

肺癌序贯疗法与同步疗法研究进展

孙 俊

扬州大学附属苏北人民医院 扬州洪泉医院 江苏扬州 225200

〔摘 要〕随着医学技术的进步,肺癌治疗方式逐步多元化,放疗、化疗逐渐成为其主要治疗方式。临床研究发现,单纯采用某一治疗方式,患者病情控制不够理想,5 年生存率较低,且肿瘤易出现复发及转移。同时采用化疗及放疗方式,非小细胞肺癌(NSCLC)组织对放化疗变得尤为敏感,临床治疗效果比单一治疗方式好。近期临床研究发现,对部分 NSCLC 晚期患者行综合疗法临床效果显著。

〔关键词〕肺癌;放射疗法;药物疗法

〔中图分类号〕R734.2 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165(2020)05-203-02

肺癌是全球癌症相关死亡主要原因之一,可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(约 85%)^[1]。早期发现时,手术切除预后良好,小的局部 I 期肿瘤 5 年生存率达 70%,但 75% 的患者诊断时已处于晚期(III 期/IV 期),生存率很低,确诊为远处转移性的 IV 期肺癌患者的 1 年生存率仅为 15%~19%^[2]。为提高晚期肺癌患者的生存率,临床多采用放化疗综合治疗,但有效性及安全性尚未确定。最新研究表明,综合治疗是晚期 NSCLC 最有效的治疗模式,其临床疗效显著提高,可有效控制病情,提高生活质量。目前放疗和化疗存在两种联合模式,即序贯疗法与同步疗法。

1 疗法介绍

1.1 序贯疗法

普通做法为将放疗放在化疗周期全部结束后进行,如化疗 6 个疗程结束后,再进行放疗。亦有将放疗安排在 6 个化疗疗程中的任意两次化疗间歇期进行,如在完成 2 个周期化疗后开始放疗,放疗方案结束后继续给予化疗,也称为交替治疗。有文献^[3]先采用 GP 方案[吉西他滨(GEM)1250mg/m²,第 1 天;顺铂(DDP)80mg/m²,第 2 天]化疗,先化疗 2 周期后行放疗,放疗结束后再行 2 周期或更多周期化疗。化疗期间积极补液、利尿、保肝。放疗方案:在 2 个化疗周期后,放疗总剂量达到 60Gy。放疗过程中应注意:若肺癌病灶在肺上叶,则放疗区域应集中于气管隆凸下方 5~6cm 处;在行放疗时应尽量避免涉及脊髓,即脊髓受到照射总量应低于每 10cm45Gy;若肺癌出现淋巴转移,放疗视野应包括锁骨,未出现淋巴转移则不包括锁骨照射。

朱勇^[4]报道 31 例 III 期非小细胞肺癌首先接受 NP 方案化疗,即:去甲长春花碱 25mg/m²,顺铂 25mg/m²,21 天为 1 个周期,至少 3 个周期化疗后又随机分为常规放疗组(A 组)及常规放疗加分次立体定向放疗组(B 组)。结果:化疗总有效率 45.1%,化疗加放疗总有效率 67.7%。A 和 B 组有效率分别为 50.0%(8/16)和 86.6%(13/15)(P<0.05);1 年生存率分别为 56.2%(9/16)和 66.6%(10/15),中位生存期(MST)为 13.2 个月和 16 个月,中位疾病进展时间(TTP)为 7.1 个月和 8.3 个月。NP 方案序贯放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效明显,耐受性好。非小细胞肺癌确诊时 40%~50% 为 III 期,30% 为 IV 期且失去手术机会。因此,放、化疗联合也就成为局部晚期非小细胞肺癌治疗研究的热点。化疗后序贯放疗使总有效率提高,尤其是联合立体定向行放疗使得化疗后达 PR 的病例,有机会获得 CR,从而提高了局部控制率,且使患者的生存时间延长,化疗后序贯放疗较单纯化疗疗效好,且患者能耐受其不良反应。

1.2 同步疗法

同步放化疗指的是同时接受化疗及放射线治疗,用小剂量化疗加强放射线治疗的效果。同步放化疗是每天接受短暂照射以累积高剂量放射线达到治疗效果,视照射单次剂量决定疗程,一般约为 4~8 周。如孟玲楠^[5]采用放疗前 1 周开始化疗,多西他赛

40mg/m²,第 1、8 天给药;顺铂 20mg/m²,第 1~4 天给药,每 21d 重复 1 次,共 2~3 个周期;常规放疗每日 1 次,200cGy,每周 5d,剂量 6000~7000cGy。治疗同时密切监测患者心、肝、肾等重要内脏器官机能。

2 同步放化疗与序贯放化疗对比

多项试验已经证明放化疗综合治疗较单纯放疗可明显提高 LA-NSCLC 的生存率。以放疗和化疗组成的综合治疗有交替、序贯、同时疗法 3 种。然而,目前 LA-NSCLC 的最佳综合治疗模式仍有争议。倾向于同步放化疗者认为化疗和放疗的联合应用主要是因为两者单独应用治疗非小细胞肺癌疗效都很差,单纯放疗无法控制远处转移,单纯化疗控制不了局部大体肿瘤,通过两种治疗效应的同时直接叠加,以增加局部控制率,同时控制了可能已有的微小转移灶。坚持序贯放化疗者认为序贯化疗可缩小肿瘤降低放疗的照射体积,使放化疗同时应用的毒性反应能很好的控制,提高了患者的耐受性,增强了全身及局部的抗肿瘤效应。然而,序贯化疗主要缺点在于治疗时间延长,增加了治疗期间和治疗后肿瘤复发的可能性,放疗前化疗可能会增加肿瘤细胞产生多药耐药性及耐药肿瘤细胞的集结,从而导致远处转移。理论上而言同步放化疗的疗效可能优于序贯放化疗,但其所致的急性放射性食管炎、放射性肺炎及较严重骨髓抑制更常见,患者依从性较差。因此,一般情况欠佳、基础肺病较重的患者不适于同步放化疗,序贯放化疗不失为一种提高疗效、避免严重不良反应的合理治疗方法^[6]。

饶景杰等^[7]证实,在提高 LA-NSCLC 的生存率上,同步放化疗优于序贯放化疗(3 年的绝对生存率提高了 5.7%,5 年绝对生存率提高了 4.5%)。陈育标等^[8]对 85 例 LA-NSCLC 患者进行回顾性分析,再次证明同步放化疗在疗效方面优于序贯治疗,但同时带来治疗后并发症的增加。NSCLC 协作小组进行的一项包含了 6 个临床试验 1205 例病人资料的荟萃分析指出:同步放化疗与序贯放化疗相比,其死亡率明显减低 16%,提高了生存率,主要是因为有更好的局部控制效果,但其并发 3 级甚至 3 级以上短期性食管炎的比例增加 6 倍,分别为 18%(同步放化疗组)和 3%(序贯放化疗组),故建议选择合并症相对少的病人进行^[9]。美国的 RTOG 9410 临床试验的研究入组了 610 例无法切除的 II 期(2%)或 III 期(98%) NSCLC 病人,随机分为三组:序贯化放疗(组 1,顺铂 100mg/m² d1、29+ 长春新碱 5mg/m² QW * 5+ 胸部放疗 63Gy/34 次/7 周 d50 开始)、同步化放疗(组 2,化疗同组 1,放疗 63Gy/34 次/7 周 d1 开始)、同步化疗结合超分割放疗(组 3,顺铂 50mg/m² d1、8、29、36+Vp-16 50mg bid 口服 Q1、2、5、6 * 10W+ 放疗 69.6Gy/58 次/6 周 d1 开始)。经过中位 11 年的随访,结果显示:同步化放疗的中位生存期为 17.0 个月,5 年生存率为 16%;序贯化放疗的中位生存期为 14.6 个月,5 年生存率为 10%。相比于序贯化放疗,同步化放疗的生存有统计学差异(p=0.046)。该研究证实同步放化疗治疗 III 期 NSCLC 的疗效优

于序贯放疗^[10]。Xu B^[11] 报告了一项对 80 例 III 期非小细胞肺癌患者进行同步化放疗及序贯化放疗的疗效观察, 将 80 例患者随机分为序贯组 36 例和同步组 44 例, 序贯组采用 EP 方案化疗 4 个周期后休息 2 周开始放射治疗; 同步组采用 EP 方案化疗 4 个周期, 并于第 1 周期化疗第 1 天开始放疗。两组放射治疗均采用 6MVX 直线加速器常规分割治疗, 放射治疗总量 DT60-70Gy, 6-7 周完成。结果显示: 同步组 CR8 例, PR30 例, 有效率 (CR+PR) 86.4%; 序贯组 CR5 例, PR16 例, 有效率 (CR+PR) 58.3%, 两组有效率差异有显著性 ($P<0.05$)。同步组 1、2、3 年生存率分别为 65.9%、45.5%、29.5%, 序贯组 1、2、3 年生存率分别为 38.9%、25.0%、13.9%。中位生存期同步组和序贯组分别为 18.5 个月和 12.5 个月。2 组间中位生存期及 1、2、3 年生存率差异有显著性 ($P<0.05$)。同步组的恶心、呕吐发生率及放射性食管炎的发生率高于序贯组, 差异有显著性 ($P<0.05$), 同步组白细胞下降及放射性肺炎的发生率亦较序贯组为高, 但差异无显著性 ($P>0.05$)。证实同步放疗较序贯放疗提高了 III 期非小细胞肺癌患者生存率和中位生存期, 但同时也增加了严重放射性食管炎的发生风险。

总之, 放疗的序贯疗法与同时疗法是治疗 LA-NSCLC 的常用方法, 随着肺癌生物学的认识及放疗技术的提高, 肿瘤的照射会更加精确, 对正常组织损伤会随之降低, 肿瘤的局部控制也会进一步增加, 但对不同临床分期、不同化疗药物方案和不良反应的防治还需进一步研究, 探讨 LA-NSCLC 的最佳治疗方案, 使其治疗取得最佳疗效。

3 预后与并发症相关影响因素

与肺癌治疗预后密切相关的因素很多, 主要有肺癌病理生理学因素、患者个体因素、治疗方案因素 3 个方面。NSCLC 原发病灶大小对接受治疗的肺癌患者预后产生直接影响, 这一结论已得到多方证实。在国际肺癌治疗研究中, Curran 等^[12] 对 166 例接受 I-III 期 NSCLC 放疗的患者进行相关研究, 放射性剂量值中位数为 64.8Gy, 得出结论为肺癌预后影响因素中包含肺癌大小。尚华等^[13] 将 71 例 H 期 NSCLC 患者进行分类研究, 分类标准是肺癌大小 $\geq 85 \text{ cm}^3$, 采用放疗方式, 剂量范围 60-77 Gy, 研究结果显示, 肺癌体积大, 则生存期短。

影响 NSCLC 患者放疗后预后的另一重要因素为近期疗效。许家彬等^[14] 对 52 例放疗同时进行的 NSCLC 患者分析得知, 所有纳入研究范围的研究对象 1.2 年生存率分别达到 42%、17%, 最终治疗方案成功病例数达到 43 例, 成功率为 84.3%, 其中出现缓解病例的生存率与症状稳定和恶化患者相比, 生存率远超过后者, 中位生存期分别为 23.9 个月、8.4 个月。姜勇等^[15] 研究发现, 在 527 例 III 期 NSCLC 患者中, 肿瘤病情得到有效控制的病例其 3 年生存率达到 22%, 远高于未得到有效治疗患者的 3 年生存率 (11%)。

化疗最主要不良反应体现在消化系统反应与骨髓抑制, 序贯疗法与同步疗法治疗均可出现白细胞下降, 主要以 I-II 度为主, 少见 III-IV 度, 经注射用重组人粒细胞刺激因子治疗后均可恢复; 消化道反应发生率较高, 主要表现为恶心、呕吐、厌食等, 主要为 I-II 度, 此外还有放射性胃炎及肺损伤等。局部晚期 NSCLC 在进行放疗后, 往往伴随放射性肺炎等并发症, 且随治疗疗程继续进行而加剧, 患者存活率逐渐下降。

4 结语

通过对国内外医学专家的相关研究进行对比, 发现对肺癌患者进行放疗或是放疗化疗同时进行, 易产生放射性肺炎等严重并发症, 严重时可能会大大缩短患者生存期, 因此在制定治疗计划时需要认真考虑个体差异放射剂量等因素。在治疗 III 期 NSCLC 过程中, 放疗应综合运用, 在重视治疗疗效的同时, 时刻注意防范严重并发症的发生, 防止出现放射性肺炎等严重影响患者预后的并发症, 真正做到对症下药, 根据不同病例的特点采取不同的治疗方法, 即综合性、个体化的治疗方案。

【参考文献】

- [1] 孙自伟. 序贯及同步放疗对 III 期非小细胞肺癌的疗效对比 [J]. 临床医学, 2016, 36: 48-49.
- [2] 梁玮. 同步放疗与序贯放疗对局部晚期 NSCLC 患者近远期生存率的影响观察 [J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25: 81-83.
- [3] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社, 等. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版) [J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30 (12): 793-824.
- [4] 朱勇, 鲁正学, 朱媛, 等. 放疗联合吉西他滨及顺铂放疗对 III 期非小细胞肺癌患者的疗效及 QOL 评分的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33: 1662-1665.
- [5] 孟玲楠, 石砂砾, 林珊, 等. 不同放疗模式治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16: 5658-5662.
- [6] 冀晓辉, 翁克贵, 黄露迷. 同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23: 56-58.
- [7] 饶景杰, 吴希诗, 朱辉, 等. 同步放疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2019, 26: 86-88.
- [8] 陈育标. TP 方案诱导化疗联合三维适形放疗同期化疗治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(12): 1161-1163.
- [9] 沙晓峰, 张姣, 韦淑贞. 放疗联合吉西他滨加顺铂同步与序贯放疗对 III 期不能手术非小细胞肺癌疗效对比研究 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2016, 8(4): 49-52.
- [10] 冀晓辉, 翁克贵, 黄露迷. 同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23 (1): 56-58.
- [11] Xu B, Boero IJ, Hwang L, et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer [J]. Cancer, 2015, 121(8): 1303-1311.
- [12] Curran WJ Jr, Paulus R, 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): 1452-60.
- [13] 尚华, 王艳美, 张肇生. 不同方案治疗局部晚期 NSCLC 对疾病控制及安全性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23 (5): 802-805.
- [14] 许家彬, 高东升, 曾向伟. 局部晚期非小细胞肺癌同步联合放疗和序贯放疗临床对照研究 [J]. 海南医学, 2016, 27 (3): 376-378.
- [15] 姜勇, 崔林, 何学军, 等. 不能手术局部晚期非小细胞肺癌同步或序贯放疗 85 例临床分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (1): 56-59.

(上接第 202 页)

生导报, 2020, 26(5):660-662.

[3] 杨春, 云洁, 袁佳丽, 等. 浅谈新型冠状病毒肺炎疫情影响下一线护理人员心理压力原因及防护与疏导 [J]. 医药高职教育与现代护理, 2020, 3(2):79-81.

[4] 陈立青. COVID-19 疫情防控期间留观隔离人员心理韧性水平及影响因素调查 [J]. 护理研究, 2020, 34(8):1473-1475.

[5] 王玲, 彭小春, 康乐, 等. 应对新型冠状病毒肺炎疫情影响中护理部的职能及部署 [J]. 护理研究, 2020, 34(4):571-572.

[6] 余琪, 冯丽娟, 沈蕾, 等. 应对新型冠状病毒肺炎疫情影响中

PICC 置管的应急护理管理 [J]. 护理研究, 2020, 34(5):749-750.

[7] 刘静, 陆小英, 张玲, 等. 新冠肺炎疫情应急响应医院护理管理体系的建立和运行 [J]. 解放军护理杂志, 2020, 37(2):4-7.

[8] 黄继峰, 韩明峰, 罗腾达, 等. 新型冠状病毒肺炎定点医院收治医院医务人员心理健康调查 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38(3):192-195.

[9] 杜娟, 焉艳, 丁体龙, 等. 参加突发疫情处置护理人员心理状况的调查 [J]. 解放军护理杂志, 2014, 28(17):49-51.

[10] 龚莉, 蒋建萍. 新型冠状病毒肺炎疫情期间发热门诊护理人员心理压力反应调查分析 [J]. 全科护理, 2020, 18(7):834-835.