

TKI 同期放疗诱发间质性肺病的临床研究

梁惠 丁美钱 吴宁波 吴厚海

237006 安徽六安市中医院肿瘤放疗科

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.02.000

【摘要】 目的 探讨口服 EGFR-TKI 同期放疗晚期 NSCLC 是否增加间质性肺病(ILD)发生并分析影响发生的因素。**方法** 回顾研究 2010—2014 年本院收治的 72 例采用口服 EGFR-TKI 同期放疗的 NSCLC 患者资料,同时收集相关病例作为对照。研究共分姑息化疗组、单药 TKI 组、同期放化疗组及 TKI 同期放疗组,比较 TKI 同期放疗组与其他治疗组 ILD 发生率;采用单因素 χ^2 检验联合多因素 Logistic 回归模型分析影响 TKI 同期放疗组患者 ILD 发生的风险因素。**结果** 姑息化疗组、单药 TKI 组、同期放化疗组及 TKI 同期放疗组 ILD 发生率分别为 2.5%、12%、7.5%、19.4%($P=0.045$)。多因素回归分析显示影响 TKI 同期放疗组 ILD 发生的风险因素为男性、长期吸烟、合并基础肺疾病、肿瘤病灶 >5 cm 以及采用常规放疗手段等。**结论** TKI 同期放疗晚期 NSCLC 可能会导致 ILD 发生率增加。

【关键词】 酪氨酸激酶抑制剂; 间质性肺病; 肺肿瘤/放射疗法; 肺肿瘤/化学疗法

A clinical study of interstitial lung disease induced by TKI concurrent radiotherapy Liang Hui, Ding Meiqian, Wu Ningbo, Wu Houhai

Department of Radiotherapy oncology, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an 237006, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of radiotherapy with concurrent oral epidermal growth factor receptor (EGFR) and tyrosine kinase inhibitor (TKI) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on the incidence of interstitial lung disease (ILD), and to analyze the risk factors for the pathogenesis of ILD. **Methods** The incidence of ILD in 72 patients with NSCLC who were admitted to Department of Radiotherapy Oncology of Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine and treated with radiotherapy with concurrent oral EGFR-TKI from January 2010 to January 2014 was analyzed retrospectively, and some patients were selected as controls to compare the difference in the incidence of ILD between the TKI concurrent radiotherapy group and the other groups. The univariate analysis using chi-square test and multivariate logistic regression analysis were applied to analyze the risk factors for the incidence of ILD in the patients receiving TKI concurrent radiotherapy. **Results** The TKI concurrent radiotherapy group had a significantly higher incidence rate of ILD than the palliative chemotherapy group, single TKI group, and concurrent chemoradiotherapy group (19.4% vs. 2.5%, 12%, and 7.5%, $P=0.045$). The multivariate regression analysis showed that male sex, long-term smoking, underlying lung disease, tumor volume >5 cm, and application of conventional radiotherapy were the risk factors for the pathogenesis of ILD in the TKI concurrent radiotherapy group. **Conclusions** Radiotherapy with concurrent TKI for advanced NSCLC may increase the incidence of ILD.

【Key words】 Tyrosine kinase inhibitors; Interstitial lung disease; Lung neoplasms/radiotherapy; Lung neoplasms/chemotherapy

以 TKI 为主的分子靶向治疗和放疗在晚期 NSCLC 患者的治疗中发挥着重要作用^[1-2]。姑息性放疗可以明显改善晚期 NSCLC 患者的生存质量,延长生存时间;而靶向治疗已成为晚期肺癌的首选治疗手段之一。TKI 制剂是肺癌靶向治疗的先驱药物,其中吉非替尼^[3]和厄洛替尼^[4]是最早用于肺癌的 TKI 制剂,在治疗局部晚期或进展期 NSCLC 临床研究中显示出放化疗无法比拟的抗肿瘤效果和低

毒效应。近年,阿法替尼^[5]、Rociletinib^[1]等新的 TKI 制剂开始应用于临床,肺癌靶向治疗时代已经到来^[6]。基于对放疗和 TKI 靶向治疗不同抗肿瘤机制的认识,TKI 同期放疗 NSCLC 的多中心临床研究不同角度的验证了该联合治疗方案的可行性。研究证实,EGFR-TKI 不仅可以通过竞争性抑制 EGFR-TK,阻断肿瘤增殖的生长因子信号通路^[7],还具有放射增敏效,与放疗联合从理论上讲可以增

强杀伤肿瘤细胞效应^[8-9]。少数研究证实两者联合可使临床获益^[10-13]。据报道,单药 TKI 可诱发致命性的并发症 ILD^[14-16],但联合治疗在取得高杀瘤活性的同时,是否会增加 ILD,尚罕见报道。因此,本研究回顾研究口服 TKI 制剂同期胸部放疗局部晚期或进展期 NSCLC 后期 ILD 发生率,探讨影响 ILD 发生的高危因素,旨在明确靶向治疗联合放疗同期治疗恶性肿瘤的临床可行性,指导临床医师在综合分析患者临床因素,权衡利弊情况下规范制定肿瘤的个体化治疗方案。

材料与方 法

1.入组和排除标准:入组病例为 2010 年 1 月至 2014 年 1 月期间入住六安市肿瘤放疗科经病理组织学证实的ⅢA-Ⅵ期(AJCC 2002 年分期)失去手术根治机会的局部晚期或进展期 NSCLC 患者,ECOG 评分 ≤ 2 分。所有患者中性粒细胞绝对计数 $\geq 2.0 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 110 g/L$ 。肝功能、肾功能基本正常。所有患者均无放疗或 TKI 治疗的禁忌证。排除标准为预期生存率 < 6 个月,合并严重心肺疾病,治疗前胸部 CT 检查已发现间质性病变,先前已做过胸部放疗或手术的患者。

2.研究分组:分为 TKI 同期放疗组和对照组。TKI 同期放疗组 72 例,其中男 48 例、女 24 例;中位年龄 64 岁(45~79 岁);鳞癌 38 例、腺癌 30 例、其他类型 4 例;原发灶直径 ≤ 5 cm 40 例、 > 5 cm 32 例;ⅢA 期 11 例、ⅢB 期 20 例、Ⅵ期 41 例;ECOG 评分 0~1 分 38 例、2 分 34 例;采用 2DRT 技术 21 例、3DRT 技术 51 例。对照组 109 例又分姑息化疗组 44 例、TKI 单药组 25 例和同期放化疗组 40 例。姑息化疗组男 31 例、女 13 例,仅接受单纯化疗;中位年龄 63 岁(43~78 岁);鳞癌 24 例、腺癌 20 例,ⅢA 期 6 例、ⅢB 期 13 例、Ⅵ期 25 例;ECOG 评分 0~1 分 22 例、2 分 22 例。TKI 单药组男 15 例、女 10 例;中位年龄 60 岁(40~79 岁);鳞癌 13 例、腺癌 10 例、其他类型 2 例;ⅢA 期 4 例、ⅢB 期 6 例、Ⅵ期 15 例;ECOG 评分 0~1 分 14 例、2 分 11 例。同期放化疗组男 27 例、女 13 例;中位年龄 65 岁(37~78 岁);鳞癌 21 例、腺癌 19 例;ⅢA 期 17 例、ⅢB 期 11 例、Ⅵ期 12 例;ECOG 评分 0~1 分 22 例、2 分 18 例。各组间临床因素构成具有可比($P=0.780$)。

3.治疗方式

(1)2DRT:采用 6 MV X 射线,1.8~2.0 Gy/次,5 次/周,总量 D_T 60 Gy。照射野包括胸部 CT 可见

肿瘤和引流淋巴结及周围 1.0~2.0 cm 正常组织。第 1—4 周采用前后野对穿照 40 Gy,以后改野避开脊髓继续照射至 60 Gy。

(2)3DRT:采用 6 MV X 射线,2 Gy/次,5 次/周,总量 D_T 60 Gy。CT 模拟定位机扫描,扫描图像通过网络传输至三维 TPS,逐层勾画 GTV、CTV、PTV 及重要剂量限制性器官,给出肿瘤治疗剂量要求及重要器官剂量限值。处方剂量为 95%PTV 所接受剂量,PTV 均匀性控制在 5%内,双肺 $V_{20} < 30\%$,脊髓 < 40 Gy。

(3)TKI 方案:预备 TKI 治疗患者治疗前应有 EGFR 检测报告,具备 EGFR 突变患者给予 TKI 治疗。最终入组 97 例,其中 25 例行单药 TKI 治疗,72 例接受 TKI 同期放疗。放疗开始 1 周内开始口服吉非替尼 250 mg,1 次/d;或厄洛替尼 150 mg,1 次/d。持续用药直到疾病进展或出现不能耐受的不良反应。

4.随访方式:所有入组患者,每月行胸部 X 射线或胸部 CT 检查,明确有无 ILD 发生,随访时间 12 个月。

5.ILD 的鉴定:成立由肺病科、肿瘤科、放疗科、影像科专家成员组成的鉴定组,阅读 CT 或 X 射线平片,凡胸部影像显示毛玻璃样阴影或网格状阴影,排除感染或其他因素造成的肺部病变,即被鉴定为 ILD。鉴定结果需要专家组成员达成共识。

6.统计方法:采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,单因素比较行 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法。ILD 发病风险采用多因素 Logistic 回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.ILD 发生率:姑息化疗组、TKI 单药组、同期放化疗组、TKI 同期放疗组 ILD 发生率分别为 2.5%、12.0%、7.5%、19.4%,其中 TKI 同期放疗组 ILD 发生率明显增高,详见表 1。

表 1 181 例 NSCLC 患者不同治疗分组的 ILD 发生比较

组别	总例数	发生例数	未发生例数	发生率 (%)	P 值
姑息化疗组	44	1	43	2.5	0.045
TKI 单药组	25	3	22	12.0	
同期放化疗组	40	3	37	7.5	
TKI 同期放疗组	72	14	58	19.4	

2.单因素分析:对 TKI 同期放疗组 ILD 发生率的单因素分析显示性别、年龄、吸烟史、治疗前是否

合并基础肺疾病、原发灶大小、体表面积及放疗模式与ILD发生相关,其中男性、年龄 ≥ 70 岁、有吸烟史、合并慢性支气管炎、肺气肿等基础肺疾病、体表面积 $\leq 1.5\text{ m}^2$ 、肺部原发灶 $>5\text{ cm}$ 、采用2DRT患者治疗后ILD发生风险明显增加,详见表2。

表2 72例NSCLC患者TKI同期放疗组ILD发生风险单因 χ^2 分析结果

临床因素	总例数	发生例数	未发生例数	发生率(%)	P值
性别					
男	48	13	35	27.1	0.045
女	24	1	23	4.2	
年龄					
<70岁	48	5	43	10.4	0.015
≥ 70 岁	24	9	15	37.5	
吸烟史					
吸烟	38	12	26	31.6	0.006
不吸烟	34	2	32	5.9	
基础肺疾病					
有	12	6	6	50.0	0.011
无	60	8	52	13.3	
ECOG评分					
0~1	38	7	31	18.4	0.817
2	34	7	27	20.6	
体表面积					
$>1.5\text{ m}^2$	50	6	44	12.0	0.037
$\leq 1.5\text{ m}^2$	22	8	14	36.4	
病理类型					
鳞癌	38	7	31	18.4	0.946
腺癌	30	6	24	20.0	
其他类型	4	1	3	25.0	
原发灶直径					
$\leq 5\text{ cm}$	40	4	36	10.0	0.024
$>5\text{ cm}$	32	10	22	31.3	
TNM分期:					
Ⅲ _A —Ⅲ _B 期	31	7	24	22.6	0.559
Ⅵ期	41	7	34	17.1	
先前化疗方案					
含“吉西他滨”	24	4	20	16.7	0.952
含“长春瑞滨”	18	2	16	11.1	
含“紫杉醇”	20	3	17	15.0	
含“培美曲塞”	18	2	16	11.1	
含“依托泊苷”	12	1	11	8.3	
放疗模式					
2DRT	21	8	13	38.1	0.025
3DRT	51	6	45	11.8	

期吸烟、合并基础肺疾病、肿瘤病灶 $>5\text{ cm}$ 以及采用2DRT手段,详见表3。

表3 72例NSCLC患者TKI同期放疗组ILD发病风险多因素Logistic回归分析结果

风险因素	OR值	95% CI	P值
性别	0.117	0.014~0.957	0.045
吸烟史	6.439	1.277~32.465	0.024
基础肺疾病	6.500	1.678~25.185	0.007
放疗模式	0.256	0.071~0.933	0.039
原发灶大小	4.091	1.143~14.641	0.030

讨 论

在NSCLC治疗手段中,EGFR-TKI以其独特的疗效和高度安全性备受患者青睐。研究证实,使用TKI制剂如吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼单药治疗EGFR突变型肺癌,可产生高缓解率的疾病控制率。当前,肺癌靶向联合治疗有望在现有治疗手段基础上产生新突破,从而拓宽肿瘤临床治疗思路。因此,靶向同期放疗的研究陆续开展。从理论上讲,靶向治疗针对特异性肿瘤突变位点,有的放矢,与细胞毒作用方式的化疗和DNA裂解效应的放疗联合作用可能产生更好的临床疗效。因此,放疗联合靶向治疗兼顾肿瘤发病的总体和局部联系,是一种创新性肿瘤治疗手段。研究证实,TKI联合放疗是一种有前景的肿瘤治疗方案,然而由于缺乏更多的临床研究结论支持及可能叠加潜在的不良反应,临床制定方案时需慎重考虑,权衡利弊^[17]。

ILD是NSCLC放疗过程中可能出现的严重并发症。虽然EGFR-TKI安全性良好,但在使用过程中可能会诱发罕见的却是致命性的ILD。日本东部胸部肿瘤协作组在对1976例服用吉非替尼的患者做回顾性研究发现,ILD发生率约3.5%(70/1976),ILD相关病死率约为1.6%(31/1976),发生ILD的中位时间是服药后4周左右。该研究发现,男性患者发生率高于女性(5.8%比1.0%, $P<0.01$),吸烟者高于非吸烟者(6.2%比0.8%, $P<0.01$),肺有基础病患者高于无基础病变者(13.9%比3.8%, $P=0.013$)^[18]。ILD是一种罕见的但却十分严重的并发症,在日本其发生率在3%~15%^[19],一旦发生,后续放化疗将被迫终止,间接造成肿瘤失控而进展。其不仅降低了患者生存质量,也缩短了患者生存时间。抗肿瘤效应与不良反应是肿瘤综合治疗过程中必须权衡的一个重要问题,选择一个好的治疗方案必须建立在高效低毒基础上。

3. 多因素Logistic回归分析:TKI同期放疗组ILD发病风险多因素回归分析显示,导致TKI同期放疗组ILD发生率增加的风险因素为男性、长

本研究结果发现,在 EGFR 突变患者中,使用 TKI 同期放疗较传统治疗手段的 ILD 发生率明显增加,单因素联合多因素风险评估认为导致 ILD 发生的高危因素有男性、长期吸烟、合并基础肺疾病、胸部原发灶>5 cm、采用 2DRT 手段。长期吸烟男性患者及治疗前存在慢性支气管炎等基础肺疾病的 NSCLC 患者其肺功能不同程度降低,尽管治疗前影像学上肺部未发现明显间质性病变,但患者的治疗耐受性较其他患者已下降,治疗前可能处于代偿阶段。胸部肿瘤原发灶直径较大者,放疗剂量势必增加,正常肺组织受到射线损伤的概率也将加大,另外靶向药物作用于大肿瘤组织,毒性代谢产物对肺组织的损害加大。2DRT 较 3DRT 定位性差,组织保护性差,正常肺组织受照体积增大,不可避免引起损伤加大。因此上述因素增加了 ILD 发生率。此外,EGFR 突变的 NSCLC 肺癌患者在使用 TKI 过程中接受放疗,增加了肿瘤组织对射线敏感性的同时,正常肺组织放射敏感性也会增加,导致发生放射性肺损伤的概率也增加;另一方面,EGFR 突变个体的组织细胞在 TKI 药物作用下,表皮生长及血管生成受到抑制,其对抗放射性损伤的修复能力可能下降,通过这一机制最终也可能导致 ILD 发生风险增加,有待进一步相关实验对其发病机制深入探讨。

肿瘤的综合治疗越来越强调生存质量的提高,肿瘤患者生存时间和生活质量同期提高是一切治疗手段制定的目的和前提。本研究发现 TKI 同期放疗引起 ILD 的发生率明显增加,因此两者联合治疗前需综合考虑患者临床特征,评估患者发生 ILD 的危险因素,选择性的调整放疗和 TKI 计划实施,或能提前采用必要的手段防治 ILD 发生,则有可能降低 ILD 发生率,提高肿瘤综合疗效。然而,本研究样本量有限及干扰因素太多,造成影响 ILD 发生的确切机制未能全部阐明;因此,需设计更严密实验,搜集更多 TIK 同期放疗病例和延长随访时间,为准确合理规范实施 TKI 同期放疗方案提供依据。

参 考 文 献

- [1] Steuer CE, Khuri FR, Ramalingam SS. The next generation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer [J]. *Cancer*, 2015, 121 (8) : E1-E6. DOI: 10.1002/encr.29139.
- [2] Faria SL. Role of radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 229. DOI: 10.3389/fonc.2014.00229.
- [3] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (12) : 2237-2246. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.038.

- [4] Shepherd FA, Pereira RJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (2) : 123-132. DOI: 10.1056/NEJMoa050753.
- [5] Bowles DW, Weickhardt A, Jimeno A. Afatinib for the treatment of patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2013, 49 (9) : 523-535. DOI: 10.1358/dot.2013.49.9.2016610.
- [6] Zakowski MF. Lung cancer in the era of targeted therapy: a cytologist's perspective [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137 (12) : 1816-1821. DOI: 10.5858/arpa.2013-0029-RA.
- [7] Lin Y, Wang X, Jin H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4 (5) : 411-435.
- [8] Taira N, Doihara H, Oota T, et al. Gefitinib, an epidermal growth factor receptor blockade agent, shows additional or synergistic effects on the radiosensitivity of esophageal cancer cells *in vitro* [J]. *Acta Med Okayama*, 2006, 60 (1) : 25-34.
- [9] Park JS, Jun HJ, Cho MJ, et al. Radiosensitivity enhancement by combined treatment of celecoxib and gefitinib on human lung cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12 (16) : 4989-4999. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2259.
- [10] Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, et al. Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor [J]. *Lung Cancer*, 2011, 72 (2) : 199-204. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.08.016.
- [11] Chang CC, Chi KH, Kao SJ, et al. Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer: a mono-institutional experience [J]. *Lung Cancer*, 2011, 73 (2) : 189-194. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.12.007.
- [12] Nanda A, Dias-Santagata DC, Stubbs H, et al. Unusual tumor response and toxicity from radiation and concurrent erlotinib for non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2008, 9 (5) : 285-287. DOI: 10.3816/CLC.2008.n.044.
- [13] Hsieh CH, Chang HT, Lin SC, et al. Toxic risk of stereotactic body radiotherapy and concurrent helical tomotherapy followed by erlotinib for non-small-cell lung cancer treatment-case report [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10 (1) : 696. DOI: 10.1186/1471-2407-10-696.
- [14] Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88 (1) : 74-79. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.026.
- [15] Zhang J, Zhan Y, Ouyang M, et al. Fatal interstitial lung disease associated with icotinib [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6 (12) : E267-E271. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.24.
- [16] Usui K, Ushijima T, Tanaka Y, et al. The frequency of epidermal growth factor receptor mutation of nonsmall cell lung cancer according to the underlying pulmonary diseases [J]. *Pulm Med*, 2011, 2011 : 290132. DOI: 10.1155/2011/290132.
- [17] Atmaca A, Al-Batran SE, Allgäuer M, et al. Afatinib with concurrent radiotherapy in a patient with metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37 (5) : 262-265. DOI: 10.1159/000362488.
- [18] Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (16) : 2549-2556. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.9866.
- [19] Niho S, Goto K, Yoh K, et al. Interstitial shadow on chest CT is associated with the onset of interstitial lung disease caused by chemotherapeutic drugs [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36 (5) : 269-273. DOI: 10.1093/jjco/hyl021.