

化疗联合免疫治疗与单纯化学治疗 中晚期非小细胞肺癌效果研究

邵夏霞, 刘佳, 苏敏, 邓立春*

(江阴市人民医院, 江苏 江阴 214400)

摘要: **目的** 比较分析中晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 采用单纯化学治疗、化疗联合免疫治疗的临床效果。**方法** 本研究抽取自2019年5月至2022年5月收治的89例中晚期NSCLC患者开展调查, 根据治疗方案的差异进行命名。随机均分为两组, 单纯化学治疗组即对照组, 45例/组, 化疗联合免疫治疗组即观察组, 44例/组, 对比分析两组疗效及相关不良反应。**结果** 治疗后观察组的血清肿瘤标志物指标水平低于对照组 ($P<0.05$); 观察组DCR率、2年生存率、无进展生存期均高于对照组 ($P<0.05$)。观察组治疗后贫血、血小板减少、肝肾功能不全的发生率明显低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后观察组的临床症状评分高于对照组 ($P<0.05$)。**结论** NSCLC属于肺癌的一种, 单纯化疗治疗所起到的疗效比较有限, 在其基础上联合免疫治疗则能够促进患者各项指标与症状体征获得更好的缓解效果, 有助于稳定疾病以及患者的生活质量。

关键词: 中晚期非小细胞肺癌 (NSCLC); 单纯化学治疗; 化疗联合免疫治疗; 近期疗效; 肿瘤标志物
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.93.017

The Effect of Chemotherapy Combined with Immunotherapy and Chemotherapy Alone in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

SHAO Xia-xia, LIU Jia, SU Min, DENG Li-chun*

(Jiangyin People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu, China)

ABSTRACT: Objective To compare and analyze the clinical effects of chemotherapy alone and chemotherapy combined with immunotherapy on advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** In this study, 89 patients with intermediate to advanced NSCLC from May 2019 to May 2022 were sampled for investigation and named according to the difference in treatment regimens. The groups were randomly divided into two groups: chemotherapy alone, the control group, with 45 cases/group, and chemotherapy combined with immunotherapy, the observation group, with 44 cases/group, to compare and analyze the efficacy and related adverse effects of the two groups. **Results** The serum tumor marker index levels in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($P<0.05$); The DCR rate, 2-year survival rate, and progression-free survival were higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The incidence of anemia, thrombocytopenia, and hepatic and renal insufficiency after treatment was significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The clinical symptom scores of the observation group were higher than those of the control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** NSCLC is a type of lung cancer, and the efficacy of chemotherapy alone is limited. Combining immunotherapy with NSCLC can help stabilize the disease and improve the patient's quality of life by promoting better remission of various indicators and symptoms.

KEY WORDS: Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); Chemotherapy alone; Chemotherapy combined with immunotherapy; Short term efficacy; Tumor markers

0 引言

肺癌是我国发病率和致死率最高的恶性

肿瘤之一^[1], 其中, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 是最主要的病理类型, 占85%~90%^[2]。研究指出该疾病在早期阶段通过手术治疗能够获得

通讯作者*: 邓立春, 邮箱: 18921233265@163.com。

较满意的疾病控制效果，但是当疾病进展到中晚期阶段时，受到癌细胞远期转移因素的影响，患者已经失去最佳手术时机，这一阶段的治疗大多采取的是以放化疗为主的全身综合治疗^[3-4]。这些年关于NSCLC治疗的相关药理学和技术水平均获得显著的发展，分子靶向治疗、免疫治疗、细胞治疗等应运而生^[5-6]。其中关于免疫治疗NSCLC的相关研究有许多，皆认为该治疗方式能够产生可靠的疗效，其作用机制主要是干预患者免疫功能，促使其自身免疫监视功能得到充分发挥，目前已经越来越多地用于肺癌的联合治疗中，对化疗效果有一定的协同作用，越来越多的患者得到获益，生活质量得到提高^[7-8]。自2015年以来，以PD-1/PD-L1为靶点的免疫抑制药物如Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab先后经美国食品药品监督管理局（FDA）认可治疗晚期NSCLC具有可行性，其在阻止恶性细胞发展方面具有独特的价值，尤其是在与化疗联合干预下可以获得更为满意的疗效。本研究以89例中晚期NSCLC确诊病例开展分组对照研究，就单纯化疗、化疗联合免疫治疗两种治疗方式在NSCLC中的治疗价值进行深入分析，分期两种治疗模式的安全性及有效性，以期为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集自2019年5月至2022年5月89例中晚期NSCLC患者开展调查，随机均分为两组，根据采用治疗方案的差异进行命名，单纯化学治疗组即对照组，对照组45例，男36例，女9例，年龄47~79岁，平均（58.75 ± 6.87）

岁；另外实施化疗联合免疫治疗者则属于观察组，44例，男36例，女8例，年龄48~78岁，平均（58.96 ± 6.98）岁。两组资料对比无显著差异（ $P > 0.05$ ），具有可比性。此次研究已提前获取医院伦理委员会的批准以及患者及其家属的同意，一般资料见表1。

纳入标准：（1）组织病理确诊为Ⅲ期或Ⅳ期的NSCLC；（2）具有明确可测量病灶；（3）未发现合并其他严重器质性疾病或者患自身免疫性疾病；（4）生存期预计超过半年且ECGO评分0~2分；（5）临床资料完整。

排除标准：（1）合并其他恶性肿瘤；（2）对研究用药不耐受；（3）合并其他器质性疾病及自身免疫性疾病；（4）临床资料不完整。

1.2 方法

对照组给予常规化疗：具体开展前，基于预防不良反应的目的，使用“5-HT3受体拮抗剂+地塞米松+抗组胺药”，根据病理类型的不同，选择培美曲塞、紫杉醇脂质体、吉西他滨联合铂类的化疗方案：（1）培美曲塞（国药准字H20093996；江苏豪森药业集团公司生产），取500 mg/m²的培美曲塞进行静滴治疗1 d；（2）紫杉醇脂质体（国药准字H20030357；南京绿叶制药公司生产），取135 mg/m²的紫杉醇进行静滴治疗1、8 d；（3）吉西他滨（国药准字H20030105，生产自江苏豪森药业集团公司），取1000mg/m²吉西他滨进行静滴治疗1、8 d。联合（1）顺铂（国药准字H20040813；江苏豪森药业集团公司生产），取75mg/m²顺铂进行静滴治疗1~3 d；（2）卡铂（国药准字H10920027；齐鲁制药厂），取AUC=5~6卡铂进行静滴治疗1 d。本组病例均行化疗，以21 d为1个周期，化疗2个周期或以上。

表 1 一般资料 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	男	女	年龄(岁)	病理类型(鳞癌/腺癌)	Ⅲ期/Ⅳ期
观察组	44	36(81.8)	8(18.2)	58.96 ± 6.98	28(63.6)/16(36.4)	14/30(31.8/68.2)
对照组	45	36(80.0)	9(20.0)	58.75 ± 6.87	24(53.3)/21(46.7)	12/33(26.7/73.3)

观察组给予联合免疫治疗：即治疗采取PD-1/PD-L1抑制剂：（1）取帕博利珠单抗，200 mg为单次剂量；（2）取卡瑞利珠单抗，200 mg为单次剂量；（3）取信迪利单抗，200 mg为单次剂量；（4）取替雷利珠单抗，200 mg为单次剂量。均联合化疗，间隔3周用药1次。

1.3 观察指标

（1）观察血清肿瘤标志物、治疗前后临床症状积分、不良反应发生率及临床疗效。临床症状包括咳嗽、气急、胸痛、乏力，通过“无症状0分、轻度1分、中度2分及重度3分”标准评估，分析症状得到的改善情况，以低分为优。临床疗效参考WHO提出的RECIST1.1化疗评价标准，包括完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、稳定（SD）及进展（PD），其中CR+PR=RR，CR+PR+SD=DCR。不良反应参考化疗药物急性或亚急性不良反应（CTCAE 4.0）标准进行判断，根据该标准，统计共5

级，越严重级别越高，统计最为常见的包括血液不良反应、胃肠道反应、肝肾功能损害等。实施为期3年的随访，方式选择电话或AI，间隔3月复查1次，积极排查局部复发或远端转移。远期疗效：无进展生存期（PFS）即自治疗起至疾病进展或者死亡之间的时长。2年生存期即为期2年随访过程中存活时长。

1.4 统计学方法

应用SPSS 21.0软件进行计算，其中计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用 t 检验或者秩和检验，计数资料采用（%）表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物对比

治疗前，两组患者血清肿瘤标志物指标对比（ $P > 0.05$ ）；治疗后，观察组的各项指标水平低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表1。

表 1 对比两组血清肿瘤标志物

组别	CEA ($\mu\text{g/mL}$)		SCC-Ag (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=44$)	3.83 (2.50, 9.32)	2.20 (1.30, 3.60)	2.00 (1.40, 2.40)	1.30 (1.00, 2.00)
对照组 ($n=45$)	3.65 (1.90, 6.85)	2.90 (1.82, 5.77)	1.85 (1.35, 2.27)	1.90 (1.05, 2.62)
z	-1.415	-2.051	-1.482	-2.095
P	0.157	0.040	0.138	0.036

表 2 两组患者治疗前后临床症状积分对比 $(\bar{x} \pm s)$

症状	对照组 ($n=44$)		观察组 ($n=45$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
咳嗽	1.43 \pm 0.21	0.97 \pm 0.21	1.31 \pm 0.24	0.71 \pm 0.19
气急	1.17 \pm 0.29	1.03 \pm 0.27	1.17 \pm 0.28	0.78 \pm 0.16
胸痛	1.02 \pm 0.20	0.78 \pm 0.15	0.95 \pm 0.20	0.50 \pm 0.09
乏力	1.27 \pm 0.23	1.18 \pm 0.28	1.22 \pm 0.25	1.02 \pm 0.18

2.2 两组患者治疗前后临床症状积分对比

所有患者均完成全部治疗，未见中途耐受不佳或其他原因退出者。症状积分对比，治疗前，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗后观察组临床症状积分明显低于对照组差异均有

统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组患者治疗后不良反应发生率对比

观察组血小板减少、贫血、肝肾功能异常的发生率明显小于对照组， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义，见表3。

2.4 两组患者近期疗效对比

两组RR率对比（ $P > 0.05$ ）；观察组DCR率高于对照组（ $P < 0.05$ ），见表4。

2.5 两组患者无进展生存期PFS对比

观察组中位PFS11个月，对照组7.5个月，观察组PFS高于对照组（ $P < 0.05$ ），见图1。

表 3 两组不良反应发生率对比 [n(%)]

组别	例数	白细胞 / 中性粒细胞减少	血小板减少	贫血	肝肾功能异常	消化道反应	皮肤反应	甲状腺功能异常	皮质醇异常
观察组	44	18 (40.91)	3 (6.82)	13 (29.55)	7 (15.91)	4 (9.09)	3 (6.82)	3 (6.82)	3 (6.82)
对照组	45	16 (35.56)	10 (22.22)	27 (60.00)	16 (35.56)	8 (17.78)	0 (0)	3 (6.67)	2 (4.44)
χ^2		0.27	4.232	8.339	4.481	1.439	3.175	0.001	0.236
<i>P</i>		0.603	0.040	0.004	0.034	0.230	0.075	0.977	0.627

表 4 对比两组近期疗效 [n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
观察组	44	0 (0)	9 (20.45)	31 (70.45)	4 (9.09)	9 (20.45)	40 (90.91)
对照组	45	0 (0)	5 (11.11)	27 (60.00)	13 (28.89)	5 (11.11)	32 (71.11)
χ^2						1.465	5.643
<i>P</i>						0.226	0.018

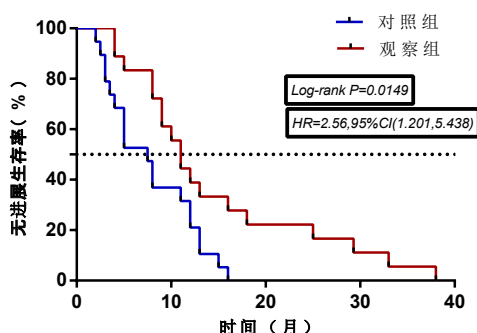


图 1 无进展生存率对比

2.6 两组患者2年生存率对比

观察组患者2年中位总生存时间21个月，对照组18个月，观察组累积生存率高于对照组， $P=0.0351$ ，有统计学意义，见图2。

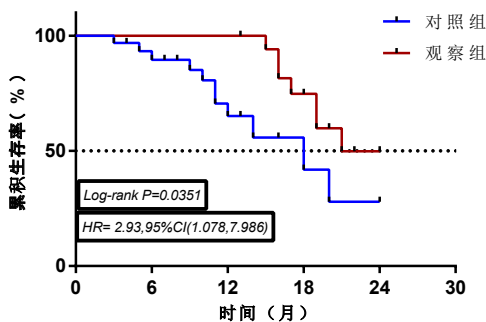


图 2 累积生存率对比

3 讨论

肺癌的防治受到全球瞩目，其病理类型

中，NSCLC为临床收治最多的类型，随着各种诊疗医学技术的持续发展，许多患者的生存获得一定保障，生存时间有一定的延长，但是整体预后仍然差强人意。当前，对于晚期NSCLC，临床主要首选“含铂类的联合化疗”方案进行治疗，但是在化疗开展中不可避免地会损伤到机体组织器官，从而出现免疫力快速下降现象，其中又以老年且合并基础病者更为突出，毒副反应较明显，增加患者不适感受、致使治疗耐受度与依从性下降，甚至难以顺利完成化疗疗程，最终化疗效果也自然不佳^[9-10]。且中晚期NSCLC患者传统治疗有效率只能达到40%，因此，寻求更有效、更安全的治疗方案仍是临床工作的重要任务之一^[11-12]。

随着药物耐药，副反应更小的表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)问世带来的获益，NSCLC有了更多的选择。然而，对于无驱动基因突变的患者，不能采用TKI治疗，亟待开发新的治疗方式。临床中逐渐有更多的证据支持，对DNA有损伤的细胞毒性药物作用后可对免疫原性细胞死亡激活，促进肿瘤炎症微环境改变、刺激新抗原产生，从而激活抗肿瘤免疫，提高抗肿瘤免疫反应^[13]。在恶性肿瘤发展过程中往往伴随着免疫系统异常，患者仅凭较低的免疫功能，无法完成免疫监视与免疫防御的工作，这为大量恶性肿瘤细

胞出现免疫逃逸埋下严重隐患,这一点同时也是恶性肿瘤疾病发生发展与治疗后复发的重要因素^[14]。故放疗、免疫治疗药物联合化疗、抗血管生成治疗等,从不同角度干预和调控了免疫反应的各过程,显示出很好的协同作用,降低了耐药风险,促进了抗肿瘤免疫反应,更有助于促进NSCLC生存期延长,同时也给无驱动基因突变患者带来新的治疗方向^[15]。免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)包括程序性死亡蛋白-1(Programmed Death-1, PD-1)抗体、程序性死亡蛋白配体-1(Programmed Death Ligand-1, PD-L1)抗体、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4, CTLA-4)抗体^[16]。目前,PD-1/PD-L1抑制剂已经获批应用于晚期非小细胞肺癌的治疗。PD-1/PD-L1信号通路的作用包含负性调节,对过度免疫损伤周围正常组织具有积极的预防作用^[17-18]。在机体正常免疫应答活动过程中,免疫刺激信号与免疫抑制信号通常是相互配合的关系,可以有限地调控免疫应答的程度、作用范围以及作用时间,进而使机体内环境得以保持稳定,进而使自身免疫损害得到一定控制^[19-20]。在肿瘤微环境中,PD-1/PD-L1同时也被视作介导免疫逃逸的关键性分子^[21],若能对此通路实施阻断,则可对肿瘤细胞免疫抑制T细胞起到解除作用^[22],进而促使免疫系统能够更好的识别以及杀伤肿瘤细胞^[23-24]。

当前PD-1/PD-L1抑制剂单用或者与联合含铂化学治疗在NSCLC治疗中展现出较突出的价值,但是一些研究资料显示,实施PD-1/PD-L1抑制剂治疗中,免疫治疗受益者仅占20%~30%,PD-1/PD-L1抑制剂治疗实则是借助自身淋巴免疫细胞对肿瘤细胞杀死并调节免疫功能,需要和化疗联合进行治疗^[25]。单纯开展化疗,患者大多预后不佳,而化疗与免疫治疗经证实联合作用下能够起到较满意的协同作用,成为许多学者的推荐治疗方案。

本文对照分析结果:治疗后观察组的血清肿瘤标志物指标水平低于对照组($P<0.05$),观察组DCR率、2年生存率、无进展生存期均高于对照组($P<0.05$),这说明,化疗联合免疫治疗可以更好的控制患者的病情,延长生存期;观察组治疗后贫血、血小板减少、肝肾功能不全的发生率明显低于对照组($P<0.05$),说明化疗联合免疫治疗能够在一定程度上减少治疗不良反应,较单纯化疗有更好的安全性。治疗后观察组的临床症状评分高于对照组($P<0.05$),说明化疗联合免疫治疗能够改善临床相关症状,提高了患者的生活质量。

总而言之,NSCLC属于肺癌的一种,不少患者发现病情时已经是中晚期,此阶段手术已经无法发挥出满意的疾病控制效果,化疗在其中属于最基础同时也是最为常见的一项治疗措施,但是无数资料证实只开展单纯化学治疗所起到的疗效比较有限,而在其基础上联合免疫治疗,充分发挥两种治疗方法的协同作用,可以使整体疗效得到巩固,一方面能够促进患者各项指标与症状体征获得更好的缓解效果,另一方面能够减少治疗不良反应,改善舒适性与依从性,有助于稳定疾病以及患者的生活质量。

但此次研究尚有不足之处,包括单中心、纳入样本量小、观察时间短、药物种类不唯一等,受此影响可能结果有一定偏倚。因此,关于PD-1/PD-L1抗体联合化疗药物这一治疗方案作用于晚期NSCLC对患者病情控制的效果、安全性以及方法适用范围等还需要在今后通过更多样本量、多中心联合的研究加以验证。

参考文献

- [1] 金建伟,殷珂欣,王青,等.晚期非小细胞肺癌免疫治疗联合化疗研究进展[J].浙江临床医学,2020,22(3):450-453.
- [2] 李浩洋,秦娜,俞孟军,等.PD-L1高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较[J].中国肺癌杂志,2021,24(3):161-166.



- [2] 曹丹.免疫联合化疗方案治疗PD-L1高表达晚期NSCLC患者的效果及对生存率的影响[J].中国医学创新,2022,19(9):144-147.
- [3] 樊新涛,杨秀丽,王鹏飞.培美曲塞联合吉非替尼对中老年晚期非小细胞肺癌的短期疗效及其预后影响因素[J].中国实用医刊,2020,47(10):105-108.
- [4] 陈丹,曾凡.细胞免疫治疗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果[J].中国卫生标准管理,2022,13(3):48-51.
- [5] 蔡源益,惠文,高志祥,等.卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的成本-效果分析[J].中国现代应用药学,2021,38(23):3015-3020.
- [6] 赵进科,张凌云,杨黎明.介入化疗与放疗联合治疗老年中晚期非小细胞肺癌的效果研究[J].内蒙古医学杂志,2020,52(10):1236-1237.
- [7] 周一舟,张有为,孙丽.榄香烯注射液联合PC方案化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效及安全性[J].现代中西医结合杂志,2020,29(6):615-618.
- [8] 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.
- [9] 章程燕,王萃莉.联合免疫治疗在晚期NSCLC中的疗效现状与前景[J].实用肿瘤杂志,2019,34(3):191-197.
- [10] Shi Z, Huang Z, Oncology DO. The curative effect of shenqi powder combined with TP scheme in patients with advanced nonsmall cell lung cancer and its effect on immune function[J].World Chinese Medicine,2016,11(4):483-485.
- [11] Won JJ, Sung KJ, Jong SK, et al. Anti-tumor activity of WK88-1, a novel geldanamycin derivative, in gefitinib-resistant nonsmall cell lung cancers with Met amplification[J].Cancer Sci,2014,105(10):1245-1253.
- [12] Poniewierski MS, Culakova E, Lyman GH, et al. PS01.76: Impact of chemotherapy intensity on progression and survival in metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review[J].J Thoracic Oncol,2016,11(11):319.
- [13] 张百红,岳红云.新肿瘤治疗模式:化疗联合免疫治疗[J].现代肿瘤医学,2018,26(16):2642-2644.
- [14] 吴琼.DC-CIK细胞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分析[J].中国社区医师,2021,37(3):66-67.
- [15] 袁慧.免疫疗法联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效评价[J].当代医药论丛,2021,19(13):82-83.
- [16] 郑大炜,郭娜,孙辉.调强放疗联合PD-1/PD-L1阻断疗法对中晚期非小细胞肺癌患者免疫状态及近期预后的影响[J].实用癌症杂志,2022,37(7):1165-1169.
- [17] 邱鲁鹏,赵晓,刘茗露,等.PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2022,27(5):411-418.
- [18] 陈青,李艳,张文杰,等.多西他赛联合PD-1/PD-L1抑制剂二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析[J].中国肺癌杂志,2021,24(9):605-612.
- [19] 王钰聪,徐英辉,李宏伟,等.PD1/PD-L1免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(4):965-970.
- [20] 刘凤英,张文东,刘方.二线单药化疗联合PD-1/PD-L1抑制剂对晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J].临床和实验医学杂志,2021,20(2):169-172.
- [21] 吕厚宽,庄文辉,黄一桂,等.PD-1/PD-L1抑制剂治疗非小细胞肺癌的疗效及预后观察[J].癌症进展,2020,18(3):279-281.
- [22] 谢建连,李瑾昱,刘哲峰.PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂对KRAS突变晚期NSCLC的疗效及安全性分析[J].解放军医学院学报,2020,41(6):588-592.
- [23] 薛文姬,毕楠,杨琳,等.PD-L1在同步放化疗非EGFR突变局部晚期非小细胞肺癌中的表达及其与患者预后的关系[J].中华医学杂志,2022,102(6):406-411.
- [24] 韦琼,姚坚,吕学东.进展期非小细胞肺癌血清miR125b、巨噬细胞抑制因子1表达变化与抗PD-1/PD-L1单抗治疗疗效的关系[J].广东药科大学学报,2022,38(2):119-125.
- [25] 贺竞,龙翔宇,王颖,等.PD-1/PD-L1免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性NSCLC的疗效及安全性[J].西部医学,2022,34(2):289-292.