

低剂量放疗联合免疫治疗在广泛期小细胞肺癌后线治疗中的作用分析

陈金刚

宣威云峰医院

DOI:10.32629/ffcr.v3i8.18349

[摘要] 目的：探究低剂量放疗与免疫治疗联合应用在广泛期小细胞肺癌患者后线治疗中的临床疗效。方法：本研究纳入我院收治的70例广泛期小细胞肺癌后线治疗患者作为研究对象。采用随机数字表法进行分组，将研究对象均衡分配至对照组（35例，实施免疫治疗）与研究组（35例，实施低剂量放疗联合免疫治疗）。对比分析两组患者的治疗效果。结果：经过4个周期的治疗后，研究组患者的客观缓解率与疾病控制率均高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。而两组患者在不良反应发生率上的差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。结论：在广泛期小细胞肺癌的后线治疗中，采用低剂量放疗与免疫治疗联合的方案，能够显著提升患者近期的治疗效率，且具有良好的安全性。

[关键词] 低剂量放疗；免疫治疗；广泛期小细胞肺癌；后线治疗

中图分类号：R734.2 文献标识码：A

Analysis of the Role of Low-dose Radiotherapy Combined with Immunotherapy in the Post-line Treatment of Extensive-stage Small Cell Lung Cancer

Jingang Chen

Xuanwei Yunfeng Hospital

Abstract: Objective: To explore the clinical efficacy of low-dose radiotherapy combined with immunotherapy in the backline treatment of patients with extensive-stage small cell lung cancer. Methods: This study included 70 patients with extensive-stage small cell lung cancer who were admitted to our hospital as the research subjects. The random number table method was used to divide the study subjects into the control group (35 cases, immunotherapy) and the study group (35 cases, low-dose radiotherapy combined with immunotherapy). The treatment effects of the two groups were comparatively analyzed. Results: After 4 cycles of treatment, the objective response rate and disease control rate of the patients in the study group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: In the back-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer, the combination of low-dose radiotherapy and immunotherapy can significantly improve the short-term treatment efficiency of patients and has a good safety profile.

Keywords: low-dose radiotherapy; immunotherapy; extensive-stage small cell lung cancer; post-line treatment

引言

在全球范围内，肺癌都是极为常见的恶性肿瘤。在肺癌的不同类型中，小细胞肺癌的占比为13%~17%。该亚型具有生长迅速、早期广泛转移的生物学特征，恶性程度显著高于其他类型，超过70%的患者在确诊时已处于广泛期，即广泛期小细胞肺癌^[1]。对于广泛期小细胞肺癌的治疗，化疗是主要手段，而依托泊苷联合铂类则是该病症的标准一线化疗

方案，采用这一方案后，80%的广泛期小细胞肺癌患者能在临床上获得益处。然而，现有临床数据显示，广泛期小细胞肺癌患者一线化疗后复发率居高不下，且复发后常伴随继发性耐药，导致预后极差，5年生存率低于2%^[2]。因此，探寻新型治疗策略以延长复发患者生存期、提高生活质量具有重要临床价值。近年来，免疫治疗不断发展，这为突破广泛期小细胞肺癌长期以来的治疗难题带来了希望。相关研究表明，

程序性细胞死亡受体1(PD-1)/程序性细胞死亡配体1(PD-L1)抑制剂能够使广泛期小细胞肺癌患者的总生存期和无进展生存期得到延长^[3]。此外，放疗通过诱导肿瘤抗原释放、促进免疫因子分泌等机制激活抗肿瘤免疫应答，发挥协同增效作用。其中，低剂量放疗一般是指每次0.5~2Gy、总剂量1~10Gy的放疗方式，这种放疗剂量低于常规剂量，虽然它不能像根治性的立体定向放射治疗那样杀死癌细胞，但可通过重塑肿瘤免疫微环境发挥独特调控作用^[4]。基于此，本研究旨在探究低剂量放射治疗与免疫治疗联合应用方案，在广泛期小细胞肺癌患者后线治疗中的临床疗效，具体如下：

1 对象和方法

1.1 对象

本研究选取2024年1月至2025年1月于我院收治的广泛期小细胞肺癌后线治疗患者作为样本来源，共计纳入70例。纳入标准：(1)患者经病理学检查确诊为广泛期小细胞肺癌，且预计生存期超过3个月；(2)患者年龄需超过18周岁；(3)患者能够耐受本研究中使用的治疗方法，且美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分低于3分；(4)患者均为一线治疗后出现疾病复发；(5)患者及其家属对本研究所采用的治疗方案知情并表示同意，同时签署了知情同意书。排除标准：(1)存在放疗方面禁忌证的患者；(2)合并严重的心肺基础疾病，或存在重要脏器功能衰竭的患者；(3)同时患有其他类型恶性肿瘤的患者；(4)存在活动性出血或凝血功能异常的患者；(5)既往接受过放疗或免疫治疗，且在治疗过程中出现严重不良反应的患者。

依据随机分组方法分成：对照组35例(男性20例，女性15例，平均年龄为 56.22 ± 3.58 岁，平均体质量指数为 $23.47 \pm 3.03 \text{ kg/m}^2$ ，平均ECOG评分为 1.58 ± 0.86 分)，研究组35例(男性21例，女性14例，平均年龄为 56.44 ± 3.74 岁，平均体质量指数为 $23.38 \pm 3.18 \text{ kg/m}^2$ ，平均ECOG评分为 1.63 ± 0.72 分)。对两组研究对象的基线数据开展对比分析，均未呈现出显著的统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组患者仅采用免疫治疗，本研究中选择帕博利珠单抗作为治疗药物，以200mg的剂量经静脉滴注给药，每3周重复给药1次，治疗持续至患者出现疾病进展迹象或发生不可耐受的不良反应时终止。

研究组患者在对照组的基础上联用低剂量放疗开展治疗。依据患者个体情况，针对其原发肿瘤病灶或转移性病灶实施低剂量照射，采用每次2Gy的剂量，每周进行5次照射，连续照射5次，总照射剂量累计达10Gy。同样治疗持续至患者出现疾病进展迹象或发生不可耐受的不良反应时终止。

1.3 观察指标

在完成4个周期的治疗后，对两组的治疗效果展开评估。具体评估标准如下：完全缓解(CR)定义为所有可测量的病灶完全消失；部分缓解(PR)判定为病灶的最长径线相较于治疗前缩小幅度达到或超过30%；疾病进展(PD)则是指病灶的最长径线较治疗前增长20%至30%；疾病稳定(SD)表现为治疗效果介于疾病进展与部分缓解之间。疾病控制率(DCR)的计算方式为CR病例数、PR病例数与SD病例数之和占总病例数的比例；客观缓解率(ORR)的计算方式为CR病例数与PR病例数之和占总病例数的比例。

对两组患者治疗期间的不良反应进行对比，具体涵盖骨髓抑制、血小板数量下降、放射性肺炎、胸部疼痛等情况。

1.4 统计学分析

借助SPSS 26.0统计软件包对收集的数据进行了全面分析。针对计量资料，运用了t检验和 $\bar{x} \pm s$ 的统计方法进行分析，针对计数资料，则运用卡方检验和%的统计方法进行分析，当P值小于0.05时，判定该差异在统计学层面具有显著意义。

2 结果

2.1 两组治疗4个周期后的临床效果对比

在研究组中，CR患者有4例，PR患者有22例，SD患者有7例，PD患者有2例。在对照组中，CR患者有2例，PR患者有15例，SD患者有8例，PD患者有10例。研究组的ORR为74.29%(26例)，对照组的ORR为48.57%(17例)， $\chi^2=4.884$ ， $P=0.027$ ；研究组的DCR为94.29%(33例)，对照组的DCR为71.43%(25例)， $\chi^2=6.437$ ， $P=0.011$ ；经过4个周期的治疗，研究组患者的ORR和DCR均相较于对照组更高，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组的不良反应对比

在研究组中，骨髓抑制有1例，血小板数量下降有1例，放射性肺炎有1例，胸部疼痛有1例，不良反应发生率为11.43%(4例)；在对照组中，骨髓抑制有1例，血小板数量下降有1例，放射性肺炎有0例，胸部疼痛有0例，不良反应发生率为5.71%(2例)； $\chi^2=0.729$ ， $P=0.393$ ，两组患者的不良反应发生率无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

小细胞肺癌作为一类具有高度恶性特征的肿瘤，呈现出增殖速率快、侵袭转移能力强等生物学特性，患者确诊时多已处于广泛期阶段，整体预后状况欠佳。现有临床研究证实，免疫检查点抑制剂类药物如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、斯鲁利单抗及阿得贝利单抗，已获批与依托泊苷联合顺铂或依托泊苷联合卡铂组成一线治疗方案^[5]。该联合疗法可使患者中位总生存期延长2~3个月，但治疗过程中易引发获得

性耐药, 导致疾病复发或远处转移。在临床实践中, 几乎所有广泛期小细胞肺癌患者病程中均需接受二线治疗。然而当前针对二线治疗的研究相对匮乏, 且主要集中在药物联合策略的探索。同时联合化疗方案存在显著毒性反应, 并且经一线多周期化疗后患者常出现体能状态下降, 此时继续二线化疗既无法有效延长生存期, 亦难以提高生活质量。此外, 对于广泛期小细胞肺癌患者常见的局部症状及远处转移病灶, 现有化疗与免疫治疗方案的控制效果仍不理想, 导致二线治疗面临新的挑战。因此, 探寻兼具高效性与低毒性的新型二线治疗方案具有重要临床价值。

本研究的结果表明, 经过4个周期的治疗后, 研究组患者的ORR与DCR均高于对照组($P < 0.05$)。而两组患者在不良反应发生率上的差异无统计学意义($P > 0.05$)。分析其中的原因, 低剂量放疗能够借助激活干扰素信号转导通路, 上调多种与炎症反应相关的基因以及趋化因子的表达量, 以此推动免疫细胞向肿瘤组织部位迁移并实现活化。与此同时, 低剂量放疗还可对肿瘤微环境内的髓系细胞亚群进行重编程, 尤其针对树突状细胞和巨噬细胞, 强化其抗原提呈功能, 进而更高效地触发T细胞介导的免疫应答^[6]。当前多项研究已明确表明, NKG2D信号通路在低剂量放疗所引发的抗肿瘤免疫反应进程中, 承担着关键的调控职责。NKG2D表达水平的升高与T细胞的增殖进程以及功能状态的维持存在显著的正相关性; 反之, 若阻断该信号通路, 将会明显降低联合治疗策略的临床疗效^[7]。此外, 在治疗安全性方面, 低剂量放疗也凸显出显著优势, 其相对较低的辐射暴露量可有效改善患者的治疗依从性, 这不仅有助于提升整体治疗完成度, 更能优化最终的临床获益效果。当低剂量放疗与免疫治疗方案联合应用时, 能够展现出显著的协同增效机制, 低剂量放疗通过诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡, 促使更多肿瘤相关抗原释放, 为免疫系统提供更充足的抗原识别靶点; 与此同时, 免疫治疗通过激活机体适应性免疫应答, 形成正向反馈循环, 进一步强化低剂量放疗诱导的抗肿瘤免疫激活效应。这种双向调节作用最终构建出协同增强的抗肿瘤免疫网络, 为恶性肿瘤的综合治疗开辟了具有创新价值的策略路径^[8]。但本研究尚存一定局限性, 本研究属于单中心临床研究, 纳

入的样本规模相对较小, 其次, 对于低剂量放疗与免疫治疗联合方案用于二线治疗的长期疗效, 目前还难以做出准确评估。鉴于此, 后续有必要开展多中心、大样本量且随访周期更长的临床研究, 以进一步验证当前研究结论的可靠性, 从而为更多广泛期小细胞肺癌患者带来治疗希望。

综上所述, 在广泛期小细胞肺癌的后线治疗中, 采用低剂量放疗与免疫治疗联合的方案, 能够显著提升患者近期的治疗效率, 且该治疗方案展现出良好的安全性。

[参考文献]

- [1]武春秋,张允清.安罗替尼口服与多西他赛化疗和调强放疗在一线治疗失败广泛期小细胞肺癌治疗中的联合应用[J].山东医药,2023,63(6):51-54.
- [2]翁丽红,林景辉,李梅芳,等.广泛期小细胞肺癌二线化疗联合免疫治疗的疗效分析[J].中国肿瘤临床与康复,2024,31(4):233-239.
- [3]魏凌飞,林宇.立体定向放射治疗联合免疫治疗非小细胞肺癌新进展[J].肿瘤预防与治疗,2024,37(10):912-917.
- [4]向丽莎,张轩薇,余敏,等.全脑低剂量放疗联合ICI及鞘内化疗治疗非小细胞肺癌脑膜转移的安全性及疗效分析[J].中国肿瘤临床,2024,51(18):943-949.
- [5]李亚伟,韩正全,张竞竞,等.PD-1抑制剂治疗广泛期小细胞肺癌患者的疗效及安全性[J].中国医药指南,2023,21(32):24-27.
- [6]郑保珍,汪雅芬,董智慧,等.放疗联合免疫治疗在局部晚期非小细胞肺癌中的疗效及安全性分析[J].系统医学,2024,9(16):143-146+158.
- [7]付相君,楼丽姝,方敏.PD-1抑制剂联合立体定向放疗治疗早期非小细胞肺癌——立体定向放疗联合免疫治疗模式研究解读[J].肿瘤学杂志,2024,30(2):166-175.
- [8]李素彩,史中州,余花艳.帕博利珠单抗联合放化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J].癌症进展,2023,21(19):2170-2173.

作者简介:

陈金刚(1988.09-),男,汉族,云南宣威人,本科,研究方向为肿瘤放疗。