

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002880

小细胞肺癌合并恶性心包积液临床特点及预后因素分析

阳昊,梅同华

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,重庆 400016)

【摘要】目的:评估小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者恶性心包积液(malignant pericardial effusion, MPCE)的发生率及其预后的危险因素。**方法:**回顾性分析美国监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库中 2004 年至 2015 年 SCLC 患者的临床资料,采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验比较有无 MPCE 的总体生存率(overall survival, OS),Cox 比例风险模型评估 MPCE 是否为影响预后的独立危险因素。随后采用单因素和多因素分析研究 SCLC 伴 MPCE 患者预后的独立相关因素。**结果:**在 74 125 例 SCLC 患者中,1 694 例(2.29%)出现 MPCE。肿瘤较大且淋巴结分期较高的女性患者发生 MPCE 的概率较高。相比于没有 MPCE 组,MPCE 患者的 OS 更差(中位生存时间:3 个月 vs. 7 个月;1 年 OS: 16.50% vs. 29.53%;2 年 OS: 7.67% vs. 13.19%; $P<0.001$)。多因素分析显示,MPCE 也是 SCLC 预后较差的独立因素($HR=1.41$, 95%CI=1.34~1.48; $P<0.001$)。在 1 694 例 SCLC 伴 MPCE 中,多因素分析显示年龄、性别、N 分期、放疗、化疗情况是患者预后的独立影响因素。**结论:**伴有 MPCE 的 SCLC 患者少见(2.29%),总体生存率较低,诊断年龄较小、女性、N 分期较低的患者预后较好,对患者进行放疗、化疗可以显著改善患者预后。

【关键词】肺肿瘤;小细胞肺癌;恶性心包积液;SEER 数据库;生存率;预后

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-10-28

Analysis of prognostic factors and clinical characteristics of patients with small cell lung cancer with malignant pericardial effusion

Yang Hao, Mei Tonghua

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the incidence of malignant pericardial effusion(MPCE) and its prognostic risk factors at presentation in patients with small-cell lung cancer(SCLC). **Methods:** This study retrospectively analyzed the clinical data of SCLC patients from the SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results) database between 2004 and 2015. The Kaplan-Meier method and log-rank test were used to estimate the overall survival(OS) and the Cox proportional hazard model was used to assess whether MPCE was an independent risk factor for prognosis. Then we used univariate and multivariate analyses to explore the independent prognostic factors of SCLC with MPCE. **Results:** Among the 74 125 patients with SCLC, MPCE was present in 1 694 (2.29%) cases. The probability of MPCE was higher in female patients with larger tumors and higher lymph node stages at presentation. Compared with patients without MPCE, the OS in patients with MPCE was significantly worse (median survival time: 3 months vs. 7 months; estimated 1-year OS: 16.50% vs. 29.53%; 2-year OS: 7.67% vs. 13.19%; $P<0.001$). Multivariate analysis showed MPCE was also an independent factor for poor prognosis of SCLC ($HR=1.41$, 95%CI=1.34~1.48; $P<0.001$). In 1 694 cases of SCLC with MPCE, multivariate analysis showed that age, gender, N stage, radiotherapy and chemotherapy were independent prognostic factors. **Conclusion:** SCLC patients with MPCE are rare (2.29%) with poor OS, and the patients with younger age at diagnosis, female and lower N stage have a better prognosis. Radiotherapy and chemotherapy can significantly improve the prognosis of the patients.

【Key words】lung neoplasm; small cell lung cancer; malignant pericardial effusion; SEER database; survival rate; prognosis

肺癌是一个重大的全球性健康问题。据世界卫生组织的统计报告(GLOBOCAN 2018)估计,2018 年全球新增肺癌患者 2 093 876 人,死亡人数为

1 761 007 人,其中肺癌发病人数和死亡人数均居恶性肿瘤首位^[1]。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的两大组织类型。其中 SCLC 占有肺癌的 15%~20%。相比于 NSCLC, SCLC 侵袭性高,生长迅速,易早期转移,对化疗和放疗敏感^[2-5]。

部分肺癌患者在最初诊断时会出现恶性心包

作者介绍:阳昊, Email: 935148751@qq.com,

研究方向:肺癌研究和治疗。

通信作者:梅同华, Email: mtonghua@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210715.0857.002.html>

(2021-07-15)

积液(malignant pericardial effusion, MPCE), 由于生存期介于 cT4M0 及胸外转移之间, 根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7 版肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期系统, 这些患者被归类为 M1a 期, 定义为 IV 期^[6-7]。据报道, 在不同病理类型的 NSCLC 中, MPCE 的发生率为 2.2%~3.3%, 中位生存时间平均为 3~5 个月, 1 年生存率平均为 14.4%~24.3%^[8]。然而, 由于例数较少、资料收集困难等原因, 目前对 MPCE 在 SCLC 的流行病学和预后价值知之甚少。因此, 有必要进一步探讨 SCLC 患者就诊时 MPCE 的发生率和临床特征, 并探讨相关因素的预后预测价值, 以指导临床治疗决策和预后判断。

1 资料和方法

1.1 对象

本研究 SCLC 患者临床数据基于美国国立癌症研究所建立的监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库, 覆盖美国大约 28% 的人口, 记录了美国部分州县 40 年来肿瘤患者的相关信息, 为临床研究提供了可靠的数据支持。通过 SEER*Stat v8.3.6 软件提取 2004 年至 2015 年数据库登记的 SCLC 患者信息。肿瘤部位限于“肺及支气管”。人群仅限于 18 岁及以上的成年人。

1.2 观察指标

收集包括患者人口统计学特征(年龄、性别、种族、婚姻)、肿瘤特征(组织学等级、肿瘤大小、淋巴结状态)、治疗方式(放疗、化疗)以及有无 MPCE 在内的数据进行研究。并根据有无 MPCE 将纳入的患者分为 MPCE(-)组及 MPCE(+)组。随访终止时间为 2016 年 12 月 31 日, 感兴趣的结果为总体生存率(overall survival, OS), OS 定义为从诊断到因任何原因死亡的时间。

1.3 统计学处理

采用 Empower Stats(易倚统计)、R 软件及 Graph-Pad Prism 8.0 对数据进行统计分析并作图。年龄等计量资料采用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以 $n(\%)$ 形式表示。采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验比较有无 MPCE 及各亚组的中位生存时间及 OS; 调整年龄、性别、种族、婚姻、组织学等级、肿瘤大小、淋巴结转移、放疗和化疗后, 采用 Cox 比例风险模型评估 MPCE 是否为影响预后的独立危险因素。在 SCLC 伴 MPCE 的预后因素分析中, 采用 Cox 回归模型进行单因素及多因素分析确定患者的独立预后因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的临床病理特征

本研究共纳入符合条件的患者 74 125 例, 基本情况见表 1。全组中位随访时间 84 个月, 随访期间一共死亡 69 426

例(93.66%), 其中 51 385 例死于 SCLC; 而在 MPCE 患者中, 一共死亡 1 625 例(95.93%), 死于 SCLC 的患者 1 261 例。在所有 SCLC 患者中, 中位年龄 68 岁, 大部分为白种人(87.38%), 男女发病率相似。伴 MPCE 的 SCLC 患者 1 694 例(2.29%), 中位年龄 66 岁, 女性较男性比例稍高(57.08% vs. 42.92%, $P<0.001$)。与 MPCE(-)组相比, MPCE(+)组患者肿瘤偏大且淋巴结分期较高, 女性的比例也较高。

表 1 SCLC 患者的基本资料 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; $n, \%$]

项目	全组 ($n=74\ 125$)	MPCE(-) ($n=72\ 431$)	MPCE(+) ($n=1\ 694$)	P 值
年龄/岁	68(61, 75)	68(61, 75)	66(59, 74)	<0.001
<65	27 615(37.25)	26 884(37.12)	731(43.15)	
65~79	36 604(49.38)	35 827(49.46)	777(45.87)	
≥ 80	9 906(13.36)	9 720(13.42)	186(10.98)	
性别				<0.001
女	37 047(49.98)	36 080(49.81)	967(57.08)	
男	37 078(50.02)	36 351(50.19)	727(42.92)	
种族				0.058
白种人	64 771(87.38)	63 323(87.43)	1 448(85.48)	
黑种人	6 430(8.67)	6 260(8.64)	170(10.04)	
其他人种	2 924(3.94)	2 848(3.93)	76(4.49)	
婚姻				<0.001
结婚	36 439(49.16)	35 676(49.26)	763(45.04)	
单身	9 585(12.93)	9 356(12.92)	229(13.52)	
离异	25 191(33.98)	24 539(33.88)	652(38.49)	
未知	2 910(3.93)	2 860(3.95)	50(2.95)	
组织学等级				0.035
I / II	366(0.49)	359(0.50)	7(0.41)	
III	6 504(8.77)	6 382(8.81)	122(7.20)	
IV	13 749(18.55)	13 402(18.50)	347(20.48)	
未知	53 506(72.18)	52 288(72.19)	1 218(71.90)	
肿瘤大小/cm				<0.001
0~3.0	15 768(21.27)	15 522(21.43)	246(14.52)	
3.1~5.0	13 049(17.60)	12 859(17.75)	190(11.22)	
5.1~7.0	9 228(12.45)	9 024(12.46)	204(12.04)	
>7	10 763(14.52)	10 406(14.37)	357(21.07)	
Tx	25 317(34.15)	24 620(33.99)	697(41.15)	
AJCC N 分期				<0.001
N0	11 612(15.67)	11 465(15.83)	147(8.68)	
N1	5 211(7.03)	5 161(7.13)	50(2.95)	
N2	38 274(51.63)	37 335(51.55)	939(55.43)	
N3	12 722(17.16)	12 231(16.89)	491(28.98)	
Nx	6 306(8.51)	6 239(8.61)	67(3.96)	
放疗				0.327
否	41 145(55.51)	40 193(55.49)	952(56.20)	
是	32 299(43.57)	31 567(43.58)	732(43.21)	
未知	681(0.92)	671(0.93)	10(0.59)	
化疗				0.179
否	24 092(32.50)	23 567(32.54)	525(30.99)	
是	50 033(67.50)	48 864(67.46)	1 169(69.01)	

注: Tx 指原发肿瘤无法评估, 或通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞, 但影像学及支气管镜无法发现; Nx 指淋巴结转移情况无法判断

2.2 有无 MPCE 的 SCLC 生存情况比较

采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验进行生存分析,与 MPCE(-)相比,MPCE 的存在是 SCLC 患者较差生存的重要因素($HR=1.40$, $95\%CI=1.33\sim1.47$, $P<0.001$;图 1)。SCLC 患者的中位生存期随 MPCE 的存在而降低(3 个月 vs. 7 个月, $P<0.001$)。患有 MPCE 的 SCLC 患者估计 1 年 OS 及 2 年 OS 均明显低于无 MPCE 患者(1 年 OS: 16.50% vs. 29.53%; 2 年 OS: 7.67% vs. 13.19%; $P<0.001$)。而在各亚组中也观察到相似的生存趋势(表 2)。在多因素分析中,调整年龄、性别、种族、婚姻、组织学等级、肿瘤大小、淋巴结转移、放疗和化疗后,MPCE 是 SCLC 患者较差生存的独立预后因素($HR=1.41$, $95\%CI=1.34\sim1.48$, $P<0.001$)(表 3)。

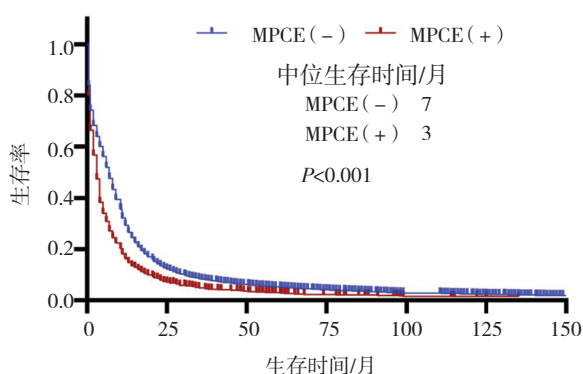


图 1 有无 MPCE 的 SCLC 患者的生存情况比较

2.3 SCLC 伴 MPCE 的预后分析

在 1 694 例 SCLC 伴 MPCE 患者中,中位 OS 为 3 个月,1 年 OS 为 16.50%,2 年 OS 为 7.67%。各临床病理因素的单因素分析结果显示,年龄、性别、N 分期、放疗、化疗情况对 MPCE 患者 OS 有显著影响,差异有统计学意义(表 4)。而种族、婚姻、组织学等级、肿瘤大小等因素与 OS 无相关性。将单因素分析结果中 $P<0.10$ (年龄、性别、婚姻、肿瘤大小、N 分期、放疗、化疗)的临床因素纳入 Cox 多因素分析,结果显示年龄、性别、N 分期、放疗、化疗情况是 SCLC 伴 MPCE 患者预后的独立影响因素(表 4)。

3 讨论

MPCE 是指由恶性肿瘤引起的心包腔液体的过度积聚,是晚期恶性肿瘤常见的并发症。虽然还没有流行病学研究,但据一些尸检资料记载,MPCE 发生率为 1%~20%^[9-12],绝大多数是由转移性恶性肿瘤引起的,最常见的为肺癌(34.4%~35%),其次为乳腺癌(16.7%~25%)、淋巴瘤和白血病(4.2%~15%),以及食道癌、卡波西肉瘤和黑色素瘤等恶性肿瘤^[13-14]。与非 MPCE 相比,MPCE 复发率高,预后差^[14-15]。

表 2 伴或不伴 MPCE 的 SCLC 的生存情况比较

项目	MPCE(-) (n=72 431)			MPCE(+) (n=1 694)			P 值
	中位 OS /月	1年 OS/%	2年 OS/%	中位 OS /月	1年 OS/%	2年 OS/%	
全部	7	29.53	13.19	3	16.50	7.67	<0.001
年龄/岁							<0.001
<65	9	37.14	17.17	5	22.46	10.91	
65~79	6	27.72	12.17	2	12.80	4.26	
≥80	2	15.16	5.95	1	8.60	2.99	
性别							<0.001
女	8	33.05	15.59	3	20.18	8.98	
男	6	26.03	10.81	3	11.56	5.93	
种族							<0.001
白种人	7	29.26	12.99	3	16.06	7.63	
黑种人	7	31.36	14.48	4	20.12	7.35	
其他人种	8	31.45	14.84	3	16.87	8.23	
婚姻							<0.001
结婚	8	31.70	14.12	4	17.44	9.16	
单身	7	29.05	12.96	3	14.59	4.83	
离异	6	26.63	11.80	3	16.18	7.00	
未知	6	29.01	14.27	4	14.89	5.00	
组织学等级							<0.001
I / II	11	45.96	29.56	5	N/A	N/A	
III	8	34.70	17.59	3	11.48	3.68	
IV	8	31.31	14.15	4	17.02	7.30	
未知	7	28.33	12.29	3	16.95	8.19	
肿瘤大小/cm							<0.001
0~3.0	10	40.16	20.98	4	19.46	9.41	
3.1~5.0	8	31.67	13.92	3	18.42	7.24	
5.1~7.0	7	29.08	12.56	4	15.30	6.43	
>7	7	26.76	10.83	4	18.32	8.99	
Tx	5	23.04	9.14	3	14.34	6.03	
AJCC N 分期							<0.001
N0	9	39.62	22.25	4	23.35	11.52	
N1	9	37.63	18.50	4	22.00	13.00	
N2	7	27.63	11.56	3	15.39	7.56	
N3	7	25.93	9.30	3	15.98	5.92	
Nx	5	22.70	9.47	1	10.70	7.10	
放疗							<0.001
否	3	17.67	6.25	2	7.69	2.62	
是	11	44.47	21.97	6	28.21	14.38	
未知	9	35.48	15.76	1.5	N/A	N/A	
化疗							<0.001
否	1	11.02	5.14	1	4.62	1.05	
是	10	38.43	17.06	5	21.81	10.63	

注: N/A 指例数较少而在 1 年内全部死亡; Tx 指原发肿瘤无法评估, 或通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞, 但影像学及支气管镜无法发现; Nx 指淋巴结转移情况无法判断

由于肺癌伴发 MPCE 临床上少见, 大多数关于 MPCE 意义的研究都很少, 而且主要与 NSCLC 有关。

表 3 多因素分析 SCLC 总体生存的预后因素

项目	HR	95%CI	P 值
年龄/岁			
<65	1.00		
65~79	1.23	1.21~1.25	<0.001
≥80	1.55	1.51~1.59	<0.001
性别			
女	1.00		
男	1.20	1.18~1.22	<0.001
种族			
白种人	1.00		
黑种人	0.94	0.92~0.97	<0.001
其他人种	0.87	0.83~0.90	<0.001
婚姻			
结婚	1.00		
单身	1.10	1.07~1.12	<0.001
离异	1.11	1.09~1.13	<0.001
未知	0.95	0.92~0.99	0.020
组织学等级			
I / II	1.00		
III	1.57	1.40~1.76	<0.001
IV	1.70	1.52~1.90	<0.001
未知	1.82	1.63~2.04	<0.001
肿瘤大小/cm			
0~3.0	1.00		
3.1~5.0	1.24	1.21~1.27	<0.001
5.1~7.0	1.37	1.33~1.41	<0.001
>7 cm	1.50	1.46~1.54	<0.001
Tx	1.43	1.40~1.46	<0.001
AJCC N 分期			
N0	1.00		
N1	1.27	1.23~1.31	<0.001
N2	1.57	1.53~1.61	<0.001
N3	1.70	1.65~1.75	<0.001
Nx	1.17	1.13~1.21	<0.001
放疗			
否	1.00		
是	0.61	0.60~0.62	<0.001
未知	0.61	0.57~0.67	<0.001
化疗			
否	1.00		
是	0.43	0.42~0.44	<0.001
MPCE			
否	1.00		
是	1.41	1.34~1.48	<0.001

注:Tx 指原发肿瘤无法评估,或通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞,但影像学及支气管镜无法发现;Nx 指淋巴结转移情况无法判断

表 4 SCLC 伴 MPCE 的 OS 单因素和多因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄/岁						
<65	1.00			1.00		
65~79	1.45	1.31~1.61	<0.001	1.35	1.21~1.50	<0.001
≥80	2.06	1.75~2.43	<0.001	1.49	1.25~1.77	<0.001
性别						
女	1.00			1.00		
男	1.16	1.05~1.28	0.004	1.23	1.11~1.36	0.001
种族						
白种人	1.00					
黑种人	0.88	0.75~1.04	0.128			
其他人种	0.92	0.73~1.17	0.516			
婚姻						
结婚	1.00			1.00		
单身	1.12	0.96~1.30	0.141	1.17	1.01~1.37	0.039
离异	1.14	1.02~1.27	0.017	1.10	0.98~1.23	0.102
未知	1.08	0.81~1.45	0.601	1.13	0.84~1.52	0.403
组织学等级						
I / II	1.00					
III	1.02	0.48~2.18	0.961			
IV	0.89	0.42~1.89	0.765			
未知	0.91	0.43~1.92	0.808			
肿瘤大小/cm						
0~3.0	1.00			1.00		
3.1~5.0	1.07	0.89~1.30	0.473	1.13	0.93~1.37	0.214
5.1~7.0	1.05	0.87~1.27	0.621	1.02	0.85~1.24	0.809
>7	0.97	0.82~1.14	0.681	1.13	0.95~1.34	0.155
Tx	1.20	1.04~1.40	0.014	1.23	1.06~1.43	0.008
N 分期						
N0	1.00			1.00		
N1	0.99	0.71~1.39	0.960	1.12	0.80~1.57	0.513
N2	1.29	1.07~1.54	0.006	1.40	1.16~1.68	<0.001
N3	1.22	1.01~1.48	0.041	1.41	1.16~1.72	<0.001
Nx	1.49	1.11~2.01	0.009	1.49	1.10~2.02	0.010
放疗						
否	1.00			1.00		
是	0.49	0.44~0.54	<0.001	0.61	0.55~0.68	<0.001
未知	1.19	0.64~2.23	0.578	1.70	0.91~3.18	0.099
化疗						
否	1.00			1.00		
是	0.35	0.32~0.39	<0.001	0.38	0.34~0.43	<0.001

注:Tx 指原发肿瘤无法评估,或通过痰细胞学或支气管灌洗发现癌细胞,但影像学及支气管镜无法发现;Nx 指淋巴结转移情况无法判断

研究表明肺癌出现 MPCE 预示肿瘤快速进展,预后不良^[6]。国外一项研究分析 NSCLC 患者中 T4 和 M 描述符与 OS 的关系,显示在不同病理类型的 NSCLC

中,MPCE 组中位生存时间平均为 3~5 个月,1 年生存率平均为 14.4%~24.3%^[8]。另一项来自日本的研究分析了 428 例晚期 NSCLC 心包积液状态与 OS

关系,发现 MPCE 的发生率约为 9.3%,无心包积液、少量心包积液($<10\text{ mm}$)和 MPCE($\geq 10\text{ mm}$)的中位 OS 分别为 15.0 个月、10.1 个月和 7.6 个月($P=0.003$),并表明少量心包积液($<10\text{ mm}$)的存在提示 NSCLC 预后差;由于有 14.75%(9/61)的少量心包积液患者随后发展为 MPCE,且与其他少量心包积液相比,这 9 名患者的 OS 也明显缩短(中位 OS:6.2 个月 vs. 10.8 个月, $P=0.033$),故推测少量心包积液可能代表 MPCE 发展的早期阶段^[17]。本研究缺乏心包积液量的信息,故不能对此进行验证,有待其他大样本研究评估少量心包积液的临床价值,为早期的临床决策提供信息。由于 MPCE 临床上并不常见,之前还没有大规模流行病学研究评估 SCLC 发病时 MPCE 的发生率及预后意义。本研究表明,患有 MPCE 的 SCLC 患者中位生存时间低至 3 个月,而没有 MPCE 的患者中位生存时间为 7 个月。患有 MPCE 的 SCLC 患者估计 1 年 OS 及 2 年 OS 均明显低于无 MPCE 患者(1 年 OS 16.5% vs. 29.53%, $P<0.001$;2 年 OS 7.67% vs. 13.19%, $P<0.001$)。Niho S 等^[18]研究了局限期心包积液(M1a)在 SCLC 中的作用,显示局限期心包积液中位生存时间为 14.2 个月,1 年、2 年生存率分别为 61%和 12%,并报告了大约 4.31%(33/766)的心包积液发生率。本研究对 74 125 例 SCLC 患者分析中确定了 2.29%(1 694/74 125)的 MPCE 总体发生率,这是目前人群中评估 SCLC 发病时 MPCE 发生率的最大流行病学研究。

在 SCLC 伴 MPCE 的预后分析中,本研究结果显示诊断年龄、性别、N 分期、放疗和化疗是患者预后的独立影响因素。年龄作为影响人体状况和治疗耐受的重要因素,对预后具有显著影响。有文献报道男性较女性预后差^[19],与本研究结果相同。不同体质及生理因素可能是其生存差异的原因,具体机制尚待进一步研究。本研究发现与 N0/N1 相比,N2/N3 是生存较差的独立预后因素;N 分期越高往往表明肿瘤临床进展较快,难以控制,导致生存率随之显著降低。一项来源于 SEER 数据库的研究表明,淋巴结转移是 M1a 期 NSCLC 恶性胸腔积液或心包积液患者的独立预后因素,其中 N0 患者的生存最好,其次是 N1 患者;而 N2 和 N3 患者生存无明显差别(N0 vs. N1, $P=0.029$;N1 vs. N2, $P<0.001$;N2 vs. N3, $P=0.468$)^[20],与本研究结果类似。目前尚无研究评估淋巴结转移对 SCLC 伴 MPCE 的预后价值。本研究结果提示对

于Ⅳ期(任何 T+任何 N+M1)SCLC 患者的进一步评价中,应引入 N 分期作为重要指标。另外,本研究显示对患者进行放疗和化疗可显著改善影响预后,与以往报道类似^[21]。

目前 MPCE 发生的确切机制尚不清楚,有可能是由于肿瘤直接侵犯心包,或者肿瘤通过淋巴结转移,也可能是血行转移扩散而累积心包所致^[13,17,22]。特别是纵隔淋巴结转移可破坏正常淋巴引流的平衡,从而导致 MPCE^[17,23]。本研究发现 MPCE 中 N2/N3 的患者比例增加;无 MPCE 组 N2/N3 占比 68.44%,而 MPCE 组为 84.41%,表明纵隔淋巴结转移可能参与 MPCE 的发生和发展。另外一些研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)^[24]和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)^[25]等在 MPCE 的形成、发展过程中发挥重要作用,可能是控制 MPCE 潜在的有效策略之一,但需要进一步的研究评估其临床价值。

本研究存在一些优势:首先,使用 SEER 数据库中所提供的较大样本量的数据进行分析,与以往的小样本相比有一定的优势;其次,这个数据库覆盖美国大约 28%的人口,包含美国 18 个地区的病例,避免了单中心研究可能造成的偏倚。此外,人口统计学信息及 SEER 数据库中的分期和生存数据都是可靠的,并且报告的准确性很高。同时,本研究也具有很多局限性:首先,本研究为回顾性研究,潜在的选择偏差不可避免;其次,数据的时间跨度较大,虽然可以明确是否使用了放疗或化疗,但是放疗的详细参数(如剂量、分割大小、照射范围、放射技术)及化疗具体方案无法得知。SEER 数据库也不包含某些预后因素的信息,如吸烟史、体力状态、基础疾病及合并症等。而且缺乏心包积液容量的信息,因为有研究表明少量心包积液($<10\text{ mm}$)的生存情况介于无心包积液及 MPCE($\geq 10\text{ mm}$)之间^[17]。此外,本研究的另一个局限性是没有对胸外转移进行调整,因为关于肝、骨和脑转移的信息是在 2010 年之后才由 SEER 数据库发布的,在此日期之前是不可用的^[26-27]。最后,在估计 SCLC 中 MPCE 的真实患病率方面也受到限制,故只能报告发病时 MPCE 的发生率。

综上所述,SCLC 伴 MPCE 临床上较少见,是一个预后不良的指标,诊断时的发生率为 2.29%,多见于肿瘤大小 $>7\text{ cm}$ 及 N2/N3 期患者。诊断年龄较小、

女性、N 分期较低的患者预后较好,对患者进行放疗、化疗可以显著改善患者预后。目前关于 MPCE 的作用及其预后价值的研究很少,治疗相对滞后。因此,未来需要更多的多中心大样本研究来进一步评估不同化疗和放疗方案在 SCLC 合并 MPCE 患者中的作用,并评估 MPCE 在其他预后因素(如治疗方案、体力状态和合并症等)调整后的生存率。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(12): 1067–1077.
- [3] van Meerbeeck JP, Fennell DA, de Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer[J]. *Lancet*, 2011, 378(9804): 1741–1755.
- [4] Shirasawa M, Fukui T, Kusuhashi S, et al. Prognostic significance of the 8th edition of the TNM classification for patients with extensive disease small cell lung cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6039–6047.
- [5] Li J, Zhao YS, Li C, et al. The revision of 8th edition TNM stage criteria is more accurate in prediction postoperative survival for SCLC patients[J]. *Int J Surg*, 2017, 48: 83–85.
- [6] Ou SHI, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(3): 300–310.
- [7] Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(8): 686–693.
- [8] Ou SHI, Zell JA. Validation study of the proposed IASLC staging revisions of the T4 and M non-small cell lung cancer descriptors using data from 23,583 patients in the California Cancer Registry[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(3): 216–227.
- [9] Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases[J]. *Cancer*, 1990, 65(6): 1456–1459.
- [10] Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 53(2): 157–163.
- [11] MacGee W. Metastatic and invasive tumours involving the heart in a geriatric population: a necropsy study[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1991, 419(3): 183–189.
- [12] Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1993, 117(10): 1027–1031.
- [13] Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion[J]. *Clin Cardiol*, 2011, 34(10): 593–598.
- [14] Gornik HL, Gerhard-Herman M, Beckman JA. Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 5211–5216.
- [15] Kim SH, Kwak MH, Park S, et al. Clinical characteristics of malignant pericardial effusion associated with recurrence and survival[J]. *Cancer Res Treat*, 2010, 42(4): 210–216.
- [16] Edoute Y, Malberger E, Kuten A, et al. Symptomatic pericardial effusion in lung cancer patients: the role of fluid cytology[J]. *J Surg Oncol*, 1990, 45(2): 121–123.
- [17] Kato R, Hayashi H, Chiba Y, et al. Prognostic impact of minimal pericardial effusion in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(6): e449–e455.
- [18] Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of small cell lung cancer with pericardial effusion but without distant metastasis[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4): 796–800.
- [19] 陈筱玲, 方 健, 聂 望, 等. 160 例老年小细胞肺癌预后多因素分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(1): 15–23.
- Chen XL, Fang J, Nie Y, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in the elderly patients with small cell lung cancer: a study of 160 patients[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2014, 17(1): 15–23.
- [20] Dai CY, Ren YJ, Xie D, et al. Does lymph node metastasis have a negative prognostic impact in patients with NSCLC and M1a disease? [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1745–1754.
- [21] 朱 慧, 王 燕, 周宗玖, 等. 154 例广泛期小细胞肺癌治疗结果预后因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(2): 96–99.
- Zhu H, Wang Y, Zhou ZM, et al. Prognostic factors for extensive disease small cell lung cancer[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2011, 20(2): 96–99.
- [22] Press OW, Livingston R. Management of malignant pericardial effusion and tamponade[J]. *JAMA*, 1987, 257(8): 1088–1092.
- [23] Okamoto H, Shinkai T, Yamakido M, et al. Cardiac tamponade caused by primary lung cancer and the management of pericardial effusion[J]. *Cancer*, 1993, 71(1): 93–98.
- [24] Karatolios K, Pankuweit S, Moosdorf RG, et al. Vascular endothelial growth factor in malignant and benign pericardial effusion[J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(6): 377–381.
- [25] Lamparter S, Schoppet M, Christ M, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in malignant and autoreactive pericardial effusion[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(9): 1065–1069.
- [26] Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: a SEER-based study[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 3662–3672.
- [27] Nakazawa K, Kurishima K, Tamura T, et al. Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(4): 617–620.

(责任编辑: 周一青)