

晚期非小细胞肺癌患者血液实验指标 和病理分期等因素对生存时间的影响分析*

张蕾,任亚女,曾婷婷,粟军

(四川大学华西医院实验医学科,成都 610041)

摘要:目的 探讨影响晚期非小细胞肺癌预后的相关因素。方法 回顾性分析118例晚期非小细胞肺癌患者的临床资料,分析影响其预后的相关因素。结果 ①单因素分析:患者年龄37~79岁,中位值为60岁,低年龄组(≤ 60 岁)和高年龄组(> 60 岁)中位生存期分别为641天和513天($P=0.015$);纤维蛋白原为1.99~9.99 g/L,中位值为4.00 g/L,低纤维蛋白原组(≤ 4.00 g/L)和高纤维蛋白原组(> 4.00 g/L)中位生存期分别为692天和421天($P=0.005$);病理类型:腺癌、鳞癌、腺鳞癌中位生存期依次递减($P=0.020$);PS评分越高,中位生存期越短($P=0.018$);性别、PLR/NLR, T/N分期, CYFRA21-1,吸烟对晚期非小细胞肺癌患者生存时间的影响差异无统计学意义。②通过Cox回归分析进行多因素分析,仅纤维蛋白原为影响晚期非小细胞肺癌预后的独立因素。结论 单因素分析显示年龄、纤维蛋白原、PS评分和病理类型对于晚期非小细胞肺癌预后有影响,且年龄、纤维蛋白原、PS评分与预后生存期呈负相关,腺癌的生存时间较鳞癌和腺鳞癌长;多因素Cox分析提示纤维蛋白原是影响晚期非小细胞肺癌预后的独立危险因素,且纤维蛋白原越高,预后越差。

关键词:非小细胞肺癌;生存时间;纤维蛋白原

中图分类号:R734.2;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)02-083-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.025

Analysis of Prognosis Related Factors in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

ZHANG Lei, REN Ya-nü, ZENG Ting-ting, SU Jun (Department of

Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the related factors which affect the prognosis of advanced non-small cell lung cancer. **Methods** 118 patients with advanced non-small cell lung cancer were involved in a retrospective analysis and clinical data were analyzed. **Results** ① Univariate analysis showed that the median survival time of the younger (≤ 60) and older age group (> 60) were 641 days and 513 days, respectively ($P=0.015$) (patients age 37~79 years old, median age 60 years old). Low fibrinogen group (≤ 4.00 g/L) and high fibrinogen group (> 4.00 g/L) in median survival were 692 days and 421 days ($P=0.005$), respectively (fibrinogen 1.99~9.99 g/L, median value 4.00 g/L). The median survival time of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, adenosquamous carcinoma were in a descending order ($P=0.020$); Patients with higher PS score had shorter median survival time ($P=0.018$); Gender, PLR, NLR, T/N staging, CYFRA21-1 and smoking had no impact on lung cancer patients with advanced non-small cell survival time. ② Cox regression analysis showed that fibrinogen was the only independent factors affecting advanced non-small cell lung cancer prognosis. **Conclusion** Univariate analysis showed that age, fibrinogen, PS score and histological type were affected factors of advanced non-small cell lung cancer prognosis. Age, fibrinogen and PS score were negatively correlated with survival time. Adenocarcinoma had longer median survival than squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma. Multivariate Cox analysis showed that fibrinogen is an independent risk factor affecting advanced non-small cell lung cancer prognosis, patients with higher concentration of fibrinogen had worse prognosis.

Keywords: non-small cell lung cancer; survival time; fibrinogen

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤,居恶性肿瘤第一位,随着工业的发展、烟草的生产、消费水平的提高,肺癌的发病率和死亡率迅速增长,已成为对

人类危害最大的恶性肿瘤之一。虽然随着医疗水平的进步,患者生存率有了明显的提高,但是从整体上看,肺癌的生存率仍然很差,接受治疗的肺癌

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 81301493)。

作者简介:张蕾(1991-),女,学士,技师, Tel:18302805115, E-mail:372144045@qq.com。

任亚女,女,本科学历, E-mail:ryn0226@163.com,同为第一作者。

通讯作者:粟军,女,主任技师,研究方向:临床血液学, E-mail:sjhuaxi1667@163.com。

患者5年生存率只有16%。根据《World Cancer Report 2014》的统计结果,2012年全球大约新发1400例恶性肿瘤病例和820万例恶性肿瘤死亡病例,肺癌占有恶性肿瘤发病率的13%(约180万人),占有恶性肿瘤死亡率的19.4%(约160万)。我国是肺癌发病率较高的国家,据统计,我国2010年肺癌新发病例约60万,死亡病例约49万^[1]。按照其生物学特性肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌约占80%,现在研究非小细胞肺癌预后影响因素的文献较多,但是多为I, II, IIIa期病例,单独对于晚期非小细胞肺癌(IIIb, IV期)的研究却比较少,而据文献报道现诊断的肺癌中有40%~50%已处于晚期。本研究采用回顾性研究方法,探讨性别、年龄、吸烟、T/N分期、病理类型、肿瘤分期、PS评分、纤维蛋白原、CYFRA21-1、化疗前外周血血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)等因素对晚期非小细胞肺癌化疗后预后的评估价值。

1 材料与与方法

1.1 研究对象 收集四川大学华西医院2010年1月~12月间收治的118例病理诊断明确的非小细胞肺癌患者的临床资料,随访至2015年5月24日,总生存期(OS)指从化疗之日至随访终止日期或者患者死亡。

纳入标准:①经纤维支气管镜、肺穿刺、细胞学检查确诊为原发性支气管肺癌。病理类型为非小细胞肺癌(腺癌、鳞癌、腺鳞癌、其它非小细胞肺癌)患者,按第七版国际抗癌联盟(union for International cancer control, UICC)临床分期标准属IIIb~IV期。②临床病历相关资料记录完整。③入院前或入院后未行手术治疗,接受过化疗或同时进行放疗治疗的患者。

排除标准:①病理类型不明确的肺癌患者。②临床分期不明确,或分期明确但不属于IIIb~IV期。③术前有急/慢性感染或严重出血证据;伴有血液系统恶性肿瘤;有自身免疫性疾病或全身感染。

最终纳入118例晚期非小细胞肺癌患者,其中已死亡80例,尚存活38例,中位生存期18个月。患者年龄37~79岁,中位年龄为60岁。74例(63%)患者有吸烟史。按照WHO 2004年病理分型:鳞状细胞癌54例,腺癌61例,腺鳞癌3例。根据国际抗癌联盟2009年修订的第7版TNM分期标准,其中IIIb期14例,IV期104例。

1.2 试剂和仪器 Sysmex CS5100全自动凝血分析仪及配套使用的SIEMENS纤维蛋白原测定试

剂, Sysmex XE-5000及配套试剂。

1.3 方法 本研究采用回顾性研究方法,患者资料来自临床病历。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据处理及统计分析,进行Kaplan-Meier(K-M)法生存分析,Log rank法检验分层结果,Cox回归模型多因素预后分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析影响晚期非小细胞肺癌生存时间的因素 见表1。

表1 单因素分析—各因素对晚期非小细胞肺癌患者生存时间的影响

影响因素	n	中位生存期(天)	χ^2	P
性别	男	77	500	3.037 0.081
	女	41	670	
年龄	≤60岁	60	641	5.946 0.015*
	>60岁	58	513	
吸烟	不吸烟	44	646	1.058 0.304
	吸烟	74	551	
T分期	T ₁	5	587	3.993 0.407
	T ₂	33	551	
	T ₃	10	264	
	T ₄	69	641	
	T _x	1	549	
N分期	N ₀	11	691	1.712 7.789
	N ₁	8	394	
	N ₂	44	638	
	N ₃	51	527	
	N _x	4	657	
病理类型	腺癌	61	641	7.785 0.020*
	鳞癌	54	513	
	腺鳞癌	3	349	
分期	IIIb期	14	571	0.159 0.690
	IV期	104	553	
PS评分	0	62	657	8.033 0.018*
	1	41	500	
	2	15	360	
纤维蛋白原	≤4.00	58	692	7.787 0.005*
	>4.00	54	421	
CYFRA21-1	≥5.00	55	500	3.124 0.077
	<5.00	54	649	
PLR	≥170	59	555	0.174 0.676
	<170	59	553	
NLR	≥3.39	59	587	0.049 0.825
	<3.39	59	541	

对年龄、纤维蛋白原、CYFRA21-1, PLR, NLR 比值按中位值进行分组, 通过 K-M 法对性别、年龄、吸烟、T 分期、N 分期、病理类型、PS 评分、纤维蛋白原、CYFRA21-1, PLR, NLR 进行单因素分析。结果显示性别、T 分型、N 分型、CYFRA21-1、吸烟、PLR, NLR 对晚期非小细胞肺癌患者生存时间的影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 年龄、纤维蛋白原、PS 评分、病理类型差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。年龄 > 60 岁组及纤维蛋白原 > 4.0

g/L 的患者生存期较短 ($P = 0.015$ 和 0.005); PS 评分越高, 中位生存期越短 ($P = 0.018$); 腺癌、鳞癌、腺鳞癌中位生存期依次递减 ($P = 0.020$)。

2.2 Cox 回归分析影响晚期非小细胞肺癌预后的因素 见表 2。对单因素分析有意义的因素进行 Cox 模型多因素回归分析, 结果显示年龄、病理类型、PS 评分尚不能作为判断晚期非小细胞肺癌患者预后的独立因素; 纤维蛋白原可以作为影响晚期非小细胞肺癌预后的独立因素, 生存函数见图 1。

表 2 相关因素对晚期非小细胞肺癌患者生存时间影响的多因素分析

影响因素	B	SE	Wald	df	P	RR	95% CI	
							下	上
病理类型	腺癌					1		
	鳞癌	-0.601	0.629	0.913	1	0.339	0.548	0.160 1.881
	腺鳞癌	-2.66	0.617	0.185	1	0.667	0.767	0.229 2.569
年龄	> 60					1		
	≤ 60	0.264	0.256	5.333	2	0.069	1.302	0.789 2.149
PS 评分	0 分					1		
	1 分	-0.791	0.348	5.177	1	0.023*	0.453	0.229 0.896
	2 分	-0.627	0.348	3.248	1	0.072	0.534	0.270 1.056
纤维蛋白原	> 4.00					1		
	≤ 4.00	0.564	0.224	5.355	1	0.021*	1.757	1.090 2.833

注: * $P < 0.05$; B: 偏回归系数, SE: 偏回归系数的标准误, RR: 相对风险比。

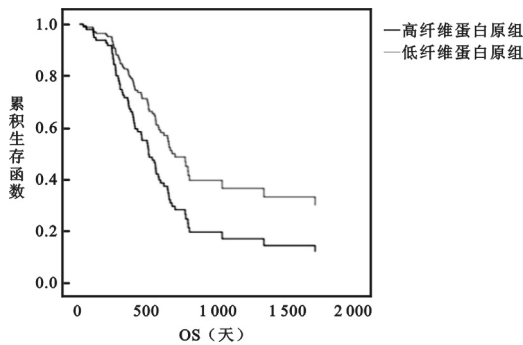


图 1 纤维蛋白原生存函数

3 讨论 肺癌作为发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 最常见的组织学类型为非小细胞肺癌, 占 $8\% \sim 85\%$ ^[2]。由于起病隐匿, 早期常无明显特异性症状, 使得 $40\% \sim 50\%$ 的非小细胞肺癌患者在确诊时已属晚期, 失去了手术的机会, 这些患者中大多数需要接受根治性放射治疗。传统的单纯放疗虽然能得到显著的局部缓解率, 但不能控制放射野外的微小转移灶, 仅有 $5\% \sim 10\%$ 的长期生存率^[3]。从 20 世纪 80 年代到 90 年代以铂类为基础的化疗联合放疗被证实能提高局部晚期甚至已出现远处转移的 IV 期病人的生存率, 最近 10 年里, 一系列

新药组合探索用于晚期非小细胞肺癌, 据文献统计同期放化疗或单纯的化疗已明显提高了晚期病人的生存率。

TNM 分期是肿瘤临床研究的基础, 临床工作中常依据分期判断病情轻重, 选择治疗方案。在进一步的研究中^[7]也发现 T, N, M 期可作为独立因素影响预后。本次研究共收集 118 例晚期非小细胞肺癌病例, 结果显示 TNM 分期对非小细胞肺癌的预后没有影响, 本研究样本量相对较小, TNM 分期主要依靠影像学资料获得, 可能存在偏差。且课题研究时间较短, 为回顾性研究, 对相当一部分患者的主观资料了解不完善, 特别是死亡病例时间大都是通过电话随访了解, 难免存在差异。

白细胞绝对值、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、NLR 和 PLR 都可作为炎症反应的标记物来进行研究。因为单一指标如白细胞绝对值、中性粒细胞绝对值或者淋巴细胞绝对值, 其值较不稳定, 将其中两者结合后进行研究更为妥当, 如 NLR 和 PLR。目前多数研究集中在 NLR 对各类实体瘤的临床预后预测价值研究, 已有研究显示 NLR, PLR 在胰腺癌^[8]、乳腺癌^[9]、结直肠癌^[10]、非小细

肺癌^[11]、食管癌^[12]等恶性肿瘤中可能具有独立的预后预测价值。本次研究中分别取中位数3.39,172将NLR,PLR分成低、高组两组,单因素分析结果显示NLR,PLR高低对晚期非小细胞肺癌预后无影响,而目前国内外没有关于NLR,PLR与晚期非小细胞肺癌预后关系的报道,但此次标本量相对较少,今后应进一步加大标本量,进一步深入研究。

近年来的临床及实验研究结果^[4]均表明凝血纤溶系统的异常普遍存在于恶性肿瘤患者之中。肺癌患者血浆纤维蛋白原增高的机制为:①肿瘤细胞进入血循环后,使组织因子大量释放,凝血系统激活,并且诱导血管内皮细胞分泌纤维蛋白溶解酶,激活抑制剂,阻止纤维蛋白原的降解^[5]。②肿瘤细胞进入血循环后,释放生物活性物质,促使血小板激活。血小板激活后其 α 颗粒含有纤维蛋白原等分子可释放循环,同时分泌富组氨酸糖蛋白(HRG)与纤维蛋白原结合,阻止纤维蛋白原的降解。③肿瘤细胞本身不断分化所产生的血管形成因子、血浆素原激活因子均可反馈地引起纤维蛋白原增加。除此之外,纤维蛋白原还参与肺癌的转移过程^[6]。本研究显示多因素分析中纤维蛋白原与患者的生存期呈明显的负相关,说明晚期非小细胞肺癌患者纤维蛋白原水平升高反映患者预后不良,可以作为判断非小细胞肺癌晚期患者独立的生存和预后的指标。

目前国内外对影响晚期非小细胞肺癌预后因素的认识尚不统一,因此临床上仍需开展大样本的研究以探寻晚期非小细胞肺癌的发病原因、影响预后的因素以及保护性因素,为晚期非小细胞肺癌的治疗提供依据。

参考文献:

- [1] 陈万青,张思维,曾红梅,等.中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J].中国肿瘤,2014,23(1):1-10.
Chen WQ, Zhang SW, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. China Cancer, 2014, 23(1): 1-10.
- [2] 于晨,孙秀华,赵金波,等.晚期非小细胞肺癌预后因素的回溯性研究[J].中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(9): 2691-2696.
Yu C, Sun XH, Zhao JB, et al. The Retrospective study of advanced non-small cell lung cancer prognostic factors[J]. Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition), 2011, 5(9): 2691-2696.
- [3] National Cancer Institute (us). Non-small cell lung cancer treatment (PDQ), health professional version [EB/OL]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26820032>, 2002.
- [4] 王静,李峻岭.晚期非小细胞肺癌患者的凝血功能分析[J].中国肿瘤临床及康复, 2012, 19(2): 139-141.
Wang J, Li JL. The analysis of coagulative function in patients with advanced-non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2012, 19(2): 139-141.
- [5] Hiroaki K, Hirofumi U, Yujiyo A, et al. Analysis of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor or expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sublines to the liver[J]. Int J Cancer, 1997, 72(5): 878-884.
- [6] Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS, et al. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice[J]. Cancer Research, 2002, 62(23): 6966-6972.
- [7] Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010, 68(2): 273-277.
- [8] Aliustaoglu M, Bilici A, Seker M, et al. The association of pre-treatment peripheral blood markers with survival in patients with pancreatic cancer[J]. Hepato-gastroenterology, 2010, 57(99/100): 640-645.
- [9] Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Gynecologic Oncology, 2012, 23(4): 265-273.
- [10] Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer[J]. Biomarkers, 2012, 17(3): 216-222.
- [11] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2011, 31(9): 2995-2998.
- [12] Dutta S, Crumley AB, Fullarton GM, et al. Comparison of the prognostic value of tumour and patient related factors in patients undergoing potentially curative resection of oesophageal cancer[J]. World J Surg, 2011, 35(8): 1861-1866.

收稿日期:2015-08-16

修回日期:2016-01-29