

脾多肽联合同步放化疗治疗局限期小细胞肺癌的临床观察

夏文晋¹, 喻荣彬^{1*}, 姜柏生¹, 刘建良²

¹南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学附属肿瘤医院胸外科, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的: 观察脾多肽联合同步放化疗对局限期小细胞肺癌的疗效及细胞免疫功能的影响。方法: 选择2013年1月—2017年1月南京医科大学附属肿瘤医院住院治疗的局限期小细胞肺癌患者76例为研究对象, 依据治疗方法差异分为对照组38例与观察组38例。对照组仅采用EP方案联合同期放疗治疗, 观察组在同期放化疗基础上联合使用脾多肽注射液治疗。比较两组临床疗效、不良反应及治疗过程中T淋巴细胞亚群百分率的变化。结果: ①观察组患者治疗后Karnofsky评分(Karnofsky performance score, KPS)较治疗前及对照组改善明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组近期有效率(完全缓解+部分缓解)为84.2%, 对照组为89.5%, 两组比较差异无统计学意义。观察组白细胞计数减少发生率为60.5%, 低于对照组的84.2% ($\chi^2 = 5.33, P = 0.04$)。②与治疗前比较, 治疗后观察组患者CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高($P < 0.05$), 而对照组免疫学指标治疗前后无显著变化。③观察组无进展生存时间较对照组长且差异有统计学意义($P = 0.03$), 而两组总生存时间比较差异无统计学意义($P = 0.22$)。结论: 脾多肽联合同步放化疗通过纠正机体免疫功能紊乱, 改善并促进细胞免疫功能恢复, 延长了患者无进展生存时间, 但不能延长患者的总生存时间, 对局限期小细胞肺癌有一定辅助治疗作用。

[关键词] 小细胞肺癌; 细胞免疫; 脾多肽; 同步放化疗

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)03-356-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180315

A clinical observation of spleen polypeptide injection combined with concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer

Xia Wenjin¹, Yu Rongbin^{1*}, Jiang Baisheng¹, Liu Jianliang²

¹School of Public Health, NMU, Nanjing 211166; ²Department of Chest Surgery, the Affiliated Cancer Hospital of NMU, Nanjing 210009, China

[Abstract] **Objective:** To explore clinical and immune function effect of spleen polypeptide injection combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC). **Methods:** From January 2013 to January 2017, 76 LS-SCLC patients were divided randomly into observation and control groups (38 patients in each) from the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University. Control group were given concurrent chemoradiotherapy, and observation group were given the same therapy combined with spleen polypeptide injection. The clinical results, T cell and its subtypes, survival probabilities and adverse reactions were evaluated. **Results:** The improvement rates of Karnofsky performance score (KPS) in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The observation and control groups had a similar response rate (84.2% and 89.5%, respectively). When comparing hematologic toxicity, the observat group had a less incidence rate of leucopenia (60.5% vs. 84.2%, $\chi^2 = 5.33, P = 0.04$). Compared with pre-treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were increased and had significant differences ($P < 0.05$), whereas, the control group had no obviously increasing. The progress-free survival of observation group was significantly improved comparing with that in control group ($P = 0.03$). However, there was no statistic significance in the overall survival between two groups ($P = 0.22$). **Conclusion:** Spleen polypeptide injection can improve the activity of immune function and prolong PFS of the patients during the chemoradiotherapy for LS-SCLC.

[Key words] small cell lung carcinoma; cellular immunity; spleen polypeptide; chemoradiotherapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(03):356-359]

[基金项目] 江苏省“六大人才高峰”D类资助项目(2015-WSW-041)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yrbinnj@126.com

肺癌按照病理学分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC), 其中 SCLC 占 15%~20%。SCLC 是一种恶性程度高的肿瘤, 具有生长速度快、分裂指数高、倍增时间短、易出现远处转移等特点, 因而其临床预后较差。SCLC 通常采用美国退伍军人医院肺癌研究小组制定的分期系统, 分为局限于单侧胸腔且与原发灶覆盖同一放射野的局限性小细胞肺癌 (limited-stage SCLC, LS-SCLC) 和超出局限性范围的广泛期小细胞肺癌 (extensive-stage SCLC, ES-SCLC)。目前报道, LS-SCLC 的 5 年生存率为 15%~25%, ES-SCLC 的 5 年生存率 < 5%^[1]。目前放化疗是 LS-SCLC 的主要治疗手段^[2]。文献表明, 肿瘤、放化疗对患者细胞免疫功能产生严重影响, 主要表现为外周 T 淋巴细胞亚群紊乱, 包括 CD3⁺、CD4⁺ 淋巴细胞百分率, CD4⁺/CD8⁺ 比值, NK 细胞百分率的改变^[3]。本研究观测 LS-SCLC 患者同步放化疗治疗前及治疗过程中细胞免疫功能改变, 以及使用脾多肽对此类患者细胞免疫功能的改善情况。

1 对象和方法

1.1 对象

76 例 SCLC 患者均为初治病例, 其中男 60 例, 女 16 例, 年龄 34~72 岁, 平均 (56.3±4.5) 岁。治疗前所有病例均由病理学或细胞学证实为 SCLC, Karnofsky 评分 (Karnofsky performance score, KPS) > 70 分。分期前常规辅助检查, 包括胸部、颅脑 CT 或 MRI、腹部 B 超、血常规、肝肾功能、心电图、ECT 检查, 按美国退伍军人医院肺癌研究小组分期为 LS-SCLC, 无严重内科疾病, 无放、化疗禁忌证。采用随机数表法将 76 例患者分为脾多肽联合同步放化疗观察组 38 例和单纯同步放化疗对照组 38 例。两组病例在临床一般资料上具有可比性 ($P > 0.05$)。本研究所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

EP 方案化疗: 顺铂 (DDP) 75 mg/m², 第 1~3 天; 依托泊甙 (VP16) 100 mg/m², 第 1~5 天静脉滴注; 并给予水化及止吐等对症处理, 3 周为 1 个周期, 共化疗 4~6 个周期。放疗: 对胸部原发病灶、纵隔及锁骨上淋巴结采用三维适形放疗, 为 3 个照射野, 采用每日 2 次的放疗方案 (45.0 Gy/1.5 Gy, 30 次)。本研究均采用同期放化疗方法进行治疗, 患者在放疗第 1 天开始行 EP 方案化疗^[4]。观察组在放化疗基础上予以脾多肽注射液 (吉林丰生制药有限公司, 国药准

字 H22026497) 治疗, 6 mL+5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注, 1 次/d, 连用 14 d, 治疗期间避免采用与本次研究无关的药物及措施。

1.2.2 观察指标与疗效判定

观察指标: ① 两组患者治疗后生活质量; ② 外周血 T 细胞亚群: 首先于治疗前后采集患者空腹肘静脉血 3~5 mL, 离心机 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层清液, 低温条件下统一保存, 采用流式细胞仪检测各组外周 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺, 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 试剂盒为美国 BD 公司提供, 完全按照试剂盒流程进行。

疗效判定: 治疗前后采用 CT 检查观察肿瘤局部控制情况。按照实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 疗效分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。近期有效率 (%) (response rate, RR) = (CR+PR)/总病例数×100%。

不良反应分析: 化疗不良反应按 WHO 统一标准评定, 放疗不良反应按美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 标准评价。

1.2.3 随访及生存

所有患者进行门诊定期随访或电话随访, 末次随访时间为 2017 年 9 月 1 日。总生存 (overall survival, OS) 时间定义为患者自确诊至死亡或末次随访的时间。无进展生存 (progression-free survival, PFS) 时间定义为患者入组治疗开始至明确为 PD 或因任何原因死亡的时间间隔。治疗结束后 1~3 个月随访 1 次, 观察不良反应, 治疗全部结束后每 3 个月随访 1 次。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分率表示, 两组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并行 Log-rank 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生活质量和近期疗效评价

治疗前后分别对患者的功能状态进行问卷调查, 结果显示观察组 KPS 评分较治疗前提高, 且较对照组改善明显, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05, 表 1)。采用 RECIST 标准进行近期疗效评价, 结果显示观察组的客观有效率为 84.2%, 对照组为

89.5%, 两组有效率差异无统计学意义(表1)。

2.2 免疫学指标检测变化

治疗前两组免疫指标无明显差异, 观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平升高($P < 0.05$), 对照组无明显升高; 治疗后观察组与对照组比较, 观察组 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平均明显升高(P 均 < 0.05 , 表2)。治疗后血清免疫功能指标改变情况比较发现, 观察组血 CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺改善明

显, 与对照组比较差异有统计学意义(表3)。

2.3 常见不良反应发生率和生存率

观察组白细胞减少发生率较对照组明显减少($P < 0.05$, 表4), 不良反应发生率两组间无明显差异。随访时间截至2017年9月, 76例患者中4例失访, 失访率为5.3%。平均随访时间为18.3个月。对照组PFS中位时间为20.4个月(95%CI: 16.7~24.1个月), 观察组PFS中位时间为27.1个月(95%CI: 23.1~

表1 观察组与对照组之间KPS评分及近期疗效比较

Table 1 Comparison of KPS score and response rate between observation group and control group

分组	KPS评分(分)		近期疗效				
	治疗前	治疗后	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	近期有效率[n(%)]
观察组(n=38)	82.6 ± 4.8	86.5 ± 5.5*	5	27	2	5	32(84.2)
对照组(n=38)	83.5 ± 5.8	80.7 ± 7.8	5	29	0	4	34(89.5)
t/χ ² 值	0.74	3.75					0.46
P值	0.46	0.01					0.74

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表2 治疗前后观察组与对照组T淋巴细胞亚群百分率的比较

Table 2 Comparison of T cell and its subtypes before and after treatment between observation group and control group ($\bar{x} \pm s$)

分组	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	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=38)	59.2 ± 9.3	63.1 ± 5.7*	23.3 ± 4.2	25.6 ± 3.1*	20.8 ± 6.4	22.7 ± 5.8	1.4 ± 0.3	1.8 ± 0.5*
对照组(n=38)	57.1 ± 8.5	60.1 ± 7.3	24.2 ± 5.5	24.1 ± 3.3	21.0 ± 4.8	21.1 ± 7.3	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.3
t值	1.03	1.99	0.80	2.04	0.15	1.06	0.92	2.11
P值	0.31	0.04	0.43	0.04	0.88	0.29	0.36	0.04

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表3 治疗后观察组与对照组T淋巴细胞亚群百分率改变的比较

Table 3 Comparison of changes of T cell and its subtypes after treatment between observation group and control group ($\bar{x} \pm s$)

分组	ΔCD3 ⁺ (%)	ΔCD4 ⁺ (%)	ΔCD8 ⁺ (%)	ΔCD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组(n=38)	5.1 ± 3.3	2.4 ± 2.1	3.1 ± 2.5	0.4 ± 0.4
对照组(n=38)	3.2 ± 4.5	1.2 ± 2.2	2.3 ± 3.2	0.2 ± 0.2
t值	2.09	2.43	1.21	2.76
P值	0.03	0.02	0.23	0.01

表4 观察组与对照组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between observation group and control group

分组	白细胞减少	血小板减少	肝功能损害	腹泻	放射性肺炎	放射性食管炎
观察组(n=38)	23(60.5)	12(31.6)	8(21.1)	21(55.3)	9(23.7)	10(26.3)
对照组(n=38)	32(84.2)	18(47.4)	10(26.3)	17(44.7)	16(42.1)	7(18.4)
χ ² 值	5.33	1.98	0.29	0.84	2.92	0.68
P值	0.04	0.24	0.79	0.49	0.14	0.58

31.1个月),观察组PFS时间长于对照组($P=0.03$,图1)。对照组OS中位时间为25.2个月(95%CI:22.1~28.4个月),观察组OS中位时间为27.3个月(95%CI:23.9~28.7个月),两组OS比较差异无统计学意义($P=0.22$)。

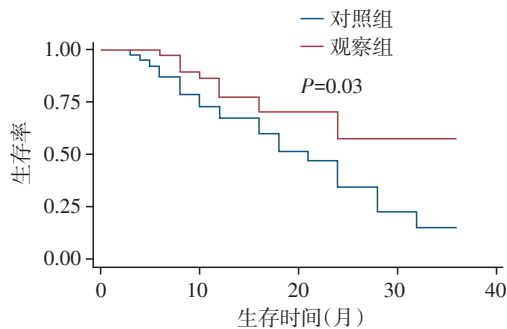


图1 两组PFS比较

Figure 1 Comparison of PFS between two groups

3 讨论

SCLC的生物学特性和临床特点表现为易早期广泛转移,单一治疗效果差,所以临床上常以化疗和放疗综合治疗为主。单纯化疗虽然可以有效缩小肿瘤,改善患者临床症状,延长生存,但肿瘤细胞分化过程中出现的异质性使得化疗耐药性成为临床肿瘤化疗失败最常见和最棘手的问题。2009年NCCN指南推荐采用同步放化疗作为SCLC的规范治疗。同步放化疗存在较多优点,可以将肿瘤细胞进行有效清除,降低转移率及复发率^[5]。但患者在治疗中会出现不同程度的不良反应,并且放化疗会一定程度影响人体免疫力,不利于患者恢复。脾多肽注射液是从健康小牛脾脏中提取的具有活性的多肽生物制剂。荷瘤动物模型研究显示,脾多肽可以协同增强化疗作用,提高淋巴细胞数量及亚群,改善免疫功能^[6]。有研究证实,脾多肽注射液对机体免疫系统具有双重调节功能,在纠正免疫功能紊乱的同时亦能增强人体的非特异性免疫,激活淋巴细胞,提升淋巴细胞的杀伤力^[7-10]。

通过对LS-SCLC患者行同步放化疗时辅以脾多肽注射液治疗,与单纯同步放化疗进行比较发现,使用脾多肽组治疗后KPS有所改善,且较单纯放化疗组改善明显。以上结果表明,脾多肽注射液联合同步放化疗能改善患者一般状况。同时发现使用脾多肽注射液的观察组,治疗过程中白细胞计数减少发生率明显低于对照组,结果表明脾多肽可以减

少患者治疗过程中的骨髓抑制,与此前报道一致。流式细胞检测两组淋巴细胞及其亚群构成变化,结果显示使用脾多肽注射液的观察组治疗后患者CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高,而对照组未出现免疫功能提高的现象。在生存随访中发现脾多肽联合放化疗组患者PFS时间较对照组长,差异有统计学意义。

综上所述,脾多肽注射液联合放化疗治疗LS-SCLC,可提高患者的T淋巴细胞免疫功能,提高或恢复机体免疫应答,减少不良反应,提高患者生活质量,可在临床推广使用,值得进一步观察研究。

【参考文献】

- [1] van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2011, 378(9804): 1741-1755
- [2] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504-535
- [3] 燕翔,赵晓,焦顺昌,等. 晚期肺癌患者一线化疗后T淋巴细胞亚群变化及临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2012, 15(3): 164-171
- [4] Sun JM, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2013, 24(8): 2088-2092
- [5] Lo Russo G, Macerelli M, Platania M. Small-cell lung cancer: clinical management and unmet needs new perspectives for an old problem [J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(3): 341-362
- [6] Wu YP, Deng J, Ouyang SH, et al. Immune regulation effect of lienal polypeptides extract in Lewis lung carcinoma-bearing mice treated with cyclophosphamide [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(1): 66-77
- [7] Wu YP, Deng J, Ouyang SH, et al. Immune regulation effect of lienal polypeptides extract in Lewis lung carcinoma-bearing mice treated with cyclophosphamide [J], 2018, 243(1): 66-77
- [8] 尚立群. 脾多肽联合多西他赛及顺铂治疗中老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(15): 2412-2415
- [9] 周福平. 脾多肽注射液联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(3): 379-382
- [10] 苏文忠. 脾多肽联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2940-2942

【收稿日期】 2017-10-26