

替雷利珠单抗联合化疗治疗 IIIb ~ IV 期 非小细胞肺癌的效果

刘爽¹, 刘倩^{2a}, 庞茜茜^{2a}, 汤建华^{2a}, 张鹤鸣^{2a}, 张志华^{2b}

1. 河北北方学院药学院河北省神经药理学重点实验室, 河北 张家口 075031; 2. 河北北方学院附属第一医院 a. 药学部, b. 呼吸内科, 河北 张家口 075061

【摘要】 **目的** 探讨替雷利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床效果。**方法** 选择2021年2月至2022年5月晚期NSCLC患者72例,随机数字表法分为对照组和研究组各36例。对照组给予紫杉醇+卡铂化疗,研究组在对照组的基础上另给予替雷利珠单抗静脉滴注。比较2组患者近期抗肿瘤疗效、肿瘤标志物水平[鳞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及糖类抗原125(CA125)]、免疫功能、安全性及预后生存情况。**结果** 研究组客观缓解率、临床控制率高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后SCC、CEA、NSE及CA125均低于对照组($P<0.001$); $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ 低于对照组(均 $P<0.001$)。两组各项药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组累积生存率(72.22% vs 47.22%)高于对照组($P<0.05$)。**结论** 替雷利珠单抗联合化疗治疗晚期NSCLC可提高临床疗效,降低肿瘤标志物水平,改善免疫功能,不良反应耐受,并可提高生存率。

【关键词】 非小细胞肺癌;晚期;替雷利珠单抗;化疗;免疫;生存预后

【中图分类号】 R734

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0112-05

The efficacy of combination therapy with tislelizumab and chemotherapy in the treatment of stage IIIb ~ IV non-small cell lung cancer LIU Shuang¹, LIU Qian^{2a}, PANG Qian-qian^{2a}, TANG Jian-hua^{2a}, ZHANG He-ming^{2a}, ZHANG Zhi-hua^{2b} 1. Hebei Key Laboratory of Neuropharmacology, School of Pharmacy, Hebei North University, Zhangjiakou 075031, China; 2a. Department of Respiratory Medicine, 2b. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075061, China

【Corresponding author】 TANG Jian-hua

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect of combination of tislelizumab and chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Seventy-two patients with advanced NSCLC admitted to our hospital from February 2021 to May 2022 were selected. The patients were divided into a control group and a study group by using random number table method, 36 in each group. The control group was given paclitaxel + carboplatin. The study group was given the additional treatment of tierellizumab on the basis of the control group. The short-term anti-tumor efficacy, levels of tumor markers such as squamous cell carcinoma antigen (SCC), carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE) and carbohydrate antigen 125 (CA125), immune function, safety and prognosis were compared between the two groups. **Results** The objective remission rate and clinical control rate in the study group were higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of SCC, CEA, NSE and CA125 in the study group were lower than those in the control group (all $P<0.001$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were higher and $CD8^+$ was lower in the study group than those in the control group (all $P<0.001$). The incidence of adverse drug reactions in the two groups was similar ($P>0.05$). The cumulative survival rate of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Tislelizumab combined with chemotherapy can improve the clinical efficacy. It can reduce the level of tumor markers, improve the immune function and the tolerance of adverse reactions. It also improves the survival rate of patients with advanced NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Late stage; Tislelizumab; Chemotherapy; Immunization; Survival prognosis

肺癌是全球许多国家常见的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%以上,其治疗仍是临床面临的棘手问题^[1]。临床中NSCLC多采用手术、放化疗等方法进行治疗,但大多中、晚期NSCLC患者手术治疗率低,只能选择化疗^[2]。近期有研究指出^[3],免疫治疗可改变

晚期NSCLC患者的治疗模式及预后,获得生存受益,可将5年生存率提高至20%左右。替雷利珠单抗为PD-1抑制剂,其可在一定程度上降低肿瘤进展,延长患者中位生存时间,已广泛用于多种肿瘤的治疗中,尤其是霍奇金淋巴瘤等^[4,5]。陈方等研究表明,替雷利珠单抗联合铂类治疗中晚期NSCLC患者的临床疗效较好^[6]。目前临床上关于晚期NSCLC患者的治疗尚未有明确标准;此外,由于替雷利珠单抗在我国上市的时间较短,其联合化疗在IIIb~IV期NSCLC患者中应用效果的相关报道较

【基金项目】 河北省医学科学研究重点课题(编号:20180828)

【通讯作者】 汤建华

少。鉴于此,本研究以本院收治的 NSCLC 患者为对象,特针对以上所提出的问题进行分析,以便进一步为晚期 NSCLC 的临床治疗提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 2 月至 2022 年 5 月我院收治的 72 例晚期 NSCLC 患者,纳入标准:符合晚期 NSCLC 诊断标准^[7];病理类型均为鳞癌且预计生存期>3 个月;有可测量病灶;肿瘤分期 IIIb 期~IV 期;PD-L1 肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)≥50%且经基因检测无表皮生长因子受体突变;卡氏功能状态评分>60 分^[8]。排除标准:合并

肝、肾等脏器功能不全者;严重感染者;对本研究所用药物过敏或有化疗禁忌症者;支气管哮喘等其他肺部疾病者;精神疾病或认知功能障碍,无法进行沟通者;既往有药物滥用史、吸毒史者;合并其他恶性肿瘤;已行手术治疗者;凝血功能障碍者;伴有表皮生长因子受体、或间变性淋巴瘤激酶基因突变者;依从性差、失访者。随机数字法分为对照组及研究组各 36 例。两组基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。所有患者对本研究知情同意,本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	性别[n(%)]		PD-L1 TPS(%)	临床分期[n(%)]	
			男	女		III B 期	IV 期
对照组	36	54.83±7.64	20(55.56)	16(44.44)	64.15±7.08	17(47.22)	19(52.78)
研究组	36	51.46±8.01	22(61.11)	14(38.89)	63.83±7.12	15(41.67)	21(58.33)
统计量		$t=1.827$	$\chi^2=0.229$		$t=0.191$	$\chi^2=0.225$	
P		0.072	0.633		0.849	0.635	

1.2 方法 两组患者均给予常规水化、纠正电解质紊乱、抗过敏等处理,并密切监测治疗期间毒副作用。对照组第 1、8 d 紫杉醇(四川汇宇制药股份有限公司,国药准字 H20183378)100 mg/m²静脉滴注;第 1 d 卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020180)50 g,21 d 为 1 疗程,持续用药至疾病进展或毒性不耐受。研究组另给予替雷利珠单抗(商品名:百泽安,厂家:百济神州,国药准字 S20190045)静脉滴注,每次 200 mg,每 3 周给药 1 次,21 d 为 1 疗程,持续用药至疾病进展或毒性不耐受。

1.3 观察指标

1.3.1 近期抗肿瘤疗效评价 持续治疗 3 个疗程后,参照实体瘤疗效评价标准^[9]评估疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD);客观缓解率=(CR+PR)/总例数×100%,临床控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.3.2 肿瘤标志物检测 分别于治疗前、治疗 3 个疗程后抽取患者静脉血 5 ml,离心 10 min 后分离血清(转速:3000 r/min,离心半径:8 cm),通过电化学发光法测定治疗前后鳞癌抗原(SCC)、癌胚抗原

(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及糖类抗原 125(CA125)。

1.3.3 免疫功能检测 分别于治疗前、治疗 3 个疗程后抽取患者 3 ml 静脉血,使用流式细胞仪(型号:FACS Calibur,美国 BD 公司)检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺值。

1.3.4 安全性评价 参照抗癌药物不良反应及分级标准^[10],统计治疗期间药物不良反应的发生情况。

1.3.5 预后生存情况 采用电话、门诊等方式进行随访,每月 1 次,随访 1 年,随访截止时间 2023 年 5 月,出现癌因死亡终止随访。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 行统计学分析,计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 研究组客观缓解率、临床控制率高于对照组($\chi^2=4.189、6.237, P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	临床控制率
对照组	36	0(0.00)	7(19.44)	16(44.44)	13(36.11)	7(19.44)	23(63.89)
研究组	36	2(5.56)	13(36.11)	17(47.22)	4(11.11)	15(41.67)	32(88.89)

2.2 两组肿瘤标志物水平比较 治疗后两组 SCC、CEA、NSE 及 CA125 水平均低于治疗前,且研究组

均低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。见表 3。

表 3 两组肿瘤标志物水平比较

组别	n	SCC(ng/ml)		CEA($\mu\text{g/L}$)		NSE($\mu\text{g/L}$)		CA125(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	50.12 \pm 6.06	26.45 \pm 4.32*	60.58 \pm 15.42	14.58 \pm 4.38*	37.69 \pm 8.43	20.75 \pm 5.43*	251.29 \pm 23.65	81.49 \pm 10.35*
研究组	36	48.75 \pm 6.43	20.18 \pm 5.17*	61.42 \pm 14.57	9.26 \pm 3.07*	38.15 \pm 8.62	13.82 \pm 4.61*	247.64 \pm 24.19	46.85 \pm 9.27*
t		0.93	5.584	0.238	5.968	0.229	5.837	0.647	14.959
P		0.355	<0.001	0.813	<0.001	0.82	<0.001	0.52	0.000

* 与治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 两组免疫功能比较 治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺ 高于对照组 (P 均 < 0.001), CD8⁺ 低于对照组 ($P = 0.05$); 且研究组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于治疗前, CD8⁺ 低于治疗前 ($P < 0.001$)。见表 4。

表 4 两组免疫功能比较

组别	n	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	41.86 \pm 7.69	52.69 \pm 8.27*	28.85 \pm 4.63	33.21 \pm 4.05*	29.65 \pm 3.04	22.69 \pm 3.05*	0.98 \pm 0.20	1.48 \pm 0.21*
研究组	36	42.15 \pm 7.25	60.53 \pm 8.19*	27.64 \pm 5.12	40.82 \pm 4.37*	28.92 \pm 3.18	20.42 \pm 2.75*	0.96 \pm 0.18	2.03 \pm 0.34*
t		0.165	4.042	1.052	7.663	0.996	3.317	0.446	8.258
P		0.87	<0.001	0.297	<0.001	0.323	<0.001	0.657	<0.001

* 与治疗前比较, $P < 0.05$

2.4 两组安全性比较 两组各项药物不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应比较 [n(%)]

项目	对照组 (n=36)	研究组 (n=36)	χ^2	P	
骨髓抑制	I ~ II	6(16.67)	5(13.89)	0.400	0.527
	III ~ IV	1(2.78)	0(0.00)		
	总发生率	7(19.44)	5(13.89)		
血小板减少	I ~ II	6(16.67)	7(19.44)	0.355	0.551
	III ~ IV	0(0.00)	1(2.78)		
	总发生率	6(16.67)	8(22.22)		
恶心呕吐	I ~ II	7(19.44)	6(16.67)	0.094	0.759
	III ~ IV	0(0.00)	0(0.00)		
	总发生率	7(19.44)	6(16.67)		
肝肾功能异常	I ~ II	4(11.11)	3(8.33)	0.127	0.722
	III ~ IV	1(2.78)	1(2.78)		
	总发生率	5(13.89)	4(11.11)		
白细胞减少	I ~ II	8(22.22)	7(19.44)	0.321	0.571
	III ~ IV	1(2.78)	0(0.00)		
	总发生率	9(25.00)	7(19.44)		

2.5 两组预后生存情况比较 截止随访结束, 研究组存活 26 例、死亡 10 例, 对照组存活 17 例、死亡 19 例, 研究组和对照组累积生存率分别为 72.22% (26/36)、47.22% (17/36); 研究组累积生存率高于对照组 ($\chi^2 = 4.849, P = 0.028$)。

3 讨论

NSCLC 为临床常见恶性肿瘤, 其发生与多种因素有关^[11,12]。早期 NSCLC 症状隐蔽, 患者就诊时

多已发展至晚期, 早期 NSCLC 可给予根治性手术, 但对于晚期 NSCLC 治疗方案受限, 晚期 NSCLC 的标准治疗是化疗, 但接受标准治疗的患者总生存期仍然有限, 预后较差^[13]。临床迫切需要开发新的药物治疗策略来改善晚期 NSCLC 患者临床结局。近年来免疫治疗备受临床关注, 以 PD-1/PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂在多种癌症的治疗中获得良好成效^[14]。替雷利珠单抗是一种对 PD-1 受体具

有高结合亲和力的单克隆抗体,替雷利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 的效果目前尚不清楚,本研究通过探讨替雷利珠单抗联合化疗治疗晚期 NSCLC 的效果及对 T 淋巴细胞免疫、生存预后的影响。

本研究显示,替雷利珠单抗联合化疗治疗 NSCLC 可提高临床疗效。分析原因可能为,替雷利珠单抗作为一种免疫检查点抑制剂,其可通过阻断 PD-1 通路解除免疫抑制,增强抗肿瘤免疫应答发挥抗肿瘤效应;此外替雷利珠单抗还可抑制心血管生成,从而抑制肿瘤生长、扩散^[15]。紫杉醇可阻断癌细胞分裂,杀伤和抑制肿瘤细胞,进而可降低疾病进展率^[16]。卡铂可引起 DNA 链内、链间交联,破坏 DNA 结构而抑制肿瘤生长^[17]。故替雷利珠单抗联合紫杉醇+卡铂治疗 NSCLC 可提高患者临床疗效。CEA、CA125 等血清肿瘤标志物,可用于评价患者病情、治疗效果,对治疗方案制定、预后改善等具有一定的参考价值^[18]。本研究结果表明,替雷利珠单抗+化疗治疗 NSCLC 可降低肿瘤标志物水平。原因可能为,替雷利珠单抗可通过阻断 PD-1 与 PD-L1 结合,抑制免疫逃逸、重启免疫应答,使肿瘤细胞的生长受到抑制,进而可降低肿瘤标志物水平^[19]。肿瘤患者免疫功能多有不同程度的降低,NSCLC 细胞免疫原性越强,越易被 T 细胞识别^[20],因此提高患者免疫功能在治疗策略中意义重大。本研究发现,研究组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ 低于对照组,提示替雷利珠单抗联合化疗治疗 NSCLC 可改善患者免疫功能。分析原因可能为,替雷利珠单抗可激活 PD-1/PD-L1 信后通路,抑制 T 细胞增殖;并通过阻断该通路逆转肿瘤免疫微环境,恢复 T 细胞功能,进而可提高患者的免疫功能^[21,22]。此外,替雷利珠单抗可通过抑制 T 细胞表面 PD-1 与 PD-L1 结合,发挥细胞毒性效应,杀死肿瘤细胞^[23-25]。本研究还发现,2 组各项药物不良反应总发生率相近,研究组累积生存率高于对照组,提示替雷利珠单抗联合化疗治疗 NSCLC 不良反应可耐受,并可提高生存率。

综上,替雷利珠单抗、化疗联合治疗 NSCLC 可提高疗效,降低肿瘤标志物水平,改善免疫功能,不良反应耐受,并可提高生存率,值得在临床中进行推广应用。

【参考文献】

- [1] 段惠娟,李希,党傲,等.系统免疫炎症指数与外周血相关指标对进展期非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J].实用医院临床杂志,2023,20(5):74-78.
- [2] Baran K, Brzezińska-Lasota E. Proteomic biomarkers of non-small cell lung cancer patients [J]. Adv Respir Med, 2021, 89(4): 419-426.
- [3] Chen K, Yang F, Shen H, et al. Individualized tumor-informed circulating tumor DNA analysis for postoperative monitoring of non-small cell lung cancer [J]. Cancer Cell, 2023, 41(10):1749-1762.
- [4] 刘雁飞,宋玉琴.中国淋巴瘤新药临床试验研究进展[J].中国新药与临床杂志,2020,39(1):8-12.
- [5] Hei Y, Yang R, Kong S, et al. Pathological complete response following neoadjuvant tislelizumab monotherapy in treatment-naive locally advanced, mmr-deficient/msi-high ascending colon cancer: a case report [J]. J Clin Med, 2022, 12(1):240.
- [6] 陈方,梁海,程刚,等.替雷利珠单抗联合铂类治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效和安全性研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(6):583-587.
- [7] 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,2018,40(12):935-964.
- [8] Khalid MA, Achakzai IK, Ahmed Khan S, et al. The use of karnofsky performance status (kps) as a predictor of 3 month post discharge mortality in cirrhotic patients [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2018, 11(4):301-305.
- [9] 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):1-247.
- [10] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8):1051-1059.
- [11] 杨芳,王雅,梁丽红,等.巨噬细胞抑制因子-1,鳞状细胞癌抗原,细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 水平对早期非小细胞肺癌诊断,预后的价值研究[J].实用医院临床杂志,2022,19(3):115-118.
- [12] Mithoowani H, Febbraro M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology [J]. Curr Oncol, 2022, 29(3):1828-1839.
- [13] Svaton M. Targeted therapy of non-small cell lung cancer [J]. Klin Onkol, 2021, 34(1):48-52.
- [14] 邵茜,叶斌,黄贵祥.免疫检查点抑制剂在老年非小细胞肺癌患者免疫治疗中的疗效观察[J].实用医院临床杂志,2023,20(2):88-92.
- [15] 陈方,梁海,程刚,等.替雷利珠单抗联合铂类治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效和安全性研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(6):583-587.
- [16] 王燕,孙洁,姚宁华.替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇+奈达铂治疗晚期基因野生型肺腺癌疗效及对血清细胞蛋白 19 片段 21-1,血管内皮生长因子水平和预后的影响[J].临床内科杂志,2023,40(3):188-190.
- [17] 何志光,姜乐,许学宗,等.尼妥单抗联合紫杉醇和卡铂对晚期肺癌患者免疫功能的影响[J].西北药学杂志,2022,37(6):124-128.
- [18] Li Z, Zhao J. Clinical efficacy and safety of crizotinib and alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer treatment and predictive value of CEA and CA125 for treatment efficacy [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(11):13108-13116.
- [19] Hong Y, Feng Y, Sun H, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1