

- spective cohort analysis[J]. Biom Res Int, 2016,2016:5941279.
- [22] AL-DORZI H M, HARBI S A, ARABI Y M. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient:dosing and delivery[J]. Curr Opin Infect Dis, 2013,27(2):165-173.
- [23] MICHEL G, MOSSER J, OLLE J. Pharmacokinetics and tissue localization of doxycycline polyphosphate and doxycycline hydrochloride in the rat[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokin, 1984,9(2):149-153.
- [24] DOTEVALL L, HAGBERG L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1989, 33(7):1078-1080.
- (收稿日期:2021-10-15 修回日期:2022-03-12)
- 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.037

特瑞普利单抗治疗非小细胞肺癌 2 例报道*

蔡智慧¹, 杨宇晨², 姚 远¹, 孙岩岩¹, 李 卉^{1△}

(1. 内蒙古自治区人民医院肿瘤内科, 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古医科大学研究生学院, 呼和浩特 010059)

[关键词] 肺癌; 特瑞普利单抗; 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 病例报道

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2022)09-1617-04

近年来,随着免疫治疗研究成果的不断进展,晚期恶性肿瘤的治疗发生着日新月异的变化,尤其是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在临床中的应用彻底改变了一些晚期恶性肿瘤的治疗模式。特瑞普利单抗是中国自主研发的首个获批上市的国产程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂。2018 年 12 月 17 日该药获得国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市,用于既往接受标准治疗失败的局部进展或转移性黑色素瘤的治疗^[1]。目前特瑞普利单抗在肺癌治疗领域未像帕博利珠单抗或纳武利尤单抗得到广泛应用,但不能忽视其在一些肺癌患者治疗中的重要作用。本研究用特瑞普利单抗联合化疗治疗 2 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者,疗效比较满意,现报道如下。

1 病例资料

病例 1,男,62 岁,2019 年 4 月因间断咳嗽 20 d,加重 1 d,就诊于外地医院,诊断为左肺腺癌并于 2019 年 4 月 28 日行胸腔镜下左肺下叶切除术,术后分期ⅢA(cT3N1M0),肿物基因检查未检测到表皮生长因子受体(EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因重排,EGFR/ALK/KRAS/MET/ROS1/TP53 均未见突变,PD-L1 未检测。术后在外地医院行 4 个周期的辅助化疗(方案:多西他赛 120 mg+奈达铂 120 mg)。化疗结束 3 个月后,患者出现气短,腹壁肿物伴疼痛,疼痛 NRS 评分 7 分,持续 1 个月。2019 年 10 月 21 日收住内蒙古自治区人民医院。行胸腹部 CT

检查,左肺不张,中腹壁肿物,穿刺腹壁肿物病理学提示腹壁转移,源于肺(图 1)。患者于 2019 年 11 月起行培美曲塞联合特瑞普利单抗(培美曲塞 0.8 g+特瑞普利单抗 240 mg)3 周方案治疗 2 个周期后,腹壁疼痛较之前减轻,腹壁肿物明显缩小,CT 评估左肺不张未见明显改善,腹壁肿物明显缩小(图 2)。继续行原方案治疗 2 个周期,再次进行疗效评估,气短缓解,腹壁疼痛明显减轻,检查右腹壁已触及不到明显肿块,CT 评估左肺不张明显改善,腹壁肿物进一步缩小(图 3),口服奥施康定剂量也由治疗前的 60 mg(每天 2 次)减少至 30 mg(每天 2 次),因疼痛减轻调整口服奥施康定 10 mg(每天 2 次),4 个周期疗效评价部分缓解(PR)。随访 18 个月,患者无需口服止痛药物,未见局部扩散及其他部位转移,未见明显免疫相关不良反应,一般状况良好。

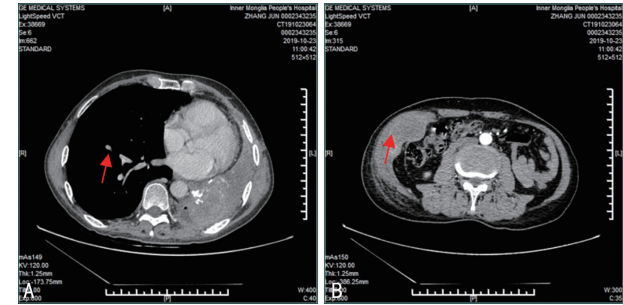
病例 2,男,62 岁,因咳嗽 1 年,加重半年余于 2019 年 10 月 29 日收住内蒙古自治区人民医院。诊断为右肺鳞癌,左肺转移,分期ⅣA(cT4N2M1b),无法手术。肿物基因检查,未检测到 EGFR 突变和 ALK 基因重排。2019 年 11 月 7 日患者肺部穿刺组织病理结果显示鳞癌,EGFR/ALK/KRAS/MET/ROS1 均为阴性,PD-L1 表达阴性,TP53 exon7:c. T700C:p. Y234H,13.5%。入院影像学检查(图 4)。

于 2019 年 11 月 9 日起行紫杉醇、卡铂联合特瑞普利单抗(紫杉醇 210 mg,卡铂 500 mg,特瑞普利单抗 240 mg)3 周方案治疗 2 个周期后,影像学检查评

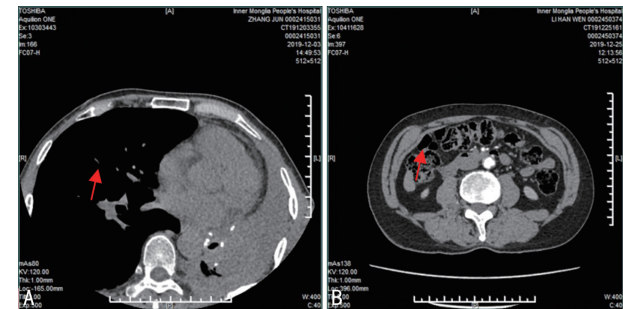
* 基金项目:内蒙古自治区“草原英才”工程青年创新创业人才基金;内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2018KJBW(LH)060]。

作者简介:蔡智慧(1981—),副主任医师,博士,从事肿瘤内科研究。△ 通信作者,E-mail:lihui2017@126.cm。

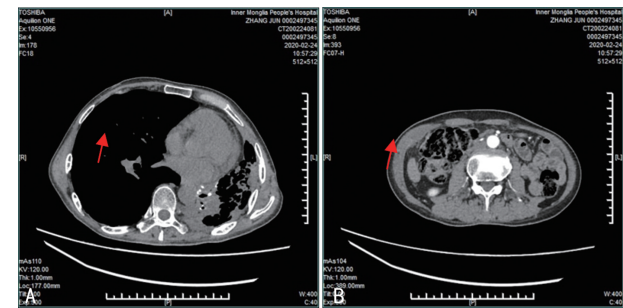
估疗效为 PR(图 5),咳嗽、气短症状明显改善。4 个周期治疗后影像学检查显示肿物进一步缩小(图 6),疗效评价维持 PR,6 个周期治疗后影像学检查疗效评价维持 PR(图 7),咳嗽、气短基本消失。



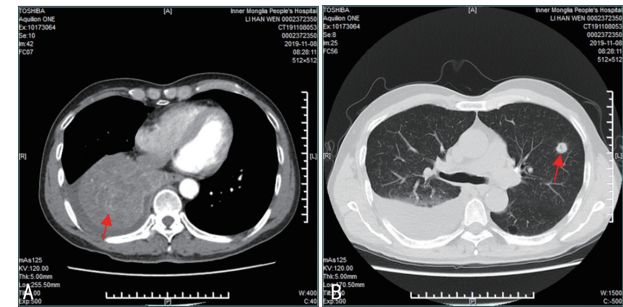
肿物大小:97 mm×13 mm。
图 1 胸腹部 CT(治疗前)



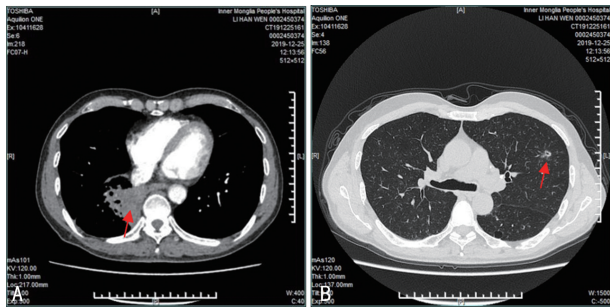
肿物大小:38 mm×15 mm。
图 2 胸腹部 CT(治疗 2 个周期后)



肿物大小:26 mm×11 mm。
图 3 胸腹部 CT(治疗 4 个周期后)

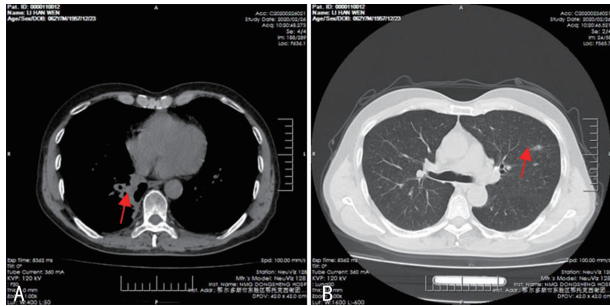


A:原发灶肿物大小:97 mm×87 mm;B:转移灶肿物大小 18 mm×15 mm。
图 4 胸部 CT(治疗前)



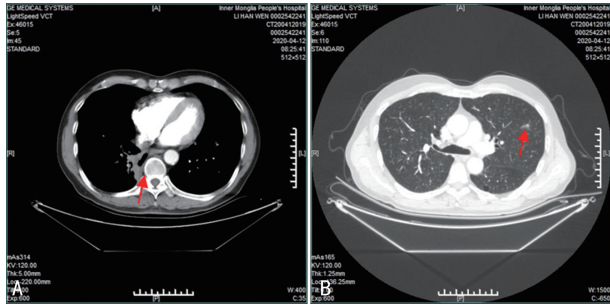
A:原发灶肿物大小 47 mm×41 mm;B:转移灶肿物大小 11 mm×8 mm。

图 5 胸部 CT(治疗 2 个周期后)



A:原发灶肿物大小 40 mm×23 mm;B:转移灶肿物大小 9 mm×8 mm。

图 6 胸部治疗(治疗 4 个周期后)



A:原发灶肿物大小 37 mm×21 mm;B:转移灶肿物大小 7 mm×5 mm。

图 7 胸部 CT(治疗 6 个周期后)

采用免疫治疗后,患者未出现免疫治疗相关不良反应,患者生活质量明显改善。随访 18 个月,未见局部扩散及远处转移,一般情况良好。

2 讨论

近年来,自从伊匹木单抗(2011 年)、纳武利尤单抗(2014 年)和帕博利珠单抗(2014 年)首次批准用于不同类型肿瘤的疾病管理以来,检查点抑制剂已成为其中不可或缺的组成部分^[1]。这些拮抗性单克隆抗体靶向免疫检查点受体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、PD-1、PD-L1^[2]。2015 年 3 月 4 日,随着第 3 阶段 Checkmate-037 试验结果的披露,纳武利尤单抗成为美国食品和药物管理局(FDA)批准的第一种免疫检查点抑制剂,用于在铂类化疗期间或之后进展的转移性非鳞状 NSCLC 患者,随后 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗被批准在临床中使用^[3]。Checkmate-078 是第一个将我国晚期 NSCLC 患者作为主

要研究对象,将纳武利尤单抗作为二线治疗的随机Ⅲ期临床试验,结果表明纳武利尤单抗在亚洲人群中也有较好的疗效和安全性^[4]。2015 年 10 月 2 日 FDA 批准将帕博利珠单抗用于治疗 PD-L1 高表达(TPS $\geq$ 50%)伴远处转移的 NSCLC 患者,可用于含铂化疗期间或之后。2018 年 6 月,中国药品监督管理局批准纳武利尤单抗用于 EGFR 和 ALK 阴性的晚期或转移性 NSCLC 的二线治疗。免疫治疗药物陆续获批用于治疗 NSCLC,国内的免疫治疗药物也显示出良好的临床治疗效果,2019WCLC 会议上发表的一项特瑞普利单抗联合化疗用于 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变阳性、T790M 阴性晚期 NSCLC 患者的Ⅱ期临床研究^[5]结果显示:客观缓解率(ORR)达 50%,疾病控制率(DCR)达 87.5%,中位缓解持续时间(DOR)为 7.0 个月,整体人群无进展生存期(PFS)达 7.0 个月,PD-L1 表达阳性患者 PFS 可达 8.3 个月,且 3 级以上免疫相关不良事件发生率仅为 7.5%。多个Ⅲ期临床研究正在探讨化疗联合免疫治疗在 EGFR-TKI 耐药患者中的作用,特瑞普利单抗联合化疗或可以成为治疗 NSCLC 的手段之一。肿瘤免疫治疗是目前肿瘤治疗领域的研究热点。它不仅延长肿瘤患者的生存期,更为今后肿瘤的治疗指明方向^[7]。

本研究中特瑞普利单抗联合化疗在腺癌及鳞癌患者的治疗中均有效,患者生活质量明显改善而且疗效至少达到 PR,至撰稿时仍维持 PR 将近 1 年。病例 1 EGFR/ROS1/ALK/KRAS/MET 均未见突变(组织),TP53 未见突变(血浆),PD-L1 未检测(在外地医院无法获取组织),使用两个周期化疗联合免疫治疗后腹壁转移肿物明显缩小达到 PR。病例 2 PD-L1 表达阴性,TP53 exon7:c. T700C;p. Y234H,突变丰度 13.5%,EGFR/ROS1/ALK/KRAS/MET 均为阴性,仍然对特瑞普利单抗联合化疗敏感,原发灶肿物由 97 mm $\times$ 87 mm 缩小至 37 mm $\times$ 21 mm,转移灶肿物由 18 mm $\times$ 15 mm 缩小至 7 mm $\times$ 5 mm。有一些研究证实,PD-L1 能作为生物标记物用于晚期非小细胞肺癌的诊疗,PD-1 或 PD-L1 抑制剂在 NSCLC 患者中的疗效与肿瘤细胞 PD-L1 的表达水平相关。2019 年美国临床肿瘤学会公布了一项研究^[8]的 5 年生存结果,初治患者 PD-L1 TPS 表达水平 $\geq$ 50%,5 年生存率达 29.6%;PD-L1 TPS 表达水平 1%~49%,5 年生存率为 15.7%。经治患者 PD-L1 TPS $\geq$ 50%,5 年生存率为 25%,PD-L1 TPS 1%~49%,5 年生存率为 12.6%,而 PD-L1 TPS < 1% 的患者 5 年生存率为 3.5%。2019 年 NCCN 指南将 PD-L1 检测力度从 2A 级升至 1 级。尽管如此,PD-L1 的表达依然不能很好地预测免疫检测点抑制剂的疗效。而本研究中病例 1 为腺癌患者,PD-L1 表达未知,病例 2 为鳞状细胞癌患者,PD-L1 表达阴性,二者均从免疫治疗联合化疗中明显获益,因为 PD-L1 的表达水平与检测工

具、肿瘤组织的异质性及不同治疗过程等因素相关,而且 PD-L1 表达是动态变化过程。结合本研究笔者认为 PD-L1 在联合化疗治疗中可能不是临床治疗决策的一个足够全面的独立生物标志物。目前临床工作需要规范的病理诊断和报告标准,以及如何正确理解 PD-L1 的表达对免疫治疗的指导意义,找寻更适合的生物标志物及联合检测相关生物标志物可能会更有效预测免疫治疗疗效。

p53 编码基因 TP53 是人类癌症中最常发生突变的基因,而 TP53 突变通常与癌症预后较差有关^[9]。大量研究表明,p53 在免疫系统识别肿瘤中起重要作用^[10-18]。TP53 位于染色体 17p13.1 上,编码肿瘤抑制蛋白 p53^[19]。它是人类最常见的溶突变基因,50% 以上的人类肿瘤 p53 生发改变^[20]。TP53 突变主要是错义突变,也是 NSCLC 中最常见的突变,在肺鳞状细胞癌中比肺腺癌更为普遍^[21-23]。TP53 突变肺癌表现出突变负担增加、免疫检查点蛋白表达增加、T 细胞浸润增加和从 PD-1 抑制剂中获得显著的临床效益^[24]。本研究 2 例患者未见 EGFR 等常见基因突变,且 TP53 基因突变与特瑞普利单抗联合化疗疗效似乎有关联性,可能关于 TP53 不同位点基因突变与肺癌的生物学行为及免疫的相关性还存在争议,其中病例 2 TP53 基因突变,PD-L1 阴性,患者对免疫检查点抑制剂也有明显反应。本研究仅有 2 例病例,数量虽然偏少,但在临床上对 NSCLC 中包括肺腺癌和鳞状细胞癌的监测和预后评估有一定帮助。2 例男性患者年龄相同,病理类型不同,TP53 表达不同,期待更大样本量的研究对 TP53 基因突变不同位点做更深入的研究,以 TP53 基因为靶点的新的治疗方法可能为肺癌的治疗提供新的策略。而且 PD-L1 表达水平及 TP53 突变可能是重要的预测疗效的标志物,结合上述临床病例,目前想要寻找到单一而全面的免疫治疗疗效预测的指标可能不容易实现,所以在晚期 NSCLC 的临床诊疗中,多个指标综合判断及有效的预测生物学模型有助于更好地开展免疫治疗。

参考文献

- [1] KEAM S J. Toripalimab: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 573-578.
- [2] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Canc*, 2012, 12(4): 252-264.
- [3] VANPOUILLE-BOX C, LHUILLIER C, BEZU L, et al. Trial watch: immune checkpoint blockers for cancer therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1373237.
- [4] EDWARD B G, NAIYER A R, RINA H, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small

- cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2015, 372 (21):2018-2028.
- [5] WU Y L, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: checkmate 078 randomized phase III clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5):867-875.
 - [6] ZHANG J, ZHOU C, ZHAO Y, et al. A PII study of toripalimab, a PD-1 mAb, in combination with chemotherapy in EGFR plus advanced NSCLC patients failed to prior EGFR TKI therapies[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (10):S292-S292.
 - [7] COLLI L M, MACHIELA M J, ZHANG H, et al. Landscape of combination immunotherapy and targeted therapy to improve cancer management[J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (13): 3666-3671.
 - [8] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I keynote-001 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (28):2518-2527.
 - [9] WANG X, SUN Q. TP53 mutations, expression and interaction networks in human cancers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1):624-643.
 - [10] ZITVOGEL L, KROEMER G. A p53-regulated immune checkpoint relevant to cancer[J]. *Science*, 2015, 349(6247):476-477.
 - [11] GANG G, MIAO Y, WEI X, et al. Local activation of p53 in the tumor microenvironment overcomes immune-suppression and enhances antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (9):2292-2305.
 - [12] JIANG Z H, LIU Z X, LI M Y, et al. Immunogenomics analysis reveals that TP53 mutations inhibit tumor immunity in gastric cancer[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(5):1171-1187.
 - [13] ZHONG Y D, ZHONG W Z, ZHANG X H, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for re-sponse to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (12): 3012-3024.
 - [14] XIAO W J, DU N, HUANG T Y, et al. TP53 mutation as potential negative predictor for response of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma[J]. *E Bio Med*, 2018, 32:119-124.
 - [15] SEOK W H, HEE Y, XIONG J, et al. TP53 gain-of-function mutation promotes inflammation in glioblastoma[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(3):409-425.
 - [16] ROBERT M S, CHUNG H L, ALEXANDER N S, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2):202-206.
 - [17] GOODMAN A M, KATO S, BAZHENOVA L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11):2598-2608.
 - [18] TERESA D, HAJIME U, ERIC C W, et al. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy[J]. *Science*, 2017, 355 (6322):E8399.
 - [19] JOVANOVIĆ K K, ESCURE G, DEMONCHY J, et al. Deregulation and targeting of TP53 pathway in multiple Myeloma[J]. *Front Oncol*, 2019, 8: 665.
 - [20] INGARAMO M C, SANCHEZ J A, DEKANTY A. Regulation and function of p53: a perspective from drosophila studies [J]. *Mech Dev*, 2018, 154:82-90.
 - [21] HERBST R S, MORGENSEZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689):446.
 - [22] LABBE C, CABANERO M, Korpanty G J, et al. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Lung Cancer*, 2017, 9(111):23-29.
 - [23] PETITJEAN A, ACHATZ M I, BORRESENDALE A L, et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes[J]. *Oncogene*, 2007, 26 (15):2157-2165.
 - [24] DONG Z Y, ZHONG W Z, ZHANG X C, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12):3012-3024.