

临床研究

老年非小细胞肺癌合并慢性阻塞性肺病患者的临床特征

王鹏¹, 张东¹, 郭学光¹, 孙宝君², 方向群², 曲歌平², 刘长庭²中国人民解放军总医院南楼临床部¹肿瘤内科,²呼吸内科, 北京 100853

摘要:目的 探讨老年非小细胞肺癌(NSCLC)合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的临床特点、治疗策略及预后,为临床诊治状况提供合理建议。方法 回顾性收集2000年1月~2015年6月之间,在解放军总医院老年病区就诊的年龄在60以上,新诊断NSCLC并COPD的患者的临床资料。主要收集的临床数据包括:吸烟习惯,肺功能检测,起始治疗策略,TNM分期,主诉症状,合并疾病和实验室化验等。应用COX比例风险回归模型进行多因素分析。结果 回顾性总结200例NSCLC患者,其中107例(53.5%)通过吸入支气管扩张剂并通过肺功能测试,确诊合并COPD,纳入本研究。全组患者中位生存时间45.8月,1、3、5、10年生存率分别为80.4%、55.4%、41.0%、20.0%。分层分析显示COPD Gold分级为1度和2度患者的总生存时间显著长于Gold 3度和4度的患者(Gold 1 vs. 3/4:51.7月 vs 16.9月, $P=0.020$; Gold 2 vs 3/4:43.1月 vs 16.9月, $P=0.043$)。利用Cox比例风险回归模型进行单因素和多因素分析显示,年龄增大,Gold分级越重,治疗3个月内Gold分级未改善,TNM分期越晚(Ⅲ和Ⅳ期),病理类型为鳞癌,起始治疗非手术,以及主诉症状为咳嗽和较高的血清CEA值是影响生存预后的独立危险因素。结论 研究发现影响本组老年NSCLC-COPD患者生存预后的因素有很多,其中COPD Gold分级越重,治疗3个月内Gold分级未改善是其中的独立危险因素。

关键词:慢性阻塞性肺病;非小细胞肺癌;临床特征

Clinical characteristics and risk factors affecting outcomes of elderly patients with non-small cell lung cancer complicated by chronic obstructive pulmonary disease

WANG Peng¹, ZHANG Dong¹, GUO Xueguang¹, SUN Baojun², FANG Xiangqun², QU Geping², LIU Changting²¹Department of Nanlou Medical Oncology; ²Department of Nanlou Respiratory Diseases, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Abstract: Objective To investigate the clinical features, treatment strategy and risk factors affecting the prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated by chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** We retrospectively analyzed the data of elderly patients (>60 years) with newly diagnosed NSCLC complicated by COPD at the Geriatric Institution of General Hospital of PLA between January, 2000 and June, 2015. The clinical data collected included history of smoking, pulmonary function test results, initial treatments, TNM stage, chief complaints, comorbidities and laboratory tests. The Cox proportional hazards regression model was used to explore the prognostic factors in these patients. **Results** A total of 200 NSCLC patients were reviewed, of which 107 (53.5%) patients had the co-morbidity of COPD as confirmed by spirometry using bronchodilator test. The median survival of the patients with NSCLC complicated by COPD was 45.8 months with 1-, 3-, 5-, and 10-year survival rates of 80.4%, 55.4%, 41.0% and 20.0%, respectively. Stratification analysis showed that patients with COPD Gold grades 1 and 2 had a significant longer median overall survival (51.7 and 43.1 months, respectively) than those with grade 3/4 (16.9 months; $P=0.020$ and 0.043, respectively). Univariate and multivariate analyses using Cox proportional hazards regression model showed that an older age, a higher Gold grade, advanced disease stage (stages III and IV), squamous cell carcinoma, nonsurgical initial treatment, coughing and an elevated serum CEA level were independent risk factors for shorter survival of the patients. **Conclusion** Multiple prognostic factors can affect the outcomes of elderly patients with NSCLC complicated by COPD, and a higher COPD Gold grade that fails to respond to treatment within 3 months is the independent risk factor for survival of the patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; non-small cell lung cancer; clinical features

肺癌是临床常见的肿瘤类型,已成为全球范围内发病率和死亡率最高的癌种。2015年我国统计显示,在75岁以上男性和60岁以上女性中,肺癌是最常见肺

瘤^[1],因此肺癌属于老年性疾病。慢性阻塞性肺病(COPD)是老年人呼吸系统多发疾病,据统计,在全世界范围内,每年死于COPD的患者超过250万例,是世界第四大致死性疾病^[2-3]。这两种疾病均与吸烟密切相关,吸烟可以导致支气管上皮组织发生改变,包括化生,发育异常,腺瘤样增生,最终进展至原位癌。COPD患者长期的慢性炎症,肺基质重构,均是导致肺癌的重要诱因^[4]。COPD与肺癌的关系,如同肥胖与2型糖尿病的关系,一种疾病的潜在致病原因,是与另一种疾病密

收稿日期:2016-12-17

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2014CB744400)

Supported by National Key Basic Research Program (2014CB744400).

作者简介:王鹏,博士,主治医师,E-mail: chinawang_wp@163.com

通信作者:刘长庭,教授,主任医师,博士生导师,E-mail: changting_liu301

@aliyun.com

切相关的^[5]。

诸多研究显示 COPD 是肺癌不良预后的独立预测因子^[6-7], Zhai 等^[6]回顾性研究早期(IA~ⅢB)非小细胞肺癌合并 COPD 患者术后的远期生存, 他们发现合并 COPD 患者的 5 年 PFS(50.1%)和 OS(54.4%)均显著低于不合并 COPD 的患者, 前者的死亡风险和疾病进展风险均显著增加, 其中男性和鳞癌两个因素与更差的生存相关性最强。但同样也有相反结论的研究报道, 认为 COPD 与肺癌预后无关^[8-9]。Lee 等^[8]应用倾向评分匹配的方法回顾性分析一组 I~Ⅳ的非小细胞肺癌, 无论是单因素分析还是多因素分析, 他们发现合并 COPD 这一因素与患者的预后无关, 不能作为患者生存的预测因子。

COPD 与非小细胞肺癌(NSCLC)的危险因素及潜在关联至今仍不明确, 虽然基础研究较多, 但临床研究结论相悖的也很多, 针对老年 NSCLC 合并 COPD 的研究却相对较少。因此, 本研究通过回顾性分析我院老年病房 COPD 合并 NSCLC 患者的临床资料, 深入探讨此组患者的临床特征, 以期为临床工作提供详实、可靠的研究数据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

通过查阅解放军总医院老年病房自 2000 年 1 月 1 日~2015 年 6 月 30 日电子存档病历及病案管理科纸质存档病历, 收集符合条件的住院患者完整病历资料, 共得到 301 例组织学或细胞学明确诊断为 NSCLC 的患者。按照排除标准, 一共排除 194 例 NSCLC 患者, 其中失访病例 21 例, 无基线肺功能资料者 80 例, 基线肺功能水平正常者 93 例。

1.2 数据收集

107 例 NSCLC 合并 COPD 患者的病历资料, 包括性别, 年龄, 吸烟史, 吸烟指数, 肺功能数据, 病理类型, TNM 分期, 主诉症状, 合并疾病, 肺癌初始治疗方法, 血清癌胚抗原(CEA)及 D2 聚体水平。COPD 诊断依据全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议 2017 版指南的诊断及分级标准^[10]。所有肺癌患者均有病理学诊断, 其病理学分类和 TNM 分期标准采用 2004 年世界卫生组织对肺癌分类的修正方案。

搜集 COPD 治疗后 3 个月内任意一次肺功能检查报告, 如 Gold1 度患者维持基线水平, Gold2~4 度患者比基线水平改善 1 度以上, 则视为治疗有效。肺源性心脏病诊断依据超声心动图诊断标准: 右心室流出道内径 ≥ 30 mm, 右心室内径 ≥ 20 mm, 右心室前壁的厚度, 左、右心室内径比值 < 2 , 右肺动脉内径 ≥ 18 mm, 肺动脉干 ≥ 20 mm。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行分析, 计数资料比较采用

Pearson χ^2 分析, 正态分布的计量资料使用独立样本的方差分析, 组内两两比较采用 Tukey HSD 法, Bonferroni 法加以验证。OS 是指从诊断为肺癌至死亡的时间, 非肿瘤死因、至观察截止日期仍存活者为截尾数据。生存率计算以寿命表法, 用 Kaplan-Meire 评价生存期和中位生存期, 组间比较采用 Log-Rank 检验。应用 COX 比例风险回归模型进行多因素分析。在单因素分析中以 $P < 0.01$ 视为差异有统计学意义, 并纳入多因素 COX 回归模型, 对于具有 0、1、2 或 3 个因子的患者, 通过多因素分析鉴别独立的 OS 预测因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 合并 COPD 患者一般统计资料

全组共 107 例 NSCLC 合并 COPD 患者纳入统计分析(表 1), 平均年龄 78.6 ± 9.05 岁(范围: 60~101 岁), 年龄在 75 岁上者占 73.8%, 有吸烟史及重度吸烟患者居多, 平均 FEV1/FVC(59.75 ± 8.3)%, FEV1 占预计值百分比为(72.12 ± 20.98)%, 平均 FEV1 1.61 ± 0.58 L, FVC 2.64 ± 0.80 L。Gold 分级以轻度和中度为主, 分别占 44.9% 与 36.4%。治疗后 3 个月内肺功能明显改善的患者占 72.0%。确诊慢性肺心病患者占 20.6%。虽然大多数患者 TNM 分期较早(Ⅰ期 53.3%), 但仍有 57.9% 的患者 ECOG PS 评分 ≥ 2 , 一般状况较差, 并有 31.8% 的患者既往有第二原发肿瘤病史。全组患者以手术(29.0%)和放疗(29.9%)为起始治疗为主, 化疗患者比例较低(10.3%)。平均 CEA 水平及 D2 聚体水平高于正常范围, 分别为 34.5 ± 300.2 ng/mL 和 0.9 ± 1.5 μ g/mL。

本组 COPD 合并 NSCLC 患者的临床表现及合并疾病呈现多样化。其中, 咳嗽或咳嗽性状的改变(15.0%)、呼吸困难或胸闷气短(11.2%), 咳血或血痰(9.3%)是最常见的临床表现, 其他还包括发热, 胸痛, 存在神经系统症状, 疲劳。但需要注意的是, 全组共有 45 例(42.1%)患者是在健康查体中发现肺部病变, 并进一步确诊为 NSCLC, 这部分患者无不适症状或主诉。本组患者在 NSCLC 及 COPD 的基础上, 最常见的合并疾病为心血管疾病(65.4%), 其中有 32 例既往行冠状动脉支架植入术, 其次是高血压(60.7%), 2 型糖尿病(35.5%)和脑血管疾病(35.5%)。同样值得关注的是有 36 例患者(33.6%)在确诊 NSCLC 之前的 5 年内有手术史, 这其中包含 18 例患者因第二原发癌行手术切除, 包括前列腺癌 6 例, 胃癌 5 例, 结肠癌 4 例, 膀胱移行细胞癌 1 例, 肾透明细胞癌 1 例, 食道鳞癌 1 例。

2.2 不同病理类型患者肺功能比较及生存分析

在检出的 107 例 NSCLC 合并 COPD 患者中, 病理类型主要为鳞癌, 腺癌, 还有 17 例可明确为 NSCLC, 但经免疫组化等方法未能明确鉴别为何种类型, 根据

表1 患者人口统计学及临床特征

Tab.1 Demographic and clinical characteristics of the patients

Characteristics	NSCLC-COPD (n=107)	Percentage (%)
Age (Mean±SD)	78.6±9.05	
Age≥75 years old		
Yes	79	73.8
No	28	26.2
Gender		
Male	103	96.3
Female	4	3.7
Smoking history		
Yes	75	70.1
No	32	29.9
Smoking index		
Pack-years		
≥20	63	58.9
<20	44	41.1
COPD Gold		
1	48	44.9
2	39	36.4
3/4	20	18.7
Gold improvement		
Yes	77	72.0
No	30	28.0
Chronic corpulmonale		
Yes	22	20.6
No	85	79.4
ECOG PS Score		
0~1	45	42.1
≥2	62	57.9
TNM stage		
I	57	53.3
II	3	2.8
III	29	27.1
IV	18	16.8
Histologic subtype		
Squamous cell carcinoma	31	29.0
Adenocarcinoma	49	45.8
NSCLC, NOS	17	15.9
Others	10	9.3
Initial treatment		
Surgery	31	29.0
Radiation	32	29.9
Chemotherapy	11	10.3
EGFR-TKIs	16	15.0
BSC	17	15.9
Previous tumors		
Yes	34	31.8
No	73	68.2

2015版WHO肺癌分类标准,将其命名为NSCLC-NOS,另有10例其他NSCLC类型(大细胞癌n=6,肉瘤样癌n=4)。肺功能相关指标中,FEV1.0/FVC和FEV1.0% pred全组比较无显著差异(P=0.401与P=0.066)。而FEV1绝对值和FVC绝对值组内两两比较中,腺癌与NSCLC-NOS比较差异显著(分别为1.73±0.57 vs 1.24±0.46, P=0.012; 2.78±0.80 vs 2.11±0.58, P=0.013,表2)。

2.3 影响NSCLC合并COPD患者生存预后的危险因素分析

截止2016年6月30日,全组患者中位随访时间38.7月,79(73.8%)例死亡,其中12例死于非肺癌原因。全组患者中位生存时间(mOS)为45.8个月,其中1年,3年,5年,10年生存率分别为80.4%,55.4%,41.0%和20.0%。

依据患者肺功能Gold分级进行分层后的生存分析,I度,II度及III/IV度COPD患者的中位生存时间分别为51.7月,43.1月与16.9月,Log Rank(Mantel-COX)成对比较,轻度与中度之间无统计学差异,P=0.996,而轻度与(极)重度或中度与(极)重度之间对比,均有统计学显著差异,P=0.020和P=0.043。生存曲线见图1。

利用建立COX比例风险回归模型的方法,对本研究中全组患者的生存结局具有潜在影响的各个因素分步进行单变量及多变量COX回归,仅在单变量统计中对生存结局有显著统计学差异的变量纳入多因素分析,如表3所示,单因素COX比例风险回归分析显示:年龄越大,ECOG PS≥2,较低的FEV1绝对值和FVC绝对值,较差的Gold分级,治疗3个月内Gold未改善,较差的TNM分期,鳞癌,非手术的起始治疗,主诉症状为咳嗽,神经系统症状,非查体发现疾病,伴随高血压,5年内有手术史,较高的血清CEA指标,均是较短生存的预测因子。

将上述因子纳入COX多因素分析,发现年龄越大,(极)重度Gold分级,治疗3个月内Gold未改善,TNM分期为III或IV期,鳞癌,非手术的起始治疗,主诉症状为咳嗽和较高的血清CEA指标,对生存的影响有统计学意义(P<0.05),为可影响本组患者生存预后的独立危险因素。

表2 不同病理类型肺功能比较

Tab.2 Comparison of pulmonary functions among patients with NSCLC of different histological subtypes (Mean±SD)

Parameter	SCC (n=31)	Adeno.(n=49)	NOS (n=17)	Others (n=10)	P
FEV1/FVC (%)	59.52±9.38	61.04±6.69	57.94±10.62	57.20±7.33	0.401
FEV1 (% pred)	74.13±23.28	75.31±17.93	60.00±21.31	70.90±22.52	0.066
FEV1 (L)	1.63±0.61	1.73±0.57	1.24±0.46	1.56±0.46	0.023
FVC (L)	2.69±0.82	2.78±0.80	2.11±0.58	2.73±0.71	0.022

SCC: Squamous cell carcinoma; Adeno: Adenocarcinoma; NOS: NSCLC, NOS.

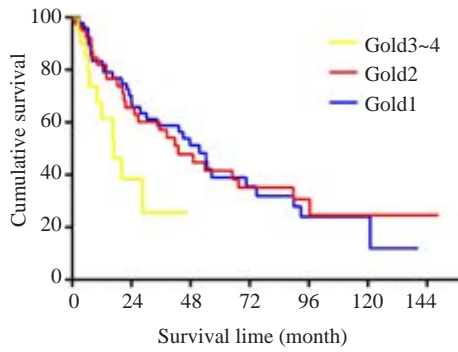


图1 NSCLC合并COPD患者
Fig.1 Overall survival of patients with NSCLC complicated by COPD (n=107) stratified by Gold grade.

3 讨论

对本组临床背景复杂的NSCLC合并COPD患者的研究显示,随着患者年龄增大,Gold分级越重,TNM分期越晚,病理类型为鳞癌,起始治疗非手术,以及主诉症状为咳嗽和较高的血清CEA指标是影响生存预后的独立危险因子。

COPD和肺癌的发病由多种复杂机制决定,环境和基因因素相互作用,共同影响疾病的过程。目前认为,遗传背景以及慢性炎症反应是COPD合并肺癌的关键因素。COPD是一种慢性炎症性疾病,COPD的严重程度与炎症细胞浸润程度有关,通常认为烟草暴露是导致肺部慢性炎症的最主要原因,而肺部慢性炎症可能促进

表3 影响生存时间的单因素及多因素分析

Tab.3 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors for overall survival of the patients

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Hazard ratio	95% CI	P	Hazard ratio	95% CI	P
Age gold	1.059	1.024-1.095	0.001	1.090	1.053-1.129	<0.001
1	Ref			Ref		
2	0.998	0.589-1.692	0.995	2.265	0.995-5.156	0.052
3/4	2.299	1.115-4.743	0.024	9.101	2.114-39.186	0.003
Gold improvement						
Yes	Ref			Ref		
No	2.471	1.0972-5.8434	0.006	3.851	1.073-6.242	0.0193
TNM stage						
I	Ref			Ref		
II	1.624	0.218-12.124	0.636	2.983	0.345-25.803	0.321
III	4.181	2.374-7.362	<0.001	4.595	2.486-8.493	<0.001
IV	4.655	2.412-8.982	<0.001	7.815	3.652-16.725	<0.001
Histologic subtype						
SCC	Ref			Ref		
Adenocarcinoma	0.462	0.270-0.790	0.005	0.371	0.208-0.663	0.001
NSCLC, NOS	0.151	0.057-0.403	<0.001	0.163	0.060-0.444	<0.001
Others	0.616	0.249-1.528	0.296	1.651	0.598-4.563	0.334
Initial treatment						
Surgery	Ref			Ref		
Radiation	3.359	1.540-7.323	0.002	3.578	1.105-11.588	0.033
Chemotherapy	9.742	3.914-24.246	<0.001	4.159	1.060-16.314	0.041
EGFR-TKIs	3.775	1.578-9.032	0.003	2.930	0.743-11.546	0.125
BSC	4.295	1.816-10.157	0.001	4.124	1.013-16.798	0.048
Cough						
No	Ref			Ref		
Yes	1.938	1.027-3.657	0.041	2.944	1.492-5.810	0.002
CEA (ng/mL)	1.001	1.000-1.001	0.013	1.001	1.000-1.001	0.026

肺癌的发生。Vagueliené等^[11]研究发现,患者血清C反应蛋白(CRP)在肺癌合并COPD患者中的水平明显高于单纯COPD或健康对照人群。COPD和NSCLC均被视为老年性疾病,本研究纳入的是我院老年病区的患者,该人群中有吸烟史患者的比例较大,在排除不合格病例

后的200例患者中,确诊为COPD的比例为53.5%,有吸烟史和吸烟指数>20包年的患者分别占70.1%和58.9%。从上述数据可以看出,吸烟、炎症、COPD、肺癌存在一定的内在联系。但有研究显示,有长期吸烟史的群体中只有7%~10%会引发肺癌^[12],所以吸烟并非是导致

致肺癌产生的唯一原因,从本研究的结论来看,本组 NSCLC 合并 COPD 的患者,吸烟指数并非是独立的预后因素,这可能是本研究缺乏非 COPD 对照组或健康对照组的结论。这可在以后的随访研究中加以完善。

FEV1.0/FVC、FEV1.0% pred 是诊断 COPD 和肺功能分级评估的主要指标。荟萃分析表明 FEV1.0 降低的吸烟者与 FEV1.0 正常的吸烟者相比,肺癌发病率增加^[13],其中,男性肺癌发病率是 FEV1.0 正常者 2.23 倍,女性则是 3.97 倍。然而 FEV1.0 与肺癌发病率并非完全呈正相关,有研究发现,肺癌发病率在 GOLD1/2 度 COPD 患者明显高于 3/4 度患者,有学者认为这可能与生存效应有关^[14]。我们的研究显示 1~2 度 COPD 患者占到 80% 以上,肺癌发病率确实远远大于 Gold 3/4 度患者,从生存分析上来看,Gold 1,2 度患者的中位生存时间比 3/4 度患者显著延长,分别是 51.7 个月,43.1 个月与 16.9 个月,在 COX 回归模型中,无论是单因素,还是多因素分析,Gold 1 度患者比 3/4 度可显著降低死亡风险,1 度和 2 度比较, P 值接近 0.05 ($P=0.052$)。从我们的研究结果可以看出,肺功能 Gold 分级可以作为 NSCLC-COPD 患者的生存预测因子。Qin 等的研究结论与我们的一致^[15],他们入组 206 例老年 NSCLC-COPD 患者,在多因素分析中发现肺功能 Gold 分度是可以判断患者预后的独立预测因子 ($OR=0.455, P=0.011$)。本研究进一步分析了 COPD 控制水平对该组患者生存预后的影响,我们发现给予正规治疗的 COPD 患者,如 3 个月内肺功能 Gold 分级改善,是良好预后的独立因子之一。肺癌的积极治疗是建立在良好的肺功能储备之上的,对治疗决策起到决定性作用,外科或放疗科医生对肺功能较差的患者或许更愿意采取保守的治疗态度。

肺叶切除并纵膈淋巴结清扫是 I~III a 期 NSCLC 的标准治疗模式,对不能耐受手术的早期患者,通常会选择放疗,近些年以射波刀 (Cyberknife) 为主的立体定向外科技术进展迅速,已使部分患者,尤其是老年 NSCLC 从中获益^[16-19]。因本组患者整体年龄偏大并确诊 COPD,病理分期为 III a 的患者太少,且无 III a 期接受手术的患者,所以统一划分为 III 期。本研究中 I~II 期患者占 56.1%,起始治疗为手术或放疗的占 58.9%,但有部分起始放疗的患者是分期较晚的姑息性放疗,如阻塞性肺炎,癌性疼痛,病情进展致放疗计划未完成等。相对于放疗,化疗及 BSC,仅有起始接受手术治疗的患者获益是最大的,当然,这与患者 TNM 分期具有相关性,本研究同样也发现分期越早,生存预后良好。

通过对本组 NSCLC 合并 COPD 患者的生存分析,发现本研究观察对象与整体 NSCLC 人群的生存预后具有相似之处,比如年龄越大, TNM 分期越晚,病理类型为鳞癌,血清 CEA 指标越高等,均被视为不良预后的因

素^[20-23]。其中鳞癌作为预后较差的风险因子,主要是近些年以来,以 EGFR-TKI 和 ALK-TKI 为代表的分子靶向药物在 EGFR 基因活化突变和 ALK 基因融合重排患者中取得了惊人的疗效^[24-26],而这些驱动基因的改变在肺腺癌中发生率较高,而在鳞癌中突变率则很低^[27-29],肺鳞癌的治疗仍然是以化疗为主的治疗模式,有效率较低,预后不良。血清 CEA 水平是临床中最常用的肿瘤标记物之一,多项回顾性研究报道 CEA 水平是判断 NSCLC 病理分期^[23], EGFR 突变亚型预后^[30] 及 NSCLC 伴脑转移预后^[31] 的独立预测因子,本研究与之有相似结论。

肺癌本身引起的症状总体来说并不特异,常见的有:(1)咳嗽,在初期易被误认为是呼吸道感染;(2)由于癌组织血管丰富,约 21% 以上的肺癌患者有咯血;(3)由于肿瘤阻塞气道,或出现胸腔积液,肺叶压缩性不张,常引起呼吸困难,喘鸣,胸闷,气短。在诸多类似研究中,很少有研究者把患者主诉症状纳入对生存预后的分析当中,但本课题组的前期研究发现^[32],有肺癌相关症状患者的整体预后要劣于无主诉症状的肺癌患者,在本研究中,因上述 3 种症状而就诊的患者占 35.5%,其中咳嗽是最常见症状,也是本研究发现的影响预后的独立因子之一。

总而言之, COPD 与 NSCLC 的发病之间存在诸多危险因素。本研究纳入老年病房确诊 NSCLC 合并 COPD 的患者,吸烟患者, TNM I / II 期患者, Gold 1/2 度患者比例较高, Gold 1,2 度患者的中位生存时间比 3/4 度患者显著延长, COX 比例风险回归模型显示,随着患者年龄增大, Gold 分级越重, TNM 分期越晚,病理类型为鳞癌,起始治疗非手术,以及主诉症状为咳嗽和较高的血清 CEA 指标是影响本组患者生存预后的独立危险因素。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-32.
- [2] Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the american college of physicians, american college of chest physicians, american thoracic society, and european respiratory society [J]. Ann Intern Med, 2011, 155(3): 179-91.
- [3] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Gold executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-65.
- [4] Potton E, Mccaughan F, Janes S. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer [J]. Res Med: COPD Update, 2009, 5(2): 34-7.
- [5] Young RP, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD [J]. Respirology, 2011, 16(7): 1047-55.

- [6] Zhai R, Yu X, Shafer A, et al. The impact of coexisting COPD on survival of patients with early-stage non-small cell lung cancer undergoing surgical resection[J]. *Chest*, 2014, 145(2): 346-53.
- [7] Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(3): 946-50.
- [8] Lee SJ, Lee J, Park YS, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on the mortality of patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(6): 812-7.
- [9] Gullon JA, Suarez I, Medina A, et al. Role of emphysema and airway obstruction in prognosis of lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2011, 71(2): 182-5.
- [10] Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease [EB/OL] [2017-05-31]. <http://Goldcopd.org/Gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>.
- [11] Vaguliene N, Zemaitis M, Miliuskas SA, et al. Comparison of C-reactive protein levels in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2011, 47(8): 421-7.
- [12] Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(2): 155-61.
- [13] Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2005, 60(7): 570-5.
- [14] de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-incidence and predicting factors[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(8): 913-9.
- [15] Qin JW, Li GS, Zhou JM. Characteristics of elderly patients with COPD and newly diagnosed lung cancer, and factors associated with treatment decision[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11(4): 1515-20.
- [16] Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer[J]. *JAMA*, 2010, 303(11): 1070-6.
- [17] Verstegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1543-8.
- [18] Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(2): 240-4.
- [19] Wang P, Zhang D, Guo XG, et al. A propensity-matched analysis of surgery and stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer in the elderly[J]. *Medicine*, 2016, 95(52): e5723.
- [20] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of eastern cooperative oncology group trial 4599[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(1): 60-5.
- [21] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-51.
- [22] Shim HS, Park IK, Lee CY, et al. Prognostic significance of visceral pleural invasion in the forthcoming (seventh) edition of TNM classification for lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(2): 161-5.
- [23] Kawachi R, Suzuki K, Kunitoh H, et al. Prognosis of lung cancer patients with high preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) level: Are they surgical candidates[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14, S): 661S.
- [24] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-42.
- [25] Wu YL, Zhou CC, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-22.
- [26] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-77.
- [27] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. *Lancet*, 2005, 366(9496): 1527-37.
- [28] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study[J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(8): 847-55.
- [29] Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(12): 1450-4.
- [30] Jiang R, Wang X, Li K. Predictive and prognostic value of preoperative serum tumor markers is EGFR mutation-specific in resectable non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26823-36.
- [31] Wei HP, Su M, Lin RF, et al. Prognostic factors analysis in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with brain metastases treated with whole brain-radiotherapy and EGFR-tyrosine kinase inhibitors[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3): 2249-54.
- [32] 王 鹏. 老年非小细胞肺癌患者临床特点及预后因素分析[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2012.

(编辑:孙昌朋)