

紫杉醇联合卡铂每周方案新辅助化疗治疗非小细胞肺癌

Weekly Neoadjuvant Chemotherapy with Paclitaxel Plus Carboplatin in the Treatment for Patients with Non-small Cell Lung Cancer

HU Zhi-yuan, HE Xiang-feng, MAO Ze-jun, et al.

胡志远, 何相锋, 毛泽军, 何理祥
(诸暨市人民医院, 浙江 诸暨 318000)

摘要: [目的] 探讨紫杉醇联合卡铂每周方案新辅助化疗治疗非小细胞肺癌的疗效和不良反应。[方法] 54例非小细胞肺癌入组,按随机原则分组,试验组29例术前新辅助化疗,对照组25例直接手术。术前化疗,紫杉醇 80mg/m² 每周给予,共9次,卡铂 AUC 6 每3周给予,共3次,化疗结束后2~6周手术,行肺叶切除及纵隔淋巴结清扫。化疗前后影像学检查测量肿块大小,术后行病理检查。[结果] 试验组29例患者均完成新辅助化疗,总有效率55.2%(16/29)。临床完全缓解4例,其中2例达病理完全缓解,部分缓解12例,稳定13例,无疾病进展。不良反应主要包括3~4度中性粒细胞减少11例(37.9%),3度恶心1例(3.4%)。手术切除率为89.7%(26/29),手术并发症主要有肺部感染10.3%(3/29)、心律失常6.9%(2/29)、乳糜胸3.4%(1/29)、支气管残端瘘3.4%(1/29)等。中位随访42个月,3年总生存率为41.4%,明显优于对照组(24.0%)。[结论] 紫杉醇联合卡铂每周方案具有较好的耐受性,不增加术后并发症及死亡率,具有较高的有效率。

关键词: 癌,非小细胞肺,新辅助化疗,紫杉醇

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)11-0852-03

肺癌的微转移可发生于肺癌各期,即使被认为是早期的肺癌患者亦可能存在常规检查手段所不易被检测的微小转移灶。尽管早期肺癌能进行根治性手术,但其5年生存率也仅有39%~67%^[1]。远处转移的出现常常导致治疗失败。随机临床试验显示术后辅助化疗能带来生存获益^[2,3],但往往伴随较大的并发症发生率。近年来新辅助化疗加手术治疗已被广大胸外科医师逐步接受。诸暨市人民医院自2003年1月至2007年6月,对54例非小细胞肺癌(NSCLC)进行了研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2003年1月至2007年6月收治Ib~IIIa期NSCLC患者54例,病理分型:腺癌22例,鳞癌26例,大细胞癌6例。其中男性28例,女性26例,年龄45~72岁,平均58.5岁。Ib期38例,IIa期4例,IIb期4

例,IIIa期8例,既往均未接受过放疗或化疗,Karnofsky评分80分以上,预计生存时间3个月以上。按随机原则分组,试验组29例术前新辅助化疗,对照组25例直接手术。患者基线特征见表1。

1.2 治疗方法及疗效评价

按随机原则分组,试验组29例术前新辅助化疗,对照组25例直接手术。术前化疗方案,紫杉醇80mg/m²每周给予,共9次,卡铂AUC 6每3周给

表1 患者基线特征

参数	试验组(例)	对照组(例)	P
例数	29	25	
性别			
男	17	11	0.284
女	12	14	
年龄(岁)	45~67	50~72	
病理类型			
鳞癌	16	10	0.434
腺癌	9	13	
大细胞癌	4	2	
临床分期			
I b	21	17	0.743
II a	2	2	
II b	1	3	
III a	5	3	

通讯作者: 何理祥,主任,副主任医师,学士;诸暨市人民医院胸外科,浙江省诸暨市暨阳街道浣纱南路122号(311800);E-mail: huzhiyuan3708@foxmail.com。

收稿日期: 2012-09-13; **修回日期:** 2012-10-28

予,共3次,化疗结束后2~6周手术,行肺叶切除及纵隔淋巴结清扫。对照组先手术,再给予术后辅助化疗。疗效评价:患者化疗前后影像学检查测量肿块大小,术后行病理检查,参照RECIST实体瘤疗效评价标准给予评估,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。完全缓解又分为临床完全缓解(cCR)和病理完全缓解(pCR)。总有效率=CR+PR。不良反应按CTCAE 3.0标准分0~4度。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0进行统计分析,计数资料分析采用 χ^2 检验或者确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

临床疗效:29例患者均完成新辅助化疗,无疾病进展者,总有效率55.2%(16/29)。临床完全缓解4例(13.8%),其中2例(7.9%)达病理完全缓解,部分缓解12例(41.4%),稳定13例(44.8%),无疾病进展。

不良反应:主要包括3~4度中性粒细胞减少11例(37.9%),3度恶心1例(3.4%),见表2。手术切除率为89.7%(26/29),手术并发症主要有肺部感染10.3%(3/29)、支气管残端瘘3.4%(1/29)、心律失常6.9%(2/29)、乳糜胸3.4%(1/29)等。中位随访42个月,3年总生存率为41.4%,明显优于对照组,但无统计学差异(41.4% vs 24.0%, $P=0.177$),见表3。

表2 新辅助化疗不良反应(例)

不良反应	0度	1度	2度	3度	4度
白细胞减少	0	2	16	11	0
中性粒细胞减少	0	4	14	9	2
贫血	15	8	6	0	0
血小板减少	16	7	6	0	0
恶心呕吐	9	11	8	1	0

表3 两组手术切除率、手术并发症及生存率比较

项目	试验组	对照组	P
手术切除	26/29(89.7)	19/25(76.0)	0.275
手术并发症			
肺部感染	3/29(10.3)	3/25(12.0)	1.000
支气管残端瘘	1/29(3.4)	2/25(8.0)	0.591
心律失常	2/29(6.9)	4/25(16.0)	0.399
乳糜胸	1/29(3.4)	2/25(8.0)	0.591
3年生存	12/29(41.4)	6/25(24.0)	0.177

注:括号内为百分数。

3 讨论

术后辅助化疗已被证实能为早期NSCLC带来生存获益,但是由于其并发症发生率较高,导致化疗耐受性较低。新辅助化疗能通过对局部肿瘤和转移淋巴结的细胞减灭作用,增加完全手术切除机会,达到肿瘤降期的目的;消灭可能存在于患者体内的微转移灶;有助于客观评价肺癌对化疗的敏感性;新辅助化疗后通过外科手术切除残留的肺癌组织和转移淋巴结,一方面可以消除肺癌多药耐药,另一方面又可消除肺癌复发、转移的根源。

大量临床研究结果支持新辅助化疗优于术后化疗治疗肺癌的综合治疗模式。JBR105试验显示仅有50%的患者能耐受4周期的术后辅助化疗。NATCH的随机临床试验显示3周期术前新辅助化疗耐受性明显优于术后辅助化疗(90% vs 61%, $P<0.001$)^[4]。SWOG 9900试验显示79%的患者能耐受3周期的新辅助化疗^[5]。且并未增加手术并发症及死亡率。新辅助化疗在晚期NSCLC的治疗中研究较多^[6,7],尤其是对于紫杉醇每周方案的研究,显示紫杉醇联合卡铂每周方案优于3周方案,具有更高的缓解率,毒性更低^[8,9]。Belani等^[8]研究显示紫杉醇联合卡铂每周方案对比3周方案客观缓解率分别为27.6% vs 19.2%。疾病达进展时间(TTP)分别为18.4个月 vs 16.7个月,中位生存时间分别为38.6周 vs 42.9周。

本研究结果显示总缓解率55.2%(完全缓解13.8%,部分缓解41.4%),与NATCH、SWOG 9900、MRCLU2211等紫杉醇3周方案的临床试验数据结果相似(分别为53%、41%、49%)。3年总生存率为41.4%,明显优于对照组(24.0%)。但是新辅助化疗可能在一定程度上增加手术的难度,如增加组织脆性以及渗血等,及增加并发症的发生率。目前通常认为新辅助化疗应进行2~3周期才能充分发挥作用,化疗结束后3~6周选择手术,过早手术患者一般情况及免疫功能未能恢复,且组织充血水肿明显,新辅助化疗会导致术中渗血多,术后恢复慢。过迟手术则组织粘连,分离血管困难。国内外均有报道新辅助化疗增加手术后支气管胸膜瘘的发生。本研究结果显示采用紫杉醇联合卡铂每周方案新辅助化疗的术后并发症的发生率较低,且具有较好的耐受性。

本研究对紫杉醇每周方案新辅助化疗的疗效及

耐受性作了初步探讨,结果显示紫杉醇联合卡铂每周方案具有较好的耐受性,不增加术后并发症及死亡率,具有较高的有效率,期待更大样本的进一步研究。

参考文献:

- [1] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer[J]. Chest,1997,111(6):1710-1717.
- [2] Winton T,Livingston R,Johnson D,et al. Vinorelbine plus cisplatin vs.observation in resected non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2005,352(25):2589-2597.
- [3] Strauss GM,Herndon JE II,Maddaus MA,et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage I_b non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B,Radiation Therapy Oncology Group,and North Central Cancer Treatment Group Study Groups[J]. J Clin Oncol,2008,26(31):5043-5051.
- [4] Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(19): 3138-3145.
- [5] Pisters KM,Vallières E,Crowley JJ,et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900,an intergroup,randomized,phase III trial[J]. J Clin Oncol,2010,28(11):1843-1849.
- [6] Bozcuk H,Abali H,Coskun S,et al.The correlates of benefit from neoadjuvant chemotherapy before surgery in non-small-cell lung cancer: a meta regression analysis[J].World J Surg Oncol,2012,10(1):161.
- [7] Mouillet G,Monnet E,Milleron B,et al.Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials[J]. J Thorac Oncol,2012,7(5):841-849.
- [8] Belani CP,Ramalingam S,Perry MC,et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol,2008,26(3):468-473.
- [9] Socinski MA,Ivanova A,Bakri K,et al. A randomized phase II trial comparing every 3-weeks carboplatin/paclitaxel with every 3-weeks carboplatin and weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2006, 17(1):104-109.