

免疫联合放疗一线治疗局部晚期肺鳞癌15例临床观察

刘永*, 李红梅, 冷洁, 李俐珊, 曹宝

邳州市人民医院放疗科, 江苏 邳州

收稿日期: 2022年12月18日; 录用日期: 2023年1月12日; 发布日期: 2023年1月19日

摘要

目的: 通过免疫检查点抑制剂联合调强放疗一线治疗局部晚期肺鳞癌15例回顾性观察, 进一步验证免疫联合放疗的可行性及安全性, 高效性, 前景值得期待。方法: 2019年7月至2020年7月共15例肺鳞癌患者, 均有明确病理及临床分期(IIIA-IIIB)。无免疫治疗及放疗禁忌。15例患者均一线接受国产免疫检查点抑制剂信迪利单抗联合局部调强放疗。放疗首日同步信迪利单抗(PD-1) 200 mg静滴, 放疗期间至放疗结束继续维持免疫治疗至12个月。放疗模式选择IMRT, 验证方法每周CBCT验证。总剂量: 95% PTV 6000 CGy/30 f。疗效评估采用回访至2022年8月。结果: 15例患者目前均在随访中。评价目标肿瘤主要参考RECIST1.1标准。其中1年: 9例PR, CR 6例。ORR 100%。一年生存率100%, 2年: CR 5例, PR 7例, SD 2例, PD 1例。2年局部控制率 > 85%, 2年生存率100%。中位PFS (Progression-Free Survival)未达到。继续观察中。毒副作用主要依据CTC2.0版药物治疗毒作用分级标准, CSCO指南的免疫治疗毒作用分级标准。15例患者均未出现II度以上毒副作用。结论: 免疫联合放疗一线治疗局部晚期非小细胞肺癌方法可行, 近期疗效显著, 远期生存继续观察评估。值得进一步扩大样本观察推广。

关键词

免疫 + IMRT, 一线, 肺鳞癌

Clinical Observation of 15 Cases of Locally Advanced Lung Squamous Cell Carcinoma Treated with Immunotherapy Combined with Radiotherapy

Yong Liu*, Hongmei Li, Jie Leng, Lishan Li, Bao Cao

Department of Radiotherapy, Pizhou People's Hospital, Pizhou Jiangsu

*通讯作者。

文章引用: 刘永, 李红梅, 冷洁, 李俐珊, 曹宝. 免疫联合放疗一线治疗局部晚期肺鳞癌 15 例临床观察[J]. 世界肿瘤研究, 2023, 13(1): 7-13. DOI: 10.12677/wjcr.2023.131002

Abstract

Objective: To retrospectively observe 15 cases of locally advanced lung squamous cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors combined with intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and to further verify the feasibility, safety, efficiency of immunotherapy combined with radiotherapy, and the prospect of it is worth looking forward to. **Methods:** From July 2019 to July 2020, a total of 15 patients with squamous cell carcinoma of the lung were enrolled. All patients had clear pathological and clinical stages (IIIA-IIIB). There were no contraindications of immunotherapy and radiotherapy in all cases. All 15 patients received first-line immune checkpoint inhibitor Sintilizumab combined with local intensity modulated radiotherapy. On the first day of radiotherapy, Sintilizumab (pd-1) 200 mg was simultaneously intravenous dripped, and the immunotherapy was maintained until 12 months after the end of radiotherapy. **Radiotherapy Way:** IMRT, **Verification method:** weekly CBCT validation. **Total dose:** 95% PTV 6000 cGY/30 f. The efficacy was evaluated by follow-up visits until August 2022. **Results:** All 15 patients are currently under follow-up. Target tumor was evaluated mainly according to RECIST1.1 criteria. Among them, 9 cases had partial response in one year, and 6 cases had complete response. ORR was 100%. The one-year survival rate was 100%. There were 7 cases with partial remission, 5 cases with complete remission, 2 cases with stable disease, and 1 case with progressive disease. The 2-year local control rate was more than 85%, and the 2-year survival rate was 100%. The median PFS was not reached. The toxicity and side effects were mainly based on the toxicity grading standards of drug therapy (CTC2.0) and immunotherapy toxicity grading standards of CSCO guidelines. None of the 15 patients had toxic side effects more severe than grade II. **Results:** Immunotherapy combined with radiotherapy was feasible for the first-line treatment of locally advanced non-small cell lung cancer, and the short-term efficacy was significant. Long-term survival is continuing to be assessed under observation. It is worth further expanding the sample observation and promotion.

Keywords

Immunotherapy + IMRT, First-Line, Lung Squamous Cell Carcinoma

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。国家肿瘤质控中心最新发布的《2020年全国癌症报告》提示我国目前发病率男性第一，致死率男性及女性均为第一位。并且保持上升趋势[1]。肺癌的社会危害性非常巨大。肺癌病理类型 85% 以上为非小细胞肺癌。鳞癌约占 30%~40% [2]。肺鳞癌 EGFR 突变率低，欧美 < 5%，中国人为 3%~20% [3]。故针对 ERFR 的靶向治疗不可选。抗血管生成的单靶点及多靶点药物虽然被推荐至晚期肺鳞癌的三线治疗，主要针对周围型肺鳞癌。而肺鳞癌多为中央型，大血管容易受侵犯，出现危及生命的大出血等严重并发症几率高。部分患者合并高血压等基础疾病一定程度上限制了抗血管生成药物的使用。肺癌传统治疗方法主要为手术，放疗，化疗。而 80% 的以上患者初诊时就失去了根治性手术机会。过去 20 年中放化疗为局部晚期非小细胞肺癌主要治疗方式。放化疗的疗效已

至瓶颈。如何进一步提高局部晚期非小细胞肺癌局部控制率及总的生存时间, 必须有新的联合治疗药物及方法。传统细胞毒药物的化疗正逐渐被靶向药物、免疫治疗所取代。并已经在多个瘤种治疗中取得突破性进展。KENOTE-407 一线治疗研究: IV 期肺鳞癌免疫联合化疗组明显降低死亡风险, 延长中位无进展生存期(Progression-Free Survival)、总生存期(Overall-Survival)、提高总的客观缓解率(Objective Response Rate)等[4]。2019 年 CSCO 将局部晚期肺鳞癌同步放化疗后接受 durvalumab 巩固治疗写入指南。随后 2020 年, 2021 年, 2022 年 CSCO 常见恶性肿瘤诊疗指南持续推荐[5]。实际临床工作中部分病人因为各种原因不宜同步放化或联合化疗。而选择了放疗联合免疫治疗。我科自 2019 年 7 月至 2020 年 7 月使用国产免疫检查点抑制剂信迪利单抗联合放疗一线治疗局部晚期肺鳞癌 15 例。具体如下:

2. 资料

2.1. 一般情况

2019 年 7 月至 2020 年 7 月共 15 例患者接受国产免疫检查点抑制剂信迪利单抗联合放疗一线治疗。体力状况: ECOG 1 级 11 例, 2 级 4 例。全组病例均有明确鳞癌病理诊断。其中 13 例为男性, 2 例为女性, 临床分期依据 AJCC 肺癌分期第八版, 其中 III 期 a 3 例, IIIb 12 例。年龄分布 57 岁至 75 岁。中位年龄 68 岁。15 例患者均有吸烟史, 且 >10 年, 15 至 20 支/天。

2.2. 治疗前基线检查与检验

一般血液学检查血常规, 肝功能, 肾功能, 心肌酶谱, 甲状腺功能等。器械检查心电图, 心脏超声。15 例患者均无放疗及免疫治疗禁忌症。签署知情同意书。

3. 治疗实施

3.1. 放疗

1) 定位: 热塑膜体位固定, 放疗专用大孔径 CT 扫描。2) 完善靶区勾画。肺内病灶肺窗勾画, 淋巴结纵隔窗勾画。靶区定义: 根据 ICRU50 及 ICRU60 号报告, GTV, CTV, PTV 及 ITV 分别定义为: GTV 肺部原发病灶及转移淋巴结; CTV: 亚临床病灶及区域淋巴引流区。ITV: CTV 因呼吸运动形成范围; PTV: 包括 CTV, ITV, 摆位误差及系统误差及治疗中验证调整靶位置及靶体积变化等形成范围。3) 全程调强放疗(IMRT), 每周 CBCT 验证。95% PTV6000CGY/30f。

3.2. 免疫治疗

放疗首日同步信迪利单抗(PD-1) 200 mg 静滴, 首次 60 分钟, 以后每周周期静滴 30 分钟。一次/3 周。放疗全程及放疗结束继续维持免疫治疗至 12 月。

4. 随访及评估

4.1. 复诊随访

随访主要通过专科门诊及电话和微信进行。放疗结束 4 周第一次复诊, 后每 4 周期免疫治疗评估一次。目前随访至 2022 年 8 月。内容: 一般状况、生命体征、体格检查, 血常规, 肝功能, 肾功能, 甲状腺共功能, 心肌酶谱, 肾上腺皮质醇等, 相关影像学及其他器械检查, 如 ECG, 胸部 CT 检查等。不良事件(AE, Adverse Event)记录内容: 发生起始时间, 发生部位、持续情况、严重程度分级, 药物干预情况, AE 的转归情况。

4.2. 近期评效

评价内容主要为疗效及毒副作用。根据实体瘤免疫治疗疗效评价标准(iRECIST)，客观评效依据实体瘤 RECIST v1.1 标准。通过影像学检查及血液学检测评估和记录所有的可测量及可评价的肿瘤病灶及毒副作用。治疗初期可测量病灶长径及短径为基线。放疗结束 4 周并两周期免疫治疗后进行首次评效，而后每 4 周期免疫治疗进行再次评估，评价目标肿瘤 RECIST1.1 标准：完全缓解 CR (complete response)：所有目标病灶消失。部分缓解 PR (partial response)：基线病灶长径总和缩小 30%。疾病稳定 SD (stable disease)：基线病灶长径总和和有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。疾病进展 PD (progressive disease)：基线病灶长径总和增加 20%或出现新病灶。毒副作用评估依据 CTC2.0 版药物治疗毒作用分级标准及免疫治疗毒作用分级标准。

4.3. 结果分析

结果分析：疗效 1 年：6 例 PR，PR：9，ORR：100%。一年生存率 100%；两年 5 例 CR，PR：7 例，SD 2 例，PD 1 例。生存率 100%，局部控制率 > 85%。中位 PFS 未达到。完成本组治疗计划 15 例患者均未出现 III 度及以上毒副作用。血液学毒副作用 I 级 14 人次，II 级 7 人次，III~IV 级 0 人 III 次。甲状腺功能下降 I 级 2 例，II 级 1 例，III~IV 级 0 例。免疫性心肌炎 0 例。免疫性肺炎 I~II 级 3 例，III~IV 级 0 例。具体如表 1 和表 2：

Table 1. RECIST 1.1 standard evaluation

表 1. RECIST1.1 标准评效

胸部 CT 评估	第一次	第二次	第三次	第四次	第五次	第六次	第七次
CR	6 例	6 例	6 例	6 例	6 例	5 例	5 例
PR	9 例	9 例	9 例	8 例	7 例	8 例	7 例
SD	0 例	0 例	0 例	1 例	2 例	2 例	2 例
PD	0 例	0 例	0 例	0 例	0 例	0 例	1 例

Table 2. Evaluation of toxic and side effects: no toxic and side effects above Grade II occurred. (Mainly hematological side effects)

表 2. 毒副作用评估：未出现 II 度以上毒副作用。(主要为血液学毒副作用)

分级	血常规	肝功能	肾功能	甲状腺功能	心脏 EF	免疫性肺炎
I 度	12 例	2 例	0 例	2 例甲减	0 例	2 例
II 度	2 例	2 例	1 例	1 例甲减	0 例	1 例
III 度	0 例	0 例	0 例	0 例甲减	0 例	0 例
IV 度	0 例	0 例	0 例	0 例甲减	0 例	0 例

5. 讨论

我国肺癌病理类型 85%以上为非小细胞肺癌。鳞癌约占 30%~40%。NSCLC 5 年总的生存率 < 10%。远低于欧美发达国家。虽然手术治疗 NSCLC 3 年生存率约 60%，5 年生存率约 39%为最高。而 80%左右患者初诊时就失去了根治性手术机会。特别针对驱动基因阴性的局部晚期非小细胞肺癌，放化疗仍然为主要治疗方式。然而单纯化疗 5 年生存率单纯 < 5%，放疗 5 年生存率 5%~10%，放化疗结合 5 年生存率

10%~15% [6]。放化疗的疗效已至瓶颈。如何进一步提高局部晚期肺鳞癌局部控制率及总生存时间。随着近 10 年新的基础研究、新的治疗理论、新的方法、新的设备不断出现,传统细胞毒药物的化疗正逐渐被免疫联合治疗所取代。更具代表性的免疫治疗机理研究逐渐清晰,联合机制逐渐明朗。

免疫治疗是调动体内免疫系统识别和杀死肿瘤细胞的一种治疗方式[7]。免疫治疗就是要恢复或加强体内微环境的免疫监控能力。PD-1 为细胞程序性死亡因子,是第一个被发现的免疫检查点分子,主要表达在被刺激的 T 细胞、B 细胞和髓样细胞。与 PDL-1 互为配体[8]。健康人一般不表达 PDL-1。在肿瘤的微环境中肿瘤细胞表达 PDL-1,与 PD-1 结合减少 TCR (激活 T 细胞的反应)信号通路的磷酸化,降低 TCR 通路下游的信号激活及 T 细胞的激活和细胞因子的生成。因此抑制 PD-1 通路可以加速和增强机体的自身免疫。PD-1/PDL-1 抗体就是通过阻断 PD-1/PDL-1 的结合实现阻断,从而恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能[9]。实际临床面对个体化病例,免疫治疗单一治疗获益较小,主要以联合治疗为主。免疫联合化疗及靶向药物目前多瘤种广泛开展。并取得巨大进展。

免疫联合化疗治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌取得很大成功。对于无法手术的局部晚期肺鳞癌患者,随着 PD-1/PD-L1 为代表的免疫检查点抑制剂研究深入,免疫治疗取得了明显进展。2019 年美国 Imfinzi 在 III 期不可切除非小细胞肺癌的 PACIFIC 试验的三年总生存率(OS)结果表明,接受 Imfinzi 治疗的患者 3 年的 OS 率为 57%,而安慰剂组为 43.5%。Imfinzi 组的中位 OS 尚未达到,而安慰剂组为 29.1 个月。Imfinzi 显示出了持久和持续的 OS 获益。2019 年帕博利珠单抗联合化疗中国获批晚期肺鳞癌患者。以 PD-1/PD-L1 为代表的免疫治疗带来长期治愈的机会。III 期 KEYNOTE-407 研究结果,帕博利珠单抗联合化疗组和化疗组中位 OS 分别为 17.3 个月 vs. 12.6 个月,联合组较化疗组降低了 56%的死亡风险;联合组和化疗组中位 PFS 分别为 8.3 个月 vs. 4.2 个月,联合组较化疗组降低了 68%的疾病进展或死亡风险[10]。免疫联合化疗药物国内外近年研究及相关报告较多。实际临床工作中部分病人因为各种原因不宜同步放化或联合化疗。而选择了放疗联合免疫治疗。虽然免疫联合放疗一线治疗局限性肺鳞癌临床研究及报告相对较少。但免疫联合放疗基础研究及临床实践均提示治疗恶性肿瘤有较高疗效及较好安全性更好的应用前景。

免疫联合放疗在动物中已取得了令人期待的结果。Kim 等让 HCC 小鼠模型局部接受放疗并监测其 PD-L1 的表达水平[11]。试验分为四组,对照组,抗 PD-L1 组,放疗组,放疗联合抗 PD-L1 组。结果显示,放疗可通过 IFN- γ /STAT3 信号通路上调肿瘤细胞的 PD-L1 的表达,从而提高抗 PD-L1 药物的疗效。联合治疗组相较于其他组显著抑制了肿瘤生长,联合治疗组、抗 PD-L1 组、放疗组 7 周的生存率分别为 90%、0 以及 30% ($P < 0.001$)。

放疗可以激活一些先天免疫通路,调节 T 细胞免疫活性。放疗可以调节免疫微环境,增加肿瘤微环境趋化因子 CXCL10 和 CXCL16 的水平,促进免疫治疗的作用持久、稳定且强大。放疗上调肿瘤细胞 PD-L1 的表达以及 T 细胞 PD-1 的表达,PD-1 通路可抑制放疗介导的远隔效应的产生,而 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂可抑制 PD-1 通路,从而增强抗肿瘤的能力。可刺激免疫应答、产生远隔效应。晚期 NSCLC 在接受 pembrolizumab 治疗前有无接受放疗对预后有影响。接受放疗的患者中位 PFS 为 4.4 个月,中位 OS 为 10.7 个月,未接受放疗的患者中位 PFS 为 2.1 个月,中位 OS 为 5.3 个月,两者之间存在统计学差异,且放疗产生的毒性反应在可接受范围内[12]。

目前,随着放疗设备更新,更精确、精准的 SBRT/IMRT 放疗新疗法实施,放疗在实体恶性肿瘤治疗中所扮演的角色越来越重要。先进的放疗技术(IMRT)优点:优化射野内各射束的权重,适形度比 3D-CRT 更优化,靶区内剂量分布更均匀,靶区边缘剂量梯度更陡峭[13]。为更精确治疗提供了基础。IMRT 提高肿瘤照射剂量,达到提高局部控制和生存率。降低正常组织受量,降低了放疗毒副作用。更好的保

护重要的组织器官[14][15]。2018年美国内布拉斯加大学医学中心和MD安德森癌症中心分析近10年放疗联合免疫治疗临床研究,数据推测免疫联合放疗是世界范围的肿瘤治疗主要前沿。

鉴于上述研究基础,我科自2019年7月至2020年7月进行免疫联合放疗一线治疗肺鳞癌15例。随访至2022年8月。疗效1年:6例CR,9例PR,ORR:100%。一年生存率100%;两年5例CR,7例PR,SD2例,PD1例。生存率100%,局部控制率>85%。随访继续,中位疾病控制时间未达到。实际临床工作中部分肺鳞癌病人因为各种原因不宜同步放化或联合化疗。肺鳞癌基本无驱动基因表达,传统针对EGFR突变的靶向治疗药物不可用。抗血管生成的靶向药物主要适宜外周肺鳞癌III线治疗[5]。而肺鳞癌多数为中央型肺癌,限制了抗血管生成药物在中央型肺鳞癌的应用。免疫治疗的基础研究与大量临床实践明确无驱动基因局晚期或晚期非小细胞肺癌受益明确,得到国内外临床肺癌治疗指南推荐。免疫联合IMRT或SBRT等精确放疗模式,为临床部分非小细胞肺癌特别是鳞癌提供了新的治疗方法。通过本组观察结果提示免疫联合放疗一线治疗局部晚期肺鳞癌安全,有效。方法可行。需要进一步扩大样本观察或参与多中心临床观察。

基金项目

吴阶平医学会临床科研专项资助基金课题。课题编号:320.6750.2020-10-71。

参考文献

- [1] 邱小雯,宋轶鹏.非小细胞肺癌脑转移危险因素及治疗进展研究[J].中国医刊,2022,57(10):1059-1063.
- [2] 孙燕.临床肿瘤学高级教程[M].北京:人民军医出版社,2011:393.
- [3] 吴洪波,李明智,史亮,等.EGFR-TKIs在晚期EGFR受体突变肺鳞癌患者中的临床应用[J].中国肿瘤临床,2016,43(24):1103-1105.
- [4] 赵青春,张子禾,陈军.2017ASCOIV期非小细胞肺癌指南解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(9):20-27.
- [5] 仲佳.《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2021》更新要点解读[J].实用肿瘤杂志,2022,37(1):8-15.
- [6] 韩孟旋,祝新韵,陈成.小细胞肺癌脑转移临床特征的综合分析[J].国际呼吸杂志,2022,42(17):1337-1342.
- [7] Hoos, A. (2016) Development of Immuno-Oncology Drugs—From CTLA4 to PD1 to the Next Generations. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 235-247. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.35>
- [8] Pennock, G.K. and Chow, L.Q. (2015) The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment. *Oncologist*, **20**, 812-822. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0422>
- [9] Spigel, D.R., Faivre-Finn, C., Gray, J.E., et al. (2022) Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1301-1311. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>
- [10] Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., et al. (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab plus Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1657-1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>
- [11] Lugade, A.A., Sorensen, E.W., Gerber, S.A., et al. (2008) Radiation-Induced IFN-Gamma Production within the Tumor Microenvironment Influences Antitumor Immunity. *The Journal of Immunology*, **180**, 3132-3139. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.5.3132>
- [12] Wang, X., Schoenhals, J.E., Li, A., Valdecanas, D.R., et al. (2017) Suppression of Type I IFN Signaling in Tumors Mediates Resistance to Anti-PD-1 Treatment That Can Be Overcome by Radiotherapy. *Cancer Research*, **77**, 839-850. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3142>
- [13] Pennell, N.A., Arcila, M.E., Gandara, D.R., et al. (2019) Biomarker Testing for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **39**, 531-542. <https://doi.org/10.1200/EDBK.237863>
- [14] Aoki, M.N., Amarante, M.K., de Oliveira, C.E.C., et al. (2018) Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer: Perspectives of Individualized Targeted Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **18**, 2070-2077.

<https://doi.org/10.2174/1871520618666180827102101>

- [15] Chaudhary, S., Singh, A., Kumar, P., *et al.* (2021) targeting of Non-Small-Cell Lung Cancer Utilizing Genetic Material-Based Delivery Platforms of Nanotechnology. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **35**, e22784.
<https://doi.org/10.1002/jbt.22784>