

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.022

度伐利尤单抗联合 EP 方案治疗非小细胞肺癌的近远期疗效及对免疫功能的影响*

陈春颜¹, 黄玲², 李叶静¹

(1. 博鳌未来医院, 海南 琼海 571400; 2. 海南省人民医院·海南医学院附属海南医院, 海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨度伐利尤单抗联合依托泊苷+顺铂(EP)方案治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的近远期疗效,以及对患者免疫功能的影响。方法 选取博鳌未来医院2018年1月至2020年1月收治的NSCLC患者102例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各51例。对照组患者实施EP方案,观察组患者加用度伐利尤单抗,均连续治疗3个化疗周期。结果 观察组患者的客观缓解率和疾病控制率分别为62.75%和76.47%,均显著高于对照组的43.14%和56.86%($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的血清肿瘤标志物(癌胚抗原、鳞状细胞癌相关抗原、糖链抗原50)水平均显著低于对照组($P<0.05$);观察组患者的T淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 均显著高于对照组, CD_8^+ 水平显著低于对照组($P<0.05$)。观察组患者的无病生存期、无进展生存期、总生存期均显著长于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组治疗期间药品不良反应发生率相当(17.65%比11.76%, $P>0.05$)。结论 度伐利尤单抗联合EP方案治疗NSCLC的近远期疗效显著,能改善患者的肿瘤标志物水平,提升免疫功能,延长生存周期,且安全性较好。

关键词:非小细胞肺癌;度伐利尤单抗;依托泊苷;顺铂;临床疗效;免疫功能

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)15-0097-04

Short-Term and Long-Term Efficacy of Durvalumab Combined with EP Regimen in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer and Its Effect on the Immune Function

CHEN Chunyan¹, HUANG Ling², LI Yejing¹

(1. Department of Pharmacy, Boao Future Hospital, Qionghai, Hainan, China 571400; 2. Hainan General Hospital · Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the short-term and long-term efficacy of durvalumab combined with etoposide + cisplatin (EP) regimen in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), and its effect on the immune function of patients.

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[18A200020]。

第一作者:陈春颜,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)chenchunyan5717@163.com。

参考文献

- [1] GARG P. Should Hemorrhoids and Chronic Anal Fissure Be Treated as Medical Disorders? A Rational Way to Move Forward [J]. Diseases of the Colon & Rectum, 2019, 62(2): e8.
- [2] SAMALAVICIUS NE, KLIMASAUSKIENE V, NAUSEDIENE V, et al. Stapled hemorrhoidopexy for grade III hemorrhoids with circular prolapse - a video vignette [J]. Colorectal Disease, 2020, 22(11): 1796-1797.
- [3] 杨健. 痔疮现代治疗临床研究进展[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2020, 27(4): 39-41.
- [4] AHMED M, ABBAS ST, JAVAID A, et al. Comparison of harmonic scaplel versus Milligan Morgan techinque in haemorrhoidectomy patients [J]. J Pak Med Assoc, 2021, 71(10): 2369-2372.
- [5] 杨迪. 直肠上动脉介入栓塞术治疗II~IV度内痔63例疗效观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(1): 21-22.
- [6] 桑伟, 铁宝霞, 高峰, 等. 针灸治疗内痔研究进展[J]. 河南中医, 2020, 40(6): 153-156.
- [7] 肖俊, 刘居庄, 刘绍林, 等. 云南红药胶囊治疗内痔出血60例[J]. 中国药业, 2016, 25(24): 95-96.
- [8] 金黑鹰, 章蓓. 实用肛肠病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 267-268.
- [9] 中国中西医结合大肠肛门病专业委员会痔套扎治疗专家组. 痔套扎治疗中国专家共识(2015版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 29(18): 1185-1194.
- [10] 罗春生, 茅爱武, 贾一平, 等. 直肠上动脉介入栓塞术治疗II~IV度内痔的可行性及安全性分析[J]. 结直肠肛门外科, 2018, 24(2): 108-113.
- [11] 李丽, 李伟, 吕璵, 等. 针刺联合地奥司明治疗内痔湿热下注证的效果研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(7): 956-958.
- [12] 马慧群, 许胜, 卢灿省, 等. 八珍汤加减改善I, II期内痔出血伴贫血作用观察[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(8): 171-174.
- [13] 张少坡, 刘志军, 韩晓涛, 等. 穴位埋线配合中药熏洗治疗内痔的临床研究[J]. 中医外治杂志, 2019, 28(1): 3-4.
- [14] 张志龙, 邓美玲, 赵万金. 三七消痔栓治疗肛门疾病的疗效观察[J]. 包头医学, 2019, 40(3): 153-154.
- [15] 张琦. 麝香痔疮栓联合中药熏洗对痔疮患者术后血清炎症因子的影响[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(7): 202-204.
- [16] 张少坡, 胡志楠, 刘志军, 等. 清热利湿中药联合穴位埋线治疗内痔疗效及对直肠黏膜免疫功能的影响[J]. 江西中医药, 2019, 50(3): 53-55.

(收稿日期: 2021-11-02; 修回日期: 2022-01-20)

Methods A total of 102 patients with NSCLC admitted to the Boao Future Hospital from January 2018 to January 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 51 cases in each group. Patients in the control group were treated with EP regimen, on this basis, patients in the observation group were treated with durvalumab. Both groups were treated continuously for three chemotherapy cycles. **Results** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 62.75% and 76.47% respectively, which were significantly higher than 43.14% and 56.86% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum tumor markers such as carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC) and carbohydrate antigen 50 (CA50) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the T lymphocyte subsets such as CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+ / CD_8^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of CD_8^+ was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The disease-free survival (DFS), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the observation group were significantly longer than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (17.65% vs. 11.76%, $P > 0.05$). **Conclusion** Durvalumab combined with EP regimen has significant short-term and long-term efficacy in the treatment of NSCLC, which can improve the level of tumor markers and immune function, prolong the survival cycle of patients, and it has good safety.

Key words: non-small cell lung cancer; durvalumab; etoposide; cisplatin; clinical efficacy; immune function

肺癌是临床发病率和危害性均高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)最常见,占70%~80%^[1-2]。与其他类型的肺癌相比,NSCLC的癌细胞生长分裂较慢,扩散转移较晚,早期无明显症状,确诊时多处于中晚期,患者多数并发淋巴结转移,且多数已丧失根治性手术的治疗时机^[3]。依托泊苷+顺铂(EP)方案是NSCLC患者常用的一线化学治疗(简称化疗)方案,通过影响肿瘤细胞的DNA结构和功能,抑制和杀灭癌细胞,从而发挥良好的治疗效果^[4]。但同时会对正常机体组织细胞产生一定损伤,造成患者免疫功能下降及产生耐药现象等^[5]。程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)相关制剂临床用于治疗肿瘤效果良好,可改善患者化疗治疗期间的免疫功能^[6]。度伐利尤单抗是新型PD-L1抑制剂,主要用于接受以铂类药物为基础的化疗同步放射治疗后未出现疾病进展的不可切除、Ⅲ期NSCLC患者的治疗^[7]。本研究中探讨了度伐利尤单抗联合EP方案治疗NSCLC的近远期疗效,以及对患者免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019年版)》中相关诊断标准^[8];肿瘤分期为Ⅱb期~Ⅲb期;均给予化疗。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(伦理批件编号为2017-1),患者家属签署知情同意书。

排除标准:癌症终末期;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗,不能完成疗效评估;原发性免疫缺陷;基础资料、临床检查资料不完整或缺失;严重心、肝、肾功能不全;对依托泊苷、顺铂、度伐利尤单抗有禁忌证;中途自行退出研究。

病例选择与分组:选取博鳌未来医院2018年1月

至2020年1月收治的NSCLC患者102例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各51例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 51$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 51$)

组别	性别	年龄	体质量指数	肿瘤分期(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	Ⅱb期	Ⅲa期	Ⅲb期
观察组	27/24	57.18 ± 11.23	22.43 ± 2.82	15	21	15
对照组	25/26	56.17 ± 11.06	22.21 ± 2.76	18	20	13
χ^2/t 值	0.157	0.458	0.398	0.440		
P 值	0.692	0.648	0.691	0.803		

1.2 方法

对照组患者实施EP方案,第1天静脉滴注顺铂注射液(广东岭南制药有限公司,国药准字H20183341,规格为每支10 mL:10 mg)+500 mL 0.9%氯化钠注射液,滴注时间为2 h,剂量为60 mg/m²;第1天至第3天静脉滴注依托泊苷注射液(沈阳药大雷允上药业有限责任公司,国药准字H21022647,规格为每支5 mL:0.1 g)+500 mL 0.9%氯化钠注射液,滴注时间为2 h,剂量为120 mg/m²;以21 d为1个化疗周期,1个化疗周期结束后休息1周。观察组患者加用度伐利尤单抗注射液(Catalent Indiana, LLC,进口药品注册证号S20190038,规格为每支500 mg:10 mL)+500 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注滴注时间为2 h,剂量为10 mg/kg,每2周给药1次,为1个化疗周期。两组患者均连续治疗3个化疗周期。

1.3 观察指标与近期疗效判定标准

观察指标:1)肿瘤标志物水平。采集患者静脉血,采用3K-10型多功能离心机(美国西格玛公司)离心

(转速为3 000 r/min,离心半径为5 cm)15 min,分离得血清。采用放射免疫分析法检测血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)、糖链抗原50(CA50)]水平,检测仪器为Edx1800b型放射免疫分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),试剂盒购自北京市百赛生物工程公司。2)免疫功能指标。采用DxFLEX型流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测血清T淋巴细胞亚群CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺水平,并计算CD₄⁺/CD₈⁺,试剂盒购自北京艾博默斯医疗科技有限公司。3)远期疗效。两组患者随访18个月,随访方式为门诊随访和电话随访,记录并比较两组患者的无病生存期(DFS)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。

近期疗效判定^[9]:经3个化疗周期治疗后,4周内电

子计算机断层扫描(CT)检查示肿瘤病灶,完全消失为完全缓解(CR),体积缩小超过50%为部分缓解(PR),体积缩小不超过50%或增大不超过25%为稳定(SD),无减小或有增大为进展(PD)。客观缓解(ORR)=CR+PR,疾病控制(DCR)=CR+PR+SD。

安全性:记录患者治疗期间的药品不良反应发生情况,包括呕吐、腹泻,骨髓抑制,血常规异常,脱发,皮疹。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者免疫功能指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab.2 Comparison of immune function indexes levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45.27 ± 7.12	53.92 ± 5.96*	36.34 ± 9.12	47.45 ± 8.93*	32.14 ± 2.93	26.54 ± 2.27*	1.11 ± 0.29	1.79 ± 0.29*
对照组	43.08 ± 5.98	48.22 ± 4.13*	38.11 ± 7.82	42.11 ± 5.51*	33.64 ± 5.11	29.01 ± 3.22*	1.20 ± 0.21	1.41 ± 0.23*
t 值	0.489	4.975	0.675	5.382	0.372	4.198	0.723	5.982
P 值	0.626	0.000	0.502	0.000	0.711	0.000	0.564	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab.2-3).

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s, n = 51$)

Tab.3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 51$)

组别	CEA(mU/L)		SCC(μg/L)		CA50(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75.43 ± 12.98	21.54 ± 6.54'	14.18 ± 5.33	5.87 ± 1.85'	113.54 ± 20.98	41.87 ± 9.24'
对照组	71.18 ± 14.29	30.22 ± 8.25'	11.98 ± 6.19	8.49 ± 2.76'	120.89 ± 23.42	56.22 ± 12.50'
t 值	0.682	5.182	1.098	4.283	1.371	3.872
P 值	0.456	0.000	0.282	0.000	0.196	0.000

表4 两组患者近期疗效比较[例(%), $n = 51$]

Tab.4 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case(%), $n = 51$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	18(35.29)	14(27.45)	7(13.73)	12(23.53)	32(62.75)	39(76.47)
对照组	14(27.45)	8(15.69)	7(13.73)	22(43.14)	22(43.14)	29(56.86)
χ^2 值					3.935	4.412
P 值					0.047	0.036

3 讨论

中晚期NSCLC的癌细胞进展迅速,根治性手术切除较难实施,通常采取化疗保守治疗。EP方案是目前NSCLC患者常用的一线化疗方案,即通过抗癌药物依托泊苷和顺铂达到抑制、杀灭癌细胞的作用。其中,依

表5 两组患者远期疗效比较($\bar{X} \pm s$,月, $n = 51$)

Tab.5 Comparison of long-term efficacy between the two groups ($\bar{X} \pm s$, month, $n = 51$)

组别	DFS	PFS	OS
观察组	6.65 ± 2.28	12.98 ± 3.67	16.39 ± 5.98
对照组	4.12 ± 1.22	8.33 ± 2.98	11.22 ± 4.17
t 值	4.827	3.882	4.772
P 值	0.000	0.000	0.000

表6 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%), $n = 51$]

Tab.6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case(%), $n = 51$]

组别	呕吐、腹泻	骨髓抑制	血常规异常	脱发	皮疹	合计
观察组	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	9(17.65)
对照组	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	6(11.76)
χ^2 值						0.297
P 值						0.586

托泊苷为细胞周期特异性抗肿瘤药物,作用于DNA拓扑异构酶Ⅱ,形成药物-酶-DNA稳定的可逆性复合物,阻碍肿瘤细胞DNA的修复;顺铂为金属铂的络合物,作用于DNA链间及链内交链,形成顺铂DNA的复合物,干扰癌细胞DNA复制,或与癌细胞的核蛋白及胞浆蛋白结合,发挥抗癌作用^[10]。两药联用,能从不同作

用机制和途径发挥协同增效作用。但常规化疗方案的药物毒性较大,在杀灭癌细胞的同时也可损伤机体正常组织,降低患者的耐受性,且易出现较多的不良反应,影响化疗效果,同时还会对患者的免疫系统造成一定破坏。

PD-1和PD-L1与肿瘤的发生、发展密切相关,在黑色素瘤、NSCLC、肾癌、膀胱癌治疗中具有重要的临床意义,其抑制剂在各类肿瘤的免疫治疗中发挥着重要作用^[11]。度伐利尤单抗用于肿瘤患者的免疫治疗疗效显著^[12]。本研究中,与对照组比较,观察组患者的ORR和DCR均显著提高。度伐利尤单抗是采用中国仓鼠卵巢细胞制备的PD-L1人源化单克隆抗体,当其进入体内后能激活PD-1/PD-L1信号通路,导致免疫抑制性肿瘤微环境形成,减少肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和杀伤,而阻断该通路逆转肿瘤免疫微环境,恢复T淋巴细胞的增殖、分泌和杀伤功能,进而增强内源性抗肿瘤免疫效应,抑制肿瘤细胞生长,造成肿瘤病灶体积不断缩小^[13-14]。观察组患者的肿瘤标志物CEA, SCC, CA50水平均低于对照组,从分子生物学角度证实了度伐利尤单抗治疗NSCLC的疗效良好。

在不同细胞因子作用下,辅助性T细胞(Th细胞)前体(Th₀)可分化为Th₁及Th₂等亚群,各亚群可分泌具备各自功能的细胞因子,并能相互影响与制约。CD₃⁺细胞能反映细胞免疫功能状态;CD₄⁺细胞为调控免疫反应最重要的枢纽细胞;CD₈⁺细胞为免疫反应中直接杀伤性细胞;CD₄⁺/CD₈⁺代表细胞免疫功能平衡,长期高血糖可引起免疫功能紊乱^[15]。本研究中,治疗后,观察组患者的T淋巴细胞亚群CD₃⁺及CD₄⁺细胞水平,CD₄⁺/CD₈⁺均显著高于对照组,CD₈⁺细胞水平显著低于对照组,表明度伐利尤单抗通过调节机体的免疫功能,构筑机体的免疫防御系统,进而抑制肿瘤细胞生长^[16]。随访期间,观察组患者DFS, PFS, OS均显著长于对照组,表明度伐利尤单抗能延长患者的生存周期,远期疗效良好。观察组患者药品不良反应未显著增加,提示安全性较好。

综上所述,度伐利尤单抗联合EP方案治疗NSCLC的近期和远期疗效均显著,能改善患者的肿瘤标志物水平,提升免疫功能,延长生存周期,且安全性较好。

参考文献

- [1] LI M, LIU YN, JIANG XL, et al. Inhibition of miR-144-3p exacerbates non-small cell lung cancer progression by targeting CEP55[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2021, 53(10): 1398-1407.
- [2] XIE J, PENG LJ, YANG MR, et al. Alkaloid Extract of *Moringa oleifera* Lam. Exerts Antitumor Activity in Human Non-Small-Cell Lung Cancer via Modulation of the JAK2/STAT3 Signaling

Pathway[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 1-12.

- [3] 段桦, 胡凯文, 王剑锋, 等. 晚期非小细胞肺癌氩氦刀冷冻消融联合化疗疗效和安全性 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(3): 230-239.
- [4] 吴挺, 王蕙琴. 同步放化疗联合巩固化疗与序贯放化疗对老年晚期非小细胞肺癌患者血清 Chemerin 水平及预后的影响比较[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(5): 1079-1081.
- [5] 郝志鹏, 付向宁, 马爽, 等. 注射用核糖核酸Ⅱ联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌效果及安全性的多中心回顾性对照研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(7): 485-491.
- [6] 李媛, 陈杰. PD-L1 检测在非小细胞肺癌免疫治疗标志物筛选中面临的挑战[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(8): 585-589.
- [7] 韩振中, 李娜, 刘茂柏, 等. 度伐利尤单抗联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的成本效果分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 40(5): 373-378.
- [8] 周彩存, 王洁, 步宏, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 65-76.
- [9] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌学组, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, PD-L1 检测共识专家组. 非小细胞肺癌 PD-L1 免疫组织化学检测规范中国专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(9): 733-740.
- [10] AGUSTONI F, SUDA K, YU H, et al. EGFR-directed monoclonal antibodies in combination with chemotherapy for treatment of non-small-cell lung cancer: an updated review of clinical trials and new perspectives in biomarkers analysis[J]. Cancer Treatment Reviews, 2019, 72: 15-27.
- [11] 龚玉爱, 舒诚荣, 王汉姣, 等. 参芪扶正注射液联合 TP 方案治疗非小细胞肺癌术后临床观察[J]. 中国药业, 2019, 28(22): 46-49.
- [12] CLÉRIGO V, HASMUCRAI D, TEIXEIRA E, et al. Characterization and management of elderly and very elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. The Clinical Respiratory Journal, 2020, 14(7): 683-686.
- [13] 江悦, 陈春妮, 陶燃, 等. 非小细胞肺癌中免疫抑制剂标志物 PD-1/PD-L1 表达及其检测的研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(6): 497-500.
- [14] 董艳, 吴媚. 不同检测策略在预测非小细胞肺癌的 PD1/PD-L1 抑制剂临床疗效中的应用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(2): 131-139.
- [15] 田田, 徐轲, 李明, 等. 32 例晚期肺癌免疫治疗短期疗效及安全性分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(9): 1390-1394.
- [16] 李铃, 姜安琦, 余俊先. 基于美国 FAERS 的 PD-1/PD-L1 抑制剂导致肺炎的数据分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 41(13): 1288-1292.

(收稿日期: 2021-09-08; 修回日期: 2021-12-22)