

节拍化疗联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌

孙莉, 郭颖, 陈卫东

(胜利石油管理局胜利医院, 山东 东营 257055)

摘要: [目的] 探索节拍化疗联合放疗对局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效、抑制肿瘤血管新生作用, 并评价其毒副作用。[方法] 2015年8月至2016年8月住院治疗的57例非小细胞肺癌患者, 随机分为治疗组和对照组。治疗组以紫杉醇 $8\text{mg}/\text{m}^2$ + 卡铂 $\text{AUC}=0.25\text{mg}/\text{ml}\cdot\text{min}$ (每周二次) 的节拍化疗联合放疗; 对照组以紫杉醇 $45\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ + 卡铂 $\text{AUC}=2\text{mg}/\text{ml}\cdot\text{min}$ (每周一次) 与放疗行同步放疗。治疗前后行 CT 扫描及血流灌注分析, 并评价其毒副作用。[结果] 对照组与治疗组比较总有效率略有优势, 但无统计学差异 ($P>0.05$)。两组之间 III~IV 度不良反应发生率有显著性差异 ($P<0.05$); 两组患者经治疗后血流灌注得到改善, 节拍化放疗组稍显著, 其中治疗后 BV、PS 改善差异达统计学意义。[结论] 节拍化疗联合放疗毒副作用小, 耐受性好, 并且具有更好的抗肿瘤血管效应。

关键词: 非小细胞肺癌; 节拍化疗; 放疗; 肿瘤血管新生

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)03-0218-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.03.B008

Metronomic Chemotherapy Combined with Radiotherapy in Locoregionally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

SUN Li, GUO Ying, CHEN Wei-dong

(Shengli Hospital of Shengli Petroleum Administration, Dongying 257055, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the short-term efficacy and adverse reactions of metronomic chemotherapy combined with radiotherapy in locoregionally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). [Methods] Fifty seven patients with locoregionally advanced NSCLC admitted from August 2015 to August 2016 were randomized into two groups: 29 cases received metronomic chemotherapy with radiotherapy (paclitaxel $8\text{mg}/\text{m}^2$ and carboplatin $\text{AUC}=0.25\text{mg}/\text{ml}\cdot\text{min}$, twice a week, study group) and 28 cases received concurrent chemotherapy with radiotherapy (paclitaxel $45\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ and carboplatin $\text{AUC}=2\text{mg}/\text{ml}\cdot\text{min}$, once a week, control group). CT scan and blood perfusion analysis were performed before and after treatment; the adverse effects were also evaluated in two groups. [Results] There was no significant difference in overall effective rate between study group and control group. The incidence of III~IV adverse effects in study group was significantly lower than that in control group. The blood flow was improved after treatment in both groups, but that in study group was improved more markedly, the differences in blood volume (BV) and permeability surface (PS) were significant between two groups. [Conclusion] Metronomic chemotherapy combined with radiotherapy has lower adverse effect incidence, better tolerance and better anti-angiogenesis effect.

Subject words: non-small-cell lung cancer; metronomic chemotherapy; radiotherapy; tumor angiogenesis

节拍化疗 (metronomic chemotherapy) 是常规肿瘤化疗药物以低剂量、多频次、无化疗间歇期的肿瘤治疗新策略, 其治疗靶点是血管内皮细胞, 通过抑制血管内皮细胞新生发挥抗肿瘤作用^[1]。节拍化

疗与放疗联合, 不仅可抑制肿瘤血管新生, 同时可以改善肿瘤乏氧以及对放射线的敏感性, 从而产生协同作用。本研究应用紫杉醇联合卡铂方案节拍化疗联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌, 评价节拍化疗联合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效以及毒副反应发生率, 并探索节拍化疗联合放疗的抗肿瘤血管效应。

通讯作者: 孙莉, 肿瘤科主任, 副主任医师, 硕士; 胜利石油管理局胜利医院肿瘤科, 山东省东营市北二路 107 号 (257055), E-mail: slsl513@126.com

收稿日期: 2017-03-10; **修回日期:** 2017-08-30

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015年8月至2016年8月在中国石化集团胜利石油管理局胜利医院肿瘤科住院治疗的57例非小细胞肺癌患者。入组条件:年龄45~70岁,性别不限,病理诊断明确,有肺部可评价病灶,局部晚期(Ⅲa、Ⅲb期,UICC分期2009年第7版)非小细胞肺癌,无放疗禁忌证,KPS评分 ≥ 70 分,同时评价心肺功能及肝肾功能。随机分为治疗组(29例)及对照组(28例),治疗组给予紫杉醇+卡铂行节拍化疗联合放射治疗,对照组行常规同步放化疗。两组患者均签署放化疗知情同意书,通过伦理委员会论证。

两组患者的性别、年龄、分期、病理分型、KPS评分等基本情况比较无显著性差异($P>0.05$)(Table 1)。

1.2 方法

化疗方法:节拍化疗组以紫杉醇 $8\text{mg}/\text{m}^2$ +卡铂 $\text{AUC}=0.25\text{mg}/\text{ml}\cdot\text{min}$ (每周二次)的节拍化疗联合放疗;同步放化疗组以紫杉醇 $45\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ +卡铂 $\text{AUC}=2\text{mg}/\text{ml}\cdot\text{min}$ (每周一次)与放疗同步治疗。

放疗方法:两组患者均行肺癌三维适形放疗。采用常规分割照射,每天1次,每次2Gy,每周5次。总剂量约为64~70Gy。

两组共57例患者均完成治疗,无脱落病例。

1.3 疗效评价

近期疗效分析:按照肿瘤近期疗效评价标准RESIST1.1版,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以CR+PR计算有效率。

急性不良反应:按《WHO抗癌药物常见毒副反应分级标准》评价血液系统、胃肠道急性毒性及外周神经毒性。

CT灌注分析:两组患者均于治疗前及治疗结束后行CT灌注扫描2次。扫描设备为西门子SO-MATOM Definition AS 128层螺旋CT,应用Syngo MMWP体灌注软件分析图像。通过软件分析得到肿瘤组织的血流量BF、血容量BV、平均通过时间MTT及表面渗透性PS等血流灌注参数。

1.4 统计学处理

运用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,近期疗效及不良反应比较采用 χ^2 检验,肿瘤组织CT血流灌注参数比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

治疗组CR11例,PR12例,SD4例,PD2例,有效率为79.31%。对照组CR13例,PR11例,SD3例,PD1例,有效率为85.71%。两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.082, P=0.525$)(Table 2)。

2.2 不良反应比较

两组常见不良反应为中性粒细胞减少、红细胞减少、恶心呕吐及周围神经病变。治疗组发生Ⅲ~Ⅳ级不良反应5例,不良反应发生率为17.24%。对照组发生Ⅲ~Ⅳ级不良反应16例,不良反应发生率为57.14%。治疗组不良反应发生率明显低于对照组($P=0.002$)。

2.3 肿瘤组织CT血流灌注比较

CT血流灌注图像显示,两组患者治疗前肿瘤组织血管丰富,治疗后血流信号有减弱趋势,颜色变浅变稀疏。研究结果显示,血流量(BF)、血容量(BV)、表面渗透性(PS)均随治疗而减小,平均通过时间(MTT)随治疗增大。

两组患者之间治疗前CT血流灌注成像参数无统计学差异($P>0.05$)。

两组患者治疗后CT血流灌

Table 1 General information in two groups

| Characteristics | Treatment group (n=29) | Control group (n=28) | P |
|-------------------|------------------------|----------------------|-------|
| Gender | Male | 17 | 0.700 |
| | Female | 12 | |
| Age(years old) | 62.62 \pm 6.87 | 61.82 \pm 6.37 | 0.656 |
| Clinical stage | Ⅲa | 13 | 0.671 |
| | Ⅲb | 16 | |
| Pathological type | Squamous carcinoma | 10 | 0.516 |
| | Adenocarcinoma | 19 | |
| KPS | 87.24 \pm 6.87 | 88.21 \pm 9.66 | 0.687 |

Table 2 Recent curative effect in two groups

| Group | N | CR | PR | SD | PD | RR(CR+PR) |
|-----------------|----|----|----|----|----|-----------|
| Treatment group | 29 | 11 | 12 | 4 | 2 | 79.31% |
| Control group | 28 | 13 | 11 | 3 | 1 | 85.71% |

Table 3 Changes of CT perfusion parameters($\bar{x}\pm s$)

| Features | Treatment group | Control group | P | |
|------------------|-----------------|---------------|------------|-------|
| Before treatment | BF | 57.64±8.94 | 56.88±6.65 | 0.720 |
| | BV | 13.36±3.09 | 14.02±2.66 | 0.386 |
| | PS | 29.26±3.42 | 28.40±3.30 | 0.337 |
| | MTT | 9.61±1.20 | 9.48±1.47 | 0.695 |
| After treatment | BF | 29.10±2.54 | 30.80±3.98 | 0.058 |
| | BV | 8.56±2.20 | 10.36±1.74 | 0.001 |
| | PS | 16.33±2.08 | 18.12±2.03 | 0.002 |
| | MTT | 14.57±2.51 | 15.14±2.41 | 0.389 |

BF: blood flow (ml/min.100g); BV: blood volume (ml/100g); PS: permeability surface(ml/min.100g); MTT: mean transfer time(s).

注数据相比较, BF、BV、PS 经治疗均减小, 但治疗组较对照组减少相对明显, 其中治疗后 BV 和 PS 两组间差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗组和对照组 MTT 均随治疗而增大, 节拍化放疗组增加稍明显, 但两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)(Table 3)。

3 讨论

节拍化疗是规律的、频繁地给予低剂量的细胞毒药物而没有较长的治疗间歇^[2]。不仅针对敏感和耐药肿瘤细胞, 同时也针对肿瘤微环境中的内皮细胞和其他的支持细胞, 极少产生获得性耐药^[3]。研究发现, 放射治疗联合抗血管治疗能够抑制细胞因子的生成, 促进血管内皮细胞凋亡, 降低肿瘤内的组织间内压, 改善肿瘤的乏氧环境, 增加放射治疗的效果^[4]。

本研究结果显示, 对照组与治疗组比较总有效率略有优势, 但两组比较无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗组主要不良反应为白细胞、红细胞下降, 未出现周围神经病变, III~IV 度不良反应发生率与对照组比较具有显著性差异 ($P<0.05$), 提示节拍化放疗组较同步放化疗组具有更低的毒副作用以及更好的安全性。

节拍化疗实质为抗肿瘤血管治疗, CT 灌注可较好反映肿瘤组织血管和微循环功能, 分析肿瘤生物活性^[5]。本研究中血流量 (BF) 和血容量 (BV) 反映肿瘤微血管开放情况和微血管量; 平均通过时间 (MTT) 和表面渗透性 (PS) 反映局部组织微循环血流流速和血管壁通透性。两组患者治疗前后肺部肿瘤 CT 灌注各项参数中, 血流量 (BF)、血容量 (BV)、表面渗透性 (PS) 均随治疗而减小, 节拍化放疗组较常规放化疗组减少相对明显, 其中 BV 和 PS 两组间差

异有统计学意义 ($P<0.05$); 平均通过时间 (MTT) 随治疗增大, 节拍化放疗组增加稍明显, 但两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究两组患者经治疗后血流灌注均得到改善, 但两组改善程度不同, 节拍化放疗组稍明显, 显示节拍化放疗相比常规同步放化疗有更好的抗血管效应。

总之, 节拍化疗是一种新的给药模式, 其优点是耐药现象少, 毒副反应轻, 患者依从性高。临床研究证实节拍化疗作为一种新型的治疗策略, 具有安全、有效、低毒的特点^[6,7]。节拍化疗与放疗联合可以在抑制或破坏肿瘤组织血管内皮细胞方面起协同作用, 值得临床进一步研究。

参考文献:

- [1] Zhang S, Liu JJ, Cheng Y. Metronomic chemotherapy—a new path to treat advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2015, 18(4): 232–239. [张爽, 柳菁菁, 程颖. 节拍化疗——晚期非小细胞肺癌另辟蹊径的治疗策略[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(4): 232–239.]
- [2] André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized Chemotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(7): 413–431.
- [3] Kareva I, Waxman DJ, Lakka KG. Metronomic chemotherapy: an alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2): 100–106.
- [4] Qiu H, Wang GM. A new treatment protocol targeting tumor vasculature—metronomic chemotherapy combined radiotherapy[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2007, 26(12): 1392–1396. [邱灏, 王国民. 抗肿瘤血管形成的治疗新模式——节拍器化疗联合放射治疗[J]. *癌症*, 2007, 26(12): 1392–1396.]
- [5] Xu YY, Sun HL, Wang W, et al. Whole tumor perfusion scanning of colorectal cancer with 256-slice spiral CT: correlation between quantitative measurement of tumor stage and angiogenesis[J]. *J Clin Radiol*, 2014, 33(5): 739–744. [徐妍妍, 孙宏亮, 王武, 等. 256 层 CT 结直肠癌全肿瘤灌注成像与肿瘤分期及血管生成相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33(5): 739–744.]
- [6] Yu CY, Cai XJ, Ni JJ, et al. Clinical research progress of metronomic chemotherapy in advanced ovarian cancer[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2016, 33(11): 1487–1492. [俞春燕, 蔡鑫君, 倪坚军, 等. 节拍式化疗用于晚期卵巢癌的临床研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(11): 1487–1492.]
- [7] Cheng B, Cai XJ, Wang Z, et al. Clinical research progress of metronomic chemotherapy in therapy of advanced breast cancer[J]. *China Pharmacy*, 2016, 27(32): 4598–4601. [程斌, 蔡鑫君, 王增, 等. 节拍化疗在乳腺癌晚期治疗中的临床应用进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(32): 4598–4601.]