

327例广泛期小细胞肺癌综合治疗的疗效分析

邓垒 张文珏 周宗玫 李景涛 肖泽芬 陈东福 冯勤付 梁军 李晔雄 王绿化
100021, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科(邓垒、周宗玫、肖泽芬、陈东福、冯勤付、梁军、李晔雄、王绿化); 518000, 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院放疗科(张文珏); 100122, 北京市朝阳区三环肿瘤医院放疗科(李景涛)

通信作者: 周宗玫, Email: zhouzongmei2013@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.001

【摘要】目的 比较广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)化疗后加或不加胸部放疗的疗效, 为ES-SCLC患者的综合治疗提供依据。**方法** 回顾性分析2007年至2012年接受化疗±胸部放疗的327例初治ES-SCLC患者资料。其中, 130例(39.8%)患者进行了胸部放疗(化放疗组), 197例(60.2%)接受单纯化疗(单纯化疗组)。化疗方案以EP(依托泊苷+顺铂)、CE(卡铂+依托泊苷)方案为主, 胸部放疗采用调强放射治疗, 放疗剂量为32~67 Gy。采用Kaplan-Meier法计算生存率, Log Rank法进行单因素预后分析, Cox回归模型进行多因素预后分析。**结果** 全组随访率为95.1%。化疗后达完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)者分别占2.5%、76.1%和21.4%。全组中位生存时间为13.7个月, 中位无进展生存时间(PFS)为9.3个月。化放疗组的生存时间和PFS均显著提高, 中位生存时间为20.0个月, 中位PFS为10.8个月, 而单纯化疗组分别为11.4个月和7.7个月。化放疗组的2年、3年、5年总生存率(OS)分别为42.5%、27.8%、18.8%, 而单纯化疗组分别为11.6%、6.6%、3.5%($\chi^2=50.730, P<0.001$)。亚组分析结果显示, 按初诊脑转移状态和化疗疗效(CR+PR、SD)分层, 胸部放疗均能显著提高OS, 但不能延长初诊有脑转移的患者的PFS。胸部放疗能显著降低化放疗组的局部区域复发率至19.2%, 而单纯化疗组为75.6%($\chi^2=100.080, P<0.001$)。**结论** 对于化疗后无进展的ES-SCLC, 胸部放疗可提高局部控制率, 延长患者的总生存时间和PFS。

【关键词】 肺肿瘤; 癌, 小细胞; 放射疗法; 化学疗法; 疗效评价

基金项目: 国家重大研发计划(2016YFC0904600)

Clinical outcomes of 327 patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with chemotherapy combined with or without thoracic radiation therapy Deng Lei, Zhang Wenjue, Zhou Zongmei, Li Jingtao, Xiao Zefen, Chen Dongfu, Feng Qinfu, Liang Jun, Li Yexiong, Wang Lyuhua

Department of Radiation Oncology, National Cancer Center, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China (Deng L, Zhou ZM, Xiao ZF, Chen DF, Feng QF, Liang J, Li YX, Wang LH); Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen Center, Shenzhen 518000, China (Zhang WJ); Department of Radiation Oncology, Beijing Chaoyang District Sanhuan Cancer Hospital, Beijing 100122, China (Li JT)

Corresponding author: Zhou Zongmei, Email: zhouzongmei2013@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the influence of thoracic radiation therapy (TRT) on the survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) after chemotherapy. **Methods** A retrospective review was conducted on patients with ES-SCLC who received chemotherapy±TRT from January 2007 to December 2012. Most patients received initial chemotherapy with carboplatin plus etoposide or chemotherapy with cisplatin plus etoposide. A total of 130 cases of patients (39.8%) underwent

TRT. TRT was performed through intensive modified radiotherapy. The median thoracic radiation dose was 56 Gy(32–67 Gy), with 1.8–2.3 Gy per fractions. The Kaplan-Meier, Log Rank test, and Cox regression were used for survival analysis and identification of prognostic factors. Statistically significant difference was set at $P < 0.05$. **Results** Overall, 327 consecutive patients were enrolled. The follow-up rate was 95.1%. Patients reaching complete response(CR), partial response(PR), and stable disease(SD) after chemotherapy accounted for 2.4%, 76.1%, and 21.4%, respectively. The median follow-up time for survival patients was 69 months. The median overall survival (OS) of the whole group was 13.7 months, and the median progression-free survival(PFS) was 9.3 months. These results showed that TRT significantly improved the OS and PFS of patients. The median OS was 20.0 and 11.4 months in the TRT and non-TRT groups, respectively. Correspondingly, their median PFS was 10.8 and 7.7 months, respectively. The two-, three-, and five-year OS were 42.5%, 27.8%, and 18.8% in the TRT group and 11.6%, 6.6%, and 3.5% in the non-TRT group, respectively($\chi^2=50.730$, $P < 0.001$). Stratified analysis indicated that TRT can increase the OS in all the subgroups when the participants were divided according to different brain metastasis statuses and responses after chemotherapy(CR+PR, SD). However, TRT cannot improve the PFS of patients with brain metastasis. TRT can significantly decrease the locoregional recurrence rate to 19.2% and that of the non-TRT group was approximately 75.6%($\chi^2=100.080$, $P < 0.001$). **Conclusion** TRT can significantly improve the OS and PFS and decrease the locoregional recurrence rate in all patients with ES-SCLC with different brain metastasis statuses and responses after chemotherapy.

[Key words] Lung neoplasms; Carcinoma, small cell; Radiotherapy; Chemotherapy; Curative effect

Fund program: National Key Projects of Research and Development of China (2016YFC0904600)

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占全部肺癌的 13%~20%^[1], 其倍增时间短, 生长迅速且早期易出现血运转移, 恶性程度高, 治疗后易复发和出现远处转移。70%的 SCLC 患者初诊时已处于广泛期(extensive stage, ES)^[2-3], 包括处于 2009 年第 7 版美国癌症联合委员会分期中的 IV 期或是多发肺内转移结节和(或)肿瘤病灶^[4]。ES-SCLC 的标准治疗方法为基于铂类的全身化疗, 治疗后的中位生存时间仅为 8~10 个月, 更大强度的化疗方案并未改善其生存状况^[4-6]。而胸内肿瘤进展是 ES-SCLC 患者死亡的主要原因, 化疗后仍有 75%~90% 的患者胸内有残存病灶, 其中近 90% 的患者胸内病灶在 1 年之内发生进展^[7]。笔者回顾性分析 327 例 ES-SCLC 患者, 对比有无胸部放疗(thoracic radiation therapy, TRT)患者的临床资料, 探讨胸部精确放疗可否提高 ES-SCLC 患者化疗后的疗效。

1 资料与方法

1.1 入组标准

①经细胞学或病理学证实为 SCLC; ②治疗前均有完善的头部 MRI、颈部和腹部 B 超或 CT、胸

部 CT、全身骨扫描分期检查资料, 按照第 7 版美国癌症联合委员会肺癌的分期诊断标准符合 ES-SCLC; ③患者在中国医学科学院肿瘤医院接受首程至少 4 周期的含铂类化疗, 疗效评价无疾病进展[完全缓解(complete response, CR)+部分缓解(partial response, PR)+疾病稳定(stable disease, SD)]; ④ TRT 患者在中国医学科学院肿瘤医院放疗科进行调强放疗。

1.2 排除标准

①其他部位恶性肿瘤病史(既往或同时), 不包括可治愈的非黑色素瘤性皮肤癌和子宫颈原位癌; ②未控的心脏疾病或者近 6 个月内发生过心肌梗死; ③有精神疾病史; ④处于妊娠、哺乳期; ⑤有未控制的糖尿病、高血压; ⑥间质性肺炎或活动期肺纤维化; ⑦活动性感染。

1.3 一般资料

中国医学科学院肿瘤医院 2007 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 ES-SCLC 患者中, 符合入组标准的患者 327 例, 其中失访 16 例, 随访率为 95.1%。所有患者或其家属均于治疗前签署了知情同意书。所有患者中男性 256 例、女性 71 例, 年龄 19~81

岁, 中位年龄 60 岁。初诊时伴脑转移的患者 46 例 (14.1%), 肝脏转移 84 例 (25.7%), 骨转移 90 例 (27.5%), 恶性胸腔积液 95 例 (29.1%), 颈部淋巴结转移 75 例 (22.9%), 肾上腺转移 50 例 (15.3%), 肺内转移 53 例 (16.2%), 腹腔转移 51 例 (15.6%)。根据化疗后是否行胸部调强放疗, 将 327 例入组患者分为化放疗组 (化疗+TRT) 和单纯化疗组, 其中化放疗组 130 例, 单纯化疗组 197 例, 两组患者的一般临床资料见表 1。化放疗组的女性比例稍高 ($\chi^2=4.539, P=0.040$), 吸烟的患者更少 ($\chi^2=5.464, P=0.027$), 初诊时转移器官数 ≥ 3 的患者更少 ($\chi^2=43.480, P<0.001$), 化疗后达 PR 以上疗效的患者比例更高 ($\chi^2=4.651, P=0.038$), 其余一般临床资料差异无统计学意义 ($\chi^2=0.234\sim 3.702, P>0.05$)。

1.4 治疗方法

1.4.1 化疗

患者均先行不少于 4 周期的化疗。化疗采用基于铂类的方案, 以依托泊苷+顺铂 (EP)、卡铂+依托泊苷 (CE) 的治疗方案为主。每 21 d 为 1 个周期, 中位化疗周期数为 5 个周期。化疗开始日期距 TRT 开始日期的中位值为 4.5 个月。

1.4.2 TRT

患者取仰卧位, 面罩或体膜固定身体, CT 扫描范围为颅底至腰 2 椎体水平, 扫描层距 5 mm。采用 Pinnacle TPS 软件 (飞利浦, pinnacle 7.4f, 荷兰) 进行放疗靶区勾画及计划设计。靶区勾画综合化疗前、后影像学资料, 大体肿瘤体积为化疗后影像学可见的原发灶, 转移淋巴结为化疗前影像学可见转移淋巴结。临床靶体积为大体肿瘤体积外扩 5~8 mm 并包括化疗前转移淋巴结的受侵范围。中心型肺癌临床靶体积需包括原发灶放疗前生长部位的支气管。计划靶体积为临床靶体积外扩 5 mm 形成。计划靶体积平均处方剂量为 56 Gy (32~67 Gy), 剂量分割为 1.8~2.3 Gy/次, 1 次/d, 5 次/周。处方剂量至少覆盖 95% 的计划靶体积, 且热点最高剂量限制在处方剂量的 107% 以内, 脊髓最大剂量限制为 ≤ 45 Gy。使用调强放疗技术进行计划设计。射线选择 6 MV X 线, 通过 Pinnacle TPS 软件获得剂量体积直方图等相关物理学参数。

1.4.3 预防性全脑照射

共 35 例患者行预防性全脑照射, 采用全颅左右对穿野的二维常规放疗技术, 处方剂量为 25 Gy

(2.5 Gy/次, 共 10 次)。

1.4.4 脑部转移灶放疗

共 84 例患者进行了脑部转移灶放疗, 采用全颅左右对穿野的二维常规放疗技术, 处方剂量为 30 Gy (3 Gy/次, 共 10 次) 或 37.5 Gy (2.5 Gy/次, 共

表 1 化放疗组和单纯化疗组广泛期小细胞肺癌患者的一般临床资料比较

Table 1 Comparison of the general clinical data between the patients with extensive-stage small cell lung cancer of thoracic radiation therapy and non-thoracic radiation therapy groups

| 临床因素 | 总例数 | 化放疗组 | 单纯化疗组 | χ^2 值 | P 值 |
|-----------|-----|------|-------|------------|--------|
| 性别 | | | | | |
| 男 | 256 | 94 | 162 | 4.539 | 0.040 |
| 女 | 71 | 36 | 35 | | |
| 年龄 (岁) | | | | | |
| <65 | 229 | 93 | 136 | 0.234 | 0.712 |
| ≥ 65 | 98 | 37 | 61 | | |
| KPS 评分 | | | | | |
| <80 | 42 | 11 | 31 | 3.702 | 0.063 |
| ≥ 80 | 285 | 119 | 166 | | |
| 吸烟 | | | | | |
| 否 | 83 | 42 | 41 | 5.464 | 0.027 |
| 是 | 244 | 88 | 156 | | |
| T 分期 | | | | | |
| T1 | 16 | 9 | 7 | 2.794 | 0.593 |
| T2 | 101 | 36 | 65 | | |
| T3 | 85 | 36 | 49 | | |
| T4 | 99 | 39 | 60 | | |
| Tx | 26 | 16 | 10 | | |
| N 分期 | | | | | |
| N0 | 14 | 6 | 8 | 3.163 | 0.367 |
| N1 | 16 | 4 | 12 | | |
| N2 | 128 | 57 | 71 | | |
| N3 | 169 | 63 | 106 | | |
| 初诊时脑转移 | | | | | |
| 无 | 281 | 115 | 166 | 1.142 | 0.331 |
| 有 | 46 | 15 | 31 | | |
| 初诊时转移器官数 | | | | | |
| <3 | 253 | 125 | 128 | 43.480 | <0.001 |
| ≥ 3 | 74 | 5 | 69 | | |
| 化疗周期数 | | | | | |
| ≤ 6 | 306 | 123 | 183 | 0.386 | 0.648 |
| >6 | 21 | 7 | 14 | | |
| 化疗疗效 | | | | | |
| CR+PR | 257 | 110 | 147 | 4.651 | 0.038 |
| SD | 70 | 20 | 50 | | |

注: 表中, KPS: 卡氏功能状态; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定。

15次)。

1.5 疗效及毒性评价标准

近期疗效评价按 RECIST1.1 标准(实体瘤的疗效评价标准 1.1 版本),分为 CR、PR、SD 和疾病进展。对于患者不可测量的病灶(如骨转移、恶性胸腔或心包积液等),疗效评价时一般不作为靶病灶参与评价,仅在提示明确的病灶病情进展时参与疗效评价(如骨转移骨痛明显加重、发生压缩骨折,心包积液或胸腔积液明显增多)。急性不良反应评价根据 CTCAE 3.0 标准(通用不良反应术语标准 3.0 版本),主要记录血液学改变、急性放射性肺炎、急性放射性食管炎等。晚期不良反应评价根据 RTOG(放射肿瘤协作组)晚期放射损伤分级标准评价。

1.6 随访

首程治疗结束后,2年内每2个月检查1次颈部和腹部B超或CT、胸部CT,2年后每3个月检查1次,5年后每1年检查1次。每半年检查1次头部MRI,每1年检查1次全身骨扫描。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料比较采用卡方检验,采用 Log Rank 法进行单因素预后分析, Cox 回归模型进行多因素预后分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间生存率比较采用 Log Rank 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存及预后因素分析结果

截至 2017 年 1 月 31 日,存活患者的中位随访时间为 69 个月(41.1~118.1 个月),全组患者中位生存时间为 13.7 个月。全组患者的 2 年、3 年、5 年总生存率(overall survival, OS)分别为 24.2%、15.6%、9.8%(图 1)。全组患者的中位 PFS 为 9.3 个月(图 2)。

在全组患者中对与 OS 相关的多项临床因素(包括性别、年龄、卡氏功能状态评分、吸烟史、T 分期、N 分期、初诊时脑转移状态、初诊时转移器官数、化疗周期数、化疗疗效、是否脑预防照射、是否 TRT)进行单因素分析,结果显示男性、化疗未达 PR、未行脑预防照射、未行 TRT 是显著影响 OS 的不良预后因素(表 2)。

多因素分析结果显示化疗周期数、化疗疗效、

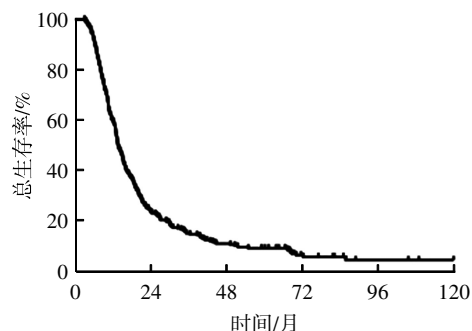


图 1 327 例广泛期小细胞肺癌患者综合治疗后的总生存率曲线

Fig.1 Overall survival curve of 327 patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with chemotherapy combined with or without thoracic radiation therapy

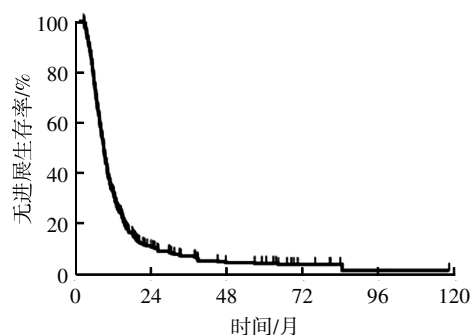


图 2 327 例广泛期小细胞肺癌患者综合治疗后的无进展生存率曲线

Fig.2 Progression-free survival curve of 327 patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with chemotherapy combined with or without thoracic radiation therapy

脑预防照射及 TRT 是与 OS 相关的独立预后因素(表 3)。

2.2 TRT 对生存的影响

化放疗组的中位生存时间以及 2 年、3 年、5 年 OS 分别为 20.0 个月、42.5%、27.8%、18.8%,单纯化疗组分别为 11.4 个月、11.6%、6.6%、3.5%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=50.730$, $P < 0.001$);化放疗组的中位 PFS 为 10.8 个月,单纯化疗组为 7.7 个月,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=27.530$, $P < 0.001$)。化放疗组的 OS 和 PFS 均显著高于单纯化疗组(图 3、图 4)。

2.3 不同化疗疗效患者的生存结果

化疗后疗效评价为 CR+PR 的患者中,化放疗组的中位生存时间和中位 PFS 显著高于单纯化疗组,分别为 20.2 个月 vs. 12.7 个月($\chi^2=34.280$, $P < 0.001$)和 11.2 个月 vs. 9.1 个月($\chi^2=12.590$, $P < 0.001$),差异有统计学意义;化疗后疗效评价为 SD 的患者

表 2 327 例化疗后无进展的广泛期小细胞肺癌患者单因素预后分析结果

Table 2 Univariate analysis for overall survival of 327 extensive-stage small cell lung cancer patients reaching complete response+partial response+stable disease after chemotherapy

| 临床因素 | 例数 | 中位生存时间/月 | 5年 OS/% | χ^2 值 | P 值 |
|----------|-----|----------|---------|------------|--------|
| 性别 | | | | | |
| 男 | 256 | 13.3 | 7.5 | 4.410 | 0.036 |
| 女 | 71 | 18.0 | 18.1 | | |
| 年龄(岁) | | | | | |
| <65 | 229 | 14.2 | 11.2 | 1.510 | 0.219 |
| ≥65 | 98 | 13.3 | 6.5 | | |
| KPS 评分 | | | | | |
| <80 | 42 | 12.7 | 4.9 | 3.363 | 0.067 |
| ≥80 | 285 | 13.8 | 10.5 | | |
| 吸烟 | | | | | |
| 否 | 83 | 14.3 | 14.9 | 1.003 | 0.316 |
| 是 | 244 | 13.4 | 7.8 | | |
| T 分期 | | | | | |
| T1 | 16 | 12.7 | 12.5 | 3.550 | 0.470 |
| T2 | 101 | 14.2 | 7.6 | | |
| T3 | 85 | 14.1 | 14.1 | | |
| T4 | 99 | 13.7 | 10.8 | | |
| Tx | 26 | 10.9 | 0.0 | | |
| N 分期 | | | | | |
| N0 | 14 | 13.1 | 22.6 | 2.140 | 0.543 |
| N1 | 16 | 16.0 | 18.8 | | |
| N2 | 128 | 13.5 | 9.9 | | |
| N3 | 169 | 13.5 | 8.3 | | |
| 初诊时脑转移 | | | | | |
| 无 | 281 | 13.7 | 10.2 | 0.667 | 0.414 |
| 有 | 46 | 14.2 | 7.3 | | |
| 初诊时转移器官数 | | | | | |
| <3 | 253 | 14.1 | 11.2 | 3.520 | 0.061 |
| ≥3 | 74 | 11.7 | 4.9 | | |
| 化疗周期数 | | | | | |
| ≤6 | 306 | 13.5 | 9.5 | 1.806 | 0.179 |
| >6 | 21 | 22.4 | 14.3 | | |
| 化疗疗效 | | | | | |
| CR+PR | 257 | 15.0 | 12.1 | 18.490 | <0.001 |
| SD | 70 | 10.5 | 1.5 | | |
| 脑预防照射 | | | | | |
| 是 | 35 | 32.5 | 35.6 | 28.990 | <0.001 |
| 否 | 292 | 13.1 | 6.5 | | |
| 胸部放疗 | | | | | |
| 是 | 130 | 20.0 | 3.5 | 50.060 | <0.001 |
| 否 | 197 | 11.4 | 18.8 | | |

注：表中，OS：总生存率；KPS：卡氏功能状态；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定。

表 3 327 例化疗后无进展的广泛期小细胞肺癌患者 Cox 模型多因素预后分析结果

Table 3 Multivariate analysis for overall survival of 327 patients with extensive-stage small cell lung cancer reaching complete response+partial response+stable disease after chemotherapy

| 影响因素 | 偏回归系数 | 偏回归系数标准误 | Wald | P 值 | OR 值 | OR 值 95% CI |
|----------|--------|----------|--------|-------|-------|-------------|
| 性别 | -0.301 | 0.207 | 2.122 | 0.145 | 0.740 | 0.494~1.110 |
| 年龄 | 0.038 | 0.134 | 0.081 | 0.776 | 1.039 | 0.799~1.351 |
| KPS 评分 | -0.081 | 0.176 | 0.210 | 0.647 | 0.923 | 0.654~1.302 |
| 吸烟 | -0.299 | 0.192 | 2.425 | 0.119 | 0.742 | 0.509~1.080 |
| T 分期 | -0.006 | 0.059 | 0.011 | 0.916 | 0.994 | 0.885~1.116 |
| N 分期 | 0.140 | 0.083 | 2.856 | 0.091 | 1.150 | 0.978~1.352 |
| 初诊时脑转移 | 0.112 | 0.183 | 0.377 | 0.539 | 1.119 | 0.782~1.602 |
| 初诊时转移器官数 | -0.250 | 0.160 | 2.448 | 0.118 | 0.779 | 0.569~1.065 |
| 化疗周期数 | -0.469 | 0.235 | 3.970 | 0.046 | 0.626 | 0.394~0.992 |
| 化疗疗效 | 0.674 | 0.151 | 20.019 | 0.000 | 1.963 | 1.461~2.637 |
| 脑预防照射 | -0.723 | 0.241 | 9.033 | 0.003 | 0.485 | 0.303~0.778 |
| 胸部放疗 | -0.725 | 0.147 | 24.281 | 0.000 | 0.484 | 0.363~0.646 |

注：表中，KPS：卡氏功能状态。

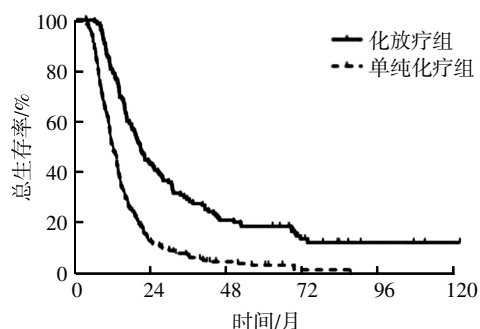


图 3 化放疗组和单纯化疗组广泛期小细胞肺癌患者的总生存率曲线

Fig.3 Overall survival curve for the thoracic radiation therapy and non-thoracic radiation therapy groups of patients with extensive-stage small cell lung cancer

中，化放疗组和单纯化疗组的中位生存时间和中位 PFS 分别为 17.6 个月 vs. 8.7 个月 ($\chi^2=15.910$, $P<0.001$)和 9.3 个月 vs. 5.7 个月 ($\chi^2=10.590$, $P=0.001$)，差异有统计学意义。

2.4 初诊脑转移患者的生存结果

初诊时即出现脑转移的患者有 46 例 (14.1%)，与初诊无脑转移患者相比，2 年、3 年、5 年 OS 分别为：21.8% vs. 24.6%、12.1% vs. 16.1%、7.3% vs. 10.2%，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.279$, $P=0.597$)；PFS 分别为：9.9% vs. 11.7%、4.9% vs. 8.3%、2.5%

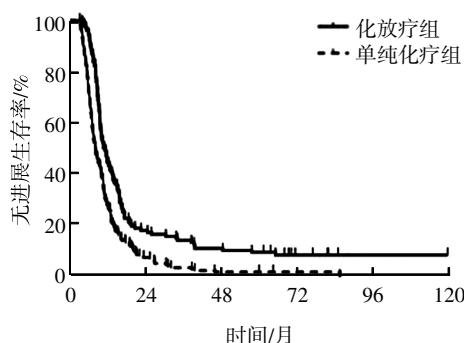


图4 化放疗组和单纯化疗组广泛期小细胞肺癌患者的无进展生存率曲线

Fig.4 Progression-free survival curve for the thoracic radiation therapy and non-thoracic radiation therapy groups of extensive-stage small cell lung cancer

vs. 5.3%, 差异无统计学意义($\chi^2=0.408$, $P=0.523$)。

无论初诊是否有脑转移,化疗后行 TRT 均能显著提高生存率。无脑转移患者在化放疗组的中位生存时间为 20.1 个月,明显高于单纯化疗组患者(11.2 个月),差异有统计学意义($\chi^2=42.560$, $P<0.001$);有脑转移患者在化放疗组的中位生存时间为 20.0 个月,明显高于单纯化疗组患者(11.5 个月),差异有统计学意义($\chi^2=6.510$, $P=0.011$)。

无脑转移的患者中,化疗后行 TRT 能显著提高中位 PFS(11.1 个月 vs. 7.9 个月, $\chi^2=21.120$, $P<0.001$);但有脑转移患者行 TRT 不能显著提高中位 PFS(9.5 个月 vs. 7.0 个月, $\chi^2=0.567$, $P=0.451$)。

2.5 失败模式

全组患者中疾病进展 275 例(84.1%),其中局部区域进展、远处进展、局部区域和远处同时进展分别为 159 例(48.6%)、101 例(30.9%)和 15 例(4.6%),包括化放疗组的 22 例(16.9%)、66 例(50.8%)和 3 例(2.3%)以及单纯化疗组的 137 例(69.5%)、35 例(17.8%)和 12 例(6.1%)。化放疗组的局部区域复发率为 19.2%,而单纯化疗组患者的局部区域复发率为 75.6%,TRT 大大降低了局部区域复发率,两者间差异有统计学意义($\chi^2=100.080$, $P=0.001$)。

2.6 不良反应

化放疗组在放疗后有 46 例患者出现 3 级以上血液学毒性,发生率为 35.4%(46/130);单纯化疗组有 63 例患者出现 3 级以上血液学毒性,发生率为 31.9%(63/197),两组间差异无统计学意义($\chi^2=0.409$, $P=0.550$)。放疗的加入并未明显增加化疗

后的血液学毒性。放疗相关不良反应主要表现为放射性肺炎和放射性食管炎,化放疗组 ≥ 2 级的放射性肺炎和放射性食管炎的发生率分别为 28.5%(37/130)和 12.3%(16/130)。

3 讨论

SCLC 对放疗非常敏感,对于局限期 SCLC, TRT 已作为标准治疗方法,其与化疗联合应用可明显提高胸内病灶的控制率并改善总生存状况^[8]。对于 ES-SCLC,放疗以往主要用于姑息治疗,如骨转移的止痛治疗、上腔静脉综合症的急症治疗、脑转移的放疗等,在缓解局部症状和提高患者生活质量方面起到了重要作用。本研究回顾性多因素分析结果显示,化疗周期数、化疗疗效、脑预防照射及 TRT 是与 ES-SCLC 患者生存相关的独立预后因素,提示放疗的作用不仅局限于姑息减症,针对原发灶的放疗还会带来生存获益。此外,多项研究中探索了化疗后行 TRT 是否可提高 ES-SCLC 的疗效、改善预后,但结果存在争议^[9-12]。

1999 年,Jeremic 等^[9]开展的一项单中心的临床试验入组 210 例经依托泊苷+顺铂(EP)方案化疗有效的 ES-SCLC 患者,随机分为同步放化疗组和单纯化疗组,TRT 采用超分割方式,54 Gy/36 次[BED(生物等效剂量)=52.2 Gy]。该结果显示同步放化疗组患者的中位生存时间较单纯化疗组患者延长了 6 个月(17 个月 vs. 11 个月),5 年 OS 提高了 5.4%(9.1% vs. 3.7%),差异有统计学意义($P=0.041$)。2011 年,Zhu 等^[10]报道了 119 例化疗有效接受 TRT 的 ES-SCLC 患者,放疗方案为常规分割(总剂量 40~60 Gy,单次剂量 1.8~2.0 Gy),治疗后患者中位生存期达 13 个月,2 年和 5 年 OS 可达 26.1%和 6.5%,多因素分析结果显示 TRT 是长期生存的独立预后因素($P=0.005$)。

2009 年一项国际多中心 III 期随机对照研究——CREST(Chest Radiotherapy Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Trial)研究入组化疗有效的 ES-SCLC 患者,接受 25 Gy 预防性全脑照射后随机分为 TRT 组和对照组,TRT 放疗方案为 30 Gy/10 次(BED=34.05 Gy),最终 498 例患者入组,495 例可供分析,TRT 组的 2 年 OS 显著高于对照组(13% vs. 3%, $P=0.004$)^[13]。这项随机对照试验仍有局限性,研究中并未详述两组患者化疗前后转移灶的情况,而有

研究结果显示不同转移灶个数及部位是 ES-SCLC 患者生存的独立预后因子^[4], 很可能因为临床特点不均衡而导致两组结果发生偏倚, 并且研究中的放疗剂量偏低, TRT 后仍有超过 40% 的患者出现胸部肿瘤复发, 单纯胸部复发率为 20%。2016 年, 张文珏等^[5]发表的回顾性研究结果显示, TRT 剂量是 ES-SCLC 患者生存的独立预后因素, 常规 2 Gy 分次放射等效生物剂量达 54 Gy 可改善 OS (HR=1.615, 95%CI 为 1.016~2.567; $P=0.043$), 并有改善 PFS 的趋势 (HR=1.49, 95%CI 为 0.965~2.299, $P=0.072$), 全组患者中仅有 11 例 TRT 的 2 Gy 分次放射等效生物剂量未达 50 Gy, 并且所采用的放疗技术均为调强放疗, 较之前研究中的常规放疗更能提高靶区的照射剂量, 其 1 年、2 年 OS 分别为 72.3%、38.3%, 显著高于 CREST 研究结果。

笔者回顾性分析了化疗后无进展的 ES-SCLC 患者是否行 TRT 的疗效。长期随访结果显示化放疗组的 2 年、3 年、5 年 OS 分别为 42.5%、27.8%、18.8%, 明显高于同期单纯化疗组的 11.6%、6.6%、3.5%, TRT 组所取得的生存获益考虑与 TRT 后局部控制的大幅度提高关系密切。Zhu 等^[1]报道的化疗组胸内复发率为 29.6% (21/89), 化疗组胸内复发率为 64.1% (42/65), 两组间差异有统计学意义 ($P=0.000$)。本研究中化放疗组局部区域复发率能显著降低至 19.2%, 而单纯化疗组则高达 75.6% ($P=0.001$)。此外, 无论是化放疗综合治疗还是单纯化疗的中位生存时间均高于既往文献报道的 10 个月左右的生存期, 其中, 化放疗组的 2 年 OS 高于 Zhu 等^[1]、CREST 研究^[3]以及张文珏等^[5]报道的 26.1%、13% 和 38.3%, 5 年 OS 高于 Zhu 等^[1]报道的 6.5%, 另外, 本研究中化放疗组的 PFS 也有明显提高。原因考虑与以下因素有关: 一方面, 本研究中仅包括了化疗后 CR+PR+SD 的患者, 未纳入疾病进展的患者; 另一方面, 本研究中的放疗平均剂量为 56 Gy (1.8~2.3 Gy/次), 高于既往文献报道中给予的 30~45 Gy、分 10~15 次或 50 Gy/25 次的剂量分割^[9-11]。与既往研究一致的是, 本研究结果显示 TRT 能降低 ES-SCLC 局部失败的发生率, 延长患者的总生存时间和 PFS。但由于回顾性资料的局限性, 两组基线因素不完全平衡, 化放疗组的女性比例稍高, 吸烟患者更少, 初诊时转移器官数 ≥ 3 的患者更少, 化疗后疗效达 PR 以上的患者比例

更高, 这些因素有可能干扰两组间的生存差异, 需进一步的随机研究予以验证。

初诊时即发现脑转移的 ES-SCLC 患者, 脑部病灶进展迅速且生存率低, 这部分患者可否从 TRT 中获益仍存在争议。此外, 既往研究结果显示对于 ES-SCLC, 化疗后疗效达 CR 或 PR 的患者能从 TRT 中获益^[9,16], 但仍有部分患者化疗后疗效为 SD, 这部分患者行 TRT 可否获益缺少前瞻性证据。本研究按初诊时是否有脑转移和化疗后疗效 (CR+PR、SD) 进行分层分析, 结果显示 TRT 的加入均能提高各亚组的 OS, 但不能提高初诊时有脑转移患者的 PFS, 对化疗后行 TRT 可获益人群的选择有一定的提示作用。

综上所述, 对于化疗后无进展的 ES-SCLC 患者, TRT 可提高局部控制率, 延长患者的总生存时间和 PFS, 并且未明显增加化疗相关的血液学毒性, 但初诊时有脑转移患者的 PFS 无明显获益。因本研究为回顾性研究, 尚需扩大样本量的前瞻性随机研究进一步证实。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 邓垒负责资料的整理、统计分析和论文撰写; 张文珏、李景涛负责资料的整理; 周宗政负责研究命题的提出、设计和论文的最终修订; 肖泽芬、陈东福、冯勤付、梁军、李晔雄、王绿化负责提供病例资料和分析方法、修订论文。

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
- [2] van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer[J]. *Lancet*, 2011, 378(9804): 1741-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60165-7.
- [3] Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thoracic Oncol*, 2009, 4(9): 1049-1059. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181b27799.
- [4] Karve SJ, Price GL, Davis KL, et al. Comparison of demographics, treatment patterns, health care utilization, and costs among elderly patients with extensive-stage small cell and metastatic non-small cell lung cancers[J/OL]. *BMC Health Serv Res*, 2014, 14: 555 [2017-12-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/>

25392276. DOI: 10.1186/s12913-014-0555-8.
- [5] Fiegl M, Pircher A, Waldthaler C, et al. Small steps of improvement in small-cell lung cancer(SCLC) within two decades: a comprehensive analysis of 484 patients[J]. Lung Cancer, 2014, 84(2): 168-174. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.02.005.
- [6] Kalemkerian GP. Running in place: the 20th anniversary of the NCCN small cell lung cancer guidelines panel[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(6): 704-706. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0084.
- [7] Eckert F, Müller AC. SCLC extensive disease—treatment guidance by extent or/and biology of response? [J/OL]. Radiat Oncol, 2008, 3: 33[2017-12-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18831728>. DOI: 10.1186/1748-717X-3-33.
- [8] 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.5303.
- [9] Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(7): 2092-2099. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.7.2092.
- [10] Giuliani ME, Atallah S, Sun A, et al. Clinical outcomes of extensive stage small cell lung carcinoma patients treated with consolidative thoracic radiotherapy[J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(6): 375-379. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.03.028.
- [11] Zhu H, Zhou Z, Wang Y, et al. Thoracic radiation therapy improves the overall survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer with distant metastasis[J]. Cancer, 2011, 117(23): 5423-5431. DOI: 10.1002/encr.26206.
- [12] Gore EM, Hu C, Sun AY, et al. Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation and consolidative extracranial irradiation for extensive-disease small cell lung cancer (ED SCLC): NRG oncology RTOG 0937[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(10): 1561-1570. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.06.015.
- [13] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9962): 36-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61085-0.
- [14] Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebø U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up[J]. Lung Cancer, 2003, 39(3): 303-313. DOI: 10.1016/S0169-5002(02)00508-1.
- [15] 张文珏, 周宗玫, 陈东福, 等. 广泛期 SCLC 化疗后 IMRT 的疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(1): 14-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.01.004.
Zhang WJ, Zhou ZM, Chen DF, et al. Clinical outcomes of extensive stage small cell lung cancer patients treated with intensive modified radiotherapy[J]. Chin J Radiat Oncol, 2016, 25(1): 14-17.
- [16] Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2012, 102(2): 234-238. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.08.042.

(收稿日期: 2017-12-04)

·读者·作者·编者·

“单光子显像在临床中的应用”重点号约稿函

单光子显像是核医学的基础工作,应用范围广可以深入到医学各个领域。目前,我国已开展核医学的医院有 891 家,其中有 642 家开展了单光子显像,拥有单光子设备 766 台,但与欧美等发达国家相比还有很大的差距。为了促进单光子显像在临床核医学应用中的重要作用,给从事此领域的工作者搭建更高的交流平台,本刊拟在 2018 年第 3 期出版“单光子显像在临床中的应用”重点号。

征稿范围:单光子显像在临床中应用的论著,包括:骨骼显像、心肌灌注显像、甲状腺显像、肾动态显像、局部脑血流断层显像、肺灌注显像与肺通气显像、肠道出血显像等。

投稿须知:(1)来稿请使用 word 排版,并注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、电子信箱、联系电话等。(2)所投稿件请保证文章版权的独立性,无抄袭、署名排序无争议、文责自负,请勿一稿多投!(3)来稿请注明“单光子显像”。(4)其他具体须知可登陆本刊网站的“稿约”查看。

投稿截止日期:2018 年 3 月 1 日

投稿网站: <http://www.ijrmnm.com>; <http://gjfsyxhyzz.paperopen.com>

咨询电话:022-87890607、87890238,联系邮箱: gjfh2006@sina.com

编辑部地址:天津市南开区白堤路 238 号,300192

本刊编辑部