

信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

齐甜甜^{1*}, 史婉婷¹, 陈 剑^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤科, 山东 烟台

收稿日期: 2021年11月6日; 录用日期: 2021年11月25日; 发布日期: 2021年12月7日

摘 要

目的: 探讨信迪利单抗注射液单药治疗晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性。方法: 选取2020年9月至2021年10月烟台毓璜顶医院收治的20例化疗失败或无法耐受化疗的晚期非小细胞肺癌患者, 使用信迪利单抗注射液单药免疫治疗, 评估患者的客观缓解率(overall response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和不良反应发生情况。结果: 随访2~13个月, 中位随访时间为6.5个月。所有患者的ORR为40.0% (8/20), DCR为80.0% (16/20); 治疗相关不良反应发生率为60.0% (12/20), 不良反应以1~2级为主, ≥3级不良反应发生率为15.0% (3/20)。结论: 对于化疗失败或无法耐受化疗的晚期非小细胞肺癌患者, 信迪利单抗注射液单药疗法不失为一种较好的治疗选择, 安全性较好, 并能降低血清CEA、LDH水平, 改善患者生活质量。

关键词

信迪利单抗, PD-1, PD-L1, 免疫疗法, 不良反应, 非小细胞肺癌

Clinical Observation of Sintilimab in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Tiantian Qi^{1*}, Wanting Shi¹, Jian Chen^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Medical Oncology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Nov. 6th, 2021; accepted: Nov. 25th, 2021; published: Dec. 7th, 2021

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 齐甜甜, 史婉婷, 陈剑. 信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5625-5630. DOI: 10.12677/acm.2021.1112833

Abstract

OBJECTIVE: To explore the efficacy and safety of sintilimab injection in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. **METHODS:** Patients with advanced non-small cell lung cancer who failed chemotherapy or could not tolerate chemotherapy in Yantai Yuhuangding Hospital from September 2020 to October 2021 were extracted and treated with sintilimab injection immunotherapy. The overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), overall survival (OS) and incidence of adverse drug reactions were evaluated. **RESULTS:** The follow-up period was from 2 to 13 months, and the median follow-up time was 6.5 months. The ORR of all patients was 40.0% (8/20), the DCR was 80.0% (16/20), and the incidence of treatment-related adverse drug reactions was 60.0% (12/20). Adverse drug reactions were mainly in level 1 to 2, and level ≥ 3 was 15.0% (3/20). **CONCLUSIONS:** For patients with advanced non-small cell lung cancer who have failed chemotherapy or cannot tolerate chemotherapy, monotherapy with sintilimab is a better treatment option with higher safety, and can reduce the levels of serum CEA and LDH and improve the quality of life of patients.

Keywords

Sintilimab, PD-1, PD-L1, Immunotherapy, Adverse Drug Reactions, Non-Small Cell Lung Cancer

Copyright © 2021 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

肺癌是原发于气管、支气管和肺的恶性肿瘤，病因尚不明确，是多种因素共同作用的结果。由于早期症状不明显，常在晚期被诊断为弥散性转移性肿瘤，5年生存率仅为4.5% [1]。肺癌具有生长速度快、恶性程度高、易侵袭等特点，已成为继乳腺癌后全世界发病率第二的恶性肿瘤，占有所有新发恶性肿瘤的11.4% [2]。目前根据肺癌病理特点，将其分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌两大类，其中非小细胞肺癌约占85% [2] [3]。目前对于大多数早期患者来说，根治性手术切除仍是最佳治疗方案。而对于晚期患者临床多以放疗、化疗等综合治疗来控制疾病进展，但放化疗不良反应大，预后差，影响人体免疫系统。因此发展新的治疗方法迫在眉睫。免疫检查点(IC)是维持免疫稳态和预防自身免疫性疾病的重要免疫调节剂。在正常情况下，IC允许免疫系统对感染、恶性肿瘤做出反应并保护组织。然而，肿瘤细胞表达某些免疫检查点蛋白会干扰机体的抗肿瘤免疫，促进恶性细胞的生长和增殖[4]。程序性死亡受体(PD-1)就是一种免疫检查点，它们抑制T细胞介导的免疫反应，促进肿瘤的发展。PD-L1是其配体，在抑制T细胞介导的免疫应答中发挥重要作用。PD-L1与PD-1的结合会导致效应T细胞的衰竭和肿瘤细胞的免疫逃逸，从而导致预后不良[5] [6]。因此，使用免疫检查点抑制剂(ICIs)阻断免疫检查点通路是癌症治疗的一种新武器，信迪利单抗便是新型PD-1单抗药物。本研究旨在观察信迪利单抗在晚期非小细胞肺癌中的治疗效果。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

采用回顾性研究方法，收集2020年9月至2021年10月烟台毓璜顶医院收治的20例化疗失败或无

法耐受化疗的晚期非小细胞肺癌患者，均已经病理学证实，单独使用信迪利单抗注射液至少 2 个疗程，疗效评价为疾病得到控制；年龄 50~73 岁，中位年龄 61.5 岁；局部晚期或远处转移患者；均为化疗失败或无法耐受化疗者；预计所有患者生存期 ≥ 3 个月。以上数据使用已经过患者同意。见表 1。

Table 1. Clinical data of 20 patients with advanced non-small cell lung cancer
表 1. 20 例晚期非小细胞肺癌患者的临床资料

临床资料	病例数(%)
性别	
男性	12
女性	8
病理类型	
腺癌	17
鳞癌	3
手术史	
有	4
无	16
化疗史	
有	15
无	5

2.2. 方法

在 30 至 60 分钟内静脉滴注信迪利单抗注射液[规格：100 mg (10 ml)/瓶] 200 mg，每 3 周给药 1 次，直到患者出现疾病进展、死亡或产生不可耐受的不良反应。

2.3. 观察指标

2.3.1. 临床疗效评价

治疗结束后根据靶病灶动脉期增强显影直径大小并参考 RECIST 1.1 版实体肿瘤疗效评价标准评价疗效。完全缓解(complete response, CR)：所有靶病灶显影消失，全部淋巴结短直径减少至 <10 mm；部分缓解(partial Remission, PR)：靶病灶直径之和比基线水平减少 $>30\%$ ；稳定(stable disease, SD)：靶病灶直径之和减少 $\leq 30\%$ 或增大 $<20\%$ ；进展(progress disease, PD)：靶病灶直径之和的最小值增大 $>20\%$ ，或出现 1 个或以上新发病灶。总有效率 = (CR + PR)/总例数。

2.3.2. 肿瘤标志物水平

治疗前后分别采集静脉血 3~5 mL，血标本凝固后离心，取上清液，采用电化学发光全自动免疫分析仪检测血清癌胚抗原(CEA)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、乳酸脱氢酶(LDH)水平。

2.3.3. 不良反应

包括皮疹、消化道反应、肝功能异常、少量咳血、骨髓抑制等。不良反应发生率 = 发生不良反应患者例数/总例数 $\times 100\%$ 。本研究中发生同一患者并发 2 种或 2 种以上毒副反应按 1 例计算，且以最严重的毒副反应计算。

2.3.4. 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行数据分析, 计数资料采用率(%)表示, 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{X} \pm S$)表示, 用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

3. 结果

3.1. 疗效

随访截至 2021 年 10 月 31 日, 随访时间为 2~13 个月, 中位随访时间为 6.5 个月, 其中 ORR 为 40.0% (8/20), DCR 为 80.0% (16/20), 见表 2。中位 PFS 和中位 OS 尚未达到, 随访截止时, 最长 PFS 已达 8 个月。

Table 2. Evaluation of clinical efficacy of 20 patients

表 2. 20 例患者临床疗效评价

总例数(例)	CR (例)	PR (例)	SD (例)	PD (例)	ORR (%)	DCR (%)
20	0	8	8	4	40.0	80.0

3.2. 肿瘤标志物水平

患者治疗前后血清 CEA、LDH 水平均较治疗前降低($P < 0.05$), ProGRP 较前无明显变化($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of serum CEA and CA199 level before and after treatment ($\bar{X} \pm S$)

表 3. 治疗前后血清 CEA、CA199 水平比较($\bar{X} \pm S$)

	CEA	ProGRP	LDH
治疗前	6.13 \pm 3.44	41.98 \pm 14.78	240.10 \pm 45.50
治疗后	4.31 \pm 2.05	35.93 \pm 15.68	220.25 \pm 50.50
P	0.039	0.075	0.034

3.3. 不良反应

最常见的治疗相关不良反应为发热、甲状腺功能减退, 治疗相关不良反应发生率为 60%, 不良反应以 1~2 级为主, ≥ 3 级不良反应发生率为 15.0%, 见表 4。

Table 4. Adverse reactions in 20 patients with advanced non-small cell lung cancer [cases (%)]

表 4. 20 例晚期非小细胞肺癌患者的不良反应发生情况[例(%)]

治疗相关不良反应(发生率 $\geq 10\%$)	CTCAE 分级/例(%)	
	所有级别	3~4 级
所有治疗相关不良反应	12 (60.0)	3 (15.0)
发热	2 (10.0)	(0)
血促甲状腺激素升高	2 (10.0)	(0)
甲状腺功能减退	4 (10.0)	(0)
谷丙转氨酶升高	6 (30.0)	2 (10.0)

Continued

游离甲状腺素降低	0	(0)		(0)
白细胞计数降低	3	(10.0)	1	(0)
血小板计数降低	0	(0)		(0)
皮疹	3	(10.0)		(0)
肺炎	2	(20.0)		(0)
淋巴细胞计数降低	0	(0)		(0)
谷草转氨酶升高	5	(30.0)		(0)
贫血	1	(10.0)		(0)

4. 讨论

随着环境污染、不良生活习惯等多重因素影响,肺癌发病率逐渐上升,严重威胁人民身体健康[7] [8]。除了常见的放疗、化疗,近年来随着医学发展,靶向治疗、免疫治疗的地位逐步上升。尤其是免疫治疗,可激发或调动机体的免疫系统,增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力,从而控制和杀伤肿瘤细胞,成为近年来炙手可热的治疗方法[9]。信迪利单抗是重组全人源免疫球蛋白 G (IgG4)型抗程序性死亡受体-1 (PD-1)单克隆抗体,通过与 PD-1 结合,阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用,从而有助于恢复内源性抗肿瘤 T 细胞反应,激活 T 细胞功能,增强 T 细胞对肿瘤的免疫监视能力和杀伤能力,产生肿瘤免疫应答[10]。具有亲和力高、特异性强、作用时效长、靶点占位率高等优点,可作用于多种癌症。目前 ORIENT-1 研究结果显示,信迪利单抗注射液可明显提高复发或难治性霍奇金淋巴瘤患者的客观缓解率[11]; ORIENT-2 研究表明对于晚期或转移性食管鳞状细胞癌的二线治疗,信迪利单抗注射液单药疗法相对于化疗(紫杉醇或伊立替康)显著延长了 OS; ORIENT-32 研究表明信迪利单抗联合贝伐珠单抗对比索拉非尼一线治疗晚期肝癌,显著降低死亡风险,明显延长了 OS 及 PFS [12]。同时在胃癌、宫颈癌的治疗中,信迪利单抗也发挥了重要作用[13]。本研究结果显示,这些患者经信迪利单抗治疗后显示出良好的疾病缓解率及控制率,有生存获益趋势,与以上研究结果一致,但本研究随访时间较短,数量较少,可进一步扩大样本量进行深入研究。

肿瘤标志物是由恶性肿瘤细胞异常产生的,或特征性存在于恶性肿瘤细胞中的,或是宿主对肿瘤的刺激反应而产生的物质,存在于肿瘤患者的组织、血清、体液和排泄物中,可运用免疫学等方法检测到。肿瘤标志物可间接反映肿瘤发生、发展,也可用于评估肿瘤的治疗效果。肺癌的肿瘤标记物包括 CEA、LDH、SCC、CR-FRA 21-1、ProGRP 等[6] [14] [15]。本研究结果显示,治疗后患者 LDH、CEA 水平均低于治疗前($P < 0.05$); ProGRP 较前无明显变化($P > 0.05$)。

尽管信迪利单抗在治疗肿瘤方面显示出强大的疗效,但仍有众多不良反应,包括肺炎、腹泻、结肠炎、肝炎、肾炎、内分泌疾病、皮肤不良反应、输液反应和其他免疫相关不良反应等,本研究中最常见的是发热、肝功异常、甲减,多为 1~2 级,无因严重不良反应而终止的患者。但免疫相关性心肌炎是其严重且致命的不良反应之一,需大剂量激素冲击治疗,是我们需警惕的。

5. 总结与展望

综上所述,信迪利单抗注射液在化疗失败或无法耐受化疗晚期实体瘤患者的治疗中展现出了较好的临床应用前景。但在治疗过程中仍面临着诸多问题,相信随着医学研究的不断发展,免疫治疗会越来越完善,使非小细胞肺癌的治疗效果越来越好。

参考文献

- [1] 周清, 魏雪武, 高欣. 中国肺癌临床研究的过去、现在和未来[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(11): 1146-1150.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Sher, T., Dy, G.K. and Adjei, A.A. (2008) Small Cell Lung Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, **83**, 355-367. <https://doi.org/10.4065/83.3.355>
- [4] Marin-Acevedo, J.A., Dholaria, B., Soyano, A.E., Knutson, K.L., Chumsri, S. and Lou, Y. (2018) Next Generation of Immune Checkpoint Therapy in Cancer: New Developments and Challenges. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8>
- [5] Ichikawa, M. and Chen, L. (2005) Role of B7-H1 and B7-H4 Molecules in Down-Regulating Effector Phase of T-Cell Immunity: Novel Cancer Escaping Mechanisms. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **10**, 2856-2860. <https://doi.org/10.2741/1742>
- [6] Wang, X., Teng, F., Kong, L. and Yu, J. (2016) PD-L1 Expression in Human Cancers and Its Association with Clinical Outcomes. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 5023-5039. <https://doi.org/10.2147/OTT.S105862>
- [7] 王成弟, 陈勃江, 宋璐佳, 邵俊, 刘丹, 李为民. 23,228 例肺癌患者临床流行病学及病理特征趋势分析[J]. 华西医学, 2020, 35(7): 813-820.
- [8] 刘枫林, 马伟. 肺癌患者临床流行病学及病理学特点分析[J]. 中国病案, 2021, 22(5): 53-55.
- [9] Singh, S., Hassan, D., Aldawsari, H.M., Molugulu, N., Shukla, R. and Kesharwani, P. (2020) Immune Checkpoint Inhibitors: A Promising Anticancer Therapy. *Drug Discovery Today*, **25**, 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.11.003>
- [10] Zhang, L., Mai, W., Jiang, W. and Geng, Q. (2020) Sintilimab: A Promising Anti-Tumor PD-1 Antibody. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 594558. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.594558>
- [11] Shi, Y., Su, H., Song, Y., Jiang, W., Sun, X., Qian, W., *et al.* (2019) Safety and Activity of Sintilimab in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (ORIENT-1): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **6**, e12-e19. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30192-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30192-3)
- [12] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., Xu, A., Cang, S., Du, C., *et al.* (2021) Sintilimab Plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7)
- [13] Liu, X. and Yi, Y. (2020) Recent Updates on Sintilimab in Solid Tumor Immunotherapy. *Biomarker Research*, **8**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00250-z>
- [14] 冯才厚, 林万里, 陈颖. 探究在晚期非小细胞肺癌靶向治疗效果评价时应用血清肿瘤标记物水平的价值[J]. 当代医学, 2021, 27(28): 145-146.
- [15] Li, X., Zhang, Q., Jin, X. and Cao, L. (2017) Combining Serum miRNAs, CEA, and CYFRA21-1 with Imaging and Clinical Features to Distinguish Benign and Malignant Pulmonary Nodules: A Pilot Study. *World Journal of Surgical Oncology*, **15**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1171-y>