

三维适形放疗同步吉非替尼化疗治疗局部晚期肺腺癌的疗效

宋丽丽

黑龙江省佳木斯市肿瘤医院肿瘤五科,黑龙江佳木斯 154002

[摘要] 目的 探讨局部晚期肺腺癌应用三维适形放疗同步吉非替尼化疗治疗的效果。方法 选择2019年1月至2020年1月我院收治的晚期肺腺癌患者76例,按照随机数字表法分为两组,每组各38例。对照组实施三维适形放疗,观察组在此基础上同步吉非替尼化疗,比较两组的治疗效果、细胞因子水平[白细胞介素2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、集落刺激因子(CSF)]及不良反应发生情况。结果 观察组疾病控制率(DCR)、总有效率(RR)分别为97.37%、81.58%,均高于对照组的78.95%、52.63%,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,观察组治疗2个月后IL-2、CSF水平较高,TNF- α 水平较低,且两组治疗后均优于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组不良反应总发生率为21.05%,低于对照组的34.21%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 局部晚期肺腺癌应用三维适形放疗同步吉非替尼化疗治疗的效果较好,安全性较高。

[关键词] 肺腺癌;吉非替尼化疗;三维适形放疗;细胞因子水平;不良反应

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)04-0072-03

The efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy combined with gefitinib chemotherapy for locally advanced lung adenocarcinoma

SONG Lili

Department V of Oncology, Jiamusi Tumor Hospital in Heilongjiang Province, Jiamusi 154002, China

[Abstract] Objective To investigate the efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy combined with gefitinib chemotherapy for locally advanced lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 76 patients with advanced lung adenocarcinoma admitted to our hospital from January 2019 to January 2020 were selected and divided into the observation group ($n=38$) and the control group ($n=38$) according to the random number table method. The control group was treated with three-dimensional conformal radiotherapy, while the observation group was treated with gefitinib chemotherapy on the above basis simultaneously. The therapeutic efficacy, cytokine levels (interleukin-2[IL-2], tumor necrosis factor- α [TNF- α], colony stimulating factor [CSF]) and adverse reactions (ADRs) were compared between the two groups. **Results** The disease control rate (DCR) and overall response rate (RR) in the observation group were 97.37% and 81.58%, which were higher than 78.95% and 52.63% in the control group respectively, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of IL-2 and CSF in the observation group were higher and the level of TNF- α was lower at 2 months after treatment, and both groups were better than those before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The total incidence of ADRs in the observation group was 21.05%, which was slightly lower than 34.21% in the control group, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Three-dimensional conformal radiotherapy combined with gefitinib chemotherapy is safe and effective for locally advanced lung adenocarcinoma.

[Key words] Lung adenocarcinoma; Gefitinib chemotherapy; Three-dimensional conformal radiotherapy; Cytokine level; Adverse reactions

肺腺癌是严重影响人体健康的疾病,是临床较为常见的肺癌类型,患者早期主要表现为刺激性咳嗽、发热、喘息等症状,临床诊断难度较高,导致多数患者确诊时为中晚期,错失最佳手术治疗时机^[1-2]。目前,临床主要采用化疗、放疗等方法治疗晚期肺腺癌,其中作为高精度放射治疗的三维适形放疗,可有效缓解局

部病变、降低亚临床转移风险,在肝肿瘤、肺癌、脑肿瘤等多个肿瘤治疗领域中应用较为广泛^[3]。吉非替尼作为表皮生长因子受体酪氨酸激酶(Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)抑制剂,可加速肿瘤细胞凋亡,阻碍肿瘤血管形成^[4]。而随着近年来放疗同步化疗的研究进展,二者协同作

用,可作为综合治疗方式为晚期肺癌的治疗提供新的方向。鉴于此,本研究探讨局部晚期肺腺癌应用三维适形放疗同步吉非替尼化疗治疗的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2020 年 1 月我院收治的晚期肺腺癌患者 76 例,经医院医学伦理委员会批准,根据随机数字表法分为两组,每组各 38 例。观察组中,男 22 例,女 16 例;年龄 45~69 岁,平均(58.51±6.24)岁;临床分期Ⅲa 期 18 例,Ⅲb 期 20 例。对照组中,男 23 例,女 15 例;年龄 45~70 岁,平均(58.93±6.54)岁;临床分期Ⅲa 期 17 例,Ⅲb 期 21 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合肺腺癌诊断标准^[5],且经细胞学或组织学证实为晚期;②预生存期 ≥ 3 个月;③有可测量的病灶;④无远处转移;⑤患者及其家属均对本研究知情同意;⑥有正常认知、书写、沟通能力。排除标准:①合并脑血管疾病^[6],心脏、肾脏等脏器功能不全;②合并其他恶性肿瘤;③合并严重并发症及基础疾病;④不能配合治疗或中途退出;⑤不能耐受放、化疗;⑥存在发热;⑦合并不受控制的脑转移;⑧恶液质状态;⑨合并严重精神系统疾病;⑩拒绝化疗、不适应化疗或化疗无法控制。

1.2 方法

1.2.1 对照组 实施三维适形放疗,采用螺旋 CT 机(德国西门子公司,型号:Emotion 6)扫描患者胸部,探头频率 3~12 MHz,设置 5 mm 层厚,通过三维治疗计划系统收集图像并进行重建,肺窗片上靶区及附近重要器官均由 3 位以上医师共同勾画,大体肿瘤体积(Gross tumor volume, GTV)为原发灶、纵隔淋巴结引流区、同侧肺门, GTV 外放 0.6~0.8 cm, 计划靶区(Planning target volum, PTV)为 GTV 外放 0.5~1.0 cm;剂量体积直方图优化治疗计划,PTV 用 95%的等剂量曲线覆盖;三维适形放疗采用 4~6 个 6 MV 的 X 线,剂量为 2.0 Gy/次,1 次/d,5 次/周,DT 为 66 Gy/33 f。共治疗 2 个月。

1.2.2 观察组 在对照组基础上进行同步吉非替尼化疗,采用吉非替尼片[齐鲁制药(海南)有限公司,生产

批号:20190908,规格:0.25 g/片],于放射治疗第 1 天开始口服,在餐前 1 h 或餐后 2 h 温水送服,1 次/d,持续治疗 2 个月。若患者不良反应严重而不能耐受或肿瘤进展(Progressive disease, PD),则停止服用。为避免药物吸收受影响,治疗期间需停止使用胃酸抑制药物。治疗期间患者均接受血气分析、血生化、肝功能、血常规、胸部 X 线检查。共治疗 2 个月。

1.3 观察指标及评价标准

①治疗 2 个月后,比较两组治疗效果,评价标准^[7]:完全缓解(Complete response, CR):肿瘤全部消失;部分缓解(Partial response, PR):无新病灶,肿瘤减少 $\geq 50\%$;无变化(Stable disease, SD):肿瘤扩大 $\leq 25\%$,或肿瘤减少 $<50\%$,或无变化;PD:有新病灶,或肿瘤扩大 $> 25\%$ 。CR、PR、SD 之和为疾病控制率(Disease control rate, DCR), CR、PR 之和为总有效率(Response rate, RR)。②分别于治疗前及治疗 2 个月后,采集患者空腹静脉血 3 mL, 3000 r/min 离心 10 min,取血清,用双抗体夹心法检测白细胞介素 2(Interleukine-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α),用酶联免疫吸附法测集落刺激因子(Colony-stimulating factor, CSF)。③记录两组治疗期间腹泻、皮疹、血小板减少、骨髓抑制、贫血、白细胞减少、放射性肺炎等不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

观察组 DCR、RR 分别为 97.37%、81.58%,均高于对照组的 78.95%、52.63%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组细胞因子水平比较

两组治疗前细胞因子水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 2 个月后,观察组 IL-2、CSF 水平高于对照组, TNF- α 水平低于对照组,且两组治疗后均优于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组治疗效果比较 $n(\%)$

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	DCR	RR
观察组	38	6(15.79)	25(65.79)	6(15.79)	1(2.63)	37(97.37)	31(81.58)
对照组	38	3(7.89)	17(44.44)	10(26.32)	8(21.05)	30(78.95)	20(52.63)
χ^2 值						4.537	7.213
<i>P</i> 值						0.013	0.007

表 2 两组细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	IL-2 (ng/mL)	TNF- α (ng/mL)	CSF (pg/mL)
治疗前	观察组	38	2.69±0.65	1.83±0.22	0.26±0.09
	对照组	38	2.75±0.69	1.87±0.26	0.25±0.08
	t 值		0.390	0.724	0.512
	P 值		0.698	0.471	0.610
治疗 2 个月后	观察组	38	4.02±0.97 ^a	1.52±0.23 ^a	0.36±0.11 ^a
	对照组	38	3.46±0.85 ^a	1.69±0.28 ^a	0.30±0.10 ^a
	t 值		2.677	2.892	2.488
	P 值		0.009	0.005	0.015

注:与同组治疗前对比,^aP<0.05

2.3 两组不良反应发生情况比较

观察组不良反应总发生率为 21.05%, 低于对照组的 34.21%, 但差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

3 讨论

近年来肺癌发病率不断增长, 肺腺癌作为其常见的类型, 多见于女性群体, 慢性肺部疾病、遗传因素、电离辐射、吸烟、大气污染等均可诱发该病, 因发病较为隐匿, 患者无特异性症状, 仅部分患者可早期确诊治疗, 而 70%~80% 的患者在中晚期确诊, 不符合相关手术指征。临床对于晚期肺腺癌主要实施化疗、放疗方案, 但单一治疗效果不佳, 患者 5 年生存率较低, 且易因原发灶远处转移或控制较差导致治疗失败。临床研究结果显示, 在晚期肺癌治疗中应用放疗同步化疗的治疗效果较好, 可有效改善临床症状, 且不良反应无明显增加, 安全性及有效性较高^[8]。故如何实施有效的放疗同步化疗以提高肺癌治疗效果成为近年来研究的重点。

目前, 临床对于不能进行手术的晚期肺癌患者常采用三维适形放疗, 其技术较为先进且应用较为广泛, 通过精确设计剂量、三维计划、精确定位肿瘤、三维重建影像等, 并采用不同照射野, 有助于肿瘤靶区的高度与高剂量分布区在三维方向上一致, 进而在降低肿瘤附近正常器官组织受量的基础上, 有效施加高剂量照射肿瘤靶区, 有利于病情的缓解, 同时加强控制肿瘤局部, 改善患者生存质量^[9]。且相较于常规放疗, 三维适形放疗优势显著, 可通过降低照射量以缓解病灶周围正常组织的损伤, 并对高剂量区进行集中照射, 有利于减少残余肿瘤细胞转移风险, 有效控制肿

瘤局部情况, 加强治疗效果, 帮助患者提高生存率^[10]。因此, 该方法作为放疗的首选方式, 适用于无法实施手术的晚期肺癌患者, 或不能耐受手术的心肺功能较差、年龄较大的患者。而化疗是肺癌晚期临床常用的治疗手段, 尤其以 EGFR-TKI 抑制剂为靶点的治疗可有效促进局部血供、加速缩小肿瘤体积、提高放射敏感性。本研究结果显示, 与对照组相比, 观察组治疗 2 个月后 DCR、RR 均较高, 不良反应发生率略低, 提示局部晚期肺腺癌应用三维适形放疗同步吉非替尼化疗治疗的效果较好。本研究在三维适形放疗的基础上应用吉非替尼化疗, 可有效阻碍肿瘤新血管产生, 并抑制其侵袭能力, 降低远处转移风险; 同时可降低 EGFR 信号传导系统的多环节磷酸化, 进而阻碍肿瘤细胞的迅速增殖, 加强放射效应; 另一方面, 可维持 AKT 通路, 阻碍 Ras 介导磷脂酰肌醇-3 激酶, 以有效灭杀放疗后的肿瘤细胞, 抗肿瘤效果显著^[11]。此外, G₂ 期作为放射线的检查点, 而吉非替尼为 G₁ 期, 二者共同使用, 可有效提高敏感放射的 G₀/G₁ 期、G₂/M 期细胞, 并减少对放射不敏感的 S 期肿瘤细胞, 进而增强放射敏感性; 同时该药物可阻碍肿瘤细胞修复因放疗造成的损伤, 对放射损伤具有固化作用, 可提高放疗效果^[12]。因此, 三维适形放疗同步吉非替尼化疗可发挥协同作用、显著提高治疗效果、加强局部控制, 且不增加不良反应, 具有较高的安全性及可靠性。

IL-2 由激活的 T 细胞形成, 可作用于单核巨噬细胞, 使其细胞毒性、杀菌力、抗原呈递能力增加, 并调节机体免疫功能, 具有抗肿瘤作用^[13]。TNF- α 由巨噬细胞、活化的 T 细胞形成, 其生物学活性广泛, 可有效灭杀肿瘤细胞, 并协同多个生物因子, 提高机体免疫功能^[14]。CSF 可对不同造血干细胞产生刺激作用, 并促使其增殖分化, 可反映机体造血调控效果^[15]。本研究结果显示, 与对照组相比, 观察组治疗 2 个月后 IL-2、CSF 水平较高, TNF- α 水平较低。提示局部晚期肺腺癌应用三维适形放疗同步吉非替尼化疗治疗, 可有效调节机体免疫功能, 缓解肿瘤负荷, 同时可保护造血干细胞, 缓解骨髓抑制, 提高治疗安全性。

综上所述, 局部晚期肺腺癌应用三维适形放疗同步吉非替尼化疗治疗的效果较好, 安全性较高。

表 3 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	腹泻	皮疹	血小板减少	骨髓抑制	贫血	白细胞减少	放射性肺炎	总发生
观察组	38	2(5.26)	0	1(2.63)	0	1(2.63)	2(5.26)	2(5.26)	8(21.05)
对照组	38	2(5.26)	1(2.63)	3(7.89)	0	2(5.26)	3(7.89)	2(5.26)	13(34.21)
χ^2 值									1.645
P 值									0.200

(下转第 78 页)

- [5] 杨蓉.血液灌流与血液透析联合治疗尿毒症神经系统损害患者的临床疗效研究[J].中国现代药物应用,2018,12(19):56-57.
- [6] 侯娟,范层层,黄勇进.血液灌流与血液透析联合应用于急诊重症有机磷农药中毒抢救的效果分析[J].临床医学,2019,39(10):25-27.
- [7] 杨小,王阳,李秀君,等.SF-36量表的信度和效度评价[J].解剖科学进展,2009,15(4):383-385.
- [8] 廖汉文,朱梦,孟东勇.血液灌流联合血液滤过对治疗急性重度有机磷农药中毒的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(2):137-138.
- [9] 张晨光,姚中侠,张英,等.血液灌流联合消化道清洗治疗重度有机磷农药中毒疗效观察[J].中国临床医生杂志,2017,45(5):52-54.
- [10] 鲍耀平.探讨血液灌流与血液透析联合治疗重度有机磷农药中毒的效果[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(36):54-55.
- [11] 侯景玉,吴畏,陈妍希,等.序贯性血液净化治疗急性重度有机磷农药中毒并发多器官功能障碍综合征疗效观察[J].新乡医学院学报,2016,33(2):126-129.
- [12] 李忠平,范青香,李晋霞,等.血液灌流救治急危重症有机磷中毒患者的疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(1):117-119.
- [13] 李闯,刘建萍,郝同琴,等.血必净联合血液灌流治疗急性百草枯中毒疗效观察[J].新乡医学院学报,2016,33(2):120-122.
- [14] 谢曼丽,杜勇峰,杨晓燕,等.血液灌流与血液透析联合应用抢救急性重度中毒的效果[J].临床医学,2018,28(2):25-26.
- [15] 李子飞,宋大庆.急性重症有机磷中毒患者行血液灌流、血液透析联合抢救治疗的预后效果分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(8):992-994.
- [16] 刘鑫,焦鹏,井先成,等.血液灌流联合血液透析治疗急诊重症有机磷农药中毒对疗效及预后的影响[J].临床急诊杂志,2016,17(4):283-285.
- [17] 张映喜,杨宝军,孟冬梅.血液灌流联合血液透析治疗急诊重症有机磷农药中毒对疗效及预后的影响分析[J].中国医药科学,2017,7(18):23-25,122.
- [18] 刘莹莹.血液灌流联合血液透析治疗急诊重症有机磷农药中毒患者的疗效[J].医疗装备,2020,33(8):115-116.
- [19] 黑耀宗.血液灌流联合血液透析治疗急诊重症有机磷农药中毒的临床效果观察[J].蛇志,2018,30(4):699-701.
- [20] 黄小蝶,詹锋,吴智丹,等.急性重度有机磷农药中毒早期血液灌流的效果分析[J].工业卫生与职业病,2018,44(6):73-75.

(收稿日期:2020-07-21)

(上接第74页)

[参考文献]

- [1] 龙明伟,唐添祥,李俊华.不同性别肺腺癌晚期青年患者的临床特征分析[J].检验医学与临床,2018,15(15):2319-2321.
- [2] Gregory A, Masters S. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. J Oncol Pract, 2017,33(30):832-837.
- [3] 左文伟,陈灿,张艳玲.肺癌三维适形放疗联合TP方案应用于非小细胞肺癌的回顾性分析[J].癌症进展,2018,16(4):436-438.
- [4] 陈文福.AC方案联合吉非替尼序贯治疗EGFR基因敏感突变的肺腺癌患者的临床疗效观察[J].实用癌症杂志,2018,33(10):1651-1654,1658.
- [5] 陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:265-270.
- [6] 许予明,谭颂,刘鸣,等.脑血管疾病诊断与治疗临床指南[J].内科急危重症杂志,2005,11(5):243-245.
- [7] 陈越平.吉非替尼与含铂化疗联合时序对EGFR突变型肺腺癌患者的临床疗效对比[J].实用癌症杂志,2018,33(6):927-930.
- [8] 甄生华.同步放化疗治疗晚期肺癌的临床效果观察[J].西南国防医药,2019,29(2):43-45.
- [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):48-49,52.
- [10] 张波.三维适形放疗治疗早期非小细胞肺癌46例疗效分析[J].山西医药杂志,2018,47(23):2830-2833.
- [11] 谭小霞,张传翠,武霞.放疗联合吉非替尼治疗老年人中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国基层医药,2018,25(18):2335-2340.
- [12] 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.
- [13] 吴晋楠.肺癌肿瘤微环境中白细胞介素的研究进展[J].临床肺科杂志,2019,24(12):2280-2283.
- [14] 崔东,许广辉,贾忠伟,等.NLR、VEGF、IL-6、TNF- α 水平与非小细胞肺癌预后的相关性[J].现代肿瘤医学,2019,27(14):2514-2518.
- [15] 梁梦婷,于宏杰,许建华.粒细胞集落刺激因子影响肿瘤转移的研究进展[J].中国肿瘤临床,2019,46(15):790-794.

(收稿日期:2020-07-06)