

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.017

新辅助化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者术后生存质量的影响*

程少毅 冯 征 周勇安 李小飞 祖 超 王 艳 卢 强[△]

(第四军医大学唐都医院胸腔外科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨新辅助化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者术后生存质量的影响。**方法:**选取 2011 年 5 月至 2012 年 5 月于本院胸腔外科接受治疗的ⅢA~ⅢB 期非小细胞肺癌患者 240 例并将其随机分成 2 组,即新辅助化疗组(A 组)和单纯手术组(B 组),每组 120 例。A 组患者在临床确诊后接受 2 个周期的新辅助化疗,化疗结束 2~3 周后接受手术治疗;对照组患者临床确诊后直接行手术治疗。术后,两组患者均给予 4 周期常规放疗。采用 QLQ-C30 量表对两组患者术前与术后第 1、3、6 个月的生存质量进行评估,并比较两组患者生存质量评分的差异。**结果:**术后 1、3、6 个月时,两组患者的各项功能分值均较术前显著升高($P<0.05$);术后第 3、6 个月,患者的总体健康状况得分较术前显著升高 ($P<0.05$);术后 1 个月时,A 组患者的呼吸困难评分较术前明显增加 ($P<0.05$),术后第 3 个月时,该分值与术前比较无显著性差异;术后第 1、3 个月时,两组患者的疼痛评分均较术前明显升高($P<0.05$),但第 6 个月时,该评分与术前无显著性差异;术后第 6 个月时,两组患者的疲乏得分较术前明显降低($P<0.05$);术后第 1、3、6 个月时,两组患者的经济困难评分明显较术前升高($P<0.05$)。术后 1、3、6 个月时,A 组患者的总体状况得分均显著高于 B 组($P<0.05$),呼吸困难评分和疲乏评分明显低于 B 组($P<0.05$),经济困难评分均显著高于 B 组($P<0.05$)。**结论:**新辅助化疗可以提高局部晚期非小细胞肺癌患者术后半年内的生存质量。

关键词:新辅助化疗;局部晚期非小细胞肺癌;生存质量

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)13-2465-04

The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Quality of Life in Patients Diagnosed with Local Advanced Non-small Lung Cancer*

CHENG Shao-yi, FENG Zheng, ZHOU Yong-an, LI Xiao-fei, ZU Chao, WANG Yan, LU Qiang[△]

(Department of Thoracic Surgery, TangDu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of neoadjuvant chemotherapy on quality of life in patients diagnosed with local advanced non-small lung cancer. **Methods:** Selected 240 patients diagnosed with non-small cell lung cancer of III A and III B form May 2011 to May 2012 in thoracic surgery department of our hospital. The subjects were equally divided into two groups: Group A represented patient received neoadjuvant chemotherapy and surgery treatment; Group B represented patient without neoadjuvant chemotherapy. Patients in Group A received two cycles of neoadjuvant chemotherapy, and then received surgery treatment after 2~3 weeks. Patients in Group B only received surgery treatment. Patients in both groups were given four cycles of chemotherapy and radiotherapy. The life quality was measured by QLQ-C30 scale before and after surgery. **Results:** In the first, third and sixth months after surgery, the functional scales of both groups were significantly higher than that of pre-operation ($P<0.05$); In the third and sixth months after operation, the global health status of both groups were much better when compared with pre-operation ($P<0.05$). For patients of Group A, the dyspnea was more serious in the first month after operation ($P<0.05$), but two months later, the difference was not significant. The pain scales of both groups were higher than pre-operation in the first and third month ($P<0.05$), but in the sixth month, the pain eased significantly. In the sixth month after surgery, the fatigue scales of both group were significantly lower than that of pre-operation ($P<0.05$). The global health status scales of Group A were much higher than that of Group B, while the fatigue and dyspnea scales were lower than that of Group B, but the financial difficulties of Group A were much heavier in all observation time points than Group B ($P<0.05$). **Conclusion:** The neoadjuvant chemotherapy could improve the quality of life in patients diagnosed with local advanced non-small lung cancer.

Key words: Neoadjuvant chemotherapy; Locally advanced non-small cell lung cancer; Quality of life

Chinese Library Classification (CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2465-04

前言

局部晚期非小细胞肺癌 (locally advanced non-small cell

lung cancer, LANSCLC) 是指伴有同侧或对侧纵隔淋巴结和锁骨上淋巴结转移(N2, N3)或侵犯肺尖部和纵隔重要结构(T4), 但未发现远处转移者^[1]。按照国际抗癌联盟肺癌分期标准,

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2012JM4022)

作者简介:程少毅(1976-),男,本科,主治医师,主要研究方向:肺癌的外科治疗,电话:029-84717544;E-mail:chensy@163.com

△通讯作者:卢强,电话:029-84717544, E-mail: luqiang@fimmu.edu.cn

(收稿日期:2013-12-12 接受日期:2014-01-08)

LANSCLC 属于Ⅲ A ~Ⅲ B 期。LANSCLC 约占非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的 60%~70%^[2], 单纯手术或保守治疗效果均不理想, 5 年生存率仅 30% 左右^[3,4]。因此, 术前诱导化疗即新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy) 联合手术治疗已成为研究热点。目前, 针对 LANSCLC 的研究除了对疗效的评价外, 也日益关注患者治疗后的生活状态, 本研究旨在探讨新辅助化疗对 LANSCLC 患者术后生存质量的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 5 月至 2012 年 5 月于本院胸腔外科接受治疗的Ⅲ A ~Ⅲ B 期 NSCLC 患者 240 例, 所有病例均经组织或细胞学确诊, 并经 CT、ECT、B 超等检查明确无远处转移, 行心电图及常规生化指标检查明确无重要脏器并发症, 临床评估认为能接受化疗和手术, KPS 评分 ≥ 80 分。所有患者均已签署知情同意书。

1.2 分组及方法

将 240 例患者随机分成 2 组, 即新辅助化疗组 (A 组) 和单纯手术组 (B 组), 每组 120 例。A 组患者于临床确诊后接受 2 个周期的新辅助化疗, 其中接受吡柔比星 + 顺铂方案者 34 例: 吡柔比星 (THP) 40 mg/m², 静脉滴注第 1、2 天, 顺铂 (PPD) 80 mg/m², 静脉滴注第 4 天, 每 4 周为 1 个周期, 化疗 2 个周期后行胸部 CT 评价疗效; 接受吉西他滨 + 顺铂方案者 46 例: 吉西他滨 (GEM) 1000 mg/m², 静脉第 1、8 天, DDP 80 mg/m² 静滴第 1 天, 21 天为 1 个周期。2 个周期后复查胸部 CT, 评价化疗效果。新辅助化疗结束 2~3 周后所有患者接受手术治疗。对照组患者临床确诊后直接行手术治疗, 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组织, 术中行常规淋巴结清扫。两组患者术后根据病理诊断选择补充放疗: 术后 4 周按长春瑞滨联合顺铂方案给予 4 周期全身化疗, 即: 顺铂 25 mg/m², 静

滴第 1-3 天, 长春瑞滨 25 mg/m², 第 1、8 天, 化疗期间患者如出现呕吐、骨髓抑制等反应给予对症治疗^[5-7]。术后放疗均采用普通外照射, 剂量为每 5~6 周给予 45~50 Gy^[8,9]。

1.3 生存质量的评估

采用欧洲癌症研究与治疗组织 (european organization for research and treatment, EORTC) 生存质量量表 QLQ-C30 中文版调查问卷评价术后生存质量, 分别于术前和术后第 1、3、6 个月进行问卷调查。根据 EORTC 的建议, QLQ-C30 的各项原始得分经线性公式转换成 0 到 100 不等的数字, 5~10 分表示生存质量 (quality of life, QOL) 有轻微改变; 10~20 分表示 QOL 有明显改变; 大于 20 分表示 QOL 有显著改变。功能量表得分越高提示功能状态越好, 而症状量表及单项条目得分越高提示症状越明显或生存质量越差^[10,11]。

1.4 统计学处理

数据用 SPSS 17.0 统计软件进行处理, 计量资料采用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 不同时间点的 QLQ-C30 得分采用重复测量资料的方差分析进行比较, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较

本研究共随访患者 152 例, 88 例失访 (A 组 43 例, B 组 45 例)。有效随访率 63.3% (A 组 64.2%, B 组 62.5%), 中位随访时间为 8.3 个月。两组患者的性别、年龄、肿瘤病理类型、大小、分期等资料未见统计学差异 (表 1)。A 组 QOL 问卷的术前回收率为 100%, 在术后 1、3、6 个月的回收率分别为 89.6%、79.2% 和 67.5%; B 组 QOL 问卷的术前回收率是 100%, 在术后 1、3、6 个月的回收率分别为 90.7%、78.7% 和 70.7%, 两组之间比较均无统计学差异 (表 2)。

表 1 两组患者的一般临床资料比较
Table 1 Comparison of the general characteristics between two groups

Characteristics	Group A	Group B	P Value
No. of cases	77	75	1.000
Gender			0.685
Male	34	38	
Female	43	37	
Age (years)			0.207
Mean (mean $\pm$ s)	56.5 $\pm$ 8.1	55.8 $\pm$ 9.7	
Range	33~75	34~77	
Histological classification			0.198
Squamous cell carcinoma	31	33	
Adenocarcinoma	30	32	
Adenosquamous carcinoma	16	10	
Size of tumor			0.903
T2	15	13	
T3	45	49	
T4	17	13	
Lymph node status			0.214
N1	12	11	
N2	65	64	
TNM Stage			0.836
III A	58	61	
III B	19	14	

2.2 A 组患者术前与术后生存质量的比较

术后 1、3、6 个月时, A 组患者的各项功能分值均较术前显著升高($P<0.05$, 表 2); 术后第 3、6 个月, 患者的总体健康状况得分较术前显著升高($P<0.05$, 表 2); 术后 1 个月时, 患者呼吸困难症状较术前明显加重($P<0.05$, 表 2), 术后第 3 个月后, 该分值与术前比较无显著性差异; 术后第 1、3 个月时, 患者的疼痛评分均较术前明显加重($P<0.05$, 表 2), 第 6 个月时, 疼痛评分与之前无显著性差异。术后第 1、3、6 个月时, 患者的经济困难评分明显较术前升高($P<0.05$, 表 2)。

2.3 B 组患者术前与术后生存质量的比较

术后 1、3、6 个月, B 组患者的各项功能分值均较术前显著

升高($P<0.05$, 表 2); 术后第 3、6 个月, 患者的总体健康状况得分较术前显著升高($P<0.05$, 表 2); 术后 1、3 个月时, 患者的疼痛评分均较术前明显加重($P<0.05$, 表 2), 第 6 个月时, 疼痛评分与之前无显著性差异。术后 6 个月时, 患者的疲乏得分较术前明显降低($P<0.05$, 表 2); 术后第 1、3、6 个月时, 患者的经济困难评分明显较术前升高($P<0.05$, 表 2)。

2.4 A 组和 B 组患者治疗后生存质量的比较

术后 1、3、6 个月时, A 组患者的总体状况得分均显著高于 B 组($P<0.05$, 表 2), 呼吸困难评分和疲乏评分明显低于 B 组($P<0.05$, 表 2), 经济困难评分均显著高于 B 组($P<0.05$, 表 2)。

表 2 术前及术后半年内生存质量得分的变化

Table 2 Preoperative and postoperative QOL score changes within half year

QOL	Groups	Preoperative	Postoperative		
			1 month	3 month	6 month
Number	A	77	69(89.6%)	61(79.2%)	52(67.5%)
	B	75	68(90.7%)	59(78.7%)	53(70.7%)
Functional Scales/Items					
Physical	A	66.3	72.5*	85.4*	84.5*
	B	51.1	54.6	62.8	67.3
Role	A	64.5	66.3*	68.4*	87.3*
	B	37.7	39.2	41.4	47.8
Emotional	A	75.3	83.1*	85.2*	82.6*
	B	53.1	61.3	63.3	68.5
Cognitive	A	94.8	95.7*	92.5*	97.3*
	B	70.3	71.2	74.1	77.6
Social	A	74.3	77.8*	79.6*	80.4*
	B	55.8	57.4	61.3	73.1
Global health status	A	53.3	55.2*	58.3*	67.6*
	B	33.4	34.8	37.9	52.5
Symptom Scales/Items					
Fatigue	A	44.3	45.1*	28.7*	26.6*
	B	55.6	56.8	33.5	31.7
Pain	A	25.8	54.3*	38.7*	23.1*
	B	33.9	67.4	42.1	30.4
Dyspnea	A	45.6	60.2*	47.1*	44.2*
	B	54.1	77.6	53.3	50.4
Financial difficulties	A	31.3	66.8*	54.1*	45.7*
	B	26.9	63.5	48.3	39.7

*A group vs B Group: $P<0.05$

3 讨论

NSCLC 的新辅助化疗(即诱导治疗或手术前化疗)是将化疗与手术治疗相结合的一种新的肺癌治疗方案, 以 2~3 个周期为宜, 联合用药方案优于单药方案, 目前临床上仍以含铂类药物方案为主, 取得了较好的临床缓解率和生存率。新辅助化疗不仅安全有效, 且患者耐受性好。该治疗方法具有以下优点: (1)增加完全性手术切除的机会, 减少术中肿瘤播散的几率; (2)降低肺癌分期; (3)消灭可能存在于患者体内的微转移; (4)有助于客观评价肺癌对化疗的敏感性, 从而确定有效的化疗药物; (5)可减少肺癌耐药, 消除肺癌复发转移的根源^[12,13]。研究表明新辅助化疗不但能有效控制肿瘤的转移和复发, 还可使手术不能彻底切除的肿瘤变成可切除的肿瘤, 从而提高手术切除率并延

长患者的生存期^[14,15]。对于局部晚期 NSCLC 进行辅助化疗的价值也已经被肯定^[16]。外科医生在肿瘤的治疗过程中, 除了需要关心治疗效果外, 还应治疗患者的生活质量进行了解。目前对于辅助化疗联合手术治疗后患者生存质量的研究还少有报道。

生存质量评估主要是通过填写问卷的方式进行数据的收集, 从而对患者的个体、身体心理以及社会功能三方面的状态进行评估, 其日益受到外科医生的重视并在一定程度上影响到医师或病人对治疗方式的选择。目前, 国际上进行生存质量评估的方法很多, 针对肿瘤患者的具体方案多是参考 EORTC 的生存质量量表 QLQ-C30 制定的。QLQ-C30 量表的可靠性和有效性已经在胸部肿瘤患者中得到证实^[17-20]。但是对于接受化疗联合手术治疗患者生存质量评估的标准化问卷还没有统一标

准,本研究主要利用 QLQ-C30 量表对相关项目,对接受辅助化疗联合手术及接受单纯手术治疗患者的生存质量进行研究,观察不同治疗方法对患者术后半年内生存质量的影响。

本研究的结果显示接受新辅助化疗的患者术前和术后乏力、疼痛和呼吸困难等症状评分较接受单纯手术的患者显著降低,各项功能评分较接受单纯手术的患者显著升高,表明接受新辅助化疗的患者术前和术后的症状较接受单纯手术的患者轻,生存质量较接受单纯手术的患者高,可能原因在于新辅助化疗对肿瘤的抑制作用使得患者相应的症状有所改善。在两组患者的症状得分中,术后第1个月时患者疲乏、疼痛以及呼吸困难均较术前明显严重,可能与手术造成的损伤有关,以上症状在术后第3和第6个月时明显好转,并与术前相当;除此之外,在术后各观察时间点上患者经济困难情况均较术前为重,可能是化疗费用在不同程度上加重了患者的经济负担。在两组患者术后的功能评分中,生理、角色、情绪、认知以及社会功能得分在术后第1个月时均较术前有所提升,并在之后的时间内不断改善,这意味着患者术后的生存质量较术前明显得到提高。比较两组患者术前与术后的功能评分和症状评分可发现,虽然术后第1月的症状得分有所提高,但患者术后相应时间的功能得分并没有相应下降,这说明患者的生存质量并非全部由症状因素所决定,其可能还取决于患者心里负担的减少,以及术后家人在生活上所给予的照料以及心理上的疏导。患者术后的生存质量究竟受何种因素的影响,且这些因素的影响程度如何,影响时间多久? 这些问题要在今后更深入的研究中不断细化,并进行多因素分析才能得以探明。

总之,新辅助化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者不仅安全有效,而且还可以提高其术后半年内的生存质量,值得进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 陈建,许林.局部晚期非小细胞肺癌的外科治疗现状[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(2):183-184
Chen Jian, Xu Lin. Surgical treatment of local advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Oncol, 2009,14(2):183-184
- [2] Jan N, Balik S, Hugo GD, et al. Interfraction Displacement of Primary Tumor and Involved Lymph Nodes Relative to Anatomic Landmarks in Image Guided Radiation Therapy of Locally Advanced Lung Cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013,S0360-3016 (13): 03190-03198
- [3] Binder D, Hegenbarth K. Emerging Options for the Management of Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Clin Med Insights Oncol,2013,7(8): 221-234
- [4] Huang J, Xu X, Chen H, Yin W, et al. Feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery following neoadjuvant therapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2013,5(Suppl 3):S267-73
- [5] von Dinkelge JJ, Ball D, Silvestri GA. A review of clinical practice guidelines for lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2013,5 (Suppl 5): S607-S622
- [6] 宋伟安,王伟,尚立群.非小细胞肺癌术后辅助化疗的临床研究[J].中国肺癌杂志,2006,9(5):439-441
Song Wei-an, Wang Wei, Shang Li-qun. Clinical research of adjuvant chemotherapy of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2006,9(5):439-441
- [7] 周清华,刘伦旭,李璐,等.术前新辅助化疗加外科手术治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的随机对照临床试验[J].中国肺癌杂志,2001,8(4):251-256
Zhou Qing-hua, Liu Lun-xu, Li Lu, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with surgery in the treatment of stageⅢ non-small cell lung cancer: a randomized comparison clinical trial [J]. Chin J Lung Cancer, 2001,8(4):251-256
- [8] Fay M, Poole CM, Pratt G. Recent advances in radiotherapy for thoracic tumours [J]. J Thorac Dis, 2013,5(Suppl 5):S551-S555
- [9] Nagata Y. Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Lung Cancer [J]. Cancer Res Treat, 2013,45(3): 155-161
- [10] Fayers, P., Bottomley, A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer [J]. Eur J Cancer, 2002, 38 Suppl 4: S125-133
- [11] Rowen, D., Brazier, J., Young, T., et al. Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC qlq-c30 [J]. Value Health, 2011,14(5): 721-731
- [12] Betticher DC, Rosell R. Neoadjuvant treatment of early stage resectable nonsmall cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2004,46 (Suppl 2): S23-S32
- [13] Zhi X, Gao W, Han B, et al. VATS lobectomy facilitates the delivery of adjuvant docetaxel-carboplatin chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2013,5(5):578-584
- [14] Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An updated meta-analysis of 13 randomized control trials [J]. J Thorac Oncol, 2010,5(4):510-516
- [15] 邱晓光,俞守义.新辅助化疗对Ⅲ期非小细胞肺癌远期生存率影响的循证医学研究[J].中华实用医药杂志,2006,6(24): 56
Qiu Xiao-guang, Yu Shou-yi. Evidence based medical research of neoadjuvant chemotherapy on long-term survival rate of III stage non-small cell lung cancer [J]. Chin Prac Med, 2006, 6(24): 56
- [16] Lwin Z, Riess JW, Gandara D. The continuing role of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the targeted therapy era [J]. J Thorac Dis, 2013,5(Suppl 5):S556-S564
- [17] 卢强,李小飞,韩勇,等.不同手术方式对于气胸术后长期生活质量的前瞻性研究[J].现代生物医学进展,2012,12(7):1292-1295
Lu Qiang, Li Xiao-fei, Han Yong, et al. A prospective study of long-term quality of life after different surgical methods for pneumothorax [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012,12 (7): 1292-1295
- [18] 王涛,李小飞,韩勇.非小细胞肺癌不同肺叶切除术后对患者生活质量影响的研究[J].现代生物医学进展,2012,12(5):885-888
Wang Tao, Li Xiao-fei, Han Yong. A prospective study of long-term quality of life after different surgical methods for pneumothorax [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012,12(5):885-888
- [19] 李哲,杨三虎,黄立军,等.全肺切除术对非小细胞肺癌患者术后肺功能及生活质量影响的临床研究 [J].中国现代手术学杂志,2013,17(2):85-89
Li Zhe, Yang San-hu, Huang Li-jun, et al. A clinical study of long-term quality of the patients' life after pneumonectomy for NSCLC [J]. Chin J Mod Surg, 2013,17(2):85-89
- [20] 杨三虎,王居正,黄立军,等.两种不同镇痛方法对开胸手术患者长期生活质量影响研究 [J].现代生物医学进展,2012,12(9): 5683-5685
Yang San-hu, Wang Ju-zheng, Huang Li-jun, et al. Comparing two different analgesia methods for long-term quality of life after thoracotomy [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012,12(9):5683-5685