

# Ⅳ期 NSCLC 化疗同期 3DRT 前瞻性、多中心 Ⅱ期临床研究——不同病理类型生存再分析 (PPRA-RTOG003)

邓蓉 李涛 李建成 王小虎 卢钊 陈明 柏玉举 苏胜发 欧阳伟炜 李青松  
马筑 胡银祥 栗惠芹 何志旭 卢冰

550004 贵州医科大学肿瘤学教研室(邓蓉);四川省肿瘤医院放疗科(李涛);福建省肿瘤医院放疗科(李建成);甘肃省肿瘤医院放疗科(王小虎);四川大学华西医院肿瘤中心胸部肿瘤科(卢钊);浙江省肿瘤医院放疗科(陈明);遵义医学院附属医院附属肿瘤医院胸部肿瘤科(柏玉举);550004 贵州医科大学附属医院 贵州省肿瘤医院肿瘤科(苏胜发、欧阳伟炜、李青松、马筑、胡银祥、栗惠芹、卢冰);贵州医科大学组织工程与干细胞实验中心(何志旭)

通信作者:卢冰,Email:lbgymaaa@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.10.006

**【摘要】 目的** 研究不同病理类型Ⅳ期NSCLC化疗同期原发肿瘤胸部3DRT的生存。**方法** 对2008—2012年一项前瞻性临床研究再分析入组203例,可评价病理类型174例。鳞癌51例,非鳞癌123例。化疗以铂类为基础的两药联合方案,中位周期数4周期。原发肿瘤中位剂量63 Gy。*Kaplan-Meier*法计算OS并*Logrank*检验和单因素分析,*Cox*回归模型多因素分析。**结果** 全组1、2、3年OS及中位生存期分别为56%、16%、9%及13个月。单因素分析显示鳞癌和非鳞癌在相同化疗周期、原发肿瘤剂量、器官转移状态、N分期、2周期化疗获益和近期疗效有效时的1、2、3年OS和中位生存期相近(所有 $P>0.05$ ); $T_1$ — $T_2$ 期非鳞癌1、2、3年OS及中位生存期优于鳞癌( $P=0.000$ )。多因素分析显示不同病理类型、性别、年龄、化疗周期数对生存均无影响(所有 $P>0.05$ ),原发肿瘤剂量对生存有影响( $P=0.007$ )。**结论** Ⅳ期NSCLC化疗同期原发肿瘤3DRT模式下不同病理类型对生存无影响,但 $T_1$ — $T_2$ 非鳞癌患者OS可能延长。**临床试验注册** ClinicalTrials.gov,注册号:ChiCTR1NC10001026。

**【关键词】** 癌,非小细胞肺/三维放射疗法; 癌,非小细胞肺/同期化放疗; 病理因素; 预后  
**基金项目:**贵州省科技攻关项目[SY[2010]3078,SY2012-3079];贵州省应用基础研究计划重大专项(黔科合J重大字[2015]2003)

**A prospective, multicenter, phase II clinical study of three-dimensional radiotherapy with concurrent chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer-The impact of different pathological types on survival (PPRA-RTOG003)** Deng Rong, Li Tao, Li Jiancheng, Wang Xiaohu, Lu You, Chen Ming, Bai Yuju, Su Shengfa, Ouyang Weiwei, Li Qingsong, Ma Zhu, Li Huiqin, He Zhixu, Lu Bing

Teaching and Research Section of Oncology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China (Deng R); Department of Radiation Oncology, Sichuan Cancer Hospital (Li T); Department of Radiation Oncology, Fujian Cancer Hospital (Li JCH); Department of Radiation Oncology, Gansu Cancer Hospital (Wang XH); Department of Radiation Oncology, West China Hospital of Sichuan University (Lu Y); Department of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital (Chen M); Department of Thoracic Oncology, Affiliated Cancer Hospital and Affiliated Hospital of Zunyi Medical College (Bai YJ); Department of Oncology, Guizhou Cancer Hospital, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China (Su SHF, Ouyang WW, Li QS, Ma ZH, Hu YX, Li HQ, Lu B); Stem Cell and Tissue Engineering Research Center, Guizhou Medical University (He ZHX)

Corresponding author: Lu Bing, Email:lbgymaaa@163.com

**【 Abstract 】 Objective** To evaluate the survival of different pathological types with concurrent chemotherapy and thoracic three-dimensional radiotherapy ( CCTTRT ) for stage IV non-small-cell lung cancer ( NSCLC ). **Methods** Two hundred and three patients of stage IV NSCLC were enrolled from 2008 to 2012. Of the 174 patients eligible for analysis, The patients of squamous carcinoma and non-squamous carcinoma were 51 and 123, respectively. Patients were treated by platinum-based chemotherapy, the median number of cycle was 4. The median dose of primary tumor was 63 Gy. Survival was calculated by *Kaplan-Meier* method and compared using the *Logrank*. *Cox* regression model were used to examine the effect of response on overall survival. **Results** Of 174 patients, the 1-, 2-, and 3-year overall survival ( OS ) rates and median survival time ( MST ) were 56%, 16%, 9% and 13 months, respectively. For patients under the same cycles of chemotherapy, the same dose of primary tumor, the same metastasis states, the same N staging, and when two cycles of chemotherapy and the recent curative effect are effective, no matter whether squamous carcinoma or non-squamous carcinoma, the 1-, 2-, and 3-year OS rates and MST were not statistically significant ( all  $P > 0.05$  ). At the same of T staging (  $T_1$ - $T_2$  ), the 1-, 2-, and 3-year OS rates and MST for the patients of non-squamous carcinoma were better than squamous carcinoma (  $P = 0.000$  ). Multivariate analysis showed that different pathological types, gender, age and the cycles of chemotherapy were not independent factors for survival ( all  $P > 0.05$  ), but those treated with DTPTV  $\geq 63$  Gy can prolong survival time. **Conclusions** CCTTRT had no effect on different pathological types of survival. The survival of non-squamous carcinoma may be extended when the T staging was  $T_1$ - $T_2$ . **Clinical Trial Registry** ClinicalTrials.gov, registration number: ChiCTR110001026.

**【 Key words 】** Carcinoma, non-small cell lung/three-dimensional radiotherapy; Carcinoma, non-small cell lung/concurrent chemoradiotherapy; Pathological factors; Prognosis

**Fund programs:** Guizhou province science and technology research projects funded [ SY [ 2010 ] 3078, SY2012-3079 ]; Supported by Guizhou Province's Science and Technology Major Project ( Qian-J-Zhong [ 2015 ] 2003 )

肺癌中 80%~85% 为 NSCLC<sup>[1]</sup>, 初诊 NSCLC 约 40% 为 IV 期, 以铂类为基础的化疗联合放疗方案虽为标准治疗模式, 但未进一步提高生存期<sup>[2-5]</sup>。有研究表明 IV 期 NSCLC 化疗获益同期原发肿瘤 3DRT 能使生存期显著延长<sup>[6]</sup>。但不同病理类型放射敏感性不同<sup>[7]</sup>, 原发肿瘤发生解剖部位不同(中央型和周围型)<sup>[8]</sup>, 转移特点不同<sup>[9]</sup>。因此不同病理类型 IV 期 NSCLC 在化疗同期原发肿瘤 3DRT 模式下是否出现生存差异, 本研究对一项 II 期临床研究再分析进行探讨。

### 材料与方 法

1. 入组标准<sup>[10]</sup>: 经病理或细胞学确诊的初治 NSCLC、临床分期( UICC2007 分期标准) 为 IV 期; 年龄 18~80 岁; KPS 评分  $\geq 70$ ; 转移器官数目  $\leq 3$  个; 无放疗、化疗禁忌证; 预计至少完成 2 周期化疗; 放疗计划设计时原发肿瘤要求接受处方剂量至少 36 Gy。

2. 排除标准<sup>[10]</sup>: 合并单纯恶性胸腔积液的晚期病例或恶性胸腔积液未控制的 IV 期患者; 既往有胸部放疗史或(和)手术史; 妊娠、哺乳期患者; 有恶性肿瘤病史患者。

3. 一般临床资料: 2008 年 5 月至 2012 年 5 月国内 7 家肿瘤中心共计入组 203 例, 其中 1 例不符合入组标准(既往胸部手术史)、4 例病例报告表遗失, 20 例患者拒绝完成放疗计划(10 例因个人原因但

未出现  $\geq 3$  级不良反应或肿瘤进展; 2 例因 4 级血液学毒性; 3 例因血液学毒性死亡; 3 例因治疗中出现新的远处转移; 2 例因合并内科疾病死亡), 4 例诊断为 NSCLC 但未进一步分类, 故可评价 174 例。全组男 121 例、女 53 例, 年龄 22~80 岁(中位数 57 岁)。鳞癌 51 例, 非鳞癌 123 例(腺癌 110 例、其他类型 13 例)。 $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  期分别为 6、66、36、72 例,  $T_1$ — $T_2$  期占 38%,  $T_3$ — $T_4$  期占 62%。 $N_0$ 、 $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$  分别为 10、16、68、80 例,  $N_0$ — $N_1$  期占 15%,  $N_2$ — $N_3$  期占 85%。单器官转移 93 例, 多器官转移 81 例。2 周期化疗获益(CR+PR+SD) 166 例, 进展(PD) 5 例, 3 例(非鳞癌)未复查影像资料。近期疗效为有效(CR+PR) 125 例, 无效(SD+PD) 44 例, 5 例(非鳞癌)未复查影像资料。详见表 1。

4. 放疗: 原发肿瘤采用 6 MV X 线 3DCRT 或 IMRT 技术为非随机选择。GTV 包括 CT 上显示的原发病灶、淋巴引流区短径  $\geq 1$  cm 转移淋巴结; CTV 为 GTV 三维方向外放 6.0 mm; PTV 为 CTV 外放 5~10 mm。要求 100% 处方剂量线包全 98%~100% GTV, 90% 处方剂量线包括 98%~100% PTV。正常全肺体积为全肺体积减去 GTV, 要求肺  $V_{20} \leq 32\%$ , 脊髓  $D_{max} \leq 50$  Gy, 食管  $D_{mean} \leq 35$  Gy, 心脏  $D_{mean} \leq 30$  Gy。胸部原发灶放疗采用后程加速超分割(首程 PTV 剂量 36 Gy, 1.8 Gy/次, 1 次/d, 5 d/周; 后程 1.35 Gy/次, 2 次/d, 间隔 6 h 以上, 5 d/周至 PTV 处

方剂量 63 Gy)。放疗剂量至少 36 Gy, 正常组织可耐受情况下再完成 63 Gy 放疗, 针对残留的肺原发肿瘤推量至 72 Gy。胸部原发肿瘤放疗在化疗开始 1 周内同期进行。174 例患者 GTV 范围为 9.00~854.54 cm<sup>3</sup>, 中位数 120.06 cm<sup>3</sup>。T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub> 期患者 GTV ≥ 120.06 cm<sup>3</sup> 者 65 例, GTV < 120.06 cm<sup>3</sup> 者 43 例。174 例中原发肿瘤剂量为 36.0~76.5 Gy 分 19~45 次, PTV < 63 Gy 为 98 例, PTV ≥ 63 Gy 为 76 例<sup>[34]</sup>。

表 1 174 例 IV 期非小细胞肺癌中鳞癌及非鳞癌患者临床特征分布 [例 (%)]

临床特征	鳞癌 (51 例)	非鳞癌 (123 例)	P 值
性别			
男	44(86)	77(63)	0.002
女	7(14)	46(37)	
年龄(岁)			
<65 岁	35(69)	100(81)	0.068
≥65 岁	16(31)	23(19)	
T 分期			
T <sub>1</sub> —T <sub>2</sub> 期	19(37)	47(38)	0.906
T <sub>3</sub> —T <sub>4</sub> 期	32(63)	76(62)	
N 分期			
N <sub>0</sub> —N <sub>1</sub> 期	8(16)	18(15)	0.859
N <sub>2</sub> —N <sub>3</sub> 期	43(84)	105(85)	
PTV 剂量(中位数 60 Gy)			
36~62 Gy	36(70)	62(51)	0.015
63.0~76.5 Gy	15(30)	61(49)	
化疗周期(中位数 4 个)			
2 个	15(29)	19(15)	0.184
3 个	7(14)	25(21)	
4 个	29(57)	75(61)	
5 个	0	3(2)	
6 个	0	1(1)	
转移状态			
单器官转移	30(59)	63(51)	0.360
多器官转移	21(41)	60(49)	
2 周期化疗疗效			
获益(CR+PR+SD)	47(92)	119(99) <sup>a</sup>	0.019
进展(PD)	4(8)	1(1) <sup>a</sup>	
近期疗效			
有效(CR+PR)	40(78)	85(69) <sup>b</sup>	0.384
无效(SD+PD)	11(22)	33(31) <sup>b</sup>	

注: <sup>a</sup>2 周期化疗疗效中非鳞癌 3 例患者未复查故不评价疗效; <sup>b</sup>近期疗效中非鳞癌 5 例患者未复查故不评价近期疗效

5. 化疗: 主要采用以铂类为基础两药联合化疗, 顺铂 80 mg/m<sup>2</sup> 第 2~4 天静滴或卡铂 300~350 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天静滴; 紫杉醇 140~170 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天或多烯紫杉醇 60~75 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静滴; 长春瑞滨

25 mg/m<sup>2</sup> 第 1、8 天静滴; 培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静滴; 吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> 第 1、8 天静滴; 21~28 d 为 1 个周期。137 例采用紫杉类+铂类方案, 8 例采用长春瑞滨+顺铂方案, 14 例采用培美曲塞+铂类方案, 15 例为其他方案。化疗 2—3 周期 66 例, 4—6 周期 108 例, 分别占 37.9%、62.1%; 总周期数 601 个, 中位数 4 个。

6. 观察指标: 主要研究终点为 OS。

7. 统计方法: 采用 SPSS 15.0 软件行 Kaplan-Meier 法生存分析并 Logrank 法检验和单因素预后分析, Cox 模型多因素预后分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

8. 临床试验注册: ClinicalTrials.gov, 注册号: ChiCTR110001026。

## 结 果

1. 一般情况及生存: 随访截至 2014 年 2 月 20 日, 随访率 99.4%, 1、2、3 年样本数分别为 112、34、13 例。无论鳞癌或非鳞癌, 发病率显示出男性显著高于女性, 年龄 < 65 岁高于 ≥ 65 岁老年患者的趋势; 单器官转移和多器官转移的发生率相似。T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub>、N<sub>2</sub>—N<sub>3</sub> 期分别占 62%、85%、1、2、3 年 OS 及 MST 分别为 56%、16%、9% 及 13 个月, 其中鳞癌和非鳞癌分别为 50% 和 58%、12% 和 18%、8% 和 8% 及 12 个月和 14 个月 (P = 0.295)。

2. 相似治疗因素不同病理类型对生存的影响: 分层分析显示鳞癌和非鳞癌 1、2、3 年 OS 及 MST 在相同化疗强度 (2—3 周期、4—6 周期)、相似原发肿瘤放疗剂量 (< 63 Gy、≥ 63 Gy)、类似放化疗模式 (4—6 周期化疗同期 ≥ 63 Gy、2—3 周期化疗同期 < 63 Gy、4—6 周期化疗同期 < 63 Gy 或 2—3 周期化疗同期 ≥ 63 Gy) 时均相似 (P > 0.05); 2 周期化疗获益 (疗效评价为 CR+PR+SD) 和原发肿瘤近期疗效评价有效 (CR+PR) 时, 鳞癌与非鳞癌的生存期亦相近; 详见表 2。

3. 相同器官转移状态不同病理类型对生存的影响: 单器官与多器官转移病例中鳞癌和非鳞癌的中位化疗周期数、中位原发肿瘤剂量分别为 4 个和 4 个与 3 个和 4 个、54.0 Gy 和 59.4 Gy 与 55.8 Gy 和 63.0 Gy。单器官转移 93 例中两种病理类型的 1、2、3 年 OS 及 MST 分别为 50%、17%、11% 及 13 个月和 60%、22%、10% 及 16 个月 (P = 0.416); 多器官转移 81 例分别为 43%、5%、5% 及 12 个月和 56%、14%、2% 及 13 个月 (P = 0.403)。

4. 相同 T、N 分期状态不同病理类型的生存比较: T<sub>1</sub>—T<sub>2</sub> 与 T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub> 期鳞癌和非鳞癌患者中位化疗周期数、中位原发肿瘤剂量分别为 3 个与 4 个和 4 个与 4 个、54.0 Gy 与 59.4 Gy 和 55.8 Gy 与 63.0 Gy。T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub> 期病例鳞癌和非鳞癌患者 1、2、3 年 OS

和 MST 相近(P=0.742); N<sub>0</sub>—N<sub>1</sub> 及 N<sub>2</sub>—N<sub>3</sub> 期鳞癌和非鳞癌患者 1、2、3 年 OS 和 MST 均相近(P=0.467、0.421); 但 T<sub>1</sub>—T<sub>2</sub> 期非鳞癌比鳞癌患者 1、2、3 年 OS 和 MST 延长(P=0.000); 详见表 3。

5. 多因素分析: 不同病理类型、性别、年龄、化疗周期对生存均无影响, 但 PTV 剂量对生存有影响(P=0.007), 详见表 4。

表 2 174 例 IV 期非小细胞肺癌相似治疗因素下不同病理类型生存影响的 Logrank 单因素分析

治疗模式	例数	病理类型	例数	中位生存期 (月)	总生存 (%)			P 值
					1 年	2 年	3 年	
化疗 2-3 周期	66	鳞癌	22	11	46	5	5	0.307
		非鳞癌	44	13	52	14	7	
化疗 4-6 周期	108	鳞癌	28	14	52	14	7	0.613
		非鳞癌	80	15	62	19	8	
PTV ≥ 63 Gy	76	鳞癌	16	9	38	25	17	0.852
		非鳞癌	60	16	63	25	13	
PTV < 63 Gy	98	鳞癌	34	13	53	6	3	0.460
		非鳞癌	64	13	53	11	3	
4-6 周期且 PTV ≥ 63 Gy	63	鳞癌	13	9	39	23	12	0.981
		非鳞癌	50	16	68	24	12	
2-3 周期且 PTV < 63 Gy	52	鳞癌	34	13	30	2	2	0.384
		非鳞癌	18	13	52	8	0	
4-6 周期和 PTV < 63 Gy 或 2-3 周期和 PTV ≥ 63 Gy	59	鳞癌	20	14	53	0	0	0.799
		非鳞癌	39	12	49	15	0	
2 周期化疗获益 (CR+PR+SD)	166	鳞癌	47	13	53	10	10	0.464
		非鳞癌	119	14	60	19	8	
近期疗效有效 (CR+PR)	125	鳞癌	40	11	45	16	8	0.086
		非鳞癌	85	16	68	24	12	

表 3 174 例 IV 期非小细胞肺癌相同 TN 分期状态下不同病理类型生存影响的 Logrank 单因素分析

TN 分期	例数	病理类型	例数	中位生存期 (月)	总生存 (%)			P 值
					1 年	2 年	3 年	
T <sub>1</sub> —T <sub>2</sub> 期	66	鳞癌	19	10	26	0	0	0.000
		非鳞癌	47	16	72	15	4	
T <sub>3</sub> —T <sub>4</sub> 期	108	鳞癌	32	14	56	19	14	0.742
		非鳞癌	76	12	50	20	11	
N <sub>0</sub> —N <sub>1</sub> 期	26	鳞癌	8	13	50	0	0	0.467
		非鳞癌	18	14	71	20	0	
N <sub>2</sub> —N <sub>3</sub> 期	148	鳞癌	43	12	47	8	8	0.421
		非鳞癌	105	13	56	16	7	

表 4 174 例 IV 期非小细胞肺癌临床因素对生存影响的 Cox 模型多因素分析

因素	β 值	SE 值	χ <sup>2</sup> 值	P 值	HR 值	95% CI	
						下限	上限
病理类型 (鳞癌比非鳞癌)	-0.078	0.179	0.189	0.663	0.925	0.651	1.314
性别 (男比女)	-0.302	0.183	2.716	0.099	0.739	0.516	1.059
年龄 (<65 岁比 ≥65 岁)	-0.248	0.200	1.541	0.215	0.781	0.528	1.154
原发肿瘤剂量 (<63 Gy 比 ≥63 Gy)	0.511	0.190	7.230	0.007	1.667	1.149	2.418
化疗周期 (2—3 周期比 4—6 周期)	-0.010	0.184	0.003	0.955	0.990	0.690	1.420

### 讨 论

NSCLC 过去以鳞癌多见, 全球每年约 40 余万人死于鳞癌, 发病与吸烟密切相关<sup>[11]</sup>, 近年腺癌已逐渐超过鳞癌成为最常见的病理类型<sup>[12-13]</sup>。NSCLC 的传统治疗模式在不同病理类型之间并无明显区别<sup>[14]</sup>, 但此类观点由于 EGFR 敏感突变等分子靶向药物的应用<sup>[15]</sup>、培美曲塞二线应用于非鳞癌优于吉西他滨<sup>[16]</sup>和一线治疗<sup>[17]</sup>以及对吉西他滨于鳞癌中优于培美曲塞<sup>[18]</sup>等更深入的研究, 正在不断受到挑战。NSCLC 各病理类型具有不同的胚胎来源, 发生于不同的解剖部位, 可能影响药物的转运、结合、生物活性以及代谢<sup>[19]</sup>; 具有其特异的抗癌药敏感谱, 敏感率高低不一<sup>[20]</sup>; 虽然以铂类为基础的联合化疗与最佳支持治疗相比较明显提高 NSCLC 的生存率、改善生活质量<sup>[21]</sup>, 但 ECOG1594 结果显示无论何种组织学类型, 包括紫杉醇、多西他赛在内的标准含铂两药一线化疗的有效率相似, 对于不同病理类型 NSCLC 的疗效相似<sup>[22]</sup>。本研究采用以紫杉类和铂类联合为主的化疗方案, 经过化疗同期原发肿瘤 3DRT 结果显示,

全组 1、2、3 年 OS 及 MST 分别为 56%、16%、9% 及 13 个月,其中鳞癌和非鳞癌分别为 50% 和 58%、12% 和 18%、8% 和 8% 及 12 个月和 14 个月,生存期相似 ( $P=0.295$ )。全组及不同病理类型的 1 年 OS 和 MST 绝对值均高于单纯化疗的 31%~33% 和 7.4~8.1 个月<sup>[13]</sup>,提示化疗联合原发肿瘤 3DRT 可能延长 IV 期 NSCLC 生存期<sup>[6]</sup>。另外,本研究中仅有 8 例患者在治疗后进展接受了 EGFR-TKI 类药物,且观察到其总生存与同期放化疗患者的总生存并无差异,故未能影响到本研究的相关生存分析 ( $P=0.060$ )<sup>[6]</sup>。对于治疗手段相对局限、4—6 周期单纯化疗可提高生存率和生活质量但疗效有限的鳞癌和 EGFR 野生型非鳞癌的 IV 期 NSCLC 患者<sup>[23]</sup>,化疗同期原发肿瘤三维放疗的模式正在引起越来越多的关注<sup>[6]</sup>,但这种模式是否会因不同组织学类型对放射敏感性的差异而对生存产生影响?

基础研究显示,携带野生型 p53 基因的 H1299 细胞株放射敏感性升高<sup>[3]</sup>、活性 RAF 基因增加鳞癌的放射敏感性<sup>[4]</sup>、A549 和 H469 细胞株中 K-Ras 的表达抑制能增加放射敏感性<sup>[5]</sup>以及 EGFR 的表达水平与肺癌放射治疗预后明显相关<sup>[24]</sup>,约 80% 的肺鳞癌和 65% 的肺腺癌存在 EGFR 蛋白过表达,是导致 NSCLC 放疗抗拒的重要因素<sup>[25-26]</sup>。c-erbB-2 基因在肺鳞癌表达率为 6.3%,肺腺癌则为 50.0%,可能造成肺腺癌放射敏感性差<sup>[27]</sup>。通过测定肺腺癌 (CALU-3 和 A549) 和鳞癌 NCL-H520 细胞株的 c-erbB-2 mRNA 水平,显示 CALU-3 对射线最不敏感, NCL-H520 最敏感,推测肺腺癌 c-erbB-2 高表达可能与肺腺癌放疗抗拒有关<sup>[7]</sup>。鳞癌对射线有中度敏感,而腺癌敏感性差<sup>[28]</sup>。本研究选择不同病理类型采用相同的紫杉类联合铂类的化疗方案,同期进行原发肿瘤 3DRT,结果显示全组鳞癌与非鳞癌的 1、2、3 年 OS 及 MST 无显著性差异 ( $P>0.5$ ),提示在化疗同期原发肿瘤 3DRT 的模式下,不同病理类型对生存无明显影响。分层分析显示,在相似治疗强度无论原发肿瘤剂量  $<63$  Gy 或  $\geq 63$  Gy、化疗 2—3 周期或 4—6 周期、相似放化强度的综合治疗模式、2 周期化疗后获益、近期疗效为有效、相同器官转移状态、 $T_3$ — $T_4$  分期及相同 N 分期的基础上,不同病理类型均未对生存产生影响 ( $P>0.5$ ), OS 及 MST 无明显差异。结合多因素分析,不同病理类型、性别、年龄、化疗周期数对生存无影响 ( $P=0.663$ 、 $0.099$ 、 $0.215$ 、 $0.955$ ),原发肿瘤剂量才是重要的预后影响因素 ( $P=0.007$ ),原发肿瘤剂量  $\geq 63$  Gy 的生存期

显著延长<sup>[29]</sup>,提示随着 3DRT 技术的进步,在化疗同期进行放疗时通过三维技术提高原发肿瘤剂量,无论 NSCLC 不同病理类型放射敏感性基础研究的差异如何,都能使改善生存成为可能且降低毒副反应,病理类型对生存的影响有限。对于原发肿瘤  $T_1$ — $T_2$  分期的非鳞癌相比鳞癌可能对延长生存有益 ( $P=0.000$ ),原因分析可能为  $T_1$ — $T_2$  非鳞癌化疗 4—6 周期同期原发肿瘤剂量  $\geq 63$  Gy 占 36%, $T_1$ — $T_2$  鳞癌仅占 26%<sup>[30]</sup> 而出现 OS 差异;或者  $T_1$ — $T_2$  的生存差异确实存在于不同病理类型间,也可能因为研究病例数较少受影响,对此需要进一步研究。

综上所述,IV 期 NSCLC 化疗同期原发肿瘤 3DRT 模式下不同病理类型对生存无显著影响,但  $T_1$ — $T_2$  非鳞癌患者 OS 可能延长。

### 参 考 文 献

- [1] 雷源源,吴一龙.微转移在非小细胞肺癌的预后价值[J].中国肺癌杂志,2013,16(9):492-498. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.09.10.
- Lei YY, Wu YL. The prognostic value of micrometastasis in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2013, 16(9):492-498. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.09.10.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1):43-66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43.
- [3] Bray F, Ferlay J, Parkin DM, et al. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide [OB/OL]. Lyon, France: IARC Press, 2001.
- [4] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28):4539-4544. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
- [5] Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. Semin Oncol, 2004, 31(S1):68-74. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2003.12.017.
- [6] Su SF, Li T, Lu B, et al. Three-dimensional radiation therapy to the primary tumor with concurrent chemotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer: results of a multicenter phase II study from PPR-RT0G, China [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 93(4):769-777. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.012.
- [7] Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: a metaanalysis [J]. Cancer, 2005, 103(9):1865-1873. DOI: 10.1002/cncr.20957.
- [8] Potente G, Macori F, Caimi M, et al. Noncalcified pulmonary hamartomas: computed tomography enhancement patterns with histologic correlation [J]. J Thorac Imaging, 1999, 14(2):101-104.
- [9] Shimada Y, Saji H, Kakihana M, et al. Retrospective analysis of nodal spread patterns according to tumor location in pathological N<sub>2</sub> non-small cell lung cancer [J]. World J Surg, 2012, 36(12):2865-2871. DOI: 10.1007/s00268-012-1743-5.
- [10] Strauss GM, Jemal A, McKenna MB, et al. Creation of an epidemic: the tobacco industry (TI) and smoking-related adenocarcinoma (AD) of the lung [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(Suppl 18):7583.
- [11] 李峻岭,石远凯.肺鳞癌治疗进展[J].癌症进展,2012,10(2):120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2012.02.004.

- Li JL, Shi YK. Advances in the treatment of lung squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Prog*, 2012, 10(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535. 2012.02.004.
- [12] Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology [J]. *Respirology*, 2006, 11(5): 533-538. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00909.x.
- [13] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98. DOI: 10.1056/NEJMoa011954.
- [14] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699.
- [15] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
- [16] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1589-1597. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.163.
- [17] Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Gemcitabine in the treatment of NSCLC; meta analysis of survival and progression free survival data [J]. *Lung Cancer*, 2005, 47(1): 69-80.
- [18] Heighway J, Betticher DC. Lung: non-small cell carcinoma [R]. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2004. DOI: 10.4267/2042/38084.
- [19] Netikova I, Bursikova E, Vesely P, et al. A simple non-destructive test of cellular activity (NTCA) for *in vitro* assessment of cancer cell chemosensitivity/resistance [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4B): 2331-2337.
- [20] Bunn Jr PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(5): 1087-1100.
- [21] Hoang T, Suzanne D, Joan HS, et al. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with standard platin-based chemotherapy? Retrospective analysis of E1594 [C]//Proceedings of the 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer. Moscone West, San Francisco, USA; WCLC, 2009.
- [22] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(21): 4285-4291. DOI: 10.1200/JCO.2002.02.068.
- [23] Kelly K, Crowley J, Bunn Jr PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a southwest oncology group trial [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3210-3218.
- [24] Kawabe S, Munshi A, Zumstein LA, et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene expression radiosensitizes non-small cell lung cancer cells but not normal lung fibroblasts [J]. *Int J Radiat Biol*, 2001, 77(2): 185-194. DOI: 10.1080/09553000010008540.
- [25] Kasid U, Pirolo K, Dritschilo A, et al. Oncogenic basis of radiation resistance [J]. *Adv Cancer Res*, 1993, 61: 195-233.
- [26] Choi EJ, Ryu YK, Kim SY, et al. Targeting epidermal growth factor receptor-associated signaling pathways in non-small cell lung cancer cells: implication in radiation response [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(7): 1027-1036. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0507.
- [27] Xu YP, Zhang YP, Ma SL. EGFR inhibitors with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2001, 73(3): 249-255. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.04.017.
- [28] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment [J]. *N Eng J Med*, 2008, 358(11): 1160-1174. DOI: 10.1056/NEJMra0707704.
- [29] Dacic S, Flanagan M, Cieply K, et al. Significance of EGFR protein expression and gene amplification in non-small cell lung carcinoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(6): 860-865. DOI: 10.1309/H5UW6CPCWWC92241.
- [30] 龙金华, 卢冰, 欧阳伟伟, 等. IV期非小细胞肺癌化疗同期胸部三维放疗的前瞻性临床研究(三)—不同放疗剂量对生存的影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 21(1): 23-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.01.008.
- Long JH, Lu B, Ouyang WW, et al. A prospective study on concurrent chemotherapy and thoracic three-dimensional radiotherapy for stage IV non-small cell lung cancer (3)-the impact of radiation dose to thoracic primary tumor on survival [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2012, 21(1): 23-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.01.008.

(收稿日期:2016-02-14)