

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.021

❖ 临床研究 ❖

同步放化疗与序贯放化疗对 NSCLC 患者临床疗效、肺功能与血液学毒性的影响

孟铎, 张坤

(安徽医科大学附属宿州医院肿瘤放化科, 安徽 宿州 234000)

【摘要】目的: 分析同步放化疗 (CCRT) 与序贯放化疗 (SCRT) 对非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者临床疗效、肺功能与血液学毒性的影响。**方法:** 选取 106 例 NSCLC 患者为研究对象, 根据不同治疗方案分为观察组 ($n=54$) 和对照组 ($n=52$)。观察组接受 CCRT 治疗; 对照组接受 SCRT 治疗。比较两组临床疗效与治疗前后的肺功能、血液学毒性、不良反应、无进展生存时间 (PFS) 与总生存期 (OS) 变化情况。**结果:** 治疗后, 观察组治疗总有效率高于对照组 ($P<0.05$); 两组第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC)、FEV1/FVC 指标均增加, 观察组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标高于对照组 ($P<0.05$); 观察组白细胞减少 0~III 度、血红蛋白减少 0~II 度优于对照组 ($P<0.05$); 观察组放射性肺炎 (RP) 发生率高于对照组 ($P<0.05$); 观察组 PFS、OS 长于对照组 ($P<0.05$)。**结论:** CCRT 可优化 NSCLC 患者治疗效果, 改善肺功能, 一定程度降低血液学毒性, 同时延长生存期。

【关键词】 非小细胞肺癌; 同步放化疗; 序贯放化疗; 临床疗效; 肺功能; 血液学毒性

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Influence of concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy on clinical efficacy, pulmonary function and hematological toxicity in patients with NSCLC

MENG Duo, ZHANG Kun

(Department of Tumor Radiochemistry, Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Suzhou 234000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the effects of concurrent chemoradiotherapy (CCRT) and sequential chemoradiotherapy (SCRT) on clinical efficacy, pulmonary function and hematological toxicity in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 106 NSCLC patients were selected as the study subjects. According to different treatments, they were divided into observation group ($n=54$) and control group ($n=52$). The observation group received CCRT treatment and the control group received SCRT treatment. The clinical efficacy of the two groups after treatment was compared. The changes in pulmonary function, hematological toxicity, adverse reactions, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The indexes of forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and FEV1/FVC in the two groups increased ($P<0.05$), and the indexes of FEV1, FVC and FEV1/FVC in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The observation group was better than the control group in leukopenia of 0~III degree and hemoglobin of 0~II degree ($P<0.05$). The incidence of radiation pneumonitis (RP) in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$), the time of PFS and OS in the observation group was longer than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** CCRT can optimize the treatment effect of NSCLC patients, improve lung function, reduce hematological toxicity to a certain extent, and prolong survival.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Concurrent chemoradiotherapy; Sequential chemoradiotherapy; Clinical efficacy; Pulmonary function; Hematological toxicity

非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 是肺部极为常见的恶性肿瘤疾病, 也是国内患病率、病死率最高的恶性肿瘤疾病^[1]。研究^[2]显

示, NSCLC 早期无典型症状, 这导致大部分患者多在疾病中晚期、晚期才确诊, 错过手术时机, 故而临床常应用放疗、化疗或联合放化疗等非手术手段来

改善 NSCLC 患者症状,延长生命周期。目前,对于 NSCLC 患者,联合放化疗临床应用频率较高,其中常见的序贯放化疗(sequential chemoradiotherapy, SCRT)为化疗周期整个完成后再启动放疗,而同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)则为于治疗初期同步进行放疗、化疗^[3]。王锐等^[4]研究发现,序贯放化疗在提升 NSCLC 患者疗效方面存在积极作用,但治疗周期长,最终疗效仍无法达到理想结果。李婧等^[5]研究则提出,较之序贯放化疗,同步放化疗在控制肿瘤发展、复发或转移方面优势较好,但两种方案均存在较高的并发症风险,如血液学毒性、放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)等。本研究拟比较序贯放化疗、同步放化疗在 NSCLC 患者临床疗效、肺功能与血液学毒性等方面的具体影响差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 9 月至 2017 年 9 月于安徽医科大学附属宿州医院收治的 106 例 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合相关诊断标准^[6],临床分期 IIIa~IV 期;(2)满足放化疗适应症;(3)美国东部肿瘤协作组评分 ≤ 2 分,预估生存时间 ≥ 3 个月;(4)患者自愿签署知情同意。排除标准:(1)存在放化疗禁忌症;(2)近期使用对白细胞有影响的药物;(3)合并其他恶性肿瘤或血液疾病;(4)急性感染期;(5)确诊严重肝肾功能障碍。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。根据不同治疗方案分为观察组($n=54$)和对照组($n=52$)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	病理类型	
	男	女		腺癌	鳞癌
对照组($n=52$)	25(48.08)	27(51.92)	53.34 \pm 7.95	40(76.92)	12(23.08)
观察组($n=54$)	29(53.70)	25(46.30)	53.67 \pm 8.01	39(72.22)	15(27.78)
χ^2/t 值	0.336		0.213	0.308	
P 值	0.562		0.832	0.579	

1.2 方法

两组均采用 EP 方案化疗:第 1 天至第 5 天给予 100 mg 依托泊苷,1 次/d;顺铂 75 mg/m²,分 3~5 d 用药,以 21 d 为 1 个化疗周期,持续化疗 4 个周期。两组均采用常规放疗。放疗方法:避开脊髓,采用三维适形放疗,以原发病灶、同侧肺门、纵膈淋巴结引流区域为靶区域,剂量为 56~60 Gy,每次 2.0 Gy,5 次/周,共治疗 5~6 周。对照组行 SCRT:两个化疗周期结束后再进行放疗;观察组行 CCRT,化疗与放疗同时进行。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 完全缓解(CR):全部目的病灶完全消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小范围 $\geq 30\%$;疾病进展(PD):基线病灶长径总和扩大范围 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和缩小范围未达到 PR 或增加范围未达到 PD;总有效率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 肺功能 包括第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC,通过肺功能检测仪测量。

1.3.3 血液毒性 采集两组治疗前及治疗半年后的 5 mL 静脉血,常规抗凝离心后,置入血液自动分析仪中检测白细胞、血红蛋白以及血小板水平,血液毒性评定:0 度(白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 ≥ 110 g/L、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$);I 度(白细胞 3.0~3.9 $\times 10^9/L$ 、血红蛋白 95~109 g/L、血小板 75~99 $\times 10^9/L$);II 度(白细胞 2.0~2.9 $\times 10^9/L$ 、血红蛋白 80~94 g/L、血小板 50~74 $\times 10^9/L$);III 度(白细胞 1.0~1.9 $\times 10^9/L$ 、血红蛋白 65~79 g/L、血小板 25~49 $\times 10^9/L$);IV 度(白细胞 $< 1.0 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 < 65 g/L、血小板 $< 25 \times 10^9/L$)。

1.3.4 安全性观察 记录两组治疗期间发热、骨痛、RP、疲劳乏力等发生情况;

1.3.5 随访生存时间 对患者进行随访,随访截止至患者死亡,记录两组无进展生存时间(PFS)、总生存期(OS)。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件进行数据处理与分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验,等级资料用秩和检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组($n=52$)	6(11.54)	22(42.31)	15(28.85)	9(17.31)	28(53.85)
观察组($n=54$)	10(18.52)	30(55.56)	10(18.52)	4(7.41)	40(74.07)
χ^2 值					4.713
P 值					0.030

2.2 两组患者肺功能比较

治疗前, 两组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组

FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标明显增加, 观察组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FEV1 (L)		FVC (L)		FEV1/FVC (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n = 52$)	1.19 ± 0.28	1.43 ± 0.33 *	2.46 ± 0.61	2.92 ± 0.69 *	46.75 ± 4.72	50.27 ± 5.06 *
观察组 ($n = 54$)	1.22 ± 0.31	1.68 ± 0.35 *	2.49 ± 0.63	3.20 ± 0.72 *	47.01 ± 4.65	55.16 ± 5.29 *
t 值	0.522	3.781	0.249	2.043	0.286	4.930
P 值	0.603	<0.001	0.804	0.044	0.776	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者血液学毒性比较

两组血小板减少分级比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 白细胞减少 0 ~ III 度、血红蛋白减少 0 ~ II 度观察组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血液学毒性比较 [$n(\%)$]

血液学毒性	对照组 ($n = 52$)	观察组 ($n = 54$)	Z 值	P 值
白细胞减少			4.289	0.038
0 度	36(69.23)	28(51.85)		
I 度	10(19.23)	12(22.22)		
II 度	6(11.54)	11(20.37)		
III 度	0	3(5.56)		
IV 度	0	0		
血红蛋白减少			3.928	0.048
0 度	40(76.92)	32(59.26)		
I 度	8(15.38)	13(24.07)		
II 度	4(7.69)	9(16.67)		
III 度	0	0		
IV 度	0	0		
血小板减少			0.140	0.712
0 度	36(69.23)	35(64.81)		
I 度	7(13.46)	10(18.52)		
II 度	9(17.31)	9(16.67)		
III 度	0	0		
IV 度	0	0		

2.4 两组患者治疗期间安全性观察

治疗期间, 两组发热、骨痛、疲劳乏力等发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 RP 发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗期间安全性观察 [$n(\%)$]

组别	发热	骨痛	RP	疲劳乏力
对照组 ($n = 52$)	8(15.38)	11(21.15)	7(13.46)	12(23.08)
观察组 ($n = 54$)	7(12.96)	6(11.11)	16(29.63)	9(16.67)
χ^2 值	0.128	1.984	4.076	0.685
P 值	0.721	0.159	0.044	0.408

2.5 两组患者生存情况比较

截止随访结束, 无失访或主动放弃治疗的患者, 观察组随访时间 (4.80 ~ 43.10) 个月, 对照组随访

时间为 (7.00 ~ 41.54) 个月。观察组 PFS 为 (37.96 ± 6.58) 个月, OS 为 (39.43 ± 4.90) 个月, 分别长于对照组的 (24.89 ± 5.97) 个月及 (31.32 ± 5.46) 个月 ($P < 0.05$)。

3 讨论

我国关于肺癌的早期筛查工作还在不断完善中, 大多数 NSCLC 患者确诊即中晚期, 因而病亡率较高^[7]。研究^[8]指出, 放疗或化疗的单独治疗均无法改善晚期 NSCLC, 主要原因包括病灶局部复发率高, 且易远处转移。目前, 临床常通过放化疗综合治疗标准策略来保障晚期 NSCLC 患者的生命安全, 其治疗原理主要为通过化疗药物对肿瘤细胞进行氧化, 提高细胞放疗敏感性, 同时抑制细胞遭受放射性损伤后的修复力^[9]。相关研究^[10-11]提到, 对于晚期 NSCLC 患者, 序贯放化疗、同步放化疗均能发挥一定积极肿瘤控制效果, 但后者改善效果可能更突出, 由于部分患者受到自身身体素质的局限, 对同步放化疗耐受性较低, 故而只能选择序贯放化疗。本研究拟分析两种放化疗方案在治疗 NSCLC 患者过程中对其疗效、肺功能、不良反应、生存时间等方面的具体影响, 旨在不断补充相关临床参考数据, 进而完善治疗方案与后续护理, 优化医疗服务。

本研究结果显示, 观察组治疗后总有效率高于对照组, 提示同步放化疗能够进一步增加 NSCLC 患者获得 CR、PR 的数量, 优化疗效。许德颖^[12]研究支持了本研究结果。究其原因可能在于, 在序贯放化疗中, 化疗先于放疗, 在后续放疗过程中, 部分残留肿瘤细胞增殖进程可能受到推进, 部分肿瘤细胞被放疗杀灭后, 体积缩小, 血、氧等营养均供给至残留肿瘤细胞中, 致其增殖加快; 同步放化疗则可有效控制残留肿瘤增殖速度, 保障疗效^[13]。本研究还显示, 治疗后, 两组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标均增加, 说明两种治疗均能够改善 NSCLC 患者的肺功能, 且观察组 FEV1、FVC、FEV1/FVC 指标高于对照

组,提示同步放化疗在修复 NSCLC 患者肺功能方面具有更突出的积极影响。任丽丽等^[14]研究提到,NSCLC 患者放化疗后的肺功能好转是综合因素影响的结果,随着患者病灶的缩小,其对气道、肺静脉的压迫减轻或解除,肺组织获得再灌注机会,其肺功能均会不同程度短暂性改善。本研究还分析了两种治疗对 NSCLC 患者血液学毒性的影响,结果发现,两组白细胞减少分级比较无差异,提示两种治疗均存在较高的血液学毒性,且同步放化疗在控制血液学毒性方面的作用有限。原因可能在于,化疗药物会无差别杀灭患者体内的肿瘤细胞、正常细胞,进而导致免疫机制中的白细胞、血液中血红蛋白与血小板死亡数量骤增,使得患者相关生理系统功能崩溃,并危及生命安全^[15]。这也是当前放化疗的局限之处,随着放疗设备及技术的不断改善,以及新的化疗药物研发,有望日后能获得既满足患者身体耐受度又能达到疗效、安全性双保障的治疗方案。治疗期间,观察组放射性肺炎发生率高于对照组,表明同步放化疗可增加 NSCLC 患者的放射性肺炎风险,原因可能在于化疗药物提高细胞的放疗敏感度,在放化疗同步期间,处于高放疗敏感度状态的正常细胞更易遭受放射损伤^[16]。本研究结果发现,观察组 PFS、OS 长于对照组,表明同步放化疗有助于延长 NSCLC 患者的生命周期。这一结果与 Spigel 等^[17]研究一致,其指出同步放化疗的优势在于发挥了放疗、化疗的协同作用,既保障更高的临床疗效,又可缩短化疗周期,增加 NSCLC 患者存活期限。本研究尚存在部分不足,如只观察了两种治疗方案对 NSCLC 患者 RP 发生率的影响,未能深入分析两组 RP 严重程度的差异,后续有待针对性探讨完善相关研究。

综上,同步放化疗治疗 NSCLC 患者较序贯放化疗而言整体疗效更良好,其在修复肺功能、延长存活时间方面的优势较为突出,但其仍存在血液学毒性、RP 风险较高等缺点,提示后续有待针对性防治,完善同步放化疗方案。

参考文献

- [1] Broderick SR. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. Thoracic Surgery Clinics, 2020, 30 (2):215-220.
- [2] Sankar K, Gadgeel SM, Qin A. Molecular therapeutic targets in

non-small cell lung cancer[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2020, 20(8):647-661.

- [3] Tan AC. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Thoracic Cancer, 2020, 11 (3) : 511 - 518.
- [4] 王锐,周宏杨,武慧杰,等.放化疗不同联合模式治疗非小细胞肺癌患者的疗效毒性反应及其预后因素分析[J].河北医学,2022,28(7):1118-1123.
- [5] 李婧,张娜.同步放化疗与序贯放化疗治疗晚期肺癌的临床疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(1):38-40.
- [6] 中国抗癌协会肺癌专业委员会.2010 中国肺癌临床指南[M].北京:人民卫生出版社,2010:34-45.
- [7] Alexander M, Kim SY, Cheng HY. Update 2020: management of non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2020, 198(6):897-907.
- [8] 姚岚,包中会,蒋义,等.早期营养及心理干预联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].检验医学与临床,2021,18(14):2075-2078.
- [9] Mithoowani H, Febbraro M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology[J]. Current Oncology, 2022, 29(3):1828-1839.
- [10] Mantel F, Müller E, Kleine P, et al. Chemoradiotherapy by intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in locally advanced or oligometastatic non-small-cell lung cancer-a two center experience[J]. Strahlentherapie Und Onkologie, 2021, 197(5):405-415.
- [11] 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.
- [12] 许德颖.帕博利珠单抗联合放化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效与安全性[J].实用药物与临床,2022,25(3):232-235.
- [13] 李家康,许静妍,杨明意,等.舒格利单抗为同步或序贯放化疗后不可切除的Ⅲ期非小细胞肺癌患者提供新的优效的巩固治疗选择[J].实用肿瘤杂志,2022,37(3):215-220.
- [14] 任丽丽,宋艺玲,陈赞,等.序贯放化疗与同步放化疗对肺癌患者放射性肺炎发生的影响及其与肺功能关系分析[J].河北医学,2021,27(10):1657-1661.
- [15] 刘建清,骆华春,沈志勇,等. PLR 和 NLR 与Ⅲ期非小细胞肺癌临床特征及同步放化疗联合免疫治疗疗效及预后的相关性[J].实用癌症杂志,2022,37(5):763-768.
- [16] 梁亚海,刘美莲,王永存,等.序贯放化疗与同步放化疗对ⅢA-N2 期非小细胞肺癌的疗效比较[J].癌症进展,2021,19(7):687-689.
- [17] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(12):1301-1311.

(收稿日期:2022-11-11

修回日期:2022-12-22)