

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.09

❖ 论著 ❖

射频消融术联合 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变型肺癌的效果及 Th1/Th2 细胞免疫观察

刘海燕, 陈军, 宋健, 邓爱兵, 李绚梅, 李真真, 徐锋

(沧州市人民医院呼吸与危重症医学科, 河北 沧州 061000)

【摘要】目的: 研究射频消融术联合 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变型肺癌的效果及 Th1/Th2 细胞免疫观察。**方法:** 124 例 EGFR 突变型肺癌患者按照随机数表法分为对照组和观察组, 每组各 62 例。对照组患者均接受 EGFR-TKIs 治疗, 观察组在对照组基础上实施射频消融术治疗。比较两组治疗疗效, 并观察两组 Th1/Th2 细胞免疫水平, 分析两组并发症发生情况及 2 年生存率。**结果:** 观察组治疗有效率和局部控制率高于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后 Th1 型细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 及 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10、IL-5 水平与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组改善幅度更高 ($P < 0.05$); 两组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 2 年总生存率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 应用射频消融术联合 EGFR-TKIs 可有效调节 EGFR 突变型肺癌患者免疫功能, 提高疗效, 延长生存期, 且方法微创、安全, 值得临床推广。

【关键词】 射频消融术; EGFR 突变; 肺癌; 酪氨酸激酶抑制剂

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effect of radiofrequency ablation combined with EGFR-TKIs in the treatment of EGFR mutant lung cancer and observation of Th1/Th2 cell immunity

LIU Hai-yan, CHEN Jun, SONG Jian, DENG Ai-bing, LI Xuan-mei, LI Zhen-zhen, XU Feng

(Department of Respiratory and Critical Medicine, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To study the effect of radiofrequency ablation combined with EGFR-TKIs in the treatment of EGFR mutant lung cancer and the observation of Th1/Th2 cell immunity. **Methods:** 124 patients with EGFR mutant lung cancer were randomly divided into control group and observation group, 62 cases in each group. The control group patients received EGFR-TKIs treatment, and the observation group received radiofrequency ablation treatment on the basis of the control group. The therapeutic effect of the two groups was compared, and the Th1/Th2 cellular immune level of the two groups was observed, and the complications and 2-year survival rate of the two groups were analyzed. **Results:** The treatment efficiency and local control rate of the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of Th1 type cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-2, Th2 type cytokines IL-4, IL-10, IL-5 levels after treatment were statistically different from those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement of the observation group was higher ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P > 0.05$). The 2-year overall survival rate of the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** For patients with EGFR mutant lung cancer, radiofrequency ablation combined with EGFR-TKIs can effectively regulate the immune function of patients, improve the efficacy and prolong the survival period, and the method is minimally invasive, safe, and worthy of clinical promotion.

【Key words】 Radiofrequency ablation; Epidermal growth factor receptor mutation; Lung cancer; Tyrosine kinase inhibitors

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变型肺癌为肺癌中主要类型, 大部分患者发现时已处于肺癌中晚期, 丧失手术机会^[1]。近年来, 分子靶向治疗广泛应用于临床, 如表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-

TKIs) 具有较好的特异性, 临床疗效满意^[2]。但有研究^[3-4]显示, EGFR-TKIs 治疗有效率仍较低, 且大部分患者治疗后期会出现耐药性。射频消融术主要用于实体瘤、妇科疾病、心律失常、腰腿痛、宫血、子宫肌瘤等疾病。随着临床微创介入技术的发展, 射频消融术已证实在肝癌局部治疗中疗效确切^[5], 而

其联合 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变型肺癌的疗效临床报道较少。故本研究对此进行了深入分析,以探讨射频消融术联合 EGFR-TKIs 用于治疗 EGFR 突变型肺癌的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月至 2017 年 11 月于沧州市人民医院收治的 124 例 EGFR 突变型肺癌患者为研究对象,按照随机数表法分为对照组和观察组,每组各 62 例。本研究获院医学伦理委员会批准,且两组一般资

料均衡性良好,具有可比性($P > 0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)患者均符合 EGFR 突变型肺癌临床诊断标准^[6],且通过病理学检查确诊;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)拒绝手术或放疗的高龄患者;(4)存在远处转移无法进行手术或放疗的中晚期患者;(5)患者或其家属知情同意,签署知情同意书。排除标准:(1)治疗前 1 个月接受过放化疗者;(2)合并免疫系统疾病者;(3)对实验药物不耐受者;(4)妊娠、哺乳期妇女。禁忌症:有严重出血倾向、血小板 $< 50 \times 10^9/L$,以及凝血功能严重紊乱者。抗凝治疗或抗血小板药物应在消融前至少停用 5~7 d。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	男性	体质量(kg)	病变部位		病理类型		T 分期			
				左肺	右肺	鳞癌	腺癌	T1	T2	T3	T4
观察组($n=62$)	57.34 \pm 8.42	38(61.29)	64.37 \pm 8.14	25(40.32)	37(59.68)	4(6.45)	58(93.55)	12(19.35)	20(32.26)	20(32.26)	10(16.13)
对照组($n=62$)	57.63 \pm 8.57	36(58.06)	62.49 \pm 8.23	23(37.10)	39(62.90)	3(4.84)	59(95.16)	10(16.13)	22(35.48)	21(33.87)	9(14.52)
t/χ^2 值	0.190	0.134	1.279		0.136		0.151				0.320
P 值	0.850	0.714	0.203		0.712		0.697				0.571

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者接受 EGFR-TKIs 治疗:根据基因检测结果选择口服吉非替尼(阿斯利康制药有限公司)250 mg/d 或厄洛替尼(上海罗氏制药有限公司)150 mg/d,持续治疗 1 个月,注意防范药物不良反应。观察组在对照组基础上联合射频消融术治疗:术前行血常规、凝血、肝肾功能、胸部强化 CT、腹部 B 超、头颅核磁等检查,以明确患者一般情况及肿瘤分期等,充分评估后行射频消融术治疗。射频电极穿刺过程采用“四步穿刺进针法”,穿刺点采用 1%~2% 利多卡因进行局部麻醉,麻醉至胸膜,留置 5 mL 注射器,再次行 CT 扫描,于 CT 显像上观察注射器针头与肿瘤及其周围组织结构的相对位置,再次调整确认体表穿刺深度与角度。根据肿瘤大小,选择对应规格的射频针,避开大血管、肋骨、肺大泡,将射频针按已测得的角度及方向快速到达肿瘤周围。再次行 CT 扫描,观察射频针针尖与肿瘤及周围组织结构的位置关系,定位射频针肺内位置。调整射频针穿刺角度,根据测得得肿瘤深度继续进针,将射频针插入瘤体内。根据肿瘤的形状、大小及周围组织结构的位置分布,调整射频针的穿刺深度及角度,理想消融范围为肿瘤及肿瘤边界外 1 cm 内的组织。消融结束确认无异常情况嘱患者静卧 2 h。严密观察患者术后反应,给予预防性抗生素及止血等特异性处理。若患者治疗过程中出现耐药性,则进行再次检测,寻找新的治疗靶点,找出耐药的原因,找到新的靶点,根据新靶点选择新的靶点治疗药物。

1.2.2 指标评价 (1)两组患者疗效。两组于治

疗后 1 个月采用 CT 进行疗效评价,根据肿瘤大小、结构、密度及代谢活性等综合评价^[7]:以测得肿瘤最长直径为基线,CT 显示肿瘤完全消失或仅有条束状、粒子影像,无新发病灶,即完全缓解(complete remission, CR);肿瘤缩小 10% 及以上,或肿瘤密度减少 15% 及以上,无新发病灶,为部分缓解(Partial remission, PR);无完全缓解或部分缓解相关症状,肿瘤无进展,为无变化(stabilization of disease, SD);肿瘤增大 10% 及以上,肿瘤密度不变,有新发病灶,肿瘤内结节增大,为进展((progress disease, PD)。治疗有效率 = (CR + PR)/总例数 $\times 100\%$;局部控制率 = (CR + PR + SD)/总例数 $\times 100\%$;(2)两组患者治疗前后 Th1/Th2 细胞免疫水平。于患者治疗前及治疗后 1 个月清晨空腹采集外周静脉血 4 mL,4 000 rpm 离心,静置 10 min,于 $-75\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待检。采用双抗夹心酶联免疫发检测血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (Interferon alpha- γ , IFN- γ)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、IL-4、IL-5、IL-10 水平,上述试剂盒均购自北京四正柏生物科技有限公司;(3)两组患者并发症发生情况;(4)两组患者生存分析。采用电话随访或复查方式对所有患者进行随访,观察 2 年总生存率,随访截止时间为 2019 年 11 月 30 日。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$]表示,组间比较行 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存率的比较采用 Log rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效比较

观察组治疗有效率和局部控制率均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后 Th1/Th2 细胞免疫水平比较

两组治疗后 Th1 型细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 及 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10、IL-5 水平与治疗前比

较,差异有统计学差异 ($P < 0.05$),且观察组改善幅度更高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗疗效比较 [$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	有效率	局部控制率
观察组 ($n=62$)	12(19.35)	35(56.45)	10(16.13)	5(8.06)	47(75.81)	57(91.94)
对照组 ($n=62$)	5(8.06)	29(46.77)	8(12.90)	20(32.26)	34(54.84)	42(67.74)
χ^2 值					6.017	11.273
P 值					0.014	0.001

表 3 两组治疗前后 Th1/Th2 细胞免疫水平比较 [($\bar{x} \pm s$), pg/mL]

组别	TNF- α		IFN- γ		IL-2		IL-4		IL-5		IL-10	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=62$)	25.64 \pm 5.32	38.82 \pm 7.4 * #	32.08 \pm 9.54	71.87 \pm 11.20 * #	24.07 \pm 6.22	58.16 \pm 11.31 * #	47.42 \pm 8.23	31.93 \pm 7.17 * #	62.67 \pm 12.70	43.42 \pm 10.16 * #	48.99 \pm 10.66	31.23 \pm 5.52 * #
对照组 ($n=62$)	24.68 \pm 5.30	32.09 \pm 7.47 *	32.24 \pm 9.51	64.27 \pm 10.93 *	23.29 \pm 6.20	50.24 \pm 9.22 *	48.90 \pm 8.46	39.27 \pm 8.20 *	61.90 \pm 12.37	52.11 \pm 11.52 *	48.41 \pm 10.40	38.97 \pm 7.40 *
t 值	1.007	5.030	0.094	3.824	0.699	4.274	0.987	5.306	0.342	4.455	0.307	6.601
P 值	0.316	0.001	0.926	0.001	0.486	0.001	0.325	0.001	0.733	0.001	0.760	0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与对照组治疗后相比。

2.3 两组患者并发症发生情况比较

观察组各种并发症发生率与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者并发症发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	气胸	腹泻	皮疹	骨髓抑制	感染	咯血	咳嗽
观察组 ($n=62$)	3(4.84)	7(11.29)	11(17.74)	3(4.84)	2(3.23)	1(1.61)	5(8.06)
对照组 ($n=62$)	4(6.45)	6(9.68)	9(14.52)	6(9.68)	3(4.84)	2(3.23)	6(9.68)
χ^2 值	0.000 *	0.086	0.239	1.078	0.208	0.342	0.100
P 值	1.000	0.769	0.625	0.299	0.648	0.559	0.752

* 取校正检验 χ^2 值

2.4 两组患者 2 年生存率比较

观察组失访 3 例,2 年总生存率为 66.13% (41/62);对照组失访 2 例,2 年总生存率为 48.39% (30/62)。采取 Log-Rank 检验,两组患者 2 年总生存率比较,差异有统计学意义 (Log-Rank = 6.051, $P = 0.028$)。见图 1。

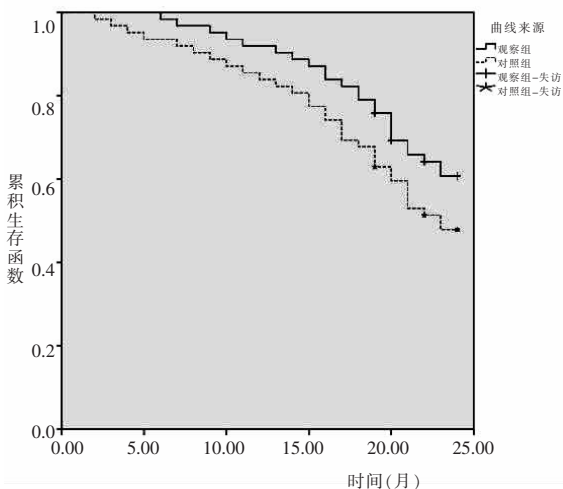


图 1 两组患者 2 年生存曲线比较

3 讨论

近年来,EGFR-TKIs 靶向治疗 EGFR 突变型肺癌得到临床广泛应用。而射频消融术为一种新型微创介入技术,其通过高频电流,使射频针周围组织中的极性大分子、离子发生震荡撞击产生热量,并利用热损伤杀灭肿瘤,在肝癌等癌症治疗中,疗效确切^[8-9],而射频消融术联合 EGFR-TKIs 治疗用于 EGFR 突变型肺癌的效果及其对患者 Th1/Th2 细胞免疫的影响,临床尚缺乏相关报道,故本研究对此展开了深入分析。

本研究结果显示,观察组的治疗有效率和局部控制率均显著高于对照组 ($P < 0.05$),提示射频消融术联合 EGFR-TKIs 治疗可提高疗效。EGFR 信号通路对肿瘤增殖、血管生成有促进作用,EGFR-TKIs 则通过特异性抑制酪氨酸残基磷酸化,进而阻断 EGFR 信号传导通路,通过分子靶向路径起到抗肿瘤作用^[10]。射频消融术为物理手段,通过射频针传递热量直接损伤杀灭肿瘤^[11]。而分子靶向与物理靶向相结合,提高肿瘤局部控制率,提升疗效。此外,本研究还发现,观察组的并发症发生率与对照组无明显差异 ($P > 0.05$),该结果与杨文静等^[12]研究结果相似,提示射频消融术联合 EGFR-TKIs 治疗不会增加并发症发生风险,具有较好的安全性。

免疫微环境对肿瘤发生发展具有重要影响,细胞免疫是对抗肿瘤的主要免疫方式^[13-14]。Th1/Th2 免疫失衡是肺癌发生的主要机制之一,Th1 细胞主要分泌 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2 可介导细胞免疫,抑制肿瘤。而 Th2 细胞主要分泌 IL-5、IL-4、IL-10 等,介导体液免疫,与抑制自身免疫疾病有关^[15-16]。有研究^[17]表明,EGFR + 外泌体诱导生成肿瘤特异性细胞,下调 Th1 细胞表达,影响抗肿瘤疗效。本研究结果显示,两组患者治疗后 Th1 型细胞因子 TNF-

α 、IFN- γ 、IL-2 水平及 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10、IL-5 水平与治疗前比较,差异有统计学差异 ($P < 0.05$),且观察组改善幅度更高 ($P < 0.05$),提示射频消融术联合 EGFR-TKIs 治疗可有效调节 Th1、Th2 细胞免疫,抑制肿瘤,这可能是因为 EGFR-TKIs 可靶向针对突变的受体,抑制 EGFR 突变表达,通过系统性抑制 EGFR 信号通路,可改变靶向肿瘤免疫微环境,抑制肿瘤增殖。而射频消融术利用热产生的生物学效应直接导致病灶组织中的肿瘤细胞发生不可逆损伤或凝固性坏死,使肿瘤导致的免疫抑制缓解,利于机体免疫功能恢复,且射频产生的热量可引起局部炎症反应,炎症细胞浸润,促使细胞介导的免疫反应增强。此外,本研究还显示,观察组 2 年总生存率明显高于对照组 ($P < 0.05$),与刘宝东等^[18-19]的研究结果相似,提示射频消融术联合 EGFR-TKIs 治疗可显著提高 EGFR 突变型肺癌患者生存率。

综上,射频消融术联合 EGFR-TKIs 可有效调节 EGFR 突变型肺癌患者免疫功能,提高破坏肿瘤细胞效果,延长患者生命,且具有疗效确切、微创、安全等优点,值得临床推广。

参考文献

[1] 钟安媛,余由,施敏骅.非小细胞肺癌程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 信号通路与表皮生长因子受体相关性的研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(3):215-217.
[2] 林小峰,陈龙.晚期非小细胞肺癌化疗现状及进展[J].广西医科大学学报,2019,36(5):850-855.
[3] Yang B, Li Y. A comparative study of laparoscopic microwave ablation with laparoscopic radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis[J]. J BUON, 2017, 22(3):667-672.
[4] Lanuti M, Sharma A, Willers H, et al. Radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer: management of locoregional recurrence[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 3(3):921-928.
[5] 张志浩,周娟,张为民.上皮-间质转化对 EGFR 突变型非小细胞肺癌细胞株 PC-9 放射敏感性的影响[J].实用医学杂志,2017,33(10):1576-1580.
[6] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组.中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专

家共识(2016 版)[J].中华病理学杂志,2016,45(4):217-220.
[7] 应希慧,纪建松,涂建飞,等.表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合放射性粒子植入治疗肺癌的疗效分析[J].介入放射学杂志,2015,24(3):48-52.
[8] Song GQ, Chen F, Zang F, et al. Small cell lung cancer treated by radiofrequency ablation: A case report [J]. Medicine, 2017, 96(46):e8674.
[9] Wei Z, Ye X, Yang X, et al. Microwave ablation combined with EGFR-TKIs versus only EGFR-TKIs in advanced NSCLC patients with EGFR-sensitive mutations [J]. Oncotarget, 2017, 8(34):56714-56725.
[10] Takeuchi A, Oguri T, Sone K, et al. Predictive and prognostic value of CYFRA 21-1 for advanced non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKIs[J]. Anticancer Research, 2017, 37(10):5771-5776.
[11] 王之霞,王红梅,赵阳,等.晚期非小细胞肺癌一代 EGFR-TKIs 耐药后基因突变分析[J].徐州医学院学报,2017,37(12):783-789.
[12] 杨文静,高亦博,邱田,等.表皮生长因子受体罕见突变非小细胞肺癌术后复发患者的临床病理特征及其与酪氨酸激酶抑制剂疗效的关系[J].中华肿瘤杂志,2017,39(10):732-736.
[13] Fan Y, Xu Y, Gong L, et al. Effects of icotinib with and without radiation therapy on patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer and brain metastases[J]. Sci Rep, 2017, 23(7):45193.
[14] Botsa EI, Thanou IL, Papatheodoropoulou AT, et al. Thermal ablation in the management of adrenal metastasis originating from non-small cell lung cancer: a 5-year single-center experience[J]. Chin Med J, 2017, 130(17):2027-2032.
[15] Rossi A, Muscarella LA, Di Micco C, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of osimertinib for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(12):1281-1288.
[16] Hu W, Liu Y, Chen J. Concurrent gene alterations with EGFR mutation and treatment efficacy of EGFR-TKIs in Chinese patients with non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(15):25046-25054.
[17] 陈羽中,沈波. EGFR 敏感突变晚期非小细胞肺癌的靶向治疗进展[J].临床肿瘤学杂志,2019,24(5):454-462.
[18] 刘宝东,胡牧,刘磊,等.射频消融联合表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌的临床价值[J].介入放射学杂志,2018,27(11):1036-1039.
[19] 刘福蓉,廖大忠,李静,等.DC-CIK 联合 GP 方案化疗对晚期 NSCLC 患者的疗效观察[J].川北医学院学报,2018,2(3):385-387.

(收稿日期:2020-05-23)

学术编辑:王强)