

非小细胞肺癌术后辅助化疗进展

梁亦贤 谢 彤

摘 要 随着近年来大量研究结果的陆续报道,目前手术联合以铂类为基础的术后辅助化疗已经成为了Ⅱ期和Ⅲa期非小细胞肺癌患者的标准治疗策略,本文重点就这些研究结果进行综述和展望。

关键词 非小细胞肺癌 辅助化疗

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.052

近年来肺癌已成为威胁人类健康的最常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的85%~90%^[1]。虽然早、中期首选的治疗方法仍然是手术切除,但单纯手术切除的效果并不令人满意,患者术后出现复发和转移的概率仍然很高,这也成为临床治疗失败的主要原因^[2,3]。因此,多年来研究者陆续进行了多项大样本临床研究,希望通过术后辅助化疗能够降低复发率和转移率,改善患者远期生存。

一、早期术后辅助化疗

1995年非小细胞肺癌协作组(non-small cell lung cancer collaborative group)发表了一项结合了过去30年来52个随机临床试验共9387例NSCLC患者的个体病例数据(individual patient data, IPD)的荟萃分析^[4]。结果显示以烷化剂为主的术后辅助化疗是有害的,而以顺铂为基础的术后辅助化疗组与单纯手术组的风险比 $HR = 0.87$,2年和5年绝对生存率分别增加了3%和5%,但差异无统计学意义($P = 0.08$)。这个结果初步确定了含铂方案在NSCLC术后辅助化疗的地位,同时也提示含铂方案的术后辅助化疗可能有效。所以直到2002年底,当时几乎所有的肺癌临床指南都明确指出,对于行完全性切除术的NSCLC患者,除临床研究外,术后辅助化疗不应列为常规。但是随着多个新的化疗药物的问世,国际上再次掀起了对NSCLC患者术后辅助化疗的研究热潮。

二、以顺铂为基础的辅助化疗

1. 以顺铂为基础的三药联合:随后以顺铂为基础的三药联合方案的研究即陆续报道,其中比较有名的

是意大利肺癌辅助治疗项目(the adjuvant lung project Italy, ALPI)^[5]和英国的大型肺癌试验(big lung trial, BLT)^[6]。ALPI纳入了从1994~1999年共1209例Ⅰ~Ⅲa期的NSCLC患者,随机分为两组,其中术后化疗组的化疗方案为MVP(丝裂霉素+长春地辛+顺铂),以3周为1个周期,共3个周期。结果显示:经过64.5个月的中位随访期,单纯手术组和术后辅助化疗组的总生存期($HR = 0.96$, $P = 0.589$)和无进展生存期($HR = 0.89$, $P = 0.128$)差异均无统计学意义。BLT共纳入了381例Ⅰ~Ⅲa期的NSCLC患者,同样随机分为两组,化疗方案包括MIC方案(丝裂霉素+异环磷酰胺+顺铂)和MVP方案(丝裂霉素+长春地辛+顺铂),共3个周期。结果显示,经过34.6个月的中位随访期,两组的总生存期($HR = 1.02$, $P = 0.900$)和无进展生存期($HR = 0.97$, $P = 0.810$)差异均无统计学意义。因此得出了以顺铂为基础的三药联合方案并不能使患者受益的结论。

2. 以顺铂为基础的两药联合:以顺铂为基础的两药联合方案的研究中较为著名的有以下3项大样本Ⅲ期随机临床试验:国际肺癌辅助治疗协作组的IALT^[7](International Adjuvant Lung Cancer Trial, IALT)、加拿大国家癌症研究所临床试验组(National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, NCI-CTG)的JBR.10研究^[8]和长春瑞滨辅助化疗国际试验联盟的ANITA(Adjuvant Navelbine International Trialist Association, ANITA)试验^[9]。IALT是肺癌术后辅助化疗研究中规模最大的Ⅲ期随机临床试验,其研究结果发布于2003年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)。其共纳入了1867例的Ⅰ~Ⅲ期NSCLC患者,随机分为两组,化疗方案为顺铂+长春地辛、顺铂+长春花碱、顺铂+依托泊苷、顺铂+长春瑞滨,共3~4个周期。结果显

作者单位:313000 湖州市第一人民医院胸外科

通讯作者:谢彤,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:xi-etong3000@163.com

示,经过 56 个月的中位随访期,术后辅助化疗组与单纯手术组 5 年生存率分别为 44.5% 和 40.4%, ($HR = 0.86, 95\% CI: 0.79 \sim 0.98, P < 0.05$), 两组的 5 年无进展生存率分别为 39.4% 和 34.3% ($HR = 0.83, 95\% CI: 0.74 \sim 0.94, P < 0.003$), 差异均有统计学意义。这一研究结果具有划时代的意义,它首次肯定了以顺铂为基础的两药联合方案在术后辅助化疗中的作用。

JBR. 10 研究结果发布于 2004 年 ASCO 年会上,这一研究共纳入 482 例 I b 期和 II 期 (不包括 T_3N_0) NSCLC 患者,随机分为两组。化疗方案为顺铂 + 长春瑞滨,共 4 个周期。结果显示,经过 5.1 年的中位随访期,术后辅助化疗组的总生存期较单纯手术组的有明显延长,两组总生存期分别为 94 个月和 73 个月 ($HR = 0.69, 95\% CI: 0.52 \sim 0.91, P = 0.040$), 无复发生存期分别为未达到和 46.7 个月 ($HR = 0.60, 95\% CI: 0.45 \sim 0.79, P = 0.000$), 而且术后辅助化疗组比单纯手术组 5 年生存率提高了 15% ($P = 0.030$), 差异均有统计学意义。

随后发布于 2005 年 ASCO 年会上的 ANITA 试验的研究结果,同样肯定了以顺铂为基础的两药联合方案在术后辅助化疗中的价值。ANITA 试验共纳入的 840 例 I b ~ III a 期 NSCLC 患者,随机分为两组,化疗方案为顺铂 + 长春瑞滨,共 4 个周期。单纯手术组和术后辅助化疗组的中位随访期分别为 76 个月和 77 个月,结果显示,两组中位生存期分别为 65.7 个月和 43.7 个月 ($HR = 0.80, 95\% CI: 0.66 \sim 0.96, P = 0.017$), 差异有统计学意义,术后辅助化疗组比单纯手术组 5 年生存率提高了 8.6%, 7 年生存率提高了 8.4%。但其亚组分析显示,只有 II ~ III a 期的患者能从顺铂 + 长春瑞滨的术后辅助化疗中获益。

3. 以顺铂为基础的术后辅助化疗研究的荟萃分析:为了进一步证实以顺铂为基础的两药联合方案的术后辅助化疗能使患者受益,2006 年 ASCO 年会上发布的肺癌顺铂辅助治疗评估 LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) 荟萃分析共纳入了 BLT、ALPI、IALT、JBR. 10、ANITA 5 项大样本随机对照研究,合并了 4584 例 NSCLC 患者的 IPD^[10]。结果显示,经过 5.1 年的中位随访期,术后辅助化疗组与单纯手术组相比,总的死亡风险比 HR 为 0.89 ($95\% CI: 0.82 \sim 0.96, P = 0.005$), 5 年绝对生存率增加了 5.3%。其中 I a 期 HR 为 1.41, I b 期 HR 为 0.93, II 期和 III 期 HR 均为 0.83。这提示,II 期和 III 期 NSCLC 患者能从以顺铂为基础的术后辅助化疗中能获益, I b 期患

者的获益是边缘性的,而 I a 期患者却很难中获益。研究还发现各化疗药物的效果没有显著不同 (交互检验, $P = 0.010$)。随后于 2007 年 ASCO 年会上的发布的 MRC (Medical Research Council) 荟萃分析更进一步肯定了以顺铂为基础的两药联合方案的术后辅助化疗中的作用, MRC 荟萃分析共纳入了 8147 例 NSCLC 患者的 IPD^[11]。结果显示,术后辅助化疗能使患者获益 ($HR: 0.86, 95\% CI = 0.81 \sim 0.93, P = 0.000$), 其 5 年绝对生存率增加了 4%。这两个荟萃分析的结果强有力的证明了, II 期和 III 期 NSCLC 患者能从以顺铂为基础的术后辅助化疗中获益。

4. 以顺铂为基础的老年患者的术后辅助化疗: Fröh 等^[12]为了研究以顺铂为基础的术后辅助化疗对老年患者生存的影响,将 LACE 荟萃分析纳入的 4584 例 NSCLC 患者按年龄分组, ≥ 70 岁的 414 例, 65 ~ 69 岁的 901 例, < 65 岁的 3269 例, 各组比例依次为 9%、20% 和 71%。结果显示,年龄与化疗效果对总生存期的影响无显著相关性 (交互检验, $P = 0.260$, 趋势检验 $P = 0.290$), 各组的无事件生存率差异亦无统计学意义 ($P = 0.420$)。因此得出不应单纯因为年龄因素放弃老年患者的术后辅助化疗,老年患者仍有获益于以顺铂为基础的术后辅助化疗的可能性的结论。近年来也有研究结果显示早期的老年患者与年轻患者相比其术后辅助化疗耐受性相似,且可从术后辅助化疗中获益^[13]。

三、不含顺铂的术后辅助化疗

虽然 2003 年以来,越来越多的研究结果表明以顺铂为基础的术后辅助化疗能给 II 期和 III 期 NSCLC 患者带来了显著的生存获益,但日本研究者却在探究一种更加温和的能够替代顺铂的术后辅助化疗的治疗方法。日本肺癌研究组 JLCRG (The Japan Lung Cancer Research Group) 试验^[14]共纳入 I 期 NSCLC 患者 979 例,随机分为两组,辅助化疗组连续 2 年口服替加氟/尿嘧啶 (由替加氟和尿嘧啶按 1:4 组成) 250mg/($m^2 \cdot d$)。结果显示,两组 5 年生存率分别为 87.9% 和 85.4% ($P = 0.036$)。分层分析显示, I a 期患者不能从替加氟/尿嘧啶的术后辅助化疗中获益 ($P = 0.867$)。而 I b 期患者可以从替加氟/尿嘧啶的术后辅助化疗中获益,两组 5 年生存率分别为 84.9% 和 73.5% ($P = 0.005$)。但是这一研究并未在西方人群中进行试验,因此术后口服替加氟/尿嘧啶并不能成为国际上公认的治疗标准。

首次使用卡铂代替顺铂对单一病期 (I b 期) NSCLC 患者行术后辅助化疗的随机对照研究是癌症

和白血病协作组 B (Cancer and Leukemia Group B, CALGB) 的 9633 研究^[15]。CALGB9633 试验共纳入 344 例 I b 期 NSCLC 患者,术后辅助化疗组的化疗方案为卡铂 + 紫杉醇,共 4 个周期。结果显示,经过 34 个月的中位随访期,NSCLC 患者可以从这一方案的术后辅助化疗中获益 ($P=0.028$),4 年生存率提高了 12%;但是经过 74 个月的中位随访期,两组的 5 年生存率分别为 60% 和 58%,差异并无统计学意义 ($HR=0.83, P=0.125$)。虽然最终的结果是术后辅助化疗未能使 I b 期患者受益,但是随后的亚组分析表明,术后辅助化疗能使肿瘤直径 $>4\text{cm}$ 的 I b 期 NSCLC 患者获益 ($HR=0.69, 90\% \text{ CI}:0.48 \sim 0.99, P=0.043$)。

四、展 望

在之前的各项 NSCLC 术后辅助化疗研究中,患者因各种原因提前终止治疗或减少药物剂量都可能对研究结果造成影响。经统计发现完成所有既定化疗周期数的患者比例基本 $<75\%$,只有 CALGB9633 试验,86% 的患者完成了 4 个周期的术后辅助化疗。而完成既定药量的患者比例就更低了,如 CALGB9633 试验也只有 57% 的患者完成。所以目前对于术后辅助化疗的研究主要致力于利用药物基因组学方法和基因表达谱筛选出能从术后辅助化疗中得到最大获益的人群,从而进行更合理有效的个体化治疗。现在不管是一线还是二线应用 EGFR-TKI 类药物进行靶向治疗都已经有了充足的证据,因此目前的研究也正试图将分子靶向药物融入术后辅助化疗中,期待其能成为新的治疗模式^[16]。该类研究也有望成为未来术后辅助化疗研究的新趋势。

总之,在过去的 10 年里,人们已经意识到肺癌是一种系统性疾病,而 I ~ III a 期非小细胞肺癌的治疗模式经历了从局部治疗到系统性治疗的巨大转变。以铂类为基础的术后辅助化疗目前已成为了 II 期和 III a 期 NSCLC 患者的治疗标准,多项大样本临床研究的结果均证明 II 期和 III a 期 NSCLC 患者能从中获益,肿瘤直径 $>4\text{cm}$ 的 I b 期 NSCLC 患者亦可考虑行术后辅助化疗。针对 I b 期到 III a 期 NSCLC 患者的个体化治疗和分子靶向药物能否融入术后辅助化疗成为新的治疗模式将是未来研究的热点。

参考文献

- 1 Katanoda K, Yako SH. Trends in lung cancer mortality rates in Japan, USA, UK, France and Korea based on the WHO mortality database [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(3): 239-240
- 2 Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings

- in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours [J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(7): 06-14
- 3 张毅, 姚舒洋. 非小细胞肺癌术后个体化辅助治疗的研究进展 [J]. *解剖与临床*, 2014, 43(5): 7-9
- 4 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials [J]. *BMJ*. 1995, 311: 899-909
- 5 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]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(14): 53-61
- 6 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 [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(1): 73-82
- 7 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(3): 51-60
- 8 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): 89-97
- 9 Douillard JY, 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 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(7): 19-27
- 10 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(3): 2-9
- 11 Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, et al. Surgery and adjuvant chemotherapy (CT) compared to surgery alone in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCT) [J]. *ASCO Meeting Abstracts*, 2007, 25: 7552
- 12 Früh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35): 73-81
- 13 Cuffe S, Booth CM, Peng Y, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 1813-1821
- 14 Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(17): 13-21
- 15 Strauss GM, Herndon JE II, Madaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB 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(50): 43-51
- 16 Vilmar AC, Sorensen JB. Customising chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: daily practice and perspectives [J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(119): 45-52 (收稿日期: 2014-11-26)

(修回日期: 2014-12-17)