

PD-1/PD-L1 免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性 NSCLC 的疗效及安全性*

贺竞 龙翔宇 王颖 苏晓兰 江波 汪建

(四川大学华西广安医院·广安市人民医院肿瘤科, 四川 广安 638000)

【摘要】目的 探讨程序性细胞死亡受体-1(PD-1)及程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2017 年 07 月~2019 年 07 月本院收治的 280 例晚期复治性 NSCLC 患者的临床资料,根据治疗方法不同分为对照组($n=130$)和观察组($n=150$),对照组给予多西他赛化疗方案治疗,观察组给予 PD-1/PD-L1 免疫联合多西他赛化疗方案治疗,比较两组临床疗效、肿瘤标志物[细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)]、免疫功能、不良反应发生率及 1 年总生存率和无进展生存期(PFS)。**结果** 观察组 RR 高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组血清 CYFRA21-1、CEA 水平和 $CD8^+$ 低于对照组, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组($P<0.05$);观察组 PFS 生存率和 1 年生存率高于对照组($P<0.05$);观察组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** PD-1/PD-L1 免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性 NSCLC 疗效较好,可改善血清 CYFRA21-1、CEA 水平,提高免疫功能和生存率,且安全性较高。

【关键词】 非小细胞肺癌;程序性细胞死亡受体-1/程序性细胞死亡配体-1;多西他赛;疗效;安全性

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 027

Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapy combined with docetaxel chemotherapy in the treatment of advanced retreatable non-small cell lung cancer

HE Jing, LONG Xiangyu, WANG Ying, SU Xiaolan, JIANG Bo, WANG Jian

(Department of Oncology, Guang'an People's Hospital, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective To analyze the efficacy and safety of programmed cell death 1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapy combined with docetaxel chemotherapy in the treatment of advanced retreatable non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The study retrospectively analyzed clinical data of 280 patients with advanced retreatable NSCLC treated between July 2017 and July 2019. Patients treated with docetaxel chemotherapy were included in the control group ($n=130$), while those treated with PD-1/PD-L1 immunotherapy combined with docetaxel chemotherapy were included in the observation group ($n=150$). Clinical effects, tumor markers [cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1), Carcinoembryonic antigen (CEA)], immune function, the incidences of adverse reactions and 1-year overall survival and progression-free survival (PFS). **Results** The RR of the observation group was higher than that of the control group (58.67% VS 38.46%) ($P<0.05$). After treatment, serum CYFRA21-1, CEA and $CD8^+$ levels in the observation group were lower than those in the control group, while $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ were higher than those in the control group ($P<0.05$). The PFS survival rate and 1-year survival rate in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the incidence of adverse reactions was lower than that in the control group (20.00% VS 42.31%) ($P<0.05$). **Conclusion** PD-1/PD-L1 immunotherapy combined with docetaxel chemotherapy is effective in the treatment of advanced retreatable NSCLC, which can improve serum CYFRA21-1, CEA levels, immune function and survival rate, with high safety.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Programmed cell death 1/programmed cell death ligand-1; Docetaxel; Efficacy; Safety

基金项目:四川省转移支付项目(2019ZYZF0121)

通信作者:龙翔宇, E-mail:qq50546667@163.com

引用本文:贺竞,龙翔宇,王颖,等. PD-1/PD-L1 免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性 NSCLC 的疗效及安全性[J]. 西部医学,

2022,34(2):289-292. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 02. 027

肺癌已成为我国恶性肿瘤死亡原因的第 1 位,其中非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer NSCLC)约占所有肺癌的 85%,大部分发现时已是中晚期,5 年生存率不足 15%^[1-2]。临床常采用含铂类双药化疗,单用多西他赛属于二线标准方案,但疗效欠佳^[3]。近年来程序性细胞死亡受体-1(Programmed cell death protein 1, PD-1)及程序性细胞死亡配体-1(Programmed cell death ligand 1, PD-L1)逐渐应用于治疗晚期复治性 NSCLC 中,能抑制 T 细胞应答,诱导 T 细胞凋亡^[4-5]。鉴于 PD-1/PD-L1 免疫联合多西他赛化疗治疗晚期复治性 NSCLC 的相关报道较少,因此本研究将 PD-1/PD-L1 免疫联合多西他赛应用与晚期复治性 NSCLC 患者中,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 07 月~2019 年 07 月本院收治的 280 例晚期复治性 NSCLC 患者的临床资料,纳入标准:①均经病理学确诊为 NSCLC, TNM 分期为Ⅲb~Ⅳ期。②年龄 40~80 岁,生存期≥3 个月,体力状态(ECOG)评分 0~2 分。③临床资料完整。排除标准:①器质性疾病者。②合并其他类型恶性肿瘤及自身免疫性疾病。③正在接受抗凝治疗者。④临床资料不完整者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 对照组给予静脉滴注多西他赛(浙江海正药业股份有限公司,国字准药 H20093092)75 mg/m²,静滴 60 min,每 3 周用药 1 次;观察组在对照组基础

上给予静滴纳武利尤单抗治疗(Bnito-Myers Squibb Holdings Pharma, LdLiblity Company,批准文号:注册证号 S20180014)3 mg/kg,静滴 60 min,每 2 周用药 1 次,两组均持续治疗 2 个月。同时在此基础上维持原有二线或三线治疗方案。

1.3 观察指标 均在治疗前和治疗后 2 个周期进行检测。①以改良实体瘤评价标准^[6]为依据,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD),疾病缓解率(RR)=[CR+PR/(CR+PR+SD+PD)]×100%。②取外周静脉血 4 mL,3000 r/min 离心 10 min,采用酶联免疫吸附试验测定血清 CYFRA21-1、CEA 水平。③免疫功能:使用流式细胞仪(德国,Partec Pas)检测 CD3+、CD4+、CD8+ 细胞所占百分比以及 CD4+/CD8+ 比值。④通过复诊电话等方式对患者进行 1 年随访,随访时间至 2020 年 09 月,记录总生存率、PFS(服药至 FD 阶段或死亡)及不良反应发生率。

1.4 统计学分析 数据录入 Epi Data 3.1 数据管理系统,行逻辑查错,并采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组一般资料比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),既往均采用传统靶向药物治疗,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[n(×10⁻²)]

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	ECOG 评分(分)		病理类型		TNM 分期		突变基因类型	
				0~1	2	鳞癌	腺癌	Ⅲb 期	Ⅳ期	V600E 位点突变	ALK 重排
观察组	150	86/64	56.79±6.33	123(82.00)	27(18.00)	61(40.67)	89(59.33)	47(31.33)	113(75.33)	4(2.66)	2(1.33)
对照组	130	73/57	57.12±6.25	113(86.92)	17(13.08)	55(42.31)	75(57.69)	35(26.92)	95(73.08)	3(2.31)	1(0.77)
χ^2/t		0.040	0.273	1.274		0.077		0.219		0.037	0.209
<i>P</i>		0.842	0.786	0.259		0.781		0.640		0.848	0.647

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组 RR 高于对照组(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(×10⁻²)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	RR
观察组	150	0(0.00)	88(58.67)	22(14.67)	50(33.33)	88(58.67)
对照组	130	0(0.00)	50(38.46)	17(13.08)	63(48.46)	50(38.46)
χ^2						8.101
<i>P</i>						0.004

2.3 两组患者血清肿瘤标志物比较 治疗前两组血清肿瘤标志物比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),治

疗后观察组血清 CYFRA21-1、CEA 水平低于对照组(*P* < 0.05),见表 3。

表 3 两组患者血清肿瘤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum tumor markers

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1(ng/mL)		CEA(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	150	5.52±1.23	2.40±0.31	18.39±5.14	8.26±2.28
对照组	130	5.56±1.27	3.67±1.01	18.09±5.16	11.46±3.72
<i>t</i>		0.267	14.629	0.817	8.679
<i>P</i>		0.789	<0.001	0.415	<0.001

2.4 两组患者免疫功能指标比较 治疗前两组免疫功能指标差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后观察

组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组, CD8⁺ 低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of immune function indexes

组别	n	CD3($\times 10^{-2}$)	CD4($\times 10^{-2}$)	CD8($\times 10^{-2}$)	CD4/CD8
观察组	150				
治疗前		55.60 $\pm$ 7.23	25.76 $\pm$ 6.99	32.55 $\pm$ 5.40	0.61 $\pm$ 0.22
治疗后		67.28 $\pm$ 12.19 ^{①②}	36.59 $\pm$ 11.21 ^{①②}	23.18 $\pm$ 2.64 ^{①②}	1.99 $\pm$ 0.83 ^{①②}
对照组	130				
治疗前		56.07 $\pm$ 7.26	26.04 $\pm$ 7.03	31.97 $\pm$ 5.38	0.63 $\pm$ 0.24
治疗后		60.13 $\pm$ 10.24 ^②	30.11 $\pm$ 9.23 ^②	27.05 $\pm$ 3.16 ^②	0.70 $\pm$ 0.36 ^②

注:治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组比较,② $P<0.05$

2.5 两组患者不良反应发生率比较 观察组不良反 应发生率低于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 5 不良反应发生率比较[$n(\times 10^{-2})$]
Table 5 Comparison of adverse reactions rate

组别	n	骨髓抑制	胃肠道反应	蛋白尿	恶心呕吐	脱发	肌痛	总不良反应
观察组	150	5(3.33)	10(6.67)	3(2.00)	5(3.33)	4(2.67)	3(2.00)	30(20.00)
对照组	130	8(6.15)	14(10.77)	5(3.85)	14(10.77)	9(6.92)	5(3.85)	55(42.31)
χ^2								15.354
P								

2.6 两组患者 1 年生存率比较 中位随访时间为 (6.52 $\pm$ 1.24)个月,两组随访期间均未出现失访。观察组 82 例患者存活,68 例患者死亡,1 年生存率为 54.67%,PFS 为 (5.05 $\pm$ 1.33)个月,PFS 生存率为 50.67%(76/150);对照组例 47 例患者存活,83 例患者死亡,1 年生存率为 36.15%;PFS 为 (4.43 $\pm$ 0.56)个月,PFS 生存率为 42.31(55/130);观察组 PFS 生存率和 1 年生存率高于对照组($P<0.05$),见图 1、图 2。

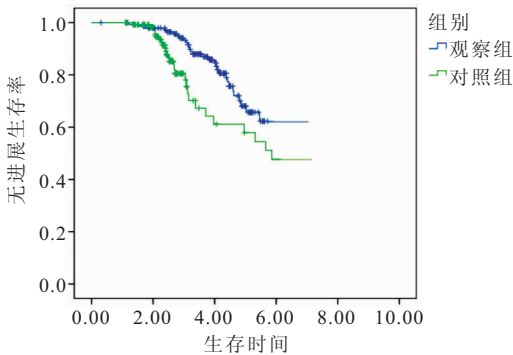


图 1 PFS 生存率
Figure 1 PFS survival rate

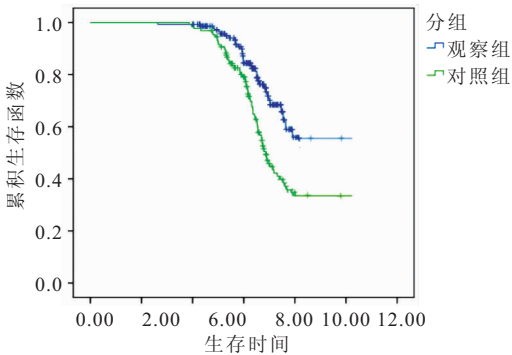


图 2 为 1 年总生存率
Figure 2 1-year overall survival

NSCLC 肿瘤组织中 T 细胞 PD-1 的表达高于外周血单核淋巴细胞中表达。同时 ZHUANSUN 等^[13]发现,PD-L1 在 NSCLC 患者中表达较高,且与淋巴结转移呈正相关。

PD-1 于 1992 年发现,认为其与细胞凋亡有关。1998 年相关研究发现,PD-1 是免疫应答的负调控信号^[14]。PD-1 是 I 型跨膜糖蛋白,是人体免疫系统中的保护分子,在成熟活化后 T 细胞中表达^[15]。而 PD-L1 由 9 号染色体的 CD274 基因编码,广泛表达于 T 细胞、巨噬细胞及胸肌内皮细胞中,能被促炎因子刺激后表达上调^[16]。PD-1/PD-L1 相互作用可抑制 T 细胞增殖和过度活化引起的炎症损伤,诱导抗原特异性 T 细胞凋亡,并通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路增强机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用^[17]。本研究结果显示,治疗后观察组 RR 高于对照组,与国内

3 讨论

NSCLC 发现时大多处于晚期,存在远处转移,化疗可延长生存期,提高生活质量^[7]。多西他赛为 M 期周期特异性药物,通过促进小管聚集成稳定的微管并抑制其聚合形成稳定的微束,进而抑制肿瘤细胞分裂^[8-9]。近年来部分学者研究表明,PD-1/PD-L1 成为 NSCLC 治疗的潜在靶点^[10-11]。Qiao 等^[12]证实,

外^[18-19]报道一致,说明 PD-1/PD-L1 免疫联合多西他赛可提高临床疗效,分析其原因可能与 PD-1/PD-L1 免疫治疗通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路增强机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用有关。血清肿瘤标志物可反映恶性肿瘤细胞转化, CYFRA21-1 是检测 NSCLC 首选的肿瘤标志物; CEA 是具有相同抗原决定簇的糖蛋白, 为最早证实的肿瘤标志物^[20]。本研究发现, 治疗后观察组血清 CYFRA21-1、CEA 水平低于对照组, 提示 PD-1/PD-L1 免疫治疗联合多西他赛可降低血清 CYFRA21-1、CEA 水平, 究其原因与 PD-1/PD-L1 免疫治疗抑制 T 细胞增殖和效应器功能及抗原特异性 T 细胞凋亡有关。同时研究发现, 治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均显著高于对照组, CD8⁺ 低于对照组, 与展翼翼等^[21]报道一致, 说明 PD-1/PD-L1 免疫联合多西他赛化疗方案可改善晚期复治性 NSCLC 免疫功能, 且观察组不良反应发生率低于对照组, 进一步说明 PD-1/PD-L1 免疫联合多西他赛化安全性较高, 有利于促进患者预后, 且由于本研究疗程较短(2 个月), 因此无不良反应导致治疗中断患者。与其他研究不同的是本研究进行 1 年的随访, 结果显示, 观察组 PFS 生存率和 1 年生存率高于对照组, 提示 PD-1/PD-L1 免疫联合多西他赛化与远期疗效较好, 可提高患者生存质量, 但本研究纳入例数较少, 且随访时间较短, 将扩大样本量进一步论证。

4 结论

PD-1/PD-L1 免疫治疗联合多西他赛化疗可提高晚期复治性 NSCLC 免疫功能和生存率, 且安全性较高。

【参考文献】

- [1] 吕厚宽, 庄文辉, 黄一桂, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的疗效及预后观察[J]. 癌症进展, 2020, 18(3): 279-281.
- [2] 魏瑜, 张莉. PD-1/PD-L1 抑制剂对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的 META 分析[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(5): 440-446.
- [3] 万秋, 杨扬, 黎友伦, 等. PD-1 单抗/PD-L1 单抗与多西他赛治疗进展期非小细胞肺癌疗效与安全性的荟萃分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(2): 229-235.
- [4] 秦泽敏, 伏彩虹, 章峰, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂与化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效的 META 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(22): 3613-3619.
- [5] 陆伟. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 海南医学, 2018, 29(24): 3518-3521.
- [6] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847.
- [7] QI J, MIXUE X, MENGYE H, *et al.* Anti-PD-1/PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(7): 7672-7683.
- [8] 马成龙, 沈冬. 程序性死亡受体 1 抗体联合多西他赛治疗一线化疗进展后晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国医刊, 2019, 54(11): 1244-1246.
- [9] 杨美菊, 程哲. 复方中药联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 癌症进展, 2018, 16(1): 102-105.
- [10] RAMOS-ESQUIVEL A, ALICIA V D L, ROJAS-VIGOTT R, *et al.* Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Esmo Open*, 2017, 2(3): 000236.
- [11] 张盼. 晚期非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 单抗治疗临床转化现状[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(4): 426-430.
- [12] QIAO M, JIANG T, ZHAO S, *et al.* Progress in PD-1/PD-L1 inhibitors combined with other approaches in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Tumor*, 2017, 37(6): 663-669.
- [13] ZHUANSUN Y, HUANG F, DU Y, *et al.* Anti-PD-1/PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated, advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Journal of thoracic disease*, 2017, 9(3): 655-665.
- [14] 冯海明, 蒋鹏, 赵晔, 等. 抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的单组率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3): 322-333.
- [15] 王守正, 李峻岭. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌疗效预测的研究进展[J]. 癌症进展, 2017, 15(6): 618-622.
- [16] 乔梦, 蒋涛, 赵沙, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他方式治疗在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 肿瘤, 2017, 37(6): 663-669.
- [17] 姜战胜. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(2): 138-142.
- [18] RAMOS-ESQUIVEL A, ALICIA V D L, ROJAS-VIGOTT R, *et al.* Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Esmo Open*, 2017, 2(3): 000236.
- [19] 苏强, 闫涵, 侯艳丽, 等. PD-1/PD-L1 抗体与多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌安全性 META 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(21): 1450-1454.
- [20] 田春艳, 李馥郁, 杨晋, 等. 吉非替尼联合吉西他滨和顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(4): 25-28.
- [22] 展翼翼, 周波. 抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗进展期非小细胞肺癌疗效及对肿瘤浸润 T 细胞密度和分布的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(6): 584-587.

(收稿日期: 2020-11-05; 修回日期: 2021-06-22; 编辑: 王小菊)