

新辅助化疗对 $T_{1\sim 2}N_0M_0$ 期小细胞肺癌治疗的价值



邵为朋, 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】 小细胞肺癌是肺癌中恶性程度较高的一种病理类型, 具有与非小细胞肺癌不同的生物学特点, 如生长快、恶性程度高、预后差, 且易发生纵隔淋巴结及远处转移。近年来对于小细胞肺癌的治疗一直停滞不前, 各种治疗方式效果较差。手术的主要适用于 $T_{1\sim 2}N_0M_0$ 小细胞肺癌的患者, 小细胞肺癌对化疗有较强的敏感性, 但新辅助化疗在 $T_{1\sim 2}N_0M_0$ 小细胞肺癌的临床应用尚存争议。本文就新辅助化疗在 $T_{1\sim 2}N_0M_0$ 小细胞肺癌治疗的价值中做一综述。

【关键词】 小细胞肺癌; 新辅助化疗

Value and significance of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of $T_{1\sim 2}N_0M_0$ small cell lung cancer

SHAO Weipeng, 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】 Small cell lung cancer is a pathological type with higher malignancy in lung cancer, and has biological characteristics different from non-small cell lung cancer, such as rapid growth, high malignancy and poor prognosis. Mediastinal lymph node and distant metastasis happened frequently. In recent years, the treatment of limited stage small cell lung cancer has been stagnant, various treatments are poor. The operation is mainly suitable for patients with small cell lung cancer ($T_{1\sim 2}N_0M_0$). Small cell lung cancer has strong sensitivity to chemotherapy, but the clinical application of neoadjuvant chemotherapy in ($T_{1\sim 2}N_0M_0$) small cell lung cancer remains controversial. This article reviews the value of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of limited stage small cell lung cancer.

【Key words】 Small cell lung cancer; 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, 女性患者仅屈居乳腺癌之后^[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%, 病理不同使得 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, 其治疗方式也与 NSCLC 不同, 而且超过 95% 的 SCLC 患者中过去或者现在有吸烟史^[2]。

^{3]}。各种方式对 SCLC 的治疗均不甚理想, 主要包括化疗、放疗、手术。目前针对 SCLC 的治疗主要是包含手术的综合治疗, 但 SCLC 究竟是否适合新辅助化疗? 新辅助化疗是否使患者的生存获益? 这些问题一直没有定论。本文就此做一综述。

1 曲折前进的小细胞肺癌的治疗方式

1.1 外科手术退出 SCLC 的治疗

SCLC 的治疗一直是困扰医生的难题, 然而研究者探索的脚步从未终止, 从最初全肺切除术, 同其他实体瘤的治疗方式一样, 手术切除是唯一的措施^[4]。1962 年 Kreyberg 认识到肺癌病理分类, 并且根据 NSCLC 与 SCLC 不同的生物学特征, 应采用

不同的治疗措施^[5]；随后在 1969 年 Miller 等^[6]报道了对于 SCLC 的患者分别行手术和放射治疗进行的 5 年生存结果的对照试验，纳入 144 例 SCLC 患者，手术组 71 例、放疗组 73 例，2 年生存率分别为 4% 和 10%，4 年生存率分别为 3% 和 7%，5 年生存率分别为 1% 和 4%，中位生存期分别为 199 d 和 284 d ($P=0.05$)，就生存率而言，放疗效果好于手术；1973 年 Fox 等^[7]继续 Miller 的对照试验观察 10 年后的临床结局，10 年后手术组无生存患者，放疗组仍有 3 例患者生存，手术组与放疗组中位生存期分别为 199 d 和 300 d ($P=0.04$)，这项试验结果更加证实了 Miller 试验结果，更加坚信手术与放疗相比并无获益。随着放疗在 SCLC 治疗中的广泛应用，由放疗科医师主导的美国退伍军人肺癌协会 (Veterans Administration Lung Study Group, VALG) 分期系统逐渐应用到临床^[8]。1994 年，Lad 等^[9]进行的一项前瞻性随机临床试验，比较对化疗敏感的 SCLC 患者进行手术治疗的差异，手术组 70 例、非手术组 76 例，中位生存期分别为 15.4 个月和 18.6 个月，2 年生存率均为 20%，生存曲线并无差异 ($P=0.78$)，研究认为手术治疗在多学科治疗中并无益处。以上研究使外科手术逐渐退出 SCLC 的治疗方案中。

1.2 外科手术成为治疗 SCLC 的重要手段

经历了 20 世纪早中期的全肺手术以及 20 世纪中晚期手术的低谷，到了 21 世纪全世界范围内已经有了相当多的手术治疗结果，为大宗病例回顾性分析提供了方便。由于 SCLC 患者的异质性大，预后差异明显，同期别患者最佳疗效的治疗方式不同，VALG 的二分法无法更好的为确定治疗方案和判断预后提供帮助，同时美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 制订的 TNM 分期方法广泛应用于大多数恶性肿瘤包括 SCLC 的临床科研和实践。2009 年国际肺癌研究会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) 根据大宗数据的分析 (13 290 例为 SCLC) 认为 TNM 分期方法可以较好的预测预后，推荐 SCLC 应用第七版 TNM 分期^[10]。2017 年开始应用的第八版肺癌分期更加精确的对 SCLC 进行了分期^[11]，为 SCLC 的综合治疗奠定了理论基础。

外科手术在 SCLC 的综合治疗中取得显著效果得益于对胸外科前辈们对 SCLC 的不断研究与探索，Davis 等^[12]在 1993 年进行的一项关于临床 I ~ II 期 SCLC 患者手术后辅助化疗的前瞻性分析，纳入 37 例手术切除的临床 I ~ II 期肺癌患

者，术后病理证实病理 I 期有 10 例，病理 II 期 14 例，病理 III 期 8 例，术后予以环磷酰胺、阿霉素、长春新碱 6 个疗程，之后予以预防性脑照射，病理 I，II 和 III 期中位生存期分别为 162 周、86 周和 63 周，5 年生存率分别为 50%、35% 和 21%，研究证明对于早期 SCLC 患者手术+化疗+PCI 可以延长患者生存期。Rostad 等^[13]收集 1993 ~ 1999 年 2 442 例 SCLC，其中 38 例接受了包含手术的综合治疗，手术组病人的 5 年生存率高于未行手术治疗的 SCLC，分别为 44.9% 和 11.3%，考虑到当时 SCLC 的 5 年总生存率小于 10%，手术效果是可以使患者获益。Schreiber 等^[14]通过 SEER 数据库回顾 1988 年至 2002 年 14 179 例 SCLC 患者，其中 863 例患者接受了手术治疗，分析手术治疗 SCLC 患者的远期生存，其中 T1-2NX-0 患者中位生存期由非手术治疗与手术治疗分别为 15 个月和 42 个月 ($P<0.001$)，2 251 例 N0 患者中，435 例手术治疗者的中位生存期 40 个月，优于非手术者的 15 个月 ($P<0.001$)；802 例 N1 患者中 164 例手术治疗者中位生存期 29 个月，优于非手术者的 14 个月 ($P<0.001$)，得出对于局限期 SCLC 手术在综合治疗中优于单纯放疗；Iwata 等^[15]自 1990 ~ 2007 间研究 37 例 SCLC 患者，术后病理证实发生不同程度的病理升级，对于病理 I 期相比病理 II 期有更好的生存率，临床分期中却没有发现差异，认为手术可以提高患者的生存率，并且可以提供准确的分期，为下一步治疗提供依据；Combs 等^[16]在 2015 年根据美国国家癌症数据库 (NCDB) 收集 28 621 例 SCLC 患者的资料，2 476 例接受手术治疗的 SCLC 患者中，临床分期为 I、II、III A 的 5 年总生存率分别为 51%、25% 和 18%，手术加化疗可以减少死亡率，该研究更加肯定了手术在综合治疗中的作用。

1.3 外科手术在 SCLC 的适应症

随着手术效果的不断提高，各个机构的临床指南不断更新，欧洲内科肿瘤学会 (European Society of internal medicine oncology ESMO)、美国胸科医师学会 (American College Of Chest Physicians ACCP)、美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology ASCO) 和 2018 年第二版 NCCN 指南均推荐 T₁₋₂N₀M₀ 期 SCLC 患者适用于手术患者^[9, 17-21]，超过 T₁₋₂N₀M₀ 期 SCLC 患者手术并不能使患者获益。

2 新辅助化疗与直接手术的选择

2.1 国外在两中治疗方式的研究

对于早期发现的 ($T_{1-2}N_0M_0$) SCLC 是否先手术治疗或者先行新辅助化疗之后再行手术治疗一直存在争议。Hara 等^[22]纳入 1972 至 1982 年间临床分期分别为 I, II, IIIA 期的 SCLC 患者 81 例, 19 例行手术后化疗、17 例化疗后手术在加化疗, 五年生存率分别为 42% 和 33%, 差别并无统计学意义。Wada 等^[23]回顾性分析 1976 到 1991 年间 46 例接受手术的 SCLC 患者, 17 例新辅助化疗方案、23 例手术后加化疗、6 例单纯手术治疗, 对于临床分期为 I 期和 II 期患者的新辅助化疗组五年生存率高达 80%, 术后化疗组五年生存率 37.3% ($P=0.10$), 看似较高的生存率, 但统计学无显著性差异; 而那些单纯手术的则没有生存超过 5 年的, 另一方面, 临床分期为 III 期的 SCLC 患者术后病理证实有 30.8% 已经发生了纵隔淋巴结转移, 7.7% 发生肺内转移, 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。Veronesi 等从 1998 年开始的前瞻性研究, 截止到 2004 年, 共有 23 例分期 I ~ IIIA SCLC 患者接受了新辅助化疗, 化疗后进行评估, 其中 4 例获得了完全缓解、I 期 7 例、II 期 7 例、III 期 5 例, 中位随访期为 19 个月, 总复发率和局部复发率分别为 52% 和 17%, 新辅助化疗后分期为 0 期和 I 期对比 II 期和 III 期有更好的生存 ($P=0.025$), 并且更低的复发率 ($P=0.027$), 对于 9 例 IIIA 期 SCLC, 新辅助化疗使 6 例发生及降级, 2 例获得 CR、2 例降为 I 期、2 例降为 II 期, 研究者认为, 患者的生存期与经新辅助化疗诱导后的病理分期相关性更大, 对于诱导前为 N2 化疗后为 N0 的预后比不经化疗直接手术的更有治愈的可能, 新辅助化疗较好的 SCLC 患者重新分期为 0 或者 I 期的患者手术治疗可以获益, 而那些在新辅助化疗反应较弱的患者则预示着较差的预后, 不推荐手术治疗^[24]。Granetzny 等进行多中心研究, 纳入 95 例局限期 SCLC, 其中术后联合放化疗的有 64 例 (I 组), 接受新辅助治疗后行手术联合放化疗的有 31 例 (II 组), 这 31 例中又分为新辅助化疗后纵隔淋巴结转阴 (IIA 组) 和对新辅助化疗无反应 (IIB 组), 其中 I 组为病理分期为 I 期+II 期的 SCLC 患者, II 组为病理分期 IIIA 或者 IIIB 的患者, I 组、IIA 组和 IIB 组的中位生存期分别为 31.3 月、31.7 月和 12.4 月, 故研究者认为对于病理分期为 I 期或者 II 期可行手术联合放化疗, 对于病理分期为 III 期可先行新辅助化疗, 之后若手术仅适用于新辅助化疗后纵隔淋巴结转阴 (即化疗后降期降

级) 的患者^[25]。

2.2 国内在两种治疗方式的研究

在 1996 年北京胸科医院总结手术切除 1957 ~ 1991 年 474 例小细胞肺癌的治疗效果, 分为综合治疗组 226 例与单纯手术 248 例行对比分析, 综合治疗组 5 年生存率 34.5%, 单纯手术组 5 年生存率 11.54%, 综合治疗组中有 68 例接受了术前化疗 (或) 放疗, 接受术前治疗者的 1、3、5 年生存率分别为 89.71%、33.84%、19.59%, 术后治疗 158 例 1、3、5 年生存率分别为 91.61%、48.86%、40.72%, 3 年生存率差异明显 ($P<0.05$), 5 年生存率差异极明显 ($P<0.01$), 提示术前疗效不如术后综合治疗效果好, 认为术前治疗较术后治疗病例预后差 ($P<0.01$), 手术适应证为 I 期、II 期及部分 IIIA 期病例^[26]。之后于 2009 年继续进行研究总结 1994 年 1 月至 2005 年 1 月术前化疗组 (A 组) 和术后化疗组 (B 组), A 组 111 例, B 组 96 例, A 组 5 年生存率 38.25%, B 组 5 年生存 46.57%, A 组与 B 组 1 年生存率之间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 这提示术后化疗效果好, 而 3、5 年生存率之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 提示两种化疗效果差异无统计学意义, 研究者认为术前化疗病例比术后化疗病例有预后变差倾向, 术前化疗组手术难度明显增加, 出血量增多, 考虑与化疗有关^[27]。赵珩等收集 145 例 SCLC 患者, 直接手术组 81 例, 接受新辅助化疗组 64 例, 比较一年生存率新辅助化疗组有较大优势, 而比较五年生存率则无明显差别, 认为对较早期病例可以首选手术, 术后加以化疗, 对那些病程相对较晚, 可现予以新辅助化疗^[28], 王云杰等认为新辅助化疗可显著提高 LD-SCLC 患者术后的预后, 是一个可以使患者获益的治疗选择^[29]。陈昶等虽然在直接手术与新辅助化疗没有得到明显差异, 但 IA 期生存率大于 IB 期生存率, IIA 期生存率优于 IIB 期^[30]。从上述国内外的研究中可知新辅助化疗对 SCLC 患者生存率有利有弊, 但获益集中在 I 期 (即第七版 TNM 分期 $T_{1-2}N_0M_0$) SCLC 患者。

3 结论及展望

近几十年来, SCLC 的诊疗一直鲜有突破, 对于 SCLC 的治疗单一采用任何一种方式都是不可取的, 多学科的综合治疗会使患者获得较好的效果。目前 ESMO, ASCO, NCCN, ACCP 均认为手术仅适用于 I 期 (即第七版 TNM 分期 $T_{1-2}N_0M_0$) SCLC。对 $T_{1-2}N_0M_0$ SCLC 患者术前加以新辅助化疗, 利用肿瘤对药物的反应, 缩小肿瘤体积, 降低

临床分期, 进行根治性手术(在技术不断进步的今天, 化疗所增加的手术难度逐渐被克服), 根据术后病理决定单独化疗或者同步放化疗。在 SCLC 治疗措施的选择中必须要进行精准的临床分期, 评估患者对各项治疗的耐受性及依从性。以延长患者生存期, 提高生活质量为主要目的, 对 $T_{1-2}N_0M_0$ SCLC 患者进行个体化治疗。

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.
- Graham EA, Singer JJ. Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Everts A. Graham and J. J. Singer. *JAMA*, 1984, 251(2): 257-260.
- Kreyberg L. Histological lung cancer types. A morphological and biological correlation. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl*, 1962, Suppl 157: 1-92.
- Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet*, 1969, 2(7619): 501-505.
- Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet*, 1973, 2(7820): 63-65.
- Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, *et al.* Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer*, 1989, 5: 119-126.
- Lad T, Piantadosi S, Thomas P, *et al.* A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*, 1994, 106(6 Suppl): 320S-323S.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 706-714.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51.
- Davis S, Crino L, Tonato M, *et al.* A prospective analysis of chemotherapy following surgical resection of clinical stage I - II small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*, 1993, 16(2): 93-95.
- Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, *et al.* Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(4): 782-786.
- 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.
- Iwata T, Nishiyama N, Nagano K, *et al.* Role of pulmonary resection in the diagnosis and treatment of limited-stage small cell lung cancer: revision of clinical diagnosis based on findings of resected specimen and its influence on survival. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(1): 43-52.
- Combs SE, Hancock JG, Boffa DJ, *et al.* Bolstering the case for lobectomy in stages I, II, and III A small-cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(2): 316-323.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4): i1-i21.
- Jett JR, Schild SE, Kesler KA, *et al.* Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e400S-e419S.
- Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, *et al.* Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 4106-4111.
- Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(10): 1132-1139.
- Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, *et al.* Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I - III a small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(5): 977-983.
- 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.
- Granetzny A, Boseila A, Wagner W, *et al.* Surgery in the trimodality treatment of small cell lung cancer. Stage-dependent survival. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(2): 212-216.
- 白连启, 李世业, 陈肖嘉, 等. 474 例小细胞肺癌的治疗分析. *中华胸心血管外科杂志*, 1996, (04): 211-213.
- 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.
- 赵珩, 吉春宇, 杨昇, 等. 小细胞肺癌的外科治疗. *中国肺癌杂志*, 2001: 410-412.
- 王云杰, 谷仲平, 马群凤, 等. 小细胞肺癌的外科治疗. *现代肿瘤医学*, 2004: 385-387.
- Xu YJ, Zheng H, Gao W, *et al.* Is neoadjuvant chemotherapy mandatory for limited-disease small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(6): 887-893.

收稿日期: 2018-05-17 修回日期: 2018-07-25

本文编辑: 董敏