

姑息化疗治疗老年肺癌患者的疗效及其对患者生存质量的影响

陈延春, 陈开训, 孙鹏摇, 孙雪竹

(解放军联勤保障部队第901医院肿瘤一科, 安徽 合肥 230031)

【摘要】目的: 分析姑息化疗对老年肺癌患者的临床疗效、生存质量、免疫功能指标和炎症因子的影响。**方法:** 85例老年肺癌根据治疗方式不同分成实验组($n=42$)与对照组($n=43$);对照组采用对症治疗,实验组采取姑息化疗;对比两组的临床疗效、生存质量、治疗前后免疫功能指标和炎症因子水平。**结果:** 实验组总控制率高于对照组(88.10% vs. 67.44%, $P<0.05$)。实验组的整体生活质量评分、情绪和认知功能评分均高于对照组($P<0.05$);实验组疲乏、疼痛、恶心呕吐,及失眠、呼吸困难、腹泻、便秘、食欲丧失等症状的评分均低于对照组,症状的改善效果更佳($P<0.05$)。治疗后,实验组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组($P<0.05$),而 $CD8^+$ 水平低于对照组($P<0.05$);治疗后,实验组的白细胞(WBC)、C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平均低于对照组($P<0.05$)。实验组和对照组均有伴有白细胞减少、脱发和肝功能下降等不良反应($P>0.05$),但两组均未出现3级及以上的严重不良事件或治疗相关性死亡。**结论:** 老年肺癌患者接受姑息化疗可改善预后,提升生存质量和免疫功能,有效维持炎症因子水平的正常水平。

【关键词】 肺癌;老年;姑息化疗;临床疗效;生存质量;免疫功能;炎症因子

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effect of palliative chemotherapy on elderly patients with lung cancer and its effect on patients' quality of life

CHEN Yan-chun, CHEN Kai-xun, SUN Peng-yao, SUN Xue-zhu

(Department of Oncology I, the 901 Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Hefei 230031, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the effects of palliative chemotherapy on the efficacy, quality of life, immune function indexes and inflammatory factors in elderly patients with lung cancer. **Methods:** 85 elderly patients with lung cancer were divided into experimental group ($n=42$) and control group ($n=43$) according to the treatment methods. The control group was treated with symptomatic treatment, and the experimental group was treated with palliative chemotherapy. The clinical efficacy, quality of life, immune function indexes and inflammatory cytokine levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total control rate of the experimental group was 88.10%, which was significantly higher than 67.44% of the control group ($P<0.05$). The overall quality of life and the scores of emotional and cognitive function of the experimental group were higher than those of the control group ($P<0.05$). In terms of symptoms, the scores of fatigue, pain, nausea and vomiting, insomnia, dyspnea, diarrhea, constipation and loss of appetite in the experimental group were lower than those in the control group, and the improvement effect of symptoms in the experimental group was better ($P<0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in experimental group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), and the level of $CD8^+$ was significantly lower than that in control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of WBC, CRP and PCT in experimental group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). Patients in the experimental group and the control group had certain reactions of leukocyte anemia reduction, alopecia and liver function decline ($P>0.05$), there were no serious adverse events or treatment-related deaths of grade 3 or above in both groups. **Conclusion:** Palliative chemotherapy in elderly patients with lung cancer can promote the improvement of clinical symptoms, improve the quality of life and immune function, and effectively maintain the normal level of inflammatory factors.

【Key words】 Lung cancer; Old age; Palliative chemotherapy; Clinical effect; Quality of life; Immune function; Inflammatory cytokines

肺癌属于目前全球范围内最为常见的恶性肿瘤疾病,占癌症患者总数的15%左右,且具有较高的死亡率^[1-2]。在60岁以上老年人群中,肺癌发病率极高,尤其是70~74岁,属于发病高峰期。目前,肺癌患者当中有四成以上为70岁以上,一成左右为80岁以上^[3]。绝大多数肺癌患者在就诊时已经处于中晚期,常无法实施较有效的手术治疗,归因于其肿瘤转移情况较严重,需要联合采用化疗等多种治疗方法^[4]。另外,老年肺癌患者多伴发各种慢性疾病,患者及家属往往会对化疗产生的不良影响较为担忧。本研究观察不同治疗模式对老年肺癌患者的临床疗效,明确姑息化疗对老年肺癌患者的治疗效果、生存质量、免疫功能指标和炎症因子等的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2020年12月解放军联勤保障部队第901医院收治的85例老年肺癌患者为研究对象,并根据不同的治疗方式分成实验组($n=42$)与对照组($n=43$)。实验组中,男性28例,女性14例;年龄62岁~92岁,平均 (70.74 ± 4.35) 岁;鳞癌18例,腺癌24例;转移情况:14例恶性胸腔积液,10例肝转移,7例骨转移,6例肺内转移,其他5例。对照组中,男性27例,女性16例;年龄63岁~91岁,平均 (70.05 ± 4.41) 岁;鳞癌20例,腺癌23例;转移情况:15例恶性胸腔积液,9例肝转移,7例骨转移,5例肺内转移,其他7例。实验组和对照组的性别、年龄、肺癌病理类型、转移情况等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)患者及家属对研究知情,并签订医院伦理委员会批准的知情同意书;(2)参照《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》中的诊断标准^[5],明确患者的肺癌患病情况,临床症状符合非小细胞肺癌,且经影像学检查与病理检查确诊;(3)无化疗禁忌症;(4)研究期间未同时进行放疗和靶向治疗等其他治疗。排除标准:(1)肝肾功能或心脏功能不全;(2)罹患精神疾病或存在语言障碍;(3)依从性较差或中途退出研究的患者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用对症治疗方法,依据患者及家属意愿不实施化疗,仅采取雾化、化痰、补抗炎及营养支持质量方法。

1.2.2 实验组 采取姑息化疗方案,以患者病例检查分析结果和不良反应等为基础,制定化疗方案,主要是使用 $25 \sim 30 \text{ mg/m}^2$ 顺铂联合 60 mg/m^2 多西紫杉醇,或 75 mg/m^2 顺铂联合 120 mg/m^2 依托泊苷治

疗,每个周期化疗4次,28 d为1个周期,共治疗3个周期。治疗过程中观察病情变化及相关指标,有严重咯血等症状的患者,停止治疗,实施对症治疗,情况稳定后再决定是否继续化疗。

1.3 观察指标和判定标准

(1)肺癌疗效评估依据联合国世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤评价标准^[6],病灶完全消失为完全缓解(complete response, CR),病灶缩小达到50%为部分缓解(partial response, PR),病灶缩小不足50%或是扩大不足25%为稳定(stable disease, SD),病灶扩大25%及以上为进展(progressive disease, PD),肺癌控制率 $= (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。(2)在患者化疗3个周期后1周评估其生存质量,使用欧洲癌症研究与治疗组织制定的生存质量核心量表(QLQ-C30)^[7]进行评估,包括1个整体生活质量量表、3个症状量表、5个功能量表和6个单项症状量表;整体量表和功能量表分数越高,表示功能越好;症状量表分数越高,表示症状越严重,生活质量越差。(3)在治疗前与治疗3个周期后,分别采集两组患者的外周血样本,并使用流式细胞仪(贝克曼 CytoFLEX)检测 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平。清晨空腹取静脉血4 mL、5 mL各1份,血液样本经2 000 rpm离心10 min,取上清液,进行血清标号,于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存。其中,4 mL静脉血样本采用流式细胞仪测定抑制/细胞毒性T淋巴细胞(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+) [人CD3分子(CD3)ELISA检测试剂盒,泉州市九邦生物科技有限公司]、以及辅助/诱导T淋巴细胞(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^-)等的百分比,计算辅助/抑制T淋巴细胞($\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$)比值。另外,5 mL的静脉血样本先以3 500 rpm转速将血液样本离心20 min,再使用全自动血细胞检测仪(贝克曼 Cyt-oFLEX)检测白细胞(white blood cell, WBC)的水平,再分别使用C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)ELISA试剂盒(上海凯创生物技术有限公司,沪食药监械(准)字2012第2401021号)和降钙素原(procalcitonin, PCT)检测试剂盒(基蛋生物科技股份有限公司,苏械注准20162401534)检测CRP和PCT的表达水平。(4)参照CTCAE第四版中的恶性肿瘤不良反应^[8],记录两组患者治疗期间发生不良反应的情况,并根据严重程度将其分为不同等级。其中,1级为轻度不良反应,即无症状或有轻微症状,仅为临床或是诊断所见,不需要治疗;2级为中度不良反应,需要进行较小的、局部或非侵入治疗;3级为严重不良反应,反应严重但不会危及生命安全,而住院时间延长,日常生活受限;4级为危及生命的不

不良反应,需要接受紧急治疗。

1.4 统计学分析

用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用双样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

实验组的肺癌总控制率为 88.10%,高于对照组的 67.44% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效对比 $[n(\%)]$

组别	CR	PR	SD	PD	总控制率
实验组 ($n=42$)	2(4.77)	15(35.71)	20(47.62)	5(11.90)	37(88.10)
对照组 ($n=43$)	0(0.00)	7(16.28)	22(51.16)	14(32.56)	29(67.44)
χ^2 值	2.097	4.184	0.107	5.222	5.222
P 值	0.148	0.041	0.744	0.022	0.022

2.2 两组治疗后的生存质量对比

实验组的整体生活质量评分高出对照组 ($P < 0.05$),生活质量优于对照组;功能方面:实验组情绪和认知功能评分高出对照组 ($P < 0.05$),躯体、角色和社会功能评分略高于对照组,但无统计学意义 ($P > 0.05$);症状方面:实验组的疲乏、疼痛、恶心呕吐,及失眠、呼吸困难、腹泻、便秘、食欲丧失等症状的评分均低于对照组,症状改善效果更佳 ($P < 0.05$);两组的经济困难评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗后的 QLQ-C30 评分对比 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$

QLQ-C30 评分	组别		t 值	P 值
	实验组 ($n=42$)	对照组 ($n=43$)		
整体生活质量评分	56.69 ± 10.33	52.06 ± 10.15	2.084	0.040
症状量表评分				
疲乏	42.68 ± 8.87	46.42 ± 6.24	2.243	0.028
疼痛	25.12 ± 8.45	30.94 ± 8.33	3.198	0.002
恶心呕吐	8.34 ± 5.94	12.32 ± 7.46	2.717	0.008
功能量表评分				
躯体功能	64.83 ± 11.19	60.57 ± 12.35	1.819	0.073
情绪功能	71.14 ± 11.45	65.58 ± 12.23	2.163	0.034
角色功能	63.42 ± 10.31	58.94 ± 11.35	1.903	0.060
社会功能	68.23 ± 11.15	66.08 ± 12.31	0.843	0.402
认知功能	83.64 ± 12.05	77.48 ± 10.34	2.531	0.013
单项症状量表评分				
失眠	21.12 ± 4.85	29.08 ± 5.67	6.948	<0.001
呼吸困难	34.26 ± 14.89	40.94 ± 11.64	2.307	0.024
腹泻	4.68 ± 2.06	7.54 ± 2.62	5.586	<0.001
便秘	25.08 ± 6.75	30.79 ± 7.34	3.731	<0.001
食欲丧失	26.94 ± 11.62	34.85 ± 10.74	3.260	0.002
经济困难	18.12 ± 4.89	19.48 ± 4.66	1.313	0.193

2.3 治疗后两组的免疫功能指标和炎症因子水平对比

治疗前,两组的免疫功能指标和炎症因子水平

均无明显差异 ($P > 0.05$);治疗后,实验组的 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ 水平高于对照组 ($P < 0.05$), $CD8^+$ 水平低于对照组 ($P < 0.05$), $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组 ($P < 0.05$),实验组的免疫功能指标优于对照组;治疗后,实验组的 WBC、CRP 和 PCT 水平均低于对照组 ($P < 0.05$),实验组炎症因子水平显著下降。见表 3 及表 4。

表 3 治疗后两组的免疫功能指标水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

时间	组别		t 值	P 值
	实验组 ($n=42$)	对照组 ($n=43$)		
治疗前				
$CD3^+(\%)$	46.34 ± 4.92	46.28 ± 4.79	0.057	0.955
$CD4^+(\%)$	31.21 ± 3.48	31.22 ± 3.71	0.013	0.990
$CD8^+(\%)$	34.79 ± 3.68	34.67 ± 3.64	0.151	0.880
$CD4^+/CD8^+$	0.82 ± 0.08	0.81 ± 0.09	0.541	0.590
治疗后				
$CD3^+(\%)$	52.95 ± 6.14	46.15 ± 4.89	5.655	<0.001
$CD4^+(\%)$	35.74 ± 3.78	30.32 ± 3.47	6.889	<0.001
$CD8^+(\%)$	28.12 ± 3.14	35.19 ± 3.82	9.309	<0.001
$CD4^+/CD8^+$	2.03 ± 0.22	0.79 ± 0.09	34.154	<0.001

表 4 治疗后两组的炎症因子水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

时间	组别		t 值	P 值
	实验组 ($n=42$)	对照组 ($n=43$)		
治疗前				
WBC ($\times 10^9/L$)	14.68 ± 2.75	14.52 ± 2.64	0.274	0.785
CRP (mg/L)	54.31 ± 6.15	54.48 ± 6.07	0.123	0.903
PCT (ng/L)	15.24 ± 6.71	15.32 ± 6.59	0.055	0.956
治疗后				
WBC ($\times 10^9/L$)	7.85 ± 1.14	9.84 ± 1.63	6.508	<0.001
CRP (mg/L)	13.36 ± 1.79	16.84 ± 1.93	8.614	<0.001
PCT (ng/L)	1.32 ± 0.41	5.43 ± 1.32	19.288	<0.001

2.4 不良反应发生情况对比

实验组和对照组患者均发现白细胞减少、贫血、脱发和肝功能下降 ($P > 0.05$),入组患者发生的不良反应大部分可耐受,无 3 级以上严重不良反应,未出现治疗相关性死亡病例。见表 5。

表 5 两组的不良反应发生情况对比 $[n(\%)]$

组别	白细胞减少	贫血	脱发	肝功能下降
实验组 ($n=42$)	18(42.86)	12(28.57)	16(38.10)	10(23.81)
对照组 ($n=43$)	12(27.91)	9(20.93)	11(25.58)	6(13.95)
χ^2 值	2.079	0.667	1.535	1.351
P 值	0.149	0.414	0.215	0.245

3 讨论

近些年来,鉴于癌症病发率日益增高,癌症患者的生存质量颇受重视。其中,老年肺癌患者进行化疗可在一定程度上缓解病情,延长生存期,改善生存质量。

本研究表明,接受姑息化疗的老年肺癌患者,疾病控制率可有效提升,疲乏、疼痛、恶心呕吐,以及失眠、呼吸困难、腹泻、便秘、食欲丧失等不良症状缓

解,情绪功能和认知功能有所改善,免疫功能和炎症因子水平也明显优于常规治疗的患者。尽管姑息化疗患者的不良反应发生率略高,但并未产生3级及以上严重不良反应和治疗相关性死亡,安全性仍在合理范围内。既往研究^[9-11]发现,肺癌患者的细胞免疫功能明显改善,而炎症因子水平改善不显著。这与本研究既有一致性又有一定的差异。肿瘤患者临床治疗中,淋巴细胞亚群指标水平能够反映出治疗的敏感性,有助于评估治疗效果和预后。其中,CD8⁺淋巴细胞可抑制免疫应答的活化,使特异性抗肿瘤效应下降。

癌症患者在疾病等多种因素的影响下,生活质量会显著下降,尤其是对于身体机能较差的老年患者而言,对放化疗的耐受性较差,身心严重受创。刘冉冉等^[11]研究发现,实施姑息治疗的患者,其生活质量处于较低水平,而影响患者生活质量的因素中,ECOG评分属于独立风险因素。早期或晚期肺癌患者实施早期姑息治疗可改善生活质量,延长生存期,降低便秘、抑郁等不良反应的发生率,是肺癌综合治疗的重要内容之一^[12-14]。对于老年肺癌患者而言,生存期与生存质量是治疗的关键目标,但由于身体机能和营养状态较差,不少患者接受化疗的意愿较低^[15-16]。因此,医护人员对患者进行科学的健康教育和心理疏导有一定的必要性^[17-18]。对于肿瘤医学及姑息医学人员来说,需较准确地掌握相关临床知识,以有效评估患者生存期和生存质量的能力,再在此基础上为患者设计合适的治疗方案^[19-20]。

综上所述,姑息化疗治疗可在一定程度上改善老年肺癌患者的临床预后,恢复部分身体机能,降低临床症状的严重程度,但无法避免白细胞减贫血、脱发和肝功能下降等不良反应的发生。

参考文献

[1] 张振中,吕俊杰. 脂质体紫杉醇联合奈达铂治疗对 NSCLC 血清 miR-4731-3p 与 miR-21 的影响及意义[J]. 中南医学科学杂志,2019,47(6):589-592.

[2] Parikh RH, Fleming CW, Reddy CA, et al. Single-institute outcomes of palliative chemotherapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020,38(15):e18513.

[3] Kim JJ, Oh SY, Park K, et al. Association of ascitic neutrophil to lymphocyte ratio with prognosis in patients with advanced gastric cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020,38(4):443.

[4] Wang Y, Ellis PM, Pond GR, et al. Cost disparities with age in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Ontario, Canada[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019,37(15-suppl):6629.

[5] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018,40(12):935-964.

[6] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*, 1981,47(1):207-214.

[7] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. *JNCI: Journal of National Cancer Institute*, 1993,85(5):365-376.

[8] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments; the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 [J]. *Journal of the American Academy Dermatology*, 2012,67(5):1025-1039.

[9] 席宝宇,张红娟,张妮,等. 姑息化疗对晚期肺癌患者细胞免疫功能及相关炎症因子水平的影响及护理对策[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020,27(2):243-246.

[10] 曹丽娜,王克穷. 益气解毒方联合姑息性化疗对晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期及不良反应的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020,15(4):80-83.

[11] 刘冉冉,邹振亚,王仁秀,等. 行姑息治疗的肺癌患者生活质量及其影响因素的调查研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019,27(2):61-64.

[12] 沈才路,白静慧. 早期姑息治疗在肺癌治疗中的积极作用[J]. *现代肿瘤医学*, 2019,27(4):699-703.

[13] 李永中. 姑息治疗对肺癌晚期患者生存时间及便秘发生率的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018(A2):66-67.

[14] Lee BJ, Kim KI, Choi CW, et al. Long-term progression-free survival in a patient with advanced non-small-cell lung cancer treated with low-dose gefitinib and traditional herbal medicine: A case report[J]. *Medicine*, 2021,100(5):e24292.

[15] Austin LMD, Christopher GSMD, Erik KFMD, et al. Association of Early Palliative Care With Chemotherapy Intensity in Patients With Advanced Stage Lung Cancer: A National Cohort Study [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019,14(2):176-183.

[16] Patil VM, Noronha V, Joshi A, et al. Phase I/II Study of Palliative Triple Metronomic Chemotherapy in Platinum-Refractory/Early-Failure Oral Cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019,37(32):3032-3041.

[17] Afrsnie VA, Adavidoaiei AM, Zamisnicu IH, et al. A very rare presentation of lung cancer: Metastases to the distal phalanx of index - case report [J]. *Medicine*, 2019,98(49):e17892.

[18] Hill T, Shamash J, Tarver K, et al. Palliative chemotherapy in WHO performance status 3-4 patients with extensive stage disease small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2020,139:S67-S69.

[19] Hermans B, Derks JL, Thunnissen E, et al. DLL3 expression in large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and association with molecular subtypes and neuroendocrine profile [J]. *Lung Cancer*, 2019,138:102-108.

[20] Brao I, Arellano M, Fernandez P. CN122 Role of the advanced practice nurse (APN) in a functional unit for lung cancer at the Catalan Institute of Oncology [J]. *Annals of Oncology*, 2019,30(5):v850.

(收稿日期:2021-01-28

修回日期:2021-03-01)