

Clinical Observation of Immunization Maintenance Treatment with Thymosin Alpha-1 ($T\alpha 1$) on Postoperative Lung Cancer with High Risk Recurrence

Sujuan Chen, Ruizhong Li

Department of Medical Oncology, Tumor Treatment Center, The First People's Hospital in Yancheng of Jiangsu, Yancheng Jiangsu

Email: chensujuan77@163.com

Received: Sep. 5th, 2018; accepted: Sep. 22nd, 2018; published: Sep. 29th, 2018

Abstract

Objective: To investigate the clinical benefit of immunization maintenance treatment with $T\alpha 1$ on postoperative lung cancer with high risk recurrence. **Methods:** Patients of postoperative lung cancer with high risk recurrence were chosen between 2011-2012 and divided into two groups: $T\alpha 1$ maintenance treatment group after chemotherapy, not with $T\alpha 1$ maintenance treatment group after chemotherapy. $T\alpha 1$ is used twice a week at least 6 months Median time to disease progression (TTP) were analyzed by Kaplan-Meier method. **Results:** The $T\alpha 1$ group prolong TTP, but $P = 0.385$. IF brain metastases are rejected. The $T\alpha 1$ group prolongs TTP obviously, $P = 0.039$. **Conclusion:** Immunization maintenance treatment with $T\alpha 1$ is recommended for lung cancer with high risk recurrence.

Keywords

Lung Cancer, Thymosin Alpha-1 ($T\alpha 1$), Immunization Maintenance Treatment

胸腺肽 $\alpha 1$ 在高危复发肺癌术后的维持治疗中的临床观察

陈苏娟, 李瑞中

江苏盐城市第一人民医院肿瘤治疗中心肿瘤科, 江苏 盐城

Email: chensujuan77@163.com

收稿日期: 2018年9月5日; 录用日期: 2018年9月22日; 发布日期: 2018年9月29日

文章引用: 陈苏娟, 李瑞中. 胸腺肽 $\alpha 1$ 在高危复发肺癌术后的维持治疗中的临床观察[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2018, 7(4): 68-72. DOI: 10.12677/acrpo.2018.74011

摘要

目的: 观察高危复发肺癌术后化疗后, 予胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗, 对无病生存期的影响。方法: 选取我科 2011~2012 年有高危复发风险的肺癌术后病人, 分成两组, 一组化疗后予胸腺肽 $\alpha 1$ 1.6 mg BIW 维持治疗 >6 月, 一组化疗后未行胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗的病人, 比较两组无病生存期。结果: 予胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗组的无病生存期较未行免疫维持治疗组稍延长, 但 $P = 0.385$, 差异无统计学意义。如果排除脑转移后, 予胸腺肽 $\alpha 1$ 组无病生存期明显延长, $P = 0.039$ 。结论: 建议肺癌术后, 高危复发病人, 常规辅助化疗后, 常规予胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗。

关键词

原发性肺癌, 胸腺肽 $\alpha 1$, 维持治疗

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是世界上发病率, 死亡率占第一位的恶性肿瘤, 在我国其发病率近年来呈现上升趋势[1]。随着人民生活水平的提高及医疗水平的发展, 积极体检是早期发现肺癌的一项重要手段。但肿瘤手术后, 予积极辅助化疗后, 怎样预防复发, 是一项重大的问题。根据肿瘤发病原因, 免疫力下降, 免疫逃逸是肿瘤发生, 及复发的主要原因。我科从 2011~2012 年陆续收录了一部分肺癌化疗后, 予胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫维持治疗, 观察其无病生存期。现汇报如下:

2. 资料与方法

1) 一般资料

收集 2011~2012 年经外科手术病理证实为肺癌, 有高危复发因素, 需积极化疗的病人 33 例, 高危复发因素: 包括年龄小于 35 岁 3 例, 低分化腺/鳞癌 11 例, 小细胞肺癌 6 例, EGFR 突变肺癌 5 例, 分期 III 期 8 例, R1 切除病人 3 例, 肿瘤家族史 4 例, 双重癌 2 例。至少符合上述两项的病人入组。

2) 治疗方案: 肺癌术后患者均积极予术后含铂双药方案化疗 4 疗程。化疗后根据自愿原则, 选择予胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗, 一周两次, 至少维持 6 个月, 为 1 组, 另一组不予胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗, 为 2 组。两组病人住院或门诊复查: 两年内每三月行全面复查一次, 两年后, 予半年复查一次, 随访至少五年。

3) 观察指标: 观察两组患者无病生存期时间。

4) 统计学分析 采用 SPSS17.0 版软件进行处理。生存分析用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) 胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗组, 其中位无病生存时间为 35 月, 平均无病生存时间 38 月, 较对照组中位无病生存时间为 24 月, 平均无病生存时间 32.16 月明显延长, 但 P 值 = 0.385, 差异无统计学意义。两组无病生存时间的生存曲线, 如图 1。

2) 如果排除脑转移, 则 1 组中位无病生存时间大于 5 年, 平均无病生存时间为 48.84 月, 较 2 组中位无病生存时间 31 月, 平均无病生存期为 35.71 月, 明显延长, $P = 0.039$, 差异有统计学意义。如图 2。

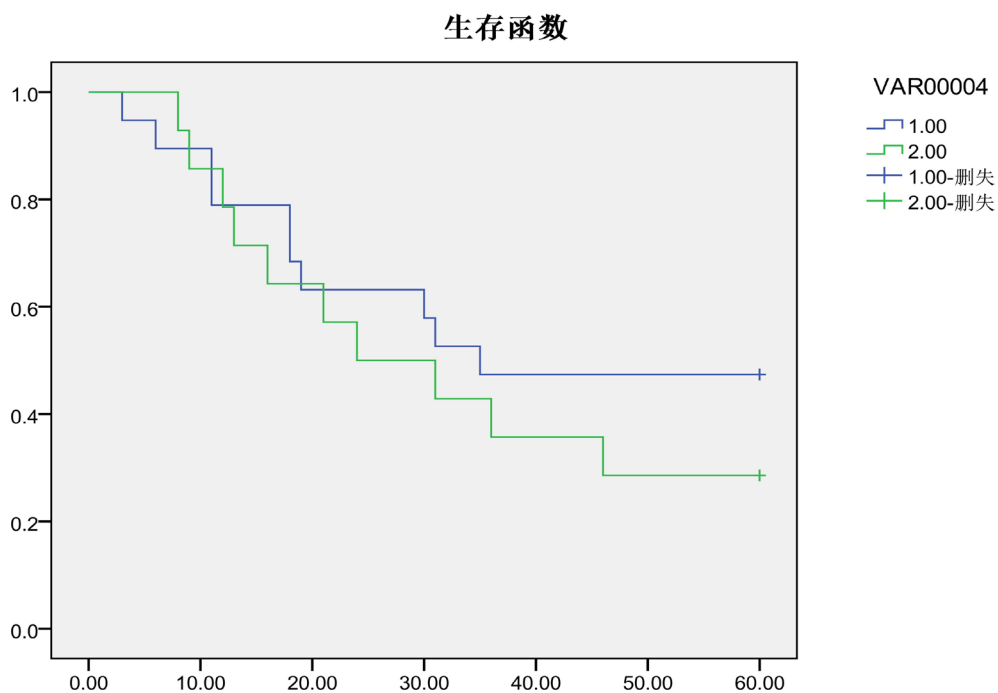


Figure 1. The TTP curve of two groups
图 1. 两组无病生存时间的生存曲线

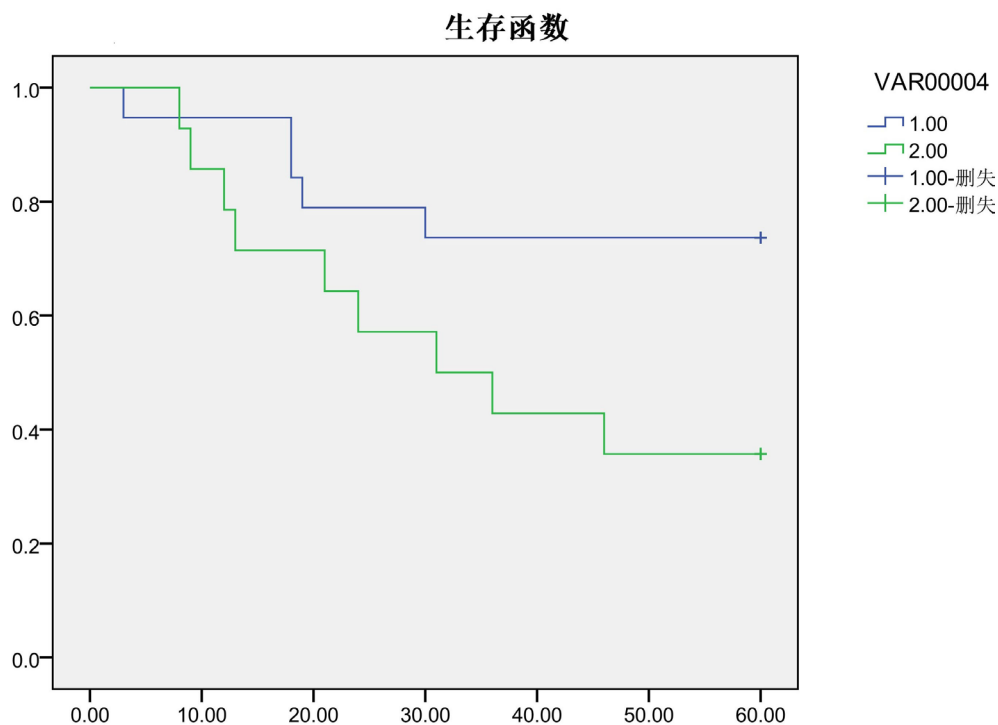


Figure 2. The TTP curve of two groups (except brain metastases)
图 2. 两组无病生存时间的生存曲线(排除脑转移)

4. 讨论

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 目前肺癌术后辅助治疗方法主要包括放疗, 化疗, 生物靶向治疗等综合治疗, 而肿瘤的复发转移是患者死亡的主要原因。故怎样让手术后高危复发病人避免复发转移, 是一个重要研究课题。

肿瘤的发生、发展及转归与机体的免疫功能密切相关, 当机体免疫功能下降或肿瘤的发生超出免疫监视和免疫清除时, 就可能形成肿瘤。恶性肿瘤患者存在明显的免疫功能紊乱, 主要表现在细胞免疫功能下降。化疗又可以进一步下降细胞免疫功能。临床中经常可以看见肺癌病人手术后, 或化疗后, 很快肿瘤进展的病例。

胸腺肽 $\alpha 1$ (Thymosin $\alpha 1$, T $\alpha 1$)是 Low 等在 20 世纪 70 年代末期从胸腺素第五组中分离纯化的一种小分子生物活性多肽。能通过刺激外周血淋巴细胞分裂原来促进 T 淋巴细胞的成熟, 增加抗原或致有丝分裂原激活的 T 细胞分泌 IFN、IL-2、IL3 等多种细胞因子, 同时增加 T 细胞表面淋巴因子受体的表达, 影响前体 NK 细胞的募集, 使其在暴露于细胞因子后变得更有细胞毒性。运用 T $\alpha 1$ 后, 多项免疫指标包括 T 细胞亚群, 尤其是 NK 细胞活性得以明显改善, 对进行化疗的晚期肿瘤病人运用 T $\alpha 1$ 具有明显的辅助治疗作用[2] [3] [4]。

T $\alpha 1$ 还可以通过对 CD4 细胞激活, 增强异体和自体的人类混合淋巴细胞反应。并增加 NK 细胞的聚集。邵伟等研究提示 T $\alpha 1$ 可以作用于 T 细胞的分化、发育成熟过程, 可增加 CD4⁺数量, 降低 CD8⁺数量, 改善慢性阻塞性肺病(COPD)患者机体细胞免疫状态, 增强其呼吸道防御功能, 从而减少急性发作的次数[5]。对肺癌术后病人减少感染机率, 提高免疫力有明确优势。

我科对一部分肺癌术后病人予胸腺肽 $\alpha 1$ 予维持治疗后, 患者生活质量明显提高, 但对无病生存期, 与不用胸腺肽 $\alpha 1$ 维持病人比, 延长 11 月, 但统计学上无明显差异。现在流行的 T 淋巴细胞过继疗法, 如嵌合抗原受体 T 细胞(CAT-T), 在许多临床试验中取得阳性结果[6]。免疫检查点抑制剂疗法, 如 PD-1 在晚期肺癌的多项临床试验, 取得了明确疗效, NCCN 指南明确推荐 PD-1 联合化疗为晚期非小细胞肺癌标准二线治疗[7], 说明免疫治疗在肺癌治疗中有一定的疗效。

血脑屏障可以使脑组织少受循环甚至不受循环血液中有物质的损害, 从而保持脑组织内环境基本稳定, 对维持中枢神经系统正常生理功能有重要的生物学意义。临床上许多脂溶性药物, 小分子药物, 号称可以透过血脑屏障, 但对脑转移的治疗疗效不一, 多数临床试验剔除脑转移病人。本研究得出阴性结果, 用胸腺肽 $\alpha 1$ 维持治疗, 不能延长无病生存期, 分析原因, 考虑早期肺癌术后, 一般预后佳, 单纯采用化疗, 预后佳。而联合免疫治疗的大多为 PS 评分高, 分期偏晚, 年龄轻, 高度恶性等多高危复发因素的病人。另血脑屏障因素也不能排除, 本研究剔除单脑转移这一进展后, 中位无病生存期明显延长, 达到>5 年的中位无病生存时间。提示 T $\alpha 1$ 在肺癌术后, 高危复发者中维持治疗有一定的临床意义。

随着医学的高速发展, 晚期肺癌有多种有效治疗方法, 生存影响因素较多, 故本研究未研究总生存时间。总之肺癌术后, T $\alpha 1$ 免疫维持治疗, 对提高机体免疫力, 提高患者生活质量, 延缓肿瘤的复发, 有一定的临床运用价值。推荐高危复发肺癌术后, 常规使用 T $\alpha 1$ 维持治疗。

参考文献

- [1] Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., et al. (2014) Cancer Statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **64**, 9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
- [2] 郑立运. 胸腺肽 $\alpha 1$ 的功能研究进展[J]. 中国药房, 2014(7): 143-144.
- [3] 彭宇. 原发性肝癌术后运用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗对机体免疫功能的影响[J]. 南宁: 广西医科大学, 2009.
- [4] 蔡鹏, 陈桂明, 杨先国, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对非小细胞肺癌化疗免疫功能的影响[J]. 中国实用医药, 2014, 21(3):

261-263.

- [5] 李承红, 王传海, 孟庆华, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对老年慢性阻塞性肺病急性发作期免疫功能的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(5): 637-639.
- [6] Tsai, A.K. and Davila, E. (2016) Producer T Cells: Using Genetically Engineered T Cells as Vehicles to Generate and Deliver Therapeutics to Tumor. *Oncoimmunology*, 5. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1122158>
- [7] Garon, E.B., Rizvi, N.A., Hui, R., *et al.* (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 372, 2018-2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>

知网检索的两种方式:

- 1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2169-8821, 即可查询
- 2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acrpo@hanspub.org