

信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗复发或难治性 ES-SCLC 的临床研究^Δ

李卉惠^{1*}, 李广欣², 赵鹏飞¹, 林海珊¹, 赵磊¹, 俞静^{1#}, 张颖^{1#2} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心, 北京 100050; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院放射治疗科, 北京 102218)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0901-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.002



摘要 目的: 评估信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在复发或难治性广泛期(ES)小细胞肺癌(SCLC)患者二线治疗中的疗效和安全性。方法: 选择2022年1月至2023年1月首都医科大学附属北京友谊医院收治的一线应用依托泊苷/铂类药物化疗后进展的ES-SCLC患者74例, 根据随机数字表法分为研究组38例和对照组36例。研究组患者给予信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗, 对照组患者给予注射用盐酸托泊替康治疗。观察两组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及不良反应。结果: 研究组、对照组患者的ORR分别为26.3%(10/38)、13.9%(5/36) ($P=0.035$), DCR分别为84.2%(32/38)、72.2%(26/36) ($P=0.042$), 中位PFS分别为6.00、3.45个月 ($P=0.013$), 中位OS分别为10.30、8.75个月 ($P=0.007$), 上述差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 与注射用盐酸托泊替康相比, 信迪利单抗注射液联合紫杉醇(白蛋白结合型)延长了复发或难治性ES-SCLC患者的生存期, 且不良反应可耐受。
关键词 信迪利单抗; 紫杉醇; 安全性; 有效性; 小细胞肺癌; 程序性死亡受体配体1

Clinical Research on Sintilimab Injection Combined with Paclitaxel Injection (Albumin-Bound) in the Treatment of Relapsed or Refractory ES-SCLC^Δ
LI Huihui¹, LI Guangxin², ZHAO Pengfei¹, LIN Haishan¹, ZHAO Lei¹, YU Jing¹, ZHANG Ying¹
(1. Cancer Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;
2. Dept. of Radiation Therapy, Tsinghua Changgung Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 102218, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of sintilimab injection combined with paclitaxel injection (albumin-bound) in the second-line treatment of patients with relapsed or refractory extensive stage (ES) of small cell lung cancer (SCLC). **METHODS:** A total of 74 patients with ES-SCLC who progressed after first-line application of etoposide/platinum-based chemotherapy admitted into Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from Jan. 2022 to Jan. 2023 were selected to be divided into 38 cases in the research group and 36 cases in the control group via random number table method. The research group was given sintilimab injection combined with paclitaxel injection (albumin-bound), while the control group received topotecan hydrochloride injection. The objective remission rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and adverse drug reactions of both groups were observed. **RESULTS:** The ORR of research group and control group were 26.3% (10/38) and 13.9% (5/36) ($P=0.035$), the DCR were 84.2% (32/38) and 72.2% (26/36) ($P=0.042$), the median PFS were 6.00 months and 3.45 months ($P=0.013$), the median OS were 10.30 months and 8.75 months ($P=0.007$), respectively, with statistically significant differences. There was no statistically significant difference in the incidences of adverse drug reactions between two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with the topotecan hydrochloride injection, sindilizumab injection in combination with paclitaxel (albumin-bound) has

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81774221)
* 副主任医师。研究方向: 呼吸道及消化道恶性肿瘤的综合治疗。E-mail: huihuimu2008@126.com
通信作者 1: 主任医师。研究方向: 实体肿瘤的综合治疗。E-mail: yujing026@ccmu.edu.cn
通信作者 2: 主治医师。研究方向: 呼吸道消化道恶性肿瘤化疗。E-mail: elizabeth1103@163.com

目前,肺癌仍是全球死亡率最高的恶性肿瘤,患者5年生存率与疾病分期有关。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者占全部肺癌患者的15%~20%,SCLC生长迅速、早期即出现远处转移,严重缩短了患者的生存时间。少数局限期SCLC患者通过手术或放化疗获得治愈,但对于占比更多的广泛期SCLC(ES-SCLC)患者而言,主要治疗手段仍是以化疗为主的全身系统治疗。约2/3的SCLC患者诊断时为ES-SCLC^[1]。ES-SCLC患者预后差、生存期短,中位生存期为9.4~12.8个月,2年生存率为5.2%~19.5%^[2]。虽然SCLC患者治疗初期对放化疗敏感,有效率可以达60%~70%,但是多数患者会迅速发生获得性耐药,导致疾病复发或死亡。标准一线治疗后,几乎所有患者在1~2年内都会发生复发、转移,在后续的二线治疗方案中,目前唯一获得美国和欧盟批准的用于敏感复发性SCLC二线治疗I级推荐的药物为拓扑异构酶抑制剂,但疗效远低于预期;既往研究对复发性SCLC的后线治疗做过一些探讨总结,但总体疗效欠佳^[3]。因此,寻找更有效的治疗方案,对复发性SCLC的后线治疗尤为重要。

紫杉醇类药物作为非小细胞肺癌的常用一线药物,其疗效已得到普遍认可,但该药用于SCLC的疗效,国内外研究较少。最近,免疫检查点抑制剂已在包括SCLC在内的几种实体瘤中显示出活性^[4-5]。IMpower133和CASPIAN研究的成功也标志着SCLC踏上免疫治疗“新征程”。上述2个研究结果均显示,免疫治疗联合化疗在SCLC一线治疗中可以带来生存获益,但是2个研究中应用的都是抗程序性死亡受体配体1(PD-L1)抗体,而关于抗程序性死亡受体1(PD-1)抗体在SCLC中获得成功的研究较少。信迪利单抗注射液为高度选择性的单克隆抗体,可阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用,从而激活效应T细胞针对肿瘤细胞的功能。已有数据表明,紫杉醇和依托泊苷可以上调PD-L1的表达^[6]。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)是溶剂型紫杉醇与人血白蛋白经高压震动技术制成的纳米微粒,提高了紫杉醇的纯度,缩短了滴注时间,还增加了肿瘤间质中的紫杉醇浓度,提高了抗肿瘤活性;由于该药不需要聚氧乙烯蓖麻油溶解,减少了过敏反应的发生,因此在用药前不需要给予患者抗过敏的预处理,避免了糖皮质激素的应用,对免疫检查点的负面影响几乎没有。考虑到注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的优势以及PD-L1表达在免疫治疗中可能的疗效预测作用,假设注射用紫杉醇(白蛋白结合型)在SCLC中可能具有抗肿瘤作用以及可以作为PD-L1诱导剂,故设计了本研究,以注射用盐酸托泊替康为对照方案,评估信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗复发或难治性ES-SCLC患者的疗效和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2022年1月至2023年1月首都医科大学附属北京

友谊医院(以下简称“我院”)收治的一线治疗后复发或难治性ES-SCLC患者74例。纳入标准:(1)经病理学检查证实为ES-SCLC;(2)经依托泊苷联合顺铂或卡铂一线治疗时或治疗结束后6个月内出现疾病进展;(3)年龄为18~76岁;(4)美国东部协作肿瘤组体力状态(ECOG PS)评分为0或1分;(5)根据实体肿瘤反应评估标准(RECIST)1.1版^[7],至少有1个可测量病灶;(6)生存期>3个月。排除标准:(1)过去5年内有间质性肺病(如特发性肺纤维化或机化性肺炎)者;(2)罹患或有证据显示存在严重的、需要全身免疫抑制治疗的自身免疫性疾病者;(3)活动性或未受控制的脑部转移者;(4)有其他正在进展或需要治疗的恶性肿瘤者。本研究经我院伦理委员会批准(伦理批号:2021-P2-112-02),所有患者均签署知情同意书。根据随机数字表法将患者分为研究组38例和对照组36例,两组患者基线特征比较见表1。

表1 两组患者基线特征比较

项目	特征	研究组 (n=38)	对照组 (n=36)	P
年龄/[中位(范围),岁]		66.4(48~76)	63.2(45~73)	0.794
性别/例(%)	男性	33(86.8)	31(86.1)	0.927
	女性	5(13.2)	5(13.9)	
吸烟/例(%)	是	27(71.1)	25(69.4)	0.880
	否	11(29.0)	11(30.6)	
ECOG评分/例(%)	0分	6(15.8)	6(16.7)	0.919
	1分	32(84.2)	30(83.3)	
既往化疗/例(%)	依托泊苷/铂类药物联合	38(100.0)	36(100.0)	—
既往是否放疗/例(%)	是	18(47.4)	16(44.4)	0.801
	否	20(52.6)	20(55.6)	
转移部位/例(%)	脑	12(31.6)	9(25.0)	0.530
	骨	12(31.6)	10(27.8)	0.721
	肝	12(31.6)	10(27.8)	0.721
PD-L1表达/例(%)	肾上腺	5(13.2)	7(19.4)	0.463
	阳性	7(18.4)	8(22.2)	0.684
一线治疗敏感性/例(%)	阴性	31(81.6)	28(77.8)	0.861
	耐药	31(81.6)	28(77.8)	
	敏感	2(5.3)	3(8.3)	
	未知	5(13.2)	5(13.9)	

注:“—”表示无数值。

1.2 方法

研究组患者应用信迪利单抗注射液[规格:100 mg(10 mL)/瓶]200 mg,第1日静脉滴注;注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(规格:100 mg)130 mg/m²,第1日和第8日静脉滴注,21 d为1个周期;由于周围神经病变毒性和肾毒性等的累积,注射用紫杉醇(白蛋白结合型)最多用至6个周期,信迪利单抗注射液持续使用至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

对照组患者应用注射用盐酸托泊替康[规格:2 mg(按C₂₃H₂₃N₃O₅计算)],日剂量为1.2 mg/m²,第1—5日静脉滴注,21 d为1个周期,用药6个周期后,进入随访期。

1.3 观察指标

本研究的主要终点是评估信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)对比注射用盐酸托泊替康的客观缓解

率(ORR);次要终点为疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、安全性和生物标志物。(1)OS:从治疗当日开始到最后1次患者随访或死亡的日期;PFS:从治疗当日开始到确定疾病进展或死亡的日期。(2)记录患者治疗期间的不良反应,采用美国国立癌症研究所不良事件常用术语评定标准5.0版进行不良反应分级,分为1—5级,3—4级为严重不良反应,5级不良反应为死亡。(3)生物标志物测定:使用抗PD-L1抗体DAKO22C3 pharmDx(美国Dako公司)测定PD-L1表达,将来自每例患者的组织用福尔马林固定,将石蜡包埋的组织块进行免疫组织化学染色,由认证的病理学家确定显示不同染色强度的肿瘤细胞的百分比。根据肿瘤细胞中膜染色的强度和比例(无细胞质染色)评估PD-L1表达情况。PD-L1染色强度分为4类,即无染色(0)、弱(1+)、中度(2+)和强(3+)。如果≥1%肿瘤细胞中的表达强度≥1+,则认为肿瘤细胞PD-L1呈阳性^[8]。评估PD-L1表达与ORR、PFS是否具有相关性。(4)采用门诊及电话方式进行随访,随访截止时间为2023年11月。

1.4 疗效评定标准

使用RECIST 1.1版疗效指南,每2个周期对患者疗效进行评估^[7]。完全缓解:靶病灶消失,病理性淋巴结短径缩小至<10 mm;部分缓解:所有靶病灶长径总和相对于基线减少>30%;疾病稳定:变化介于部分缓解和疾病进展之间;疾病进展:所有靶病灶的长径总和增加>20%,且长径总和增加的绝对值>5 mm,或出现新的病灶。ORR=(完全缓解病例数+部分缓解病例数)/总病例数×100%,DCR=(完全缓解病例数+部分缓解病例数+疾病稳定病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

应用SPSS 23.0软件对数据进行统计学分析,计量资料服从正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,不服从正态分布的用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,比较采用秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;采用Kaplan-Meier法比较生存曲线; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

74例患者均无失访,随访率为100%,中位随访时间为15.7个月。

2.2 疗效分析

对所有接受至少1个疗程治疗的患者进行疗效和毒性分析。74例患者共完成205个周期的化疗,化疗周期数为1~6个。其中,14例(占18.9%)患者只完成2个周期化疗,60例(占81.1%)患者完成2个以上周期化疗,中位化疗周期数为4个。

研究组、对照组患者的ORR分别为26.3%(10/38)、13.9%(5/36)($P=0.035$),DCR分别为84.2%(32/38)、72.2%(26/36)($P=0.042$),组间差异均有统计学意义,见表2;研究组、对照组患者的中位PFS分别为6.00、3.45个月($P=0.013$, $HR=0.519$,95% $CI=0.306\sim0.882$),OS分别为10.30、8.75个月($P=0.007$, $HR=0.475$,95% $CI=0.274\sim0.824$),组间差异均有统计学意义,见图1—2。

表2 两组患者疗效比较

组别	完全缓解/ 例(%)	部分缓解/ 例(%)	疾病稳定/ 例(%)	疾病进展/ 例(%)	ORR/% (例)	DCR/% (例)
研究组($n=38$)	1(2.6)	9(23.7)	22(57.9)	6(15.8)	26.3(10)	84.2(32)
对照组($n=36$)	0(0)	5(13.9)	21(58.3)	10(27.8)	13.9(5)	72.2(26)

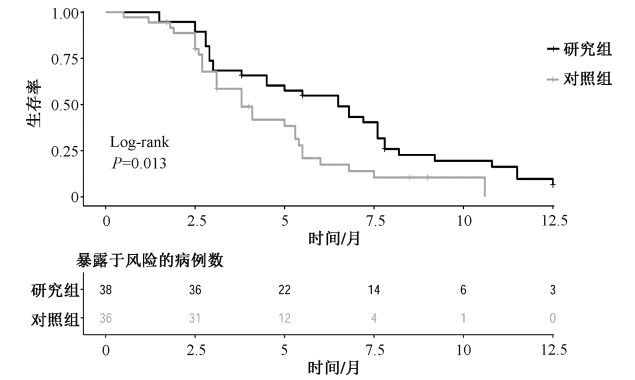


图1 PFS的Kaplan-Meier曲线

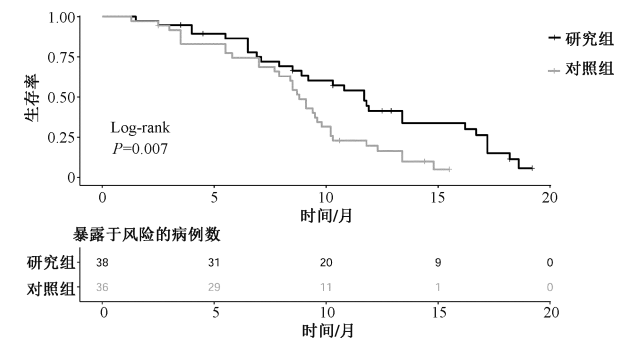


图2 OS的Kaplan-Meier曲线

2.3 不良反应发生情况

74例患者均可进行不良反应评估,均未因不良反应中断治疗,且无治疗相关死亡发生。

研究组患者的主要不良反应为骨髓抑制、脱发、外周神经毒性、肌肉关节疼痛、胃肠道反应及乏力。除甲状腺功能异常、外周神经病变及脱发外,两组患者其他不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者3—4级不良反应主要为甲状腺功能异常、骨髓抑制、脱发和恶心/呕吐,对照组患者3—4级不良反应主要为乏力、恶心/呕吐和骨髓抑制。

研究组患者的骨髓抑制主要表现为白细胞减少(24例,占63.2%)、中性粒细胞减少(23例,占60.5%)及血红蛋白减少(14例,占36.8%)。其中1级骨髓抑制患者8例,2级骨髓抑制患者11例,3级骨髓抑制患者6例,4级骨髓抑制患者2例,研究组所有患者经粒细胞集落刺激因子治疗后均好转,2例患者由于重度中性粒细胞减少而降低注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的剂量。肌肉关节疼痛均为1—2级,以双膝关节疼痛为主,经抗炎镇痛药治疗后好转。外周神经毒性主要表现为手足末端麻木,胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐,以1—2级为主。研究组患者的化疗方案整体耐受性良好且不良反应可控,治疗过程中未发生过过敏反应,见表3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

项目	所有不良反应			3—4 级不良反应		
	研究组 (n=38)	对照组 (n=36)	P	研究组 (n=38)	对照组 (n=36)	P
骨髓细胞减少	27 (71.1)	31 (86.1)	0.160	13 (34.2)	15 (41.7)	0.633
白细胞减少	24 (63.2)	26 (72.2)	0.462	8 (21.1)	10 (27.8)	0.592
中性粒细胞减少	23 (60.5)	24 (66.7)	0.635	8 (21.1)	9 (25.0)	0.785
血红蛋白减少	14 (36.8)	21 (58.3)	0.102	3 (7.9)	4 (11.1)	0.707
脱发	22 (57.9)	0 (0)	0.003	1 (2.6)	0 (0)	0.796
甲状腺功能异常	26 (68.4)	16 (44.4)	0.060	12 (31.6)	4 (11.1)	0.048
外周神经毒性	14 (36.8)	1 (2.8)	0.000	0 (0)	0 (0)	—
恶心/呕吐	21 (55.3)	23 (63.9)	0.486	2 (5.3)	5 (13.9)	0.255
肌肉关节疼痛	8 (21.1)	6 (16.7)	0.769	0 (0)	0 (0)	—
乏力	14 (36.8)	13 (36.1)	1.000	0 (0)	0 (0)	—
皮疹	2 (5.3)	3 (8.3)	0.670	0 (0)	0 (0)	—
发热	2 (5.3)	5 (13.9)	0.255	0 (0)	0 (0)	—

注：“—”表示无数值。

2.4 分子生物标志物与疗效和生存的关系分析

研究组 7 例(占 18.4%)患者的 PD-L1 表达阳性(包括 1 例强阳性的患者),其中 1 例完全缓解,1 例部分缓解;研究组患者中,PD-L1 表达阳性者的 ORR 为 28.5%,PD-L1 表达阴性者的 ORR 为 25.8%,且未发现研究组患者 PD-L1 表达与 ORR 之间具有显著相关性($P=0.881$)。将研究组根据 PD-L1 表达情况分为两个亚组,PD-L1 表达阳性亚组患者的 PFS 为 5.8 个月,PD-L1 表达阴性亚组患者的 PFS 为 6.3 个月,且未发现研究组患者 PD-L1 表达与 PFS 之间具有显著相关性($P=0.897$)。

3 讨论

本研究观察了信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的化疗方案用于复发或难治性 ES-SCLC 的疗效和不良反应,结果显示,研究组患者的 ORR 为 26.3%,DCR 为 84.2%,中位 PFS 为 6.00 个月,重度(3—4 级)不良反应主要为白细胞细胞减少(21.1%)、中性粒细胞减少(21.1%)、血红蛋白减少(7.9%)和脱发(2.6%),这些不良反应都是可控的,而且可以通过积极治疗解决。总体来说,该化疗方案在 ES-SCLC 患者中表现出较好的临床疗效及可耐受的不良反应。

在免疫时代到来之前,SCLC 的治疗已经有接近 30 年没有重大的突破。免疫检查点抑制剂被引入 SCLC 的治疗,为改善 SCLC 患者预后带来了新的希望。2 项随机对照的Ⅲ期临床试验结果表明,在一线化疗中加入免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗(IMpower133 研究^[9])或度伐利尤单抗(CASPIAN 研究^[10]),可以显著改善患者的 PFS 和 OS,且该方案也被写入 SCLC 治疗指南中。最近,关于免疫检查点抑制剂在 SCLC 二线及二线上治疗中的研究较多,但结果不尽相同,特别是作为单药使用时。在 CheckMate 331 的Ⅲ期临床试验中,评估了纳武利尤单抗(一种针对 PD-1 的人免疫球蛋白 G4 单克隆抗体)单药对比标准化疗的疗效和安全性,将 569 例经含铂方案治疗失败的患者随机分为纳武利尤单抗组($n=284$)或标准二线化疗组(注射用盐酸托泊替康或盐酸氨柔比星)($n=285$),结果表明,在中位随访 7.0~7.6 个月后,针对主要研究终点 OS,与标准二线化疗组(8.4 个月, $95\%CI=7.0\sim10.0$)相比,纳武利尤单抗组患者的生存率没有显著提高(7.5 个月,

$95\%CI=5.6\sim9.2$),组间差异无统计学意义($P=0.11$)^[11]。结果证实,在复发的 SCLC 患者中,纳武利尤单抗单药治疗未能显著优于化疗。基于免疫联合化疗在 SCLC 一线治疗中显著的获益,并结合二线治疗中单用免疫治疗的效果欠佳,本研究设计了在复发或难治性 ES-SCLC 患者中应用免疫治疗联合化疗的方案。免疫治疗和化疗具有增效作用,化疗通过对肿瘤细胞的杀伤,促使更多抗原暴露,并被呈递到机体免疫细胞,激活免疫系统使其重新识别和杀伤肿瘤细胞;化疗可以缩小肿瘤体积,改善 T 细胞和肿瘤细胞比例,使相对更多的 T 细胞浸润到肿瘤局部;化疗还可以改变肿瘤屏障,增加 T 细胞渗透性,减少肿瘤产生抑制 T 细胞的物质;化疗还有可能改变局部抑制性 T 细胞的数量。上述化疗的作用都有可能进一步增强免疫治疗效应,这也是免疫联合化疗治疗策略的理论基础。

本研究中,信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)二线治疗依托泊苷/铂类治疗后复发或难治性 ES-SCLC 患者的疗效与 KEYNOTE-158 研究^[12]和 KEYNOTE-028 研究^[13]中 PD-L1 阳性晚期 SCLC 患者相当。本研究中研究组患者的 ORR 为 26.3%,KEYNOTE-158 研究为 18.7%,KEYNOTE-128 研究为 33.3%;中位 PFS 分别为 6.00、2.0 和 1.9 个月;中位 OS 分别为 10.30、8.7 和 9.7 个月。KEYNOTE-158 研究^[12]和 KEYNOTE-028 研究^[13]均评估了派姆单抗的单药治疗效果。鉴于 KEYNOTE-028 研究仅包含 PD-L1 表达呈阳性的 SCLC 患者,而本研究中大多数患者 PD-L1 表达都是阴性的;另外,KEYNOTE-158 研究中,PD-L1 阴性 SCLC 患者中派姆单抗的反应率仅为 6%。因此,信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)二线治疗依托泊苷/铂类治疗后复发或难治性 ES-SCLC 是有一定价值的。

PD-L1 表达在预测免疫检查点抑制剂用于非小细胞肺癌和黑色素瘤的疗效方面具有一定的价值,PD-L1 表达水平越高,预示疗效越好。但是,由于 SCLC 具有异质性,PD-L1 表达的阳性率在不同的研究中不尽相同。本研究中,研究组患者 PD-L1 的阳性率为 18.4%,包含 1 例强阳性患者,本研究未发现 PD-L1 表达与免疫治疗疗效的相关性。

本研究的局限性:(1)样本量小,统计功效低。(2)在本研究人群中,仅有 7 例 PD-L1 阳性患者,不足以根据 PD-L1 作为预测性生物标志物的作用得出结论。未来会设计大样本的随机对照研究来进一步验证结果。

综上所述,信迪利单抗注射液联合注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗复发或难治性 ES-SCLC 的疗效良好,安全性良好,为临床治疗提供了新的选择。

参考文献

[1] TSOUKALAS N, ARAVANTINOY-FATOROU E, BAXEVANOS P, et al. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(8): 145.
[2] KALEMKERIAN G P. Small cell lung cancer[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(5): 783-796.

(下转第 909 页)