

手术治疗局限期小细胞肺癌疗效的 Meta 分析

林文苑¹, 唐杰², 曾波航¹

(广州医科大学 1. 附属第二医院肿瘤科, 2. 公共卫生学院, 广东 广州 510260)

摘要:【目的】评价手术切除对局限期小细胞肺癌的治疗意义, 为临床治疗方案选择提供循证依据。【方法】检索 Pubmed、CNKI 中文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方中文数据库等数据库, 有关包含手术与非手术治疗局限期小细胞肺癌疗效比较的临床对照研究相关文献, 按纳入排除标准由 2 名研究者独立进行筛选并提取相关资料, 采用 Revman 5.2 统计软件进行 Meta 分析。【结果】16 篇文献纳入分析, 其中英文文献为 2 篇, 余均为中文文献。有关 3 年生存率的 12 个研究, 异质性分析 $P = 0.22$, $I^2 = 23\%$, 合并 $OR = 2.38$, $95\%CI 1.86 \sim 3.04$, $P < 0.001$; 提供 5 年生存率的 12 个研究, 各研究之间有异质性, 根据治疗方式进一步行亚组分析: 组 1 为“夹心式”综合治疗模式(先放化疗再手术序贯放化疗)与单纯放化疗比较; 组 2 为手术序贯放化疗与单纯放化疗比较。分组后组内各研究无异质性, 采用固定效应模式进行 Meta 分析, 组 1 合并 $OR = 7.44$, $95\%CI 4.12 \sim 13.43$, $P < 0.001$, 组 2 合并 $OR = 3.34$, $95\%CI 2.26 \sim 4.93$, $P < 0.001$ 。【结论】含手术切除的综合模式治疗的患者, 3 年或 5 年生存率都比非手术切除模式治疗的患者比例高。

关键词: 局限期小细胞肺癌; 手术治疗; 化学疗法; 放射疗法

中图分类号: R73 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2015)06-0943-06

Meta-Analysis on Surgery in Limited-stage Small Cell Lung Cancer

LIN Wen-yuan¹, TANG Jie², ZENG Bo-hang¹

(1. Department of Oncology, Second Affiliated Hospital, 2. School of Public Health, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China)

Corresponding to: ZENG Bo-hang, E-mail: zengbh63@163.com

Abstract: 【Objective】 To evaluate the treatment significance of surgery in limited-stage SCLC, and provide the evidence-based basis for the clinical treatment options. 【Methods】 Controlled clinical trials were included surgical and non-surgical treatment within the limited-stage SCLC were identified with Pubmed, CNKI, CBM, Wanfang. Meta-analysis was perfected using Revman 5.2 statistics software. 【Results】 16 trials achieving all the criteria, involving 2 trials in English and the rest in Chinese. About 3-year survival rate of 12 studies, the result of tests for heterogeneity was $P = 0.22$, $I^2 = 23\%$ ($OR = 2.38$, $95\%CI 1.86 \sim 3.04$, $P < 0.001$). About 5-year survival rate of 12 studies, because of the heterogeneity, so according to the treatment into subgroup analysis: group 1 was “Sandwich” model of comprehensive treatment (first chemoradiation again surgery sequential chemoradiation) compared with pure chemoradiation; group 2 was Surgery sequential chemoradiation compared with pure chemoradiation. No heterogeneity within the groups, it was the fixed effects model for Meta-analysis. Group 1 was $OR=7.44$, $95\%CI 4.12 \sim 13.43$, $P < 0.001$, and group 2 was $OR = 3.34$, $95\%CI 2.26 \sim 4.93$, $P < 0.001$. 【Conclusion】 The 3-year and 5-year of survival rates of patients using surgical removal comprehensive treatment model were higher than those of patients using non-surgical removal treatment mode.

Key words: small cell lung cancer; limited-stage; surgery; chemotherapy; radiation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(6): 943-948]

近年来肺癌的发病率不断上升, 其中小细胞肺癌占肺癌比例为 12% ~ 15%。因小细胞肺癌具

有肿瘤细胞生长迅速、侵袭性高等特点, 其预后往往较差。正由于特殊的生物学特性, 小细胞肺癌相

收稿日期: 2015-05-08

作者简介: 林文苑, 硕士生; * 曾波航, 通信作者, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤靶向治疗, E-mail: zengbh63@163.com

比其他类型肺癌,对放化疗均敏感。VP16 联合顺铂(EP 方案)是小细胞肺癌最常使用的化疗方案,其应用于局限期小细胞肺癌的生存期为 12~20 个月^[1]。随着对化疗药物研究的不断深入,VP16 联合卡铂(EC 方案)、伊立替康联合顺铂或卡铂(IP、IC 方案)都被证实有着与 EP 方案相似的疗效。因此,以上 4 种方案已被美国国立综合癌症网络 NCCN 指南推荐成为小细胞肺癌的一线治疗方案^[1]。单纯化疗的小细胞肺癌复发率高,由于同步放化疗能够延长小细胞肺癌患者的生存期^[2],已广泛应用于临床。尽管如此,复发、转移仍是小细胞肺癌的治疗难点。本文主要评估手术切除对于治疗局限期小细胞肺癌的作用,为小细胞肺癌临床治疗方案选择提供循证依据。

1 材料及方法

1.1 资料来源

以 Pubmed、CNKI 中文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方中文数据库为文献检索的主要来源。英文检索词:SCLC (small cell lung cancer)、Surgery、chemotherapy、radiation。中文检索词:小细胞肺癌、手术、化疗、放疗。检索语种不限。文献纳入标准:①原始资料为已公开发表的文献;②研究对象为经病理证实的小细胞肺癌患者;③研究内容包括手术治疗组与非手术治疗组对比的对照研究;④结局指标为 3 年或 5 年生存率。文献排除标准:①缺乏含手术治疗与非手术治疗对比的研究;②对象为非小细胞肺癌患者的研究;③数据及评价指标不完整的文献。

1.2 统计分析方法

采用 Revman 5.2 统计软件进行 Meta 分析,含手术治疗作为试验组,非手术治疗组(化疗和或放疗)作为对照组。二分类资料采用 OR 为疗效分析统计量,各效应量以 95%可信区间表示,各研究异质性检验采用 χ^2 检验和 I^2 检验。若 $I^2 \leq 50\%$ ($P \geq 0.05$),表示各研究间统计学不存在异质性,选用基于固定效应模型 (fixed effect model, FEM) 的 Mantel-Haenszel 方法进行 OR 合并;若 $I^2 \geq 50\%$ ($P \leq 0.05$),表示各研究间统计学存在异质性,则选用基于随机效应模型 (random effect model, REM) 的 DerSimonian-Laird 法进行 OR 合并。利用漏斗图法分析评价发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

根据关键词初检共获得 475 篇文献,经阅读文献题目及摘要剔除明显不符合纳入标准后筛出 61 篇文献,最后阅读全文后最终纳入 16 篇符合标准的文章,其中英文 2 篇,余均为中文文献。

2.2 纳入文献信息及质量评价

纳入文献[3-18]的基本信息,见表 1。本文所纳入文献均为回顾性研究,故采用纽卡斯尔-渥太华质量评价量表(Newcastle-Ottawa Scale)^[19]对纳入文献的质量进行评价,结果“选择”方面皆为 3 分;“可比性”1 分;“结局”中文文献[11]、[14]、[16]为 2 分余为 3 分;总评分 6~7 分。

2.3 Meta 分析结果

纳入的 16 个研究中,提供 3 年生存率的有 12 个;提供 5 年生存率的也有 12 个,其中 7 个研究均报道了 3 年和 5 年生存率。Meta 分析结果显示:含手术切除的综合模式治疗的患者,3 年或 5 年生存率都比非手术切除模式治疗的患者比例高。由图 1 可见提供 3 年生存率的 12 个研究,异质性分析 $P = 0.22$, $I^2 = 23\%$,采用固定效应模型进行分析,合并 $OR = 2.38$, 95%CI 1.86~3.04, $P < 0.001$,两者差异有统计学意义。

提供 5 年生存率的 12 个研究,各研究之间有异质性,根据治疗方式进一步行亚组分析:组 1 为“夹心式”综合治疗模式(先放化疗再手术序贯放化疗)与单纯放化疗比较;组 2 为手术序贯放化疗与单纯放化疗比较。分组后组内各研究无异质性,采用固定效应模式进行 Meta 分析,组 1 合并 $OR = 7.44$, 95%CI 4.12~13.43, $P < 0.00001$,组 2 合并 $OR = 3.34$, 95%CI 2.26~4.93, $P < 0.001$;由图 2 可见手术组与非手术组的 5 年生存率差异有统计学意义,含手术治疗组的 5 年生存率高。

2.4 文献发表偏倚情况

文献发表的偏倚情况如图 3~5 的漏斗图,可见局限期 SCLC 患者的 3 年生存率手术组与非手术组比较基本没有发表偏倚,但 5 年生存率亚组 1 “夹心式”综合治疗模式与单纯放化疗比较、5 年生存率亚组 2 手术序贯放化疗与单纯放化疗比较的发表情况,由于入选文献少,漏斗图未能显示其无发表偏倚。

表1 纳入文献的基本信息

Table 1 Basic information of the included studies

Study	Groups ¹⁾	Cases	Treatments ²⁾	3Yos% ³⁾	5Yos% ³⁾
1993 高永君 ^[3]	Group 1	28	S+C(CDA/COAP/COM/EEP/EP)	17.9	/
	Group 2	47	C+R(50-60 Gy)	19.1	/
1995 廖美琳 ^[4]	Group 1	20	S+C(IAO/MESNA)	24	/
	Group 2	20	C(IAO/MESNA)+R	18	/
2000 马胜军 ^[5]	Group 1	89	S+C(EP/CAV)±R(40 Gy)	20.2	9
	Group 2	66	C(EP/CAV)±R(40 Gy)	12.1	0
2004 Andrzej ^[6,4]	Group 1	67	S+C(CAV/CDE/VP)±R(PCI)	/	27
	Group 2	67	C(CCMV/ACOM)±R	/	4
2006 王云杰 ^[7]	Group 1	224	S+C(EP/CAE/TP)±R(40 Gy)	55.8	43.3
	Group 2	48	C(EP/CAE/TP)±R(40 Gy)	31.2	4.3
2007 周宗玫 ^[8]	Group 1	55	S+C(EP/CAP)±R(50-60 Gy)	58	52
	Group 2	34	C+R(50-60 Gy)	55	40
2008 刘桂梅 ^[9]	Group 1	45	S+C(CE/EP/NP/NC/TP)±R(50-60 Gy)	37.8	/
	Group 2	167	C(CE/EP/NP/NC/TP)±R(50-60 Gy)	16.2	/
2008 郭银堂 ^[10]	Group 1	22	S+C(CE/COM)±R(40-60 Gy)	30	25
	Group 2	24	C(CE/COM)±R(40-60 Gy)	21	16
2009 刘旭 ^[11]	Group 1	253	S+C(EP/CAE/TP)±R(40-60 Gy)	50.2	32.4
	Group 2	52	C(EP/CAE/TP)±R(40-60 Gy)	28.8	7.6
2010 李光虎 ^[12]	Group 1	37	S+C(EP/EC)	35.13	21.62
	Group 2	37	C(EP/EC)	13.51	5.41
2010 李朝平 ^[13]	Group 1	32	S+C(EP)+R(56-60 Gy)	52	/
	Group 2	30	C(EP)+R(56-60 Gy)	48	/
2012 苏景伟 ^[14]	Group 1	49	S+C(EP/EC/TP/CAP)±R(54 Gy)	58.3	53
	Group 2	109	C(EP/EC/TP/CAP)±R(54 Gy)	30.3	28.7
2012 文锋 ^[15]	Group 1	32	S+C(EP)±R(56-60 Gy)	/	21
	Group 2	43	C+R	/	0
2013 李毅 ^[16]	Group 1	65	S+C(EP)+R(40-60 Gy)	65	/
	Group 2	85	C(EP)+R(40-60 Gy)	31	/
2013 Zhu ^[17]	Group 1	96	S+C(EP/EC)±R(50-60 Gy)	/	57.0
	Group 2	49	C(EP/EC)±R(50-60 Gy)	/	31.4
2013 魏春勇 ^[18]	Group 1	25	S+C(EP)	/	24
	Group 2	27	C(EP)	/	11.1

1) Group 1 is the experimental group, Group 2 is the control group. 2) In the same study, in addition to surgery, either chemotherapy or radiation of the control group was the same to the experimental group. S=Surgery (including Pneumonectomy, Lobectomy and Sleeve lobectomy); C=Chemotherapy (Information in grid is about chemotherapy for short); R=Radiation (the radiation field including cancer and regional lymph; the number in grid is total-dose). 3) Yos: years of survival. 4) In the study 2004 Andrzej, radiation of the experimental group is PCI, prophylactic cranial irradiation; but the radiation field of control group is cancer and regional lymph.

3 讨论

小细胞肺癌细胞生物学特性复杂:生长快、转移早、恶性程度高,属于一种特殊类型肺癌,其对放化疗敏感,应视为全身性肿瘤进行治疗,医疗界

对其治疗方法长期存在争论。上世纪70年代以前,手术治疗为首选,但疗效甚差,其原因有:术体内微型转移灶未能得到控制,加上术中挤压、出血可使免疫力下降,术后很快会发生胸内复发及颅内、骨髓及肝脏等远处转移。随着化疗药物研究发展,EP(VP16+顺铂)、EC(VP16+卡铂)、IP(伊立

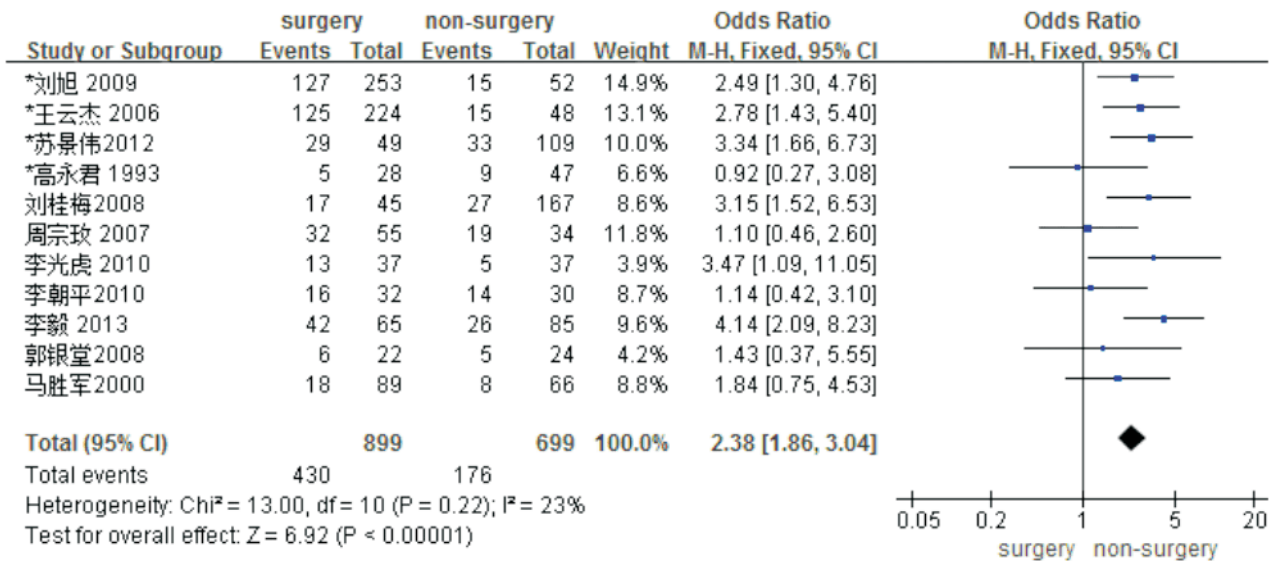


图 1 手术组与非手术组局限性 SCLC 患者的 3 年生存率的比较

Fig.1 Comparison of 3-year survival rates in surgery-group and non-surgery group of the limited-stage SCLC

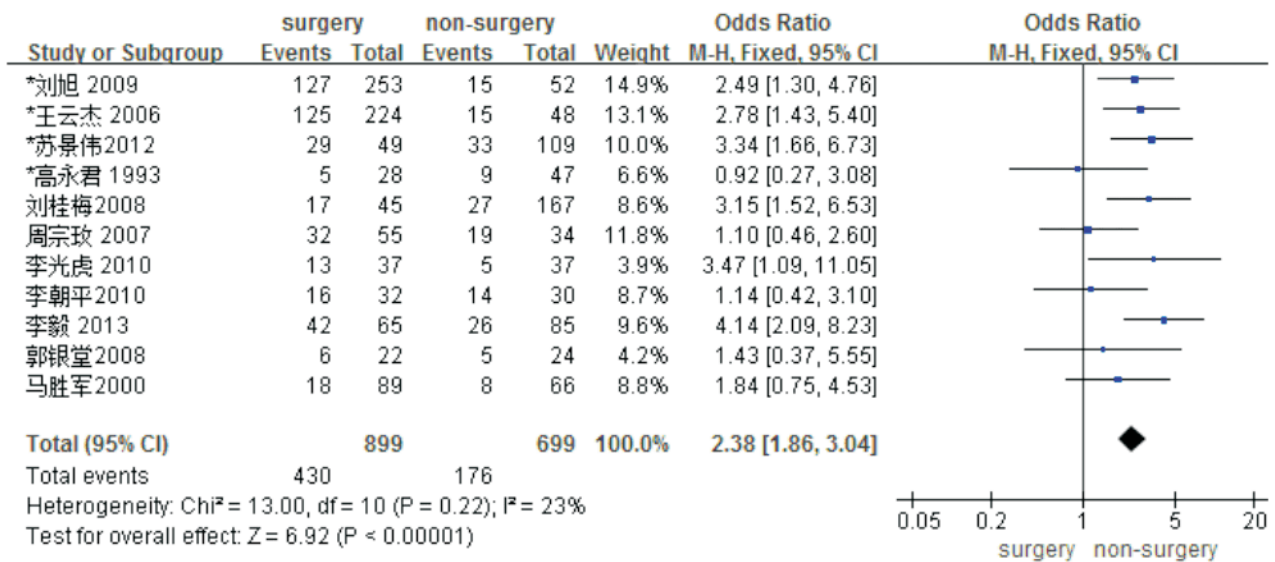


图 2 手术组与非手术组局限性 SCLC 患者的 5 年生存率的比较

Fig.2 Comparison of 5-year survival rates in surgery-group and non-surgery group of the limited-stage SCLC

替康+顺铂)等方案可使小细胞肺癌近期生存率有所提高,但大于 2 年长期生存率仍低于 20%~30%,多数患者仍死于原发灶复发及远处转移。近年大量放化疗辅助手术的临床试使得外科手术在局限性小细胞肺癌的治疗中有一定地位。Shepherd 等^[20]报告 5 年生存率接近 40%,Yu 等^[21]研究报道放疗联合手术治疗 I 期小细胞肺癌 3 年和 5 年生存率分别为 64.9%和 78.9%。本研究纳入目前公开发表的文献,Meta 分析结果显示,与非手术治疗模式相比,含手术的治疗模式对局限性小细胞肺癌

的长期生存率有益,两者差异有统计学意义,与 Shepherd、Yu 等人研究结论相符,可见手术、化疗、放疗相结合的综合治疗模式有望成为局限性小细胞肺癌治疗的共识和规范方法。

然而,我们必须认识到本次研究的局限性:①本研究纳入的文献以国内文献为主,而且以小样本试验为多;②纳入文献中涉及治疗知情权,因手术、化疗均需患者或家属签字,可能存在选择偏倚和实施过程的偏倚;③纳入各文献的化疗疗程不尽相同,亦有可能对结果有所影响;④由漏斗图可

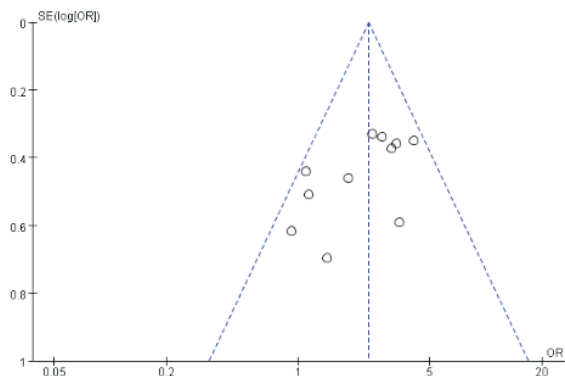


图 3 手术组与非手术组局限性 SCLC 患者的 3 年生存率的比较漏斗图

Fig.3 Funnel plots about the 3-year survival rates in surgery-group and non-surgery group of the limited-stage SCLC

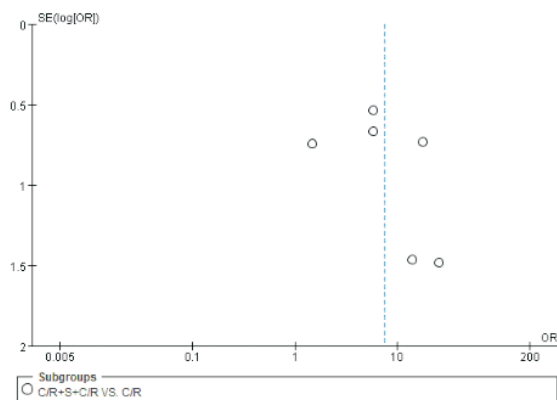


图 4 5 年生存率亚组 1“夹心式”综合治疗模式与单纯放疗比较漏斗图

Fig.4 Funnel plots about the 5-year survival rates in sandwich-group and pure radiation/chemotherapy-group

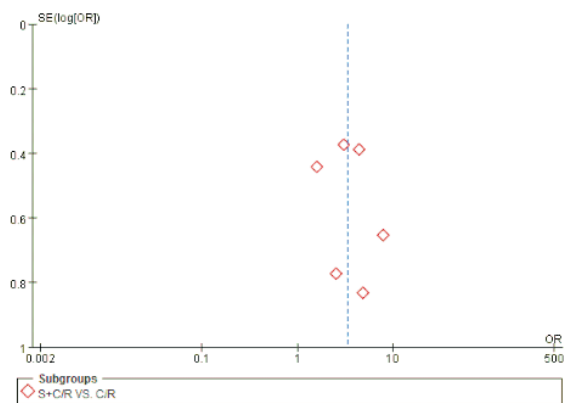


图 5 5 年生存率亚组 2 手术序贯放疗化疗与单纯放疗化疗比较漏斗图

Fig.5 Funnel plots about the 5-year survival rates in surgery combined radiation/chemotherapy group and radiation/chemotherapy alone group

见文献有一定发表偏倚。因此,本次研究的结果需要谨慎对待,期待更多多中心大型的随机对照试验结果来验证本研究结果。同时,手术如何联合放疗、手术时机选择以及术前化疗周期等问题,仍需我们进一步研究探讨。

参考文献

[1] 樊佳奇,田锋. 小细胞肺癌综合治疗的新进展[J]. 中国医药, 2013, 2(8): 275-277.
 Fan JQ, Tian F. New progress in comprehensive treatment of small cell lung cancer [J]. China Med, 2013, 2(8): 275-277.

[2] Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(14): 3054-3060.

[3] 高永君,郭汝涛,徐向英,等.小细胞肺癌不同治疗方法的评价[J].实用肿瘤学杂志,1993, 11(3):19-20.
 Gao YJ, Guo RT, Xu XY, et al. Evaluation of different treatment methods for small cell lung cancer [J]. PractOncol J, 1993, 11(3):19-20.

[4] 廖美琳,赵家美,周允中,等.晚期支气管肺癌多学科治疗方案的研究 [J]. 中华肿瘤杂志,1995,17(5): 384-386.
 Liao ML, Zhao JM, Zhou YZ, et al. Multimodality therapy of late stage lung cancer [J]. Chin J Oncol, 1995, 17(5):384-386.

[5] 马胜军,盛延兴,马青竹,等.Ⅲ期小细胞肺癌多学科综合治疗的疗效分析[J].中国肺癌杂志,2000,3(3): 198-200.
 Ma SJ, Sheng YX, Ma QZ, et al. The multimodality therapeutic result of stage III patients with small cell lung cancer[J].Chin J Lung Cancer, 2000,3(3):198-200.

[6] Badzio A, Kurowski K, Karnicka-Mlodkowska H, et al. A retrospective comparative study of surgery followed by chemotherapy vs. non-surgical management in limited-disease small cell lung cancer[J]. Eur J Cardio-thorac Surg, 2004,26(3):183-188.

[7] 王云杰,谷仲平,马群凤,等.手术为主的综合疗法治疗小细胞肺癌[J].中国肿瘤临床,2006,33(16):940-943.
 Wang YJ, Gu ZP, Ma QF, et al. The combined therapy on small cell lung cancer with surgery as the main

- method[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2006,33(16):940-943.
- [8] 周宗玫,王绿化,陈东福.临床 I、II 期小细胞肺癌手术与非手术综合治疗的临床研究[J].*中华放射肿瘤学杂志*,2007,16(3):182-186.
- Zhou ZM, Wang LH, Chen DF. A retrospective cohort study on combined modality therapy with or without surgery for clinical stage I and II small cell lung cancer [J].*Chin J Radiation Oncol*, 2007,16(3):182-186.
- [9] 刘桂梅,孙昆良.212 例局限期小细胞肺癌放射及综合治疗效果[J].*中华放射医学与防护杂志*,2008,28(4):381-385.
- Liu GM, Sun KL. Treatment of 212 patients with limited-disease small cell lung cancer [J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2008,28(4):381-385.
- [10] 郭银堂,李荣鲜,燕振中,等.小细胞肺癌的综合治疗[J].*临床肺科杂志*,2008,13(12):1636-1642.
- Guo YT, Li RX, Yan ZZ, et al. Comprehensive treatment of small cell lung cancer [J]. *J Clin Pulmon Med*, 2008,13(12):1636-1645.
- [11] 刘旭,李倩,于洪泉,等.小细胞肺癌的综合治疗[J].*武警医学院学报*,2009,18(5):430-435.
- Liu X, Li Q, Yu HQ, et al. Results of combined surgical therapy in treating small cell lung cancer [J]. *Acta Academiae Medicine*, 2009,18(5):430-435.
- [12] 李光虎,吴勇,张雄基,等.小细胞肺癌手术联合化疗与单纯化疗生存期比较[J].*中华医学杂志*,2010,90(31):2212-2214.
- Li GK, Wu Y, Zhang XJ, et al. A comparative study of survival time of surgery combined with chemotherapy and non-surgical chemotherapy in SCLC [J]. *Nat Med J China*, 2010,90(31):2212-2214.
- [13] 李朝平,张永亮,吉利娜.小细胞肺癌治疗 62 例分析[J].*中国医学创新*,2010,7(29):83-84.
- Li ZP, Zhang YL, Ji LN. The analysis of different therapy in 62 small cell lung cancer [J]. *Chin Med Innov*, 2010,7(29):83-84.
- [14] 苏景伟,祝淑钗,刘志坤,等.局限期小细胞肺癌 158 例预后因素分析[J].*中国肿瘤临床*,2012,39(1):26-31.
- Su JW, Zhu SC, Liu ZK, et al. Retrospective study on 158 limited-stage small-cell lung-cancer patients after combined therapy [J]. *Chin Clin Oncol*, 2012,39(1):26-31.
- [15] 文锋,王伟,尚立群,等.局限期小细胞肺癌手术治疗与放化疗疗效比较[J].*实用临床医药杂志*,2012,16(9):115-116.
- Wen F, Wang W, Shang LQ, et al. A comparative study on the efficacies between surgery-dominant treatment and chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer [J]. *J Clin Med Pract*, 2012,16(9):115-116.
- [16] 李毅,张临友,张永强,等.手术治疗对早期小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *哈尔滨医科大学学报*,2013,47(2):181-183.
- Li Y, Zhang LY, Zhang YQ, et al. The effect of surgical treatment for small cell lung cancer in early stage [J]. *J Harbin Med Univ*, 2013,47(2):181-183.
- [17] Zhu H, Zhou Z, Xue Q, et al. Treatment modality selection and prognosis of early stage small cell lung cancer: retrospective analysis from a single cancer institute [J]. *Eur J Cancer Care*, 2013,22(6):789-796.
- [18] 魏春勇,汪礼旭,李志华,等.小细胞肺癌手术治疗与化疗疗效的临床研究 [J]. *中国医药科学*,2013,3(12):189-190.
- Wei CY, Wang LX, Li ZH, et al. Clinical effect of operation and chemotherapy on patients with SCLC [J]. *China Med Pharm*, 2013,3(12):189-190.
- [19] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in metaanalyses [EB/OL]. [2012-06-15]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
- [20] Shepherd FA. Surgery for limited stage small cell lung cancer: time to fish or cut bait [J]. *J Thorac Oncol*, 2010,5(2):147-149.
- [21] Yu JB, Decker RH, Dettnerbeck FC, et al. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2010,5(2):215-219.

(编辑 刘清海)