

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.40

◆ 论著 ◆

# 调强放疗联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察及肿瘤标志物的变化意义

孙祝, 赵玉魁, 孙宇, 尹群, 张武

(皖北煤电集团总医院肿瘤放射治疗科, 安徽 宿州 234000)

**【摘要】目的:** 探讨调强放疗联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物变化的影响。**方法:** 回顾性分析非小细胞肺癌患者80例的诊疗情况, 根据治疗方法不同分为对照组和观察组, 每组各40例。对照组采用化疗治疗, 观察组采用调强放疗联合化疗治疗。比较两组间化疗2个疗程后的效果差异; 记录患者化疗前后肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖链抗原125(CA125)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、免疫因子 $CD3^+/CD4^+$ 、 $CD3^+/CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平变化; 记录化疗期间不良反应。**结果:** 观察组的总有效率为85.00%, 明显高于对照组的62.50% ( $P < 0.05$ )。观察组患者的肿瘤标志物CEA、CA125、CYFRA21-1水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者的 $CD3^+/CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 等水平均明显升高, 且观察组高于对照组; 而 $CD3^+/CD8^+$ 表达水平明显降低, 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组患者均出现白细胞下降、肝功损伤、呕吐、放射性肺炎等不良反应, 观察组总发生率(15.00%)低于对照组(32.50%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 调强放疗联合化疗治疗非小细胞肺癌效果显著, 可有效抑制肿瘤标志物表达水平, 缓解患者免疫功能, 减少不良反应, 安全性高, 可在临床推广使用。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 放疗; 化疗; 肿瘤标志物; 免疫因子; 不良反应

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A

## Effect of IMRT combined with chemotherapy on NSCLC and the significance of tumor markers

SUN Zhu, ZHAO Yu-kui, SUN Yu, YIN Qun, ZHANG Wu

(Department of Cancer Radiotherapy, Wanbei Coal Power Group General Hospital, Suzhou 234000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the effect of radiotherapy combined with chemotherapy on non-small cell lung cancer (NSCLC) and the changes of tumor markers. **Methods:** The diagnosis and treatment of 80 cases of non-small cell lung cancer were analyzed retrospectively. According to the different treatment methods, they were divided into two groups, 40 cases in each group. The control group was treated with chemotherapy, and the observation group was treated with radiotherapy combined with chemotherapy. After 2 therapy chemotherapy, the effects were compared, and the tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA), sugar chain antigen 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), the levels of immune factors  $CD3^+/CD4^+$ ,  $CD3^+/CD8^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  and other levels were changed to record adverse reactions during chemotherapy. **Results:** The total effective rate of the observation group was 85.00%, which was significantly higher than that of the control group (62.50%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After chemotherapy, the levels of the tumor markers CEA, CA125, CYFRA21-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of  $CD3^+/CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  were significantly increased in the two groups, and the observation group was higher than the control group. While the levels of  $CD3^+/CD8^+$  were significantly decreased in the two groups, and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). Patients in both groups had adverse reactions such as white blood cell decline, liver damage, vomiting, and radiation pneumonia. The total incidence of the observation group (15.00%) was significantly lower than 32.50% of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Radiotherapy combined with chemotherapy can effectively inhibit the expression of tumor markers, alleviate the immune function of patients, reduce adverse reactions, and have high safety, which can be widely used in clinical.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer; Radiotherapy; Chemotherapy; Tumor markers; Immune factors; Adverse reactions

早期非小细胞肺癌是肺部常见的恶性肿瘤疾病, 具有较高的发病率、死亡率, 受大气污染、电离辐

射、吸烟等因素的影响,其发病率呈现出逐年递增的趋势,并且亦趋于年轻化<sup>[1]</sup>。因非小细胞肺癌早期症状隐匿,导致多数患者就诊时已经处于中晚期,丧失治疗的最佳的时期,患者5年生存率仅为15.00%<sup>[2]</sup>。放化疗成为治疗中晚期非小细胞肺癌的主要手段,但单纯的放化疗治疗有效率较低,严重影响患者预后。因此,治疗中晚期肺癌需要多学科综合治疗,外科、放射治疗、化疗成为主要的治疗模式<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4-5]</sup>指出,调强放疗能够提高靶区的适形度、均匀性,减少对正常组织细胞的照射剂量,增加肿瘤控制率,且不会增加正常组织毒性,降低并发症,逐渐在临床广泛应用。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2016年11月至2019年11月在皖北煤电集团总医院接受治疗的非小细胞肺癌患者80例的诊疗情况。根据治疗方法不同将80例患者分为观察组和对照组,每组各40例。对照组中,男性21例,女性19例;年龄50~70岁,平均(59.12±3.27)岁;病理类型:鳞癌22例,腺癌18例;TNM分期:IIIa期23例,IIIb期17例。观察组中,男性20例,女性20例;年龄50~70岁,平均(59.10±3.29)岁;病理类型:鳞癌19例,腺癌21例;TNM分期:II-Ia18例,IIIb期22例。纳入标准:(1)所有患者经细胞学、病理学检查后确诊为非小细胞肺癌;(2)患者均为首次接受化疗;(3)所有患者均具有可测量的病灶;(4)预计患者生存期>3个月;(5)患者病历资料完整,且能进行随访调查。排除标准:(1)胸部曾有接受过放疗;(2)认知功能异常,无法正常沟通交流;(3)有疼痛感的骨髓压迫及骨转移;(4)患者肝、肾、心功能严重障碍;(5)合并其他恶性肿瘤疾病或心脑血管疾病;(6)病历资料缺失,随访困难的患者。患者一般临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

1.2.1 对照组 采用化疗治疗。选取多西他赛+顺铂方案化疗(多西他赛,江苏恒瑞医药股份有限公司;规格:0.5 mL:20 mg;顺铂,齐鲁制药有限公司;规格:20 mg/支)。多西他赛:75 mg/m<sup>2</sup>,D1;顺铂:25 mg/m<sup>2</sup>,D1-3。每3周重复,化疗2疗程。

1.2.2 观察组 采用调强放化疗治疗。化疗治疗方法同上;放疗治疗方法为:首先固体患者体位,要求患者均匀呼吸,CT定位勾画大体肿瘤靶区,临床靶区为外扩6~8 mm,计划靶区为外扩5~10 mm,并勾画正常肺组织、心脏、脊髓、食管等器官。扫描

范围为肋膈角、下颌骨下缘,扫描层厚为5 mm,治疗中心选取计划靶区的几何中心,照射过程中兼顾靶区、脊髓照射量、正常肺组织,放疗方案为总照射剂量60 Gy,1次/d,每次2 Gy,1周5次。

### 1.3 观察指标

(1)比较两组患者化疗2个疗程后效果;(2)记录患者化疗前、化疗后肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖链抗原125(CA125)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1);(3)化疗前后比较患者免疫因子CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>等水平变化;(3)记录化疗期间不良反应,如:白细胞下降、肝功损伤、呕吐、放射性肺炎等。

检测方法:采集患者化疗前、化疗后空腹静脉血5 mL保存待测,以3 000 rpm的速度离心处理5 min后保存待测,采用酶联免疫吸附法检测血清中CEA、CA125、CYFRA21-1,试剂盒由上海宏兴生化科技有限公司提供,步骤按说明书进行。

### 1.4 疗效评定标准

根据实体瘤疗效评价标准对化疗效果进行评价<sup>[6]</sup>。完全缓解:所有病灶完全消失,且持续时间>4周;部分缓解:病灶最大直径减少≥30.00%,且持续4周;稳定:病灶最大直径总和减少未达到部分缓解情况;进展:病灶最大直径总和>20.00%或出现新的病灶。总有效率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数×100%。

### 1.5 统计学分析

选择SPSS 20.0统计分析,计量资料( $\bar{x} \pm s$ )表示,用t检验,计数资料用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者化疗效果比较

化疗后,观察组总有效率85.00%(34/60)高于对照组62.50%(25/40),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者化疗效果比较[n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
观察组(n=40)	5(12.50)	21(52.50)	8(20.00)	6(15.00)	34(85.00)
对照组(n=40)	2(5.00)	14(35.00)	9(22.50)	15(37.50)	25(62.50)
$\chi^2$ 值					5.230
P值					0.022

### 2.2 两组患者化疗前后肿瘤标志物变化比较

化疗前,两组患者的肿瘤标志物CEA、CA125、CYFRA21-1表达水平比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05);化疗后,两组患者的肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1 均下降,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者化疗前后免疫因子水平比较

化疗前,两组患者的免疫因子  $CD3^+/CD4^+$ 、

$CD3^+/CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  等水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。化疗后,两组患者的  $CD3^+/CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  等水平均升高,且观察组高于对照组;而  $CD3^+/CD8^+$  表达水平降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者化疗前后肿瘤标志物比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CEA( $\mu\text{g/L}$ )		CA125(U/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组( $n=40$ )	14.23 $\pm$ 2.56	5.12 $\pm$ 1.02*	251.78 $\pm$ 20.15	54.78 $\pm$ 6.12*	8.39 $\pm$ 2.10	3.12 $\pm$ 0.77*
对照组( $n=40$ )	13.98 $\pm$ 3.02	8.97 $\pm$ 1.21*	250.98 $\pm$ 21.45	84.18 $\pm$ 5.87*	8.90 $\pm$ 1.89	4.98 $\pm$ 0.69*
$t$ 值	0.399	15.386	0.171	21.927	1.141	11.377
$P$ 值	0.691	<0.001	0.864	<0.001	0.257	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与化疗前相比。

表 3 两组患者化疗前后免疫因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$CD3^+/CD4^+$		$CD3^+/CD8^+$		$CD4^+/CD8^+$	
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
观察组( $n=40$ )	29.78 $\pm$ 3.22	48.12 $\pm$ 3.78*	27.19 $\pm$ 4.12	18.45 $\pm$ 2.17*	1.02 $\pm$ 0.21	1.98 $\pm$ 0.37*
对照组( $n=40$ )	29.12 $\pm$ 3.18	35.17 $\pm$ 4.02*	29.50 $\pm$ 3.89	23.28 $\pm$ 3.02*	1.03 $\pm$ 0.19	1.52 $\pm$ 0.43*
$t$ 值	0.922	14.842	2.578	8.214	0.223	5.128
$P$ 值	0.359	<0.001	0.011	<0.001	0.824	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与化疗前相比。

### 2.4 两组患者化疗期间不良反应发生率比较

化疗期间,两组患者均有出现白细胞下降、肝功损伤、呕吐、放射性肺炎等不良反应,观察组总发生率(15.00%)低于对照组(32.50%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者化疗期间不良反应发生率比较[ $n(\%)$ ]

组别	白细胞下降	肝功损伤	呕吐	放射性肺炎	合计
观察组( $n=40$ )	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	6(15.00)
对照组( $n=40$ )	3(7.50)	4(10.00)	2(5.00)	4(10.00)	13(32.50)
$\chi^2$ 值					3.382
$P$ 值					0.066

## 3 讨论

非小细胞肺癌大约占原发性肺癌的 85.00%,且 2/3 的患者因胸部出现症状就诊时已发展至中晚期,无法接受手术治疗,严重降低患者生活质量并最终导致患者死亡<sup>[7]</sup>。半个世纪以来,全国范围内非小细胞肺癌的发病率、死亡率一直处于增长趋势,如何降低死亡率成为临床亟待解决的重点问题<sup>[8]</sup>。

晚期非小细胞肺癌存在远处转移、淋巴结转移等原因,化疗可延长患者的生存时间,单纯化疗的有效率却很低,治标不治本<sup>[9]</sup>。随着放疗技术的发

展,调强放疗逐渐在临床运用广泛。调强放疗能够精确定位靶区,提高病灶局部清除率的同时可尽量避免正常组织损伤<sup>[10]</sup>。李发祥<sup>[11]</sup>研究指出,普通放疗技术中,肿瘤区域剂量越高,局部控制率就越高,但同时也会损伤正常组织,限制靶区剂量的提高。而调强放疗属于一种新型的放疗技术,将计算机技术应用于放疗计划的制定、实施,有助于周围组织及危及器官减少受量,最大限度的提高了靶区剂量并改善靶区内剂量的分布,有效提高了局部控制率,从而提高临床治疗非小细胞肺癌的效果<sup>[12]</sup>。本研究将收治的患者分为两组并采取不同的治疗方案,结果表明,调强放疗联合化疗治疗非小细胞肺癌的总有效率为 85.00%(6/40),而单纯化疗总有效率为 62.50%(25/40),可见调强放疗联合化疗可提高临床治疗非小细胞肺癌的总有效率。

肿瘤标志物是细胞癌变过程中的活性产物,存在于癌组织中,在肿瘤疾病的普查、筛查、预后、转归过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。肿瘤标志物对非小细胞肺癌的早发现、早诊断价值受到临床医学者的广泛关注。CEA 为人类胚胎酸性糖蛋白,是临床最早发现的肺癌肿瘤标志物存在于多种肿瘤细胞中<sup>[14]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>表明,CEA 在非小细胞肺癌疾病中呈高表达水平,且其水平表达高低直接与非小细胞肺癌的

生长、转移、预后相关。CA125 是卵巢癌中常见的肿瘤标志物。但近年来有研究发现,CA125 也存在于肺癌中,可作为评价非小细胞肺癌病情及治疗效果的指标。CYFRA21-1 在晚期肺癌中含量明显高于健康人群,因此在非小细胞肺癌的诊断中具有重要价值。本结果表明,调强放疗联合化疗后,患者的肿瘤标志物 CEA、CA125、CYFRA21-1 表达水平均降低,且明显低于单纯化疗患者,提示调强放疗联合化疗能够降低非小细胞肺癌患者的肿瘤标志物表达水平。

恶性肿瘤疾病的发生、发展与机体免疫能力关系密切,细胞免疫是 T 淋巴细胞介导的重要免疫方式,CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> 是机体组织不可缺少的 T 淋巴细胞,在机体免疫功能的调节及肿瘤抵抗中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>表明,肿瘤细胞对机体组织的免疫功能具有较强的抑制作用,若免疫水平低下,则可导致肿瘤细胞免疫逃逸,可见改善患者的免疫细胞对改善患者预后意义重大。本研究显示,调强放疗联合化疗后,患者的免疫功能均得到有效改善,且效果优于单纯化疗患者。这提示联合放疗联合化疗可有效杀死肿瘤细胞,改善患者的免疫因子水平。从安全性方面看,调强放疗联合化疗患者不良反应发生率(15.00%)明显低于单纯化疗不良反应发生率(32.50%),证实调强放疗联合化疗治疗非小细胞肺癌可减少不良反应,是一种安全有效的治疗方案。

综上所述,调强放疗联合化疗治疗非小细胞肺癌效果显著,可有效抑制肿瘤标志物表达水平,缓解患者免疫功能,减少不良反应,安全性高,可在临床推广使用。

#### 参考文献

[1] 苟福胜,余丹绯,林志宇,等. 适形调强放疗联合或不联合化疗治疗 ≥5 cm 的非小细胞肺癌的临床疗效及不良反应[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(13):1430-1432.

[2] 谢占强,程可洛,余丽双,等. 吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌前后血清肿瘤标志物的改变及临床意义[J]. 中国医师杂志,2018,20(6):889-892.

[3] 陈类吉,谢羽婕,陈昌洪,等. 西妥昔单抗联合 NP 方案同期放化疗用于晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(26):3662-3664,3665.

[4] 卢央芳,仇建波,张占春,等. 培美曲塞联合顺铂对晚期非小细

胞肺癌的化疗效果和血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国卫生检验杂志,2019,12(9):1080-1082.

[5] Shibata K, Iwasa K, Takanaka T, et al. Curative thoraco-systemic therapy plus local treatment to the brain for extensive disease-small-cell lung cancer with metastasis only to the brain[J]. Japanese journal of clinical oncology,2019,49(7):687-690.

[6] 杨学宁. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST[J]. 循证医学,2004,4(2):85-90.

[7] 胡春秀,姜忠于,丁淑波,等. 同步放化疗与序贯放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 药物流行病学杂志,2016,42(6):606-609.

[8] Katsui K, Watanabe K, Katayama N, et al. Dose-volume parameters predict radiation pneumonitis after induction chemoradiotherapy followed by surgery for non-small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. BMC cancer,2019,19(1):1144-1146.

[9] 刘丽,李涛,郎锦义,等. 同步放化疗联合恩度治疗ⅢB 和Ⅳ期非小细胞肺癌临床研究[J]. 肿瘤预防与治疗,2017,23(4):265-270.

[10] Agustoni F, Ellison K, Caldwell C, et al. EGFR-directed monoclonal antibodies in combination with chemotherapy for treatment of non-small-cell lung cancer: an updated review of clinical trials and new perspectives in biomarkers analysis[J]. Cancer treatment reviews,2019,12(20):7215-7127.

[11] 李发祥. 阿帕替尼联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. 实用癌症杂志,2019,56(6):952-955.

[12] Tian S, Zhang X, Jiang R, et al. Survival Outcomes With Thoracic Radiotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis of the National Cancer Database [J]. Clinical lung cancer,2019,20(6):484-493.

[13] 冯丽瑾. 血清肿瘤标志物水平与晚期非小细胞肺癌患者靶向治疗有效性的关系[J]. 河北医药,2016,17(4):508-510.

[14] 刘昱,武彩虹,田雪梅,等. 血清 TK-1、SE-CAD 表达及联合 HE4、CEA、CYFRA21-1 检测在非小细胞肺癌诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,24(6):960-962.

[15] Sallam M, Wong H, Escriu C. Treatment beyond four cycles of first line Platinum and Etoposide chemotherapy in real-life patients with stage IV Small Cell Lung Cancer: a retrospective study of the Merseyside and Cheshire Cancer network [J]. BMC pulmonary medicine,2019,19(1):195-198.

[16] 王林梅,冯青青,齐景宪,等. 调强放疗同步联合紫杉醇对局部晚期非小细胞肺癌血清 CEA 和 VEGF 水平变化及预后的影响[J]. 中国地方病防治杂志,2017,26(21):3888-3889.

[17] Valeriani M, Marinelli L, Nicosia L, et al. Locally advanced inoperable primary or recurrent non-small cell lung cancer treated with 4-week hypofractionated radiation therapy (3 Gy/fraction) [J]. La Radiologia medica,2019,124(12):1324-1332.

(收稿日期:2020-02-27

学术编辑:杜小波)