

• 肿瘤专题

免疫治疗应用于晚期非小细胞肺癌的效果与安全性分析

彭赖水¹, 黎平康^{2*}

(1. 赣州市人民医院呼吸内科; 2. 赣州市人民医院呼吸与危重症医学科, 江西 赣州 341000)

【摘要】目的 探究免疫治疗应用于晚期非小细胞肺癌对患者免疫功能的影响及安全性。**方法** 选取 2019 年 7 月至 2022 年 7 月赣州市人民医院收治的 200 例晚期非小细胞肺癌患者, 采用随机数字表法将其分为对照组 [采用 DP 化疗方案 (多西他赛 + 顺铂)] 和观察组 (在对照组的基础上增加卡瑞利珠单抗免疫治疗), 各 100 例。3 周为 1 个疗程, 两组共治疗 3 个疗程后进行疗效评估。比较两组患者治疗后近期疗效, 治疗前后免疫功能、欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心量表 (EORTC QLQ-C30) 评分及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者客观缓解率及疾病控制率均显著高于对照组; 与治疗前比, 治疗后对照组患者外周血 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞百分比均显著降低, 但观察组均显著高于对照组; 对照组患者外周血 CD8⁺ 百分比显著升高, 但观察组显著低于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者 EORTC QLQ-C30 各维度评分均显著升高, 且观察组显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); 观察组患者的不良反应总发生率高于对照组, 但两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 针对晚期非小细胞肺癌患者, 在常规化疗的基础上辅以卡瑞利珠单抗免疫治疗, 可保护患者的免疫力, 提高疾病控制效果和患者生存质量, 同时不会明显增加不良反应。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 化疗; 免疫治疗; 免疫功能; 生存质量; 安全性

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.12.0001.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.12.001

非小细胞肺癌与其他恶性肿瘤相比, 具有高隐匿性的特征, 大部分患者确诊时已进入中晚期阶段, 通过手术治疗也无法治愈疾病, 只能通过化疗或放疗手段稳定病情、缩小肿瘤。DP 化疗方案 (多西他赛 + 顺铂) 是治疗晚期非小细胞肺癌的标准化疗方案之一, 具有良好的疗效, 但临床实践发现, 化疗药物有着较强的细胞毒性, 在杀灭肿瘤细胞的同时也会对正常细胞产生影响^[1]。近年来免疫治疗逐渐应用于临床, 程序性死亡受体 1 (PD-1) 与程序性死亡配体 1 (PD-L1) 结合后可在机体免疫微环境与免疫系统相互作用中发挥抑制作用, 卡瑞利珠单抗属于 PD-1 抑制剂, 可通过抑制 PD-1 与 PD-L1 结合, 克服机体的免疫抑制, 改善晚期非小细胞肺癌患者的免疫功能, 辅助发挥抗肿瘤的作用^[2]。鉴于此, 本研究旨在探讨免疫治疗应用于晚期非小细胞肺癌患者的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月至 2022 年 7 月赣州市人民医院收治的 200 例晚期非小细胞肺癌患者, 采用随机数字表法将其分为两组, 各 100 例。对照组患者中男性 56 例, 女性 44 例; 年龄 50~70 岁, 平均 (60.22 ± 5.29) 岁; 病灶直径: 病灶直径 > 3 cm 者 58 例,

病灶直径 ≤ 3 cm 者 42 例; 临床分期^[3]: III B 期 34 例, IV 期 66 例; 疾病类型: 腺癌 60 例, 鳞癌 40 例。观察组患者中男性 58 例, 女性 42 例; 年龄 50~70 岁, 平均 (60.31 ± 5.31) 岁; 病灶直径: 病灶直径 > 3 cm 者 60 例, 病灶直径 ≤ 3 cm 者 40 例; 临床分期: III B 期 38 例, IV 期 62 例; 疾病类型: 腺癌 62 例, 鳞癌 38 例。比较两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《内科学 (第 8 版)》^[4] 中晚期非小细胞肺癌的诊断标准者; 依照美国癌症联合委员会 (AJCC) 癌症分期标准^[3] 分为 III ~ IV 期者; 预计生存时间超过 3 个月者; 经活检组织病理学检查确诊者等。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; 对化疗、免疫治疗均不耐受者; 合并造血系统严重疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准, 患者及家属均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组均接受化疗治疗, 具体化疗方案如下: 化疗第 1 天, 给予多西他赛注射液 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20163032, 规格: 1 mL : 20 mg) 治疗, 剂量为 75 mg/m², 静脉滴注; 化疗第 1~3 天, 给予顺铂注射液 (广东岭南制药有限公司, 国药准字 H20183341, 规格: 10 mL : 10 mg) 治疗, 剂量为 25 mg/m², 静脉滴注, 3 周为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。观察组患者在对照组的基

作者简介: 彭赖水, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 呼吸内科。

通信作者: 黎平康, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 呼吸系统疾病。E-mail: 18370959918@163.com

础上增加免疫治疗，具体方案如下：化疗前 1 d 至化疗第 2 天，指导患者口服醋酸地塞米松片（安徽金太阳生化药业有限公司，国药准字 H34021845，规格：0.75 mg/片），6 mg/次，2 次/d，预防液体潴留综合征。化疗第 1 天，加用 200 mg 注射用卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字 S20190027，规格：200 mg/瓶）静脉注射，每 3 周静脉注射 1 次，3 周为 1 个疗程，共治疗 3 个疗程。每次化疗结束后，两组均静脉滴注 10 mg 盐酸昂丹司琼注射液（齐鲁制药有限公司，国药准字 H10970065，规格：2 mL：4 mg），帮助患者缓解恶心呕吐症状。

1.3 观察指标 ①近期疗效。评估治疗后两组非小细胞肺癌患者的近期疗效：肿瘤完全消失，维持 4 周以上为完全缓解；肿瘤两个最大垂直径乘积减少 >50%，持续 4 周以上为部分缓解；肿瘤两个最大垂直径乘积减少 ≤ 50% 或增大 ≤ 25% 为疾病稳定；肿瘤两个最大垂直径乘积增加 >25%，或发现新病灶为疾病进展^[5]。客观缓解率 = 完全缓解率 + 部分缓解率，疾病控制率 = 完全缓解率 + 部分缓解率 + 疾病稳定率。②免疫功能。化疗前后采集患者静脉血 2 mL，采用流式细胞仪 [贝克曼库尔特国际贸易（上海）有限公司，型号：CytoFLEX] 检测外周血 CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤（NK）细胞百分比，并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。③生存质量。化疗前后采用欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心量表（EORTC QLQ-C30）^[6] 评估患者的生存质量，主要从身体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能、总体健康状况 6 个维度进行评估，每项满分 100 分，评分越高，生存质量越高。④不良反应。统计两组患者治疗期间骨髓抑制、恶心呕吐、脱发、外周神经毒性、肝功能损害等发生情况，以比较免疫治疗的安全性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验；使用 S-W 法检

验证计量资料数据均服从正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 相比于对照组，观察组患者客观缓解率及疾病控制率均显著升高，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患者免疫功能比较 与治疗前比，治疗后对照组患者外周血 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞百分比均显著降低，且观察组均显著高于对照组；对照组外周血 CD8⁺ 百分比显著升高，且观察组显著低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组患者 EORTC QLQ-C30 评分比较 与治疗前比，治疗后两组患者 EORTC QLQ-C30 各维度评分均显著升高，且观察组患者 EORTC QLQ-C30 各维度评分显著高于对照组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间，观察组患者的不良反应总发生率高于对照组，但两组比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表 4。

表 4 两组患者不良反应情况比较 [例 (%)]

| 组别 | 例数 | 骨髓抑制 | 恶心呕吐 | 脱发 | 外周神经 毒性 | 肝功能 损害 | 总发生 |
|------------|-----|---------|-----------|---------|------------|-----------|-----------|
| 对照组 | 100 | 2(2.00) | 10(10.00) | 4(4.00) | 2(2.00) | 1(1.00) | 19(19.00) |
| 观察组 | 100 | 2(2.00) | 11(11.00) | 5(5.00) | 4(4.00) | 3(3.00) | 25(25.00) |
| χ^2 值 | | | | | | | 1.049 |
| P 值 | | | | | | | >0.05 |

3 讨论

DP 化疗方案是晚期非小细胞肺癌的常见治疗方案之一，其中多西他赛是一种紫杉醇类药物，可通过破坏肿瘤细胞有丝分裂的过程，达到较强的抗肿瘤作用；顺铂

表 1 两组患者近期疗效比较 [例 (%)]

| 组别 | 例数 | 完全缓解 | 部分缓解 | 疾病稳定 | 疾病进展 | 客观缓解 | 疾病控制 |
|------------|-----|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 100 | 0(0.00) | 30(30.00) | 14(14.00) | 56(56.00) | 30(30.00) | 44(44.00) |
| 观察组 | 100 | 2(2.00) | 46(46.00) | 18(18.00) | 34(34.00) | 48(48.00) | 66(66.00) |
| χ^2 值 | | | | | | 6.810 | 9.778 |
| P 值 | | | | | | <0.05 | <0.05 |

表 2 两组患者免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | CD4 ⁺ (%) | | CD8 ⁺ (%) | | CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | | NK 细胞 (%) | |
|-------|-----|----------------------|---------------|----------------------|---------------|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 100 | 32.58 ± 5.34 | 29.71 ± 2.43* | 27.78 ± 7.14 | 29.71 ± 4.22* | 1.17 ± 0.34 | 1.01 ± 0.15* | 16.34 ± 7.54 | 14.41 ± 5.43* |
| 观察组 | 100 | 32.56 ± 5.32 | 32.23 ± 2.23 | 27.76 ± 7.12 | 27.83 ± 4.23 | 1.16 ± 0.42 | 1.21 ± 0.26 | 16.24 ± 7.65 | 16.66 ± 5.22 |
| t 值 | | 0.027 | 7.641 | 0.020 | 3.146 | 0.185 | 6.663 | 0.093 | 2.987 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。NK：自然杀伤。

表 3 两组患者 EORTC QLQ-C30 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 身体功能 | | 角色功能 | | 情绪功能 | |
|-----|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 100 | 56.19±6.83 | 65.35±6.42* | 51.78±8.19 | 61.54±10.21* | 61.69±8.83 | 68.48±10.23* |
| 观察组 | 100 | 56.21±7.35 | 70.28±6.47* | 51.96±8.34 | 67.01±10.11* | 62.96±8.38 | 74.91±8.21* |
| t 值 | | 0.020 | 5.409 | 0.154 | 3.807 | 1.043 | 4.902 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

| 组别 | 例数 | 认知功能 | | 社会功能 | | 总体健康状况 | |
|-----|-----|------------|-------------|------------|-------------|------------|--------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 100 | 71.19±6.83 | 77.01±4.03* | 53.78±8.19 | 63.41±1.01* | 51.69±8.83 | 62.12±9.15* |
| 观察组 | 100 | 72.21±7.35 | 82.55±3.02* | 53.96±8.34 | 67.04±0.89* | 52.96±8.38 | 66.82±10.71* |
| t 值 | | 1.017 | 11.001 | 0.154 | 26.965 | 1.043 | 3.337 |
| P 值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。EORTC QLQ-C30:欧洲癌症研究与治疗组织生命质量核心量表。

则对肿瘤细胞 DNA 复制起着抑制作用,使肿瘤细胞无法正常分裂、生长,直至死亡,但化疗药物毒副作用较大,多数患者无法耐受^[7]。卡瑞利珠单抗是一种人源化抗 PD-1 抗体,该抗体对 PD-1 既有阻断作用,又能结合 PD-L1,增强机体的抗肿瘤免疫效应;此外,该药物还能够阻断血管内皮生长因子,抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用^[8]。本研究中,观察组患者客观缓解率及疾病控制率、QLQ-C30 各维度评分均显著高于对照组,提示化疗联合免疫治疗的抗肿瘤效果更显著,可明显提高患者生存质量。

CD4⁺T 淋巴细胞可促使体内 B 淋巴细胞增殖;CD8⁺T 淋巴细胞对体液免疫和细胞免疫均有抑制作用。NK 细胞是体内重要的免疫细胞,可调节机体的免疫状态和免疫功能,攻击肿瘤细胞。化疗虽然可以杀伤癌细胞,但也会致使人体免疫功能降低;卡瑞利珠单抗可对人体的免疫功能产生正向调节作用,促进免疫细胞的激活,提高机体 T 细胞功能,增强 NK 细胞活力,从而保护免疫功能^[9]。本研究中,与治疗前比,治疗后观察组患者 CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值、NK 细胞百分比均显著高于对照组;CD8⁺百分比显著低于对照组,表明在化疗过程中辅以卡瑞利珠单抗免疫治疗后可保护晚期非小细胞癌患者的免疫力。同时本研究结果还显示,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义,说明在化疗的基础上辅以卡瑞利珠单抗进行免疫治疗,不会明显增加晚期非小细胞肺癌患者的不良反应。卡瑞利珠单抗不良反应少,且大部分不良反应具有可逆性,只要做好早期识别,并进行早期干预,就能保证治疗的安全性^[10]。

综上,针对晚期非小细胞肺癌患者,在化疗的基础上辅以卡瑞利珠单抗免疫治疗,可帮助保护患者的免疫力,提

高疾病控制效果和患者的生存质量,同时安全性良好,值得推广。

参考文献

- [1] 王忠帅.同步放化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效及毒副反应分析[J].中国现代药物应用,2021,15(22):175-177.
- [2] 钟明艳,刘波,马熙天.卡瑞利珠单抗免疫治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J].临床合理用药杂志,2022,15(28):62-64.
- [3] 崔鹤滕,冀寿健,徐倩,等.国际抗癌联盟-美国癌症联合委员会第七版与第八版肺癌分期系统对肺神经内分泌肿瘤预后价值的验证[J].癌症进展,2019,17(22):2676-2681.
- [4] 葛均波,徐永健,梅长林.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:91-93.
- [5] 丁永为.实体瘤 WHO 疗效标准与对数杀灭定量评价的探讨[J].临床肿瘤学杂志,2005,10(4):384-387.
- [6] 孟琼,万崇华,罗家洪.癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用[J].中国行为医学科学,2005,14(3):273-274.
- [7] 杨俊,唐培,张富宏.顺铂联合吉西他滨或多西他赛治疗中老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(11):1329-1331.
- [8] 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.
- [9] 张扣东,刘忠祥,姜永前.卡瑞利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响分析[J].中国免疫学杂志,2022,38(15):1887-1892.
- [10] 郜妙.卡瑞利珠单抗联合培美曲塞加铂类化疗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的效果及对血清肿瘤标志物的影响[J].反射疗法与康复医学,2022,3(1):119-121,125.