

文章编号 1006-8147(2019)06-0577-04

论著

广泛期小细胞肺癌肝转移治疗模式探讨

孙基峰, 罗 婧, 徐利明, 赵路军, 司同国, 陈思颖, 刘宁波, 王 平

(天津医科大学肿瘤医院放疗科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 目的:探讨广泛期小细胞肺癌肝转移患者不同治疗模式预后。方法:回顾分析 2012-2016 年本院收治的 80 例广泛期小细胞肺癌(SCLC)伴肝转移患者,根据治疗方法不同分为肝脏转移灶放疗联合全身化疗组,单纯全身化疗组以及射频消融(RFA)联合全身化疗组。Kaplan-Meier 计算生存率,Logrank 和 ANOVA 检验差异。结果:全组 80 例患者中位生存期为 8.5 个月,肝脏转移灶放疗联合化疗组中位总生存期(OS)为 8.5 个月,全身化疗组中位 OS 为 6.9 个月,射频消融(RFA)联合全身化疗组中位 OS 为 10.7 个月。接受 RFA 联合全身化疗组患者生存优于其他两组($P<0.001$)。RFA 组患者和放疗组患者局控时间相当(8.0 个月 vs. 9.1 个月, $P=0.188$),均明显优于单纯化疗组(4.6 个月)。结论:RFA 联合全身化疗治疗小细胞肺癌肝转移可有效延长局控时间和总生存期;转移灶放疗联合全身化疗同样有效延长局控时间,但生存获益不明显。对于一般状态良好的患者,可考虑在全身化疗的基础上行 RFA 治疗,RFA 不能耐受的患者推荐肝脏转移灶调强放疗。

关键词 小细胞肺癌;肝转移;预后;治疗

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

Discussion on the treatment mode of liver metastasis in patients with extensive small cell lung cancer

SUN Ji-feng, LUO Jing, XU Li-ming, ZHAO Lu-jun, SI Tong-guo, CHEN Si-ying, LIU Ning-bo, WANG Ping

(Department of Radiation Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract **Objective:** To investigate the different treatment outcome of extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients with liver metastasis. **Methods:** A retrospective analysis was performed in 80 extensive-stage SCLC patients with liver metastases who were admitted to our hospital from 2012 to 2016. All patients received standard EP/CE (etoposide + cisplatin/carboplatin) chemotherapy. According to different treatment, patients were divided into radiotherapy group ($n=26$), chemotherapy group ($n=30$) and RFA group ($n=24$). The survival rates were analyzed using the Kaplan-Meier method. Between-group comparison was made by log-rank test and one-way ANOVA. **Results:** In all the patients, the median overall survival(OS) were 8.5 months. The RFA radiotherapy group had significantly longer median OS than the radiotherapy group and chemotherapy group (10.7 vs. 8.5 and 6.9 months, $P<0.001$). The RFA group and radiotherapy group had similar LRFS (9.1 vs 8.0 months), which is longer than that in the chemotherapy group (4.6 months). **Conclusion:** RFA combined with systemic chemotherapy can effectively prolong the local control time and overall survival time for of ES-SCLC patients with liver metastases. Radiotherapy combined with systemic chemotherapy can also effectively prolong the local control time, but the survival benefit is not obvious. For patients in good condition, RFA should be considered, and IMRT for liver metastases is recommended for patients with intolerance of RFA.

Key words small cell lung cancer; liver metastases; prognosis; treatment

最新的流行病学调查显示,肺癌是中国发病率与死亡率最高的肿瘤^[1],小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)作为肺癌的重要病理类型之一,以侵袭性高,发展迅速和预后差所闻名。中位总生存期(overall survival, OS)仅为 9~10 个月,5 年生存不足 5%^[2-3]。SCLC 极易发生远处转移,如骨转移、脑转移、肝转移、肺转移等等^[4]。与其它部位转移相比,肝转

移患者预后尤其差,治疗效果不理想,生存期短,极易使得医生及患者采取消极治疗手段,加之大多数肝转移瘤原发灶来自于消化系统,故 SCLC 肝转移患者的治疗鲜有研究。射频消融(radio frequency ablation, RFA)是近年来发展起来的治疗肝转移瘤的介入手段,由于其为微创治疗,现在临床应用较为广泛^[5],为探索如何延长 SCLC 肝转移患者生存,本研究回顾性的分析了肝转移患者不同治疗模式下对生存的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集天津医科大学肿瘤医

基金项目 国家自然科学基金(81372518);天津市科委面上项目(16JCYBJC25300)

作者简介 孙基峰(1992-),男,硕士在读,研究方向:肿瘤放射治疗学;通信作者:刘宁波, E-mail: liuningbo@tjmuch.com。

院自 2012 年 11 月至 2016 年 6 月收治的 780 例原发性小细胞肺癌患者的临床资料,其中首诊即确诊有肝转移的 316 例,排除伴其它部位转移的 160 例,失访 45 例。多发肝转移的 31 例,其中有 14 例未进行任何治疗,11 例失访,6 例治疗过程较为复杂,故未能入组,全组共 80 例小细胞肺癌首诊伴单发肝转移患者纳入研究。全组 80 例患者无严重合并症及糖尿病、心脏病等基础疾病及乙肝结核等传染病。所有患者胸部原发灶均在本院接受手术、放化疗,治疗后评价均为 PR。接受全身化疗治疗,根据治疗方案不同分为肝脏转移灶放疗组联合全身化疗组(简称放疗组)、单纯全身化疗组(简称化疗组)和 RFA 联合全身化疗组(简称 RFA 组),暂无患者既接受肝脏转移灶放疗又接受 RFA 治疗。3 组患者的临床特征详见表 1。3 组患者的性别、年龄、KPS 评分的差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 放疗组、化疗组及 RFA 组患者临床特征

Tab 1 Clinical characteristics of radiotherapy group, chemotherapy group and RFA group

项目	放疗组(26 例)	化疗组(30 例)	RFA 组(24 例)
性别/例			
男	15	18	13
女	11	12	11
中位年龄/岁	61	64	60
KPS>80/例	26	30	24
化疗周期数>4/例	23	28	20
化疗周期数≤4/例	3	2	4
肝脏肿瘤大小/mm			
≤3	20	18	18
<5	6	12	6

1.2 治疗 (1) 化疗:80 例患者全部接受 EP/CE 方案化疗,具体为依托泊苷 100 mg/m² 第 1~3 天+顺铂 75 mg/m² 第 1 天或卡铂 AUC 5,6 第 1 天,化疗方案为 21 d 一个周期。(2)放疗:26 例患者在化疗后评价有效的基础上接受肝脏转移灶放疗,所有患者均采用调强放疗。放疗靶区为:GTV(gross tumor volume, GTV) 包括影像学可见肝脏肿瘤。PTV(planning tumor volume, PTV) 在 GTV 基础上外扩 5~15 mm, PTV 处方剂量为 30~45Gy/10~15f,采用大分割或常规分割方式,单次分割为 2Gy~3Gy/f。95%PTV 体积接受≥其处方剂量,正常器官限量在可接受范围内。有 5 例患者在放疗的同时联合同步化疗,化疗方案为 EP/CE 方案,具体剂量同前。所有患者放疗结束后接受 4~6 周期巩固化疗,化疗方案为 EP/CE 方案,具体剂量同前。(3)RFA 治疗:由我院介入科完

成,采用射频消融仪(Rita 1500X 型)及其配套的多电极消融针,彩色多普勒超声诊断仪(Philips)及超声造影剂等仪器试剂。本组接受 RFA 的 24 例患者有 21 例病灶一次完全消融,3 例病灶较大者需第二次消融,所有患者术后均未出现并发症。

1.3 疗效评价 术后 1 个月内行腹部增强 CT 或增强 MRI 检查,如有残留则再次行 RFA 治疗,完全消融后为一个 RFA 疗程。放疗结束后一个月行腹部增强 CT 或增强 MRI 检查,按照 RESIST1.1 标准进行疗效评价。

1.4 观察终点 OS:疾病确诊之日开始,至因任何原因引起患者死亡的时间;无局部复发生存(local recurrence-free survival, LRFS): 患者从疾病确诊之日开始到观察到肝转移灶肿瘤局部复发的时间。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件行 Kaplan-Meier 法计算 OS、LRFS,Logrank 卡方检验及 ANOVA 检验组间差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况 全组 80 例广泛期小细胞肺癌伴肝转移患者中位 OS 生存期 8.5 个月,单纯化疗组中位 OS 6.9 个月,放疗组和介入治疗组中位 OS 分别为 8.5 个月、10.7 个月。全组 OS 经正态检验, $P>0.05$,符合正态分布,具有方差齐性,详见表 2,3 组之间平均 OS 差异经 ANOVA 检验,结果示 $P<0.001$,即 3 组 OS 不全相同。经 LSD 法多重比较,RFA 组较其它两组有较好 OS,差异有统计学意义,而放疗组 OS 虽然较单纯化疗组略长,但未达到统计学差异,详见表 3。生存曲线同样显示 RFA 组患者生存较好,结果见图 1。

表 2 80 例患者 OS 数据正态性检验

Tab 2 Normality test of OS data in 80 patients

	Kolmogorov-Smirnov(K) ^a			Shapiro-Wilk		
	统计	df	显著性	统计	df	显著性
OS	0.090	80	0.17	0.984	80	0.396

表 3 LSD 法多重检验各组 OS 差异

Tab 3 LSD method multiple tests the OS differences in each group

治疗模式		均值差	标准误	P	95%置信区间	
					下限值	上限值
化疗组	RT 组	-1.37	0.73	0.065	-2.83	0.09
	RFA 组	-3.92	0.75	<0.001	-5.41	-2.43
RT 组	化疗组	1.37	0.73	0.065	-0.09	2.83
	RFA 组	-2.55	0.77	0.001	-4.09	-1.01
RFA 组	化疗组	3.92	0.75	<0.001	2.43	5.41
	RT 组	2.55	0.77	0.001	1.01	4.09

2.2 局部控制 所有接受局部治疗的患者均进行肝转移灶近期疗效评价。结果示,放疗组 CR 患者

4例(15.4%),PR患者18例(69.2%),SD患者4例;RFA组CR患者21例(87.5%),PR患者3例(12.5%)。RFA联合化疗更能取得较好的CR率。单纯化疗组患者LRFS为4.6个月,接受肝脏转移灶放疗患者LRFS则为8.0个月,而RFA组患者LRFS则为9.1个月, $P=0.188$ 。可以明显看出,不论是局灶放疗还是RFA,相对于全身化疗都能大大延长局控时间,虽然RFA能够取得较好的近期缓解率,但无局部复发生存二者统计学无差异,详见图2。

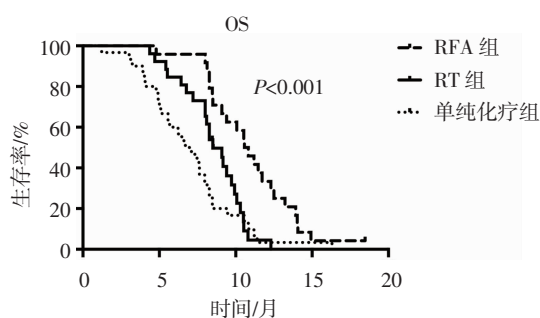


图1 不同治疗组患者总生存曲线

Fig 1 OS curve of patients in different treatment groups

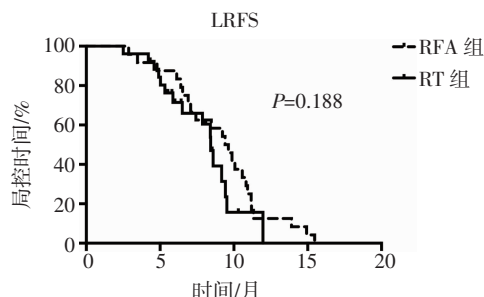


图2 RFA组患者和放疗组患者无局部复发生存曲线

Fig 2 LRFS curve of patients in RFA group and RT group

3 讨论

肝脏是较为常见的肺癌远处转移器官,消化道肿瘤肝转移最为常见,肺癌肝转移的发生率为38%~44%,其中小细胞肺癌的比例相对较高,这可能是由于小细胞肺癌早期阶段易发生远处转移的自然倾向所造成的^[6]。并且肺癌肝转移预后较差,中位生存期一般少于7个月^[7]。对于肺癌肝转移手术治疗的意见尚不能统一,以往认为是手术禁忌症,但近年来手术治疗又重回大众视野。有研究认为,肝转移瘤首选手术切除,术后5年生存率为25%~49%,手术死亡率约3%^[8-9]。随着外科技术不断进步,肺癌肝转移患者手术治疗逐渐增多,多个研究称部分患者术后可获得较长生存^[10-11]。但并非所有的患者都能接受手术治疗,由于肝转移灶的解剖及大小、数量的影响,相当比例的患者不能接受手术。对于不能手术的肝转移瘤目前以化疗为主^[12],但它的有效率

约为25%。因此,其他局部治疗方法如冷冻疗法(cryotherapy)、激光热疗(laser-induced thermotherapy, LITT)及RFA以及肝转移瘤介入栓塞治疗逐渐应用于肝转移瘤治疗中^[13-15]。

RFA是利用射频电流,通过局部产热的方式引起DNA变性、肿瘤组织凝固性坏死,直接杀死肿瘤细胞;亦可以通过缺血再灌注、诱导凋亡、热休克蛋白表达、释放细胞因子等机制间接抗肿瘤;作为一种微创技术,其优势在于不开腹手术的情况下灭活肿瘤,创伤小、安全性高,对肝脏功能影响较小,在临床广泛用于转移性肝脏肿瘤的治疗。虽然普遍认为手术治疗效果要略好于RFA^[5],但国外也有研究认为RFA在原发性肝癌尤其是小肝癌治疗中,可取得与手术切除相差无几的效果^[16]。本研究80例患者中有24例接受RFA治疗,取得了较好的结果。相比于单纯化疗组中位OS 6.9个月,RFA组中位OS达10.7个月,差异具有统计学意义。在局控方面,局控时间为9.1个月,较单纯化疗组4.6个月足足延长了一倍,患者生存获益明显。但是RFA也有其局限性,如复发率较高,对肿瘤的位置、大小有一定的要求,2011年日本的一个个案报道显示腺癌肝转移患者在原发灶得到控制后接受RFA治疗,9个月后肝脏转移灶复发,疗效评价PD^[17]。

放射治疗作为局部治疗手段也逐渐应用于肝转移瘤的治疗,但上个世纪八九十年代很多研究结果推荐的全肝放疗因可导致放射性肝疾病的严重风险,限制了放疗剂量的提高而达不到满意的肿瘤控制。随着放疗技术的不断发展,适形调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)以及立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)可以精确控制剂量分布,使得靶区剂量分布集中,靶区周边剂量较小从而保护正常组织,放射治疗用于肝癌和肝转移瘤的治疗的安全性和有效性也已得到认可^[18],SBRT治疗肝转移瘤更是在临床得到广泛的应用,越来越多的文献报道SBRT治疗肝转移瘤取得较好的效果,无论局控还是生存都能使患者获益^[19]。但鲜有研究报道IMRT在肝转移瘤中的效果,本研究中26例接受放疗的患者全部采用调强放疗,大分割居多,期间未出现较明显的不良反应。随访结果显示,相比于RFA组,放疗组患者未能获得较高的近期缓解率,但实际局控时间二者基本持平。放疗组虽然OS也较单纯化疗组高出近两个月,但遗憾的是差异未能达到统计学意义。

近几年,越来越多的目光关注在肝转移瘤的多学科联合治疗方面。首先是手术联合RFA治疗肝转

移瘤, Evrard^[20]等报道肝转移瘤患者给予射频消融术后联合手术治疗, 完全缓解率为 75%, 1 年肝脏局部无进展生存率和 5 年生存率分别为 46%、43%, 较单纯手术或 RFA 好。但 2016 年法国的一项研究报道, RFA 术后联合手术治疗与单纯手术治疗效果相当^[21]。另外有研究称 RFA 联合放疗效果较好^[22], 不良反应未见增加。除此之外, 还有部分个案报道索拉非尼靶向治疗联合免疫治疗方案^[23], 放疗联合免疫治疗方案^[24]均取得了不俗的疗效。多学科联合治疗方案为临床上治疗肝转移瘤提供了新思路, 但这些研究普遍入组病例样本量较小, 仍需大样本前瞻性研究证实。

本研究分析了肺癌肝转移患者不同治疗模式下的生存情况, 结果示 RFA 组患者 OS 要好于放疗组和单纯化疗组。放疗组与 RFA 组有较一致的局控时间, 肺癌肝转移患者如若不能手术, 推荐行 RFA 治疗或者局部放射治疗。本研究入组样本较小, 且未能考虑到肝脏转移瘤大小、数量的因素, 不可避免有选择偏倚。故仍需大样本前瞻性研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in china, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115
- [2] Yip D, Harper P G. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status [J]. Lung Cancer, 2000,28(3):173
- [3] Parikh M, Riess J, Lara P N Jr. New and emerging developments in extensive-stage small cell lung cancer therapeutics[J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(2):97
- [4] Li X X, Li R J, Zhao L J, et al. Expression of molecular factors correlated with metastasis in small cell lung cancer and their significance [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(11):14676
- [5] Han Y, Yan D, Xu F, et al. Radiofrequency ablation versus liver resection for colorectal cancer liver metastasis: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Chin Med J(Engl), 2016,129(24): 2983
- [6] Mochimaru T, Minematsu N, Ohsawa K, et al. Hemoperitoneum secondary to rupture of a hepatic metastasis from small cell lung cancer during chemotherapy: a case with a literature review [J]. Intern Med, 2017, 56(6): 695
- [7] Quint L E, Tummala S, Brisson L J, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 1996,62(1):246
- [8] de Jong M C, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients [J]. Ann Surg, 2009, 250(3): 440
- [9] Aloia T A, Vauthey J N, Loyer E M, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome [J]. Arch Surg, 2006, 141(5): 460
- [10] Ileana E, Greillier L, Moutardier V, et al. Surgical resection of liver non-small cell lung cancer metastasis: a dual weapon? [J]. Lung Cancer, 2010,70(2): 221
- [11] Nagashima A, Abe Y, Yamada S, et al. Long-term survival after surgical resection of liver metastasis from lung cancer[J]. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 52(6): 311
- [12] Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-european consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(14): 2212
- [13] Choi J, Bischof J C. Review of biomaterial thermal property measurements in the cryogenic regime and their use for prediction of equilibrium and non-equilibrium freezing applications in cryobiology [J]. Cryobiology, 2010, 60(1):52
- [14] Eickmeyer F, Schwarzmaier H J, Muller F P, et al. survival after laser-induced interstitial thermotherapy of colorectal liver metastases—a comparison of first clinical experiences with current therapy results [J]. Rofo, 2008,180(1):35
- [15] Curley S A, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients [J]. Ann Surg, 2004,239(4):450
- [16] Cho Y K, Kim J K, Kim W T, et al. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: A markov model analysis [J]. Hepatology, 2010,51(4):1284
- [17] Fukushima K, Kido M, Fukumoto T, et al. a case report of intrahepatic cholangiocarcinoma diagnosed as lung cancer with liver metastasis treated with radiofrequency ablation[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2011,38(12):2030
- [18] Kennedy A S. Radiation oncology approaches in liver malignancies[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014:e150–5. doi: 10.14694/Ed-Book_AM.2014.34.e150.
- [19] Caivano D, Valeriani M, Russo I, et al. Stereotactic body radiation therapy in primary and metastatic liver disease[J]. Anticancer Res, 2017,37(12):7005
- [20] Evrard S, Rivoire M, Arnaud J, et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection [J]. Br J Surg, 2012,99(4):558
- [21] Mariani P, Almubarak M M, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2016,42(5):706
- [22] Hu X, Zhang F, Liu X R, et al. Efficacy and potential microrna mechanism for computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of primary lung cancer and lung metastasis from liver cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2014,33(5):1261
- [23] Gutkin P M, Hiniker S M, Swetter S M, et al. Complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy: 6.5 Year Follow-Up[J]. Cureus, 2018, 10(12): e3723
- [24] Mochimaru T, Minematsu N, Ohsawa K, et al. Hemoperitoneum secondary to rupture of a hepatic metastasis from small cell lung cancer during chemotherapy: a case with a literature review [J]. Intern Med, 2017, 56(6): 695

(2019-01-20 收稿)