



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.10

文章编号: 2095-1264(2025)02-0221-08

深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案治疗驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌的临床研究

周红梅¹, 肖敬^{2*}, 李超², 任宏伟¹

(河北省第七人民医院¹肺病科,²肿瘤科, 河北定州, 073000)

摘要: **目的** 探讨深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案(白蛋白结合型紫杉醇+卡铂)治疗驱动基因阴性且程序性死亡受体配体-1(PD-L1)表达阴性的晚期肺鳞癌的临床疗效及安全性。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2023 年 2 月我院收治的 96 例驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌患者作为研究对象,按随机数字表法分为对照组 48 例与观察组 48 例。对照组接受恩度及 nab-PC 方案治疗,观察组则接受深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案治疗。两组均以 3 周为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程。对比治疗前后两组血清鳞状细胞癌抗原(SCCA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、MMP-9、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子受体(EGFR)、CC 趋化因子配体 5(CCL5)、CCL20 水平;运用癌症治疗功能评价系统-肺癌模块(FACT-L)于治疗前后评估两组生存质量;比较两组药物相关不良反应、近期疗效及生存情况;统计观察组深部热疗相关并发症发生情况。**结果** 治疗后,两组患者血清肿瘤标志物(SCCA、NSE、CYFRA21-1)、基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)、生长因子(VEGF、EGFR)、趋化因子(CCL5、CCL20)水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者 FACT-L 评分均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者肌肉痛/关节痛、血小板计数、胃肠道反应等各项药物相关不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。48 例观察组患者中,1 例热疗过程中出现全身温度过高,3 例热疗后出现局部皮肤红肿,2 例热疗后出现皮下疼痛和硬结,以上并发症均可控且不影响治疗进程;所有患者未见其他严重并发症。观察组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS)分别为 6.9 个月(95% CI: 4.76~8.41)、14.2 个月(95% CI: 10.72~19.62),均长于对照组的 4.3 个月(95% CI: 3.31~6.54)、10.3 个月(95% CI: 6.69~14.18),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案可显著降低血清肿瘤相关因子水平,改善生存质量与预后,且安全性良好,为驱动基因阴性/PD-L1 阴性晚期肺鳞癌患者提供了新的治疗选择。

关键词: 肺鳞癌; 深部热疗; 程序性死亡蛋白配体-1; 恩度; 化疗; 驱动基因

中图分类号: R734.2;R979.1 **文献标识码:** A

Clinical study of deep hyperthermia combined with Endostar and nab-PC regimen in the treatment of driver gene-negative and PD-L1 expression-negative advanced lung squamous cell carcinoma^{*}

ZHOU Hongmei¹, XIAO Jing^{2*}, LI Chao², REN Hongwei¹

(¹Department of Pulmonary Disease, ²Department of Oncology, the Seventh People's Hospital of Hebei Province, Dingzhou, 073000, Hebei, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of deep hyperthermia combined with Endostar and

作者简介:周红梅,女,副主任医师,研究方向为肺部疾病的诊断与治疗。

*通信作者:肖敬,女,副主任医师,研究方向为肺癌的诊断与治疗。

nab-PC regimen (albumin-bound paclitaxel + carboplatin) in the treatment of advanced lung squamous cell carcinoma with negative driver gene and negative expression of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). **Methods** Ninety-six patients with driver gene-negative and PD-L1-negative advanced lung squamous cell carcinoma admitted to our hospital between June 2020 and June 2023 were selected as the study objects, and were divided into control group (48 cases) and observation group (48 cases) according to random number table method. The control group was treated with Endostar and nab-PC regimen, and the observation group was treated with deep hyperthermia combined with Endostar and nab-PC regimen. Both groups were treated with a course of 3 weeks for 4 consecutive courses. The serum levels of squamous cell carcinoma antigen (SCCA), neuron-specific enolase (NSE), cytokeratin fragment 19 (CYFRA21-1), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), CC chemokine ligand 5 (CCL5), and CCL20 were compared before and after treatment. The quality of life of the two groups was evaluated by the Functional Assessment of Cancer Treatment-Lung (FACT-L) before and after treatment. Drug-related adverse reactions, short-term efficacy, survival outcomes were compared between the two groups, and the hyperthermia-related complications in the observation group were analyzed. **Results** After treatment, serum levels of tumor markers (SCCA, NSE, CYFRA21-1), matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), growth factors (VEGF, EGFR), and chemokines (CCL5, CCL20) significantly decreased in both groups compared to pretreatment levels, with the observation group showing significantly lower levels than the control group (all $P < 0.05$). The FACT-L scores were significantly increased post-treatment in both groups, with higher scores in the observation group ($P < 0.05$). No significant differences were observed in drug-related adverse reactions (e.g., myalgia/arthritis, thrombocytopenia, gastrointestinal reactions) between the two groups. Among the 48 patients of the observation group, 1 patient experienced transient hyperthermia during treatment, 3 had local skin redness and swelling, and 2 reported subcutaneous pain and induration after deep hyperthermia; all complications were manageable and did not interrupt treatment. The observation group exhibited higher objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) than the control group ($P < 0.05$). The median progression-free survival and median overall survival in the observation group were 6.9 months (95% CI: 4.76–8.41) and 14.2 months (95% CI: 10.72–19.62), respectively, which were significantly longer than those in the control group [(4.3 months (95% CI: 3.31–6.54) and 10.3 months (95% CI: 6.69–14.18)] were prolonged, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Deep hyperthermia combined with Endostar and nab-PC regimen significantly reduces serum tumor-related factor levels, improves quality of life and prognosis, and demonstrates good safety, offering a novel therapeutic option for driver gene-negative/PD-L1-negative advanced lung squamous cell carcinoma patients.

Keywords: Lung squamous cell carcinoma; Deep hyperthermia; Programmed death-ligand 1; Endostar; Chemotherapy; Driver gene

0 前言

非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)是临床最常见的肺癌类型,约占所有肺癌的85%,而肺鳞癌在NSCLC中的占比为20%~30%^[1]。驱动基因阴性且程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达阴性的晚期肺鳞癌患者无靶向治疗特征,采用传统一线治疗方案的有效率较低,预后差,故需寻找更为有效、安全的治疗方案以期改善患者的预后和生存情况^[2-3]。nab-PC方案(白蛋白结合型紫杉醇+卡铂)中的白蛋白结合型紫杉醇具有毒性低、疗效可靠、无需预处理等优点,在晚期肺癌中应用较为广泛;而卡铂属于细胞周期非特异性抗肿瘤药物,对肿瘤细胞增殖具有抑制作用^[4]。重组人血管内皮抑制素(恩度)是对肿瘤血管

生成具有抑制作用的抗血管生成药物,对肿瘤生长具有较好的抑制作用^[5]。深部热疗通过物理能量升高肿瘤局部温度(41~43℃),可增加肿瘤细胞膜通透性,改善肿瘤组织血流灌注,从而促进化疗药物在肿瘤细胞内蓄积,增强其细胞毒作用,与化疗产生协同抗癌效应^[6]。基于此,本研究分析了深部热疗联合恩度及nab-PC方案治疗驱动基因阴性且PD-L1表达阴性的晚期肺鳞癌的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性研究方法,选取2020年6月至2023年2月我院收治的96例驱动基因阴性且PD-L1表达阴性的晚期肺鳞癌患者作为研究对象。纳入标准:

(1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)》^[7]晚期肺鳞癌诊断标准,并经痰细胞学、支气管镜或经皮穿刺活检等病理学检查确诊;(2)驱动基因检测阴性且PD-L1表达阴性;(3)年龄≤80岁;(4)依据国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)第8版TNM分期标准,确诊为ⅣA期(M1a或M1b)或ⅣB期(M1c);(5)既往未接受过系统性抗肿瘤治疗(包括化疗、免疫治疗、靶向治疗或放疗);(6)无深部热疗禁忌证;(7)患者签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重神经功能障碍或精神疾病;(2)凝血功能异常;(3)合并严重心脑血管疾病;(4)合并其他系统原发恶性肿瘤(非黑色素瘤皮肤癌除外);(5)预计生存期<3个月;(6)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分≥2分;(7)对研究药物过敏。采用随机数字表法将患者分为对照组($n=48$)和观察组($n=48$)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(批号:2020-07),所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组采用恩度+nab-PC方案治疗,具体为:白蛋白结合型紫杉醇(石药集团欧意药业,国药准字H20183044,规格:100 mg/瓶)130 mg·m⁻²静脉滴注,d1、d8;卡铂(江苏联环药业,国药准字H20034064,规格:100 mg/瓶):曲线下面积(area under the curve, AUC)=5 mg·mL⁻¹·min⁻¹静脉滴注,d1;恩度(山东先声生物制药,国药准字S20050088,规格:15 mg/2.4×10⁵ U/3 mL/支)7.5 mg静脉滴注,1次/d,d1~14。21 d为1个疗程,共治疗4个疗程。

观察组在对照组的基础上联合深部热疗,具体方案为:采用HG-2000Ⅲ型体外高频热疗机(珠海和佳医疗),患者取平卧或俯卧位,以肺部原发灶及纵隔淋巴结转移区为热疗靶区,测温探针呈梅花状布设于病灶体表投射区,计算机实时监测温度;调节功率使靶区温度维持在41~43℃,60 min/次,2次/周(间隔≥3 d),连续治疗2周后休息1周;若热疗与化疗同日进行,先行化疗后行热疗。21 d为1个疗程,共治疗4个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 肿瘤标志物检测 治疗前及疗程结束后采集患者空腹静脉血12 mL,4℃离心(3 000 r·min⁻¹,离心半径13.5 cm)15 min后分装冻存(-70℃)。采用化学发光免疫分析仪(ABBOTT i2000SR)检测患者

血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白片段19(cytokeratin fragment 19, CYFRA21-1)水平(试剂盒:北京科美生物),严格按试剂盒说明书操作。

1.3.2 生存质量评估 采用癌症治疗功能评价系统-肺癌(Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung, FACT-L)模块^[8]评估患者治疗前后的生存质量。量表共36个条目(包括生理状况、情感状况、功能状况、社会家庭及附加关注维度),每个条目0~4分,总分144分,分值越高表示生存质量越好。

1.3.3 生物标志物检测 治疗前后运用酶联免疫法检测患者血清基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、CC趋化因子配体5(CC chemokine ligand 5, CCL5)、CCL20水平。MMP-2、MMP-9、VEGF、EGFR试剂盒购自上海康朗生物,CCL5、CCL20试剂盒购自上海臻科生物,酶标仪(型号:PR 4100型)购自美国BIO-RAD公司,操作严格按试剂盒说明书执行。

1.3.4 安全性评价 记录两组患者药物相关不良反应(肌肉痛/关节痛、骨髓抑制、胃肠道反应、周围神经病变、肝肾功能损伤)分级^[9]及深部热疗相关并发症(全身温度过高、局部皮肤红肿、皮下疼痛和硬结等)发生情况。

1.3.5 疗效评价 基于RECIST 1.1标准^[10],通过治疗前后胸部CT病灶变化评估疗效:完全缓解(全部病理淋巴结短径减少<10 mm,所有靶病灶消失)、部分缓解(目标病灶直径总和较治疗前减少≥30%)、疾病稳定(介于部分缓解与疾病进展之间)、疾病进展(目标病灶直径之和的最小值增加≥20%,且绝对值增加≥5 mm,或出现新病灶)。计算客观缓解率(objective response rate, ORR)及疾病控制率(disease control rate, DCR)。ORR=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%,DCR=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数×100%。

1.3.6 生存情况 采用多模态随访方式(包括微信通信、电话访谈及门诊复查)对患者进行定期随访,随访截止日期为2023年10月31日,主要观察指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。PFS定义为从治疗开始至首次出现疾病进展(依据RECIST标准)、病灶复发或随

访截止日期的时间间隔;OS 定义为从治疗开始至全因死亡事件发生或随访截止日期的时间间隔。

1.4 统计学方法

所有统计分析均采用 SPSS 27.0 统计软件完成。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布 ($P>0.05$), 且经 Levene 检验确认方差齐性 ($P>0.10$), 以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 纵向数据比较采用配对样本 t 检验。生存分析通过 Kaplan-Meier 法构建生存曲线, 组间差异比较采用 Log-Rank 检验。计数资料以例数和百分率表示, 组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

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(表 1)。

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

治疗前, 两组患者血清 SCCA、NSE 及 CYFRA21-1 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组患者血清 SCCA、NSE 及 CYFRA21-1 水平均显

表 1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups

项目	对照组 (n=48)	观察组 (n=48)	t/χ^2	P
年龄/岁	59.10±11.13	57.93±11.82	0.499	0.619
性别	男 29(60.42%)	30(62.50%)	0.044	0.834
	女 19(39.58%)	18(37.50%)		
T 分期	T1 6(12.50%)	7(14.58%)	0.742	0.863
	T2 9(18.75%)	7(14.58%)		
	T3 13(27.08%)	16(33.33%)		
	T4 20(41.67%)	18(37.50%)		
N 分期	N0 5(10.42%)	6(12.50%)	1.044	0.790
	N1 10(20.83%)	8(16.67%)		
	N2 16(33.33%)	13(27.08%)		
	N3 17(35.42%)	21(43.75%)		
M 分期	M1a 22(45.83%)	25(52.08%)	0.552	0.759
	M1b 19(39.58%)	18(37.50%)		
	M1c 7(14.58%)	5(10.42%)		
ECOG 评分	0 分 13(27.08%)	16(33.33%)	0.445	0.505
	1 分 35(72.92%)	32(66.67%)		

著低于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P<0.001$)(表 2)。

表 2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

Tab. 2 Comparison of serum levels of tumor markers between the two groups

组别	例数	SCCA/(ng·mL ⁻¹)		NSE/(ng·mL ⁻¹)		CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	11.16±2.18	5.12±1.27*	16.20±3.29	10.58±2.73*	22.60±4.27	11.25±3.09*
观察组	48	10.89±2.02	3.47±0.84*	15.67±3.10	8.02±2.21*	21.99±4.58	7.34±2.12*
t		0.629	7.508	0.812	5.050	0.675	7.229
P		0.531	<0.001	0.419	<0.001	0.501	<0.001

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组患者 FACT-L 评分比较

治疗前, 两组患者 FACT-L 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组患者 FACT-L 评分均显著高于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组显著优于对照组 ($P<0.001$)(表 3)。

2.4 两组患者 MMP 水平比较

治疗前, 两组患者血清 MMP-2、MMP-9 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组患者血清 MMP-2、MMP-9 水平均显著低于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P<0.05$)(表 4)。

表 3 两组患者 FACT-L 评分比较

Tab. 3 Comparison of FACT-L scores between the two groups

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	48	96.72±6.84	105.31±7.54*
观察组	48	98.26±7.29	113.75±8.20*
t		1.067	5.249
P		0.289	<0.001

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.5 两组患者生长因子、趋化因子水平比较

治疗前, 两组患者血清 VEGF、EGFR、CCL5、

表 4 两组患者血清金属蛋白酶水平比较

Tab. 4 Comparison of serum levels of metalloproteinase between the two groups

组别	例数	MMP-2/(ng·mL ⁻¹)		MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	67.91±10.17	54.59±7.57*	113.62±16.38	74.85±12.09*
观察组	48	65.10±9.20	42.01±6.42*	109.84±17.27	59.52±10.73*
<i>t</i>		1.420	8.781	1.100	6.570
<i>P</i>		0.159	<0.001	0.274	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。
Note: Compared with before treatment, **P*<0.05.

CCL20 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者血清 VEGF、EGFR、CCL5、CCL20 水平均显著降低(*P*<0.05),且观察组显著低于对照组(*P*<0.05)(表 5)。

2.6 两组患者不良反应比较

两组患者药物相关不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)(表 6)。

表 5 两组患者血清生长因子、趋化因子水平比较

Tab. 5 Comparison of serum levels of growth factors and chemokines between the two groups

组别	例数	VEGF/(pg·mL ⁻¹)		EGFR/(ng·mL ⁻¹)		CCL5/(ng·mL ⁻¹)		CCL20/(ng·mL ⁻¹)	
		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	48	260.59±30.57	201.78±23.78*	6.21±1.47	4.23±0.87*	51.99±6.18	35.07±4.12*	74.03±11.26	51.94±6.18*
观察组	48	263.72±29.60	165.42±17.43*	5.98±1.34	2.58±0.52*	53.25±6.30	28.47±3.20*	71.79±10.38	38.51±4.27*
<i>t</i>		0.510	8.544	0.801	11.279	0.989	8.765	1.013	12.387
<i>P</i>		0.611	<0.001	0.425	<0.001	0.325	<0.001	0.313	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。
Note: Compared with before treatment, **P*<0.05.

表 6 两组药物相关不良反应比较

Tab. 6 Comparison of drug-related adverse reactions between the two groups

项目	对照组(<i>n</i> =48)			观察组(<i>n</i> =48)			χ^2	<i>P</i>
	1~2 级	3~4 级	合计[<i>n</i> (%)]	1~2 级	3~4 级	合计[<i>n</i> (%)]		
肌肉痛/关节痛	12	0	12(25.00)	10	0	10(20.83)	0.236	0.627
血小板计数降低	12	3	15(31.25)	11	2	13(27.08)	0.202	0.653
胃肠道反应	26	1	27(56.25)	24	0	24(50.00)	0.376	0.539
皮疹/皮肤瘙痒	10	0	10(20.83)	9	0	9(18.75)	0.066	0.798
肝肾功能损伤	9	0	9(18.75)	8	0	8(16.67)	0.071	0.789
贫血	28	3	31(64.58)	26	2	28(58.33)	0.396	0.529
周围神经病变	17	0	17(35.42)	15	0	15(31.25)	0.187	0.665
口腔黏膜炎	11	0	11(22.92)	10	0	10(20.83)	0.061	0.805
中性粒细胞计数降低	30	5	35(72.92)	27	4	31(64.58)	0.776	0.378

2.7 观察组深部热疗相关并发症比较

在 48 例接受深部热疗的观察组患者中,共观察到 6 例(12.5%)治疗相关并发症,具体表现:1 例(2.1%)患者在治疗过程中出现全身温度过高,经立即终止热疗并给予物理降温、静脉补液等干预措施后,症状缓解,后续治疗未受影响;3 例(6.3%)患者

治疗后出现局部皮肤红肿,通过冷敷及局部涂抹烧伤药膏等对症处理后缓解,未影响治疗进程;2 例(4.2%)患者治疗后出现皮下疼痛伴硬结,其中疼痛症状经冷敷及止痛药物治疗后缓解,皮下硬结未予特殊处理,随访观察 10 周后硬结自行吸收。本组患者未观察到液气胸等严重并发症,所有患者均按计

划完成治疗方案。

2.8 两组患者近期疗效比较

观察组患者 ORR、DCR 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 7)。

表 7 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of short-term efficacy between the two groups [n (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	ORR	DCR
对照组	48	0	20	15	13	20(41.67)	35(72.92)
观察组	48	0	30	13	5	30(62.50)	43(89.58)
χ^2						4.174	4.376
P						0.041	0.036

2.9 两组生存情况比较

本研究共纳入 96 例患者,随访率为 100%(无失访病例),随访时间 5~33 个月。生存分析结果显示,观察组中位 PFS 为 6.9 个月(95% CI: 4.76~8.41),显著长于对照组的 4.3 个月(95% CI: 3.31~6.54)(Log-Rank 检验: $\chi^2=18.976$, $P<0.001$)(图 1);观察组中位 OS 为 14.2 个月(95% CI: 10.72~19.62),显著优于对照组的 10.3 个月(95% CI: 6.69~14.18)(Log-Rank 检验: $\chi^2=16.71$, $P<0.001$)(图 2)。

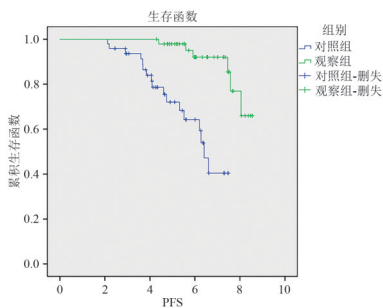


图 1 两组 PFS 比较

Fig. 1 Comparison of PFS between the two groups

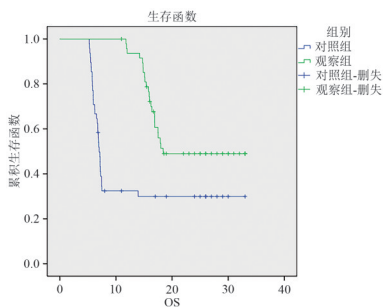


图 2 两组 OS 比较

Fig. 2 Comparison of OS between the two groups

3 讨论

肺鳞癌是发病率较高的 NSCLC 类型之一,多数患者确诊时已处于晚期,难以通过手术实现根治性治疗^[11]。对于晚期肺鳞癌患者,目前主要根据其是否存在驱动基因突变及 PD-L1 的表达情况来选择相应的一线治疗策略。其中,驱动基因突变阳性者首选靶向治疗,PD-L1 表达阳性者亦可从免疫检查点抑制剂治疗中获益。然而,对于驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌患者,传统的一线治疗策略以化疗为主,但治疗效果难以再有突破。现阶段,抗血管生成联合化疗已成为中国晚期 NSCLC 一线治疗标准方案。既往研究表明,NSCLC 患者采用恩度联合 nab-PC 方案治疗能有效控制和稳定病情,改善生活质量,且安全性较高^[12]。在 nab-PC 方案中,白蛋白结合型紫杉醇可利用其白蛋白天然的独特转运机制,使紫杉醇更多地分布于肿瘤组织,从而提高肿瘤内外的药物浓度,增强抗肿瘤活性;而卡铂可对 DNA 双链碱基造成破坏,使 DNA 双链断裂,对 DNA 复制、转录起到阻断作用,有利于控制肿瘤进展,相较于顺铂,卡铂引发的神经、肾、胃肠道毒性较小,且无须水化利尿,故应用范围更广^[13]。恩度是一种具有广谱抗血管生成作用的重组人血管内皮抑制素,可通过抑制血管新生阻碍肿瘤生长、转移,达到治疗肿瘤的目的^[14]。本研究中,对照组患者接受恩度联合 nab-PC 方案治疗 4 个疗程后,ORR、DCR 分别为 41.67%、72.92%,且血清肿瘤标志物、MMP、生长因子等实验室指标均有明显好转。尽管该治疗方案对驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌具有较好的抗肿瘤效果,但仍有一些患者未能从治疗中获益,整体疗效仍有一定的提升空间。

随着多学科联合治疗的深入研究,肿瘤热疗已成为肿瘤综合治疗的重要手段。李超等^[15]研究显示,晚期 NSCLC 患者在常规抗肿瘤治疗基础上联合深部热疗,ORR、DCR 分别为 58.49%、92.45%,较单用常规抗肿瘤治疗的 37.74%、75.47% 显著提高,并能有效降低血清肿瘤标志物水平,改善机体免疫抑制状态,且患者耐受性较好。可见,热疗是继手术、放疗、化疗后出现的又一种肿瘤治疗方法,特别是对晚期失去手术机会的患者。目前,国内外关于恩度+nab-PC 方案联合深部热疗治疗驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性晚期肺鳞癌的研究鲜见。本研究

在恩度联合 nab-PC 方案基础上加用深部热疗对驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌患者进行治疗研究,结果发现,观察组 ORR、DCR 分别达到 62.50%、89.58%,均明显高于对照组,治疗后观察组 FACT-L 评分明显高于对照组,中位 PFS、中位 OS 较对照组均明显延长,提示在恩度联合 nab-PC 方案基础上加用深部热疗,能有效提高驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性晚期肺鳞癌患者的近期疗效,改善生存质量,进一步延长其生存时间。究其原因,可能为:(1)深部热疗可利用物理能量使肿瘤中心温度达到 41~43 °C 并维持 45 min 以上,导致肿瘤细胞生长受阻、凋亡;(2)深部热疗与恩度、nab-PC 方案具有协同抗肿瘤效应;(3)深部热疗可增加细胞膜通透性,有利于药物渗透到组织中并被肿瘤吸收,从而增加药物敏感性,加速肿瘤细胞凋亡。

肿瘤标志物是一种由肿瘤刺激宿主反应或肿瘤细胞产生并分泌入血液的物质,在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用。余立峰等^[16]研究表明,肺癌患者血清 SCCA、NSE、CYFRA21-1 水平均显著高于健康体检者,且以上肿瘤标志物在肺癌诊断、分型、分期及化疗疗效监测中具有较高应用价值。趋化因子是一类与肿瘤生长、转移密切相关的趋化性细胞因子,可参与细胞代谢及肿瘤的生理病理过程。CCL5、CCL20 均为典型的趋化因子 CC 家族成员,既往研究显示,肺癌患者血清 CCL5、CCL20 水平显著升高,是影响肺癌手术患者预后的危险因素,可为肺癌患者预后评估提供一定参考^[17]。此外,有研究显示,肺癌患者血清 MMP-2、MMP-9 水平均明显高于健康体检者,并与肿瘤分化程度、临床分期及是否发生远处转移有关,提示其在肺癌发生发展中具有重要作用^[18]。VEGF 是一种可特异性作用于血管内皮细胞的血管生成相关调节因子,可促进血管内皮细胞增殖及迁移,还可增加毛细血管通透性、诱导肿瘤血管生成,从而影响肿瘤的发生、发展及患者转归^[19]。EGFR 参与肿瘤细胞生长、代谢、凋亡等多个生理、病理过程,主要在成纤维细胞、神经胶质细胞、上皮细胞等细胞膜表面分布,在多种恶性肿瘤中均呈高表达,与患者预后密切相关^[20]。本研究发现,驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌患者经深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案治疗后,血清 SCCA、NSE、CYFRA21-1、CCL5、CCL20、MMP-2、MMP-9、VEGF、EGFR 水平均下降,提示该方案可有效下调患者血清肿瘤标志物水平,有助于抑制肿

瘤的侵袭与转移,进而延缓病情进展,给患者带来额外的生存获益。

安全性方面,两组患者在治疗期间均出现了不同程度的肌肉痛/关节痛、血小板计数降低、胃肠道反应、皮疹/皮肤瘙痒、肝肾功能损害等药物相关不良反应,且主要以 1~2 级为主。此外,两组药物相关不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在观察组 48 例患者中,有 1 例在热疗过程中出现全身温度过高、3 例在热疗后出现局部皮肤红肿、2 例在热疗后出现皮下疼痛和硬结,但均得到有效控制,未影响既定治疗方案的进行,且所有患者均未发生其他严重不良事件,表明深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案治疗驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌患者不会增加药物相关不良反应的发生风险,患者的总体耐受性良好。另外,为确保深部热疗的安全性,本研究严格遵循《肿瘤热疗中国专家共识》^[21]操作规范,并采取了以下安全措施:(1)治疗前详细告知患者治疗流程、必要性及可能的不良反应,并叮嘱其治疗过程中出现任何不适及时反馈;(2)依据近期影像学资料精准定位热疗靶区;(3)严格避免禁忌证;(4)治疗中持续监测患者体温、心率、血压及疼痛反应;(5)心功能不全者提高心率监测频率(每 5~7 min 监测 1 次);(6)出现咳嗽加剧或咯痰增多时暂停治疗,排除气道梗阻风险后继续;(7)骨转移患者避免频繁体位变动,防止病理性骨折;(8)治疗后嘱患者补充温水,治疗后 3 h 内避免沐浴;(9) I~II 度轻微烫伤或脂肪硬结通常可自行吸收,必要时可对症处理;(10)由固定的医师及护士执行治疗,确保操作一致性。上述规范化操作流程和预防措施可能是观察组并发症发生率低且可控的重要原因,进一步支持了本联合治疗方案的安全性。

综上所述,对于驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌患者,采用深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案治疗,血清肿瘤标志物水平显著下降,肿瘤的侵袭、转移及血管新生得到有效抑制,患者的生存质量得到提升,近期疗效显著,生存获益明显,且不良反应及并发症整体可控。

参考文献

- [1] DAABOUL N, NICHOLAS G, LAURIE S A. Algorithm for the treatment of advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an evidence-based overview [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(Suppl 1): S77-S85. DOI: 10.3747/co.25.3792.

- [2] NIU Z, JIN R, ZHANG Y, et al. Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 353. DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.
- [3] YANG M, LIN C, WANG Y, et al. Identification of a cytokine-dominated immunosuppressive class in squamous cell lung carcinoma with implications for immunotherapy resistance [J]. Genome Med, 2022, 14(1): 72. DOI: 10.1186/s13073-022-01079-x.
- [4] 郭卫莉, 相元翠, 张月丽, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期复发性上皮卵巢癌的疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5): 829-833. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.05.035.
- [5] 罗楠, 钟萍, 张军, 等. 恩度联合同步放化疗治疗非小细胞肺癌疗效及对外周血 CTC、VEGF 和 3 年生存期的影响[J]. 西部医学, 2022, 34(1): 84-87, 93. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.016.
- [6] 苏甲林, 赵参军, 杨建刚, 等. 深部热疗联合化疗在晚期小细胞肺癌中的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(5): 730-734. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.05.018.
- [7] 中华医学会, 中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学学会杂志社. 中华医学学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200120-00049.
- [8] 万崇华, 张灿珍, 宋元龙, 等. 肺癌患者生存质量测定量表 FACT-L 中文版[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(3): 109-110. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2006.01.027.
- [9] U. S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2023-06-26]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- [10] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [11] 李亚男, 杨文雨, 刘哲峰. 程序性死亡蛋白配体-1 表达阴性的晚期非鳞非小细胞肺癌患者程序性死亡蛋白-1 抑制剂联合化疗与贝伐珠单抗联合化疗的疗效对比及生存分析[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 93-98. DOI: 10.12151/JMCM.2022.02-10.
- [12] 闫晓红, 刘尧, 汪华, 等. 白蛋白紫杉醇卡铂联合重组人血管内皮抑制素治疗非小细胞肺癌的临床效果[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(16): 1978-1981. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.16.022.
- [13] 承婷, 孙清. 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 775-778. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.14.
- [14] 陈羽中, 许潇月, 武渊, 等. 重组人血管内皮抑制素持续静脉泵注联合含铂两药化疗治疗不同病理类型非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(8): 746-749. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.08.012.
- [15] 李超, 肖敬, 周红梅. 深部热疗联合重组人血管内皮抑制素注射液及 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌效果观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(12): 892-897. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20220613-00363.
- [16] 余立峰, 魏修奇, 王晖. CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 在肺癌诊断、分型、分期和治疗中的综合应用[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(13): 1641-1645. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.022.
- [17] 赵霞, 林勇, 徐婷, 等. 血清可溶性 CD105、CC 类趋化因子配体 20、CC 类趋化因子配体 5 水平与肺癌手术病人预后的关系[J]. 临床外科杂志, 2023, 31(2): 159-163. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2023.02.019.
- [18] 张辉, 吴秋歌, 张坤, 等. T 淋巴细胞亚群、MMP9、MMP2 在原发性肺癌中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2020, 18(3): 245-248. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.03.08.
- [19] 李陶威, 马天江, 张耀勇, 等. 重组人血管内皮抑制素联合贝伐珠单抗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效及对血清 CEA、CYFRA21-1 和 VEGF 水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(8): 1309-1312. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.08.024.
- [20] 贺竞, 龙翔宇, 王颖, 等. 肺癌根治术患者血清 EGFR、ALK、ROS1 基因表达与预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(7): 1170-1174. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.07.019.
- [21] 中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专家委员会, 中日医学科技交流协会热疗专家委员会, 中华医学学会放疗分会热疗学组. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 1-10. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.001.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 周红梅, 肖敬, 李超, 等. 深部热疗联合恩度及 nab-PC 方案治疗驱动基因阴性且 PD-L1 表达阴性的晚期肺鳞癌的临床研究 [J]. 肿瘤药学, 2025, 15(2): 221-228. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.10.

Cite this article as: ZHOU Hongmei, XIAO Jing, LI Chao, et al. Clinical study of deep hyperthermia combined with Endostar and nab-PC regimen in the treatment of driver gene-negative and PD-L1 expression-negative advanced lung squamous cell carcinoma [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2025, 15(2): 221-228. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.10.