

恩度同步放疗治疗不能手术的局部晚期非小细胞肺癌发生放射性肺炎的临床观察

张璐¹, 刘天成², 徐永强², 倪守华², 陆海军^{3*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医疗集团莒县人民医院, 山东 日照

³青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

摘要

目的: 观察恩度(重组人血管内皮抑制素)联合放疗治疗不能手术的局部晚期非小细胞肺癌过程中能否减少放射性肺炎的发生。方法: 将36例不能手术的局部晚期非小细胞肺癌患者随机分为恩度联合放疗组(联合组)和单纯放疗组(放疗组), 其中联合组17例。联合组采用恩度7.5 mg/d, 连续给药7天, 在放疗前7天开始给药, 隔周重复, 共6周期; 同时行调强放疗, 放疗采用常规分割, 原发灶及纵隔淋巴结放疗剂量为56~64 Gy/28~32次, 放疗组19例仅接受调强放疗, 剂量、分割方式同联合组。观察两组患者放疗过程中和放疗结束6个月内出现放射性肺炎的例数及严重程度。结果: 联合组共有4例放射性肺炎发生, 其中4例均为1级。放疗组共有8例放射性肺炎发生, 其中1级5例, 2级2例, 3级1例。结论: 恩度同步放疗治疗不能手术的局部晚期非小细胞肺癌对比单纯放疗组放射性肺炎的产生未见明显差异。

关键词

恩度, 调强放疗, 非小细胞肺癌, 放射性肺炎

Clinical Observation of Radiation Pneumonitis in the Treatment of Inoperable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Endostar Simultaneous Radiotherapy

Lu Zhang¹, Tiancheng Liu², Yongqiang Xu², Shouhua Ni², Haijun Lu^{3*}

*通讯作者 Email: lhj82920608@163.com

文章引用: 张璐, 刘天成, 徐永强, 倪守华, 陆海军. 恩度同步放疗治疗不能手术的局部晚期非小细胞肺癌发生放射性肺炎的临床观察[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 651-655. DOI: 10.12677/acm.2023.131095

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Ju County People's Hospital of Qingdao University Affiliated Medical Group, Rizhao Shandong

³Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 30th, 2023

Abstract

Objective: To observe whether Endostar (recombinant human vascular endostatin) combined with radiotherapy can reduce the occurrence of radiation pneumonitis in the treatment of inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** A total of 36 patients with inoperable locally advanced non-small cell lung cancer were randomly divided into Endostar combined radiotherapy group (combined group) and radiotherapy alone (radiotherapy group), of which 17 cases were combined group. In the combination group, Endo 7.5 mg/d was administered for 7 consecutive days, starting 7 days before radiotherapy and repeated every other week for a total of 6 cycles. At the same time, intensity-modulated radiotherapy was performed, radiotherapy was routinely divided, the primary lesion and mediastinal lymph nodes radiotherapy dose was 56~64 Gy/28~32 times, and 19 cases in the radiotherapy group only received intensity-modulated radiotherapy, and the dose and division method were the same as those in the combined group. The number and severity of radiation pneumonia during radiotherapy and within 6 months after the end of radiotherapy were observed in both groups. **Results:** A total of 4 cases of radiation pneumonitis occurred in the combined group, of which 4 cases were grade 1. A total of 8 cases of radiation pneumonia occurred in the radiotherapy group, including 5 cases in grade 1, 2 cases in grade 2, and 1 case in grade 3. **Conclusion:** There was no significant difference between the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer with inoperable radiotherapy and radiation pneumonitis in the radiotherapy alone group.

Keywords

Endostar, Intensity-Modulated Radiotherapy, Non-Small Cell Lung Cancer, Radiation Pneumonitis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌无论在发病率还是死亡率在恶性肿瘤中均处在较高位置[1]。其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是最常见的类型, 约占肺癌的 80%。其中大约有 1/3 以上的 NSCLC 就诊时已经失去手术机会, 对于这部分患者的治疗, 同步放化疗是重要的治疗手段[2]。恩度联合化疗能提高晚期 NSCLC 疗效, 被临床实践指南推荐使用的治疗药物[3]。1995 年, Teicher 等[4]最先发现了抗血管生成治疗对放疗能起到加强作用。恩度能够起到放疗增敏作用, 且不会增加对正常组织的毒性[5]。本研究观察恩度联合放疗治疗不可手术的局部晚期 NSCLC 过程中对于放射性肺炎的影响, 现将结果报道如下。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

收集 2019 年 2 月至 2022 年 2 月我院收治的 NSCLC 患者。所有患者均有组织病理学或者细胞学诊

断为 NSCLC，临床分期为 III 期，经多学科会诊后认为不能手术切除治疗，且均为一线治疗。存在可评估的病灶，PS 评分 0~2 分，预计生存期大于 3 个月，年龄 50~75 周岁。若为腺癌均未有基因突变或未能行基因检测，治疗期间不合并使用其他靶向或者其他抗肿瘤药物，无其他影响治疗基础疾病。患者一般情况见表 1。该研究获得了青岛大学附属医疗集团莒县人民医院伦理委员会的批准，所有纳入研究的 NSCLC 患者均签署知情同意书以使用他们的临床数据进行研究。

Table 1. Comparison of basic information between the combined group and radiotherapy group

表 1. 联合组与放疗组基础资料对比

分组	联合组	单纯放疗组	χ^2	P 值
性别			0.341	0.559
男	11	14		
女	6	5		
年龄			0.066	0.797
≥ 60	14	15		
< 60	3	4		
病理类型			0.749	0.387
腺癌	4	7		
鳞癌	13	12		
腺癌			0.629	0.428
基因检测阴性	4	6		
未行基因检测	0	1		

2.2. 治疗方法

联合组例采用恩度 7.5 mg/d，连续给药 7 天，在放疗前 7 天开始给药，隔周重复，共 6 周期；同时进行调强放疗，放疗采用常规分割，原发灶及纵隔淋巴结放疗剂量为 56~64 Gy/28~32 次，每周 1 至周 5 行放疗周末休息，共约 6 周，放疗组 19 例仅行调强放疗，分割方式及计量都与联合组均相同。

2.3. 评估标准

在放疗定位是行全胸部 CT 扫描做为基础初始影像资料，放疗进行到第 25 次时复查胸部 CT 评估肺部影像学状况，若无放疗禁忌可继续完成放疗计划，若出现明显放射性炎症及其他的不能耐受的不良反应需停止继续放疗。放疗结束后 1 月、3 月、6 月复查胸部 CT 评估肺部影像学变化情况，治疗前后影像学检查方法一致。放射性肺炎的分级采用 RTOG 分级法分为 0-4 级，期间出现 0、1 级放射性肺炎不伴有明显症状者继续观察，2 级及以上的放射性炎症或者伴有明显不适症状者给予对症在治疗，治疗参考 CSCO 肺癌诊疗指南和肿瘤放射治疗学(第五版)进行。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学处理。所有资料、数据均采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

联合组共有 4 例放射性肺炎发生，其中 1 级 4 例。放疗组共有 8 例放射性肺炎发生，其中 1 级 5 例，

2 级 2 例, 3 级 1 例。两组对比未见明显的统计学差异($\chi^2 = 1.393, P = 0.238$), 对于 3 级及以上的放射性肺炎进行分析也未见差异($\chi^2 = 1.128, P = 0.288$)。见表 2。

Table 2. Occurrence of radiation pneumonia in the combined group and radiotherapy group
表 2. 联合组与放疗组放射性肺炎发生情况

分组	联合组	单纯放疗组	χ^2	P 值
放射性肺炎			1.393	0.238
0 级	13	11		
1 级	4	5	0.248	0.619
2 级	0	2	2.167	0.141
3 级	0	1	1.128	0.288
4 级	0	0		

4. 讨论

在肺癌的放疗中, 放射性肺损伤因无有效的干预方式, 是较为棘手且亟待解决的难题。放射性肺炎的发生是多种因素共同存在, 相互影响, 综合作用的结果, 电离辐射对 II 型肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞的直接损伤关系密切, 血管内皮细胞和肺泡 II 型细胞是放射性损伤最重要的靶细胞。有研究发现, TGF- β 1 在放射性肺损伤发生、发展的过程中扮演重要的角色, 当肺间质受照射后, 立即触发一个细胞因子网络瀑布反应, 肺泡巨噬细胞, II 型肺泡细胞产生和释放 TGF- β 增加, 通过旁分泌和自分泌调节成纤维细胞生长因子, 胰岛素样生长因子等的产生, 从而促进间质成纤维细胞的增殖和分化[6]。Jain [7]指出, 血管生长抑制剂可以修饰新生成的肿瘤血管, 使其趋向于短暂地“正常化”, 并使其运送氧气和药物等能力也正常化。血管正常化给放疗提供了一个窗口期, 在这个窗口期内肿瘤微血管的功能与正常血管接近, 缺氧细胞比例降低, 肿瘤细胞对放射线敏感性提高[8]。因此, 通过调节血管内皮细胞的凋亡和新生, 从而达到肿瘤新生血管正常化及减少 II 型肺泡细胞产生 TGF- β 1 均可减轻放射性肺炎的发生。恩度可阻止血管内皮细胞的迁移, 并调节内皮细胞生长周期和诱导内皮细胞凋亡, 还可抑制患者癌细胞血管内皮生长因子表达, 加速血管内皮细胞凋亡, 并可使新生血管有序化和正常化[9] [10]。郝美丽等[11]通过对小鼠胃癌移植瘤模型的研究, 发现恩度治疗后肿瘤血管正常化的时间窗为第 5~9 天。因此, 本研究使用恩度 7.5 mg/d, 连续给药 7 天, 在放疗前 5~7 天开始给药, 隔周重复, 共 6 周期, 这样可保证放疗期间均处于血管正常化的时间窗内。在一项恩度联合放疗的研究中[12], 恩度联合调强放疗可降低肺组织中 TGF- β 1 的 mRNA 水平和蛋白质的表达水平, 进而起到降低放射性肺损伤, 保护肺组织的作用。通过上述理论基础, 本研究使用恩度同步放疗对比单纯放疗治疗不能手术的 III 期 NSCLC, 期待达到减少放射性肺炎发生的目的。结果发现, 恩度联合放疗组较单纯放疗组在放射性肺炎的发生例数亦或是发生放射性肺炎的严重程度均未见明显的差异($\chi^2 = 1.393, P = 0.238$), 治疗过程中也并未增加其他不良反应。

本研究也存在一定的局限性, 纳入的病例数相对较少, 并未发现恩度联合放疗组能够减少放射性肺炎的发生, 后续将纳入更多病例, 进一步验证。

综上所述, 在恩度同步放疗治疗不能手术的局部晚期 NSCLC 中对于放射性肺炎的疗效观察中, 对比单纯放疗组放射性肺炎的发生率未见显著的统计学差异, 但有减少发生率及减轻严重程度的趋势但仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Mahdi, M., Hamid, S., Azam, S., *et al.* (2018) Disparity and Trends in the Incidence and Mortality of Lung Cancer in

- the World. *Biomedical Research and Therapy*, **5**, 2348-2364. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i6.447>
- [2] Agarwal, J.P., Tibdewal, A., Johnny, C., *et al.* (2020) Adaptive Radiotherapy in Locally Advanced Lung Cancers—Real World Scenario from a Tertiary Cancer Center. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **3s**, 128-129. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.1273>
- [3] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 非小细胞肺癌专家委员会, 非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2019版) [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(7): 401-412.
- [4] Teicher, B.A., Holden, S.A., Ara, G., *et al.* (1995) Influence of an Anti-Angiogenic Treatment on 9L Gliosarcoma: Oxygenation and Response to Cytotoxic Therapy. *International Journal of Cancer*, **61**, 732-737. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910610523>
- [5] Chen, W., Wang, F.F., Yang, Z.D., Zhang, T.T., Shen, M.J., Wang, R.S. and Kang, M. (2021) Long-Term Efficacy and Adverse Reactions of IMRT Combined with Endostar versus IMRT Combined with Chemotherapy for Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Retrospective Study. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 11891-11900. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3018>
- [6] 谭华, 季辉, 李娜, 等. TGF- β 和 ERK/GSK3 β 信号通路激活与辐射诱导放射性肺炎大鼠肺泡上皮细胞间充质转化的关系[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(12): 1909-1914.
- [7] Jain, R.K. (2005) Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy. *Science*, **307**, 58-62. <https://doi.org/10.1126/science.1104819>
- [8] Zhu, H.C., Yang, X., Ding, Y.Q., *et al.* (2015) Recombinant Human Endostatin Enhances the Radioresponse in Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Normalizing Tumor Vasculature and Reducing Hypoxia. *Scientific Reports*, **5**, 14503. <https://doi.org/10.1038/srep14503>
- [9] 朱志真, 石建华, 侯森, 等. 恩度联合顺铂局部治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效及对 VEGF、HIF-1 α 的影响[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(7): 855-857.
- [10] 韩建军, 贾霖, 贾冬, 等. 顺铂联合紫杉醇同步放化疗治疗肺癌的临床研究[J]. 癌症进展, 2016, 14(6): 565-568.
- [11] 郝美丽, 陈士花, 谭叶, 等. 重组人血管内皮抑素对肿瘤血管正常化时间窗的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(11): 962-965.
- [12] Wu, Y.G., Zheng, Y.F., Shen, Z.X., *et al.* (2014) Endostar Combined with Radiotherapy Increases Radiation Sensitivity by Decreasing the Expression of TGF- β 1, HIF-1 α and bFGF. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **7**, 911-916. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1526>