

•非血管介入 Non-vascular intervention•

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合
放射性粒子植入治疗肺癌的疗效分析

应希慧, 纪建松, 涂建飞, 赵中伟, 宋晶晶, 张登科, 吴敏华

【摘要】 目的 探讨表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIS)联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的近期疗效和安全性。**方法** 48 例ⅢB~Ⅳ期不可手术切除的、EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者,分成 A、B 两组,A 组 26 例,行 EGFR-TKIS 联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗;B 组 22 例单纯行 EGFR-TKIS 治疗,直至进展,对比分析两组患者的疗效、不良反应发生率及生存率。**结果** A、B 两组患者局部控制率分别为 92.3%和 68.2%,差异有统计学意义($P = 0.033$);治疗有效率分别 76.9%和 54.5%,差异无统计学意义($P = 0.101$)。研究组与对照组无进展生存时间(PFS)分别为 14.1 和 9.7 个月;1 年生存率分别为 80.8%和 63.6%,中位生存时间分别为 26.9 和 17.1 个月,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。 ^{125}I 放射性粒子植入的主要并发症为气胸。**结论** EGFR-TKIS 联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 是一种安全、有效的疗法,短期疗效优于单纯 EGFR-TKIS 药物治疗,是现阶段治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的新选择。

【关键词】 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; ^{125}I 放射性粒子

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-03-0226-05

EGFR-TKIS combined with radioactive ^{125}I seed implantation for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: analysis of clinical effect YING Xi-hui, JI Jian-song, TU Jian-fei, ZHAO Zhong-wei, SONG Jing-jing, ZHANG Deng-ke, WU Min-hua. Department of Interventional Radiology, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui, Zhejiang Province 323000, China

Corresponding author: JI Jian-song, E-mail: jjstcty@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term efficacy, safety and effectiveness of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) combined with radioactive ^{125}I seed implantation in treating advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 48 patients with inoperable and EGFR mutation-positive advanced NSCLC were included in this study. The patients were divided into study group ($n = 26$) and control group ($n = 22$). Patients in the study group were treated with EGFR-TKIs combined with radioactive ^{125}I seed implantation; while patients in the control group only received EGFR-TKIs treatment, which was kept on until the disease progressed. The clinical efficacy, and the incidence of side effect as well as the survival rate were determined, and the results were compared between the two groups. **Results** Local disease control rate of the study group and the control group was 92.3% and 68.2% respectively, the difference was statistically significant ($P = 0.033$), while the effective rate was 76.9% and 54.5% respectively, the difference was not significant ($P = 0.101$). Progression-free survival (PFS) time of the study group and the control group was 14.1 months and 9.7 months respectively ($P < 0.05$). The one-year survival rate of the study group and the control group was 80.8% and 63.6% respectively ($P < 0.05$), and the median survival time was 26.9 months and 17.1 months respectively ($P < 0.05$). The major complication caused by radioactive ^{125}I seed implantation was pneumothorax. **Conclusion** For EGFR mutation-positive advanced NSCLC, EGFR-TKIs together with radioactive ^{125}I seed implantation is a safe and effective treatment.

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.03.011

基金项目:浙江省丽水市公益性计划项目(2012ZC027)

作者单位:323000 浙江省丽水 丽水市中心医院介入科,肿瘤内科

通信作者:纪建松 E-mail: jjstcty@sina.com

Its short-term efficacy is superior to pure EGFR-TKIs therapy. At present, this combination therapy is a new alternative for the treatment of EGFR mutation-positive advance NSCLC.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 226-230)

【Key words】 non-small-cell lung cancer; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; radioactive ¹²⁵I seed

肺癌以非小细胞肺癌(NSCLC)最为多见,约占肺癌总数的 80%~87%, 其中大部分为不适宜手术的Ⅲ、Ⅳ期患者。近年来分子靶向治疗以其较好的临床疗效、特异性高和不良反应轻而逐渐在国内外被广泛认可。尽管如此,对符合适应证的患者(如亚裔女性、非吸烟的肺腺癌)采用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosinekinase inhibitors,EGFR-TKIS) 进行二线治疗,最好疗效仍然低于 30%^[1]。¹²⁵I 放射性粒子植入是肿瘤微创靶向治疗技术,文献报道晚期 NSCLC 患者行 ¹²⁵I 粒子放射性粒子植入后有效率达 92.2%^[2],将分子靶向药物和肿瘤微创相结合,可以发挥双靶向作用^[3]。本研究中,我们收集 48 例不可手术切除且 EGFR 突变阳性的ⅢB~Ⅳ期 NSCLC 患者,分别予行 EGFR-TKIS 联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入术和单纯予 EGFR-TKIS 治疗,探讨 EGFR-TKIS 联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗晚期 NSCLC 的近期疗效和安全性,并与单纯 EGFR-TKIS 近期疗效进行对比分析,为晚期 NSCLC 患者寻找较佳的治疗方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例入组标准 ① 病理诊断明确的不能手术的ⅢB、Ⅳ期 NSCLC 患者,初治、复治患者均可;② 病理组织学 EGFR 突变阳性;③ 具有可观察评价的可测量肺内病灶(CT 图像上,病灶 ≥ 1 cm);④ 治疗前 1 个月内未接受放、化疗者;⑤ 体力状况尚好,卡氏评分 ≥ 70 分;⑥ 预计生存时间 > 6 个月;⑦ 心功能、肝肾功能基本正常;⑧ 患者及其家属知情同意并签署了知情同意书。

1.1.2 临床资料 根据以上标准,2011 年 1 月 1 日—2013 年 6 月 30 日期间在我科及肿瘤科接受治疗的 48 例不可手术切除的、EGFR 突变阳性的ⅢB~Ⅳ期 NSCLC 患者,根据患者意愿及经济情况分组,其中 A 组的 26 例患者接受 EGFR-TKIS 联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入术,B 组 22 例患者接受 EGFR-TKIS 治疗。所有患者均经病理组织学证实为 NSCLC,且标本 EGFR 突变均阳性。48 例患者中,男 10 例,女

性 38 例,中位年龄 61 岁;腺癌 47 例,鳞癌 1 例;外显子 19 缺失(E19del)26 例,外显子 21 L858R 突变 22 例。治疗前均行胸部 CT 增强、腹部 B 型超声或 CT、骨骼 ECT、头颅 MRI、血液生化、凝血功能及心电图检查。临床分期采用 2009 年国际肺癌新分期标准。两组患者的基线临床资料见表 1。

表 1 两组患者基线临床资料

临床资料	例数	A 组	B 组	P 值
性别				
男	10	4	6	> 0.05
女	38	22	16	
年龄/岁				
55~65	32	16	16	> 0.05
≥65	16	10	6	
TNM 分期				
ⅢB 期	32	18	14	> 0.05
Ⅳ期	16	8	8	
病理类型				
鳞癌	1	1	0	> 0.05
腺癌	47	25	22	
突变类型				
19 缺失	26	14	12	> 0.05
21 L858R 突变	22	12	10	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者明确诊断符合入组标准后均口服 EGFR-TKIS 治疗。研究组(A 组)口服 EGFR-TKIS 2 周后,行肺内肿瘤病灶 ¹²⁵I 放射性粒子植入术,¹²⁵I 放射性粒子由天津赛德生物制药有限公司提供,粒子源活度 0.7~0.9 mCi,半衰期 59.6 d,平均光子能量 28 KeV,组织穿透距离 1.7 cm,采用和佳 HGGR-3000 型放射性粒子治疗计划系统(TPS),根据肿瘤的体积及单颗粒子的活度确定总放射剂量及所需粒子数量。术前常规查血常规、凝血功能、心电图。术前、术中均行 CT 扫描定位以确定进针位置、方向及进针深度。常规消毒、铺巾、局麻,按间距 0.5~1.0 cm 植入 ¹²⁵I 放射性粒子,逐层布源。对于临近或侵及重要脏器如心脏、大血管、食管等,粒子植入间距最好大于 1 cm,以避免引起食管瘘等不良反应。术中用心电监护,建立静脉通路,吸氧。术后行 CT 扫描,确认粒子植入情况及有无气胸、血胸、液气胸等并发症。同时检查手术环境有无

粒子脱落、丢失,做好粒子使用记录。

1.2.2 评价和随访 治疗后 1 个月开始评价疗效,采用 CT 评价疗效改良标准(Choi 标准),即将肿瘤的大小与密度、结构与代谢活性结合起来,综合考虑疗效评价^[3]。以肿瘤最长径为测量基线:① 完全缓解(CR),指肿瘤完全消失,无新发病灶,影像学检查不能显示肿瘤或仅有条束状影像或粒子的金属影;② 部分缓解(PR),指肿瘤缩小 $\geq 10\%$,或肿瘤密度(Hu)减少 $\geq 15\%$ 无新发病灶,非靶病灶无明显进展;③ 无变化(SD),指非 CR/PR 肿瘤相关症状无进展;④ 进展(PD),指肿瘤增大 $\geq 10\%$,肿瘤密度(HU)未达 PR 出现新发病灶,肿瘤内出现新结节或结节增大。毒性反应按 WHO 毒性反应评定标准,分为 0~IV 度。治疗的有效率(response rate, RR)以 $(CR + PR)/\text{总例数} \times 100\%$ 计算。12 个月后的疗效以局部控制率计算,其中肿瘤消失、缩小、无变化为局部控制,以 $(CR + PR + SD)/\text{总例数} \times 100\%$ 计算,进展或死亡为失控。随后每 2 个月评估,直至患者病灶进展或者死亡。从治疗当天开始随访,随访截止至 2014 年 6 月 30 日,无失访病例,中位随访时间 30 个月。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS13.0 进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异性有显著意义。两组间率的比较采用 χ^2 检验,以 Kaplan-Meier 方法计算生存率及中位生存时间,对数秩检验(Log-rank test)比较两组患者生存曲线差异。

2 结果

2.1 近期疗效

两组患者均顺利完成治疗。A、B 两组患者局部控制率分别为 92.3%和 68.2%,差异有统计学意义($P = 0.033$);治疗有效率分别 69.2%和 54.5%,差异无统计学意义($P = 0.295$,表 2)。

表 2 A、B 两组 NSCLC 患者的疗效对比

组别	例数	疗效/例				有效率/%	局部控制率/%
		CR	PR	SD	PD		
A 组	26	5	15	4	2	76.9	92.3
B 组	22	0	12	3	7	54.5	68.2
χ^2 值		4.723	0.048	0.029	4.553	2.685	4.553
P 值		0.030	0.827	0.864	0.033	0.101	0.033

2.2 不良反应

2.2.1 放射性粒子植入不良反应 粒子植入术后 4 例出现少量气胸,2 例出现少许咯血,予吸氧、止血对症后缓解,均未发现粒子丢失、移动,无一例出现

放射性肺炎。术后 1 个月行 CT 检查,均未发严重放射性肺炎、食管炎等并发症。

2.2.2 EGFR-TKIS 不良反应 包括腹泻,痤疮样皮疹、瘙痒、皮肤干燥等皮肤不良反应。

两组患者治疗不良反应总发生率差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。A 组有 1 例患者出现 III 度以上白细胞减少,予粒细胞集落刺激因子等治疗后恢复正常。两组患者均未出现严重的心、肝、肾功能损害。

表 3 A、B 两组患者不良反应的比较

组别	例数	毒性反应			
		气胸	腹泻	皮肤不良反应	I~IV 度骨髓抑制
A 组	26	4(15.4)	6(23.1)	12(46.2)	6(23.1)
B 组	22	0(0)	5(22.7)	10(50.0)	2(9.1)
P 值		0.221	0.977	0.961	0.195

2.3 生存分析

截至随访末共 30 个月,两组计有 24 例死亡。主要死亡原因为远处转移,无治疗相关死亡。A 组死亡 12 例, B 组死亡 12 例,两组患者 1 年生存率分别为 80.8%和 63.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 1);2 年生存率分别为 53.8%和 45.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);无进展生存时间(PFS)分别为 14.1 和 9.7 个月,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 2);A、B 两组患者中位生存时间分别为 26.9 和 17.1 个月,差异有统计学意义。

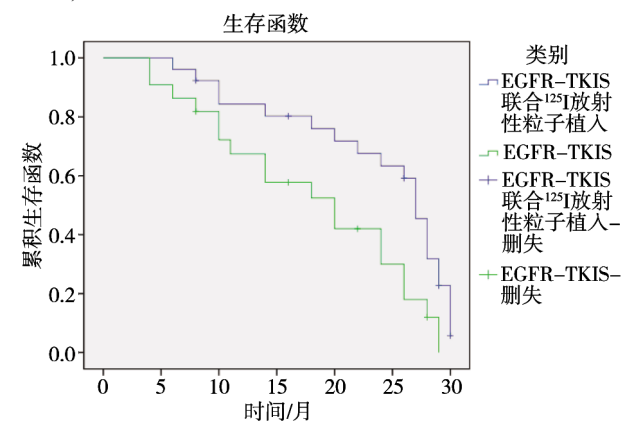


图 1 两组患者的生存曲线

3 讨论

随着分子生物学的不断发展,EGFR-TKIS 应用于临床并取得良好的疗效。EGFR 信号传导通路与肿瘤增殖、转移和血管生成有密切关系,EGFR-TKIS 是通过特异性阻止酪氨酸残基磷酸化以阻断 EGFR 信号传导通路,从而发挥抗肿瘤作用。作用于细胞内的小分子 EGFR-TKIS 目前代表药物为吉非

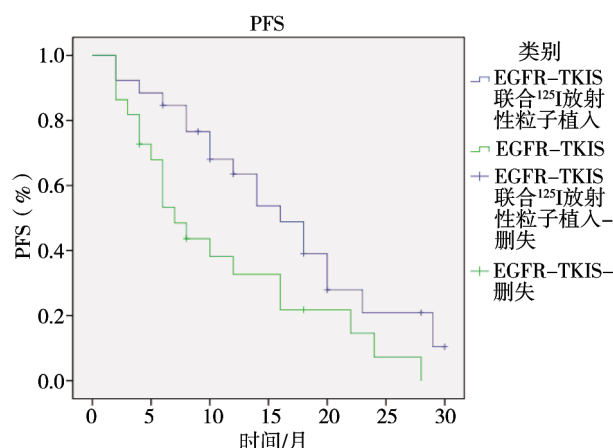


图 2 两组患者的 PFS 曲线

替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)^[4]。大量的临床研究如 TRUST 研究、OPTIMAL 研究、INFORM 研究已证明 EGFR-TKIS 在晚期 NSCLC 中的疗效和生存上的优势^[5-8],其中 OPTIMAL 研究中厄洛替尼组的中位 PFS 达到 13.7 个月。同样,不管是 IPASS 研究、韩国的 First - SIGNAL、日本的 NEJGS002 和 WJOG3405 研究,都显示 EGFR 突变患者接受吉非替尼治疗的疾病无进展生存期(PFS)、ORR 和生活质量均优于标准化疗,然而各项研究均强调了 PFS 的明显改善,对患者 OS 的改善均未显示出较化疗组更为显著^[9-11]。

临床实践证明,对于中晚期 NSCLC 任何一种单一的治疗难以取得最佳的效果。研究发现 EGFR-TKIS 同时是一种理想的放疗增敏剂,它们与放疗联合应用时能延迟肿瘤的生长^[12]。我国学者研究结果显示 EGFR-TKIS 联合放疗同步治疗 III/IV 期 NSCLC,中位无进展生存期和中位生存期分别达到 10.2 个月和 21.8 个月,提示两者联合治疗安全、有效^[13]。¹²⁵I 放射性粒子组织间植入属于内放射治疗范畴,其释放出的 γ 射线能够破坏肿瘤细胞的 DNA 链,使细胞失去增殖能力。放射性 ¹²⁵I 粒子植入瘤体后,便持续不断地释放出低能量的 γ 射线,对不同细胞周期的肿瘤细胞进行不间断的照射,由于处于增殖期活跃的 G2,M 期的癌细胞对 γ 射线特别敏感,只需低剂量的 γ 射线(3 cGy)即能使肿瘤细胞的 DNA 失去增殖能力。且 ¹²⁵I 粒子持续不断的发出 γ 射线,可长达 200 d 以上的不间断照射,能使大部分肿瘤细胞失去繁殖能力,肿瘤的再增殖时间也减少,从而达到较彻底的治疗效果。¹²⁵I 粒子射程仅 1.7 cm,易于防护,周围邻近的正常组织接受的照射剂量仅为肿瘤照射剂量的 50%以下,显著减少了放射性肺炎发生和肺功能损害,且局部控制率高于立

体定向放疗^[14]。

肿瘤的治疗目前已经进入了综合治疗的时代。如何合理选择治疗手段,真正使患者最大收益是目前研究的热点和难点。¹²⁵I 放射性粒子组织间植入属于一种局部治疗手段^[15],尚需要配合其他治疗。本研究发现患者经 ¹²⁵I 放射性粒子组织间植入联合 EGFR-TKIS 治疗,局部控制疗效显著,且不良反应轻微。本研究结果显示,全组死亡病例 24 例,主要死亡原因为远处转移,无治疗相关性死亡。研究组采用组织间 ¹²⁵I 粒子植入内放射治疗联合 EGFR-TKIS 治疗,患者的 1 年生存率为 80.8%,高于对照组 63.6%,中位生存期为 26.9 个月,高于对照组 17.1 个月,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。无一例出现放射性食管炎和放射性食管炎。研究组和对照组主要的不良反应为气胸和皮肤反应,未出现严重的肝肾损害。两组总反应的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综合上述,EGFR-TKIS 联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入术作为一种创伤小、疗效显著的新技术,在治疗不可手术切除、EGFR 突变阳性的 III B~IV 期 NSCLC 患者显示出独特的优势。本研究中,研究组的局部控制率高于对照组,1 年生存率高于对照组。该方法治疗不可手术切除、EGFR 突变阳性的 III B~IV 期 NSCLC 患者是一种安全、有效的治疗方法,不良反应低,其短期疗效优于单纯 EGFR-TKIS 治疗,是现阶段治疗不可手术切除、EGFR 突变阳性的 III B~IV 期 NSCLC 患者的新选择。由于本研究入组病例少,其长期疗效尚需进一步随访患者、加大样本量、生物学指标监测和临床观察的研究。

[参考文献]

- [1] Saijo N. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2008, 34: 521-526.
- [2] Wei W, Shen XH, Sun HH, et al. The short term therapeutic effects of radioactive ¹²⁵I seeds implantation for treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2012, 51: 978-981.
- [3] 柴树德, 郑广钧. 胸部肿瘤放射性粒子治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 289-290.
- [4] Wu JY, Wu SG, Yang CH, et al. Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations [J]. Lung Cancer, 2011, 72: 205-212.
- [5] Groen H, Arrieta OG, Riska H, et al. The global TRUST study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(suppl): abstr 19000.

- [6] Mok T, Wu YL, Au JS, et al. Efficacy and safety of erlotinib in 1242 East/South-East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5: 1609-1615.
- [7] Zhou C, Wu Y, Chen G, et al. Updated median PFS and analysis of quality of life (QOL) in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label, first line study of erlotinib vs carboplatin/gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations[C]. 2011WCLC, 010.02.
- [8] Zhang L, Shenglin M, Song X, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): abstr LBA7511.
- [9] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 947-957.
- [10] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362: 2380-2388.
- [11] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 121-128.
- [12] Colquhoun AJ, Mchugh LA, Tulchinsky E, et al. Combination treatment with ionising radiation and gefitinib ('Iressa', ZD1839), an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, significantly inhibits bladder cancer cell growth in vitro and in vivo[J]. J Radiat Res, 2007, 48: 351-360.
- [13] Wang J, Xia TY, Wang YJ, et al. Prospective study of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors concurrent with individualized radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic Non-Small-Cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81: e59-e65.
- [14] Timmerman R, Mcgarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 4833-4839.
- [15] 程永德, 程英升, 颜志平. 常见恶性肿瘤介入治疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 6-8.

(收稿日期: 2014-10-28)

(本文编辑: 俞瑞纲)

·书 讯·

《医学影像信息学》简介

全军医学影像中心、全国学科排名位居前 10 位的南京军区南京总医院(南京大学附属金陵医院)医学影像科王骏主编的高等医学院校教材《医学影像信息学》,已由北京大学医学出版社出版发行(ISBN 978-7-5659-0991-7)。该书以数字图像为基础,介绍了利用各种医学影像后处理技术提取医学影像相关信息,阐述了网络技术的存储、传输和查阅,并对如何利用各类搜索引擎在最短的时间内查全、查准所需的医学影像相关信息进行了分析,是多学科专家学者共同努力的结晶。该书避免了目前市场上过于局限在某一方面而孤立、单调地谈论医学影像信息学的状况,适合于医学影像、生物医学工程及相关医学院校在校学生及同行使用。

欲购此书者,请将 36 元(含包装费 + 邮费 + 挂号费)寄至:南京市三牌楼新门口 4 号 7 幢 402 室王骏收,邮编 210003。敬请在留言栏中注明书名及手机号。王 骏 E-mail:yingsong@sina.com;微信号:1145486363。