

不同剂量调强放疗联合同步化疗对局部晚期肺癌患者生存期和毒副反应的影响

江承川¹, 李茉莉², 刘莎¹, 朱中山¹, 李小兵¹

1. 湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)肿瘤科, 湖南 长沙 410007; 2. 郴州市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 湖南 郴州 423000

【摘要】目的:探讨不同剂量调强放疗联合同步化疗对局部晚期肺癌患者生存期和毒副反应的影响。**方法:**选取96例确诊为局部晚期肺癌患者为研究对象,随机分为对照组($n=48$)和观察组($n=48$)。对照组采用62 Gy调强放疗联合PC同步化疗,观察组调整放疗剂量为50 Gy。记录患者临床一般资料。K-M分析绘制生存曲线,Log Rank χ^2 检验比较生存率,记录两组患者治疗1个月后毒副反应发生情况。**结果:**观察组和对照组患者缓解率无显著差异(75.00% vs 79.17%, $P>0.05$);观察组患者总生存率和无进展生存率均高于对照组($P<0.05$),中位生存时间显著长于对照组($P<0.05$)。观察组骨髓抑制和放射性肺炎等放疗毒副反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论:**通过降低调强放疗剂量能够减轻患者毒副反应,提高患者生存期,联合同步化疗能够发挥良好的临床缓解效应。

【关键词】局部晚期肺癌;调强放射治疗;药物治疗;生存期;毒副反应

【中图分类号】R816.41

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)11-1345-04

Effects of different doses of intensity-modulated radiotherapy combined with concurrent chemotherapy on survival and toxicity in patients with locally advanced lung cancer

JIANG Chengchuan¹, LI Moli², LIU Sha¹, ZHU Zhongshan¹, LI Xiaobing¹

1. Department of Oncology, Hunan Brain Hospital (the Second People's Hospital of Hunan Province), Changsha 410007, China;
2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chenzhou No.1 People's Hospital, Chenzhou 423000, China

Abstract: Objective To explore the effects of different doses of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) combined with concurrent chemotherapy on survival and toxicity in patients with locally advanced lung cancer. **Methods** A total of 96 patients with locally advanced lung cancer were randomly divided into control group ($n=48$) and observation group ($n=48$). The control group was treated with IMRT (62 Gy) and concurrent PC chemotherapy, while the IMRT dose in observation group was 50 Gy. The general clinical data of patients were recorded. The survival curves were drawn using K-M analysis, and the survival rates were compared using Log Rank χ^2 test. The incidence of radiation-induced toxicity in 1 month after treatment was recorded. **Results** The remission rate in observation group was 75.00%, close to 79.17% in control group ($P>0.05$). The overall survival rate and progression-free survival rate in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the median survival time was significantly longer than that in control group ($P<0.05$). The incidences of radiation-induced toxicity such as bone marrow suppression and radiation pneumonitis in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Reducing IMRT dose can relieve radiation-induced toxicity and prolong survival in patients. IMRT combined with concurrent chemotherapy can cause favorable clinical remission.

Keywords: locally advanced lung cancer; intensity-modulated radiotherapy; medication; survival time; toxic and side effect

前言

【收稿日期】2022-05-17

【基金项目】湖南省卫生健康委科研计划(B2019048)

【作者简介】江承川,副主任医师,研究方向:肺癌的治疗,E-mail: bxx69005@163.com

【通信作者】李茉莉,E-mail: zj8006@aliyun.com

局部晚期肺癌是指肿瘤未出现其他远处脏器转移,但在局部区域已是晚期,肿瘤直径大,已出现区域淋巴结转移,并对周围的器官出现侵犯的现象,大部分患者已经不适合根治性手术治疗^[1-2]。局部晚期肺癌一般指III期肺癌,是疾病状态变化的关键窗口时期,这个阶段患者生存时间差异比较大,部分患者经积极治疗甚至可能达到临床治愈^[3-4]。非小细胞肺

癌(NSCLC)是最高发的肺部恶性肿瘤,早期常因无明显症状而错过最佳治疗时间。对于局部晚期且不可手术切除的NSCLC患者,经放化疗可获得长期生存,放化疗的有效性已得到充分的临床认可^[5-6]。研究表明调强放疗的放射量过低无法实现抑制肿瘤生长恶化的目的,但剂量过高又容易波及周围正常组织器官,对患者造成额外损害^[7-8],目前临床对放疗剂量的争议仍在持续。本研究拟通过探讨不同剂量调强放疗联合同步化疗对局部晚期肺癌患者的缓解情况,通过观察肿瘤缓解率、生存期和毒副反应,期待找到更适合晚期局部肺癌的调强放疗剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年4月到2021年4月在湖南省第二人民医院确诊为局部晚期肺癌的96例患者为研究对象,随机分为对照组($n=48$)和观察组($n=48$)。纳入标准:①符合NSCLC诊断标准^[9],病理检查确诊为局部晚期NSCLC;②依据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)标准^[10],临床分期为III期;③预期生存时间超过3个月;④临床资料完整。排除标准:①合并肝、肾等重要器官功能严重不足;②曾接受放化疗的患者;③精神状态不佳或认知不足;④不愿配合者。

1.2 治疗方法

采用CT进行强化定位扫描,层厚3 mm,勾画大体肿瘤靶区、计划肿瘤靶区、临床肿瘤靶区。大体肿瘤靶区为NSCLC原发病灶,计划肿瘤靶区为NSCLC原发病灶向前后外扩5 mm,临床靶区包括大体肿瘤靶区、转移淋巴结和淋巴引流区。勾画邻近肺脏和危及器官。常规分割处理,5次/周。对照组放疗剂量62 Gy,观察组放疗剂量50 Gy,两组均连续放疗治疗4周。

两组患者采用相同PC化疗方案:化疗前肌注1 000 mg维生素B12并口服400 mg叶酸,持续治疗1周,1周后首次静滴培美曲塞(500 mg/m^2),静滴结束半小时后给予顺铂(75 mg/m^2),连续治疗3周。

1.3 疗效标准

所有患者化疗结束1个月后复查胸部CT,依据实体肿瘤疗效评价标准RECIST 1.1版相关规定^[11],评估患者近期疗效。完全缓解(CR):肿瘤完全消失并维持4周以上;部分缓解(PR):肿瘤缩小50%并维持4周以上;疾病稳定(SD):肿瘤体积缩小不足25%或增大少于25%,无新病灶出现;疾病进展(PD):病灶增大超过25%或出现新肿瘤。缓解率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 随访

自治疗之日起开始经门诊复查或电话随访,随访截止时间2022年4月,共计随访12~36个月,记录每位患者中位随访时间、总生存率、1年无病生存率和中位生存期,中位生存期即当累积生存率为0.5时所对应的生存时间。

1.5 毒副反应

记录两组患者治疗期间包括胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能异常、黏膜炎、白细胞计数下降和放射性肺炎等在放的放化疗毒副反应发生情况。

根据国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统-通用不良反应术语标准(CTCAE)^[12]对两组患者化疗毒副反应严重程度进行评估,分为1~5级。1级为轻微不良反应,通常无症状,无需干预治疗;2级为中等程度不良反应,有相应临床症状,需要进行药物等干预,但是不损害日常生活与活动;3级为较严重不良反应,临床症状复杂,需要进行手术或住院治疗等积极干预手段,干预不及时可能造成不良后果;4级为具有潜在生命安全威胁的不良反应,这类反应往往可致残,甚至导致器官损害或器官功能丧失;5级不良反应为死亡。

按照美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)^[13]毒性评判标准对两组患者放疗毒副反应严重程度进行评价,分为0~4级。0级为黏膜无变化,无骨髓抑制和放射性肺炎;1级为口腔黏膜充血水肿,伴轻微疼痛,轻度骨髓抑制,轻度干咳或劳累后呼吸不畅;2级为口腔黏膜可见点状溃疡,中度骨髓抑制,持续性咳嗽需使用镇咳剂,轻微活动即出现呼吸困难;3级为口腔黏膜可见片状溃疡,疼痛加重,骨髓抑制加重,镇咳剂无法缓解剧烈咳嗽,出现急性肺炎症状和放射影像学改变,需间断吸氧或激素治疗;4级为口腔黏膜大面积溃疡,剧痛程度致难以进食,患者伴随严重骨髓抑制,呼吸困难,需要持续吸氧。

1.6 统计学分析

采用SPSS 21.0软件对所得数据进行分析,满足正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验,否则采用中位数(四分位数间距)进行统计描述,采用非参数检验进行组间比较。计数资料均以率表示,分类资料之间比较采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier(K-M)分析绘制生存曲线,Log Rank χ^2 检验比较生存率。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者性别、年龄、肿瘤直径、临床分期和淋巴转移等临床资料无显著差异($P>0.05$,表1),具有可比性。

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups

类别	对照组(n=48)	观察组(n=48)	t/χ ² 值	P值
性别(男/女)	30/18	29/19	0.044	0.834
年龄/岁	50.86±5.72	49.33±5.57	1.328	0.187
肿瘤直径/cm	4.95±0.73	5.01±0.79	0.386	0.700
临床分期/例			0.375	0.540
IIIA	26	23		
IIIB	22	25		
淋巴转移/例			0.194	0.660
有	14	16		
无	34	32		

2.2 两组患者近期疗效比较

观察组和对照组患者缓解率分别为 75.00% 和 79.17%, 两组比较差异无统计学差异($P>0.05$, 表 2)。

2.3 两组患者生存率分析

随访结束时, 对照组失访 3 例, 观察组失访 1 例, 总失访例数 4 例, 随访率 95.83%, 总样本量 92 例。随访时间 12~36 个月, 对照组中位随访时间 19.1 个月,

表 2 两组患者近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term curative effect

between two groups					
组别	CP	PR	SD	PD	缓解率/%
对照组	9	29	7	3	79.17(38/48)
观察组	8	28	8	4	75.00(36/48)
χ ² 值	0.236				
P值	0.627				

观察组中位随访时间 19.7 个月。对照组患者总生存率为 33.33%, 无进展生存率为 2.08%; 观察组患者总生存率为 50.00%, 无进展生存率为 10.42%。观察组患者总生存率和无进展生存率均高于对照组($P<0.05$), 中位生存时间(月)显著长于对照组(27.50 vs 22.80, $P<0.05$)。

2.4 两组患者放疗毒副反应比较

治疗期间, 未出现严重呼吸困难的病例, 因此 RTOG 4 级病例数为 0。观察组骨髓抑制和放射性肺炎等放疗毒副反应发生率显著低于对照组($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者放疗毒副反应比较

Table 3 Comparison of the incidence of radiation-induced toxicity between two groups

组别	黏膜炎			骨髓抑制			放射性肺炎		
	0~1 级	2~3 级	总比例	0~1 级	2~3 级	总比例	0~1 级	2~3 级	总比例
观察组	28	8	36(75.00%)	26	7	33(68.75%)	28	7	35(72.92%)
对照组	33	9	42(87.50%)	25	19	44(91.67%)	26	19	45(93.75%)
χ ² 值	0.007			4.070			4.432		
P值	0.933			0.044			0.035		

3 讨论

肺癌发病率及死亡率已位居所有癌症的首位, 约 85% 肺癌患者被诊断为 NSCLC, 其起病隐匿, 生长速度缓慢, 恶化程度较低, 因早期症状不显著常导致患者对其重视程度不高, 确诊时已由早期阶段发展为中晚期, 患者错过了手术根治的最佳时机。国内外对于局部晚期 NSCLC 的治疗以同步放化疗方式为主, 局部复发是这种治疗方式的主要弊端之一^[14-15]。研究显示通过提高放疗剂量能够更大程度抑制肿瘤生长, 但放疗的无差别性也使得正常组织遭受更大放射剂量, 导致正常组织功能受损, 因此盲目地增加放疗剂量对提高患者生存时间并无太大临床意义^[16]。既往研究显示, 不同身体状况的患者所能耐

受的放射剂量不同^[17]。调强放射治疗一方面可以按照不同患者的不同临床需求调整照射野各点射线输出剂量, 另一方面能够保持照射野形状与靶区形状一致, 减少对周边器官的辐射, 避免不良毒副作用^[18-19]。虽然只有足够剂量的放射量才能达到抗癌目的, 但放射线在到达肿瘤的过程中不可避免地照射到病灶附近的组织和器官, 导致机体受损。并且放疗剂量越大对机体的损害程度越严重。因此, 寻求能够平衡有效抗癌效果和减少机体损伤的放疗剂量是临床不断探索的问题。

两组患者治疗后, 观察组缓解率为 75.00%, 稍低于对照组患者的 79.41%, 但差异无显著性, 提示较高剂量调强放疗联合同步化疗更有利于获得良好的肿瘤缓解率, 延缓疾病进展。既往研究显示放疗联合

同步化疗在抑制肿瘤的同时增加了患者胃肠道反应、放射性肺炎等毒副作用的发生率,给患者的生活质量造成影响^[20],本研究结果基本与之相同。一般来说,调强放疗剂量过低难以实现抗肿瘤治疗目的,患者易复发,而放疗剂量过高则容易危及病灶靶区周围的正常组织与器官,增加放射毒副反应发生率。由于两组放疗剂量不同,显示出低放疗剂量的观察组毒副作用发生率低于高放疗剂量组,究其原因有二:一是因为样本容量有限,结果的偶然误差较大;二是因为观察组患者放疗毒副反应发生率较低,治疗过程较对照组更顺利,患者经治疗后的身体状况更理想,对治疗有更佳的耐受性。

本研究结果显示观察组患者总生存率、无进展生存率均高于对照组,中位生存时间明显长于对照组,说明相对较低剂量放射量的治疗方案更有利于患者生存期的提高,这可能是因为较低剂量调强放疗联合同步化疗的方案所引起的毒副作用较少的缘故,其中骨髓抑制和放射性肺炎风险降低可能是提高患者生存质量的重要原因。

综上所述,不同剂量调强放疗联合同步化疗方案用于治疗局部晚期肺癌患者各有优势,高剂量调强放疗联合同步化疗的临床缓解率较高,但患者生存期和无病生存期均较短,毒副反应发生率较高。低剂量调强放疗联合同步化疗虽然相比高剂量调强放疗肿瘤缓解率较低,但患者生存期较长,毒副反应发生率较低。因此临床应综合判断患者疾病进展和自身耐受情况,针对不同患者选择不同的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Chafit JE, Rimner A, Weder W, et al. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 547-557.
- [2] Zhou Q, Chen M, Wu G, et al. GEMSTONE-301: a phase III clinical trial of CS1001 as consolidation therapy in patients with locally advanced/unresectable (stage III) non-small cell lung cancer (NSCLC) who did not have disease progression after prior concurrent/sequential chemoradiotherapy[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5): 2008-2015.
- [3] 孙小兵, 柏会明, 仇红艳, 等. 调强放疗联合TP方案化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效及预后影响因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(24): 4337-4340.
Sun XB, Bai HM, Chou HY, et al. Efficacy and related influencing factors of retrograde intensity-modulated radiotherapy combined with TP for local advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2021, 29(24): 4337-4340.
- [4] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [5] Shi Y, Hu X, Zhang S, et al. Efficacy, safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b, multicentre, single-arm, open-label study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 829-839.
- [6] Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764-774.
- [7] Doi H, Tamari K, Masai N, et al. Intensity-modulated radiation therapy administered to a previously irradiated spine is effective and well-tolerated[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(2): 229-239.
- [8] Haslett K, Bayman N, Franks K, et al. Isotoxic intensity modulated radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer: a feasibility study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(5): 1341-1348.
- [9] Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464-1472.
- [10] 权继传, 解亦斌, 田艳涛. 国际抗癌联盟胃癌TNM分期系统第七版解读[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2014, 2(1): 72-74.
Quan JC, Xie YB, Tian YT. Interpretation of the 7th edition of the TNM staging system for gastric cancer of the International Union against cancer[J]. *Chinese Journal of Diagnostics*, 2014, 2(1): 72-74.
- [11] Eisenhauer EA, 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.
- [12] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(9): 865-890.
She MJ. Progress of clinical research on the treatment of malignant tumors with carrelizumab[J]. *Oncology Progress*, 2020, 18(9): 865-890.
- [13] 崔念基, 卢泰祥, 邓小武. 实用临床放射肿瘤学[M]. 广州: 中山大学出版社, 2005: 134-137.
Cui NJ, Lu TX, Deng XW. Practical clinical radiation oncology[M]. Guangzhou: Sun Yat-sen University Press, 2005: 134-137.
- [14] Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, et al. Treatment of non-small cell lung cancer with EGFR-mutations[J]. *J UOEH*, 2019, 41(2): 153-163.
- [15] Serzan MT, Farid S, Liu SV. Drugs in development for small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 6298-6307.
- [16] 申东星, 刘志坤, 李振生, 等. 非小细胞肺癌脑转移患者全脑放疗不同剂量预后分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2022, 31(4): 340-346.
Shen DX, Liu ZK, Li ZS, et al. Prognostic analysis of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with different doses of whole brain radiotherapy[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2022, 31(4): 340-346.
- [17] 周辉, 李安弘, 吴明勇, 等. 不同剂量调强放疗联合同期铂类化疗对食管癌患者治疗效果及预后的影响[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(6): 186-189.
Zhou H, Li AH, Wu MY, et al. Research on the impact of different doses of intensity modulated radiation therapy combined with concurrent platinum chemotherapy on the therapeutic efficacy and prognosis of patients with esophageal cancer[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2021, 11(6): 186-189.
- [18] 黄雄, 蔡传书. 非小细胞肺癌调强放疗后急性放射性肺炎发生与剂量体积直方图参数之间的关系[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2014, 40(4): 892-894.
Huang X, Cai CS. Relationship between acute radiation pneumonitis after intensity modulated radiation therapy in patients with non-small cell lung cancer and parameters of dose-volume histogram[J]. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2014, 40(4): 892-894.
- [19] 刘金城, 沈永奇, 梁勤斯, 等. 不同分割剂量同步推量调强放疗治疗肺癌脑转移瘤的安全性分析[J]. *中国医学物理学杂志*, 2021, 38(4): 422-425.
Liu JE, Shen YQ, Liang XS, et al. Safety analysis of simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy with different fractional doses in lung cancer brain metastases[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2021, 38(4): 422-425.
- [20] 周文文, 张富利, 杨雁鸿, 等. 奥沙利铂和吉西他滨化疗联合同步推量调强放疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果及对近期预后的影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(5): 50-55.
Zhou WW, Zhang FL, Yang YH, et al. Effectiveness of oxaliplatin and gemcitabine chemotherapy combined with SIB-IMRT in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer and its effect on short-term prognosis[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mistherapy*, 2021, 34(5): 50-55.

(编辑:黄开颜)