

· 综 述 ·

肺外小细胞癌的诊断和治疗

孙红梅¹, 陈文彰¹, 燕丽香¹, 常中飞¹, 鲍云华²

(¹北京石景山医院肿瘤科, 北京 100043; ²解放军第 307 医院肿瘤科, 北京 100071)

【摘 要】 小细胞癌 (SCC) 是临床和病理上具有明显特征的一组疾病。最常见的发病部位是肺, 但体内其他器官也时有发生, 这就是肺外小细胞癌 (EPSCC)。EPSCC 的好发部位是胃肠道、头颈部以及泌尿生殖系统, 也有些病例原发灶不明。EPSCC 的发生率很低, 因此缺乏大样本的随机临床研究资料。EPSCC 同小细胞肺癌 (SCLC) 具有相似的临床病理学特征, 对于 EPSCC 的治疗, 大部分临床医生借鉴 SCLC 的治疗方法。然而, 不同部位的 EPSCC 临床过程以及远处转移的发生率又与 SCLC 不同, 治疗方案又不尽相同。本文就不同部位的 EPSCC 国内外治疗进展作一综述, 供临床医师参考。

【关键词】 肺外小细胞癌; 治疗; 癌, 小细胞

【中图分类号】 R730.4, R730.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00049

Diagnosis and treatment of extrapulmonary small cell cancer

SUN Hongmei¹, CHEN Wenzhang¹, YAN Lixiang¹, CHANG Zhongfei¹, BAO Yunhua²

(Department of Oncology, Shijingshan Hospital of Beijing City, Beijing 100043, China)

【Abstract】 Small cell cancer(SCC) is a distinct clinicopathological entity. Although it has commonly pulmonary origin, SCC may also originate in extrapulmonary organs, including gastrointestinal tract, head and neck region, urogenital system, and occasionally unknown primary origin, which is known as extrapulmonary small cell cancer(EPSCC). Given the rarity of the disease, no large-sized randomized trial has been performed to guide the treatment of patients with EPSCC. This lack of data and its pathological similarity to the small cell lung cancer(SCLC) led most investigators to adopt similar principles of SCLC to the treatment of EPSCC. However, difference of clinical course and frequency of distant metastases warrant differential therapeutic approaches. In this paper, we reviewed the available data concerning the treatment of EPSCC originated at different sites.

【Key words】 extrapulmonary small cell cancer; treatment; small cell lung cancer

1 概 述

1.1 肺外小细胞癌的特征

肺外小细胞癌(extrapulmonary small cell cancer, EPSCC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)细胞学形态相似, 癌细胞呈圆形或卵圆形小细胞, 类似淋巴细胞, 核染色深, 分裂核多见, 癌细胞多呈弥漫散在分布, 也有呈条索状、小梁状。电子显微镜下可见胞浆内有神经内分泌颗粒。在临床表现上, EPSCC 同 SCLC 相似, 最初的症状可表现为乏力、体重下降、浮肿以及恶心、呕吐等症状, 也可表现为类癌综合征, 例如 Cushing 综合征和异常抗利尿激素分泌综合征。在生物学特性上, EPSCC 同 SCLC 相似, 一般表现为早期转移, 恶性化程度高, 对放化疗十分敏感, 但长期生存率很低, 预后差, 且其预后与临床分期密切相关。中国科学院肿瘤医

院收治的 243 例 EPSCC, 局限期的中位生存时间(18.6 个月)明显长于广泛期(14 个月)^[1]。

1.2 EPSCC 的诊断

小细胞癌(small cell cancer, SCC)初诊时首先应明确原发部位, 要排除原发的 SCLC。EPSCC 诊断思路与 SCLC 相似, 在病理确诊的基础上应尽早行分期检查, 准确的临床分期决定治疗方案, 并能判断预后。常规分期检查包括该部位的 CT 检查, 以明确病变部位的范围以及区域淋巴结转移情况, 完善全身骨扫描、肝、脑等部位的相应检查, 了解不同部位的转移情况。若存在不明原因的血细胞异常应行骨髓活检了解骨髓侵犯情况。越来越多的数据表明, PET-CT 可提高分期的准确性。一篇来自哥本哈根的前瞻性随机对照临床研究探讨了 PET-CT 在非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC)术前分

期中的应用, PET-CT诊断特异性和敏感性分别为79%和64%, 而常规分期检查特异性和敏感性分别为60%和32%。在PET-CT组的98例患者中, 38例患者(为 期, B期, A期)不能手术, 而传统组的91例患者只有18例不能手术($P=0.004$)。而在接受手术的PET-CT组中, 21例(35%)是无效开胸, 在传统分期组38例(52%)患者被认为是无效开胸。研究认为PET-CT能提高术前分期的敏感性, 减少无效开胸数^[2]。因PET-CT在SCC的研究样本小, 研究中特异性可信区间大, 其在SCC的诊断和分期中的价值存在争议^[2,3], 但PET-CT能提高临床分期的特异性和准确性, PET-CT有望纳入常规分期检查。

2 SCLC 的治疗

EPSCC的发生率很低, 美国每年约有1000例新发的EPSCC病例, 仅占有SCC的2.5%~5.0%。中山大学肿瘤防治中心自1985年1月至2005年12月期间收治的经病理证实小细胞癌共1085例, 其中EPSCC仅53例, 占有SCC的4.9%^[4]。世界上其他国家发病率也很低, 因此缺乏大样本的随机临床研究资料, 对于EPSCC的治疗, 大部分临床医生借鉴SCLC的治疗方法。SCLC约占肺癌总数的20%左右, 目前认为化疗、放疗综合治疗是标准的治疗模式。对局限性SCLC来说, 一线治疗方案是顺铂和依托泊苷(PE)或卡铂和依托泊苷(CE)为主的两药联合方案。日本学者报告伊立替康和顺铂(IC)联合治疗比PE方案更有效^[5], 但北美的研究未能重复这一结果^[6]。也有医生用异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷(ICE)或环磷酰胺、多柔比星、长春新碱(CAV)三药联合方案作为一线方案。与单用化疗相比, 放化疗相结合可使3年生存率提高5%^[7]。放疗一般在化疗1~2周期后进行, 这样的综合治疗手段总有效率在65%~90%以上, 完全缓解率为45%~75%, 中位生存期18~24个月, 2年生存率40%~50%^[8]。胸部放疗使局部控制率提高25%。国内外资料显示, 在选择性病例中, 手术后辅助化疗, 5年生存率达到30%~40%。对于广泛期患者, 联合化疗是其主要治疗措施, 手术和放疗可用于减轻局部症状。而放化疗联合与单用化疗相比, 对广泛期患者来说, 并没有延长生存期。对有转移的广泛期患者, 近期疗效和长期生存均较差, 2年生存率<5%, 长期生存罕见, 对于难治和复发SCLC的有效率较差, 为10%~20%, 而且缓解期短。仅有1项研究表明口服拓扑替康与最佳支持治疗相比, 中位生存期提高, 分别为26周和14周^[9], 而且化疗能提高生活质量。二线治疗中单药有效的为紫杉醇、多西他赛、口服依托泊苷、长春瑞滨和吉西他滨。对综合治疗

后取得完全缓解的患者, 应作预防性脑照射, 可减少脑转移发生率, 提高生存率。

3 EPSCC 的治疗

EPSCC 占有小细胞癌的 2.5%~5.0%, 发病高峰年龄在 70 岁, 男略多于女, 吸烟与 SCLC 发生关系十分密切, 但 EPSCC 和吸烟并不密切相关。EPSCC 的好发部位是胃肠道, 特别是食管和大肠; 头颈部以喉、腮腺多见; 泌尿生殖系统好发于膀胱、前列腺以及子宫颈, 也有些病例原发灶不明。不同部位的 EPSCC 其临床过程和远处转移发生率不同, 治疗上也不尽相同。

3.1 胃肠道来源的 EPSCC 的治疗

胃肠道来源的EPSCC大约50%发生在食管, 25%在大肠, 25%在肝、胆管、小肠等部位^[10], 消化系统不同解剖部位的EPSCC在病理特征、化疗敏感性、生存时间等方面没有明显差别。对于局限范围的食管SCC, 治疗手段有手术切除、放射治疗和全身化疗, 治疗失败的主要原因是远处转移, 中位生存期为5个月。目前, 食管SCC的标准治疗是除局限治疗外, 必须综合全身化疗, 这使中位生存期延长至20个月^[11]。浙江省肿瘤医院对67例食管SCC进行了分析, 全组中位生存时间为11个月, 1, 3, 5年生存率分别为49.25%, 8.95%和5.97%。其中, 有5例生存时间大于5年, 生存最长者已有62个月, 该5例均为局限期病例, 治疗方式采取的是手术联合放化疗的综合治疗^[12]。最近, 美国纪念斯隆凯特林癌中心报告25例食管SCC^[13], 对局限病变患者采用新辅助化疗, 接着同步放化疗, 这一组患者中位生存时间为20个月, 有2例无病生存期达5年以上, 他们认为同步放化疗取得完全缓解后, 作为局部治疗的外科手术, 可以在局部治疗失败后作为挽救治疗, 而不作为一线治疗手段。食管SCC有转移时, 以含铂方案化疗4~6周期, 中位生存时间约8个月^[13,14]。

胃肠道其他部位的 SCC 如结肠、胃、胆管、胰腺等原发灶, 肝转移常见, 目前推荐手术切除原发灶后辅助放化疗。对于肝转移的病例, 肝动脉插管化疗和栓塞也正在探索中。虽然经积极的综合治疗, 效果仍不满意。目前, 对于胃肠道局限期患者, 推荐局部放疗或手术联合铂类为基础的化疗。对于有远处转移的胃肠道 SCC, 建议给予铂类为基础的联合化疗。

3.2 头颈部 EPSCC 治疗

头颈部 EPSCC 以喉和腮腺最常见, 诊断时经常有微小转移灶存在, 预后差, 2 年和 5 年生存率分别

为 16% 和 5%^[15]。对于喉 SCC, 局部治疗是重要的手段, 全喉切除或放射治疗都可采用, 但达不到根治的目的。全身化疗在喉 SCC 中的地位已肯定, 以铂为基础的化疗可使生存期延长, 单用局部治疗和综合治疗相比, 中位生存期分别为 11 个月和 19 个月^[16], 放射治疗控制局部病变的疗效和手术切除相似, 目前除极早期的病例外, 放疗有取代手术切除的趋势。唾液腺是头颈部 EPSCC 又一常见部位, 在所有唾液腺恶性肿瘤中 SCC 占 1%~3%, 尤其是腮腺, 男性好发。咽和口腔 SCC 多数来源于该部位的小唾液腺。这些肿瘤侵袭性强, 诊断时 50% 以上的患者常有颈部淋巴结转移或远处转移, 但总的预后比较好, 估计 2 年和 5 年生存期分别为 70% 和 46%^[17]。唾液腺 SCC 的治疗方法为手术切除原发灶, 同侧颈部淋巴结清扫, 术后辅助放疗和以铂类药物为基础的联合化疗。

3.3 泌尿系统 EPSCC 的治疗

在泌尿系统 EPSCC 中, 膀胱 SCC 常见, 约占膀胱癌总数的 1% 以下, 诊断时 1/3 患者处于局部病变期, 手术切除是重要治疗模式, 对于仅侵犯肌层 (T2, T3) 而无盆腔淋巴结转移的患者, 根治性膀胱切除术是常用手段, 疗效也很满意。有 1 组 12 例的小样本回顾分析, 5 年生存率为 64%, 对于 I、II 期患者, 术后建议辅以铂类为基础的化疗。国外学者总结了 106 例的膀胱小细胞癌, 多变量分析显示, 只有含铂化疗能延长生存^[18]。对局部晚期膀胱 SCC, 术前诱导化疗有一定价值。术后放射治疗常在照射以外复发, 建议扩大靶区照射, 包括亚临床病灶。而晚期膀胱 SCC 预后差, 以化疗为主, 方案可用 CE, PE 或 ICE, 选择性病例做膀胱切除手术或姑息放疗。

3.4 妇科 EPSCC 的治疗

妇科恶性肿瘤中 EPSCC < 2%, 最常见部位是子宫颈, 子宫内膜、卵巢、输卵管、阴道以及外阴等部位亦可发生。子宫颈 SCC 比鳞癌预后差, 5 年生存率分别为 36% 和 71%^[19]。生存时间与临床分期和肿瘤大小有关。局部病变采用根治性子宫颈切除术, 放疗或放化疗主要根据医生经验而定。韩国在 2008 年报告了 68 例子宫颈 SCC, 中位随访时间为 44 个月, 治疗方式采取以外科为主的综合治疗, 5 年生存率为 47%, 另外, 该研究表明新辅助化疗无优势, 术后辅助放化疗并不优于辅助化疗^[20]。目前局限期子宫颈 SCC 的治疗, 首选是外科手术, 辅助化疗和放疗。对晚期病例无统一的治疗共识, 考虑化疗和放疗。

3.5 前列腺 SCC 的治疗

前列腺 SCC 常并发前列腺腺癌, 单纯前列腺

SCC 实属罕见。前列腺恶性肿瘤中, 前列腺 SCC 不足 2%, 局部治疗方法有根治性前列腺切除术以及放射治疗, 因 80% 患者就诊时已有远处转移, 中位生存期为 1 年, 长期生存罕见^[21], 仅少数患者取得好的疗效。目前推荐初治手段是全身化疗 (PE 或 CE 方案) 加或不加雄激素剥夺治疗, 也有使用放射治疗或外科手术联合雄激素剥夺治疗^[21]。对于无转移的患者, 手术治疗是否联合放射治疗, 还有待进一步评价。局部肿瘤控制可能带来长期生存的受益, 对于有微小转移的患者, 局部治疗不能影响生存, 必须综合全身化疗。目前内分泌治疗的价值仍有争论^[22], 普遍的看法是激素治疗可以作为综合治疗的一部分, 但单一激素治疗并不推荐。总的来说, 无转移的前列腺 SCC 必须选择以铂类为基础的全身化疗联合局部治疗, 对于有转移的前列腺 SCC, 须选择以铂类为基础的全身化疗。

3.6 原发灶不明小细胞癌的治疗

原发灶不明小细胞癌 (small cell carcinoma of unknown primary, SCUP) 就诊时在颈部淋巴结、骨、脑等部位有转移灶, 而原发灶用目前的检查手段未能找到。这一组疾病占 EPSCC 肺外小细胞癌的 7%~30%^[23]。原发灶不明推测可能有两个原因: 一是通过机体的免疫机制, 原发灶逐渐消退; 二是转移灶肿瘤增殖快, 遮盖了原发灶^[24]。SCUP 被认为是全身性疾病。有时颈部淋巴结侵犯是其主要临床表现, 而孤立的淋巴结转移, 预后较好, 外科手术切除后有获得长期生存的病例, 放射治疗也是控制局部转移灶的有效手段。目前的共识是, SCUP 应进行全身化疗, 能取得与 SCLC 相似的疗效^[25]。放疗和手术切除用于控制局部病灶和姑息治疗。

4 预防性脑照射在 EPSCC 治疗中的价值

SCC 应用预防性脑照射能减少脑转移发生率, 提高中位生存时间和总生存时间, 而且毒性也不大。24~40Gy 预防性脑照射可将脑转移发生风险降低 25.3%, 3 年无疾病生存率由 13.3% 上升为 22.1%^[25]。因此, 有必要思考, EPSCC 是否也应作预防性脑照射? 临床观察结果认为, 二者虽然都是小细胞癌, 但脑转移的发生率不同。Cicin 等^[26]回顾单中心 65 例 SCC, 其中 11 例 EPSCC 就诊时无 1 例脑转移患者, 而 SCLC 就诊时 20% 发生脑转移。其他作者也有类似报告, 神经系统转移导致治疗失败不是 EPSCC 的常见原因^[27]。来自胃肠道、膀胱、前列腺、子宫颈的 EPSCC, 不推荐预防性脑照射, SCUP 进行预防性脑照射也没有证明有受益。只有来自头颈部 EPSCC 的脑转移发生率高, 离颅顶也近, 预防性脑照射可作为综合治疗的组成部分。

5 结 论

总之, EPSCC 和 SCLC 在治疗上有相似之处, 在病因学、临床经过、脑转移和生存率方面两者又有区别。目前全身化疗仍是推荐的重要治疗手段, 化疗方案和 SCLC 相似, 以铂为基础的两药联合最常见, 三药联合方案未显示比两药联合效果更好。对局限期的 EPSCC, 治疗方法推荐局部治疗联合全身化疗, 局部治疗推荐手术、放疗或同步放化疗 3 种方法; 而广泛期的 EPSCC 推荐采取以铂类为基础的全身化疗。EPSCC 基本上不作预防性脑照射, 只有头颈部 EPSCC 有一定价值。随着对 SCC 临床和基础研究的不断深入, 相信 EPSCC 的诊治水平必将有更大提高。

【参考文献】

- [1] 宋 岩, 赫 捷, 吴令英, 等. 243 例肺外小细胞癌患者的治疗及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(2): 132-138.
- [2] Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, *et al.* A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2): 338-345.
- [3] Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, *et al.* Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)[J]. *Chest*, 2007, 132(3 Suppl): 314S-323S.
- [4] 袁中玉, 管忠震, 周中梅, 等. 53 例肺外小细胞癌的临床分析[J]. 癌症, 2006, 25(9): 1131-1133.
- [5] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, *et al.* Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 85-91.
- [6] Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, *et al.* Randomized phase trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(13): 2038-2043.
- [7] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, *et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(23): 1618-1624.
- [8] 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.
- [9] O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, *et al.* Phase trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34): 5441-5447.
- [10] Brenner B, Shah MA, Gonen M, *et al.* Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(9): 1720-1726.
- [11] Casas F, Ferrer F, Farrus B, *et al.* Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis[J]. *Cancer*, 1997, 80(8): 1366-1372.
- [12] 封 巍, 王 准, 郑 晓, 等. 67 例食管小细胞癌临床分析[J]. 浙江医学, 2007, 29(5): 488-499.
- [13] Ku GY, Minsky BD, Rusch VW, *et al.* Small-cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: review of the Memorial Sloan-Kettering experience[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(3): 533-537.
- [14] Medgyesy CD, Wolff RA, Putnam JB Jr, *et al.* Small cell carcinoma of the esophagus: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience and literature review[J]. *Cancer*, 2000, 88(2): 262-267.
- [15] Ferlito A, Barnes L, Rinaldo A, *et al.* A review of neuroendocrine neoplasms of the larynx: update on diagnosis and treatment[J]. *J Laryngol Otol*, 1998, 112(9): 827-834.
- [16] Baugh RF, Wolf GT, McClatchey KD. Small cell carcinoma of the head and neck[J]. *Head Neck Surg*, 1986, 8(5): 343-354.
- [17] Gnepp DR, Ferlito A, Hyams V. Primary anaplastic small cell (oat cell) carcinoma of the larynx. Review of the literature and report of 18 cases[J]. *Cancer*, 1983, 51(9): 1731-1745.
- [18] Mackey JR, Au HJ, Hugh J, *et al.* Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival[J]. *J Urol*, 1998, 159(5): 1624-1629.
- [19] Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract[J]. *Semin Oncol*, 2007, 34(1): 57-63.
- [20] Lee JM, Lee KB, Nam JH, *et al.* Prognostic factors in FIGO stage IB-IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(2): 321-326.
- [21] Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, *et al.* Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study[J]. *Cancer*, 2007, 110(8): 1729-1737.
- [22] Palmgren JS, Karavadia SS, Wakefield MR. Unusual and underappreciated: small cell carcinoma of the prostate[J]. *Semin Oncol*, 2007, 34(1): 22-29.
- [23] Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma[J]. *Cancer*, 1997, 79(9): 1729-1736.
- [24] Papac RJ. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms[J]. *In Vivo*, 1998, 12(6): 571-578.
- [25] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 476-484.
- [26] Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, *et al.* Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with small-cell lung carcinoma: a retrospective single-center study[J]. *Cancer*, 2007, 110(5): 1068-1076.
- [27] Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, *et al.* Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer [J]? *Cancer*, 2010, 116(4): 888-895.

(编辑: 周宇红)