胞肺癌发生脑转移的高危因素。 **结论** 非鳞状细胞癌、N2~3 期是非小细胞肺癌发生脑转移的独立危险因素。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 脑转移; 危险因素

**[中图分类号]** R730.58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 10-0138-04

## The Risk Factors of Brain Metastases in Non-small Cell Lung Cancer Patients after Complete Resection

ZHOU Jiu-peng<sup>1)</sup>, WANG Li<sup>2)</sup>, YANG Hai-xia<sup>3)</sup>, SUN Hong<sup>4)</sup>

(1) Xi'an Chest Hospital, Xi'an Shaanxi 710000; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 3) The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi 710004; 4) The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the risk factors of brain metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after complete resection of cancer. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 214 patients with pathologically confirmed non-small cell lung cancer who received complete resection of cancer. Among the 214 NSCLC patients, there were 53 cases with brain metastases and 161 without brain metastases. Log-rank test was used to give a single factor analysis of the clinical data of patients. If two variables were correlated, cox regression model was used to give a multiple factor analysis of the most correlated factors of brain metastases. **Results** Single factor analysis showed that the age, pathological types, T staging, N staging and adjuvant chemotherapy were the possible risk factors of brain metastases in non-small cell lung cancer patients. Multiple factor analysis showed that the pathological types and N staging were the high risk factors of brain metastases in non-small cell lung cancer patients. **Conclusion** Non-squamous cell cancer and N2-3 stage are independent risk factors of brain metastases in non-small cell lung cancer patients.

**[Key words]** Non-small cell lung cancer; Brain metastases; Risk factors

在世界范围内, 肺癌是癌症死亡的首要因素。非小细胞肺癌约占全部肺癌的 80%, 脑转移是其常见并发症, 严重危害患者的生存和生活质量。预防性脑照射能够改善小细胞肺癌患者的生

存, 然而有报道显示预防性脑照射可以降低非小细胞肺癌脑转移的发生, 但是其生存率却得不到改善<sup>[1]</sup>。因此, 辨别非小细胞肺癌最有可能从预防性脑照射中获益的高危病例, 对指导肺癌的个体

**[基金项目]** 西安市科技计划基金资助项目 (YF07172)

**[作者简介]** 周九鹏 (1980~), 男, 山西临猗县人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤放化疗工作。

化治疗有重要意义. 本研究对 214 例手术切除的非小细胞肺癌患者资料进行分析, 旨在探讨非小细胞肺癌发生脑转移的危险因素.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

分析西安市胸科医院及西安交通大学第一附属医院 2007 年 6 月至 2012 年 9 月完全手术切除的非小细胞肺癌 220 例, 6 例患者由于复发模式资料不全而出组, 因此共纳入病例 214 例. 年龄 30 ~ 74 岁, 平均 48.5 岁. 纳入标准: (1) 所有患者均经术后病理组织学确诊; (2) 生存时间 > 4 个月; (3) 脑转移的患者均经 CT 或 MRI 确诊; (4) 患有其它原发肿瘤或之前有肺癌病史的患者排除在本研究之外. 入组患者手术前均进行了脑磁共振或 CT 检查. 分期标准为第 7 版美国癌症分期联合委员会. 患者一般资料见表 1.

### 1.2 治疗方法

手术: 患者接受了肺叶切除或一侧全肺切除 + 纵膈淋巴结清扫术. 完全切除是指切除所有肉眼可见肿瘤且显微镜下切缘净. 化疗: 大部分患者由肿瘤内科医师按照循证医学证据行辅助化疗. 患者未行化疗的主要原因是虚弱和患者拒绝. 化疗方案以顺铂为基础, 中位数是 4 个周期. 放疗: 是否行术后放疗由放疗医师决定, 同时听取手术医师的建议. 直线加速器实施常规二维放疗或三维适形放疗, 应用 6MVX 射线, 每次 2 Gy, 每周 5 次, 总剂量为 40 ~ 50 Gy.

### 1.3 随访

第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2、3 年每半年 1 次, 之后每年 1 次. 所有患者行体格检查、全血细胞计数、血生化、胸部、颅脑 CT、腹部 B 超和其它基于患者症状的必要检查. 有颅脑可疑症状或颅脑 CT 不能确诊时, 行颅脑磁共振检查.

### 1.4 统计学处理

所有统计分析应用 SPSS 软件. 事件为出现脑转移, 事件时间为手术日期至出现脑转移日期, 如无脑转移则至末次随访. 应用 log-rank 评价脑转移时间和临床病理危险因素的相关性. 单因素分析有意义的变量, 进入 cox 回归模型多因素分析. 所有统计检验为双向,  $P < 0.05$  为有统计学差异.

## 2 结果

### 2.1 患者特点

214 例患者的临床资料见表 1. 63 例生存患者的中位随访期为 71.3 (范围: 55.6 ~ 102.3) 个月. 男性占 68.2%. 中位年龄为 63 (范围: 25 ~ 77) 岁. 其中鳞癌 (35.5%) 非鳞癌 (64.5%). 患者中 T1 ~ 3 193 例, T4 21 例. 163 (76.1%) 例患者接受了辅助化疗, 93 (39.7%) 例接受了术后放疗.

### 2.2 危险因素

表 1 NSCLC 患者一般临床资料 (n)

Tab. 1 The general data of NSCLC patients (n)

临床病理特征	n	脑转移	无脑转移
性别			
男	146	27	119
女	68	26	42
年龄(岁)			
≤60	97	32	65
>60	117	21	96
病理类型			
鳞状细胞癌	75	11	64
非鳞状细胞癌	139	42	97
T 分期			
T1 ~ 3 期	193	42	151
T4 期	21	11	10
N 分期			
N0 ~ 1	154	20	134
N2 ~ 3	60	33	27
分化程度			
高 ~ 中	133	30	103
低	81	23	58
辅助化疗			
有	163	47	116
无	51	6	45
术后放疗			
有	85	22	63
无	129	31	98

单因素分析肺癌的临床病理特征与脑转移的关系, 发现年龄 ≤ 60 岁、非鳞状细胞癌、T 分期、N 分期、辅助化疗与脑转移风险明显相关. 之后在多因素分析中发现, 非鳞状细胞癌 (RR: 3.76, 95% CI: 1.72 ~ 8.55,  $P = 0.017$ ) 和 N 分期 (RR: 4.27, 95% CI: 1.74 ~ 7.26,  $P = 0.000$ ) 与脑转移发生显著相关, 见表 2.

## 3 讨论

近年来, 随着靶向治疗药物的发展, NSCLC

表 2 相关因素分析结果  
Tab. 2 Results of the correlation analysis

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	脑转移率(%)	P 值	风险比	P 值
性别				
男	18.5	0.254		
女	38.2			
年龄(岁)				
≤60	32.9	0.020		
>60	17.9			
病理类型				
鳞状细胞癌	14.7	0.003	3.76(1.72 ~ 8.55)	0.017
非鳞状细胞癌	30.2			104
T 分期				
T1 ~ 3 期	21.8	0.032		151
T4 期	52.4			10
N 分期				
N0 ~ 1	13.0	0.001	4.27(1.74 ~ 7.26)	0.000
N2 ~ 3	55.0			27
分化程度				
高 - 中	22.6	0.127		103
低	28.4			58
辅助化疗				
有	28.8	0.021		123
无	11.7			38
术后放疗				
有	25.9	0.456		68
无	24.0			93

的治疗方法日益多样化, 生存期也有了明显的改善和提高, 但脑转移的发生率和病死率仍较高。有关文献报道, 25% ~ 38% 的 NSCLC 会出现脑转移<sup>[2]</sup>。随着 NSCLC 的局部和颅外远处控制的改善, 预防脑转移变得越来越重要。然而既往的 NSCLC 预防性脑照射的研究均报道预防性脑照射显著减少和 / 或推迟了脑转移, 但是生存不能改善<sup>[3]</sup>。因此, 哪些 NSCLC 是预防性脑照射的适应证变得尤为重要。

本研究分析了 214 例完全切除的 NSCLC 的临床资料, 在病理特征方面, 发现非鳞状细胞癌和脑转移的发生明显相关。既往的研究发现, NSCLC 的病理特征与其脑转移无明显相关性。但 Mujoomdar 等<sup>[4]</sup>研究发现, 与鳞状细胞癌相比, 腺癌与未分化细胞类型的脑转移危险明显

增高, 鳞状细胞癌、腺癌与未分化细胞类型的脑转移率分别是 13%, 41%, 43%, 这与本研究的结果一致。

而且, 本研究发现淋巴结转移是脑转移发生的独立危险因素。这与既往的报道一致。Bajard<sup>[2]</sup>多因素分析 305 例 NSCLC 患者发现, 相对于 N0 ~ 1, N2 ~ 3 是 NSCLC 脑转移的危险因素 (RR = 2.61, P = 0.006)。但 Mujoomdar<sup>[4]</sup>等也报道了, 对于直径 > 6 cm 的肺腺癌, 无论 N 分期怎样, 其脑转移概率都是 60% ~ 70%, 与 N 分期相关性不大。

在 2002 年及 2004 年, Ceresoli 等<sup>[5]</sup>和 Bajard 等<sup>[2]</sup>均报道了较年轻非小细胞肺癌患者的脑转移的风险较高。崔丽等<sup>[6]</sup>分析了 < 60 岁患者与 ≥ 60 岁患者发生脑转移的频率, 认为年轻患者更容易发生脑转移, 两者比较, P = 0.028。这也许是由于年轻患者的肿瘤的生物行为较差或者是年轻患者的脑血管生成较好而造就的微环境差异所致。本研究没有发现一致的结果也许与纳入的病例均为手术完全切除有关。

随着化疗的发展, Robnett T J 等<sup>[7]</sup>报道新辅助化疗和 II/III 患者的脑转移风险显著相关。在本研究中, 并没有发现辅助化疗与脑转移的相关性, 也许是本研究的大部分病例均接受了化疗, 或者是本研究的随访期过短有关。

原发肿瘤的大小不仅是 NSCLC 的主要预后因素, 也是其脑转移的主要危险因素。Saynak 等<sup>[8]</sup>发现早期的非小细胞肺癌患者中, 原发肿瘤的大小与脑转移的发生率成明显正相关。Bajard 等<sup>[2]</sup>报道: 在 305 名 I ~ IIIB 期患者中, T4 患者脑转移的风险比 T1 ~ 3 的高 (RR = 3.75, P = 0.000 9)。本研究并没有发现 T 分期与脑转移的发生具有相关性。作者认为 AJCC 分期 T 分期主要是依据外科医生的手术难易程度作为根据, 并不完全是根据原发肿瘤的大小为依据分期。所以 T 分期也许与脑转移的发生确实无相关性, 而是原发肿瘤大小与脑转移的发生具有相关性。

综上所述, 完全切除 NSCLC 脑转移发生的独立危险因素为非鳞状细胞癌和 N 分期, 可以为完全切除 NSCLC 的预防性脑照射病例选择提供一定的依据。

#### [参考文献]

- [1] GORE E M, BAE K, WONG S J, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small

- cell lung cancer: Primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214 [J]. *Clin Oncol*, 2005, 2(8): 625 - 626.
- [2] BAJARD A, WESTEEL V, DUBIEZ A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised non-small cell lung carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2004, 45(3): 317 - 323.
- [3] PÖTTGEN C, EBERHARDT W, GRANNASS A, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(31): 4 987 - 4 992.
- [4] MUJOMDAR A, AUSTIN J H, MALHOTRA R et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases [J]. *Radiology*, 2007, 242(3): 882 - 888.
- [5] CERESOLI G L, RENI M, CHIESA G, et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis[J]. *Cancer*, 2002, 95(3): 605 - 612.
- [6] 崔丽, 阎景红, 张建清, 等. 非小细胞肺癌发生脑转移的高危因素及生存分析 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2013, 22(1): 45 - 49.
- [7] ROBBETT T J, MACHTAY M, STEVENSON J P, et al. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1 344 - 1 349.
- [8] SAYNAK M, HUBBS J, NAM J, et al. Variability in defining T1N0 non-small cell lung cancer impacts locoregional failure and survival [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5): 1 645 - 1 649.
- (2015 - 04 - 06 收稿)

(上接第 120 页)

- 的特点[J]. *中外医学研究*, 2014, 14(8): 60 - 61.
- [4] GOMES D C, DANTAS R O. Acidic and neutral liquid ingestion in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Arq Gastroenterol*, 2014, 51(3): 217 - 220.
- [5] 周耀生. 西咪替丁联合思密达治疗新生儿上消化道出血 72 例[J]. *实用中西医结合临床*, 2012, 12(2): 71 - 72.
- [6] KHAN M Q, ALARAJ A, ALSOHAIBANI F, et al. Diagnostic Utility of Impedance-pH Monitoring in Refractory Non-erosive Reflux Disease [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20(4): 497 - 505.
- [7] 林明珠, 陈丽梅, 温碧霞, 等. 小于 34 周早产儿胃液 pH 值与呼吸暂停相关的护理研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(5): 706 - 708.
- [8] GOMES D C, DANTAS R O. Acidic and neutral liquid ingestion in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Arq Gastroenterol*, 2014, 51(3): 217 - 220.
- [9] 孙晓红, 柯美云, 王智凤, 等. 非糜烂性胃食管反流病和反流性食管炎的食管动力特点 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 22(7): 1 718 - 1 721.
- [10] 刘均秋, 成军伟, 冯立彬, 等. 新生儿窒息对胃肠道损害的研究[J]. *中国医药导刊*, 2008, 10(7): 995 - 997.
- [11] LÓPEZ-HERCE J, FERNÁNDEZ B, URBANO J, et al. Hemodynamic, respiratory, and perfusion parameters during asphyxia, resuscitation, and post-resuscitation in a pediatric model of cardiac arrest [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(1): 147 - 155.
- [12] 姚东英, 胡晔东, 奚慧敏, 等. 酸袋与胃食管反流病酸反流的关系[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(4): 244 - 246.
- [13] 吴香兰, 吴丽娟, 缪小佟. 双歧杆菌对新生儿呼吸机相关肺炎肠源性致病菌的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(7): 618 - 621.
- [14] 段妮, 谭艳鸣, 彭周杰. 持续小剂量静脉滴注奥美拉唑治疗新生儿应激性溃疡疗效观察 [J]. *儿科药学杂志*, 2013, 19(1): 12 - 14.
- [15] FURUMIYA J, NISHIMURA H, NAKANISHI A, et al. Postmortem endogenous ethanol production and diffusion from the lung due to aspiration of wood chip dust in the work place[J]. *Leg Med (Tokyo)*, 2011, 13(4): 210 - 212.
- [16] 张应金, 苏永棉, 梁凤潇, 等. 胃液 pH 值与呼吸机相关性肺炎的相关性研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2012, 19(2): 161 - 163.
- [17] LÓPEZ-HERCE J, FERNÁNDEZ B, URBANO J, et al. Correlations between hemodynamic, oxygenation and tissue perfusion parameters during asphyxial cardiac arrest and resuscitation in a pediatric animal model[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(6): 755 - 759.
- [18] 李朝晖. 新生儿窒息后血胃泌素、胃液 pH 值与胃肠功能障碍关系[J]. *浙江实用医学*, 2010, 15(1): 58 - 59.
- (2015 - 05 - 20 收稿)