

Clinical study on the efficacy and safety of targeted therapy combined with concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer

Hongjuan Yang Wenbo Yang Yuehong Sun Jianxi Zhou Yunchuan Sun

Department of Radiotherapy and Chemotherapy Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hebei Province, Cangzhou, Hebei, 061000, China

Abstract

Objective This study compared the clinical efficacy and safety of targeted therapy combined with concurrent chemoradiotherapy and concurrent chemoradiotherapy alone in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), aiming to provide evidence for clinical treatment. **Methods** This study enrolled patients with locally advanced NSCLC who met the inclusion criteria from June 2020 to June 2021 in our hospital, with a total of 102 eligible patients enrolled, 51 in each of the gefitinib + concurrent chemoradiotherapy group and the concurrent chemoradiotherapy group. The clinical efficacy, tumor recurrence rate, median progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and adverse reaction occurrence were compared between the two groups. **Results** In the gefitinib + concurrent chemoradiotherapy group, 6 patients achieved complete response (CR) (11.8%), 23 partial response (PR) (45.1%), 16 stable disease (SD) (31.4%), and 6 progressive disease (PD) (11.7%). In the concurrent chemoradiotherapy group, 1 patient achieved CR (2.0%), 15 PR (29.4%), 22 SD (43.1%), and 13 PD (25.5%). The disease control rate (DCR) in the gefitinib + concurrent chemoradiotherapy group and the concurrent chemoradiotherapy group was 88.2% (47/51) and 74.5% (38/51), respectively, with a statistically significant difference (X^2 value of 5.718, $P < 0.05$). The tumor local recurrence rate in the two groups was 15.7% (8/51) and 33.3% (17/51), respectively, with a statistically significant difference (X^2 value of 4.292, $P < 0.05$). The median PFS was 14.0 months (95% confidence interval, 11.6 - 16.4) and 8.9 months (95% confidence interval, 8.4 - 9.4), respectively, with a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The median OS was 40.1 months (95% confidence interval, 32.9 - 47.3) and 28.4 months (95% confidence interval, 25.4 - 31.3), respectively, with a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). No severe adverse reactions occurred in either group, and the incidence of rash was higher in the gefitinib + concurrent chemoradiotherapy group, but it was safe and manageable. **Conclusion:** Targeted therapy combined with concurrent chemoradiotherapy can actively enhance the clinical efficacy of patients with locally advanced non-small cell lung cancer, reduce the incidence of toxic side effects and tumor recurrence, improve quality of life, and lower levels of CYFRA21-1 and CEA. It holds great potential for widespread application.

Keywords

Targeted therapy; Concurrent chemoradiotherapy; Locally advanced non-small cell lung cancer; Progression-free survival; Overall survival; Adverse reaction

靶向治疗联合同步放化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者临床疗效及安全性的临床研究

杨洪娟 杨文博 孙月红 周建西 孙云川

河北省沧州中西医结合医院放疗科, 中国·河北 沧州 061000

摘要

目的 本研究通过比较不可手术切除的局部晚期非小细胞肺癌靶向治疗联合同步放化疗与同步放化疗的临床疗效及安全性, 为临床治疗提供依据。 **方法** 本研究收集我院2020年6月~2021年6月符合入组标准的局部晚期非小细胞肺癌患者, 共有102例符合条件的患者入组, 吉非替尼+同步放化疗组及同步放化疗组各51例。比较两组患者的临床疗效、肿瘤复发率、中位无进展时间、总生存时间及不良反应发生情况。 **结果:** 吉非替尼+同步放化疗组CR 6例 (11.8%), PR 23例 (45.1%), SD 16例 (31.4%), PD 6例 (11.7%)。同步放化疗组CR 1例 (2.0%), PR 15例 (29.4%), SD 22例 (43.1%), PD 13例 (25.5%)。吉非替尼联合同步放化疗组与同步放化疗组的DCR分别为88.2% (47/51)、74.5% (38/51), 差异具有统计学意义 (X^2 值为5.718, $P < 0.05$)。两组的肿瘤局部复发率分别为15.7% (8/51)、33.3% (17/51), 差异具有统计学意义 (X^2 值为4.292, $P < 0.05$)。中位PFS分别为14.0个月 (95%置信区间为11.6 - 16.4)、8.9个月 (95%置信区间为8.4 - 9.4), 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中位OS分别为40.1个月 (95%置信区间为32.9 - 47.3)、28.4个月 (95%置信区间为25.4 - 31.3), 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组无严重不良反应发生, 吉非替尼联合同步放化疗组皮疹的发生率较高, 但安全可控。 **结论:** 吉非替尼靶向治疗联合同步放化疗可提高不可切除III期非小细胞肺癌患者的局部控制率, 提高PFS及OS, 安全可控。

关键词

靶向治疗; 同步放化疗; 局部晚期非小细胞肺癌; 无进展生存时间; 总生存时间; 不良反应

1 引言

肺癌是全球第二大发病率且死亡率最高的肿瘤[1]，特别是非小细胞肺癌，约占所有肺癌发病的85%，且30%患者在确诊时为局部晚期[2]。同步放化疗是目前局部晚期非小细胞肺癌的标准治疗方案，在一定程度上控制肿瘤，延长生存期，但是总体生存获益有限[3]。随着分子生物学研究的不断深入，靶向治疗为驱动基因阳性NSCLC患者的治疗提供新的治疗策略。由于靶向治疗高效低毒，成为IV期EGFR突变肺癌患者的首选治疗，不仅有效控制肿瘤，同时延长了总生存期。对于III期不可切除肺腺癌突变患者，靶向联合同步放化疗已有初步探索，可显著提高局部控制率及延长总生存[4-6]。然而，临床实践中关于靶向联合同步放化疗在局部晚期NSCLC中的临床疗效及安全性仍需进一步探究。

因此，本研究通过分析局部晚期非小细胞肺癌患者靶向联合同步放化疗与单独同步放化疗的疗效及不良反应，以期局部晚期非小细胞肺癌治疗提供重要的临床依据。

2 资料与方法

2.1 一般资料

本研究收集我院2020年6月~2021年6月符合入组标准的局部晚期非小细胞肺癌患者，共有102例符合条件的患者入组，其中吉非替尼+同步放化疗组及同步放化疗组各51例。

纳入标准：(1)经病理确诊的局部晚期非小细胞肺癌患者；(2)EGFR基因检测阳性(19号外显子缺失突变或21号外显子L858R置换突变)；(3)预计生存时间大于半年；(4)根据RECIST1.1版评价标准，有可测量病灶。

排除标准：(1)伴有严重放化疗禁忌证；(2)伴有重要脏器功能障碍患者；(3)既往接受过胸部放疗患者；(4)伴有间质性肺病；(5)同时合并EGFR20号外显子T790M突变患者。

2.2 治疗方法

两组患者均行同步放化疗。胸部放疗为常规分割放疗，放疗剂量为60Gy，2Gy/次，5次/周，共6周完成；化疗方案是依托泊苷+铂类(顺铂或卡铂)，每28天为一周期，共行2周期。靶向药物为吉非替尼(易瑞沙)，250mg/次，1次/日，口服至2年或口服至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

【基金项目】沧州市科技项目自筹经费项目(项目编号:222106010)。

【作者简介】杨洪娟(1989—)，女，中国河北沧州人，硕士，主治医师，从事肿瘤放化疗，靶向治疗，免疫治疗等研究。

2.3 疗效与不良反应评估

①疗效评价：按照实体瘤疗效评价标准RECIST1.1版评估两组患者的疗效，疗效结果分为完全缓解(complete response, CR)；部分缓解(partial response, PR)；疾病稳定(stable disease, SD)；疾病进展(progressive disease, PD)，疾病控制率(DCR)按疾病稳定、部分缓解及完全缓解例数之和占总病例数的百分比计算，即为 $DCR=(CR+PR+SD)/总例数 \times 100\%$ 。

②不良反应：采用美国不良时间通用术语评价标准(CTCAE)5.0作为不良反应评估依据。

③生存情况：无进展生存期(progression-free survival, PFS)，总生存期(overall survival, OS)。

2.4 随访

所有患者治疗后定期随访，每3个月复查复查肿瘤标志物、胸腹CT、头颅MRI，随访患者的疾病转归、不良反应及生存时间。

2.5 统计学方法

本研究采用SPSS 28.0统计软件进行数据分析，计数资料以n(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用Kaplan-Meier法绘制PFS和OS生存率曲线。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 患者临床特征

两组患者的一般临床特征见表1，两组之间基线特征无显著差异($P < 0.05$)。

表1 两组患者一般临床特征

	吉非替尼+cCRT	cCRT	χ^2	P值
性别			0.982	0.322
男	22	27		
女	29	24		
年龄			0.367	0.545
≥60岁	32	29		
<60岁	19	22		
吸烟			0.374	0.541
是	18	21		
否	33	30		
分期			0.707	0.702
IIIa	24	26		
IIIb	18	19		
IIIc期	9	6		
EGFR状态			0.160	0.689
19Del	30	28		
L858R	21	23		

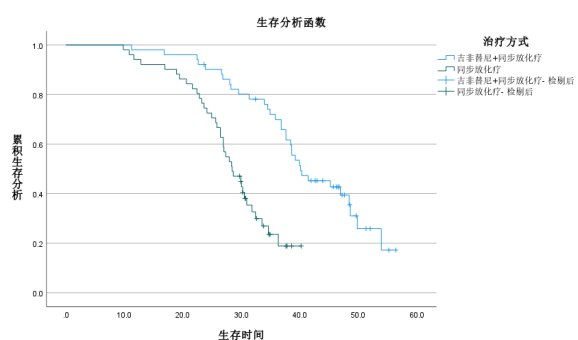
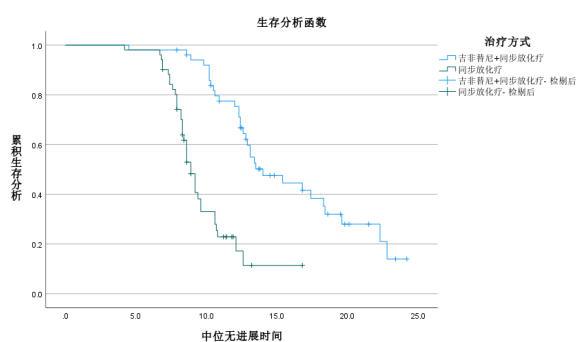
3.2 疗效分析

吉非替尼+同步放化疗组患者CR 6例(11.8%)，PR 23例(45.1%)，SD 16例(31.4%)，PD 6例(11.7%)。

同步放化疗组 CR 1 例 (2.0%)，PR 15 例 (29.4%)，SD 22 例 (43.1%)，PD 13 例 (25.5%)。吉非替尼联合同步放化疗组与同步放化疗组的 DCR 分别为 88.2% (47/51)、74.5% (38/51)，差异具有统计学差异 (X^2 值为 5.718, $P < 0.05$)。两组的肿瘤局部复发率分别为 15.7% (8/51)、33.3% (17/51)，差异具有统计学差异 (X^2 值为 4.292, $P < 0.05$)。

3.3 生存情况

吉非替尼联合同步放化疗组与同步放化疗组的中位 PFS 分别为 14.0 个月 (95% 置信区间为 11.6 -16.4)、8.9 个月 (95% 置信区间为 8.4 -9.4)，两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。中位 OS 分别为 40.1 个月 (95% 置信区间为 32.9 -47.3)、28.4 个月 (95% 置信区间为 25.4 -31.3)，两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见图 2。



3.4 不良反应

两组患者中均为 1-2 级不良反应，无 3-4 级不良反应发生，具体见表 2。吉非替尼 + 同步放化疗组皮疹发生率较高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。吉非替尼 + 同步放化疗组肺炎的发生率也较同步放化疗组高，尽管未达到统计学意义。

表 2 两组不良反应比较

	吉非替尼+cCRT 组	cCRT 组	X^2	P 值
白细胞减低	49 (96.1%)	46 (90.2%)	0.614	0.433
转氨酶升高	42 (82.4%)	40 (78.4%)	0.249	0.618
肺炎	39 (76.5%)	30 (58.8%)	3.628	0.057
放射性食管炎	16 (31.4%)	17 (33.3%)	0.045	0.832
皮疹	12 (23.5)	2 (3.9%)	8.279	0.004
恶心	25 (49.2%)	27 (52.9)	0.157	0.692

4 讨论

肺癌作为发病率非常高的肿瘤之一，由于症状无特异性，多数患者确诊时已为局部晚期，失去根治手术机会。同步放化疗是不可切除的 III 期非小细胞肺癌患者的标准治疗，其 5 年生存率在 15% 至 35% 之间^[7, 8]。PACIFIC 研究证明了度伐利尤单抗可以给 III 期非小细胞肺癌带来更优的无进展生存期和总生存期，但在伴有 EGFR 基因突变的患者中获益最小^[9]。对于 EGFR 突变的 III 期非小细胞肺癌巩固治疗使用度伐利尤是否合理尚尚无定论。已有研究对 EGFR 突变患者行靶向联合同步放化疗的治疗模式进行了探讨，发现可显著提高 PFS 及 OS^[4-6]。临床实际操作中靶向联合同步放化疗的疗效及不良反应的发生仍需更多的数据支持。本研究通过比较吉非替尼联合同步放化疗与单纯同步放化疗的疗效及不良反应发生情况，为临床治疗策略的制定提供一定的参考依据。

本研究中吉非替尼联合同步放化疗组的局部控制率明显高于单纯同步放化疗组，而肿瘤复发率明显低于同步放化疗组。随访结果显示吉非替尼联合同步放化疗的中位 PFS 及 OS 均高于单纯同步放化疗组，该结果与 Akamatsu 等^[4]的研究结果相似，表明吉非替尼联合同步放化疗可提高不可切除 III 期非小细胞肺癌的临床疗效。不良反应方面，本研究中均无 3-4 级不良反应发生，多数患者发生 2 级不良反应，通过药物等干预治疗后可缓解。另外，本研究中吉非替尼联合同步放化疗肺炎的发生率增加，虽未达到统计学差异，可能与我们研究数据量小有关。既往研究发现，吉非替尼可导致间质性肺病的发生^[10]。另有研究发现奥西替尼与同步放化疗联合应用增加肺炎的发生率^[11]。因此，在临床实际应用中肺炎的发生情况应加以重视。

当然，本研究存在一定的局限性，首先样本量不足，其次，随访时间相对较短，未来需进一步扩大样本量，充分对患者进行随访。

总之，吉非替尼靶向治疗联合同步放化疗可提高不可切除 III 期非小细胞肺癌患者的局部控制率，提高 PFS 及 OS，安全可控。

参考文献

- [1] Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(10):1037-1048.
- [2] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-2190.
- [3] Huber RM, De Ruyscher D, Hoffmann H, Reu S, Tufman A. Interdisciplinary multimodality management of stage III nonsmall

- cell lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2019;28(152):190024.
- [4] Akamatsu H, Murakami H, Harada H, Shimizu J, Hayashi H, Daga H, et al. Gefitinib With Concurrent Thoracic Radiotherapy in Unresectable Locally Advanced NSCLC With EGFR Mutation; West Japan Oncology Group 6911L. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1745-1752.
- [5] Xing L, Wu G, Wang L, Li J-C, Wang J, Yuan Z, et al. A multicenter, randomized, open-label, phase II trial of erlotinib versus etoposide plus cisplatin with concurrent radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutation. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15 suppl):8531.
- [6] Bi N, Xu K, Ge H, Chen M, Mingyan E, Zhang L, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in EGFR-mutant locally advanced lung adenocarcinoma: A multi-center cohort study. *Journal of the National Cancer Center.* 2023;3(1):65-71.
- [7] Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181-90.
- [8] Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(7): 706-714.
- [9] Naidoo J, Antonia SJ, Wu Y-L, et al. Durvalumab (durva) after chemoradiotherapy (CRT) in unresectable, stage III, EGFR mutation-positive (EGFRm) NSCLC: A post hoc subgroup analysis from PACIFIC. *Journal of Clinical Oncology.* 2022; 40(16 suppl):8541.
- [10] Shi L, Tang J, Tong L, et al. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer.* 2014; 83(2):231-9.
- [11] Jia W, Guo H, Jing W, et al. An especially high rate of radiation pneumonitis observed in patients treated with thoracic radiotherapy and simultaneous osimertinib. *Radiother Oncol.* 2020; 152:96-100.