

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.011.015
文章编号: 1005-8982 (2018) 011-0079-05

胃癌骨转移患者临床病理特征及 预后影响因素分析

范志松¹, 邢栋², 左静¹, 王龙¹, 齐永霞³, 李瑞晓⁴, 吕冬婕⁵,

(1. 河北医科大学第四医院 肿瘤内科, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省人民医院 骨一科, 河北 石家庄 050051; 3. 河北省定州市人民医院 肿瘤科, 河北 定州 073000; 4. 河北省邢台市隆尧县医院 胸外肿瘤科, 河北 邢台 055350; 5. 河北医科大学第四医院 放五科, 河北 石家庄 050011)

摘要: **目的** 对胃癌骨转移患者临床病理特征及预后进行回顾性分析。**方法** 收集2005~2015年收治的胃癌骨转移患者139例, 分析患者临床病理特征和治疗对患者生存时间的影响。**结果** 胃癌患者常见的骨转移部位依次为脊柱、骨盆及肋骨。胃癌骨转移患者中位生存时间15.1个月, 确诊骨转移后患者中位生存时间为5.7个月。TNM分期、同时或异时性骨转移、是否化疗及是否双膦酸盐治疗是影响胃癌骨转移患者总生存期的独立预后因素($P < 0.05$)。而骨转移后是否接受化疗是影响患者骨转移后生存期的独立预后因素($P < 0.05$)。**结论** 骨转移多发生于胃癌病程晚期, 患者一旦发生骨转移则提示预后差, 化疗可延长患者骨转移后的生存时间。临床医生应注意筛查并采取积极的治疗措施延长患者生存期。

关键词: 胃癌; 骨转移; 临床特征; 化疗; 预后

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Clinical features and prognosis of gastric cancer with bone metastasis

Zhi-song Fan¹, Dong Xing², Jing Zuo¹, Long Wang¹, Yong-xia Qi³, Rui-xiao Li⁴, Dong-jie Lü⁵

(1. Department of Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; 2. Department of Orthopedics, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3.

Department of Oncology, Dingzhou City People's Hospital, Dingzhou, Hebei 073000, China;

4. Department of Thoracic Oncology, Xingtai Longyao County Hospital, Xingtai, Hebei

055350, China; 5. Department of Radiation Oncology, the Fourth Hospital of

Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinicopathological characteristics and outcomes of gastric cancer patients with bone metastasis. **Methods** The subjects were 139 gastric cancer patients who were diagnosed with bone metastasis between 2005 and 2015. The influences of pathological characteristics and clinical treatment on the survival time of the patients were analyzed. **Results** The common sites of bone metastasis were spine, pelvis and ribs. The median survival time of the gastric cancer patients with bone metastasis was 15.1 months, but the median survival time after diagnosis of bone metastasis was only 5.7 months. Tumor stage, simultaneous bone metastasis or not, chemotherapy and bisphosphonate therapy were the independent prognostic factors for overall survival in the gastric patients with bone metastasis ($P < 0.05$). Whether received chemotherapy or not after bone metastasis was an independent prognostic factor for patients' survival ($P < 0.05$). **Conclusions** Bone metastasis usually occurs in

advanced stage of gastric cancer, and indicates poor prognosis. After bone metastasis, accepting chemotherapy can prolong the survival time of the patients. Clinicians should pay more attention and provide active therapy to the gastric cancer patients with bone metastasis.

Keywords: gastric cancer; bone metastasis; clinical feature; chemotherapy; prognosis

胃癌为我国最常见恶性肿瘤之一,居我国肿瘤发病谱第 2 位、肿瘤死因谱第 3 位。2010 年我国胃癌发生率为 30.77/10 万,占全部恶性肿瘤发病 13.08%^[1]。胃癌常见的转移部位为淋巴结、肝脏、腹膜及肺,而胃癌骨转移发生率较低。目前我国关于胃癌骨转移研究报道较少。本研究回顾性分析了 139 例胃癌骨转移患者的临床病理特点及预后影响因素,并对国内外胃癌骨转移研究相关文献进行了复习。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2005 年 5 月 18 日-2015 年 10 月 15 日于河北医科大学第四医院、河北省人民医院、定州市人民医院及隆尧县医院收治的胃癌骨转移患者 139 例。其中,男性 113 例、女性 26 例;年龄 32 ~ 79 岁,中位年龄 62 岁。所有患者均经过胃镜活检或术后病理确诊为胃癌,并经过 X 射线、CT、单光子发射电子计算机断层扫描 (emission computed tomography, ECT) 及 MRI 或正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET-CT) 检查证实存在骨转移。

1.2 随访

通过定期门诊或住院复查、电话或信件进行随访。院外期间每 3 个月随访 1 次,随访终点为死亡,随访截止时间为 2016 年 2 月 15 日。随访时间 3 ~ 71 个月,中位随访时间 39 个月。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21 统计软件,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,采用 Cox 比例风险模型进行单因素预后分析,将单因素分析有统计学意义的进行多因素分析,最终确立影响生存预后的独立影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者骨转移的特点及治疗情况

139 例患者中 15 例 (10.1%) 为同时性骨转移,即胃癌确诊同时发现存在骨转移,124 例 (89.9%) 为

异时性骨转移,即骨转移发生于确诊胃癌后的任何时间。95.7% (133 例) 患者为内脏转移同时伴有骨转移,4.3% (6 例) 为单独骨转移而不伴有其他部位转移。常见的骨转移部位为脊柱,其中胸椎和腰椎转移占到 90.6% (126 例),骨盆转移占 36.7% (51 例),肋骨转移占 25.2% (35 例),其他偶见转移部位包括股骨、肱骨等。随着 TNM 分期的升高,胃癌患者骨转移的发生率逐渐增多,按照第 7 版美国癌症联合委员会分期对患者行病理 TNM 分期。其中,Ⅰ期 12 例 (8.6%),Ⅱ期 21 例 (15.1%),Ⅲ期 42 例 (30.2%),Ⅳ期 64 例 (46.0%)。10.8% (15 例) 为 Her-2 阳性,55.4% (77 例) 为 Her-2 阴性,33.8% (47 例) 为 Her-2 表达情况不详。

139 例胃癌骨转移患者中 81 例 (58.3%) 在发现骨转移后行姑息性化疗,91 例 (65.5%) 行双膦酸盐治疗,17 例 (12.2%) 接受骨转移灶放疗,8 例 (5.8%) 行骨科手术治疗,48 例 (34.5%) 发现骨转移后未接受任何治疗。

本研究中 69 例 (49.6%) 患者曾行根治性手术治疗,接受胃癌根治性手术患者确诊骨转移平均时间为术后 29 个月,接受姑息性治疗患者确诊骨转移平均时间为确诊胃癌后 6 个月。

2.2 影响胃癌骨转移患者生存期的因素

139 例患者中位生存时间 15.1 个月,确诊骨转移后患者中位生存时间为 5.7 个月。同时性骨转移患者中位生存期 6.1 个月,异时性骨转移患者中位生存期 17.9 个月。单因素分析显示 TNM 分期、骨转移后 ECOG 评分、同时或异时性骨转移、骨转移后是否化疗及双膦酸盐治疗影响胃癌患者总生存期 ($P < 0.05$),而患者年龄、骨转移后 ECOG 评分、骨转移后是否化疗以及双膦酸盐治疗影响胃癌患者骨转移后生存时间 ($P < 0.05$) (见表 1、2)。对影响胃癌骨转移患者预后单因素变量进行 COX 多因素回归分析,结果显示:TNM 分期、同时性或异时性骨转移、是否化疗及是否双膦酸盐治疗是影响胃癌患者总生存期的独立预后因素 ($P < 0.05$) (见表 3),而骨转移后是否接受化疗是影响患者骨转移后生存期的独立预后因素 (见表 4 和附图)。

表 1 胃癌骨转移患者总生存期单因素分析参数

因素	例（%）	OR 值	95% CI		χ ² 值	P 值
			下限	上限		
年龄						
<65 岁	62(44.6)	16.2	10.2	22.2	2.851	0.091
≥ 65 岁	77(55.4)	19.9	13.7	26.0		
性别						
男性	100(71.9)	18.2	13.2	23.1	0.578	0.447
女性	39(28.1)	18.5	11.3	25.6		
Lauren 分型						
肠型	72(51.8)	21.3	12.3	30.3	5.233	0.073
弥漫性	49(35.3)	12.7	10.0	15.4		
混合型	18(12.9)	18.0	3.4	32.4		
肿瘤部位						
食管胃结合部	41(29.5)	11.7	8.3	15.1	1.682	0.195
非食管胃结合部	98(70.5)	19.9	14.8	25.1		
TNM 分期						
I 期	12（ 8.6 ）	49.1	40.3	57.9	126.006	0.000
II 期	21(15.1)	36.1	27.1	45.1		
III 期	42(30.2)	22.5	15.8	29.2		
IV 期	64(46.0)	8.9	7.8	10.0		
骨转移后 ECOG 评分						
0 ~ 1 分	75(54.0)	27.6	20.8	34.4	33.874	0.000
2 ~ 4 分	64(46.0)	8.9	7.5	10.3		
同时性或异时性骨转移						
同时性	15(10.8)	5.7	4.2	7.2	88.580	0.000
异时性	124(89.2)	19.4	16.1	22.7		
骨转移后化疗						
接受	81(58.3)	23.8	14.9	32.7	25.685	0.000
未接受	58(41.7)	8.5	6.5	10.5		
双膦酸盐						
接受	103(74.1)	22.5	15.7	29.3	17.890	0.000
未接受	36（ 25.9 ）	8.1	7.1	9.1		

表 2 胃癌骨转移患者骨转移后生存期单因素分析参数

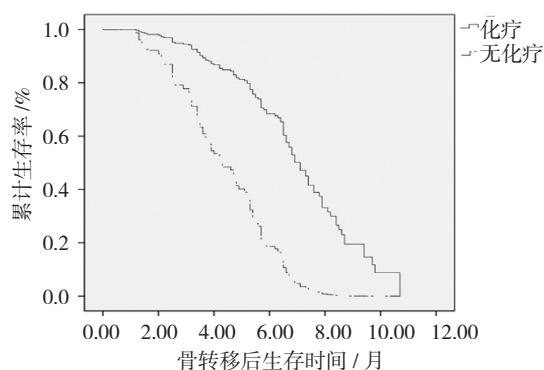
因素	例 (%)	OR 值	95% CI		χ ² 值	P 值
			下限	上限		
年龄						
<65 岁	62 (44.6)	6.8	6.5	7.1	4.917	0.027
≥ 65 岁	77 (55.4)	5.3	4.6	6.0		
性别						
男性	100 (71.9)	6.4	5.8	7.0	3.150	0.076
女性	39 (28.1)	5.4	4.4	6.4		
Lauren 分型						
肠型	72 (51.8)	5.8	5.0	6.6	1.155	0.561
弥漫性	49 (35.3)	5.7	5.1	6.3		
混合型	18 (12.9)	6.9	6.2	7.6		
肿瘤部位						
食管胃结合部	41 (29.5)	6.2	5.0	7.4	0.883	0.347
非食管胃结合部	98 (70.5)	5.9	5.3	6.5		
TNM 分期						
I 期	12 (8.6)	6.9	5.8	8.0	6.888	0.076
II 期	21 (15.1)	6.9	6.1	7.7		
III 期	42 (30.2)	5.5	4.8	6.2		
IV 期	64 (46.0)	5.7	4.8	6.7		
骨转移后 ECOG 评分						
0 ~ 1 分	75 (54.0)	6.9	6.5	7.3	37.088	0.000
2 ~ 4 分	64 (46.0)	4.3	3.4	5.2		
同时性或异时性骨转移						
同时性	15 (10.8)	5.7	4.2	7.2	0.181	0.670
异时性	124 (89.2)	5.9	5.3	6.5		
骨转移后化疗						
接受	81 (58.3)	6.9	6.4	7.4	59.039	0.000
未接受	58 (41.7)	4.2	3.5	4.9		
双膦酸盐						
接受	103 (74.1)	6.5	6.2	6.8	7.994	0.005
未接受	36 (25.9)	4.3	3.2	5.4		

表 3 胃癌骨转移患者总生存时间的 Cox 多因素回归分析

因素	b	S _b	Wald χ^2	df	P 值	HR	95%CI	
							下限	上限
TNM 分期	—	—	39.051	3	0.000	—	—	—
I 期	-3.648	0.662	30.323	1	0.000	0.026	0.007	0.095
II 期	-2.789	0.560	24.472	1	0.000	0.063	0.021	0.188
III 期	-0.970	0.424	5.233	1	0.022	0.379	0.165	0.870
同时性或异时性骨转移	1.571	0.379	17.207	1	0.000	4.811	2.290	10.105
是否化疗	-1.059	0.458	5.341	1	0.021	0.347	0.141	0.851
骨转移后 ECOG 评分	0.138	0.471	0.086	1	0.769	1.149	0.456	2.892
是否双磷酸盐治疗	-0.478	0.236	4.109	1	0.043	0.620	0.390	0.984

表 4 胃癌患者骨转移后生存时间的 Cox 多因素回归分析

因素	b	S _b	Wald χ^2	df	P 值	HR	95%CI	
							下限	上限
是否化疗	1.464	0.443	10.905	1	0.001	0.231	0.097	0.551
ECOG 评分	0.030	0.433	0.005	1	0.945	1.030	0.441	2.406
是否双磷酸盐治疗	-0.182	0.206	0.778	1	0.378	0.834	0.557	1.249



附图 骨转移后化疗对患者生存时间的影响

3 讨论

胃癌骨转移主要为溶骨性转移,其次为混合性,成骨性转移所占比例最少^[3, 6]。国外研究显示胃癌骨转移发生率约为 0.9% ~ 10.0%,我国胃癌患者骨转移发生率约为 2.7% ~ 14.2%,约 28.0% ~ 37.5% 在确诊胃癌时即发现存在骨转移^[2-6]。胃癌骨转移患者男女比例约为 3 : 1,发病平均年龄多 <60 岁,年龄轻为胃癌患者发生骨转移的独立预测因子,并为患者预后不良因素之一^[2-5]。随着肿瘤 TNM 分期的升高,胃癌患者骨转移的发生率逐渐增多^[5, 9]。而随着肿瘤浸润深度的增加,胃癌患者发生骨转移的时间逐渐缩短。肿瘤浸润深度为 T₁ 和 T₂ 的患者发生骨转移的中位时

间分别为 65 个月和 22 个月,T₃ 和 T₄ 患者发生骨转移的时间中位分别为 9 个月和 6 个月^[3]。

低分化腺癌是进展期胃癌骨转移的危险因素,发生骨转移患者胃癌病理类型约 60.8% ~ 83.0% 为低分化腺癌,其次为印戒细胞癌 (27.85%)^[2, 4-5]。根据国外研究,骨转移患者胃癌病理 Lauren 分型中 38.9% 为肠型,33.7% 为弥漫型,27.4% 为混合型和未分化型,而我国研究显示发生骨转移患者的病理类型主要为弥漫型胃癌 (55.7%),其次为肠型 (29.9%) 和混合型胃癌 (14.4%)^[3, 6]。在确诊骨转移时分别有 40.0%、31.3%、31.8% 和 12.4% 的胃癌患者出现乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、癌胚抗原及血清钙的升高^[2, 6]。KIM 等^[4]认为年龄 <65 岁、组织学类型为印戒细胞癌或者为低分化腺癌伴有印戒细胞癌成分、肿瘤组织占据 > 2/3 胃组织、伴有胸膜转移、伴有腹膜转移及血小板 < 100 × 10³/L 或碱性磷酸酶升高为转移 (或复发) 性胃癌患者初诊时伴有骨转移的预后因素。

胃癌患者骨转移最常见部位为脊柱,其中胸椎和腰椎等脊柱转移占到 86% ~ 95%,骨盆转移约占 29% ~ 53%,肋骨转移约占 50%^[2, 6]。20.6% ~ 31.4% 患者为单独骨转移,而不伴有其他部位转移^[2-5]。胃癌根治术后患者发生骨转移约 87% 发生在术后 2 年内,术后到确诊骨转移平均时间为 14 ~ 16 个月,而未手

术的晚期胃癌从诊断胃癌到发现骨转移的平均时间为 8 个月^[2-4]。骨转移是胃癌患者预后不良因素之一,发生骨转移后患者中位生存期仅为 5 ~ 6 个月,化疗可延长骨转移患者的生存时间^[2, 4, 12]。骨转移后接受姑息化疗患者中位生存期为 7 个月,接受最佳支持治疗患者中位生存期为 3.1 个月,接受唑来膦酸治疗患者中位生存期为 10.1 个月^[2]。KIM 等^[4]研究发现同时性骨转移患者接受化疗后生存期(6.9 个月)较未接受化疗患者明显延长(2.1 个月)。无论 ECOG 评分或者化疗疗效如何,胃癌骨转移患者均可从化疗中获得生存获益,延长生存时间^[4, 12]。

目前我国关于胃癌骨转移患者预后的研究很少。张辉等^[8]发现胃癌骨转移患者 1、2 及 3 年生存率分别为 9.1%、3.0% 和 1.5%。钟华强等^[6]研究发现胃癌骨转移患者中位生存期为 6.3 个月,1 年生存率为 23.7%,其中合并其他部位转移、ECOG 评分和化疗是影响胃癌骨转移患者生存的独立因素。笔者的研究显示,胃癌骨转移患者中约有 10.1% 为胃癌确诊时发现骨转移,仅有 4.3% 为单独骨转移而不伴有其他部位转移,常见的骨转移部位为脊柱,骨盆转移和肋骨。在确诊骨转移后胃癌患者生存期缩短,中位生存时间仅为 5.7 个月,且异时性骨转移患者生存期长于同时性骨转移患者,说明骨转移多发生于胃癌病程晚期,一旦发生骨转移,提示患者预后差,化疗可延长患者骨转移后的生存时间。由于胃癌骨转移的发生率较低,因此全身骨显像不作为胃癌患者常规复查项目,且受限于经济条件,患者出现骨转移症状后也很少及时就诊,导致很多患者诊治延误。此外,骨转移多发生于胃癌晚期,常合并多脏器转移,因此确诊骨转移后患者治疗耐受性和治疗意愿降低,也可能是导致胃癌骨转移患者预后不佳的因素。

胃癌骨转移的发病率较低,常不为临床医生所重视,国内外有关胃癌骨转移的大型研究亦较少。对于分期较晚的低分化腺癌患者,当伴有血清碱性磷酸酶、

乳酸脱氢酶和癌胚抗原升高时,应注意筛查患者是否出现骨转移。由于化疗能延长患者的生存时间,故对于胃癌骨转移患者应采取积极的治疗措施。总之,胃癌骨转移患者预后差,应受到临床医生的足够重视,并采取积极的治疗措施延长患者生存期。

参 考 文 献:

- [1] 郑朝旭,郑荣寿,张思维,等. 中国 2010 年胃癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(10): 795-800.
- [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): 164-172.
- [3] SILVESTRI N, PANTANO F, IBRAHIM T, et al. Natural history of malignant bone disease in gastric cancer: final results of a multicenter bone metastasis survey[J]. PLoS One, 2013, 28; 8(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0074402.
- [4] KIM Y J, KIM H, KIM J W, et al. Gastric cancer with initial bone metastasis: distinct group of diseases with poor prognosis[J]. Eur J Cancer. 2014, 50(16): 2810-2821.
- [5] 肖必文. 胃癌术后 36 例骨转移的分析[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(7): 471-473.
- [6] 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): 373-377.
- [7] 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): 142-150.
- [8] 张辉,张汝鹏,李防璇,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): 354-357.
- [9] 彭盛梅,谭晓丹,谢永双. 25 例胃癌骨转移核素全身骨显像特点分析[J]. 中华医学影像技术, 2011, 27(1): 204-205.
- [10] 宋开茂,杨晓兰,赵明泽. 胃癌下颌骨转移一例报告[J]. 临床误诊误诊, 2010, 23(8): 800.
- [11] ERMIŞ F, ERKAN M E, BESIR F H, et al. Osteoblastic metastasis from signet ring cell gastric cancer in a young male[J]. Turk J Gastroenterol, 2014, 25(Suppl 1): 284-286.
- [12] 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): 193-198.

(李科 编辑)