

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.001

肿瘤防治专题

基于 SEER 数据库的小细胞肺癌肝转移患者 临床特征及预后分析

聂莉萍, 潘战宇, 姜战胜, 杨银莉

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274607); 天津市卫生健康科技资助项目(ZC20169)

作者单位: 301617 天津中医药大学(聂莉萍); 300060 天津医科大学肿瘤医院中西医结合科(潘战宇、姜战胜、杨银莉)

通信作者: 潘战宇, E-mail: s0010027@163.com



【摘要】目的 基于 SEER 数据库分析小细胞肺癌(SCLC)肝转移(LM)患者的临床特征及预后相关因素。

方法 使用美国监测、流行病学和结局数据库(SEER 数据库)搜集 2010—2015 年诊断为小细胞肺癌的患者,采用美国癌症联合委员会(AJCC)第七版肺癌分期系统对病例进行肿瘤 TNM 分期,排除转移器官不明、生存时间未知、种族情况不明等患者,最终筛选出小细胞肺癌患者共 26 041 例,其中肝转移患者 6 937 例,其他远处转移患者 6 247 例,比较有无肝转移患者临床资料;采用 Kaplan-Meier(KM)法及 Log rank 检验比较 SCLC 有无肝转移患者总体生存率(OS)及 SCLC 肝转移患者特异生存率,COX 风险模型评估小细胞肺癌肝转移患者独立预后因素,并分析不同治疗方式对患者生存时间的影响。结果 小细胞肺癌患者肝转移发生率为 26.63%, 占有 SCLC 远处转移患者的 52.6%; 有无肝转移患者的性别、是否放疗、存活状态、原发部位及是否手术、诊断年份、T 分期、N 分期、中位生存时间等比较差异有统计学意义($P < 0.05$); KM 分析发现, SCLC 肝转移患者肿瘤特异生存率、总生存率低于无肝转移患者($P < 0.01$), SCLC 肝转移患者肿瘤特异生存率、总生存率低于其他远处转移患者($P < 0.01$); COX 分析发现,影响 SCLC 伴 LM 生存时间的独立危险因素有性别、年龄、放疗、化疗及 T、N 分期,以及有无脑、骨、肺内转移。放疗及化疗能显著改善 SCLC 肝转移患者的预后,但原发部位手术治疗对患者总体生存率的影响无统计学意义($P > 0.05$)。结论 SCLC 患者肝转移的生存率低并且因性别和年龄而异, SCLC 肝转移较 SCLC 其他远处转移患者预后更差,不同的 T、N 分期 SCLC 肝转移患者的预后显著不同,放疗和化疗对肝转移患者的总生存率有益。

【关键词】 小细胞肺癌; 肝转移; SEER 数据库; 临床特征; 预后

【中图分类号】 R734.2 【文献标识码】 A

Clinical characteristics and prognosis analysis of liver metastasis in small cell lung cancer patients based on SEER database Nie Liping*, Pan Zhanyu, Jiang Zhansheng, Yang Yinli. * Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

Corresponding author: Pan Zhanyu, E-mail: s0010027@163.com

Funding program: General Program of the National Natural Science Foundation of China (82274607); Tianjin Health Science and Technology Support Project (ZC20169)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and prognostic factors of small cell lung cancer (SCLC) with liver metastasis (LM) based on the SEER database. Methods Patients diagnosed with small cell lung cancer were collected from 2010 to 2015 using the United States Surveillance, Epidemiology, and Outcome Database (SEER database), and used the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 7th edition lung cancer staging system to perform tumor TNM staging on the cases. Patients with unknown metastatic organs, survival time, and race were excluded, and a total of 26 041 patients with small cell lung cancer were ultimately screened, including 6 937 patients with liver metastasis, there were 6 247 other patients with distant metastasis, and clinical data of patients with or without liver metastasis were compared. The Kaplan Meier(KM) method and Log rank test were used to compare the overall survival rate (OS) and specific survival rate of patients with and without liver metastasis from SCLC. The COX risk model was used to evaluate independent prognostic factors in patients with liver metastasis from small cell lung cancer, and the impact of different treatment methods on patient survival time was analyzed. Results The incidence of liver metastasis in small cell lung cancer patients is 26.63%, ac-

counting for 52.6% of all SCLC patients with distant metastasis. There were statistically significant differences in gender, radiation therapy, survival status, primary site and surgery, year of diagnosis, T stage, N stage, and median survival time among patients with or without liver metastasis ($P < 0.05$). KM analysis found that the tumor specific survival rate and overall survival rate of patients with SCLC liver metastasis were lower than those without liver metastasis ($P < 0.05$), while the tumor specific survival rate and overall survival rate of patients with SCLC liver metastasis were lower than those of other distant metastasis patients ($P < 0.01$). COX analysis found that independent risk factors affecting the survival time of SCLC with LM include age, gender, radiation therapy, chemotherapy, and T, N staging, as well as the presence or absence of brain, bone, and lung metastases. Radiotherapy and chemotherapy can significantly improve the prognosis of patients with SCLC liver metastasis, but the impact of surgical treatment at the primary site on the overall survival rate of patients was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The survival rate of SCLC patients with liver metastasis is low and varies depending on age and gender. The prognosis of SCLC liver metastasis is worse than other distant metastasis patients. The prognosis of SCLC liver metastasis patients in different T and N stages is significantly different. Radiotherapy and chemotherapy are beneficial for the overall survival rate of liver metastasis patients.

【Key words】 Small cell lung cancer; Liver metastasis; SEER database; Clinical characteristics; Prognosis

肺癌是全世界癌症死亡的主要原因,小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占所有肺癌的 15%, 每年导致 20 多万人死亡,其特点是增殖率极高,极易发生早期转移,预后差,5 年生存率低于 20%,小细胞肺癌患者在诊断时近 70% 已经转移,其中,与非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 相比, SCLC 患者更容易发生肝转移,肝转移占有 SCLC 转移的 20% ~ 30%^[1-3]。肝转移的 SCLC 患者致死率高,极大地缩短了患者的生存期。肺癌肝转移可导致胆管阻塞并影响肝功能,导致 SCLC 患者晚期生活质量低,医疗费用高,给患者及家属带来了极大的负担^[4]。目前关于小细胞肺癌肝转移的生存率分析的研究较少,本研究进一步探索了 SCLC 患者肝转移的临床特征,分析影响预后的相关因素,为临床治疗和预防小细胞肺癌伴肝转移提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据筛选 本研究使用 SEERStat 软件,从 SEER 数据库中 [使用的数据库名称 Incidence-SEER Research Plus Data, 17 Registries, nov 2021 Sub (2000—2019)] 筛选出 2010—2015 年诊断的小细胞肺癌患者 (SCLC 的 ICD-03 代码为 8002、8041 ~ 8045) 36 924 例。排除非原发肺癌 3 151 例、生存时间未知 96 例及生存时间 < 1 个月患者 5 456 例、转移器官不明患者 2 160 例、种族未知患者 20 例,共筛选出原发性小细胞肺癌患者 26 041 例 (肝转移患者 6 937 例占 26.6%, 无肝转移患者 19 104 例占 73.4%)。在无肝转移的患者中,无远处转移患者 12 857 例,其他远处转移患者 6 247 例,肝转移患者占有 SCLC 伴远处转移患者的 52.6%,随访截止时间为 2019 年 12 月 31 日,见图 1。

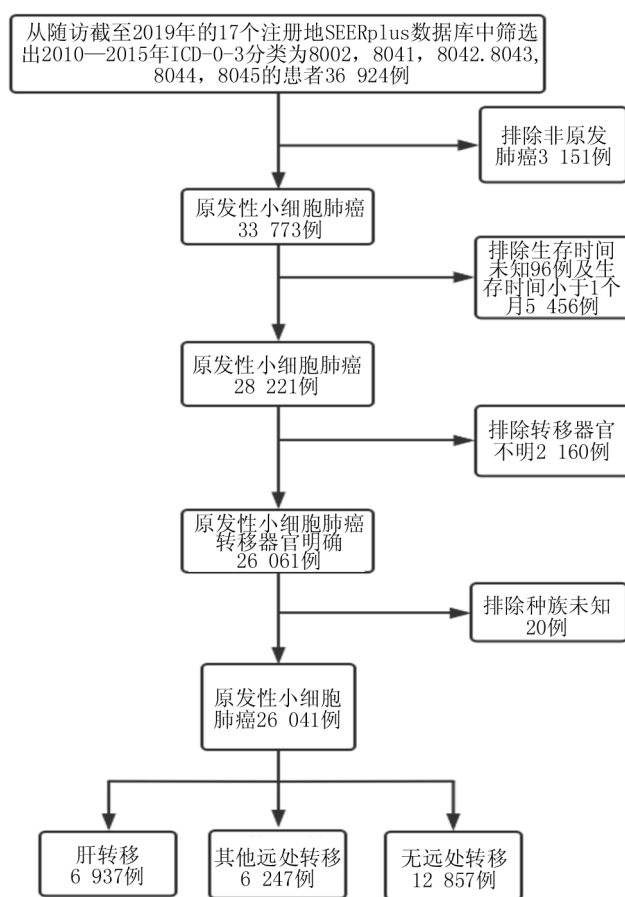


图 1 SEER 数据库筛选流程

Fig. 1 SEER database screening process

1.2 诊断、纳入、排除标准 诊断标准:病理诊断为小细胞肺癌;纳入标准:男女不限,年龄不限,2010—2015 年 SEER 数据库诊断为小细胞肺癌即可;排除标准:非原发肺癌、生存时间未知及生存时间 < 1 个月、转移器官不明、种族未知患者。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier(KM)法及 Log rank 检验比较有无肝转移患者总体生存率(OS)及肝转移 SCLC 患者特异生存率;COX 比例风险模型评估小细胞肺癌肝转移患者独立预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SCLC 肝转移患者临床特征统计 本研究共纳入 26 041 例患者,其中肝转移(LM)患者 6 937 例发生率 26.6%;男性(52.28%)略高于女性(47.72%)($P < 0.001$);来源于肺上叶(43.95%)LM 比例最高($P < 0.001$);绝大部分 LM 患者未采取手术治疗(99.34%)且未采取放疗(65.04%),而未发生肝转移的 SCLC 患者大部分采取了放射治疗(60.81%)($P < 0.001$);SCLC 肝转移患者 2013—2015 年发生率(52.01%)略高

于 2010—2012 年(47.99%)($P = 0.019$);肝转移患者 T0、T1、T2、T3、T4、Tx 占比分别占 1.21%、8.24%、21.09%、19.30%、33.59%、16.56%;不同淋巴结转移分期中,LM 患者 N2 期比例最高(56.35%)($P < 0.001$);年龄及化疗在 SCLC 有无肝转移的分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 SCLC 肝转移患者累计生存率的 KM 分析 对有无肝转移 SCLC 进行 KM 分析,累计生存函数发现肝转移 SCLC 患者生存率明显低于无肝转移 SCLC 患者($P < 0.01$),小细胞肺癌特异生存率分析同样提示肝转移 SCLC 患者生存率显著低于无肝转移患者($P < 0.01$)。SCLC 肝转移患者较其他远处转移(骨、脑、肺内)的患者在肿瘤特异生存率、总生存率上均降低。LM 患者的中位 OS(6 个月)低于其他远处转移患者(7 个月),见表 2、图 2。

2.3 SCLC 肝转移患者预后 Cox 危险因素分析 以

表 1 小细胞肺癌患者有/无肝转移临床特征分析 [例(%)]

Tab. 1 Clinical characteristics analysis of small cell lung cancer patients with/without liver metastasis

项 目		肝转移($n = 6\ 937$)	无肝转移($n = 19\ 104$)	χ^2 值	P 值
性别	男	3 627(52.28)	9 170(48.00)	37.378	<0.001
	女	3 310(47.72)	9 934(52.00)		
年龄	≤60 岁	1 830(26.38)	4 808(25.17)	6.988	0.072
	>60 岁	5 107(73.62)	14 296(74.83)		
放疗	是	2 425(34.96)	11 617(60.81)	1 368.865	<0.001
	否	4 512(65.04)	7 487(39.19)		
化疗	是	5 525(79.65)	15 061(78.84)	2.009	0.156
	否	1 412(20.35)	4 043(21.16)		
存活状态	死亡	6 880(99.18)	17 618(92.22)	441.851	<0.001
	生存	57(0.82)	1 486(7.78)		
原发部位	主支气管	759(10.94)	1 963(10.28)	86.779	<0.001
	肺上叶	3 049(43.95)	9 229(48.31)		
	肺中叶	225(3.24)	797(4.17)		
	肺下叶	1 451(20.92)	3 933(20.59)		
	重叠部分	100(1.44)	226(1.18)		
	其他肺组织	1 353(19.50)	2 956(15.47)		
原发部位手术	否	6 891(99.34)	18 214(95.34)	234.467	<0.001
	是	46(0.66)	890(4.66)		
诊断年份	2010—2012 年	3 329(47.99)	9 483(49.64)	5.542	0.019
	2013—2015 年	3 608(52.01)	9 621(50.36)		
T 分期	T0	84(1.21)	218(1.14)	282.247	<0.001
	T1	572(8.24)	2 773(14.52)		
	T2	1 463(21.09)	4 460(23.35)		
	T3	1 339(19.30)	3 595(18.82)		
	T4	2 330(33.59)	5 856(30.65)		
	Tx	1 149(16.56)	2 202(11.53)		
N 分期	N0	687(9.90)	3 540(18.53)	385.314	<0.001
	N1	428(6.17)	1 538(8.05)		
	N2	3 909(56.35)	9 729(50.93)		
	N3	1 553(22.39)	3 754(19.65)		
	Nx	360(5.19)	543(2.84)		

表 2 SCLC 肝转移患者单因素 KM 分析

Tab. 2 Single factor KM analysis of patients with SCLC liver metastasis

变 量		1 年 OS (%)	2 年 OS (%)	χ^2 值	P 值
性别	男	13.80	2.20	28.452	<0.001
	女	18.80	3.50		
年龄	≤60 岁	19.30	3.60	46.274	<0.001
	>60 岁	14.90	2.50		
诊断年份	2010—2012 年	16.90	3.00	2.470	0.116
	2013—2015 年	15.50	2.70		
原发部位手术	否	16.10	2.80	1.115	0.291
	是	19.60	4.30		
原发部位	主支气管	18.70	2.50	12.968	0.024
	肺上叶	16.90	3.10		
	肺中叶	17.00	3.60		
	肺下叶	15.50	2.70		
	重叠部分	13.00	1.00		
放疗	其他肺组织	13.80	2.60	127.415	<0.001
	是	21.30	4.40		
化疗	否	13.40	2.00	1352.605	<0.001
	是	19.20	3.30		
骨转移	否	4.40	1.00	11.172	0.001
	是	14.00	2.20		
脑转移	否	17.80	3.40	52.071	<0.001
	是	12.10	1.40		
肺内转移	否	17.10	3.20	26.387	<0.001
	是	13.10	1.40		
T 分期	否	16.90	3.20	17.345	0.002
	T0、T1	20.00	4.70		
	T2	17.70	2.70		
	T3	13.00	2.60		
	T4	16.00	2.40		
N 分期	Tx	16.10	3.10	13.718	0.008
	N0	19.50	4.50		
	N1	17.10	4.00		
	N2	15.40	2.40		
	N3	17.20	2.80		
	Nx	12.20	2.50		

SCLC 肝转移患者预后为因变量,以 KM 分析结果中主要的 $P < 0.05$ 项目为自变量,进行多因素 COX 分析,结果显示,男性、年龄 > 60 岁、未放疗、未化疗、T 和 N 分期高、伴有脑/骨/肺内转移是 SCLC 患者的独立危险因素,见表 3。

2.4 不同治疗方式影响 SCLC 肝转移患者预后的 KM 分析 针对 SCLC 肝转移患者,采用 KM 分析不同治疗方式对患者生存时间的影响,发现放疗及化疗能显著改善患者的预后,放疗与否中位生存率(8 个月 vs. 6 个月),化疗与否中位生存率(8 个月 vs. 2 个月)比较差异有统计学意义(P 均 < 0.001),而原发部位手术对患者的预后影响无统计学意义(7 个月 vs. 6 个月)($P = 0.291$),生存函数见图 3。

3 讨 论

与非小细胞肺癌相比,小细胞肺癌发生肝转移的概率显著提高^[5],多份病例报道提示,小细胞肺癌伴肝转移会导致爆发性肝衰竭,甚至肝转移瘤破裂等影响患者寿命的严重并发症,尤其是化疗后更常见^[6-9],这也许是肝转移患者预后差的主要原因,临床应在患者化疗后密切关注患者的肝功能及症状变化。肝转移也降低了 SCLC 患者对免疫治疗的获益^[10],这也许是小细胞肺癌肝转移治疗的难点。一项回顾性研究结果发现,性别、种族、T、N 分期是小细胞肺癌患者发生肝转移独立的风险因素,并建立了经验证的列线图用来量化小细胞肺癌患者肝转移风险,这与本研究结果一致^[11]。针对小细胞肺癌的预后分析,有相关的回顾性分析提示人口学特征、AJCC 分期、治疗、转移、肿瘤大小等是预后的主要影响因素^[12],这均与本研究结果相符。在治疗方面,有研究提示安洛替尼能增加 SCLC 发生 LM 患者的无进展生存率,安洛替尼联合中药鸦胆子油可能具有更好的效果^[4,13],并且在化疗中添加免疫检查点抑制剂可显著改善患者的 OS^[14],射频消

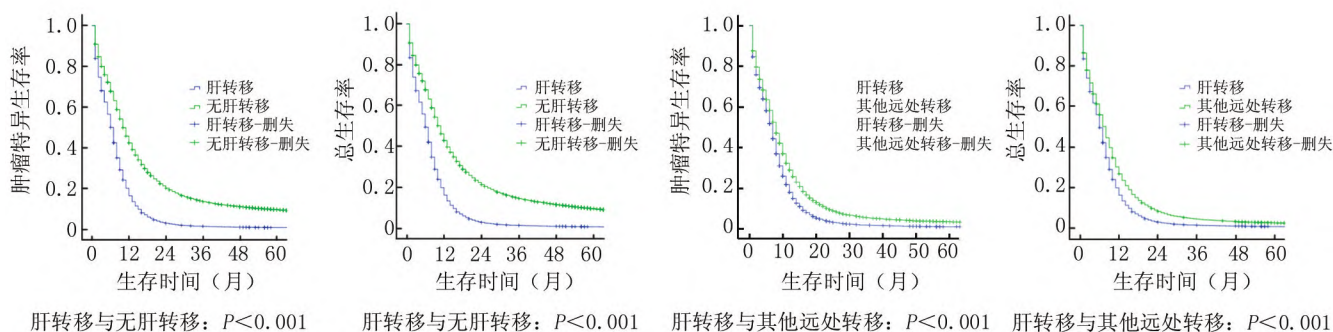


图 2 有无肝转移 SCLC 及肝转移和其他 SCLC 远处转移总生存率分析

Fig. 2 Analysis of the OS rate of SCLC with or without liver metastasis and distant metastasis between liver metastasis and other SCLCs

表 3 影响小细胞肺癌肝转移 OS 的多因素 COX 分析

Tab. 3 Cox analysis of multiple factors affecting OS in liver metastasis of small cell lung cancer						
变 量		β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR(95% CI)
性别	女					1
	男	0.148	0.025	34.793	<0.001	1.160(1.104 ~ 1.218)
年龄	≤60 岁					1
	>60 岁	0.121	0.028	18.097	<0.001	1.129(1.067 ~ 1.193)
放疗	是					1
	否	0.256	0.028	84.501	<0.001	1.292(1.223 ~ 1.364)
化疗	是					1
	否	0.981	0.032	940.148	<0.001	2.666(2.504 ~ 2.838)
T 分期	T0、T1			17.056	0.002	1
	T2	0.087	0.048	3.348	0.067	1.091(0.994 ~ 1.198)
	T3	0.167	0.049	11.708	0.001	1.181(1.074 ~ 1.300)
	T4	0.132	0.046	8.362	0.004	1.141(1.043 ~ 1.248)
	Tx	0.043	0.050	0.729	0.393	1.044(0.946 ~ 1.152)
N 分期	N0			16.457	0.002	1
	N1	0.089	0.062	2.041	0.153	1.093(0.967 ~ 1.235)
	N2	0.163	0.042	14.844	<0.001	1.177(1.083 ~ 1.279)
	N3	0.120	0.047	6.439	0.011	1.127(1.028 ~ 1.237)
	Nx	0.164	0.067	5.945	0.015	1.178(1.033 ~ 1.343)
脑转移	否					1
	是	0.103	0.025	17.099	<0.001	1.108(1.056 ~ 1.164)
骨转移	否					1
	是	0.324	0.034	92.251	<0.001	1.382(1.294 ~ 1.477)
肺内转移	否					1
	是	0.083	0.031	7.158	0.007	1.086(1.022 ~ 1.154)

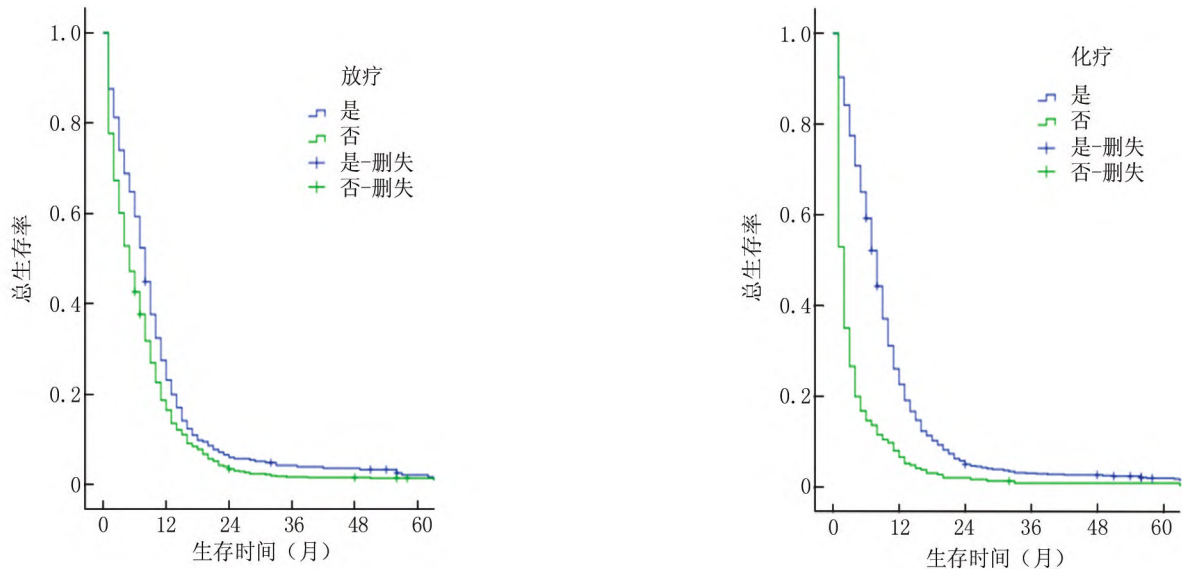


图 3 放疗与化疗对 SCLC 肝转移患者总生存率的影响

Fig. 3 The impact of radiotherapy and chemotherapy on the overall survival rate of patients with SCLC liver metastasis

融联合全身化疗可延长患者的总生存期,在临床中应重视射频消融对 SCLC 肝转移患者的获益^[15];小剂量依托泊苷联合顺铂用于 SCLC LM 中对患者肝功能有一定的改善作用^[16-17],在化疗失败后,可换用伊立替康联合洛铂方案治疗^[18];肝动脉灌注化疗对改善患者的生活质量可能起着积极作用^[19];靶向多西他赛-PLA 纳米粒同时抑制小细胞肺癌的肿瘤生长和肝转移^[20],均证明化疗及放疗对 SCLC LM 患者的获益。

在诊断方面,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平被证明可用于鉴别 SCLC 患者有无肝转移的诊断指标,如果 SCLC 患者的 NSE 水平超过 $44.6 \mu\text{g/L}$,则应检查肝转移^[21],不过应需更多证据进一步证明;癌胚抗原(CEA)是小细胞肺癌肝转移的独立预后因素^[22-24];如果怀疑 SCLC 患者出现了肝转移,即使 CT 检查中未发现肝脏转移灶,也可通过颈静脉肝活检进行组织学诊断^[25];关于肿瘤相关指标对 SCLC 患者发生肝转移的影响,目前研究尚不足,本研究缺乏这方面的探讨,与数据库资料缺乏有关。关于 SCLC 患者出现肝转移的机制研究,目前发现可能与巨噬细胞刺激蛋白影响器官微环境有关^[26],也可能与癌细胞中的 Dll4-notch 信号通路调节 NF- κ B 信号通路有关^[27];目前针对相关的研究尚不足,需更多的基础研究来阐明相关机制。目前国内尚没有类似的肿瘤大型数据库,本研究分析的相关数据尚需进一步国内临床数据支持。

综上所述,本研究基于大量的临床样本,分析了小细胞肺癌患者发生肝转移的危险因素及影响小细胞肺癌肝转移患者预后的独立危险因素,为临床预防小细胞肺癌患者发生肝转移及治疗小细胞肺癌肝转移患者提供一定的参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

聂莉萍:数据提取、处理、分析,论文撰写;潘战宇、姜战胜:选择课题,提出研究方向;杨银莉:论文修改

参考文献

- [1] Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, et al. Small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 3. DOI: 10. 1038/s41572-020-00235-0.
- [2] Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis[J]. EMBO Mol Med, 2021, 13(1): e13122. DOI: 10. 15252/emmm. 202013122.
- [3] Abdelhamid K, Kakourou A, Degrauwe N, et al. Small-cell lung cancer: management and novelties[J]. Rev Med Suisse, 2020, 16(695): 1079-1085.
- [4] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib for patients with small cell lung cancer and baseline liver metastases: A post hoc analysis of the ALTER 1202 trial[J]. Cancer Med, 2022, 11(4): 1081-1087. DOI: 10. 1002/cam4. 4507.
- [5] Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer[J]. Med Oncol, 2003, 20(1): 25-28. DOI: 10. 1385/MO;20;1:25.
- [6] Goto Y, Tobino K, Yoshimine K, et al. An autopsy case of ruptured liver metastases from small cell lung cancer: A case report and literature review[J]. Respir Med Case Rep, 2020, 30: 101039. DOI: 10. 1016/j. rmcr. 2020. 101039.
- [7] Kamijo S, Hasuike S, Nakamura K, et al. Acute liver failure due to severe hepatic metastasis of small-cell lung cancer producing adrenocorticotrophic hormone complicating ectopic cushing syndrome[J]. Intern Med, 2019, 58(20): 2977-2982. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 1976-18.
- [8] Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, et al. Diffuse liver metastasis of small cell lung cancer causing marked hepatomegaly and fulminant hepatic failure[J]. Intern Med, 2010, 49(14): 1383-1386. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 49. 3296.
- [9] Ihara N, Yashiro N, Kinoshita T, et al. Diffuse intrasinusoidal liver metastasis of small cell lung cancer causing fulminant hepatic failure: CT findings-a case report[J]. Radiat Med, 2001, 19(5): 275-277.
- [10] Xia H, Zhang W, Zhang Y, et al. Liver metastases and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 978069. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 978069.
- [11] Lu YJ, Yang Y, Yuan YH, et al. A novel nomogram based on SEER database for the prediction of liver metastasis in patients with small-cell lung cancer[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 3123-3137. DOI: 10. 21037/apm-20-886.
- [12] 王蓉, 申洵浣, 谢书阳, 等. 不同年龄组小细胞肺癌的临床特征与预后影响因素分析[J]. 中国医院统计, 2022, 29(4): 246-252, 256. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5253. 2022. 04. 002.
- [13] Peng S, Dong W, Chu Q, et al. Traditional chinese medicine brucea javanica oil enhances the efficacy of anlotinib in a mouse model of liver-metastasis of small-cell lung cancer[J]. In Vivo, 2021, 35(3): 1437-1441. DOI: 10. 21873/in vivo. 12395.
- [14] Chen CR, Qi WX, Liu T, et al. Efficacy of addition immune checkpoint inhibitors to chemotherapy as first-line treatment for small cell lung cancer patients with liver or brain metastases: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(16): 5857-5867. DOI: 10. 26355/eurrev_202208_29525. d.
- [15] 孙基峰, 罗婧, 徐利明, 等. 广泛期小细胞肺癌肝转移治疗模式探讨[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(6): 577-580.
- [16] 刘成林. 小剂量依托泊苷联合顺铂用于小细胞肺癌肝转移中对患者肝功能的改善作用[J]. 肝脏, 2014, 19(7): 559-561. DOI: 10. 14000/j. cnki. issn. 1008-1704. 2014. 07. 027.
- [17] 穆铁军, 李广庆, 何彦辉. 小剂量 EP 方案治疗小细胞肺癌肝转移合并严重肝功能异常患者的疗效观察[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(5): 252-254.
- [18] 陈珑, 黄平, 张相杰, 等. 伊立替康联合洛铂对依托泊苷方案化疗失败小细胞肺癌肝转移患者的疗效及安全性评价[J]. 河北医药, 2016, 38(20): 3098-3100. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2016. 20. 014.
- [19] Tokito T, Ichiki M, Sakata S, et al. A case of small cell lung cancer (extensive disease) with liver metastasis acquiring stable disease by hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37(3): 495-497.
- [20] Liang Z, Yang N, Jiang Y, et al. Targeting docetaxel-PLA nanoparti-

- cles simultaneously inhibit tumor growth and liver metastases of small cell lung cancer[J]. Int J Pharm, 2015, 494(1):337-345. DOI:10.1016/j.ijpharm. 2015. 08. 042.
- [21] Kanemoto K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Neurone-specific enolase and liver metastasis in small cell lung cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006, 18(6):505. DOI: 10. 1016/j. clon. 2006. 03. 017.
- [22] 李龙,郑振东,刘渤娜,等. 生物免疫疗法联合放疗对小细胞肺癌患者肿瘤标志物及 T 淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(3):237-240. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 03. 005.
- [23] 王宁军,马银杰,高业博,等. 盐酸安罗替尼二线治疗老年小细胞肺癌的有效性和安全性观察[J]. 中国医药, 2021, 16(9):1325-1328. DOI:10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 09. 011.
- [24] Yang X, Wang D, Yang Z, et al. CEA is an independent prognostic indicator that is associated with reduced survival and liver metastases in SCLC[J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 59(2):113-119. DOI: 10. 1007/s12013-010-9121-0.
- [25] Mishima S, Nozaki Y, Mikami S, et al. Diffuse liver metastasis of small-cell lung cancer presenting as acute liver failure and diagnosed by transjugular liver biopsy: A rare case in whom nodular lesions were detected by enhanced ct examination[J]. Case Rep Gastroenterol, 2015, 9(1):81-87. DOI:10. 1159/000381140.
- [26] Sato S, Hanibuchi M, Kuramoto T, et al. Macrophage stimulating protein promotes liver metastases of small cell lung cancer cells by affecting the organ microenvironment[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(3):333-344. DOI:10. 1007/s10585-012-9540-y.
- [27] Kuramoto T, Goto H, Mitsuhashi A, et al. Dll4-Fc, an inhibitor of Dll4-notch signaling, suppresses liver metastasis of small cell lung cancer cells through the downregulation of the NF- κ B activity[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(12):2578-2587. DOI:10. 1158/1535-7163. MCT-12-0640.

(收稿日期:2023-04-27)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

- 前言** 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。不要涉及本研究中的数据或结论。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 方法** 描述研究对象(人或实验动物,包括对照组)的选择及其基本情况,以及研究所采用的方法(包括分组方法)。实验研究的论文常写成“材料与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。临床试验研究还应说明试验程序是否经所在单位或地区伦理学相关机构的批准,研究对象是否知情同意并签署知情同意书。
 - 观察对象:** 观察对象为患者,需注明病例和对照者来源、选择标准、一般情况、观察指标和疗效判断标准等。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、等级、数量、来源、性别、年龄、体重、饲养条件和健康状况等。
 - 研究方法:** 详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,应以引用文献的方式给出方法的出处,无须详细描述。
 - 药品与试剂:** 药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位、生产时间及给药途径。
 - 仪器、设备:** 应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围。无须描述工作原理。
 - 统计学处理:** 描述统计学方法及其选择依据,并说明所使用的统计学软件。
- 结果** “结果”是指实验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨,不应与讨论内容相混淆。应着重总结重要的研究结果。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计值,例如: $t = 2.85$, $P < 0.01$ 。
- 讨论** “讨论”是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。如果不能导出结论,也可通过讨论,提出建议、设想、改进意见或待解决的问题等。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,并列出相关参考文献。不必重述已在前言和结果部分详述过的数据或资料。不应列入图或表。