

185(11):6461-6471.

- [19] Liu H, Rohowsky-Kochan C. Interleukin-27-mediated suppression of human Th17 cells is associated with activation of STAT 1 and suppressor of cytokine signaling protein 1[J]. J Interferon Cytokine Res, 2011, 31(5):459-469.
- [20] Sweeney CM, Lonergan R, Basdeo SA, et al. IL-27 mediates the response to IFN- β therapy in multiple sclerosis patients by inhibiting Th17 cells[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(6):1170-1181.
- [21] 尹灵梅, 陈黎, 张铀. Tr1 细胞免疫调控与移植物抗宿主病的研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(5):622-625.
- [22] Kushwah R, Hu J. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells[J]. Cell Biosci, 2011, 1(1):20.
- [23] Ilarregui JM, Croci DO, Bianco GA, et al. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10[J]. Nat Immunol, 2009, 10(9):981-991.
- [24] Wang H, Meng R, Li Z, et al. IL-27 induces the differentiation of Tr1-like cells from human naive CD4⁺ T cells via the phosphorylation of STAT1 and STAT3[J]. Immunol Lett, 2011, 136(1):21-28.
- [25] Fitzgerald DC, Zhang GX, El-Behi M, et al. Suppression of

autoimmune inflammation of the central nervous system by interleukin 10 secreted by interleukin 27-stimulated T cells[J]. Nat Immunol, 2007, 8(12):1372-1379.

- [26] Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, et al. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27[J]. Nat Immunol, 2010, 11(9):854-861.
- [27] Sun J, Dodd H, Moser E K, et al. CD4⁺ T cell help and innate-derived IL-27 induce Blimp-1-dependent IL-10 production by antiviral CTLs[J]. Nat Immunol, 2011, 12(4):327-334.
- [28] Yoshida H, Hamano S, Senaldi G, et al. WSX-1 is required for the initiation of Th1 responses and resistance to L. major infection[J]. Immunity, 2001, 15(4):569-578.
- [29] Lucas S, Ghilardi N, Li J, et al. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4⁺ T cells through Stat1-dependent and-independent mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(25):15047-15052.
- [30] Pan HF, Tao JH, Ye DQ. Therapeutic potential of IL-27 in systemic lupus erythematosus[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(5):479-484.

(收稿日期:2015-12-17 修回日期:2016-01-18)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.043

IV 期非小细胞肺癌放化疗及维持治疗对预后的研究进展*

姜力豪 综述, 欧阳举[△] 审校

(重庆市大足区人民医院肿瘤科 402360)

[关键词] 肺肿瘤; IV 期; 化学疗法; 辐射剂量; 维持治疗

[中图分类号] R73-3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)12-1711-03

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一, 随着我国工业化速度的加快和吸烟率的增加, 肺癌的发病率迅猛增长, 已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第 1 位。其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占 75%~80%, 大多数患者就诊时已为进展期^[1], 确诊时分期为 IV 期者约为 30%~40%, 且非 IV 期患者在治疗过程中也有相当一部分会出现远处转移演变成 IV 期, 自然生存期仅 3 个月左右^[2]。

然而, IV 期 NSCLC 缺乏有效的治疗方式, 其治疗原则以全身化学治疗为主, 化学治疗可使患者中位生存时间达到 8~10 个月^[3]。以铂类为基础的联合化学治疗方案 (NP、GP、TP) 被认为是 IV 期 NSCLC 标准一线治疗方案, 但有效率不足 30%, 预后差^[2]。故延长生存期、控制肿瘤进展、提高患者的生活质量是其目前治疗研究的焦点。尽管靶向治疗的问世给其带来了突破性进展, 但其 2 年生存率依然不足 5%, 主要原因在于局部区域复发或伴随远处转移。因此对于这部分患者需要研究出更多的治疗方式。

1 化学治疗

在不到十年的短暂时间里, 针对晚期 NSCLC 的靶向治疗

已获得令人满意的长足进步, 尽管针对上皮生长因子受体 (EGFR) 基因活性突变和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因重排的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 药物, 如厄洛替尼、克唑替尼已被美国国家综合癌症网络 (NCCN) 推荐为一线方案, 但最终总生存并未超越化学治疗。因此, 自 2014 年开始进入瓶颈期, 人们的研究重点回归到化学治疗上, 特别是对于没有 EGFR 基因活性驱动的患者, 以铂类为基础的双药化学治疗依然起到关键作用, 延长了患者的生存期及提高了生活质量。数据显示, 含铂两药方案缓解率 (RR) 为 15%~36%, 无进展生存时间 (PFS) 为 4~6 个月, 中位生存时间 (OS) 为 8~10 个月, 1 年生存率 35%~40%, 2 年生存率 10%~15%, 5 年生存率小于 5%。1 项荟萃 16 项随机试验结果显示含铂类方案明显优于不含铂类的方案 ($HR=1.06, P=0.03$)^[4]。1 项 III 期临床试验中, 针对功能状态 (PS) 评分为 2 分的晚期 NSCLC 患者, 随机接受培美曲塞加或不加卡铂, 结果显示卡铂联合培美曲塞优于单用培美曲塞, 有效率为 23.8% vs. 10.3%, PFS 为 5.8 vs. 2.8 个月, OS 为 9.3 vs. 5.3 个月^[5]。目前以第三代化学治疗药物包括长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇和多西他赛为主的两药含

* 基金项目: 重庆市大足区科技计划项目 (DZKJ, 2014ACC1007)。
[△] 通讯作者, E-mail: 13018388936@163.com。

作者简介: 姜力豪 (1987-), 住院医师, 硕士, 主要从事肿瘤放疗同步增

铂方案是晚期 NSCLC 化学治疗的一线标准方案;对于非鳞癌患者其一线方案也包括培美曲塞加铂类。同时又有新的化学治疗药物产生,如清蛋白结合型紫杉醇、卡巴他赛、Vintafolide (EC145)、艾日布林(Eribulin)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、Pralatrexate。随着新药的产生,化学治疗在晚期 NSCLC 的作用将更重要,但是只有化学治疗那也是远远不够的。

2 放射治疗

对于Ⅳ期 NSCLC,单用化学治疗,其疗效非常有限,故人们的研究方向转向了原发灶的放射治疗。随着三维适形技术的逐渐普及,部分肿瘤放射治疗专家开始尝试将已在Ⅲ期 NSCLC 治疗中取得较好疗效的同期放化疗模式应用于Ⅳ期。相关专家指出,基于化学治疗的同期三维放射治疗可使Ⅳ期病例在生存时间和生存质量上获益。对脑转移灶、骨转移灶的放射治疗可提高患者的生存时间及生存质量已被广泛认同,但对原发灶的放射治疗还存在争议。因为Ⅳ期 NSCLC 患者的总生存时间较短,对原发灶放射治疗进行局部控制是否能延长生存时间、提高生存质量还有待进一步研究。

2.1 放射剂量 近年来文献报道,转移病灶有限的 NSCLC 进行原发灶的放射治疗能够延长生存时间,而且其预后与原发灶的放射治疗剂量相关^[6]。Iwchild 等^[7]对 1985~2005 年间 13 项前瞻性研究报道进行回顾性分析,结果显示提高Ⅳ期 NSCLC 胸内原发肿瘤局部放射治疗剂量可显著延长中位生存期和 1 年生存率,提出部分患者原发灶放射治疗的重要性和必要性。张波等^[8]对 201 例病例进行回顾性分析显示,化学治疗同期三维放射治疗提高了局部控制率,较单纯化学治疗患者获得更多的生存利益,并可延长Ⅳ期 NSCLC 的生存时间。李芳娟等^[9]对 459 例接受放射治疗的Ⅳ期 NSCLC 患者的资料进行回顾性分析,其中原发灶、区域淋巴结中位放射治疗剂量为 52 Gy(25~66 Gy),研究显示 459 例病例中位生存期 10.7 个月,1、2、3、4、5 年生存率分别为 43%、17%、8%、5%、3%;原发灶放射治疗比未行原发灶放射治疗的中位生存期长,即是否行原发灶放射治疗对Ⅳ期 NSCLC 患者生存时间有显著影响。故晚期 NSCLC 患者可行原发灶放射治疗,并可从中获益。目前虽然大多数专家认为原发灶放射治疗可使Ⅳ期 NSCLC 患者从中获益^[6,9],但目前对最佳剂量及分割模式还未达成共识。众所周知,无远处转移的 NSCLC 原发灶的放射治疗剂量与生存时间呈正相关,从高转移风险的局部晚期 NSCLC 的 1 项多个随机试验的 Meta 分析可以看出,通过化学治疗同期提高局部放射治疗剂量可使患者的总生存期显著受益,生存率与局部放射治疗剂量相关^[10]。提高Ⅳ期 NSCLC 原发灶局部放射治疗剂量是否也有相似结果?龙金华等^[11]通过对 2003~2010 年 201 例Ⅳ期 NSCLC 不同放射治疗剂量对生存时间的影响分析显示,放疗剂量小于 45 Gy 的 1、2、3 年生存率和中位生存时间为 20%、14%、0 和 7.1 个月;45~62 Gy 为 7%、10%、3%和 9.6 个月;≥63 Gy 则为 59%、22%、16%和 14.9 个月($\chi^2=27.88, P=0.000$)。因此,剂量大于或等于 63 Gy 的预后较好。Bharadwaj 等^[12]也得出相同的结果。但≥63 Gy 后是否随着剂量的增加,生存时间延长?Christodoulou 等^[13]在 RTOG 0617 试验中发现,对于Ⅲ期 NSCLC 原发灶接受放射治疗和化学治疗的患者而言,降低放射剂量效果反而更好。研究中,他们对共计 500 例ⅢA/ⅢB 期 NSCLC 患者进行随机分组,分别接受 74 Gy 或 60 Gy 放射剂量,结果显示,标准剂

量组(60 Gy)患者的 1 年中位总生存率为 81%,而大剂量组(74 Gy)为 70.4%。对应的中位生存期分别为 21.7 个月和 20.7 个月($P=0.02$)。故认为降低放射剂量预后反而更好。因此放射剂量越高越好已备受争议,尚需进一步研究。

2.2 分割模式 常规分割放射治疗已沿用了半个世纪,然而疗效并不满意,NSCLC 采用剂量为 60~70 Gy 的常规放射治疗,由于残存的肿瘤细胞会出现加速再增殖,有 80%局部肿瘤不能被控制,加大放射治疗剂量会使总生存率升高,但势必增加治疗时间。Nakamura 等^[14]、Mehta 等^[15]发现 NSCLC 是一种增殖较快的肿瘤,倍增时间为 2.5~3.5 d,治疗时间超过 6 周,每延长 1 d,生存率就减少 1.6%。大分割放射治疗单次剂量超过 2.5 Gy,可以一次或多次分割。该方法加大单次剂量同时缩短了疗程,既考虑到放射治疗中肿瘤细胞的再增殖又顾及正常组织的保护,符合放射生物学的原理。刘维帅等^[16]回顾分析天津医科大学肿瘤医院 2010 年 9 月至 2012 年 7 月行大分割放射治疗的ⅢB 期及Ⅳ期 NSCLC 患者共 25 例,其剂量为 45 Gy/15 f,原发病灶缓解率[部分缓解率(PR)+完全缓解率(CR)]为 28%,中位生存时间为 13 个月,1 年生存率为 51.5%,结果显示对于进展期 NSCLC 患者采用 45 Gy/15 f 短疗程、大分割模式缩短了治疗时间,明显改善了患者的胸部症状,提高了生存率,Metcalfe 等^[17]得到同样的结论。2011 年美国肿瘤放射学年会(ASTRO)指南指出:采用 30 Gy/10 f 或总剂量更高的大分割放射治疗能提高患者的生存期并增加症状缓解率^[18]。因此,分割模式对Ⅳ期 NSCLC 预后有影响,大分割模式是否有利于患者延长生存时间及提高生活质量值得进一步研究。

3 维持治疗——化学治疗及靶向治疗

近年来 NSCLC 的维持治疗策略是提高患者治疗效果的一个积极的研究领域。因此在常规周期化学治疗及放射治疗后应辅以维持治疗,目前维持治疗的方式主要是化学治疗。张妮等^[19]通过用培美曲塞对维持治疗晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性进行分析,共纳入 1 257 例患者。Meta 分析结果显示:与对照组比较,培美曲塞维持治疗组能提高患者疾病控制率(DC), $OR=1.95, 95\%CI:1.52\sim2.50, P<0.01$,且纳入研究均显示,培美曲塞维持治疗在 PFS 及 OS 方面也有积极意义,提示培美曲塞维持治疗对比最佳支持治疗晚期 NSCLC,可显著提高 DC、PFS 及 OS,并且严重不良反应少见。同时陈俊等^[20]通过观察一线诱导化学治疗后低剂量吉西他滨持续静脉滴注维持治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性,结果显示维持组和观察组至疾病进展时间(TTP)分别为 6.2 个月和 4.8 个月($P=0.039$);OS 分别为 13.1 个月和 10.8 个月($P=0.667$);提示常规剂量吉西他滨联合顺铂一线化学治疗后序贯低剂量吉西他滨持续静脉滴注维持治疗安全、有效。因此,化学治疗在维持治疗中发挥重要作用,NSCLC 患者可从中获益。

但接下来的研究焦点将是化学治疗联合靶向药物治疗晚期 NSCLC。目前的驱动基因有突变的主要是 EGFR、渐变性淋巴瘤激酶(ALK),以及 EGFR-TKIs 和 crizotinib,主要的靶向药物有:吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、克唑替尼等。已有基础研究证实,厄洛替尼在多西他赛之后序贯使用可增强后者的 M 期阻滞和诱导凋亡的作用,提示靶向治疗与化学治疗序贯得当可能有协同作用。Wu 等^[21]主持的 FAST-ACT-2 研究,化学治疗“间插”厄洛替尼的研究设计对 EGFR 活化突变

患者明显提高了 PFS 和 OS,与 EGFR 野生型相比,中位 PFS 16.8 vs. 6.9 个月, $HR=0.25, P<0.01$;中位 OS 31.4 vs. 20.6 个月, $HR=0.48, P=0.0092$ 。同时 FAST-ACT 研究比较了吉西他滨+顺铂/卡铂方案序贯或者不序贯厄洛替尼治疗的疗效及安全性,序贯厄洛替尼组 PFS 显著延长,疾病进展风险显著降低 43%;同时将厄洛替尼及安慰剂比较,中位 FPS 为 7.6 vs. 6.0 个月 ($HR=0.57, P<0.05$);均发现化学治疗结合靶向治疗取得更大获益。

因此,对于 IV 期 NSCLC 的治疗,目前仍然以铂类为主的双药化学治疗为主,其作用是靶向治疗、放射治疗所不可代替的。同时,对原发灶进行放射治疗可有效延长患者的生存时间,目前仍认为剂量越高,预后越好;但有少数研究显示出不一样的结果;现在对于原发灶放射治疗的分割模式认为大分割较常规分割模式好,但研究量仍不足;故对于原发灶的放射治疗剂量及分割模式仍需进一步研究。对于 IV 期 NSCLC 的维持治疗,化学治疗的作用已经相当明确,患者可从中获益。目前对于驱动基因有突变的患者,其靶向治疗意义已获得认可;如果对于这部分患者,给予其铂类为主的双药化学治疗、原发灶放射治疗及靶向治疗作为维持治疗;对于驱动基因为野生型的患者,给予其铂类为主的双药化学治疗、原发灶放射治疗,以化学治疗作为维持治疗;是否能让患者从中获得最大的益处,最大化延长患者的生存时间及提高生活质量呢?这些都还需要进一步研究。

参考文献

[1] Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer; a reassessment based on new data[J]. *Oncologist*, 2011, 16(5): 672-681.

[2] Kang S, Koh ES, Vinod SK, et al. Cost analysis of lung cancer management in South Western Sydney[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012, 56(2): 235-241.

[3] 吴国明, 范晔. 晚期非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及思考[J]. *西部医学*, 2012, 24(1): 1-4, 8.

[4] Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(1): 25-38.

[5] Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23): 2849-2853.

[6] Lopez Guerra JL, Gomez D, Zhuang Y, et al. Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1): e61-67.

[7] Iwchid A, Hams K, Barnes E, et al. Palliative thoracic Radiotherapy for lung cancer; a systematic review[J]. *J Clin*

Oncol, 2008, 26: 4001-4011.

[8] 张波, 卢冰, 苏胜发, 等. IV 期非小细胞肺癌化学治疗同期胸部三维放疗的前瞻性临床研究(四)——近期疗效对生存的影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(1): 29-34.

[9] 李芳娟, 刘辉, 毛翎, 等. 459 例 IV 期非小细胞肺癌放疗生存分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(6): 435-438.

[10] Mery B, Guy JB, Swalduz A, et al. The evolving locally-advanced non-small cell lung cancer landscape: Building on past evidence and experience[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(2): 319-327.

[11] 龙金华, 卢冰, 欧阳伟炜, 等. IV 期非小细胞肺癌化学治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营养[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(26): 23-27.

[12] Bharadwaj SC, Vallières E, Wilshire CL, et al. Higher versus standard preoperative radiation in the trimodality treatment of stage IIIa lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(1): 207-214.

[13] Christodoulou M, Bayman N, McCloskey PA, et al. New radiotherapy approaches in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(3): 525-534.

[14] Nakamura R, Inage Y, Tobita R, et al. Epidermal growth factor receptor mutations; effect on volume doubling time of non-small-cell lung cancer patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9): 1340-1344.

[15] Mehta M, Scrimger R, Mackie R, et al. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(1): 23-33.

[16] 刘维帅, 赵路军, 刘志艳, 等. 进展期非小细胞肺癌短疗程大分割姑息放疗疗效分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 51(20): 1240-1243.

[17] Metcalfe SK, Milano MT, Bylund K, et al. Split-course palliative radiotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(2): 185-190.

[18] Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer; An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2015, 1(2): 60-71.

[19] 张妮, 曾维威, 张献全. 培美曲塞维持治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(7): 1774-1776.

[20] 陈俊, 陶庆松, 庞林荣, 等. 低剂量吉西他滨持续静脉滴注在晚期非小细胞肺癌维持治疗中的应用[J]. *浙江医学*, 2013(20): 1823-1826.

[21] Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 777-786.