

101例难治性小细胞肺癌的二线治疗生存分析

王文娟, 郑蕾, 宋正波, 张沂平

(浙江中医药大学附属浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨含铂双药化疗和单药化疗用于难治复发小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者二线化疗的疗效及安全性。[方法] 回顾性分析 101 例难治性 SCLC 患者二线治疗的疗效和生存情况, 并采用 Cox 多因素分析模型进行预后相关因素的分析。[结果] 单药和双药组有效率(response rate, RR) 分别为 2.9% 和 7.5% ($P=0.208$), 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 分别为 14.7% 和 59.7% ($P<0.001$), 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 分别为 1.23 个月和 2.77 个月 ($P<0.001$)。两组中位总生存期 (overall survival, OS) 差异无统计学意义 (5.40 个月 vs 5.93 个月, $P=0.988$)。Ⅲ~Ⅳ度不良反应单药组比双药组发生率低 (20.6% vs 52.2%, $P=0.007$)。多因素分析显示体能状况评分 (performance status, PS) ($HR=1.491$, $P=0.002$) 是 PFS 的独立影响因素。[结论] 双药治疗可延长部分患者的 PFS, 但不良反应相对增加。

关键词: 癌, 小细胞; 肿瘤复发; 二线治疗; 生存期; 肺肿瘤

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)07-0546-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.07.B003

Analysis of Survival of 101 Cases with Refractory Recurrent Small Cell Lung Cancer with Second-line Treatment

WANG Wen-xian, ZHENG Lei, SONG Zheng-bo, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and safety of two-agent chemotherapy (combination chemotherapy) and single-agent chemotherapy (single chemotherapy) based on platinum as second-line chemotherapy in patients with refractory recurrent small cell lung cancer (SCLC). [Methods] The efficacy and survival of 101 cases with refractory recurrent SCLC treated with second-line chemotherapy were analyzed, and prognostic factors were analyzed by COX proportional hazards model. [Results] In single chemotherapy and combination chemotherapy groups, the response rate (RR) were 2.9% and 7.5% respectively ($P=0.208$); disease control rate, 14.7% and 59.7% ($P<0.001$); median progression-free survival (PFS), 1.23 and 2.77 months ($P<0.001$), with significant difference. And there was no significant difference in median overall survival (OS) in the two groups (5.40 and 5.93 months, $P=0.988$). The rate of toxicities grade Ⅲ~Ⅳ in single chemotherapy group was lower than that in combination chemotherapy group (20.6% vs 52.2%, $P=0.007$). The COX proportional hazards model analysis revealed that performance status score before second-line chemotherapy (0-1 vs 2; hazard ratio=1.491, $P=0.002$) was an independent prognostic predictor of PFS after second-line chemotherapy. [Conclusion] Two-agent chemotherapy as a second-line chemotherapy regimen has an advantage of prolonging PFS, but increases toxicities.

Subject words: carcinoma, small cell; neoplasm recurrence; second-line chemotherapy; survival; lung neoplasms

目前, 肺癌已经成为严重威胁人类健康的常见

基金项目: 浙江省自然科学基金(LY13H160024); 卫生部医药卫生科技发展研究中心课题(W2012FZ134)

通讯作者: 张沂平, 教授, 主任医师; 浙江省肿瘤医院化疗中心, 浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: zyp@medmail.com.cn

收稿日期: 2014-09-27; **修回日期:** 2014-11-03

恶性肿瘤之一^[1]。小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占所有肺癌的 15%~20%^[2], 具有分化程度低、恶性程度高、进展快、易转移和预后差等特点。

SCLC 对放疗和化疗均敏感, 初治效果较好, 其一线化疗的近期客观有效率 (objective response rate,

ORR)可达 60%~80%^[3]。目前报道,局限期 SCLC 的中位生存期为 18~20 个月,5 年生存率约为 12%~25%^[4]。广泛期 SCLC 的中位生存期约 7~9 个月,5 年生存率约为<5%^[5]。由于出现原发或继发耐药,大多数患者会在 1~2 年内复发或进展^[6]。临床上将 SCLC 一线化疗后疾病出现进展复发时间 ≥ 90 d 定义为敏感复发,经一线治疗后<90d 疾病进展的定义为难治复发^[7]。

研究显示,对于敏感复发患者的二线治疗,其 ORR 约 20%,而难治复发患者 ORR 约 8%^[3]。目前, SCLC 二线治疗尚缺乏明确的标准方案,美国癌症综合网指南仅以拓扑替康作为 I 类证据推荐用于敏感复发 SCLC 患者治疗,其理论依据基于拓扑替康与最佳支持治疗的 III 期临床研究的结果^[8]。而对于难治复发 SCLC,推荐拓扑替康治疗,也仅基于一些 I/II 期临床试验^[9,10],尚缺少与其他化疗药物进行对比的大样本临床研究和单双药进行对比的临床研究。Song 等^[11]分析比较了单药和双药化疗治疗复发 SCLC 二线疗效及安全性,其中亚组分析结果显示对于耐受较好的难治性 SCLC 患者,双药化疗可使其获益。因此,为使难治性 SCLC 患者能从后续治疗中获益,本研究回顾性探讨二线化疗方案治疗难治性 SCLC 患者的疗效,旨在为临床治疗和预后判断提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2004 年 2 月至 2011 年 10 月在浙江省肿瘤医院就诊并具备完整的临床和随访资料的连续入组的 SCLC 患者中,111 例一线治疗后疾病进展的难治性复发患者接受了二线化疗方案的治疗,其中 10 例因失访而被剔除,最终纳入 101 例患者。其中男性 87 例(86.1%),女性 14 例(13.9%)。按照二线化疗方案将 101 例患者分为 2 组:单药组 34 例(33.7%),含铂双药组 67 例(66.3%)。单药组中,使用拓扑替康 19 例,伊立替康 10 例,多西他赛 5 例;含铂双药组中,含拓扑替康 10 例,含伊立替康 32 例,含依托泊苷 16 例,含多西他赛 5 例,含吉西他滨 2 例,含异环磷酰胺 2 例。两组患者的临床特征差异无统计学意义($P>0.05$;Table 1)。

1.2 治疗方案

单药组中,19 例拓扑替康 1.5mg/m²,d₁₋₅;10 例伊立替康 60mg/m²,d_{1,8,15};5 例多西他赛 75mg/m²,d₁。含铂双药组中,10 例拓扑替康 1.5mg/m²,d₁₋₅+铂类(顺铂 25mg/m²,d₁₋₃;卡铂 AUC=5,d₁);32 例伊立替康 60mg/m²+铂类(顺铂 25mg/m²,d₁₋₃;卡铂 AUC=5,d₁);16 例依托泊苷 100mg/m²+铂类(顺铂 25mg/m²,d₁₋₃;卡铂 AUC=5,d₁);5 例多西他赛 75mg/m²,d₁+铂类(顺铂 25mg/m²,d₁₋₃;卡铂 AUC=5,d₁);2 例吉西他滨 1.0g/m²,d_{1,8}+铂类(顺铂 25mg/m²,d₁₋₃;卡铂 AUC=5,d₁);2 例异环磷酰胺 2.0g/m²,d₁₋₄+顺铂 75mg/m²。

1.3 近期疗效评价

根据实体瘤疗效评价标准 1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1,RECIST1.1)评价近期疗效,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)。有效率(response rate,RR)=(CR+PR)/全部病例数 $\times 100\%$,疾病控制率(disease control rate,DCR)=(CR+PR+SD)/全部病例数 $\times 100\%$ 。

1.4 不良反应评价

根据美国国立癌症研究所 2006 年不良事件通

Table 1 Comparison of general data between single-agent and combination-agent chemotherapy groups

Characteristics	Single-agent	Combination-agent	P
Cases	34	67	
Gender			
Male	31	56	0.373
Female	3	11	
Age(years old)			
<65	30	55	0.424
≥ 65	4	12	
Smoking history			
No	10	17	0.665
Yes	24	50	
Current Stage			
Limited disease	14	30	0.730
Extensive disease	20	37	
Performance status			
0~1	25	53	0.528
2	9	14	
Distant metastasis			
Yes	17	25	0.222
No	17	42	

用毒性评价标准第 3 版(CTC3.0)评价不良反应。

1.5 随访和生存分析

所有患者进行门诊定期随访或电话随访。二线化疗后总生存期(overall survival,OS)的定义为患者从二线化疗开始至死亡或末次随访时间(月)。无进展生存期(progression-free survival,PFS)的定义为患者从二线化疗开始至 PD 的时间(月)。

1.6 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析。采用 χ^2 检验对临床特征、疗效和不良反应进行比较。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,计算 PFS 和 OS。采用 Cox 回归进行预后相关因素的分析。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效

101 例患者均可评价疗效,二线治疗总的 RR 为 5.9%(6/101),DCR 为 44.6%(45/101)。单药组 RR 为 2.9%(1/34),双药组为 7.5%(5/67)($P=0.208$)。单药组和双药组 DCR 分别为 14.7%(5/34) 和 59.7%(40/67)($P<0.001$)(Table 2)。

2.2 生存结果

单药组和双药组的中位 PFS 分别为 1.23 个月(95%CI:1.09~1.38)和 2.77 个月(95%CI:2.36~3.17),差异有统计学意义($P<0.001$;Table 2,Figure 1);中位 OS 分别为 5.40 个月(95%CI:4.77~6.03)和 5.93 个月(95%CI:5.66~6.20),差异无统计学意义($P=0.988$;Table 2, Figure 2)。

2.3 不良反应

101 例患者中有 73.3%(74/101)出现不良反应,Ⅲ/Ⅳ度不良反应总发生率为 41.6%(42/101),其中单药组为 20.6%(7/34),双药组为 52.2%(35/67)($P=0.007$),差异有统计学意义(Table 3)。

2.4 多因素分析

二线化疗前 PS 评分 [风险比(hazard ratio,HR)=1.49, $P=0.002$]、二线化疗方案($HR=2.15,P=0.001$)是二线化疗 PFS 的独立影响因素,即 PS 评分为 0~1 分的患者使用双药化疗的 PFS 更能获益。二线化疗前 PS 评分($HR=1.23,P=0.035$)是二线化疗 OS 的独立影响因素,即 PS 评分为 0~1 分的患者预后较好(Table 4)。

Table 2 The short-term response and survival of 101 cases with refractory recurrent SCLC receiving second-line chemotherapy

Response	Single-agent (N=34)	Combination-agent(N=67)	P
ORR	1(2.9%)	5(12.1%)	0.208
DCR	5(14.7%)	40(59.7%)	<0.001
Median PFS(months)	1.23	2.77	0.018
Median OS(months)	5.40	5.93	0.988

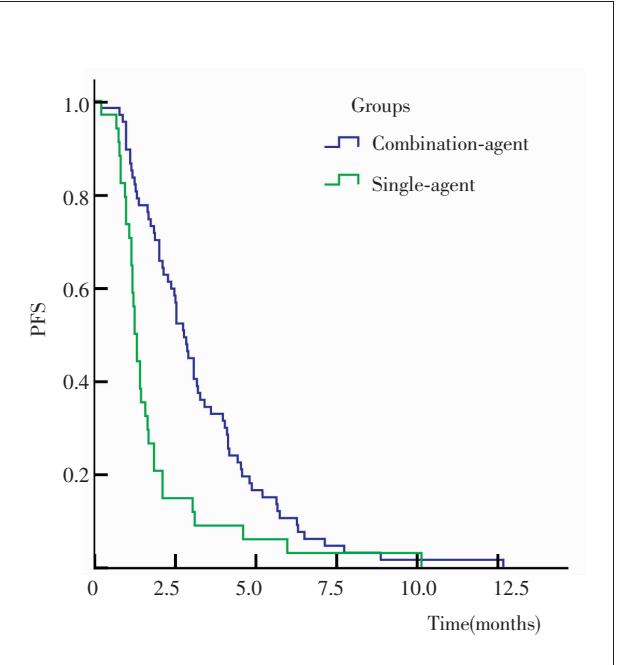


Figure 1 PFS between two groups

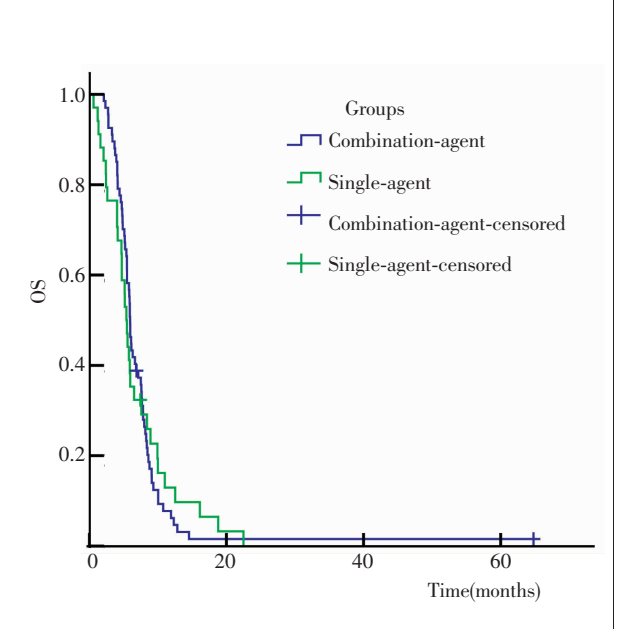


Figure 2 OS between two groups

Table 3 Toxicities of chemotherapy with second-line treatment

Toxicities	Grade I ~ II		Grade III ~ IV	
	Single-agent (N=34)	Combination-agent(N=67)	Single-agent (N=34)	Combination-agent(N=67)
Hematologic toxicity	8	10	3	16
Nausea and vomiting	4	2	2	10
Diarrhea	3	2	2	7
Fatigue	1	2	0	2
Total	16	16	7	35

Table 4 Multivariate COX regression analysis on the factors related to PFS and OS for 101 cases with refractory recurrent SCLC receiving second-line chemotherapy

Variables	PFS			OS		
	HR	P	95%CI	HR	P	95%CI
Age	1.138	0.540	0.852~2.667	1.256	0.284	0.674~1.803
Gender	1.126	0.703	0.602~2.034	1.432	0.251	0.659~2.288
Smoking history	0.822	0.416	0.518~1.334	0.836	0.458	0.547~1.399
Response to first-line chemotherapy (response vs stable disease/progression)	0.844	0.425	0.554~1.277	0.731	0.138	0.489~1.128
Performance status score before second-line chemotherapy(0~1 vs 2)	1.491	0.002	1.151~1.892	1.299	0.035	1.013~1.571
Second-line chemotherapy regimen (single-agent vs combination-agent)	2.147	0.001	1.433~3.590	1.129	0.593	0.698~1.727

3 讨论

目前,SCLC复发的治疗尚无标准的二线治疗方案,仅有美国FDA批准单药拓扑替康作为二线治疗标准方案。Von等^[12]所做的一项临床研究共纳入211例复发的SCLC,比较拓扑替康与CAV方案(环磷酰胺,长春瑞滨,阿霉素)的疗效,结果表明在拓扑替康和CAV组中RR分别为24.3%和18.3%($P=0.285$),PFS分别是3.32个月和3.09个月($P=0.552$),OS分别是6.25个月和6.18个月($P=0.795$),差异均无统计学意义,但拓扑替康组患者的症状得到更好的改善($P<0.044$)。Jotte等^[13]进行的一项Ⅲ期临床研究,比较氨柔比星和拓扑替康单药作为二线治疗方案治疗637例SCLC患者的疗效,结果表明,在氨柔比星和拓扑替康组中RR分别是31%和17%($P=0.0002$),PFS分别为4.1个月和4.0个月($P=0.999$),OS分别为7.5个月和7.8个月($P=0.17$)。研究表明,拓扑替康单药在治疗复发难治性SCLC中的疗效有限(RR为4%~12%,中位生存时间3~5个月)。Kawashima等^[14]进行的一项Ⅱ期临床研究,29例患者接受氨柔比星联合卡铂治疗难治性复发SCLC,结果表明RR为34%,PFS为3.5个月,OS为7.3个

月,但未有Ⅲ期大样本临床研究表明氨柔比星联合铂类的疗效和安全性。所以,难治性复发SCLC的二线治疗方案是热点和难点。本研究比较了单药方案与含铂双药方案作为二线治疗难治性复发的SCLC患者的疗效及安全性。

Garassino等^[15]

回顾了161例复发患者接受不同方案二线化疗的疗效,结果显示含铂联合化疗方案二线与其它二线方案相比RR(34.5% vs 17.5%, $P=0.06$)差异没有统计学意义,但中位PFS为

4.3个月,中位OS为5.8个月,均优于其他化疗方案(包括拓扑替康单药组、含蒽环类联合化疗组及其他联合化疗组)($P=0.03$ 和 $P=0.004$),其中含铂双药治疗难治性SCLC亚组分析结果显示中位OS时间为4.0个月。Song等^[11]研究中,回顾性分析193例接受单药或者含铂双药二线治疗的广泛期SCLC患者,结果显示RR在单药组和双药组分别是9.1%和25.4%($P=0.012$),DCR分别为34.5%和65.2%($P<0.001$),且在难治性SCLC亚组分析中,含铂双药组PFS高于单药组(2.83个月 vs 1.30个月, $P=0.001$),但两者OS差异并无统计学意义。上述结果与本研究结果相似,提示难治性SCLC患者再次接受含铂双药方案可获得较好的疾病缓解率和相对较长的PFS。

本研究结果显示,二线化疗前PS评分($HR=1.49$, $P=0.002$)、二线化疗方案($HR=2.15$, $P=0.001$)是二线化疗PFS的独立影响因素;二线化疗前PS评分是二线化疗OS的独立影响因素($HR=1.23$, $P=0.035$)。Sundstrom等^[16]研究表明,疾病复发时的PS评分($HR=3.171$, $P<0.0001$)是二线化疗预后的相关因素。Kim等^[17]的回顾性研究显示,PS评分为0~1分($HR=3.171$, $P<0.0001$)和一线化疗敏感($HR=$

1.544, $P=0.0024$)是独立的预后因素。Garassino 等^[15]的研究也显示,含铂化疗($HR=0.46$, $P=0.030$)、二线化疗前 PS 评分($HR=1.91$, $P=0.004$)和一线化疗有效($HR=0.39$, $P=0.022$)均是独立的预后因素。上述结果与本研究结果相似。但目前国外还未有前瞻性随机对照研究在难治性复发 SCLC 患者的二线治疗当中比较单药和双药的疗效及预后因素, 本研究表明 PS 评分较好的难治复发 SCLC 患者更应该接受积极的后续治疗。

本研究中, 101 例患者 III/IV 度不良反应总发生率为 41.6% (42/101), 两组之间 III/IV 度不良反应总发生率的差异有统计学意义 ($P=0.007$)。因此, 对于 PS 评分较差、耐受不良的患者, 在选择含铂双药联合化疗时应谨慎。

综上所述, 对于难治性复发 SCLC 患者, 在选择二线化疗方案时, 应根据患者的体力情况及耐受情况进行考虑, 可酌情选择含铂双药化疗方案。鉴于本研究属于回顾性分析, 纳入的化疗方案数较多, 这可能使统计存在一定偏差。所以, 今后对难治性 SCLC 患者的二线治疗可以进行前瞻性随机对照研究来进一步验证。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the united states over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4539-4544.
- [3] Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer[J]. J Nat Compr Canc Netw, 2013, 11(1): 78-98.
- [4] Jänne PA, Freidlin B, Saxman S, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America[J]. Cancer, 2002, 95(7): 1528-1538.
- [5] Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2005, 366(9494): 1385-1396.
- [6] Clark R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects [J]. Oncology, 1998, 12 (5): 647-658, 661-643.
- [7] Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(5): 2090-2096.
- [8] Eckardt J, Von P, Pujol J, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(15): 2086-2092.
- [9] Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(34): 5448-5453.
- [10] Ardizzoni A, Manegold C, Debruyne C, et al. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second-line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(1): 143-150.
- [11] Song Z, Shao L, Lin B, et al. Single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment in extensive-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis [J]. Clin Translat Oncol, 2013, 15(10): 843-848.
- [12] Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(2): 658-667.
- [13] Jotte R, Von Pawel J, Spigel D R, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan (Topo) as second-line treatment for small cell lung cancer (SCLC)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15 Suppl): 7000.
- [14] Kawashima Y, Inoue A, Sugawara S, et al. Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for refractory relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0802[J]. Respir Investig, 2014, 52(3): 190-194.
- [15] Garassino MC, Torri V, Michetti G, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis [J]. Lung Cancer, 2011, 72(3): 378-383.
- [16] Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (ep-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (cev-regimen)[J]. Lung cancer, 2005, 48(2): 251-261.
- [17] 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.