



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.013>

· 论著 ·

替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂治疗晚期基因野生型肺腺癌疗效及对血清细胞蛋白 19 片段 21-1、血管内皮生长因子水平和预后的影响

王燕 孙洁 姚宁华

【摘要】 目的 探讨替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂治疗晚期基因野生型肺腺癌疗效及对血清细胞蛋白 19 片段 (CYFRA) 21-1、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平和预后的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 2 月 ~ 2020 年 3 月于我院治疗的 88 例晚期基因野生型肺腺癌患者, 依据治疗方案不同分成对照组 (46 例) 与观察组 (42 例), 对照组采用白蛋白紫杉醇 + 奈达铂治疗, 观察组采用替雷利珠联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂治疗, 两组均治疗 5 个疗程。比较两组患者治疗疗效、治疗前后肿瘤标志物、VEGF 水平、治疗期间骨髓抑制发生状况及生存状况。**结果** 治疗后观察组疾病控制率 (DCR) 高于对照组, 血清 CFRA21-1、VEGF 及癌胚抗原 (CEA) 均低于同期对照组; 两组患者血清 CYFRA21-1、VEGF 及 CEA 水平均低于同组治疗前 ($P < 0.05$)。治疗期间, 两组患者骨髓抑制发生状况构成比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随访 2 年期间, 对照组生存率均低于观察组 ($P < 0.05$)。**结论** 晚期基因野生型肺腺癌患者予替雷利珠单抗结合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂治疗可有效控制肿瘤进展, 降低患者血清 CYFRA21-1 及 VEGF 水平, 改善患者预后。

【关键词】 替雷利珠; 白蛋白紫杉醇; 奈达铂; 晚期基因野生型肺腺癌; 临床疗效; 血清细胞角蛋白 19 片段 21-1; 血管内皮生长因子

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

肺腺癌是肺癌主要组织学类型中的一种, 肺腺癌发病率逐年升高, 其中基因突变肺腺癌患者为临床治疗的难点, 而目前针对该类患者的主要治疗方式仍以化疗为主^[1-3]。白蛋白紫杉醇是一种无需使用溶剂的新型紫杉醇类药物^[4], 奈达铂与顺铂具有相似的抗肿瘤活性, 但有学者指出铂类药物对晚期 NSCLC 治疗敏感性较低^[5]。伴随对程序性死亡受体 (PD)-1/PD-配体 1 (PD-L1) 信号通路作用的认识不断提高, 替雷利珠单抗作为我国自主研发的一种 PD-1 抑制剂, 已成功用于多种恶性肿瘤的治疗^[6-7]。此外已有研究结果证实, 血清细胞蛋白 19 片段 21 (CYFRA21)-1、血管内皮生长因子 (VEGF) 与 NSCLC 患者病理特征密切相关^[8]。基于此, 本研究旨在探讨替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂对晚期基因野生型肺腺癌患者疗效、血清 CYFRA21-1、VEGF 水平及预后的影响。

对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2018 年 2 月 ~ 2020 年 3 月我院收治的晚期基因野生型肺腺癌患者 88 例。纳入标准: (1) 均符合肺癌诊断标准^[9]; (2) 经病理诊断确诊为腺癌且经 EGFR、ALK 等基因检测突变结果为阴性; (3) 疾病分期均为 III ~ IV 期; (4) 预计生存时间 > 3 个月; (5) 临床及随访资料完整。排除标准: (1) 对本研究使用药物有过敏反应; (2) 合并其他恶性肿瘤; (3) 入组前接受其他抗肿瘤治疗; (4) 合并肝、肾功能障碍; (5) 卡氏评分 (KPS) < 60 分; (6) 精神系统疾病、认知功能障碍等无法正常沟通。根据治疗方案将 88 例患者分为对照组 (白蛋白紫杉醇 + 奈达铂) 46 例与观察组 (替雷利珠联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂) 42 例, 两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。

2. 方法

(1) 治疗方法: 对照组采用白蛋白紫杉醇 + 奈达铂

表 1 对照组和观察组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	KPS (分)	疾病分期[例,(%)]	
					Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	46	26/20	63.18±6.27	71.34±10.02	27(58.70)	19(41.30)
观察组	42	24/18	64.05±6.81	70.62±9.86	25(59.52)	17(40.48)
χ^2/t 值		0.004	0.624	0.339	0.006	
<i>P</i> 值		0.953	0.534	0.735	0.937	

治疗方案:d1 白蛋白紫杉醇(规格:100 mg)260 mg/m²于 180 min 内静脉滴注完成;d1 奈达铂(规格:20 mg)80 mg/m²静脉滴注,首个疗程于 90 min 内静脉滴注完成,随后每个疗程于 60 min 内滴注完成。观察组患者采用替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+奈达铂治疗方案:白蛋白紫杉醇、奈达铂给药方法同对照组;d1 替雷利珠单抗(规格:100 mg)200 mg 静脉滴注,首个疗程于 90 min 内静脉滴注完成,随后每个疗程于 60 min 内静脉滴注完成。两组患者均以治疗 21 d 为 1 个疗程,共治疗 5 个疗程。

(2)临床疗效:于治疗 5 个疗程后对两组患者进行胸部 CT 扫描,评估两组患者的临床疗效。疗效评价标准^[10]:完全缓解(CR):CT 结果显示患者所有肿瘤病灶完全消失;部分缓解(PR):治疗 3 个疗程后,以临界直径总和为参考,所有病灶直径总和较治疗前缩小 30% 以上;稳定(SD):以目标病灶的直径总和最小值为参考值,目标病灶直径既未增大亦未减小;进展(PD):以目标病灶的直径总和最小值为参考值,目标病灶直径总和至少增加 20%。疾病控制率(DCR,%)=(CR+PR+SD)/总例数×100%,客观缓解率(ORR,%)=(CR+PR)/总例数×100%。

(3)观察指标:收集所有患者的一般资料,包括性别、年龄、KPS 分值及疾病分期。收集所有患者治疗前及治疗 5 个疗程后血清 CYFRA21-1、癌胚抗原(CEA)及 VEGF 水平。统计治疗期间患者骨髓抑制发生状况,0 级:WBC 计数≥4.0×10⁹/L,PLT 计数≥110×10⁹/L,血红蛋白(Hb)≥110 g/L;1 级:3.0×10⁹/L≤WBC 计数<4.0×10⁹/L,75×10⁹/L≤PLT 计数<110×10⁹/L,95 g/L≤Hb<110 g/L;2 级:2.0×10⁹/L≤WBC 计数<3.0×10⁹/L,50×10⁹/L≤PLT 计数<75×10⁹/L,180 g/L≤Hb<95 g/L;3 级:1.0×10⁹/L≤WBC 计数<2.0×10⁹/L,25×10⁹/L≤PLT 计数<50×10⁹/L,65 g/L≤Hb<80 g/L;4 级:WBC 计数<1.0×10⁹/L,PLT 计数<25×10⁹/L,Hb<65 g/L。

(4)生存状况:于患者治疗 5 个疗程后开始以电话随访或门诊复查的方式进行随访,1 年内每 1 个月经门诊复查 1 次,2 年内每 3 个月经门诊复查 1 次,随访时间截止到 2022 年 3 月,以患者死亡为终点事件,

统计所有患者随访 2 年内的生存率。

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床疗效比较:观察组 DCR 高于对照组[76.19%(32/42)比 54.35%(25/46),*P*=0.032]。两组 ORR 比较差异无统计学意义[35.71%(15/42,观察组)比 23.91%(11/46,对照组),*P*=0.226]。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD
对照组	46	3	8	14	21
观察组	42	5	10	17	10

2. 两组患者治疗前后血清 CYFRA21-1、CEA 及 VEGF 水平比较:治疗前两组患者 CYFRA21-1、CEA 及 VEGF 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后两组患者上述指标水平均较同组治疗前下降,且观察组上述指标水平均低于同期对照组(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 CYFRA21-1、CEA 及 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CYFRA21-1 (ng/ml)		CEA (μg/ml)		VEGF (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	8.26±1.43	5.29±0.91 ^a	11.73±1.72	7.96±1.38 ^a	518.36±65.43	303.19±57.16 ^a
	46						
观察组	42	8.59±1.61	4.13±0.76 ^{ab}	12.01±1.63	6.47±1.02 ^{ab}	520.03±66.11	253.46±50.27 ^{ab}
	42						

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与同期对照组比较,^b*P*<0.05

3. 两组患者骨髓抑制发生状况比较:治疗期间,观察组发生骨髓抑制患者 20 例(47.62%),对照组 25 例(54.35%)。两组患者骨髓抑制发生状况构成比较差异无统计学意义(*Z*=0.650,*P*=0.515)。见表 4。

表 4 两组患者骨髓抑制发生状况比较[例,(%)]

组别	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
对照组	25	0(0.00)	4(16.00)	10(40.00)	7(28.00)	4(16.00)
观察组	20	0(0.00)	4(20.00)	9(45.00)	5(25.00)	2(10.00)

4. 两组患者生存状况分析:随访第 1 年,观察组患者生存率(85.71%,36/42)高于对照组(65.22%,30/46; $\chi^2=4.919$,*P*=0.027);随访第 2 年,观察组患者生存率(66.67%,28/42)高于对照组(43.48%,20/46;

46; $\chi^2 = 4.761, P = 0.029$)。

讨 论

临床上对于晚期肺腺癌治疗多采取以铂类药物为基础的两种药物联合化疗方案,如培美曲塞联合顺铂、紫杉醇联合奈达铂等,然而紫杉醇联合奈达铂疗效已达平台期,因此,寻找一种新的治疗方案对晚期基因野生型肺腺癌患者具有重要意义^[11-13]。替雷利珠单抗是由我国自主研发的 PD-1 抑制剂,于 2019 年获批上市,并在 2021 年获批用于晚期非鳞 NSCLC 一线治疗^[14]。本研究将替雷利珠单抗联合紫杉醇 + 奈达铂用于晚期基因野生型肺腺癌患者,结果显示观察组 DCR 明显高于对照组,提示替雷利珠联合紫杉醇 + 奈达铂治疗对肿瘤控制效果更好。白蛋白紫杉醇将白蛋白作为载体避免了溶剂的使用,此类药物主要通过形成无功能且稳定的微管,促进微管蛋白聚合,使肿瘤细胞生长发育停滞在 M 期,有效抑制肿瘤细胞的增殖;奈达铂与顺铂具有相似活性,能够与肿瘤细胞 DNA 相结合,抑制 DNA 复制^[15]。替雷利珠单抗作为人源化 IgG4 型 PD-1 抑制剂,与其他 PD-1 抑制剂区别在于其 Fc 段经过改造,不易被巨噬细胞捕获,可避免吞噬作用效应,从而激活体内更多诱惑性的 T 淋巴细胞消灭肿瘤细胞,有效提高了抗肿瘤活性^[16]。CYFRA21-1 是角蛋白片段标志物,肿瘤细胞坏死及活化生成的角蛋白丝均可使其表达水平升高,对 NSCLC 具有较高敏感度;CEA 是一种糖蛋白物质,可参与细胞粘附过程,在 NSCLC 中呈高度表达;VEGF 作为调节肿瘤细胞血管生成的细胞因子,参与肿瘤细胞发展全程,其高水平的表达能够介导大量大分子物质渗漏至肿瘤组织间隙,引起渗透压升高,阻碍抗肿瘤药物在肿瘤细胞间的活动^[17]。本研究显示,治疗后观察组患者 CYFRA21-1、CEAE 及 VEGF 水平与对照组比较均较低,提示替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂能够更有效地消灭肿瘤细胞。PD-1 与 PD-L1 两个免疫检查分子与肿瘤的发展密切相关,在肿瘤微环境中,肿瘤细胞上 PD-L1 能够高度表达,联合替雷利珠单抗治疗后,能够阻断 PD-1 与 PD-L1 相结合,阻断 PD-1/PD-L1 信号通路的激活,促进免疫抑制性微环境的形成,从而抑制肿瘤细胞生长,降低肿瘤标志物水平。此外,本研究通过对两组患者 2 年内生存率进行比较,发现观察组患者生存率均明显高于对照组,表明替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂能够改善疾病预后。这可能与替雷利珠单抗联合治疗能够激活机体免疫系统,提升免疫系统监

视与消杀能力,有效抑制肿瘤细胞增殖有关。本研究中两组患者骨髓抑制发生状况构成比较差异无统计学意义,分析原因可能与本研究样本量过少有关。

综上所述,替雷利珠单抗结合白蛋白紫杉醇 + 奈达铂能够有效控制晚期基因野生型肺腺癌疾病进展,降低患者血清 CYFRA21-1、VEGF 水平,改善患者疾病预后。

参 考 文 献

- [1] 詹娟,傅建国,宋敏,等. 养正消积胶囊联合培美曲塞及卡铂治疗表皮生长因子受体野生型或状态未知的老年转移性肺腺癌的临床研究[J]. 医学临床研究, 2018, 35(11): 2133-2135.
- [2] 邹小农,贾漫漫,王鑫,等. 中国肺癌和烟草流行及控烟现状[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(8): 505-510.
- [3] 陈琰,王翠英,王琳,等. 奥希替尼治疗不同中性粒细胞/淋巴细胞比值的 T790 M 基因突变肺腺癌骨转移患者的疗效比较[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 59-61.
- [4] 徐珊珊,施联善,王强强,等. 安罗替尼联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)二线治疗晚期驱动基因阴性非小细胞肺癌的效果及安全性分析[J]. 中国医药, 2021, 16(6): 841-844.
- [5] 卢明清,周红梅,周旭光. 贝伐单抗或血管内皮抑制素联合化疗治疗局部晚期 EGFR 野生型非小细胞肺癌的近期疗效及毒副反应[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(4): 426-430.
- [6] 续功权,汤坤龙,王璠,等. 替雷利珠单抗辅助治疗膀胱癌术后病理完全缓解 2 例报告[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(3): 276-278.
- [7] 吴岑,黄志扬,伍伯聪,等. 安罗替尼联合替雷利珠单抗在一线靶向治疗失败的晚期肾癌患者中的疗效观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(12): 1501-1504.
- [8] 刘文楼,王红梅,秦晓冰,等. 血清 HE4、VEGF、CYFRA21-1 联合检测在非小细胞肺癌诊断中的意义及其与临床病理特征的关系[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(9): 625-630.
- [9] Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening[J]. Thorac Surg Clin, 2015, 25(2): 185-197.
- [10] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [11] 陈东堂,冉秀荣. 顺铂联合培美曲塞治疗表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺腺癌的临床疗效[J]. 癌症进展, 2020, 18(11): 1144-1147.
- [12] 王峰,王颖,龙斌,等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂诱导化疗对局部晚期鼻咽癌的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(5): 617-621.
- [13] 张恒丽,张正伟. 康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7): 472-474.
- [14] 刘一,刘青,黄琳,等. 程序性死亡受体 1 抑制剂——替雷利珠单抗[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 37-42.
- [15] 颜芳,应明真,陈龙佩,等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂一线治疗晚期食管癌患者的临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(8): 632-635.
- [16] 杨宗桥,胡贡学,樊海琴. 联合检测 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA72-4 在老年肺部恶性肿瘤中的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14): 3434-3436.
- [17] 张敬宝,路中,周晓英. 替雷利珠单抗联合 GP 化疗方案治疗晚期 NSCLC 的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(3): 252-254.

(收稿日期:2022-08-15)

(本文编辑:余晓晏)