

免疫治疗药物对非小细胞肺癌的有效性和安全性研究

侯晓杰

(1.青岛大学基础医学院,山东 青岛 266071;

2.临沂市中心医院高压氧科,山东 临沂 276400)

摘要:目的 研究免疫治疗药物治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性。方法 选取2018年9月–2021年9月在我院诊治的86例非小细胞肺癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各42例。对照组采用顺铂+多西他赛治疗,观察组在对照组基础上联合卡瑞利珠单抗治疗,比较两组临床疗效、血管内皮生长因子(VEGF)、血清肿瘤标志物水平、毒副反应发生率。结果 观察组治疗总有效率为71.43%,高于对照组的57.14%($P<0.05$);两组治疗后VEGF均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);治疗后两组糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);观察组毒副反应发生率为52.83%,与对照组的50.00%比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 免疫治疗药物治疗非小细胞肺癌可提高治疗总有效率,降低血清肿瘤标志物水平,且不良反应少,具有重要的临床应用价值。

关键词:免疫治疗;非小细胞肺癌;卡瑞利珠单抗;血管内皮生长因子;肿瘤标志物

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.18.032

文章编号:1006-1959(2022)18-0118-03

Study on the Efficacy and Safety of Immunotherapy Drugs for Non-small Cell Lung Cancer

HOU Xiao-jie

(1.School of Basic Medicine,Qingdao University,Qingdao 266071,Shaanxi,China;

2.Hyperbaric Oxygen Department of Linyi Central Hospital,Linyi 276400,Shandong,China)

Abstract:Objective To study the efficacy and safety of immunotherapy drugs in the treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 86 patients with non-small cell lung cancer diagnosed and treated in our hospital from September 2018 to September 2021 were selected as study subjects. They were divided into control group and observation group according to random number table method, with 42 cases in each group. The control group was treated with cisplatin+docetaxel, and the observation group was treated with carrelizumab on the basis of the control group. The clinical efficacy, vascular endothelial growth factor (VEGF), serum tumor marker levels, and incidence of toxic and side effects were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 71.42%, which was higher than 57.14% of the control group ($P<0.05$). VEGF in the two groups after treatment was lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of side effects in the observation group was 52.83%, compared with 50.00% in the control group, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Immunotherapy drugs for non-small cell lung cancer can improve the total effective rate of treatment, reduce the level of serum tumor markers, and have fewer adverse reactions, which has important clinical application value.

Key words: Immunotherapy; Non-small cell lung cancer; Carrelizumab; Vascular endothelial growth factor; Tumor markers

非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma)

主要表现为咳嗽、胸部胀痛、呼吸困难等症状,发病率高^[1]。该病首选手术治疗,早期非小细胞肺癌大部分可通过手术治愈,但是多数患者确诊时已经属于晚期,失去手术治疗的时机,需给予化疗^[2,3],但其不良反应发生率高,临床疗效和预后较差^[4]。随着医疗水平的不断提高,免疫治疗在癌症治疗方面取得较好的效果^[5]。该方法通过激活患者免疫系统,稳定机体免疫内环境,以实现延长生存期、控制病情发展的目的^[6]。本研究结合我院使用卡瑞利珠单抗治疗的86例非小细胞肺癌患者临床资料,观察其有效性和安全性研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年9月–2021年9月在临沂市中心医院诊治的86例非小细胞肺癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各42例。对照组男22例,女20例;年龄51~73岁,平均年龄(65.10±3.19)岁。观察组男23例,女19例;年龄53~72岁,平均年龄(64.87±3.80)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可比。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。研究对象均符合非小细胞肺癌临床诊断标准^[7],且经CT、MRI等检查确诊^[8],具有较好的治疗依从性。排除合并肝、肾、心、脑血管系统等严重基础疾病、其他恶性肿瘤的患者,依从性较差,随访资料不完善者。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用顺铂+多西他赛治疗:多西他赛

作者简介:侯晓杰(1984.2–),女,山东寿光人,本科,主治医师,主要从事肿瘤药理学研究

(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20031244, 规格: 0.5 ml:20 mg)65 mg/m² 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注, 1 次/d, 30 min 后给予顺铂 (云南生物谷药业股份有限公司, 国药准字 H20043888, 规格: 20 mg/支)25 mg/m² 静脉注射, 每 5 d 为 1 个周期, 每个周期前 3 d 给予顺铂, 连续治疗 4 个周期^[9]。

1.2.2 观察组 在对照组基础上联合注射用卡瑞利珠单抗, 联合用药时, 化疗第 1 天给药, 将 200 mg 卡瑞利珠单抗 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 S20190027, 规格: 200 mg/瓶) 溶于 5 ml 的无菌用水中, 加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注, 30 min 后再给予顺铂+多西他赛, 具体方法同对照组, 连续治疗 4 个周期。

1.3 观察指标 比较两组治疗疗效、血管内皮生长因子(VEGF)、血清肿瘤标志物(CA125、CA199、CEA)

水平、毒副反应(消化道反应、皮疹、咳血、骨髓抑制)发生率。

1.4 疗效评价^[10,11] ①完全缓解: 肿瘤消失, 1 个月内无复发; ②部分缓解: 肿瘤体积减小 50%, 持续 1 个月以上; ③稳定: 肿瘤体积减小小于 20%, 且体积尚未增大; ④进展: 肿瘤体积增大。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS 21.0 对本研究的数据进行处理, 符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间两两比较采用 t 检验; 计数资料采用[n(%)]表示, 组间两两比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总发生率
观察组	42	19(45.24)	11(26.19)	8(19.05)	4(9.52)	30(71.43)*
对照组	42	17(40.48)	7(16.67)	18(42.86)	10(23.81)	24(57.14)

注: * 与对照组比较, $\chi^2=4.019$, $P=0.015$

2.2 两组血管内皮因子水平比较 两组 VEGF 均低于治疗前, 且观察组低于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较 两组 CA125、CA199、CEA 均低于治疗前, 且观察组低于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组治疗毒副反应比较 两组毒副反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

表 2 两组血管内皮因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	42	743.11±45.98	267.33±23.12*
对照组	42	740.34±41.19	470.22±33.85*
<i>t</i>		0.875	14.983
<i>P</i>		0.256	0.000

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, U/ml)

组别	<i>n</i>	CA125		CA199		CEA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	56.48±5.20	45.36±5.10	60.21±5.43	51.22±5.03	36.33±3.45	21.20±2.33
对照组	42	57.04±6.01	50.53±4.98	59.56±5.80	56.22±5.34	36.51±3.10	30.11±2.80
<i>t</i>		0.311	8.895	0.478	11.293	0.503	10.203
<i>P</i>		0.829	0.001	0.659	0.000	0.487	0.000

注: 与治疗前比较, * $P < 0.0$

表 4 两组治疗毒副反应比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	皮疹	消化道反应	咳血	骨髓抑制	发生率
观察组	42	5(11.90)	10(23.81)	3(7.14)	4(9.52)	22(52.83)*
对照组	42	4(9.52)	11(26.19)	3(7.14)	3(7.14)	21(50.00)

注: * 与对照组比较, $\chi^2=0.925$, $P=0.412$

3 讨论

化疗治疗非小细胞肺癌会使患者免疫力下降, 影响后续治疗的顺利开展^[12]。免疫治疗以 PD-1 和

PD-L1 单抗为代表, 大多数毒副作用轻, 患者耐受性良好, 可一定程度延长患者的无进展生存期^[13,14]。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的人源化抗 PD-1 抗

体,是一种有效的PD-1剂,可与人体PD-1受体结合,阻断PD-1或PD-L1通路,进而形成免疫治疗基础^[15]。但是,临床关于卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性仍有待探究^[16]。

本研究中观察组治疗总有效率为71.42%,高于对照组的57.14% ($P<0.05$),表明免疫治疗药物卡瑞利珠单抗可提高非小细胞肺癌治疗总有效率,改善患者临床预后,该结论与鲁广等^[17]的报道相似。常规化疗联合免疫治疗药物,可进一步提高抗肿瘤效应^[18]。VEGF是一种血管内皮生长因子,与肿瘤的生长、发展、浸润密切相关,其水平的高低,可以一定程度反应肿瘤的发展发生过程^[19]。两组VEGF、CA125、CA199、CEA均低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P<0.05$),表明应用卡瑞利珠单抗可降低血管内皮因子表达,抑制肺癌组织血管生成,该结论与纪春东等^[20]的研究结果相似。并且可显著降低血清肿瘤标志物水平,可抑制血清肿瘤标志物表达,进一步促进肿瘤细胞凋亡,提高临床治疗效果。此外,在治疗和观察期间,两组组毒副反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),提示免疫治疗药物卡瑞利珠单抗临床治疗非小细胞肺癌毒副反应与化疗治疗无显著差异,具有相似安全性。

综上所述,免疫治疗药物卡瑞利珠单抗可提高临床治疗效果,降低血管内皮因子,抑制血清肿瘤标志物表达,且未增加毒副反应发生率。

参考文献:

[1] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): An open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 29-39.

[2] 孔君, 杨雪, 孔辉, 等. 2394例肺腺癌患者EGFR及ALK驱动基因分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(5): 675-680.

[3] 师志云, 郭雅琪, 江海峰, 等. 宁夏某医院225例非小细胞肺癌患者EGFR基因突变检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(10): 1324-1327.

[4] 乔秀丽, 艾丹, 梁洪陆, 等. 山东地区非小细胞肺癌分子靶向治疗驱动基因表达情况及临床特征分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1): 14-20.

[5] Kim R, Keam B, Hahn S, et al. First-line pembrolizumab versus pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(5): 331-338.e4.

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2019[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[7] 黄德良, 姚中平, 张卫忠. PD-1抑制剂派姆单抗对晚期非小细胞肺癌T淋巴细胞亚群及NK细胞的影响[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(3): 122-125.

[8] 刘雷, 丁琛琛, 胡胜, 等. 非小细胞肺癌免疫功能与TKI治疗疗效的关系[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(10): 811-815.

[9] 赵美玲, 蔡小华, 杨方方, 等. ERCC1、RRM1、TS蛋白表达对晚期非小细胞肺癌个体化治疗的临床观察[J]. *广州医药*, 2017, 48(5): 57-60.

[10] 赵海燕, 苏乌云, 呼群, 等. DC-CIK联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(13): 2560-2564.

[11] 胡振红, 吴妍雯, 刘海潮, 等. 过继免疫联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效及免疫功能的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(9): 1466-1469.

[12] 白璐, 李莉红, 梁晶. 免疫疗法联合EGFR-TKI治疗EGFR突变晚期非小细胞肺癌恶性程度评估[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(8): 1109-1112.

[13] 周洋媚, 杨丽, 孙伟, 等. 含贝伐珠单抗化疗方案对转移性非小细胞肺癌患者血小板的影响[J]. *肿瘤药理学*, 2018, 8(2): 170-173.

[14] 齐晓光, 祁春艳, 王李杰, 等. 非小细胞肺癌基因突变量与PD1单抗疗效关系的分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(19): 3073-3076.

[15] 杨现松. 尼妥珠单抗靶向治疗联合放化疗对晚期非小细胞肺癌近期疗效及外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(33): 94-96.

[16] 潘敏, 赵爽, 彭雪梅, 等. 免疫治疗联合化疗在中晚期非小细胞肺癌治疗中的应用效果研究[J]. *癌症进展*, 2016, 14(6): 587-590.

[17] 鲁广, 夏冰, 柴枫, 等. 尼妥珠单抗联合三维适形放射治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果观察[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(2): 245-249.

[18] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330.

[19] 陈刚, 郭冬强. 贝伐珠单抗注射液辅助治疗老年局部非小细胞肺癌的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(21): 1967-1970.

[20] 纪春东, 于秀芹, 赖永新. 盐酸埃克替尼治疗EGFR突变状态明确的晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *河北医学*, 2017, 23(1): 100-102.

收稿日期: 2021-11-09; 修回日期: 2021-12-20

编辑/肖婷婷