

白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物治疗肺鳞癌的疗效观察

张思培¹, 陈丽娟¹, 石珍亮², 李鑫^{2*}, 崔壮³

1. 天津市胸科医院 药剂科, 天津 300222

2. 天津市胸科医院 胸外科, 天津 300222

3. 天津医科大学 公共卫生学院 卫生统计学教研室, 天津 300070

摘要: **目的** 观察白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物及免疫检查点抑制剂和注射用紫杉醇脂质体联合铂类药物及免疫检查点抑制剂治疗不可手术切除的局部晚期或转移性肺鳞癌患者的有效性。**方法** 选择 2020 年 8 月—2022 年 8 月天津市胸科医院胸部肿瘤中心收治的 59 例肺鳞癌患者, 按照不同的治疗方案分为白蛋白结合型紫杉醇组 (29 例) 和紫杉醇脂质体组 (30 例)。两组患者均在化疗前静脉滴注免疫检查点抑制剂。白蛋白结合型紫杉醇组患者每疗程第 1 天静脉滴注注射用紫杉醇 (白蛋白结合型), 260 mg/m², 随后予静脉滴注铂类药物。紫杉醇脂质体组患者每疗程第 1 天静脉滴注注射用紫杉醇脂质体, 160 mg/m², 随后静脉滴注铂类药物。两组铂类药物包括注射用顺铂、卡铂注射液、注射用奈达铂, 铂类药物均为每治疗周期第 1 天给药。两组患者均以 21 d 为一个化疗疗程。两组患者至少完成 2 个疗程的治疗。观察两组的临床疗效和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 白蛋白结合型紫杉醇组和紫杉醇脂质体组客观缓解率 (ORR) 分别为 27.59%、23.33%, 疾病控制率 (DCR) 分别是 89.66%、90.00%, 两组 ORR、DCR 比较差异无统计学意义。白蛋白结合型紫杉醇组的骨髓抑制发生例数显著低于紫杉醇脂质体组, 差别有统计学意义 ($P < 0.05$), 紫杉醇脂质体组的周围神经毒性发生例数显著低于白蛋白结合型紫杉醇组, 差别有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者脱发、呕吐、皮疹、甲状腺功能异常、肝功能异常的发生率比较差异无统计学意义。**结论** 白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物及免疫检查点抑制剂治疗方案可以让不可手术切除的局部晚期或转移性肺鳞癌患者获益, 能够帮助临床医师在治疗肺鳞癌患者时提供最佳决策。

关键词: 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型); 注射用紫杉醇脂质体; 肺鳞癌; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)05-1170-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.024

Clinical observation on albumin-binding paclitaxel combined with platinum drugs in treatment of lung squamous cell carcinoma

ZHANG Si-pei¹, CHEN Li-juan¹, SHI Zhen-liang², LI Xin², CUI Zhuang³

1. Department of Pharmacy, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

2. Department of Thoracic Surgery, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

3. Department of Health Statistics, Tianjin Medical University, School of Public Health, Tianjin 300070, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of albumin-binding paclitaxel combined with platinum drugs, immune checkpoint inhibitors and paclitaxel liposome for injection combined with platinum drugs, immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma that is inoperable. **Methods** Fifty-nine patients with lung squamous cell carcinoma admitted to the Thoracic Cancer Center of Tianjin Chest Hospital from August 2020 to August 2022 were selected and divided into albumin-binding paclitaxel group (29 cases) and paclitaxel liposome group (30 cases) according to different treatment plans. Both groups were given intravenous immune checkpoint inhibitors before chemotherapy. Patients in albumin-binding paclitaxel group were iv administered with Paclitaxel for injection (Albumin Bound), 260 mg/m², on the first day of each course, followed by intravenous platinum drugs. Patients in paclitaxel liposome group were iv administered with Paclitaxel Liposome for injection, 160 mg/m², on the first day of each course, followed by intravenous platinum drugs, including Cisplatin for injection,

收稿日期: 2023-03-28

基金项目: 天津市卫生健康委青年人才项目 (TJWJ2021QN057)

作者简介: 张思培, 主管药师, 研究方向是临床药学。E-mail: zhangsipei1022@163.com

*通信作者: 李鑫, 副主任医师, 研究方向是肺癌的综合治疗。E-mail: cinlysmart@126.com

Carboplatin Injection and Nedaplatin for injection. Platinum drugs were given on the first day of each treatment cycle. Two groups of patients were treated for 21 d of chemotherapy. Patients in both groups completed at least 2 courses of treatment. The clinical efficacy and the occurrence of adverse reactions were observed in the two groups. **Result** After treatment, the objective response rates (ORR) of the albumin-binding paclitaxel group and the paclitaxel liposome group were 27.59% and 23.33%, respectively, and the disease control rates (DCR) were 89.66% and 90.00%, respectively. There was no statistical significance in ORR and DCR between the two groups. The number of myelosuppression cases in the albumin-binding paclitaxel group was significantly lower than that in the paclitaxel liposome group, with statistical significance ($P < 0.05$), and the number of peripheral neurotoxicity cases in the paclitaxel liposome group was significantly lower than that in the albumin-binding paclitaxel group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of alopecia, vomiting, rash, abnormal thyroid function and abnormal liver function between the two groups. **Conclusion** Patients with locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma that is inoperable can benefit from a regimen of albumin-binding paclitaxel combination with platinum drugs and immune checkpoint inhibitors, helping clinicians make optimal decisions in treating patients with lung squamous cell carcinoma.

Key words: Paclitaxel for injection (Albumin Bound); Paclitaxel Liposome for injection; lung squamous cell carcinoma; immune checkpoint inhibitors

2020 年,肺癌的发病率和死亡率均高居我国恶性肿瘤的首位^[1]。肺癌主要分为两大类即非小细胞肺癌和小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌约占肺癌的 85%。自 2005 年—2014 年,IIIB~IV 期肺癌患者显著增加,占肺癌患者总数的 45% 左右^[2]。铂类联合紫杉类是不可手术的局部晚期或转移性非小细胞肺癌临床常用的一线化疗方案。白蛋白结合型紫杉醇是采用人血清白蛋白作为载体,通过高压均质技术将紫杉醇和人血清白蛋白制成的紫杉醇结合白蛋白纳米颗粒,相比传统紫杉类药物具有疗效增加和不良反应减少等诸多优势。2012 年,白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂方案被 FDA 批准用于不可手术或放射治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者一线治疗方案。

现如今肺癌进入精准治疗和免疫治疗时代,标准含铂化疗方案的预后效果已然不能满足临床医师与患者的治疗预期。近年来,以免疫检查点抑制剂(ICIs)为代表的肿瘤免疫治疗成为一大研究热点。有报道将标准的一线治疗方案与程序性细胞死亡蛋白受体 1 和程序性细胞死亡蛋白配体 1 的单克隆抗体结合,能够明显提高临床非小细胞肺癌的治疗效果^[3-5]。本研究评估了白蛋白结合型紫杉醇联合铂类化疗药物及免疫检查点抑制剂对不可手术切除的局部晚期或转移性肺鳞癌的有效性和安全性,并与注射用紫杉醇脂质体联合铂类化疗药物及免疫检查点抑制剂方案的有效性和安全性相对比,以期为非小细胞肺癌中鳞癌亚群患者提供治疗依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 8 月—2022 年 8 月天津市胸科医

院胸部肿瘤中心收治的 59 例肺鳞癌患者,其中男性 48 例,女性 11 例;年龄 52~79 岁,平均年龄(66.10 ± 6.17)岁;病程为 1.4~11.9 个月,平均病程(3.35 ± 2.31)个月。

纳入标准:所有患者经过相关检查均确诊为不可手术切除的局部晚期或转移性肺鳞癌;患者使用含有白蛋白结合型紫杉醇或注射用紫杉醇脂质体的联合治疗方案,至少完成 2 个周期化疗;根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1),至少有 1 个可评估靶病灶。

排除标准:患者治疗资料不完整;患者存在化学药物治疗禁忌证;拒绝配合此次治疗者。

1.2 药物

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格 100 mg/支,产品批号 200423AL、201219AP、211216AH;注射用紫杉醇脂质体由南京绿叶制药有限公司生产,规格 30 mg/支,产品批号 220020109、120110121、221110109。

1.3 分组和治疗方法

本研究为回顾性研究,将接受不同临床诊疗方案的 59 例肺鳞癌患者划分为白蛋白结合型紫杉醇组(29 例)和紫杉醇脂质体组(30 例),其中白蛋白结合型紫杉醇组男 23 例,女 6 例;年龄 52~75 岁,平均(66.45 ± 6.66)岁;病程为 1.4~11.9 个月,平均病程(3.50 ± 2.21)个月;年累计吸烟量 ≤ 40 包 22 例、 >40 包 7 例。紫杉醇脂质体组男 25 例,女 5 例;年龄 56~79 岁,平均(65.77 ± 5.64)岁;病程 1.4~11.9 个月,平均病程(3.20 ± 2.40)个月;年累计吸烟量 ≤ 40 包 25 例、 >40 包 5 例。两个治疗组之间其他基线特征:患者高血压史、糖尿病史、

陈旧性脑梗死史、冠心病史、肺结核史、癌症家族史、肺癌发生位置、治疗周期数的差异均无统计学意义。同时对两治疗组所有患者的性别、年龄、年累计吸烟量、高血压史、糖尿病史、陈旧性脑梗死史、冠心病史、肺结核史、癌症家族史、肺癌发生位置与其无进展生存期做单因素分析, 差异均无统计学意义。

白蛋白结合型紫杉醇组患者每疗程第 1 天静脉滴注注射用紫杉醇(白蛋白结合型), 260 mg/m², 随后静脉滴注铂类药物。紫杉醇脂质体组每个疗程第 1 天静脉滴注注射用紫杉醇脂质体, 160 mg/m², 随后静脉滴注铂类药物。两组铂类药物包括注射用顺铂、卡铂注射液、注射用奈达铂, 铂类药物均为每治疗周期第 1 天给药。两组患者均以 21 d 为一个化疗疗程。两组患者至少完成 2 个疗程的治疗。

两组患者均在化疗前静脉滴注免疫检查点抑制剂, 每个疗程第 1 天给药, 直至给药方案无法令患者得到临床获益, 或患者出现药物相关不可耐受的毒副反应。如出现与化疗药物或免疫检查点抑制剂相关的 3 级及以上不良反应, 需暂停给药直至不良反应消失后再进行。

1.4 疗效评价标准^[6]

所有患者治疗前均行影像学基线检查。随后对患者近期疗效进行评价, 根据 RECIST 1.1 进行疗效评定。完全缓解(CR): 患者肺鳞癌已全部消除; 部分缓解(PR): 靶病灶直径之和比基线水平低 ≥ 30%, 同时未产生新病灶; 疾病稳定(SD): 靶病灶直径之和缩小程度 < 30%, 且靶病灶直径之和相对增加 < 20%; 疾病进展(PD): 靶病灶直径之和相对增加 ≥ 20%, 产生 1 个或多个新病灶。

客观缓解率(ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

疾病控制率(DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.5 不良反应观察

不良反应参照美国国立癌症研究所推荐的不良事件标准(NCI-CTCAE) 5.0 版, 分为 0~IV 级。

1.6 随访

通过门诊、住院和电话对所有患者进行随访, 随访日期截至 2022 年 12 月 31 日。随访内容包括近期治疗效果、不良反应及生存情况的信息。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件对研究结果进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。生存曲线的比较采用 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 两组近期临床疗效比较

紫杉醇脂质体组 CR 患者 0 例, PR 患者 7 例, SD 患者 20 例, PD 患者 3 例, ORR 为 23.33%, DCR 为 90.00%。白蛋白结合型紫杉醇组 CR 患者 1 例, PR 患者 7 例, SD 患者 18 例, PD 患者 3 例, ORR 为 27.59%, DCR 为 89.66%, 两组 ORR、DCR 比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组不良反应比较

两组所有患者均完成既定化疗联合免疫治疗计划, 无治疗中断和死亡。两组不良反应比较, 白蛋白结合型紫杉醇组的骨髓抑制发生例数显著低于紫杉醇脂质体组, 差别有统计学意义($P < 0.05$), 紫杉醇脂质体组的周围神经毒性发生例数低于白蛋白结合型紫杉醇组, 差别有统计学意义($P < 0.05$)。两组脱发、呕吐、皮疹、甲状腺功能异常、肝功能异常的发生率比较差异无统计学意义, 见表 2。

3 讨论

肺鳞癌作为非小细胞肺癌的一种亚型, 具有诊断时分期较晚、并发症较多等特点, 因此肺鳞癌的临床诊治多具有挑战性。目前由于缺乏驱动基因使得肺鳞癌患者很少获益于靶向治疗, 因此在临床中传统的紫杉联合铂类双药化疗联合免疫治疗成为目前针对局部晚期或不可手术切除肺鳞癌患者的最优方案。紫杉醇脂质体是用卵磷脂包裹紫杉醇后形成的一种紫杉醇剂型, 相比传统的溶剂型紫杉醇, 通过类脂质双分子结构包裹紫杉醇能够延长药物在体

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
紫杉醇脂质体	30	0	7	20	3	23.33	90.00
白蛋白结合型紫杉醇	29	1	7	18	3	27.59	89.66

表 2 两组不良反应比较

Table 2 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	脱发/例		呕吐/例		皮疹
		1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	1~2 级/例
紫杉醇脂质体	30	11	3	8	0	3
白蛋白结合型紫杉醇	29	8	1	6	1	3
组别	n/例	骨髓抑制	周围神经毒性	甲状腺异常	肝功能异常	
		1~2 级/例	1~2 级/例	1~2 级/例	1~2 级/例	
紫杉醇脂质体	30	13	7	2	5	
白蛋白结合型紫杉醇	29	5*	16*	0	2	

与紫杉醇脂质体组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs paclitaxel liposome group

内的停留时间并降低不良反应^[7]。而白蛋白结合型紫杉醇是紫杉类药物的新剂型,不需要蓖麻油为助溶剂,以内源性白蛋白为载体,并通过内源性白蛋白途径使更多的紫杉醇药物进入肿瘤组织,具有在肿瘤组织中药物浓度更高、靶向性更强和临床疗效更高、使用更方便、过敏反应少等优点,近年来在临床上广泛应用于乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、胃癌等恶性肿瘤的治疗^[8-11]。Socinski MA 曾开展了一项 III 期研究^[12],共纳入 1 052 例不可手术切除的 IIIB~IV 期非小细胞肺癌患者,对比卡铂联合白蛋白结合型紫杉醇(100 mg/m²,第 1、8、15、21 天一周期)与卡铂联合溶剂型紫杉醇(200 mg/m²,第 1、21 天一周期)的 ORR、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和安全性。研究发现在全部人群分析中,白蛋白结合型紫杉醇组 ORR 显著高于溶剂型紫杉醇组(33% vs 25%, $P=0.005$),亚组分析中发现在非鳞癌患者中两组 ORR 无显著性差异(26% vs 25%, $P=0.808$),而鳞癌患者中差异显著(41% vs 24%, $P<0.001$)。白蛋白结合型紫杉醇组延长患者 PFS 和 OS,在鳞癌亚组和 70 岁以上患者中差异更显著。且在全部患者中,白蛋白结合型紫杉醇组不良反应发生较溶剂型紫杉醇组显著减少。

本研究旨在观察白蛋白结合型紫杉醇联合治疗方案对肺鳞癌的疗效,并与紫杉醇脂质体联合治疗方案对比,白蛋白结合型紫杉醇组与紫杉醇脂质体组均采用 3 周治疗方案,白蛋白结合型紫杉醇组 ORR 为 27.59%,优于紫杉醇脂质体组的 ORR 值 23.33%,但差异无统计学意义。白蛋白结合型紫杉醇组与紫杉醇脂质体组的 DCR 值接近,分别是 89.66%与 90.00%,

其差异无统计学意义。针对全球人群的 IMpower-131^[8]研究和 KEYNOTE407 研究^[13-14]均报告了使用紫杉类加铂类药物化疗方案联合免疫检查点抑制剂(帕博利珠单抗与阿替利珠单抗)可显著改善肺鳞癌患者的 PFS。同时一项针对不可手术切除的晚期肺鳞癌患者的 III 期临床试验,研究者证实不论是白蛋白结合型紫杉醇还是溶剂型紫杉醇,在联合铂类及替雷利珠单抗治疗后均令患者获益^[15]。以上研究均与本研究趋势一致,证实白蛋白结合型紫杉醇联合铂类及免疫检查点抑制剂能够为不可手术切除的局部晚期或转移性肺鳞癌患者带来良好的治疗效果。

对于本研究观察到的不良反应发生情况,紫杉醇脂质体组输注化疗药物后出现红细胞减少、白细胞减少及血小板降低这类骨髓抑制现象的患者多于白蛋白结合型紫杉醇组,但均为 1~2 级骨髓抑制,这部分患者群体需定期监测血象,在完成周期性治疗后尽量减少外出,避免发生感染。对于发生周围神经毒性的患者群体,药师嘱患者用温水泡手脚以缓解麻木现象,在日常生活中避免接触过热物品,并尽量减少精细操作。

综上所述,白蛋白结合型紫杉醇联合铂类药物及免疫检查点抑制剂治疗方案可以让不可手术切除的局部晚期或转移性肺鳞癌患者获益,同时还能帮助临床医师在治疗肺鳞癌患者时提供最佳决策。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Shi JF, Wang L, Wu N, *et al*. Clinical characteristics and medical service utilization of lung cancer in China, 2005—2014: Overall design and results from a multicenter retrospective epidemiologic survey [J]. *Lung Cancer*, 2019, 128: 91-100.
- [3] Socinski M A, Obasaju C, Gandara D, *et al*. Current and emergent therapy options for advanced squamous-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(2): 165-183.
- [4] Carlisle J W, Ramalingam S S. A banner year for immunotherapy and targeted therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(2): 79-80.
- [5] 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]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937.
- [6] 杨旭, 许光, 雷振, 等. RECIST1.1 与 WHO、RECIST1.0 标准评价周边型肺癌疗效比较 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2012, 20(5): 355-358.
- [7] 吴星星. 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察与分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(2): 92-94.
- [8] Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, *et al*. Atezolizumab in combination with carboplatin and Nab-Paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): Results from a randomized phase III trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8): 1351-1360.
- [9] Li Y, Lu X, Lin Q, *et al*. Is nab-paclitaxel better than conventional taxanes as neoadjuvant therapy for breast cancer? A meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 1-12.
- [10] Hashida S, Tanaka N, Takahashi Y, *et al*. Efficacy and safety of ramucirumab/nab-paclitaxel for previously treated advanced gastric cancer in community hospitals [J]. *Acta Med Okayama*, 2021, 75(2): 133-138.
- [11] Han S Y, Kim D U, Seol Y M, *et al*. Comparison of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(17): 3718-3729.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Wang J, Lu S, Yu X, *et al*. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 709-717.

【责任编辑 金玉洁】