

肺小细胞未分化癌的治疗

(文献综述)

中国医学科学院, 肿瘤医院放疗科 殷蔚伯

近年来, 对肺癌进行了较系统的研究, 特别是对肺小细胞未分化癌研究较多, 文献报告也多, 进展较大。肺小细胞未分化癌由于其病理及临床特点, 反映了不同于其它病理类型肺癌的生物学特性, 形成了一个单独的疾病 (Cohen 1978)。

肺小细胞未分化癌具有下述特点: ①男性多于女性。②症状出现到就诊时间短。③X光检查常常表现为中心型。④多转移, 常在初诊时已有转移。⑤手术切除率低, 是一个非手术治疗的疾病。⑥对放射线及化疗药物均敏感, 是一个需要全身治疗的疾病。⑦生长快, 倍增时间短, 标记指数高。⑧常常合并付肿瘤症候群。⑨生存率低, 五年生存率低于1% (Bunn 1977, Mountain 1978, Strauss 1979)。

癌的分期是影响预后的主要因素, 肺癌的分期, 一般是采用WHO的TNM分期及/或美国癌症分期及结果报告委员会的分期, 而肺小细胞未分化癌由于其不同的生物学行为, 一般不用上述两种分期, 而采用美国退伍军人医院肺癌研究组所提出的分期方法, 将小细胞未分化癌分为: 局限性病变——病变局限于一侧胸内, 可以合并同侧前斜角肌脂肪垫淋巴结转移。广泛病变——包括其它部位的转移。

目前一致认为肺小细胞未分化癌是一个非手术治疗疾病。英国MRC (医学研究委员会) 组织了手术及放射治疗的前展性随机分组研究。1966及1969发表了两年及五年随诊结果。1973年发表了十年随诊结果 (表1)。也应指出的是Bates 1974及Levison 1980报告了伦敦North middlesex医院术前放射治疗合并手术治疗的结果。29例 (其

中1例不能手术, 4例开胸探查后未能切除), 其三年及五年生存率均为7/29 (24%)。

放射治疗和手术治疗一样, 都是局部治疗。放射治疗对照射野外的亚临床转移病灶无能为力。近年来肿瘤化疗进展较快。值得提及的两个重要研究, 一个是美国退伍军人医院肺癌研究组的前展性随机分组研究, 环磷酰胺治疗肺小细胞未分化癌中数生存期为17周, 而不治疗组为6周 (Green 1969)。第二个是Bergsagel 1972用随机分组比较了单纯放射治疗以及放射治疗加化疗治疗局限性病变, 结果是放射治疗加化疗明显优于单纯放射治疗。放射治疗加化疗的综合治疗, 已由一种化疗药物增加到多种化疗药物合并使用。Sieroki 1980报告了六种化疗药物合并放射治疗。Livingston 1978认为治疗肺小细胞未分化癌, 放射治疗已非必要, 至少是在广泛病变如此。Salazar及Creech 1980年复习了近一年来的材料, 摘录如下:

局限性肺小细胞未分化癌的治疗:

表1 肺小细胞未分化癌手术治疗及放射治疗前展性随机分组研究

	例数	生存例数及%					平均生存 (天)			
		一年	二年	五年	六年	十年				
手术治疗	71	15	21%	3	4%	1*	1%	0	0	199
放射治疗	73	16	22%	7	10%	3	4%	3	4%	300
完全切除	34	8	24%	2	6%	0				240
开胸探查	24	4	17%	0		0				148
未手术	13	3	23%	1	8%	1*	8%			199
根治	62	16	26%	7	11%	3	5%	3	5%	331
姑息	8	0		0						169
未治	3	0		0						112

*由于气短未手术改为放射治疗。

1. 单纯放射治疗: 1972年到1979年9月共10组病例。各组病例数分别为14~112例。其中五组多于30例。共446例。5组为随机分组研究单纯放射治疗与放疗加化疗, 虽然肿瘤效应及生存率(1及2年生存率)没有差别, 但其中3组认为放疗加化疗明显地延长了肿瘤治疗效应中数缓解期及中数生存期。其它五组, 一组为随机分组研究单纯放疗及单纯化疗, 结果是单纯放疗比化疗的肿瘤治疗效应好, 中数生存期长。一组是随机分组比较放疗及手术治疗, 无论是中数生存还是生存率放疗均优于手术治疗。一组比较了放射治疗连续照射及分程治疗。一组研究了放疗中两个不同的剂量, 其结果均无显著差别。这10组病例中, 诊断局限性病变的条件不一, 放射治疗的时间不一剂量不一, 照射野大小不等, 必要参数不一及不详, 故表2总结了全部材料。可能可以代放射治疗的结果。其优点是, 反应小, 无致命性合并症, 危及生命合并症在3%以下, 严重合并症少于5%。

表2 放射治疗肺小细胞未分化癌的结果 (1972~1979年10组病例, 446例)

	例数	平均值	范围	备注
总剂量(rad)		4500	4200—4500	
照射次数	384	25	22—32	其中一组未报告
时间(周)		4.5	4—8.5	
NSD(ret)		1530	1410—1654	
肿瘤完全缓解	63/206	31	29—32	
部分缓解	71/206	35	14—50	
效应缓解率	196/291*	68	46—83	
中数缓解期	262	5.7	3.7—6.2	5组未报告
中数生存期	417	8.3	5—11	1组未报告
一年生存率(%)	114/384	30	19—35	1组未报告
二年生存率(%)	32/295	11	5—14	1组未报告
胸内失败*	64/195	33	20—40	
照射野内失败	3/32	9	资料不全	

*资料不全, 不能相加。

*计算全部失败病例, 并不代表全部病例。

2. 放射治疗合并化学药物治疗, 1972~1979年9月共22篇已发表, 10篇未发表材料, 共报告了25组病例。病例数6~109例, 其中四组≥90例, 5组40~70例, 7组20~24例, 9组少于20例, 共1047例。有些组将有锁骨上淋巴结转移的病例包括在内, 有些组未包括, 化疗药物及剂量不一, 放疗的时

间剂量也不一致, 故不能比较。但全部病例加在一起可能代表本方法治疗的结果(表3)。25组病例中, 8组放疗及化疗同时开始, 17组先化疗后放疗。在此17组中, 6组放疗增加了肿瘤治疗的效应率。14/25组放疗采用了分程治疗。

3. 单纯化学药物治疗: 近年来强调采用多种化疗药物合并治疗。1972到1979年9月共9组, 4组已发表, 4组在全国会议上宣读, 说明材料还不成熟, 3组多于30例, 3组5~19例, 3组少于10例, 共213例。5组报告了副反应(表4)。表5比较了加强化疗与一般化疗, 虽然加大了药物剂量以后, 完全缓解率, 中数及一年生存率有所增加, 但毒性反应随着药量加大而增加。所以, 提高药物剂量, 真正得到好处不多。Wollner及Arnold用NCI-VA的方法, 治疗局限性病变及广泛病变各9例。完全每3周加ADR 60毫克/米² IV。每三周加甲基苄肼100毫克/米², 口服, 每日一次, 共10天。开始治疗后12周再测一次肿瘤效应。

表3 放射治疗合并化疗治疗肺小细胞未分化癌 (1972~1979年25组病例)

	例数	平均值	范围	备注
诱导化疗药物数		3	1—5	一组不同
化疗开始→放疗(周)		5.5	0—10	二组不同
放射治疗剂量(rad)		4005	2500—6000	
照射次数	1047	15	10—25	四组不同
照射时间(周)		5	2—10	
NSD(ret)		1465	1094—1965	
化疗开始→放疗结束(周)		10.5	2—16	
肿瘤完全缓解	273/568	48	29—93	9组未报告
部分缓解	203/568	36	7—60	
效应缓解率	683/759	84	68—100	5组未报告
中数缓解期(月)	579	7.8	5.2—18	12组未报告
中数生存期(月)	936	11.9	8.5—24	3组未报告
% 1年生存率	350/825	42	23—67	4组未报告
% 2年生存率	63/403	15	6—26	10组未报告
% 胸内失败	77/279	28	0—75	仅11组报告
% 照射野内失败	7/46	15	14—16	仅2组报告

失败率是按全部失败病例计算

→由于是同一组病例, 结果同下一行。缓解4/18(22%), 部分缓解3/18(17%)。但产生严重的毒性反应, 1例死于败血症。8例(44%)由于严重白血球减少及发烧而

表4 多种药物合并治疗肺小细胞未分化癌(局限性病变)(1973~1979年9组)

	例数	平均值	范围	备注
诱导化疗药物数	(213)	4	1—7	除1组外,药物23种
肿瘤效应				1组未报告
完全缓解	40/144	28	0—75	
部分缓解	35/144	24	11—53	
缓解率	138/213*	65	18—100	
中数缓解期(月)	135	7	6.7—10	5组未报告
中数生存期(月)	207	10.3	2.8—14	2组未报告
%1年生存率	70/183	38	10—50	3组未报告
%2年生存率	7/94	7	0—16	仅3组
%胸内失败	14/19	82	50—100	仅3组

*总数不能相加,因有些组参数不全

表5 加强化疗及化疗治疗肺小细胞未分化癌

	ECOG 0671— B1	ECOG 0671— B2	NCI— VA	NCI— VA
诱导化疗	CTX	1000	700	1500
药物	CCNU	0	70	100
毫克/米 ²	MTX	0	0	15
其它药物	无	无	无*	有
病例数	(25)	(19)	19	19
%肿瘤效应 (病例数)	完全缓解	0 (0)	6 (1)	42 (8)
	部分缓解	26	12	58
	缓解率	26	18	100
中数生存期(周)	6.7	6.7	→	14
%1年生存	25	25	→	58
%2年生存	0	0	→	16
%1年无瘤生存	0	6	→	40
生存超过2年(例数)	0	0	→	3 (1)
%合并症	致死	1	0	→
	危及生命	7	5	→
	严重	21	33	→

*6周后VCR (0.4毫克/米²,最大量2毫克) IV
需住院。故加强化疗的正确评价,还有待于
治疗更多病例及随访。

总结局限性肺小细胞未分化癌的治疗见表6。从缓解率及生存率来讲,均以放疗加化疗为佳。关于先放疗,还是先化疗,还是放疗化疗同时进行,有待进一步积累更多的资料来解决。

广泛性肺小细胞未分化癌的治疗:

广泛性病变无疑应采取全身治疗。目前多用多种化疗药物综合使用。在这方面已有数篇文献加以综述(Broder 1977, Bunn 1977, Greco, 1978, 1979, Livington

1978, Seydel 1978 及 Weiss 1978)。这里仅选了CTX, CCNU 及 MTX 诱导化的结果(表7)。加强化疗—增加化疗药物种类及剂量,可以增加缓解率及生存,但也增加了致死及危及生命的合并症。同时又不增加2年生存率。广泛病变患者很少活过2年,即使在治疗后达到完全缓解也常常死于复发,虽然广泛病变多用化疗,但仍不少文献报告化疗合并局部或大野放疗,1975—1979年共11篇,其中3组未发表,共14组,554例。与上述的原因相同,组与组之间不好比较,其中5组报告放疗增加了肿瘤效应率,一组没有增加肿瘤效应。3组未提及这方面材料。

脑预防性放射治疗:

表6 局限性肺小细胞未分化癌不同治疗的结果(1973~1979)

	放射治疗 (446例)	放疗加 化疗 (1047例)	化疗 (213例)
诱导化疗药物数	0	3	4
开始化疗到开始放疗(周)	0	3—5	0
放射治疗剂量/时间	4500rad/ 4—5周	4000rad/ 5周	0
放射治疗方式	连续治疗	分段治疗	0
NSD (ret)	1530	1465	0
开始治疗到放疗结束	5	10.5	0
%肿瘤治疗效应	完全缓解	31	48
	部分缓解	35	36
	缓解率	68	84
中数缓解期(月)	5.7	7.8	7
中数生存期(月)	7.8	11.9	10.3
%生存率	1年	30	42
	2年	11	15
%失败率*	胸内	33	28
	照射野内	9	15
%致死及危及生命合并症	3	5—30	8—45

*不能相加,因参数不全 *根据全部失败病例计算

本病在确诊时已有10%的病人有脑转移。尸检时有29~50%的病人有脑转移(Hansen 1978)。Salazar 及 Creech 1980年复习总结了文献,在无脑预防性放射治疗1513例中,脑转移发生率为331例(22%)。有预防性放射治疗1127例中,脑转移为56例(5%)。随机分组研究近500例,预防组脑转移发生率为4%,而对照组为21%。表8给了四组的材料,可以看出,预防性脑放射治疗可以降低脑转移率,但不能提高中数生

存期。这是因为病人死于其它部位的转移。

表7 广泛性肺小细胞分化癌加强化疗的结果

		ECOG 0671— B-1	ECOG 0671— B-2	NCI— VA	NCI— VA	NCI— VA	NCI— VA
诱导 化疗 毫克/ 米 ²	CTX	1000	700	500	1000	1500	1500
	CCNU	0	70	50	100	100	100
	MTX	0	0	10	15	15	15
	其它	无	无	无	无	无*	有*
病例数		93	91	9	19	42	42
完全 缓解 率 (%)	完全缓解	3	(4) 12(13)	0	(0) 26(5)	24(10)	36(15)
	部分缓解	19	31	45	69	57	55
	缓解率	22	43	45	95	81	91
中数生存期 (周)		18	20	22	37	→	40
%1年生存		10	15	12	30	→	40
%2年生存		0	0	0	?	→	15
无瘤生存1年 以上		?	?	1 (0)	4 (2)	→	?(8)
无瘤生存2年 以上		0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	→	?(2)
%合并症 致死 危及生命	致死	0	0	0	0	→	6*
	危及生命	1	1	1	10	→	40*
%失败率	仅胸内	?	?	?	42	→	63
	全部包括胸内	?	?	?	63	→	81

* 化疗6周后,再化疗6周, VCR (1.4毫克/米²) 每3周一次, ADR (60毫克/米²) IV。每3周一次, 甲基苄肼 (100毫克/米²)。口服, 每天, 连续10天/3周。

?, 未报告。

* 全部51例, 3例死于感染, 3例死于败血症, 38%的病人需输血小板。

减少脑转移的发生率,可以减少病人痛苦及护理工作。Nugent 1978报告CCNU预防脑转移,服药组脑转移37/113 (33%),对照组为10/33 (33%)。说明不能防止脑转移。

表8 肺小细胞未分化癌脑预防照射随机分组研究

著者	年代	脑预防照射组			对照组		
		例数	脑转移	中生存数	例数	脑转移	中生存数
Jackson	1977	14	0	9.8月	15	4	7.2月
Tulloch	1977	69	2	8.7月	82	15	8.5月
Matthew	1978	20	4	—	30	16	—
Creech	1978	99	3	22周	101	18	24.3周

近年来一些单位进行了一些试探性治疗, Byhardt 1979随机分组研究了全身加局

部照射及胸部照射加化疗 (CAV) 治疗局限性病变, 全身照射为100 rad/10次/2周, 化疗为CTX600毫克/米², 静脉注射, 第1, 8天。VCR 1.4毫克/米², 静脉注射, 第1, 8天。ADR 24毫克/米², 静脉注射, 第1, 8天。每4周为一个疗程, 共8个疗程, 维持治疗; MTX 2.5毫克/天, 甲基苄肼50毫克/天, Cblorambucil 2毫克/天。共10个月。结果见表9 全身照射作为全身治疗是失败的。Qascm 1979, 全身照射10 rad/次/天。总是100rad/10次/2周, 原发病灶及双侧锁骨上淋巴引流区4000 rad/20次/4周。肝 1000 rad/5次/周。9例局限性病变, 4例在报告时仍在缓解, 5例复发, 其中4例死于肝转移, 1例骨转移。8例已有转移的病例, 2例缓解3~5月, 但死于肝转移。6例无缓解, 也都死于肝转移, 合并症为白血球下降中度10例, 白血球血小板下降严重7例, 除1例外均可逆。Valdivieso 用大剂量化疗, 把病人放置在无菌罩内, 同时预防性使用抗菌素, 收治广泛病变22例, 局限性2例。广泛病变组中15例可评价。完全缓解8例 (53%)。部分缓解7例 (47%)。中数随诊期为7个月, 3例复发, 3例死亡, 骨髓抑制及感染是严重的。Salazar 1980诱导化疗后用半身照射加胸部照射来巩固化疗, 广泛病变19例, 诱导化疗后无完全缓解者。部分缓解9例。10例病情进展未进行放疗, 其中中数生存期为15周。9例进行了放疗, 胸部完全缓解7例 (78%)。5例全部缓解。中数生存为44周。2例无瘤生存1年以上。Spitzer 1981用VP-16, VCR, CTX及自身骨髓移植治疗了13例, 完全缓解7例。Stewart 1981用大剂量化疗, 全身照射加骨髓移植治疗。其结果不但毒性大, 临床疗效

表9 全身照射或化疗加胸部照射治疗肺小细胞未分化癌

	可评价例数	治疗失败例数	无瘤期(月)	首次失败在	首次失败在远处	首次失败在	生存无瘤带瘤	死于肿瘤
局限性病变								
全身照射加胸部照射	8	8	5	1/8	1/8	6/8	0/8	0/8
化疗加胸部照射	7	6	11	0/7	2/7	5/7	1/7	0/7
广泛性病变								
化疗加胸部照射	10	10	4.5	2/10	0/10	10/10	0/10	0/10

也差。

小结：肺小细胞未分化癌是一个全身性及非手术治疗的疾病，在局限性肺小细胞未分化癌的治疗。是以放射治疗加化疗较好。广泛性病变则以多种化疗药物合并治疗，可以适当配合放射治疗。脑转移较多见，预防性脑放射治疗可以降低脑转移发生率。但不提高中数生存期。

参 考 文 献

1. Bates, CM Jr. et. al. (1974). *Lancet* 1: 1134—1135.
2. Bergsagel, DE. et. al. (1972). *Cancer* 30: 621—627.
3. Broder, LE., Selawry, OS. et. al. (1979). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 20: 278.
4. Brunner, WK. et. al. (1977). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 19: 415
5. Bunn, PA. et. al. (1977). *Cancer Treat. Rep.* 61: 333—342.
6. Byhardt, RW. et. al. (1979). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5: 2043—2048.
7. Cohen, MH. & Matthews, MJ. (1978) Small cell bronchogenic Carcinoma: A distinct clinicopathologic entity. *Semin. Oncol.* 5: 234—243.
8. Greco, FA. (1978). Small cell lung cancer: Progress and perspective. *Semin. Oncol.* 5: 223—235.
9. Greco, FA. & Oldham, RK. (1979). Current concepts in cancer: Small cell lung cancer. *New Engl. J. Med.* 301: 355—358.
10. Green, RA. et. al. (1969). *Am. J. Med.* 46: 516—525.
11. Hansen, HH. et. al. (1978). *Semin. Oncol.* 5: 280—287.
12. Levison, V. (1980). *Clin. Radiol.* 31: 345—348.
13. Livingston RB. (1979). Treatment of small cell carcinoma: Evaluation and future directions. *Semin. Oncol.* 5: 299—308.
14. Mountain, CF. (1978). Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Semin. Oncol.* 5: 272—279.
15. M. R. C. (1966). *Lancet* 2: 979—986.
16. Nuegt, JL. et. (1978). *Proc. AACR & ASCO* 19: 116.
17. Qasim, MM. & The, SK. (1979). *clin. Radiol.* 30: 161—163.
18. Salarzar, OM. & Creech, RH. (1980). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1103—1117.
19. Salazar, OM. et. al. (1980). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1093—1102.
20. Sierocki, J. et. al. (1980). *Cancer* 45: 417—428.
21. Spitzer, (1981). Bethesda, January 27—28.
22. Stewart, (1981) Autologous bone marrow transplantation workshop NCI, Bethesda, January 27—28.
23. Strauss, MJ. (1979). New developments in the treatment of advanced lung cancer. Editorial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 120: 967—971.
24. Sydel, HG. & Creech, RH. et. al. (1978). *Semin. Oncol.* 5: 288—298.
25. Valdivieso, M. et. al. (1980). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1087—1092.
26. Weiss, RB. (1978). Small cell carcinoma of lung: Therapeutic management. *Ann. Int. Med.* 88: 552—531.
27. Wollner, D. & Arnold, D. (1979). Cyclophosphamide combination chemotherapy of small cell carcinoma. *Proc. ASSO* 20: 219.

(1982年12月25日收稿)