

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.15.022

文章编号: 1005-8982 (2018) 15-0101-04

不同介入时机预防性全脑照射对局限性小细胞肺癌疗效的影响

黄壬峰, 彭少华, 李有强, 梁武, 赵娜

(海南医学院第二附属医院, 海南 海口 570311)

摘要: 目的 分析不同介入时机预防性全脑照射 (PCI) 对局限性小细胞肺癌 (LSCLC) 交替放化疗完全缓解 (CR) 后脑转移率和生存率的影响。**方法** 对该院 90 例 LSCLC 患者进行回顾性分析, 将其分为短周期组 (51 例), 长周期组 (39 例)。两组均进行胸部放疗、化疗 (依托泊苷 + 顺铂) 2 个周期。短周期组化疗 2 个周期后给予 PCI 治疗; 而长周期组化疗 4 个周期后给予 PCI 治疗, 并比较两组脑转移率和生存率。**结果** 短周期组 3 年内脑转移率为 12/51 (23.53%), 长周期组为 20.51% (8/39); 两组 3 年内脑转移率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。短周期组第 1、2 及 3 年总生存率分别为 82.35%、39.22% 及 21.57%, 中位生存时间为 15 个月; 长周期组第 1、2 及 3 年总生存率分别为 76.92%、43.59% 和 23.08%, 中位生存时间为 18 个月。两组第 1、2 及 3 年总生存率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。短周期组第 1、2 及 3 年局部无进展生存率分别为 54.90%、19.61% 和 15.69%, 长周期组分别为 66.67%、23.08% 和 12.82%, 且两组中位局部无进展生存期均为 16 个月。两组第 1、2 及 3 年局部无进展生存比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良反应发生率、肿瘤复发及转移发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 采取不同介入时机 PCI 对 LSCLC 交替放化疗 CR 后脑转移率和生存率较为接近, 无较大差异。

关键词: 局限性小细胞肺癌; 交替放化疗; 预防性全脑照射; 介入时机

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Curative effect of prophylactic cranial irradiation at different timing of intervention on limited-stage small cell lung cancer

Ren-feng Huang, Shao-hua Peng, You-qiang Li, Wu Liang, Na Zhao

(The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To analyze the effects of prophylactic cranial irradiation on brain metastasis rate and survival rate in patients with limited-stage small cell lung cancer on alternate chemoradiotherapy after complete remission (CR) at different interventional time. **Methods** A retrospective analysis of 90 patients with limited-stage small cell lung cancer in our hospital, they were divided into the short-period group (51 cases) and long-period group (39 cases). 90 cases were given radiotherapy, Etoposide + Cisplatin chemotherapy for 2 cycles; the prophylactic cranial irradiation was given after 2 cycles of Etoposide + Cisplatin chemotherapy in the short-period group, while the prophylactic cranial irradiation therapy was given after 4 cycles of Etoposide + Cisplatin chemotherapy in the long-period group. The brain metastasis rate and survival rate were compared between the two groups. **Results** The brain metastasis rate in short-period group within 3 years was 23.53% (12/51) and 20.51% (8/39) in the long-period group; the brain metastasis rate in 3 years showed no significantly difference between the two groups ($P > 0.05$). The overall survival rates after 1, 2, 3 years in the short-period group were 82.35%, 39.22% and 21.57% and the median survival time was 15 months; the overall survival rates of 1, 2, 3 years in the long-period group were 76.92%, 43.59%

收稿日期: 2017-07-10

and 23.08% and the median survival time was 18 months. The overall survival rates after 1, 2, 3 years showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The local progression free survival rates after 1, 2, 3 years in the short-period group were 54.90%, 19.61% and 15.69%, and 66.67%, 23.08% and 12.82% in the long-period group. The median progression free survival time of the two groups was 16 months. The local progression free survival after 1, 2, 3 years showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The incidence rate of adverse reactions, tumor recurrence and metastasis showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The different intervention times of prophylactic cranial irradiation of alternate chemoradiotherapy after CR in patients with limited-stage small cell lung cancer are close to the brain metastasis rate and survival rate, which isn't significant difference.

Keywords: limited-stage small cell lung cancer; alternate chemoradiotherapy; prophylactic cranial irradiation; intervention time

局限期小细胞肺癌 (limited-stage small cell lung cancer, LSCLC) 恶性程度较高, 临床疗效欠佳, 且肿瘤复发与转移的发生率较高, 特别是脑转移, 3年内发生率为 30% ~ 50%^[1-2]。胸部放疗、全身化疗及预防性全脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI) 是治疗 LSCLC 患者的主要手段^[3-4]。其中, 全身化疗通常采用依托泊苷联合顺铂治疗 5 ~ 6 个周期, 目前临床对 PCI 介入最佳时机尚未形成确切标准^[5]。本文分析 PCI 不同介入时机对 LSCLC 患者交替放化疗完全缓解 (complete remission, CR) 后脑转移率和生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月 -2012 年 12 月该院 LSCLC 患者 90 例。按照 PCI 介入时机不同, 将其分为短周期组 (51 例), 长周期组 (39 例)。短周期组男性 32 例, 女性 19 例; 年龄 46 ~ 69 岁, 平均 (58.96 ± 6.35) 岁。长周期组男性 23 例, 女性 16 例; 年龄 49 ~ 71 岁, 平均 (59.06 ± 7.14) 岁。两组均通过病理组织学证实为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 临床分期均为 LSCLC。TNM 分期为 T₁ ~ T₄、N₀ ~ N₃。本研究通过医院医学伦理委员会批准, 患者及其家属均签署知情同意书。两组性别、年龄等一般资料比较, 差

异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.2 方法

两组入组前 3 天均给予依托泊苷 100 mg/m² 与顺铂 25 mg/m² 进行治疗, 3 周为 1 个化疗周期。2 个化疗周期后进行胸部放疗: 采用直线加速器 5 MV X 射线照射治疗, 放疗靶区主要为化疗前纵隔肿大淋巴结与化疗后原发病灶部位。采用三维适形放疗 (3-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT), 嘱咐患者仰卧位, 应用 CT 以 3 mm 层厚行加强扫描, 将扫描图像传入 Eclipse 治疗系统, 根据 CT 扫描结果勾画肿瘤靶区, 将肿瘤周围 2 ~ 3 mm 作为计划靶体积, 3 Gy/次, 1 次/d, 1 周 4、5 次, 总剂量为 57 Gy。放疗完成后, 短周期组再化疗 (依托泊苷 + 顺铂) 2 个周期, 剂量与之前相同, 达到 CR 标准后, 隔 2、3 周进行 PCI 治疗。而长周期组则化疗 (依托泊苷 + 顺铂) 4 个周期, 待疗效评估为 CR 后, 隔 2、3 周进行 PCI 治疗。两组均通过 3D-CRT 进行双水平侧野照射操作, 前界、上界与后界为骨皮质外缘 0.5 ~ 1.0 cm, 下界为平颅底线, 进行常规分割处理, 总剂量为 36 Gy, 3 Gy/次, 1 次/d, 1 周 4、5 次。

1.3 预后评估标准

1.3.1 总生存时间 患者自入组治疗起至末次随访或死亡的时间。

表 1 两组临床基线资料比较

组别	例数	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	病灶位置 / 例		T 分期 / 例		N 分期 / 例	
				左肺	右肺	T ₁ ~ T ₂	T ₃ ~ T ₄	N ₀ ~ N ₁	N ₂ ~ N ₃
短周期组	51	58.96 ± 6.35	32/19	23	28	21	30	22	29
长周期组	39	59.06 ± 7.14	23/16	18	21	17	22	19	20
χ^2/t 值		-0.070	0.132	0.399		0.052		0.277	
P 值		0.472	0.176	0.528		0.818		0.598	

1.3.2 总生存率 (overall survival, OS) OS= 通过治疗后生存的病例数 ÷ 同组患者总数 × 100%。

1.3.3 局部无进展生存期 (local progression free survival, LPFS) 原发病灶自治疗结束到首次原发病灶复发、进展或死亡的时间。

1.3.4 局部无进展生存率 (local progression free survival rate, LPFSR) LPFSR= 通过治疗后无疾病进展的病例数 ÷ 同组患者总数 × 100%。

1.4 复查与随访处理

两组均进行定期复查处理, 治疗后第 1 年内每隔 3 个月进行 1 次复查, 第 2、3 年每隔 6 个月进行 1 次复查。此外, 采用 CT 或 MRI 对患者脑转移情况进行检查。两组 90 例患者均通过电话或门诊随访, 随访时间为 27 ~ 50 个月, 平均 (38.68 ± 1.75) 个月。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料采用百分率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 通过 Kaplan-Meier 法制作生存曲线, 采用 Log-rank χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗情况

短周期组均如期完成治疗; 而长周期组 2 例患者在化疗 5 个周期后发生 III 度骨髓抑制情况, 采取重组粒细胞集落刺激因子治疗后得到改善, 故行 PCI 时间晚于同组其他患者。

2.2 两组治疗后脑转移发生率比较

短周期组 3 年内 12 例患者出现脑转移, 其发生率为 23.53% (12/51); 而长周期组 3 年内 8 例患者

出现脑转移, 其发生率为 20.51% (8/39) 两组 3 年内脑转移率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.116, P=0.733$)。

2.3 两组生存率比较

短周期组第 1、2 及 3 年 OS 分别为 82.35%、39.22% 和 21.57%, 中位生存时间为 15 个月; 长周期组第 1、2 及 3 年 OS 分别为 76.92%、43.59% 和 23.08%, 中位生存时间为 18 个月。两组第 1、2 及 3 年 OS 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.407, 0.174$ 和 $0.029, P=0.523, 0.676$ 和 0.865)。短周期组第 1、2 及 3 年 LPFSR 分别为 54.90%、19.61% 和 15.69%, 长周期组分别为 66.67%、23.08% 和 12.82%, 且两组中位 LPFS 均为 16 个月。两组第 1、2 及 3 年 LPFSR 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.893, 0.159$ 和 $0.146, P=0.344, 0.689$ 和 0.702)。见图 1、2。

2.4 两组不良反应发生率比较

短周期组不良反应发生率为 15.69%; 长周期组不良反应发生率为 17.95%。放疗结束后两组均未见瘫痪、癫痫或精神异常等表现。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.895, P=0.925$)。见表 2。

2.5 两组肿瘤复发和转移率比较

短周期组随访过程中发现肿瘤复发率为 31.37%; 长周期组肿瘤复发率为 30.77%。两组肿瘤复发率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.003, P=0.951$)。短周期组随访过程中肿瘤转移发生率为 33.33%; 长周期组肿瘤转移发生率为 35.90%。两组肿瘤转移发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.224, P=0.894$)。见表 3。

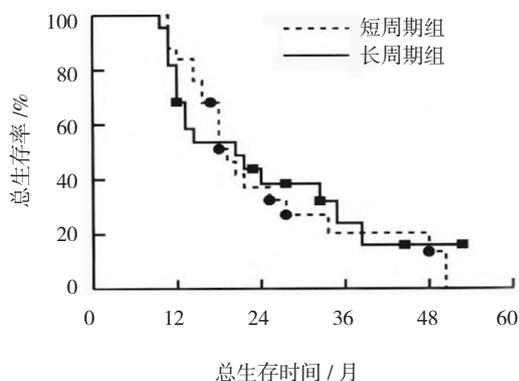


图 1 两组总生存曲线

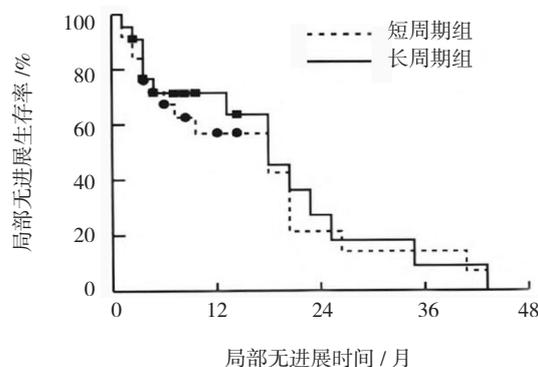


图 2 两组局部无进展生存曲线

表 2 两组不良反应发生情况 例

组别	例数	轻度恶心	呕吐	头晕	乏力
短周期组	51	4	2	1	1
长周期组	39	2	3	1	1

表 3 两组肿瘤复发和转移情况 例

组别	例数	肿瘤复发	转移情况		
			肝转移	骨转移	多发转移
短周期组	51	16	6	11	0
长周期组	39	12	4	10	0

3 讨论

SCLC 来源于支气管黏膜上皮中的 kchitsky 细胞,能合成不同异位激素,其恶性程度较高,且肿瘤细胞生长速度较快。同时其倍增时间较短、分裂指数较高,能在初期发生远处大量转移,导致其自然生存时间 <12 个月^[6-7]。此外,通过电子显微镜能发现其神经内分泌颗粒,手术切除效果欠佳,对放化疗较敏感,原发病灶容易复发,且发生远处转移的可能性较高,特别是脑转移^[8-9]。采取积极措施进行预防与控制 LSCLC 复发和转移发生率显得尤为重要。

LSCLC 是全身性疾病之一,故全身化疗在治疗中有极其重要的作用。化疗(依托泊苷+顺铂)是治疗 LSCLC 的重要方法^[10],而胸部放疗逐渐应用于治疗 LSCLC,其放射野、照射剂量及放疗时机等均得到进一步规范^[11]。其中,胸部放疗的靶区以化疗后影像学检查的肿瘤与直径 >1 cm 转移淋巴结为主^[12];PCI 在提高 LSCLC 的临床疗效、延长生存时间等方面有重要作用,但学者对选择 PCI 介入时机的看法尚不明确。

本研究结果表明,行早期或晚期 PCI 对 LSCLC 患者脑转移的影响较小,其转移率低于文献报道水平^[13]:其一,可能是因血脑屏障的功能,导致脑组织中抗癌药物浓度较脑外组织降低,而延长化疗周期,并未对脑组织内肿瘤细胞造成较大影响。但对治疗前脑组织中已存在的肿瘤细胞,即使延长化疗周期后并不会出现肿瘤细胞倍增的情况,因其能被 PCI 所杀灭。其二,无论是早期行 PCI,还是晚期行 PCI,对 LSCLC 患者 OS 和 LPFSR 的影响均较小,但其远期疗效仍需今后

进一步探讨。其三,早期或晚期行 PCI 后,LSCLC 患者不良反应、肿瘤复发及转移发生率相当,表明其受 PCI 不同介入时机的影响较小。

综上所述,采取不同介入时机 PCI 对 LSCLC 患者行交替放化疗 CR 后脑转移率和生存率等影响较为接近,无较大差异。

参 考 文 献:

- [1] GENSHEIMER M F, LOO B W. Optimal radiation therapy for small cell lung cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(4): 21.
- [2] TAKAHASHI T, YAMANAKA T, SETO T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 663-671.
- [3] 兰四友,张德芬,邓述恺,等. 足叶乙甙联合奈达铂治疗小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(8): 51-54.
- [4] TURGEON G A, SOUHAMI L, KOPEK N, et al. Thoracic irradiation in 3 weeks for limited-stage small cell lung cancer: is twice a day fractionation really needed[J]. *Cancer Radiother*, 2017, 21(2): 89-98.
- [5] KÄSMANN L, BOLM L, JANSSEN S, et al. Prognostic factors and treatment of early-stage small-cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 1535-1537.
- [6] 沈捷,王绿化,张福泉,等. 不同模式治疗局限期小细胞肺癌的疗效和安全性比较[J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35(3): 343-347.
- [7] 陈珑. 大剂量维生素 C 联合 EP 治疗小细胞肺癌的临床疗效[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(12): 45-48.
- [8] ROENGVORAPHOJ O, EZE C, NIYAZI M, et al. Prognostic role of patient gender in limited-disease small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy[J]. *Strahlenther Onkol*, 2017, 193(2): 150-155.
- [9] 黄鲁众,张晓晔,管超. 45 例局限期小细胞肺癌术后预后分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(13): 2063-2066.
- [10] QU X M, MISHRA M V, BAUMAN G S, et al. Cost-effectiveness of prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance in limited stage small cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122(3): 411-415.
- [11] NICHOLLS L, KEIR G J, MURPHY M A, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a single institution experience[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(4): 415-420.
- [12] FAROOQI A S, HOLLIDAY E B, ALLEN P K, et al. Prophylactic cranial irradiation after definitive chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: Do all patients benefit[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122(2): 307-312.

(唐勇 编辑)