

新辅助化疗对围手术期 非小细胞肺癌患者的影响

丁嘉安 王兴安 杨倍 李超 王均

【摘要】 目的 研究新辅助化疗(MVP)是否影响非小细胞肺癌患者围手术期的安全性。方法 所有患者化疗方案均为 MVP,即丝裂霉素(MMC)+长春碱胺(VDS)+顺铂(DDP)。将接受 2 周期术前新辅助化疗、根治性手术和 2 次术后化疗的患者与接受同样手术和 4 次术后化疗的患者进行比较。结果 在 107 例符合要求的病例中,新辅助化疗组有 66 例,对照组有 41 例,两组在性别、年龄、肿瘤分期、病理类型上均无统计学差异。新辅助化疗组患者的手术时间($P=0.262$)、术中失血量($P=0.704$)、术中输血量($P=0.811$)、输血总量($P=0.074$)比对照组患者略高,术后总引流量($P=0.061$)稍低,但其差异均无统计学意义。两组术后死亡率($P=0.674$)和并发症:心律失常($P=0.608$)、支气管胸膜瘘($P=0.378$)、肺炎($P=0.622$)、呼吸衰竭($P=0.285$)的比较亦均无统计学意义。结论 新辅助化疗对非小细胞肺癌患者围手术期的安全性无显著影响。

【关键词】 新辅助化疗 非小细胞肺癌 MVP 围手术期

【中图分类号】 R734.2; R730.58

The impact on perioperative patients with non-small cell lung cancer by neoadjuvant chemotherapy DING Jia'an*, WANG Xing'an, YANG Bei, LI Chao, WANG Jun. * Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Disease Hospital, Shanghai 200433, P. R. China

【Abstract】 **Objective** To investigate whether neoadjuvant chemotherapy (MVP) could influence the safety of perioperative patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The regimen of chemotherapy was MVP (mitomycin+vindesine+cisplatin) for all patients. The patients undergoing 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy, radical resection and 2 cycles of postoperative chemotherapy were compared with those undergoing similar resections and 4 cycles of similar postoperative chemotherapy. **Results** Of the 107 eligible patients, 66 patients were in the neoadjuvant-chemotherapy group and 41 in control group. There was no statistical difference between these two groups in the distributions of gender, age, tumor staging and pathology. The neoadjuvant-chemotherapy group had longer operative duration ($P=0.262$), more operative blood loss ($P=0.704$), more amount of operative transfusion ($P=0.811$) and total amount of perioperative transfusion ($P=0.074$), and less amount of post-operative drainage ($P=0.061$) than those of the control group, but no statistical difference was found among them. No statistical difference was detected between two groups in the mortality ($P=0.674$) and the morbidity such as arrhythmia ($P=0.608$), bronchial parietal fistula ($P=0.378$), pneumonia ($P=0.622$) and respiratory failure ($P=0.285$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy does not exert significant influence on the safety of perioperative patients with NSCLC.

【Key words】 Neoadjuvant chemotherapy Non-small cell lung cancer MVP Perioperation

This work was supported by a grant from Shanghai Health Bureau (to LIAO Meilin)(No. 94-III-011).

自从新辅助化疗(即术前化疗)进入非小细胞肺癌治疗的临床试验阶段以来,围手术期的安全性一直是倍受关注的问题之一。1995 年至 2000 年,本院参加了上海市医学领先专业“肺部肿瘤学”小组的非小细胞

肺癌新辅助化疗临床研究课题,现将这项课题中围手术期安全问题部分的研究结果总结如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择 按照课题设计的要求,所选病例均有明确的组织细胞学诊断,并经 CT、ECT 等检查明确无远处转移,无严重的重要脏器合并症,临床评估认为能接受化疗和手术,然后将这些病例随机分配到术前化

本研究为上海市医学领先专业重点学科建设研究课题(No. 94-III-011)
作者单位:200433 上海市肺科医院胸外科(丁嘉安、王兴安、杨倍);山东省泰安市中心医院(李超);天津市肺科医院(王均)(通讯作者:丁嘉安)

疗组和对照组。本临床试验方案经上海市卫生局和上海市科委批准,并在实施前告知患者家属,家属认可签字后施行。从 1995 年至 2000 年,本院约有 200 例患者参加了这项试验。选择病例时,去除有心律失常等伴发症、因严重化疗副反应等而未能按原定计划治疗的病例以及资料不全病例。

共入选符合条件的病例 107 例,其中新辅助化疗组 66 例,对照组 41 例,两组在性别、年龄、肿瘤分期、病理类型上均无统计学差异(表 1)。

表 1 试验组与对照组临床病理生理特征比较

Tab 1 Comparison of the clinical pathophysiological characteristics between neoadjuvant chemotherapy group and control group

Item	Neoadjuvant group N=66	Control group N=41	P value
Age Median (Range)	62 (41--74)	63 (37--76)	
Gender			0.792
Female	10	7	
Male	56	34	
Histology			0.318
Squamous cell carcinoma	41	19	
Adenocarcinoma	17	16	
Adenosquamous carcinoma	7	6	
Big cell cancer	1	0	
Stage			0.543
I + II	36	22	
III	30	19	

1.2 临床试验方案 临床试验方案如图 1 所示。

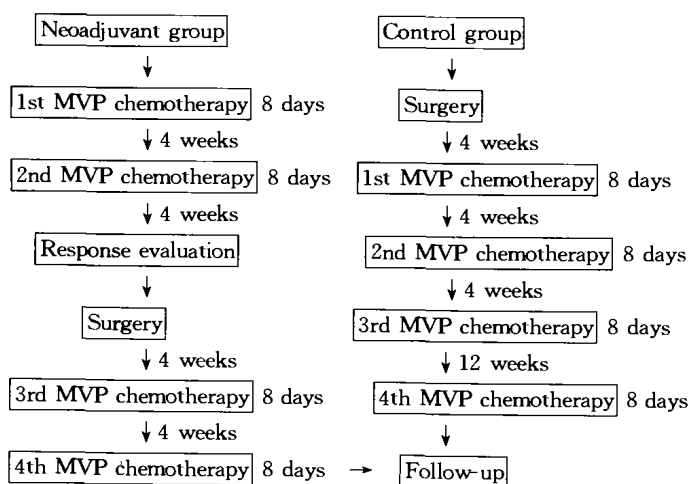


图 1 临床试验方案流程图

Fig 1 Flow chart of the clinical trials

1.2.1 化疗 两组病例均采用丝裂霉素(MMC)+长春碱胺(VDS)+顺铂(DDP),即 MVP 化疗方案。DDP:90 mg/m²,第 1、2 天各用一半;MMC:8 mg/m²,第 1 天;VDS:3 mg/m²,第 1、8 天各用一半。若出现化疗副反应(呕吐、骨髓抑制等),可给予对症处理(使用中枢性止吐药、集落刺激因子等)。不能按原计划进行者退出试验,作相应处理,并予记录。

化疗效果评估:根据末次化疗结束后 4 周胸部 X 线片或 CT 片,肿块直径缩小≥50%者为有效,反之为无效。

1.2.2 手术 所有病例均采用标准后外侧切口进胸,首选肺叶切除术。如果肿瘤侵犯或区域淋巴结转移超出该叶范围,相应选用双肺叶切除、全肺切除、邻近结构组织(如局部胸壁、主支气管)切除术。根治性手术应完整切除包含肿块在内的肺组织及受侵的邻近其它组织,术中冰冻病理证实残支无癌侵犯,并清扫术侧全部可疑淋巴结。术中详细记录出血量、输血量、手术时间。

1.2.3 病理 检查所有手术切除的组织标本,包括各组淋巴结,并逐一详细记录。检测 P16、血管内皮生长因子(VEGF)等分子生物学指标。

1.2.4 术后情况 两组病例术后处置方法相同,记录术后胸管引流量、输血总量、并发症及治疗情况。

1.3 统计方法 年龄差异分析用独立样本 T 检验(团体 T 检验)方法,性别、肿瘤分期、病理类型差异分析用交叉列表进行两样本率的比较。对两组的手术时间、术中失血量、术中输血量、输血总量、术后总引流量进行方差齐性检验、独立样本 T 检验,对两组的术后并发症(心律失常、支气管胸膜瘘、肺炎、呼吸衰竭等)及死亡发生率用交叉列表分析。所有统计运算均使用 SPSS 软件(10.0 版)。P<0.05 时为有统计学意义。

2 结果

对两组的年龄、手术时间、术中失血量、术中输血量、输血总量、术后总引流量进行方差齐性检验,P 值均大于 0.05(表 2),说明方差齐性,可进行独立样本 T 检验(表 3)。新辅助化疗组患者的手术时间、术中失血量、术中输血量、输血总量平均数比对照组患者略高,术后总引流量平均数稍低,但其差异均无统计学意义(P>0.05)。两组术后并发症和死亡率(心律失常、支气管胸膜瘘、肺炎、呼吸衰竭)的比较亦无统计学意义(表 4)。

表 2 两组术中情况方差齐性检验

Tab 2 Clinical informations of the two groups during operation

Item	Neoadjuvant group	Control group
	N=66	N=41
Operative duration (day)		
Median (Range)	180.00 (75--300)	180.00 (120--300)
Average (Average standard error)	185.08 (4.99)	176.83 (5.58)
Standard deviation	40.51	35.72
Blood loss volume (ml)		
Median (Range)	400.00 (200--2300)	400.00 (150--2500)
Average (Average standard error)	540.30 (48.73)	504.88 (64.03)
Standard deviation	395.85	410.00
Operative transfusion volume (ml)		
Median (Range)	400.00 (0--1800)	400.00 (0--1400)
Average (Average standard error)	456.06 (42.62)	429.27 (48.45)
Standard deviation	346.25	310.24
Total perioperative transfusion volume (ml)		
Median (Range)	750.00 (0--3600)	600.00 (200--2400)
Average (Average standard error)	890.15 (82.67)	740.24 (71.12)
Standard deviation	671.58	455.41
Post-operative drainage volume (ml)		
Median (Range)	450.00 (0--1300)	450.00 (0--1500)
Average (Average standard error)	488.79 (33.06)	529.27 (60.41)
Standard deviation	268.58	386.81

表 3 两组独立样本 T 检验结果

Tab 3 T test of independent samples of the two groups

Item	F value	Significance	t value	Difference significance (2-tailed)	Difference average	Difference standard error	95% confident interval	
							Lower	Upper
Age	3.714	0.057	0.741	105.460	1.40	1.89	-2.34	5.14
Operative duration	1.272	0.262	1.070	105.287	8.25	7.71	-7.03	23.53
Blood loss volume during operation	0.145	0.704	0.444	105.658	35.42	79.80	-122.80	193.65
Operative transfusion volume	0.058	0.811	0.405	105.687	26.79	66.21	-104.50	158.08
Total perioperative transfusion volume	3.427	0.074	1.260	105.211	149.91	119.01	-86.07	385.89
Post-operative drainage volume	3.577	0.061	-0.638	105.525	-40.48	63.40	-166.19	85.23

表 4 两组术后并发症和死亡率的比较

Tab 4 Comparison of postoperative complication and mortality in the two groups

Item	Neoadjuvant group	Control group	F value*
	N=66	N=41	
Arrhythmia	8 (12.12%)	5 (12.20%)	0.608
Bronchial parietal fistula	2 (3.64%)	0 (0)	0.378
Pneumonia	1 (1.82%)	1 (2.44%)	0.622
Respiration failure	2 (3.64%)	3 (7.32%)	0.285
Death	2 (3.64%)	1 (2.44%)	0.674

* : 2-tailed F test

3 讨论

最近十年来,非小细胞肺癌新辅助化疗成为业界关注和争论的焦点之一。对于这项尚处于临床试验阶

段的综合治疗方案,安全性和有效性无疑是最关键的。目前比较认同的观点是,术前化疗可改善部分患者的生存预后^[1,2],但在增加围手术期的并发症发生率方面则争议较大。de Boer 等认为新辅助化疗(MVP)是

安全可行的^[3], Roberts 等认为新辅助化疗主要增加危及生命的严重肺部感染^[4], 而 Niwa 等认为并发症发生率和死亡率都显著增加^[5]。

大多数临床医生认为, 新辅助化疗明显削弱了患者的体质。但“体质”是一个非常抽象和宽泛的概念, 即使是 KPS 评分等方法, 也存在很大的主观随意性, 现在还没有一个适当的方法能对它进行量化分析。由于新辅助化疗负面影响的研究是一个比较复杂、涉及众多因素的问题, 本文仅试图对一个较局限的时期——围手术期进行分析, 探讨新辅助化疗患者围手术期的安全性问题。我们从外科医生在围手术期最关心的、而且能够量化的指标入手, 对比分析了随机对照临床试验中的两组病例在手术时间、术中失血量、术中输血量、输血总量、术后总引流量以及术后并发症发生率和死亡率方面的差异。为保证分组是影响这些围手术期指标的惟一因素, 我们特地排除了那些术前就伴有心律失常等疾病的患者, 并且用统计学方法证实了两组病例在年龄、性别、肿瘤分期、病理类型上均无统计学差异。随后的统计结果发现, 新辅助化疗组患者的手术时间、术中失血量、术中输血量、输血总量平均数比对照组患者略高, 术后总引流量平均数稍低, 但这些差异均无统计学意义, 两组术后并发症和死亡率的比较也无统计学意义。

手术时间、术中失血量能近似地反映手术的难度。有人认为, 新辅助化疗可使病灶坏死、纤维化^[6], 导致组织结构粘连、层次不清, 从而增加手术的难度, 延长手术时间, 增加术中失血量。这种情况在肿块紧贴胸壁、纵隔的患者中的确存在, 但类似的或更为严重的粘连更多地存在于那些既往有反复胸膜或肺部感染的患者, 因化疗而增加的难度显然没有超过外科医生技术所能应付的范围, 因此可以认为, 在大多数患者新辅助化疗并不增加手术的难度。

新辅助化疗不增加术后总引流量、心律失常等并发症也是可能的。MVP 化疗药物并不显著影响凝血—纤溶系统, 只要关胸前常规严密止血, 术后引流量一般不会比对照病例更多。MVP 化疗药物没有明显的心肌毒性, 因此术后患者出现心律失常的概率并不显著高于对照病例。至于术后出现严重肺部感染, 尽管本组病例没有 Roberts 报道的那样高(26.5%)^[4], 但 1 例死亡病例的死因就是严重肺部感染。由于化疗严重削弱免疫系统, 医护人员对术后感染应有足够的重视, 本组病例术后感染率较低的一个可能原因可能就是围手术期使用优质足量的抗生素和营养支持。化疗还能

削弱细胞再生能力, 影响伤口愈合, 但两组病例支气管胸膜瘘的发生率均较低, 且无统计学差异, 残端缝合技术的完善可能是一个原因, 但要得出明确结论还有待观察更多的病例。较少的病例术后需重新插管、辅助呼吸, 这可能与术前严格掌握肺功能指征有关。由于术后并发症的发生与具体使用化疗药物的毒性特征有关, 且往往在有较多病例数时才能看得出, 因此新辅助化疗对术后并发症的影响尚有待进一步观察总结。

根据本组病例的统计资料分析, 新辅助化疗对围手术期的安全性无显著影响。这一结论与常识性的观察结果并不矛盾, 新辅助化疗的确使患者的体质明显下降, 但这些患者与对照组患者都经过同样的、甚至更为严格的术前检查, 只有那些体质虽有下降、但肺功能等各项指标还都符合手术要求的患者才能被安排手术。因此, 根据现有的资料分析, 我们认为, 经过严格筛选的新辅助化疗患者在围手术期是安全的。至于新辅助化疗后有多少患者被排除在手术候选者之外, 新辅助化疗患者术后远期并发症发生情况等诸多问题, 我们将另做专题讨论。新辅助化疗尚处于临床试验阶段, 在临床推广之前尚有许多问题需要解决^[7]。

参 考 文 献

- 1 Depierre A, Westeel V. Overview of the role of neoadjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 2001, 28(4 Suppl 14): 29-36.
- 2 Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and III a non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1): 247-253.
- 3 de Boer RH, Smith IE, Pastorino U, et al. Pre-operative chemotherapy in early stage resectable non-small-cell lung cancer: a randomized feasibility study justifying a multicentre phase III trial. *Br J Cancer*, 1999, 79(9-10): 1514-1518.
- 4 Roberts JR, Eustis C, Devore R, et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(3): 885-888.
- 5 Niwa H, Nakamae K, Yamada T, et al. Assessment of extensive surgery for locally advanced lung cancer. Safety and efficacy of induction therapy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 47(9): 411-418.
- 6 Lee KS, Shim YM, Han J, et al. Primary tumors and mediastinal lymph nodes after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy of lung cancer: serial CT findings with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*, 2000, 24(1): 35-40.
- 7 Manegold C. Chemotherapy in Stage I/II NSCLC and projects of the EORTC-Lung Cancer Group for Early Stage Lung Cancer. *Lung Cancer*, 2001, 34 Suppl 3: S53-58.

(收稿: 2002-10-14 修回: 2003-03-15)

(本文编辑 张世雯)