

晚期非鳞非小细胞肺癌患者化疗疗效、缓解深度与无进展生存期的相关性

常 青, 钱嘉琳, 张岩巍, 钟润波, 楼煜清, 乔 荣, 储天晴

(上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030)

摘要: [目的] 探讨晚期非鳞非小细胞肺癌(NS-NSCLC)患者紫杉醇卡铂联合贝伐珠单抗(TCBev)方案化疗后治疗疗效、缓解深度(DpR)、肿瘤缩小速度与生存获益的关系。[方法] 回顾性分析80例一线接受TCBev方案化疗的晚期NS-NSCLC患者的临床资料。治疗疗效按实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)进行分类;按30%和60%的DpR将患者分为3个亚组;按中位DpR达到最大值时间(TTMD)将患者分为2个亚组。[结果] 38例(47.5%)患者达PR, 37例(46.2%)SD, 5例(6.3%)治疗后病灶增大。PR比SD患者的无进展生存期(PFS)时间长(9.6个月 vs 6.9个月, $P < 0.001$);DpR越大, PFS时间越长(10.6个月 vs 8.2 vs 6.4个月, $P < 0.001$);快速缩小($TTMD \leq 4.07$ 个月)和缓慢缩小的PFS无统计学差异(6.9个月 vs 8.2个月, $P = 0.524$)。[结论] 晚期NS-NSCLC患者接受TCBev方案化疗后, 出现PR或者肿瘤缩小越明显时, 其PFS时间相对越长, 然而, 肿瘤缩小的速度与PFS无明显相关性。

关键词: 非小细胞肺癌; 化疗; 缓解深度; 无进展生存期

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2019)09-0793-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.09.B006

Correlation of Survival with Therapy Effect, Depth of Response in Patients with Advanced No-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Following Chemotherapy

CHANG Qing, QIAN Jia-lin, ZHANG Yan-wei, ZHONG Run-bo, LOU Yu-qing, QIAO Rong, CHU Tian-qing

(Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship of survival with therapy effect, depth of response (DpR) and tumor shrinkage rate in patients with advanced no-squamous non-small cell lung cancer(NS-NSCLC) following chemotherapy. [Methods] The clinical data of 80 advanced NS-NSCLC patients who received paclitaxel carboplatin combined with bevacizumab (TCBev) regimen as first-line chemotherapy were retrospectively analyzed. The therapeutic effect was assessed according to the response evaluation criteria in solid tumor(RECIST). Patients were divided into three subgroups according to 30% and 60% DpR. Patients were divided into two subgroups according to median time to max DpR (TTMD). [Results] Among 80 patients, there were 38 cases(47.5%) with PR, 37(46.2%) with SD, and 5(6.3%) with enlarged target lesions. The progression free survival(PFS) of PR patients was longer than that of SD patients (9.6 months vs 6.9 months, $P < 0.001$). Patients with longer DpR had longer PFS (10.6 months vs 8.2 vs 6.4 months, $P < 0.001$). There was no significant difference in PFS between the rapid reduction ($TTMD \leq 4.07$ months) and slow reduction subgroups (6.9 months vs 8.2 months, $P = 0.524$). [Conclusion] For patients with advanced NS-NSCLC treated with TCBev, the PFS is relatively long when therapy effect achieves PR or significant DpR, however, there is no significant correlation between tumor shrinkage rate and PFS.

Subject words: non-small cell lung cancer; chemotherapy; depth of response; progression free survival

目前肺癌是发病率最高的恶性肿瘤^[1]。非小细

基金项目:上海市科学技术委员会西医引导类项目(16411964700; 18411968500)

通信作者:储天晴,硕士生导师,副主任医师,博士;上海交通大学附属胸科医院呼吸内科,上海市徐汇区淮海西路241号(200030);E-mail:ctqxky@163.com

收稿日期:2018-10-09;修回日期:2019-01-29

胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)临床应用及应用中, 临床医生广泛使用实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST)^[2], 将治疗疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳

定(stable disease, SD)和疾病进展(progression of disease, PD)。一些研究探讨了非小细胞肺癌患者化疗治疗疗效与无进展生存期(progression-free survival, PFS)和整体生存期(overall survival, OS)的关系^[3-6],但是各项研究结果不太一致。大部分研究认为PR患者生存获益高,然而, Birchard^[3]研究显示,治疗后最佳疗效达SD者的生存获益时间并不比最佳疗效为PR的患者短,临床上也经常看到很多病灶稳定患者的药物有效时间反而长于那些化疗后病灶缩小程度大的患者。在实体肿瘤中,提出了缓解深度(depth of response, DpR)概念,即治疗后肿瘤最大径之和较基线时减少的百分比^[7]。有研究探讨了NSCLC患者接受靶向治疗后DpR与生存获益的关系,发现DpR更能体现肿瘤缩小的程度及治疗疗效,不同的DpR更能反映不同个体对应药物效果的个体差异^[6-7]。

目前有研究提出,肿瘤缩小是随着时间的推移不断发生的,如果只关注DpR变化而忽略其发生时间相关性,在疗效与治疗结局的预测上则可能会产生一些偏倚^[6]。因此,我们将关注治疗后DpR达到最大值时间(time to max DpR, TTMD),并探究TTMD与PFS的关系。本研究中我们选取目前NSCLC一线化疗疗效公认的紫杉醇卡铂联合贝伐珠单抗(paclitaxel carboplatin combined with bevacizumab, TCBev)方案,来探讨治疗疗效、DpR、TTMD三者与患者生存获益的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性总结我院2017年1月至2017年10月间一线接受TCBev方案化疗的晚期非鳞非小细胞肺癌(non-squamous non-small cell lung cancer, NS-NSCLC)患者。患者应符合以下标准:(1)均经细胞或组织学明确为NS-NSCLC,且均无出血倾向;(2)一线接受TCBev方案化疗;(3)按照第八版TNM分期为ⅢB期或Ⅳ期;(4)病例均有可测量病灶,且有完整的疗效评价;(5)患者无其他严重基础疾病,接受该方案治疗前及治疗间未接受过其他任何全身性抗肿瘤治疗。2017年1月至2017年10月间,共80例患者符合此研究的纳入标准(Table 1)。

1.2 治疗方法

TCBev方案化疗:每3/4周一个疗程,第一天:紫杉醇175mg/m²静滴,卡铂ROC曲线下方面积(area under curve, AUC)=5.0mg/ml静滴,贝伐珠单抗7.5/15mg/kg静滴,一般共4~6疗程。化疗结束后进行贝伐珠单抗单药维持治疗:贝伐珠单抗7.5/15mg/kg静滴,每3/4周一个疗程。治疗中一旦发生疾病进展或者出现不可耐受的副作用,立即停止该方案治疗。

1.3 疗效评价

基线时进行胸腹部CT、脑MRI、骨扫描等全身性检查,并根据RECIST1.1标准确定靶病灶。治疗开始后每6周进行一次靶病灶部位的相应影像学检查,明确靶病灶的改变情况,直至出现疾病进展。

根据RECIST1.1标准,治疗后疗效可分为CR、PR、SD和PD。PFS为从治疗开始到疾病进展或任何原因致死的时间。OS为患者从治疗到患者死亡或末次随访时间。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。采用Kaplan-Meier法估计中位PFS及其95%CI,并绘制生

Table 1 Characteristics of patients

Characteristics	N(%)
Gender	
Male	19(23.8%)
Female	61(76.2%)
Age(years old)	
< 60	58(72.5%)
≥ 60	22(27.5%)
Smoking history	
Never-smoker	40(50.0%)
Former-smoker	40(50.0%)
Histology	
Adenocarcinoma	77(96.2%)
Adenosquamouscarcinoma	2(2.5%)
Large cell	1(1.3%)
Tumor stage	
ⅢB	13(16.3%)
Ⅳ	67(83.7%)
EGFR mutation	
No	58(72.5%)
Deletion of exon 19	8(10.0%)
L858R mutation in exon 21	11(13.8%)
L861Q mutation in exon 21	2(2.5%)
S768I mutation in exon 20	1(1.2%)

存曲线图。组间 PFS 比较采用 Log-rank 检验。采用 Cox 比例风险模型估计组间风险比 (hazard ratio, HR)及其 95%置信区间(confidence interval,CI)。双侧检验, $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 化疗疗效与 PFS

随访至 2018 年 6 月,中位随访时间为 8.1 月。共 58 例(72.5%)患者出现疾病进展,13 例(16.3%)患者死亡,且全部死于肺癌及其相关并发症,80 例均有完整的肿瘤评估,5 例患者治疗后出现靶病灶增大,1 例无变化,74 例均出现了靶病灶缩小(Figure 1);靶病灶无变化或缩小 75 例中,PR 38 例,SD 37 例,无 CR。

PR 和 SD 患者的中位无进展生存期 (mPFS)分别为 9.6 个月和 6.9 个月(Table 2),两亚组患者 mPFS 差异有统计学意义($P<0.001$)(Figure 2)。PFS 多因素分析结果显示,PFS 与 PR ($HR=0.32,P<0.001$)因素间有着显著性联系,而其他因素对 PFS 无影响(Table 3)。

贝伐珠单抗剂量为 15mg/kg 和 7.5mg/kg 的患者分别 47 例和 33 例。靶病灶缩小或者无变化 75 例患者中,15mg/kg 组 44 例患者中,PR 24 例,SD 20 例;7.5mg/kg 剂量组中 31

例患者中,PR 14 例,SD 17 例;不同剂量组之间疗效无统计学差异($P=0.423$)。15mg/kg 和 7.5mg/kg 剂量组中位 PFS 时间分别为 8.3 个月(95%CI:7.8~8.9 个月)和 7.4 个月(95%CI:6.0~8.8 个月),两亚组 PFS 无统计学差异($P=0.196$)。

2.2 DpR 与 PFS

共 74 例患者在化疗后出现了不同程度的肿瘤

Table 2 The PFS summary of several subgroup

Subgroup	mPFS(months)	95%CI (months)	P
PR	9.6	8.1~11.1	<0.001
SD	6.9	5.7~8.1	
DpR<30%	6.4	5.2~7.6	<0.001
30%<DpR<60%	8.2	7.6~8.9	
DpR>30%	10.6	—	
TTMD≤4.07	6.9	5.5~8.3	0.524
TTMD>4.07	8.2	7.8~8.7	

mPFS:median progression-free survival;PR:partial response;SD:stable disease;DpR:depth of response;TTMD:time to max DpR.

Table 3 Multivariate analysis for survival after chemotherapy(n=75)

Factor	Progression-free survival		
	HR	95%CI	P
Gender(female/male)	2.42	1.03~5.68	0.060
Age(<60/ ≥60years)	0.73	0.41~1.30	0.280
Smoking history(never-smoker/smoker)	0.69	0.33~1.47	0.339
Histology(adenocarcinoma/others)	0.27	0.03~2.38	0.238
Tumor stage(Ⅲ B/Ⅳ)	0.67	0.27~1.65	0.386
EGFR mutation(no/yes)	1.84	0.93~3.66	0.386
Responsetotherapy[PR/SD+PD]	0.32	0.18~0.58	<0.001

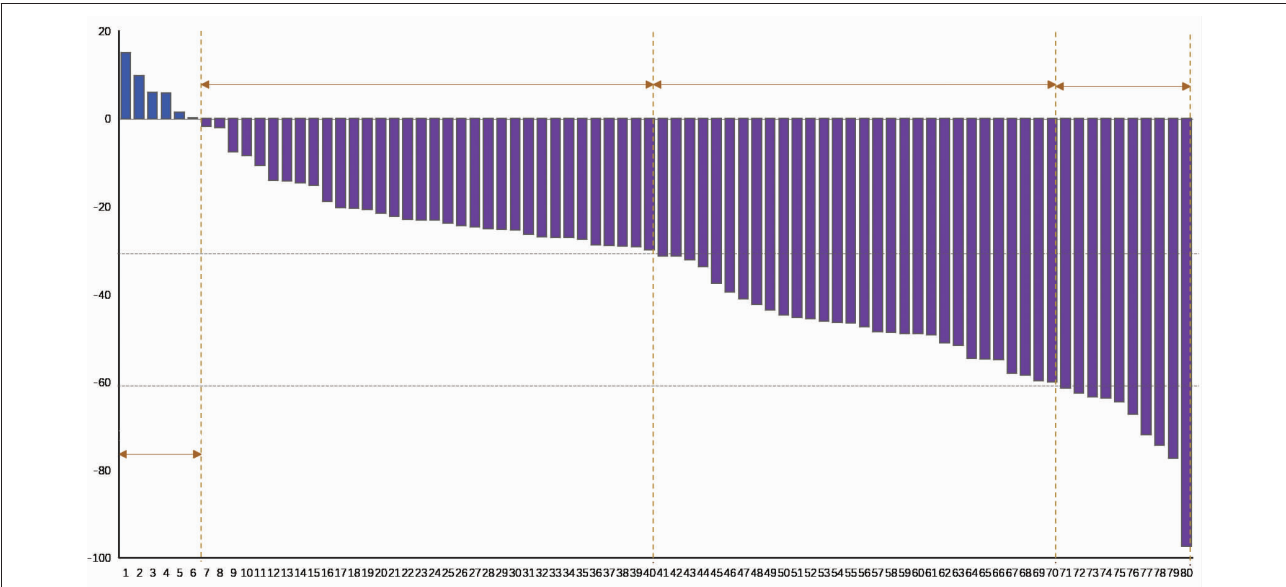


Figure 1 Chemotherapy effect of 80 cases with advanced no-squamous non-small cell lung cancer

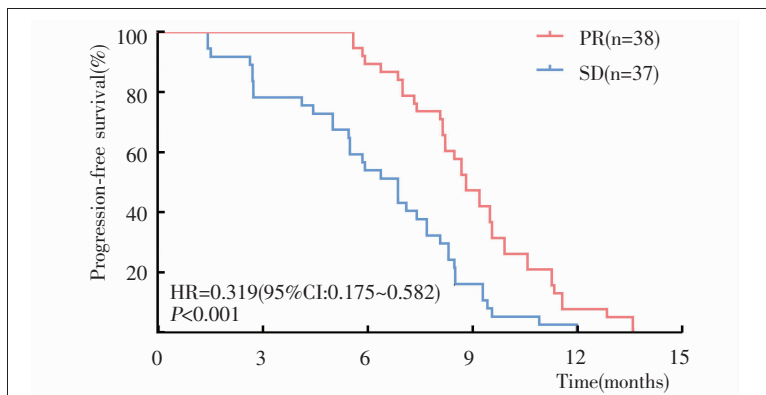


Figure 2 Progression free survival in PR/SD patients with advanced no-squamous non-small cell lung cancer after chemotherapy

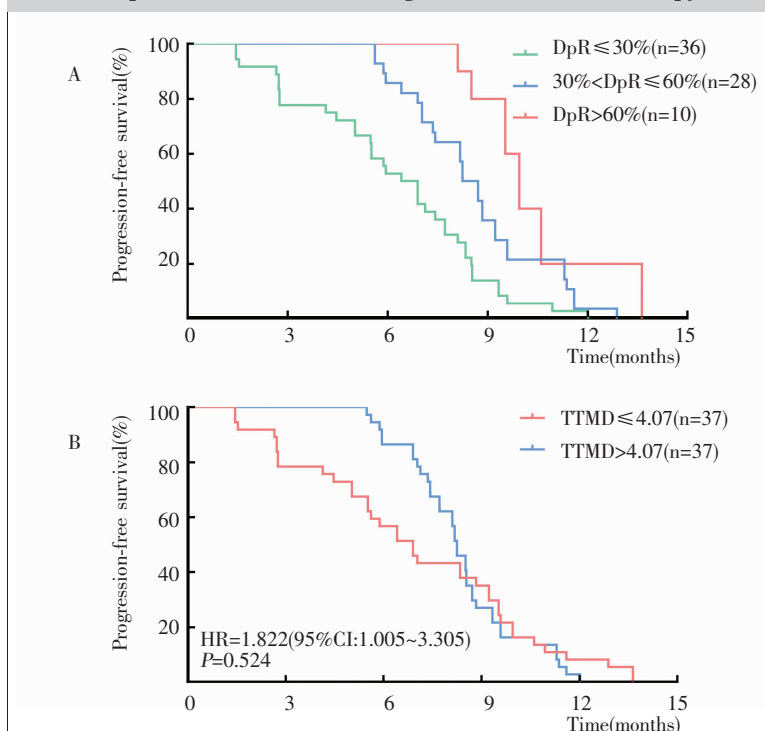


Figure 3 Progression free survival in patients with advanced no-squamous non-small cell lung cancer after chemotherapy

缩小 (Figure 1)。DpR 达到 30% 即为 PR, 对于 DpR 大于 30% 的患者, 我们再将 30% 临界值进一步分组: $DpR < 30\%$ 、 $30\% \leq DpR < 60\%$ 、 $DpR \geq 60\%$ 。三个亚组 mPFS 分别为 6.4、8.2 和 10.6 个月 (Table 2), 三组 mPFS 有统计学差异 ($P < 0.001$; Figure 3A), 即治疗后肿瘤缩小越明显, 出现疾病进展的时间越晚。

80 例患者中共 13 例死亡, 其中 2 例在治疗后未出现病灶缩小, 11 例肿瘤有缩小; 其中 $DpR < 30\%$ 组 10 例, $30\% \leq DpR < 60\%$ 组 1 例; $HR=1.0$ (95% CI: 0.63~16.0, $P=0.691$)。

2.3 TTMD 与 PFS

74 例出现肿瘤缩小的患者, 其中位 TTMD 为 4.07 个月。按照 TTMD 4.07 个月临界值将 74 例患者分为两个亚组: 快速缩小组 ($TTMD \leq 4.07$ 个月) 和缓慢缩小组 ($TTMD > 4.07$ 个月), 快速缩小组和缓慢缩小组 mPFS 分别为 6.9 个月和 8.2 个月 (Table 2), 两组 PFS 无显著性差异 ($HR=1.822$, 95% CI: 1.005~3.305, $P=0.524$) (Figure 3B)。

3 讨论

本研究结果显示, TC 联合贝伐珠单抗方案治疗 NS-NSCLC 患者后疗效达到 PR 的患者 PFS 时间更长, 且 DpR 越大者 PFS 时间越长, 但是肿瘤缩小的快慢与 PFS 无明显相关性。

既往对治疗疗效与生存获益间相关性研究的结果不尽相同。Sirohi B 等^[4]回顾性分析 320 例至少接受了 4 个疗程化疗的晚期 NSCLC 患者, 在化疗 2 个疗程后疗效达 PR 的患者, 其 2 年生存率比 SD 患者高 (23% vs 11%, $P=0.003$)。但是, Birchard 等^[3]对 99 例晚期 NSCLC 患者治疗后肿瘤反应的回顾性分析显示, 早期肿瘤大小的改变与生存无统计学关系 ($P > 0.05$)。He 等^[5]对 179 例晚期 NSCLC 患者化疗后疗效的回顾性研究也显示, 治疗后 PR 及 SD 患者 PFS、OS 均无统计学差异

(249d vs 220d, $P > 0.05$; 364d vs 350d, $P > 0.05$)。

本研究患者治疗方案是 TC 联合贝伐珠单抗方案化疗, 多项研究^[8-10]表明, 该化疗方案较单纯 TC 方案的客观缓解率高, 即治疗后出现 CR 或者 PR 的可能性更大, 而疗效为 SD 的这部分患者被认为可能肿瘤恶性程度更高或者成分更加复杂^[5], 这可能会导致研究结果的不同。这也是我们提出用 DpR 来评估治疗疗效的意义所在。DpR 是一种比 PR/SD 更细分的肿瘤反应指标, 反映治疗后肿瘤负荷的逐步变化。NSCLC 患者治疗后, 一旦肿瘤出现缩小, 则说

明该方案对肿瘤中的至少一种细胞成分有效,而 DpR 程度首先与肿瘤异质性有关,肿瘤异质性程度越低,其 DpR 越大,残存的肿瘤细胞相对越少;其次,随着肿瘤细胞对治疗方案的适应,继发性耐药细胞会不断增加,导致肿瘤不再缩小,甚至不断增大^[7]。由此可见,良好的 DpR 与疾病的稳定事件有关。

大多研究中 PR 或 SD 是根据治疗两个疗程后肿瘤缩小的程度进行分级^[3,5],而本研究中,只要某一次疗效评价时达到 PR 即可,不限制达到 PR 的时间。我们知道,部分患者在治疗两个疗程后肿瘤仍会继续缩小,这样,在治疗两个疗程时只达到 SD 的患者在继续治疗中可能会达到 PR,即治疗的时间依赖性。由此可见,忽视时间依赖会导致偏颇的结果,从而导致不同的结论。

基于以上对结果的分析,在研究治疗疗效与生存获益的关系时,需要考虑治疗反应的时间依赖性。但是本研究结果显示,TTMD 与生存获益之间无统计学联系,即肿瘤缩小速度快不能表示该方案对疾病的控制时间越长。在化疗中,暂时没有更多的研究显示肿瘤缩小速度与治疗结局的关系,而在肿瘤负荷减小更加明显的靶向治疗中,有一些研究探讨了肿瘤缩小的时间相关性。Lee CK 等^[11]回顾性分析 1081 例患者接受表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂治疗后,第 6 周时 DpR 和 PFS 间相关性,结果示第 6 周时 DpR 与 PFS 之间无统计学相关($P=0.78$)。Takeda M 等^[12]回顾性分析 48 例接受 EGFR-TKI 治疗后出现 CR 或者 PR 患者,以达到 PR 中位时间为界分为肿瘤快速缩小和缓慢缩小,结果显示肿瘤缩小的速度与 PFS 间无统计学相关($P=0.29$)。虽然以上三项研究的结果均显示肿瘤缩小的速度与 PFS 无明显相关,但是,由于三项研究在比较肿瘤缩小速度时,对肿瘤缩小速度的定义或表现方式并不一致。因此,对于肿瘤缩小速度与生存获益之间的关系,需要更多的临床数据进一步深入探讨。

本研究仍存在一些不足,研究的样本量较小,可能会导致研究结果存在一定误差;其次,随访时间较短,只有 13 例患者达到死亡终点,因此,无法进一步分析这些因素与 OS 的关系。

综上所述,晚期 NS-NSCLC 患者在接受 TC 联合贝伐珠单抗方案化疗后,PR 或 DpR 程度高的患者,其 PFS 时间相对越长,然而,肿瘤缩小的速度与 PFS 无明显相关性。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [3] Birchard KR, Hoang JK, Herndon JE Jr, et al. Early changes in tumor size in patients treated for advanced stage non-small cell lung cancer do not correlate with survival [J]. Cancer, 2009, 115(3): 581-586.
- [4] Sirohi B, Ashley S, Norton A, et al. Early response to platinum-based first-line chemotherapy in non-small cell lung cancer may predict survival[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 735-740.
- [5] He L, Teng Y, Jin B, et al. Initial partial response and stable disease according to RECIST indicate similar survival for chemotherapeutic patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 681.
- [6] Weber S, Wolkewitz M, Schumacher M. Analyzing the impact of depth of response on survival in patients with metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2018, 29(1): 282-283.
- [7] McCoach CE, Blumenthal GM, Zhang L, et al. Exploratory analysis of the association of depth of response and survival in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with a targeted therapy or immunotherapy [J]. Ann Oncol, 2017, 28(11): 2707-2714.
- [8] Lunacek OE, Ravelo A, Coutinho AD, et al. First-line treatment with bevacizumab and platinum doublet combination in non-squamous non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study in us oncology community practices [J]. Drugs Real World Outcomes, 2016, 3(3): 333-343.
- [9] Matikas A, Kentepozidis N, Ardavanis A, et al. Efficacy and tolerance of frontline bevacizumab-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a multicenter, phase IV study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78(2): 369-376.
- [10] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel ■ carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2006, 355(24): 2542-2550.
- [11] Lee CK, Lord S, Marschner I, et al. The value of early depth of response in predicting long-term outcome in EGFR-mutant lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(6): 792-800.
- [12] Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Survival outcome assessed according to tumor response and shrinkage pattern in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 200-204.