

紫杉醇脂质体和多西他赛用于食管鳞癌新辅助化疗的疗效和安全性比较

杨佳丽, 杨伟雄, 刘振国, 傅夏宇, 张水深, 曾博, 程超*
中山大学附属第一医院 胸外科, 广东 广州 510000

【摘要】 目的 对比紫杉醇脂质体和多西他赛用于潜在可手术切除的局部进展期食管鳞癌新辅助化疗的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析2014年9月到2019年4月中山大学附属第一医院胸外科使用紫杉醇脂质体联合铂类或多西他赛联合铂类行新辅助化疗的42例潜在可手术切除的局部进展期食管鳞癌患者的临床资料,按照用药类别分为紫杉醇脂质体组($n=28$)和多西他赛组($n=14$),观察两组在近期、远期疗效及围术期安全性方面的差异。**结果** 紫杉醇脂质体组和多西他赛组客观缓解率(objective response rate, ORR)和食管切除术完成率差异无统计学意义(分别为53.6%比50.0%、92.9%比85.7%, $P>0.05$)。手术群体中,两组R0切除率、肿瘤退缩评分、无进展生存期(progression free survival, PFS)、总体生存期(overall survival, OS)、手术时间、术中出血量及常见术后并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均未出现围术期死亡病例。**结论** 紫杉醇脂质体用于食管鳞癌新辅助化疗的疗效和安全性与多西他赛无差异,可作为食管鳞癌新辅助化疗中紫杉烷类药物的一种选择。

【关键词】 食管鳞状细胞癌; 新辅助化疗; 紫杉醇脂质体; 多西他赛

Comparison of the efficacy and safety of paclitaxel liposome and docetaxel in neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma

Yang Jiali, Yang Weixiong, Liu Zhenguo, Fu Xiayu, Zhang Shuishen, Zeng Bo, Cheng Chao*

Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of paclitaxel liposome and docetaxel in neoadjuvant chemotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** The clinical data of 42 patients with potentially resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma who received neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel liposome combined with platinum or docetaxel combined with platinum in the Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from September 2014 to April 2019 were retrospectively analyzed. The differences in short-term effect, long-term effect and perioperative safety between the two groups were observed. **Results** There was no significant difference in objective response rate (ORR) (53.6% vs 50.0%, $P>0.05$) and esophagectomy completion rate (92.9% vs 85.7%, $P>0.05$) between paclitaxel liposome group and docetaxel group. Among the patients who received surgical treatment subsequently, there was no significant difference in R0 resection rate, tumor regression score, progression free survival (PFS), overall survival (OS), operation time, intraoperative blood loss and the incidence of common postoperative complications between the two groups. There was no perioperative death in both groups. **Conclusions** There is no difference in efficacy and safety between paclitaxel liposome and docetaxel in neoadjuvant chemotherapy of esophageal squamous cell carcinoma. Paclitaxel liposome can be used as a choice of taxanes in neoadjuvant chemotherapy of esophageal squamous cell carcinoma.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Neoadjuvant chemotherapy; Paclitaxel liposome; Docetaxel

作者简介: 杨佳丽, 硕士研究生, 住院医师, E-mail: yungjiali@163.com

* 通信作者: 程超, 主任医师, 博士生导师, E-mail: drchengchao@163.com

我国食管癌高发,主要病理类型为鳞癌。尽管食管癌的早期诊疗技术不断提升,但多数患者就诊时已出现局部进展,整体预后较差^[1]。有研究报道单纯手术治疗5年生存率只有25%^[2]。新辅助化疗可增加根治性切除率,降低术后复发风险,是局部进展期食管癌的首选治疗方式之一。紫杉烷联合铂类是食管癌常用的新辅助化疗方案,传统的紫杉烷类药物如多西他赛依赖有机溶剂,难以避免相关毒副作用,紫杉醇脂质体是以磷脂为载体的新型紫杉烷制剂,具有良好的水溶性,其用于宫颈癌、乳腺癌等恶性肿瘤时副作用较少^[3,4]。然而,紫杉醇脂质体在食管癌新辅助化疗中的疗效和安全性却鲜有报道。本研究通过回顾性分析2014年9月到2019年4月中山大学附属第一医院胸外科使用紫杉醇脂质体联合铂类或多西他赛联合铂类行新辅助化疗的42例潜在可手术切除的局部进展期食管鳞癌患者的临床资料,对比紫杉醇脂质体和多西他赛用于食管鳞癌新辅助化疗的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年9月到2019年4月中山大学附属第一医院胸外科使用紫杉醇脂质体联合铂类或多西紫杉醇联合铂类行新辅助化疗的42例潜在可手术切除的局部进展期食管鳞癌患者的临床资料,其中紫杉醇脂质体组28例,多西他赛组14例。纳入标准:①治疗前经内镜下活检病理证实为食管鳞癌;②新辅助化疗前有充足的影像学检查明确其临床分期为cT_{1b-4a}N₀₋₃M₀(根据AJCC第八版食管癌分期),且肿瘤病灶潜在可手术切除;③接受了紫杉烷(紫杉醇脂质体或多西他赛)联合铂类行新辅助化疗;④新辅助化疗前未行其他抗肿瘤治疗。排除标准为:①年龄>75岁;②5年内患有除食管鳞癌外的其他癌症;③临床资料不完整。两组基线临床资料见表1,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方案

1.2.1 新辅助化疗 化疗方案为紫杉烷(紫杉醇脂质体 135~175 mg/m²或多西他赛 75 mg/m²)联合铂类药物静脉滴注,紫杉烷于化疗第1天使用,铂类于化疗第1、2天使用。每21天为1个周期,根据疗效予以2~3个周期化疗。化疗前常规给予止呕、抑酸、抗过敏药物^[5]。

1.2.2 手术 末次化疗结束4~8周后行手术治疗。手术方式如下。①Mckeown手术:经颈、胸、腹三切口进行,右侧进胸,颈部吻合,行二野淋巴结清扫,必要时行三野淋巴结清扫;②Sweet手术:经左胸单切口进行,胸内吻合,沿途行二野淋巴结清扫。

1.3 评估标准

1.3.1 临床疗效评估 根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版^[6],完全缓解(complete response, CR)被定义为所有临床可检测到的原发灶及其转移灶的完全

表1 两组患者的基线临床资料对比

临床指标	紫杉醇脂质体组	多西他赛组	统计值	P
性别[例(%)]			0.000	1.000 ^a
男	23(82.1)	12(85.7)		
女	5(17.9)	2(14.3)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.1±8.1	55.3±7.0	1.094	0.281 ^s
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.4±3.4	19.7±3.1	1.593	0.119 ^s
吸烟[例(%)]			2.355	0.125 ^s
是	15(53.6)	10(71.4)		
否	13(46.4)	4(28.6)		
饮酒[例(%)]			1.262	0.261 ^s
是	19(67.9)	7(50.0)		
否	9(32.1)	7(50.0)		
肿瘤部位[例(%)]			-	0.249 ^s
上段	5(17.9)	0(0.0)		
中段	13(46.4)	7(50.0)		
下段	10(35.7)	7(50.0)		
化疗前T分期[例(%)] ^a			-	0.226 ^a
T2	1(3.6)	2(14.3)		
T3	24(85.7)	9(64.3)		
T4a	3(10.7)	3(21.4)		
化疗前N分期[例(%)] ^a			-	0.306 ^a
N0	6(21.4)	4(28.6)		
N1	9(32.1)	1(7.1)		
N2	12(42.9)	9(64.3)		
N3	1(3.6)	0(0.0)		
化疗前临床分期[例(%)] ^a			-	0.891 ^a
II期	5(17.9)	2(14.3)		
III期	19(67.9)	9(64.3)		
IVA期	4(14.3)	3(21.4)		
伴随疾病[例(%)] ^b			0.791	0.374 ^s
有	10(35.7)	7(50.0)		
无	18(64.3)	7(50.0)		
肿瘤长度($\bar{x}\pm s$,cm)	7.1±2.9	7.0±2.2	0.041	0.968 ^s

注: BMI为体质量指数;^a根据AJCC第八版食管癌分期;^b依据Charlson伴随疾病列表;^c连续校正卡方检验;^st检验;[△]皮尔逊卡方检验;^{*}Fisher确切概率法;-无此数值

消失,部分缓解(partial response, PR)被定义为靶病灶最大径总和缩小 $\geq 30\%$,疾病进展(progressive disease, PD)被定义为靶病灶最大径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新发病灶,疾病稳定(stable disease, SD)被定义为靶病灶缩小程度未达PR而增大程度未达PD的情况。客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR及PR患者占比,疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR及SD患者占比。

1.3.2 肿瘤退缩评分 根据手术标本中肿瘤在原肿瘤床中残余比例,按照贝克尔系统(Becker system)分为4个级别^[7,8]:1a级为无肿瘤残余,1b级为残余肿瘤 $<10\%$,2级为残余 $10\% \sim 50\%$ 肿瘤,3级为残余肿瘤 $>50\%$ 。此项评估由2位高年资病理科医生独立完成。

1.4 生存随访 随访频率为术后第1~2年每3~6个月1次,第3~5年每6~12个月1次,5年之后每年1次。评估复发与否基于明确的病理学或影像学证据。总体生存期(overall survival, OS)定义为病理确诊日期至死亡日期(任何原因)或末次随访日期,无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为病理确诊日期至术后复发日期或末次随访日期或死亡日期(任何原因)。

1.5 统计分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,连续性变量符合正态分布者以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验;分类变量以例(%)表示,采用卡方检验或Fisher确切概率法;有序变量及不符合正态分布的连续性变量采用秩和检验;生存分析采

用Kaplan-Meier法。本研究中设检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗 紫杉醇脂质体组15例达到PR,10例SD,3例PD,ORR为53.6%(15/28),DCR为89.3%(25/28);多西他赛组7例达到PR,7例SD,无PD病例,ORR为50.0%(7/14),DCR为100.0%(14/14)。两组ORR($P=0.827$)、DCR($P=0.525$)差异无统计学意义。见表2。

2.2 手术 紫杉醇脂质体组和多西他赛组各有2例患者(分别占比7.1%和14.3%)因病灶进展未行手术治疗,余38例接受了食管切除术,其中紫杉醇脂质体组26例,R0切除率为88.5%(23/26);多西他赛组12例,R0切除率为100%(14/14)。两组食管切除术完成率($P=0.853$)和R0切除率($P=0.538$)差异无统计学意义。见表3。此外,紫杉醇脂质体组1例PD患者接受了食管切除术并达到R0切除,多西他赛组中2例SD患者开胸探查后发现肿瘤侵犯气管,未行食管切除术。

2.3 肿瘤退缩评分 手术患者中2例因标本遗失无法获得相关数据。接受评估的36例中,紫杉醇脂质体组共24例,1b级、2级、3级分别为3例、6例、15例。多西他赛组共12例,1b级和2级各2例,3级为8例。两组均未发现达到病理完全缓解即1a级的病例。两组间肿瘤退缩评分差异无统计学意义($P=0.906$)。见表4。

表2 两组患者的化疗疗效对比

组别	部分缓解[例(%)]	疾病稳定[例(%)]	疾病进展[例(%)]	客观缓解率(%)	疾病控制率(%)
紫杉醇脂质体组($n=28$)	15(53.6)	10(35.7)	3(10.7)	53.6	89.3
多西他赛组($n=14$)	7(50.0)	7(50.0)	0(0.0)	50.0	100.0
统计值		0.105		0.048	0.404
P		0.916 [®]		0.827 [®]	0.525 [®]

注:® 秩和检验;® 皮尔逊卡方检验;® 连续校正卡方检验

表3 两组患者食管切除术完成率和R0切除率对比

临床指标	紫杉醇脂质体组	多西他赛组	统计值	P
食管切除术[例(%)]			0.035	0.853 [®]
是	26(92.9)	12(85.7)		
否	2(7.1)	2(14.3)		
残端病理结果[例(%)] [†]			-	0.538 [®]
R0	23(88.5)	12(100.0)		
R1/R2	3(11.5)	0(0.0)		

注:® R0为肉眼及镜下均未见切缘处肿瘤残余,R1为镜下可见切缘处肿瘤残余,R2为肉眼可见切缘处肿瘤残余;® 连续校正卡方检验;® Fisher确切概率法;- 无此数值

2.4 围术期安全性 两组手术患者的围术期安全性对比见表5。紫杉醇脂质体组常见术后并发症总发生率为38.5%(10/26),其中吻合口瘘发生率为11.5%(3/26)。多西他赛组常见术后并发症总发生率为16.7%(2/12),其中吻合口瘘发生率为16.7%(2/12)。两组中各有1例患者同时出现2种术后并发症。两组间常见术后并发症发生率、手术时间、术中出血量差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均未出现围术期死亡病例(术后30d内)。

2.5 生存资料 紫杉醇脂质体组中位随访时间为38.7个月,多西他赛组中位随访时间为37.5个月。截止至随访日期,紫杉醇脂质体组有15例患者复发,多西他赛组有4例患者复发,复发患者接受了姑息化疗或放疗。紫杉醇脂质体组中位PFS为20个月(95%CI:8.3~31.8),中位OS为25.1个月(95%CI:21.94~28.20)。多西他赛组因随访至结局终点的患者不足半数,所以无法取得中位PFS和中位OS。Log-rank检验示两组OS及PFS差异均无统计学意义(分别为 $P=0.228$ 、 $P=0.234$)。见图1。

3 讨论

鉴于新辅助治疗联合手术相较于单纯手术在局部进展期食管癌中的应用优势,术前给予新辅助放疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)或新

辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)已成为这一患者群体的首选治疗方式。NCRT对比NCT的应用优势尚有争议。有meta分析显示食管鳞癌中NCRT在长期生存方面优于NCT,然而在剔除了使用较陈旧化疗药物和剂量的研究后,NCRT对比NCT在长期生存方面的差异无统计学意义^[9]。另一方面,有研究表明NCRT围术期病死率及术后并发症发生率较高^[9,10]。欧洲的OE02试验对802例可切除的食管癌患者进行了随机对照研究,显示NCT组总体生存率优于单独手术组($HR=0.84$; 95%CI 0.72~0.98; $P=0.03$),奠定了NCT在食管癌综合治疗中的重要地位,其采用的顺铂联合氟尿嘧啶(CF)方案成为标准化疗方案^[11]。20世纪90年代,随着紫杉醇、多西他赛、伊立替康等新一代化疗药物的应用,食管癌NCT方案有了新的调整。紫杉醇和多西他赛通过与微管蛋白结合,产生非自然稳定的微管引起细胞死亡,从而发挥抗肿瘤作用^[12]。目前,紫杉醇联合铂类方案在食管鳞癌新辅助化疗中得到广泛应用。日本JCOG9907研究中食管鳞癌新辅助化疗采用经典CF方案,ORR为38%,而Polee等^[13]在II期临床试验中使用紫杉醇联合顺铂方案治疗可切除的食管鳞癌,ORR得到大幅提升,达到59%。本研究中紫杉醇脂质体组和多西他赛组ORR均高于日本JCOG9907研究中CF方案术前组,与既往报道相似(紫杉醇脂质

表4 两组患者肿瘤退缩评分对比

组别	1b(<10%)		2(10%~50%)		3(>50%)		统计值	P
	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比		
紫杉醇脂质体组	3	12.5	6	25.0	15	62.5	0.118	0.906 [®]
多西他赛组	2	16.7	2	16.7	8	66.7		

注:® 贝克尔系统;® 秩和检验

表5 两组患者围术期临床指标对比

临床指标	紫杉醇脂质体组	多西他赛组	统计值	P
手术时间($\bar{x}\pm s$, min)	327.8±78.5	324.8±117.3	0.307	0.763 [§]
术中出血量(M, ml)	200	200	0.391	0.696 [®]
术后并发症[例(%)]				
总例数	10(38.5)	2(16.7)	-	0.268 [*]
吻合口瘘	3(11.5)	2(16.7)	-	0.643 [*]
乳糜胸	1(3.8)	0(0)	-	1.000 [*]
皮下气肿	4(15.4)	0(0)	-	0.287 [*]
切口疝	0(0)	1(8.3)	-	0.316 [*]
血胸	1(3.8)	0(0)	-	1.000 [*]
胸腔感染	1(3.8)	0(0)	-	1.000 [*]
气胸	1(3.8)	0(0)	-	1.000 [*]

注:§t检验;®秩和检验;*Fisher确切概率法;-无此数值

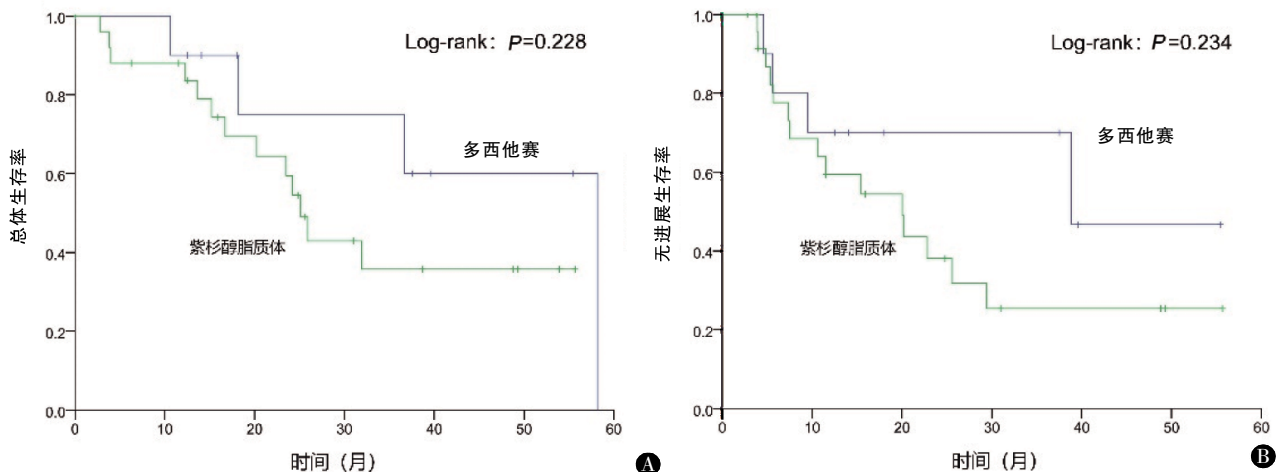


图1 两组手术患者的总体生存曲线(A)和无进展生存曲线(B)

注:紫杉醇脂质体组中位 PFS 为 20 个月(95%CI:8.3~31.8),中位 OS 为 25.1 个月(95%CI:21.94~28.20)。多西他赛组暂未获得中位 PFS 和中位 OS

体:59%;多西他赛:50.0%~66.7%),两组食管切除手术完成率亦与既往报道相似(紫杉醇脂质体:94%;多西他赛:88.1%~100.0%)^[14-17]。

多西紫杉醇是半人工合成的第二代紫杉烷,水溶性较差,需使用吐温 80 及乙醇等有机溶剂。有研究报道,有机溶剂是导致过敏反应、神经毒性等不良反应的重要原因^[18]。紫杉醇脂质体利用脂质双分子层包埋紫杉醇分子,不依赖有机溶剂,可避免诸多相关不良反应,现已广泛应用于食管癌。有研究表明紫杉醇脂质体发生体液滞留、过敏反应等不良反应比多西紫杉醇更少且程度更轻^[4]。祁玲等^[19]探究了紫杉醇脂质体联合奈达铂在晚期食管癌一线治疗中的应用情况,结果表明紫杉醇脂质体疗效良好且安全可控。然而紫杉醇脂质体在食管癌新辅助化疗中疗效及其对后续手术安全性的影响的报道较少,本次研究发现紫杉醇脂质体在食管鳞癌新辅助化疗中近期疗效、远期疗效及围术期安全性与经典紫杉烷类药物多西他赛无明显差异,可作为食管鳞癌新辅助化疗中紫杉烷类药物的一种选择。结合既往报道中紫杉醇脂质体在减少不良反应方面的优势,我们认为在合并高血压、肾功能不全、心功能不全的食管鳞癌患者化疗时,或许可优先考虑紫杉醇脂质体。鉴于临床异质性,这些结论是否具有广泛的适用性还有待进一步确认。

本研究的局限性在于这是一个单中心、小样本的回顾性队列研究,且因缺乏相关数据而未能同时对比两种药物的化疗副作用。紫杉醇脂质体

和多西紫杉醇在食管鳞癌新辅助化疗中的疗效及安全性对比有待多中心、大样本的随机对照试验研究进一步明确。

参考文献

- [1] 李云,刘超,刘琳,等. ESMTD 对早期食管癌患者并发症及复发的影响 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版)肿瘤杂志, 2019, 11(3):272-276.
- [2] MARIETTE C, PIESEN G, TRIBOULET J P. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(6):545-553.
- [3] Y L, X W, J L, et al. Combination therapy of liposomal paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36(1):54-58.
- [4] 苏薇,张晟,李春艳,等. 紫杉醇脂质体和多西紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中的应用效果及安全性 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(5):379-382.
- [5] J. VERWEIJ M C B C. Paclitaxel (Taxol™) and docetaxel (Taxotere™): Not simply two of a kind[J], 1994, 5:495-505.
- [6] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.
- [7] CHIRIEAC L R, SWISHER S G, AJANI J A, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation [J]. Cancer, 2005, 103(7):1347-1355.
- [8] 程向东,张宇. 进展期胃癌新辅助化疗疗效评价进展[J]. 消化肿瘤杂志, 2015, 7(3):123-126.
- [9] CHAN K K W, SALUJA R, DELOS SANTOS K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable

- esophageal cancer: A network meta-analysis [J]. *International Journal of Cancer*, 2018, 143(2):430-437.
- [10] ZHAO X, REN Y, HU Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0202185.
- [11] ALLUM W H, STENNING S P, BANCEWICZ J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30):5062-5067.
- [12] LAURA BOEHNKE MICHAUD V V A G H. Risks and Benefits of Taxanes in Breast and Ovarian Cancer [J]. *Drug Safety*, 2000;23 (25): 401-428.
- [13] ANDO N, KATO H, IGAKI H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 68-74.
- [14] POLEE M B, TILANUS H W, ESKENS F A, et al. Phase II study of neo-adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin given every 2 weeks for patients with a resectable squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(8):1253-1257.
- [15] 杨洪霞, 姚娟, 温红, 等. 多西他赛铂类 VS 氟尿嘧啶铂类用于局部晚期食管鳞癌新辅助化疗[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(19):1530-1533.
- [16] 洋薛, 曾富春, 骏舒, 等. 食管癌术前多西他赛新辅助化疗临床效果观察[J]. *四川医学*, 2013, 34(9):1298-1300.
- [17] 李毅. 多西他赛联合顺铂行食管癌新辅助化疗的疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2014, 7(4):57-58.
- [18] KOUDELKA S, TURÁNEK J. Liposomal paclitaxel formulations[J]. *J Control Release*, 2012, 163(3):322-334.
- [19] 祁玲, 汪麟, 莫红楠, 等. 紫杉醇脂质体联合奈达铂双周方案在晚期食管癌一线治疗中的临床探索 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(21):2509-2512.