

小细胞肺癌 77 例治疗及预后分析

邵亚娟, 王颖轶, 孟长婷, 王毓洲

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 王毓洲 电话: 010-88068315, 电子邮件: wangyuzhou@hotmail.com

摘要: **目的** 探讨小细胞肺癌治疗模式及预后因素。**方法** 收集 2002 年以来我科收治的明确诊断小细胞肺癌患者 77 例临床资料, 分析其治疗过程和结果, 并进行随访, 对其治疗模式进行探讨。**结果** 局限期患者 43 例, 1、2、5 年生存率分别为 80%、56%、21%; 根治术后化疗 4 例, 全部存活, 平均 43 (12~73) 个月; 根治术后化疗 + 放疗中位生存期为 51 个月; 未手术患者化疗、未手术患者化疗 + 放疗中位生存期分别为 12、28 个月。广泛期 1、2 年生存率为 56%、25%, 中位生存期 14.3 个月。多因素分析显示分期是独立的预后因素, 单因素分析显示局限期患者放疗和手术可改善预后。颅内转移对预后无影响。**结论** 对局限期患者, 放化疗联合治疗可作为首选的治疗方案, 对早期患者是否选择根治术尚需要进一步研究。广泛期患者采取多线治疗方案, 可改善生存。分期是预后相关的独立因素。

关键词: 小细胞肺癌; 治疗; 预后

中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2010)04-0394-04

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.04.007

Treatment and Prognosis of 77 Cases of Small Cell Lung Cancer

SHAO Ya-juan, WANG Ying-yi, MENG Chang-ting, WANG Yu-zhou

Department of Medical Oncology, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Yu-zhou Tel: 010-88068315, E-mail: wangyuzhou@hotmail.com

ABSTRACT: Objective To investigate the clinical treatment modality and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). **Method** We retrospectively analyzed the clinical data of 77 SCLC patients who were admitted to our department after 2002. **Results** The disease was limited in 43 patients and extensive in 34 patients. For patients with limited SCLC, the 1-year, 2-year, and 5-year survival rate was 80%, 56%, and 21%, respectively. Four patients who had undergone surgical resection were all alive. Among patients who underwent adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy, salvage chemotherapy, and salvage chemotherapy followed by radiotherapy, the median of survival period was 51 months, 12 months, and 28 months, respectively. For patients with extensive SCLC, the 1-year and 2-year survival rate was 56% and 25%, respectively. The median of survival period was 14.3 months. Stage was an independent factor in multifactor COX regression. Monofactor COX regression showed that radiotherapy and resection were factors correlated with survival. Brain metastasis had no impact on survival. **Conclusions** Chemotherapy followed by radiotherapy is preferred for limited SCLC, while surgical resection remains questionable for early-stage patients. For extensive SCLC, multi-line chemotherapy may be helpful to improve the overall survival. Stage is an independent factor for predicting the prognosis.

Key words: small cell lung cancer; treatment; prognosis

Acta Acad Med Sin, 2010, 32(4):394-397

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是肺癌特殊类型之一, 在所有肺癌中占 16% 左右, 主要特点是倍增时间短、增长快、早期发生血行转移。虽然 SCLC 对化疗和放疗比较敏感, 但易复发、死亡率高。近年, 与非小细胞肺癌相比, SCLC 的治疗并未取得令人惊喜的进展, 对于药物选择、化疗疗程和治疗模式仍在探讨中。为此, 本文总结了北京协和医院肿瘤内科自 2002 年以来收治的 SCLC 患者 77 例, 对其临床特点、治疗及预后进行分析, 探讨 SCLC 治疗模式。

对象和方法

对象 收集北京协和医院肿瘤内科自 2002 年以来收治的有完整资料的肺 SCLC 患者 77 例, 所有患者经支气管镜活检、淋巴结活检、胸腔镜或开胸术后病理检查, 均有明确病理诊断。其中男性 64 例、女性 13 例, 男女比例为 4.9:1; 年龄 38 ~ 83 岁, 中位年龄 59 岁, ≥ 65 岁老年患者 15 例; 1 例病理为小细胞与鳞癌混合, 其余均为经典的 SCLC; 局限期 43 例、广泛期 34 例; 肺外病灶主要位于肝 (15 例)、骨 (14 例)、脑 (7 例)、肾上腺 (4 例), 11 例患者同时有 2 ~ 3 个上述部位的转移。

方法 所有患者进行胸腹 CT、脑核磁共振、B 超等检查进行分期。参照美国退伍军人肺癌研究组 (Veterans Administration Lung Study Group, VALSG) 分期系统, 将患者分为局限期和广泛期。疗效评价标准依据 2009 年实体瘤疗效反应评价标准 (第 1.1 版)^[1]。毒副反应依据美国国家癌症中心不良事件的通用术语标准 3.0 版评价 (2006 年 8 月 9 日发表在美国国家癌症中心网站)。定期门诊、住院或电话随访, 最后随访截止日期为 2010 年 1 月 31 日。生存期的计算为患者诊断明确至死亡或失访时间。至疾病进展时间 (time to progress, TTP) 为用药开始到进展

的时间。

统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 各组生存率比较用 Log-rank 分析。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

治疗模式 43 例局限期患者接受手术治疗 12 例, 其中 10 例为根治术。手术后均接受化疗或放化疗。未手术患者单纯化疗 10 例, 放化疗联合 21 例。34 例广泛期患者 33 例接受化疗, 1 例仅行全脑放疗后死亡。放疗部位为瘤区和纵膈淋巴结, 剂量 50 ~ 60Gy。放化疗联合治疗为先化疗达到完全缓解或接近完全缓解后放疗, 无患者采取同步放化疗的模式。

化疗方案及近期疗效 77 例患者中除 1 例仅接受全脑放疗后死亡外, 余 76 例均接受了化疗, 71 例 (93.4%) 患者在初始治疗中选择了以依托泊苷联合顺铂/卡铂为主的方案。接受二线方案的有 44 例, 主要选择伊利替康为主方案和依托泊苷 + 顺铂/卡铂方案, 部分患者选择异环磷酰胺、环磷酰胺、拓扑替康、紫杉醇等为主的联合方案。25 例患者接受三线治疗, 15 例接受四线方案的治疗, 进展后 13 例接受进一步的治疗。选择的药物为紫杉醇/多西紫杉醇、异环磷酰胺、长春瑞滨、伊利替康、拓扑替康等, 个别患者采用培美曲塞、吉西他滨、反应停、奥沙利铂等药物治疗。各线方案近期疗效见表 1。四线化疗虽然仅 1 例部分缓解, 但中位 TTP 时间达到 2 个月。

生存分析 局限期患者 43 例, 1 例失访, 至最后随访时 16 例存活, 27 例死亡。首次化疗后出现进展的中位 TTP 时间为 9 个月, 根治术后为 15 个月, 而未手术组为 7 个月, 但两者差异无统计学意义。进展主要以局部进展或复发为主, 远处转移部位主

表 1 76 例接受化疗患者的近期疗效

Table 1 Short-term effectiveness of chemotherapy in 76 patients

治疗 Treatment	例数 Number	可评估例数 Number of evaluable	最佳近期疗效 Best short-term effect			
			CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
初始化疗 First-line	76	74	17.6 (13/74)	58.1 (43/74)	16.2 (12/74)	8.1 (6/74)
二线化疗 Second-line	44	43	20.9 (9/43)	9.3 (4/43)	34.9 (15/43)	34.9 (15/43)
三线化疗 Third-line	25	25	8.0 (2/25)	8.0 (2/25)	44.0 (11/25)	40.0 (10/25)
四线化疗 Forth-line	15	15	0	6.7 (1/15)	20.0 (3/15)	66.7 (10/15)

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展

CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease

要为脑、骨和肝。治疗过程中共9例出现脑转移,自确诊起至出现脑转移的平均时间为(13.28±7.13)个月(6~27个月)。该9例患者6例死亡,死亡患者的平均生存时间为(26.83±14.13)个月,3例仍存活,最长生存期超过6年。局限期患者1、2和5年生存率分别为80%、56%和21%,中位生存29.5个月。局限期根治术后化疗患者4例,均存活,至最后随访时存活时间平均为(43±27.58)个月(12~73个月),根治术后化疗+放疗、单纯化疗、化疗+放疗中位生存期分别为51、12和28个月。单纯化疗的生存期最差,与放化疗和术后放化疗相比差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),放化疗和术后放化疗生存期差异无统计学意义。

广泛期患者34例,失访4例,至最后随访时4例存活,26例死亡。广泛期患者诊断时有脑转移的7例,5例死亡,平均生存期16.6个月;1例存活,但随访时间仅2个月;1例失访。广泛期患者1、2年生存率分别为56%、25%,中位生存14.3个月。

预后 对年龄 <65 岁和 ≥ 65 岁、性别、分期(局限期和广泛期)进行多因素COX回归分析,仅分期为独立的预后因素。在单因素回归分析中,局限期患者接受根治性手术和接受肺部放疗均可改善生存($P=0.024$, $P=0.044$),对广泛期患者诊断时肺外病灶的数目、是否有肝转移、是否有骨转移、是否有脑转移和是否有肾上腺转移分别进行单因素回归分析,均显示与生存无相关性。广泛期患者一线方案的疗效与生存无相关性。

讨 论

多年来,SCLC被认为是全身性疾病,即使是局限期的患者,也不主张手术治疗或仅进行局部放射治疗,一旦发现即进行放化疗联合治疗。我科43例接受放化疗的局限期患者中,接受根治性手术和辅助化(放)疗的患者和未手术但接受了放化疗联合治疗的患者,预后均明显好于单纯化疗的患者($P<0.001$),而前两者之间差异无统计学意义。近年来,由于局限期SCLC的治疗似乎到了一个平台,很多学者又开始研究手术在SCLC治疗中的作用。刘旭等^[2]对305例局限期SCLC患者进行分析,其中单纯化/放疗组52例,术前化疗+手术+术后化/放疗123例,手术+术后化/放疗130例,接受根治术的患者1、3、5年生存率均明显优于未接受根治术的患者

($P<0.05$);术前接受新辅助化疗的患者3、5年生存率优于未接受新辅助化疗的患者($P<0.05$)。另有研究表明,具有孤立结节的SCLC在病理上更趋向于中等大小的细胞,而不同于“燕麦细胞”的小细胞癌,这类患者在手术切除后可达到40%~53%的5年生存^[3]。Varlotto等^[4]随诊了1615例早期SCLC患者,结果显示肺叶切除或更大范围的切除且术后不加放疗在中位生存期方面优于区段或楔形切除的患者和单纯放疗的患者(44个月比29个月, $P=0.03$;44个月比20个月, $P=0.0001$)。而术后是否放疗生存期差异无统计学意义(34个月比44个月, $P=0.17$)。因此,建议对于无纵隔淋巴结转移的早期SCLC患者最佳的治疗是行肺叶切除且不加术后辅助放疗。然而,目前尚没有前瞻性的研究结果支持手术切除作为SCLC的首选治疗。在未接受手术治疗的患者中,放化疗联合治疗优于单纯化疗,局部放疗可以将局部疾病控制率提高10%~60%,对生存也有改善^[5]。因此,目前仍然将放化疗联合治疗作为SCLC的标准治疗。

文献报道SCLC患者复发或进展后中位生存期仅4~5个月^[6]。局限期和广泛期5年生存率分别在10%~13%和1%~2%。广泛期中位生存期7~11个月,2年生存率 $<5\%$ ^[7]。我科局限期患者5年生存率为21%,广泛期患者1、2年生存率分别为56%和25%,中位生存期14.3个月,均明显好于文献报道。其原因可能是对患者采用了更为积极的治疗方式:一方面在化疗外采用了肝脏栓塞治疗、局部伽马刀、X刀治疗,复发局部放疗等治疗手段;另一方面复发患者在化疗上采取了多线化疗的方案,35.5%的患者接受了三线及以上的化疗。对于晚期SCLC,文献中多线治疗的报道较少,但从我科治疗的经验看,即使两种化疗方案失败,仍可以选用非交叉耐药的化疗药物进行治疗,虽然缓解率很低,但三线及以上方案仍能使TTP时间达到2~3个月,对控制疾病发展发挥了重要作用。

文献报道体能状态评分和体重下降^[8]、疾病范围(局限期和广泛期)、广泛期肿瘤侵犯部位^[9]都是预后不良因素,中枢神经系统、骨髓或肝的侵犯相对于其他部位也是预后不良的因素。李玮等^[10]对134例患者进行分析,结果显示一般状况评分与广泛期SCLC生存期相关,贫血、血清白蛋白、血清乳酸脱氢酶水平增高是其预后不良的主要因素。本研究不同分期(局限期和广泛期)患者有明显不同

的生存,与文献报道一致。本研究对广泛期患者肿瘤侵犯器官和病灶数进行统计分析,结果显示与生存无相关性,可能是亚组病例数太少的原因。本研究对局限期患者是否接受根治性手术和是否接受局部放疗进行单因素分析,结果显示两者均可改善预后。而是否出现颅内转移对生存无影响,广泛期诊断时有脑转移的患者无生存期减少的情况。原因可能有两个:一是部分患者回当地医院治疗后未再进行头颅 CT 或核磁共振的检查,另一个原因可能是医生对于有颅内转移的患者给予了更多的关注和更为积极的治疗,包括局部治疗和反复的维持治疗。

综上,SCLC 是一种具有较强侵袭性的肿瘤,需采取更为积极的治疗方式。目前在 SCLC 治疗方面的临床试验较少,文献报道相对缺乏。根据我科的经验,对局限期肿瘤,放化疗联合治疗的模式仍然是目前所推荐的,对于较早期的局限期患者,可进行相关临床试验评价手术是否能明显提高该部分患者的生存;对于广泛期或复发患者,要加强局部治疗和支持治疗,争取多线化疗,以延长疾病进展时间,从而延长总生存。

参 考 文 献

- [1] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [2] 刘旭,李倩,于洪泉,等.小细胞肺癌的综合治疗[J].*武警医学院学报*,2009,18(5):430-433.
- [3] Kreisman H, Wolkove N, Quoix E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule [J]. *Chest*, 1992, 101(1):225-231.
- [4] Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, *et al.* Effect of lobectomy on survival in early-stage small cell lung cancer: A retrospective analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(suppl):7585.
- [5] Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, *et al.* Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): Observations from the National Cancer Data Base [J]. *Clin Lung Cancer*, 2005, 6(6):355-360.
- [6] Jackman DM, Johnson BE. Small cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2005, 366(9494):1385-1396.
- [7] Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, *et al.* Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow up [J]. *Clin Oncol*, 2002, 20(24):4665-4672.
- [8] Kim YH, Goto K, Yoh K, *et al.* Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second-line chemotherapy [J]. *Cancer*, 2008, 113(9):2518-2523.
- [9] Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group experience [J]. *Chest*, 1991, 99(6):1425-1432.
- [10] 李玮,乔治,刘爱东.广泛期小细胞肺癌临床预后因素分析[J].*临床荟萃*,2009,24(21):1861-1864.

(收稿日期:2010-03-23)