临床研究 文章编号:0253-3626(2010)09-1430-03

54 例小细胞肺癌二线化疗的临床研究

骆梅青,康马飞,廖漓漓,刘 瑛,董翠梅
(桂林医学院附属医院肿瘤内科,桂林 541001)

【摘 要】目的:探讨敏感复发及耐药复发的小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)的二线化疗方案及疗效。方法:2004 年 1 月~2009 年 1 月收治经足叶乙甙联合铂类一线化疗后复发的小细胞肺癌共 54 例,其中敏感复发患者 26 例,耐药复发患者 28 例。对耐药复发或敏感复发时间不足 6 个月者,采用紫杉类或伊立替康单药化疗;对敏感复发时间 6 个月或 6 个月以上者仍采用原一线方案化疗。结果:54 例患者二线化疗总有效率 18.5%,中位疾病进展时间(mTTP)20.2 周,中位生存期(MST)11.5 个月。敏感复发组及耐药复发组的有效率(CR + PR)分别为 30.8%和 7.1%(P=0.009),mTTP 分别为 24.5 周和 15.8 周(P=0.001),MST 分别为 13.0 个月和 9.0 个月(P=0.003)。骨髓抑制为二线化疗的主要不良反应,敏感复发组及耐药复发组Ⅲ~Ⅳ级白细胞减少发生率分别为 34.6%和 39.3%,Ⅲ~Ⅳ级血小板减少发生率分别为 15.4%和 17.9%,两组不良反应无明显差异(P>0.05)。结论:足叶乙甙联合铂类一线化疗后复发的小细胞肺癌采用二线化疗有部分病例仍有效,敏感复发患者的近期疗效和生存期均优于耐药复发患者。

【关键词】小细胞肺癌;敏感性;耐药性;二线化疗
【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-28

Second-line chemotherapy in 54 patients with sensitive or refractory small cell lung cancer

LUO Mei-qing, et al
(*Department of Medical Oncology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the benefit of second-line chemotherapy for sensitive or refractory small cell lung cancer after primary treatment with platinum and etoposide. *Methods*: From January 2004 to January 2009, 54 patients were treated with second-line chemotherapy : 26 patients with sensitive (S) disease (recurred > 3 months after first-line chemotherapy) and 28 patients with refractory (R) disease (recurred < 3 months after first-line chemotherapy). Patients with R disease or S disease but failed < 6 months after first-line chemotherapy received paclitaxel or docetaxel or irinotecan, and patients with S disease and failed > 6 months after first-line chemotherapy were retreated with the same regimen. *Results*: 54 patients received second-line chemotherapy. The response rate to second-line chemotherapy was 30.8% in S group, 7.1% in R group (P=0.009), and 18.5% for the whole group. The medium times for progression (mTTP) were 24.5 weeks in S group, 15.8 weeks in R group, and 20.2 weeks for all patients (P=0.001). The medium survivals were 13.0 months in S group, 9.0 months in R group (P=0.003), and 11.5 months for all patients. Myelosuppression was the most commonly observed adverse effect. Grade 3 /4 neutropenia and thrombocytopenia accounted for 34.6% and 15.4%, respectively, in S group, 39.3% and 17.9%, respectively, in R group. There was not significant difference in side effect between S and R group. *Conclusion*: Second-line chemotherapy for relapsed SCLC patients after platinum compound etoposide is clinically effective. Patients with S disease had higher response rate and a longer survival time than the patients with R disease.

【Key words】Small cell lung cancer; Sensitive; Refractory; Second-line chemotherapy

小细胞肺癌(Small cell lung cancer,SCLC)是恶性程度最高的肿瘤之一,预后较差,治愈率低。按美国退伍军人协会(Veterans Administration Lung Study Group,VALG)分期,局限期 SCLC 定义为病变限于一侧胸腔,即包括同侧肺、肺门、纵隔和/或同侧锁骨上淋巴结,广泛期 SCLC 为病变超过局限期范围。多数 SCLC 诊断时已为广泛期,局限期仅占 1/3。SCLC 对化疗高度敏感,近期疗效较好,但容易耐药,治愈率很低。很多患者在缓解后不久即出现肿瘤复发进展,且复发后治疗的敏感性较差。目前 SCLC 单药二线治疗的有效率在 20%以内,联合化疗也不超过 40%,目前尚无标准的二线化疗[1]。本

作者介绍:骆梅青(1975-),女,硕士,
研究方向:肿瘤内科工作。

研究对 2004 年 1 月至 2009 年 1 月我科收治的 54 例化疗后疾病进展或复发的 SCLC 患者二线化疗的方案及疗效进行分析，现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 入选标准

经病理组织学或细胞学检查确诊的 SCLC，经足叶乙甙（VP-16）联合铂类（包括顺铂或卡铂，即 VP-16+DDP 或VP-16+CBP，EP /EC）一线化疗后出现疾病进展或复发。按复发类型分为“敏感复发”和“耐药复发”2 组，敏感复发指一线治疗有效、停药 3 个月或 3 个月以上病变进展者；耐药复发指一线治疗失败、停药不足 3 个月复发者。预期存活期大于 8 周；PS 评分 0～2 分；心肝肺肾功能、造血系统无明显损害。

1.2 一般资料

排除其中无法行疗效评价或失访的病例，共获得可分析病例 54 例。其中，敏感复发组 26 例，中位年龄 64 岁（33～79 岁），男性 22 例，女性 4 例，局限期 9 例，广泛期 17 例，PS 0～1 分 18 例，PS 2 分 8 例；耐药复发组 28 例，中位年龄 59 岁（41～70 岁），男性 22 例，女性 6 例，局限期 7 例，广泛期 21 例，PS 0～1 分 13 例，PS 2 分 15 例。

1.3 治疗方法

耐药复发或敏感复发不足 6 个月者，应用伊立替康（Irino tecan，CPT-11）、紫杉醇（paclitaxel，PTX）或多西紫杉醇（Docetaxel，TAT）等单药化疗；敏感复发 6 个月或 6 个月以上者，仍使用原一线 EP /EC 方案化疗。其中，采用 CPT-11（60 mg/m^2，静脉滴注，第 1、8 d）17 例，PTX（175 mg/m^2，静脉滴注，第 1 d）7 例，TAT（75 mg/m^2，静脉滴注，第 1 d）18 例，EP /EC 12 例。21 d 为 1 周期，化疗 2 周期后评价疗效。化疗前常规应用 5-HT 3 受体拮抗剂止吐对症治疗。

1.4 评价标准

按 2000 年 RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）1.0 版进行疗效评价，分为完全缓解（Complete response，CR）、部分缓解（Partial response，PR）、稳定（Stable disease，SD）和进展（Progressive disease，PD）。有效率定义为 CR+PR 占总病例数的比例。疾病进展时间（Time to progression，TTP）定义为从治疗开始到肿瘤进展的时间。生存期（Over survival，OS）定义为从治疗开始到死亡时间或末次随访时间。毒性反应根据美国国立癌症研究所 2006 年不良事件通用毒性评价标准（Common Toxicity Criteria，CTC）3.0 版进行分级。

1.5 统计学分析

统计分析采用 SPSS13.0 软件。采用 Kaplan-Meier 统计方法评估生存期，绘制生存曲线。率的比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效

54 例患者共接受化疗 124 个周期，平均每例 2.3 个周期。全组患者的有效率为 18.5%（10/54），其中 EP /EC 方案及 CPT-11、PTX、TAT 单药的有效率分别为 25.0%（3/12）、17.6%（3/17）、14.3%（1/7）和 16.7%（3/18），各方案间比较有效率无显著性差异（$P=0.687$）。敏感复发组和耐药复发组的有效率分别为 30.8%（8/26）和 7.1%（2/28），2 组差别有统计学意义（$P=0.009$）。见表 1。

2.2 生存期

全组病例随访至 2010 年 4 月，有 3 例患者至今仍存活，均为敏感复发组。全组二线治疗后 mTTP 为 20.2 周，MST 为

表 1 54 例 SCLC 二线治疗疗效

项目	敏感复发组（$n=26$）	耐药复发组（$n=28$）	总计（$n=54$）
二线化疗方案			
EP/EC	12	0	12
CPT	6	11	17
PTX	2	5	7
TXT	6	12	18
客观疗效			
PR	8	2	10
SD	10	8	18
PD	8	18	26
TTP（周）			
中位	24.5	15.8	20.2
范围	6.4～117.2	3.9～71.5	3.9～117.2
OS（月）			
中位	13.0	9.0	11.5
范围	1.1～38.6	0.9～18.3	0.9～38.6

11.5 月。敏感复发组和耐药复发组 mTTP 分别为 24.5 周和 15.8 周（P=0.001），MST 分别为 13.0 个月和 9.0 个月（P=0.003）。见表 1、图 1。

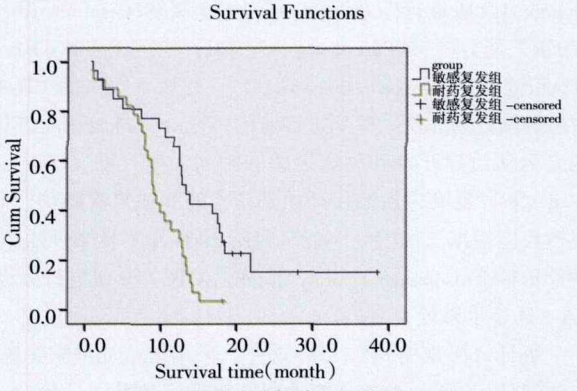


图 1　两组患者生存曲线比较

2.3　不良反应

敏感复发组及耐药复发组的Ⅲ～Ⅳ级白细胞减少发生率分别为 34.6%（9/26）和 42.9%（12/28），Ⅲ～Ⅳ级血小板减少发生率分别为 15.4%（4/26）和 17.9%（5/28），2 组不良反应发生率无明显差异（P>0.05）。全组患者未出现化疗相关死亡。

3　讨　论

尽管 SCLC 一线化疗的近期疗效较明显，目前公认的标准一线化疗方案足叶乙甙联合铂类治疗有效率可达 61%～80%[2]，但治疗后复发率高，远期生存时间不长[3]。局限期患者中位生存期为 10～16 个月，广泛期患者中位生存期为 6～10 个月。约 70%～80%局限期患者及几乎所有的广泛期患者在治疗后数月内即发生疾病进展或复发[4]，其中一部分 PS 状况较好的患者就需要寻求二线化疗。是否所有接受二线化疗的 SCLC 患者均能同一线化疗一样取得较高的有效率及生存获益呢？Tiseo M 等[1]认为二线化疗的有效率主要基于患者对一线化疗的敏感性及疾病复发的时间。一线治疗无效或一线治疗后缓解时间少于 3 个月的 SCLC 患者具有高度耐药性，通常对任何细胞毒药物均无明显作用，此类肿瘤亦可称为“难治性”SCLC。相反，对一线化疗敏感且一线治疗后缓解时间大于 3 个月的患者仍可对二线化疗保持较高的有效率，甚至对原一线方案仍有效[5]。

美国已将拓扑替康（Topotecan）批准用于一线化疗结束后 3～6 个月进展的 SCLC。多项Ⅱ期、Ⅲ期临床研究[6-8]证实复发的 SCLC 二线治疗有效的药物有 CPT-11、TAT、GEM、PTX、NVB 和拓扑替康等药物。目前尚未开展两药之间头对头比较的大型随机对照临床研究，无证据说明哪个药物更有优势或与 EP/EC 确实无交叉耐药。基于上述原因，本研究未限定二线化疗方案，而选择目前 SCLC 较常用的 CPT-11、TAT 和 PTX 等二线药物，其有效率分别为 17.6%、16.7%和 14.3%，经统计学分析各药物的有效率无显著性差异（P=0.687），各药物在毒性反应方面也未见显著性差异（P=0.562）。

SCLC 二线治疗有效率较一线治疗有效率明显降低。文献报道 CPT-11 单药治疗耐药及敏感 SCLC 有效率分别为 3.7%和 35.3%[9]；拓扑替康为 8%和 18%[10]；GEM 为 5%和 15.4%[11]。耐药复发患者对大部分二线化疗方案有效率约为 10%或更低；而敏感复发患者挽救治疗的有效率约为 25%[12,13]。复发进展后的患者中位生存时间为 4～5 个月，预后很差。本研究显示耐药复发组患者二线治疗的有效率为 7.1%，敏感复发组为 30.8%，二者差异显著（P=0.009），与文献报道基本相符。而敏感复发组及耐药复发组中位生存期分别为 13.0 个月和 9.0 个月，二者之间亦呈显著性差异（P=0.003）。本研究结果高于徐瑛等报道的结果 9.0 个月和 6.0 个月[14]，原因可能为本研究纳入分析的患者局限期比例较高（29.6%，16/54），比既往报道的比例高（26.1%）[14]，可能与诊断当时头颅 MRI、腹部 CT 和全身骨显像并不是常规检查手段，有些患者转移灶未检出而被诊断为局限期有关。

在化疗毒副反应方面，骨髓抑制是二线化疗的主要不良反应。本组患者治疗后Ⅲ～Ⅳ级白细胞减少及血小板发生率分别为 38.9%（21/54）和 16.7%（9/54），但敏感复发组及耐药复发组不良反应无明显差异。对这部分患者我们积极给予 G-CSF、IL-11 及输血小板等治疗，因而未发生治疗相关性死亡。同时两组的其他不良反应率相近，患者均能耐受化疗。上述结果进一步证实对敏感复发的 SCLC 患者接受二线化疗更能获益。

综上所述，复发性 SCLC 化疗仍有一定效果，敏感复发患者的近期疗效和生存期均较耐药复发患者为优。对一线化疗敏感且一般状况良好的患者，应积极给予二线化疗以延长生存期。对一线化疗耐药或一线化疗后短期内复发的患者，选择二线化疗应谨慎考虑，应充分权衡利弊。今后对该部分病例应进行化疗与非化疗的前瞻性、随机对照研究，以决定是否需要采用二线化疗，选择最佳治疗方案。

参　考　文　献

[1]　Tiseo M, Ardizzoni A. Current status of second2line treatment and novel therapies for small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 764-772.

[2]　Ferraldeschi R, Baka S, Jyoti B, et al. Modern management of small-cell lung cancer [J]. Drugs, 2007, 67 (15): 2135-2152.

[3]　Spira A, Ettinger D S. Drug therapy: multidisciplinary management of lung cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 350(4): 379-392.

[4]　Johnson D H. Treatment of relapsed small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2005, 11(s1): 142-143.

[5]　李兰芳，王华庆. 小细胞肺癌二线化疗及研究进展[J]. 肿瘤研究与临床，2006，18（6）：424－425.

[6]　Jaclman D M, Johnson B E. Small-cell lung cancer[J]. Lancet 2005, 366: 1385-1396.

（下转第 1438 页）

ANCA 相关性小血管炎是一类临床表现复杂，各器官均可受累，肾脏是最常见的受损器官，在发病初期即有泌尿系检查异常，因此尿常规和肾功能检查可作为早期诊断的重要依据，但其预后与肾功能受损程度无直接相关性。在治疗上糖皮质激素、细胞毒药物能有效控制病情，但在使用时应严格评估病情，权衡利弊，尤其是对老年患者，防止消化道出血和严重感染等并发症。大量血尿、红细胞管型尿、免疫复合物沉积可能与疾病复发相关，但由于病例数少，仍需进一步研究。

参 考 文 献

[1] Jennette J C, Falk R J, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides, proposal of an international consensus conference[J]. Arthritis Rheum, 1994, 37(2): 187-192.

[2] 张亚莉，郝大鹏，黄惠梅，等. ANCA 相关性原发性小血管炎[J]. 临床医学，2004，24(9)：52-53.

[3] Hagen E C, Daha M R, Hemans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic sysemtic vascutitis: EC/BCR project for ANCA assays standardization [J]. Kidney Int, 1998, 53(3): 743-753.

[4] Hoganson D D, From A M, Michet C J. ANCA vasculitis in the elderly [J]. J clin Rheumatol, 2008, 14(2): 78-81.

[5] Drooger J C, Dees A, Swaak A J, et al. ANCA-positive patients: The influence of PR3 and MPO antibodies on survival rate and the association with clinical and laboratory characteristics[J]. Open Rheumatol J, 2009, 4(3): 14-17.

[6] Thickett D R, Richter A G, Nathani N, et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis [J]. Rheumatology, 2006, 45(7): 261-268.

（责任编辑：关蕴良）

（上接第 1432 页）

[7] Vincenzo D, Lucio B, Alfredo B, et al. Second2line chemotherapy with weekly paclitaxel and gemcitabine in patients with small-cell lung cancer pretreated with platinum and etoposide: a single institution phase Ⅱ trial [J]. Cancer Chemother Pharmocal, 2006, 58: 203-209.

[8] Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase Ⅱ study of weekly paclitaxel for relap sed and refractory small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2006, 26 (1B): 777-781.

[9] Langer C J. Irinotecan in advanced lung cancer: focus on North American trials[J]. Oncology, 2004, 18 (7): 17-28.

[10] Treat J, Huang C H, Lane S R, et al. Topotecan in the treatment of relapsed small cell lung cancer patients with poor performance status [J]. Oncologist, 2004, 9 (2): 173-181.

[11] Masters G A, Declerck L, Blanke A, et al. Phase Ⅱ strial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597[J]. J Clin Oncol, 2006, 21(8): 1550-1555.

[12] Ettinger D S. New drugs for chemotherapy-naive patients with etensive - disease small cell lung cancer[J]. Semin Oncol, 2008, 28: 27-29.

[13] Cheng S, EvansW K, Stys-Norman D, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence -based Care. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2 (4): 348 -354.

[14] 徐 瑛，周彩存，罗 洁，等. 足叶乙甙联合铂类一线化疗后复发的小细胞肺癌二线化疗的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志，2008，13(1)：11-14.

（责任编辑：冉明会）

（上接第 1434 页）

行切开，分叶不易过长，一般不超过 3 cm，对血运影响不大，缝合时不宜过紧；在作 3 个分叶时，要精确设计，切取皮瓣时，应尽可能多保留进入皮瓣的皮支血管，防止损伤，才能给皮瓣提供足够血运。⑤由于部分血管变异，在切取皮瓣时可遇到没有供给皮瓣的皮支血管或皮支血管过于细小，不能应用，此时不要轻易放弃。笔者曾遇 1 例这样的病例，但笔者仔细检查蒂部发现深筋膜蒂内有一粗大皮支血管逆行向上进入皮瓣，用血管夹夹闭近侧骨间背血管，放松止血带，皮瓣供血良好。⑥切取皮瓣时最好在 1 个止血带时间进行，尽量避免放松后 2 次再打，否则术后会加重皮瓣肿胀，加重皮瓣下的积血，严重时可危及皮瓣血运。

参 考 文 献

[1] Zancolli E A, Angrigiani C. Posterior interosseous island forearm flap [J]. J Hand Surg(Br), 1988, 13(2): 130-135.

[2] 路来金，王首夫，付中国，等. 前臂骨间背侧动脉逆行岛状皮瓣在手外科的应用[J]. 中华显微外科杂志，1988，11(2)：74-75.

[3] 李俊明，郑水长，张云飞，等. 同指背侧皮神经营养血管皮瓣修复指端缺损[J]. 中华手外科杂志，2008，24(2)：104-106.

[4] 李东柱，周祥吉，范启申. 前臂骨间背侧皮瓣的临床应用[J]. 中华手外科杂志，2006，22(5)：303-304.

[5] 陈祥军，刘 宁，李 丹，等. 前臂骨间背侧逆行岛状皮瓣的临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志，2006，20(8)：858-859.

（责任编辑：冉明会）