



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.13

文章编号: 2095-1264(2025)03-0385-09

卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案治疗老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者的疗效^{*}

吴圆圆, 马丹丹, 陈 婧, 高玉华, 王海燕, 张旭宇, 曹江威, 郭 超, 王艳丽^{*}
(保定市第二中心医院肿瘤科, 河北保定, 072750)

摘要: **目的** 探讨卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案[注射用紫杉醇(白蛋白结合型)+卡铂]治疗老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者的临床疗效,以及对患者外周血循环肿瘤细胞(CTC)、自然杀伤(NK)细胞和粒细胞型髓源性抑制细胞(G-MDSC)水平的影响。**方法** 选择我院 2020 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 106 例老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 53 例。其中对照组患者给予 nab-PC 方案治疗,观察组患者在对照组基础上使用卡瑞利珠单抗治疗,两组均以 21 d 为 1 个治疗周期。连续治疗 4 个周期后评估近期疗效。治疗前后检测患者血清肿瘤标志物[鳞状细胞癌抗原(SCCA)、细胞角蛋白片段 19(CYFR21-1)、癌胚抗原(CEA)]及外周血 CTC、NK 细胞、G-MDSC 水平。治疗过程中统计两组患者不良反应情况。对所有患者进行长期随访,比较两组中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。**结果** 观察组客观缓解率(ORR)为 43.40%,显著高于对照组的 24.53%($P < 0.05$)。观察组疾病控制率(DCR)为 84.91%,与对照组(71.70%)相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 CYFR21-1、SCCA、CEA 及外周血 CTC、G-MDSC 水平均较治疗前显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗前后外周血 NK 细胞水平无明显变化($P > 0.05$),观察组治疗后外周血 NK 细胞水平较治疗前显著升高($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组患者贫血、反应性毛细血管增生症、甲状腺功能减退的发生率均显著高于对照组($P < 0.05$),两组其余不良反应的发生率无显著差异($P > 0.05$)。观察组中位 PFS 和中位 OS 分别为 8.2 个月(95% CI: 4.38~9.54)和 15.6 个月(95% CI: 10.71~19.71),均较对照组[6.5 个月(95% CI: 3.92~7.49)和 10.58 个月(95% CI: 8.84~12.33)]显著延长($P < 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案可有效调节老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者外周血 CTC、NK 细胞和 G-MDSC 水平,提高近期及远期疗效,且总体安全性尚可。

关键词: 晚期肺鳞癌;卡瑞利珠单抗;化疗;老年;循环肿瘤细胞;自然杀伤细胞;髓源性抑制细胞

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Efficacy of camrelizumab combined with nab-PC regimen in the treatment of elderly patients with driver gene-negative stage IV lung squamous cell carcinoma^{*}

WU Yuanyuan, MA Dandan, CHEN Jing, GAO Yuhua, WANG Haiyan, ZHANG Xuyu, CAO Jiangwei, GUO Chao, WANG Yanli^{*}
(Department of Oncology, Baoding Second Central Hospital, Baoding, 072750, Hebei, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of camrelizumab combined with nab-PC regimen (albumin-bound paclitaxel + carboplatin) in the treatment of elderly patients with driver gene-negative stage IV lung squamous cell carcinoma, and its effects on peripheral blood circulating tumor cells (CTC), natural killer cells (NK cells) and granulocytic

^{*}基金项目:保定市科技计划项目(2241ZF021)。

作者简介:吴圆圆,女,硕士,主治医师,研究方向为肺癌、乳腺癌、消化道肿瘤治疗。

^{*}通信作者:王艳丽,女,主任医师,研究方向为恶性肿瘤的免疫、靶向治疗。

myeloid-derived suppressor cells (G-MDSC) levels. **Methods** A total of 106 elderly patients with stage IV driver gene-negative lung squamous cell carcinoma treated at our hospital between January 2020 and January 2021 were selected as the research objects and divided into two groups according to the random number table method, with 53 cases in each group. Patients in the control group were treated with nab-PC regimen, and those in observation group were treated with camrelizumab plus nab-PC regimen. Both groups were treated in 21-day cycles for 4 cycles. The short-term efficacy of the two groups was evaluated after treatment. Before and after the treatment, the serum tumor markers [squamous cell carcinoma antigen (SCCA), cytokeratin fragment 19 (CYFR21-1), carcinoembryonic antigen (CEA)] of the patients, as well as the levels of CTC, NK cells, and G-MDSC in the peripheral blood were detected. The adverse reactions of the two groups were statistically analyzed during the treatment process. All patients were followed up long-term to compare median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results** The objective response rate (ORR) of the observation group was 43.40%, significantly higher than that of the control group (24.53%) ($P < 0.05$). The disease control rate (DCR) of the observation group was 84.91%, showing no statistical difference as compared with the control group (71.70%) ($P > 0.05$). After treatment, the levels of serum CYFR21-1, SCCA and CEA, as well as the levels of peripheral blood CTC and G-MDSC significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), with the observation group exhibiting significantly lower levels than the control group ($P < 0.05$). Peripheral blood NK cell levels significantly increased in the observation group after treatment ($P < 0.05$), whereas no significant change was observed in the control group ($P > 0.05$). The post-treatment NK cell level in the observation group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of anemia, reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, and hypothyroidism was significantly higher in the observation group ($P < 0.05$), while no significant differences were observed in other adverse reactions ($P > 0.05$). The median PFS and OS in the observation group were 8.2 months (95% CI: 4.38–9.54) and 15.6 months (95% CI: 10.71–19.71), respectively, significantly longer than those in the control group [6.5 months (95% CI: 3.92–7.49) and 10.58 months (95% CI: 8.84–12.33)] ($P < 0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with nab-PC regimen can effectively regulate the levels of peripheral blood CTC, NK cells and G-MDSC in the treatment of elderly driver gene-negative stage IV lung squamous cell carcinoma, and improve the short-term and long-term efficacy, with relatively overall safety.

Keywords: Advanced lung squamous cell carcinoma; Camrelizumab; Chemotherapy; The elderly; Circulating tumor cells; Natural killer cells; Myeloid-derived suppressor cells

0 前言

受人口老龄化问题加剧、吸烟人群增多及环境污染加重等因素的影响,我国肺癌的发病率与死亡率长期居于各类恶性肿瘤首位,严重威胁患者的生命健康^[1]。在全球范围内,肺癌发病率位居第二(仅次于乳腺癌),而死亡率则居首位^[2]。根据组织病理学类型,肺癌可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌,其中以 NSCLC 最为常见^[3]。NSCLC 又可进一步分为肺腺癌、肺鳞癌等,其中肺鳞癌约占 NSCLC 的 30%^[4]。由于早期肺癌症状隐匿,多数患者确诊时已进展至晚期,5 年生存率极低。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(nab-paclitaxel)联合卡铂(nab-PC 方案)是晚期 NSCLC 尤其是肺鳞癌的一线标准化疗方案,其中注射用紫杉醇(白蛋白结合型)作为紫杉醇新型制剂,较传统溶剂型紫杉醇(solvent-based paclitaxel)在提高抗肿瘤活性的同时降低了毒副作用风险^[5]。卡铂作为第二代铂类抗肿瘤药物,其作用机制是通过与 DNA 形成

链间交联来抑制肿瘤细胞分裂与增殖^[6]。早期临床研究证实,在晚期肺鳞癌患者中,nab-PC 方案较溶剂型紫杉醇联合卡铂(PC 方案)疗效更优,且显著延长了 ≥ 70 岁亚组的总生存期(overall survival, OS)^[7]。与肺腺癌不同,肺鳞癌患者驱动基因突变率较低,导致其从靶向治疗获益的机会有限;而免疫治疗已成为晚期肺鳞癌患者的重要治疗选择^[8]。近年来多项研究证实,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)单药或联合化疗可有效改善晚期肺鳞癌患者的预后^[9-10]。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的 ICI,已被批准用于治疗淋巴瘤、肝癌、NSCLC、鼻咽癌等恶性肿瘤。为进一步探索针对老年驱动基因阴性 IV 期肺鳞癌患者更安全有效的治疗方案,本研究对我院近年收治的该类患者采用卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案进行治疗。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 1 月至 2021 年 1 月于我院接受治

疗的 106 例老年驱动基因阴性 IV 期肺鳞癌患者的临床资料,按随机数字表法分为观察组(53 例)和对照组(53 例)。观察组男 30 例,女 23 例;年龄 60~85 岁,平均(70.47±7.12)岁;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分:0 分 20 例,1 分 33 例;有既往吸烟史 25 例,饮酒史 21 例;肺癌 TNM 分期(第 8 版):IV A 期 31 例,IV B 期 22 例。对照组男 33 例,女 20 例;年龄 61~84 岁,平均

(69.24±6.71)岁;ECOG 评分:0 分 23 例,1 分 30 例;有既往吸烟史 27 例,饮酒史 20 例;肺癌 TNM 分期(第 8 版):IV A 期 28 例,IV B 期 25 例。两组患者在性别、年龄、ECOG 评分、既往吸烟史、既往饮酒史、TNM 分期方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。本研究经本院医学伦理委员会批准(批号:2022-24),患者自愿签署了知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the general data of patients between the two groups

组别	性别		年龄/ $(\bar{x} \pm s, \text{岁})$	ECOG 评分		吸烟史	饮酒史	TNM 分期	
	男	女		0 分	1 分			IV A 期	IV B 期
观察组($n=53$)	30	23	70.47±7.12	20	33	25	21	31	22
对照组($n=53$)	33	20	69.24±6.71	23	30	27	20	28	25
χ^2/t	0.352	0.915	0.352	0.151	0.040	0.344			
P	0.553	0.362	0.553	0.698	0.842	0.558			

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)》^[11]中肺鳞癌的诊断标准,并经影像学、细胞学、组织病理学等检查确诊;(2)根据肺癌 TNM 分期(第 8 版)^[12],临床分期为 IV A、IV B 期;(3)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)、c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)等驱动基因均为阴性;(4)年龄 60~85 岁,性别不限;(5)初治,既往未接受过相关手术或放化疗治疗;(6)至少具有 1 个 CT 或 MRI 等影像学检查可测量的病灶;(7) ECOG 评分 0~1 分;(8)预计生存期 ≥ 3 个月;(9)心电图、血常规、肝肾功能检查正常;(10)对研究内容和目的知情。

排除标准:(1)肺腺癌、小细胞肺癌等其他类型的肺癌;(2)合并其他原发性恶性肿瘤;(3)存在严重心脑血管疾病;(4)伴有严重免疫系统、内分泌系统或血液系统等原发性疾病;(5)合并严重胃肠道疾病;(6)合并严重肝肾功能不全;(7)存在肺部感染;(8)对研究药物无法耐受;(9)不配合治疗或不愿接受随访。

1.3 方法

对照组给予 nab-PC 方案治疗:注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(江苏恒瑞医药,规格:100 mg/瓶,国药准字 H20183378),130 mg·m⁻²静脉滴注 30 min, d1、d8;卡铂注射液(齐鲁制药,规格:10 mL:100 mg,

国药准字 H20020180)静脉滴注,药时曲线下面积(area under curve, AUC)为 5 mg·mL⁻¹·min⁻¹, d1。21 d 为 1 个化疗周期。观察组在此基础上给予注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药,规格:200 mg/瓶,国药准字 S20190027)200 mg 静脉注射, d1, 21 d 为 1 个疗程。两组均连续治疗 4 个疗程。

1.4 观察指标

(1)肿瘤标志物:治疗前后采集患者空腹肘正中静脉血 5 mL,3 000 r·min⁻¹离心 15 min,分离血清,-70 °C 保存待测。采用化学发光免疫分析仪(MAGLUMI 4000 型,深圳新产业生物)以化学发光法检测血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFR21-1)、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)水平,试剂盒均购自北京华科泰生物,操作均严格按照试剂盒说明书进行。(2)外周血相关细胞检测:治疗前后采集患者空腹肘正中静脉血 3 mL,加入肝素抗凝,采用 CytoploRare 试剂(上海格诺生物)通过负向富集、靶向捕获及荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测外周血叶酸受体阳性循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)水平^[13-14]。根据试剂盒说明书的要求,向全血样本中加入适量的红细胞裂解液进行裂解处理,再依次加入抗 CD45 抗体偶联磁珠和抗 CD14 抗体偶联磁珠,通过免疫磁珠分选技术特异性去除样本中的白细胞及巨噬细胞。将富集的 CTC 采用肿瘤特异性叶酸配体和寡核苷

酸偶联物标记后,行定量 PCR 分析。使用流式细胞仪(FACSVerse 型,美国 BD 公司)测定外周血 CD16+CD56+ 自然杀伤(natural killer, NK)细胞及粒细胞型髓源性抑制细胞(granulocytic myeloid-derived suppressor cell, G-MDSC)CD11b、Ly-6G、Ly-6C 水平。(4)不良反应:定期完善血常规、心电图、肝肾功能等检查,统计骨髓抑制、发热、恶心呕吐、乏力、肌肉痛/关节痛、周围神经病变、皮疹/皮肤瘙痒、免疫性肺炎、甲状腺功能减退、肝肾功能损伤等不良反应的发生情况并进行分级^[15]。

1.5 疗效判定标准

近期疗效:参照实体瘤疗效评价标准 1.1(response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1)^[16]对两组近期疗效进行评价。完全缓解(complete remission, CR):靶病灶消失;部分缓解(partial remission, PR):靶病灶直径之和较基线值降低至少 30%;疾病进展(progressive disease, PD):靶病灶直径之和与最小值相比增加至少 20%,且绝对值增加至少 5 mm,或有新病灶出现;疾病稳定(stable disease, SD):介于 PR、PD 之间。以“(CR+PR)/总例数×100%”计算客观缓解率(objective response rate, ORR),以“(CR+PR+SD)/总例数×100%”计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。

远期疗效:对所有患者进行长期追踪随访,随访截止日期为 2023 年 5 月 31 日。统计两组患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)、OS。PFS 为开始治疗至随访截止日期或肿瘤进展/复发的时间;OS 为开始治疗至随访截止日期或因任何原因死亡的时间。

1.6 统计学分析

运用 SPSS 27.0 软件进行处理。计量资料均符合正态分布且方差齐,以“均数±标准差”(x̄±s)表示,组内和组间两两比较分别行配对样本与独立样本 *t* 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。生存分析采用 Log-Rank 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

观察组 ORR、DCR 分别为 43.40%、84.91%,对照组 ORR、DCR 分别为 24.53%、71.70%。观察组 ORR、DCR 均高于对照组,且 ORR 组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表 2)。

表 2 两组近期疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of short-term efficacy between the two groups [n (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组(n=53)	0	23	22	8	23(43.40)	45(84.91)
对照组(n=53)	0	13	25	15	13(24.53)	38(71.70)
χ^2					4.206	2.721
<i>P</i>					0.040	0.099

2.2 两组血清 CYFRA21-1、SCCA、CEA 水平比较

治疗前,两组患者 CYFRA21-1、SCCA、CEA 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 CYFRA21-1、SCCA、CEA 水平均较治疗前显著降低(*P*<0.05),且观察组显著低于对照组(*P*<0.001)(表 3)。

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较(x̄±s)

Tab. 3 Comparison of serum levels of tumor markers between the two groups (x̄±s)

组别	CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹)		SCCA/(ng·mL ⁻¹)		CEA/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=53)	7.34±1.24	4.05±1.04*#	8.41±1.56	2.21±0.56*#	10.12±2.15	4.32±1.13*#
对照组(n=53)	7.15±1.43	5.24±1.15*	8.22±1.72	3.46±0.72*	9.79±1.87	5.78±1.56*
<i>t</i>	0.731	5.587	0.596	9.977	0.843	5.518
<i>P</i>	0.467	<0.001	0.553	<0.001	0.401	<0.001

注:与治疗前相比,**P*<0.05;与对照组相比,#*P*<0.001。

Note: Compared with before treatment, **P*<0.05; Compared with the control group, #*P*<0.001.

2.3 两组外周血 CTC、NK 细胞和 G-MDSC 水平比较

治疗前,两组患者外周血 CTC、NK 细胞和 G-MDSC 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

治疗后,两组患者外周血 CTC、G-MDSC 水平均较治疗前显著降低(*P*<0.05),且观察组显著低于对照组(*P*<0.001)。观察组患者治疗后外周血 NK 细胞水平较治疗前显著升高,且显著高于对照组(*P*<0.001)(表 4)。

表 4 两组外周血 CTC、NK 细胞和 G-MDSC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of the CTC, NK cells, and G-MDSC levels in peripheral blood between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	CTC/(FR·mL ⁻¹)		NK 细胞/%		G-MDSC/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=53)	17.24±2.16	11.23±1.85 [#]	20.17±2.56	24.43±2.38 [#]	53.72±5.78	38.52±4.51 [#]
对照组(n=53)	16.85±2.34	14.07±1.96 [*]	20.45±2.75	20.12±2.56	52.98±6.12	43.45±5.20 [*]
<i>t</i>	0.892	7.671	0.543	8.977	0.640	5.214
<i>P</i>	0.375	<0.001	0.589	<0.001	0.524	<0.001

注: NK 细胞水平为 NK 细胞占淋巴细胞百分比; G-MDSC 水平为 G-MDSC 占外周血单个核细胞百分比; 与治疗前相比, ^{*}*P*<0.05; 与对照组相比, [#]*P*<0.001。

Note: The level of NK cells represents the percentage of NK cells among lymphocytes. The level of G-MDSC is the percentage of G-MDSC in peripheral blood mononuclear cells. Compared with that before treatment, ^{*}*P*<0.05; Compared with the control group, [#]*P*<0.001.

2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间均出现中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、贫血、恶心呕吐、乏力、肌肉痛/关节痛、肝肾功能损伤、皮疹/皮肤瘙痒等不良反应, 且均以 1~2 级为主。观察组另出现反应性毛细血管增

生症、甲状腺功能减退(对照组未发生)。观察组患者贫血、反应性毛细血管增生症、甲状腺功能减退的发生率均显著高于对照组(*P*<0.05), 两组其余不良反应的发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表 5)。

表 5 两组不良反应比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

组别	中性粒细胞减少			白细胞减少			血小板减少			贫血		
	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计
观察组(n=53)	15	11	26(49.06)	16	6	22(41.51)	6	3	9(16.98)	28	6	34(64.15)
对照组(n=53)	18	10	28(52.83)	10	5	15(28.30)	7	4	11(20.75)	21	2	23(43.40)
χ^2	0.151			2.035			0.247			4.592		
<i>P</i>	0.698			0.154			0.620			0.032		
组别	恶心呕吐			乏力			肌肉痛/关节痛			肝功能异常		
	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计
观察组(n=53)	23	1	24(45.28)	20	4	24(45.28)	10	0	10(18.87)	8	2	10(18.87)
对照组(n=53)	21	0	21(39.62)	13	2	15(28.30)	12	0	12(22.64)	6	0	6(11.32)
χ^2	0.348			3.286			0.229			1.178		
<i>P</i>	0.556			0.070			0.632			0.278		
组别	肾功能异常			皮疹/皮肤瘙痒			反应性毛细血管增生症			甲状腺功能减退		
	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计	1~2 级	3~4 级	合计
观察组(n=53)	4	0	4(7.55)	18	0	18(33.96)	24	3	27(50.94)	7	1	8(15.09)
对照组(n=53)	5	0	5(9.43)	21	0	21(39.62)	0	0	0(0)	0	0	0(0)
χ^2	0.121			0.365			36.228			8.653		
<i>P</i>	0.728			0.546			<0.001			0.003		

2.5 两组远期生存比较

106 例患者均完成随访, 随访时间 5~33 个月。观察组患者中位 PFS 为 8.2 个月(95% CI: 4.38~9.54), 显著长于对照组的 6.5 个月(95% CI: 3.92~7.49)($\chi^2=15.756$, *P*=0.000)(图 1)。观察组患者中位 OS 为 15.6 个月(95% CI: 10.71~19.71), 显著长于对照组

的 10.58 个月(95% CI: 8.84~12.33)($\chi^2=11.214$, *P*=0.001)(图 2)。

3 讨论

肺鳞癌是 NSCLC 的主要病理亚型之一, 与肺腺癌相比, 肺鳞癌对化疗的敏感性相对较低。因此,

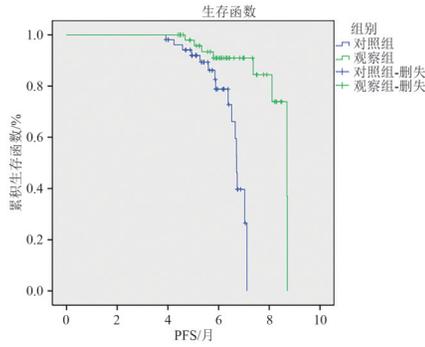


图 1 两组 PFS 比较

Fig. 1 Comparison of PFS between the two groups

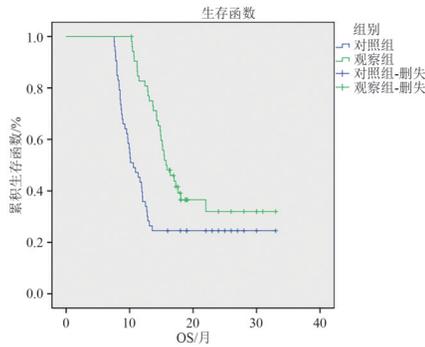


图 2 两组 OS 比较

Fig. 2 Comparison of OS between the two groups

临床实践常在含铂双药化疗的基础上联合 ICI 或针对特定驱动基因阳性的靶向药物^[17]。老年肺鳞癌患者常因合并多种基础疾病、机体各脏器功能及代偿能力减退、免疫功能下降和营养状况不佳等问题,导致其对放疗或化疗的耐受性普遍较差,进而预后不佳^[18]。因此,临床医师选择治疗方案时应充分考虑老年患者的特点,并权衡不同治疗方案的有效性及安全性,尤其需关注免疫治疗在老年患者中相对较好的耐受性。本研究对老年 IV 期驱动基因阴性的肺鳞癌患者采用 nab-PC 方案联合卡瑞利珠单抗治疗,以探讨其疗效和安全性。

铂类药物在 NSCLC 治疗中具有重要作用,其中卡铂作为第二代铂类抗肿瘤药物,其作用机制与顺铂相似,可通过引起 DNA 链间交联抑制 DNA 复制与合成,从而发挥抗肿瘤作用。相较于顺铂,卡铂的不良反应发生率较低,尤其在胃肠道反应和肾毒性方面表现更优,患者耐受性更好,因此更适合老年患者使用。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)是一种特殊剂型的紫杉醇制剂,以人血白蛋白作为载体和稳定剂,其优势在于无须聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂,降低了过敏反应的风险,同时白蛋白作为人

体内疏水性分子的天然载体,可促进紫杉醇在肿瘤细胞内富集,提高药物浓度并增强抗肿瘤效果。Socinski 等^[8]研究显示, nab-PC 方案在肺鳞癌中的 ORR 显著高于传统 PC 方案(41% vs. 24%),而在非鳞癌中两者疗效相近(26% vs. 25%),这可能与肺鳞癌中高表达的小窝蛋白-1(caveolin-1, CAV-1)可通过 gp60-CAV-1 通路促进注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在肿瘤细胞内聚集有关。本研究中,对照组患者采用 nab-PC 方案治疗后的 ORR、DCR 分别为 24.53%、71.70%,较既往研究报道的疗效数据有所降低。这种差异可能与研究人群特征不同有关,本研究纳入的均为老年 IV 期肺鳞癌患者,而既往研究包含了 III B 期等更广泛的人群且未限制年龄,其基线病情可能相对较轻,该结果提示对于老年 IV 期驱动基因阴性的肺鳞癌患者, nab-PC 方案的抗肿瘤效果存在一定局限性。

肺鳞癌患者中驱动基因阳性率相对较低,仅约 5% 的患者存在可靶向的驱动基因突变^[19],导致大多数驱动基因阴性晚期肺鳞癌患者无法从 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂或 ALK 抑制剂等靶向治疗中获益。随着免疫治疗的进展, ICIs 已成为驱动基因阴性晚期肺鳞癌患者的重要治疗选择。CheckMate 017 研究显示,对一线含铂化疗失败后的晚期肺鳞癌患者,纳武利尤单抗(nivolumab)单药治疗相比多西他赛,显著提高了患者的长期生存率,包括 3 年生存率^[20]。同时, KEYNOTE-407 研究表明,在晚期肺鳞癌的一线治疗中,帕博利珠单抗(pembrolizumab)联合含铂化疗方案相较于单纯化疗,显著延长了患者的 PFS 和 OS^[21]。ORIENT-12 研究结果显示,信迪利单抗(sintilimab)联合吉西他滨+顺铂(GP 方案)较单用 GP 方案显著降低了疾病进展或死亡的风险^[22]。此外, CameL-Sq 研究也显示,卡瑞利珠单抗(camrelizumab)联合紫杉醇+卡铂(PC 方案)对比单用 PC 方案,显著延长了肺鳞癌患者的 PFS 与 OS^[23]。上述关键性 III 期临床研究结果一致表明,在标准化疗的基础上联合 ICIs 可显著改善晚期肺鳞癌患者的生存结局。然而,目前针对老年肺鳞癌患者接受免疫治疗的前瞻性临床数据仍然有限。现有报道提示,老年患者可能获得与年轻患者相当的 ORR,且毒性谱相似^[24]。本研究选用我国自主研发的卡瑞利珠单抗,其可通过特异性结合程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1),阻断 PD-1 与程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1) 和

PD-L2 的相互作用,从而解除 PD-1 通路介导的免疫抑制,并恢复 T 细胞的抗肿瘤活性。本研究中,观察组(卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案)的 ORR 和 DCR 分别为 43.40% 和 84.91%,均高于对照组(单用 nab-PC 方案),且 ORR 的组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),这一结果验证了化疗与 ICI 联合应用的协同增效机制^[25]。化疗药物可通过诱导抗原释放激活免疫应答、募集淋巴细胞并促进免疫增强细胞因子的分泌,从而增强免疫治疗的效果。本研究使用的 nab-PC 方案中,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在使用前无须进行激素预处理,避免了传统紫杉醇制剂可能引起的免疫抑制效应,使其更适合与卡瑞利珠单抗等 ICI 联合使用。

血清肿瘤标志物是辅助恶性肿瘤诊断、疗效监测及预后评估的重要指标,其表达水平常与特定病理类型的恶性肿瘤相关。目前研究表明,CYFRA21-1 和 SCCA 等血清肿瘤标志物在肺鳞癌中具有较高的相关性及应用价值^[26]。本研究通过比较两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平发现,治疗后两组血清 CYFRA21-1、SCCA、CEA 水平均显著降低,且观察组下降幅度更为显著。该结果提示,卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案治疗老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌能有效降低患者体内的肿瘤负荷,提高抗肿瘤治疗效果。CTC 是从肿瘤病灶脱落并进入外周血液循环的肿瘤细胞,可进一步通过血液循环扩散至其他组织器官,并在适宜条件下增殖形成转移灶。因此,检测外周血 CTC 的数量和分子特征有助于了解肿瘤侵袭和转移程度。CTC 检测作为一种液体活检技术,具有高灵敏度、易获取和无创等优点,对于不宜手术或组织取样困难的恶性肿瘤患者具有重要的临床价值^[27]。本研究中,治疗后两组患者外周血 CTC 水平均显著下降,且观察组下降幅度更为明显,提示在 nab-PC 方案的基础上联合使用卡瑞利珠单抗能更有效地降低老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者外周血 CTC 水平,从而在一定程度上有利于预防肿瘤的远处转移。

PD-1 是一种重要的免疫抑制分子,主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞等免疫细胞表面,其配体 PD-L1 在肿瘤细胞表面高表达,二者结合后可抑制 T 细胞的活化增殖,从而使肿瘤细胞逃脱免疫监视。卡瑞利珠单抗的主要作用在于改善机体内免疫抑制状态,对机体免疫功能起到正向调节作用,激活免疫细胞,进而提高抗肿瘤作用。本研究中,观察

组患者在 nab-PC 方案的基础上联合使用卡瑞利珠单抗治疗后,外周血 NK 细胞较治疗前显著增加,提示卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案能有效增强老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者的免疫功能。而单用 nab-PC 方案不仅不能提高外周血 NK 细胞水平,甚至进一步加重免疫抑制。MDSC 是肿瘤免疫微环境中的一类免疫抑制细胞,分为单核细胞-MDSC 与 G-MDSC。MDSC 起源于造血干细胞分化的未成熟髓系细胞,可通过上调 PD-L1 表达及一氧化氮(nitric oxide, NO)代谢通路等机制抑制 NK 细胞与 T 细胞的抗肿瘤活性。MDSC 除了具有固有免疫抑制作用外,还可在肿瘤微环境中与树突状细胞、巨噬细胞相互作用,增强体内免疫抑制活性。一项研究显示,在接受纳武利尤单抗治疗的晚期 NSCLC 患者中,较高的外周血 G-MDSC 水平与免疫治疗效果显著相关^[28],提示 G-MDSC 可作为接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者的潜在生物标志物。本研究通过比较两组患者治疗前后外周血 G-MDSC 水平发现,治疗后两组患者外周血 G-MDSC 水平均显著降低,且观察组下降幅度更为明显,提示卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案相较于单用 nab-PC 方案能更有效地改善老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者的肿瘤免疫微环境,促进机体免疫功能改善,进而增强抗肿瘤作用。

安全性方面,两组患者在治疗过程中均出现了骨髓抑制、恶心呕吐、乏力、肌肉痛/关节痛、肝肾功能损伤、皮疹/皮肤瘙痒等不良反应,但多为 1~2 级。这种较好的安全性特征可能与本研究严格筛选入组患者有关:本研究排除了合并严重肝肾功能不全或严重胃肠道疾病等基础状况较差的老年肺鳞癌患者。此外,本研究在整个治疗过程中对所有患者进行了密切的不良反应监测,并依据指南及时给予对症支持治疗,进一步保障了治疗的安全性。此外,观察组患者还发生了反应性毛细血管增生症和甲状腺功能减退,二者均是卡瑞利珠单抗的常见不良反应,且多为 1~2 级,多数患者可逐渐适应。观察组贫血、反应性毛细血管增生症、甲状腺功能减退的发生率均显著高于对照组,其余不良反应的发生率则无明显差异。由于上述不良反应多为 1~2 级,患者总体耐受性良好,未对疗效产生明显影响,因此该研究的安全性尚可。

综上所述,与单用 nab-PC 方案相比,卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案治疗老年 IV 期驱动基因阴性

肺鳞癌患者能显著下调外周血 CTC、G-MDSC 水平及肿瘤标志物水平,上调外周血 NK 细胞水平,从而改善机体免疫功能,提高近期疗效并延长生存期,值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 穆丽娜, 苏佳, 俞顺章, 等. 控烟是预防肺癌的主要措施: 记太原市肺癌病例对照流行病学调查[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4): 335-343. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.014.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [4] LANGER C J, OBASAJU C, BUNN P, et al. Incremental innovation and progress in advanced squamous cell lung cancer: current status and future impact of treatment [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(12): 2066-2081. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.08.138.
- [5] 叶青燕, 吴凯, 练华珍, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂治疗晚期卵巢癌的临床疗效及不良反应分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(4): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.04.010.
- [6] MATSUMOTO K, SUNAGA Y, FUJIWARA E F. Phase I study of ombrabulin in combination with paclitaxel and carboplatin in Japanese patients with advanced solid tumors [J]. Int J Gynecol Cancer, 2024, 34(4): 586-593. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003880.
- [7] SOCINSKI M A, BONDARENKO I, KARASEVA N A, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2055-2062. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.5848.
- [8] SOCINSKI M A, BONDARENKO I, KARASEVA N A, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2055-2062. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.5848.
- [9] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(21): 2040-2051. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865.
- [10] 苏广全, 张旭东, 方萍萍, 等. 信迪利单抗一线治疗晚期鳞状非小细胞肺癌的成本-效用分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(11): 756-760. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.007.
- [11] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 42(12): 935-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2018.12.001.
- [12] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The eighth edition lung cancer stage classification [J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
- [13] 连欢欢, 丁志丹, 袁东风, 等. 应用 FR 靶向 PCR 法检测 CTC 在肺癌诊断中的临床价值: 初步研究[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(12): 813-820. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.12.03.
- [14] 孔德志, 刘傲, 崔健, 等. 临床 I 期非小细胞肺癌诊断模型构建: 基于临床影像学特征联合叶酸受体阳性循环肿瘤细胞检测的研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(10): 1192-1201. DOI: 10.7507/1007-4848.202101072.
- [15] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [16] 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.
- [17] 高鸣, 周清. 晚期肺鳞癌治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(10): 866-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.38.019.
- [18] 衡晨, 李姚, 易静. 基于 SEER 数据库老年肺鳞癌患者的预后分析[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(8): 1111-1117. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.018.
- [19] 胡静, 赵明芳. 驱动基因阴性晚期 NSCLC 一线免疫治疗精彩纷呈: 雾里看花[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 19-24. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.004.
- [20] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [21] PAZ-ARES L, VICENTE D, TAFRESHI A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407 [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1657-1669. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.06.015.
- [22] ZHOU C C, WU L, FAN Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12) [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(9): 1501-1511. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.04.011.
- [23] REN S X, CHEN J H, XU X X, et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CameL-Sq): a phase 3 trial [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(4): 544-557. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.11.018.
- [24] LUCIANI A, MARRA A, TOSCHI L, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients aged \geq 75 years with

- non-small-cell lung cancer (NSCLC): an Italian, multicenter, retrospective study [J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(6): e567-e571. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.05.004.
- [25] 高磊, 俞阳, 李晓梅, 等. 化疗与免疫检查点抑制剂联用对肿瘤的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(11): 1152-1158. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.11.1152.
- [26] 杨旭, 朱德兵, 王巍炜, 等. 术前 SCC 与 CYFRA21-1 在肺鳞癌患者表达上调及临床意义[J]. *西部医学*, 2022, 34(9): 1329-1334. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.015.
- [27] 徐静, 高雯. 循环肿瘤细胞在肺癌中的研究应用与未来展望[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(9): 897-902. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.09.001.
- [28] PASSARO A, MANCUSO P, GANDINI S, et al. Gr-MDSC-linked asset as a potential immune biomarker in pretreated

NSCLC receiving nivolumab as second-line therapy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(4): 603-611. DOI: 10.1007/s12094-019-02166-z.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 吴圆圆, 马丹丹, 陈婧, 等. 卡瑞利珠单抗联合 nab-PC 方案治疗老年 IV 期驱动基因阴性肺鳞癌患者的疗效[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(3): 385-393. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.13.

Cite this article as: WU Yuanyuan, MA Dandan, CHEN Jing, et al. Efficacy of camrelizumab combined with nab-PC regimen in the treatment of elderly patients with driver gene-negative stage IV lung squamous cell carcinoma[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 385-393. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.13.