

非小细胞肺癌放化疗联合靶向治疗对血清肿瘤标志物、免疫功能及 Cyclin D3 水平影响的相关研究

王 旋, 崔立春, 党升强 (长安医院肿瘤科, 西安 710016)

摘要: **目的** 观察非小细胞肺癌放化疗联合靶向治疗对血清肿瘤标志物、免疫功能及细胞周期蛋白 D3(Cyclin D3) 水平的影响。**方法** 以 2014 年 6 月~2017 年 1 月长安医院收治的 136 例非小细胞肺癌病例为前瞻性研究对象, 按照巢式病例对照法分组, 将接受放化疗联合靶向治疗的非小细胞肺癌病例纳入放化疗联合靶向组 (共 68 例) 和单纯放化疗组 (共 68 例)。分析放化疗联合靶向组和单纯放化疗组的疗效评价指标和血清病情相关指标 (肿瘤标志物、免疫功能指标及 Cyclin D3) 的差异。**结果** 放化疗联合靶向组的无疾病进展生存时间 (6.1 ± 1.2 月) 长于单纯放化疗组 (4.8 ± 0.9 月), 差异具有统计学意义 (95% CI: 3.880~8.781, $t=6.563$, $P=0.003$)。放化疗联合靶向组平均总生存时间 (13.6 ± 1.8 月) 长于单纯放化疗组 (11.3 ± 1.4 月), 差异具有统计学意义 (95% CI: 2.674~12.429, $t=7.639$, $P=0.019$)。非小细胞肺癌标志物 (CA125, CA153, TRIM59, COX, CEA, cyfra21-1, SCC) 及 Cyclin D3 表达显示: 与治疗前比较, 治疗后放化疗联合靶向组和单纯放化疗组肿瘤标志物均下降, 但放化疗联合靶向组标志物下降幅度高于单纯放化疗组, 经 t 检验比较差异具有统计学意义 ($t=14.814\sim26.492$, 均 $P<0.05$)。T 细胞亚群指标 ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$) 和免疫球蛋白指标 (IgG, IgA, IgM) 数据显示: 与治疗前比较, 治疗后放化疗联合靶向组和单纯放化疗组的 T 细胞亚群指标和免疫球蛋白指标均提升, 但放化疗联合靶向组标志物提升幅度高于单纯放化疗组, 经 t 检验比较差异具有统计学意义 ($t=11.617\sim26.384$, 均 $P<0.05$)。**结论** 与单纯放化疗方案相比, 放化疗联合靶向治疗治疗非小细胞肺癌并未出现更多临床不良反应, 同时也可改善肿瘤标志物、免疫功能及 Cyclin D3 等病情相关指标表达, 使其获得更长的无疾病进展生存时间、总生存时间的临床收益。

关键词: 放化疗; 非小细胞肺癌; 肿瘤标志物; 免疫功能; 细胞周期蛋白 D3

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 04-025-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.006

Effects of Radiotherapy and Chemotherapy Combined with Targeted Therapy on Serum Tumor Markers, Immune Function and CyclinD3 Level in Non-Small Cell Lung Cancer

WANG Xuan, CUI Li-chun, DANG Sheng-qiang

(Department of Oncology, Chang'an Hospital, Xi'an 710016, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of radiotherapy and chemotherapy combined with targeted therapy on serum tumor markers, immune function and Cyclin D3 levels in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of 136 cases of NSCLC in Chang'an Hospital from June 2014 to January 2017 were selected as prospective research objects. According to the nested case-control method, the NSCLC patients receiving chemoradiotherapy combined with targeted therapy were divided into chemoradiotherapy combined with targeted therapy group (68 cases) and chemoradiotherapy alone group (68 cases), and analyzed the difference of efficacy evaluation indexes and serum disease-related indexes (tumor markers, immune function indexes and Cyclin D3) between chemoradiotherapy combined with targeted chemotherapy group and chemoradiotherapy group. **Results** The survival time of disease-free progression (6.1 ± 1.2 months) was longer than that of radiotherapy and chemotherapy alone (4.8 ± 0.9 months), and the difference was statistically significant (95% CI: 3.880~8.781, $t=6.563$, $P=0.003$). The average total survival time (13.6 ± 1.8 months) of the combined radiotherapy and chemotherapy group was longer than that of the simple radiotherapy and chemotherapy group (11.3 ± 1.4 months), and the difference was statistically significant (95% CI: 2.674~12.429, $t=7.639$, $P=0.019$). The expression of non-small cell carcinoma markers (CA125, CA153, TRIM59, COX, CEA, cyfra21-1, SCC) and Cyclin D3 showed that: compared with before treatment, the tumor markers in the combined chemoradiotherapy group and the simple chemoradiotherapy group decreased after treatment, but the decrease of the tumor markers in the combined chemoradiotherapy group was higher than that in the simple chemoradiotherapy

基金项目: 国家自然科学基金 (项目编号: 81460356)。

作者简介: 王旋 (1980-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 癌症放化疗, 靶向治疗及免疫治疗, E-mail:1275224257@qq.com。

group, and the difference was statistically significant by *t* test ($t=14.814\sim 26.492$, $P<0.05$). The data of T cell subsets ($CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+ / CD8^+$) and immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) showed that: compared with before treatment, the T cell subsets and immunoglobulin indexes of the combined chemoradiotherapy group and the simple chemoradiotherapy group were increased after treatment, but the increase of the markers in the combined chemoradiotherapy group was higher than that in the simple chemoradiotherapy group, and the difference was statistically significant by *t* test ($t=11.617\sim 26.384$, all $P<0.05$). **Conclusion** Compared with postoperative radiotherapy and chemotherapy alone, radiotherapy and chemotherapy combined with targeted drugs did not show more clinical adverse reactions in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. At the same time, it could improve the expression of tumor markers, immune function, Cyclin D3 and other disease-related indicators, so as to obtain long clinical benefits of disease-free progression survival time and total survival time.

Keywords: radiotherapy and chemotherapy; targeted drugs; non-small cell lung cancer; tumor markers; immune function; Cyclin D3

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是鳞状肺癌、肺腺癌等大细胞肺癌的统称, 约占所有肺癌的 80%, 与小细胞癌相比, 具有肿瘤细胞生长较慢的特点^[1]。目前非小细胞肺癌临床治疗研究进展缓慢, 非小细胞肺癌手术患者五年生存率仅为 20% 以内^[2]。靶向治疗是随着基因学发展而发展起来的, 如针对非小细胞肺癌表皮生长因子受体突变的表皮生长因子受体-转氨酶抑制剂 (如吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼等) 被广泛应用于非小细胞肺癌治疗, 再如针对变性淋巴瘤激酶 (denatured lymphoma kinase, DLK) 融合基因重排的阿来替尼、布加替尼等也被广泛应用于非小细胞肺癌治疗, 另外对于无基因突变的抑制血管生成药物 (如贝伐珠单抗、安罗替尼等), 这些靶向治疗药物应用均可获取到较高的应答率, 可显著提升非小细胞肺癌患者的无疾病进展生存期^[3-5]。本项研究带着非小细胞肺癌临床工作实践中的实际问题, 观察放化疗联合靶向治疗在非小细胞肺癌中的应用, 并分析其对病情相关因子的影响, 以期临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 项目获得医院伦理委员会的批准。以 2014 年 6 月~2017 年 1 月长安医院收治的 136 例非小细胞肺癌病例为前瞻性研究对象。病例纳入标准: ①接受培美曲塞+卡铂化疗和放射治疗; ②年龄不低于 18 岁, 且至少有一处可测量的转移病灶; ③无任何 (或有效控制) 的严重全身系统性基础疾病, 如心脏系统疾病、肝脏细胞疾病、免疫系统疾病等; ④接受实验化疗方案前, 肿瘤患者体力状态评分低于 2 分, 且预计生存时间不低于 3 个月; ⑤自愿接受临床医师推荐本研究治疗方案, 签署化疗知情书。病例排除标准: ①妊娠期妇女和哺乳期妇女; ②有任何严重的 (或未能有效控制的) 全身性系统疾病。③接受实验方案前, 肿瘤患者体力状态功能评分高于 2 分者, 且预计生存时间低于 3 个月者。病例脱落标准: ①因任何原因失访者和转院者; ②中途要求终止实验方案的依从性不佳者; ③

中途改变临床实验方案者。根据患者就诊先后顺序从 1~136 编号, 采用巢式对照研究法分组: 以确诊为非小细胞肺癌为研究起点, 将接受化疗、放射联合靶向治疗的病例纳入放化疗联合靶向组, 放化疗联合靶向组每入组 1 例病例, 选择最近时间基线资料 (包括人口学资料: 年龄、性别; 病情情况: 病理分型、转移部位、肿瘤患者体力状态评分; 实验室指标: 白细胞计数、中性粒细胞、血小板、血红蛋白) 相匹配的接受单纯化疗、放射的病例纳入单纯放化疗组, 最终研究时限内放化疗联合靶向组和单纯放化疗组均分别纳入病例 68 例。放化疗联合靶向组和单纯放化疗组在人口学资料 (年龄、性别)、病情情况 (病理分型、转移部位、肿瘤患者体力状态评分)、实验室指标 (白细胞计数、中性粒细胞、血小板、血红蛋白) 等基线资料上比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特公司; 荧光免疫分析仪购自北京科思佳科技有限责任公司; 糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125), 糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153), 端粒酶 (telomerase, TRIM59), 环氧合酶 (cyclooxygenase, COX), 癌胚抗原 (Carcinoembryonic, CEA), 细胞角蛋白 21-1 (cytokeratin 21-1, cyfra21-1), 鳞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC), 细胞周期蛋白 D3 (D3 of cyclin, Cyclin D3), 分化簇 3 (cluster differentiation 3, CD3), 分化簇 4 (cluster differentiation 4, CD4), 分化簇 8 (Cluster Differentiation 8, CD8), 免疫球蛋白 A (immunoglobulin A IgA), 免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG), 免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 等试剂盒购自上海心语生物科技。

1.3 方法 单纯放化疗组予以培美曲塞+卡铂化疗 (每周 1 次) 联合和放射治疗 (每周 1 次)。放化疗联合靶向组在化疗和放射治疗基础上予以靶向药物 (吉非替尼、或克唑替尼、或贝伐珠单抗) 治疗。以疗效评价指标、血清相关指标及不良反应作

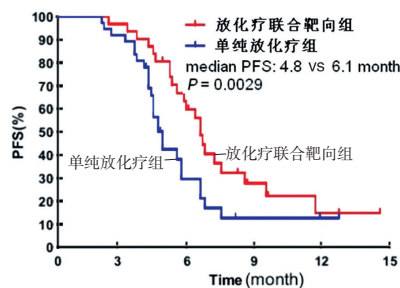
为疗效和安全性评价指标。①疗效评价指标包括无疾病进展生存时间和总生存时间。②血清相关指标包括肿瘤标志物、免疫相关指标和 Cyclin D3, 均于治疗前和治疗3个月时抽血检测, 肿瘤标志物和 Cyclin D3 采用 FIA-102 荧光免疫分析仪以荧光免疫分析法检测, 免疫相关指标采用贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪检测。③安全性评价。以 NCI-CTCAE version 4.0^[6] 为评估标准, 统计白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少等不良事件发生情况。

1.4 统计学分析 以 SPSS17.0 数据统计分析工具, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。年龄、总生存时间、血小板计数等资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 不良反应率等资料用频数描述, 采用 t 检验、 χ^2 检验、秩和检验等进行组间差异分析; 绘制生存时间 Kaplan-Meier 曲线, 并采用 log-rank 检验分析

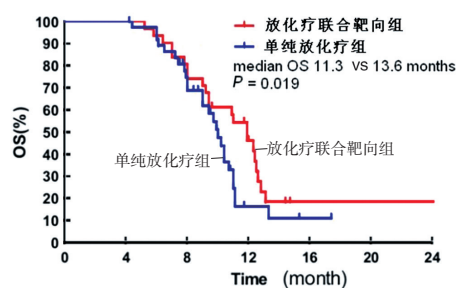
生存期差异。

2 结果

2.1 疗效综合评价分析 截止2019年10月31日, 放化疗联合靶向组和单纯放化疗组患者除死亡病例(放化疗联合靶向组4例, 单纯放化疗组8例)外, 均未因严重药物不良反应而终止治疗或转院等情况, 未出现研究病例脱落。Kaplan-Meier 曲线见图1。放化疗联合靶向组的无疾病进展生存时间 (6.1 ± 1.2 月) 长于单纯放化疗组 (4.8 ± 0.9 月), 经 log-rank 检验差异具有统计学意义 (95% CI: 3.880~8.781, $t = 6.563$, $P = 0.003 < 0.05$)。放化疗联合靶向组平均总生存时间 (13.6 ± 1.8 月) 长于单纯放化疗组 (11.3 ± 1.4 月), 经 log-rank 检验差异具有统计学意义 (95% CI: 2.674~12.429, $t = 7.639$, $P = 0.019 < 0.05$)。



PFS 表示无疾病进展生存时间



OS 表示为总生存时间

图1 放化疗联合靶向组和单纯放化疗组生存期的 Kaplan-Meier 曲线

2.2 肿瘤标志物及 Cyclin D3 表达分析 见表1。非小细胞肺癌标志物 (CA125, CA153, TRIM59, COX, CEA, cyfra21-1, SCC) 及 Cyclin D3 表达数据显示。治疗前, 放化疗联合靶向组和单纯放化疗组的标志物比较, 差异均无统计学意义 (t

$= 0.108 \sim 0.617$, 均 $P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后放化疗联合靶向组和单纯放化疗组肿瘤标志物均下降, 但放化疗联合靶向组标志物下降幅度高于单纯放化疗组, 差异具有统计学意义 ($t = 8.615 \sim 21.816$, 均 $P < 0.05$)。

表1 放化疗联合靶向组和单纯放化疗组肿瘤标志物情况分析 ($\bar{x} \pm s$, U/ml)

项目	单纯放化疗组 ($n=68$)				放化疗联合靶向组 ($n=68$)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
CA125(U/ml)	56.91 ± 3.16	36.84 ± 2.16	24.384	<0.001	56.79 ± 3.16	24.56 ± 1.76	26.492	<0.001
CA153(U/ml)	36.43 ± 2.63	29.68 ± 1.93	11.348	<0.001	36.37 ± 2.56	20.31 ± 1.56	20.515	<0.001
TRIM59(U/ml)	59.74 ± 4.31	47.61 ± 3.12	14.156	<0.001	59.38 ± 4.66	34.15 ± 2.42	23.814	<0.001
COX(U/ml)	42.74 ± 3.38	32.34 ± 2.89	10.874	<0.001	42.58 ± 3.58	24.18 ± 2.19	24.474	<0.001
Cyclin D3(ng/ml)	14.11 ± 1.84	10.01 ± 1.43	7.081	<0.001	14.28 ± 1.77	6.71 ± 1.08	19.386	<0.001
CEA(μ g/L)	18.79 ± 2.71	14.23 ± 2.17	8.263	<0.001	18.89 ± 2.80	10.21 ± 1.82	16.715	<0.001
cyfra21-1(ng/ml)	34.92 ± 3.09	26.09 ± 2.68	14.021	<0.001	34.89 ± 3.12	19.62 ± 2.19	17.815	<0.001
SCC(μ g/ml)	3.62 ± 0.87	2.72 ± 0.62	5.814	<0.001	3.79 ± 0.83	2.09 ± 0.39	14.814	<0.001

2.3 免疫功能指标分析 见表2。T 细胞亚群指标 ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$) 和免疫球蛋白指标 (Ig G, Ig A, Ig M) 数据显示: 治疗前, 放化疗联合靶向组和单纯放化疗组的 T 细胞亚群指标和免疫球蛋白指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前比

较, 治疗后放化疗联合靶向组和单纯放化疗组的 T 细胞亚群指标和免疫球蛋白指标均提升, 但放化疗联合靶向组标志物提升幅度高于单纯放化疗组, 差异具有统计学意义 ($t = 11.617 \sim 26.384$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 安全性分析 放化疗联合靶向组和单纯放化

疗组全部患者均接受血液毒性评估,统计3级、4级等强血液毒性不良反应情况(见表3)。放化疗联合靶向组和单纯放化疗组在白细胞减少率、

中性粒细胞减少率、血小板减少率、恶心率、呕吐率等不良药物反应上比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.000\sim0.697$,均 $P\geq 0.05$)。

表2 放化联合靶向组和单纯放化疗组的免疫功能指标分析($\bar{x}\pm s$)

项目	单纯放化疗组($n=68$)		放化联合靶向组($n=68$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ (%)	58.43 \pm 1.91	63.29 \pm 2.03	58.52 \pm 1.93	78.18 \pm 2.23
CD4 ⁺ (%)	46.29 \pm 1.53	55.18 \pm 1.83	46.38 \pm 1.52	63.84 \pm 2.09
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.97 \pm 0.13	1.14 \pm 0.16	0.98 \pm 0.14	1.28 \pm 0.21
Ig G(U/L)	8.61 \pm 1.56	12.59 \pm 1.86	8.52 \pm 1.93	78.18 \pm 2.23
Ig A(U/L)	1.23 \pm 0.32	2.08 \pm 0.44	1.26 \pm 0.34	3.01 \pm 0.69
Ig M(U/L)	0.86 \pm 0.21	1.20 \pm 0.32	0.88 \pm 0.20	1.64 \pm 0.4

表3 放化联合靶向组和单纯放化疗组的化疗药物3~4级不良反应比较 [$n(\%)$]

不良反应	单纯放化疗组($n=68$)	放化联合靶向组($n=68$)	χ^2	P
白细胞减少	10(14.71)	12(17.65)	0.217	0.641
中性粒细胞减少	5(7.35)	6(8.82)	0.099	0.753
血小板减少	7(10.29)	6(8.82)	0.085	0.771
恶心、呕吐	5(7.35)	6(8.82)	0.099	0.753
ALT/AST急剧上升	1(1.47)	1(1.47)	0.000	1.000
肌酐上升	2(2.94)	1(1.47)	0.341	0.559
腹泻	3(4.41)	4(5.88)	0.151	0.698
四肢乏力	2(2.94)	4(5.88)	0.697	0.404

3 讨论

高发率、高病死率使肺癌成为全球医学界临床研究的热点。最新2018年数据显示:2018年全球累计新发肺癌病例380万,相比2017年的340万,增长了11.7%^[7],同时肺癌患者5年生存率很低,约在20%左右,远远低于其余三大恶性肿瘤(乳腺癌为67.8%,胃癌为71.2%,结肠癌为64.3%)^[8-9]。非小细胞肺癌是鳞状肺癌、肺腺癌等大细胞肺癌的统称,是肺癌中最常见类型,放化疗是治疗的主要方案。近年靶向治疗在非小细胞肺癌治疗中也得到广泛应用,主要包括三个方面:①对于表皮生长因子受体EGFR突变非小细胞癌,可使用吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼等靶向治疗^[10],70%以上的NSCLC患者能够获得临床病情控制^[11];②对于间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因重排的非小细胞肺癌,主要采用克唑替尼、阿来替尼、布加替尼等药物靶向治疗^[12],具有临床疗效较佳,副作用小的优势、在非小细胞肺癌的临床治疗中取得了瞩目疗效^[13-14];③对于无明显基因突变的非小细胞癌,可采用抑制血管生成药物,如贝伐珠单抗、安罗替尼等靶向治疗^[15],可使非小细胞肺癌患者近期(9个月)的病情客观缓解率(客观控制

率)达70%左右^[16]。本研究将放化疗联合靶向治疗方案应用于非小细胞肺癌,结果显示:与单纯放化疗方案相比,放化疗联合靶向治疗非小细胞肺癌并未出现更多临床不良反应,但可获得更长的无疾病进展生存时间、总生存时间的临床收益。到目前为止,放化疗联合靶向治疗方案治疗非小细胞肺癌可获得较高的临床收益这已经得到研究证实,国外学者FOSSELLA等^[17]的研究显示,放化疗辅助以靶向治疗方案,可改善非小细胞肺癌的总生存期。

放化疗联合靶向治疗非小细胞肺癌可取得较佳临床疗效的机制研究涉及较少,从本研究结果来看其机制可能有两个方面:其一,与单纯放化疗方案相比,放化疗联合靶向治疗方面可改善非小细胞肺癌患者的癌标志物表达水平。本研究中与治疗前比较,治疗后放化疗联合靶向组和单纯放化疗组的标志物及Cyclin D3均下降,但放化疗联合靶向组标志物及Cyclin D3下降幅度高于单纯放化疗组($P<0.05$)。CA125, CA153均为糖类抗原,其高表达可激活蛋白激酶的活性,促进肿瘤细胞分裂、增殖和转化,是包括非小细胞肺癌在内的多种癌症的重要标志物^[18]。TRIM59是由RNA和蛋白质组成的核糖端粒酶,TRIM59的激活或高表达可导致细

胞无限增殖,是体细胞向肿瘤转化中的关键因子,近年已经成为非小细胞肺癌的标志物之一^[19]。环氧化酶(COX)是一种双功能酶,不仅是具有过氧化氢活性酶,也是体细胞向肿瘤转化的催化物质,COX也可促进乳腺癌细胞增殖和抑制细胞凋亡。癌胚抗原(CEA)最初发现于结肠癌和胎儿肠组织中,故名癌胚抗原,CEA升高常见于大肠癌、胃癌、肺癌等^[20]。cyfra21-1目前被认为是一种主要用于检测肺癌的肿瘤标志物,尤其对非小细胞肺癌的诊断具有重要价值,若肺部存在不清晰的环形阴影,同时血清人细胞角质片断21-1(CYFRA21-1)浓度>30ng/ml,非小细胞肺癌的可能性非常高^[21]。SCC异常高表达常见于鳞癌,同时异常高表达也见于宫颈癌、肺癌、卵巢癌等^[22],目前均为临床常用非小细胞癌标志物。近年来,Cyclin D3异常表达在多种肿瘤发病过程中的作用颇受临床关注,报道中显示Cyclin D3高表达可促进非小细胞肺癌病情进展,使Cyclin D3成为非小细胞肺癌病因学研究中的热点^[23-24]。综合既往研究结果及本研究结果来看,放化疗联合靶向治疗非小细胞肺癌,可抑制非小细胞癌肿瘤标志物及Cyclin D3的高表达,这可能为放化疗联合靶向治疗方案可取得较佳临床收益的一个作用机制。其二,与单纯放化疗方案相比,放化疗联合靶向治疗方面可改善非小细胞肺癌患者的免疫功能。

本研究中,与治疗前比较,治疗后放化疗联合靶向组和单纯放化疗组的T细胞亚群指标和免疫球蛋白指标均提升,但放化疗联合靶向组标志物提升幅度高于单纯放化疗组($P<0.05$)。Th1淋巴细胞可分泌出CD4、CD3等免疫应答产物,均是重要的免疫相关因子;而Th2主要分泌CD8,其高度分泌可促进炎症因子分泌,对T淋巴细胞的免疫功能产生影响^[25]。另外免疫球蛋白是机体黏膜防御系统的重要组成部分,可有效抑制肿瘤细胞在黏膜组织中的复制,对于大部分肿瘤细胞均具有抗体活性。如IgM是机体免疫防御体系中不可或缺的组成部分,也是增强机体免疫力抵抗肿瘤细胞侵袭的重要物质^[26],同时IgG和IgA也具有相似的功能^[27]。可见,免疫功能在非小细胞肺癌临床治疗效果提升中的作用不言而喻,结合本研究结论来看,与单纯放化疗方案相比,放化疗联合靶向治疗非小细胞肺癌,可显著改善非小细胞肺癌患者免疫功能,这也有可能是放化疗联合靶向治疗方案可取得较佳临床收益的另一个作用机制。

综上所述,与单纯放化疗方案相比,放化疗联合靶向治疗非小细胞肺癌并未出现更多临床不良反应,同时也可改善肿瘤标志物、免疫功能及Cyclin D3等

病情相关指标表达,使其获得更长的无疾病进展生存时间、总生存时间的临床收益,故值得临床推广。但是,本研究也存在一定的局限性,如在临床随机分组设计中,虽然尽可能排除了研究结果干扰因素,但由于临床病例收集困难,可能使研究结果存在有一定的偏倚,这个局限性希望后续研究能进一步证实。

参考文献:

- [1] NORO R, KOBAYASHI K, USUKI J, et al. Bevacizumab plus chemotherapy in nonsquamous non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion uncontrolled by tube drainage or pleurodesis: A phase II study North East Japan Study group trial NEJ013B[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(7): 1876-1884.
- [2] ŁOCHOWSKI M, ŁOCHOWSKA B, RĘBOWSKI M, et al. Five-year survival analysis and prognostic factors in patients operated on for non-small cell lung cancer with N2 disease[J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(6): 3180-3186.
- [3] ROEPER J, FALK M, CHALARIS-RIßMANN A, et al. TP53 co-mutations in EGFR mutated patients in NS-CLC stage IV: A strong predictive factor of ORR, PFS and OS in EGFR mt+ NSCLC[J]. Oncotarget, 2020, 11(3): 250-264.
- [4] LIANG Hengrui, LIU Zhichao, CAI Xiuyu, et al. PD-(L)1 inhibitors vs. chemotherapy vs. their combination in front-line treatment for NSCLC: An indirect comparison[J]. International Journal of Cancer, 2019, 145(11): 3011-3021.
- [5] 尚可, 胡若洋. 贝伐珠单抗联合紫杉醇和卡铂治疗非小细胞肺癌的效果研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(6): 913-915.
SHANG Ke, HU Ruoyang. Effect of Bevacizumab combined with Paclitaxel and Carboplatin on non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2020, 36(6): 913-915.
- [6] LIU Yujie, ZHU Guopei, GUAN Xiyin, et al. Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncology, 2012, 48(6): 554-559.
- [7] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(1): 7-30.
- [8] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
CAO Maomao, CHEN Wanqing. Interpretation on the global cancer statistics of GLOBOCAN 2020[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version), 2021, 13(3): 63-69.
- [9] LEMA D A, JANKOWSKA-GAN E, SETHAKORN N, et al. Identification of PD1-mediated regulation of anti-tumor antigen response in patients with NSCLC using

- the trans vivo DTH assay[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2020, 8(1):e000152.
- [10] IDERZORIG T, KELLEN J, OSUDE C, et al. Comparison of EMT mediated tyrosine kinase inhibitor resistance in NSCLC [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 496(2): 770-777.
- [11] SCHROCK A B, MADISON R, ROSENZWEIG M, et al. Patients with NSCLCs harboring internal inversions or deletion rearrangements of the ALK gene have durable responses to ALK kinase inhibitors[J]. Lung Cancer: Targets and Therapy, 2020, 2020(11): 33-39.
- [12] AL-SAMKARI H, LEIVA O, DAGOGO-JACK I, et al. Impact of ALK rearrangement on venous and arterial thrombotic risk in NSCLC[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2020, 15(9): 1497-1506.
- [13] 中国非小细胞肺癌 ALK 检测模式真实世界多中心研究专家组, 中华医学会病理学分会分子病理学组. 中国非小细胞肺癌 ALK 检测临床实践专家共识 [J]. 中华病理学杂志, 2019, 48 (12): 913-920.
- Experts from the RATIONAL Study (ALK Testing in Chinese Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A National-Wide Multicenter Prospective Real World Data Study), Molecular Pathology Committee of Chinese Society of Pathology. Expert consensus on clinical practice of ALK fusion detection in non-small cell lung cancer in China [J]. Chinese Journal of Pathology, 2019, 48(12): 913-920.
- [14] JIN Linling, WANG Yanli, LI Si, et al. Novel PNPT1-ALK fusion variant exerted significant benefit to crizotinib in NSCLC[J]. Lung Cancer, 2020, 146(C): 382-384.
- [15] 张旭阳, 刘冬洁, 肖月, 等. 抗血管生成在治疗非小细胞肺癌中的应用效果评价 [J]. 心理月刊, 2020, 15(7): 171.
- ZHANG Xuyang, LIU Dongjie, XIAO Yue, et al. The effect of antiangiogenesis in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Psychologies, 2020, 15(7): 171.
- [16] 李雪峰, 金艺凤. 抗血管生成剂在治疗非小细胞肺癌中的作用 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(1): 93-95.
- LI Xuefeng, JIN Yifeng. Application of antiangiogenic agents in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Journal of Qiqihar Medical University, 2020, 41(1): 93-95.
- [17] FOSSELLA F V, DE VORE R, KERR R N, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group[J]. Journal of Clinical Oncology, 2000, 18(12): 2354-2362.
- [18] 赵格, 高琼, 余宗涛, 等. 肺癌患者血浆 miR-3151 表达水平与临床病理特征的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 28-32.
- ZHAO Ge, GAO Qiong, YU Zongtao, et al. Study on the correlation between the expression of miR-3151 in plasma and clinicopathological features in patients with lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 28-32.
- [19] 高敏, 刘若男, 柯张延, 等. TAP, Hsp90 α 联合肺癌肿瘤标志物对小细胞肺癌诊断价值 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1): 88-92.
- GAO Min, LIU Ruonan, KE Zhangyan, et al. Diagnostic value of TAP and Hsp90 α combined with lung cancer tumor markers in small cell lung cancer [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2020, 25(1): 88-92.
- [20] YANG Huisi, BAO Jing, HUO Danqun, et al. Au doped poly-thionine and poly-m-Cresol purple: Synthesis and their application in simultaneously electrochemical detection of two lung cancer markers CEA and CYFRA21-1[J]. Talanta, 2021, 224: 121816.
- [21] CHIU Nanfu, YANG Haotang. High-sensitivity detection of the lung cancer biomarker CYFRA21-1 in serum samples using a carboxyl-MoS₂ functional film for SPR-based immunosensors[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020, 8: 234.
- [22] 雷田. CEA, CYFRA21-1, SCC 和 ProGRP 检测对肺癌的诊断价值分析 [J]. 数理医药学杂志, 2021, 34 (1): 51-52.
- LEI Tian. Diagnostic value of CEA, CYFRA21-1, SCC and ProGRP in lung cancer [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2021, 34(1): 51-52.
- [23] 夏靖华, 李维妙, 王雪娇, 等. CyclinD1 与 CyclinD3 在非小细胞肺癌中的表达及意义 [J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(8): 615-621.
- XIA Jinghua, LI Weimiao, WANG Xuejiao, et al. Expressions of CyclinD1 and CyclinD3 in non-small cell lung cancer patients and their significance [J]. Journal of Chinese Oncology, 2016, 22(8): 615-621.
- [24] 常晓媛, 朱云霞, 韩晓, 等. microRNA-24 通过下调 CDK4 和 CyclinD3 抑制胰岛 β 细胞增殖 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(12): 1413-1417.
- CHANG Xiaoyuan, ZHU Yunxia, HAN Xiao, et al. MicroRNA-24 inhibits islet β -cell proliferation by decreasing CDK4 and CyclinD3 protein levels [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Science), 2016, 36(12): 1413-1417.
- [25] COBAIN E F, PAOLETTI C, SMERAGE J B, et al. Clinical applications of circulating tumor cells in breast cancer[J]. Recent Results in Cancer Research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les Recherches sur le Cancer, 2020, 215: 147-160.
- [26] RADHAKRISHNAN V, BANAVALI S, GUPTA S, et al. Excellent CBR and prolonged PFS in non-squamous NSCLC with oral CA-170, an inhibitor of VISTA and PD-L1[J]. Annals of Oncology, 2019, 30(Sup15): v494.
- [27] TAKEZAWA K, PIRAZZOLI V, ARCILA M E, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation[J]. Cancer Discovery, 2012, 2(10): 922-933.

收稿日期: 2020-12-29

修回日期: 2021-03-08