

· 论 著 ·

国产免疫检查点抑制剂联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性评价

孙旭东, 孙慧, 方岳雨

江苏省人民医院浦口分院肿瘤科, 江苏 南京 211800

摘要: **目的** 探讨我国自主研发免疫检查点抑制剂(ICI)联合化疗在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中的疗效和安全性,为 NSCLC 诊治提供参考。**方法** 回顾性分析 2019 年 10 月至 2020 年 12 月于江苏省人民医院浦口分院肿瘤科收治 68 例 EGFR/ALK 野生型晚期 NSCLC 患者的临床资料,根据治疗方案分为联合组(32 例)和化疗组(36 例)。联合组给予 PD-1 抑制剂免疫治疗联合化疗,对照组给予常规化疗。比较两组患者疗效、客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)以及药物不良反应。**结果** 治疗后,联合组 ORR 高于化疗组(46.88% vs 19.44%, $\chi^2=5.824, P<0.05$),联合组 DCR 高于化疗组(87.50% vs 66.67%, $\chi^2=4.087, P<0.05$)。联合组发生 2 例甲状腺功能减退,2 例皮肤毒性反应,为免疫相关不良反应。两组骨髓抑制、胃肠道反应、转氨酶升高等不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于晚期无驱动基因突变的 NSCLC,化疗联合国产 ICI 免疫治疗疗效确切,不良反应患者可耐受。

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 化疗; 免疫治疗; 国产; 卡瑞利珠单抗; 信迪利单抗; PD-1
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1474-04

The efficacy and safety of domestic immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

SUN Xu-dong, SUN Hui, FANG Yue-yu

Department of Oncology, Pukou Branch of Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 211800, China

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of domestic independent research on domestic immune checkpoint inhibitors (ICI) combined with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide reference for diagnosis and treatment of NSCLC. **Methods** A retrospective analysis of 68 cases of EGFR/ALK wild-type advanced NSCLC admitted to the department of Oncology, Pukou Branch of Jiangsu Provincial People's Hospital from October 2019 to December 2020 were performed. The subjects were divided into combination group ($n=32$) and chemotherapy group ($n=36$) according to different treatment regimens. The combination group was given PD-1 inhibitor immunotherapy combined with chemotherapy, and the control group was given conventional chemotherapy. After treatment, the efficacy, objective remission rate (ORR), disease control rate (DCR), and adverse drug reactions of the two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR (46.88% vs 19.44%) and DCR (87.50% vs 66.67%) in combined group were higher than those in chemotherapy group ($P<0.05$). Two cases of hypothyroidism and two cases of skin toxicity occurred in combined group, which were immune related adverse reactions. There was no significant difference in bone marrow suppression, gastrointestinal reaction and transaminase rise between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** For advanced NSCLC without driver gene mutations, chemotherapy and immunotherapy with domestic ICI are effective, and their adverse reactions can be tolerated.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitor; Chemotherapy; Immunotherapy; Domestic; Camrelizumab; Sintilimab; PD-1

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,全球男女死亡率分别为27.1/10万和11.2/10万^[1]。根据病理类型可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),最新的研究显示80%~85%的肺癌为NSCLC,包括鳞癌、腺癌及大细胞肺癌^[2]。早期肺癌不受重视,大部分患者确诊时已经为晚期肺癌。目前肿瘤已进入个体化精准治疗时代,根据基因检测结果,NSCLC可分为驱动基因阳性的NSCLC和驱动基因阴性的NSCLC。靶向药物的应用显著地提高了驱动基因阳性的晚期NSCLC 5年生存率^[3-4]。对于驱动基因阴性的晚期NSCLC患者,过去一直给予传统的化疗手段,预后不佳,中位生存时间不到1年^[5-6]。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)为代表的免疫治疗在多种肿瘤治疗上取得令人瞩目的效果,其中帕博利珠单抗和纳武利尤单抗为进口药物,在多种肿瘤上取得良好的效果和安全性,写入了多个国家恶性肿瘤临床治疗指南。但由于治疗费用昂贵,可及性差,其在临床上的应用受到限制。近年来,我国自主研发的PD-1抑制剂如特瑞普利单抗(Toripalimab,拓益)^[7]、信迪利单抗(Sintilimab,达伯舒)^[8]、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab,艾瑞卡)^[9]相继上市进入肿瘤治疗。其中信迪利单抗和卡瑞利珠单抗是国产PD-1抑制剂优秀代表,本研究旨在探讨晚期非小细胞肺癌化疗联合信迪利单抗/卡瑞利珠单抗免疫治疗临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年10月至2020年12月江苏省人民医院浦口分院肿瘤科收治的68例IV期NSCLC患者的临床资料,联合治疗组32例,男20例,女12例,年龄54~75岁;化疗组36例,男20例,女16例,年龄44~73岁。所有患者基因检测提示无EGFR/ALK突变。两组患者性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合晚期NSCLC诊断标准,并有细胞学或组织学明确诊断为NSCLC;(2)肿瘤组织或血标本行基因检测提示EGFR/ALK野生型;(3)有化疗、免疫治疗的适应证;(4)预计生存期大于3个月;(5)均有可测量的病灶。排除标准:(1)依从性差;(2)有化疗或免疫治疗禁忌证;(3)一般情况差,ECOG评分3、4分,肝肾功能不全,严重心脑血管疾病。

1.3 治疗方法 对照组患者入院后均给予常规化疗。化疗方案:病理类型为肺腺癌者给予培美曲塞联合卡铂方案化疗,培美曲塞(普来乐,江苏豪森药业,国药准字H20051288)500 mg/m²,d1,卡铂(齐鲁制药,国药准字H20020181)AUC=5~6,d1,每21天为一个治疗周期。病理类型为肺鳞癌患者,予紫杉醇脂质体联合卡铂方案化疗,紫杉醇脂质体(力朴素,南京绿叶制药,国药准字H20030357)135~175 mg/m²,d1,卡铂AUC=5~6,d1,每21天为一个治疗周期。研究组在化疗基础上加用ICI:卡瑞利珠单抗(艾瑞卡,江苏恒瑞制药)200 mg,d1或信迪利单抗(达伯舒,信达生物制药)200 mg,d1,每21天为一个治疗周期。研究组和对照组每行两个周期治疗后,复查胸腹部增强CT,肿瘤指标等检查评估,并行血常规、肝肾功能检查评估药物不良反应。直到患者疾病进展或不能耐受。

1.4 研究指标

1.4.1 疗效评价标准 比较治疗前和治疗后胸部增强CT,根据病灶大小进行进行疗效评价,参照世界卫生组织颁布的实体瘤的评价标准^[10]可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。CR为病灶完全消失,至少维持一个月;PR为所有目标半径缩小30%以上,至少维持一个月;SD为所有目标半径总和缩小不到30%或进展在20%以下;PD为所有目标半径总和增大20%以上或出现新的病灶。客观缓解率(ORR)包含CR和PR的病例,ORR=(CR+PR)/总例数×100%。疾病控制率(DCR)包含CR、PR和SD的病例,DCR=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.4.2 药物不良反应 观察所有患者在治疗过程中及治疗后出现的不适反应,包括骨髓抑制、肝功能异常、胃肠道反应、免疫性肺炎、甲状腺功能减退等。

1.5 统计学方法 应用SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料用频数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后临床疗效比较 治疗后,联合组ORR、DCR高于化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗后不良反应比较 两组均不同程度发生恶心呕吐、纳差等消化道不良反应,白细胞减少、血小板减少等骨髓抑制反应,转氨酶升高等不良反应。

表 1 化疗组与联合组治疗效果比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR (%)	DCR (%)
化疗组	36	0	7(19.44)	17(47.22)	12(33.33)	19.44	66.67
联合组	32	0	15(46.87)	13(40.62)	4(12.50)	46.88	87.50
χ^2 值						5.824	4.087
P 值						0.016	0.043

表 2 两组药物不良反应比较 [例(%)]

组别	例数	消化道反应	白细胞减少	血小板减少	转氨酶升高	甲状腺功能减退	皮疹
化疗组	36	11(30.55)	11(30.55)	4(11.11)	3(8.33)	0	0
联合组	32	10(31.25)	9(28.12)	5(15.62)	3(9.37)	2(6.25)	2(6.25)
χ^2 值		0.004	0.048	0.036	0.000	0.646	0.646
P 值		0.951	0.826	0.849	1.000	0.422	0.422

其中消化道反应发生率较高。联合组发生 2 例甲状腺功能减退, 2 例皮肤毒性反应, 为免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs), 为免疫治疗组所特有, 为 G1 级, 无需停用, 只需对症处理。两组药物不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3 讨论

晚期 NSCLC 的抗肿瘤治疗手段包括化疗、分子靶向治疗、抗血管生成治疗, 免疫治疗。随着吉非替尼的上市, 开创了 NSCLC 分子靶向治疗的新时代, 显著改善驱动基因阳性 NSCLC 患者的预后。相关研究表明, 相比单用化疗中位 OS 的 10 个月, EGFR 突变肺癌患者使用靶向治疗 OS 可达到 50.4 个月^[11-12]。然后对于无驱动基因突变的晚期 NSCLC 化疗疗效, 在过去一直是含铂的双药化疗, 对于患者一般情况差, 功能状态评分(PS)=2 者可考虑单药化疗。然而现有化疗药物疗效达到了瓶颈期, 同时化疗药物毒性反应以及化疗药物的耐药性问题困扰着临床医师, 如何提高驱动基因阴性的 NSCLC 成为临床医师和学者的关注点。肿瘤发生发展和肿瘤细胞免疫逃逸机制有关, 肿瘤微环境诱导肿瘤细胞高表达 PD-L1, PD-L1 与 PD-1 结合, 负向调节 T 细胞功能, 促进肿瘤免疫逃逸的发生^[13]。因此通过阻断 PD-1 与 PD-L 的结合, 可重启免疫细胞对肿瘤细胞免疫应答, 进而起到抗肿瘤治疗作用。ICI 为代表的免疫治疗在肺癌、头颈部鳞癌、恶性黑色素瘤等多种肿瘤治疗中取得令人瞩目的疗效。在晚期 NSCLC 治疗中, 免疫治疗也从二线治疗走向一线治疗, 从单药免疫治疗走向化疗联合免疫治疗。化疗可以通过释放肿瘤细胞抗原, 调节 T 细胞功能, 重构免疫微环境, 与免疫治疗联合, 具有协同作用。Ⅲ期 KEYNOTE-189 临床研究评估晚期无驱动基因突变的非鳞癌 NSCLC, 帕博利珠单抗联

合培美曲塞对比培美曲塞/铂类化疗的疗效。联合治疗组一年生存率高于单化疗组(69.2% vs 49.4%), 降低死亡风险 50%。联合治疗组中位 PFS 长于单化疗组(8.8 个月和 4.9 个月), 降低 48% 疾病进展风险, 联合治疗组治疗有效率高于单化疗组(47.6% vs 18.9%), 联合治疗组和化疗组副反应相似。基于该研究, 美国食品药品监督管理局(FDA) 和国家药品监督管理局(NMPA) 相应批准帕博利珠单抗联合含铂双药化疗一线治疗晚期无驱动基因突变的非鳞癌 NSCLC 患者^[14]。同样在晚期肺鳞癌方面, 化疗联合免疫治疗相比化疗也有明显生存获益。KEYNOTE-407 研究选择 559 例未经治疗的肺鳞癌患者, 按 1:1 随机接受帕博利珠单抗联合卡铂+紫杉醇/白蛋白结合紫杉醇或卡铂+紫杉醇/白蛋白结合紫杉醇, 结果显示, 帕博利珠单抗联合化疗可明显提高 PFS(中位 6.4 个月 vs 4.8 个月, $HR=0.56, P<0.01$) 和 OS(中位 OS 15.9 个月 vs 11.3 个月, $HR=0.64, P<0.01$), 同时并不会增加不良反应。进一步亚组分析, 不论 PD-1 表达水平, 均能从联合化疗中有生存获益^[15]。基于以上结果, NMPA 已经于 2019 年批准帕博利珠单抗联合卡铂及紫杉醇用于转移性肺鳞癌的一线治疗。

以卡瑞利珠单抗和信迪利单抗为代表的国产 PD-1 免疫治疗药物问世, 治疗费用相比进口药物大大降低, 在国内可及性更好, 同时在疗效方面取得重大进展。无论是 ORIENT-11 还是 CameL 研究均取得了不俗的效果。ORIENT-11 研究主要评估信迪利单抗联合含铂化疗一线治疗局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的疗效和安全性。研究的主要终点无进展生存期(PFS), 中位随访时间为 8.9 个月, 信迪利单抗组 PFS 高于安慰剂组(8.9 个月 vs 5.0 个月, $P<0.01$)。两组中位总生存期(OS)未达到, 但信迪利单抗组 OS 有改善趋势; ORR 为 51.9% vs 29.8%; 信迪利单抗组 vs 安慰剂组的 3 级或更高级别不良反应

的发生率为 61.7% vs 58.8%^[16]。CameL 研究是由同济大学附属上海胸科医院周彩存教授牵头的针对中国 NSCLC 的 III 期临床研究,该研究主要是探索卡瑞利珠单抗联合化疗对比化疗一线治疗 EGFR/ALK 野生的非鳞 NSCLC 的疗效,研究的主要终点为全人群的 FPS 以及 PD-L1 阳性患者的 PFS。CameL 研究结果在 2019 年世界肺癌大会上公布,卡瑞利珠单抗组 ORR 优于对照组 (60% vs 39.1%, $P < 0.01$),卡瑞利珠单抗组中位 PFS 明显延长 (11.3 个月 vs 8.3 个月, $P < 0.01$)。更新的生存数据显示,卡瑞利珠单抗组中位 OS 较对照组显著延长 (27.9 个月 vs 20.5 个月, $P < 0.01$)。中位生存期 27.9 个月也是全球肺癌免疫治疗临床研究中 longest 的生存获益数据^[17]。在本研究中,PD-1 抑制剂联合化疗组中,ORR 为 46.8%,DCR 为 87.5%,也明显优于对照组,取得与上述临床研究类似的结果。

ICI 在促进 T 细胞增殖、活化抗肿瘤治疗同时,也会导致免疫失衡,对正常组织产生 irAEs。irAEs 不同于化疗药物所致不良反应,可发生在皮肤、胃肠道、肺、内分泌系统。大多数 irAEs 为轻度及中度,约有 10% 发生严重 irAEs^[18]。本研究中,免疫治疗组也观察到少数免疫相关不良反应,如皮肤毒性,通过口服抗组胺药物,小剂量激素好转。以及甲状腺功能减退,通过补充甲状腺激素替代治疗。由于条件所限,本研究样本量较小,仍需扩大样本量进一步研究。

总之,目前以卡瑞利珠单抗和信迪利单抗为代表的国内自主研发的免疫检查点抑制在多种肿瘤治疗中取得良好的疗效及安全性,多个 I 期、II 期、III 期临床研究正在有序进行中。如何尽早识别和控制免疫治疗相关不良反应。如何探索免疫治疗与化疗、放疗、靶向治疗联合应用提高疗效,以上成为肿瘤学研究者和临床医师关注的问题。

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: A Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1): 7-30.
- [3] 马浩,孙立柱,丁昕,等. miR-187 下调 ICAM1 提高非小细胞肺癌对吉非替尼的敏感性 [J]. 中国临床研究, 2019, 32 (10): 1336-1341.
- [4] 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.
- [5] Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15 (16): 5267-5273.
- [6] Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (24): 3002-3011.
- [7] Keam SJ. Toripalimab: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79 (5): 573-578.
- [8] Hoy SM. Sintilimab: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79 (3): 341-346.
- [9] Markham A, Keam SJ. Camrelizumab: first global approval [J]. Drugs, 2019, 79 (12): 1355-1361.
- [10] Eisenhauer EA, 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.
- [11] Wang S, Yan B, Zhang Y, et al. Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation [J]. Int J Cancer, 2019, 144 (11): 2880-2886.
- [12] Duruisseaux M, Besse B, Cadrel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study [J]. Oncotarget, 2017, 8 (13): 21903-21917.
- [13] Kim JW, Eder JP. Prospects for targeting PD-1 and PD-L1 in various tumor types [J]. Oncology (Williston Park), 2014, 28 (Suppl 3): 15-28.
- [14] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (22): 2078-2092.
- [15] 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.
- [16] Yang YP, Wang ZH, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology pProgram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15 (10): 1636-1646.
- [17] Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9 (3): 305-314.
- [18] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper [J]. Ann Oncol, 2016, 27 (4): 559-574.