

局限期小细胞肺癌化疗联合放疗疗效分析

Therapeutic Effect of Chemotherapy Combined with Radiotherapy in the Treatment for Limited-stage Small-cell Lung Cancer // LONG Hong-qing, XIE Cong-hua, YUAN Xiang-lin

龙洪清¹, 谢丛华², 袁响林³

(1.湖北科技学院临床医学院肿瘤学与核医学教研室, 湖北 咸宁 437100; 2.武汉大学中南医院, 湖北 武汉 430071; 3.华中科技大学同济医院, 湖北 武汉 430030)

摘要: [目的] 回顾分析局限期小细胞肺癌经诱导化疗后放疗再巩固化疗与诱导化疗后同步化放疗再巩固化疗的疗效。[方法] 患者共 71 例, 诱导化疗 4 周期后放疗再巩固化疗 2 周期为 A 组, 24 例; 诱导化疗 2 周期后放疗再巩固化疗 4 周期为 B 组, 22 例; 诱导化疗 2 周期后同步化放疗再巩固化疗 2 周期为 C 组, 25 例。化疗为 EP 方案, 放疗为三维适形放疗。治疗后 1 个月后判断近期疗效, 观察复发进展情况, 并随访无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS)。有效率比较用卡方检验。生存时间分析采用 Kaplan-Meier 法, Log-rank 检验。[结果] A 组、B 组和 C 组有效率分别为 75.00%、77.27% 和 84.00%。三组间差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组、B 组和 C 组中位 PFS 分别为 9 个月、10 个月和 13 个月, 有统计学意义($P=0.013$)。A 组、B 组和 C 组中位 OS 分别为 15 个月、17 个月和 21 个月, 有显著统计学意义($P<0.01$)。[结论] 诱导化疗 2 周期后同步化放疗再巩固化疗 2 周期, 能够延长局限期小细胞肺癌患者中位无进展生存时间和总生存时间。

关键词: 肺肿瘤; 小细胞癌; 药物疗法; 放射疗法; 疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2013)04-0316-03

小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 约占肺癌 15%~20%, 是一种高侵袭性恶性肿瘤, 易发生血道转移和复发耐药, 预后差, 远期生存率低。其中局限期 SCLC 约占 SCLC 的 1/3。多年来, 依托泊苷联合顺铂方案 (EP) 是 SCLC 的标准化疗方案。但由于 SCLC 本身的生物学特性, 采用 EP 方案单纯化疗或单纯放疗, 局限期 SCLC 患者 2 年生存率很低。Pignon 等^[1]对 13 项化疗联合放疗研究作 Meta 分析, 证实化疗联合放疗患者 3 年生存率提高 5.4%。本研究回顾分析 2004 年至 2010 年局限期 SCLC 患者行化疗联合放疗的疗效, 比较分析化疗后同步化放疗与化疗后序贯放疗的疗效及作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患者 71 例, 经纤支镜活检或经皮肺穿刺活检或开胸活检病理证实为 SCLC。经影像学技术 (CT、MRI、ECT、PET/CT、超声心动图) 检查判断为局限期 SCLC (对侧肺门和对侧锁骨上淋巴结受侵被除外)。A 组, 24 例, EP 方案诱导化疗 4 周期后序贯放疗再 EP 方案巩固化疗 2 周期, 其中男性 20 例、女性 4 例; B 组, 22 例, EP 方案诱导化疗 2 周期后序贯放疗再 EP 方案巩固化疗 4 周期, 其中男性 18 例、女性 4 例; C 组, 25 例, EP 化疗 2 周期后同步化放疗再 EP 方案巩固化疗 2 周期, 其中男性 21 例、女性 4 例。

收稿日期: 2012-12-17; 修回日期: 2013-01-20

1.2 治疗方法

EP 方案为依托泊苷 60mg/m², iv, d₁₋₄; 顺铂 (DDP) 30mg/m², iv, d₁₋₃, q21d。必要时给予粒细胞集落刺激因子支持。

放疗采用三维适形放疗 (3D-CRT) 方式。CT 模拟机定位 0.5cm 层厚扫描或普通模拟机定位螺旋 CT 机 0.5cm 层厚扫描, 传送到 TPS 系统重建。勾画靶区 GTV、CTV 和危及器官 (脊髓、食管、双肺、心脏)。GTV 以化疗后 CT 影像作参考, 包括肺部病灶和纵隔肿大淋巴结; CTV 以化疗前 CT 诊断影像作参考, 包括肺部病灶区和纵隔肿大淋巴结区以及同侧肺门、纵隔和同侧锁骨上淋巴引流区。PTV 根据肺部肿瘤位置及呼吸运动幅度适当外放, 病灶在上肺者, 在上下左右前后方向各外扩 0.5cm; 病灶在肺中间部位, 在上下方向外扩 1.0cm, 左右前后方向各外扩 0.5cm; 病灶在肺下部, 在上下方向外扩 1.5~2.0cm, 左右前后方向各外扩 0.5cm。处方剂量定义为以包绕 95% PTV 范围接受的实际剂量, 先给 PTV-CTV 处方剂量 40~50Gy 后, 再给 PTV-GTV 局部推量 10~16Gy。D_{T56}~60Gy。采用常规分割标准放疗, 2Gy/次, 1 次/d, 5 次/周。

肺部病灶达到 CR 者, 给予脑部预防放疗 D_{T56}25Gy/10f。

患者进展复发后, 根据病灶部位和身体状况行姑息放疗或行 EC 或 CAV 化疗或单药化疗及支持治疗。

1.3 观察指标

根据 WHO 制定的疗效评价标准记录可测量病灶。近期疗效分为 CR、PR、SD 和 PD, 有效率为 CR+PR 占可评价病例数的百分数。无进展生存时间 (PFS) 为从肿瘤治疗开始到肿瘤复发或进展之日的时问跨度 (月)。生存期 (OS) 为从肿瘤治疗开始到患者去世或失访的时间跨度 (月)。

放疗反应和损伤按 RTOG 急性/晚期放射损伤分级标准记录 1、2、3、4 级。抗肿瘤药物不良反应按 WHO 分度标准记录 0、I、II、III、IV 度。

1.4 统计学处理

使用 SPSS19.0 简体中文化软件包处理。有效率比较用卡方检验。生存时间分析采用 Kaplan-Meier 法, Log-rank 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

用治疗前后 CT 影像资料对比分析,治疗结束后 1 个月进行疗效评价。A 组、B 组和 C 组有效率分别为 75.0%(18/24)、77.3%(17/22) 和 84.0%(21/25)。A、B 组比较, $\chi^2=0.033$, $P=0.857$;A、C 组比较, $\chi^2=0.611$, $P=0.435$;B、C 组比较, $\chi^2=0.342$, $P=0.559$ 。近期疗效组间差异均无统计学意义。

2.2 远期疗效

2.2.1 PFS

A 组 PFS 5.5~16.7 个月,中位 PFS 9.5 个月;B 组 PFS 4.9~18.3 个月,中位 PFS 10.6 个月;C 组 PFS 7.3~19.4 个月,中位 PFS 13.1 个月。大部分患者症状消失或缓解,生活质量明显提高。三组间比较 $\chi^2=7.646$, $P=0.013$ 。A 与 B 组比较 $\chi^2=2.507$, $P=0.113$;A 与 C 组比较, $\chi^2=8.182$, $P=0.004$;B 与 C 组比较, $\chi^2=1.977$, $P=0.160$ 。A 与 C 组间中位 PFS 差异具有显著统计学意义。

2.2.2 OS

A 组 OS 6.4~18.7 个月,中位 OS 15.2 个月,1 年生存率 59.1%,2 年生存率 0.0%;B 组 OS 7.5~23.6 个月,中位 OS 17.3 个月,1 年生存率 70.8%,2 年生存率 0.0%。C 组 OS 13.7~27.3 个月,中位 OS 21.6 个月,1 年生存率 100.0%,2 年生存率 18.0%。三组间比较 $\chi^2=16.648$, $P=0.000$ 。A 与 B 组比较, $\chi^2=4.031$, $P=0.045$;A 与 C 组比较, $\chi^2=18.810$, $P=0.000$;B 与 C 组比较, $\chi^2=9.577$, $P=0.001$ 。三组间 OS 差异具有显著统计学意义(Figure 1)。

2.3 放疗反应与损伤

放射性肺炎 2 级,A 组、B 组、C 组分别为 4 例、4 例、6 例;3 级,分别为 1 例、2 例、3 例。放射性食管炎 2 级,A 组、B

组、C 组分别为 2 例、2 例、6 例。放疗反应均可通过对症处理得到缓解。三组均未见明显放射性损伤记录资料。

2.4 化疗不良反应

A 组诱导化疗,消化道反应 I、II、III 度分别为 3 例、2 例、3 例;骨髓反应 II、III 度分别为 3 例、3 例。B 组诱导化疗及放疗后巩固化疗,消化道反应 I、II、III 度分别为 3 例次、5 例次、5 例次;骨髓反应 II、III、IV 度分别为 4 例次、5 例次、2 例次。C 组诱导化疗及放疗后巩固化疗,消化道反应 II 度 2 例次,骨髓反应 II、III 度分别为 6 例次、6 例次;放化疗同步,骨髓反应 II、III、IV 度分别为 2 例、5 例、2 例。A 和 B 组化疗不良反应有少数 II、III 度情况,IV 度很少,C 组同步放化疗时部分发生 III 度、IV 度反应。均通过对症处理和粒细胞集落刺激因子予以纠正。

2.5 进展与复发

A 组病灶进展脑部 7 例,骨 10 例,肺 5 例,肾上腺 1 例,右颈 1 例。B 组病灶进展脑 3 例,骨 11 例,肺 5 例,肾上腺 2 例,腹膜后 1 例,肝 1 例,右颈 1 例。其中 1 例同时发现双肺、右肾上腺和肝转移。C 组病灶进展脑 4 例,骨 12 例,肺 2 例,肾上腺 2 例,胸水 1 例,其中 1 例同时出现骨和肾上腺转移,2 例同时出现骨和脑转移。

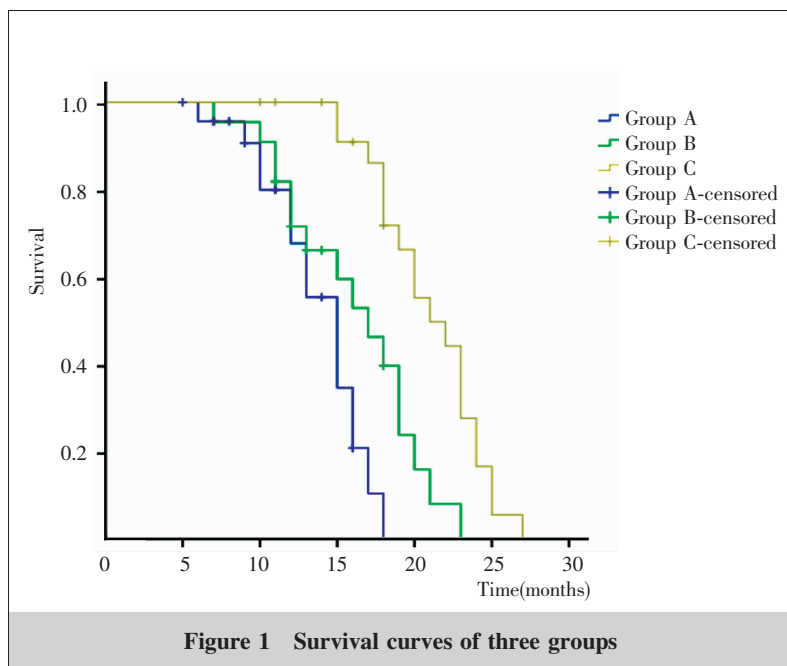
3 讨论

SCLC 恶性度高、增殖快,倍增时间短(5.1d),初诊时大部分病例存在区域或远处转移,对放疗和化疗敏感,但缓解期短及预后差,有别于非小细胞肺癌(NSCLC)^[2]。因 SCLC 多数患者失去手术机会,因此,放化疗综合治疗的方法探讨及疗效观察一直是人们关心的热点。

以含铂类药物为基础的化疗联合放疗,是局限期 SCLC 的标准治疗方案,特别是放疗联合 EP 方案。因其具有放疗增敏作用,而且不会引起放疗回忆反应,从而作为放化疗联合治疗标准方案^[3]。卢红阳等^[4]报道 2012 年美国临床肿瘤学会年会小细胞肺癌研究进展,认为同步放化疗是局限期 SCLC 的标准治疗。本资料显示 A 组、B 组和 C 组三组患者,其近期疗效分别为 75.0%、77.3% 和 84.0%,疗效较好,三组之间无统计学差异($P<0.05$)。说明 EP 化疗联合适形放疗,无论放化疗序贯还是放化疗同步,均能取得较好近期疗效。进一步验证 Socinski 等^[3]和卢红阳等^[4]的观点。

从 PFS 看,Dong 等^[5]报道,同步放化疗、序贯放化疗和单独化疗治疗局限期 SCLC,中位 PFS 分别为 12.7 个月、10.8 个月和 9.8 个月。本资料显示 A 组、B 组和 C 组患者中位 PFS 分别为 9.5 个月、10.6 个月和 13.1 个月,具有统计学差异($P=0.013$)。说明诱导化疗 2 周期后行同步放化疗再巩固化疗能够适量延长 PFS。

从 OS 看,Dong 等^[5]报道,基于 CE/EP 化疗



方案的同步放化疗、序贯放化疗和单独化疗治疗局限期 SCLC, 中位 OS 分别为 29.7 个月、22.6 个月和 19.5 个月, 3 年生存率分别为 44.2%、28.3% 和 22.8%, 三组之间具有显著统计学意义 ($P < 0.05$)。Scott 等^[6]报道对局限期 SCLC 患者行早期同步化放疗是安全和有效的办法, 对 OS 也有相关影响。本资料显示 A 组、B 组和 C 组中位 OS 分别为 15.2 个月、17.3 个月和 21.6 个月, 1 年生存率分别为 59.1%、70.8% 和 100.0%, 三组间具有统计学差异 ($P < 0.05$)。更进一步说明治疗局限期 SCLC 治疗早期诱导化疗 2 周期后立即进行放化疗同步治疗, 能够有效抑制肿瘤细胞加速再群体化, 避免肿瘤细胞加速增殖和增殖转移, 达到放化疗空间依赖、毒性依赖、放疗增敏、影响肿瘤细胞损伤修复、肿瘤细胞动力学的协同作用, 有利于控制局部病灶并减少远处转移, 有利于延长患者 OS。不必做完 4 周期或 6 周期诱导化疗后再做放疗, 否则, 将影响 OS。

Spigel^[7]报道对局限期 SCLC 行早期放化疗后有时会阻碍后续化疗, 但其资料支持同步放化疗后续行 1~2 个周期巩固化疗。Spiro 等^[8]一项随机临床试验, 早期放疗(化疗的第 2 周期加入放疗), 只有 69% 完成 6 周期化疗, 晚放疗组(化疗 6 个周期后加入放疗), 80% 完成 6 个周期化疗, 中位 OS 分别是 13.7 个月、15.1 月, OS 没有差异。这个临床试验显示早放疗组患者没有生存获益, 可能与化疗不足、放疗后未续 1~2 个周期巩固化疗有关。本资料显示同步放化疗后续行 EP 巩固化疗, 生存时间得到延长, 支持 Spigel^[7]的观点。

一般认为早期同步放化疗会出现胸部放疗靶区较大, 对正常肺和食管造成较大损伤, 同时对骨髓抑制作用也会增强。Dong 等^[5]报道同步放化疗、序贯放化疗、单独化疗之间对骨髓抑制作用存在显著性差异 ($P = 0.008$), 放射性肺炎三组间无统计学差异 ($P = 0.94$)。本资料显示 A、B、C 三组化疗不良反应以 C 组发生比例较高, 强度较大, 可能与同步放化疗有关, 但均能够予以纠正。由此可知患者在不良反应能够耐受的情况下, 尽早给予同步放化疗有利于延长患者 OS。A、B、C 三组未见明显放射性损伤记录资料。这与资料收集不全有关, 这是本回顾性资料的一个缺憾。

关于局部复发, Spiro 等^[8]一项随机临床试验, 胸部复发早放疗组低于晚放疗组, 分别为 26%、37%, 差异具有统计学意义。本资料显示 A、B、C 三组肺局部复发进展分别为 20.8% (5/24)、22.7% (5/22) 和 8.0% (2/25), 有统计学差异 ($P < 0.05$)。说明诱导化疗 2 周期后早期施行放化疗同步治疗, 并后续跟行

1~2 个周期巩固化疗, 非常有必要, 既可减少胸部复发, 又可避免放疗后化疗不足问题。同时, 证明 Spigel^[7]的观点, 支持同步放化疗后续行 1~2 个周期巩固化疗的合理性。

参考文献:

- [1] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(23):1618-1624.
- [2] Bayman NA, Sheikh H, Kularatne B, et al. Radiotherapy for small-cell lung cancer—where are we heading? [J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(3):307-314.
- [3] Socinski MA, Bogart JA. Limited-stage small-cell lung cancer: the current status of combined-modality therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(26):4137-4145.
- [4] Lu HY, Cai JF, Mao WM. Advances of research of small cell lung cancer in 2012 American Society of Clinical Oncology annual meeting[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2012, 18(11):823-829. [卢红阳, 蔡菊芬, 毛伟敏. 2012 年美国临床肿瘤学会年会小细胞肺癌研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(11):823-829.]
- [5] Dong XJ, Wang MZ, Zhong W, et al. Therapeutic effects and prognostic factors for the limited-stage small cell lung cancer treated with multidisciplinary therapy [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2012, 34(3):216-221. [董晓娇, 王孟昭, 钟巍, 等. 局限期小细胞肺癌综合治疗的疗效和预后因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(3):216-221.]
- [6] Scotti V, Meattini I, Saieva C, et al. Limited-stage small-cell lung cancer treated with early chemo-radiotherapy: the impact of effective chemotherapy [J]. *Tumori*, 2012, 98(1): 53-59.
- [7] Spigel DR. Treatment update in small-cell lung cancer: from limited to extensive disease [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2012, 13(4):505-515.
- [8] Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3823-3830.