

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.020

调强放疗联合吉非替尼靶向治疗 NSCLC 的效果观察

王 辉

盘锦辽油宝石花医院, 辽宁盘锦 124010

摘要:目的 探讨调强放疗联合吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的效果。方法 将 2017—2019 年在该院治疗的 120 例Ⅲ期 NSCLC 患者作为研究对象,根据患者的意愿分为传统治疗组[在 DP(多西他赛、顺铂)化疗基础上联合放疗]55 例和联合治疗组(在 DP 化疗基础上采用调强放疗联合吉非替尼靶向治疗)65 例。对两组患者的总缓解率、免疫指标($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$)水平、营养状况指标[体质量指数(BMI)、血红蛋白(Hb)和清蛋白(ALB)]水平、生活质量进行比较。结果 联合治疗组的总缓解率为 93.8%,明显高于传统治疗组的 63.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。传统治疗组治疗前后的 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 差异无统计学意义($P > 0.05$),联合治疗组治疗后外周血 $CD4^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于治疗前,且高于传统治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。传统治疗组治疗前后的 BMI、Hb 和 ALB 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);联合治疗组治疗后的 BMI、Hb 和 ALB 水平优于治疗前,且优于传统治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组的生活质量总改善率(96.9%)明显高于传统治疗组(70.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 调强放疗联合吉非替尼靶向治疗能够显著改善 NSCLC 患者的临床症状,同时在改善患者的免疫功能上具有积极的作用,该联合治疗方式适宜在 NSCLC 治疗中应用。

关键词:调强放疗; 吉非替尼; 化疗; 非小细胞肺癌

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0788-04

Observation on effect of intensity-modulated radiotherapy combined with gefitinib targeted treatment in NSCLC

WANG Hui

Panjin Liaoyou Baoshihua Hospital, Panjin, Liaoning 124010, China

Abstract: Objective To investigate the anti-tumor effect of intensity-modulated radiotherapy combined with gefitinib targeted therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** One hundred and twenty cases of stage III NSCLC treated in the hospital during 2017—2019 were taken as the research subjects and divided into the traditional treatment group [on the basis of docetaxel and cisplatin (DP) chemotherapy combined with radiotherapy, $n = 55$] and the combined treatment group [adopting the intensity-modulated radiotherapy combined with gefitinib targeting treatment on the basis of DP chemotherapy, $n = 65$] according to the patients' wishes. The total remission rate, immune indicators ($CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$) levels, nutrition status indicators [body mass index (BMI), hemoglobin (Hb) and albumin (ALB)] levels and quality of life were compared between the two groups. **Results** The total remission rate in the combined treatment group was 93.8%, which was significantly higher than 63.6% in the traditional treatment group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels in the traditional treatment group had no statistical difference between before and after treatment ($P > 0.05$), which the peripheral blood $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels after treatment in the combined treatment group were significantly higher than those before treatment, moreover higher than those in the traditional treatment group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of BMI, Hb and ALB in the traditional treatment group had no statistical differences between before and after treatment ($P > 0.05$). The levels of BMI, Hb and ALB after treatment in the combined treatment group were better than those before treatment, moreover better than those in the traditional treatment group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The overall improvement rate of life quality in the combined treatment group was 96.9%, which was significantly higher than 70.9% in the traditional treatment group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The intensity-modulated radiotherapy combined with gefitinib targeted therapy can significantly improve the patient's clinical symptoms, meanwhile has the positive effect in improving the patient's immune function, and this combined treatment mode is suitable in the application of the NSCLC

treatment.

Key words: intensity-modulated radio therapy; gefitinib; chemotherapy; non-small cell lung cancer

随着工业污染的增多,肺癌的患病率逐年增加。在肺癌分型中,非小细胞肺癌(NSCLC)所占比例最大,且该型肺癌患者的生存率较低,预后较差。该病发病较隐匿,在确诊时基本已处于晚期。由于手术难以彻底清除病灶,目前对于该病治疗主要采取放疗和化疗。近年的研究发现,经常规的放疗和化疗,患者的疗效不明显,且以上方法对患者的免疫功能损伤较大^[1]。调强放疗(三维适形放疗)是近年兴起的放疗方法,研究发现该技术能够最大限度地提高放疗剂量,同时在照射过程中不会影响正常器官和组织的功能。随着分子靶向治疗技术的兴起,吉非替尼靶向治疗以其独特的安全、高效和便捷等优点逐渐被运用到 NSCLC 的治疗中^[2]。本文分析了调强放疗联合吉非替尼靶向治疗 NSCLC 的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017—2019 年在本院进行治疗的 120 例Ⅲ期 NSCLC 患者作为研究对象,根据患者的意愿分为传统治疗组和联合治疗组。传统治疗组 55 例,其中男 23 例,女 32 例;年龄 45~73 岁,平均(62.1±10.1)岁;病理类型:鳞癌 10 例,腺癌 15 例,大细胞癌 16 例,混合癌 14 例;TNM 分期:Ⅲ_a 27 例,Ⅲ_b 28 例。联合治疗组 65 例,其中男 33 例,女 32 例;年龄 44~75 岁,平均(66.8±10.2)岁;病理类型:鳞癌 14 例,腺癌 19 例,大细胞癌 19 例,混合癌 13 例;TNM 分期:Ⅲ_a 37 例,Ⅲ_b 28 例。两组患者年龄、性别、病理类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)经病理学和影像学检查确诊为 NSCLC,原发肿瘤的 TNM 分期为Ⅲ期;(2)患者身体条件符合化疗和放疗的标准;(3)肿瘤未转移,治疗期间未死亡。排除标准:(1)合并其他系统肿瘤且发生转移;(2)对化疗药物和吉非替尼过敏;(3)治疗期间出现重要脏器衰竭、恶病质等并发症需要立即停止治疗;(4)治疗 3 个月内使用免疫抑制剂和糖皮质激素。

1.3 方法 两组患者均采用基础的 DP(多西他赛、顺铂)化疗,化疗顺序:在第 1 天和第 8 天进行多西他赛的注射治疗,在第 1~3 天给予顺铂注射液进行治疗,每 3 周为 1 个疗程。传统治疗组在此基础上进行传统放疗。联合治疗组在 DP 化疗基础上采用调强放疗联合吉非替尼靶向治疗:(1)吉非替尼治疗,剂量为 250 毫克/次,每日 1 次,连续治疗 3 周后间隔 1 周为 1 个疗程,保证进行 4 个疗程的治疗。(2)调强放疗,患者取仰卧位,双手交叉放于头顶,固定患者体位,限制其呼吸运动,在金属模拟机下标注扫描参考点。固定视野后,利用直线加速器与电动多叶光闸进

行治疗,放疗剂量为 2.0~2.5 Gy,每天 1 次,每周 5 次,治疗 6 周。

1.4 观察指标 (1)患者的近期疗效评估。判断标准:完全缓解为肺部肿瘤完全消失,没有组织残留,未见肿瘤生长趋势;部分缓解为肿瘤体积缩小 50%~<100%;稳定为在整个治疗过程中肿瘤体积无改变或肿瘤体积缩小<50%;恶化为肿瘤体积增大或者有新发病灶。总缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数)/总例数×100%^[3]。(2)免疫指标水平测定:采用迈瑞公司生产的流式细胞仪器(型号: BriCyte E6)分别于治疗前和治疗后 1 周测定患者外周血 CD8⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平。(3)营养状况指标测定:分别对体质量指数(BMI)、血红蛋白(Hb)和清蛋白(ALB)水平进行测定,其中生化指标采用东芝 FR120 生化仪进行测定。(4)生活质量评价:采用 Karnofsky 评分判定治疗前后患者的生活质量。该评分根据患者能否正常活动、病情严重程度、生活自理程度进行评分。100 分为满分。得分越高代表患者的健康状况越好,越能够耐受化疗引起的不良反应,可以进行更彻底的治疗;得分越低代表健康状况越差,可能无法接受彻底的治疗。该评分治疗后较治疗前提高 10 分及以上为改善,下降 10 分及以上为恶化,提高或下降<10 分为稳定^[4]。生活质量改善率=(改善例数+稳定例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的近期疗效比较 联合治疗组的总缓解率(93.8%)明显高于传统治疗组(63.6%),差异有统计学意义($\chi^2=9.223, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的近期疗效比较

组别	<i>n</i>	完全缓解 (<i>n</i>)	部分缓解 (<i>n</i>)	稳定 (<i>n</i>)	恶化 (<i>n</i>)	总缓解率 [<i>n</i> (%)]
传统治疗组	55	25	5	5	20	35(63.6)
联合治疗组	65	39	12	10	4	61(93.8)

2.2 两组免疫指标水平比较 传统治疗组患者治疗前后外周血 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组患者治疗后外周血 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平高于治疗前,且高于传统治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见

表 2。

表 2 两组免疫指标水平比较[M(P₂₅~P₇₅)]

组别	n	时间	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
传统治疗组	55	治疗前	25.32(23.12~29.12)	32.11(30.23~35.47)	0.96(0.78~1.07)
		治疗后	26.25(24.32~27.62)	30.32(28.41~32.92)	1.02(0.97~1.15)
联合治疗组	65	治疗前	28.32(27.12~32.18)	29.53(28.23~32.18)	0.93(0.87~0.98)
		治疗后	34.93(30.14~37.23)* [#]	27.89(26.32~30.21)	1.42(1.35~1.54)* [#]

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与传统治疗组治疗后比较,[#]P<0.05。

2.3 两组患者营养状况指标比较 传统治疗组治疗前后的 BMI、Hb 和 ALB 水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。联合治疗组治疗后,BMI、Hb 和 ALB 水平高于治疗前,且高于传统治疗组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者的营养状况指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BMI(kg/m ²)	Hb(g/L)	ALB(g/L)
传统治疗组	55	治疗前	20.02±1.78	107.24±13.76	32.11±4.21
		治疗后	21.01±4.32	109.21±14.02	33.53±3.12
联合治疗组	65	治疗前	19.56±2.91	107.13±15.66	32.08±4.86
		治疗后	23.81±2.87* [#]	118.19±15.32* [#]	37.12±3.99* [#]

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与传统治疗组治疗后比较,[#]P<0.05。

2.4 两组患者治疗后的生活质量比较 联合治疗组的生活质量改善率(96.9%)显著高于传统治疗组(70.9%),差异有统计学意义($\chi^2=8.229, P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗后的生活质量比较

组别	改善(n)	稳定(n)	恶化(n)	生活质量改善率[n(%)]	
传统治疗组	55	32	7	16	39(70.9)
联合治疗组	65	48	15	2	63(96.9)

3 讨 论

流行病学调查显示,超过 4/5 的 NSCLC 患者在确诊时已经处于疾病晚期,采用手术治疗晚期 NSCLC 不能实现对病灶的彻底清除^[5]。目前对 NSCLC 治疗多采用包括放、化疗在内的综合治疗^[6]。临床观察发现,化疗对于体积较大的肺部肿瘤疗效较差,但对微小转移病灶的消除具有积极的作用,在一定程度上可以增强病变部位对放疗的敏感性,但不良反应较多。而常规的放疗技术在改善患者生存率和提高疗效方面的作用不明显^[7-8]。随着近年放疗技术的进步,调强放疗作为一种高精度的放疗方法逐渐被运用到肺部肿瘤的治疗中^[9]。该方法最大的特点是能够通过三维成像技术进行放疗区域的勾画,实施精准治疗,提高肿瘤区域的照射剂量,同时该方法能降低对肿瘤病灶周围正常组织的伤害^[10]。除了上述放、化疗联合的治疗方法,分子靶向治疗在 NSCLC 中的应用也越来越多,其作用原理是根据癌细胞和正常细

胞在代谢等方面的生物学差异,进行癌细胞的特定靶点根除,通过阻断信号转导和血管生成,进而诱发癌细胞的凋亡,抑制其增殖,实现抗癌作用。目前最常用的靶向治疗药物是吉非替尼^[11]。

本研究发现,采用调强放疗联合吉非替尼靶向治疗的联合治疗组在近期疗效上要明显优于传统放疗组,联合治疗组、传统治疗组的总缓解率分别为 93.8%和 63.6%,差异有统计学意义(P<0.05)。同时,调强放疗能够通过图像引导实现对病灶部位的精准照射,使照射剂量更加集中,在治疗过程中能够减少放疗剂量的消耗,可以实现剂量分割^[12]。徐忠新^[11]的研究显示,与传统放疗相比,调强放疗对正常组织的照射伤害降低了 43%,极大地减少了放疗对组织器官的伤害。除此之外,相较于传统治疗组,联合治疗组在改善患者的免疫功能方面也更具优势。NSCLC 患者的免疫功能受损,在化疗和放疗过程中其免疫功能进一步受到抑制。T 淋巴细胞调控的细胞免疫参与整个抗癌免疫过程,其功能的降低会导致癌症的进一步进展^[13-14]。吉非替尼能够通过抑制表皮生长因子受体-酪氨酸激酶的磷酸化进程,抑制癌细胞的增殖、转移,诱导癌细胞的凋亡,进而发挥其抗癌作用,同时在整个治疗过程中该药可以通过下游靶分子机制增强免疫应答以提高免疫功能。本研究发现,联合治疗组的生活质量改善率要显著高于传统治疗组(P<0.05),与高岭等^[15]研究结果一致。吉非替尼能够选择性地抑制酪氨酸激酶和表皮生长因子的活化,同时该药对于骨髓的抑制较轻,胃肠道反应较少,在维持患者的营养状态方面具有积极的作用,可以提高 NSCLC 患者在化疗过程中身体的承受能力。

综上所述,调强放疗联合吉非替尼靶向治疗能够显著改善患者的临床症状,提高近期疗效,同时在维持患者的免疫功能和营养状态方面具有积极的作用,适宜在 NSCLC 治疗中推广应用。

参考文献

[1] 王玉梅,马跃民,王建云. 三维适形放疗联合化疗对 IV 期非小细胞肺癌患者心肌损伤和近期疗效的影响研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016,23(8):947-949.
 [2] 丁金泉,李为之,张群贵,等. 三维适形放(下转第 794 页)

- distribution width (RDW) and long-term survival in patients with ST elevation myocardial infarction[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5):976-979.
- [6] 方芳,张泓. 红细胞分布宽度及其早期动态变化对百草枯中毒患者预后的影响[J]. *安徽医学*, 2018, 39(7):79-81.
- [7] 孙广浩,张晓萍,邵润霞. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期红细胞分布宽度水平变化[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(11):1797-1799.
- [8] 朱春明,张鹤,郑锐. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关分析[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(4):312-315.
- [9] WU X, SUN X, CHEN C, et al. Dynamic gene expressions of peripheral blood mononuclear cells in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study[J]. *Critical Care*, 2014, 18(6):508-512.
- [10] 陈实,李承红. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(15):2239-2240.
- [11] 刘媛媛,克丽别娜·吐尔逊,迪丽努尔·乌甫尔,等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清红细胞分布宽度与 BODE 指数相关性研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(12):1205-1208.
- [12] 张鹏,齐保龙,孙耕耘,等. 血清 C-反应蛋白和红细胞分布宽度在 AECOPD 与稳定期的变化及意义[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(1):16-18.
- [13] 孙艳,杨瑞青. 红细胞分布宽度在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者中的临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(1):57-60.
- [14] 李玉明,张丽霞,郭明日,等. N 端脑利钠肽和红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(3):204-206.
- [15] 陈思佳,王飞,胡善友,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的红细胞分布宽度与其 30 天预后的相关性[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(10):80-82.
- [16] 周芳,王琪. 血浆 D-二聚体、红细胞比容及纤维蛋白原检测在 AECOPD 患者中的临床意义及肝素干预特点[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(1):87-91.
- [17] 徐劲松,夏国际,熊墨煌,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者促红细胞生成素的表达[J]. *广东医学*, 2016, 37(24):3704-3706.
- [18] 周淑华,刘江燕. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者红细胞分布宽度与近期不良预后的相关性[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(5):355-357.
- [19] 盛艳玲,李志娟,杜新兴,等. 降钙素原、D-二聚体、红细胞比容及血气分析在 AECOPD 合并肺动脉高压患者中的临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(9):921-924.
- [20] 颜丽莎,徐爱晖. 红细胞体积分布宽度与慢阻肺急性加重期患者病情严重程度的相关性[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(1):54-56.

(收稿日期:2019-06-02 修回日期:2019-10-12)

(上接第 790 页)

- 疗联合紫杉醇单药每周化疗治疗老年非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(24):75-77.
- [3] 王盛超,刘书文,贾明选,等. 图像引导下三维适形放疗及序贯化疗治疗老年非小细胞肺癌患者的中短期疗效[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(19):2814-2816.
- [4] 吴琼. 吉非替尼靶向治疗联合化疗治疗非小细胞肺癌的效果分析[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(56):83-85.
- [5] 赖鸿章,张玉平,吴锡龙,等. 伊马替尼联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8):968-969.
- [6] 常青,钱嘉琳,张岩巍,等. 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[J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(9):793-797.
- [7] 胡晟,张群,李伟. 吉非替尼联合多西他赛用于治疗晚期 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(9):1557-1559.
- [8] ZHOU X N, ZHANG Z H, LIANG X H. Regulatory network analysis to reveal important miRNAs and genes in non-small cell lung cancer[J]. *Cell J*, 2020, 21(4):459-466.
- [9] 张正,盛源,涂建文. 三维适形放疗联合化疗同步治疗非小细胞肺癌晚期局部复发的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(1):48-49.
- [10] 李俊杨. 三维适形放疗联合化疗治疗方案治疗非小细胞肺癌晚期局部复发的临床近期疗效及安全性分析[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(54):10501-10504.
- [11] 徐忠新. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J/CD]. *全科口腔医学电子杂志*, 2019, 6(28):178-187.
- [12] ZHOU J W, SUN M S, JIN S S, et al. Combined using of paclitaxel and salinomycin active targeting nanostructured lipid carriers against non-small cell lung cancer and cancer stem cells[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1):281-289.
- [13] 李伟. 益气养阴解毒汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(气阴两虚)疗效观察[J]. *实用中医内科杂志*, 2019, 33(9):11-13.
- [14] 任书娟,陆超,邵夏霞. 吉非替尼靶向治疗联合化疗治疗非小细胞肺癌的效果观察[J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(22):3322-3324.
- [15] 高岭,杨增强,李宁,等. 放疗联合吉非替尼治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(16):2529-2532.

(收稿日期:2019-10-28 修回日期:2019-12-13)