

本文引文格式:石默哈,翟云芝,孟雪.无驱动基因突变的晚期非小细胞肺癌二线治疗的疗效观察[J].右江民族医学院学报,2023,45(1):62-66.

【论著与临床报道】

无驱动基因突变的晚期非小细胞肺癌二线治疗的疗效观察

石默哈^{1,2}, 翟云芝³, 孟雪²

(1. 山东大学, 山东 济南 250100;

2. 山东省肿瘤医院, 山东 济南 250117;

3. 蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233004)

摘要:目的 观察无驱动基因突变的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者二线治疗的疗效及不良反应,为无驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者二线治疗提供理论依据和治疗策略。方法 回顾性分析蚌埠医学院第一附属医院 2019 年 7 月至 2020 年 12 月期间收治的无驱动基因突变的晚期 NSCLC 患者 90 例。按照治疗方案分为 3 组, A 组 30 例, 采用多西他赛单药化疗, B 组 30 例, 采用安罗替尼+多西他赛联合治疗, C 组 30 例, 采用信迪利单抗+多西他赛联合治疗。分析 3 种二线治疗方案的临床疗效, 评价其安全性与不良反应发生情况。结果 C 组的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 7.3 个月, 中位总生存时间(overall survival, OS)为 10.3 个月, 其中完全缓解(complete response, CR) 0 例, 部分缓解(partial response, PR) 11 例(36.67%), 疾病稳定(stable disease, SD) 13 例(43.33%), 疾病控制率(disease control rate, DCR)为 80.00%, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为 36.67%, B 组的中位 PFS 为 6.6 个月, 中位 OS 为 8.5 个月, DCR 为 50.00%, ORR 为 23.33%, B 组及 A 组的中位 PFS、中位 OS、DCR、ORR 均低于 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。常见的不良反应有肝功能异常、皮肤及神经末梢反应、胃肠道反应、骨髓抑制、心血管事件等, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 信迪利单抗联合多西他赛治疗能够改善患者的 OS、PFS, 不良反应可控, 为无驱动基因突变的晚期 NSCLC 二线治疗提供了选择。

关键词:信迪利单抗; 癌, 非小细胞肺; 免疫检查点抑制剂; 安罗替尼

中图分类号: R730.26

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)01-0062-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.011

Therapeutic effect of second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer without driver gene mutations

Shi Mohan^{1,2}, Zhai Yunzhi³, Meng Xue²

(1. Shandong University, Jinan 250100, Shandong, China;

2. Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, Shandong, China;

3. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect and adverse reaction of second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without driver gene mutations, which aims to provide theoretical basis and treating strategies for second-line treatment of advanced NSCLC patients without driver gene mutations. **Methods** This study retrospectively analyzed 90 cases with advanced NSCLC without

基金项目:国家自然科学基金项目(82172720)

第一作者简介:石默哈(1990-),女,学士,主治医师,研究方向:实体恶性肿瘤的个体化治疗, E-mail:shimh90@163.com

通讯作者简介:孟雪(1981-),女,博士,主任医师,研究方向:胸部恶性肿瘤的诊断和综合治疗, E-mail:mengxue5409@126.com

driver gene mutations who were admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from July 2019 to December 2020. All patients were divided into three groups according to therapeutic schedules; group A ($n=30$) treated with docetaxel monotherapy; group B ($n=30$) treated with the combination of anlotinib and docetaxel; group C ($n=30$) treated with the combination of sintilimab and docetaxel. For the three types of second-line therapeutic schedules, their clinical efficacy was analyzed; the safety and adverse reactions were evaluated. **Results** In group C, the median progression-free survival (PFS) was 7.3 months; the median overall survival (OS) was 10.3 months. In this group, there were no patients with complete remission (CR), 11 patients (36.67%) of partial remission (PR), 13 patients (43.33%) of stable disease (SD). The disease control rate (DCR) was 80.00%; the objective response rate (ORR) was 36.67%. In group B, the median PFS was 6.6 months; the median OS was 8.5 months; the DCR was 50.00%; and the ORR was 23.33%. The median PFS, median OS, DCR and ORR in group B and group A were all lower than those in group C, and the differences were statistically significance ($P < 0.05$). The common adverse reactions (including abnormal liver function, skin and nerve terminal reactions, gastrointestinal reactions, bone marrow suppression and cardiovascular events) had no significantly differences between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Sintilimab combined with docetaxel treatment can improve the OS and PFS in patients with advanced NSCLC without driver gene mutations. with adverse reactions controllable. It provides a choice for the second-line treatment for advanced NSCLC without driver gene mutations.

Key words: Sintilimab; cancer, non-small cell lung; immune checkpoint inhibitors; Anlotinib

在全球范围内,肺癌是最常见的癌症,2018 年报道了 210 万例新病例,同年有 180 万例肺癌患者死亡^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要亚型,约占所有肺癌病例的 85%,晚期 NSCLC 预后仍较差^[2]。目前晚期 NSCLC 的治疗以化疗与靶向治疗为主,但是由于耐药性等原因,目前其治疗效果仍不够理想。以安罗替尼为代表的分子靶向药物治疗显著提高了驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者的 5 年生存率^[3],然而许多驱动基因为阴性的患者,仍面临耐药问题,从而影响其生存期。因此,寻找新的治疗方法,对于 NSCLC 治疗有着一定意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月至 2020 年 12 月蚌埠医学院第一附属医院收治的 90 例晚期 NSCLC 患者为研究对象,根据治疗方案的不同分为 A、B、C 3 组,A 组为多西他赛单药化疗,B 组为安罗替尼+多西他赛联合治疗,C 组为信迪利单抗+多西他赛方案联合治疗。

1.1.1 纳入标准 ①年龄为 18~75 岁,美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 0~2 分;②病理学诊断为 NSCLC;③根据 RESIST 1.1 标准,具有可测量病灶;④表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阴性、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)阴性、原

癌基因 1-受体酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)阴性;⑤肝肾等主要器官功能及实验室指标符合要求;⑥均为一线治疗后的疾病进展,末次化疗时间间隔为 3 周以上;⑦患者疾病分期均为 III b / IV 期。

1.1.2 排除标准 ① ECOG 评分 3~4 分;②有化疗禁忌证者;③合并其他恶性肿瘤者;④高血压未控制者;⑤化疗中出现不可耐受毒副反应者。

1.2 治疗方案 多西他赛(生产企业:江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字 H20163032),按照 75 mg/m² 静脉滴注方式给药,每 21 d 为 1 个治疗周期。盐酸安罗替尼胶囊(生产企业:江苏正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20180002),以 12 mg/d 剂量口服 2 周,停药 1 周,每 21 d 为 1 个治疗周期。信迪利单抗[生产企业:信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字 S20180016],静脉滴注方式给药 200 mg,每 21 d 为 1 个治疗周期。3 组患者均每 3 周重复治疗,当出现疾病进展或不能耐受的毒副反应时即停止治疗。患者出现疾病进展(progressive disease, PD)后均继续定期随访后续不良反应及治疗情况。

1.3 疗效和安全性评价 应用实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)作为参考标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。客观缓解率 ORR=(CR+PR)/总例数,疾病控制率 DCR=(CR+PR+SD)/总例数。并记录患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。观察随访并记录药物相关的不良反应,根据 CTCAE 4.0 版来评估药物的安

全性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 及 Graphpad prism 6.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行方差检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验。通过 Kaplan-Meier 生存曲线法进行生存分析,并行 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基线资料特征比较 3 组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者基线资料比较

类别	A 组 (n=30)	B 组 (n=30)	C 组 (n=30)	χ^2 / F	P
性别				0.900	0.638
男	18(60.00)	16(53.33)	17(56.67)		
女	12(40.00)	14(46.67)	13(43.33)		
年龄/岁	62.82±6.84	62.45±6.7	62.45±6.77	0.195	0.660
ECOG 评分				1.824	0.768
0	10(33.33)	11(36.67)	8(26.67)		
1	14(46.67)	12(40.00)	12(40.00)		
2	6(20.00)	7(23.33)	10(33.33)		
病理类型				0.679	0.712
鳞癌	9(30.00)	12(40.00)	11(36.67)		
腺癌	21(70.00)	18(60.00)	19(63.33)		
肿瘤分期				1.702	0.427
ⅢB 期	14(46.67)	11(36.67)	16(53.33)		
Ⅳ期	16(53.33)	19(63.33)	14(46.67)		
吸烟史				0.268	0.875
是	15(50.00)	13(43.33)	14(46.67)		
否	15(50.00)	17(56.67)	16(53.33)		
远处转移				0.934	0.627
<3 处	24(80.00)	25(83.33)	22(73.33)		
≥3 处	6(20.00)	5(16.67)	8(26.67)		

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示,计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。

2.2 3 组近期疗效比较 3 组间 ORR、DCR 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组近期疗效比较

疗效	A 组 (n=30)	B 组 (n=30)	C 组 (n=30)	χ^2	P
CR	0(0)	0(0)	0(0)	12.228	0.016
PR	4(13.33)	7(23.33)	11(36.67)		
SD	7(23.33)	8(26.67)	13(43.33)		
PD	19(63.33)	15(50.00)	6(20.00)		
ORR	4(13.33)	7(23.33)	11(36.67)	8.857	0.002
DCR	11(36.67)	15(50.00)	24(80.00)	11.970	0.003

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.3 3 组间生存情况比较 截至 2020 年 12 月,A 组的中位 PFS 为 5 个月(95% CI :3.379~6.382),中位 OS 为 6.2 个月(95% CI :3.6890~6.899);B 组的中

位 PFS 为 6.6 个月(95% CI :4.420~7.474),中位 OS 为 8.5 个月(95% CI :6.371~9.451);C 组的中位 PFS 为 7.3 个月(95% CI :5.920~8.174),中位 OS 为 10.3 个月(95% CI :7.971~11.451)。C 组的生存时间优于 A、B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、图 2。

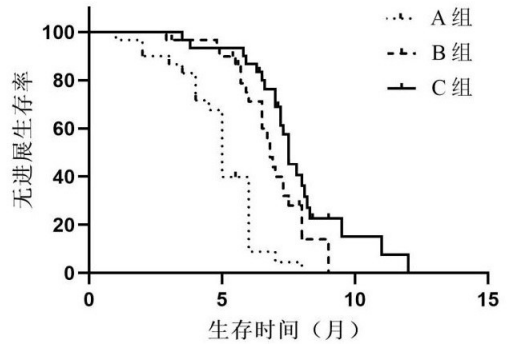


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线比较 3 组间 PFS 差异

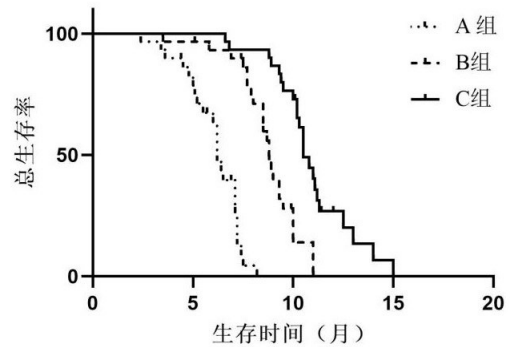


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线比较 2 组间 OS 差异

2.4 3 组不良反应发生情况比较 3 组的不良反应主要表现在肝功能异常、皮肤反应、神经末梢反应、胃肠道反应、骨髓抑制、心血管事件等。3 组间不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。未发现 4 级不良反应和治疗相关性死亡,所有患者均耐受 3 种不同治疗方案,具有安全性。见表 3。

3 讨论

在当前,肺癌是全球主要的公共卫生负担,占有新癌症诊断的 11.6% 和所有癌症相关死亡率的 18.4%,肺癌已成为发病率和死亡率增长快、对人类健康威胁大的恶性肿瘤之一,很多患者就诊时已经是中晚期,化疗及放射治疗是主要治疗手段之一^[4]。尽管随着精准医疗的发展,NSCLC 的治疗取得了长足的进步,但肺癌仍然是全球癌症相关死亡的主要原因,对晚期 NSCLC 有效的二线及以上治疗方法仍然稀缺。

表 3 3 组不良反应发生情况

不良反应	A 组 (n = 30)	B 组 (n = 30)	C 组 (n = 30)	χ^2	P
肝功能异常	4(13.33)	6(20.00)	3(10.00)	1.230	0.654 ^a
皮肤、神经末梢反应	0(0)	1(3.33)	1(3.33)	1.265	1.000 ^a
胃肠道反应	4(13.33)	6(20.00)	2(6.67)	2.248	0.374 ^a
骨髓抑制	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	0.690	1.000 ^a
心血管事件	1(3.33)	2(6.67)	0(0.00)	1.886	0.770 ^a
其他	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	0.690	1.000 ^a

注:①表内计数资料数据用[n(%)]表示。②a表示采用 Fisher 的精确检测(双侧)。

血管生成在肿瘤的生长、增殖和转移中起重要作用^[5]。在肿瘤的增生、转移过程中,新生微血管的生成可为肿瘤细胞提供必要的营养来维持正常的生理代谢,并进一步促进肿瘤细胞的增殖和转移^[6]。对于抗血管生成药物在肿瘤治疗中的作用研究越来越多,如有研究表明,低剂量阿帕替尼联合替莫唑胺治疗复发小细胞肺癌疗效较好,且耐受性好^[7]。安罗替尼是一种多靶点抗血管生成药物,作为我国自主研发的新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),口服给药方便,临床试验不良反应少,患者耐受性好,已在我国用于难治性晚期 NSCLC 的三线治疗^[8-9]。通过对 36 例接受过至少一种全身化疗方案的 SCLC 患者展开回顾性研究,HAO Y Y 等^[10]发现安罗替尼联合程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)抑制剂对既往接受过治疗的小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者初步显示出较好的疗效和可耐受的安全性。WANG Y H 等^[11]通过将 88 例晚期 NSCLC 患者作为研究对象,随机均等分为单治疗组(single treatment group, STG)和联合治疗组(combined treatment group, CTG)。检测两组治疗后血清肿瘤标志物水平,记录治疗期间不良反应发生情况。研究发现安罗替尼胶囊联合 PD-1 抑制剂(camrelizumab)是晚期 NSCLC 三线治疗的可靠方案,可大大降低患者血清肿瘤标志物,具有较高的安全性和临床应用价值。

而免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是抗体衍生分子,最近已成为许多类型癌症的治疗选择。它们靶向调节受体,例如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、PD-1 和程序性细胞死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1),这些治疗为临床提供了显著的益处,并改变了晚期 NSCLC 患者的治疗前景^[12]。近年来,许多学者对 PD-1 抑制剂在肿瘤治疗中的疗效进行了探讨。蒋一玲等^[13]发现贝伐珠单抗联合盐酸埃克替尼治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型

NSCLC 患者疗效显著,可有效抑制肿瘤细胞增殖,缩小肿瘤体积,并可显著降低不良反应发生率,改善机体免疫功能,提高患者短期生存率。涂建仁等^[14]通过研究发现卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期/转移性非鳞状 NSCLC,可以改善患者的 OS、PFS,延缓免疫功能下降,疗效增加而毒副作用未明显增加。在过去的 10 年中,针对晚期非鳞状非小细胞肺癌,特别是肺腺癌,已经开发了许多新型疗法。例如,驱动基因突变患者的一线治疗是 TKIs^[15],而无驱动突变的 PD-L1 高表达患者的一线治疗是 ICIs^[16]。ZHANG X Y 等^[17]通过回顾性收集了接受 PD-1 抑制剂联合安罗替尼治疗的肺癌患者数据,研究证实了特瑞普利单抗/帕博利珠单抗联合安罗替尼作为 SCLC 及 NSCLC 的二线或后线治疗方案,相比单一化疗或免疫单药治疗具有令人满意的疗效和耐受性,为中国晚期肺癌患者 PD-1 抑制剂的选择增添了新证据。

近期,真实世界研究(real world study, RWS)越来越引发关注。JU S G 等^[18]在真实世界研究中发现化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)联合阿帕替尼、卡瑞利珠单抗较阿帕替尼、卡瑞利珠单抗显著改善不可切除肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的 OS、ORR 和 DCR,且不良事件是患者可以忍受和临床可控的。LI J 等^[19]通过研究评估安罗替尼维持治疗中晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性,发现对于受益于一线或二线治疗的患者,安罗替尼维持治疗可能是一种潜在的安全有效的选择。然而,一些驱动基因阴性患者,对免疫治疗反应不佳。对于这些患者,一线治疗通常是用培美曲塞和铂类化疗^[20]。因此,对无驱动基因突变的晚期 NSCLC 二线治疗的研究具有一定意义,能够为其治疗提供一定指导,从而提升患者生存周期,改善患者生存状况。

随着精准医疗的发展,个体化治疗的重要性日益得到关注。本研究通过对无驱动基因突变的晚期 NSCLC 二线治疗进行了小样本探讨,发现与多西他赛单药化疗、多西他赛联合安罗替尼方案相比,信迪利单抗联合多西他赛治疗能够改善患者的 OS、PFS,其不

不良反应可控,为无驱动基因突变的晚期 NSCLC 二线治疗提供了一定的指导意义。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] ETTINGER D S, WOOD D E, AGGARWAL C, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 1. 2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464-1472.
- [3] KURIBAYASHI K, FUNAGUCHI N, NAKANO T. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(2): 528-534.
- [4] 武二伟, 司志刚, 王琰, 等. 局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗与序贯放化疗疗效分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(4): 404-406, 417.
- [5] QIANG H P, CHANG Q, XU J L, et al. New advances in antiangiogenic combination therapeutic strategies for advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(3): 631-645.
- [6] 储娜, 张璇, 阮大鹏, 等. 木犀草素对人肺癌细胞株 H460 增殖和迁移的影响[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(5): 736-739.
- [7] 李妍, 陶宇, 陆林, 等. 低剂量阿帕替尼联合替莫唑胺治疗复发小细胞肺癌的单臂临床疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(7): 1099-1102.
- [8] HAN B H, LI K, WANG Q M, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the alter 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575.
- [9] LI X Y, ZHAO X, ABBAS M, et al. Comparative effectiveness study of single high-dose cisplatin with fractionated doses cisplatin in first-line therapy for treatment-naive Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(6): 100466.
- [10] HAO Y Y, QIAO Y P, CHENG J D. Clinical activity and safety of anlotinib combined with PD-1 blockades for patients with previously treated small cell lung cancer[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 10483-10493.
- [11] WANG Y H, SHI X H, QI Q H, et al. Safety of anlotinib capsules combined with PD-1 inhibitor camrelizumab in the third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer and their effect on serum tumor markers [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 2338800.
- [12] LIANG H G, XU Y, CHEN M J, et al. Characterization of somatic mutations that affect neoantigens in non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 749461.
- [13] 蒋一玲, 张传领, 陈承, 等. 贝伐珠单抗联合靶向治疗对 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者的疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(8): 1306-1309.
- [14] 涂建仁, 付华珍. 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期/转移性非鳞状非小细胞肺癌疗效观察[J]. *药品评价*, 2020, 17(19): 38-40.
- [15] ARBOUR K C, RIELY G J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764-774.
- [16] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [17] ZHANG X Y, ZENG L, LI Y Z, et al. Anlotinib combined with PD-1 blockade for the treatment of lung cancer: a real-world retrospective study in China [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(9): 2517-2528.
- [18] JU S G, ZHOU C, YANG C T, et al. Apatinib plus camrelizumab with/without chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a real-world experience of a single center [J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 835889.
- [19] LI J, HAN B H, LIU H M. Outcomes of anlotinib maintenance therapy in patients with advanced NSCLC in a real-world setting [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 785865.
- [20] ETTINGER D S, WOOD D E, AGGARWAL C, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464-1472.

收稿日期: 2022-09-21; 修回日期: 2022-10-26