

EGFR - TKI 联合同步放疗一线治疗 EGFR 突变型Ⅳ期非小细胞肺癌的临床观察

袁岳宏, 林连兴

广东省汕头市中心医院放疗科(515031)

【摘要】 目的 评价表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)联合同步放疗治疗初治的表皮生长因子受体(EGFR)突变型转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。**方法** 21 例初治的 EGFR 突变型Ⅳ期 NSCLC 患者采用三维适形放疗,包括原发灶及转移灶。肺原发灶及肺内转移灶剂量 36~60 Gy(2 Gy/次,5 次/周);脑转移灶先行全脑放疗 40 Gy(2 Gy/次,5 次/周),再采用调强放疗缩野加量 11~19.8 Gy(2.2 Gy/次,5 次/周);骨转移灶放疗 30 Gy(10 次)或 40 Gy(20 次)。自放疗第 1 天起开始服用吉非替尼 250 mg/d 或厄洛替尼 150 mg/d,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。**结果** 21 例患者有效率和疾病控制率分别为 80.9% 和 95.2%,中位无进展生存期和中位总生存期分别为 10.1(95% CI 5.498~14.702)个月和 16.1(95% CI 14.771~17.429)个月,1 年和 2 年生存率分别为 66.7% 和 14.3%。主要的不良反应有皮疹、放射性食管炎、骨髓抑制、乏力及腹泻,多为轻度。**结论** EGFR-TKI 联合同步放疗治疗初治的 EGFR 突变型转移性 NSCLC 不良反应较轻,不会增加放射性损伤及间质性肺病的风险,值得临床进一步开展前瞻性随机对照研究以明确该联合方案的可行性。

【关键词】 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;吉非替尼;厄洛替尼;同步放疗;一线治疗;EGFR 突变型;非小细胞肺癌

肺癌是世界范围内最为常见的恶性肿瘤之一,已成为严重危害人类生命和健康的常见病。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占全部肺癌病例数的 80% 左右。远处转移是 NSCLC 预后较差的主要原因,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)在延长该类患者生存期及改善生活质量方面显示出一定的优势。有临床前研究证实 EGFR-TKI 与放射治疗联合具有增效作用^[1-2]。目前,EGFR-TKI 联合同步放疗治疗晚期 NSCLC 是否可进一步提高疗效仍未知。本研究回顾性分析了本院利用 EGFR-TKI 联合同步放疗治疗的 21 例初治的转移性 NSCLC 的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 6 月至 2010 年 10 月期间在本院诊治的 21 例具有完整随访资料的初治Ⅳ期 NSCLC 患者,均经病理学证实。转移灶根据患者的症状、体征并经 CT、MR 或 PET-CT 等检查确诊。年龄 44~79 岁(中位年龄 66 岁)。男 11 例,女 10 例。功能状态评分(performance status, PS)评分 0~1 分 12 例(57.1%),≥2 分 9 例(42.9%)。鳞癌 5 例(23.8%),腺癌 15 例(71.4%),淋巴上皮瘤样癌 1 例(4.8%)。单个器官转移 15 例,同时出现 2 个及 2 个以上器官转移 6 例,转移灶有肺、脑或骨,原发灶及转移灶均较局限,不影响放射野设计。EGFR 基因检测均为突变型。服用吉非替尼 16 例,服用厄洛替尼 5 例。

1.2 方法 所有病灶采用三维适形放疗(3D-CRT),

CT 模拟定位,真空垫固定,美国瓦里安 23-EX 直线加速器,6 MV-X 线照射。肺原发灶及肺内转移灶剂量 36~60 Gy(2 Gy/次,5 次/周);脑转移灶先行全脑放疗 40 Gy(2 Gy/次,5 次/周),再采用调强放疗缩野加量 11~19.8 Gy(2.2 Gy/次,5 次/周);骨转移灶放疗 30 Gy(10 次)或 40 Gy(20 次)。正常组织限制剂量:脊髓 ≤45 Gy,肺 $V_{20} \leq 28\%$,心脏 $V_{30} \leq 40\%$, $V_{40} \leq 30\%$,脑干 ≤54 Gy,颞叶 ≤54~60 Gy,视神经、视交叉及垂体均 ≤54 Gy。自放疗第 1 天起开始服用吉非替尼 250 mg/d 或厄洛替尼 150 mg/d,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

1.3 评定标准及观察指标 按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行疗效评价,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stability of disease, SD)和进展(progress of disease, PD)。CR+PR 为有效(response rate, RR),CR+PR+SD 为疾病控制(disease control rate, DCR)。不良反应按照 WHO 分级标准,分为 0~Ⅳ度。无进展生存时间(progression-free survival, PFS)定义为患者接受放疗及靶向治疗第 1 天起至疾病进展的时间。总生存期(overall survival, OS)定义为患者接受放疗及靶向治疗第 1 天起至死亡或末次随访的时间。放疗达 2 周、4 周和放疗结束时以及放疗后 1、3 个月及以后每 3 个月根据患者情况选择复查血常规、血清肿瘤标志物、肝肾功能及胸片或胸部 CT、头部 CT 或 MR、腹部 B 超或 CT、全身同位素骨扫描或 PET-CT 等,评价治疗效果及不良反应,出现新的症状及原有症状加重时随时复查。末次随访时间为 2011

年 10 月 31 日。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 17.0 统计软件,中位生存时间及生存率采用 Kaplan - Meier 法。

2 结果

2.1 临床疗效 全组 21 例患者均可以评价疗效,2 例(9.5%)达 CR,PR 15 例(71.4%),SD 3 例(14.3%),PD 1 例(4.8%),RR 为 80.9%,DCR 为 95.2%。

2.2 不良反应 本组患者不良反应为皮疹、放射性食管炎、白细胞减少、贫血、乏力及腹泻等,以 I ~ II 度为主;III 度不良反应有皮疹 2 例(9.5%),白细胞减少 2 例(9.5%),血小板减少 1 例(4.8%),放射性食管炎 1 例(4.8%)及放射性脑病 1 例(4.8%);未发生 IV 度不良反应。未发生间质性肺病。见表 1。

表 1 EGFR - TKI 联合同步放疗一线治疗 IV 期 NSCLC 的不良反应

不良反应	I 度	II 度	III 度	IV 度	合计[例(%)]
皮疹	8	4	2	0	14(66.7)
腹泻	3	2	0	0	5(23.8)
恶心	2	2	0	0	4(19.0)
呕吐	4	0	0	0	4(19.0)
乏力	5	1	0	0	6(28.6)
白细胞减少	2	3	2	0	7(33.3)
贫血	6	1	0	0	7(33.3)
血小板减少	1	0	1	0	2(9.5)
放射性肺炎	1	0	0	0	1(4.8)
放射性食管炎	5	2	1	0	8(38.1)
放射性脑病	0	0	1	0	1(4.8)

2.3 生存情况 中位 PFS 为 10.1(2.1 ~ 29.0;95% CI 5.498 ~ 14.702) 个月(图 1),中位 OS 为 16.1(7.9 ~ 35.5;95% CI 14.771 ~ 17.429) 个月(图 2),1 年生存率为 66.7%,2 年生存率为 14.3%。

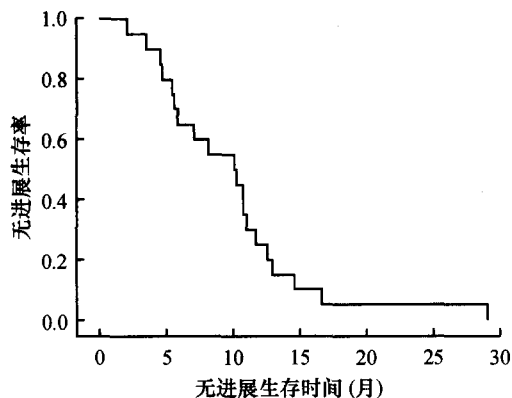


图 1 患者的 Kaplan - Meier 无进展生存曲线

3 讨论

转移性 NSCLC 以全身治疗为主要手段,治疗目的为提高患者生活质量、延长生存时间。EGFR - TKI 是一类较早用于临床的分子靶向药物,它通过抑制酪氨

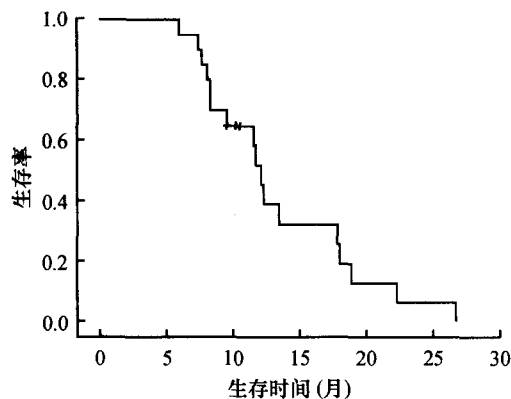


图 2 患者的 Kaplan - Meier 生存曲线

酸激酶活性,阻断信号转导,进而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭及转移^[3]。IPASS、NEJ002、WJTOG3405 等多中心临床研究确立了 EGFR - TKI 类药物(吉非替尼及厄洛替尼)在晚期 EGFR 基因突变型 NSCLC 一线治疗中的地位。临床前研究证实吉非替尼或厄洛替尼与放疗联合均具有增效作用,且不会增加放射性损伤及间质性肺病的风险。

IPASS 研究^[4]显示,对于 EGFR 基因突变的晚期(IIIb/IV 期)肺腺癌,吉非替尼一线治疗的有效率为 71.2%,中位 PFS 为 9.5 个月,主要不良反应有皮疹、腹泻(发生率分别为 66.2% 和 46.6%,均以 I ~ II 度为主),间质性肺炎的发生率为 2.6%。日本的 NEJCSG002 临床 III 期前瞻性研究^[5],EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者,其中 IIIb 期:IV 期为 23%:77%,非腺癌:腺癌为 7%:93%,吉非替尼一线治疗的有效率为 74.5%,中位 PFS 为 10.4 个月。

本研究,21 例患者有效率为 80.9%,疾病控制率为 95.2%,中位 PFS 为 10.1 个月,中位 OS 为 16.1 个月,1 年生存率为 66.7%。与上述文献报道的结果相比,本研究所有患者均为 IV 期,非腺癌占的比例也较高,而取得的疗效略优于上述报道。戴玲等^[6]的研究证实,晚期 NSCLC 使用吉非替尼治疗,IIIb 期组较 IV 期组具有更长的 PFS。许阳等^[7]的研究证实病理类型对 EGFR - TKI 治疗的有效率及远期生存均有显著影响(腺癌明显优于非腺癌)。本研究有 23.8% 的患者接受厄洛替尼治疗,而 WU 等^[8]的研究显示吉非替尼或厄洛替尼单药治疗晚期 NSCLC,无论在有效性或生存获益方面差异均无统计学意义。由于病例数较少,本研究未能进行分层分析。

本研究主要的不良反应有皮疹、放射性食管炎、骨髓抑制、乏力及腹泻,以 I ~ II 度为主,患者整体耐受性较好,没有出现严重的不良反应。未发生间质性肺病,说明在严格控制双肺放射剂量的前提下,EGFR - TKI 联合肺部病灶同步放疗并未增加间质性肺病的发生率。

综上所述,我们认为,对于初治的 EGFR 突变型转

移性 NSCLC, EGFR-TKI 联合同步放疗可能优于单用 EGFR-TKI 方案; 不良反应较轻, 不会增加放射性损伤及间质性肺病的风险。值得临床进一步开展前瞻性随机对照研究以明确该联合方案的可行性。

参考文献

- [1] WILLIAMS K J, TELFER B A, STRATFORD I J, et al. ZD1839 ('Iressa'), a specific oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model[J]. Br J Cancer, 2002, 86(7): 1157-1161.
- [2] CHINNAIYAN P, HUANG S, VALLABHANENI G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva) [J]. Cancer Res, 2005, 65(8): 3328-3335.
- [3] PARRA H S, CAVINA R, LATTEI F, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ("Iressa", ZD1839) in non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91(2): 208-212.
- [4] MOK T, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 1-11.
- [5] KOBAYASHI K, INOUE A, MAEMONDO M, et al. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: a phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(Suppl): 8016.
- [6] 戴玲, 方建, 裴望, 等. 80 例晚期 NSCLC 吉非替尼治疗长于 6 个月患者的预后因素分析[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(11): 1050-1055.
- [7] 许阳, 陈良安, 田庆, 等. 表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(1): 48-53.
- [8] WU J Y, WU S G, YANG C H, et al. Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations[J]. Lung Cancer, 2011, 72(2): 205-212.

(收稿日期: 2011-12-07 编辑: 林培德)

不同模式连续性血液净化治疗全身炎症反应综合征的临床和预后分析

李永生, 张伟强, 钟映玉, 罗伟文

广东省梅州市人民医院肾内科(514031)

【摘要】目的 探讨高容量血液滤过(HVHF)与连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)两种不同血液净化模式对全身炎症反应综合征(SIRS)患者临床及预后的影响。**方法** 将收治的 46 例 SIRS 患者分为两组, 分别接受 CVVH 和 HVHF 治疗。于治疗前、治疗后不同时间点、治疗结束后 3 个月或死亡, 记录相关资料并进行统计学分析。**结果** 两组患者的体温、APACHE II 评分在治疗后 24、48 h 比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 心率在治疗后 48、72 h 比较差异有统计学意义($P < 0.05$); WBC 在治疗后 48、72、96 h 比较差异有统计学意义($P < 0.05$); C 反应蛋白在治疗后 72 h 比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 白细胞介素-6 在治疗后 72、96 h 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访 APACHE II 评分、ICU 病死率、总病死率在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$), SIRS 消除时间在两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与 CVVH 相比 HVHF 能够较快地改善患者 SIRS 相关指标, 并能够缩短 SIRS 持续时间, 但对患者预后的影响与 CVVH 治疗相比无明显差异。

【关键词】 高容量血液滤过; 连续性静脉-静脉血液滤过; 全身炎症反应综合征; 多器官功能紊乱综合征

多种疾病可导致大量炎症介质释放而引起全身炎症反应综合征(SIRS), 1992 年美国胸科医师协会和危重病急救医学首次制订了 SIRS 的诊断标准^[1]。SIRS 是多器官功能紊乱综合征(MODS)发生的基础, 也是多种危重疾病发生发展的共同途径。在 SIRS 早期积极处理, 运用血液滤过(HF)治疗清除大部分炎症介质可减轻或避免 MODS 的发生。对于 HF 治疗模式的选择近年来有较大的争论, 有研究发现运用高容量血液滤过(HVHF)进行连续肾替代治疗可以有效地清除 TNF、IL-6 等炎症介质, 减少 MODS 患者的病死率^[2]。本研究将通过研究 46 例 SIRS 病例在不同 HF 模式下的临床及预后情况, 来探讨连续性静脉-静脉

血液滤过(CVVH)和 HVHF 两种模式对 SIRS 的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2008 年 2 月至 2011 年 7 月收治的 46 例 SIRS 伴或不伴急性肾功能衰竭(ARF)病例, 其中男 30 例, 女 16 例, 年龄 32~67 岁, 平均 48.20 岁, SIRS 诊断符合 2000 年美国 ACCP/SCCM 专家组推荐诊断标准。急性出血坏死性胰腺炎 10 例, 大面积烧伤 8 例, 消化道穿孔急性化脓性腹膜炎 12 例, 急性化脓性胆管炎 7 例, 重症肺炎 6 例, 中枢系统感染 3 例。全部病例分为: (1) CVVH 组 22 例, 接受 CVVH 治疗。(2) HVHF 组 24 例, 接受 HVHF 治疗。两组间性别、年