

64 例骨转移为首发表现的胃癌预后分析

马典庆¹, 何义富^{1, 2}, 罗会芹², 闫滢², 李慧², 陈文菊¹, 吴书胜²,
胡小秀², 柯丽红², 牛佳郁², 李慧敏², 陈建¹, 黄大兵¹, 胡冰¹, 胡世莲³

摘要 目的 分析影响以骨转移为首发表现的胃癌患者的预后因素。方法 回顾性分析确诊的以骨转移为首发表现的 64 例胃癌患者的临床资料, Kaplan-meier 法分析临床病理特征(性别、年龄、分化程度、骨转移灶数目、骨转移灶部位及是否有骨外转移、有无放疗、ECOG 评分、骨相关事件、血清 Ca²⁺ 和 ALP 以及肿瘤标志物 CEA 和 CA199) 与总生存期(OS) 的关系, 同时采用多因素 COX 模型分析影响患者 OS 的独立因素。结果 单因素分析显示分化程度、骨转移灶数目、骨转移灶部位以及是否有骨外转移、初诊时 ECOG 评分以及肿瘤标志物 CEA 和 CA199 与胃癌骨转移患者的预后有关($P < 0.05$); 而性别、年龄、有无放疗、有无骨相关事件、血清 Ca²⁺ 和 ALP 与 OS 无相关性。多因素分析显示骨转移灶部位($OR = 0.524, 95\% CI: 0.275 \sim 0.996, P = 0.049$)、合并骨外转移($OR = 2.343, 95\% CI: 1.338 \sim 4.101, P = 0.003$)、初诊时 ECOG 评分($OR = 2.914, 95\% CI: 1.422 \sim 5.972, P = 0.003$) 为影响 OS 的独立因素。全组患者中位生存期为 6.13 个月。结论 在以骨转移为首发表现的胃癌中, 骨转移灶部位及是否有骨外转移、初诊时 ECOG 评分可能为影响患者远期生存的独立预后因素。

关键词 胃癌; 骨转移; 临床特点; 预后

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2016) 11 - 1676 - 05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2016.11.029

胃癌是世界范围内的第二癌症死因, 胃癌骨转

移病程发展迅速、预后极差。骨转移发生率诸家报道不一。国内研究^[1] 报道骨是继肺和肝之后第 3 个容易发生恶性肿瘤转移的部位; 而国外研究^[2] 骨转移发生率为 1.2% ~ 1.4%, 尸检后检测骨转移率达 15.9% ~ 17.6%。骨转移严重影响患者生存质量。由于该病骨转移相对少见, 而且临床常忽视对骨转移病灶进行评估, 迄今尚未引起临床充分的认识和关注。国外研究^[2] 显示骨转移患者预后差, 其总生存期(overall survival, OS) 仅为 5.4 个月。该研究以骨转移为首发表现的 64 例胃腺癌(以下简称胃癌) 患者临床资料通过回顾性分析影响 OS 的因素, 数据统计, 以此评估预后, 为临床治疗疾病提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2009 年 1 月 ~ 2015 年 7 月于安徽医科大学附属省立医院确诊的骨转移为首发表现的 64 例胃癌患者, 入选胃癌患者均经术后病理活检证实, 骨转移症状主要表现在肩背、脊柱、臀部或下肢有放射痛, 有时会出现加剧性阵痛, 活动受限, 有些患者出现病理性骨折, 故入安徽医科大学附属省立医院经病理组织活检或影像学骨扫描诊断确诊骨转移, 因此 64 例此类患者纳入分析。初诊时, 64 例患者经术后病理活检均为腺癌, 溃疡性腺癌 55 例, 印戒细胞癌 6 例, 黏液腺癌 3 例; 其中低中分化者 45 例, 而高分化者 19 例; 男 43 例, 女 21 例, 年龄 40 ~ 80(中位年龄 58.4 岁, 男女比例 2 : 1) 岁; 骨转移数目单发者 25 例, 多发者 39 例; 其中 55 例患者合并骨外转移; 而 41 例有骨相关事件(skeletal-related event, SRE); 初诊时 ECOG 评分中: 3 ~ 4 分者 14 例, 0 ~ 2 分者 50 例; 血清 Ca²⁺ 升高(> 2.25 mmol/

2016 - 07 - 21 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81071808)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院¹ 肿瘤科、³ 老年医学科, 合肥 230001

² 安徽省肿瘤医院肿瘤内科, 合肥 230001

作者简介: 马典庆, 男, 硕士研究生;

何义富, 男, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者,

E-mail: heyifu@csc.org.cn

0.05)。There were no significant differences in blood loss volume, blood gas analysis, recovery time of postoperative gastrointestinal function, postoperative complication rates and length of hospital stay between the two groups.

Conclusion In patients undergoing precision liver resection, the technique of controlled low central venous pressure can not reduce the intraoperative blood loss volume and change the postoperative outcomes.

Key words controlled low central venous pressure; precision liver resection; intraoperative blood loss volume; postoperative outcome

L) 者有 29 例,血清 ALP 升高(>115 U/L) 者有 42 例,血清 CEA 升高(>20 ng/L) 者有 27 例,以及血清 CA199 升高(>40 ng/L) 者 47 例;64 例患者均采取了以铂类为基础的化疗方案治疗,其中有 20 例患者接受过姑息性放疗。

1.2 骨转移诊断 骨转移的诊断:① 病理学诊断:转移部位经组织病理活检确诊 24 例。② 影像学确诊:通过单光子发射电子计算机断层扫描(emission computed tomography,ECT)、CT 或 PET-CT 和 MRI 检查确诊骨转移;符合以下 3 条也可确诊:① 骨扫描阳性,以及经 CT、MRI 或 X 线任一检查手段证实;② 骨扫描阳性,以及伴有局部疼痛或压痛、病理性骨折或截瘫;③ 骨扫描或者 PET-CT 提示骨转移。符合以上至少一条者即可确诊,共 64 例。骨相关事件(skeletal-related event, SRE):由恶性肿瘤骨转移而发生的一系列骨事件,包括病理性骨折、骨痛、高钙血症、外科干预、脊髓压迫。

1.3 治疗 原发灶治疗:全组患者均以铂类为基础的联合化疗方案治疗为主,同时联合最佳支持治疗。骨转移灶治疗:全组均接受至少一次的双膦酸盐抗骨破坏治疗;其中癌痛患者接受镇痛治疗,镇痛方法有药物及局部姑息性放疗。其中接受药物镇痛治疗 37 例,单纯姑息性放疗治疗 20 例,药物加放疗镇痛有 12 例。

1.4 临床病理参数 主要包括:年龄、性别、分化程度、骨转移灶单发或多发、骨转移部位(中轴骨为主)、是否合并骨外转移、有无骨相关事件、初诊时 ECOG 评分、是否放疗、血清 Ca^{2+} 和 ALP、血清 CEA 及 CA199。

1.5 随访方法 通过电话、信件以及门诊复查等进行随访,获得中位生存时间(median overall survival, MOS)。OS 计算方法为确诊骨转移的时间至死亡时间或末次随访时间。随访至 2015 年 7 月,随访时间在 1~55 个月范围,中位随访时间为 6.1 个月,随访截止,失访者已排除。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件分析。Kaplan-meier 法计算生存率,并绘制生存曲线;用 Log-rank 检验对预后影响因素进行单因素分析,而采用 COX 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 OS 的单因素分析 全组患者中位 OS 为 6.13 个月。截止随访结束时有 5 例患者生存。单

因素分析显示分化程度、骨转移灶数目、骨转移灶部位及其他部位、初诊时 ECOG 评分以及肿瘤标志物 CEA 和 CA199 为预后影响因素;而性别、年龄、有无放疗、有无骨相关事件、血清 Ca^{2+} 和 ALP 与预后无相关性。见表 1、图 1。

表 1 64 例患者的生存情况

临床病理参数	n	中位 OS (月)	95% CI	P 值
年龄(岁)				0.069
<60	30	6.070	5.939~6.201	
≥ 60	34	6.500	4.699~8.301	
性别				0.626
男	43	6.070	5.357~6.783	
女	21	6.130	4.545~7.715	
分化程度				0.006
低中分化	45	5.500	4.589~6.411	
高分化	19	8.730	5.076~12.38	
骨转移数目				0.030
单发	25	7.130	5.221~9.039	
多发	39	5.230	4.675~5.785	
骨转移灶部位				0.027
中轴骨	34	5.100	4.407~5.793	
其他骨部位	30	7.530	4.041~11.02	
骨外转移				0.001
无转移	9	6.500	5.419~7.587	
淋巴结转移	28	9.870	9.660~10.54	
结外转移	27	4.470	3.895~6.165	
骨相关事件				0.160
无	41	7.000	6.063~7.937	
有	23	5.500	4.290~6.710	
是否放疗				0.729
无	44	6.130	5.167~7.093	
有	20	6.130	5.188~7.072	
ECOG 评分(分)				0.026
0~2	50	6.500	5.326~7.674	
3~4	14	5.500	4.326~6.674	
Ca^{2+} (mmol/L)				0.733
<2.25	35	6.130	5.988~6.272	
≥ 2.25	29	7.000	5.394~8.606	
ALP(U/L)				0.205
<115	22	6.500	5.075~7.925	
≥ 115	42	6.070	5.424~6.716	
CEA(ng/L)				<0.001
<20	37	7.530	5.178~9.882	
≥ 20	27	5.500	4.927~6.723	
CA199(ng/L)				0.040
<40	17	8.170	2.792~13.55	
≥ 40	47	6.070	5.417~6.723	

2.2 影响 OS 的多因素分析 多因素分析显示骨转移灶部位、合并其他部位、初诊时 ECOG 评分为影响 OS 的独立因素。见表 2。

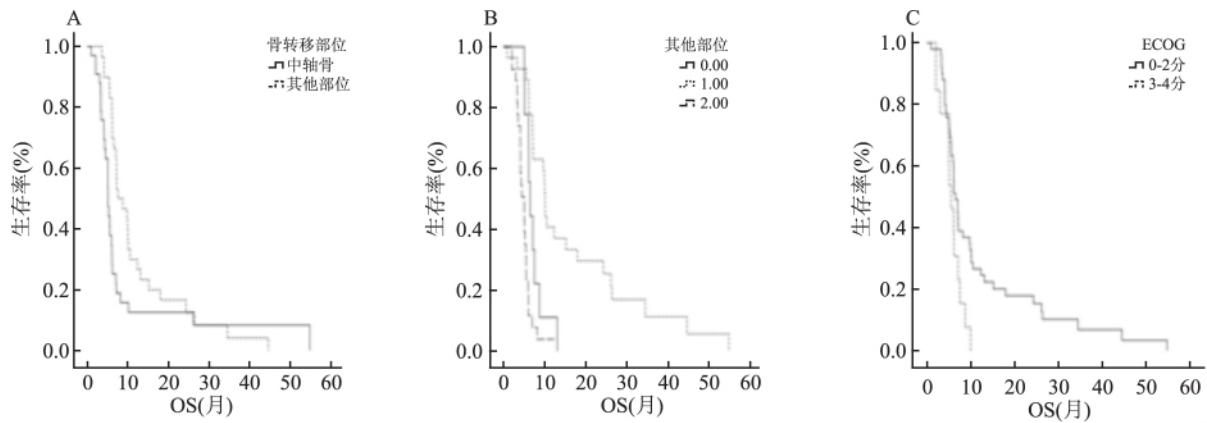


图1 64例胃癌患者不同临床病理特征的OS曲线
A: 不同的骨转移部位; B: 其他部位转移; C: 不同的 ECOG 评分

表2 64例胃癌患者预后影响因素的COX多因素分析结果

因素	B	Wald 值	Exp(B)	P 值	95.0% CI
骨转移部位	-0.647	3.886	0.524	0.049	0.275 ~ 0.996
其他部位	0.851	8.878	2.343	0.003	1.338 ~ 4.101
ECOG	1.069	8.532	2.914	0.003	1.422 ~ 5.972

3 讨论

胃癌的发病率在消化系统肿瘤中仍居前列,早期胃癌预后较好。临床上检查时,较重视胃癌伴肝、肺转移,却常常忽略了存在骨转移的可能。胃癌细胞只要侵及胃壁内的小静脉或淋巴管,均有发生骨转移的潜在危险。特别是怀疑或证实腹腔淋巴结、肝、肺有转移时,应警惕骨转移^[3]。因此发现胃癌骨转移时常已处于晚期。胃癌骨转移患者预后差,进展迅猛。转移通常伴有弥散性血管凝血、溶血性贫血等血液系统并发症^[4]。然而很少报道骨转移为首表现的胃癌,因此本研究收集了64例骨转移为首表现的胃癌患者,分析其预后因素。有国外文献^[5]报道胃癌骨转移患者的中位生存时间是100 d。Sudo et al^[6]报道胃癌骨转移后中位生存期为6个月,还有报道全身化疗可提高胃癌骨转移患者的生存期^[7]。本研究中64例胃癌患者均已接受化疗,其中位生存期是6.13个月。与国内外报道相符。

目前胃癌的病理类型主要为腺癌,本研究中患者病理类型均为腺癌。单因素分析显示,低分化腺癌的OS较高分化的明显缩短,而多因素分析显示OS差异无统计学意义,不能成为独立预后因素。分化程度越低,OS越短,预后则相对较差。可能原因是低分化腺癌表现为特有的弥漫性生长,处于游离宽松状态的肿瘤细胞易于脱落,造成脉管瘤栓,进入

循环系统,从而导致胃癌的骨转移发生。低分化型的生物学行为决定了其较差的预后^[8]。

由于晚期以血行转移为主,大多数胃癌患者易出现多发骨转移。本组中多发者有39例,单发者25例,研究单因素分析显示多发者的中位OS短于单发者。骨转移部位多以中轴骨为主,主要侵犯以胸腰骶椎多见。本研究中骨转移中轴骨者有34例,其中位OS较转移其他骨部位的差异有统计学意义。采用COX回归模型多因素分析显示,骨转移部位是影响此类患者的独立预后因素。与国外文献^[2]报道的胃癌骨转移预后影响因素基本一致。有国外文献^[4]报道合并其他部位转移(即骨外转移)是胃癌骨转移患者独立预后因素。本研究单因素分析显示,骨外转移的中位OS明显缩短,多因素分析显示骨外转移为影响OS的独立因素。国内研究^[3,7]显示骨外转移为影响此类患者的预后因子。

本研究中 ECOG 3~4分预后较差,单因素分析显示 ECOG 评分0~2分较其3~4分患者的OS明显延长。而且多因素分析显示 ECOG 评分是影响胃癌骨转移患者预后的独立因素。这与国外报道的胃癌骨转移预后影响因素基本一致^[9-10]。

胃癌骨转移患者血清 CEA 和 CA199 以及血清 ALP 水平可以作为判断预后和生存时间的参考指标,但是其报道一直有争议。Turkoz et al^[2]发现血清 CEA 和 CA199 升高影响患者预后,中位生存时间缩短。何健等^[11]的研究显示血清 CEA 水平对预后有影响。本研究中单因素分析显示血清 CEA 和 CA199 水平与胃癌骨转移患者的预后有关,多因素分析则并未见其对患者的预后有影响,其原因可能是国外研究报道的不是以骨转移为首表现的胃癌患者,因此得到的结果是血清 CEA 和 CA199 水平

不是影响以骨转移为首表现胃癌的预后因素。但本研究得到的样本量有限,故仍需要扩大样本,进行进一步研究。Kusumoto et al^[12]发现血清中 ALP 水平是诊断骨转移的重要因素。本研究中血清 ALP 对中位 OS 亦无影响,而何健等^[11]研究显示骨转移时血清 ALP 水平对其预后有影响。考虑到血清 ALP 分界值(此研究 CA199 值取 40 ng/L)不同,可能导致了计算对预后 OS 的影响也有不同。

以骨转移为首表现的胃癌患者已处于晚期,因此目前胃癌骨转移的治疗手段主要有化疗、放疗以及双膦酸盐治疗等。骨转移癌的最主要治疗方式为以全身化疗为主,局部放疗及最佳支持治疗为辅。胃癌骨转移的治疗目的为防止原转移灶的发展和转移灶的出现,以及减少癌症疼痛和病理性骨折的发生。放疗可以有效地减少骨痛,提高 ECOG 评分,改善预后^[13]。全组接受过放疗者仅 20 例,多因素分析显示不能成为预后的独立因素。有报道^[14]显示最近有一种新上市的靶向药物地诺单抗可以延长患者的生存时间。本研究中此类患者均接受以铂类为基础的联合化疗方案,同时联合最佳支持治疗。尽管胃癌骨转移尚无特殊的化疗方案,铂类联合化疗方案目前仍然是作为治疗胃癌骨转移患者的首选方案^[15]。

综上所述,以骨转移为首表现的胃腺癌多为多发骨转移,其中轴骨转移多见,常伴有骨外转移。骨转移部位,骨外转移以及初诊时 ECOG 评分为影响此类患者预后的独立因素,而年龄、性别、有无骨相关事件、有无放疗、血清 Ca 和 ALP 等与患者预后无关。此类患者就诊时已处于晚期,治疗的目的是提高患者生存质量、延长 OS。结合此类患者的临床特点,通过早期进行骨扫描初筛,尽早确诊并接受以化疗为主的联合治疗,可能有助于提高其生存质量及延长 OS。

参考文献

[1] 马瑞,曲秀娟,刘云鹏,等. 恶性肿瘤骨转移疼痛患者治疗

- 及预后的临床分析[J]. 中国医科大学学报 2015 5(5): 443-7.
- [2] Turkoz F P, Solak M, Kilickap S, et al. Bone metastasis from gastric cancer: the incidence, clinicopathological features, and influence on survival[J]. J Gastric Cancer 2014, 14(3): 164-72.
- [3] 张辉,张汝鹏,李昉璇,等. 胃癌骨转移的临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志 2013, 16(4): 354-7.
- [4] Pasquini E, Gianni L, Aitini E, et al. Acute disseminated intravascular coagulation syndrome in cancer patients [J]. Oncology, 1995, 52(6): 505-8.
- [5] Nakamura K, Tomioku M, Nabeshima K, et al. Clinicopathologic features and clinical outcomes of gastric cancer patients with bone metastasis [J]. Tokai J Exp Clin Med 2014, 39(4): 193-8.
- [6] Sudo H, Takagi Y, Katayanagi S, et al. Bone metastasis of gastric cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho 2006, 33(8): 1058-60.
- [7] Hironaka S I, Boku N, Ohtsu A, et al. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy for gastric cancer patients with bone metastasis [J]. Gastric Cancer 2000, 3(1): 19-23.
- [8] 钟华强,张慧卿,芦珊,等. 胃癌骨转移 97 例临床病理分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志 2015, 22(5): 373-7.
- [9] Park H S, Rha S Y, Kim H S, et al. A prognostic model to predict clinical outcome in gastric cancer patients with bone metastasis [J]. Oncology 2011, 80(1-2): 142-50.
- [10] Kim H S, Yi S Y, Jun H J, et al. Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases [J]. Oncology 2007, 73(3-4): 192-7.
- [11] 何健,曾昭冲,杨平,等. 胃癌骨转移的临床特征及主要预后因素分析 [J]. 中国临床医学 2011, 18(1): 69-71.
- [12] Kusumoto H, Haraguchi M, Nozuka Y, et al. Characteristic features of disseminated carcinomatosis of the bone marrow due to gastric cancer: the pathogenesis of bone destruction [J]. Oncol Rep, 2006, 16(4): 735-40.
- [13] 刘新义,王平辉,何长清,等. 以骨转移为首发症状的胃癌临床特点及其诊治经验 [J]. 临床肿瘤学杂志 2000, 5(3): 219-22.
- [14] Ahn J B, Ha T K, Kwon S J. Bone metastasis in gastric cancer patients [J]. J Gastric Cancer 2011, 11(1): 38-45.
- [15] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. Gastric Cancer 2011, 14(2): 113-23.

Prognostic-related factors of 46 cases of gastric cancer with bone metastasis as an initial presentation

Ma Dianqing¹, He Yifu^{1,2}, Luo Huiqin², et al

(¹Dept of Medical Oncology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001;

²Dept of Medical Oncology, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230001)

Abstract Objective To analyze prognostic-related factors of 46 cases of gastric cancer with bone metastasis as an

子宫颈扩张双球囊在足月双胎妊娠引产中的应用

彭芳林, 郑剑兰, 王丽娜, 汪文雁, 田秀秀, 张小琼, 马钦玲, 余水兰

摘要 将 64 例用子宫颈扩张双球囊引产的足月双胎妊娠初产妇作为研究组, 将同时期随机抽取的 64 例以同样方法引产的足月单胎妊娠初产妇作为对照组, 比较两组的引产结局。用 Logistic 回归分析对引产后剖宫产分娩的影响因素进行分析。两组产妇的促宫颈成熟情况、引产时间、阴道分娩率比较, 差异无统计学意义; 两组母儿结局比较, 差异无统计学意义。Logistic 回归分析结果显示双胎妊娠不是引产后剖宫产分娩的危险因素。与单胎妊娠相比, 子宫颈扩张双球囊在双胎妊娠引产中达到了相同的引产效果, 且没有增加母儿不良结局, 值得临床上进一步推广。

关键词 双胎妊娠; 子宫颈扩张双球囊; 引产; 剖宫产分娩
中图分类号 R 719.33

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2016) 11 - 1680 - 04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2016.11.030

随着辅助生殖技术的发展, 双胎妊娠的发生率在不断地增高, Martin et al^[1] 调查发现美国的双胎

分娩率在 2013 年上升 2%, 双胎占总分娩数的 3.7%, 在中国未见明确报道。双胎妊娠的分娩方式主要是剖宫产, 国内有报道^[2] 双胎妊娠的剖宫产率达 70% ~ 90%。Okby et al^[3] 研究发现双胎妊娠不是剖宫产的指征, 我国的双胎妊娠指南^[4] 也指出对于无合并症的单绒毛膜双羊膜囊双胎及双绒毛膜双羊膜囊双胎可以选择阴道试产。提到阴道试产, 必然与引产相联系。近几年, 国内外有关引产的报道不断增多, 但绝大部分都是针对单胎妊娠。对于双胎妊娠引产的报道甚少, 而且存在不同程度的缺陷。该研究旨在通过与双球囊导管在足月单胎妊娠初产妇引产中的比较, 以探讨其在足月双胎妊娠初产妇中的引产效果及安全性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析 2009 年 1 月 ~ 2015 年 11 月在中国人民解放军第一七四医院分娩的所有双胎妊娠产妇。纳入标准: 初产、第一胎头先露、胎膜完整、宫颈 Bishop 评分 < 6 分、无严重合并症及并发症; 排除标准: 早产、单绒毛膜单羊膜、第一胎非头先露、明显头盆不称、瘢痕子宫、胎膜早破、前置

2016 - 06 - 15 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81270718)

作者单位: 安徽医科大学解放军 174 临床学院产科, 厦门 361003

作者简介: 彭芳林, 女, 硕士研究生;

郑剑兰, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: zhengdoc@hotmail.com

initial presentation. **Methods** The retrospective study included 64 cases of gastric cancer with bone metastasis as an initial presentation. The Kaplan-meier was used to evaluate survival. The median overall survival(OS) was analyzed among different clinical pathological parameters, including sex, age, differentiation degree, the number of bone metastases, bone metastasis site and other parts, radiotherapy or not, ECOG score, bone related events, serum calcium, alkaline phosphatase, the tumor markers carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 199. The COX model was employed to analyze the independent factors of patients. **Results** The median OS of 64 gastric cancer patients was 6.13 months. The single factor analysis showed that the degree of differentiation, the number of bone metastasis, bone metastasis site, extraosseous metastasis or not, ECOG score and the tumor markers CEA and CA199 were related to the prognosis of patients with gastric cancer($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that the independent factors of OS were bone metastasis($OR = 0.524, 95\% CI: 0.275 \sim 0.996, P = 0.049$), extraosseous metastasis($OR = 2.343, P = 0.003, 95\% CI: 1.338 \sim 4.101$), the ECOG score($OR = 2.914, P = 0.003, 95\% CI: 1.422 \sim 5.972$). **Conclusion** Bone metastasis site and extraosseous metastasis, ECOG score at first visit of gastric cancer with bone metastasis as an initial presentation may be the independent prognostic predictors with long-term survival.

Key words gastric cancer; bone metastasis; clinical characteristics; prognosis predictors