

不同剂量放疗联合免疫治疗局部晚期无驱动基因非小细胞肺癌近期临床疗效观察

王宝军 周红 李秀娟 李存瑞 周爱萍 (通讯作者)

白银市中心医院肿瘤科, 甘肃白银, 730913;

摘要: 目的: 研究驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者行不同剂量放疗+免疫治疗的效果。方法: 数据取自我院 2021 年 4 月-2023 年 6 月收治的 64 例无驱动基因 NSCLC 患者, 均行放疗联合免疫治疗, 根据“不同剂量放疗”分科研组(低剂量放疗)、基础组(高剂量放疗)各 32 例, 两组疗效比较。结果: 治疗前分析生活质量、免疫功能及肿瘤标志物无差异, $P>0.05$; 治疗后较基础组, 科研组 GQOLI-74 评分更高; $CD3+$ 、 $CD4+$ 、 $CD4+/CD8+$ 值更高, $CD8+$ 值更低; CEA、CA125 及 CA199 指标更低; 科研组腺癌的有效率(93.75%)高于基础组(75.00%); 科研组鳞癌的有效率(96.88%)高于基础组(81.25%), $P<0.05$ 。结论: 低剂量放疗联合免疫治疗 NSCLC 患者可改善生活质量、提高免疫功能, 降低肿瘤标志物、增强疗效, 尤其鳞癌疗效更佳, 值得推崇。

关键词: 放疗; 免疫治疗; 非小细胞肺癌; 肿瘤标志物; 免疫功能; 临床疗效

DOI: 10.69979/3029-2808.25.12.027

临床常见肿瘤科疾病为肺癌, 据统计^[1], 其在肺癌人群中的患病率为 85%, 其中约有 53% 的人群在确诊时已到晚期, 在恶性肿瘤中的死亡率位居我国首位, 涉及两种疾病类型, 即为非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌, 其中前者最常见。目前分析 NSCLC 的病因未明确^[2], 其中遗传、职业致癌因子、空气污染、电离辐射为常见因素, 具有患病率高、病程长及预后差等特点, 患病早期较隐匿, 随着疾病进展, 患者呈胸痛、咳嗽气促、血痰及消瘦等表现, 病情加重危及生命, 故早期给予对症治疗是关键。研究表明^[3], 放疗及免疫治疗可杀灭肿瘤细胞、减轻症状并控制疾病, 增强机体免疫功能、提高疾病控制率, 促进患者早期回归日常生活, 但不同放疗药物剂量的临床疗效有明显差异, 受到临床高度重视。鉴于此, 本文以我院 2018 年 4 月-2020 年 6 月收治的 64 例 NSCLC 患者为主体, 探究放疗+免疫治疗的临床价值, 报道如下:

1 资料和方法

1.1 基线资料

选择我院 2018 年 4 月-2020 年 6 月收治的 64 例 NSCLC 患者, 科研组(32 例): 男/女=18 例/14 例, 年龄 60-84 岁, 均值 (72.14 ± 2.58) 岁; 病程 1-7 年, 均值 (3.64 ± 1.15) 年; BMI 值 $18-25 \text{ kg/m}^2$, 均值 $(23.34 \pm 0.25) \text{ kg/m}^2$; 病理结果: 腺癌 19 例, 鳞癌 13 例; 无吸烟史 1

2 例, 有吸烟史 20 例; 基础组(32 例): 男/女=17 例/15 例, 年龄 61-85 岁, 均值 (72.29 ± 2.62) 岁; 病程 1-8 年, 均值 (3.74 ± 1.23) 年; BMI 值 $19-26 \text{ kg/m}^2$, 均值 $(23.48 \pm 0.38) \text{ kg/m}^2$; 病理结果: 腺癌 16 例, 鳞癌 16 例; 无吸烟史 14 例, 有吸烟史 18 例。 $P>0.05$ 、可比较。患者知情、签署“知情同意书”, 经伦理委员会审批同意。

【纳入标准】①与《实体瘤疗效评价标准》^[4]相符, 病理学或细胞学确诊; ②既往未行放化疗; ③呈咳嗽气促、消瘦及胸痛表现; ④ ≥ 1 个单径可能病灶, 螺旋 CT 测量 $\geq 10 \text{ mm}$ 最长径; ⑤预计生存时间 >6 个月; ⑥体征稳定、意识清晰; ⑦年龄 60-85 岁; ⑧资料齐全。**【排除标准】**①放化疗禁忌症; ②不稳定性心绞痛、高血压控制不良; ③器质性病变; ④充血性心力衰竭、活动性感染; ⑤传染疾病、代谢疾病; ⑥认知异常; ⑦资料流失。

1.2 方法

入院后给予常规格拉司琼、胃复安止吐, 注意观察尿液碱化、水化, 泮托拉唑护胃。所有对象均行免疫治疗, 给予患者静脉输注替雷珠单抗(BGB-A317) 200mg。厂家: 百济神州(上海)生物科技有限公司自主研发, 间隔 3 周给药 1 次, 持续用药 21d。

科研组(低剂量放疗): 54Gy/27F, 每次 2Gy/F; 放疗前一天输注替雷珠单抗(BGB-A317) 200mg, 静脉滴注,

间隔 3 周给药 1 次，持续用药 10 个月以上。放疗结束后序贯化疗，卡铂 AUC，第一天，静脉滴注 500mg/m² 培美曲塞(厂家：南京先声东元制药有限公司，国药准字 H20090135)，静脉滴注 10-15min，间隔 3 周滴注 1 次。基础组(高剂量放疗)：64Gy/32F，2Gy/F，放疗前一天输注替雷珠单抗(BGB-A317) 200mg，静脉滴注，间隔 3 周给药 1 次，持续用药 10 个月以上。放疗后序贯化疗，卡铂 AUC，第一天，静脉滴注 500mg/m² 培美曲塞，静脉滴注 10-15min，间隔 3 周滴注 1 次。两组首次用药前 1 周，开始服用 400ug 叶酸，1 次/d，持续用药于末次化疗结束后 21d，培美曲塞用药前 3d，单次口服 4.5 mg 地塞米松，2 次/d。

两组持续用药时间均为 21d 为周期，化疗 6 个周期；替雷尼珠单抗 200mg 维持治疗 10 个月以上。

1.3 观察指标

生活质量：以生活质量综合评定问卷^[5] (GQOLI-74) 评价，有心理功能、社会功能、躯体功能及物质生活，满分 100 分，生活质量与分值呈正相关。

免疫功能：采集空腹静脉血 3ml，离心待检，流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 CD3+、CD4+、CD8+，计算 CD 4+/CD8+，谨遵说明记录数值。

肿瘤标志物：抽取空腹静脉血 3ml，离心待检，酶

联免疫吸附法(ELISA)检测经癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)，由深圳晶美有限公司提供试剂盒，谨遵说明记录数值^[6]。

腺癌的临床疗效：完全缓解：病灶消失、持续 4 周以上；部分缓解：目标缩小≥50%，持续 4 周以上；疾病稳定：病灶缩小<50%；疾病进展：病灶增大>25%^[7]，有效率=
$$\frac{(\text{完全缓解} + \text{部分缓解})\text{例数}}{32} \times 100\%$$
。

鳞癌的临床疗效：完全缓解：病灶消失、持续时间>4 周；部分缓解：目标病灶缩小≥50%，持续时间>4 周；疾病稳定：病灶体积缩小<50%；疾病进展：病灶体 积 增 大 >25%^[7]，有效 率
$$= \frac{(\text{完全缓解} + \text{部分缓解})\text{例数}}{32} \times 100\%$$
。

1.4 统计学方法

excel 表整理，SPSS22.0 软件分析，计量资料均数 ±标准差 ($\bar{x} \pm s$)，t 检验。计数资料构成比[n(%)]，x² 检验。检验水准 P=0.05。

2 结果

2.1 生活质量

治疗前分析生活质量无差异，P>0.05；治疗后较基础组，科研组 GQOLI-74 评分更高，P<0.05，见表 1。

表 1 生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 心理功能 | | | | 社会功能 | | | |
|------------|------------|--------------|--------|-------|------------|--------------|--------|-------|
| | 治疗前 | 治疗后 | t | p | 治疗前 | 治疗后 | t | p |
| 科研组 (n=32) | 65.32±2.59 | 85.32±3.47*# | 26.129 | <0.05 | 60.14±2.38 | 88.72±3.38*# | 39.109 | <0.05 |
| 基础组 (n=32) | 65.47±2.69 | 80.12±3.35* | 19.289 | <0.05 | 60.29±2.34 | 82.41±3.26* | 31.182 | <0.05 |
| t | 0.227 | 6.099 | -- | -- | 0.254 | 7.601 | -- | -- |
| p | 0.821 | <0.05 | -- | -- | 0.800 | <0.05 | -- | -- |
| 组别 | 躯体功能 | | | | 物质生活 | | | |
| | 治疗前 | 治疗后 | t | p | 治疗前 | 治疗后 | t | p |
| 科研组 (n=32) | 62.25±2.34 | 90.63±3.51*# | 38.057 | <0.05 | 64.38±2.47 | 92.69±3.14*# | 40.086 | <0.05 |
| 基础组 (n=32) | 62.39±2.47 | 84.19±3.42* | 29.232 | <0.05 | 64.45±2.39 | 86.15±3.27* | 30.307 | <0.05 |
| t | 0.233 | 7.434 | -- | -- | 0.115 | 8.161 | -- | -- |
| p | 0.817 | <0.05 | -- | -- | 0.909 | <0.05 | -- | -- |

注：组内比较，*P<0.05；组间比较，#P<0.05。

2.2 免疫功能

治疗前分析免疫功能无差异，P>0.05；治疗后较基

础组，科研组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+值更高，CD8+值更低，P<0.05，见表 2。

表 2 免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CD3+(%) | | | | CD4+(%) | | | |
|------------|------------|--------------|--------|-------|------------|--------------|--------|-------|
| | 用药前 | 用药后 | t | p | 用药前 | 用药后 | t | p |
| 科研组 (n=32) | 45.28±6.57 | 60.51±4.23*# | 11.026 | <0.05 | 24.47±6.25 | 47.63±3.24*# | 18.610 | <0.05 |
| 基础组 (n=32) | 45.34±6.69 | 56.32±4.25* | 7.837 | <0.05 | 24.32±6.17 | 32.31±3.25* | 6.481 | <0.05 |
| t | 0.036 | 3.953 | -- | -- | 0.097 | 18.884 | -- | -- |
| p | 0.971 | <0.05 | -- | -- | 0.923 | <0.05 | -- | -- |
| 组别 | CD8+(%) | | | | CD4+/CD8+ | | | |
| | 用药前 | 用药后 | t | p | 用药前 | 用药后 | t | p |
| 科研组 (n=32) | 31.61±6.23 | 24.23±2.22*# | 6.312 | <0.05 | 0.75±0.24 | 1.52±0.46*# | 8.395 | <0.05 |
| 基础组 (n=32) | 31.52±6.54 | 28.19±2.18* | 2.733 | <0.05 | 0.72±0.29 | 1.27±0.35* | 6.845 | <0.05 |
| t | 0.056 | 7.200 | -- | -- | 0.451 | 2.447 | -- | -- |
| p | 0.955 | <0.05 | -- | -- | 0.654 | <0.05 | -- | -- |

2.3 肿瘤标志物 基础组，科研组 CEA、CA125 及 CA199 指标更低，P<0.05，见表 3。
治疗前分析肿瘤标志物无差异，P>0.05；治疗后较

表 3 肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CEA(ng/ml) | | CA125(U/ml) | | CA199(U/ml) | |
|-----------|------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 科研组(n=32) | 33.24±2.82 | 13.64±1.18*# | 103.84±5.36 | 47.21±2.79*# | 103.32±5.14 | 41.54±3.24*# |
| 基础组(n=32) | 33.21±2.79 | 18.69±1.42* | 103.79±5.28 | 75.46±2.83* | 103.25±5.09 | 61.52±3.38* |
| t | 0.043 | 15.473 | 0.038 | 40.213 | 0.055 | 24.140 |
| p | 0.966 | P<0.05 | 0.970 | P<0.05 | 0.957 | P<0.05 |

2.4 腺癌的临床疗效 较基础组，科研组有效率更高，P<0.05，见表 4。

表 4 临床疗效比较 [n, %]

| 组别 | 完全缓解 | 部分缓解 | 疾病稳定 | 疾病进展 | 有效率 |
|-----------|-----------|-----------|----------|---------|------------|
| 科研组(n=32) | 19(59.38) | 11(34.38) | 1(3.13) | 1(3.13) | 30(93.75%) |
| 基础组(n=32) | 14(43.75) | 10(31.25) | 5(15.63) | 3(9.38) | 24(75.00%) |
| x2 | -- | -- | -- | -- | 4.267 |
| p | -- | -- | -- | -- | 0.039 |

2.5 鳞癌的临床疗效 较基础组，科研组有效率更高，P<0.01，见表 5。

表 5 临床疗效比较 [n, %]

| 组别 | 完全缓解 | 部分缓解 | 疾病稳定 | 疾病进展 | 有效率 |
|-----------|-----------|-----------|---------|---------|------------|
| 科研组(n=32) | 19(59.38) | 12(37.50) | 1(3.13) | 0(0.00) | 31(96.88%) |
| 基础组(n=32) | 14(43.75) | 12(37.50) | 3(9.38) | 3(9.38) | 26(81.25%) |
| x2 | -- | -- | -- | -- | 4.010 |
| p | -- | -- | -- | -- | 0.045 |

3 讨论

放疗增强宿主抗肿瘤免疫反应的分子机制，和病毒激活免疫反应的机制有共同之处，主要体现在放疗也是通过激活环磷腺鸟苷腺苷合成酶-干扰素基因刺激蛋白（cGAS-STING）信号通路，增加 I 型干扰素（interferon I，IFN- I）的表达和释放，后者可以激活树突状细胞（dendritic cell，DC），促进肿瘤抗原的呈递，进而激活 CD8+T 淋巴细胞。肿瘤组织 DC 激活和募集对于放疗联合免疫检查点抑制剂（ICI）发挥协同抗肿瘤效应至关重要。cGAS-STING 信号通路是 SBRT 和 ICI 诱导远隔效应发生的基础^[8]。

on I，IFN- I）的表达和释放，后者可以激活树突状细胞（dendritic cell，DC），促进肿瘤抗原的呈递，进而激活 CD8+T 淋巴细胞。肿瘤组织 DC 激活和募集对于放疗联合免疫检查点抑制剂（ICI）发挥协同抗肿瘤效应至关重要。cGAS-STING 信号通路是 SBRT 和 ICI 诱导远隔效应发生的基础^[8]。

研究表明,低剂量放疗(单次剂量0.1~1Gy)可重塑TME,促进效应T细胞在TME的募集和活化。低剂量放疗有助于肿瘤抗原的释放,产生原位疫苗效应,继而促进T细胞在TME的浸润和杀伤效应,增强抗肿瘤免疫效应^[9,10]。

大量研究表明,放疗上调肿瘤细胞程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)分子表达,诱导T细胞浸润和炎症介质释放,有利于ICI发挥作用。放疗后使用ICI最有利于发生协同效应。

临床试验大部分将ICI置于放疗之后或同步使用,然后使用ICI维持,但也有将ICI置于放疗之前使用,然后再维持的设计。

培美曲塞为抗叶酸代谢药物,用药后对腺苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶产生抑制,对叶酸正常代谢产生干扰,抑制形成核苷酸、遏制肿瘤细胞增长,且高剂量胸腺肽增强机体抗病能力、对患者造血功能保护,使T淋巴细胞活性增加,释放多种细胞因子释放、维持机体免疫功能,改善预后、减少并发症发生^[11]。

免疫治疗选择替雷珠单抗药物,使机体对癌细胞的免疫应答能力增强,通过将颗粒酶、穿孔素释放,促进相关蛋白合成凋亡,分泌多种细胞因子、对机体免疫系统起到调节,直接杀灭肿瘤细胞、增强化疗敏感性,对细胞生长产生抑制,减缓疾病进展,因此联合治疗起到协同辅助作用,调节机体免疫、提高患者耐受性,控制病情并增强机体免疫力。

本研究示:①科研组GQOLI-74评分高于基础组($P<0.05$),分析:咳嗽咳血表现,影响日常生活,故联合治疗可促进回归日常生活;②科研组CD3+、CD4+、CD4+/CD8+值高于基础组,CD8+值低于基础组($P<0.05$),分析:机体免疫与恶性肿瘤发展有关,故联合治疗可提高免疫功能、改善预后;③科研组CEA、CA125及CA199指标低于基础组($P<0.05$),分析:上述指标可直观反映肿瘤病情,故联合治疗可降低肿瘤标志物、稳定病情;④科研组鳞癌、腺癌的有效率高于基础组($P<0.05$),鳞癌较腺癌的有效率更高,说明本文与刘楚基^[12]文献基本一致,故联合治疗可增强疗效、具有应用价值。

综上所述:NSCLC患者行低剂量放疗联合免疫治疗,可增强机体免疫、降低肿瘤标志物水平,提高患者生活质量,促进回归日常生活。达到近期和预期远期疗效,优势良好。

参考文献

- [1]汪波.吉非替尼靶向治疗联合常规化疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果观察[J].中国冶金工业医学杂志,2022,39(06):638-639.
- [2]朱群安.三维适形放疗局部晚期非小细胞肺癌患者

发生放射性肺损伤的影响因素分析[J].现代诊断与治疗,2022,33(19):2929-2931.

[3]李小龙,陆婉玲,刘秋芳.PET/CT引导的不同剂量分割模式治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].陕西医学杂志,2022,51(10):1270-1273.

[4]丁辉.观察尼妥珠单抗靶向治疗联合常规化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果[J].新疆医学,2022,52(08):904-906+956.

[5]吕云火,张亚明,林远志.康莱特联合立体定向放疗在晚期非小细胞肺癌患者中的应用效果[J].中国当代医药,2022,29(23):84-86.

[6]邵永康,李莉,袁双虎.局部晚期非小细胞肺癌PD-1/PD-L1抑制剂联合放疗研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(10):776-780.

[7]周永慧,陈鸿志,李燕.免疫检查点抑制剂联合放化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2021,26(10):947-954.

[8]HardingSM, BenciJL, IriantoJ, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei[J]. Nature, 2017

[9]BarsoumianHB, RamapriyanR, YounesAI, et al. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma[J]. J Immunother Cancer, 2020

[10]ClarkPA, SriramaneniRN, BatesAM, et al. Low-dose radiation potentiates the propagation of anti-tumor immunity against melanoma tumor in the brain after in situ vaccination at a tumor or outside the brain[J]. Radiat Res, 2021

[11]周珊,温莹浩.三维适形放疗与静态调强放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效和剂量学参数及对免疫功能的影响[J].癌症进展,2020,18(23):2421-2423.

[12]刘楚基,吴秋梅,张云.局部晚期非小细胞肺癌容积弧形调强放疗与固定野动态调强放疗剂量学对比[J].黑龙江医学,2020,44(10):1388-1389.

作者简介:王宝军(1973.04-),男,汉族,甘肃通渭人,本科,白银市中心医院肿瘤科主任,主任医师,白银市肿瘤放射治疗首席专家,主要研究肿瘤放射治疗,肿瘤微创消融及粒子植入等肿瘤综合个体化治疗。通讯作者:周爱萍(1973.10-),女,汉族,甘肃靖远人,本科,副主任检验医师,主要研究肿瘤诊断及实验室检查。