

NP 方案化疗及同步放疗治疗非小细胞肺癌的临床效果

戴文鑫, 吴智勇, 陈娟, 冯光球, 管频 (海南省人民医院, 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨序贯过继免疫细胞联合长春瑞滨(N)和顺铂(P)方案化疗, 同步放疗在非小细胞肺癌中的治疗效果。**方法** 选择海南省人民医院收治的 60 例非小细胞肺癌患者作为研究对象, 分为对照组和观察组, 对照组采用 NP 方案化疗加同步放疗治疗。观察组在对照组基础上加用过继免疫细胞治疗。比较两组治疗效果、治疗前后免疫指标改善情况、生活质量改善情况及不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率、临床受益率显著高于对照组, 观察组治疗后各免疫指标改善情况显著优于对照组, 观察组治疗后生活质量 Karnofsky 评分显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 序贯过继免疫细胞联合 NP 方案化疗、同步放疗治疗非小细胞肺癌临床效果显著, 免疫功能改善明显, 值得临床推广应用。

【关键词】 过继免疫细胞; 长春瑞滨; 顺铂; 化疗; 同步放疗; 非小细胞肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.022 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)09-1235-03

Clinical effect of NP chemotherapy and synchronous radiotherapy for treating non-small cell lung cancer DAI Wen-xin, WU Zhi-yong, CHEN Juan, FENG Guang-qiu, GUAN Pin (Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

【Abstract】 Objective To study the clinical effect of sequential adoptive immunity cells combined with chemotherapy of vinorelbine(N) and cis-platinum(P) and synchronous radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** 60 patients with NSCLC were selected as the research subjects and randomly divided into the control group and the observation group. The control group adopted the NP chemotherapy+synchronous radiotherapy. On this basis the observation group was added with the adoptive immune cells therapy. The treatment effect, improvement of immune indexes before and after treatment, improvement of the quality of life and occurrence situation of adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results** The total effective rate and clinical benefit rate of the observation group were significantly higher than those of the control group, the improvement situation of various immune indexes in the observation group were significantly superior to those in the control group, the life quality Karnofsky score after treatment in the observation group were significantly better than those in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions had no statistically significant difference between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Sequential adoptive immune cells combined with NP chemotherapy and radiotherapy has remarkable clinical effect for treating NSCLC, the immune function is obviously improved, which is worth clinical promotion and application.

【Key words】 adoptive immunity cells; vinorelbine; cisplatin; chemotherapy; synchronous radiotherapy; non-small cell lung cancer

肺癌是导致肿瘤患者死亡的主要原因之一, 临床流行病学资料显示, 非小细胞肺癌占有肺癌病例的 80% 以上, 总生存率低, 致残率高。临床治疗主要以延长患者生命, 提高患者生活质量为主要目的^[1-2]。因大多数非小细胞肺癌确诊时已属癌症晚期, 已丧失手术最佳时机, 化疗、放疗成为目前治疗非小细胞肺癌的主要手段^[3]。长春瑞滨(N)和顺铂(P)方案为化疗的一线方案, 长期临床研究证实, NP 方案的缓解率, 1 年生存率优于其他方案^[4]。过继免疫是近几年发展起来的肿瘤生物疗法中的一种, 是通过将致敏淋巴细胞或致敏淋巴细胞产物输给细胞免疫功能低下的患者, 使这类患者获得抗肿瘤免疫力^[5]。本研究选择本院 2010 年 10 月至 2014 年 10 月收治的 60 例非小细胞肺癌患者, 给予序贯过继免疫细胞联合 NP 方案、同步化疗治疗, 取得良好效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 60 例非小细胞肺癌患者, 入院时均符合《肿瘤学》中关于非小细胞肺癌的临床诊断标准, 均经病理学检

查及细胞学检查证实为非小细胞肺癌^[6]。纳入标准: (1) 病理学及细胞学确诊为Ⅲ期非小细胞肺癌。(2) 入院时 Karnofsky 评分 70 分以上, 未行抗癌治疗。排除合并肝肾功能障碍的患者, 排除化疗、放疗禁忌证患者。采用随机数字表法将 60 例患者分为对照组和观察组, 每组各 30 例。对照组男 20 例, 女 10 例; 年龄 25~80 岁, 平均(56.2±4.5)岁。观察组男 19 例, 女 11 例; 年龄 24~80 岁, 平均(56.1±4.6)岁。两组患者性别、年龄等一般情况经统计学分析, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 二氧化碳培养箱为 Fama211 型, 生物安全柜为 Fama1205 型, 血细胞分离仪为 CS-3000 型, 人 TH1/TH2 细胞因子试剂盒购自 BD 公司。流式细胞仪为 Coulter XL 型。

1.3 细胞制备及培养方法

1.3.1 多种细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞培养 取外周血 200 mL, 分离血浆备用。吸出含白细胞层的细胞 10 mL 悬浮于等量血浆中, 再用淋巴细胞分离液分离收集单个核细胞。用

磷酸盐缓冲液洗涤,按细胞 2×10^9 个/升悬浮于 RPMI1640 培养液中培养,培养后将细胞悬浮于自身血浆中,加入 2×10^4 U 重组白细胞介素-2 至终细胞数为 $(1.3\sim 1.6)\times 10^9$ 个。

1.3.2 树突状(DC)细胞培养 收集单个核细胞方法同前。将单个核细胞用无菌生理盐水冲洗后,采用 RPMI1640 培养液培养,获得贴壁的单个核细胞后,每孔加入完全培养液 3 mL,每 2 天半量更换培养液,每 2 天更好培养液,培养至第 9 天于 DC 细胞中加入 rhTNF- α 至 $10\text{ }\mu\text{g/L}$,15 h 后收集 DC 细胞行临床腋窝淋巴结附近皮下注射。

1.4 治疗方法 对照组采用 NP 方案联合同步化疗治疗,于第 1、8 天给予长春瑞滨 25 mg/m^2 ,静脉滴注。第 1~3 天每天给予顺铂 25 mg/m^2 ,静脉滴注。每 4 周为 1 个周期。化疗第 1 天即开始放射治疗,行常规分割,CT 定位原发病灶、淋巴引流区,DT60~70 Gy/6~7 周,每周 5 次。观察组在对照组基础上加用过继免疫细胞治疗,将成熟 CIK 细胞配制成的细胞悬液静脉回输,DC 细胞由腋窝淋巴结区皮下注射,每周 2 次,5~6 周为 1 个周期。放疗结束后根据患者耐受情况,给予化疗 2 个周期+1 个周期过继免疫治疗。治疗 4 个月后评价治疗效果,本组 60 例患者治疗后均存活,均自愿接受本次调查研究,无退出病例。

1.5 疗效标准 参考 RECIST 实体瘤近期疗效标准^[7]于结束治疗后 1 个月判定近期治疗效果,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。总有效率(RR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。临床受益率(CBR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。采用 Karnofsky 评分法^[8]判定治疗前、后生活质量改善情况,治疗后较治疗前提高 10 分以上为改善,下降 10 分或 10 分以上为恶化,提高或下降小于 10 分为稳定。总提高率=改善率+稳定率。参考 WHO 标准评价毒性^[9]。

1.6 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组近期疗效比较 见表 1。观察组 RR 显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.06,P<0.05$);观察组 CBR 显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.93,P<0.05$)。

表 1 两组近期疗效比较

组别	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	RR(%)	CBR(%)
观察组	1	12	13	4	43.3	86.7
对照组	0	6	12	12	20.0	60.0

2.2 两组治疗前、后免疫指标改善情况比较 见表 2。两组治疗前各免疫指标差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后除 CD8⁺ 外,其余各免疫指标改善情况显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前、后免疫指标变化情况比较($\bar{x}\pm s,n=30$)

组别		CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	57.6 $\pm$ 7.8	28.4 $\pm$ 7.3	29.8 $\pm$ 6.4	0.94 $\pm$ 0.42
	治疗后	68.3 $\pm$ 7.4*	34.9 $\pm$ 5.6*	27.1 $\pm$ 5.7	1.35 $\pm$ 0.48*
对照组	治疗前	57.9 $\pm$ 8.1	28.7 $\pm$ 5.8	30.4 $\pm$ 6.2	0.95 $\pm$ 0.43
	治疗后	58.5 $\pm$ 7.9	30.6 $\pm$ 4.9	28.5 $\pm$ 5.8	1.02 $\pm$ 0.46

注:与对照组治疗后相比,* $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前、后生活质量改善情况比较 见表 3。两组

治疗前生活质量 Karnofsky 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后生活质量 Karnofsky 评分显著优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.71,P<0.05$)。

表 3 两组治疗前、后生活质量改善情况比较($n=30$)

组别	改善(n)	稳定(n)	恶化(n)	总提高率(%)
观察组	19	10	1	96.7
对照组	12	10	8	73.3

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗过程中不良反应发生情况比较 观察组出现恶心、呕吐等胃肠道反应 20 例,骨髓抑制 16 例,肝肾功能严重损害 12 例。对照组出现恶心、呕吐等胃肠道反应 22 例,肝肾功能严重损害 13 例,骨髓抑制 15 例。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

多数非小细胞肺癌患者诊断明确时已处于疾病中、晚期阶段,失去外科手术治疗的最佳时机,故临床针对局部非小细胞肺癌多采用放疗、化疗治疗。但由于单纯药物治疗无法有效控制肿瘤原发病灶,易出现远处组织、器官转移,使单纯放疗、化疗临床效果不佳^[10]。同步放、化疗为近年来发展起来的治疗肿瘤的新型模式,通过强化控制局部肿瘤病灶的同时,兼顾治疗全身微小转移病灶,同步放、化疗可显著缩短治疗总疗程,增强抗癌协同作用,防止肿瘤远处转移^[11]。

本研究中采用的化疗药物长春瑞滨、顺铂可通过将肿瘤细胞阻滞在 G/M 期,诱导发生凋亡及促进缺氧细胞再给氧,从而抑制肿瘤细胞再增殖。顺铂还可提高放疗对肿瘤细胞的抑制率,降低放疗治疗剂量。长春瑞滨可通过阻滞微管形成,诱导微管解聚,使非小细胞肺癌肿瘤细胞分裂停止于有丝分裂中期。通过放射线作用于肿瘤细胞的 G、M 期,化疗药物针对肿瘤细胞的 S 期发挥杀伤作用,从而加速促进细胞凋亡,增强肿瘤细胞对放射线的敏感性,最终达到协同治疗的目的^[12]。

临床报道显示,肺癌患者有免疫功能抑制、免疫漂移等改变,即细胞免疫功能下降,体液免疫功能增强,机体正常抗肿瘤免疫受到严重干扰^[13]。肿瘤患者存在 T 细胞亚群状态异常及比例失调,CD4⁺/CD8⁺ 降低与病变程度密切相关,提示患者细胞免疫功能抑制,识别、杀伤突变细胞的能力下降,从而利于肿瘤生长及转移。CIK 细胞为兼具 T 淋巴细胞抗癌活性与自然杀伤细胞限制性杀瘤特性,对肿瘤细胞杀伤活性可达 84.7%^[14]。DC 细胞为人体内有效的专职抗原递呈细胞,可通过主要组织相容性复合体(MHC)-I、MHC-II 类分子及白细胞分化抗原(CD)1 分子途径递呈肿瘤抗原,从而有效启动抗肿瘤细胞免疫。此外还可分泌 Th1 型细胞因子,发挥激活 T 细胞应答作用。培养 CIK、DC 细胞可通过多种途径发挥抗肿瘤效应,本组研究结果也证实,观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于治疗前,治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于对照组治疗后。

本组研究中比较了同步放、化疗与同步放化疗联合序贯过继免疫细胞治疗非小细胞肺癌的临床效果,结果显示,观察组总有效率、临床受益率显著高于对照组,免疫指标改善情况除 CD8⁺ 外也显著优于对照组,生活质量改善情况更加显著,且不增加不良反应发生率。由此提示序贯过继免疫细胞联合 NP 方案化疗、同步放疗治疗非小细胞肺癌临床效果显著,免疫功能改善明显,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 2000:637.

[2] Hytych V, Pohnan R, Taskova A, et al. Importance of histological verification of mediastinal lymphadenopathy in exact staging of non-small cell bronchogenic carcinoma [J]. Bratisl Lek Listy, 2014, 115(9):585-587.

[3] 张力建, 陈晋峰. 非小细胞肺癌的综合治疗[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 12(23):232-234.

[4] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:106-112.

[5] Taira N, Kawabata T, Ichi T, et al. Long-term Survival after Surgical Treatment of Metachronous Bilateral Adrenal Metastases of Non-small Cell Lung Carcinoma[J]. Am J Case Rep, 2014, 15(15):444-446.

[6] 徐永茂, 徐冬云, 张南征, 等. 化疗联合过继免疫细胞治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(2):163-166.

[7] 朱小鹏, 唐旻. NP 方案联合同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(1):164-165.

[8] Shi HB, Li XD, Jiang JT, et al. Serum ferritin is elevated

in advanced non-small cell lung cancer patients and is associated with efficacy of platinum-based chemotherapy [J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(3):681-685.

[9] 马建光, 李云龙. NP 方案联合同步放疗治疗晚期非小细胞肺癌临床分析[J]. 中国医学创新, 2010, 7(11):58-60.

[10] Cingelová S, Labudová V, Berkešová D, et al. Prognostic markers of advanced non-small cell lung Carcinoma-As-sessing the significance of oncomarkers using data-mining techiques RPA[J]. Klin Onkol, 2014, 27(5):347-352.

[11] 胡珊. NP 方案同步放疗治疗Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌[J]. 实用医技杂志, 2009, 16(1):50-51.

[12] Yoon SH. Immunotherapy for non-small cell lung cancer [J]. Tubercu Respir Dis, 2014, 77(3):111-115.

[13] Fatima A, Yee HF. In Silico Screening of Mutated K-Ras Inhibitors from Malaysian Typhonium flagelliforme for Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Adv Bioinformatics, 2014, 14(21):431696.

[14] Kris MG, Arenberg D, Herbst RS, et al. Emerging science and therapies in Non-small-Cell lung cancer:targeting the Met pathway[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(6):475-482.

(收稿日期:2014-11-26 修回日期:2015-01-25)

(上接第 1234 页)

区,目前还不能进行 HbA1C 检查,在那些地区仍建议采用血糖检测作为诊断标准。所以,考虑到我国目前的现状,尽管 HbA1C 还未被指定为诊断 pre-DM 或 DM 的推荐方法,但 HbA1C 在糖尿病筛查中的意义是肯定的。因此,如果条件允许,推荐优先选用 HbA1C 与空腹血糖的联合检测作为 pre-DM 或 DM 疗效判定和调整治疗方案的最优指标。

参考文献

[1] Ignell C, Claesson R, Anderberg E, et al. Trends in the prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Sweden, 2003-2012[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014, 93(4):420-424.

[2] Nazaribadie M, Amini M, Ahmadpanah M, et al. Executive functions and information processing in patients with type 2 diabetes in comparison to pre-diabetic patients[J]. J Diabetes and Metab Disord, 2014, 13(1):13-27.

[3] Newham JJ, Glinlanaia SV, Tennant P, et al. Improved antenatal detection of congenital anomalies in women with pre-gestational diabetes: population-based cohort study [J]. Diabet Med, 2013, 30(12):1442-1448.

[4] 李小琳, 秦雄, 梁晓刚. 糖化血红蛋白与空腹血糖在诊断前驱糖尿病中的意义[J]. 广东医学, 2013, 34(11):1739-1741.

[5] Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG. Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screen-

ing and monitoring[J]. Diabetes Care, 1998, 21(2):261-264.

[6] Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the US population[J]. Diabetes Care, 2000, 23(2):187-191.

[7] Wiener K, Roberts NB. The relative merits of haemoglobin A1c and fasting plasma glucose as first-line diagnostic tests for diabetes mellitus in non-pregnant subjects[J]. Diabet Med, 1998, 15(7):558-563.

[8] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the a1C assay into estimated average glucose values[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8):1473-1478.

[9] Haliassos A, Drakopoulos I, Katritsis D, et al. Measurement of glycated hemoglobin (HbA1c) with an automated POCT instrument in comparison with HPLC and automated immunochemistry method: evaluation of the influence of hemoglobin variants[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(2):223-227.

[10] Ngiam KY, Lee WJ, Lee YC, et al. Efficacy of metabolic surgery on HbA1c decrease in type 2 diabetes mellitus patients with BMI < 35 kg/m(2)-a review [J]. Obes Surg, 2014, 24(1):148-158.

(收稿日期:2014-11-05 修回日期:2015-01-16)