

· 论 著 ·

小细胞肺癌术后不同淋巴结分期放疗的临床意义

张树玲, 马洁韬, 韩琤波

中国医科大学附属盛京医院第一肿瘤科, 辽宁 沈阳 110022

摘要: **目的** 小细胞肺癌 (SCLC) 患者术后放疗价值仍不明确, 本研究旨在探讨放疗对术后淋巴结分期为 N0、N1、N2 (pN0、pN1、pN2 期) 的 SCLC 患者的治疗价值。 **方法** 回顾分析 2005 年 9 月至 2014 年 1 月 55 例手术治疗后淋巴结分期为 pN0、pN1、pN2 期的 SCLC 患者的临床资料, 应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验两组生存差异, Cox 回归模型分析术后放疗对 SCLC 预后的影响。 **结果** 术后放疗组与未放疗组对比, 1、2、3 年局部复发率有统计学差异 (0 vs 21.7%、56.2% vs 69.6%、87.5% vs 95.7%, $P = 0.010$); 中位总生存期 (OS) 无统计学差异 (35 个月 vs 36 个月, $P = 0.730$); 中位无疾病生存期 (DFS) 有统计学差异 (26 个月 vs 18 个月, $P = 0.014$)。根据术后不同淋巴结分期, pN1、pN2 期中位 DFS 及 pN2 期中位 OS 放疗组与未放疗组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 而 pN0 期的中位 OS、DFS 及 pN1 期中位 OS 放疗组与未放疗组比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。多因素分析显示, 有无放疗 ($HR = 0.504$, $P = 0.044$) 及淋巴结分期 ($HR = 0.254$, $P = 0.002$) 是影响术后患者 DFS 的独立因素, 而术后淋巴结分期是影响患者 OS 的独立因素 ($HR = 0.208$, $P = 0.001$)。 **结论** 放疗能明显降低 SCLC 术后患者局部复发率, 改善术后 pN1、pN2 期患者的 DFS, 同时延长 pN2 期患者的 OS。对于术后淋巴结阴性 SCLC 患者, 术后放疗对提高患者生存期无益。

关键词: 小细胞肺癌; 术后; 淋巴结分期; 放射治疗; 总生存期; 无疾病生存期

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)06-0689-04

Clinical significance of postoperative radiotherapy in small cell lung cancer patients with different lymph node staging after surgery

ZHANG Shu-ling, MA Jie-tao, HAN Cheng-bo

First Department of Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China

Corresponding author: HAN Cheng-Bo, E-mail: hanchb@126.com

Abstract: Objective To explore the therapeutic value of postoperative radiotherapy in small cell lung cancer (SCLC) patients with postoperative lymph node pathological stages of N0, N1 and N2 (pN0, pN1 and pN2). **Methods** The clinical data of 55 SCLC patients with postoperative lymph node staging of pN0, pN1 and pN2 stages treated by surgery in our hospital between September 2005 and January 2014 were retrospectively analyzed. The survival curves were drawn by Kaplan-Meier method; log-rank test was used to check survival difference of two groups; Cox regression models were used to make multivariate analysis. **Results** Compared postoperative radiotherapy group with no postoperative radiotherapy group, there were significant differences in 1-, 2- and 3-year local-regional recurrence rate (0% vs 21.7%, 56.2% vs 69.6%, 87.5% vs 95.7%, $P = 0.010$) and median disease free survival (DFS) (26 months vs 18 months, $P = 0.014$), while there was no significant difference in median over survival (OS) (35 months vs 36 months, $P = 0.730$). Making the comparisons among different lymph node stages between radiotherapy group and no radiotherapy group, there were statistical differences in median DFS of pN1 and pN2 as well as median OS of pN2 between radiotherapy group and no radiotherapy group ($P < 0.01$, $P < 0.05$), while radiotherapy group was similar to no radiotherapy group in median OS and DFS of pN0 and median OS of pN1 (all $P > 0.05$). Multivariate analyses showed that postoperative radiotherapy ($HR = 0.504$, $P = 0.044$) and postoperative lymph node stage ($HR = 0.254$, $P = 0.002$) were the independent influencing factors of DFS for patients after surgery, and postoperative lymph node stage was the independent influencing factor of OS for SCLC patients ($HR = 0.208$, $P = 0.001$). **Conclusions** Postoperative radiotherapy can obviously decrease postoperative local-regional recurrence rate of SCLC patients, improve DFS for patients with lymph node staging of pN1 and pN2 and lengthen OS for patients with lymph

node staging of pN2 stage. Postoperative radiotherapy is no beneficial to increasing OS and DFS for the SCLC patients of pN0 stage after surgery.

Key words: Small cell lung cancer; Postoperation; Lymph node staging; Radiotherapy; Over survival; Disease free survival

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占肺癌总数的 15%, 近年来发病率呈上升趋势^[1]。SCLC 恶性度极高, 主要表现为原发肿块进展迅速, 早期出现局部淋巴结转移及远处扩散^[2]。目前对于局限期 SCLC 治疗推荐以化疗为主的综合治疗, 近年来随着肺癌早期诊断率的提高以及手术的进步, 手术治疗在局限早期 SCLC 治疗中地位越发重要。综合欧洲肺癌内科学会 (ESMO) 和美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐, 手术治疗 SCLC 仅限于临床分期为 T1-2N0-1M0 患者。随着手术治疗的干预, 手术患者较非手术患者有更好的预后, 但术后的局部复发率仍然波动于 10% ~ 20%^[3-4]。对于非小细胞肺癌 (NSCLC) 的 pN1 期患者, 术后放疗虽能降低局部复发, 但并不能延长总生存期 (over survival, OS)^[5]; 对于 SCLC 患者, 术后不同淋巴结分期尤其是 pN1 期患者, 能否从术后放疗中获益尚不明确。本文回顾性分析我院 2005 年 9 月至 2014 年 1 月采用根治性手术治疗的 SCLC 患者的临床资料, 探讨不同术后淋巴结分期患者放疗的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 9 月至 2014 年 1 月中国医科大学附属盛京医院手术治疗的 SCLC 患者临床资料, 共 55 例, 其中男 35 例, 女 20 例; 年龄 35 ~ 76 岁, 平均 56 岁, ≥ 60 岁 26 例, < 60 岁 29 例; 吸烟 49 例, 不吸烟 6 例。55 例中 19 例经术前细胞学或病理学诊断, 其余患者临床诊断肺恶性肿瘤, 患者及家属拒绝术前进进一步组织学检查, 要求手术治疗, 术后病理确诊。

1.2 手术方式及术后淋巴结分期 手术方式包括全肺切除 6 例, 肺叶切除 48 例, 楔形切除 1 例; 纵隔均采用系统淋巴结清扫术。肿瘤最大径 1.8 ~ 6.3 cm, 平均 4.1 cm。术后淋巴结分期 pN0 15 例, pN1 20 例, pN2 20 例。

1.3 术后治疗 55 例患者术后均接受化疗 3 ~ 6 个周期, 平均 5 个周期。化疗方案选择足叶乙甙联合顺铂或卡铂。术后胸部放疗 32 例 (放疗组), 胸部未放疗 23 例 (未放疗组)。胸部放疗靶区包括术后支气管残端、同侧肺门及全纵隔, 其中 14 例还包括双侧锁骨上。放疗采用常规分割 2.0 Gy/次, 总剂量 40 ~

60 Gy, 中位剂量 50 Gy, 共 20 ~ 30 次; 10 例行脑预防照射, 25 Gy/10 次或 30 Gy/10 次。

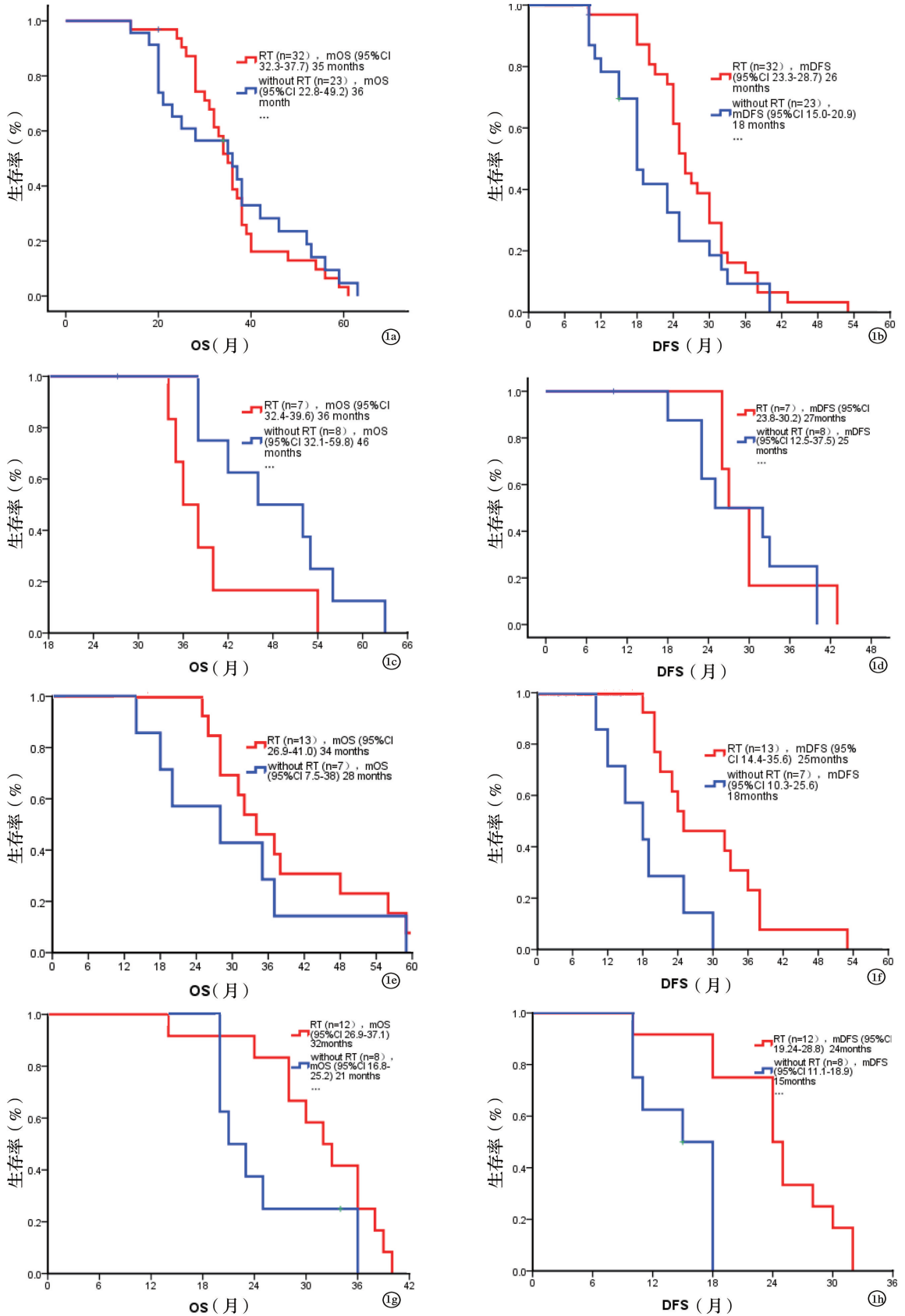
1.4 随访 本组病例生存数据主要以电话随访为主, 复发进展主要以末次随访影像资料判定为主。OS 定义为从确诊开始至死亡或末次随访生存日期; 无病生存期 (DFS) 定义为从术后确诊开始至疾病进展或未进展死亡的日期。局部区域复发与远处转移标准为肿瘤出现临床或影像证实的局部区域复发或远处转移。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据。应用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线, Log-rank 检验两组生存差异, Cox 回归模型进行多因素统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCLC 预后单因素及多因素分析结果 中位随访 4.5 年, 全组患者中位 DFS 和 OS 分别为 24 个月和 35 个月, 术后胸部放疗组与未放疗组的中位 OS 分别为 35 个月和 36 个月 ($P = 0.730$), 中位 DFS 分别为 26 个月和 18 个月 ($P = 0.014$)。术后胸部放疗组与未放疗组的 1、2、3 年复发率分别为 0 vs 21.7%, 56.2% vs 69.6%, 87.5% vs 95.7% ($P = 0.010$); 1、2、3 年生存率分别为 100% vs 100%, 96.9% vs 73.9%, 62.5% vs 52.2% ($P = 0.612$)。术后 3 年放疗组局部区域复发率 20.7% (6/29), 远处转移率 82.8% (24/29); 术后 3 年未放疗组局部区域复发率 42.1% (8/19), 远处转移率 84.2% (16/19)。单因素分析显示, 术后淋巴结分期、有无放疗是影响术后患者 DFS 的重要因素, 而术后淋巴结分期是影响患者 OS 的重要因素 (表 1); 多因素分析显示, 有无放疗 ($HR = 0.504, P = 0.044$) 及淋巴结分期 ($HR = 0.254, P = 0.002$) 是影响术后患者 DFS 的独立因素, 而术后淋巴结分期是影响患者 OS 的独立因素 ($HR = 0.208, P = 0.001$)。

2.2 放疗组与未放疗组术后不同淋巴结分期患者 DFS 和 OS 比较 pN1、pN2 期中位 DFS 及 pN2 期中位 OS 放疗组与未放疗组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01, P < 0.05$); 而 pN0 期的中位 OS、DFS 及 pN1 期中位 OS 放疗组与未放疗组比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见图 1、表 1。



注:放疗组 vs 未放疗组:1a:全组 OS, $P=0.730$;1b:全期 DFS, $P=0.014$;1c:pN0 期 OS, $P=0.070$;1d:pN0 期 DFS, $P=0.720$;1e:pN1 期 OS, $P=0.320$;1f:pN1 期 DFS, $P=0.008$;1g:pN2 期 OS, $P=0.047$;1h:pN2 期 DFS, $P=0.002$ 。

图 1 放疗组与未放疗组 SCLC 患者术后生存曲线

3 讨论

SCLC 治疗通常采用以化疗为主的综合治疗,近

年来研究表明,与单独放化疗相比,手术可明显提高早期 SCLC 患者的 5 年生存^[6]。2014 年 SCLC 的 NCCN 指南指出,手术适用于临床分期为 T1-2N0M0 的

表 1 放疗对术后不同淋巴结分期 SCLC 患者
预后影响单因素分析结果 (月)

术后分期	是否 放疗	例数	中位 OS	P 值	中位 DFS	P 值
pN0	是	7	36	0.070	27	0.720
	否	8	46		25	
pN1	是	13	34	0.320	25	0.008
	否	7	28		18	
pN2	是	12	32	0.047	24	0.002
	否	8	21		15	

患者,术后可采用化疗预防复发和转移。但对于术后放疗的意义仍然存在争议,尤其是较少有研究提出术后不同淋巴结分期 SCLC 患者放疗的意义。有研究认为,SCLC 术后患者,尤其是纵隔淋巴结阳性患者,术后加用放疗较未放疗者,可降低局部复发,同时提高 OS^[7-8]。本研究结果显示,术后胸部放疗组与未放疗组相比局部区域控制得到明显改善,但远处转移率未见明显改善,同时两组 OS 也无统计学差异。尤为重要的是,本研究也观察到,放疗对于不同术后淋巴结分期患者意义不同:对于术后 pN2 期,放疗组中位 DFS 和中位 OS 较未放疗组明显延长;术后 pN1 期,放疗组中位 DFS 较未放疗组明显延长,但并未带来中位 OS 的显著提高;而对于术后 pN0 期,中位 DFS 和 OS 在放疗组与未放疗组比较均无统计学差异。单因素和多因素分析显示,术后放疗可显著改善术后淋巴结阳性患者 DFS 及 pN2 期患者 OS,可能延长 pN1 期患者 OS;而对于淋巴结阴性患者,术后放疗甚至可能降低患者生存期。因此,术后放疗能明显降低 SCLC 术后纵隔淋巴结阳性患者局部复发率,延长生存期,而对于术后 pN0 期患者放疗并不能改善生存期。

目前,针对 SCLC 术后放射治疗意义的研究较少,缺乏前瞻性的研究。国内一些研究回顾性分析了小样本 SCLC 患者术后治疗模式及其疗效,显示对于局限期 SCLC、术后局部淋巴结阳性患者,局部复发率明显高于淋巴结阴性者;术后给予放疗,可能使患者局部复发率明显降低,延长生存期^[9-11]。Schreiber 等^[7]对 863 例 SCLC 患者术后生存进行回顾性分析,其中 241 例患者接受术后放疗,结果显示术后 pN0 和 pN1 期患者并不能从放疗中获益,而术后 pN2 期患者放疗较单纯手术可明显改善生存,与本研究结果基本一致。

综上所述,放疗能明显降低 SCLC 术后淋巴结阳性患者局部复发率,明显改善术后 pN1、pN2 期患者的 DFS,同时延长 pN2 期患者的 OS。对于淋巴结阴

性患者,由于放疗各种并发症的损害,可能对提高患者生存无益。建议对局限早期 SCLC 术后纵隔淋巴结阳性患者,给予术后常规胸部放疗;而对于术后淋巴结阴性患者不推荐术后放疗;对术后 pN1 期患者是否加用放疗,目前争议较大,建议根据患者的身体状况、合并的心肺疾病和照射损伤情况进行综合评估,评价放疗可能带来的生存获益。本研究为回顾性研究,由于病例数较少,结果可能存在一定的偏倚。因此,对 SCLC 患者术后放疗适应证的选择尤其是 pN1 期患者,需要大样本的前瞻性研究。

参考文献

- [1] Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v220 - v222.
- [2] Goldberg SB, Willers H, Heist RS, et al. Multidisciplinary management of small cell lung cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2013, 22 (2): 329 - 343.
- [3] Rea F, Callegaro D, Favaretto A, et al. Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 14(4): 398 - 402.
- [4] Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOC9101) [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(5): 977 - 983.
- [5] Fan C, Gao S, Hui Z, et al. Risk factors for locoregional recurrence in patients with resected N1 non-small cell lung cancer: a retrospective study to identify patterns of failure and implications for adjuvant radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 286.
- [6] Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(1): 46 - 52.
- [7] Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? [J]. *Cancer*, 2010, 116(5): 1350 - 1357.
- [8] Bischof M, Debus J, Herfarth K, et al. Surgery and chemotherapy for small cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy [J]. *Strahlenther Onkol*, 2007, 183(12): 679 - 684.
- [9] Liu WS, Zhao LJ, Wang S, et al. Benefits of postoperative radiotherapy in multimodality treatment of resected small-cell lung cancer with lymph node metastasis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(9): 1156 - 1162.
- [10] 龚昌帆,李世业,白连启,等.小细胞肺癌术后长期生存 76 例报告 [J]. *中国肿瘤临床*, 2001, 28(1): 34 - 36.
- [11] 朱军,朱向帆,吴建峰,等.局限期小细胞肺癌的术后放疗分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(3): 259 - 260.