

不能手术 III 期非小细胞肺癌同期与序贯放化疗对比研究

樊祥瑜¹ 韩北秋^{1△} 尤庆山² 方芳¹ 郭旭¹ 李丹¹

(1 哈尔滨医科大学附属四院 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨医科大学附属三院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的: 回顾性分析同期放化疗与序贯放化疗 III 期不能手术非小细胞肺癌的近期疗效、生存期及毒性反应, 以指导临床治疗。方法: 对生存资料完整的 86 例经组织学或细胞学证实的非小细胞肺癌病例进行回顾性分析, 序贯放化疗组 42 例, 同期放化疗组 44 例。同期放化疗组治疗方式为放疗期间周期性化疗, 三维适形调强放疗。治疗后不常规进行巩固化疗。随访如血液肿瘤标志物 CEA 数值动态观察增高, 则进行全身化疗 1~2 周期。序贯放化疗组先化疗 3~7 周期后放疗, 放疗方法与同期放化疗组相同。结果: 同期放化疗组肿瘤完全缓解率显著高于序贯放化疗组的 ($P < 0.05$); 中位生存期分别为 24 与 18 个月, 1、2 年生存率分别为 88%、49% 和 84%、35% ($P < 0.05$)。急性期毒副反应经对症后均恢复而未影响治疗, 两组病例中的毒副反应相似, 差别无统计学意义。结论: 同步放化疗较序贯放化疗治疗 III 期非小细胞肺癌能提高完全缓解率、中位生存时间、1、2 年生存率, 且未增加患者的毒性反应, 为 III 期非小细胞肺癌提供一种安全有效的治疗方法。

关键词 非小细胞肺癌; 放射治疗; 化学治疗; 毒副反应

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)25-4943-05

The Analysis of the Effects of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Sequential or Concurrent Chemoradiotherapy

FAN Xiang-yu¹, HAN Bei-qiu^{1△}, YOU Qing-shan², FANG Fang¹, GUO Xu¹, LI Dan¹

(1 Fourth Affiliated Hospital, Harbin Medical University HrbMedical University, Harbin, 150001, China;

2 Third Affiliated Hospital, Harbin Medical University HrbMedical University, Harbin, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To guide the clinic treatment by retrospectively analysing the response, survival, progression time and toxicity of concurrent or sequential Chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Eighty-six patients with stage III NSCLC treated with new concurrent radiochemotherapy (cRT group 44 cases) or sequential chemotherapy (sRT group 42 cases) were entered into the database for analysis. All patients used the conventional fractionated radiotherapy and three dimension comfort radiotherapy. In sRT group, patients received three to seven cycles chemotherapy firstly, then to irradiate, the method was identical with anterior two parts in cRT. **Results:** Comparison of complete response rate, median survival time (month) 1-, 2-year survival rates in cRT and sRT groups showed 70.5% (31/44) and 47.6% (20/42), 24 and 18.88%, 49% and 84%, 35% ($\chi^2 = 4.217$, $P = 0.04$). The progression (relapse or metastasis) rate was 45.5%、73.8% respectively in cRT and sRT groups. The median free progression time was 14 and 10 month. The toxicity rate was similar in cRT and sRT groups. All above figures had statistical meanings. **Conclusion:** Concurrent chemoradiotherapy seems to be better than the sequential counter-part for NSCLC in complete response rate, median survival time (month), 1-, 2-year survival rates, without increasing the toxicity in cRT group.

Key words: Non-small cell lung cancer; Radiotherapy; Chemotherapy; Toxicity

Chinese Library Classification: R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)25-4943-05

前言

非小细胞肺癌约占肺癌的 80%, 其中约近一半病人失去手术治疗机会, 采用放化综合治疗为其治疗原则。近十几年, 放化综合治疗有了很大的发展, 已经取代单纯放疗或单纯化疗单一的治疗方案, 成为不能手术的局部晚期 NSCLC 的标准治疗方案^[4]。目前, 同期化放疗被认为是提高局部晚期 NSCLC 的最佳的治疗模式, 但是同期化放疗的毒副反应也显著增加, 本研究

对 44 例同期放化疗 III 期非小细胞肺癌与 42 例采用序贯放化疗治疗方式进行比较研究, 目的是选择合适的放化疗结合方式, 使患者在耐受毒副反应同时, 提高局部疗效延长生存期。

1 材料与方法

1.1 临床资料

入组标准: 按 WHO 标准临床分期为 IIIa 或 IIIb 期, KPS ≥ 70 分可以接受放化疗, 组织学或细胞学证实, 初次治疗, 随访生存资料要完整。病例选择: 对 2002 年 1 月至 2009 年 8 月 86 例行放化综合治疗符合入组标准患者。病例分组: 44 例采用新同步放化疗, 42 例采用序贯放化疗, 两组临床特征比较均无统计学差异如表 1。

1.2 治疗方法

作者简介: 樊祥瑜 (1981-), 女, 硕士研究生, 住院医师, 主要研究方向: 恶性肿瘤综合治疗

△通讯作者: 韩北秋, 电话: 0451-85939085,

E-mail: hanbeiqiu@126.com

(收稿日期: 2012-06-18 接受日期: 2012-07-12)

1.2.1 治疗分组 同期组 放疗前先化疗一周期,化疗后无休息间隔即进行放疗,放疗 20 次调整计划时进行第二周期化疗,放疗近结束结合患者状态给予 1~2 周期化疗,放疗总剂量 DT: 60.5~70.3Gy/35~37 次(中位剂量 6640cGy)。治疗后不常规进行巩固化疗,如血液肿瘤标志物 CEA 数值动态持续增高明显怀疑进展影像学检查发现新病灶,则进行全身化疗 1~2 周期。序贯组:先化疗 3~7 周期,化疗后间隔 2~4 周放疗,放疗总剂量 DT: 6000~7030 cGy(中位剂量 6440 cGy)。

表 1 同期组与序贯组临床特征比较
Table 1 Comparison of the clinical data between cRT-CT group and sRT group

Data class	cRTgroup(44cases)	sCT(42cases)	χ^2	P
Gender			2.433	0.167
Male	33	37		
Female	11	5		
Age*				
Range	36~73	27~74		
Median number	58.5	57		
Pathology			0.120	0.942
Squamish	23	23		
Adenocarcinoma	13	11		
Other	8	8		
TNM Stage			2.266	0.195
Ⅲa	18	24		
Ⅲb	26	18		

注: * 单位为岁, 查异检验采用 χ^2 检验。
Note: *Unit is years, using χ^2 test to check the differences of the two groups.

1.2.2 放射治疗 全组采用三维适形或三维适形调强放疗, CT 定位, 靶区按照国际辐射和测定委员会的规定, 肿瘤区包括原发病灶及纵膈内转移或高度可疑转移淋巴结, 临床靶区: 肿瘤区外放癌一般 6~8 mm, 当临床诊断纵膈淋巴结受侵时同侧肺门也包括在内, 计划靶区在临床靶区基础上适当外放。同时保护肺、心脏、食管、脊髓等重要器官。结合剂量体积直方图(DVH)、等剂量线图综合评价确定治疗计划, 双肺 V20 不超过 25%~35%, 脊髓最大剂量不超过 4000cGy, 心脏 V40 不超过 40%。

1.2.3 化疗方案 两组均采用以顺铂为主的联合化疗方案, 联合药物主要包括 NP、EP、TP(DP)(紫杉醇或多西紫杉醇)。住院期间给予中药及扶正药物生物制剂辅助治疗。

1.2.4 毒副评价标准及反应处理 放疗毒副反应评价标准按 RTOG 标准分为 ~ 级, 化疗药物毒副反应评价根据 NCI-CTC(3.0 版), 对 级以上放疗血液毒性反应及放射性肺炎食管炎等给预防性对症治疗。

1.3 疗效标准

1.3.1 近期疗效 近期疗效评价采用统一的世界卫生组织(WHO)制定的疗效评价标准, 分完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD), 进展(PD), 客观有病例效包括 CR+PR 视为有效病例, 有效率%=有效病例数(CR+PR)/可评价病例数×100, 而 SD+PD 客观无效病例视为无效病例。

1.3.2 远期疗效 远期疗效评价指标采用如下指标评价: 中位

生存时间(MST)、总生存时间(MST)、1、2 年生存率、进展(复发或转移)时间。生存时间从治疗开始的第一天到死亡时间或未次随访时间计算, 以月计算。

1.3.3 治疗毒副反应评定 放疗毒副反应评价标准按 RTOG 标准分为 ~ 级, 化疗药物毒副反应评价根据 NCI-CTC(3.0 版)。

1.4 统计方法

采用 SPSS13.0 统计软件, 计数资料比较差异检验采用 χ^2 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 显著性检验用 Logrank 法。

2 结果

2.1 近期疗效

同期组肿瘤的完全缓解 (CR)31 例, 高于序贯组的 20 例, 两组完全缓解率比较有统计学差异($\chi^2=4.643$, $P<0.05$)。

2.2 不良反应

同期组与序贯组不良副反应比较: 级以上血液毒性反应分别为 4 和 2(例), 其中同期组出现一例 级反应, 两组未发生 3 级以上放射性食管炎; 级放射性肺炎分别为 7 和 3(例), 级放射性肺炎两组均各有 1 例如表 3, 毒副反应两组经统计学检验 P 值均 <0.05, 无显著性差异。经对症后均耐受而未终止治疗, 如表 4。

2.3 远期疗效(生存期及进展时间)

2.3.1 生存期与相关因素分析 入组病例单因素分层分析如表 5 影响生存期的因素是治疗模式、临床分期,选择同期治疗模式的生存期高于序贯组,而分期Ⅲa 的生存期高于组Ⅲb $P<0.05$,均有统计学意义。应用 Kaplan-Meier 生存分析检验,同期组与序贯组的中位生存时间是 24 和 18 (月),1、2 年生率分别为 88%、49%和 84%、35%($\chi^2=4.217$, $P=0.04$),有显著性差异,生存曲线如图 1。

表 2 同期与序贯组近期疗效(率)比较(%)
Table 2 Response rate of two groups(%)

Related factors	cRT group	sRT group	χ^2	P
CR	70.5	47.6	4.643	0.031
PR	27	25	2.968	0.085

表 3 毒副反应发生情况(例)
Table 3 Radiation-related toxicities of two groups(cases)

	n	Esophagitis(Classification)					Pneumonia(Classification)					Blood toxicity(Classification)				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
cCRT group	44	28	14	2	0	0	30	10	3	1	0	16	11	13	3	1
sCRT group	42	32	7	3	0	0	29	9	3	1	0	17	13	9	2	0
χ^2		1.430					0.120					0.426				
P		0.232					0.729					0.514				

表 4 放疗毒副反应发生情况检验(率)
Table 4 Radiation-related toxicities of two groups(rate)

Toxicity	cRT	sRT	χ^2	P
Esophagitis	35.6	23.8	1.430	0.232
Pneumonia	29.5	26.2	0.120	0.729
Blood toxicity	52.3	45.2	0.426	0.514

表 5 病例分层分析的生存结果
Table 5 Survival results for all patients in different classified groups

	Cases (cCRT+sCRT)	MST (Month)	1-year survival rates(%)	2-year survival rates(%)	χ^2	P
Gender					1.979	0.159
Male	33+37	21	84	36		
Female	11+5	30	87	72		
Pathology					3.244	0.197
Squamous	23+23	24	77.4	50		
Adenocarcinoma	13+11	18	73	36		
Others	8+8	18	88	31		
KPS					0.019	0.891
≥ 85	27+30	24	88	46		
<85	17+12	18	85	34		
Clinical staging					4.774	0.029
Ⅲa	18+24	25	93	51		
Ⅲb	26+18	18	81	33		
Dose (cGy)					0.051	0.822
>6550	24+15	24	92	47		
≤ 6500	20+27	19	82	38		
Treatment mode					5.543	0.019
cRT	44	24	88	49		
sRT	42	18	85	35		

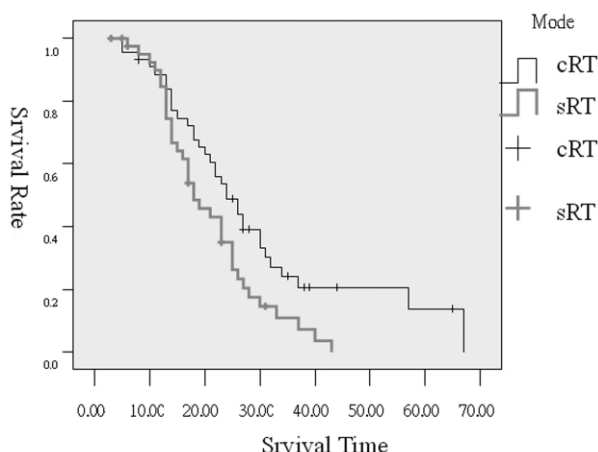


图1 同期组与序贯组生存曲线

Fig.1 Survival curve of cRT group and Srt group

3 讨论

人们对同时放化疗的接受是基于放射治疗组(RTOG9410)和日本西部肺癌(WJLCG)研究结果的发表。Furuse^[1]代表的 WJLCG 于 1999 年就报道了采用分段放疗的同期放化疗较序贯放化疗具有更好的中位生存期和 5 年生存率。

TOG9410^[2,3]结果初期虽然毒副反应的出现同期组高于序贯组,但后期肯定了同期放化疗优于序贯放化疗的临床治疗模式^[4]。来自 Fournel^[5]所做的 III 期临床试验也得出了上述结论,国内外相关文献^[6-8]均得出同期放化疗综合治疗在 III 期非手术小细胞肺癌的优势。我们的研究近期疗效结果显示,同期组肿瘤完全缓解率 CR 为 70.5%(31/44),部分缓解率 PR 为 29.5%(13/44),序贯组的肿瘤完全缓解率 CR 为 47.6%(20/42),部分缓解率 PR 为 52.4%(22/42)。两组间比较,完全缓解率 CR 差别有显著性,同期组高于序贯组,经检验 $\chi^2=4.643$ $P=0.031$,有统计学意义,在近期疗效上同期组优于序贯组,与相关文献报道相似^[9-14]。

在远期疗效方面,同期组与序贯组相比,我们的中位生存时间是 24 个月和 18 个月,1、2 年生率分别为 88%、49%和 85%、35%($\chi^2=5.543$ $P=0.019$)。同期组均高于序贯组,有统计学意义;出现复发或转移百分比分别为 47.7%、73.8% $\chi^2=6.115$, $P=0.013$,检验有统计学差异。同期组在局部复发和远处转移的疗效控制上优于序贯组。与 Zatloukal PV^[15]结论相似。

放化综合治疗毒副反应主要表现为放射性肺炎、食管炎和血液毒性即骨髓抑制。我们的结果显示同期组和序贯组比较:血液学毒性反应发生率分别为 52.3%、45.2%,发 级以上血液毒性例数分别为 4 例和 2 例,同期组出现一例 级反应;发生放射性肺炎发生率分别为 29.5%、26.2%, 级放射性肺炎两组均各有一例;发生放射性食管炎分别为 35.6%、23.8%,其中 级以上两组相同。同期组和序贯组毒副反应比较,差别无统计学意义,经对症后均恢复而未影响完全性的治疗方案。针对同期放化疗毒副反应的报道很多,其中部分相关文献^[16-18]均报道毒副反应患者都能耐受,最终完成治疗,与我们得出的结果一致。

我们的结果在临床疗效上同期组优于序贯组且毒副反应

可以耐受,分析原因:是采用三维适形调强精确放疗放疗技术,提高放疗剂量切更好的保护正常组织,同期化疗与放疗空间协作,理论上化疗降低远处转移率,同时也能提高局部放疗疗效,起到协同作用,放疗与化疗同期但不同时应用,避免毒副反应在同一时间上的叠加,患者可以耐受且放化疗都达到了最大的治疗强度,化疗药物减少了放疗中后期肿瘤细胞的加速再增殖和抵抗肿瘤细胞亚群的出现,减量化疗、周期数减少且不常规进行巩固化疗,辅助中药和生物治疗,预防性给予对症支持治疗使得治疗顺利完成。目前,对该期别非小细胞肺癌的研究热点仍有许多:包括新的靶向药物与放射治疗的联合,精确放疗技术如 IGRT 等和放疗的不同分割模式在减少放疗副反应方面的研究^[19],同期放化疗前是否一定要诱导化疗和治疗后巩固化疗是否获益的研究^[20,21]。同期放化疗提高 III 期非手术小细胞肺癌临床疗效的研究,仍需要做进一步的大量的临床研究工作。

参考文献(References)

- [1] Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage non-small cell lung cancer[J]. Clin Oncol, 1999,17:2692-2699
- [2] Curran W, Scott C, Langer C, et al. Phase comparison of sequential vs concurrent chemoradiation of pts with unresected stage non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)9410 [J]. Proc. Am Soc Clin Oncol, 2000,19:484a
- [3] Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage NSCLC: RTOG 9410[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003,22:2499a
- [4] Curran WJ Jr, Scott CB, Langer CJ, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage iii non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 [J]. Natl Cancer Inst, 2011,103 (19): 1452-1460. doi: 10.1093/jnci/djr325
- [5] Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study [J]. ClinOncol, 2005,23: 5910-5917
- [6] Sun Zhi-hua, Li Qin-fen, Li Zhen-yu, et al. Clinical analysis of concurrent chemoradiotherapy in 83 patients with locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2012,11(1): 1-5
- [7] Salama JK, Stinchcombe TE, Gu L, et al. Pulmonary toxicity in stage III non-small cell lung cancer patients treated with high-dose (74 Gy) 3-dimensional conformal thoracic radiotherapy and concurrent chemotherapy following induction chemotherapy: a secondary analysis of cancer and leukemia group B (CALGB) trial 30105 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011,81:e269-272
- [8] Lian ZX, Komaki RR, Thames HD, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy

- [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010,76:775-781
- [9] Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase locally advanced multimodality protocol[J]. Clin Oncol, 2005,23(25):5883-5891
- [10] Rusu P, Ciuleanu TE, Cerna D, et al. Concurrent chemoradiotherapy with vinorelbine and a platinum compound followed by consolidation chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: preliminary results of a phase II study[J]. BUON, 2007,12(1):31-39
- [11] Senan S, Cardenal F, Vansteenkiste J, et al. A randomized phase II study comparing induction or consolidation chemotherapy with cisplatin-docetaxel, plus radical concurrent chemoradiotherapy with cisplatin-docetaxel, in patients with unresectable locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2011,22(3):553-558
- [12] Kim YS, Choi EK, Lee JS, et al. Consolidation chemotherapy with monthly paclitaxel and cisplatin (PC) or observation after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Randomized phase II study [J]. Thorac Oncol, 2007,2(8):449-450
- [13] Van Meerbeeck JP, Felipe C, Johan V, et al. Mature results of PulmonArt: Involved-field 3D radiotherapy (RT) and docetaxel/cisplatin chemotherapy (CT) in a randomized phase 2 study comparing concurrent CT-RT followed by consolidation CT, with induction CT followed by concurrent CT-RT in patients (pts) with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): B5-06[J]. Thorac Oncol, 2007,2(8):349-350
- [14] Niho S, Kubota K, Nihei K, et al. Dose-Escalation Study of Thoracic Radiotherapy in Combination With Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Pemetrexed Consolidation Therapy in Japanese Patients With Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2012 May 24
- [15] Zatloukal PV, Zemanova M, Havel L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study [J]. Lung Cancer, 2004,46:87-98
- [16] 韩淑红, 张小涛, 吴雪松, 等. 多西他赛加顺铂诱导化疗联合同步放疗局部晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志. 2012,21(1):16-19
- Han Shu-hong, Zhang Xiao-tao, Wu Xue-song, et al. Outcome of docetaxel and cisplatin induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin Oncology, 2012,21(1):16-19
- [17] Karen Kelly, Kari Chansky, Laurie E, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023[J]. Clin Oncol, 2008,26(15):2450-2456
- [18] Liang HY, Zhou H, Li XL, et al. Chemo-radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer: concurrent or sequential? It's no longer the question: a systematic review[J]. Int J Cancer, 2010,127(3):718-728
- [19] Amini A, Lin SH, Wei C, et al. Accelerated hypofractionated radiation therapy compared to conventionally fractionated radiation therapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer [J]. Radiat Oncol, 2012,7:33
- [20] Karen Kelly, Kari Chansky, Laurie E, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023[J]. Clin Oncol, 2008,26(15):2450-2456
- [21] Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology[J]. Clin Oncol, 2008,26(35):5755-5760