

分析新辅助化疗对于局限性小细胞肺癌治疗的价值



邵为朋, 黄靖静, 冯洪响, 邵学琪, 王晓伟, 张真榕, 刘德若

北京大学中日友好临床医学院 中日友好医院 胸外科 (北京 100029)

【摘要】 目的 研究新辅助化疗在局限性小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者中治疗的效果。方法 回顾性分析 2007 年 5 月至 2016 年 8 月中日友好医院胸外科行手术治疗的局限性 SCLC 患者的临床资料, 比较直接手术组与新辅助化疗组的生存差异。结果 共 55 例局限性 SCLC 患者, 中位生存期 27 个月, 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 89.1%、45.0%、33.8%。单因素分析: 治疗方式 (新辅助化疗和直接手术) 和临床 N 分期对预后具有明显统计学意义 ($P < 0.05$)。Cox 比例风险回归模型进行多因素生存分析: 临床 N 分期是预后的独立影响因素。结论 临床 I 和 II 期患者推荐手术治疗, 手术后继续后续的多学科治疗; 临床 III 期推荐先行新辅助治疗, 根据对化疗药物反应决定下一步治疗方案; 淋巴结转移对生存期有显著的影响; 精确的临床分期对治疗至关重要。

【关键词】 小细胞肺癌; 手术; 新辅助化疗

Significance of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of limited small cell lung cancer

SHAO Weipeng, HUANG Jingjing, FENG Hongxiang, SHAO Xueqi, WANG Xiaowei, ZHANG Zhenrong, LIU Deruo

Department of Thoracic Surgery, Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029, P.R.China

Corresponding author: LIU Deruo, Email: deruoliu@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the significance of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of limited stage small cell lung cancer. **Methods** We enrolled 55 LD-SCLC patients who underwent surgery in Department of Thoracic Surgery, China-Japan Friendship Hospital from May 2007 to August 2016. All patients underwent clinical staging before treatment. The comparison of long term survival rates was made between preoperative neoadjuvant chemotherapy group and direct surgery group. **Results** Among 55 patients, Median survival time was 27 months, The 1-, 3-, 5-year survival rate were 89.1%, 45.0%, 33.8% respectively. Treatment methods and clinical N stage were significantly different in prognosis ($P < 0.05$). The results of Cox proportional hazards regression model showed that clinical N stage was prognostic factor of LD-SCLC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with clinical stage I and II SCLC were better to receive direct surgery. For patients with clinical stage III, it was recommended to reach PR/CR with neoadjuvant chemotherapy before surgery. The status of lymph node metastasis was closely related to survival, thus indentifying the accurate clinical stage is crucial before treatment.

【Key words】 Small cell lung cancer; surgery; neoadjuvant chemotherapy

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤, 全国肿瘤登记中心 (National Cancer Registration Center NCCR) 2016 年发布的数据显示, 肺癌在我国男性患者中占据榜首, 女性患者在乳腺癌之后^[1]。按照病理类型

分类, 主要包括非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), SCLC 占新发肺癌的 10% ~ 15%^[2], 病理类型不同使 SCLC 具有与 NSCLC 不同的生物学特点, 如生长快、恶性程度高, 且易发生纵隔淋巴结及远处转移, 治疗方式也与 NSCLC 不同, 而

且超过 90% 的患者中有严重吸烟史^[2-3]。包括手术、化疗、放疗等方式对 SCLC 的效果均不甚理想,目前针对局限期 SCLC 的治疗主要是包含手术的综合治疗,但 SCLC 是否适合新辅助化疗? 术前新辅助化疗是否使患者的生存获益? 本研究主要探索术前新辅助化疗对局限期小细胞肺癌 (limited disease small cell lung cancer, LD-SCLC) 治疗的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2007 年 5 月至 2016 年 8 月中日友好医院胸外科行胸腔镜或者开胸手术治疗的 LD-SCLC 患者,术后病理(细胞学和组织学)证实为 SCLC,术前通过痰脱落细胞学检查、纤维支气管镜检查、CT 引导下经皮肺穿刺活检术明确病理类型。

1.2 临床分期

按美国退伍军人肺癌协会 (Veterans Administration Lung Study Group VALG) 分期标准,分为局限期 (limited disease LD) 与广泛期 (extensive disease ED),在 VALG 基础上对局限期 SCLC 患者进行 TNM 分期。对于所有患者根据胸部 CT、增强 CT、气管镜、头颅 MRI 或者 CT、骨扫描和腹部 CT 或者超声进行临床分期,部分患者采用 PET-CT,纵隔淋巴结以淋巴结短径直径 >10 mm 为阳性,部分患者行经气管超声内镜引导针吸活检术 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 等其他检查措施。

1.3 治疗方式

新辅助化疗组:先给予 1~2 个疗程的术前新辅助化疗,化疗方案主要以铂类药物的双药联合,化疗结束 2 周后复查白细胞、血小板、肝肾功能正常后结合患者身体状况进行手术,术后 1 个月继续给予 4 周期的辅助化疗并联合放疗;直接手术组:在手术切除后给予 6 个疗程的辅助化疗并联合放疗。手术方式均采用解剖性肺切除+系统性淋巴结清扫,切除程度证实为 R0 切除。

1.4 随访方式

采用门诊随访、病案查询、电话随访及家属告知的方式进行病例资料的收集与整理,截止时间为 2017 年 10 月 31 日,以患者死亡或截至随访时间为终点。患者生存期定义为从病理确诊或手术日开始至患者死亡的时间,对失访患者的随访时间按截尾数据处理,以月为计量单位。

1.5 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析,采用

Kaplan-Meier 方法描绘生存曲线,采用 Log-rank 检验进行生存率比较,采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

截止到 2017 年 10 月 31 日 5 例失访,随访率 91.5%。共有 55 例 LD-SCLC 患者,中位生存期 27 个月,1 年、3 年、5 年总生存率分比为 89.1%、45.0%、33.8%,总生存曲线见图 1。

2.1 一般临床因素与生存期关系

直接手术组与新辅助化疗组中的平均出血量分别为 292.7 ml 和 294.3 ml,中位出血量均为 200 ml;平均手术时间分别为 243.7 min 和 251.3 min,中位手术时间均为 240 min。接受 EBUS-TBNA 检查的患者有 16 (29.1%) 例,接受 PET-CT 检查的患者有 18 例 (32.7%)。对患者性别、位置、手术方式、年龄 (以 60 岁分为 2 组)、吸烟指数 (以 400 分为 2 组)、临床分期、病理类型、T 分期、N 分期、治疗方式进行统计学检验,各组间基线特征一致,术后发生并发症的有 7 例,包括肺漏气 (>2 周) 2 例 (直接手术组与新辅助化疗组各一例)、引流量较多带管时间较长 (>10 d) 3 例 (直接手术组 1 例、新辅助化疗组 2 例)、心律失常 2 例 (新辅助化疗组 2 例),经过相应治疗均好转出院,围术期无死亡患者。对全组患者性别、年龄、肿瘤位置、手术方式、吸烟指数、第八版临床 TNM 分期、治疗方式、病理类型、T 分期、临床 N 分期与预后的关系进行单因素分析 (表 1),结果显示:治疗方式 (新辅助化疗和手术) 与临床 N 分期对预后具有明显统计学意义 ($P < 0.05$),与 LD-SCLC 的生存期相关;性别、年龄、肿瘤位置、手术方式、吸烟指数、临床 TNM 分期、病理类型、T 分期与患者的生存期无明显相关

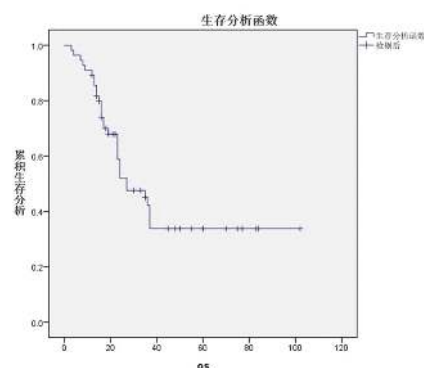


图 1 55 例 SCLC 患者生存曲线图

表 1 LD-SCLC 的一般临床因素与生存期

项目	例数 (例)	中位生存期 (月)	生存率 (%)			χ^2 值	P 值	
			1 年	3 年	5 年			
性别	男	42	24	88.1	36.8	33.1	0.106	0.744
	女	13	37	92.3	61.5	36.9		
年龄	≥60 岁	22	27	90.9	40.3	24.2	0.303	0.582
	<60 岁	33	27	87.9	44.1	39.7		
位置	左肺	25	24	80.0	42.4	24.2	0.697	0.404
	右肺	30	27	96.7	47.5	42.2		
手术方式	肺叶	50	27	88.0	42.5	34.0	0.154	0.695
	全肺	5	24	100.0	33.3	33.3		
吸烟指数	≥400 年支	34	27	88.2	41.8	33.4	0.003	0.958
	<400 年支	21	36	90.5	42.7	34.2		
cTNM	I 级	21	35	100.0	43.1	36.9	2.244	0.326
	II 级	8	27	750.0	50.0	50.0		
	III 级	26	23	84.6	40.1	24.0		
病理类型	单纯性	48	27	89.6	41.4	33.1	0.116	0.733
	混合型	7	-	85.7	68.6	68.6		
T 分期	T1 ~ T2	48	27	89.6	41.3	32.5	0.156	0.693
	T3 ~ T4	7	-	85.7	51.4	51.4		
cN	N0	24	37	91.7	55.4	49.3	9.233	0.010
	N1	9	-	100.0	51.9	51.9		
	N2	22	19	81.8	23.2	11.6		
治疗方式	直接手术	31	37	90.3	54.7	45.6	6.468	0.011
	新辅助	24	19	87.5	27.1	18.0		

性。直接手术组中总的 1 年、3 年、5 年生存率 90.3%、54.7%、45.6%；新辅助化疗组中总的 1 年、3 年、5 年生存率 87.5%、27.1%、18.0%，中位生存期分别为 37 个月和 19 个月。

2.2 对术前临床淋巴结转移进行亚组分析

分别将临床 N0、N1、N2 淋巴结转移患者称作 N0、N1、N2 组，N0 组直接手术组 17 例，1、3、5 年总生存率分别为 94.1%、63.7%、55.7%，新辅助化疗组 7 例，中位生存期 23 个月，1、3、5 年总生存率分别为 85.7%、35.7%、0.7% ($\chi^2=2.708$, $P=0.100$)；N1 组直接手术组 6 例，中位生存期 27 个月，1、3、5 年总生存率分别为 100%、50.0%、50.0%，新辅助化疗组 3 例，1、3、5 年总生存率分别为 100%、66.7%、66.7% ($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)；N2 组直接手术组 8 例，中位生存期 23 个月，1、3、5 年总生存率分别为 75.0%、37.5%、18.8%，新辅助化疗组 14 例，中位生存期 17 个月，1、3、5 年总生存率分别为 85.7%、

16.7%、8.30% ($\chi^2=0.250$, $P=0.617$)，生存曲线图见图 2。

2.3 临床 TNM 分期进行分析

对于临床 I 期的患者中直接手术组 15 例，1、3、5 年总生存率分别为 100%、59.1%、50.6%，新辅助化疗组 6 例，中位生存期 17 个月，1、3、5 年总生存率分别为 100%、50.0%、50.0% ($\chi^2=7.664$, $P=0.006$)，临床 II 期的患者中直接手术的 7 例，1、3、5 年总生存率分别为 85.7%、57.1%、57.1%，接受新辅助化疗的 1 例，生存期 9 个月 ($\chi^2=2.312$, $P=0.128$)；临床 III 期的患者中直接手术的 9 例，中位生存期 23 个月，1、3、5 年总生存率分别为 77.8%、46.7%、3.3%，接受新辅助化疗的 17 例，中位生存期 23 个月，1、3、5 年总生存率分别为 88.2%、36.4%、24.3% ($\chi^2=0.086$, $P=0.77$)，生存曲线见图 3。

2.4 分析新辅助化疗对肿瘤的反应

疾病进展未接受手术治疗，未纳入研究中。24

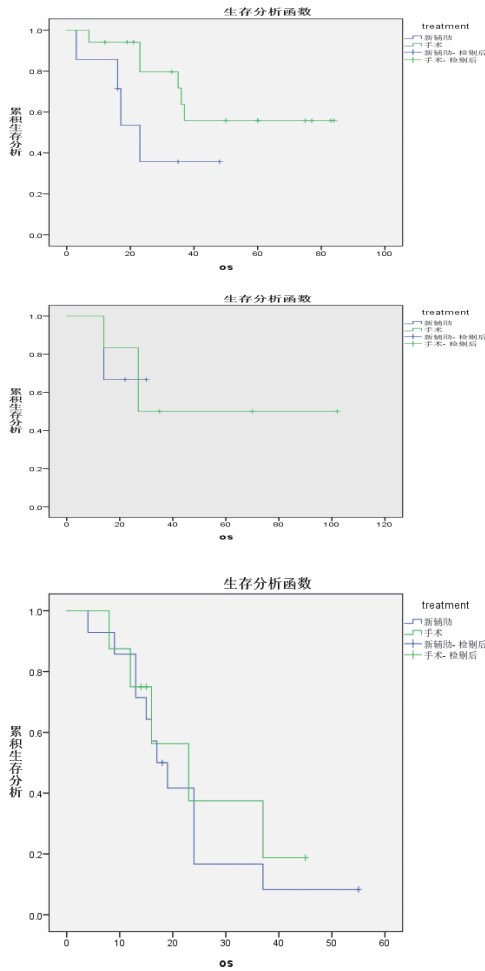


图 2 术前淋巴结状态与生存期
a: N0期; b: N1期; c: N2期

例接受新辅助化疗的患者中达到 CR+PR10 例, SD+PD14 例, 中位生存期分别为 37 个月和 15 个月, 1、3、5 年总生存率分别为 100.0%、55.6%、37.0% 和 78.6%、0.0%、0.0% ($\chi^2=17.929, P=0.000$), 生存曲线见图 4。

比较临床 III 期的 SCLC 患者直接手术与新辅助化疗后 CR+PR 组的生存差异, 直接手术的有 9 例, 新辅助化疗后达到 CR+PR 的有 7 例, 中位生存期分别为 23 个月和 37 个月, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.524, P=0.217$), 生存曲线见图 5a; 比较临床 III 期的 SCLC 患者直接手术与新辅助化疗后 SD+PD 组的生存差异, SD+PD 的 10 例, 中位生存期分别为 23 个月和 15 个月, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.330, P=0.068$), 生存曲线见图 5b。

2.5 Cox 比例风险回归模型进行多因素生存分析

对单因素分析有意义的治疗方式(新辅助化疗和手术)、临床 N 分期、术后病理 N 分期进行多因素分析, 结果只有临床 N 分期 ($P=0.008$) 是预后的

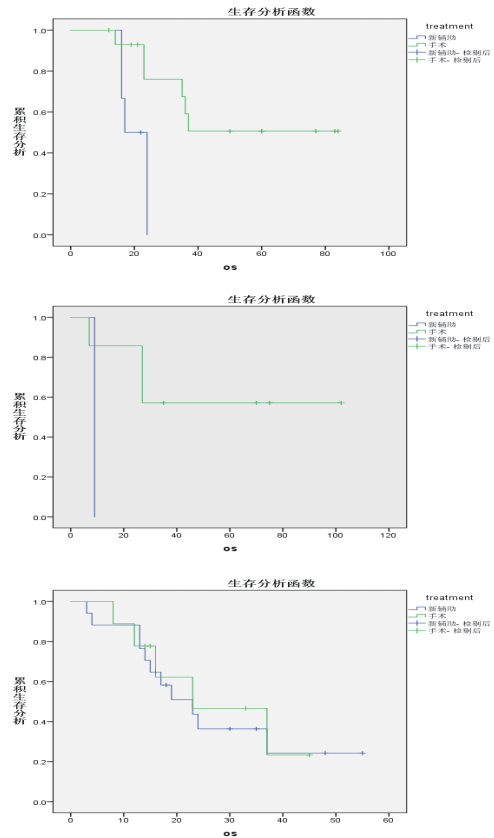


图 3 临床 TNM 分期与生存期
a: I 期; b: II 期; c: III 期

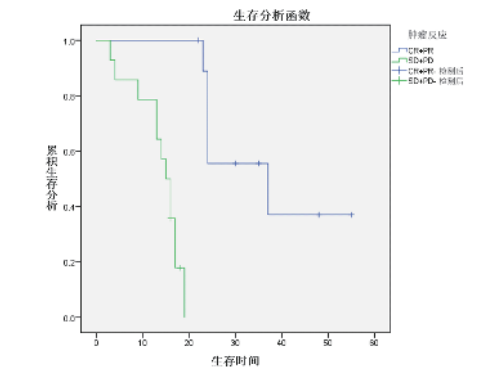


图 4 新辅助化疗后 CR+PR 与 SD+PD 生存曲线图

独立影响因素。

3 讨论

SCLC 作为一种全身性疾病, 放化疗联合治疗在整个 SCLC 治疗的历史长河中始终发挥着重要作用, 但是手术作为一种可以切除原发病灶、降低局部复发率、提供准确的 TNM 分期等方面是其他方式不能比拟的。大量研究, 如 Schreiber D 和 Combs SE 通过大宗数据回顾性研究均认为手术在多学科治疗中的作用至关重要^[4-5]。

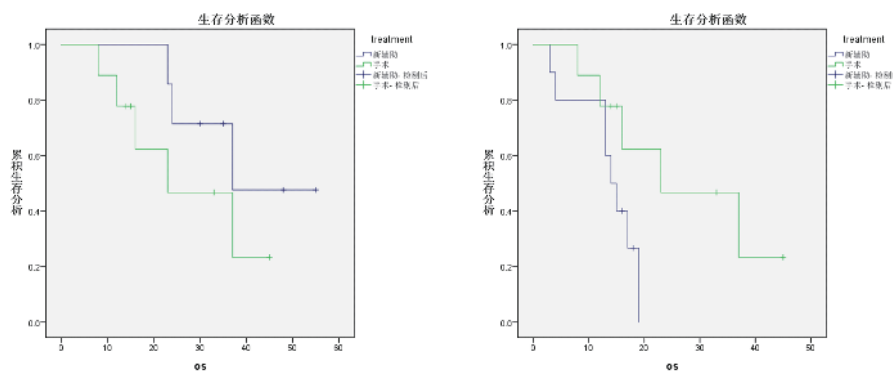


图 5 不同手术方式的生存曲线

a: 直接手术与 CR+PR 生存曲线图; b: 直接手术与 SD+PD 生存曲线图

新辅助化疗自 20 世纪 90 年代在 NSCLC 应用以来, 已逐渐成为肺癌多学科治疗的重要组成部分, 新辅助化疗可以减轻肿瘤的负荷, 增加切除率, 降低远处转移的可能, 提高患者的生存率, 之后逐渐应用到 SCLC 的治疗中。Fujimori 等^[6]认为新辅助化疗对于 I ~ III A 期 SCLC 患者是获益的, 化疗后手术治疗能提高患者的生存期。Hara^[7]认为对于分期为 I、II 期手术后加以化疗会使患者获益, 对于 III 期尤其是伴有 N2 淋巴结转移的先行新辅助化疗是更有利的选择。与之相反, Wada^[8]得出在术后分期会有不同程度的升高, 考虑新辅助化疗的优势及术前和术后病理分期的差异, 对于临床分期 I、II 的患者行新辅助化疗可以实现良好的预后, 而 III 期患者即使已经进行新辅助化疗也不适合手术治疗。本文中临床对于临床 I 期的患者直接手术相比新辅助化疗的生存率更高, 差别具有统计学意义 ($\chi^2=7.664$, $P=0.006$), 临床 II 期和 III 期虽然差别无统计学差异, 但直接手术组生存期高于新辅助化疗组。Cox 回归分析中, 治疗方式并不是影响 SCLC 预后的独立影响因素, 说明适合手术的病例并不一定在新辅助治疗中获益。肿瘤对新辅助化疗的反应, 共 24 例接受新辅助化疗, CR+PR 组明显比 SD+PD 组生存期更长, 中位生存期分别为 37 个月和 15 个月 ($P=0.000$), 具有统计学差异, 但考虑到新辅助化疗组中大部分为 III 期患者, 对新辅助化疗组的生存期会有一些影响, 所以继续对此组进行亚组分析, CR+PR 组相比直接手术组生存期更长分别为 37 个月和 23 个月, 但差异无统计学意义 ($P=0.217$), SD+PD 组与直接手术组则分别为 15 个月和 23 个月 ($P=0.068$), 但明显手术组生存期更长。Veronesi G 等进行的一项前瞻性研究支持本文结论, 认为患者的生存期长短与新辅助化疗诱导后

的肿瘤反应相关, 对于 CR+PR 相比 SD+PD 有着更好的预后, 而 SD+PD 组则预示着较差的预后, 不推荐手术治疗^[9], Ohkubo 等^[10]却有不同观点, 仍然推荐 N2 阳性新辅助后变化不明显的 III 期患者行手术治疗, 认为此类型的 SCLC 可能混杂有 NSCLC 成分。

我们关于淋巴结转移状况分析结果显示: 直接手术组与新辅助化疗组并无明显差异, 与 Lucchi 等^[11]在类似的研究结果相近, 他们认为新辅助化疗对于 N1, N2 组淋巴结阳性的患者并不能达到预期的疗效 (2 年生存率为 0)。临床淋巴结状态与总生存期明显相关 ($\chi^2=9.233$, $P=0.010$), 术后病理淋巴结状态也与总生存期差别有统计学意义 ($\chi^2=6.365$, $P=0.041$), 同时淋巴结阳性的 SCLC 患者总生存期也较短。在多因素分析中只有术前淋巴结转移与否是影响预后的独立因素, 类似研究证实与我们结论相同, Jin 等^[12]在利用 PET/CT 发现淋巴结转移来评估转移对预后的影响, 纳入 46 例临床 II 期和 III 期的 SCLC 患者, OS 和 PFS 分别为 25.9 个月和 21 个月, 多因素分析证实淋巴结转移是预后的独立预测因素, 研究者认为淋巴结转移是影响局限期 SCLC 患者的独立因素, Nakamura^[13]和 Friess^[14]也验证了肺门或纵隔淋巴结阳性会影响患者的生存期。

关于新辅助化疗是否会增加手术的难度, 白连启等认为新辅助化疗组中术中粘连加重, 出血增多^[15], 但本文中代表着手术难度的手术出血量以及手术时间都未明显增加, 所以在以微创治疗为主的形式下, 新辅助化疗对手术难度的增加影响不大。

对于临床 I 期患者直接手术与新辅助化疗差别具有统计学意义, 直接手术更能提高患者生存率; 临床 II 期 SCLC 新辅助化疗对比直接手术并不

能提高生存期,对患者获益不大;临床Ⅲ期患者可先行新辅助化疗2周期,之后评估肿瘤对化疗药物的反应,如果达到CR、PR或者肺门、纵隔淋巴结减少或者消失,手术治疗可使患者获益并延长生存期,若仍保持SD或者淋巴结没有变化,手术治疗作用不大。因此,我们建议:(1)临床Ⅰ和Ⅱ期患者推荐手术治疗,手术后继续后续的多学科治疗;临床Ⅲ期推荐行新辅助2周期,根据对化疗药物反应决定下一步治疗方案;(2)淋巴结转移对生存期有显著的影响;(3)精确的临床分期及病理分期对治疗至关重要。

本文为我院胸外科单中心数据的分析,可能会产生选择偏倚;样本量较少,分为多个亚组进行比较分析,影响了研究结论的可信度;SCLC患者死亡率较高,预留电话频繁更换,导致存在较高的失访率;尽管为我院单中心研究,但仍为我科不同的术者进行手术,在手术娴熟程度方面存在一定的差异;本文为回顾性研究的数据,未来的治疗方向仍需大宗的前瞻性临床研究验证。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, *et al.* Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): 1210-1219.
- Schreiber D, Rineer J, Weedon J, *et al.* Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated. *Cancer*, 2010, 116(5): 1350-1357.
- Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, *et al.* Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and IIIA small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(2): 316-323.
- Fujimori K, Yokoyama A, Kurita Y, *et al.* A pilot phase 2 study of surgical treatment after induction chemotherapy for resectable stage I to IIIA small cell lung cancer. *Chest*, 1997, 111(4): 1089-1093.
- Hara N, Ohta M, Ichinose Y, *et al.* Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J Surg Oncol*, 1991, 47(1): 53-61.
- Wada H, Yokomise H, Tanaka F, *et al.* Surgical treatment of small cell carcinoma of the lung: advantage of preoperative chemotherapy. *Lung Cancer*, 1995, 13(1): 45-56.
- Veronesi G, Scanagatta P, Leo F, *et al.* Adjuvant surgery after carboplatin and VP16 in resectable small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(2): 131-134.
- Ohkubo T, Ito K, Sugiura H, *et al.* Surgical analysis for small cell lung cancer of the lung. *Kyobu Geka*, 1999, 52(13): 1061-1066.
- Lucchi M, Mussi A, Chella A, *et al.* Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1997, 12(5): 689-693.
- Jin F, Qu B, Fu Z, *et al.* Prognostic Value of metabolic parameters of metastatic lymph nodes on (18)F-FDG PET/CT in patients with limited-stage small-cell lung cancer with lymph node involvement. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19: e101-e108.
- Nakamura H, Kato Y, Kato H. Outcome of surgery for small cell lung cancer--response to induction chemotherapy predicts survival. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 52(4): 206-210.
- Friess GG, McCracken JD, Troxell ML, *et al.* Effect of initial resection of small-cell carcinoma of the lung: a review of Southwest Oncology Group Study 7628. *J Clin Oncol*, 1985, 3(7): 964-968.
- 段勇,白连启,龚昌帆,等.术前化疗对小细胞肺癌远期生存的影响. *中华医学杂志*, 2009, 89(31): 2199-2201.

本文编辑:董敏