

性别对非小细胞肺癌预后的影响分析

徐秋萍 何斐 刘志强 熊为旻 林剑波 蔡琳

350108 福州,福建医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(徐秋萍、何斐、刘志强、熊为旻、蔡琳),附属第一医院胸外科(林剑波)

通信作者:蔡琳, Email:cailin_cn@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.022

【摘要】 目的 分析性别对非小细胞肺癌(NSCLC)预后的影响。方法 回顾性分析1 195例NSCLC患者的调查资料,应用 χ^2 检验、Kaplan-Meier、log-rank检验和Cox回归模型进行预后分析。结果 本组患者男性中位生存期为22.71个月,女性为31.64个月,差异有统计学意义($P<0.01$)。分层分析显示在年龄、病理类型、临床分期、肿瘤最大径、胸腔积液以及是否手术等水平上,女性的生存期均好于男性。Cox回归分析发现吸烟、临床分期、首诊有无转移及有无手术与NSCLC预后密切相关,而性别不是NSCLC患者预后的独立影响因素。调整潜在的混杂因素后进一步分析性别与NSCLC预后的关联,发现吸烟是影响性别与NSCLC预后关系的主要混杂因素。**结论** 性别非NSCLC患者预后的独立影响因素,女性NSCLC患者的预后优势主要是由于吸烟状况在性别中分布不均所致。

【关键词】 非小细胞肺癌; 预后; 性别

基金项目:国家自然科学基金(81172766, 81402738);福建省环保科技计划项目(2015R012);福建省自然科学基金面上项目(2016J01355);福建省卫生计划生育委员会联合攻关项目(WKJ-FJ-18)

Effect of gender on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer Xu Qiuping, He Fei, Liu Zhiqiang, Xiong Weimin, Lin Jianbo, Cai Lin

Department of Epidemiology and Health Statistics (Xu QP, He F, Liu ZQ, Xiong WM, Cai L), School of Public Health, Department of Chest Surgery (Lin JB), The First Affiliated Hospital Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China

Corresponding author: Cai Lin, Email: cailin_cn@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the effect of gender on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Data of 1 195 patients with NSCLC were analyzed by Chi-square, Kaplan-Meier, log-rank tests and Cox regression models. **Results** Women had a longer survival than men (median overall survival 31.64 versus 22.71 months, $P<0.01$) in the participants of this study. Differences seen in overall survival remained the similar, after stratified by age, pathologic types, clinical stage, sizes, pleural effusion and surgery of the patients, respectively. Data from the multivariate analysis revealed that factors as smoking, clinical stage, metastatic when diagnosis was made and surgery, but not gender, were independent prognostic factors for patients with NSCLC. After adjustment for potential confounders, we found that smoking was a major confounding factor, affecting the relationship between gender and prognosis of NSCLC. **Conclusion** Gender did not seem an independent prognostic factor for NSCLC patients while the survival advantages of females might be attributed to the lower prevalence of smoking in this population.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Prognosis; Sex

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81172766, 81402738); Environmental Protection Science and Technology Plan Projects of Fujian Province (2015R012); Natural Science Foundation of Fujian Province (2016J01355); Health and Family Planning Commission (WKJ-FJ-18)

肺癌是世界最主要的癌症死亡原因,5年生存率仅约为18%^[1]。2008年第三次全国死因调查结果显示,我国肺癌发病率每年增长26.9%,预计至2025年,

肺癌患者将达到100万;肺癌死亡率也不断攀升,与30年前相比至少上升了465%,5年生存率仅为16.1%,肺癌已成为我国恶性肿瘤首位死亡原因^[2]。

非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌亚型(约占85%)。有研究报道性别与NSCLC的预后因素有关^[3-6],但也有学者认为性别不是NSCLC预后的独立影响因素^[7-8]。为此本研究对福建地区NSCLC患者进行生存分析,探讨性别与NSCLC预后的关系及影响其预后的相关因素。

对象与方法

1. 研究对象:收集2006年1月至2012年12月经福建医科大学附属第一医院、协和医院和南京军区福州总医院经病理组织学确诊的NSCLC患者。纳入标准:①经手术或内窥镜取得组织标本,经病理确诊;②原发性NSCLC新发病例。排除标准:①继发性肺癌患者;②病情危重或不能清晰回答问题者;③拒绝合作者。本研究已通过福建医科大学伦理委员会审批,所有研究对象签署知情同意书。

2. 随访:通过面访和病案室查阅资料等方法收集研究对象的一般人口学特征、临床资料、治疗情况、吸烟史(吸烟定义为从开始吸第一支烟到目前为止,吸烟量≥100支)等信息。对确诊病例每半年随访一次,随访截止日期为2013年12月1日。主要采用电话随访,联系患者或其家属,进一步核实患者生存状态及临床治疗信息。如果连续3次电话随访失败,则通过福建省公安厅和福州市各公安分局、派出所对福建省居民死亡库和人口信息库进行查询,核实患者生存状况。查不到者将末次电话随访时间或病案记录的末次出院时间作为其截止时间。存活时间以月为单位,失访、死于他病或随访截止时仍存活者视为截尾数据。

3. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件进行数据双录入和逻辑核查,使用SPSS 17.0软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,计数资料采用率、构成比,无序分类资料的差异比较采用 χ^2 检验,应用Kaplan-Meier法计算NSCLC的中位生存时间及绘制生存曲线,log-rank对数秩检验用于分析比较不同性别间的总体生存率,采用Cox比例风险模型进行预后影响因素的单因素和多因素分析,并计算调整风险比(HR)和95%CI。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征:共纳入研究对象1195例,其中男性850例(71.13%)、女性345例(28.87%)。存活400例(33.47%),死亡795例(66.53%)。随访成功1087例

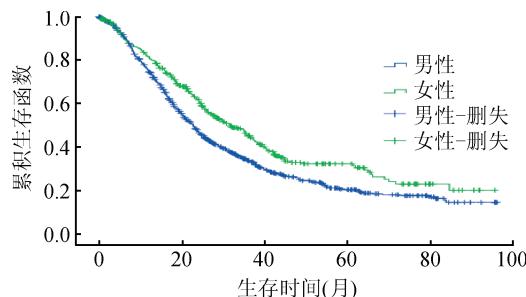
(90.96%),失访108例(9.36%)。性别在年龄、吸烟史、病理类型、临床分期、肿瘤最大径、胸腔积液以及是否手术的分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 NSCLC患者的一般特征

变量	男性(n=850)		女性(n=345)		P 值
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	
年龄组(岁)					<0.01
<65	552	64.94	266	77.10	
≥65	298	35.06	79	22.90	
吸烟					<0.01
曾吸	723	85.06	12	3.48	
不吸	127	14.94	333	96.52	
病理类型					<0.01
腺癌	377	44.35	245	71.01	
非腺癌	473	55.65	100	28.99	
临床分期					<0.01
Ⅰ	10	1.18	0	0.00	
Ⅱ	158	18.59	101	29.28	
Ⅲ	195	22.94	63	18.26	
Ⅳ	227	26.70	78	22.61	
	260	30.59	103	29.85	
肿瘤最大径(cm)					<0.01
≤3	216	25.41	127	36.81	
3~	549	64.59	202	58.55	
>7	85	10.00	16	4.64	
胸腔积液					<0.01
有	268	31.53	70	20.29	
无	498	58.59	265	76.81	
不清楚	84	9.88	10	2.90	
手术					0.038
有	469	55.18	213	61.74	
无	381	44.82	132	38.26	

2. 总体生存的单因素分析:男性NSCLC患者的中位生存期为22.71(95%CI:20.92~24.50)个月,女性为31.64(95%CI:26.59~36.69)个月,差异有统计学意义($P < 0.01$),见图1。分别调整了年龄、吸烟史、病例类型、临床分期、肿瘤最大径、胸腔积液以及是否手术等因素后,发现除吸烟史外,女性NSCLC患者的生存期均长于男性。Cox单因素分析结果显示,吸烟的NSCLC患者中,男、女性生存期无明显差异,不吸烟NSCLC患者中,女性生存期虽长于男性,但差异无统计学意义。临床Ⅰ期女性NSCLC患者的生存期比男性长($P=0.004$),临床Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期不同性别NSCLC患者的生存期无明显差异;接受手术治疗的NSCLC患者中,女性患者的生存期长于男性($P=0.001$),而未接受手术的NSCLC患者中,性别生存期差异无统计学意义(表2)。

3. NSCLC患者预后的多因素分析:按性别分层,将研究因素纳入Cox比例风险模型(采用后退法回归分析法)进行多因素分析,结果显示临床分期、

图1 NSCLC患者总体生存率的性别比较($P<0.01$)

手术、病理类型是女性NSCLC患者预后的独立影响因素,而临床分期、首诊转移、手术、肿瘤最大径、家族肿瘤史是男性NSCLC患者预后的独立影响因素。将性别与其他研究因素共同纳入模型进行分析,综合模型分析结果显示影响NSCLC患者预后的因素有:临床分期(Ⅱ期: $HR=1.416, 95\%CI: 1.011 \sim 1.983$;Ⅲ期: $HR=1.613, 95\%CI: 1.114 \sim 2.335$;Ⅳ期: $HR=1.990, 95\%CI: 1.339 \sim 2.956$)、首诊转移($HR=1.530, 95\%CI: 1.156 \sim 2.025$)、手术($HR=1.931, 95\%CI: 1.575 \sim 2.368$)、肿瘤最大径($<7\text{ cm}$: $HR=1.200, 95\%CI: 0.977 \sim 1.475$; $>7\text{ cm}$: $HR=1.593, 95\%CI: 1.156 \sim 2.195$)和吸烟史($HR=1.282, 95\%CI: 1.066 \sim 1.541$)(表3)。进一步调整可能的混杂因素如吸烟、临床分期、首诊转移、手术、肿瘤最大径后,

对性别与NSCLC患者预后关系的分析结果发现,患者预后的性别差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步调整临床分期、首诊转移、手术、肿瘤最大径,不对吸烟进行调整,则女性患者预后优于男性($HR=1.221, 95\%CI: 1.039 \sim 1.435$)。

讨 论

肺癌的高复发率和高转移能力使其预后不容乐观^[9]。有研究报道女性肺癌患者的预后比男性好且生存期长^[10-11],但Foegle等^[7]回顾性分析1 738例NSCLC患者预后,未发现有性别差异。本研究总体生存分析显示NSCLC男性患者的中位生存期为22.71个月,女性为31.64个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析结果显示除吸烟因素外,NSCLC女性患者的生存期均长于男性。但进一步应用Cox比例风险回归模型进行多因素分析发现,在调整混杂因素后,临床分期高、首诊时已转移、未手术治疗、肿瘤最大径和吸烟与NSCLC生存期密切相关,是患者预后的独立危险因素,而性别因素最终未进入Cox多因素回归模型,表明性别不是NSCLC患者预后的独立影响因素。肺癌女性患者预后好于男性可能是混杂因素在性别中分布不均所致。

Hanagiri等^[12]报道有69%的女性患者是通过其

表2 NSCLC患者总体生存时间的性别对比

变 量	中位生存时间及其95%CI(月)		P 值 ^a	P 值 ^b	HR 值(95%CI)
	男 性	女 性			
年龄组(岁)			0.001		
<65	23.830(21.206 ~ 26.454)	32.170(27.250 ~ 37.090)		0.008	1.291(1.070 ~ 1.557)
≥65	20.130(17.652 ~ 22.608)	24.460(17.978 ~ 30.942)		0.034	1.400(1.026 ~ 1.909)
吸烟			0.056		
曾吸	22.050(20.245 ~ 23.855)	31.970(11.280 ~ 52.660)		0.659	1.171(0.582 ~ 2.357)
不吸	25.120(21.588 ~ 28.652)	31.470(26.243 ~ 36.697)		0.060	1.280(0.990 ~ 1.655)
病理类型			<0.01		
腺癌	22.780(19.904 ~ 25.656)	32.170(26.969 ~ 37.371)		0.002	1.383(1.127 ~ 1.696)
非腺癌	22.640(20.333 ~ 24.947)	27.110(17.553 ~ 36.667)		0.048	1.315(1.003 ~ 1.726)
临床分期			0.007		
I	53.590(40.017 ~ 67.163)	69.920(61.798 ~ 78.042)		0.004	1.957(1.237 ~ 3.098)
II	32.830(25.527 ~ 40.133)	36.600(33.037 ~ 40.163)		0.557	1.120(0.767 ~ 1.634)
III	19.140(15.436 ~ 22.844)	24.660(18.624 ~ 30.696)		0.214	1.212(0.895 ~ 1.641)
IV	15.970(14.260 ~ 17.680)	17.390(14.480 ~ 20.300)		0.279	1.145(0.896 ~ 1.464)
肿瘤最大径(cm)			0.002		
≤3	31.340(24.442 ~ 38.238)	42.410(22.761 ~ 62.059)		0.021	1.454(1.057 ~ 1.998)
3 ~	21.750(19.640 ~ 23.860)	25.490(21.843 ~ 29.137)		0.134	1.159(0.956 ~ 1.405)
>7	17.520(14.157 ~ 20.883)	35.400(20.679 ~ 50.121)		0.018	2.243(1.148 ~ 4.385)
胸腔积液			<0.01		
有	19.110(16.686 ~ 21.534)	26.480(18.649 ~ 34.311)		0.146	1.265(0.922 ~ 1.736)
无	23.830(20.791 ~ 26.869)	34.210(28.199 ~ 40.221)		0.002	1.339(1.113 ~ 1.611)
手术			0.004		
有	35.470(31.378 ~ 39.562)	44.690(29.192 ~ 60.188)		0.001	1.482(1.169 ~ 1.879)
无	16.170(15.064 ~ 17.276)	17.390(15.044 ~ 19.736)		0.416	1.093(0.882 ~ 1.354)

注: ^alog-rank检验; ^bCox单因素检验(女性=1,男性=2)

表3 NSCLC患者Cox多因素分析

女性			男性			总体		
变量	P值	HR值	变量	P值	HR值	变量	P值	HR值
临床分期	0.067	1.000	临床分期	0.022	1.000	临床分期	0.007	1.000
Ⅰ	0.010	2.727	Ⅱ	0.364	1.190	Ⅲ	0.043	1.416
Ⅲ	0.013	2.817	Ⅳ	0.080	1.447	Ⅳ	0.011	1.613
Ⅳ	0.015	2.934		0.006	1.864		0.001	1.990
手术	<0.01	2.551	首诊转移	0.038	1.382	首诊转移	0.003	1.530
病理类型	0.029	1.517	手术	<0.01	1.786	手术	<0.01	1.931
			肿瘤最大径(cm)	0.009		肿瘤最大径(cm)	0.016	
			≤3		1.000	≤3		1.000
			3~	0.207	1.175	3~	0.082	1.200
			>7	0.003	1.732	>7	0.004	1.593
			家族肿瘤史	0.012	1.351	吸烟	0.008	1.282

注: 变量及其赋值: 性别(女性=1, 男性=2)、吸烟(曾吸=1, 不吸=2)、手术(无=1, 有=2)、首诊转移(无=1, 有=2)、病理类型(腺癌=1, 非腺癌=2)、肿瘤家族史(无=1, 有=2)

他疾病的医疗检查而发现患NSCLC, 而45%的男性患者是由于肺癌相关症状就医, 因而男性NSCLC晚期患者比女性多。Hsu等^[13]研究报道, 肺腺癌多发生于非吸烟人群, 而女性多为非吸烟者, 认为影响肺癌预后的因素主要是吸烟和病理类型, 而不是性别。Sakurai等^[4]研究报道早期肺腺癌的发生率高可能是导致女性NSCLC患者预后优于男性的原因。其他学者也发现^[14-16], 调整吸烟这一混杂因素后, NSCLC女性患者的生存时间优势消失。但也有研究报道女性肺癌患者的生存优势在调整吸烟后仍存在, 这可能与研究对象的人口学、社会学等特征构成不同有关^[6, 17]。本研究NSCLC男性患者吸烟率为85.06%, 女性为3.48%(χ^2 检验, $P<0.01$), 吸烟在不同性别中的分布不均衡夸大了NSCLC预后的性别差异。本研究在调整潜在的混杂因素后进一步分析性别与NSCLC预后的关联, 结果显示临床分期和病理类型对不同性别NSCLC预后影响的差异无统计学意义, 而吸烟是影响性别与NSCLC预后关系的主要混杂因素。当然不同性别肺癌患者的预后还可能与其他因素(如对药物、放射治疗等的敏感性、雌激素水平、基因易感性及预后基因等)有关^[10-11, 18-19]。

本研究也存在不足, 如在比较分析男、女患者生存期和预后时还未考虑性别的寿命差别以及被动吸烟状况等。因此还需进一步增加样本量更深入研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (1): 5-29. DOI: 10.3322/caac21254.
- [2] Zeng HM, Zheng RS, Guo YM, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study [J]. Int J Cancer, 2015, 136 (8): 1921-1930. DOI: 10.1002/ijc.29227.
- [3] Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex [J]. Respir Med, 2012, 106 (9): 1301-1308. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.06.006.
- [4] Sakurai H, Asamura H, Goya T, et al. Survival differences by gender for resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 12,509 cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5 (10): 1594-1601. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f1923b.
- [5] 彭红, 韩宝惠, 李小青, 等. 1 279例肺癌患者临床特征及生存率分析[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21 (5): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2011.05.007.
- [6] Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a Meta-analysis [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 17 (5): 469-480. DOI: 10.5761/atcs.oa.10.01637.
- [7] Foegle J, Hédelin G, Lebitas Y, et al. Specific features of non-small cell lung cancer in women: a retrospective study of 1 738 cases diagnosed in Bas-Rhin between 1982 and 1997 [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2 (6): 466-474. DOI: 10.1097/JTO.0000275340.39960.25.
- [8] Caldarella A, Crocetti E, Comin CE, et al. Gender differences in non-small cell lung cancer: a populationbased study [J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33 (6): 763-768. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.01.001.
- [9] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (13): 1367-1380. DOI: 10.1056/NEJMra0802714.
- [10] Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM, et al. The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials [J]. Ann Oncol, 2010, 21 (10): 2023-2028. DOI: 10.1093/annonc/mdq067.
- [11] 陈方, 朱园. 性别与非小细胞肺癌预后的Meta分析[J]. 广州医药, 2012, 43 (4): 4-7. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2012.04.002.
- [12] Chen F, Zhu Y. Meta-analysis of the relationship between gender and prognosis of non-small cell lung cancer [J]. Guangzhou Med J, 2012, 43 (4): 4-7. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2012.04.002.
- [13] Hanagiri T, Sugio K, Uramoto H, et al. Gender difference as a prognostic factor in patients undergoing resection of non-small cell lung cancer [J]. Surg Today, 2007, 37 (7): 546-551. DOI: 10.1007/s00595-006-3453-9.
- [14] Hsu LH, Chu NM, Liu CC, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? [J]. Lung Cancer, 2009, 66 (2): 262-267. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.01.020.
- [15] Ulas A, Tokluoglu S, Kos M, et al. Lung cancer in women, a different disease: survival differences by sex in Turkey [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (2): 815-822. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.2.815.
- [16] Yano T, Miura N, Takenaka T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival [J]. Cancer, 2008, 113 (5): 1012-1018. DOI: 10.1002/cncr.23679.
- [17] Yoshino I, Kawano D, Oba T, et al. Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81 (4): 1189-1193. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.09.028.
- [18] Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer [J]. JAMA, 2006, 296 (2): 180-184. DOI: 10.1001/jama.296.2.180.
- [19] Donington JS, Le QT, Wakelee HA. Lung cancer in women: exploring sex differences in susceptibility, biology, and therapeutic response [J]. Clin Lung Cancer, 2006, 8 (1): 22-29. DOI: 10.3816/CLC.2006.n.029.
- [20] 陈亚楠. 肺癌患者EGFR基因突变与靶向治疗相关性研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2011. DOI: 10.7666/d.d220334.
- [21] Chen YN. Efficacy of gefitinib and EGFR mutations on west Chinese patients with advanced refractory non-small cell lung cancer [D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2011. DOI: 10.7666/d.d220334.

(收稿日期: 2016-07-13)
(本文编辑: 张林东)