

同步放化疗联合维持治疗对 EGFR 突变阴性的寡转移期肺腺癌患者生活质量的影响

陈遐林 罗慧群 刘建江 王建芳
浙江省绍兴市人民医院肿瘤内科,浙江绍兴 312000

[摘要] 目的 探讨培美曲塞联合顺铂同步放化疗+培美曲塞维持化疗对 EGFR 突变阴性的寡转移期肺腺癌患者的生活质量的影响。方法 选取 2018 年 5 月至 2019 年 6 月浙江省绍兴市人民医院肿瘤内科 41 例表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阴性的寡转移期肺腺癌患者为研究对象,根据患者状态行胸部原发病灶局部放疗或寡转移灶局部放疗,放疗期间予培美曲塞联合顺铂化疗,放化疗结束后予培美曲塞维持治疗,在同步放化疗治疗前 1 d、同步放化疗结束后 3 d 内、同步放化疗结束后 2 个月采用生活质量量表(EORTC QLQ-C30、QLQ-LC13)对患者进行评估,并进行比较分析。结果 在功能领域方面,除认知功能外,同步放化疗结束时的躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能及总健康状况得分较治疗前降低($P<0.05$),而在同步放化疗结束后 2 个月均有所改善,其中躯体功能差异有统计学意义($P<0.05$);在症状领域方面,同步放化疗结束时的乏力、恶心呕吐、疼痛、食欲减退得分较治疗前上升($P<0.05$),但在同步放化疗后 2 个月可恢复至治疗前水平($P>0.05$),同步放化疗结束后 2 个月的咳嗽、吞咽困难得分较放化疗结束时明显下降($P<0.05$),而咯血、胸痛得分较治疗前明显下降($P<0.05$),其他症状领域的指标均未见明显加重或减轻($P>0.05$)。结论 培美曲塞联合顺铂同步放化疗+培美曲塞维持化疗在一定程度上改善了 EGFR 突变阴性的寡转移期肺腺癌患者的近期生活质量。

[关键词] 肺腺癌;寡转移;培美曲塞;同步放化疗;维持治疗;生活质量

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)21-0065-04

Effect of concurrent chemoradiotherapy combined with maintenance therapy on quality of life of patients with EGFR mutation -negative oligometastatic lung adenocarcinoma

CHEN Xiaolin LUO Huiqun LIU Jianjiang WANG Jianfang

Department of Oncology, Shaoxing People's Hospital in Zhejiang Province, Shaoxing 312000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of pemetrexed concurrent chemoradiotherapy combined with pemetrexed maintenance chemotherapy on the quality of life of patients with EGFR mutation-negative oligometastatic lung adenocarcinoma. **Methods** Forty-one patients with oligometastatic lung adenocarcinoma with negative epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations who were treated in Shaoxing People's Hospital in Zhejiang province from May 2018 to June 2019 were selected. Patients were given local radiotherapy for chest primary lesions or local radiotherapy for oligometastatic lesions based on status of patients. Pemetrexed combined with cisplatin chemotherapy was used during radiotherapy, and pemetrexed maintenance therapy was used after the end of chemoradiotherapy. The quality of life scales (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13) were used to evaluate patients at one day before concurrent chemoradiotherapy, within three days after the end of concurrent chemoradiotherapy and two months after the end of concurrent chemoradiotherapy. The results were compared and analyzed. **Results** In terms of function area, the scores of expect for cognitive function, the physical function, role function, emotional function, social function and general health at the end of concurrent chemoradiotherapy were lower than those before treatment ($P<0.05$), and were improved at two month after the end of concurrent chemoradiotherapy, among which the difference of improvements of the physical function was statistically significant ($P<0.05$). In terms of symptom area, the scores of fatigue, nausea, vomiting, pain, and loss of appetite at the end of concurrent chemoradiotherapy were higher than those before treatment ($P<0.05$) but were restored to the pre-treatment level at two months after the end of concurrent chemoradiotherapy ($P>0.05$). The scores of cough, dysphagia at two months after the end of concurrent chemoradiotherapy were lower than those at the end of concurrent chemoradiotherapy, and the scores of hemoptysis, chest pain were lower than those before treatment ($P<0.05$). No significant aggravation or alleviation of other indicators in the symptom area were observed ($P>0.05$). **Conclusion** Pemetrexed concurrent chemoradiotherapy combined with pemetrexed maintenance chemotherapy improves the recent quality of life of patients with EGFR mutation-negative oligometastatic lung adenocarcinoma to some extent.

[Key words] Lung adenocarcinoma; Oligometastasis; Pemetrexed; Concurrent chemoradiotherapy; Maintenance therapy; Quality of life

[基金项目] 浙江省公益技术研究社会发展项目(2016C33224);浙江省绍兴市公益性技术应用研究计划项目(2017B70027)

肺腺癌是肺癌中最常见的组织学类型,在肺癌中约占40%^[1-2]。根据EGFR突变情况可以将肺腺癌分为EGFR突变型及EGFR野生型两种类型,其中约50%为EGFR野生型,因其缺乏有效的靶向药物,其中位总生存期(OS)仅为13个月^[3]。因此,对于这部分患者需要寻找一种有效的治疗方案提高疗效。

作为一种新型的多靶点抗叶酸药物,培美曲塞已是IV期肺腺癌的一线治疗药物及后续维持治疗药物。临床研究证实,培美曲塞联合胸部放疗可提高非鳞非小细胞肺癌的中位无进展生存期及总生存期^[4],同时培美曲塞维持治疗也可提高非小细胞肺癌患者的无进展生存期和总生存期^[5-7]。在治疗过程中,不仅要考虑患者的生存时间,更要观察生活质量的变化,因此,本研究应用欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)生活质量核心问卷(QLQ-C30)和肺癌附加问卷(QLQ-LC13)^[8-9]探讨培美曲塞联合顺铂同步放化疗+培美曲塞维持化疗对EGFR突变阴性的寡转移期肺腺癌患者近期生活质量的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年5月至2019年6月浙江省绍兴市人民医院肿瘤内科41例表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阴性的寡转移期肺腺癌患者为研究对象;其中男26例,女15例,年龄18~75岁,平均(51.02±3.25)岁。本研究经浙江省绍兴市人民医院医学伦理委员会审批同意。

纳入标准:①年龄18~75岁,性别不限者;②PS评分≥70分者;③预计生存时间≥12周者;④病理组织学和(或)细胞学确诊的寡转移期肺腺癌者;⑤EGFR突变阴性者;⑥寡转移灶≥1、≤5个者;⑦可接受可见病灶(原发灶和寡转移灶)的放射治疗者;⑧符合放射治疗的指征和基本要求者;⑨无培美曲塞或铂类药物过敏史者;⑩患者及其家属对研究知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①既往有肺内原发病灶放射治疗史者;②严重心脏病者;③严重精神疾病者;④恶性胸腔积液、恶性胸膜病变或脑膜转移者;⑤伴有其他恶性肿瘤需要积极治疗者。

1.2 方法

1.2.1 放射治疗 肺内原发病灶放疗剂量为60~66 Gy;寡转移灶放疗按照常规根治性放疗分割方式及靶区勾画,保证正常组织在安全剂量范围内(脑干<54 Gy,脊髓<45 Gy,胃肠道剂量<50 Gy),具体分割方式及靶区勾画根据患者的实际情况而定。

1.2.2 化疗 联合化疗方案(培美曲塞500 mg/m²,d1+

顺铂75 mg/m²,d1,3周为一个周期);维持化疗方案(培美曲塞单药500 mg/m²,d1,4周为一个周期),直至疾病进展或出现不可耐受的毒副反应。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 生活质量评价 同步放化疗治疗前1 d、同步放化疗治疗结束后3 d内、维持治疗结束2个月均应用EORTC QLQ-C30(V3.0)及EORTC QLQ-LC13进行问卷调查并记录评分,对患者生活质量评估。每位患者3次测评均在同一调查员指导下完成。

1.3.2 欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)的生活质量核心问卷(QLQ-C30)包含30个项目;5个功能量表(躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能),分数越高表示功能越好;症状领域包括9个功能量表(乏力、恶心呕吐、疼痛、呼吸困难、失眠、食欲减退、便秘、腹泻、经济困难),分数越高表示症状越严重。

1.3.3 欧洲癌症研究与治疗组织肺癌患者生活质量测定特异性模块(QLQ-LC13)配合核心量表一起使用,其包括1个呼吸困难量表、8个单项评分(咳嗽、气短、咯血、口腔溃疡、吞咽困难、手脚麻木、胸痛、脱发)。为使各领域得分能相互比较,采用极差法将各领域的得分转化为在0~100内取值的标准分,其中功能领域和总体健康状况领域得分越高说明功能状况和生活质量越好,而症状领域得分越高则说明症状越严重。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,不同时点计量资料比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后功能领域得分变化比较

与治疗前比较,同步放化疗结束时患者的总体健康状况得分下降,同步放化疗结束2个月时基本恢复至治疗前水平。与治疗前、同步放化疗结束2个月时比较,同步放化疗结束时的总体健康状况差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗前与同步放化疗结束2个月的总体健康状况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);患者在功能领域得分最高的是认知功能,其次是情绪功能和躯体功能,而在社会功能和角色功能方面的得分较低;除认知功能在三个时间段得分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)外,同步放化疗结束时的躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能得分较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而在同步放化疗结束后2个月均有所改善,其中躯体功能差异有统计学意义

表 1 41 例患者治疗前后功能领域得分变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	躯体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能	总健康状况
治疗前	76.1±8.3	65.0±13.8	79.1±10.0	85.4±12.5	65.4±16.9	64.0±11.6
治疗结束时	66.2±8.4*	55.7±16.9*	70.5±13.0*	80.9±12.7	55.7±17.3*	56.1±11.7*
治疗结束后 2 个月	69.4±10.0 [△]	61.8±14.6	75.0±8.3	82.1±12.6	61.4±13.1	63.0±12.7 [#]
F 值	13.111	10.446	19.088	1.402	3.864	5.259
P 值	0.000	0.000	0.000	0.250	0.024	0.006

注:治疗结束时与治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗结束 2 个月时与治疗结束时比较,[#] $P < 0.05$;治疗结束 2 个月时与治疗前比较,[△] $P < 0.05$

表 2 41 例患者治疗前后症状领域得分变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	乏力	恶心呕吐	疼痛	呼吸困难	失眠	食欲减退	便秘	腹泻	经济困难
治疗前	24.9±3.0	11.0±2.2	19.1±4.8	31.7±4.7	22.8±4.1	21.1±4.4	19.4±2.2	5.7±1.7	40.7±4.6
治疗结束时	40.4±9.7*	40.2±6.3*	28.9±3.3*	21.1±5.4*	18.7±5.8*	42.3±5.9*	20.3±3.9	5.8±2.3	39.0±3.4
治疗结束后 2 个月	27.9±6.6 [#]	13.4±2.0 [#]	22.4±4.2 [#]	23.6±4.6 [△]	20.3±3.1 [△]	23.6±2.6 [#]	18.7±4.1	6.1±1.5	39.2±5.2
F 值	38.367	666.033	59.302	52.155	8.745	270.971	2.147	1.101	1.777
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.121	0.336	0.174

注:治疗结束时与治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗结束 2 个月时与治疗结束时比较,[#] $P < 0.05$;治疗结束 2 个月时与治疗前比较,[△] $P < 0.05$

表 3 41 例患者治疗前后肺癌特异性指标得分变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	咳嗽	气短	咯血	口腔溃疡	吞咽困难	手脚麻木	胸痛	脱发
治疗前	41.5±13.3	31.7±8.7	20.3±4.6	4.4±0.8	4.0±1.0	7.2±1.0	22.0±5.1	5.7±1.7
治疗结束时	38.2±10.5	21.1±6.9*	18.4±3.4	5.7±1.7	11.4±2.6*	7.1±1.4	20.5±2.7*	7.3±2.0
治疗结束后 2 个月	25.2±8.1 [#]	23.6±4.7	16.1±2.9 [△]	4.9±1.0	4.9±1.1 [#]	6.8±1.7	8.1±2.5 [△]	6.5±1.4
F 值	25.895	25.975	13.228	11.675	233.557	0.911	181.012	8.895
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.405	0.000	0.000

注:治疗结束时与治疗前比较,* $P < 0.05$;治疗结束 2 个月时与治疗结束时比较,[#] $P < 0.05$;治疗结束 2 个月时与治疗前比较,[△] $P < 0.05$

($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后症状领域得分变化比较

同步放化疗结束时,患者的乏力、恶心呕吐、疼痛、食欲减退得分较治疗前明显上升($P < 0.05$),而呼吸困难得分较治疗前下降($P < 0.05$);同步放化疗结束后 2 个月的乏力、恶心呕吐、疼痛、食欲减退得分较放化疗结束时有所下降($P < 0.05$),基本接近治疗前水平($P > 0.05$),而呼吸困难得分较放化疗结束时无明显变化($P > 0.05$),但仍明显低于治疗前水平($P < 0.05$);其余如便秘、腹泻、经济困难在三个时间段得分均无明显变化($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后患者肺癌特异性指标得分变化比较

同步放化疗结束时的气短、胸痛得分较治疗前明显下降($P < 0.05$),吞咽困难得分较治疗前明显上升($P < 0.05$);同步放化疗结束后 2 个月的咳嗽、吞咽困难得分较放化疗结束时明显下降($P < 0.05$),而咯血、胸痛得分较治疗前明显下降($P < 0.05$);手脚麻木在三个时间段均无明显变化($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

有研究显示,寡转移期非小细胞肺癌的预后较广泛转移期好,但 5 年生存率仍较低^[9];同时 EGFR 突变阴性的非鳞非小细胞肺癌对 TKI 靶向治疗无效,因此预后更差^[10-11]。培美曲塞联合顺铂同步放化疗为此类

患者的有效治疗手段,其中培美曲塞维持治疗既可延缓疾病进展,又可抑制肿瘤生长、控制肿瘤细胞转移,以延长患者生存期限、改善其生活质量^[12-13]。随着科学技术的发展,恶性肿瘤患者的生存时间得到明显延长,因此在治疗过程中,不仅需要关注患者的生存时间,还需要关注患者的生活质量^[13-14]。对患者生活质量的评估主要是指对其躯体、心理和社会等诸方面的指标评价后进行汇总,反映患者总的状态分值^[15-16]。生活质量量表的种类较多,EORTC QLQ-C30(V3.0)与 EORTC QLQ-LC13 的联合应用,为目前认为能全面评价晚期肺癌患者生活质量最好的测评量表,具有良好的实用性、可行性、可靠性和有效性^[17-18]。

本研究结果显示,寡转移期肺腺癌患者治疗前总体健康得分适中,经过放化疗后总体健康得分有所下降,但放化疗结束后 2 个月总体健康得分又接近治疗前水平。功能领域方面,受放化疗影响最大的是躯体功能,在治疗结束时及结束后 2 个月均较治疗前下降($P < 0.05$),认知功能在三个时间段得分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),其余 3 个功能(情绪功能、社会功能和角色功能)在放化疗结束时较治疗前有所下降($P < 0.05$),但在放化疗结束后 2 个月基本恢复至治疗前水平,提示虽然化疗治疗可影响患者生活质量,但随化疗完成,药物毒副作用逐渐减轻,在疾病得以有效控制的基础上,可改善其功能状态。症状领域方

面,胃肠道反应及乏力反应明显,但此类反应随着治疗结束逐渐改善,放化疗结束后 2 个月基本恢复至治疗前水平;呼吸困难得分在放化疗结束时或结束后 2 个月均较治疗前明显降低($P<0.05$),可能因治疗使瘤体变小,原本堵塞的气管或支气管再次扩展,呼吸困难或气急症状得到改善;吞咽困难得分在放化疗结束时明显上升与治疗引起放射性食管炎有关,随着治疗结束食管黏膜的修复,放化疗结束后 2 个月得分再次下降至治疗前水平;咳嗽、咯血得分在治疗结束时及结束后 2 个月明显下降与放化疗使瘤体缩小、气管复张、血管退缩和闭塞有关^[19-20]。

综上所述,培美曲塞联合顺铂同步放化疗+培美曲塞维持化疗是安全的,可一定程度上改善 EGFR 突变阴性的寡转移期肺腺癌患者的近期生活质量。

[参考文献]

- [1] Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(3): 288-300.
- [2] Denisenko TV, Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 117.
- [3] 王凯, 宫惠琳, 李晓锋, 等. 肺腺癌病理组织学特点与表皮生长因子受体基因突变的关系[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(3): 170-174.
- [4] Garrido P, Engel-Riedel W, Serke M, et al. Final results from a phase II study of pemetrexed and cisplatin with concurrent thoracic radiation after Pem-Cis induction in patients with unresectable locally advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(2): 160-166.
- [5] Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 247-255.
- [6] Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23): 2895-2902.
- [7] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2009, 374(9699): 1432-1440.
- [8] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 365-376.
- [9] 王艺茜, 吕秀鹏, 邓晓琴, 等. 单纯脑寡转移的初治非小细胞肺癌患者预后相关因素分析[J]. *大连医科大学学报*, 2018, 40(5): 445-449.
- [10] 袁伟奇, 杨芳, 李济民, 等. 接受 TKI 治疗的 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌患者治疗前外周血 PLR 观察及预后影响因素分析[J]. *山东医药*, 2019, 59(27): 9-12.
- [11] 郑志高, 冯水土, 洪东花, 等. 不同 EGFR 突变状态非小细胞肺癌脑转移患者用 EGFR-TKIs 药物疗效以及不同因素对预后的影响[J]. *中外医疗*, 2019, 38(3): 38-40.
- [12] 张厚云, 周建华. 培美曲塞联合顺铂同步放化疗治疗局部晚期肺腺癌的效果体会[J]. *临床研究*, 2018, 26(6): 100-101.
- [13] 王建芳, 刘建江, 孙彩萍, 等. EGFR 突变阴性肺腺癌寡转移培美曲塞联合顺铂同步化放疗序贯培美曲塞维持治疗临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(22): 54-58.
- [14] 郝志, 张静. 长期癌症幸存者生活质量研究进展[J]. *中国护理管理*, 2018, 18(10): 1418-1421.
- [15] 万崇华, 吴婷. 癌症患者生命质量测定量表体系的测量学特性与应用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(3): 277-283.
- [16] 杨铮, 全鹏. 癌症患者生命质量测定量表体系 QLICP(V1.0) 及其与欧洲 QLQ 和美国 FACT 量表的比较[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(9): 513-518.
- [17] 李宏, 苏衍萍. 晚期癌症患者生存质量影响因素的调查分析[J]. *护理实践与研究*, 2019, 16(1): 18-20.
- [18] 万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介[J]. *实用肿瘤杂志*, 2005, 20(4): 353-355.
- [19] 李瑞宁, 李晓敏. IV 期非小细胞肺癌寡转移放射治疗的理论及研究现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(18): 1272-1276.
- [20] 田述梅, 吴吉进, 吴远鹏. 复方苦参注射液联合 TP 方案对晚期肺癌患者临床症状、毒副反应及生活质量的影响[J]. *四川中医*, 2018, 36(2): 213-215.

(收稿日期: 2020-07-06)