DOI:10.16016/j.1000-5404.201910211

伊立替康联合铂类一线化疗对小细胞肺癌脑转移的影响

陈维领,李 鑫,陈杼君,刘 攀,唐春兰,宫 亮 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科

[**摘要**] **目的** 探讨伊立替康联合铂类对比依托泊苷联合铂类一线化疗对小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)患者脑转移的影响。**方法** 回顾性分析 2011 年 11 月至 2018 年 7 月本院收治的 126 例基线无脑转移的 SCLC 患者,其中一线接受伊立替康方案化疗的 84 例(IP 组),一线接受依托泊苷方案化疗的 42 例(EP 组),比较两组一线治疗后的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、中位无进展生存期(PFS),以及中枢神经系统肿瘤(CNS)进展和非 CNS 进展的累积发生率。**结果** IP 组和 EP 组的 ORR 分别为 79.8%、76.2%,差异无统计学意义($P=0.645$),DCR 分别为 89.3%、92.9%,差异无统计学意义($P=0.748$)。IP 组的中位 PFS 为 7.500±0.779(5.974~9.026)个月,EP 组的中位 PFS 为 5.500±0.648(4.230~6.770)个月,两者差异有统计学意义($P=0.015$)。与 EP 组比较,IP 组局限期和广泛期小细胞肺癌患者的脑转移风险比分别为 0.270,95%*CI*:0.096~0.760($P=0.013$);0.914,95%*CI*:0.281~2.973($P=0.881$)。治疗 3 个月后,IP 组的局限期患者脑转移累积发病率均低于 EP 组,其 1 年的脑转移累计发生率分别为 14.3%、31.8%。**结论** 伊立替康联合铂类一线化疗局限期小细胞肺癌患者的脑转移时间较依托泊苷联合铂类一线化疗晚。

[**关键词**] 小细胞肺癌;脑转移;伊立替康;治疗

[**中图法分类号**] R73-37; R734.2; R979.1 [**文献标志码**] A

Effect of irinotecan combined with platinum first-line chemotherapy on brain metastasis of small cell lung cancer

CHEN Weiling, LI Xin, CHEN Zhujun, LIU Pan, TANG Chunlan, GONG Liang Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of platinum-based first-line chemotherapy combined with irinotecan versus with etoposide on brain metastasis of small cell lung cancer patients (SCLC). **Methods** A retrospective analysis was carried out in 126 SCLC patients without brain metastases admitted to our hospital from November 2011 to July 2018, including 84 patients receiving irinotecan chemotherapy in the first line (IP group), and 42 patients undergoing etoposide treatment in the first line (EP group), both based on platinum treatment. Objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and median progression-free survival (PFS), and cumulative incidence of central nervous system (CNS) and non-CNS progression after first-line treatment were compared between the 2 groups. **Results** For the IP group and the EP group, the ORR were 79.8% and 76.2%, respectively ($P=0.645$), and the DCR was 89.3% and 92.9%, respectively ($P=0.748$). The median PFS was 7.500±0.779 (5.974~9.026) months in the IP group, and 5.500±0.648 (4.230~6.770) months in the EP group, and statistical difference was seen between them ($P=0.015$). Compared with the EP group, the risk ratios of brain metastasis in IP patients

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81772463)

[**通信作者**] 宫 亮,E-mail:gongl16@qq.com

with limited and extensive stages of SCLC were 0.270 (95%*CI*: 0.096~0.760, *P*=0.013) and 0.914 (95% *CI*: 0.281~2.973, *P*=0.881). In 3 months after treatment, the cumulative incidence of brain metastases in patients with limited stage was lower in the IP group than the EP group, and the incidence at 1 year was 14.3% and 31.8%, respectively. **Conclusion** IP chemotherapy delays the brain metastasis of SCLC patients when compared with EP treatment.

[**Key words**] small cell lung cancer; brain metastasis; irinotecan; treatment

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81772463). Corresponding author: GONG Liang, E-mail: gongl16@qq.com

肺癌是癌症死亡的主要原因,占癌症总死亡人数的18.4%,其中约15%是小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)[1]。SCLC具有高度侵袭性,目前的治疗方案预后不佳,患者的整体5年生存率仍不足8%[2]。出现脑转移的SCLC患者其生存期更短,确诊时即伴有脑转移的患者中位生存期仅为4.9个月[3],确诊时无脑转移的广泛期SCLC患者,在疾病过程中,1年内脑转移的累积风险可达到40.4%[4]。目前化疗仍然是SCLC患者的标准一线治疗选择,NCCN指南推荐伊立替康或者依托泊苷联合铂类均为SCLC的一线化疗方案。伊立替康是喜树碱类似物,能抑制核拓扑异构酶Ⅰ,从而干扰DNA的合成和影响有丝分裂,其能一定程度穿过血-脑屏障[5]。研究发现,在SCLC的二线治疗中,伊立替康单一疗法可以显著延长SCLC脑转移患者的生存时间[6-7]。为了更进一步了解伊立替康对SCLC患者脑转移的影响,本研究回顾性分析了2011年11月至2018年7月收治的126例确诊时无脑转移的SCLC患者一线使用伊立替康或者依托泊苷联合铂类化疗后疗效和脑转移的情况。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2011年11月至2018年7月本院收治的SCLC患者为研究对象。纳入标准:①初治患者,临床病理确诊为小细胞肺癌,且确诊时无脑转移;②一线采用伊立替康或者依托泊苷联合铂类化疗,且至少化疗2周期;③有完整的影像学随访资料。排除标准:①一线化疗后进行了手术的患者;②预期生存期≤3个月;③在一线PFS出现之前存在方案交叉或者更改其他化疗方案的患者。

1.2 治疗方法

①伊立替康组(IP组):伊立替康注射液(商品名艾力,江苏恒瑞医药股份有限公司,100 mg/支)175 mg/m^2,静脉滴注,D1;②依托泊苷组(EP组):依托泊苷注射液(商品名足叶乙甙,齐鲁制药有限公司,0.1 g/支)100 mg/m^2,静脉滴注,D1~D3。各组均以21 d为1个周期。

1.3 评定标准和随访

参照RECIST 1.1版标准进行随访和近期疗效评估,疗效评定分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD);以CR+PR计算客观缓解率(ORR),CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。无进展生存期(PFS)指从治疗之日起至首次观察到疾病进展之日或死亡的日期。中枢神经系统肿瘤进展时间(CNS TTP)指从治疗开始到出现脑转移的持续时间。通过患者在本院就诊以及电话随访患者进展情况(进展时间及部位)和生存状态,末次随访时间为2019年6月,中位随访时间为6.85个月。

1.4 倾向性配对

使用EmpowerStats软件,根据患者的性别、年龄、吸烟史、美国退伍军人肺癌协会(VALG)分期、TNM分期、转移灶位置(分为肝转移、骨转移、其他转移)按照1∶2配对原则进行配对。

1.5 统计学分析

使用SPSS 20.0统计软件进行分析。计数资料采用χ^2检验,计量资料采用t检验。使用Kaplan-Meier方法进行生存分析,COX回归估算风险比(HR)。使用EmpowerStats软件计算中枢神经系统进展、非中枢神经系统进展的累积发生率(CIR)。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线特征及组间均衡性检验

共纳入225例SCLC患者,根据患者基线时的性别、年龄、吸烟史、VALG分期、TNM分期、转移灶位置(分为肝转移、骨转移、其他转移、无转移)进行1∶2配对,最后共有126例患者纳入研究,其中IP组84例,EP组42例。两组患者的性别、年龄、吸烟史、VALG分期、远处转移等资料差异无统计学意义($P>0.05$,表1),具有可比性。

表 1　两组研究对象一般临床资料

特性	EP 组(n=42)	IP 组(n=84)	P 值
性别			0.527
男	35	66	
女	7	18	
年龄/岁	56.21±9.60	55.64±9.53	0.752
吸烟史			0.765
有	33	64	
无	9	20	
VALG 分期			0.801
广泛期	20	42	
局限期	22	42	
有无远处转移			1.000
有	20	40	
无	22	44	
骨转移			0.418
有	4	14	
无	38	70	
肝转移			0.714
有	4	5	
无	38	79	
放疗史			0.052
有	11	37	
无	31	47	
化疗周期(个)	3.98±1.35	4.08±1.67	0.719

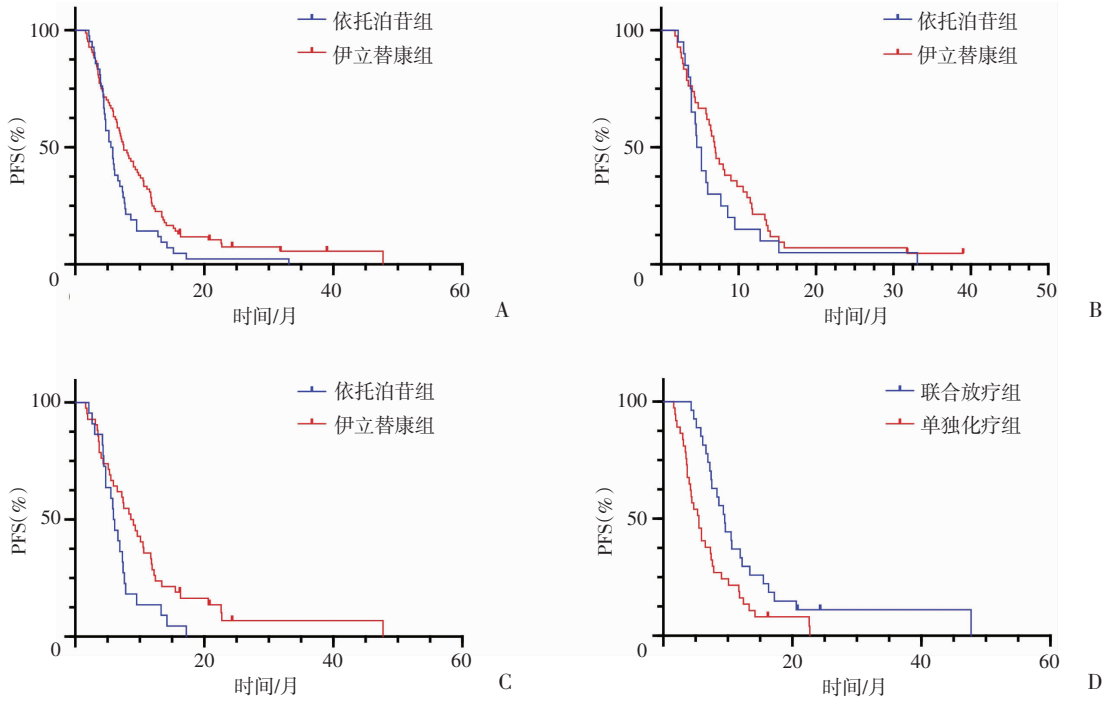
2.2　小细胞肺癌患者不同化疗方案近期疗效

2.2.1　两组客观缓解率和疾病控制率　　IP 组和 EP 组的 ORR 分别为 79.8%、76.2%,两者差异无统计学意义(P=0.645),DCR 分别为 89.3%、92.9%,差异也无统计学意义(P=0.748,表 2)。亚组分析显示,两组在局限期以及广泛期的 ORR、DCR 差异均无统计学意义(P>0.05)。

表 2　不同化疗方案的近期疗效对比

化疗方案	CR+PR	SD	PD	ORR	DCR
IP 组(n=84)	67	8	9	0.798	0.893
EP 组(n=42)	32	7	3	0.762	0.929
P 值				0.645	0.748

2.2.2　两组治疗后中位 PFS　　IP 组中位 PFS 为 7.500±0.779(5.974~9.026)个月,EP 组中位 PFS 为 5.500±0.648(4.230~6.770)个月,两者差异有统计学意义(P=0.015)。亚组分析显示,两组广泛期的中位 PFS 分别为 6.9、4.6 个月,差异无统计学意义(P=0.222),而局限期的中位 PFS 分别为 8.6、5.9 个月,差异有统计学意义(P=0.024)。同时分析局限期 SCLC 患者一线化疗联合原发灶放疗与单纯化疗两组中位 PFS 分别为(9.500±0.863)、(5.500±0.758)个月,两者差异有统计学意义(P=0.008,图 1)。对局限期患者的性别、年龄、吸烟史、TNM 分期、放疗史、治疗方式等进行多因素 COX 回归分析,结果显示联合放疗和使用伊立替康是患者中位 PFS 延长的独立影响因素(图 2)。



A:所有患者两种方案对比;B:广泛期患者两种方案对比;C:局限期患者两种方案对比;D:局限期患者是否联合放疗对比

图 1　不同治疗方案对 SCLC 患者 PFS 的影响

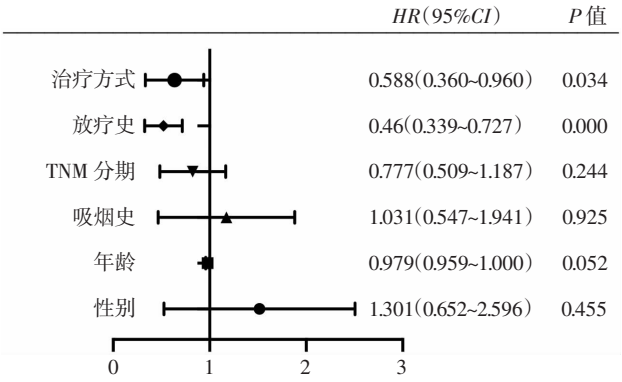
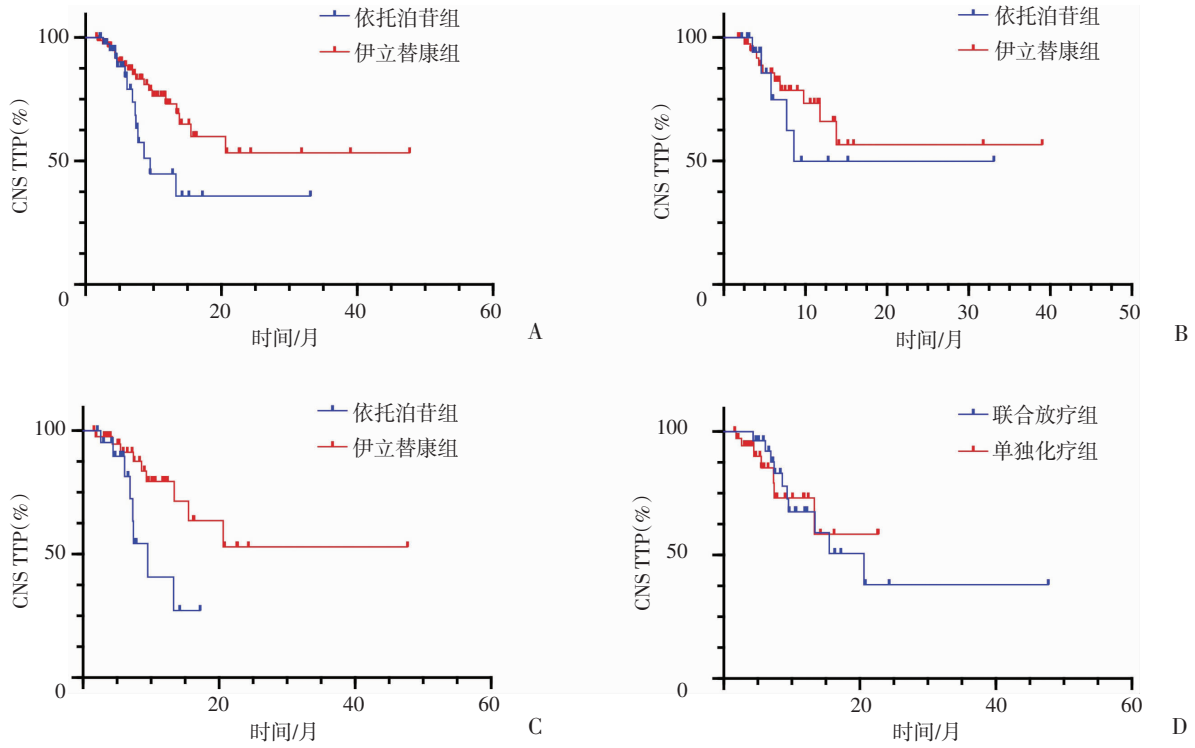


图 2 局限期 SCLC 患者中位 PFS 的多因素分析

2.3 不同化疗方案对小细胞肺癌患者脑转移的影响

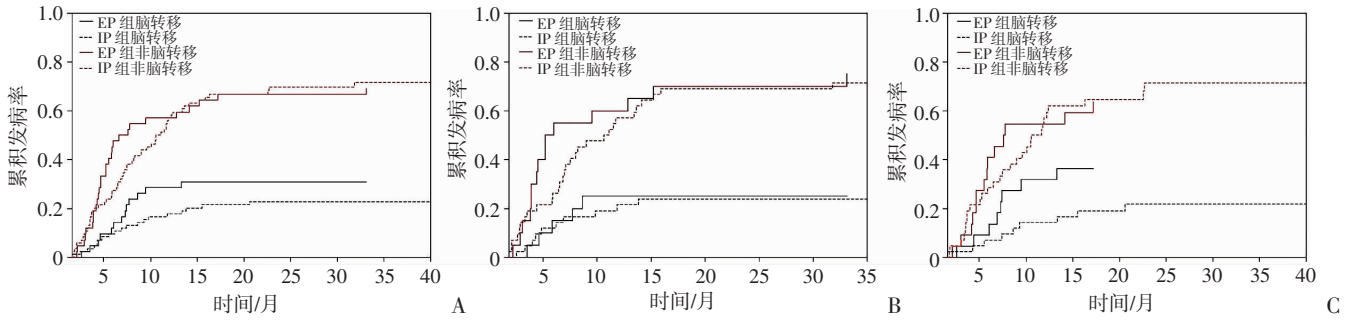
2.3.1 CNS TTP 随访期内,IP 组有 19 人出现脑转移,EP 组有 13 人出现脑转移。Kaplan-Meier 分析显示,随访期内 IP 组的中位 CNS TTP 未出现,EP 组的中位 CNS TTP 为 9.500±1.638(6.290~12.710)个月,两组差异有统计学意义($P=0.035$)。亚组分析显示,广泛期和局限期 IP 组的中位 CNS TTP 均未出现,而 EP 组的广泛期和局限期中位 CNS TTP 分别为 8.6 个月和 9.5 个月,两组在广泛期差异无统计学意义($P=0.490$),而在局限期差异有统计学意义($P=0.017$)。同时分析局限期 SCLC 患者一线化疗联合原发灶放疗与单纯化疗两组中位 CNS TTP,差异无统计学意义($P=0.994$,图 3)。对局限期患者的性别、年龄、吸烟史、TNM 分期、放疗史、治疗方式等进行多因素 COX 回归分析,结果显示使用伊立替康是患者中位 CNS TTP 延长的独立影响因素(HR 0.270,95% CI:0.096~0.760;$P=0.013$)。

2.3.2 脑转移累积发生率 IP 组和 EP 组患者的 3 个月脑转移 CIR 均为 2.4%,半年的脑转移 CIR 分别为 9.5%、11.9%,1 年的脑转移 CIR 分别为 17.9%、28.6%。亚组分析显示,局限期患者从第 3 个月开始 IP 组的脑转移 CIR 均低于 EP 组,IP 组和 EP 组的 3 个月脑转移 CIR 分别为 2.4%、4.6%,半年的脑转移 CIR 分别为 7.1%、13.6%,1 年的脑转移 CIR 分别为 14.3%、31.8%。在广泛期患者无类似发现,其他进展(包括原发灶、肝转移、骨转移等)也无类似发现(图 4)。



A:所有患者两种方案对比;B:广泛期患者两种方案对比;C:局限期患者两种方案对比;D:局限期患者是否联合放疗对比

图 3 不同治疗方案对 SCLC 患者 CNS TTP 的影响



A:所有患者;B:广泛期患者;C:局限期患者

图 4 两组患者脑转移、非脑转移的累积发病率

3 讨论

自 1992 年发现伊立替康后线化疗对 SCLC 有效以来,Noda 等通过一项多中心、随机、三期研究发现伊立替康加顺铂一线治疗东亚人群广泛期 SCLC 的中位生存期(OS)比依托泊苷加顺铂的中位生存期长(12.8 *vs* 9.4 个月)[8],随后的多项一线治疗广泛期 SCLC 的三期临床研究均发现 IP 组的中位 PFS 不劣于 EP 组,IP 组和 EP 组的中位无进展时间范围分别为 4.1~9 个月、4.6~6 个月[9-13]。陈玉洁等[14]进一步网状 Meta 分析也发现伊立替康较依托泊苷治疗广泛期 SCLC 有更好的客观反应率(ORR)。本研究显示,不管是广泛期还是局限期,IP 组 ORR 均较 EP 组稍高,但两者差异无统计学意义,与既往的研究结果类似。IP 组的总体中位 PFS 较 EP 组长,差异有统计学意义(7.500 *vs* 5.500 个月,$P=0.015$),但亚组分析发现其在广泛期未见明显差异($P=0.222$),而在局限期差异显著($P=0.024$)。局限期患者一线化疗联合原发灶放疗与单纯化疗患者中位 PFS 分别为(9.500±0.863)、(5.500±0.758)个月,两者差异有统计学意义($P=0.008$)。既往研究并未得出 IP 组与 EP 组在 PFS 上的统计学差异,可能与入组患者多为广泛期患者有关。本研究发现,对局限期小细胞肺癌,一线伊立替康联合铂类化疗可能会获得更好的效果,同时在一线化疗基础上联合原发灶放疗可以明显提高中位无进展时间。

脑转移是小细胞肺癌(SCLC)常见的远处转移方式之一,脑转移后患者的预后更差。虽然伊立替康和依托泊苷均能部分通过血脑屏障[5, 15],但既往有研究发现对已存在脑转移的 SCLC,伊立替康联合铂类的 CNS ORR(65%)大于依托泊苷联合铂类(37%)[16],且伊立替康可以显著提高 SCLC 脑转移患者的生存时间[6]。本研究发现,对于基线确诊时无脑转移的 SCLC 患者,IP 组与 EP 组相比,局限期和广泛期小细胞肺癌患者的脑转移风险比分别为 0.270(95%*CI*:0.096~0.760;$P=0.013$)和 0.914(95%*CI*:0.281~2.973;$P=0.881$)。治疗 3 个月后,IP 组的局限期患者脑转移累积发病率均低于依托泊苷组的局限期患者,其 1 年的脑转移累计发生率分别为 14.3%、31.8%。结果显示,相对于 EP 方案,IP 方案对基线无脑转移的 SCLC 患者中枢神经系统转移有一定的保护作用,进一步亚组分析发现,其对局限期 SCLC 患者的作用更明显,而对广泛期 SCLC 患者作用较小,既往很少有类似的报道。

总之,本研究表明,IP 方案对基线无脑转移的初治 SCLC 患者中枢神经系统有保护作用,可防止或者推迟脑转移的发生。特别是对于局限期的 SCLC,其作用更加明显,值得进一步深入研究。本研究属于回顾性研究,且使用依托泊苷的患者相对较少。因此,存在一定的局限性,未来需要大样本的前瞻性研究进一步证实以上观点。

参考文献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.

[2] LU T, YANG X D, HUANG Y W, *et al*. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 943-953. DOI:10.2147/CMAR.S187317.

[3] LUKAS R V, GONDI V, KAMSON D O, *et al*. State-of-the-art considerations in small cell lung cancer brain metastases

[J]. Oncotarget, 2017, 8(41): 71223-71233. DOI:10.18632/oncotarget.19333.

[4] SCHILD S E, SIO T T, DANIELS T B, *et al*. Prophylactic cranial irradiation for extensive small-cell lung cancer[J]. J Oncol Pract, 2017, 13(11): 732-738. DOI:10.1200/JOP.2017.026765.

[5] MOHAMMAD A S, GRIFFITH J I, ADKINS C E, *et al*. Liposomal irinotecan accumulates in metastatic lesions, crosses the blood-tumor barrier (BTB), and prolongs survival in an experimental model of brain metastases of triple negative breast cancer[J]. Pharm Res, 2018, 35(2): 31. DOI:10.1007/s11095-017-2278-0.

[6] SEVINC A, KALENDER M E, ALTINBAS M, *et al*. Irinotecan as a second-line monotherapy for small cell lung cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(4): 1055-1059. DOI:10.1097/01.cad.0000390767.85658.83.

[7] ABDEL KARIM N, BHATT A, CHIEC L, *et al*. Systemic chemotherapy for progression of brain metastases in extensive-stage small cell lung cancer[J]. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015: 620582. DOI:10.1155/2015/620582.

[8] NODA K, NISHIWAKI Y, KAWAHARA M, *et al*. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 85-91. DOI:10.1056/NEJMoa003034.

[9] HANNA N, BUNN P A Jr, LANGER C, *et al*. Randomized phase Ⅲ trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13): 2038-2043. DOI:10.1200/JCO.2005.04.8595.

[10] LARA P N Jr, NATALE R, CROWLEY J, *et al*. Phase Ⅲ trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15): 2530-2535. DOI:10.1200/JCO.2008.20.1061.

[11] SCHMITTEL A, SEBASTIAN M, FISCHER VON WEIKERSTHAL L, *et al*. A German multicenter, randomized phase Ⅲ trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1798-1804. DOI:10.1093/annonc/mdq652.

[12] SCHMITTEL A, FISCHER VON WEIKERSTHAL L, SEBASTIAN M, *et al*. A randomized phase Ⅱ trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2006, 17(4): 663-667. DOI:10.1093/annonc/mdj137.

[13] KIM D W, KIM H G, KIM J H, *et al*. Randomized phase Ⅲ trial of irinotecan plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin in chemotherapy-naïve Korean patients with extensive-disease small cell lung cancer[J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(1): 119-127. DOI:10.4143/crt.2018.019.

[14] 陈玉洁, 陈凌霄, 钟殿胜, 等. 一线化疗方案治疗广泛期小细胞肺癌的网状 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(4): 184-191. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.04.02.
CHEN Y J, CHEN L X, ZHONG D S, *et al*. First-line chemotherapy for extensive-disease small cell lung cancer: A network meta-analysis[J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 19(4): 184-191. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.04.02.

[15] KUO Y C, CHANG Y H, RAJESH R. Targeted delivery of etoposide, carmustine and doxorubicin to human glioblastoma cells using methoxy poly(ethylene glycol)-poly(ε caprolactone) nanoparticles conjugated with wheat germ agglutinin and folic acid[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 96: 114-128. DOI:10.1016/j.msec.2018.10.094.

[16] SUN Y W, XU J, ZHOU J, *et al*. Targeted drugs for systemic therapy of lung cancer with brain metastases[J]. Oncotarget, 2018, 9(4): 5459-5472. DOI:10.18632/oncotarget.23616.

(**收稿**:2019-10-30;**修回**:2019-12-11)

(编辑 汪勤俭)