

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

姜力豪 欧阳举

【摘要】 目的 研究 IV 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 综合治疗中放射治疗 (简称放疗) 剂量和靶向维持治疗对预后的影响。**方法** 收集 2015 年 8 月 ~ 2017 年 4 月我院收治的 80 例 IV 期 NSCLC 患者, 按照随机对照原则将患者分为 A、B 组, 每组各 40 例, 根据表皮生长因子受体 (EGFR) 基因检查结果再将每组分为基因突变型亚组 (A1、B1 组) 和野生型亚组 (A2、B2 组)。具体治疗方法为: A1 组: 化疗 + 原发灶放射剂量为 60 Gy/30 f + 靶向治疗; A2 组: 化疗 + 原发灶放射剂量为 60 Gy/30 f + 空白对照; B1 组: 化疗 + 原发灶放射剂量为 70 Gy/35 f + 靶向治疗; B2 组: 化疗 + 原发灶放射剂量为 70 Gy/35 f + 空白对照。放疗及靶向治疗时间均为 4 周。治疗结束后比较各组的近期疗效、不良反应发生情况、生活质量评分及远期疗效 (无进展生存期、总生存率)。**结果** 治疗后, B1 组总有效率、各项生活质量评分、总生存率、无进展生存期明显高于 A1 组, 不良反应发生率明显低于 A1 组 ($P < 0.05$); B2 组总有效率、各项生活质量评分、总生存率、无进展生存期明显高于 A2 组, 不良反应发生率明显低于 A2 组 ($P < 0.05$)。**结论** 对于 IV 期 NSCLC 患者进行综合治疗时, 较高的放射剂量和靶向治疗均可明显改善患者的预后。

【关键词】 IV 期非小细胞肺癌; 放射治疗剂量; 靶向维持治疗; 预后

肺癌是目前全球最为常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 由于国家工业化进程加快及国民吸烟人数增多等因素, 我国肺癌的发病率正逐年上升^[1], 成为我国导致恶性肿瘤患者死亡的主要疾病。据统计, 75% ~ 80% 的肺癌患者为非小细胞肺癌 (NSCLC), 该类型肺癌的发病率极高^[2], 且确诊时多处于疾病进展期, 病情发展迅速, 30% ~ 40% NSCLC 患者确诊时处于 IV 期。据报道, IV 期 NSCLC 患者的自然生存期限约 3 个月, 生存质量及生存时间均明显下降^[3-4]。临床对 IV 期 NSCLC 的治疗尚无确切定论, 基本原则是全身化疗^[5-6], 且经循证医学发现, 晚期肺癌的首选治疗手段为化疗。有研究发现, 联合化疗可使患者的中位生存期延长 1 个半月, 1 年生存率提高 10%^[7-8]。由于化疗后患者的预后并不理想, 近年来发现在化疗基础上对患者的原发病灶进行放射治疗 (简称放疗)^[9], 并联合靶向治疗予以维持, 可明显延长肺癌患者的生存期^[10]。我们在对 IV 期 NSCLC 患者进行铂类药物化疗的基础上, 对原发病灶进行放疗并联合靶向维持治疗, 探讨放疗的最佳剂量以及联合靶向维持治疗对患者预后的影响。

对象与方法

1. 对象: 2015 年 8 月 ~ 2017 年 4 月我院收治的 IV 期 NSCLC 患者 80 例。纳入标准: (1) 经组织病理学检查确定为 IV 期 NSCLC; (2) 患者基本状态尚能够耐受化疗及放疗; (3) 临床资料及术后随访数据完整。排除标准: (1) 伴急性感染性疾病或脓毒血症; (2) 严重消瘦或有恶病质; (3) 合并有心、肝、肾等多器官功能障碍; (4) WBC 计数 $< 3.0 \times 10^9/L$, PLT 计数 $< 70 \times 10^9/L$; (5) 肝功能明显异常, 对化疗药物无法耐受; (6) KPS 评分 < 80 分, 转移病灶数量 > 3 个。按照随机对照原则将患者分为 A、B 组, 其中 A 组男 23 例, 女 17 例, 平均年龄 (57.25 ± 4.71) 岁, KPS 评分 (67.35 ± 5.34) 分; B 组男 24 例, 女 16 例, 平均年龄 (56.38 ± 4.80) 岁, KPS 评分 (67.61 ± 5.71) 分。根据表皮生长因子受体 (EGFR) 基因的检查结果再将每组分为基因突变型亚组 (A1、B1 组) 和野生型亚组 (A2、B2 组)。本研究通过我院医学伦理委员会审批, 所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 治疗方法: 患者入院后完善相关检查, 包括胸部 CT 检查、EGFR 基因检测等, 由培训后的医师对患者是否具有放化疗、靶向治疗的适应证及禁忌证进行评估。若患者转移病灶 ≤ 3 个但出现脑转移, 则先对

脑转移灶进行全脑的姑息性放疗。患者均进行相应的化疗(以铂类化疗药物为主,化疗 4~6 周期)、放疗及联合靶向维持治疗。放疗方案:采用单排 CT 进行模拟定位,高能 X 线 3~7 个视野照射。应用山东新华 TPS 计划系统对靶区进行勾画,胸部 CT 上的可见病灶为肿瘤靶区体积(GTV),在 GTV 的基础上向其各个方向均均匀外扩 0.5 cm 为计划靶区(PTV),若病灶靠近肺门及隆突下淋巴引流区等部位,PTV 也包括上述高危转移区。具体放疗的处方剂量为:A 组 60 Gy/30 f, B 组 70 Gy/35 f。靶向治疗方案:放化疗结束后,应用厄洛替尼对 EGFR 基因突变型亚组患者进行维持治疗,剂量为 150 mg 每天 1 次,对 EGFR 基因野生型亚组患者予以空白对照。具体治疗方法如下:A1 组:化疗+原发灶放射剂量为 60 Gy/30 f+靶向治疗;A2 组:化疗+原发灶放射剂量为 60 Gy/30 f+空白对照;B1 组:化疗+原发灶放射剂量为 70 Gy/35 f+靶向治疗;B2 组:化疗+原发灶放射剂量为 70 Gy/35 f+空白对照。放疗及靶向治疗时间均为 4 周。

(2)观察指标:治疗后患者需定期返院进行复查,如胸部 CT、颈部和腹部超声、颅脑增强 MRI 等检查,治疗结束后 3 个月内每月复查 1 次,3 个月后每 3 个月复查 1 次。治疗 1 个月后,采用 RESICT 标准对患者的近期疗效进行评价,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)、病变进展(PD)。CR:原病灶全部消失且未见新病灶、肿瘤标志物水平正常,并维持 4 周以上;PR:靶病灶的最大径之和减少 30% 以上,并维持 4 周以上;PD:靶病灶的最大径之和增加 20% 以上、最大径绝对值增大 ≥ 5 mm,或出现新的病灶;SD:靶病灶的最大径之和减少程度不及 PR,或增加程度不及 PD。总有效=CR+PR+SD。统计患者治疗期间的不良反应发生情况,出院前从日常活动能力、社会生活能力、情感状况、心理状况、身体状况 5 个方面对患者进行生活质量评分。出院后对患者进行为期 1 年的随访,统计患者的无进展生存期及总生存率。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗后患者近期疗效比较:治疗后, B1 组总有效率明显高于 A1 组(95.45% 比 73.68%, $P = 0.049$), B2 组总有效率明显高于 A2 组(66.67% 比 33.33%, $P = 0.038$),见表 1。

2. 治疗后患者不良反应发生率比较:治疗后 B1 组不良反应发生率明显低于 A1 组(3.09% 比 36.84%, $P = 0.032$), B2 组不良反应发生率明显低于 A2 组(33.33% 比 66.67%, $P = 0.038$),见表 2。

表 1 治疗后患者近期疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效[例,(%)]
A1 组	19	5	6	3	5	14(73.68)
A2 组	21	2	2	3	14	7(33.33)
B1 组	22	10	6	5	1	21(95.45)
B2 组	18	3	5	4	6	12(66.67)

表 2 治疗后患者不良反应发生率比较(例)

组别	例数	呕吐	皮疹	腹泻	骨髓抑制	呼吸困难	咳血	总发生率[例,(%)]
A1 组	19	1	2	2	1	0	1	7(36.84)
A2 组	21	2	4	2	2	1	3	14(66.67)
B1 组	22	1	0	1	0	0	0	2(9.09)
B2 组	18	2	1	1	0	1	1	6(33.33)

3. 治疗后患者生活质量评分比较:治疗后, B1 组各项生活质量评分均明显高于 A1 组($P < 0.05$), B2 组各项生活质量评分均明显高于 A2 组($P < 0.05$),见表 3。

4. 治疗后患者无进展生存期及总生存率比较: B1 组的无进展生存期明显长于 A1 组[(9.23 \pm 2.01)个月比(6.47 \pm 1.52)个月, $P < 0.001$], B2 组的无进展生存期明显长于 A2 组[(5.86 \pm 1.40)个月比(4.01 \pm 1.22)个月, $P < 0.001$]。B1 组总生存率明显高于 A1 组(90.91% 比 63.16%, $P = 0.032$), B2 组总生存率明显高于 A2 组(66.67% 比 33.33%, $P = 0.038$)。

讨 论

研究发现,单纯化疗对 NSCLC 的治疗效果一般,近年来,对肺癌原发病灶进行放疗的研究逐渐开展,随

表 3 患者治疗后生活质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	日常活动能力	社会生活能力	情感状况	心理状况	身体状况
A1 组	19	11.01 \pm 3.04	11.32 \pm 3.22	13.16 \pm 2.35	16.03 \pm 3.02	16.11 \pm 3.25
A2 组	21	8.25 \pm 2.29	8.28 \pm 2.02	9.22 \pm 2.03	12.54 \pm 2.78	13.06 \pm 2.27
B1 组	22	15.47 \pm 4.35 ^a	15.76 \pm 4.51 ^a	17.04 \pm 3.65 ^a	19.98 \pm 4.25 ^a	19.83 \pm 4.34 ^a
B2 组	18	10.61 \pm 2.81 ^b	10.89 \pm 2.74 ^b	12.83 \pm 2.16 ^b	15.01 \pm 2.83 ^b	16.06 \pm 2.45 ^b

注:与 A1 组比较, ^a $P < 0.05$;与 A2 组比较, ^b $P < 0.05$

着三维适形这一技术的发展,对于Ⅳ期 NSCLC 的治疗逐渐尝试同期放化疗这一模式^[11],有研究发现,这一模式治疗后患者的生存质量明显提高、生存时间得以延长^[12]。相关文献指出,放疗能延长 NSCLC 患者的生存时间,放疗剂量与患者的预后明显相关^[13-14]。有研究发现,提高对Ⅳ期 NSCLC 患者原发病灶的放疗剂量后,患者中位生存期及 1 年生存率均明显延长。国内学者发现,肺癌患者化疗的同时进行三维放射疗法,对于原发病灶局部的控制率明显提高^[15-17]、患者生存时间延长,对晚期 NSCLC 患者进行原发病灶的放疗对于其预后具有积极意义。NSCLC 患者进行放疗所使用的最佳剂量目前尚无明确定论。有学者发现,放疗剂量 ≥ 63 Gy 时,患者的预后较好,但生存时间并不一定随着放疗剂量的增加而延长^[18],一项对Ⅲ期 NSCLC 患者进行放疗的研究发现,低剂量治疗组患者的中位生存率及总生存率均高于高剂量治疗组^[19]。本研究结果显示,B1 组患者治疗总有效率、各项生活质量评分、总生存率及无进展生存期均明显高于 A1 组,不良反应发生率明显低于 A1 组。同时,B2 组治疗总有效率、各项生活质量评分、总生存率、无进展生存期均明显高于 A2 组,不良反应发生率明显低于 A2 组。由此可见,对原发病灶进行较高剂量放疗时可提高患者的治疗有效率、生活质量及生存率。

目前,临床中关于对 NSCLC 患者放化疗同时联合靶向维持治疗的研究正逐步深入,有研究发现,肺癌患者化疗时辅以厄洛替尼,可明显提高 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者的无进展生存期和总生存期,其中位无进展生存期及中位总生存期均明显长于 EGFR 基因野生型患者^[20-21]。本研究发现,B1 组和 B2 组患者治疗后各项评估指标分别高于 A1 组和 A2 组,提示对不同基因型的Ⅳ期 NSCLC 患者,在化疗及放疗基础上联合靶向治疗,并提高放射治疗的剂量,具有积极意义,可明显提高患者的预后水平,与既往研究结果一致。

综上所述,本研究对Ⅳ期 NSCLC 患者进行综合治疗结果显示,较高的放射剂量联合靶向维持治疗可明显提高患者的预后水平。由于本研究样本量较小,关于放疗的最佳剂量及如何减轻放疗对患者的不良影响等仍需临床进一步开展大样本量研究,明确放疗及靶向治疗对 NSCLC 患者的治疗作用。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] 刘小慧. 非小细胞肺癌调强放疗后肿瘤体积变化规律及预后因素研究[D]. 福建:福建医科大学,2017.

[3] 孙佩佩,张颖颖,孙向红. 调胃、强肾扶正液联合吉非替尼分子靶向治疗非小细胞肺癌临床效果及安全性研究[J]. 实用癌症杂志,2019,34(2):249-253.

[4] Young K, Paz-Ares L, Thatcher N, et al. Venous thromboembolism with EGFR monoclonal antibody necitumumab in stage IV non-small cell lung cancer: A retrospective cohort analysis[J]. Thromb Res, 2018, 167(11):50-56.

[5] Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 121(21):76-81.

[6] 李冲,吴双. 含铂类化疗方案同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效评价[J]. 临床内科杂志,2019,36(4):275-276.

[7] Uprety D, Bista A, Vallatharasu Y, et al. The Role of Osimertinib in Treatment Naive Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Stage III B or IV Non-Small-Cell Lung Cancer Patients[J]. Clin Med Insights Oncol, 2018, 12(2):1179554918779585.

[8] Villalobos M, Czapiewski P, Reinmuth N, et al. ERCC1 assessment in upfront treatment with and without cisplatin-based chemotherapy in stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2018, 35(7):106.

[9] 高岭,杨增强,李宁,等. 放疗联合吉非替尼治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(16):2529-2532.

[10] 刘彩霞,贾金虎,井丽君,等. 新靶点基因 RET 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国医药,2019,14(4):618-620.

[11] Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(11):1717-1726.

[12] Lim J U, Yeo CD, Kang HS, et al. Prognostic value of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio combination in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. PLoS One, 2018, 13(7):e0200341.

[13] Ashour Badawy A, Khedr G, Omar A, et al. Site of Metastases as Prognostic Factors in Unselected Population of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(7):1907-1910.

[14] Gibson AJW, Li H, D'Silva A, et al. Impact of number versus location of metastases on survival in stage IV M1b non-small cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2018, 35(8):117.

[15] 蔡鹏. 同步放化疗与放疗同步联合阿帕替尼治疗Ⅲ期不能手术非小细胞肺癌的临床疗效比较[J]. 实用癌症杂志,2018,33(3):454-457.

[16] 范亚莉,李娜苗,张莹莹,等. 埃克替尼与厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(10):1736-1740.

[17] Schad F, Thronicke A, Steele ML, et al. Overall survival of stage IV non-small cell lung cancer patients treated with Viscum album L. in addition to chemotherapy, a real-world observational multicenter analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(8):e0203058.

[18] de Jong EEC, van Elmpt W, Rizzo S, et al. Applicability of a prognostic CT-based radiomic signature model trained on stage I-III non-small cell lung cancer in stage IV non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 124(23):6-11.

[19] 南方,于芳. 小细胞肺癌患者血清 NSE 水平与 TNM 分期的关系及对患者预后的影响[J]. 实用癌症杂志,2018,33(11):1781-1783.

[20] 张晴,屈艳丽,刘航宇,等. 局限期小细胞肺癌放射治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(6):1068-1072.

[21] 常晓松,甄鹏,王俊杰. 广泛期小细胞肺癌放射治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(6):1064-1067.

(收稿日期:2019-05-04)

(本文编辑:张一冰)