



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.11

文章编号: 2095-1264(2024)04-0457-06

基于 PD-1/PD-L1 探究替雷利珠单抗对紫杉醇联合铂类一线治疗中晚期肺鳞癌的协同增效作用

谢康¹, 蔡永广^{2*}

(¹广东医科大学, 广东 湛江, 524023; ²广东医科大学附属广东省农垦中心医院, 广东 湛江, 524024)

摘要: **目的** 基于 PD-1/PD-L1 探究替雷利珠单抗对紫杉醇联合铂类一线治疗中晚期肺鳞癌的协同增效作用, 为临床治疗提供参考依据。 **方法** 收集 2020 年 3 月至 2023 年 3 月我院收治的 120 例中晚期肺鳞癌患者的临床资料进行回顾性分析, 将符合纳入、排除标准并应用替雷利珠单抗与紫杉醇联合铂类一线治疗的 60 例患者设为观察组, 按 1:1 的比例选择 60 例紫杉醇联合铂类一线治疗的患者设为对照组。比较两组患者的疗效、毒副反应、肿瘤标志物[鳞状细胞癌抗原(SCCA)、细胞角蛋白 19 可溶性片段(CYFRA21-1)及癌胚抗原(CEA)]、T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺)、PD-1/PD-L1 信号通路相关蛋白(PD-1、PD-L1), 统计并比较两组远期生存率。 **结果** 观察组患者 ORR 及 DCR 均显著高于对照组($P < 0.05$); 观察组患者胃肠道反应、脱发及白细胞减少的发生率均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗 2 个疗程后及治疗 4 个疗程后, 观察组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平均显著低于对照组($P < 0.05$); 观察组患者 CD4⁺水平和 CD4⁺/CD8⁺均显著高于对照组, 而 CD8⁺水平显著低于对照组($P < 0.05$); 观察组患者外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、PD-L1 表达水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者 2 年生存率显著高于对照组, 总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)显著长于对照组($P < 0.05$)。 **结论** 替雷利珠单抗协同紫杉醇和铂类一线治疗中晚期肺鳞癌可提高疗效, 改善患者机体免疫功能, 减轻毒副反应, 延长患者生存期, 其机制可能与调节 PD-1/PD-L1 通路相关。

关键词: 肺鳞癌; 替雷利珠单抗; 紫杉醇; PD-1; PD-L1

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

The synergistic effect of tislelizumab in the first-line treatment of advanced lung squamous cell carcinoma with paclitaxel and platinum based on PD-1/PD-L1 expression

XIE Kang¹, CAI Yongguang^{2*}

(¹Guangdong Medical University, Zhanjiang, 524023, Guangdong, China; ²Guangdong Agricultural Reclamation Center Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Zhanjiang, 524024, Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the synergistic effect of tislelizumab in the first-line treatment with paclitaxel and platinum for the advanced lung squamous cell carcinoma patients based on PD-1/PD-L1 expression, and to provide reference for clinical treatment. **Methods** Clinical data of 120 patients with advanced lung squamous cell carcinoma in our hospital from March 2020 to March 2023 were collected for retrospective analysis. 60 patients who met the inclusion and exclusion criteria receiving first-line treatment with tislelizumab and paclitaxel combined with platinum were set as the observation group, and 60 patients receiving first-line treatment with paclitaxel combined with platinum were chosen as the control group. The efficacy, toxicity, and the long-term survival rate were compared between the two groups, as well as the levels of

作者简介: 谢康, 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 非小细胞肺癌的免疫治疗。

*通信作者: 蔡永广, 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 非小细胞肺癌的免疫治疗。

tumor markers [squamous cell carcinoma antigen (SCCA), soluble fragment of cytokeratin 19 (CYFRA21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA)], T lymphocyte subsets (CD4+, CD8+, and CD4+/CD8+), PD-1/PD-L1 signaling pathway-related indicators (PD-1, PD-L1). **Results** The objective remission rate (58.33%) and disease control rate (78.33%) in observation group were higher than those in control group (respectively 36.67% and 56.67%) ($P<0.05$). The incidence of gastrointestinal reaction (20.00%), alopecia (15.00%) and leukopenia (18.33%) in observation group was lower than that in control group (36.67%, 31.67%, 35.00%, respectively) ($P<0.05$). After 2 and 4 courses of treatment, the levels of CEA, CYFRA21-1 and SCCA in observation group were all lower than those in control group ($P<0.05$). The proportion of CD4+ and the CD4+/CD8+ in observation group were higher than those in control group, while the proportion of CD8+ was lower than that in control group ($P<0.05$). Moreover, the levels of PD-1 and PD-L1 in CD4+ T cells in the peripheral blood were lower in observation group than in control group ($P<0.05$). The 2-year survival rate of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were significantly longer than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Tislelizumab can play a synergistic role in combination with paclitaxel and platinum in the first-line treatment of middle and advanced lung squamous cell carcinoma, improve immunity, reduce toxic and side effects, and prolong the long-term survival rate of patients. It may be related to the regulation of PD-1/PD-L1 pathway.

Keywords: Lung squamous cell carcinoma; Tislelizumab; Paclitaxel; PD-1; PD-L1

0 前言

肺鳞癌是非小细胞肺癌的一种病理类型,具有较高的发病率和致死率。紫杉醇、多西紫杉醇等第3代化疗药物联合铂类的二联方案是针对中晚期肺鳞癌的一线化疗方案,然而其治疗效果一般,且存在一定的副作用。免疫治疗作为当下最有前景的抗肿瘤手段之一,给肺鳞癌患者带来新的治疗转机^[1-2]。PD-1、PD-L1是临床常用的免疫检查点,也是肿瘤中免疫稳态的关键因素^[3]。PD-1/PD-L1通路对B细胞、T细胞均有介导效应,可改变肿瘤免疫微环境,参与免疫逃逸^[4]。替雷利珠单抗是一种单克隆抗体,对PD-1具有高亲和力,抗肿瘤活性较强,可通过抑制PD-1与PD-L1结合激活T细胞免疫^[5]。研究发现,替雷利珠单抗对原发性鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、结肠癌等疗效较好^[6-8]。基于此,本研究拟探究替雷利珠单抗对紫杉醇联合铂类一线治疗中晚期肺鳞癌的协同增效作用,分析PD-1/PD-L1在临床治疗中的作用,旨在为延长中晚期肺鳞癌患者生存期提供参考依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

本方案按回顾性研究方法设计,收集2020年3月至2023年3月我院收治的120例中晚期肺鳞癌患者的临床资料,将符合纳入、排除标准,应用替雷利珠单抗与紫杉醇联合铂类一线治疗的60例患者设为观察组,按1:1的比例选择60例应用紫杉醇联

合铂类一线治疗的60例患者设为对照组。对照组男33例,女27例,年龄43~75岁,平均(58.69±7.51)岁,体重指数19~25 kg·m⁻²,平均(22.18±1.30)kg·m⁻²;病灶直径2~6 cm,平均(4.13±0.87)cm;TNM分期Ⅲ期38例(63.33%),Ⅳ期22例(36.67%)。观察组男35例,女25例,年龄41~74岁,平均(57.38±7.82)岁,体重指数19~26 kg·m⁻²,平均(22.03±1.17)kg·m⁻²;病灶直径2~7 cm,平均(4.36±1.08)cm;TNM分期Ⅲ期36例(60.00%),Ⅳ期24例(40.00%)。两组患者基线资料均衡可比($P>0.05$)。

纳入标准:(1)经病理确诊为肺鳞癌;(2)TNM分期Ⅲ~Ⅳ期;(3)经心电图、血常规、生化检查,无化疗禁忌;(4)驱动基因阴性;(5)无抗肿瘤治疗史、放疗史;(6)卡氏评分>60分;(7)病例资料完整。排除标准:(1)合并其他肿瘤转移;(2)既往有非感染性肺炎病史;(3)伴其他恶性肿瘤(小细胞癌、肺腺癌等);(4)存在自身免疫性疾病或重要脏器病变;(5)因耐受性差、死亡等未完成全部治疗;(6)治疗期间感染重症新冠肺炎入院治疗者;(7)存在活动性脑转移;(8)精神异常。本研究已通过我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

对照组予以紫杉醇联合铂类一线治疗,具体方案为:顺铂(云南植物药业有限公司,国药准字H53021740)75 mg·m⁻²静脉滴注,d1;0.9%氯化钠稀释的紫杉醇(海南通用康力制药有限公司,国药准字H20065071)140 mg·m⁻²静脉滴注,d1、d8;3周为1个疗程,连续治疗4个疗程。观察组在对照组的基

基础上予以替雷利珠单抗(广州百济神州生物制药有限公司,国药准字 S20190045)200 mg 静脉滴注, d1, 3 周为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程,随访期间根据患者病情给予替雷利珠单抗维持治疗。

1.3 观察指标

比较两组患者的疗效,依据实体瘤诊断标准^[9]评估为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。病灶完全消失,持续 4 周以上为 CR;病灶最大径之和缩小 $\geq 30\%$,持续 4 周以上为 PR;病灶最大径之和缩小 $<30\%$ 或增加 $<20\%$,持续 4 周以上为 SD;病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$,持续 4 周以上为 PD。客观缓解率(objective remission rate, ORR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

比较两组患者神经毒性、胃肠道反应、白细胞减少、肝功能损伤、血小板减少、血红蛋白下降、脱发等毒副反应的发生率。

比较两组患者肿瘤标志物水平。分别于治疗前、治疗 2 个疗程后及治疗 4 个疗程后采集患者空腹静脉血 5 mL, 3 500 r \cdot min⁻¹离心 10 min 分离血清(离心半径 8 cm),采用化学发光法检测鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及细胞角蛋白 19 的可溶性片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)水平。

比较两组患者 T 淋巴细胞亚群水平,分别于治疗前、治疗 2 个疗程后及治疗 4 个疗程后采集患者空腹静脉血 5 mL, 3 500 r \cdot min⁻¹离心 10 min 分离血

细胞(离心半径 8 cm),加入 2 mL 红细胞裂解液,再分别加入 CD4-APC 抗体、CD8-APC 抗体,避光孵育 0.5 h,流式细胞仪(赛默飞,型号:Attune NxT)检测 CD4+、CD8+ T 细胞水平及 CD4+/CD8+。

比较两组患者 PD-1/PD-L1 信号通路相关蛋白(PD-1、PD-L1)表达。分别于治疗前、治疗 2 个疗程后及治疗 4 个疗程后采集患者空腹静脉血 5 mL,加入乙二胺四乙酸抗凝并进行红细胞裂解,避光反应 5 min, PBS 缓冲液洗涤 1 次, 3 500 r \cdot min⁻¹离心(离心半径 8 cm),弃上清, PBS 重悬备用。取提前制备的外周血单个核细胞悬液 100 μ L,加入 PD-1、PD-L1 抗体,室温避光孵育 15 min, PBS 缓冲液洗涤 1 次,离心弃上清,加入 200 μ L PBS 重悬,流式细胞仪测定 PD-1、PD-L1 表达。

比较两组患者 2 年生存率、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析。计量资料以“均数 \pm 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,组内不同时间点比较采用重复测量方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以“百分率”(%)表示,行 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log-rank 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组患者 ORR 及 DCR 均显著高于对照组($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组疗效比较[n(%)]

Tab. 1 Comparison of the efficacy between the two groups [n(%)]

| 组别 | 例数 | CR | PR | SD | PD | ORR | DCR |
|----------|----|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组 | 60 | 5(8.33) | 30(50.00) | 12(20.00) | 13(21.67) | 35(58.33) | 47(78.33) |
| 对照组 | 60 | 2(3.33) | 20(33.33) | 12(20.00) | 26(43.33) | 22(36.67) | 34(56.67) |
| χ^2 | | | | | | 5.648 | 6.420 |
| <i>P</i> | | | | | | 0.018 | 0.011 |

2.2 两组患者毒副反应发生率比较

观察组患者胃肠道反应、脱发及白细胞减少发生率均显著低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

2.3 两组患者血清肿瘤标志物比较

重复测量分析显示,两组患者血清 CEA、CY-

FRA21-1、SCCA 水平主体内及主体间效应比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);简单效应 LSD-*t* 成对比较显示,治疗 2 个疗程后及治疗 4 个疗程后,观察组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平均低于对照组($P<0.05$)(表 3)。

表 2 两组患者毒副反应发生率比较[n(%)]

Tab. 2 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

| 组别 | 不良反应 分级 | 胃肠道 反应 | 免疫性肝 功能损伤 | 免疫性 心肌炎 | 神经 毒性 | 脱发 | 白细胞 减少 | 血小板 减少 | 血红蛋白 下降 |
|-----------|------------|-----------|--------------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 观察组(n=60) | I~II级 | 10(16.67) | 8(13.33) | 4(6.67) | 3(5.00) | 6(10.00) | 9(15.00) | 7(11.67) | 6(10.00) |
| | III~IV级 | 2(3.33) | 2(3.33) | 1(1.67) | 1(1.67) | 3(5.00) | 2(3.33) | 2(3.33) | 1(1.67) |
| 对照组(n=60) | I~II级 | 17(28.33) | 3(5.00) | 1(1.67) | 4(6.67) | 15(25.00) | 17(28.33) | 11(18.33) | 9(15.00) |
| | III~IV级 | 5(8.33) | 1(1.67) | 1(1.67) | 2(3.33) | 4(6.67) | 4(6.67) | 4(6.67) | 2(3.33) |
| χ^2 | | 4.104 | 2.911 | 0.607 | 0.436 | 4.658 | 4.261 | 1.875 | 1.046 |
| P | | 0.043 | 0.088 | 0.436 | 0.509 | 0.031 | 0.039 | 0.171 | 0.307 |

表 3 两组血清肿瘤标志物比较

Tab. 3 Comparison of serum tumor markers between the two groups

| 组别 | 例数 | CEA/(U·mL ⁻¹) | | | CYFRA21-1/(ng·mL ⁻¹) | | | SCCA/(ng·mL ⁻¹) | | |
|------|----|---------------------------|------------|-----------|----------------------------------|------------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------|
| | | 治疗前 | 2个疗程后 | 4个疗程后 | 治疗前 | 2个疗程后 | 4个疗程后 | 治疗前 | 2个疗程后 | 4个疗程后 |
| 观察组 | 60 | 13.28±2.06 | 10.24±1.23 | 8.14±1.04 | 12.17±1.59 | 9.62±1.25 | 8.16±1.03 | 3.79±0.62 | 2.67±0.49 | 2.08±0.42 |
| 对照组 | 60 | 12.94±2.15 | 11.06±1.56 | 9.75±1.19 | 12.06±1.52 | 10.74±1.31 | 9.21±1.15 | 3.74±0.65 | 3.24±0.57 | 2.53±0.50 |
| 组间效应 | | F=4.683, P<0.001 | | | F=5.179, P<0.001 | | | F=6.358, P<0.001 | | |
| 时间效应 | | F=10.625, P<0.001 | | | F=11.684, P<0.001 | | | F=13.422, P<0.001 | | |
| 交互效应 | | F=7.338, P<0.001 | | | F=8.317, P<0.001 | | | F=10.210, P<0.001 | | |

2.4 两组患者T淋巴细胞亚群比较

重复测量分析显示,两组患者CD4+、CD8+、CD4+/CD8+主体内及主体间效应比较,差异均有统计学意义(P<0.05);简单效应LSD-t成对比较

显示,治疗2个疗程后及治疗4个疗程后,观察组患者CD4+、CD4+/CD8+均高于对照组,CD8+均低于对照组(P<0.05)(表4)。

表 4 两组患者T淋巴亚群比较

Tab. 4 Comparison of T-lymphocyte subsets of patients between the two groups

| 组别 | 例数 | CD4+/% | | | CD8+/% | | | CD4+/CD8+ | | |
|------|----|--------------------|-------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗2个 疗程后 | 治疗4个 疗程后 | 治疗前 | 治疗2个 疗程后 | 治疗4个 疗程后 | 治疗前 | 治疗2个 疗程后 | 治疗4个 疗程后 |
| 观察组 | 60 | 40.15±3.28 | 45.19±3.02 | 48.24±3.41 | 33.92±2.54 | 30.27±2.08 | 28.01±1.75 | 1.18±0.11 | 1.49±0.15 | 1.72±0.19 |
| 对照组 | 60 | 40.24±3.17 | 38.87±2.85 | 36.09±3.27 | 33.56±2.78 | 34.94±2.55 | 35.52±1.84 | 1.20±0.13 | 1.11±0.11 | 1.02±0.09 |
| 组间效应 | | F=8.546, P<0.001 | | | F=8.657, P<0.001 | | | F=8.750, P<0.001 | | |
| 时间效应 | | F=15.243, P<0.001, | | | F=16.842, P<0.001 | | | F=19.503, P<0.001, | | |
| 交互效应 | | F=11.261, P<0.001 | | | F=11.975, P<0.001 | | | F=14.627, P<0.001 | | |

2.5 两组PD-1/PD-L1信号通路相关指标比较

重复测量分析显示,两组患者外周血CD4+ T细胞PD-1、PD-L1表达水平主体内及主体间效应比较,差异均有统计学意义(P<0.05);简单效应LSD-t成对比较显示,治疗2个疗程后及治疗4个疗程后,观察组患者外周血CD4+ T细胞PD-1、PD-L1表达水平均低于对照组(P<0.05)(图1)。

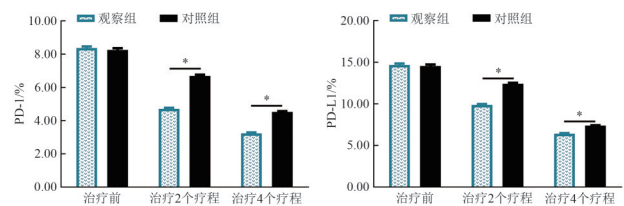


图 1 两组PD-1/PD-L1信号通路相关指标比较

Fig. 1 Comparison of PD-1/PD-L1 signaling pathway-related indicators between the two groups

2.6 两组患者远期生存率比较

观察组患者 1 年、2 年生存率分别为 73.33% (44/60)、45.00% (27/60), 中位 OS 为 20.87 (14.02~23.47) 个月, 中位 PFS 为 18.27 (10.63~21.26) 个月; 对照组患者 1 年、2 年生存率分别为 61.67% (37/60)、26.67% (16/60), 中位 OS 为 16.32 (10.85~21.07) 个月, 中位 PFS 为 12.33 (8.45~18.96) 个月。两组患者 1 年生存率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组 2 年生存率显著高于对照组, 中位 OS 及中位 PFS 显著长于对照组 ($P<0.05$) (图 2)。

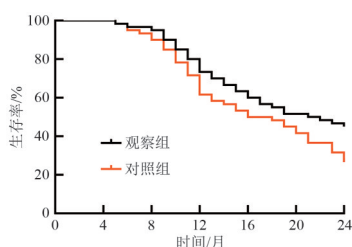


图 2 两组患者远期生存率比较

Fig. 2 Comparison of the long-term survival rates of patients between the two groups

3 讨论

近年来, 肺鳞癌发病率有所降低, 但病死率仍居高不下。紫杉醇联合铂类广泛应用于肺鳞癌一线治疗。紫杉醇可作用于微管二聚体, 影响细胞周期微管排列, 抑制细胞分裂, 释放一种酸性分泌蛋白摄取细胞间质中的蛋白质, 提高病灶内外药物浓度, 联合铂类药物发挥抗肿瘤效果^[10-12]。临床研究显示, 肿瘤微环境中 T 细胞活性增强与化疗所致 PD-L1 表达升高相关, 靶向治疗与化疗之间存在潜在的协同作用, 是联合治疗方案的优势所在^[13]。

PD-L1 与 PD-1 特异性结合, 可介导下游蛋白激酶 PI3K 去磷酸化, 抑制 T 淋巴细胞活化与增殖, 参与肿瘤免疫微环境调控, 介导肿瘤免疫逃逸^[14]。本研究在紫杉醇联合铂类一线治疗的基础上给予替雷利珠单抗治疗中晚期肺鳞癌患者, 结果显示, 观察组患者 ORR、DCR 均明显升高, 且胃肠道反应、白细胞减少及脱发等不良反应显著减少, PD-1、PD-L1 表达水平显著低于对照组, 说明联合替雷利珠单抗可起到协同增效作用, 在一定程度上提高疗效、减轻不良反应。替雷利珠单抗可特异性抑制巨噬细胞与巨噬细胞表面 $Fc\gamma$ 受体结合, 拮抗 PD-1 过表达, 阻断 PD-1/PD-L1 通路, 消除抗体依赖性吞噬作用, 纠正免疫逃逸, 促进机体免疫力恢复, 增强抗

肿瘤效果^[15]。相较于传统的 PD-1 单抗, 替雷利珠单抗抗肿瘤活性较强, 且半数抑制浓度低于同类药物, 结合亲和力更高, 加之其可通过解除 PD-1 通路介导的 T 细胞免疫抑制, 一定程度恢复机体免疫功能, 故有利于减轻不良反应^[8]。吴岑等^[16]将替雷利珠单抗与阿昔替尼应用于一线靶向治疗失败的晚期肾癌患者, ORR 为 60.00%, DCR 为 80.00%, 说明替雷利珠单抗在恶性肿瘤的治疗中可发挥积极作用。结合文献分析, 替雷利珠单抗可阻断 PD-1 与 PD-L1 结合, 抑制下游 Akt 等信号通路的活化及下游因子 PI3K 去磷酸化。本研究中, 观察组患者外周血 CD4+ T 细胞 PD-1、PD-L1 表达水平均显著低于对照组, 表明替雷利珠单抗可作用于 PD-1、PD-L1, 对 T 细胞活性进行正向调控, 恢复其对肿瘤细胞的免疫杀伤功能, 因此可辅助治疗中晚期肺鳞癌, 提高临床疗效^[17]。

梅骏驰等^[18]研究显示, CEA、CYFRA21-1 等与肿瘤细胞增殖分化有关, 对肺癌具有辅助诊断作用。刘恒等^[19]认为, CYFRA21-1 或 CEA 水平降低 20% 及以上可预测晚期肺腺癌免疫治疗效果。SCCA 具有高特异性, 参与了肿瘤侵袭、转移等生物学过程^[20]。本研究结果显示, 治疗 2 个疗程后及治疗 4 个疗程后, 观察组患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平均显著低于对照组, 提示替雷利珠单抗可协同紫杉醇、铂类调控血清肿瘤标志物水平。陈方等^[8]研究表明, 替雷利珠单抗联合铂类用于中晚期非小细胞肺癌可减轻机体炎症反应, 调节血清肿瘤标志物水平, 提高近期疗效, 与本研究结论一致。

细胞免疫是免疫系统的重要组成部分, CD4+、CD8+ 属 T 细胞亚群, 在免疫应答中发挥协同作用^[21]。在肺鳞癌的进展过程中, PD-1 介导的肿瘤特异性 T 细胞凋亡会导致机体免疫功能降低。无论是化疗还是靶向治疗药物, 在杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤正常免疫细胞, 这也是造成治疗失败的重要原因之一^[22]。本研究中, 治疗 2 个疗程后及治疗 4 个疗程后, 对照组患者 CD4+ 水平及 CD4+/CD8+ 均显著降低, 主要与正常免疫细胞受损有关; 而观察组患者 CD4+ 水平及 CD4+/CD8+ 均显著升高, 且显著高于对照组; 观察组患者 2 年生存率显著高于对照组, 说明联合替雷利珠单抗有利于改善中晚期肺鳞癌患者的免疫功能, 提高其生存率。分析其原因, 主要是由于替雷利珠单抗联合紫杉醇和铂类发挥协同增效作用, 通过 PD-1/PD-L1 信号通路缓解机体免疫抑制, 激活免疫细胞, 正向调节免疫功能, 从而增强机体化疗敏感性^[23]。

综上所述,替雷利珠单抗协同紫杉醇、铂类一线治疗可通过 PD-1/PD-L1 信号通路发挥协同增效作用,提高中晚期肺鳞癌患者的临床疗效,调节其免疫功能与肿瘤标志物水平,并减轻毒副反应。

参考文献

- [1] SALEHINIYA H, BAHADORI M, GHANIZADEH G, et al. Epidemiological study of lung cancer in Iran: a systematic review [J]. Iran J Public Health, 2022, 51(2): 306-317. DOI: 10.18502/ijph.v51i2.8683.
- [2] KUJTAN L, KANCHA R K, GUSTAFSON B, et al. Squamous cell carcinoma of the lung: improving the detection and management of immune-related adverse events [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2022, 22(2): 203-213. DOI: 10.1080/14737140.2022.2029414.
- [3] SETO T, NOSAKI K, SHIMOKAWA M, et al. Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study) [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(2): e004025. DOI: 10.1136/jitc-2021-004025.
- [4] 李廷慧, 刘芳, 任志鹏, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂对肺鳞状细胞癌患者调节性 T 细胞及其亚型的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(14): 2678-2681. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.015.
- [5] SHEN L, KATO K, KIM S B, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(26): 3065-3076. DOI: 10.1200/JCO.21.01926.
- [6] HEI Y, YANG R X, KONG S N, et al. Pathological complete response following neoadjuvant tislelizumab monotherapy in treatment-naive locally advanced, MMR-deficient/MSI-high ascending colon cancer: a case report [J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 240. DOI: 10.3390/jcm12010240.
- [7] LIU X H, ZOU Q M, CAO J D, et al. Primary squamous cell carcinoma with sarcomatoid differentiation of the kidney associated with ureteral stone obstruction: a case report [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(32): 11942-11948. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i32.11942.
- [8] 陈方, 梁海, 程刚, 等. 替雷利珠单抗联合铂类治疗中晚期非小细胞肺癌的近期疗效和安全性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(6): 583-587. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.06.006.
- [9] 丁婕, 戴旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9): 1150-1152. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2015.09.40.
- [10] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 305-314. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
- [11] LI W Z, LV X, HU D, et al. Effect of induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin, and capecitabine vs cisplatin and fluorouracil on failure-free survival for patients with stage IVA to IVB nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase 3 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(5): 706-714.

DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.0122.

- [12] LU Z H, ZHANG Y Q, FAN Q X, et al. Paclitaxel and cisplatin with or without cetuximab in metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, multicenter phase II trial [J]. Innovation, 2022, 3(3): 100239. DOI: 10.1016/j.xinn.2022.100239.
- [13] CHO B C, ABREU D R, HUSSEIN M, et al. Tiragolimumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(6): 781-792. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00226-1.
- [14] CHEN J R, LIU X Y, ZHANG J H, et al. Frontline anti-PD-1/PD-L1 versus bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis [J]. Future Oncol, 2022, 18(13): 1651-1664. DOI: 10.2217/fon-2021-0838.
- [15] WANG J, LU S, YU X M, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(5): 709-717. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0366.
- [16] 吴岑, 黄志扬, 伍伯聪, 等. 阿昔替尼联合替雷利珠单抗在一线靶向治疗失败的晚期肾癌患者中的疗效观察[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(12): 1501-1504. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.12.006.
- [17] 卞晓洁, 沈益君, 朱一平, 等. 晚期尿路上皮癌二线系统治疗方案的生命质量真实世界数据分析: 替雷利珠单抗单药对比二线化疗[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(10): 798-805. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.011.
- [18] 梅骏驰, 严格. 肺癌患者外周血循环肿瘤细胞与NSE、CEA以及CYFRA21-1水平的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(1): 37-40. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.01.009.
- [19] 刘恒, 向绍华, 王庆. CEA、CYFRA21-1 和 NSE 监测晚期肺癌免疫治疗中肿瘤反应研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 8(7): 100-104.
- [20] ZHANG S Y, GAO J X, NIU R, et al. Association between squamous cell carcinoma antigen level and EGFR mutation status in Chinese lung adenocarcinoma patients [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(9): e24613. DOI: 10.1002/jcla.24613.
- [21] LIANG X Y, WEI Z F. Effect of Sintilimab combined with chemotherapy on tumor markers and immune function of advanced non-small cell lung cancer [J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(4): 1063-1068. DOI: 10.12669/pjms.37.4.3820.
- [22] RECK M, REMON J, HELLMANN M D. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 586-597. DOI: 10.1200/JCO.21.01497.
- [23] PATIL N S, NABET B Y, MÜLLER S, et al. Intratumoral plasma cells predict outcomes to PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Cell, 2022, 40(3): 289-300.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.002.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 谢康, 蔡永广. 基于 PD-1/PD-L1 探究替雷利珠单抗对紫杉醇联合铂类一线治疗中晚期肺鳞癌的协同增效作用[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(4): 457-462. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.11.

Cite this article as: XIE Kang, CAI Yongguang. The synergistic effect of tirelizumab in the first-line treatment of advanced lung squamous cell carcinoma with paclitaxel and platinum based on PD-1/PD-L1 expression [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(4): 457-462. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.11.