

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 16. 004

化疗同期三维放疗对Ⅳ期非小细胞肺癌的治疗效果及患者生存状态的影响因素分析*

胡海峰¹, 谢圆媛^{2△}, 年 亮¹, 段 伟¹, 刘宁宁¹

延安大学附属医院: 1. 肿瘤科; 2. 老年病科, 陕西延安 716000

摘 要:目的 分析化疗同期三维放疗对Ⅳ期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗效果,并探讨患者生存状态的影响因素。方法 选取该院 2014 年 1 月至 2016 年 2 月收治的 107 例采用化疗同期三维放疗的Ⅳ期 NSCLC 患者作为研究对象。统计患者 5 年内生存情况,计算累积生存率及中位生存时间(MST)。评估患者的近期临床疗效。于治疗前和完成 2 个周期治疗后 1 周内对患者进行卡氏功能状态(KPS)评分,评估其生存状态。观察患者治疗期间的不良反应。分析患者治疗后生存状态的影响因素。结果 107 例Ⅳ期 NSCLC 患者 1、2、3、5 年生存率分别为 59.81%、21.50%、12.15% 和 7.48%,MST 为 17.5 个月。化疗同期三维放疗 4~6 个周期后,完全缓解有 24 例(22.43%),部分缓解有 57 例(53.27%),总有效率为 75.70%。治疗前 KPS 评分为(62.73±4.85)分,完成 2 个周期治疗后 KPS 评分为(74.39±4.91)分,治疗前后比较,差异有统计学意义($t=17.476$, $P<0.001$)。治疗期间患者不良反应总发生率为 35.51%。多因素 Cox 回归分析结果显示,病理分型、癌细胞转移状态、原发灶控制情况、近期疗效是Ⅳ期 NSCLC 患者治疗后生存状态的独立影响因素($P<0.05$)。结论 化疗同期三维放疗能够显著改善Ⅳ期 NSCLC 患者预后,同时病理分型、癌细胞转移状态、原发灶控制情况、近期疗效可影响Ⅳ期 NSCLC 患者治疗后的生存状态,临床应予以高度重视。

关键词:非小细胞肺癌; 化疗; 三维放疗; 生存状态

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)16-2173-04

Analysis of the therapeutic effect of chemotherapy concurrently with three-dimensional radiotherapy on stage Ⅳ non-small cell lung cancer and the influencing factors of patients' survival status*

HU Haifeng¹, XIE Yuanyuan^{2△}, NIAN Liang¹, DUAN Wei¹, LIU Ningning¹

1. Department of Oncology; 2. Department of Geriatrics, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract:Objective To analyze the therapeutic effect of chemotherapy concurrently with three-dimensional radiotherapy on stage Ⅳ non-small cell lung cancer (NSCLC), and to explore the influencing factors of patients' survival status. **Methods** A total of 107 patients with stage Ⅳ NSCLC who were treated with chemotherapy concurrently with three-dimensional radiotherapy from January 2014 to February 2016 in the hospital were selected as the research subjects. The 5-year survival status of the patients was counted, and the cumulative survival rate and median survival time (MST) were calculated. Evaluated the short-term clinical curative effect of patients. KPS scores were performed on patients before treatment and within 1 week after completing 2 cycles of treatment to evaluate their survival status. Observed the adverse reactions of patients during treatment. The influencing factors of patients' survival status after treatment were analyzed. **Results** The 1, 2, 3 and 5-year survival rates of 107 patients with stage Ⅳ NSCLC were 59.81%, 21.50%, 12.15% and 7.48% respectively, and the MST was 17.5 months. After 4—6 cycles of chemotherapy concurrently with three-dimensional radiotherapy, 24 cases (22.43%) had complete remission and 57 cases (53.27%) had partial remission, with the total effective rate of 75.70%. The KPS score before treatment was (62.73±4.85) points, and the KPS score after 2 cycles of treatment was (74.39±4.91) points, and the difference was statistically significant before and after treatment ($t=17.476$, $P<0.001$). The total incidence of adverse reactions in patients during treatment was 35.51%. The results of multivariate Cox regression analysis showed that pathological type, cancer cell metastasis status, primary tumor control, and short-term curative effect were independent influencing factors of survival status of patients with stage Ⅳ NSCLC after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Chemotherapy concur-

* 基金项目:陕西省教育厅专项科研计划项目(16JK2031)。

作者简介:胡海峰,男,副主任医师,主要从事肺癌的临床研究。△ 通信作者,E-mail:2323251464@qq.com。

rently with three-dimensional radiotherapy can significantly improve the prognosis of patients with stage IV NSCLC. At the same time, pathological type, cancer cell metastasis status, primary tumor control, and short-term curative effect can influence the survival status of patients with stage IV NSCLC after treatment, clinical attention should be given high priority.

Key words: non-small cell lung cancer; chemotherapy; three-dimensional radiotherapy; survival status

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型,约占肺癌的 80%,40%左右的 NSCLC 会发生转移^[1-3]。NSCLC 发病早期无典型临床症状、体征,一旦确诊大多已至晚期,错过治疗的最佳时机。通常早期 NSCLC 患者采用手术治疗可获得较好的疗效,中晚期患者采用手术治疗的疗效并不理想。研究表明,单纯采用放疗的 NSCLC 患者 5 年生存率低于 10%,同期联合化疗则可明显改善患者预后^[4-5]。NSCLC 患者预后的影响因素较多,探明这些因素对评估患者治疗效果、治疗方案的制订与调整等皆有重要意义。目前,有关Ⅳ期 NSCLC 患者预后影响因素的研究较少,且所得结论不一^[6-7]。因此,为进一步总结经验以指导临床治疗,本研究对 107 例采用化疗同期三维放疗的Ⅳ期 NSCLC 患者的临床资料进行回顾性分析,探讨该方法的治疗效果及患者预后的影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 1 月至 2016 年 2 月收治的 107 例Ⅳ期 NSCLC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)经细胞学或病理组织学检查确诊为Ⅳ期 NSCLC;(2)完成化疗 ≥ 2 个周期,并且同期三维放疗剂量 ≥ 36 Gy。排除标准:(1)合并心功能不全、严重肺内感染、肺间质纤维化、恶性胸腔积液及活动性肺结核者;(2)既往有其他肿瘤放化疗史者;(3)化疗同期三维放疗期间死亡者;(4)临床及随访资料不全者。

1.2 方法 化疗与三维放疗同期进行。化疗:采用顺铂或卡铂为基础的双药联合方案,具体为第 1 天采用紫杉醇 140~170 mg/m² 静脉滴注,或多西他赛 60~75 mg/m² 静脉滴注,或长春瑞滨 25 mg/m² 静脉滴注,或培美曲塞 500 mg/m² 静脉滴注;第 2~3 天采用顺铂 80 mg/m² 静脉滴注,或卡铂 300~350 mg/m² 静脉滴注;第 8 天采用长春瑞滨 25 mg/m² 静脉滴注。21~28 d 为 1 个周期。三维放疗:采用三维调强适形放疗技术,选取 6 MV X 射线,使用后程加速超分割照射。临床靶区选取范围为原发肿瘤边缘向外 0.6 cm,计划靶区选取范围为临床靶区向外 0.5~1.0 cm。放疗处方剂量评估标准^[8],临床靶区为 100% 剂量,100% 覆盖;计划靶区为 90% 剂量,98%~100% 覆盖,平均肺剂量 ≤ 20 Gy。首程放疗 5 次/周,每次 1.8 Gy;后程加速超分割放疗每天 2 次,每次 1.35 Gy,2 次间隔 6~8 h。在放射损伤可控条件下,总剂量达 63 Gy 后可针对残留病灶追加剂量,但最高剂量不得超过 76.5 Gy。

1.3 观察指标 (1)生存情况:统计患者 5 年内生存情况,计算累积生存率及中位生存时间(MST)。(2)近期临床疗效^[8]:化疗同期三维放疗 4~6 个周期后的 1 个月内,根据治疗前后胸部 CT 检查结果,结合实体瘤疗效评价标准 1.1(RECIST1.1)判断治疗效果。完全缓解(CR)为肿瘤完全消失且持续时间 >1 个月,无新病灶;部分缓解(PR)为肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$,持续时间 >1 个月,无新病灶;无变化(NC)为肿瘤体积缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$,无新病灶;疾病进展(PD)为肿瘤体积增大 $\geq 25\%$,或有新病灶。总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(3)生存状态评价^[9]:于治疗前和完成 2 个周期治疗后 1 周内采用美国东部肿瘤协作组(ECOG)的评价标准,依据患者病情、是否正常活动及生活自理情况进行卡氏功能状态(KPS)评分,总分为 100 分,分值越高说明患者生存状态越好,预后越好。根据治疗前后 KPS 评分差值对患者的生存状态变化情况进行判定,改善为 KPS 评分增加 ≥ 10 分;稳定为 KPS 评分增加 <10 分或 KPS 评分减少 <10 分;恶化为 KPS 评分减少 ≥ 10 分。生存状态总改善率=(改善例数+稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(4)不良反应:观察患者治疗期间的不良反应,包括恶心呕吐、血液学反应(白细胞计数减少、血红蛋白水平下降、血小板计数减少)、胃肠道反应、放射性食管炎和放射性肺炎等的发生率。(5)收集患者的临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、T 分期、N 分期、病理分型、癌细胞转移状态、原发灶放疗剂量、化疗周期、原发灶控制情况、近期疗效,分析其对患者治疗后生存状态的影响。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Cox 回归进行影响因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 Ⅳ期 NSCLC 患者生存情况 对 107 例Ⅳ期 NSCLC 患者进行 5 年的随访,结果显示,1、2、3、5 年累积生存率分别为 59.81%、21.50%、12.15% 和 7.48%,MST 为 17.5 个月。

2.2 Ⅳ期 NSCLC 患者近期临床疗效 化疗同期三维放疗 4~6 个周期后,CR 有 24 例(22.43%),PR 有 57 例(53.27%),NC 有 16 例(14.95%),PD 有 10 例(9.35%),总有效率为 75.70%。

2.3 IV 期 NSCLC 患者生存状态评价 107 例患者治疗前 KPS 评分为(62.73±4.85)分,完成 2 个周期治疗后 KPS 评分为(74.39±4.91)分,治疗前后比较,差异有统计学意义($t=17.476, P<0.001$)。生存状态总改善率为 54.21%(58/107),恶化率为 45.79%(49/107)。

2.4 IV 期 NSCLC 患者不良反应发生率 治疗期间,患者恶心呕吐发生率为 12.15%(13/107),胃肠道反应发生率为 4.67%(5/107),白细胞计数减少发生率为 5.61%(6/107),血红蛋白水平下降发生率为 3.74%(4/107),血小板计数减少发生率为 4.67%(5/107),放射性食管炎发生率为 2.80%(3/107),放射性肺炎发生率为 1.87%(2/107),不良反应总发生率为 35.51%(38/107)。

2.5 影响 IV 期 NSCLC 患者治疗后生存状态的单因素分析 单因素分析结果显示,病理分型、癌细胞转移状态、化疗周期、原发灶控制情况、近期疗效是 IV 期 NSCLC 患者治疗后生存状态的影响因素($P<0.05$),见表 1。

表 1 影响 IV 期 NSCLC 患者治疗后生存状态的单因素分析结果[n(%)]

因素	n	生存状态恶化(n=49)	χ^2	P
性别			0.238	0.626
男	70	34(48.57)		
女	37	15(40.54)		
年龄(岁)			0.465	0.495
≥65	66	33(50.00)		
<65	41	16(39.02)		
病理分型			4.539	0.033
腺癌	53	16(30.19)		
鳞癌	42	28(66.67)		
其他	12	5(41.67)		
T 分期(期)			0.099	0.753
T1~T2	31	13(41.94)		
T3~T4	76	36(47.37)		
N 分期(期)			0.382	0.637
N0~N1	29	11(37.93)		
N2~N3	78	38(48.72)		
癌细胞转移状态			4.271	0.039
单器官转移	75	26(34.67)		
多器官转移	32	23(71.88)		
吸烟史			0.628	0.428
有	64	26(40.63)		
无	43	23(53.49)		
原发灶放疗剂量(Gy)			0.068	0.794
≥63	72	34(47.22)		

续表 1 影响 IV 期 NSCLC 患者治疗后生存状态的单因素分析结果[n(%)]

因素	n	生存状态恶化(n=49)	χ^2	P
<63	35	15(42.86)		
化疗周期(个)			12.217	<0.001
>4	42	34(80.95)		
≤4	65	15(23.08)		
原发灶控制情况			9.112	0.003
控制	41	7(17.07)		
未控制	66	42(63.64)		
近期疗效			5.499	0.019
获益	81	28(34.57)		
未获益	26	21(80.77)		

2.6 影响 IV 期 NSCLC 患者治疗后生存状态的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Cox 回归分析模型,结果显示,病理分型、癌细胞转移状态、原发灶控制情况、近期疗效是 IV 期 NSCLC 患者治疗后生存状态的独立影响因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 影响 IV 期 NSCLC 患者治疗后生存状态的多因素 Cox 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	P	RR(95%CI)
病理分型	0.226	0.113	3.985	0.031	1.252(1.005~1.559)
癌细胞转移状态	0.844	0.293	8.441	0.004	2.145(1.223~3.747)
原发灶控制情况	1.118	0.313	12.898	0.001	0.334(0.182~0.618)
近期疗效	-2.097	0.461	20.717	<0.001	0.122(0.049~0.305)

3 讨论

NSCLC 包括腺癌、鳞癌和大细胞肺癌等,与小细胞肺癌相比,NSCLC 的癌细胞分裂速度较慢,扩散转移较晚^[10]。但是,由于 NSCLC 早期症状不明显,诊断率低,故确诊时多已发展至晚期,导致治疗效果差、病死率高^[11-12]。研究显示,单独采用一线化疗,即便患者治疗前生存状态较好,其 MST 也仅为 10.8 个月^[13],因此需要基于化疗对原发灶进行放疗,以延长患者的 MST。本研究结果显示,化疗同期三维放疗可以将 IV 期 NSCLC 患者的 MST 延长至 17.5 个月,高于毕良文等^[14]报道的 14.5 个月,低于胡小梅等^[15]报道的 19.0 个月。IYENGAR 等^[16]通过大数据分析发现,在全身治疗联合局部治疗的基础上,放疗是延长 NSCLC 患者生存时间的重要方法。本研究结果显示,通过化疗同期三维放疗,患者近期治疗总有效率达 75.70%,KPS 评分从(62.73±4.85)分提升到(74.39±4.91)分,生存状态总改善率达 54.21%。在不良反应方面,本研究总发生率为 35.51%,与杨牧野等^[8]的研究结果相当。上述结果说明,化疗同期三维

放疗能够显著改善Ⅳ期 NSCLC 患者预后。

本研究通过多因素 Cox 回归分析发现,病理分型、癌细胞转移状态、原发灶控制情况、近期疗效是Ⅳ期 NSCLC 患者治疗后生存状态的独立影响因素($P < 0.05$)。腺癌及其他类型 NSCLC 的预后优于鳞癌,这与秦叙等^[17]的研究结论一致。癌细胞转移是 NSCLC 患者预后的重要影响因素。研究表明,癌细胞转移受个体因素、肿瘤因素及治疗因素等的影响,相较于单器官转移,多器官转移患者的预后更差^[18]。原发灶控制与否和癌细胞转移相关,原发灶控制较好会增强患者的治疗信心,改善其因不良心理状态所致的生存质量不佳,从而可以改善患者预后。DORMIEUX 等^[19]的研究表明,转移病灶 ≥ 5 个的患者,其预后更差。近期疗效获益是提高远期疗效及改善生存状态的基础,相较于单纯一线化疗,化疗同期三维放疗能够明显提高患者的近期疗效,从而改善患者预后。研究表明,对转移病灶 < 5 个的患者,化疗同期三维放疗对控制病灶、延长生存时间、改善生存状态有明显作用,而对于转移病灶 ≥ 5 个的患者,化疗同期三维放疗同样可以使患者获得较好的生存状态,延长患者生存时间^[20-24]。

综上所述,化疗同期三维放疗能够显著改善Ⅳ期 NSCLC 患者预后,同时病理分型、癌细胞转移状态、原发灶控制情况、近期疗效可影响Ⅳ期 NSCLC 患者生存状态,临床应予以高度重视。

参考文献

- [1] 徐世林,卢冰,苏胜发,等.Ⅳ期非小细胞肺癌化疗同期胸部三维适形放疗基于常规血液学指标建立的预后评分模型探讨[J].川北医学院学报,2019,34(4):329-334.
- [2] 胡晓雨,刘超,岳金波.Ⅳ期非小细胞肺癌患者外周血 Treg 细胞与预后相关性分析[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(9):720-724.
- [3] 武建军.Ⅳa 期非小细胞肺癌的诊治与预后分析[J].医药前沿,2018,8(26):114-115.
- [4] 周珊,温莹浩,朱泽文,等.三维适形放疗与静态调强放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效和剂量学参数及对免疫功能的影响[J].癌症进展,2020,18(23):2421-2423.
- [5] 罗兰,欧阳伟炜,苏胜发,等.原发肿瘤体积对Ⅳ期非小细胞肺癌生存影响[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(9):660-664.
- [6] 姜力豪,欧阳举.Ⅳ期非小细胞肺癌综合治疗中放射治疗剂量和靶向维持治疗对预后的影响[J].临床内科杂志,2019,36(10):697-699.
- [7] 付卫旭,欧阳伟炜,苏胜发,等.同期放化疗对不同年龄Ⅳ期非小细胞肺癌生存影响[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(4):262-267.
- [8] 杨牧野,欧阳伟炜,苏胜发,等.治疗后生存状态变化对Ⅳ期非小细胞肺癌化疗同期三维放射治疗生存的影响[J].中华放射医学与防护杂志,2019,39(1):51-57.
- [9] 刘彩霞.奥沙利铂的药理作用对直肠癌 KPS 评分、不良反应的影响[J].心理月刊,2020,15(2):188.
- [10] 张宇欣,李飞,罗风华.同步放射治疗与化学治疗及序贯放射治疗与化学治疗对非小细胞肺癌的治疗效果及影响因素分析[J].中国临床实用医学,2018,9(5):49-51.
- [11] 陈开容,王潇,牟艳,等.立体定向放疗对Ⅰ期非小细胞肺癌患者生存质量及预后影响因素分析[J].临床和实验医学杂志,2018,17(10):1067-1070.
- [12] 付贵.三维适形放化疗联合治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(8):939-941.
- [13] 陈鹏飞,李爱国.同步放化疗治疗非小细胞肺癌晚期局部复发的效果[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(22):107-108.
- [14] 毕良文,张丽珍,赵滑峰,等.转移性Ⅳ期非小细胞肺癌患者的生存状况及预后分析[J].实用肿瘤杂志,2018,33(5):421-425.
- [15] 胡小梅,冯婷,宋洪俊,等.局部晚期非小细胞肺癌患者同步放化疗疗效及其预后相关因素分析[J].实用癌症杂志,2019,34(12):1983-1986.
- [16] IYENGAR P, WARDAK Z, GERBER D E, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 99(5): e17351.
- [17] 秦叙,黄媚娟,李艳莹,等.晚期非小细胞肺癌长期生存患者临床特征及治疗相关因素分析[J].华西医学,2019,34(1):12-17.
- [18] 饶景杰,吴希诗,朱辉,等.同步放化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(2):86-88.
- [19] DORMIEUX A, MEZQUITA L, COURNEDE P H, et al. Association of metastatic pattern and molecular status in stage IV non-small cell lung cancer adenocarcinoma[J]. Eur Radiol, 2020, 30(9): 5021-5028.
- [20] 蒋富强,卢伟,杜鹏,等.射频消融联合 GP 方案化疗对Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌患者血清学指标的影响[J].海南医学院学报,2017,23(12):1682-1685.
- [21] 苏胜发,胡银祥,欧阳伟炜,等.非寡转移Ⅳ期非小细胞肺癌化疗同期胸部三维放疗预后分析[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(5):322-327.
- [22] 宋颖秋,王天禄,党军,等.Ⅳ期非小细胞肺癌预后因素分析及胸部放疗的潜在意义[J].现代肿瘤医学,2018,26(8):1207-1211.
- [23] 贾志艳.Ⅲ期非小细胞肺癌应用同步放化疗治疗效果研究[J].世界复合医学,2017,3(3):36-38.
- [24] 王光辉.消癌平注射剂联合 XELOX 方案化疗对Ⅲ~Ⅳ期胃癌患者免疫功能及 KPS 评分的影响[J].中国处方药,2020,18(5):49-50.