

## · 论著 ·

# 肺不张与晚期非小细胞肺癌预后的相关性研究及其机制的初步探讨

江爱桂 卢慧宇 高小燕 张德耕 陈余平

**【摘要】 目的** 探讨肺不张与Ⅲ、Ⅳ期不能手术切除的晚期非小细胞肺癌预后的关系。**方法** 回顾性分析122例晚期非小细胞肺癌患者,合并肺不张纳入At(+)组,其余纳入At(-)组。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank检验比较生存期的差异,多因素Cox比例风险模型进行预后影响因素分析,并记录所有患者初次就诊时的相关实验性检查指标,利用t检验及曼-惠特尼U检验统计两组的差异,研究肺不张与相关实验性检查指标的关系。**结果** 38.5%的患者初次就诊时合并肺不张。At(+)组的中位数生存时间明显优于At(-)组[17个月(95% CI 15.146~18.854) vs. 14个月(95% CI 12.252~15.748), $P=0.01$ ],Ⅲ期患者尤为显著[19个月(95% CI 10.946~27.054) vs. 16个月(95% CI 13.981~18.019), $P=0.008$ ],而Ⅳ期患者无显著差异[12个月(95% CI 10.760~13.240) vs. 11个月(95% CI 9.042~12.958), $P=0.398$ ]。Ⅲ期合并肺不张的患者血小板计数及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平明显低于无肺不张的患者( $P=0.0013$ , $P=0.0397$ )。多变量Cox回归分析显示肺不张、体力状态(PS)评分、TNM分期是影响晚期非小细胞肺癌预后的独立因素( $P=0.041$ , $P=0.005$ , $P=0.000$ )。**结论** 肺不张是晚期非小细胞肺癌预后的有利因素,肺不张与血小板计数及NSE水平相关。

**【关键词】** 肺不张; 癌,非小细胞肺; 预后; 生存率

**The relationship between atelectasis and prognosis of advanced non-small cell lung cancer** JIANG Ai-gui, LU Hui-yu, GAO Xiao-yan, ZHANG De-geng, CHEN Yu-ping. Department of Respiration, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China

Corresponding author: JIANG Ai-gui, Email: jiangaiGui@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between atelectasis (At) and prognosis of unresectable stage III and IV non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Clinical records of 122 patients with advanced NSCLC were retrospectively evaluated. Patients were divided into At(+) Group with the presence of At and At(-) Group with the absence of At. Survival analysis was evaluated through Kaplan-Meier and Log-rank tests, and multivariate analysis was performed using Cox proportional hazards regression model. Laboratory parameters that might be related with prolonged survival in At were compared using Student's t test or Mann-Whitney test. **Results** 38.5% of the patients manifested At at the time of their first evaluation. Survival was significantly better in patients with At than without At [17 months (95% CI 15.146-18.854) vs. 14 months (95% CI 12.252-15.748),  $P=0.01$ ]. Survival was significantly longer in stage III patients with At [19 months (95% CI 10.946-27.054) vs. 16 months (95% CI 13.981-18.019),  $P=0.008$ ], but not in stage IV patients [12 months (95% CI 10.760-13.240) vs. 11 months (95% CI 9.042-12.958),  $P=0.398$ ]. Patients with At in stage III had significantly lower platelet counts and neuron specific enolase (NSE) than did those with no At ( $P=0.0013$ ,  $P=0.0397$ ). Multivariate analysis showed that At, ECOG performance status and TNM stage were independent predictors for survival ( $P=0.041$ ,  $P=0.005$ ,  $P=0.000$ ). **Conclusions** At is a favorable prognostic factor in advanced NSCLC. There is also a clear association between At and platelets and NSE.

**【Key words】** Atelectasis; Carcinoma, non-small-cell lung; Prognosis; Survival

影响晚期非小细胞肺癌预后的因素众多,肿瘤的

TNM分期及PS评分最为重要<sup>[1]</sup>。在TNM分期体系中,晚期非小细胞肺癌合并阻塞性肺炎或肺不张往往提示预后不良<sup>[2]</sup>。但随着研究的进展,这种看法目前仍存在争议,国外有部分学者报道晚期非小细胞肺癌合并肺不张、阻塞性肺炎预后较好<sup>[3-4]</sup>,但其机制目前

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.14.027

作者单位:225300 江苏省,泰州市人民医院呼吸内科(江爱桂、卢慧宇、高小燕),肿瘤科(张德耕),放疗科(陈余平)

通讯作者:江爱桂,Email:jiangaiGui@yahoo.com.cn

仍不清楚。回顾性分析泰州市人民医院 122 例晚期非小细胞肺癌患者,研究合并肺不张与晚期非小细胞肺癌预后的关系并探讨其可能的机制。

### 对象与方法

1. 临床资料:我院 2005 年 6 月至 2008 年 9 月 122 例不能手术的晚期非小细胞肺癌患者临床资料。其中男 95 例,女 27 例,平均年龄(59.95 ± 10.56)岁,合并肺不张 47 例(38.5%),根据 TNM 系统分期,其中Ⅲ期 83 例,Ⅳ期 39 例。入选患者标准:体力状况评分 0~2 分,无严重的心肾功能不全且在我院连续两次或两次以上的含铂类制剂的化疗方案并接受总剂量 56~60 Gy 放疗的患者,入选患者详细资料见表 1。

2. 方法:确诊初期合并肺不张患者纳入 At(+) 组,其余纳入 At(-) 组,合并肺不张均通过胸部 CT 影像学证实。同时,记录患者初期入院后的血小板计数

(PLT),白细胞计数(WBC),乳酸脱氢酶(LDH),神经元特异性烯醇化酶(NSE),细胞角蛋白片段 21-1(CYFRA21-1)等相关实验性检查资料。

3. 随访:所有患者以病例跟踪,电话随访为主。生存时间以病理确诊到患者死亡或是最后一次随访,以月为计算单位,终点事件为死亡。至最后随访时 111 例死亡,11 例失访或死于其他原因。

4. 统计学分析:所有数据均采用 SPSS 13.0 软件进行分析。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 检验比较生存期的差异,多因素 Cox 比例风险模型进行预后影响因素分析。组间均值的比较首先进行数据的正态性检验,符合正态分布者,数据采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,并利用 *t* 检验进行分析;不符合正态分布者,数据采用中位数(四分位数间距)表示,并利用非参数曼-惠特尼 *U* 检验(Mann-whitney test)进行分析。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

表 1 入选患者的临床特征[例, (%)]

组别	例数	性别		年龄		病理类型				TNM 分期		PS 评分	
		男	女	>65 岁	<65 岁	鳞癌	腺癌	大细胞	未分化癌	Ⅲ期	Ⅳ期	0~1 分	2 分
At(+ )组	47	35(74.5)	12(25.5)	32(68.0)	15(32.0)	22(46.8)	19(40.4)	4(8.5)	2(4.3)	33(70.2)	14(29.8)	36(76.6)	11(23.4)
At(- )组	75	60(80.0)	15(20.0)	54(72.0)	21(28.0)	38(50.7)	27(36.0)	7(9.3)	3(4.0)	50(66.7)	25(33.3)	54(72.0)	21(28.0)
<i>P</i> 值		0.507		0.686		0.967				0.842		0.672	

表 2 Cox 比例风险模型多因素生存预后分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	相对危险度	95% CI	<i>P</i> 值
At 组							
At(+ )/At(- )	-0.421	0.206	4.173	1	0.656	0.438~0.983	0.041
年龄							
>65 岁/<65 岁	0.188	0.237	0.630	1	1.207	0.759~1.92	0.428
性别							
男/女	-0.176	0.246	0.514	1	0.838	0.517~1.358	0.474
TNM 分期							
Ⅲ期/Ⅳ期	1.348	0.236	32.656	1	3.850	2.425~6.113	0.000
病理类型							
鳞癌/腺癌	-0.051	0.204	0.063	1	0.95	0.637~1.417	0.802
PS 评分							
2 分/(0~1)分	0.635	0.227	7.814	1	1.887	1.209~2.946	0.005

表 3 肺不张与实验性检查指标的关系

分期	组别	PLT (×10 <sup>12</sup> /L, $\bar{x} \pm s$ )	CYFRA21-1 [ng/ml, 中位数(四分位数间距)]	LDH [U/L, 中位数 (四分位数间距)]	WBC [×10 <sup>9</sup> /L, 中位数(四分位数间距)]	NSE [ng/ml, 中位数(四分位数间距)]
Ⅲ期	At(+ )组	247 ± 95 <sup>a</sup>	10.9 (6.7~27.1)	165(121~336)	9.5(6.4~18.1)	24.1(15.2~45.7) <sup>a</sup>
	At(- )组	310 ± 76	11.8 (5.6~22.3)	181(112~387)	6.9(5.4~19.2)	42.1(37.1~78.2)
Ⅳ期	At(+ )组	260 ± 88	9.9 (7.1~22.6)	190(105~411)	8.8(6.1~17.2)	28.1(15.2~55.3)
	At(- )组	300 ± 69	8.9(5.3~25.4)	171(124~335)	7.5(5.8~16.9)	35.1(15.5~56.8)
合计	At(+ )组	260 ± 91 <sup>a</sup>	10.5(6.3~31.2)	175(133~398)	9.1(5.8~17.3)	26.9(16.7~66.3)
	At(- )组	304 ± 73	9.1(6.7~22.9)	186(141~326)	7.7(6.1~18.6)	38.4(17.2~69.2)

注:与 At(- )组对比,<sup>a</sup>*P* < 0.05

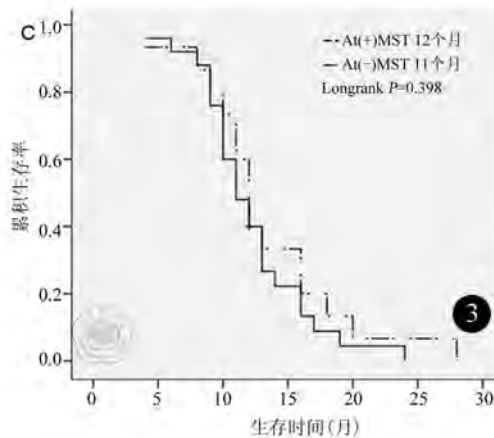
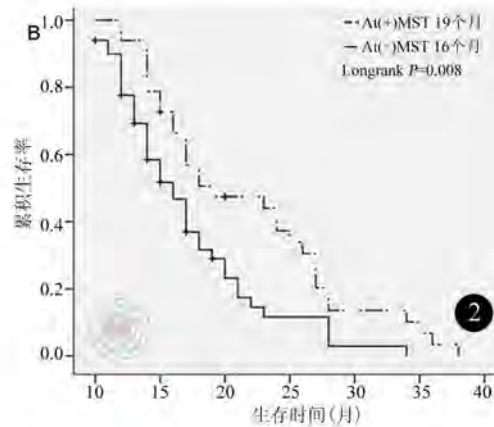
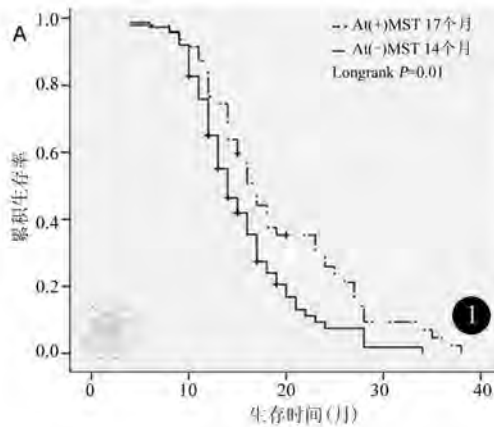


图1 晚期非小细胞肺癌患者At(+)组与At(-)组的总生存曲线(Kaplan-Meier法)  
图2 III期非小细胞肺癌患者At(+)组与At(-)组的生存曲线(Kaplan-Meier法) 图3 IV期非小细胞肺癌患者At(+)组与At(-)组的生存曲线(Kaplan-Meier法)

## 结 果

1. 肺不张与晚期非小细胞肺癌预后的关系:122例患者总的中位数生存时间15个月(95% CI 13.725~16.275),At(+)组中位数生存时间17个月(95% CI 15.146~18.854),At(-)组中位数生存时间14个月(95% CI 12.252~15.748),两组对比有统计学意义( $P=0.01$ )。III期患者总的中位数生存时间17个月(95% CI 15.386~18.614),At(+)组中位数生存时间19个月(95% CI 10.946~27.054),At(-)组中位数生存时间16个月(95% CI 13.981~18.019),两组对比有统计学意义( $P=0.008$ )。IV期患者总的中位数生存时间12个月(95% CI 10.785~13.215),At(+)组中位数生存时间12个月(95% CI 10.760~13.240),At(-)组中位数生存时间11个月(95% CI 9.042~12.958),两组对比无统计学意义( $P=0.398$ )(图1~3)。

2. 晚期非小细胞肺癌预后的多因素分析结果:Cox比例风险模型多因素生存分析结果显示,肺不张( $HR=0.656, P=0.041$ ),TNM分期( $HR=3.85, P=0.000$ ),ECOG PS评分( $HR=1.887, P=0.005$ )是独立的预后因素(表2)。

3. 肺不张与实验室检查指标的关系:两组患者的LDH、CYFRA21-1、白细胞计数对比统计学无意义。血小板计数对比有统计学意义,At(+)组明显低于At(-)组( $P=0.0039$ )。III期非小细胞肺癌患者At(+)组血小板计数、NSE明显低于At(-)组( $P=0.0013, P=0.0397$ )(表3)。

## 讨 论

肺癌合并肺不张临床多见,但是其发病率并不十分明确,早期肺癌中肺不张的发病率报道在10%左右<sup>[5]</sup>,晚期肺癌中其发病率在40%左右<sup>[6-7]</sup>,我们的研究显示其发病率在38.5%,与国外的报道基本一致。有学者<sup>[3]</sup>回顾了182例肺癌的临床资料,发现合并肺不张或阻塞性肺炎的晚期非小细胞肺癌患者预后较好。Dediu等<sup>[4]</sup>前瞻性研究了1352例晚期非小细胞肺癌患者,发现合并肺不张与晚期非小细胞肺癌,尤其是III期患者的预后呈正相关。我们的研究结果提示合并肺不张是晚期非小细胞肺癌预后的有利因素,研究结果和最近的两篇报道一致。

我们的研究结果提示肺不张与晚期非小细胞肺癌预后相关,但其机制目前仍不清楚。Dediu等<sup>[4]</sup>认为其原因可能与肿瘤的特殊生长方式有关,他们认为肺癌

合并肺不张患者因临床症状出现早而有利于早期诊断及早期治疗,故相对的提高患者的生存率。有学者<sup>[3]</sup>认为其可能原因与肺不张后的血流阻断导致肿瘤营养供应减少,同时影响肿瘤的血管生成,导致血行转移减少有关。

血小板增多症是影响肺癌预后的重要因素,血小板增多症与晚期非小细胞肺癌的预后呈负相关<sup>[8]</sup>。亦有报道在可切除的早中期非小细胞肺癌患者中,血小板增多提示预后不良<sup>[9]</sup>。我们的研究显示,肺不张组患者中血小板计数明显低于对照组,统计学有意义,说明肺不张与血小板计数下降相关,其可能机制是肺不张后病灶处的血流阻断导致肿瘤分泌的相关细胞因子如白细胞介素-1、白细胞介素-6、巨噬细胞集落刺激因子减少所致<sup>[10]</sup>,从而影响患者的预后。

最近的研究表明,部分非小细胞肺癌和小细胞肺癌同样具有神经内分泌功能<sup>[11-12]</sup>,NSE是烯醇化酶的一种同工酶,是肿瘤的早期诊断指标,一般认为NSE在分化差的肿瘤组织中表达明显,已有报道血清NSE水平升高的肿瘤患者对化疗敏感,但因其分化差,容易复发和转移,故血清NSE升高是目前公认的影响肺癌预后的不利因素<sup>[13-14]</sup>。我们的研究显示,晚期非小细胞肺癌患者中,合并肺不张患者中NSE明显低于无肺不张患者,有统计学意义,我们推测肺不张与NSE下降相关从而影响患者的预后,其可能机制是肺不张后病灶处的血流阻断导致肿瘤神经内分泌功能下降有关。

肺不张或阻塞性肺炎是由于各种原因导致支气管完全或不完全堵塞所致,由于支气管引流不畅,常常合并感染。中性粒细胞计数、LDH是反映体内炎症程度的常规实验室检测指标,已有报道其升高是肺癌的不利因素<sup>[15-16]</sup>。然而,我们的研究结果显示晚期非小细胞肺癌合并肺不张时,其白细胞计数、LDH水平却未见升高,与对照组比较无统计学意义,但其机制仍需进一步研究证实。我们推测这一机制也可能是影响晚期肺癌合并肺不张预后的因素之一。

总之,我们的研究结果显示肺不张是晚期Ⅲ期非小细胞肺癌预后的有利因素,肺不张与血小板计数及血清NSE水平密切相关。然而,我们的临床研究是回顾性分析,尽管有严格的患者入选控制标准,但临床资料的可控性比前瞻性研究差,且入选样本量较小,故研究结果及其机制仍需进一步的多中心、前瞻性的临床研究证实。

#### 参 考 文 献

[1] Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Prognostic factors in stage III

non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol*, 2011, 3:127-138.

- [2] Mountain CF. Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 1997, 111:1710-1717.
- [3] Bulbul Y, Oztuna F, Topbas M, et al. Survival analyses of patients with thoracic complications secondary to bronchial carcinoma at the time of diagnosis. *Respiration*, 2005, 72:388-394.
- [4] Dediu M, Crisan E, Radut M, et al. The favorable prognostic significance of atelectasis in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a prospective observational study. *Lung Cancer*, 2009, 63:271-276.
- [5] Jones DR, Daniel TM, Denlinger CE, et al. Stage IB non-small cell lung cancer: are they all the same? *Ann Thorac Surg*, 2006, 81:1958-1962.
- [6] Vaaler AK, Forrester JM, Lesar M, et al. Obstructive atelectasis in patients with small cell lung cancer. Incidence and response to treatment. *Chest*, 1997, 111:115-120.
- [7] Ball D, Fisher R, Burmeister B, et al. Stage is not a reliable indicator of tumor volume in non-small cell lung cancer: a preliminary analysis of the trans-Tasman Radiation Oncology Group 99-05 Database. *J Thorac Oncol*, 2006, 1:667-672.
- [8] Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*, 2004, 71:170-173.
- [9] Tomita M, Shimizu T, Hara M, et al. Prognostic impact of thrombocytosis in resectable non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008, 7:613-615.
- [10] Kasprzyk M, Dyszkiewicz W, Zwarun D, et al. The assessment of acute phase proteins as prognostic factors in patients surgically treated for non-small cell lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol*, 2008, 76:321-326.
- [11] Slodkowska J, Zych J, Szturmowicz M, et al. Neuroendocrine phenotype of non-small cell lung carcinoma: immunohistological evaluation and biochemical study. *Int J Biol Markers*, 2005, 20:217-226.
- [12] Pelosi G, Pasini F, Sonzogni A, et al. Prognostic implications of neuroendocrine differentiation and hormone production in patients with stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 2003, 97:2487-2497.
- [13] Zaleska M, Szturmowicz M, Zych J, et al. Elevated serum NSE in inoperable non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) is associated with a better response but worse prognosis. *Pneumonol Alergol Pol*, 2010, 78:14-20.
- [14] Nisman B, Heching N, Biran H, et al. The prognostic significance of circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase in a patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Tumor Biol*, 2006, 27:8-16.
- [15] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) over expression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *Clin Cancer Res*, 2003, 89:877-885.
- [16] Tibaldi C, Vasile E, Bernardini I, et al. Baseline elevated leukocyte count in peripheral blood is associated with poor survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a prognostic model. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134:1143-1149.

(收稿日期:2012-02-16)

(本文编辑:戚红丹)