DOI:10.16016/j.1000-5404.201910122

基于 iRECIST 标准的晚期 NSCLC 免疫治疗的真实世界研究

陈明镜,杨 峤,许子寒,李 奉,杨光荣,游启爱,余永新,孙建国 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院全军肿瘤研究所

[摘要] **目的** 根据 iRECIST 标准(modified RECIST1.1 for immune based therapeutics),评估免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的真实世界数据。**方法** 按真实世界研究方法,纳入本院 2016 年 8 月 10 日至 2019 年 7 月 10 日接受免疫检查点抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者,按 iRECIST 标准评估一线单药、一线联合、二线单药、二线联合的临床疗效,包括最佳应答(best overall response, bOR)、无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、缓解持续时间(duration of response, DoR)等,并评价免疫相关不良反应(immue-related adverse events, irAEs)。**结果** 共纳入 61 例Ⅳ期 NSCLC 患者,其中男性 54 例,女性 7 例;中位年龄 58 岁;腺癌 31 例,鳞癌 30 例。一线单药 bOR 为 27.3%,中位 PFS(mPFS)为 11.8 个月;一线联合 bOR 为 47.1%,mPFS 未达到;一线总体 bOR 为 35.9%,mPFS 为 11.8 个月;二线单药 bOR 为 30%,mPFS 为 6.0 个月;二线联合 bOR 为 41.7%,mPFS 未达到;二线总体 bOR 为 36.4%,mPFS 为 6.3 个月。最常见的 irAEs 为 1~2 级皮肤毒性(5 例, 8.20%)。**结论** 基于 iRECIST 标准评估免疫检测点抑制剂治疗晚期 NSCLC 的真实世界研究显示,一线单药、一线联合及二线单药 bOR 及 PFS 获益优于既往 RCT 研究结果,而二线联合的 bOR 及 PFS 显著优于单药治疗,irAEs 可控。

[关键词] 非小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;最佳应答;无进展生存期;免疫相关不良反应
[中图法分类号] R181.32; R730.51; R734.2 [文献标志码] A

Real-world research of advanced NSCLC immunotherapy based on iRECIST criteria

CHEN Mingjing, YANG Qiao, XU Zihan, LI Feng, YANG Guangrong, YOU Qi'ai, YU Yongxin, SUN Jianguo
Cancer Institute of PLA, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the real-world data about immune checkpoint inhibitors (ICIs) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) based on the modified RECIST 1.1 for immune based therapeutics (iRECIST). **Methods** According to real-world research methods, all advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in our hospital from August 10, 2016 to July 10, 2019 were enrolled in this study. The efficacy, including best overall response (bOR), progression-free survival (PFS) and duration of response (DoR) was evaluated in first-line monotherapy, first-line combination, second-line monotherapy and second-line combination based on iRECIST. Also, immune-related adverse events (irAEs) were evaluated. **Results** A total of 61 patients (54 males and 7 females) with stage IV NSCLC were included, at a median age of 58 years, and there were 31 cases of adenocarcinoma and 30 cases of squamous carcinoma. The bOR and mPFS were 27.3% and 11.8 months, respectively, for first-line monotherapy;

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81972858);国家自然科学基金青年科学基金(81602688);陆军军医大学临床医学科研课题(2018XLC1010);重庆市自然科学基金(CSTS2016jcyjA0531)

[通信作者] 孙建国,E-mail:sunjg09@aliyun.com

47.1% and not reached (NR), respectively, for first-line combination, and 35.9% and 11.8 months, respectively, for first-line totally. And the bOR and mPFS were 30% and 6.0 months, respectively, for the second-line monotherapy; were 41.7% and NR, respectively, for second-line combination; and were 36.4% and 6.3 months, respectively for second-line totally. The most common irAEs was grade 1~2 skin toxicity (5 cases, 8.2%). **Conclusion** Our results show that bOR and PFS of first-line monotherapy, first-line combination, second-line monotherapy are better than the results of previous RCT, and bOR and PFS of second-line combination are significantly better than second-line monotherapy. irAEs are controllable study.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; best overall response; progression-free survival; immune-related adverse events

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81972858), the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81602688), the Clinical Research Project of Army Medical University (2018XLC1010), and the Natual Science Foundation of Chongqing (CSTS2016jcyjA0531). Corresponding author: SUN Jianguo, E-mail: sunjg09@aliyun.com

根据2019年美国癌症报告,肺癌在男性、女性恶性肿瘤中发病率均居第二,且死亡率居第一[1];在中国,肺癌发病率和死亡率也居于恶性肿瘤首位[2]。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%,大多数患者确诊时为晚期[3-4]。

免疫治疗开启了肿瘤治疗的新时代,针对T细胞免疫逃逸的程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)的抑制剂在NSCLC治疗领域取得突破性的进展[5]。多项注册临床研究显示,免疫检测点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)较传统化疗有更长的总生存期(overall survival,OS),不良反应可接受[6-9]。PD-1/PD-L1单抗单药在二线治疗中的客观缓解率(objective response rate, ORR)不足20%[10];Keynote-189、IMpower150等研究中免疫检测点抑制剂联合化疗有更显著的ORR、缓解持续时间(duration of response,DoR)及OS的获益[11-12]。然而,这些Ⅲ期随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的入组条件多为EGFR/ALK野生型、PS评分0~1、器官功能良好、无脑转移或脑转移已控、无病毒感染及自身免疫性疾病的人群,难以满足复杂的临床决策和个体化诊疗,在临床实践中仅约10%的NSCLC患者符合入组条件。为了反映真实临床实践的治疗效应,真实世界研究(real world research, RWR)应运而生[13],其非随机实施,入排标准宽泛,受环境、并发症、合并用药及患者意愿的影响,更具有临床参考意义。

此外,RCT研究采用传统的实体瘤疗效反应的评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1),可能错判免疫治疗的不典型反应,将患者出现的治疗有效现象(如假性进展)评为进展,导致患者错失治疗机会。因此,实体瘤免疫疗效评价标准(modified RECIST1.1 for immune based therapeutics, iRECIST)成为免疫治疗效果评价的重要工具,能更准确、真实地反映患者的获益情况[14]。

本研究旨在基于iRECIST标准获得NSCLC免疫治疗真实世界数据,对比RCT研究结果,为国内广大医师和患者提供真实世界中免疫治疗不同用药线数及联合方式的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究设计

按真实世界研究设计,纳入本院2016年8月10日至2019年7月10日接受免疫检查点抑制剂治疗的NSCLC患者。末次随访时间:2019年10月10日。纳入标准:①根据AJCC第8版肺癌TNM分期,经病理组织学诊断为鳞癌或非鳞癌的Ⅳ期NSCLC;②至少有1个可测量病灶;③有详细诊疗记录及影像资料。排除标准:①影像资料不全者;②仅用药一周期;③未定期复诊者。筛选过程详见图1,NSCLC免疫治疗患者共80例,经纳入、排除标准筛选,最终纳入61例。研究分组:一线治疗指患者未接受全身性化疗;二线治疗指既往接受过全身性化疗出现疾病进展;联合用药指免疫检测点抑制剂治疗同时接受化疗、抗血管治疗、放射治疗的任意一种方式。根据治疗线数及是否联合用药,将入组患者分为4组:一线单药、一线联合、二线单药、二线联合。观察终点包括最佳应答(best overall response, bOR)、无进展生存时间(progression-free survival, PFS)、DoR及免疫相关不良反应(immue-related adverse events, irAEs)。

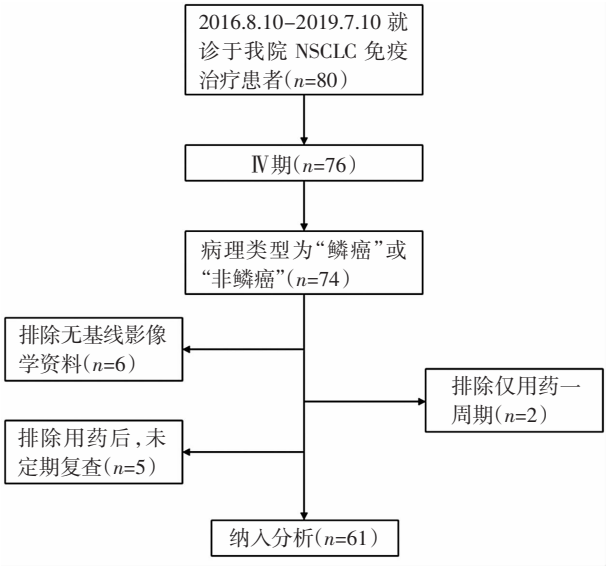


图 1 患者筛选流程图

1.2 治疗方案

患者接受免疫检查点抑制剂治疗(PD-1 抑制剂:nivolumab、pembrolizumab、sintilimab、toripalimab;PD-L1 抑制剂:durvalumab、atezolizumab)。输注方法:nivolumab 每 2 周给予 3 mg/kg,历时 60 min 静脉输注;pembrolizumab 每 3 周给予 2 mg/kg,历时 30 min 静脉输注;sintilimab 每 3 周给予 200 mg;toripalimab 每 2 周 1 次 3 mg/kg;durvalumab 每 2 周给予 10 mg/kg,历时 60 min 静脉输注;atezolizumab 每 3 周给予 1 200 mg,历时 60 min 静脉输注。

1.3 数据收集

收集患者基线临床病理特征,包括:年龄、性别、体力状况评分(performance status, PS)、体质量指数(body mass index,BMI)、病理类型、吸烟情况、免疫治疗期间抗生素使用情况、TNM 分期。

1.4 疗效及不良反应评价

通过每 8~12 周进行胸部计算机断层扫描(CT)和转移病灶的影像学检查,根据 iRECIST 标准评估患者的疗效,分为免疫完全缓解(complete response, iCR)、免疫部分缓解(partial response, iPR)、免疫疾病稳定(stable disease, iSD)和免疫疾病进展(progression disease, iPD)。初次出现疾病进展定义为(iUPD),需 4~8 周再确认为疾病进展(iCPD)还是假性进展。PFS 为首次免疫治疗至确认的疾病进展(iCPD)或任何原因死亡的时间;DoR 为评估为 iCR 或 iPR 开始到疾病进展或任何原因死亡的时间;OS 为首次免疫治疗至任何原因死亡的时间。bOR 为首次免疫治疗至进展或任何原因死亡之间的最佳应答,包括 iCR+iPR,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 iCR+iPR+iSD。

免疫相关不良反应(irAEs)的判定和分级参照 2019 年中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南,由临床主管医师判断与免疫检测点抑制剂有关而非化疗等其他治疗的不良反应。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件。通过描述性统计呈现患者临床特征,连续变量以中位数和范围表示,分类变量以例数和百分比表示。基线临床特征组间比较,计量资料采用 t 检验、计数资料采用卡方检验及 Fisher 确切概率法(Monte Carlo)。使用 R 软件(version 3.6.0),根据肿瘤反应情况作瀑布图;以 PFS 为终点作生存曲线,组间比较采用 Log-rank 检验。双侧检验,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

61 例患者中位年龄 58(34~81)岁,男性 54 例(88.5%),女性 7 例(11.5%);腺癌 31 例(50.8%),鳞癌 30 例(49.2%);分别使用免疫治疗药物:pembrolizumab 17 例(27.9%),toripalimab 15 例(24.6%),durvalumab 14 例(23.0%),nivolumab 11 例(18.0%),sintilimab 3 例(4.9%),atezolizumab 1 例(1.6%);中位 BMI 为 23.1 kg/m^2;在免疫治疗期间接受抗生素治疗 21 例(34.4%)。各组患者基线临床特征无统计学差异,详见表 1。

2.2 患者疗效评价

61 例患者 bOR 评价为 iCR 1 例(1.6%),iPR 21 例(34.5%),iSD 33 例(54.1%),iPD 6 例(9.8%)。一线单药及一线联合 bOR 分别为 27.3%与 47.1%($P=0.314$);二线单药及二线联合 bOR 分别为 30.0%与 41.7%($P=0.675$);一线总体及二线总体 bOR 分别为 35.9%与 36.4%($P=0.971$)。具体数据和肿瘤反应情况见图 2、表 2。

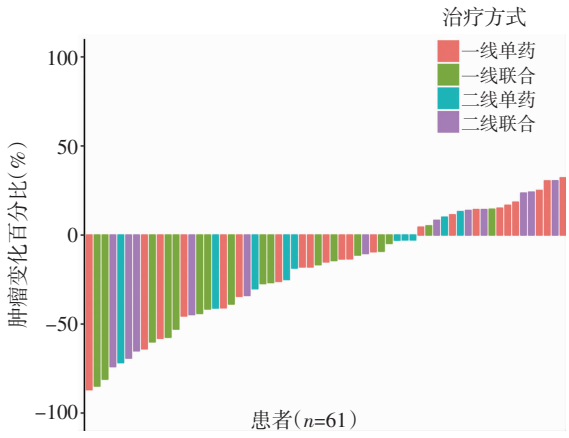


图 2 肿瘤反应情况

2.3 无进展生存时间

一线总体及二线总体中位 PFS(mPFS)分别为 11.8 个月(95%*CI*: 4.9~18.7)与 6.3 个月(95%*CI*: 4.8~7.7;*P*=0.015)。一线单药组及一线联合组 mPFS 分别为 11.8 个月(95%*CI*: 3.9~19.7)与未达到(*P*=0.675);二线单药组及二线联合组 mPFS 分别为 6.0 个月(95% *CI*: 4.8~7.2)与未达到(*P*=0.963);各组患者 PFS 生存曲线见图 3。

2.4 分层分析

根据《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》,BMI≥24 kg/m^2 为超重,以之为分界,BMI<24 kg/m^2 与 BMI≥24 kg/m^2 的患者 bOR 分别为 27.5%和 52.4%(*P*=0.055),mPFS 分别为 10.5 个月和 16.8 个月(*P*=0.894);免疫治疗期间使用抗生素与未使用抗生素的患者 bOR 分别为 14.3%和 47.5%(*P*=0.010),前者 mPFS 7.8 个月,后者未达到(*P*=0.012)。见图 4、表 3。

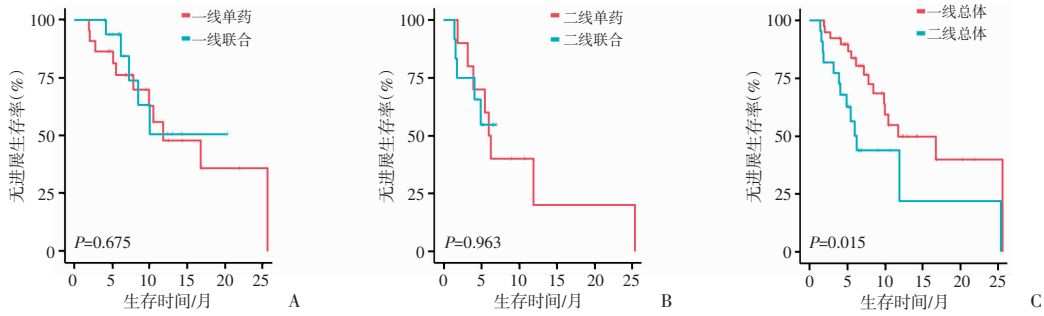
表 1 各组患者基线临床特征

临床特征	一线		*P* 值	二线		*P* 值	总体		*P* 值	总计
	单药(*n*=22)	联合(*n*=17)		单药(*n*=10)	联合(*n*=12)		一线(*n*=39)	二线(*n*=22)		
年龄/岁	63(34~81)	58(41~68)	0.308	58(42~76)	56(40~77)	0.822	61(34~81)	57(40~77)	0.733	58(34~81)
性别			0.374			1.000			0.391	
男	20(90.9)	13(76.5)		10(100.0)	11(91.7)		33(84.6)	21(95.5)		54(88.5)
女	2(9.1)	4(23.5)		0(0.0)	1(8.3)		6(15.4)	1(4.5)		7(11.5)
PS 评分			0.756			0.227			0.697	
0	1(4.5)	2(11.8)		0(0)	3(25.0)		3(7.7)	3(13.6)		6(9.8)
1	20(90.9)	15(88.2)		9(90.0)	9(75.0)		35(89.7)	18(81.8)		53(86.9)
2	1(4.5)	0(0.0)		1(10.0)	0(0.0)		1(2.6)	1(4.5)		2(3.3)
BMI/kg·m^{-2}	23.0(15.6~32.2)	23.2(18.2~28.4)	0.958	23.4(20.0~29.3)	22.8(19.7~25.5)	0.710	23.1(15.6~32.2)	23.1(19.7~29.3)	0.888	23.1(15.6~32.2)
病理类型			1.000			1.000			0.133	
腺癌	10(45.5)	7(41.2)		6(60.0)	8(66.7)		17(43.6)	14(63.6)		31(50.8)
鳞癌	12(54.4)	10(58.8)		4(40.0)	4(33.3)		22(56.4)	8(36.4)		30(49.2)
吸烟			0.314			0.381			0.747	
否	6(27.3)	8(47.1)		2(20.0)	5(41.7)		14(35.9)	7(31.8)		21(34.4)
是	16(72.7)	9(52.9)		8(80.0)	7(58.3)		25(64.1)	15(68.2)		40(65.6)
抗生素			0.740			0.074			0.811	
否	14(63.6)	12(70.6)		4(40.0)	10(83.8)		26(66.7)	14(63.6)		40(65.6)
是	8(36.4)	5(29.4)		6(60.0)	2(16.7)		13(33.3)	8(36.4)		21(34.4)
T 分期			0.278			0.470			0.637	
1	0(0.0)	1(5.9)		0(0.0)	1(8.3)		1(2.6)	1(4.5)		2(3.3)
2	11(50.0)	4(23.5)		4(40.0)	2(16.7)		15(38.5)	6(27.3)		21(34.4)
3	4(18.2)	4(23.5)		2(20.0)	5(41.7)		8(20.5)	7(31.8)		15(24.6)
4	7(31.8)	8(47.1)		4(40.0)	4(33.3)		15(38.5)	8(36.4)		23(37.7)
N 分期			1.000			0.100			0.094	
0	2(9.1)	1(5.9)		4(40.0)	0(0.0)		3(7.7)	4(18.2)		7(11.5)
1	1(4.5)	1(5.9)		0(0.0)	2(16.7)		2(5.1)	2(9.1)		4(6.6)
2	12(54.5)	10(58.8)		2(20.0)	3(25.0)		22(56.4)	5(22.7)		27(44.3)
3	6(27.3)	5(29.4)		4(40.0)	6(50.0)		11(28.2)	10(45.5)		21(34.4)
X	1(4.5)	0(0.0)		0(0.0)	1(8.3)		1(2.6)	1(4.5)		2(3.3)
M 分期			0.616			0.761			0.118	
1a	9(40.9)	10(58.8)		2(20.0)	4(33.3)		19(48.7)	6(27.3)		25(41.0)
1b	4(18.2)	2(11.8)		4(40.0)	4(33.3)		6(15.4)	8(36.4)		14(23.0)
1c	9(40.9)	5(29.4)		4(40.0)	4(33.3)		14(35.9)	8(36.4)		22(36.0)

连续变量以中位数和范围表示,分类变量以例(%)表示

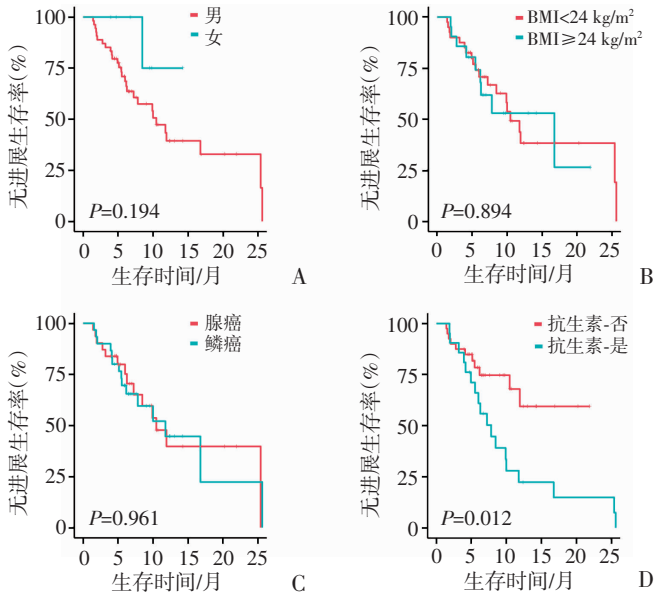
表 2 患者疗效评价[例(%)]

疗效评价	一线单药(*n*=22)	一线联合(*n*=17)	*P* 值	二线单药(*n*=10)	二线联合(*n*=12)	*P* 值	一线总体(*n*=39)	二线总体(*n*=22)	*P* 值
iCR	0(0.0)	1(5.9)	0.436	0(0.0)	0(0.0)	-	1(2.6)	0(0.0)	1.000
iPR	6(27.3)	7(41.2)	0.497	3(30.0)	5(41.7)	0.675	13(33.3)	8(36.4)	0.811
iSD	13(59.1)	9(52.9)	0.754	7(70.0)	4(33.3)	0.198	22(56.4)	11(50.0)	0.629
iPD	3(13.6)	0(0.0)	0.243	0(0.0)	3(25.0)	0.221	3(7.7)	3(13.6)	0.685
bOR	6(27.3)	8(47.1)	0.314	3(30.0)	5(41.7)	0.675	14(35.9)	8(36.4)	0.971
DCR	19(86.4)	17(100.0)	0.243	10(100.0)	9(75.0)	0.221	36(92.3)	19(86.4)	0.685



A:一线单药及一线联合;B:二线单药及二线联合;C:一线总体及二线总体

图 3 不同用药方式的无进展生存时间



A:性别;B:BMI;C:病理类型;D:抗生素使用

图 4 不同临床特征的无进展生存时间

表 3 不同临床特征的 bOR 及 mPFS

临床特征	*n*	bOR[例(%)]	*P* 值	mPFS(95%*CI*)	*P* 值
性别					
男	54	18(33.3)	0.414	10.47(6.0~15.0)	0.194
女	7	4(57.1)		NR	
BMI/kg·m^{-2}					
<24	40	11(27.5)	0.055	10.5(8.0~12.9)	0.894
≥24	21	11(52.4)		16.8(5.2~28.3)	
病理类型					
腺癌	31	12(38.7)	0.662	10.5(6.6~14.3)	0.961
鳞癌	30	10(33.3)		11.8(5.7~17.9)	
抗生素					
否	40	19(47.5)	0.010	NR	0.012
是	21	3(14.3)		7.8(4.7~10.9)	

NR:未达到

2.5 缓解持续时间

免疫一线治疗的 14 例 bOR 患者中,无 iPD 患者,DoR 中位数未达到,范围为 1.2~11.5 个月;二线治疗的 8 例 bOR 患者中,有 2 例 iPD,DoR 中位数未达到,范围为 1.9~7.8 个月。免疫一线较二线治疗患者 DoR 显著获益($P=0.003$)。

2.6 免疫相关不良反应

患者 irAEs 总体发生率为 29.6%,严重 irAEs 发生率为 3.3%。1~2 级 irAEs 最常见为皮肤毒性 5 例(8.2%),其次为内分泌毒性表现为甲状腺功能紊乱 4 例(6.6%),肝脏毒性 3 例(4.9%),胰腺炎为 2 例(3.3%),肺炎为 2 例(3.3%)。3 级 irAEs 包括肝脏毒性 1 例(1.6%)和肺炎 1 例(1.6%),停止免疫治疗予以激素处理后好转。无 4 级及以上 irAEs 发生。

2.7 进展模式

共 29 例患者发生进展。仅原发灶进展 8 例(27.6%),仅转移灶进展 7 例(24.1%),原发灶与转移灶均进展 14 例(48.3%)。进展患者转移灶最常见器官为骨 48.3%(14 例),其次为肺 41.4%(12 例),脑 24.1%(7 例),肾上腺 17.2%(5 例),肝 13.8%(4 例)。3 例患者出现新增病灶,均为新增骨转移。

3 讨论

国内开展 NSCLC 免疫治疗较晚较少,临床实践缺乏足够的国人使用免疫治疗的疗效及安全性的参考数据。本研究根据 iRECIST 标准评估疗效,一线单药组 bOR 及 mPFS 分别为 27.3%和 11.8 个月。一线单药研究中,Keynote-042 显示 PD-L1≥1%的患者 ORR 为 27.3%,mPFS 为 5.3 个月[9];CheckMate-026 显示 PD-L1≥5%的患者 ORR 为 33%,mPFS 为 4.2 个月[15]。本研究一线单药组 mPFS 更优,可能有以下原因:①部分患者接受了其他抗肿瘤治疗,如中药治疗;②部分患者接受了免疫增强剂(胸腺法新、胸腺五肽等)。

关于一线联合治疗 Keynote-189、IMpower130、IMpower150 研究中,ORR 分别为 47.6%、49.2%、56%,mPFS 达 7.0~8.8 个月[11-12,16]。本研究中一线联合治

疗 bOR 为 47.1%,与既往 RCT 研究相吻合,一线联合的 mPFS 未达到,从生存曲线中可以看出,联合用药较单药治疗,有 PFS 获益的趋势。

二线单药的研究(CheckMate-017、CheckMate-057、CheckMate-078、Keynote-010),ORR 均不超过 20.0%,mPFS 为 2.3~4.0 个月[6-7,17]。本研究中,二线单药组 bOR 为 30%,mPFS 为 6.0 个月,均优于上述研究。其原因可能为:①二线单药样本量不足,数据可能有所偏倚;②部分患者有使用中药、免疫增强剂等,与临床试验人群有所不同。

根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南,NSCLC 二线免疫治疗仅推荐单药。目前尚无免疫检测点抑制剂二线联合的临床研究报道,更无中国人群二线联合的相关数据。我们在临床实践中,综合考虑患者 PS 评分、PD-L1 及肿瘤突变负荷等,在充分知情同意下,可能选择联合化疗、抗血管治疗等。本研究显示二线联合的 bOR 41.7%和 mPFS 未达到,均优于二线单药的研究数据[6-7,17],达到了预期目的。

肥胖在免疫治疗中预示着更佳的疗效及生存,BMI 高于 30 kg/m^2 的患者 PFS 及 OS 均显著提高[18]。本研究中,以中国成人超重(BMI 24 kg/m^2)为界,BMI ≥24 kg/m^2 患者较 BMI<24 kg/m^2 bOR 提升近 1 倍,mPFS 稍升高。

本研究以免疫治疗期间是否使用抗生素进行分层,发现抗生素使用会导致 bOR 及 PFS 显著降低。ROUTY 等[19]研究显示相似的结果,在免疫治疗前后 2 个月内使用抗生素,可能通过影响肠道菌群,导致 PFS 和 OS 显著缩短;GOPALAKRISHNAN 等[20]也证实肠道菌群差异能独立影响免疫治疗效果。

本研究还包括一些 RCT 排除的"特殊人群",比如 PS 评分=2、超高龄患者等。PS 评分=2 的患者 2 例,一线单药和二线单药各 1 例,PFS 分别为 1.9 个月和 3.2 个月;≥75 岁患者 3 例,有 2 例评价为 iPR,DoR 分别为 10.7 个月和 12.4 个月,随访截止时未进展。本研究表明真实世界中这类特殊患者仍然能从免疫检测点抑制剂中获益。

本研究采用 iRECIST 标准,2 例患者出现 iUPD 后继续用药最终证实为假性进展,1 例在后续治疗达到 iPR 持续缓解中,另 1 例在后续治疗为 iSD,存活已达 21.9 个月。

免疫治疗相比于化疗的主要优势在于更优的 DoR 和 OS 数据。根据 CA209-003 研究,使用 nivolumab 单药 2 线及以上治疗的患者 5 年 OS 率约为 16%,其中 75%的患者在免疫治疗后 5 年没有接受后续治疗,仍表现出持续缓解,未出现疾病进展[21];CheckMate-017、CheckMate-057 研究显示 nivolumab 组也有持续的 OS 获益[22]。POPLAR、OAK 研究中,虽然 atezolizumab 组较多西他赛组在 PFS 上无明显获益,但是在 DoR 和 OS 方面,atezolizumab 组显著优于化疗组[23-24]。因此,免疫治疗显著改善 DoR 和 OS,从而表现为拖尾效应。本研究的 DoR 和 OS 尚未成熟,6 例 iCPD 患者生活质量尚好,属于缓慢进展或局部进展,免疫治疗仍在维持中,或增加局部治疗,OS 范围为 8.8~29.2 个月,仅 1 例患者死亡(OS: 13.7 个月)。此外,关于免疫检测点抑制剂的 irAEs,本真实世界研究即使包含一些特殊人群,也没有发现新的 irAEs 类型,总体耐受性良好,安全性可控。

本研究的不足:为回顾性分析,难免存在基线不平、分组不均的缺陷;样本量较少、分层分析较难进行统计分析;OS 成熟度不够,有待进一步随访观察;部分患者由于经济原因在充分知情同意下选择国产 sintilimab、toripalimab,本组数据显示仍有较好临床疗效,但需要前瞻性研究来证实。

综上所述,本研究通过 iRECIST 标准评估疗效,与 RCT 研究相比,NSCLC 患者免疫治疗一线单药、一线联合、二线单药的 mPFS 获益更优;二线联合用药可以带来 bOR 及 PFS 的显著提升;"非优质人群"的 irAEs 可控;假性进展、缓慢进展或局部进展的患者,继续免疫治疗可持续临床获益。这为广大医师和患者提供参考。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34. DOI:10.3322/caac.21551.

[2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, *et al*. Report of epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.

[3] CHEN Z, FILLMORE C M, HAMMERMAN P S, *et al*. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(8): 535-546. DOI:10.1038/nrc3775.

[4] NOONE AM, HOWLADER N, KRAPCHO M, *et al*. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015[EB/OL]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. [2018-04-30]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.

[5] BUCHBINDER E I, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition

[J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(1): 98-106. DOI:10.1097/COC.0000000000000239.

[6] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, *et al*. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135. DOI:10.1056/NEJMoa1504627.

[7] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, *et al*. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639. DOI:10.1056/NEJMoa1507643.

[8] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.

[9] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

[10] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, *et al*. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(4): 707-723. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.017.

[11] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092. DOI:10.1056/NEJMoa1801005.

[12] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, *et al*. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. N Engl J Med, 2018, 378(24): 2288-2301. DOI:10.1056/nejmoa1716948.

[13] SHERMAN R E, ANDERSON S A, DAL PAN G J, *et al*. Real-world evidence—what is it and what can it tell us?[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297. DOI:10.1056/NEJMsb1609216.

[14] FERTÉ C, MARABELLE A. iRECIST: A clarification of tumour response assessment in the immunotherapy era[J]. Eur J Cancer, 2017, 77: 165-167. DOI:10.1016/j.ejca.2017.02.015.

[15] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, *et al*. First-line nivolumab in stage Ⅳ or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(25): 2415-2426. DOI:10.1056/NEJMoa1613493.

[16] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, *et al*. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(7): 924-937. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30167-6.

[17] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, *et al*. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer(KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

[18] MURPHY W J, LONGO D L. The surprisingly positive association between obesity and cancer immunotherapy efficacy[J]. JAMA, 2019, 321(13): 1247-1248. DOI:10.1001/jama.2019.0463.

[19] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, *et al*. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. Science, 2018, 359(6371): 91-97. DOI:10.1126/science.aan3706.

[20] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, *et al*. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371): 97-103. DOI:10.1126/science.aan4236.

[21] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, *et al*. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1675-1684. DOI:10.1200/JCO.2017.77.0412.

[22] VOKES E E, READY N, FELIP E, *et al*. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer(CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 959-965. DOI:10.1093/annonc/mdy041.

[23] FEHRENBACHER L, SPIRA A, BALLINGER M, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer(POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10030): 1837-1846. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00587-0.

[24] RITTMEYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer(OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32517-X.

(收稿:2019-10-19;修回:2019-12-26)

(编辑 汪勤俭)