

文章编号 1006-8147(2019)05-0507-03

论 著

## 3DCRT 联合化疗对晚期 NSCLC 患者近期疗效及血清肿瘤标记物的影响

高会霞,王彬,方黎,訾滢洁

(河南省许昌市中心医院放疗科,许昌 461000)

**摘要** 目的:探讨三维适形放疗(3DCRT)联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床效果。方法:选取2016年10月-2018年8月我院肿瘤科收集的晚期NSCLC患者108例作为研究对象,采用随机数字表法分别采用替吉奥+奈达铂+3DCRT治疗(化疗+3DCRT)组和仅给予替吉奥+奈达铂治疗(化疗)组,每组54例。对比两组患者治疗后的近期疗效、血清细胞角质蛋白19片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)及不良反应发生率。结果:(化疗+3DCRT)组近期总有效率(66.67%)显著高于化疗组(48.15%)( $P<0.05$ );治疗前,两组患者的血清CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C水平差异不具有统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,(化疗+3DCRT)组患者血清CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C水平均显著的低于化疗组( $P<0.05$ ),两组患者治疗后的血清CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C水平较本组治疗前均显著的降低( $P<0.05$ ),以上差异均有统计学意义;(化疗+3DCRT)组患者的口腔炎、食管炎发生率显著高于化疗组( $P<0.05$ )。结论:3DCRT联合化疗治疗晚期NSCLC较单纯化疗具有更好的近期效果,对于降低患者的血清肿瘤标记物具有重要作用,但是需注意放射治疗加重患者口腔炎及食管炎的发生程度。

**关键词** 三维适形放疗;化疗;晚期;非小细胞肺癌;肿瘤标记物;近期疗效

**中图分类号** R734.2

**文献标志码** A

85%肺癌为非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC),早期临床症状不明显,一旦确诊,2/3患者失去手术治疗的机会,有部分患者已进入IV期<sup>[1-2]</sup>。治疗原则以改善患者生存质量,延长生存时间为主。常用的治疗方法是化疗、靶向、放疗<sup>[3-4]</sup>。治疗NSCLC化疗药物较多,主要以含铂两药联合化疗为主。常见的与铂类药物联用的化疗药有替吉奥、伊利替康、康莱特等。本研究选取替吉奥进行研究。放疗是非手术治疗肺癌的方式。近年来,随着放疗设备的改进及技术的改良,三维适形放疗增加靶区治疗的精确度、提高适度,在保证靶区足够治疗剂量情况下尽可能减少正常组织受量,降低放疗引起的不良反应<sup>[5-6]</sup>。为研究三维适形放疗(3DCRT)联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床效果,本研究对比分析替吉奥+奈达铂+3DCRT与替吉奥+奈达铂治疗后患者的近期疗效、肿瘤标志物水平、不良反应发生率的差异,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年10月-2018年8月我院肿瘤科收治的晚期NSCLC患者108例作为研究对象,采用随机数字表法分为(化疗+3DCRT)组和化疗组,每组54例。两组患者在年龄、性别、TNM分期、病理类型、ECOG评分上比较无显著性差异

( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

**纳入标准:**(1)NSCLC患者的诊断标准依据人民卫生出版社《诊断学》、《外科学》第8版中的标准;(2)经胸部CT、MRI检查初步确诊,经纤支镜病理学检查取活组织病理学检查证实,均为局部晚期肺癌患者;(3)患者年龄范围 $\leq 79$ 岁,均为初诊患者;(4)本研究获得医学伦理委员会的批准,患者的各项基础资料完整。

**排除标准:**(1)长期使用免疫抑制剂;(2)ECOG评分 $\geq 2$ ;(3)转移性肺癌;(4)伴有结缔组织疾病、强直性脊柱炎、风湿性疾病的患者;(5)对治疗药物具有严重不耐受。

**1.2 治疗方法** 放射治疗:所有病灶采用三维适形放疗(3D-CRT)或调强放疗(IMRT)。CT模拟定位,热塑模型固定,西门子PrimusH直线加速器,6MV-X线照射。肺原发灶剂量(40~60)Gy/(20~30)次;脑转移灶先行全脑放疗30 Gy/10次或40 Gy/20次,再缩野加量9 Gy/3次或20 Gy/10次;骨转移灶放疗30 Gy/10次或40 Gy/20次;正常组织限制剂量:脊髓 $\leq 45$  Gy,肺V20 $\leq 28\%$ ,心脏V30 $\leq 40\%$ ,V40 $\leq 30\%$ ,脑干 $\leq 54$  Gy,视神经、视交叉及垂体均 $\leq 54$  Gy。替吉奥胶囊化疗,根据患者体表面积(BSA)给以相应的药物剂量口服,BSA $\leq 1.25$  m<sup>2</sup>者为40 mg/次,1.25 m<sup>2</sup>>BSA $\leq 1.5$  m<sup>2</sup>者50 mg/次,BSA>1.5 m<sup>2</sup>者60 mg/次,均为2次/d,连服14 d,休息7 d后服用下

**作者简介** 高会霞(1981-),女,副主任医师,硕士;研究方向:肿瘤放射治疗;E-mail: hai6ju@163.com。

1个周期;奈达铂 80 mg/m<sup>2</sup>, d1, 21 d 为 1 个周期。化疗两个周期。序贯放疗。

**1.3 近期疗效评价** 参照 WHO 实体瘤疗效评价标准<sup>[7]</sup>, 将其分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。(1)CR: 可见病灶完全消失, 维持 1 个月以上;(2)PR: 肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达到 50%以上;(3)SD: 肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小 < 50%, 增大 < 25%;(4)PD: 患者出现一个或多个病灶的肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积 > 25%。(5)总有效率=(完全缓解数+部分缓解数)/总例数×100%

**1.4 检测方法** 经过治疗后, 抽取患者肘静脉血, 离心(3 500 r/min, 时间 15 min)后弃去沉淀物, 上清液采用 ELISA 检测 CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C, 所需的试剂盒均购自江苏晶美生物科技有限公司, 货号分别为 JM-066200、MM-078901。操作严格按照说明书进行。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS16.0 统计分析, 计量数据表述采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数

资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或秩和检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者的近期治疗效果比较** (化疗+3DCRT)组患者近期疗效总有效率(66.67%)显著的高于化疗组(48.15%), 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 2)。

**2.2 两组患者的血清肿瘤标记物水平比较** 治疗前, 两组患者的血清 CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C 水平差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 两组患者的血清 CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C 水平较本组治疗前均显著低于治疗前, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后化疗+3DCRT 组血清 CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C 水平均显著低于化疗组且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 3)。

**2.3 两组患者的不良反应发生情况比较** 化疗+3DCRT 组患者的口腔炎、食管炎发生率显著的高于化疗组, 且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 4)。

表 1 两组患者的一般资料情况

组别	例数	年龄/岁	男/女	TNM 分期		病理分型		ECOG 评分	
				ⅢB 期	Ⅳ期	鳞癌	腺癌	0 分	1 分
化疗+3DCRT 组	54	60.5±9.0	32/22	34	20	23	31	22	32
化疗组	54	61.3±8.4	28/24	31	23	26	28	24	28
$\chi^2$		-0.478	0.316	0.348		0.336		0.316	
<i>P</i>		0.634	0.574	0.555		0.562		0.574	

表 2 两组患者的近期治疗效果比较 [n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效
化疗+3DCRT 组	54	3(5.56)	34(62.96)	13(24.07)	4(7.41)	36(66.67)
化疗组	54	1(1.85)	25(46.30)	21(38.89)	7(12.96)	26(48.15)
$\chi^2$						4.610
<i>P</i>						0.032

表 3 两组患者的血清肿瘤标记物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CYFRA21-1/(μg/L)		CEA/(μg/L)		MMP9/(ng/mL)		VEGF-C/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
化疗+3DCRT 组(n=54)	5.63±1.82	2.97±0.73	12.44±4.20	5.51±1.83	594.1±89.4	352.0±56.8	520.6±110.4	317.5±78.8
化疗组(n=54)	5.48±1.79	3.80±0.88	12.16±3.90	7.00±2.09	587.8±90.0	394.2±61.5	510.4±108.5	378.4±81.3
<i>t</i>	0.432	-5.334	0.359	-3.941	0.365	-3.704	0.484	-3.953
<i>P</i>	0.667	0.000	0.720	0.000	0.716	0.000	0.629	0.000

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较 [n(%)]

不良反应	化疗+3DCRT 组(n=54)			化疗组(n=54)			<i>Z</i>	<i>P</i>
	0 度	I~II 度	III~IV 度	0 度	I~II 度	III~IV 度		
恶心呕吐	8(14.81)	44(81.48)	2(3.7)	13(24.07)	40(74.07)	1(1.85)	-1.301	0.193
腹泻	36(66.67)	18(33.33)	0(0)	41(75.93)	13(24.07)	0(0)	-1.059	0.290
骨髓抑制	6(11.11)	43(79.63)	5(9.26)	9(16.67)	43(79.63)	2(3.7)	-1.274	0.203
肝功能损害	51(94.44)	3(5.56)	0(0)	53(98.15)	1(1.85)	0(0)	-1.038	0.308
肾功损害	53(98.15)	1(1.85)	0(0)	54(100)	0(0)	0(0)	-1.000	0.317
口腔炎	38(70.37)	16(29.63)	0(0)	48(88.89)	6(11.11)	0(0)	-2.378	0.017
食管炎	40(74.07)	14(25.93)	0(0)	50(92.59)	4(7.41)	0(0)	-2.570	0.010
外周神经炎	45(83.33)	9(16.67)	0(0)	49(90.74)	5(9.26)	0(0)	-1.141	0.254

### 3 讨论

肺癌是临床上常见的呼吸系统恶性肿瘤,其中85%为非小细胞肺癌(NSCLC)。NSCLC患者早期临床症状不明显,2/3患者确诊时失去手术治疗的机会,38.1%患者进入Ⅳ期,对化疗的敏感度降低,临床治疗效果降低。临床研究,同步放化疗可降低治疗后的不良反应,患者5年生存率为13%~20%。近年来多个临床研究探索化疗联合靶向治疗对晚期NSCLC患者的治疗效果较好<sup>[8]</sup>。王静等<sup>[9]</sup>认为化疗联合靶向放疗是安全性相对较高的非手术抗肿瘤治疗方式,适用于Ⅳ期患者及一线治疗失败的NSCLC患者。苏胜发等<sup>[10]</sup>认为,晚期NSCLC患者的治疗原则是延长患者的生存时间,提高生存质量。治疗方法主要是化疗联合靶向放疗。临床上治疗肺癌的化疗药物很多,替吉奥是二氢嘧啶脱氢酶(DPD)抑制类的口服氟尿嘧啶衍生物,由替加氟、吉美嘧啶、奥替西拉三种药物以一定的摩尔比混合而成,进入体内经分解生成5-氟尿嘧啶形成长期抗肿瘤的效果。但较胃肠、乳腺癌等处肺部组织DPD活性较高,替吉奥生成的5-氟尿嘧啶往往被很快分解,难以发挥抗肿瘤的药物作用,吉美嘧啶的加入抑制DPD活性,使分解生成的氟尿嘧啶可发挥抗肿瘤作用。奥替西拉可减少氟尿嘧啶磷酸化引起的消化道毒性。研究表明<sup>[11]</sup>替吉奥单药治疗晚期NSCLC患者的有效治疗率为12.5%,联合铂类药物治疗有效率可高达67.9%,且耐受性较好。据报道,卡铂联合替吉奥较紫杉醇联合替吉奥的疗效相当。奈达铂是一种疗效与顺铂相当的新一代铂类抗肿瘤药物,其肾脏、消化道毒性较顺铂轻微,广泛应用于临床上肺癌的治疗<sup>[12]</sup>。靶区放疗广泛应用于NSCLC二线和维持治疗,原理是利用靶向药物抑制络氨酸激酶活性,阻断信号传导,从而抑制肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭。放疗是非手术治疗Ⅳ期NSCLC的常用方法。近年来由于放疗设备的进步及放疗技术的改进,三维适行放疗增加靶区的精确性,改善适行度,增加放疗有效率。另有报道,同步放化疗优于序贯化疗或单纯放疗。放疗主要对G/M2期较敏感,抗拒S期。化疗药物如替吉奥对S期具有周期特异性细胞毒性。曹建忠等<sup>[13]</sup>报道,对伴有寡转移或局限性转移的晚期NSCLC放疗可有效改善Ⅳ期患者的生存质量,延长生存时间。三维适行放疗增加放疗靶区的精确度、适行度,配合姑息放疗剂量,减少对周围正常组织细胞的破坏,尽量减少放疗的毒副作用。徐升等<sup>[14]</sup>报道化疗联合3DCRT提高原发灶局部控制率,改善脑、骨转移带来的临床症状,降低Ⅲ期毒

性,提高治疗安全性和疗效。本研究结果显示,化疗+3DCRT组近期总有效率显著高于化疗组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ ),肯定了化疗联合3DCRT治疗NSCLC的临床价值。同时,本研究结果显示,治疗前两组患者的血清CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C水平差异不具有统计学意义( $P>0.05$ );治疗后化疗+3DCRT组血清CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C水平均显著的低于化疗组( $P<0.05$ ),两组患者治疗后的血清CYFRA21-1、CEA、MMP9、VEGF-C水平较本组治疗前均显著的降低( $P<0.05$ )。CYFRA21-1是细胞角蛋白19的可溶性片段,作为诊断肺癌的良好肿瘤标志物,其水平升高可预测肺癌的恶化程度。CEA监测NSCLC患者的预后,其水平与恶化程度呈正比。MMP-9是一种影响细胞外机制降解和重塑动态平衡的细胞因子。通过释放血管内皮生长因子(VEGF)参与肿瘤血管的生成,促进肿瘤的生长。以上指标降低说明化疗或联合3DCRT治疗NSCLC显著缓解临床症状,限制肿瘤生长、转移,治疗效果显著。但本研究显示化疗+3DCRT组患者的口腔炎、食管炎发生程度显著的高于化疗组( $P<0.05$ )。提示医师应防止口腔炎及食管炎的发生,提前预防。

综上所述,3DCRT联合化疗治疗晚期NSCLC较单纯化疗具有更好的近期效果,对于降低患者的血清肿瘤标记物具有重要作用,但是需注意放疗加重患者口腔炎及食管炎的发生程度。本研究创新处在于确定3DCRT联合化疗可提高NSCLC患者的累积生存率,对患者的预后改善具有一定的临床意义。

#### 参考文献:

- [1] 努尔兰·吐尔逊,周永,韩文广,等. MSCT联合肿瘤标志物检查对中央型小细胞肺癌及非小细胞肺癌的鉴别诊断价值[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(5):711
- [2] 黄洋,冯彦,于亮,等. ROR1激活AKT/FOXO1信号介导非小细胞肺癌吉非替尼耐药[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018,11(2):189
- [3] 王天翔,魏希强,孙伟. 洛铂联用多西他赛与顺铂联用多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性对比[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(3):111
- [4] 杨现松. 尼妥珠单抗靶向治疗联合放疗对晚期非小细胞肺癌近期疗效及外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(33):94
- [5] 尹一,吴标,黄章洲,等. 替吉奥治疗晚期非小细胞肺癌三线及以上患者的疗效分析[J]. 中国肺癌杂志, 2018,11(6):114
- [6] 郭依龙,周恒根,倪敬中. 替吉奥或多西他赛联合铂类治疗老年中晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22):3782

(下转第513页)



结果与宫颈癌的发展、浸润及分期具有一致性。

本研究进一步发现 Foxm1 与 ANGPTL4 蛋白表达呈正相关,该结果再次证实 Foxm1 与 ANGPTL4 蛋白具有密切联系,两者共同促进宫颈癌的发生、发展,但两者相互作用的具体机制尚不明晰,还需要进一步研究探讨。此外,可能宫颈癌患者自身还存在一定的特异性,关于 Foxm1 与 ANGPTL4 蛋白的具体机制尚需要足够样本量研究,以提高研究数据的准确性和科学性。综上所述,宫颈癌组织中 Foxm1、ANGPTL4 蛋白呈高表达,在疾病发生发展中可能有重要作用。

#### 参考文献:

- [1] 聂丹,刘玲,夏纪毅,等.血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)敲低抑制宫颈癌 SiHa 细胞增殖并促进其凋亡[J].细胞与分子免疫学杂志,2016,32(4):488
- [2] 吴欣,黄健,刘畅,等.1,25-二羟维生素 D3 对 2 型糖尿病肾病患者血管生成素样蛋白 4 水平的影响[J].实用医学杂志,2017,33(13):2201
- [3] 徐龙鑫,刘镜,张麟,等.关岭黄牛 ANGPTL4 基因多态性与生长性状关联分析[J].江苏农业科学,2016,44(9):51
- [4] 孙瑶,吕红彬,周琦,等.血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)在增生型糖尿病视网膜病变患者血清和玻璃体中的表达[J].眼科新进展,2017,37(1):49
- [5] 李文浩,刘秀,李少斌,等.藏绵羊 ANGPTL4 基因第 3 内含子、第 6 外显子多态性分析[J].江西农业大学学报,2017,39(3):443
- [6] Kubo H,Kitajima Y,Kai K,et al. Regulation and clinical significance of the hypoxia-induced expression of ANGPTL4 in gastric cancer[J]. Oncol Letters,2016,11(2):1026
- [7] 陈凌燕,尹卫东,唐朝克. LPL 和 Angptl4 在糖尿病性心脏病发生发展中作用的研究新进展[J].生理科学进展,2017,19(5):328
- [8] Zhu X,Guo X,Wu S,et al. ANGPTL4 correlates with NSCLC progression and regulates epithelial-mesenchymal transition via ERK pathway[J]. Lung,2016,194(4):637
- [9] 陈重九,范思邈,郑瑞茂.血管生成素样蛋白-4 在动脉粥样硬化过程中的双重作用[J].生理科学进展,2016,17(5):380
- [10] Ren Z. The ANGPTL3-4-8 model,a molecular mechanism for triglyceride trafficking[J]. Open Biology,2016,6(4):150272
- [11] 刘秀婵,白人骁. ANGPTL3 与 ANGPTL4 在类风湿关节炎患者血清中的表达意义[J].中国实验诊断学,2016,20(10):1740
- [12] Abid K,Trimeche T,Mili D,et al. ANGPTL4 variants E40K and T266M are associated with lower fasting triglyceride levels and predicts cardiovascular disease risk in Type 2 diabetic Tunisian population[J]. Lip Health Dis,2016,15(1):63
- [13] Dong D,Jia L,Zhou Y,et al. Serum level of ANGPTL4 as a potential biomarker in renal cell carcinoma[J]. UrolOncol,2017,35(5):279
- [14] Gomez P E,Liabotis-Fontugne A,Durand M,et al. ANGPTL4-79. tential biomarkere risk in Type 2 diabetic Tunisian population[J]. Lip Health Dis,2016,15(1):63
- [15] 王立娟,刘晨,许元文. ANGPTL4 对苯肾上腺素诱导的心肌纤维化的调控[J].实用医学杂志,2017,33(12):1939
- [16] 吴翠霞,张艳红,葛小花,等.高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变与宫颈癌的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(11):2568
- [17] 彭俊,黄勇.90 例年轻宫颈癌患者临床特征及术后复发和预后相关因素分析[J].实用妇产科杂志,2016,32(1):42
- [18] 李双,李雄,张媛,等.宫颈癌的手术-病理分期和评分系统的建立和验证[J].现代妇产科进展,2016,25(11):801
- [19] 宋亮,谢思遐,战军,等.652 例早期宫颈癌患者临床病理特征分析及选择低危患者条件探讨[J].实用妇产科杂志,2016,32(2):126
- [20] 陈晓露,张波,吴蓉宜. CK26、VEGF 和 p53 蛋白表达对宫颈癌患者预后的预测价值研究[J].重庆医学,2016,45(8):1083

(2018-09-28 收稿)

(上接第 509 页)

- [7] 唐伟娜,杨瑞青.生物标志物在肺癌“实时”疗效评估中的研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(3):560
- [8] 孙颖哲,孙静,朴俊杰,等.射波刀治疗非小细胞肺癌脑转移近期疗效分析[J].传染病信息,2017,30(1):41
- [9] 王静,贾敬好,杨海芳,等.三维适形/调强放疗结合化疗联合 DC-CIK 免疫治疗 II、III 期非小细胞肺癌疗效探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2016,11(s1):115
- [10] 苏胜发,胡银祥,欧阳伟炜,等.非寡转移 IV 期非小细胞肺癌化疗同期胸部三维放疗预后分析[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(5):322
- [11] 和劲光.替吉奥联合奈达铂及同步三维适形放射治疗 III 期非小细胞肺癌效果观察[J].山东医药,2016,56(13):78
- [12] 沙莎,霍明昌,王茂玉,等.替吉奥联合 3D-CRT 与微波热疗治疗老年局部晚期食管癌的临床观察[J].中国药房,2016,27(26):3702
- [13] 曹建忠,梁玉,刘宝,等.放射治疗在老年人 III 期非小细胞肺癌中的临床价值及其预后因素分析[J].中华老年医学杂志,2016,35(9):951
- [14] 徐升,张军宁,甘广辉.放疗技术对早期周围型非小细胞肺癌老年患者剂量影响的研究[J].中国地方病防治杂志,2017,11(7):767

(2018-09-26 收稿)