

PD-1 抗体与抗血管生成药物分别联合化疗治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌的近远期效果对比

李丹青¹, 张少锋², 张芬¹, 焦会茹¹, 牛立梅¹, 杨立鑫¹, 张钦¹
(邢台市人民医院, 1. 肿瘤放射治疗科; 2. 胸外科, 河北 邢台 054031)

【摘要】目的: 比较程序性细胞死亡受体-1 (PD-1) 抗体与抗血管药物分别联合化疗治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌的近远期效果。**方法:** 选取 118 例晚期驱动基因阴性肺腺癌患者为研究对象, 根据不同治疗方式将 PD-1 抗体联合化疗的患者纳入 A 组 ($n=60$); 将抗血管生成药物联合化疗的患者纳入 B 组 ($n=58$)。观察两组患者临床近期疗效, 毒副反应, 免疫功能和预后分析。**结果:** 治疗后, A 组患者近期临床疗效的客观有效率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 和疾病无进展期 (PFS) 明显高于 B 组 ($P<0.05$); 两组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均上升 ($P<0.05$), 且 A 组高于 B 组 ($P<0.05$); $CD8^+$ 水平均降低, 且 A 组低于 B 组 ($P<0.05$); A 组患者和 B 组患者治疗期间毒副反应发生率无统计学差异 ($P>0.05$)。**结论:** PD-1 抗体联合化疗治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌患者临床疗效更好, 有助于恢复免疫功能, 且毒副反应少, 具有良好的安全性, 有助于延长 PFS, 值得临床推广应用。

【关键词】 PD-1 抗体; 抗血管生成药物; 驱动基因阴性; 晚期肺腺癌

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Comparison of short-term and long-term effects of PD-1 antibody or anti-angiogenic drug combined with chemotherapy on driver gene-negative advanced lung adenocarcinoma

LI Dan-qing¹, ZHANG Shao-feng², ZHANG Fen¹, JIAO Hui-ru¹, NIU Li-mei¹, YANG Li-xin¹, ZHANG Qin¹
(1. Department of Tumor Radiotherapy; 2. Department of Thoracic Surgery, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054031, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To compare the short-term and long-term effects of programmed cell death receptor-1 (PD-1) antibody or anti-angiogenic drug combined with chemotherapy in the treatment of driver gene-negative advanced lung adenocarcinoma. **Methods:** 118 patients with driver gene-negative advanced lung adenocarcinoma were selected as the research subjects, they were divided into group A (treated with PD-1 antibody combined with chemotherapy, $n=60$) and group B (treated with anti-angiogenic drug combined with chemotherapy, $n=58$) according to different treatment methods. The short-term clinical efficacy, toxic and side effects, immune function and prognosis were observed in both groups. **Results:** In terms of short-term clinical efficacy, the objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS) were higher in group A after treatment compared to group B ($P<0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in both groups were risen compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels in group A were higher than those in group B ($P<0.05$). The level of $CD8^+$ was reduced in the two groups after treatment than that before treatment, and the $CD8^+$ in group A was lower than that in group B ($P<0.05$). There were no obvious differences in the toxic and side effects between A groups and B groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** PD-1 antibody combined with chemotherapy has good clinical efficacy in treating patients with driver gene-negative advanced lung adenocarcinoma. It can help to restore the immune function, and it has few toxic and side effect and good safety and is helpful to prolong PFS, which is worthy of clinical promotion and application.

【Key words】 PD-1 antibody; Anti-angiogenic drug; Driver gene-negative; Advanced lung adenocarcinoma

肺腺癌属于肺部的恶性肿瘤, 是非小细胞肺癌的一种, 主要来自小支气管的黏液腺体, 其占肺癌总数的 40% ~ 50%, 是最常见的肺癌类型^[1]。肺腺癌

具有很强的浸润性和转移性, 晚期通常出现全身转移的情况, 此阶段患者不再适合手术治疗^[2], 因此对于晚期肺腺癌患者主要采用放疗、化疗、靶向治疗

及免疫治疗等手段以延长其生存期。临床上为肺腺癌患者选择治疗方式时通常会对患者行基因检测,看是否存在常见的基因突变或基因异常,用以确认是否能选择针对性强、疗效好的靶向治疗^[3],故而对于驱动基因阴性的肺腺癌患者不适合分子靶向治疗。然而,近年来随着抗血管生成靶向药物广泛应用于各类恶性肿瘤的治疗中,为晚期驱动基因阴性肺腺癌患者提供一个全新的靶向治疗方式^[4]。贝伐珠单抗可通过抑制血管内皮生长因子来阻碍肿瘤微血管的生成起到抗肿瘤的功效,是一种单克隆抗体,在多种恶性肿瘤的治疗中疗效显著,安全性好^[5]。目前免疫治疗也是晚期肺腺癌研究领域的热点,其通过人为增强机体免疫功能来杀灭癌细胞和肿瘤组织^[6]。信迪利单抗是程序性细胞死亡受体-1(PD-1)抗体,可解除 PD-1 信号通路对免疫系统的抑制作用,是一种免疫检查点抑制剂,属于新型抗癌药物^[7]。基于此,本研究欲探究 PD-1 抗体与抗血管药物分别联合化疗治疗晚期驱动基因阴性肺腺癌的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月邢台市人民医院肿瘤放射科收治的 118 例晚期驱动基因阴性肺腺癌患者为研究对象,根据不同治疗方式将患者分成两组:将 PD-1 抗体(信迪利单抗)联合培美曲塞 + 卡铂化疗的患者纳入 A 组($n = 60$);将抗血管生成药物(贝伐珠单抗)联合培美曲塞 + 卡铂化疗的患者纳入 B 组($n = 58$)。纳入标准:(1)符合肺腺癌

相关诊断标准^[8];(2)临床分期为不可手术的 III b、III c 或 IV 期;(3)表皮生长因子受体、ALK、c-Met、ROS 等驱动基因检测均为阴性;(4)ECOG 评分 0 ~ 2 分^[9];(5)存在复发灶或转移灶;(6)临床病历资料完整;(7)依从研究方案和随访流程,可耐受口服药物治疗。排除标准:(1)对本研究中药物存在禁忌症;(2)入组前 1 个月已接受抗肿瘤治疗;(3)合并其他病理类型的恶性肿瘤;(4)存在免疫缺陷或血液系统疾病;(5)肝、肾等重要器官存在功能障碍;(6)存在神经障碍或精神疾病等。本研究获医院伦理委员会审批。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

两组患者在化疗前均行药物性预防呕吐治疗,并根据化疗期间出现的毒副反应行对症治疗;叮嘱患者化疗期间少食多餐,多食用高热量、高蛋白、高维生素的食物,日常注意休息,保证充足睡眠,避免着凉。A 组患者治疗方案为 PD-1 抗体联合化疗:静脉滴注注射用培美曲塞二钠(湖南科伦制药有限公司)500 mg/m² + 卡铂 AUC = 5(扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司) + 200 mg 信迪利单抗注射液(信达生物制药苏州有限公司)。B 组治疗方案贝伐珠单抗联合化疗:注射用培美曲塞二钠,500g/m² + 卡铂 AUC = 5 + 贝伐珠单抗注射液(苏州盛迪亚生物医药有限公司)15 mg/kg,静脉滴注。两组患者均每 21 d 为 1 个治疗周期,均持续治疗 4 个周期。治疗周期结束后,分别维持治疗并对患者展开随访,每 4 周随访 1 次,经影像学检查抗肿瘤治疗反应性,直至患者死亡或研究终止。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	性别		ECOG 评分(分)		临床分期		
		男	女	≤1	2	III b	III c	IV
A 组($n = 60$)	61.19 ± 5.43	39(65.00)	21(35.00)	27(45.00)	33(55.00)	24(40.00)	17(28.33)	19(30.67)
B 组($n = 58$)	62.28 ± 5.54	35(60.34)	23(39.66)	23(39.66)	35(60.34)	21(36.21)	15(25.86)	22(37.93)
$t/\chi^2/Z$ 值	1.079	0.273		0.345		0.401		
P 值	0.283	0.601		0.557		0.527		

1.3 观察指标

(1)近期疗效:参照实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)评价^[10],其中目标病灶完全消失视为完全缓解(complete remission, CR);病灶最大直径总和缩小率 ≥ 30% 视为部分缓解(partial response, PR);病灶最大直径之和增加率 ≤ 20% 或缩小率 < 30% 视为疾病稳定(stable disease, SD);疾病进展(progressive disease, PD)表示病灶最大直径之和增加 > 20% 或出现新病灶。(总例数 - PD 例数 - SD 例数)/总例

数 × 100% = 客观有效率(objective response rate, ORR), (总例数 - PD 例数)/总例数 × 100% = 疾病控制率(disease control rate, DCR), 治疗结束后评估。

(2)免疫功能变化:采集血样 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆加入细胞分离液, 制备外周血单核细胞样本, 采用流式细胞仪(桂械注准 2022 220 455, 桂林优利特医疗电子有限公司)检测两组患者血浆免疫细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平, 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 于两组患者治疗前后采

集患者空腹静脉血样。

(3)毒副反应:根据 WHO 抗癌药物毒性分析标准^[11]。比较治疗过程中 A 组患者与 B 组患者毒副反应发生情况。

(4)预后分析:观察比较两组患者随访期内中位疾病无进展期以评估患者预后,疾病无进展期 (progression-free-survival, PFS) 表示患者经治疗后其病灶缓解与病灶再进展的时间间隔。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。患者生存期采用 Kaplan-Meier 生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后, A 组患者近期临床疗效 ORR 和 DCR 高于 B 组患者 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者免疫功能比较

治疗后,两组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平平均上升 ($P < 0.05$),且 A 组患者高于 B 组 ($P < 0.05$); $CD8^+$ 水平平均降低,且 A 组患者低于 B 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者毒副反应比较

治疗期间,两组患者发生毒副反应程度较轻微,主要集中在 I、II 级,患者经对症处理后缓解, A 组和 B 组毒副反应发生无明显差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 预后分析

截止至随访期内, A 组患者中位 PFS 为 8 个月, B 组患者中位 PFS 为 6 个月,两组患者中位 PFS 比较,有统计学差异 (Log-rank $\chi^2 = 8.777, P = 0.003$)。见图 1。

表 2 两组患者临床近期疗效比较 [$n(\%)$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
A 组 ($n=60$)	0(0.00)	37(61.67)	14(23.33)	9(15.00)	37(61.67)	51(85.00)
B 组 ($n=58$)	0(0.00)	25(43.10)	15(25.87)	18(31.03)	25(43.10)	40(68.97)
χ^2 值					4.076	4.297
P 值					0.044	0.038

表 3 两组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	$CD3^+(\%)$		$CD4^+(\%)$		$CD8^+(\%)$		$CD4^+/CD8^+$ 比值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 ($n=60$)	64.26 \pm 3.27	70.67 \pm 4.29 *	31.19 \pm 5.29	41.18 \pm 6.34 *	36.87 \pm 6.17	29.09 \pm 3.42 *	1.05 \pm 0.19	1.42 \pm 0.25 *
B 组 ($n=58$)	64.17 \pm 3.23	67.41 \pm 4.01 *	31.28 \pm 5.41	36.85 \pm 5.89 *	36.73 \pm 6.02	32.973 \pm .63 *	1.07 \pm 0.21	1.21 \pm 0.18 *
t 值	0.150	4.261	0.091	3.840	0.125	5.978	0.543	5.221
P 值	0.881	<0.001	0.927	<0.001	0.901	<0.001	0.588	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

表 4 两组毒副反应发生情况 [例]

症状	A 组 ($n=60$)					B 组 ($n=58$)					Z 值	P 值
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV		
恶心呕吐	46	6	4	2	2	47	5	3	2	1	0.355	0.511
骨髓抑制	48	4	5	2	1	50	5	2	1	0	1.028	0.311
腹泻便秘	55	3	2	0	0	51	4	3	0	0	0.452	0.501
肝肾功能异常	47	6	5	2	0	43	5	5	3	2	0.471	0.492
腹痛	48	7	5	0	0	47	6	5	0	0	0.015	0.904
感染	42	8	6	2	2	41	7	6	3	1	0.004	0.952

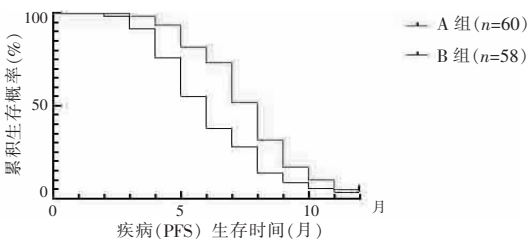


图 1 两组患者无进展生存分析

3 讨论

目前临床研究者在对晚期肺腺癌驱动基因阴性患者以多种探索性方式治疗中发现,联合化疗较单

一化疗效果明显更好^[12]。

铂类药物是临床常用的化疗药物,卡铂是其中一种,其具有广谱抗癌效果,许多恶性肿瘤对于铂类药物均十分敏感,铂类药物与其他化疗药物共同应用于化疗中可协同增加抗肿瘤效果^[13]。贝伐珠单抗属于一线抗癌药物,其可抑制血管内皮生长因子活性来减少肿瘤新生血管形成来阻断肿瘤组织血供抑制其浸润和转移,同时可以调节肿瘤微环境中免疫细胞,促进免疫应答起到杀伤肿瘤细胞的作用^[14]。本研究中,治疗后,两组患者血液中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显上升, $CD8^+$ 水平明显下降,且 A 组患者相较 B 组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显更高, $CD8^+$ 水平明显更低。推测原因可能是, $CD3^+$ 是反应人体免疫功能状态的细胞, $CD4^+$ 是人体正常免疫细胞,发挥免疫调节作用, $CD8^+$ 是直接杀伤性细胞,对某些抗原具有杀伤作用。PD-1 通常在活化的 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞中、树突细胞中表达,且在肿瘤特异性 T 细胞中高表达,发挥抑制免疫功能的作用,这主要是 T 细

胞活化、增殖等功能因其表面的 PD-1 分子与肿瘤细胞的 PD-L1 分子结合后受到抑制,而 PD-1 单抗可阻断肿瘤通过 PD-1 信号通路对免疫耐受,封闭肿瘤的免疫逃避,让机体自身免疫细胞杀死肿瘤细胞,故而经 PD-1 抗体联合化疗治疗的晚期肺腺癌驱动基因阴性患者,相较于贝伐珠单抗联合化疗治疗的患者免疫功能更好。

免疫检查点抑制剂作为新型抗癌药物,为治疗癌症晚期患者提供突破性思路。其中 PD-1 单抗并非直接杀伤或杀灭肿瘤细胞,而是恢复人体免疫细胞的功能,使机体内肿瘤细胞不再处于优势地位。有研究^[15]指出,免疫单抗治疗对于部分 PD-L1 低表达的患者疗效有限,但与其他抗肿瘤治疗方式联合可产生协同效应。本研究中,A 组患者经治疗后相较于 B 组患者的临床近期疗效总有效率和中位 PFS 明显更高,提示经 PD-1 抗体联合化疗治疗的晚期驱动基因阴性肺腺癌患者,相较于贝伐珠单抗联合化疗治疗的患者,临床近期疗效和预后均更好。原因可能是 PD-1 抗体以人体淋巴 T 细胞为靶点,特异性结合细胞表面 PD-1,阻断肿瘤细胞对人体免疫系统的免疫抑制效应,恢复 T 细胞增殖、活化等功能,增加 T 细胞对肿瘤和癌细胞的杀灭作用;化疗除了直接杀灭肿瘤细胞外,可参与免疫系统正向调节,如活化树突状细胞,增加抗原交叉提呈,募集 T 细胞到肿瘤内,减少免疫抑制细胞等,二者联用在杀灭肿瘤细胞恢复机体免疫力的同时,可进一步增加肿瘤局部免疫反应,提高抑制肿瘤效率;且免疫治疗可通过提高机体免疫力,减少化疗损伤和后续癌症复发风险,故而经 PD-1 抗体联合化疗治疗的晚期肺腺癌患者,相较于贝伐珠单抗联合化疗治疗的患者,近期疗效和远期疗效均更好。本研究两组患者均出现毒副反应,程度轻微,经对症处理后均有所缓解,两组患者比较无明显差异。

综上,PD-1 抗体联合化疗治疗晚期肺腺癌患者,相较于抗血管生成药物联合化疗治疗可以有效提高患者的近期疗效,促进机体免疫功能的恢复,延长 PFS,且安全性良好,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(5): 584 - 590.

[2] Rosell R, Karachaliou N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1354 - 1356.

[3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer statistics, 2021 [J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(1): 7 - 33.

[4] 姜婧琦, 宋雨童, 卢育彤, 等. 抗血管生成靶向药物在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *山东医药*, 2022, 62(22): 86 - 90.

[5] Sandler A, Yi J, Dahlberg S, *et al.* Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2010, 5(9): 1416 - 1423.

[6] 赵传华, 肖楠, 徐建明. 基于肿瘤免疫微环境分型的实体瘤免疫治疗策略的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(5): 424 - 431.

[7] Ribas A, Hamid O, Daud A, *et al.* Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma [J]. *JAMA*, 2016, 315(15): 1600 - 1609.

[8] 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会. 非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估专家共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(9): 1002 - 1007.

[9] Ashraf K, Ayaz SB, Yasmeen R, *et al.* Six-minute walk distance, ECOG Performance Status, and Modified Borg Scale scores in a cohort of Pakistani patients with noncancerous end-stage liver disease selected for liver transplant [J]. *JPMA the Journal of the Pakistan Medical Association*, 2021, 71(4): 1162 - 1166.

[10] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(3): e143 - e152.

[11] Largeau B, Thoreau B, Grangé S, *et al.* Thrombotic microangiopathy associated with anticancer and immune system targeting drugs: new insights from real-world data using the WHO pharmacovigilance database [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2023, 294(5): 665 - 678.

[12] 苏宁, 张贤兰, 黄惠怡, 等. 晚期肺腺癌驱动基因分布及其一线治疗现状——单中心真实世界研究 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(4): 537 - 540.

[13] Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2015, 33(19): 2197 - 2204.

[14] Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, *et al.* Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: avail [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009, 27(8): 1227 - 1234.

[15] West H, McCleod M, Hussein M, *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(7): 924 - 937.

(收稿日期: 2024 - 01 - 14

修回日期: 2024 - 04 - 03)