

· 临床研究 ·

IIIA-N2期非小细胞肺癌术后辅助化疗的前瞻性研究

孙海波 王思愚 区伟 张彬彬 杨桦 方勤 李盼

【摘要】背景与目的 肺癌是全球死亡率最高的癌症之一。对于I, II, 或 IIIA期非小细胞肺癌来说手术是首选的治疗方式, 但肺癌患者术后的生存并不令人满意。本研究旨在观察长春瑞滨(vinorelbine)/紫杉醇(paclitaxel)联合卡铂(carboplatin)的辅助化疗方案能否提高局部晚期非小细胞肺癌(IIIA-N2期)完全切除术后生存期。方法 完全切除术后局部晚期非小细胞肺癌(IIIA-N2期)患者随机分为长春瑞滨/紫杉醇+卡铂(carboplatin)术后化疗组与观察组以研究术后辅助化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者术后生存的影响。结果 本研究共入组150例患者(1999-2003), 其中有79例患者随机入术后辅助化疗组71例患者入观察组。所有入组患者的中位年龄为57岁, 73%的患者为男性, 鳞癌占有病理类型的28%。81%患者按期完成4个周期化疗, 主要毒性为血液学毒性, 有82%的患者出现中性粒细胞的降低(其中3/4度中性粒细胞降低占到了42%)。经过平均39(1-110)个月的随访, 与观察组相比化疗组的中位总生存期有显著的延长(24个月: 33个月, $\chi^2=4.363$, $P=0.037$), 同时化疗组的中位无瘤生存期亦有显著的延长(20个月: 32个月, $\chi^2=5.413$, $P=0.020$)。化疗组与观察组的5年生存率分别为31.1%和19.1%。结论 长春瑞滨(vinorelbine)/紫杉醇(paclitaxel)联合卡铂(carboplatin)的辅助化疗方案具有可接受的化疗毒性, 并能显著延长局部晚期非小细胞肺癌(IIIA-N2期)完全切除术后无瘤生存期与总生存期。

【关键词】肺肿瘤; 辅助化疗; 长春瑞滨; 紫杉醇; 卡铂

【中图分类号】 R734.2 DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2009.09.007

A Prospective Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage IIIA-N2 Non-small Cell Lung Cancer

Haibo SUN¹, Siyu WANG¹, Wei OU¹, Binbin ZHANG², Hua YANG³, Qin FANG¹, Pan LI¹

¹Department of Thoracic Surgery, Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; ²Henan Chest Hospital, Zhengzhou 450003, China; ³Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Siyu WANG, E-mail: wsysums@163.net

【Abstract】 Background and objective Lung cancer is one of the leading cause of cancer-related death around the world. Surgery is the primary treatment for patients with stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). However, long-term survival of NSCLC patients after surgery alone is largely unsatisfactory. We undertook to determine whether adjuvant vinorelbine/paclitaxel plus carboplatin prolong overall survival among patients with completely resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. **Methods** We randomly assigned patients with completely resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer to vinorelbine/paclitaxel plus carboplatin or to observation. **Results** A total of 150 patients (1999-2003) underwent randomization to vinorelbine/paclitaxel plus carboplatin (79 patients) or observation. In both groups, the median age was 57 years, 73 percent were male, and 28 percent had squamous carcinoma. Chemotherapy caused neutropenia in 82 percent of patients (including grade 3 and 4 neutropenia in 42 percent) and there was no treatment-related death observed in this trial. After median follow-up of 39 months (range 1-110), overall survival was significantly prolonged in the chemotherapy group as compared with the observation group (33 months versus 24 months, $\chi^2=4.363$, $P=0.037$), as was disease-free survival (32 months versus 20 months, $\chi^2=5.413$, $P=0.020$). Five-year overall survival rates were 31.1 percent and 19.1 percent, respectively. **Conclusion** Adjuvant vinorelbine/paclitaxel plus carboplatin have an acceptable level of toxicity and prolongs disease-free and overall survival among patients with completely resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Adjuvant chemotherapy; Vinorelbine; Paclitaxel; Carboplatin

作者单位: 510060 广州, 中山大学肿瘤防治中心胸外科(孙海波, 王思愚, 区伟, 方勤, 李盼); 450003 郑州, 河南省胸科医院(张彬彬); 510120 广州, 广东省中医院(杨桦)(通讯作者: 王思愚, E-mail: wsysums@163.net)

肺癌为全世界最常见的恶性肿瘤^[1]。非小细胞肺癌 (NSCLC) 占全部肺癌的80%以上, 对于早期非小细胞肺癌来说手术是最佳的治疗方法, 但行手术治疗后约30%-70%的患者又会出现复发^[2]。对于局部晚期 (IIIA和IIIB) 非小细胞肺癌的治疗会遇到更多的困难。据Mountain等^[3]报道在首次治疗的肺癌患者中局部晚期的患者占到了30%, 这部分患者的平均5年生存率为23%。有研究显示在诊断为IIIA期的非小细胞肺癌患者中, 80%的患者已经存在微转移^[4]。利用分子检测方法有人提出淋巴结及外周血存在的微转移可能是导致术后患者死亡的主要因素^[5,6]。

由于各种不良因素的存在, 对IIIA-N2期非小细胞肺癌的治疗多采取综合治疗的模式而不仅仅采取单纯手术的治疗模式^[7]。在过去的30年里进行了大量的临床试验以研究术后辅助化疗对非小细胞肺癌患者生存的影响。1995年NSCLC Collaborative Group报道的一个meta分析评价了NSCLC患者术后辅助顺铂化疗的8个临床试验的结果。meta分析的结果显示: 术后化疗可使死亡风险降低13%, 3年和5年的绝对获益为3%和5%, 但是这些差异均无统计学意义^[8] (HR=0.87, P=0.08)。这一振奋人心的结果促成了至少5个随机对照临床试验的产生^[9-13], 以进一步评估以顺铂为基础的辅助化疗的疗效。其中3个研究^[9-11]的结果显示: 以顺铂为基础的辅助化疗可以提高总生存率。基于这5个临床试验的资料, 最近Lung Adjuvant Cisplatin-based Evaluation (LACE) 的meta分析显示: 手术联合以顺铂为基础的辅助化疗较单纯手术治疗有显著的总生存率的提高 (HR=0.89; 95%CI: 0.82, 0.96; P=0.005)。化疗组患者的5年绝对获益为5.4%^[14]。这些临床试验和meta分析的结果确立了以顺铂为基础的辅助化疗在非小细胞肺癌治疗中的地位。

据我们掌握的资料, 当我们在1999年开始这项前瞻性的临床试验时, 还没有仅仅以IIIA-N2期非小细胞肺癌患者为研究对象的临床试验的报道, 2003年底由于已证实III期非小细胞肺癌患者获益于术后辅助化疗^[15], 我们停止了本临床研究入组。2006年我们已经报道了初步的结果^[16], 本文将报道在中山大学肿瘤防治中心进行的这项前瞻性临床实验已入组150例患者经过10年随访的结果。

1 资料与方法

1.1 试验设计及入组标准 本研究由中山大学肿瘤防治中心胸外科发起, 从1999年1月起开始入组, 2003年12月

停止。本研究为前瞻性的随机对照研究, 将术后证实为IIIA-N2期非小细胞肺癌患者随机分为术后化疗组与观察组, 化疗组随机接受两种化疗方案的治疗。本研究应用的是抽签的简单随机方法。本临床试验严格遵循GCP协议, 并经过中山大学肿瘤防治中心伦理委员会的批准, 所有的患者均签署知情同意书。

术后证实为完全切除的IIIA-N2期非小细胞肺癌患者符合入组的标准。右侧开胸至少需清扫2、3、4、7、8、9、10组淋巴结, 左侧开胸至少需清扫5、6、7、8、9、10组淋巴结。根据肺癌1997 TNM分期^[3]将纵隔淋巴结分为3个区域: ①上纵隔区包括1、2、3、4组淋巴结; ②主动脉区包括5、6组淋巴结; ③下纵隔区包括7、8、9组淋巴结。我们把纵隔淋巴结的转移分为单区域 (L1) 及多区域 (L2或L3) 转移。

患者的年龄在18岁-75岁, ECOG评分为 ≤ 1 , 肾功能正常 (肌酐清除率 ≥ 40 mL/min), 肝功能正常 (谷丙转氨酶及谷草转氨酶均在正常值范围内), 骨髓功能正常 (中性粒细胞计数不低于 $1\ 500/\text{mm}^3$, 血红蛋白不低于 $8\ \text{g/dL}$, 血小板计数不低于 $100\ 000/\text{mm}^3$)。所有患者在手术之前都接受胸部+上腹部CT, 脑MRI或CT检查, 必要时行骨扫描, 以排除远处转移。有过恶性肿瘤病史、接受新辅助放、化疗、行肺楔形切除、术后证实残端阳性、术后接受放射治疗的患者均不符合入组标准。另外, 在术后30天内死亡的患者同样不能入组。

1.2 治疗方法 入组患者须在术后1-4周内开始接受辅助化疗, 化疗方案中长春瑞滨 (vinorelbine) 按 $25\ \text{mg}/\text{m}^2$ 计算, d1、d8; 紫杉醇 (paclitaxel) 按 $175\ \text{mg}/\text{m}^2$ 计算, d1; 卡铂按AUC=5计算, d1; 每21天一个周期, 共4个周期。化疗前常规使用预防性止呕治疗, 静脉推注昂丹司琼 $8\ \text{mg}$ 或静脉滴注阿扎司琼 $10\ \text{mg}$; 患者自每程化疗结束后第2日开始预防性使用G-CSF支持治疗, $100\ \mu\text{g}$, 皮下注射, 一天一次, 连续3天。治疗过程中若白细胞 $\leq 3 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞绝对值 $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$, 给予G-CSF支持治疗, 直至恢复正常。若化疗中出现严重不良反应, 酌情推迟化疗时间、降低化疗剂量、或终止化疗。

1.3 患者的随访 患者出院后均要求定期随访, 在出院后前6个月内患者的随访为1或2个月一次, 然后在随后的18个月内每3个月一次, 然后每半年一次。不能按期门诊随访者通过电话访问的方式随访。门诊随访检查包括: 体格检查、胸部X光照片、以及腹部B超检查, 每半年行胸部加上腹部CT、脑MRI或脑CT, 每年行全身骨扫描检查。

1.4 毒性分级及统计分析 化疗的近期毒性和不良反应按

WHO分级标准^[17]进行评价,主要毒性反应观察指标为白细胞减少,中性粒细胞减少,血红蛋白减少,血小板减少,恶心,呕吐,腹痛/腹泻,脱发,疲乏等。

本文的结果是基于2009年1月的统计分析,患者平均的随访时间约为39个月。本研究的主要终点为总生存期,也就是手术时间到死亡的时间,仍然存活的患者记为删失数据,以末次随访时间算。次要终点为无瘤生存期,未发现复发的患者记为删失数据,以死亡或末次随访时间计算。组间差异应用 χ^2 检验,生存分析应用Kaplan-Meier法,组间生存差异应用log-rank检验^[18,19]。

除了比较化疗对生存的影响,还比较了不同变量对生存的影响。其中包括:淋巴结转移区域(L1或L2/L3)、病理类型(鳞癌或非鳞癌)、淋巴结转移数目(1-3、4-10、>10)、T分期(T1、T2、T3)。各变量对生存的影响应用Cox风险模型来计算^[20]。

我们还分析了所有患者的复发特点,把复发的患者分为3种形式:局部复发(纵隔或锁骨上淋巴结、恶性胸水、及同侧肺叶转移)、除外脑的远处转移(对侧肺叶、骨、肝、肾上腺及其它)、脑转移。对于同时发现的局部复发与远处转移记录为远处转移。采用SPSS v.16.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)作为统计分析软件。

2 结果

2.1 入组患者的特点 从1999年1月-2003年12月共有150名患者入组临床试验,有71位患者入单纯手术组,79位患者入手术+化疗组。接受术后辅助化疗的患者有38位患者接受了长春瑞滨+卡铂的化疗方案,另外41例患者接受了紫杉醇+卡铂的化疗方案。两组患者的中位年龄为57岁,73%的患者为男性,28%的患者病理类型为鳞癌(表1)。这两组患者之间无明显差异,具有可比性。化疗组中患者的随访时间为1个月-104个月(中位随访期为35个月),观察组中患者的随访时间为1个月-110个月(中位随访期为28个月)。共有5位患者(3%)失访,2位为化疗组患者,3位为观察组的患者。

2.2 化疗实施情况 79名入化疗组患者中64名(81%)患者按期完成四个周期化疗,3(3.8%)位患者由于化疗毒性推迟了化疗时间。所有的患者接受了至少一个疗程的化疗,共有12(15.2%)名患者未完成4个周期的化疗,其中有6位患者接受了3周期的化疗,4位患者接受了2周期的化疗,另外2位患者只接受了1个疗程的化疗。患者不能完成化疗的原因有:患者拒绝化疗($n=5$)、严重

副反应($n=3$)、化疗过程中出现疾病进展($n=4$)(表2)。大部分患者在术后的2周内接受了化疗(表2)。

2.3 化疗毒性 本化疗方案所引起的毒副反应主要为血液毒性,发生3-4度中性粒细胞减少症的患者占到了41.8%($n=33$)。3-4度贫血及血小板减少的发生率很低,分别为2.5%和0%。最常见的非血液学毒性为脱发,有75.9%的患者出现2度脱发。化疗后有49.4%的患者出现轻度疲乏症状,尽管有91.1%的患者均出现不同程度的恶心症状,但胃肠道反应较轻不影响化疗的进行。值得提出的是,对所有接受化疗的患者我们常规给予G-CSF支持治疗,这可能与本研究观察到的较低血液学毒性相关,特别是中性粒细胞减少症的发生(表3)。

2.4 生存分析 在随访中我们记录到了108(72%)患者发生了复发与转移(表4),化疗组有57位患者,观察组有51位患者($\chi^2=0.005, P=0.965$)。手术到复发的时间为1个月-91个月,中位时间为20.5个月。有71位患者出现了远处转移,37位患者出现局部复发。最常见的远处转移部位是脑,有38位患者出现了脑转移,其中化疗组22位,观察组16位($\chi^2=0.558, P=0.445$)。

所有患者的无瘤生存曲线见图1A。化疗组患者3年与5年的无瘤生存率分别为47.9%(sem, 0.060)和17.9%(sem, 0.050),观察组患者3年与5年的无瘤生存率分别为30.4%(sem, 0.063)和14.7%(sem, 0.053)。化疗组与观察组中位无瘤生存期分别为32(95%CI: 21.3-42.7)个月与20个月(95%CI: 13.1-26.9)。与单纯手术相比术后辅助化疗显著延长了患者的无瘤生存期($\chi^2=5.413, P=0.020$)。

截止到2009年1月份,所有的患者中记录到死亡的有116位(化疗组56位、观察组60位)。所有患者的总生存曲线见图1B。化疗组与观察组中位总生存期分别为33(95%CI: 27.4-38.6)个月与24个月(95%CI: 15.8-32.2)。化疗组患者3年与5年的总生存率分别为44.6%(sem, 0.057)和31.1%(sem, 0.053),观察组患者3年与5年总生存率分别为35.4%(sem, 0.057)和19.1%(sem, 0.048)。术后辅助化疗可以使患者的5年生存率提高12.0%($\chi^2=4.363, P=0.037$)。

利用Cox风险模型分析,我们发现术后辅助化疗(HR=1.520, 95%CI: 1.051-2.198, $P=0.026$)、T分期(HR=1.557, 95%CI: 1.131-2.145, $P=0.007$)以及淋巴结转移数目(HR=1.582, 95%CI: 1.027-2.439, $P=0.038$)为影响预后的显著因素。然而,淋巴结的转移区域并不是影响预后的显著因素(HR=0.967, 95%CI: 0.636-1.470, $P=0.876$)(表5)。

表1 患者的一般资料
Tab 1 Characteristics of the patients

Characteristic	Chemotherapy Group (%)	Observation Group (%)	P
Number	79	71	
Age			0.452
Median	54.8	58.1	
Range	31-73	24-75	
Sex			0.475
Male	56 (70.8)	54 (76.1)	
Female	23 (29.2)	17 (23.9)	
Histologic Features			0.133
Squamous	18 (22.8)	24 (33.8)	
Non-squamous	61 (79.2)	47 (69.2)	
T stage			0.076
T1	8 (10.1)	9 (12.7)	
T2	55 (69.6)	37 (52.1)	
T3	16 (20.3)	25 (35.2)	
N stage			0.775
Metastatic No. of LN			
1-3	48 (60.8)	47 (66.2)	
4-10	30 (38.0)	23 (32.4)	
>10	1 (1.2)	1 (1.4)	
Metastatic level of LN			0.164
L1	50 (63.3)	55 (77.5)	
L2	26 (32.9)	14 (19.7)	
L3	3 (3.8)	2 (2.8)	
Extent of resection			0.116
Lobectomy	68 (86.1)	54 (76.1)	
Pneumonectomy	11 (13.9)	17 (23.9)	

*L1=single field metastases; L2=double field metastases; L3=triple field metastases

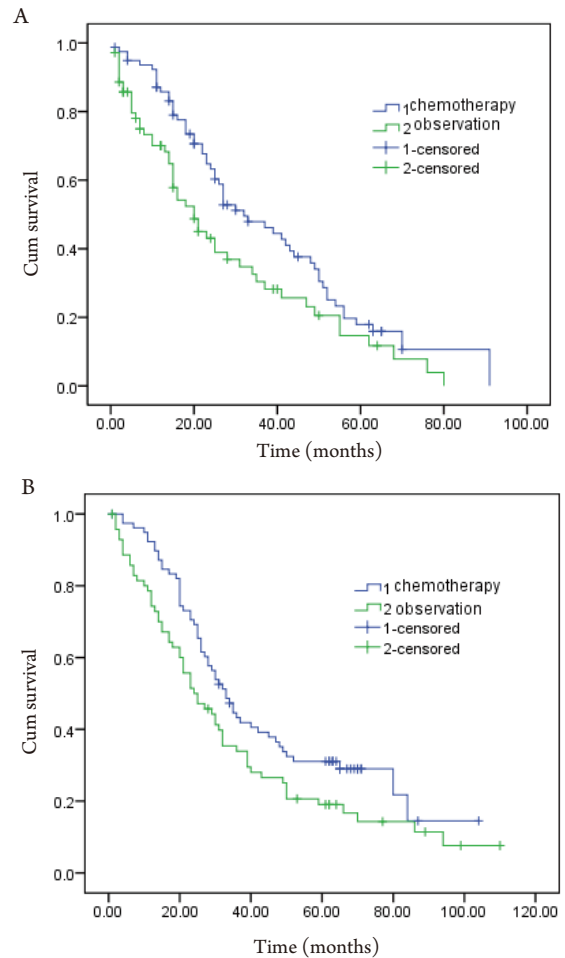


图1 患者的无瘤生存时间曲线 (A) 和总生存时间曲线 (B)
Fig 1 Disease-free survival (A) and overall survival (B) of patients

表2 化疗的依从性
Tab 2 Chemotherapy compliance

Parameter	Percentage (n)
Completed chemotherapy within 12 weeks	81.0 (64)
Did not complete chemotherapy	15.2 (12)
Chemotherapy delayed	3.8 (3)
Reasons for treatment discontinue	
Patient refusal	6.3 (5)
Severe adverse events	3.8 (3)
Disease progression	5.1 (4)

表3 化疗的毒性
Tab 3 The main toxicity of chemotherapy

Toxicity	Degree of toxicity					
	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	Grade3/4 (%)
Hematologic toxicity						
Leukopenia	15 (19.0)	15 (19.0)	34 (43.0)	15 (19.0)	0 (0)	19.5
Neutropenia	14 (17.7)	10 (12.7)	22 (27.8)	24 (30.4)	9 (11.4)	41.8
Anemia	19 (24.1)	46 (58.2)	12 (15.2)	2 (2.5)	0 (0)	2.5
Thrombocytopenia	70 (88.6)	2 (2.5)	7 (8.9)	0 (0)	0 (0)	0
Non-hematologic toxicity						
Nausea	7 (8.9)	60 (75.9)	10 (12.7)	2 (2.5)	0 (0)	2.5
Vomiting	65 (82.3)	10 (12.7)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0)	2.5
Stomachache/diarrhea	67 (84.8)	2 (2.5)	10 (12.7)	0 (0)	0 (0)	0
Alopecia	10 (12.7)	9 (11.4)	60 (75.9)	-	-	-
Fatigue/asthenia	40 (50.6)	39 (49.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

表4 患者术后复发特点

Tab 4 Comparison of First Site Recurrence

	Chemotherapy (n=79)	Observation (n=71)	Total (n=150)	P
Locoregional	22 (27.8%)	15 (21.1%)	37 (24.7%)	0.34
Distant, excluding brain	13 (16.5%)	20 (28.2%)	33 (22%)	0.035
Brain	22 (27.8%)	16 (22.5%)	38 (25.3%)	0.455

表5 生存多因素分析

Tab 5 Multivariate analysis of overall survival

Variable (unfavorable vs favorable)	Hazard Ratio (95%CI)	P
Metastatic number of LN	1.582 (1.027-2.439)	0.038
Metastatic level of LN	0.967 (0.636-1.470)	0.876
Histologic Features	1.105 (0.897-1.361)	0.347
Postoperative Chem.	1.520 (1.051-2.198)	0.026
T Stage	1.557 (1.131-2.145)	0.007

3 讨论

本临床试验的结果表明, 术后辅助应用长春瑞滨 (vinorelbine) / 紫杉醇 (paclitaxel) 联合卡铂 (carboplatin) 的辅助化疗方案能提高IIIA-N2期非小细胞肺癌患者的总生存期 ($\chi^2=4.363, P=0.037$) 以及无瘤生存期 ($\chi^2=5.413, P=0.020$)。术后辅助化疗使患者的5年生存率提高了12.0% ($\chi^2=4.363, P=0.037$)。尽管我们的临床试验得到了有统计学意义的结果, 一些有关非小细胞肺癌术后辅助化疗的大型临床试验的结果并不一致。

ALPI (Adjuvant Lung Project Italy) 临床试验是第一个大型的基于铂类的术后辅助化疗随机对照临床试验^[13]。这一临床试验入组的1 209位患者 (IIIA-N2期, $n=272$) 被随机分为辅助化疗 (MVP方案) 与观察组。试验的结果表明两组的生存没有差异 ($P=0.589$)。该研究的阴性结果可能与化疗方案较低的依从性有关, 化疗组只有69%的患者完成了化疗, 22%的患者因为化疗相关毒性而较早的终止了化疗^[13]。另外一个相对较小的临床试验 (Big Lung Trial) 同样得到了阴性的结果 ($P=0.90$)^[12]。这一研究共入组了381位患者 (IIIA期占34%), 所用的为4种基于顺铂的化疗方案。该研究中的化疗依从性更低, 只有60%的患者接受的全量化疗。

IALT (International Adjuvant Lung Trial) 是另外一个较大型的临床试验, 该研究共入组I-III的术后患者1 867位 (IIIA-N2期, $n=479$), 化疗组接受的是3或4个周期基于顺铂的化疗方案^[9]。结果显示术后辅助化疗可以使患者5年生存率提高4.1% ($P<0.03$)。亚组分析表明化疗同样可以提高III期患者的生存期。但经过7年多的长期随访后, 研究者再次统计分析的结果却是阴性的^[21]。这一临床试验的阳性结果为什么在较长时间的随访后变为阴性结果, 研究者也难以解释清楚。但研究者提出在临床试验中长期的随访是很重要的, 这可能会最终影响研究的结果。在我们的研究中, 化疗组中患者的随访时间为1个月-104个月 (中位随访期为35个月), 观察组中患者的

随访时间为1个月-110个月 (中位随访期为28个月), 我们将继续进行长期随访从而更新我们的分析结果。

在另外一个多中心的随机对照临床试验中 (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, ANITA), 来自14个国家的840位IB-IIIA (IIIA-N2期, $n=224$) 术后非小细胞肺癌患者被随机分为观察组和接受4个疗程长春瑞滨+顺铂方案的化疗组。研究的结果显示: 化疗组的中位生存为65.7个月, 观察组为43.7个月 ($P=0.017$)。化疗的5年绝对生存获益为8.6%, 7年的生存获益为8.4%^[10]。同时研究者发现越是晚期患者生存获益越明显 (N0患者5年生存率: 58% vs 61%; N1: 52% vs 36%; N2: 40% vs 19%)。但研究者表明, 由于各亚组的患者例数较少这样的结论并不十分可靠^[10]。

最近LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) 报道了有关术后辅助化疗的5大随机对照临床试验的meta分析结果^[14]。在所有的入组患者中III期患者占到27%。分析结果显示, 化疗可以使患者5年生存率提高5.4% ($P=0.005$), II期和III期的患者的化疗获益更高。但研究者并没有根据淋巴结阳性情况进行亚组分析。除了铂类化疗方案, 还有一些研究者应用口服化疗药UFT (uracil-tegafur) 进行临床试验^[22-25]。但这些临床试验患者例数较少, 特别是III期患者。目前, 有关非小细胞肺癌术后辅助化疗的最大meta分析共纳入了30个随机对照临床试验的8 147位患者, IIIA期的患者占了17%^[26]。其中包含了15个基于顺铂化疗方案的临床试验, 7个顺铂+UFT的临床试验, 8个单纯UFT的临床试验。分析结果表明化疗患者的风险比为0.87 ($P<0.05$)。化疗使患者5年生存率提高4%。

总之, 并没有一项有关IIIA-N2期辅助化疗的大型随机对照临床试验。所有的结果都源自以往试验结果的亚组分析。以往不同临床试验化疗方案的选择不尽相同, 尽管LACE的meta分析结果表明长春瑞滨+顺铂的方案优于其它基于顺铂的联合化疗方案 ($P=0.04$) 但接受长春瑞滨+顺铂化疗方案的患者接受了更高剂量的顺铂。研

究者提出更优的生存获益可能来自较高剂量的顺铂而非长春瑞滨本身^[14]。

在我们的临床试验中我们选择了长春瑞滨 (vinorelbine) / 紫杉醇 (paclitaxel) 联合卡铂 (carboplatin) 的辅助化疗方案, 这可能是本试验观察到的较高化疗依从性的关键, 并最终得出阳性的研究结果。在本研究中有81%的患者按期接受了4个周期的化疗。然而以顺铂为基础的联合化疗方案的化疗依从性在50%-75%之间^[9-13]。并且本化疗方案的化疗毒性相对较轻, 出现4度中性粒细胞下降的患者占11%, 而LACE的meta分析结果显示出现4度中性粒细胞下降的患者占28%。本研究中没有出现治疗相关死亡, 而meta分析结果显示治疗相关死亡率为0.9%, 但这可能与我们入组的例数较少有关。

本研究的化疗依从性与CALGB 9633临床研究有相似的结果。CALGB 9633临床研究是进行4个周期卡铂联合泰素每3周方案辅助化疗的疗效评价 (carboplatin AUC=6, paclitaxel 200 mg/m²)^[27]。该研究的初步化疗依从性分析结果显示85%的患者接受了4个周期化疗, 55%接受了4个周期全量化疗, 3度或4度毒性反应率超过10%的不良事件包括中性粒细胞减少症 (35%) 和高血糖 (15%), 在这一临床研究中同样没有观察到治疗相关性死亡。

在晚期非小细胞肺癌患者的化疗中, 卡铂和顺铂的有效性和毒性经常被探讨。Hotta等^[28]的meta分析显示与卡铂相比顺铂与第三代化疗药物联合方案具有明显的生存优势 (HR=1.106, 95%CI: 1.005-1.218; P=0.039)。另一个基于个人资料的meta分析^[29]得到了相似的结果。然而, 与疗效相对弱的化疗方案相比, 一个更有效的化疗方案的较大毒性却削弱了其优势。当然从近期的III期临床试验及LACE meta分析的结果来看, 以顺铂为基础的化疗方案应该是肺癌患者的标准化疗方案。然而, 很多患者并不是以顺铂为基础的化疗方案的最佳人群, 该方案可能带来过强的毒性反应。虽然以卡铂为基础的化疗方案应该被视为试验性质的, 但是我们相信它对不能耐受顺铂方案的患者仍然是一种选择。我们相信在辅助化疗中卡铂和顺铂方案何者更优是值得进行III期临床试验的。

本研究中观察到脑是患者术后转移的最常见部位, 这和其它研究结果一致^[30-32]。但在一个有关IIIA-N2期非小细胞肺癌的回顾性研究中Betticher等^[33]报道患者术后最长见的转移部位是肺转移。本研究的脑转移发生率为25.3%; 化疗组为27.8%, 观察组为22.5% (P=0.455)。化疗似乎并不能降低脑转移的发生率。既往的一些回顾性

研究显示影响IIIA-N2期非小细胞肺癌患者生存的显著因素有: 术前临床分期、纵隔淋巴结转移站数、T分期、肿瘤位置、跳跃转移、辅助化疗等^[34-40]。基于Cox风险模型, 我们发现只有T分期 (HR=1.557, 95%CI: 1.131-2.145, P=0.007)、辅助化疗 (HR=1.520, 95%CI: 1.051-2.198, P=0.026) 以及纵隔淋巴结转移数目 (HR=1.582, 95%CI: 1.027-2.439, P=0.038) 是影响预后的显著因素 (表5)。然而, 风险模型分析显示纵隔淋巴结的转移区域并不是影响预后的关键因素 (HR=0.967, 95%CI: 0.636-1.470, P=0.876)。这与之前的结果不一致^[41]。Vansteenkiste等^[41]报道单站纵隔淋巴结转移的患者5年生存率为29.6%, 而多站纵隔淋巴结转移的患者5年生存率为20.8% (P=0.008)。本研究单因素统计分析结果显示单区域淋巴结转移 (L1) 以及多区域淋巴结转移 (L2、L3) 的5年生存率分别为27.2%、21.1%、20% (P=0.445)。但是必须要指出, 在本研究中单区域淋巴结转移 (L1) 的患者占了绝大多数, 两区域淋巴结转移 (L2) 和三区域淋巴结转移 (L3) 的患者分别为40例和5例, 这可能是导致无统计学意义的主要原因。

总之, 本研究结果表明长春瑞滨 (vinorelbine) / 紫杉醇 (paclitaxel) 联合卡铂 (carboplatin) 的辅助化疗方案具有可接受的化疗毒性, 并且可以显著延长IIIA-N2期非小细胞肺癌的生存期。但是, 我们必须看到IIIA-N2期非小细胞肺癌是一种较异质的一类疾病, 它既包括了术后发现的纵隔淋巴结微转移的N2患者又包括了影像学上纵隔淋巴结多站融合转移的N2患者。另外, 必须要说明的是本研究入组的患者均是可以完全切除的患者, 与其它研究^[3]相比这可能是本研究得到较为可观生存结果的主要原因。对于本期肺癌患者的治疗还需要更深入的研究。当前的TNM分期并没有把N2的患者进一步分期, 因而, 在进行临床试验的时候必须要考虑N2期患者的异质性。对于这部分患者必须要有较严格的入组标准, 从而避免得出错误的结论。将来, 也许基因测序的方法可能会为我们提供这一期肺癌更多信息, 一个分子分期方法可能会比基于解剖学的分期有更好的效果。

参 考 文 献

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. Lyon: IARC Press, 2001.
- 2 Ponn RB, Lo Cicero J III, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn R, et al. eds. General Thoracic Surgery. 6th. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins,

- 2005, 1548-1587.
- 3 Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest*, 1997, 111(6): 1710-1717.
 - 4 Bunn PA Jr. Future directions in clinical research for lung cancer. *Chest*, 1994, 106(6): 399-407.
 - 5 D'Cunha J, Corfits AL, Herndon JE, *et al*. Molecular staging of lung cancer: real-time polymerase chain reaction estimation of lymph node micrometastatic tumor cell burden in stage I non-small cell lung cancer: preliminary results of Cancer and Leukemia Group B Trial 9761. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(3): 484-491.
 - 6 Peck K, Sher YP, Shin JY, *et al*. Detection and quantitation of circulating cancer cells in the peripheral blood of lung cancer patients. *Cancer Res*, 1998, 58(13): 2761-2765.
 - 7 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, *et al*. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1994, 330(3): 153-158.
 - 8 Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials; Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 1995, 311(7010): 899-909.
 - 9 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, *et al*. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350(4): 351-360.
 - 10 Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, *et al*. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006, 7(9): 719-727.
 - 11 Winton T, Livingston R, Johnson D, *et al*. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 352(25): 2589-2597.
 - 12 Waller D, Peake MD, Stephens RJ, *et al*. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(1): 173-182.
 - 13 Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, *et al*. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(19): 1453-1461.
 - 14 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, *et al*. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3552-3559.
 - 15 Santos ES, Castrellon A, Blaya M, *et al*. Controversies in the management of stage IIIa non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(12): 1913-1929.
 - 16 Wang SY, Wei Ou, Lin YB, *et al*. A prospective randomized study of adjuvant chemotherapy in completely resected stage III-N2 non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer Res*, 2007, 19(3): 189-194.
 - 17 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, *et al*. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
 - 18 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation of incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1958, 53(3): 457-481.
 - 19 Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 1966, 50(3): 163-170.
 - 20 Cox DR. Regression models and life-tables. *JR Stat Soc [B]*, 1972, 34(2): 187-220.
 - 21 Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, *et al*. Longterm results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatinbased chemotherapy in resected non-small cell lung cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2008, 26: 7507.
 - 22 The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer (Chubu, Japan). A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in nonsmall cell lung cancer (the second cooperative study). *Eur J Surg Oncol*, 1995, 21(1): 69-77.
 - 23 Wada H, Hitomi S, Teramatsu T, *et al*. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14(4): 1048-1054.
 - 24 Nakagawa K, Tada H, Akashi A, *et al*. Randomised study of adjuvant chemotherapy for completely resected p-stage I-IIIa non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2006, 95(7): 817-821.
 - 25 Tanaka F, Tsubota N, Namikawa S, *et al*. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with cisplatin and vindesine followed by UFT for completely resected pathologic stage IIIa-N2 nonsmall cell lung cancer: West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (WJSG), the 5th study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 23: 7262.
 - 26 Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, *et al*. Surgery and adjuvant chemotherapy compared to surgery alone in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, 25: 7552.
 - 27 Strauss GM, Herndon J, Maddus MA, *et al*. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer: report of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9633. Late breaking abstracts from 2004 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol*, 2004, 22(Suppl): 621s(abstract. 7019).
 - 28 Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, *et al*. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22(19): 3852-3859.
 - 29 Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, *et al*. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(11): 847-857.
 - 30 Burkes RL, Shepherd FA, Blackstein ME, *et al*. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage IIIa (T1-3, N2) unresectable non-small cell lung cancer: final results of the Toronto Phase II trial. *Lung Cancer*, 2005, 47(1): 103-109.
 - 31 Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, *et al*. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol*, 1998, 16(2): 622-634.
 - 32 Mamon HJ, Yeap BY, Janne PA, *et al*. High risk of brain metastases

in surgery, chemotherapy, and radiation. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7): 1530-1537.

33 Betticher DC, Schmitz SF, Hansen E, *et al.* Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer*, 2006, 94(8): 1099-1106.

34 Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, *et al.* Survival and characteristics of lymph node involvement in patients with N1 non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, 2004, 43(2): 151-157.

35 Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*, 1997, 111(6): 1718-1723.

36 Watanabe Y, Hayashi Y, Shimizu J, *et al.* Mediastinal nodal involvement and prognosis of non-small cell lung cancer. *Chest*, 1991, 100(2): 422-428.

37 Ichinose Y, Kato H, Koike T, *et al.* Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(4): 803-808.

38 Inoue M, Sawabata N, Takeda S, *et al.* Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(4): 1100-1106.

39 Riquet M, Assouad J, Bagan P, *et al.* Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(1): 225-233.

40 Lee JG, Lee CY, Park IK, *et al.* The prognostic significance of multiple station N2 in patients with surgically resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(4): 604-608.

41 Vansteenkiste JF, Deleyn PR, Deneffe GJ, *et al.* Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung Cancer*, 1998, 19(1): 3-13.

(收稿: 2009-07-20 修回: 2009-08-18)

(本文编辑 李博)

· 启事 ·

《中国肺癌杂志》2010年征订启事

《中国肺癌杂志》(CN 12-1395/R, pISSN 1009-3419, eISSN 1999-6187)——我国第一本国内外公开发行的肿瘤专病杂志,创刊于1998年,为中文月刊,并有部分英文文章。中国工程院院士孙燕教授担任本刊名誉主编,天津医科大学总医院我国著名肺癌专家周清华教授任主编。另有来自美国、丹麦、意大利和日本的多位国际著名肺癌专家以及国内的100多位从事肺癌基础研究和临床防治工作的知名专家担任副主编和编委。

本刊以提高我国肺癌基础研究和临床研究水平,提供学习交流和学术争鸣的园地,促进国际学术交流,推动我国肺癌防治工作的发展为办刊宗旨。本刊已被收录为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊,为国家肿瘤学核心期刊。

本刊开设的主要栏目有报道肺癌防治研究的最新成果,基础与临床以及边缘学科等领域的论著、综述、述评、讲座、临床经验、病理(例)报告、新技术、新理论、短篇报道、继续教育和各类消息等。

《中国肺癌杂志》为月刊,国际标准开本(大16开),80页,每月20日正式出版,国内邮发代号为6-230,每册定价10.00元,全年120.00元。欢迎全国各级医院、医科院校、医学研究机构中从事肺癌基础与临床研究的医务人员、研究人员,以及相关专业的临床医生、医学生、实习生、研究生和医药管理人员等踊跃投稿和订阅本刊。

联系方式 编辑部地址:天津市和平区南京路228号
 邮政编码:300020
 电话:022-27219052; 022-27219219
 传真:022-27219052
 E-mail: cnlungca@gmail.com; cnlungca@yahoo.com.cn
 网址: http://www.lungca.org