

• 临床研究 •

替雷利珠单抗联合化疗一线治疗局部晚期或转移性肺鳞癌的真实世界研究

乔晓娟,常丽娟,都兰,高萌,邢舫,呼群*

内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科,内蒙古 呼和浩特 010050

[摘要] 目的:评估替雷利珠单抗联合化疗一线治疗局部晚期/转移性肺鳞癌的疗效及安全性。方法:收集2021年1月—2023年12月内蒙古医科大学附属医院就诊的肺鳞癌患者109例,其中替雷利珠单抗联合化疗组66例,化疗组43例,比较两组患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)的发生率。结果:中位随访时间20.2个月,替雷利珠单抗联合化疗组的ORR明显高于化疗组(75.8% vs. 51.2%),中位PFS明显延长(17.3个月 vs. 9.3个月),替雷利珠单抗联合化疗组中位OS未达到,但死亡风险较化疗组(19.3个月)显著降低(HR=0.38, 95%CI: 0.19~0.68, P=0.002)。两组任意级别和3级及以上TRAE发生率相似,替雷利珠单抗联合化疗组免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAE)发生率为28.8%,其中3级及以上irAE仅1例(1.5%)发生免疫相关性肺炎。结论:一线替雷利珠单抗联合化疗显著提高局部晚期/转移性肺鳞癌的疗效,且总体不良反应程度可控。

[关键词] 替雷利珠单抗;局部晚期/转移性肺鳞癌;一线治疗;临床疗效;安全性

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2024)11-1565-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN240588

A real-world study of tislelizumab combined with chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer

QIAO Xiaojuan, CHANG Lijuan, DU Lan, GAO Meng, XING Ze, HU Qun*

Department of Medical Oncology of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of tislelizumab combined with chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer in the real-world. **Methods:** A total of 109 patients with lung squamous cell carcinoma were included in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from January 2021 to December 2023, of whom 66 patients in the tislelizumab combined with chemotherapy group and 43 patients in the chemotherapy group. The objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and the incidence of treatment-related adverse events (TRAEs) of the two groups were evaluated. **Results:** At a median follow-up of 20.2 months, the ORR of the tislelizumab combined with chemotherapy group was significantly higher than that of the chemotherapy group (75.8% vs. 51.2%). The median PFS prolonged significantly in the tislelizumab combined with chemotherapy group compared to the chemotherapy group (17.3 months vs. 9.3 months). OS data were not reached in the tislelizumab combined with chemotherapy group, which was significantly longer than the chemotherapy group (19.3 months, HR=0.38, 95%CI: 0.19–0.68, P=0.002). The incidence of overall TRAEs and TRAEs above grade 3 in the two groups was similar. The incidence of immune-related adverse events (irAEs) in the tislelizumab combined chemotherapy group was 28.8%, including one case (1.5%) of grade 3 and above immune-associated pneumonia. **Conclusion:** Tislelizumab combined

[基金项目] 内蒙古自治区高等学校青年科技英才(NJYT22011);内蒙古自治区自然科学基金(2021MS08153);内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY21596);内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2020KJBW(LH)039];内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201295)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 3676514930@qq.com

with chemotherapy as first-line treatment significantly improves the efficacy and manageable safety/tolerability profile in patients with locally advanced or metastatic lung squamous cell carcinoma.

[Key words] tislelizumab; locally advanced/metastatic lung squamous cell carcinoma; first-line treatment; efficacy; safety

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(11): 1565-1572]

肺鳞状细胞癌(肺鳞癌)是最常见的肺癌组织学亚型之一,约占非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的30%^[1]。肺鳞癌驱动基因突变率低,常见驱动基因如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排的发生率分别为2.7%和1.5%~2.5%^[2-3],因此即使在靶向治疗改变肺癌治疗模式的时代,化疗仍在肺鳞癌的治疗中有着不可替代的地位。因早期缺乏明显症状,多数肺鳞癌患者确诊时已属晚期,传统含铂双药化疗疗效有限,一线化疗的5年生存率不足10%^[4]。

近年来,免疫治疗在恶性肿瘤治疗中的进展迅速,以程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和抗细胞毒T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)改变了肺癌的标准治疗。KEYNOTE-407研究奠定了晚期鳞癌患者一线免疫联合治疗的基础,帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇较单纯化疗生存明显改善^[5]。国内的PD-1抑制剂在晚期肺鳞癌的一线治疗中也进行了积极探索,RATIONALE-307^[6]、ORIENT-12^[7]、CameL-sq^[8]研究均表明,免疫联合化疗成为晚期肺鳞癌的更优选择。基于RATIONALE-307研究,替雷利珠单抗获批联合卡铂及紫杉醇(或白蛋白结合型紫杉醇)用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。

随机对照试验所得到的临床研究证据,仅仅揭示了干预措施在理想状态下的结果,在现实世界中,患者的基线状况、医疗服务水平的差异等因素都可能对治疗效果产生影响。鉴于此,真实世界研究能揭示药物在临床实践中的实际效用,从而对随机对照试验的结论进行有效补充与完善。

目前,国内尚缺乏对替雷利珠单抗联合化疗在局部晚期或转移性肺鳞癌的真实世界研究报告。

本研究旨在真实世界中全面评估替雷利珠单抗联合化疗作为一线治疗方案应用于肺鳞癌的疗效及安全性,期望进一步验证干预措施在医疗实践中的有效性和安全性,进而为广大临床医师在制定更为贴近实际情况的治疗策略时,提供强有力的科学依据和参考资料。

1 对象和方法

1.1 对象

选择内蒙古医科大学附属医院2021年1月—2023年12月初治肺鳞癌患者109例为研究对象。纳入标准:经病理和/或细胞学确诊为肺鳞癌;按美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期系统属于不可切除的Ⅲ期或Ⅳ期患者,年龄>18岁;美国东部协作肿瘤组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况(performance status, PS)评分≤2分;重要器官功能正常,一线治疗采用化疗或化疗联合免疫治疗(替雷利珠单抗)的患者。排除标准:合并其他恶性肿瘤患者;心肝肾功能障碍;过去2年内需要长期使用糖皮质激素的活动性自身免疫性疾病者。全部患者签署知情同意书。收集并整理患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟状况、ECOG评分、TNM分期、PD-L1表达情况、肿瘤转移部位及转移数目。PD-L1表达以肿瘤评分比例(tumor cell proportion score, TPS)表示,TPS定义为细胞膜或细胞质PD-L1染色阳性的肿瘤细胞占样品全部肿瘤细胞的比例,TPS<1%为阴性表达,≥1%为阳性表达。本研究获得内蒙古医科大学附属医院伦理委员会批准(伦理编号:WZ2024016)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

在纳入的109例患者中,66例为替雷利珠单抗联合化疗组,43例化疗组。替雷利珠单抗联合化疗组:替雷利珠单抗注射液(北京百济神州)200 mg D1;紫杉醇(四川汇宇制药)135~175 mg/m² D1/白蛋白结合型紫杉醇(济南齐鲁制药)260 mg/m²

D1;卡铂(济南齐鲁制药)[AUC 5~6 mg/(mL·min)], D1,每3周输注1次。化疗组:紫杉醇135~175 mg/m² D1/白蛋白结合型紫杉醇260 mg/m² D1;卡铂[AUC 5~6 mg/(mL·min)],D1,每3周输注1次。

2个周期后进行疗效评价,无明显进展或不良反应则继续原方案,化疗4~6周期。其中联合治疗组进行替雷利珠单抗维持治疗(200 mg,每3周输注1次)。

1.2.2 观察指标及评价方法

疗效评价采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1版,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。评价指标包括客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存时间(overall survival, OS)。ORR=(CR+PR)(最佳疗效)/每组患者数×100%;DCR=(CR+PR+SD)(最佳疗效)/每组患者数×100%。PFS定义为从治疗开始至患者发生疾病进展、复发或死亡。OS定义为从治疗开始至患者发生死亡,采用门诊结合电话方式进行随访。

1.2.3 安全性评价

根据2023中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)ICI相关的毒性管理指南,监测血常规、尿常规、肝肾功能、电解质、心肌酶谱、肌钙蛋白、甲状腺功能3项、血淀粉酶、血脂脂肪酶、皮质醇、血清促肾上腺皮质激素、心电图及心脏彩超。

药物不良事件根据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)公布的不良事件常用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)5.0版本分为1~5级,5级为死亡。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS 19.0进行统计学分析。分类变量以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,连续变量以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,PFS和OS的分析应用Kaplan-Meier法,组间差异采用Log-rank检验。*P* < 0.05(双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

替雷利珠单抗联合化疗组66例,中位年龄

65(59, 70)岁, < 65岁32例(48.5%), ≥65岁34例(51.5%),男58例(87.9%),女8例(12.1%),48例患者有吸烟史(72.7%), ECOG PS 0分8例(12.1%),1分50例(75.8%),2分8例(12.1%), III A期、III B+ III C期、IV期患者分别为21例(31.8%)、23例(34.8%)、22例(33.3%),接受紫杉醇联合卡铂化疗18例(27.3%),接受白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂化疗48例(72.7%),其中,PD-L1 < 1% 2例(3.0%), PD-L1 ≥ 1% 18例(27.3%),PD-L1表达状态不明46例(69.7%)。

化疗组43例,中位年龄67(60, 72)岁, < 65岁20例(46.5%), ≥65岁23例(53.5%),男40例(93.0%),女3例(7.0%),24例患者有吸烟史(55.8%), ECOG PS评分0分1例(2.3%),1分38例(88.4%),2分4例(9.3%), III A期、III B+ III C期、IV期患者分别为15例(34.9%)、14例(32.6%)、14例(32.6%),接受紫杉醇联合卡铂化疗18例(41.9%),接受白蛋白结合型紫杉醇联合卡铂化疗25例(58.1%)。

两组患者在基线时的人口和疾病特征均衡,包括肿瘤转移部位及转移数目,差异均无统计学意义(*P* > 0.05,表1)。

2.2 影像学缓解情况分析

替雷利珠单抗联合化疗组ORR显著高于化疗组(75.8% vs. 51.2%, *P* = 0.008), DCR较化疗组提高(95.5% vs. 86.0%),但差异无统计学意义(*P* = 0.165)。替雷利珠单抗联合化疗组中,4例(6.1%)治疗后实现CR,而化疗组中仅1例(2.3%)达到CR。替雷利珠单抗联合化疗组46例(69.7%)达PR,显著高于化疗组[21例(48.8%), *P* = 0.044,表2]。

替雷利珠单抗联合化疗组中,4例初始不可切除III期NSCLC患者在接受2~4个周期替雷利珠单抗联合紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇和卡铂转化治疗后进行了手术切除,其中1例达到完全病理学缓解(pathologic complete response, pCR)(25.0%),1例达到主要病理学缓解(major pathologic response, MPR)(25.0%)。化疗组2例III A患者在接受2~4个周期化疗后行手术治疗。

替雷利珠单抗联合化疗组纳入了8例ECOG PS评分为2分的患者,其中7例伴有肺、胸膜或骨转移,接受替雷利珠单抗联合化疗治疗的DCR达到100%。

2.3 PFS分析

截至2023年12月15日,中位随访时间为20.2个月。

替雷利珠单抗联合化疗组中位PFS为17.3个

表1 患者的人口统计学和基线疾病特征

Table 1 Demographic and baseline disease characteristics of patients

[n(%)]

| Clinical characteristic | Tislelizumab+CT group | CT group | P |
|---------------------------|-----------------------|----------|-------|
| Age | | | 0.808 |
| < 65 years | 32(48.5) | 20(46.5) | |
| ≥65 years | 34(51.5) | 23(53.5) | |
| Sex | | | 0.585 |
| Male | 58(87.9) | 40(93.0) | |
| Female | 8(12.1) | 3(7.0) | |
| Smoking status | | | 0.068 |
| Never | 18(27.3) | 19(44.2) | |
| Smoker | 48(72.7) | 24(55.8) | |
| ECOG performance status | | | 0.175 |
| 0 | 8(12.1) | 1(2.3) | |
| 1 | 50(75.8) | 38(88.4) | |
| 2 | 8(12.1) | 4(9.3) | |
| TNM stage | | | 0.942 |
| ⅢA | 21(31.8) | 15(34.9) | |
| ⅢB+ⅢC | 23(34.8) | 14(32.6) | |
| Ⅳ | 22(33.3) | 14(32.6) | |
| Different regimes | | | 0.113 |
| PC | 18(27.3) | 18(41.9) | |
| nab-PC | 48(72.7) | 25(58.1) | |
| PD-L1 expression in TC | | | - |
| < 1% | 2(3.0) | - | |
| ≥1% | 18(27.3) | - | |
| Unknow | 46(69.7) | - | |
| Distant metastasis organ | | | 0.332 |
| Brain | 6(9.1) | 4(9.3) | |
| Bone | 5(7.6) | 5(11.6) | |
| Lung | 7(10.6) | 3(7.0) | |
| Other | 14(21.2) | 3(7.0) | |
| Number of metastatic site | | | 0.758 |
| 1-3 | 16(24.2) | 14(32.6) | |
| 4-7 | 5(7.6) | 1(2.3) | |

CT: chemotherapy; PC: paclitaxel and carboplatin; nab: nanoparticle albumin-bound; TC: tumor cells.

表2 替雷利珠单抗联合化疗组和化疗组疗效分析

Table 2 Efficacy of tislelizumab plus chemotherapy and chemotherapy alone

[n(%)]

| Efficacy | Tislelizumab+CT group | CT group | P |
|----------|-----------------------|----------|-------|
| CR | 4(6.1) | 1(2.3) | 0.646 |
| PR | 46(69.7) | 21(48.8) | 0.044 |
| SD | 13(19.7) | 15(34.9) | 0.115 |
| PD | 3(4.5) | 6(14.0) | 0.317 |
| ORR | 50(75.8) | 22(51.2) | 0.008 |
| DCR | 63(95.5) | 37(86.0) | 0.165 |

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate.

月(95%CI: 12.6~22.0个月),化疗组中位PFS为9.3个月(95%CI: 6.1~12.5个月),替雷利珠单抗联合化疗组相比化疗组PFS显著延长(HR=0.40, 95%CI: 0.21~0.58, $P < 0.001$),疾病进展风险下降60%(图1A)。亚组分析显示,无论性别、年龄、吸烟状态、ECOG评分、疾病分期及联合方案,替雷利珠单抗联合化疗均能明显延长PFS。不同转移部位亚组分析显示两组中位PFS无明显差异,转移数目亚组分析显示化疗组中位PFS有延长趋势(图1B)。

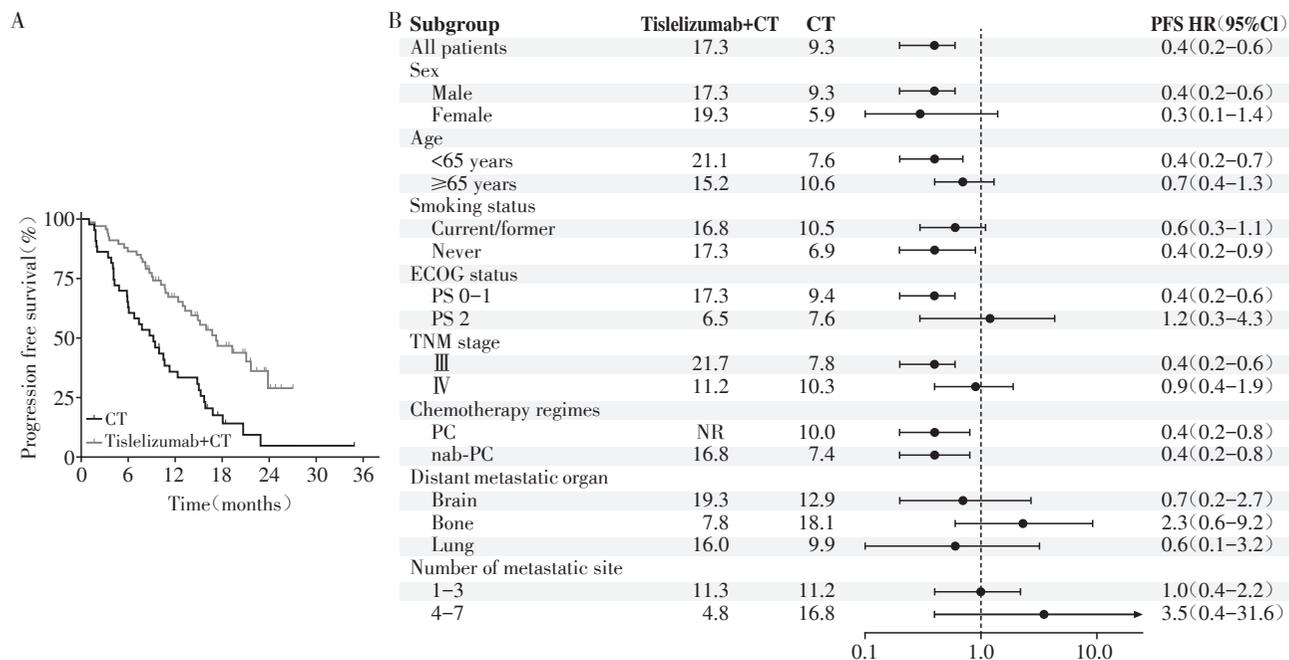
替雷利珠单抗联合化疗组中ⅢA期中位PFS为23.9个月(95%CI: 12.6~35.2个月)、ⅢB+ⅢC期中位

PFS为17.3个月(95%CI:9.9~24.7个月)、IV期中位PFS为11.2个月(95%CI:5.1~17.2个月),差异有统计学意义($P=0.011$)。

替雷利珠单抗联合化疗组中接受手术4例,术后随访均无复发,化疗组2例手术患者中,1例疾病进展,PFS为11个月。

无论联合化疗方案选择紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇,均有PFS显著获益,替雷利珠单抗联合紫杉醇组PFS数据未达到,替雷利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇组中位PFS为16.8个月(95%CI:14.0~19.5个月),两组差异无统计学意义($P=0.445$)。

2.4 OS分析



A: Comparison of progression-free survival between tislelizumab plus chemotherapy and chemotherapy alone. B: Progression-free survival analysis in different subgroups. NR: not reached.

图1 两组PFS的Kaplan-Meier生存曲线和亚组生存分析

Figure 1 Comparison and subgroup analysis of Kaplan-Meier curves of progression-free survival in two groups

替雷利珠单抗联合化疗组OS数据未达到,化疗组中位OS为19.3个月(95%CI:15.7~22.7个月),替雷利珠单抗联合化疗组相比化疗组OS改善显著($HR=0.38$,95%CI:0.19~0.68, $P=0.002$),疾病死亡风险下降62%(图2A)。亚组分析显示,无论性别、年龄、吸烟状态、ECOG评分及疾病分期,替雷利珠单抗联合化疗均能明显延长OS。无论联合化疗方案选择紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇均有OS显著获益,而不同转移部位及数目中位OS无明显差异(图2B)。

2.5 不良反应

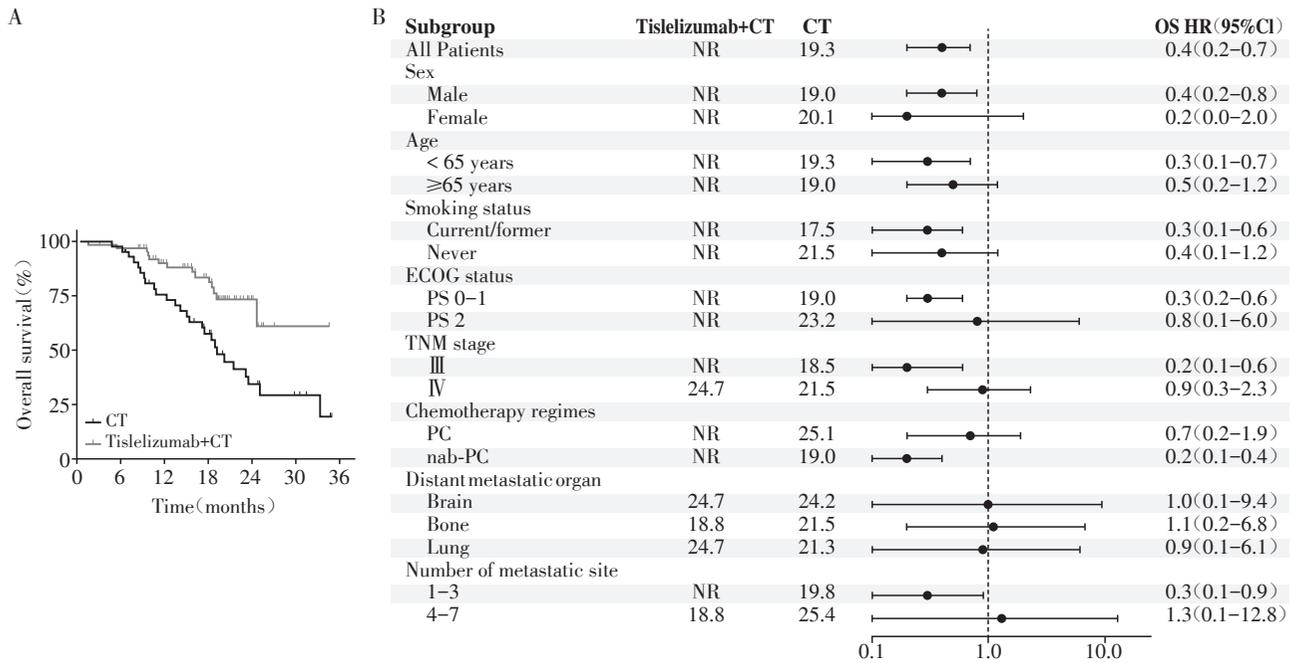
替雷利珠单抗联合化疗组和化疗组任意级别治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)的发生率分别为84.8%(56/66)和86.1%(37/43),3级及以上TRAE发生率分别为39.4%(26/66)和34.9%(15/43)。两组最常见的TRAE为贫血(68.2% vs. 67.4%)、中性粒细胞减少(48.5% vs.

44.2%)、食欲下降(45.5% vs. 46.5%)、白细胞下降(42.4% vs. 44.2%)、乏力(37.9% vs. 30.2%)。大多数为1~2级。两组TRAE发生率相似,提示与单独化疗比较,替雷利珠单抗联合化疗后未增加不良事件发生率,治疗过程中无因不良反应死亡患者(表3)。

替雷利珠单抗联合化疗组免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)发生率28.8%(19/66),常见的irAE为甲状腺功能减退(21.2%)、促甲状腺激素水平升高(7.6%)、皮疹(6.1%)、血脂脂肪酶升高(6.1%)、免疫相关性肺炎(3.0%),大多为1~2级。3级免疫相关不良反应发生率1.5%,仅1例免疫性相关性肺炎,经治疗后好转,无4级不良反应发生(表4)。

3 讨论

肺癌是最常见的癌症之一,也是全球癌症相关死亡的主要原因。NSCLC占肺癌整体病例的80%~



A: Comparison of overall survival between tislelizumab plus chemotherapy and chemotherapy alone. B: Overall survival analysis in different subgroups. NR: not reached.

图2 两组OS的Kaplan-Meier生存曲线图和亚组生存分析

Figure 2 Comparison and subgroup analysis of Kaplan-Meier curves of overall survival in two groups

表3 两组发生率≥10%的治疗相关不良反应

Table 3 Incidence of treatment-related adverse event occurring in 10% or more of patients [n(%)]

| TRAE | Tislelizumab+CT group | | CT group | |
|----------------------------------|-----------------------|----------|------------|----------|
| | All grades | Grade ≥3 | All grades | Grade ≥3 |
| Anemia | 45(68.2) | 5(7.6) | 29(67.4) | 3(7.0) |
| Decreased neutrophil level | 32(48.5) | 12(18.2) | 19(44.2) | 5(11.6) |
| Decreased appetite | 30(45.5) | 0(0) | 20(46.5) | 1(2.3) |
| Decreased white blood cell count | 28(42.4) | 8(12.1) | 19(44.2) | 5(11.6) |
| Asthenia | 25(37.9) | 1(1.5) | 13(30.2) | 1(2.3) |
| Decreased platelet cell count | 22(33.3) | 2(3.0) | 16(37.2) | 2(4.7) |
| Nausea | 21(31.8) | 0(0) | 14(32.6) | 1(2.3) |
| Pain in extremity | 18(27.3) | 0(0) | 13(30.2) | 0(0) |
| Hypoesthesia | 16(24.2) | 0(0) | 13(30.2) | 0(0) |
| Immune-mediated hypothyroidism | 14(21.2) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| Increased AST level | 10(15.2) | 1(1.5) | 7(16.3) | 0(0) |
| Vomiting | 10(15.2) | 0(0) | 8(18.6) | 0(0) |

85%，其中约70%的NSCLC患者在确诊时已是无法手术切除的局部晚期或转移性疾病^[9]。肺鳞癌是NSCLC最常见的组织学类型之一，既往化疗和靶向治疗时代，含铂双药化疗是肺鳞癌的主要一线治疗方案，但有效率仅在30%左右，且生存获益有限，故迫切需要新的治疗模式和药物，提高疗效，改善生存。

近年来，以PD-1/PD-L1和CTLA-4为代表的ICI在肺癌治疗中发展迅速。肺鳞癌患者多有重度吸

烟史，导致基因组的高度不稳定性和整体突变负荷增高^[10-11]。基因组不稳定性可引起新抗原的产生，从而为肺鳞癌患者从以ICI为代表的免疫治疗中获益提供了依据。晚期鳞癌的免疫治疗经历了由二线单药到一线单药，再到一线联合的演变。

化疗除了直接的细胞毒性作用以外，还可以通过诱导免疫原性细胞死亡或破坏免疫抑制性肿瘤微环境来发挥免疫调节作用。化疗药物已被证明

表4 免疫相关不良反应发生情况

Table 4 Incidence of immune-related adverse event

| irAE | [n(%)] | |
|--------------------------------------|------------|----------------|
| | All grades | Grade ≥ 3 |
| Immune-mediated hypothyroidism | 14(21.2) | 0(0) |
| Elevated thyroid stimulating hormone | 5(7.6) | 0(0) |
| Rash | 4(6.1) | 0(0) |
| Elevated serum lipase | 4(6.1) | 0(0) |
| Immune-mediated pneumonitis | 2(3.0) | 1(1.5) |
| Immune-mediated hyperthyroidism | 1(1.5) | 0(0) |
| Elevated serum amylase | 1(1.5) | 0(0) |

可以增加CD8⁺T细胞的浸润、抗原提呈细胞的成熟度,以及下调调节性T细胞和髓源性抑制细胞的数量,这为化疗联合免疫治疗提供了理论基础^[12-14]。

在晚期肺鳞癌的一线治疗探索过程中,KEYNOTE-407是一项全球性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验^[5],旨在比较帕博利珠单抗与安慰剂联合紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇和卡铂方案在一线治疗转移性鳞状NSCLC的有效性及其安全性。该研究发现,帕博利珠单抗组相比安慰剂组能够显著延长鳞状NSCLC的意向治疗人群的OS和PFS,为晚期鳞癌患者一线免疫联合治疗奠定了坚实的基础。需要关注的是,KEYNOTE-407系列研究纳入的患者中仅有20%的亚裔人群,因此中国的晚期肺鳞癌患者对免疫治疗的获益情况仍有待进一步的本土研究来揭示。目前,众多国产PD-1抑制剂对晚期肺鳞癌的治疗效果已经进行了研究探索,其中RATIONALE-307^[6]、ORIENT-12^[7]、CameL-sq^[8]的研究结果特别亮眼,改写了CSCO指南。

RATIONALE-307研究是中国首个也是全球第2个成功开展的肺鳞癌一线免疫治疗的多中心、随机对照Ⅲ期临床研究。该研究结果表明,替雷利珠单抗联合化疗(卡铂、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇)可以显著改善晚期鳞状非小细胞肺癌的PFS(7.6个月 vs. 7.6个月 vs. 5.5个月),大幅度提高治疗的ORR(73% vs. 75% vs. 50%),并且无需考虑PD-L1表达水平。临床试验的入组标准严格,因此其疗效和安全性并不足以全面反映药物在临床实际应用中的表现。本研究重点关注替雷利珠单抗与紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联合治疗局部晚期或转移性肺鳞癌在真实世界中的疗效。

本研究结果显示替雷利珠单抗联合化疗组ORR显著高于化疗组(75.8% vs. 51.2%),替雷利珠单抗联合化疗组相比化疗组PFS显著延长(17.3个

月 vs. 9.3个月),疾病进展风险下降60%。替雷利珠单抗联合化疗组mOS未达到,但已较化疗组显示明显的OS延长趋势,疾病死亡风险下降62%。与目前肺鳞癌一线免疫联合化疗获益趋势一致。

替雷利珠单抗联合化疗组中4例初始不可切除NSCLC在诱导治疗后接受了手术切除,pCR率25.0%,MPR率25.0%,术后随访均无复发。进一步支持不可切除Ⅲ期患者可从替雷利珠单抗联合化疗转化治疗及“三明治”疗法中获得更好的生存获益,与目前围手术期免疫治疗相关研究结果趋势一致^[15-17]。对于其他接受晚期一线治疗的不可切除Ⅲ期和Ⅳ期NSCLC患者,无进展生存期同样显著延长,这进一步证明了从临床研究到真实世界,替雷利珠单抗与化疗联用能够为患者带来更多获益。

白蛋白结合型紫杉醇和紫杉醇都是临床常用的肺鳞癌化疗药物,在RATIONALE-307研究中,白蛋白结合型紫杉醇和紫杉醇设计成独立的试验组,结果显示无论白蛋白结合型紫杉醇或者紫杉醇联合替雷利珠单抗,都能够为患者带来获益,两个试验组PFS的HR分别是0.45和0.43。本研究的PFS结果与RATIONALE-307研究一致,替雷利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇/卡铂或紫杉醇/卡铂都能够改善PFS,HR分别是0.44和0.37。

本研究显示,在亚组分析中,无论性别、年龄、吸烟状态、ECOG评分,替雷利珠单抗联合化疗的PFS、OS获益趋势一致。Ⅲ期临床研究通常排除ECOG PS 2分的患者,本研究纳入了8例ECOG PS 2分的患者,其中7例伴有肺、胸膜或骨转移,接受替雷利珠单抗联合化疗治疗的DCR为100%,说明在真实世界中,对于ECOG PS 2分患者,若无广泛的实质脏器转移、肿瘤负荷相对较轻,经过仔细评估后仍可从替雷利珠单抗联合化疗中获益。

既往多项研究显示在肺鳞癌患者中,PD-L1表达情况与OS无显著相关性,无论PD-L1表达如何,PFS均可显著获益^[18]。本研究中69.7%的患者PD-L1的表达不明确,PD-L1<1%的患者为3%,样本数量少,故未进行PD-L1亚组的分析。不同转移部位亚组分析显示两组中位PFS无明显差异,转移数目亚组分析显示化疗组中位PFS有延长趋势,不同转移部位及数目的患者中位OS两组间无明显差异。可能与本回顾性研究Ⅳ期患者比例低(30%左右),进一步细分转移部位及数目后患者数量少有关,无法得出确证性结论。

在不良反应监测中,两组任意级别和3级以上

TRAE发生率相似,贫血、中性粒细胞减少、食欲下降、白细胞下降、乏力是两组常见的TRAE,没有导致死亡或治疗终止的TRAE发生。替雷利珠单抗联合化疗组观察到的irAE多为1~2级,如甲状腺功能减退、促甲状腺激素水平升高、皮疹等,仅1例3级免疫相关肺炎发生,表明该联合策略具有良好的安全性。

本项研究结果证明,在局部晚期或转移性肺鳞癌患者中,采用替雷利珠单抗联合化疗相比单纯化疗可带来显著的ORR、PFS和OS的改善,且整体不良反应可控,这种联合疗法具有临床应用价值。然而,本研究仍存在以下几点局限性:①作为一项小型回顾性研究,其纳入的病例数量相对较少;②由于随访时间相对较短,尚未能观察到中位总生存期的确切数值。

综上,本研究的结论表明,在局部晚期无法进行手术切除或者晚期肺鳞状细胞癌患者中,采用替雷利珠单抗联合标准化疗方案相比传统的含铂双药化疗方案具有明显优势,能够为患者带来显著的生存获益。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] WANG J D, SHEN Q, SHI Q L, et al. Detection of ALK protein expression in lung squamous cell carcinomas by immunohistochemistry[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 109
- [3] FORBES S A, BHAMRA G, BAMFORD S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer(COSMIC)[J]. *Curr Protoc Hum Genet*, 2008, Chapter 10: Unit10.11
- [4] HERBST R S, MORGENZSTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446–454
- [5] 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
- [6] WANG J, LU S, YU X M, 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
- [7] 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
- [8] 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
- [9] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7–30
- [10] 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
- [11] GANDARA D R, HAMMERMAN P S, SOS M L, et al. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2236–2243
- [12] JAMISON P L. Secular trends and the pattern of growth in Arctic populations[J]. *Soc Sci Med*, 1990, 30(6): 751–759
- [13] TESNIERE A, SCHLEMMER F, BOIGE V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin[J]. *Oncogene*, 2010, 29(4): 482–491
- [14] TSENG C W, HUNG C F, ALVAREZ R D, et al. Pretreatment with cisplatin enhances E7-specific CD8⁺ T-cell-mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3185–3192
- [15] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973–1985
- [16] WAKELEE H, LIBERMAN M, KATO T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6): 491–503
- [17] HEYMACH J V, HARPOLE D, MITSUDOMI T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(18): 1672–1684
- [18] DOROSHOW D B, WEI W, GUPTA S, et al. Programmed death-ligand 1 tumor proportion score and overall survival from first-line pembrolizumab in patients with nonsquamous versus squamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12): 2139–2143

[收稿日期] 2024-06-09

(本文编辑:蒋莉)