



(扫描二维码查看原文)

同步推量调强放疗联合卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌的临床疗效及其机制研究

李方, 侯晓明, 刘峰

【摘要】 **背景** 卡瑞利珠单抗是近年应用于临床的靶向药物, 在难治性霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌中均有应用, 且取得一定效果, 但尚未见其在肺癌中应用的研究。**目的** 探讨同步推量调强放疗 (SMART) 联合卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 的临床疗效及其机制。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2020 年 10 月邯郸市中心医院收治的 NSCLC 患者 126 例为研究对象。采用简单随机化法将患者分为对照组和观察组, 各 63 例。对照组采用常规放疗, 观察组采用 SMART 联合卡瑞利珠单抗进行治疗。比较两组患者临床资料、临床疗效, 治疗前、治疗 6 周后血清肿瘤血管生成因子 [包括碱性成纤维细胞生长因子 (b-FGF)、肿瘤特异性生长因子 (TSGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)] 水平、动态对比增强磁共振成像 (DCE-MRI) 半定量参数 [包括达峰时间 (TTP)、正性增强积分 (PEI)、最大信号增强比率 (SERmax)] 和血清转录因子 21 (TCF21)、白血病基因伴随蛋白 x (Bax)、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 相对表达量, 毒副作用、免疫性肺炎发生情况, 生存曲线。**结果** 观察组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 6 周后观察组患者血清 b-FGF、TSGF、VEGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 6 周后观察组患者 TTP 短于对照组, PEI、SERmax 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 6 周后观察组患者血清 TCF21、Bax 相对表达量高于对照组, 血清 Bcl-2 相对表达量低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者 1~2 级、3~4 级反应性毛细血管增生症、白细胞计数下降、放射性食管炎、放射性肺炎发生率及免疫性肺炎发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 12 周, 观察组失访 1 例, 对照组失访 2 例, 两组患者生存曲线比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** SMART 联合卡瑞利珠单抗治疗 NSCLC 的临床疗效确切, 且具有一定安全性, 其机制与调节肿瘤血管生成因子、DCE-MRI 半定量参数、凋亡基因及抑癌基因的表达有关。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 同步推量调强放疗; 卡瑞利珠单抗; 治疗结果

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.260

李方, 侯晓明, 刘峰. 同步推量调强放疗联合卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌的临床疗效及其机制研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2021, 29 (11) : 96-101. [www.syxnf.net]

LI F, HOU X M, LIU Z. Clinical efficacy and mechanism of simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with carrelizumab in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (11) : 96-101.

Clinical Efficacy and Mechanism of Simultaneous Modulated Accelerated Radiotherapy Combined with Carrelizumab in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer LI Fang, HOU Xiaoming, LIU Zheng

Oncology Division III, Handan Central Hospital, Handan 056000, China

Corresponding author: LIU Zheng, E-mail: hdyinjilei@sina.com

【Abstract】 **Background** Carrelizumab is a targeted drug that has been used clinically in recent years. It has been used in refractory classic Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma, and has achieved certain effect, but there is no research on its application in lung cancer. **Objective** To explore the clinical efficacy and mechanism of simultaneous modulated accelerated radiotherapy (SMART) combined with carrelizumab in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 126 patients with NSCLC treated in Handan Central Hospital from March 2019 to October 2020 were selected as the research objects. The patients were divided into control group and observation group by simple randomization method, with 63 cases in each group. The control group was treated with conventional radiotherapy, and the observation group was treated with SMART combined with carrelizumab. The clinical data, clinical effect, tumor angiogenesis factors [including

基金项目: 河北省卫生健康委 2020 年度河北省医学科学研究课题 (20200465)

056000 河北省邯郸市中心医院肿瘤三科

通信作者: 刘峰, E-mail: hdyinjilei@sina.com

basic fibroblast growth factor (b-FGF), tumor specific growth factor (TSGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)], semi-quantitative parameters of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) [including time to peak (TTP), positive enhancement integral (PEI), maximum signal enhancement ratio (SERmax)] and the relative expression of transcription factor 21 (TCF21), Bcl-2 associated x protein (Bax) and B cell lymphoma 2 (Bcl-2) before treatment and 6 weeks after treatment, incidence of adverse reactions, immune pneumonia and survival curve were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, serum levels of b-FGF, TSGF and VEGF in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, the TTP of the observation group was shorter than that of the control group, and the PEI and SERmax were higher than those of the control group ($P < 0.05$). After 6 weeks of treatment, the relative expression of serum TCF21 and Bax in the observation group was higher than that in the control group, and the relative expression of serum Bcl-2 was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the incidence of grade 1-2 and grade 3-4 reactive capillary hyperplasia, decrease of leukocyte count, radiation esophagitis, radiation pneumonia and immune pneumonia ($P > 0.05$). Twelve weeks after treatment, 1 case in the observation group and 2 cases in the control group were lost. There was no significant difference in the survival curve between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** SMART combined with carrelizumab is effective and safe in the treatment of NSCLC. Its mechanism is related to the regulation of tumor angiogenesis factors, DCE-MRI semi-quantitative parameters, apoptosis genes and tumor suppressor genes.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Simultaneous modulated accelerated radiotherapy; Carrelizumab; Treatment outcome

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 80%，其中 40% 的患者就诊时已进展为晚期，错失最佳手术根治机会，需采取以放化疗为主的综合治疗方案，以延缓肿瘤进展，延长生存期，改善患者生活质量^[1-2]。放疗是中晚期 NSCLC 患者重要的局部治疗方案，但常规放疗易受正常组织耐受量限制，肿瘤控制率较低^[3]。同步推量调强放疗 (simultaneous modulated accelerated radiotherapy, SMART) 具有增加肿瘤受照射剂量、缩短治疗时间等优势，现有资料证实，SMART 较常规放疗能获得更高的肿瘤受照射剂量，且能减少肺、食管、脊髓等危及器官 (organ at risk, OAR) 的受照射剂量，具有一定安全性^[4]。卡瑞利珠单抗属新型靶向药物，可抑制程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 通路激活 T 淋巴细胞，产生持续抗肿瘤效应。需要注意的是，卡瑞利珠单抗仅被批准应用于难治性霍奇金淋巴瘤^[5]，关于其在肺癌、食管癌、肝细胞癌等恶性肿瘤中的应用仍缺乏循证证据支持，故本研究首次尝试将 SMART 及卡瑞利珠单抗联合应用于 NSCLC 患者，分析其临床疗效及机制，以期为确定 NSCLC 的最佳治疗方案提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月至 2020 年 10 月邯郸市中心医院收治的 NSCLC 患者 126 例为研究对象。纳入标准：(1) 符合《外科学》^[6] 中的 NSCLC 诊断标准，并结合病理活检确诊；(2) 胸部增强电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查证实有可测量病灶；(3) 卡氏评分 (Karnofsky score, KPS) > 60 分，预计生存期 > 3 个月；(4) 无手术指征；(5) 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阴性，适宜使用卡瑞利珠单抗进行治疗；(6) PD-1/程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-

L1) 阳性；(7) 患者知晓本研究并签署知情同意书。排除标准：(1) 有放化疗史；(2) 伴有肝、肾等重要脏器器质性病变；(3) 伴有其他恶性肿瘤；(4) 既往接受胸部手术；(5) 伴有全身严重感染；(6) 有 CT 扫描禁忌证；(7) 伴有其他肺部疾病；(8) 临床资料不完整。采用简单随机化法将患者分为对照组和观察组，各 63 例。本研究经邯郸市中心医院伦理委员会审核通过。

1.2 治疗方法 对照组采用常规放疗，应用 6 MV X 线放疗，2 Gy/次，1 次/d，每次放疗间隔 6~8 h，每周放疗 5 d，连续放疗 5 d 后休息 2 d，共治疗 6 周。

观察组采用 SMART 联合卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物医药有限公司生产，国药准字 S20190027) 进行治疗。SMART 步骤为：(1) 定位：静脉注射 75~150 ml 碘克沙醇，行静脉增强定位。(2) 扫描：应用美国 GE 公司 16 排立体定向螺旋 CT 行增强扫描，采用体膜固定方式，自头至尾扫描，覆盖整个胸腔，层厚 5 mm，将获取的图像资料传送至 Oncentra 放疗计划系统。(3) 靶区勾画：参照 CT/MRI/ 正电子放射经中轴断层摄影 -CT (positron emission tomography-CT, PET-CT) / 一体化正电子发射断层扫描 -MR (positron emission tomography-MR, PET-MR) 定位图像并勾画靶区，肿瘤靶区 (gross tumor volume, GTV) 包含原发病灶、胸腔短径 ≥ 1.0 cm 的淋巴结；临床靶区 (clinical tumor volume, CTV) 包含 GTV 淋巴引流区；计划靶区 (planning target volume, PTV) 在 CTV 基础上外扩 5 mm；OAR 包含食管、肺组织和心脏等。

(4) 放疗方案：采用同期加量适形放疗计划 (simultaneous integrated boost conformal radiotherapy, SIB-CR) 技术制定放疗计划，PTV 放疗剂量为 3 Gy/d、共 20 次、总剂量为 60 Gy；OAR 如双肺 V20 (受照射剂量 ≥ 20 Gy 的肺体积占全肺体积的百分比) $\leq 30\%$ ；脊髓体积放疗剂量 ≤ 45 Gy；心脏 V40 (受照射剂量 ≥ 40 Gy 的心脏体积占全心脏体积的百分比)

≤ 50%。注意放疗 15 次后, 重新定位 CT、勾画靶区和制定放疗方案, 连续放疗 5 d 后休息 2 d, 共治疗 6 周。卡瑞利珠单抗为静脉注射, 200 mg/ 次, 3 周 1 次, 共治疗 6 周。

1.3 观察指标 (1) 临床资料: 比较两组患者临床资料, 包括性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、病程、分化程度、病理类型。(2) 临床疗效: 参照实体瘤治疗疗效评价标准^[7]评估临床疗效, 分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD) 4 个等级。(3) 肿瘤血管生成因子: 分别于治疗前和治疗 6 周后采集患者空腹状态下的外周静脉血 4 ml, 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 6 cm), 取上清液, 低温保存, 采用酶联免疫吸附试验检测血清碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, b-FGF)、肿瘤特异性生长因子 (tumor specific growth factor, TSGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平。(4) 动态对比增强磁共振成像 (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 半定量参数: 应用美国 GE 公司 DiscoverySilent 3.0T 超导型磁共振成像仪, 扫描完成后将 DCE-MRI 数据输入美国 GE 公司工作站, 自动分析得出 DCE-MRI 半定量参数, 包括达峰时间 (time to peak, TTP)、正性增强积分 (positive enhancement integral, PEI)、最大信号增强比率 (maximum signal enhancement ratio, SERmax)。(5) 转录因子 21 (transcription factor 21, TCF21)、白血病基因伴随蛋白 x (Bcl-2 associated X protein, Bax)、B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma 2, Bcl-2) 相对表达量。分别于治疗前和治疗 6 周后采集患者空腹状态下的外周静脉血 4 ml, 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 6 cm), 取上清液, 低温保存, 采用 Western blot 法测定血清 TCF21、Bax、Bcl-2 相对表达量。(6) 毒副作用、免疫性肺炎发生情况: 统计患者毒副作用 (包括反应性毛细血管增生症、白细胞计数下降、放射性食管炎、放射性肺炎)、免疫性肺炎发生情况。参照美国肿瘤放射治疗协作组织 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 急性放射损伤分级标准^[8], 将毒副作用严重程度分为 0~4 级。(7) 生存情况分析: 治疗后 12 周通过电话或上门随访统计患者生存情况, 并绘制生存曲线。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概

率法, 等级资料比较采用秩和检验; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者性别、年龄、BMI、病程、分化程度、病理类型比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u=2.579, P=0.010$), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清肿瘤血管生成因子水平比较 治疗前两组患者血清 b-FGF、TSGF、VEGF 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 周后观察组患者血清 b-FGF、TSGF、VEGF 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 DCE-MRI 半定量参数比较 治疗前两组患者 TTP、PEI、SERmax 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 周后观察组患者 TTP 短于对照组, PEI、SERmax 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者血清 TCF21、Bax、Bcl-2 相对表达量比较 治疗前两组患者血清 TCF21、Bax、Bcl-2 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 周后观察组患者血清 TCF21、Bax 相对表达量高于对照组, 血清 Bcl-2 相对表达量低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组患者不同严重程度毒副作用、免疫性肺炎发生率比较 两组患者 1~2 级、3~4 级反应性毛细血管增生症、白细胞计数下降、放射性食管炎、放射性肺炎发生率及免疫性肺炎发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

2.7 两组患者生存曲线比较 治疗后 12 周, 观察组失访 1 例, 对照组失访 2 例, 两组患者生存概率分别为 91.9% (57/62)、83.6% (51/61)。两组患者生存曲线比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.873, P=0.171$), 见图 1。

3 讨论

目前, 中晚期 NSCLC 的治疗集中于放疗, 大量研究证实, 中晚期 NSCLC 患者采取常规放疗后临床控制率为 50%~70%, 推测导致原发肿瘤区域常规放疗效果低下的原因与局部放疗剂量不足有关^[9~10]。现有研究表明, 增加靶区照射剂量是提高中晚期 NSCLC 患者疾病控制率的关键环节, 并指出疾病控制率随照射剂量的增加而升高^[11]。SMART 是指放疗期间给予不同靶区不同照射剂量, 与常规放疗相比, 其可提高肿瘤

表 1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	分化程度 [n (%)]		病理类型 [n (%)]	
						中分化	低分化	腺癌	腺鳞癌
对照组	63	43/20	48.1 ± 6.3	22.0 ± 0.8	3.9 ± 0.6	36 (57.1)	27 (42.9)	58 (92.1)	5 (7.9)
观察组	63	39/24	47.0 ± 5.3	21.8 ± 1.1	4.0 ± 0.5	31 (49.2)	32 (50.8)	61 (96.8)	2 (3.2)
χ^2 (t) 值		0.559	1.034 ^a	1.266 ^a	1.392 ^a		0.797		0.605
P 值		0.455	0.303	0.208	0.166		0.372		0.437

注: ^a 表示 t 值; BMI= 体质指数

表2 两组患者临床疗效 [n (%)]
Table 2 Clinical efficacy of the two groups

组别	例数	CR	PR	SD	PD
对照组	63	0	23 (36.5)	17 (27.0)	23 (36.5)
观察组	63	5 (7.9)	30 (47.6)	15 (23.8)	13 (20.6)

注: CR= 完全缓解, PR= 部分缓解, SD= 疾病稳定, PD= 疾病进展

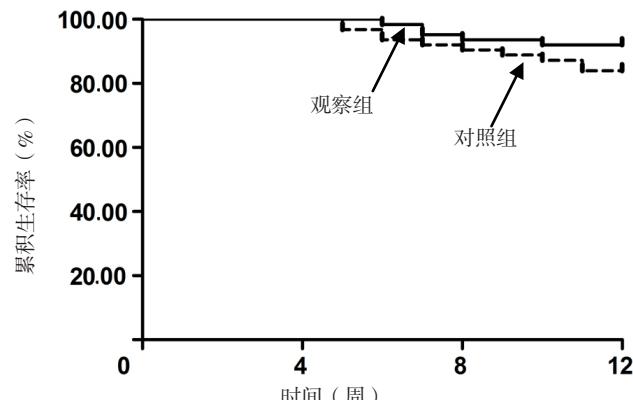


图1 两组患者生存曲线
Figure 1 Survival curve of the two groups

表3 两组患者治疗前后血清肿瘤血管生成因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of serum levels of tumor angiogenesis factors between the two groups before and after treatment

组别	例数	b-FGF (ng/L)		TSGF (μg/L)		VEGF (μg/L)	
		治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后
对照组	63	263.3 ± 22.9	167.7 ± 18.7	95.1 ± 7.0	78.8 ± 8.1	750.0 ± 58.1	472.3 ± 30.3
观察组	63	259.8 ± 25.5	133.4 ± 12.3	93.4 ± 8.2	56.9 ± 7.5	753.3 ± 55.6	266.3 ± 31.2
<i>t</i> 值		0.825	12.210	1.240	15.752	0.328	37.537
<i>P</i> 值		0.411	< 0.001	0.217	< 0.001	0.743	< 0.001

注: b-FGF= 碱性成纤维细胞生长因子, TSGF= 肿瘤特异性生长因子, VEGF= 血管内皮生长因子

表4 两组患者治疗前后DCE-MRI半定量参数比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of semi quantitative parameters of DCE-MRI between the two groups before and after treatment

组别	例数	TTP (s)		PEI		SERmax (%)	
		治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后
对照组	63	62.0 ± 4.9	40.2 ± 6.2	91.1 ± 8.8	103.1 ± 10.5	91.0 ± 10.3	120.0 ± 10.1
观察组	63	60.9 ± 5.4	31.5 ± 4.0	90.0 ± 9.1	125.3 ± 12.9	92.1 ± 8.8	159.1 ± 11.4
<i>t</i> 值		1.257	9.313	0.710	10.624	0.633	20.392
<i>P</i> 值		0.211	< 0.001	0.480	< 0.001	0.526	< 0.001

注: TTP= 达峰时间, PEI= 正性增强积分, SERmax= 最大信号增强比率

表5 两组患者治疗前后血清TCF21、Bax、Bcl-2相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of the relative expression of serum TCF21, Bax and Bcl-2 between the two groups before and after treatment

组别	例数	TCF21		Bax		Bcl-2	
		治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后	治疗前	治疗 6 周后
对照组	63	88.1 ± 6.6	100.5 ± 16.7	0.95 ± 0.11	0.99 ± 0.18	1.31 ± 0.33	1.04 ± 0.13
观察组	63	86.9 ± 7.8	167.1 ± 33.1	0.93 ± 0.13	1.24 ± 0.22	1.34 ± 0.30	0.90 ± 0.08
<i>t</i> 值		0.970	14.255	0.715	6.981	0.534	7.280
<i>P</i> 值		0.334	< 0.001	0.476	< 0.001	0.594	< 0.001

注: TCF21= 转录因子 21, Bax= 白血病基因伴随蛋白 x, Bcl-2= B 细胞淋巴瘤 2

靶区照射剂量, 减少照射次数及正常组织损伤, 缩短治疗时间, 提高肿瘤控制率, 最大限度地保证患者受益^[12]。近年研究发现, 中晚期 NSCLC 的发生与肿瘤免疫逃逸有关, 其中 PD-1 和 PD-L1 相互作用在肿瘤免疫逃逸中扮演着重要角色, 临床有望通过调控 PD-1、PD-L1 水平来延缓疾病进展^[13]。卡瑞利珠单抗属人源化 PD-1 抗体, 可结合 PD-1 而阻断 PD-1/PD-L1 通路, 抑制 T 淋巴细胞活化和增殖, 介导负性免疫调控过程, 进而发挥抗肿瘤作用。吴克林等^[14]指出, 老年 NSCLC 患者在化疗基础上加用卡瑞利珠单抗, 可减少新生血管生成, 提高治疗效果, 改善生存质量。基于此, 本研究首次尝试采用 SMART 联合卡瑞利珠单抗治疗 NSCLC 患者, 并以常规放疗作为对照, 结果发现, 治疗 6 周后观察组临床疗效优于对照组, 与上述研究结果^[14]相似。两组并未出现严重毒副作用, 但观察组出现 2 例免疫性肺炎, 这可能是由于卡瑞利珠单抗在增强细胞免疫抗肿瘤效应的同时, 增强了机体正常的免疫反应, 导致免疫耐受失衡, 引发免疫性肺炎, 经对症治疗后患者已得到部分缓解, 提示 SMART 联合卡瑞利珠单抗治疗 NSCLC 患者的效果确切, 安全可控, 有望成为一种新型、安全、有效的治疗方案。

表 6 两组患者不同严重程度毒副作用、免疫性肺炎发生率比较 [n (%)]
Table 6 Comparison of incidence of toxic and side effects in different severity and immune pneumonia between the two groups

组别	例数	反应性毛细血管增生症		白细胞计数下降		放射性食管炎		放射性肺炎		免疫性肺炎
		1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	
对照组	63	1 (1.6)	0	7 (11.1)	10 (15.9)	15 (23.8)	9 (14.3)	14 (22.2)	10 (15.9)	0
观察组	63	3 (4.8)	2 (3.2)	10 (15.9)	12 (19.0)	18 (28.6)	14 (22.2)	16 (25.4)	13 (20.6)	2 (3.2)
χ^2 值		0.258	-	0.612	0.220	0.370	1.330	0.175	0.213	-
P 值		0.611	0.248	0.434	0.639	0.543	0.248	0.676	0.645	0.248

注: - 表示采用 Fisher's 确切概率法

研究证实,新生血管形成在中晚期 NSCLC 发病过程中发挥重要作用^[15]。b-FGF 属于血管生成因子,可调节蛋白酶、胶原酶、整合素等细胞外分子活性,形成新毛细血管网,影响肿瘤细胞及其他细胞的生物学行为。近年研究证实, b-FGF 在肺癌患者中呈高表达^[16]。TSGF 是糖类物质的总称,当恶性肿瘤形成时,可生成大量肿瘤血管,因此其为诊断 NSCLC 的有效指标。陈坚等^[17]发现, NSCLC 患者血清 VEGF 水平明显高于健康人群,推测原因为, VEGF 可结合受体,激活酪氨酸激酶,降解原有基膜,促使内皮细胞迁移和增殖,增加血管渗透性,导致肿瘤增殖、迁移。亦有学者指出, DCE-MRI 半定量参数可反映肿瘤组织血管含氧量及血流分布情况,适用于评估放化疗疗效^[18]。本研究结果显示,治疗 6 周后观察组患者血清 b-FGF、TSGF、VEGF 水平低于对照组, TTP 短于对照组, PEI、SERmax 高于对照组,提示 SMART 联合卡瑞利珠单抗可有效改善 NSCLC 患者的肿瘤血管生成因子及 DCE-MRI 半定量参数,这可能与 SMART、卡瑞利珠单抗主要靶点为肿瘤细胞有关,二者之间存在协同效应,可能机制为: (1) 促进肿瘤血管正常化,降低肿瘤内乏氧细胞比例,提高肿瘤氧合程度; (2) 直接提高肿瘤细胞放射敏感性,加速肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤新生血管生成。

TCF21 是新发现的抑癌基因,其表达产物可作用于转移抑制 1 基因的启动子区域,增强转移抑制 1 基因介导细胞凋亡的作用,其水平降低提示肿瘤细胞恶性增殖。赵华等^[19]发现, TCF21 在 NSCLC 患者中呈低表达,经治疗后升高。Bax、Bcl-2 属于标志性凋亡蛋白,其中 Bcl-2 可广泛抑制细胞凋亡,延长细胞存活期; Bax 是 Bcl-2 基因家族内的同源基因,其促进细胞凋亡的机制为: (1) 调控凋亡期间最关键激酶 Caspase,启动凋亡机制; (2) 抑制 Bcl-2 蛋白,加速细胞凋亡。既往研究表明, NSCLC 患者经治疗后, Bcl-2 蛋白水平下调, Bax 蛋白水平上调^[20]。本研究结果显示,治疗 6 周后观察组患者血清 TCF21、Bax 相对表达量高于对照组,血清 Bcl-2 相对表达量低于对照组,提示 SMART 联合卡瑞利珠单抗可调节 NSCLC 患者 TCF21、Bax、Bcl-2 表达,推测原因与 SMART 联合卡瑞利珠单抗可通过不同机制诱导癌细胞凋亡,从而协同杀灭癌细胞有关。本研究随访发现,两组患者生存曲线比较无统计学差异,分析原因与随访时间过短有关,尚需要延长随访时间进一步研究证实。

综上所述, SMART 联合卡瑞利珠单抗治疗 NSCLC 的临床疗效确切,且具有一定安全性,其机制与调节肿瘤血管生成因

子、DCE-MRI 半定量参数、凋亡基因及抑癌基因的表达有关。但卡瑞利珠单抗属新研发药物,关于其对 NSCLC 患者血管生成、凋亡基因及抑癌基因的作用尚处于初步研究阶段,今后需要大样本量、高质量的临床随机对照研究来证实其效果。

作者贡献: 李方进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、统计学处理、结果的分析与解释,撰写论文,进行论文的修订; 侯晓明进行数据收集与整理; 刘峰负责文章的质量控制及审校; 李方、刘峰对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] RECK M, BORGHAEI H, O'BYRNE K J. Nivolumab plus ipilimumab in non-small-cell lung cancer [J]. Future Oncol Lond Engl, 2019, 15 (19) : 2287-2302. DOI: 10.2217/fon-2019-0031.
- [2] 吴越菲, 江伟, 齐志峰, 等. NLR、LMR 对晚期非小细胞肺癌患者预后的预测价值 [J]. 中国医师杂志, 2020, 22 (8) : 1216-1219. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20200309-00257.
- [3] WU Y F, JIANG W, QI Z F, et al. Prognostic value and correlation analysis of NLR and LMR in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Journal of Chinese Physician, 2020, 22 (8) : 1216-1219. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20200309-00257.
- [4] KO E C, RABEN D, FORMENTI S C. The integration of radiotherapy with immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24 (23) : 5792-5806. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-3620.
- [5] 柴丽霞, 王蝶, 杨世荣, 等. 同步加量调强放疗联合替莫唑胺对非小细胞肺癌脑转移的治疗效果与 MGMT 和 tiam1 表达的关系 [J]. 河北医学, 2020, 26 (11) : 1814-1818. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.11.013.
- [6] CHAI L X, WANG R, YANG S R, et al. Relationship between MGMT and tiam1 expression in patients with brain metastases from NSCLC treated with concurrent intensity-modulated radiotherapy combined with temozolamide [J]. Hebei Medicine, 2020, 26 (11) : 1814-1818. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.11.013.
- [7] 位变, 王华庆, 柳凤亭, 等. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤引发反应性皮肤毛细血管增生二例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54 (3) : 252-253. DOI: 10.35541/cjd.20190821.
- [8] WEI B, WANG H Q, LIU F T, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation caused by the PD-1 inhibitor camrelizumab

- during the treatment of malignant tumors: two case reports [J]. Chinese Journal of Dermatology, 2021, 54 (3): 252–253.DOI: 10.35541/cjd.20190821.
- [6] 陈孝平, 汪建平. 外科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 282–288.
- [7] 靳宏虎, 赵长应, 张桢, 等. 两种实体瘤疗效评价标准对肝细癌患者系统化疗效果评价的比较 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25 (6): 411–414.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.06.003.
- JIN H H, ZHAO C Y, ZHANG Z, et al. A comparison of the mRECIST and RECIST criteria in the efficacy assessment of systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2019, 25 (6): 411–414.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.06.003.
- [8] 陈媛媛, 李佩静, 杨双燕, 等. 鼻咽癌螺旋断层治疗中口腔黏膜勾画方法探索 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29 (1): 11–16.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2020.01.003.
- CHEN Y Y, LI P J, YANG S Y, et al. Recommendation for an oral mucosal contouring method in nasopharyngeal carcinoma patients receiving tomotherapy [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2020, 29 (1): 11–16.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2020.01.003.
- [9] 梁惠, 喻怀斌, 丁美钱, 等. 容积旋转调强放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床效果 [J]. 安徽医学, 2019, 40 (8): 889–891.DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2019.08.013.
- [10] CHAI H B, NARITA Y, TAKAGI M, et al. Technical note: improved positioning protocol for patient setup accuracy in conventional radiotherapy for lung cancer [J]. Radiol Phys Technol, 2019, 12 (4): 426–432.DOI: 10.1007/s12194-019-00537-3.
- [11] 权建华, 张富利, 许卫东. 同步推量调强放疗联合多西他塞同期化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果及短期预后观察 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33 (3): 72–76.DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.03.017.
- QUAN J H, ZHANG F L, XU W D. Clinical effect and short-term prognosis of simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy combined with docetaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2020, 33 (3): 72–76.DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2020.03.017.
- [12] 罗文萍, 陈海辉, 刘春琳, 等. 同步推量调强放疗技术治疗局部中晚期宫颈癌的应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18 (14): 82–85.DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2019.14.023.
- [13] PATEL S A, WEISS J. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer: immunotherapy [J]. Clin Chest Med, 2020, 41 (2): 237–247.DOI: 10.1016/j.ccm.2020.02.010.
- [14] 吴克林, 吴天英, 许海. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、基质金属蛋白酶 9 表达及肿瘤生长转移的影响 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (20): 2830–2833.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.20.017.
- WU K L, WU T Y, XU H. The effect of camrelizumab monoclonal antibody combined with chemotherapy on serum CY211, MMP-9 expressions and tumor growth and metastasis in elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36 (20): 2830–2833.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.20.017.
- [15] 张尧天, 温风云, 于子涵, 等. 三维适形放疗与调强放疗对局部晚期非小细胞肺癌患者疗效及血清血管内皮生长因子、外周血免疫因子的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17 (3): 301–304, 314.DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.03.13.
- ZHANG Y T, WEN F Y, YU Z H, et al. Clinical efficacy of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy and effect on serum vascular endothelial growth factor and peripheral blood immune factors in patients with locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Oncology Progress, 2019, 17 (3): 301–304, 314.DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.03.13.
- [16] MENG Y S, BAI X Y, HUANG Y D, et al. Basic fibroblast growth factor signalling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71 (9): 1412–1420. DOI: 10.1111/jphp.13136.
- [17] 陈坚, 王棣, 向小俐, 等. 血清 TK1、CD147、VEGF、CYFRA21-1 和 CEA 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26 (7): 1135–1140.
- CHEN J, WANG D, XIANG X L, et al. The diagnostic value of serum TK1, CD147, VEGF, CYFRA21-1 and CEA in non-small cell lung cancer [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019, 26 (7): 1135–1140.
- [18] 黄亚男, 赵振华, 毛海佳, 等. 不同病理类型肺癌磁共振定量灌注直方图参数、表观扩散系数与 Ki-67 相关性分析 [J]. 中华医学杂志, 2019, 6 (21): 1645–1650.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.21.011.
- HUANG Y N, ZHAO Z H, MAO H J, et al. Correlation between DCE-MRI quantitative perfusion histogram parameters, apparent diffusion coefficient and Ki-67 in different pathological types of lung cancer [J]. National Medical Journal of China, 2019, 6 (21): 1645–1650.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.21.011.
- [19] 赵华, 贾咏梅. DC-CIK 免疫治疗联合常规化疗对非小细胞肺癌患者血清学及外周血免疫功能指标的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21 (7): 967–970.DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150205.003.
- [20] PAN Y, YE C, TIAN Q, et al. miR-145 suppresses the proliferation, invasion and migration of NSCLC cells by regulating the BAX/BCL-2 ratio and the caspase-3 cascade [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (4): 4337–4343.DOI: 10.3892/ol.2018.7863.

(收稿日期: 2021-08-18; 修回日期: 2021-10-28)

(本文编辑: 崔丽红)