

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.022

GP 新辅助化疗联合手术治疗非小细胞肺癌临床评价*

何 纯¹, 刘 铮¹, 谭小伟¹, 冯 超¹, 张绍宇¹, 刘 冰²

(1. 九〇三医院外科, 四川 绵阳 621700; 2. 四川绵阳四〇四医院感染科, 四川 绵阳 621000)

摘要:目的 探讨吉西他滨和顺铂(GP)新辅助化学药物治疗(简称化疗)联合手术治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及对患者免疫功能及肿瘤标志物的影响。方法 选取九〇三医院2019年2月至2021年2月收治的NSCLC患者102例,按治疗方式的不同分为观察组和对照组,各51例。两组患者均行肺癌根治术治疗,观察组患者加用GP新辅助化疗,以2周为1个化疗周期,持续化疗2个周期。结果 观察组总缓解率为94.12%,明显高于对照组的60.78%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者癌胚抗原、糖类抗原125、癌抗原19-9水平均明显低于对照组,T淋巴细胞亚群中 CD_3^+ 及 CD_4^+ 水平的降幅均明显小于对照组($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率为7.84%,明显低于对照组的19.61%($P < 0.05$)。结论 GP新辅助化疗联合手术治疗NSCLC,可降低患者肿瘤标志物水平及药品不良反应发生率,对免疫功能的影响较小。

关键词:GP方案;新辅助化疗;手术;非小细胞肺癌;免疫功能;肿瘤标志物

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)16-0086-03

Clinical Evaluation of GP Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Surgery in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

HE Chun¹, LIU Zheng¹, TAN Xiaowei¹, FENG Chao¹, ZHANG Shaoyu¹, LIU Bing²

(1. Department of Surgery, 903 Hospital, Mianyang, Sichuan, China 621700; 2. Department of Infectious Disease, Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan, China 621000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of gemcitabine and cisplatin (GP) neoadjuvant chemotherapy combined with surgery in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on the levels of immune function and tumor markers in patients. **Methods** A total of 102 patients with NSCLC admitted to the 903 Hospital from February 2019 to February 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to different treatment methods, with 51 cases in each group. The patients in the two groups were treated with radical resection of lung cancer, on this basis, the patients in the observation group were treated with GP neoadjuvant chemotherapy, and they were given continuous chemotherapy for two cycles with two weeks as a chemotherapy cycle. **Results** The total remission rate in the observation group was 94.12%, which was significantly higher than 60.78% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cancer antigen 19-9 (CA19-9) in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the decrease of CD_3^+ and CD_4^+ in T lymphocyte subsets in the observation group was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was 7.84%, which was significantly lower than 19.61% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** GP neoadjuvant chemotherapy combined with surgery in the treatment of NSCLC can reduce the level of tumor markers and the incidence of adverse drug reactions, and it has less impact on immune function.

Key words: GP regime; neoadjuvant chemotherapy; surgery; non-small cell lung cancer; immune function; tumor markers

肺癌以非小细胞肺癌(NSCLC)最常见(占比达80%),发病率及致死率居恶性肿瘤之首^[1]。其发病初期临床症状并不明显,确诊时常已进入中晚期,5年生存率也较低^[2]。当前,临床主要通过手术切除治疗NSCLC,但晚期患者常伴淋巴结转移等,单纯的根治术很难彻底切除肿瘤病灶组织,故术后仍有复发可能^[3]。因此,NSCLC的治疗常采用手术联合吉西他滨和顺铂(GP)新辅助化学药物治疗(简称化疗)方案,术前用化

学药物抑制肿瘤细胞,可缩小原发肿瘤的直径,杀伤发生转移病灶周围的肿瘤细胞,降低术后复发率^[4]。本研究进一步探讨了GP新辅助化疗联合手术治疗NSCLC的临床疗效,以及对患者免疫功能和肿瘤标志物水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合NSCLC的临床诊断标准^[5];经病理

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[18PJ342]。

第一作者:何纯,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肺癌、食管癌、胸外伤及纵隔肿瘤的治疗,(电子信箱)kaodumaosong@163.com。

检查确诊;此前未接受过其他治疗;年龄>18岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:心、肝等其他器官严重疾病;其他恶性肿瘤;免疫系统功能异常;妊娠期或哺乳期;认知功能障碍。

病例选择与分组:选取九〇三医院2019年2月至2021年2月收治的NSCLC患者102例,按治疗方式的不同分为观察组和对照组,各51例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X}\pm s, n=51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X}\pm s, n=51$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	肿瘤直径 ($\bar{X}\pm s$,cm)	肺癌临床分期[例(%)]		
				Ⅱa期	Ⅱb期	Ⅲ期
观察组	31/20	54.17±7.35	4.17±0.76	18(35.29)	22(43.14)	11(21.57)
对照组	28/23	55.06±7.13	4.23±0.65	16(31.37)	25(49.02)	10(19.61)
χ^2/t 值	0.361	0.621	0.428		0.362	
P 值	0.547	0.536	0.669		0.550	

1.2 方法

两组患者均予肺癌根治术治疗,患者取仰卧姿势,全身麻醉后在腋下行切口并进入胸腔,手术过程中监测患者体征,视病情进行袖式肺叶切除、全肺切除及肺叶切除等手术,如存在淋巴结转移,对其进行完全清除,随后关闭切口,标本送检。观察组患者于术前结合GP新辅助化疗,顺铂注射液(南京制药厂有限公司,国药准字H20030675,规格为每支20 mL:20 mg)30 mg/m²,加入氯化钠注射液500 mL静脉滴注,第1~3天使用,30 min内滴完;注射用盐酸吉西他滨(南京正大天晴制药有限公司,国药准字H20093403,规格为每支0.2 g)1 000 mg/m²,加入氯化钠注射液250 mL静脉滴注,第1,8天使用,30 min内滴完。为避免化疗引起的头晕恶心等并发症,术前予地塞米松磷酸钠注射液(国药集团容生制药有限公司,国药准字H41020036,规格为每支1 mL:5 mg)静脉滴注,每次10 mg。以2周为1个化疗周期,持续化疗2个周期。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,分为2份,常规离心提取上清液,采用流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群中CD₃⁺和CD₄⁺水平;采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)及癌抗原19-9(CA19-9)水平。

疗效判定^[6]:完全缓解,肿瘤病灶完全消失,1个月内未复发;部分缓解,肿瘤直径缩小大于1/2,维持时间超过30 d;稳定,肿瘤直径缩小小于1/2,体积未见增大;进展,肿瘤直径增大。总缓解=完全缓解+部分缓解。

安全性:观察患者感染、心律失常、胸腔积液及乳糜胸等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=51$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=51$]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总缓解
观察组	36(70.59)	12(23.53)	2(3.92)	1(1.96)	48(94.12)
对照组	21(41.18)	10(19.61)	3(5.88)	17(33.33)	31(60.78)
χ^2 值					16.223
P 值					0.000

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X}\pm s, n=51$)

Tab. 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X}\pm s, n=51$)

组别	CEA(ng/mL)		CA125(kU/mL)		CA19-9(kU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	148.75±20.60	105.41±16.63*	96.24±12.65	85.27±10.35*	45.08±8.47	36.25±7.53*
对照组	147.39±20.42	121.35±16.52*	95.52±12.25	91.32±10.24*	44.71±8.06	41.27±7.75*
t 值	0.335	4.856	0.292	2.968	0.226	3.318
P 值	0.738	0.000	0.771	0.004	0.822	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表3同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$ (for Tab. 2-3).

表4 两组患者T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X}\pm s, \%, n=51$)

Tab. 4 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the two groups ($\bar{X}\pm s, \%, n=51$)

组别	CD ₃ ⁺		CD ₄ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65.34±6.17	57.38±5.14*	52.43±4.41	48.82±3.52*
对照组	64.28±6.25	51.04±5.26*	51.61±4.25	41.24±3.28*
t 值	0.862	6.156	0.956	11.251
P 值	0.391	0.000	0.341	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=51$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n=51$]

组别	感染	心律失常	胸腔积液	乳糜胸	合计
观察组	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	0(0)	4(7.84)
对照组	2(3.92)	5(9.80)	1(1.96)	2(3.92)	10(19.61)
χ^2 值					4.742
P 值					0.029

3 讨论

NSCLC可分为鳞癌、腺癌及大细胞癌等类型,其细胞生长速度缓慢,扩散及转移能力较差^[7]。在所有肺癌类型中,NSCLC的特异性较低,初期表现不明显,患者多为中老年男性^[8],患者确诊时多已进入中晚期,错过了最佳的治疗时间,故死亡率较高^[9]。郑爽等^[10]发现,临床分期及是否发生转移是直接影响NSCLC患者预后的关键因素。目前,临床治疗NSCLC的主要方法为手术切除,化疗对部分肿瘤及早期转移病灶也有一定疗效,但同时会影响患者的免疫功能,甚至促进耐药细胞聚集^[11-12]。近年来,GP新辅助化疗联合手术治疗NSCLC已证实具有可行性及有效性,可提高治疗成功率并延长患者生存时间^[13]。

本研究中观察组总缓解率明显高于对照组,表明GP新辅助化疗可在手术前提高NSCLC的疗效。患者伴恶性肿瘤时,其血清中肿瘤标志物会出现明显变化,因此可据此监测病情的进展^[14]。CEA,CA125,CA19-9属广谱性肿瘤标志物,在癌症患者的疗效判断、病情发展及预后评价中均有一定作用^[15]。本研究中,观察组患者治疗后的CEA,CA125,CA19-9水平均明显低于对照组,表明联合治疗有利于降低肿瘤标志物水平,这与刘哲等^[16]的研究结果一致。手术清除了能分泌CEA,CA125,CA19-9的肿瘤细胞,进而降低了血清中肿瘤标志物的水平,而术前GP新辅助化疗延缓了肿瘤转移病灶或术后残留肿瘤细胞的病期,降低了肿瘤标志物的分泌水平。同时,观察组患者治疗后的CD₃⁺及CD₄⁺水平均明显高于对照组,表明联合治疗对患者免疫功能的影响不显著,这与刘凌曦等^[17]的研究结果一致。GP新辅助化疗会抑制免疫功能,也有利于降低肿瘤的负荷,进而改善因肿瘤细胞所导致的免疫抑制,促进患者免疫功能的恢复。此外,观察组患者加用GP新辅助化疗,药品不良反应发生率未明显升高。

综上所述,GP新辅助化疗联合手术治疗NSCLC,可降低患者肿瘤标志物水平及药品不良反应发生率,同时对免疫功能的影响较小。

参考文献

- [1] 葛 刚,李志强,徐林浩. 胸腔镜手术治疗非小细胞肺癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物和免疫应激反应指标的影响[J]. 癌症进展,2019,17(16):1916-1919.
- [2] 任丽坤,王 瑜,韩慧芳,等. 鸦胆子油乳联合GP方案治疗非小细胞肺癌淋巴转移临床研究[J]. 中国药业,2020,29(6):139-141.
- [3] WU YL, YANG XN, ZHONG W, et al. Multi-centre randomized controlled study comparing adjuvant vs neo-adjuvant chemotherapy with docetaxel plus carboplatin in resectable stage

I B to III A NSCLC: final results of CSLC0501[J]. Ann Oncol, 2016,27(6):11780.

- [4] 任宝恒,万 伟,周庆元,等. 吉非替尼联合GP化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的效果及对血清CEA,SCC,NSE,CY-FRA21-1水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2019,19(21):118-121.
- [5] 常英英,郭克锋,王 坤,等. 阿帕替尼联合NP化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者血清肿瘤标志物和生存质量的影响[J]. 中国药师,2019,22(10):1868-1870.
- [6] PEER M, STAV D, CYJON A, et al. Morbidity and mortality after major pulmonary resections in patients with locally advanced stage III A non-small cell lung carcinoma who underwent induction therapy[J]. Heart Lung Circ, 2015,24(1):69-76.
- [7] 吴丽明,金 鹿,马继明,等. 华蟾素胶囊,依托泊苷联合顺铂治疗老年非小细胞肺癌对患者炎症因子,血清肿瘤标志物的影响[J]. 海南医学,2020,31(1):20-23.
- [8] 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,2019,34(6):952-955.
- [9] SHOJI F, HARATAKE N, AKAMINE T, et al. The Preoperative Controlling Nutritional Status Score Predicts Survival after Curative Surgery in Patients with Pathological Stage I Non-small Cell Lung Cancer[J]. Anticancer Res, 2017,37(2):741-747.
- [10] 郑 爽,金 毅,王 振. 新型肿瘤标志物TSGF和Hsp90α与非小细胞肺癌的临床相关性分析[J]. 医学研究杂志,2019,48(6):114-117.
- [11] 陈雯微. 血清CEA、CA125及Cyfra21-1水平与中晚期非小细胞肺癌患者的临床特征与预后相关性分析[J]. 中国医师杂志,2019,21(11):1714-1716.
- [12] MARWAHA G, BLUMENFELD P, WALKER A, et al. MINI01.12: Angiogenesis Biomarkers are Associated with Progression Free Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Treated with SBRT: Topic: Radiation Oncology [J]. J Thorac Oncol, 2016,11(11):S263-S264.
- [13] 史岩鹏. CT引导下¹²⁵I粒子植入术联合PC化疗对IIIa期非小细胞肺癌患者血清癌胚抗原,鳞状细胞癌抗原水平及生存质量的影响[J]. 临床放射学杂志,2020,36(8):189-194.
- [14] 侯志华,刘玉芳,李 萌,等. 经皮穿刺射频消融技术联合GP化疗方案对中晚期非小细胞肺癌患者的治疗效果研究[J]. 河北医药,2019,41(15):2268-2271.
- [15] KIM JH, KIM MS, LEE BH, et al. Maresin-mediated suppression of VEGF/VEGFR and integrin β_1 expression: Its implication in non-small cell lung cancer cell responses and tumor angiogenesis[J]. Oncol Rep, 2017,37(1):91-97.
- [16] 刘 哲,程亮亮,于显凤. 术前GP新辅助化疗对局部晚期非小细胞肺癌手术患者预后的影响[J]. 解放军医药杂志,2019,31(6):31-34.
- [17] 刘凌曦,陈 娟. 术前新辅助化疗联合外科手术治疗非小细胞肺癌的临床效果[J]. 实用癌症杂志,2019,15(6):948-951.

(收稿日期:2021-09-15;修回日期:2021-12-22)