

5 Desjardins F, Balligand JL. Nitric oxide - dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg*, 2006, 61 (6): 326 - 334

6 McCann SM, Mastrorardi C, de Laurentiis A, *et al.* The nitric oxide theory of aging revisited. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1057: 64 - 84

7 Heo SK, Yun HJ, Noh EK, *et al.* LPS induces inflammatory responses in human aortic vascular smooth muscle cells via Toll - like receptor 4 expression and nitric oxide production. *Immunol Lett*, 2008, 120 (1 - 2): 57 - 64

8 Florian M, Florianova L, Hussain S, *et al.* Interaction of estrogen and tumor necrosis factor alpha in endothelial cell migration and early stage of angiogenesis. *Endothelium*, 2008, 15 (5 - 6): 265 - 275

9 Zsuga J, Torok J, Magyar MT, *et al.* Serum asymmetric dimethylarginine negatively correlates with intima - media thickness in early - onset atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23 (5 - 6): 388 - 394

10 Miller JD, Chu Y, Brooks RM, *et al.* Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (10): 843 - 850

11 Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, *et al.* Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol*, 2008, 23 (3): 381 - 390

12 Muller G, Morawietz H. Nitric Oxide, NAD(P)H Oxidase and Atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(7): 1711 - 1731

13 Kaufmann PA, Rimoldi OE, Gnecci - Ruscone T, *et al.* Systemic nitric oxide synthase inhibition improves coronary flow reserve to adenosine in patients with significant stenoses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293 (4): H2178 - H2182

(收稿:2010 - 01 - 04)

(修回:2010 - 03 - 14)

234 例局限性小细胞肺癌综合治疗结果分析

周宗玫 陈东福 王绿化 梁 军 王 凯 张世平 肖泽芬
张红星 冯勤付 欧广飞 张湘茹 殷蔚伯

摘要 **目的** 回顾性分析局限性小细胞肺癌的治疗情况,并评价不同治疗方式的疗效和预后因素。**方法** 经病理和组织学证实的局限性小细胞肺癌 234 例,行化疗或化放疗的综合治疗,其中单纯化疗组 22 例,化疗 + 放疗组 39 例,化疗 + 放疗 + 化疗组 173 例。化疗以 CE(PE)、CAP、CAV 方案为主,一般疗程为 4 ~ 6 周期。放疗采用 6MV - X 线直线加速器,照射范围包括原发灶、肺门及同侧纵隔。先行前后对穿照射 4 周,然后改斜野避开脊髓补量 2 周,使总量达 56 ~ 60Gy/5 ~ 6 周。**结果** 全组总的中位生存时间为 19 个月,1 年生存率为 76.5%,2 年生存率为 38.2%,3 年生存率为 25.3%,5 年生存率为 15.6%。化疗 + 放疗 + 化疗组的生存率明显高于化疗 + 放疗组和单纯化疗组,具有显著差异 ($P < 0.001$)。治疗方式和临床分期对预后产生明显影响 (分别为 $P < 0.001$, $P = 0.001$)。**结论** 化疗 + 放疗 + 化疗的综合治疗对局限性小细胞肺癌的治疗取得较好的效果,临床分期及治疗方式对预后产生明显影响。

关键词 癌 小细胞肺/放射疗法 癌 小细胞肺/化学疗法 综合治疗

A Retrospective Study for the Limited - stage Small Cell Lung Cancer Patients with Combined Modality Treatment: An Analysis of 234 Patients. Zhou Zongmei, Chen Dongfu, Wang Lühua, Liang Jun, Wang Kai, Zhang Shiping, Xiao Zefen, Zhang Hongxin, Feng Qinfu, Ou Guangfei, Zhang Xiangru, Yin Weibo. Department of Radiotherapy, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective To evaluate the treatment effects of chemotherapy comparing with chemotherapy and radiotherapy in the limited - stage small cell lung cancer (SCLC). **Methods** 234 patients were cyto - pathologically diagnosed and staged as limited small cell lung cancer. The patients were treated with combined chemotherapy and radiotherapy, in which 22 cases were treated by alone chemotherapy (C), 39 patients by chemotherapy plus radiotherapy (C + R), and 173 cases by combined chemotherapy and radiotherapy + chemotherapy (C + R + C). The chemotherapy regimen included CE (or PE), CAP or CAV for 4 ~ 6 cycles. Irradiation treatment covering the primary tumor, the ipsilateral hilar nodes and mediastinum was delivered once daily with 6 megavoltage X - ray beam to a median irradiation dose of 56 Gy being given in 5 ~ 6 weeks. **Results** The 1 - , 2 - , 3 - , and 5 - year overall survival rates were 76.5%, 38.2%, 25.3%, 15.6% respectively, and the median survival time (MST) was 19 months. There was a significantly difference on the survival rate between C + R + C group and C + R group or C group ($P < 0.001$). Clinical stage and treatment model were the affective factor of

prognosis ($P = 0.001, P < 0.001$). **Conclusion** For limited stage SCLC, combined chemotherapy and radiotherapy + chemotherapy could get good local effect and OS. The stage and treatment model should affect the prognosis.

Key words Carcinoma; Small cell; Carcinoma; Small cell lung/radiotherapy; Carcinoma; Small cell lung/chemotherapy; Combined modality therapy

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 占肺癌总数的 20%, 局限期小细胞肺癌 (limited-stage disease SCLC, LD-SCLC) 约占 1/3。由于其组织类型特殊, 肿瘤倍增时间短, 早期易出现转移, 与其他肺癌不同。虽然对放疗和化疗敏感, 但易于复发和转移, 单一治疗的效果差^[1]。近年来采取各种综合治疗均取得一定的疗效, 但其总的 5 年生存率仍较低。我们对本院近年来局限期小细胞肺癌的治疗情况进行回顾性分析, 比较其疗效和预后。

材料与方 法

1. 一般资料: 从 1996 年 1 月 ~ 2002 年 12 月, 中国医学科学院肿瘤医院共收治局限期小细胞肺癌 358 例, 其中 234 例接受了非手术的综合治疗。所有病例均为组织学证实, 其中病理证实例 (占 80%), 细胞学证实例 (占 20%)。其中 ≤ 40 岁占 33 例 (占 14.7%), > 40 岁 201 例 (占 85.9%)。234 例的临床一般情况见表 1。

表 1 234 例局限期小细胞肺癌的一般资料 (n)

项目	全组
总病例数	234
中位年龄 (范围)	53 (31 ~ 70)
男性	166
女性	68
右肺/左肺	107/127
临床分期	
I	12
II	22
III A	122
III B	78

2. 临床分期: 按 1973 年美国退伍军人医院分期标准, 局限期定义为病变局限于一侧胸腔, 包括有/无同侧肺门、有/无同侧纵隔、有/无同侧锁骨上淋巴结转移, 轻度上腔静脉压迫症, 少量胸腔积液, 无声带麻痹, 无膈肌麻痹。同时也将其按 TNM 进行分期。

3. 治疗方案: 234 例患者的综合治疗包括: 化疗 + 放疗 + 化疗 173 例 (73.9%), 化疗 + 放疗 39 例 (16.6%), 单纯化疗 22 例 (9.4%)。化疗方案: 采用单纯化疗、化疗加放疗或化疗 + 放疗 + 化疗的综合治疗。多数患者采用 CE (PE) 与 CAP、CAV 方案交替治疗, 少部分病人采用 NVB + IFO、DPP + Vm26、TAX + PDD 等方案, 一般疗程为 4 ~ 6 周期。化放疗组多为化疗 2 ~ 3 周期后行放射治疗。放疗: 采用 6MV - X 射线, 直线加速器。照射范围包括原发灶、同侧肺门及相应纵

隔。先行前后对穿照射 4 周, 然后改斜野避开脊髓局部加量 2 周, 使总量达 56 ~ 60Gy/5 ~ 6 周。如锁骨上有淋巴结转移, 患侧锁骨上剂量为 60Gy 分 30 次共 6 周完成。均采用常规放疗。疗后出现脑转移者, 采用全脑照射治疗, 照射剂量为 40Gy 分 20 次共 4 周完成或为 40Gy 分 15 次共 4 周完成。

4. 统计方法: 采用 SPSS10.0 统计软件, 行 Kaplan - Meier 法计算生存率及 log - Rank 检验, 影响预后因素采用 COX 回归模型分析。

结 果

1. 随诊到 2008 年 5 月, 其中 184 例死亡 (78.6%), 40 例 (17.1%) 死于局部复发, 99 例 (42.3%) 死于远地转移, 39 例 (16.7%) 死于局部复发和远地转移, 7 例 (3.0%) 死于其他原因; 33 例存活 (14.1%), 带瘤生存 17 例 (7.3%), 17 例失随 (7.3%)。局部复发率 33%, 远地转移率 60%。脑转移共 69 例, 占 29.5%。

2. 全组的近期疗效: 全组共 234 例, 化疗后的近期疗效为: CR 为 82 例 (35%), PR 为 118 例 (50%), SD 为 26 例 (11%), PD 为 8 例 (3%)。

3. 全组总生存分析: 全组总的中位生存时间为 19 个月, 1 年生存率为 76.5%, 2 年生存率为 38.2%, 3 年生存率为 25.3%, 5 年生存率为 15.6% (图 1)。

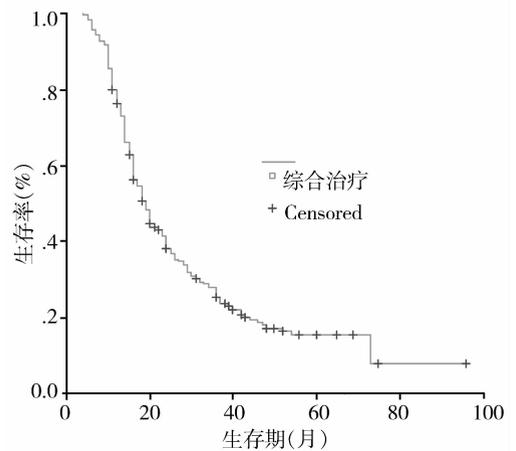


图 1 全组总生存率的生存曲线

4. 不同治疗方式和临床分期的生存率比较: 本组化疗 + 放疗 + 化疗组的生存率明显高于化疗 + 放疗组和单纯化疗组, 具有显著差异 ($P < 0.001$) (表 2)。按照 AJCC 临床分期进行分析, 各期的 5 年生存率分

别为 36.5%、36.4%、15.9% 和 5.9%，统计学上有明显差异 ($P < 0.001$) (表 3)。

表 2 不同化疗方式对生存率的影响

组别	n	中位生存时间(月)	1年(%)	2年(%)	3年(%)	5年(%)	χ^2	P
单纯化疗组	22	13	54.2	14.8	0	0	30.79	0.0000
化疗 + 放疗组	39	12	46.2	18.3	11	3.7		
化疗 + 放疗 + 化疗组	173	22	86.1	44.8	30.5	19.6		

表 3 分期对生存率的影响

分期	n	中位生存时间(月)	1年(%)	2年(%)	3年(%)	5年(%)	χ^2	P
I 期	12	48	91.7	75.0	58.3	36.5	28.20	0.0000
II 期	22	37	86.4	68.2	53.1	36.4		
III A 期	122	19	81.1	36.5	24.5	15.9		
III B 期	78	14	60.3	24.9	13.2	5.9		

5. 影响预后的因素:对性别、年龄分段、脑转移、治疗方式和临床分期与预后的关系进行分析,治疗方式和临床分期对预后产生明显影响(分别为 $P = 0.001$, $P < 0.001$) (表 4)。

表 4 预后影响因素分析(多因素分析)

项目	B (回归系数)	Wald (统计量)	Sig (P)	Exp (B) (相对危险度)
年龄分段	-0.208	1.009	0.315	0.812
性别	0.224	1.811	0.178	1.251
临床分期	0.555	10.722	0.001*	1.742
脑转移	-0.047	0.085	0.771	0.954
治疗方式	-0.494	19.994	0.000*	0.610

* 有显著统计差异

讨 论

小细胞肺癌(SCLC)的预后很差,单纯的局部治疗无法取得较好疗效。SCLC 对放疗和化疗敏感,化疗作为 SCLC 治疗的主要手段,以铂类为基础的化疗已成为标准方案。文献报道^[2,3]局限期的小细胞肺癌(LSCLC)对化疗总的反应率为 70%~80%,CR 约为 50%,但局部失控率高达 70% 以上,大约半数以上病例复发的最先表现为局部进展,2 年生存率为 20%~40%。两组 meta 分析(Pignon 等^[4];Warde 等^[5])显示化疗联合胸部放疗能降低病死率达 14%,3 年生存率提高 5%,即由单纯化疗的 8.9% 提高到联合化疗加胸部放疗的 14.3% ($P < 0.001$),确立了放射治疗在 LD-SCLC 治疗中的地位。LD-SCLC 的标准治疗是以化疗为主配合胸部放射治疗的综合治疗^[4,5]。目前 LD-SCLC 的 5 年生存率可达 15%~25% 左右。本组的中位生存时间为 19 个月,2 年生存率为 38.2%,5 年生存率为 15.6%,而化放化综合治疗组的 5 年生存率为 19.5%。

对 SCLC 的化疗药物有许多,标准的化疗方案包

含铂类的各种方案,如 PE 或 CE,以阿霉素为基础的方案如 CAV 和 CDE 等等。近年来 meta 分析显示以顺铂为基础的方案结果优于非顺铂组^[6]。目前,EP 方案(VP-16 + DDP)已经取代 CAV 等方案[环磷酰胺(CTX) + (阿霉素,ADM) + 长春新碱(VCR)]成为局限期小细胞肺癌最常应用的联合化疗方案。进一步比较显示 6 周期和 4 周期对生存影响不明显,而且持续治疗也对提高生存无作用^[7]。本组患者大都接受 5~6 周期的联合化疗,以铂类为主。

化疗加放疗的综合治疗提高生存率,降低了局部复发率,但对于化疗和放疗的时间和次序目前仍有较大争议。临床上常用的综合治疗有同时、序贯和交替 3 种。本组病例为 1996~2002 年的一组回顾性资料,部分病例因各种客观原因,未能进行放化疗的综合治疗。我们将本组分为 3 个亚组进行比较,分别为化疗 + 放疗 + 化疗组、化疗 + 放疗组和单纯化疗组。化疗后的近期疗效为:总的反应率为 85% (PR + CR)。对 3 个亚组进行比较显示化疗 + 放疗 + 化疗组的中位生存时间(22 个月)高于化疗 + 放疗组和单

纯化疗组(13个月,12个月),2年和5年生存率(44.8%及19.5%)高于化疗+放疗组(18.3%及3.66%)和单纯化疗组(14.8%及0%),三者之间有显著差异($P < 0.001$)。我们的结果与文献相似。

实际上放射治疗提高LD SCLC生存率与治疗的时机有关,Murray^[8]的一组随机分组研究,比较早放疗与晚放疗对预后的影响,两组局控率相同,远期疗效观察早放疗优于晚放疗组,3、5年生存率分别为26%、22%与19%、13%。南斯拉夫及日本等研究也支持早放疗较晚放疗有明显优势^[9,10]。没有证据支持在化疗全部结束以后才开始放射治疗。放疗的最佳时间应该是在化疗开始后的6周以内给予,超过上述时间肿瘤加速再增生将会增加,产生治疗抗拒的细胞克隆的危险^[11,12]。早期放疗组在无瘤生存和总的生存率明显好于晚期放疗组。特殊的情况,如肿瘤巨大,肺功能损害,阻塞性肺不张,先行2个周期化疗后再放疗是合理的,因化疗后易于明确病变范围,缩小照射体积,病人能够耐受和完成放疗。根据NC-CN2008年指南,对于局限期 $> T_{1-2}N_0$ 者,建议一般情况好者行同期放化疗,对于一般情况差者,采用化疗加放疗的综合治疗。并且建议达到CR或接近CR的患者行脑预防照射(PCI)。关于照射剂量,多数文献建议50Gy以上,通常为54~56Gy,肿瘤明显残存处可达60Gy。本组的照射剂量Dt56~60Gy。由于当时治疗技术的限制,本组病人均采用二维照射技术,3个亚组的治疗并不平均,患者未行脑预防照射,本组脑转移发生率高。

EORTC^[13]的报道显示在LSCLC中,KPS评分和年龄影响预后,KPS评分 ≥ 80 ,年龄 < 60 岁效果好。有报道女性预后稍好于男性,但原因不清楚。本组研究中,因病人为局限期病人,一般情况尚好,KPS评分 ≥ 70 ,预后因素分析显示预后与临床分期和治疗方式有关。

总之,SCLC是一种预后差的肿瘤,LD-SCLC治疗的主要手段为化疗加放疗的综合治疗,方案的优选还有待进一步研究。Turrisi等^[14]对一组LD-SCLC给予PE方案,并进行常规放疗($1 \times 1.8\text{Gy}$, 45Gy)和加速超分割放疗($2 \times 1.5\text{Gy}$, 45Gy)的比较,结果加速超分割放疗组的局部控制率和5年生存率明显高于常规组(64%比48%,26%比16%)。所以,随着对LD-SCLC的进一步研究^[15],如同期放化疗的应用

及加速超分割放疗技术等,对术后及化疗后达CR的病人行脑预防照射,采取多学科的综合治疗,有望提高LD-SCLC的生存率。

参考文献

- 1 Buan PA, Camey DN. Overview of chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol*,1997,24(suppl):69-74
- 2 Hanna NH, Einhorn LH. Small-cell lung cancer: state of the art. *Clin Lung Cancer*,2002,4(2):87-94
- 3 Stupp R, Monnerat C, Turrisi III AT, et al. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer*,2004,45:105-117
- 4 Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*,1992,327(23):1618-1624
- 5 Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*,1992,10(6):890-895
- 6 Sandler AB. Chemotherapy for small cell lung cancer. *Seminars in Oncology*, 2003,30(1):9-25
- 7 Kurup A, Hanna NH. Treatment of small cell lung cancer. *Oncology/Hematology*,52:117-126
- 8 Murray N, Coy P, Pater JL, et al. importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*,1993,11(2):336-344
- 9 Cooper S, Spiro SG. Small cell lung cancer: Treatment review. *Respirology*,2006,11:241-248
- 10 Jeremic B. Timing of concurrent radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: "Meta-analysis of meta-analyses". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2006,64:981-982
- 11 Murray N, Goldman A. The relationship between thoracic irradiation timing and long-term survival in combined modality therapy of limited small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*,1995,14:1099A
- 12 Mark A. Socinski and Jeffrey A. Bogart. Limited-stage Small-Cell Lung Cancer: The Current Status of Combined-Modality Therapy. *J Clin Onco*,2007, 125:4137-4145
- 13 Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomized multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer*,2003, 39:303-313
- 14 Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*,1999, 340(4):265-271
- 15 Lee CB, Morris DE, Fried DB, et al. Current and evolving treatment options for limited stage small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 2006,18:162-172

(收稿:2009-11-20)