

· 临床论著 ·

# 程序性死亡受体 1 抑制剂及白蛋白紫杉醇联合或不联合铂类对晚期转移或复发性宫颈癌的疗效比较

沈静<sup>1</sup>, 徐晶晶<sup>1</sup>, 吕萌萌<sup>1</sup>, 吴东辰<sup>2</sup>, 王金华<sup>1,3</sup>

1. 南京医科大学附属肿瘤医院妇科, 江苏 南京 210009; 2. 东南大学附属中大医院江北院区, 江苏 南京 210044  
3. 西宁市第一人民医院妇科, 青海 西宁 810000

**摘要:** **目的** 对比程序性死亡受体 1(PD-1)抑制剂联合白蛋白紫杉醇方案、PD-1 抑制剂联合白蛋白紫杉醇+铂类方案治疗晚期转移或复发性宫颈癌的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析 2018 年 9 月至 2022 年 12 月南京医科大学附属肿瘤医院接受 PD-1 抑制剂+白蛋白紫杉醇+铂类(A 组)或 PD-1 抑制剂+白蛋白紫杉醇(B 组)二线以上治疗晚期转移或复发性宫颈癌患者的临床资料,比较两组的客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS),以及不良反应发生情况。**结果** 共收集 54 例患者,其中 A 组 37 例,B 组 17 例,中位年龄 53 岁,平均随访时间 10 个月。其中鳞状细胞癌 45 例,腺癌 6 例,腺鳞癌 1 例及神经内分泌小细胞癌 2 例。A 组和 B 组 ORR 比较差异无统计学意义(35.30% vs 35.14%,  $P>0.05$ )。A 组和 B 组 PFS 差异无统计学意义(11.7 个月 vs 7.3 个月,  $P>0.05$ )。两组不良反应发生率、3 级及以上不良反应发生率、免疫相关不良反应发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** PD-1 抑制剂+白蛋白紫杉醇+铂类对比 PD-1 抑制剂+白蛋白紫杉醇方案在晚期转移及复发性宫颈癌的二线以上治疗中并未增加疗效。

**关键词:** 宫颈癌, 晚期; 白蛋白紫杉醇; 程序性死亡受体 1; 程序性死亡受体 1 抑制剂; 客观缓解率; 无进展生存期

中图分类号: R737.33 R743.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)05-0756-04

## Comparison of the efficacy and safety of programmed cell death protein 1 inhibitors combined with albumin-paclitaxel with or without platinum in the treatment of advanced metastasis or recurrent cervical cancer

SHEN Jing\*, XU Jingjing, LYU Mengmeng, WU Dongchen, WANG Jinhua

\*Department of Gynecology oncology, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Corresponding author: WANG Jinhua, E-mail: wangjinhua588@163.com

**Abstract:** **Objective** To compare the efficacy and safety of programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitor + albumin-paclitaxel and platinum + PD-1 inhibitor + albumin-paclitaxel in the treatment of advanced metastasis or recurrent cervical cancer. **Methods** The clinical data of patients who had advanced metastatic or recurrent cervical cancer were treated with PD-1 inhibitor + albumin paclitaxel + platinum (group A) or anti-PD-1 + albumin-bound paclitaxel (group B) in more than second-line therapy in the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University from September 2018 to December 2022 were retrospectively analyzed. The objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and the incidence of adverse reactions between the two groups were compared. **Results** A total of 54 patients were collected, 37 in group A and 17 in group B. The median age was 53 years old, and the average follow-up time was 10 months. Among the patients, 45 cases were squamous cell carcinoma, 6 cases were adenocarcinoma, 1 case was adenosquamous carcinoma, and 2 cases were neuroendocrine small cell carcinoma. There was no statistically significant difference in the ORR between group A and group B (35.30% vs 35.14%,  $P>0.05$ ). There was no statistical significant difference in PFS between group A and group B (11.7 moth vs 7.3 month,  $P>0.05$ ). The differences in the incidence of adverse reactions, the incidence of

adverse reactions with grade 3 and above, and the incidence of immune-related adverse reactions between the two groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The PD-1 inhibitor + albumin paclitaxel + platinum regimen does not increase the efficacy compared with the PD-1 inhibitor + albumin paclitaxel regimen in more than second-line therapy of advanced metastatic and recurrent cervical cancer.

**Keywords:** Cervical cancer, advanced stage; Albumin paclitaxel; Programmed death receptor 1; Programmed death receptor 1 inhibitor; Objective response rate; Progression-free survival

早期宫颈癌可通过根治性放疗或手术获得长期生存,但转移及复发性宫颈癌预后差,5年生存率仅为17%<sup>[1]</sup>。GOG 240及GOG 204的临床试验表明,转移或复发性宫颈癌首选顺铂+紫杉醇方案化疗<sup>[2-3]</sup>。JCOG 0505试验结果确认,卡铂+紫杉醇可作为顺铂+紫杉醇治疗转移性宫颈癌的合理替代方案<sup>[4]</sup>。转移及复发性宫颈癌的一线化疗是以铂为基础的联合化疗。

对于一线治疗后疾病进展的患者,有单药方案和联合治疗方案。有效的单药方案有卡铂,单药卡铂在一线含铂方案治疗后,仍有15%的客观缓解率(ORR)<sup>[5]</sup>;单药紫杉醇ORR为20%~25%<sup>[6]</sup>;单药白蛋白紫杉醇ORR为29%,为文献报道的ORR最高的单药方案<sup>[7]</sup>。2018年6月,美国FDA批准了帕博利珠单抗(pembrolizumab)用于治疗PD-L1阳性、化疗后进展,CPS评分 $\geq 1$ 的晚期宫颈癌的二线治疗。由于PD-1抑制剂单药方案治疗转移及复发性宫颈癌的ORR并不高<sup>[8-9]</sup>,如何联合使用PD-1抑制剂提高临床效果,对于晚期宫颈癌的临床治疗有着重要意义。研究显示,PD1抑制剂信迪利单抗联合白蛋白紫杉醇治疗一线化疗后的复发或转移性宫颈患者的ORR达44.4%,无进展生存期(PFS)5.2个月,总生存期(OS)13.1个月<sup>[10]</sup>。然而在一线含铂化疗后,PD-1抑制剂+白蛋白紫杉醇是否需要继续联合铂类,仍有争议。本文通过回顾性分析,比较PD-1抑制剂+白蛋白紫杉醇+铂类方案和PD-1抑制剂+白蛋白紫杉醇治疗转移或复发性宫颈癌患者的有效性和安全性。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例来源** 回顾性纳入2018年9月至2022年12月南京医科大学附属肿瘤医院54例复发性或转移性宫颈癌患者,其中37例患者接受PD-1抑制剂+白蛋白紫杉醇+铂类方案(A组),17例接受PD-1抑制剂+白蛋白紫杉醇方案治疗(B组)。

**纳入标准:**(1)年龄在18~75岁且美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG)评分为0~1分;(2)接受过一线含铂方案化疗;(3)治疗前血常规及肝肾功能、

心肺功能基本正常,无自身免疫性疾病;(4)通过CT或正电子发射型计算机断层显像(PET/CT)或组织、细胞病理学证实的复发性或转移性宫颈癌患者;(5)使用过白蛋白结合型紫杉醇联合PD-1抑制剂治疗方案,且既往无PD-1/PD-L1抑制剂或其他免疫抑制剂治疗史;(6)根据RECIST1.1至少有1个可测量的病灶;患者及患者家属知情同意且签署知情同意书,并愿意接受随访。

**排除标准:**(1)不能耐受PD-1抑制剂治疗或化疗者;(2)重度自身免疫性疾病或重大感染性疾病;(3)合并其他严重疾病,不能配合完成治疗;(4)治疗不规律、不愿意接受随访的患者;(5)重要临床资料缺失的患者。

**1.2 资料收集** 患者基本临床资料包括年龄、病理组织学类型、既往治疗情况(是否接受手术或者放疗)、ECOG、是否淋巴结转移、是否远处转移(肺、骨、肝、脑、食道、肾)、既往治疗线数、联合治疗的策略、用药疗程、患者影像学信息及血清肿瘤指标等。通过医院电子病历系统的记录及定期电话随访,随访信息为:患者一般情况、治疗及复查情况、最近复查时间、复发情况(是否复发、时间、部位、治疗等)、死亡情况(是否死亡、时间及原因)等。记录患者的生存情况及不良事件的信息收集。末次随访时间为2022年12月31日。

**1.3 疗效评价及随访** 采用RECIST 1.1作为评价标准,主要观察指标为ORR,ORR定义为完全缓解(CR)+部分缓解(PR)。次要观察指标为PFS和不良事件发生情况。PFS定义为确诊晚期宫颈癌后首次接受两种方案治疗至疾病进展、死亡或截止末次随访的时间。

**1.4 不良反应评价** 对整个治疗期间和停止治疗后30d(严重不良反应为90d)出现的相关不良反应(TEAE)和免疫相关不良反应(irAE)进行监测,并根据CTCAE version 5.0进行分级:G1,轻度不良反应;G2,中度不良反应;G3,重度不良反应;G4,危及生命的不良反应;G5,不良反应相关死亡。根据不良反应的级别和患者实际耐受情况及时进行剂量调整以使

患者能够耐受治疗。当不良反应 ≤ 2 级时,维持原方案继续给药;当不良反应为 3~4 级时,暂停药,对症治疗直至不良反应恢复至 < 2 级,下调 1 次剂量水平后继续给药;如果延迟两周后患者仍不能耐受,则由经治医师决定终止用药或者更换药物。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析。计数资料以例%表示,采用  $\chi^2$  检验比较;采用 Kaplan-Meier 法进行生存数据分析;采用 Cox 回归分析评估可能与疾病进展相关的危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 54 例患者基本临床资料 中位年龄 53 岁。其中鳞状细胞癌 45 例,腺癌 6 例,腺鳞癌 1 例,神经内分泌小细胞癌 2 例;转移性宫颈癌患者 (FIGO IV B 期) 5 例,复发性患者 (末次治疗 6 个月后出现局部复发或远处转移) 49 例。患者基本临床资料见表 1。

2.2 两组临床疗效比较 截至 2022 年 12 月 31 日,随访时间为 6~30 个月,中位随访时间 10 个月。A 组 37 例患者中,CR 4 例,PR 9 例,疾病稳定 (SD) 12 例,疾病进展 (PD) 12 例,ORR 为 35.14%。B 组 17 例患者中,CR 2 例,PR 4 例,SD 5 例,PD 6 例,ORR 为 35.29%。两组治疗反应比较差异无统计学意义 ( $Z = 0.081, P = 0.938$ ),ORR 比较差异无统计学意义 ( $P = 0.991$ )。54 例患者总 ORR 为 35.19%。

2.3 生存分析 A 组中位 PFS 为 11.7 月,B 组中位 PFS 为 7.3 月,两组生存差异无统计学意义 (Log-rank  $P = 0.263$ )。见图 1。

表 1 54 例患者的基本临床资料  
Tab. 1 Basic clinical data of 54 patients

资料	例 (%)	资料	例 (%)
年龄 (岁)		治疗策略	
< 50	17 (31.48)	白蛋白紫杉醇+PD-1	17 (31.48)
≥ 50	37 (68.52)	白蛋白紫杉醇+PD-1+铂类	37 (68.52)
病理类型		联合用药使用的铂类	
鳞状细胞癌	45 (83.33)	卡铂	10 (18.52)
腺癌	6 (11.11)	奈达铂	13 (24.07)
腺鳞癌	1 (1.85)	顺铂	9 (16.67)
神经内分泌癌	2 (3.70)	洛铂	5 (9.26)
疾病状态		PD-1 抑制剂种类	
复发性	49 (90.74)	替雷利珠单抗	9 (16.67)
转移性	5 (9.26)	特瑞普利单抗	7 (12.96)
ECOG 评分		帕博利珠单抗	7 (12.96)
0	40 (74.07)	信迪利单抗	8 (14.81)
1	14 (25.93)	卡瑞利珠单抗	23 (42.59)
治疗线数			
2	35 (64.81)		
≥ 3	19 (35.19)		

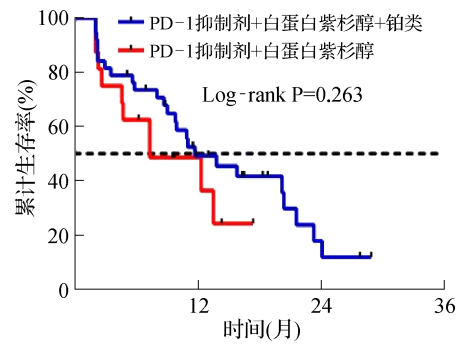


图 1 两组患者 PFS 生存曲线  
Fig. 1 PFS survival curves between two groups

2.4 两组不良反应比较 A 组不良反应的发生率为 72.97% (27/37), 其中 3 级及以上不良反应 13.51% (5/37), 与免疫相关不良反应发生率为 18.92% (7/37)。B 组不良反应的发生率为 58.82% (10/17), 其中 3 级及以上不良反应发生率 5.88% (1/17), 免疫相关不良反应发生率 11.76% (2/17)。两组各种不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

早期宫颈癌患者通常预后较好。但出现转移或复发的患者预后普遍较差<sup>[11-12]</sup>。研究表明,晚期宫颈癌患者一线治疗的 OS 为 10~13 个月,而疾病进展后二线治疗的 OS 仅为 5~9 个月<sup>[13]</sup>。因此,临床需要更好的治疗方案以提高晚期宫颈癌患者治疗效果。

很多的临床研究围绕着 PD-1 抑制剂展开,如 KEYNOTE-028、KEYNOTE-158 和 GOG-3016 等<sup>[8-9,14]</sup>。但由于帕博利珠单抗、塞米普利单抗价格昂贵,临床尚未广泛使用,主要得益于国产 PD-1 免疫抑制剂的上市,本研究使用免疫抑制剂有卡瑞利珠单抗 (42.59%)、替雷利珠单抗 (16.67%)、特瑞普利单抗 (12.96%)、信迪利单抗 (14.81%)、帕博利珠单抗 (12.96%),免疫抑制剂用于临床仍然受到经济条件的约束,仍然缺乏大样本的临床数据。

虽然临床试验提示 PD-1 免疫抑制剂对晚期转移性和复发性宫颈癌有一定的疗效,但 PD-1 免疫抑制剂单独使用,效果仍然较低,如 CheckMate 358 临床试验中的 ORR 为 20.8%,疾病控制率 DCR 为 70.8%,PFS 为 5.5 个月<sup>[15]</sup>。GOG-3016 中塞米普利单抗 ORR 为 16%<sup>[14]</sup>。为了提高免疫治疗的疗效,许多临床试验围绕着 PD-1 抑制剂联合用药展开。化疗作为最经典的治疗手段,在晚期转移性或复发性宫颈癌治疗中发挥一定的作用,这些化疗药物包括顺铂、卡

铂、多西他赛、依托泊苷、培美曲塞等,研究表明,单独使用化疗药物的有效率小于20%,因此,寻找能够增加化疗和免疫治疗效果的临床方案尤为重要。有研究表明,顺铂、多西他赛、依托泊苷、培美曲塞等细胞毒性药物具有上调癌细胞PD-L1表达的能力<sup>[16]</sup>,使得癌细胞对PD-1抑制剂变得敏感,将“冷”免疫环境转变为具有炎症特征的“热”微环境<sup>[17]</sup>。因此,细胞毒性化疗药有助于使免疫原性差的肿瘤对免疫治疗更敏感。

白蛋白结合型紫杉醇属于细胞毒类抗癌药物,利用纳米微粒蛋白结合技术将紫杉醇和人血白蛋白结合,不仅可以提高肿瘤病灶间质的药物浓度,对肿瘤细胞杀伤力更强,而且无需进行过敏预处理,不良反应较低。本研究发现,54例患者总ORR为35.19%,高于KEYNOTE-158的ORR(15%)和KEYNOTE-028的ORR(17%)<sup>[8-9]</sup>。在一线含铂化疗后,PD1抑制剂+白蛋白紫杉醇是否需要继续联合铂类,仍有争议。单药卡铂在一线含铂方案治疗后,仍有15%的ORR。本研究结果显示,两组ORR和PFS差异无统计学意义。因此,对于晚期转移性或复发性宫颈癌的二线及后线治疗可以仅使用白蛋白紫杉醇联合PD-1抑制剂治疗;在一线使用含铂化疗后,二线可以使用白蛋白紫杉醇+PD1抑制剂方案,无需继续联合铂类药物,从而减少治疗副作用的发生。

两组不良事件发生率、3级及以上不良事件发生率、免疫相关不良事件发生率A组均高于B组,但差异无统计学意义。大多数1~2级不良反应可通过对症治疗、减少剂量或延迟用药来改善;对于3级以上不良反应,主要为骨髓抑制,经积极治疗后均好转;对于反应性毛细血管增生症,部分患者给予络氨酸激酶抑制剂治疗后缓解。

联合使用铂类药物并未增加晚期转移及复发性宫颈癌的二线以上治疗的疗效。但本研究为单中心小样本回顾性分析,需要多中心大样本的前瞻性研究进一步认证。

利益冲突 无

#### 参考文献

[1] Boussios S, Seraj E, Zarkavelis G, et al. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: where do we stand? A literature review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 108: 164-174.

[2] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 734-743.

[3] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4649-4655.

[4] Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19): 2129-2135.

[5] Patel CN, Nazir SA, Khan Z, et al. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(5): 1225-1233.

[6] Chung HH, Jo H, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence[J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(3): 529-534.

[7] Pallardy A, Bodet-Milin C, Oudoux A, et al. Clinical and survival impact of FDG PET in patients with suspicion of recurrent cervical carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(7): 1270-1278.

[8] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(17): 1470-1478.

[9] Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(36): 4035-4041.

[10] Wang Y, Zhao J, Liang H, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus albumin-bound-paclitaxel in recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial [J]. E Clinical Medicine, 2023, 24;65:102274.

[11] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.

[12] Hill EK. Updates in cervical cancer treatment[J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1): 3-11.

[13] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) [J]. Lancet, 2017, 390(10103): 1654-1663.

[14] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(6): 544-555.

[15] Hollebecque A, Meyer T, Moore KN, et al. An open-label, multi-cohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15\_suppl): 5504.

[16] Feng CH, Mell LK, Sharabi AB, et al. Immunotherapy with radiotherapy and chemoradiotherapy for cervical cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2020, 30(4): 273-280.

[17] Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and immunotherapy of cancer: modern times [J]. NAR Cancer, 2020, 2(1): zcaa002.

收稿日期: 2023-10-10 修回日期: 2023-11-08 编辑: 王国品