度伐利尤单抗联合化疗作为局部晚期非小细胞肺癌患者新辅助治疗方案的疗效与安全性

徐萌敏[1]，杨剑烨[1]，杨飞燕[1]，胡汶斌[2]，杨国彪[1]*

（1. 绍兴文理学院附属医院呼吸与危重症医学科，浙江绍兴 312099；2. 绍兴文理学院附属医院心胸外科，浙江绍兴 312099）

摘要：目的 评估度伐利尤单抗联合化疗作为局部晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者新辅助治疗方案的疗效与安全性。**方法** 纳入 38 例可手术局部晚期 NSCLC 患者，接受度伐利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂两周期新辅助治疗，后行手术切除。术后恢复后行度伐利尤单抗单药或联合紫杉醇 / 卡铂辅助治疗至少两周期或以上，记录临床应答率、病理应答率、无疾病生存期（disease-free survival，DFS）、总体生存期（overall survival，OS）和不良事件。**结果** 新辅助治疗后，患者临床完全应答、部分应答、疾病稳定和疾病进展占比分别为 0.00%、65.78%、31.58% 和 2.63%，临床客观应答率为 65.78%。显著病理缓解和完全病理缓解分别为 57.89% 和 23.68%。截至最后随访日期，3 名患者（7.89%）疾病复发，2 名（5.26%）死亡。平均 DFS 为 15.4 个月（95% *CI*：14.4 ～ 16.3 个月），平均 OS 为 15.8 个月（95% *CI*：15.1 ～ 16.5 个月）。最常见不良事件为脱发（47.37%）、恶心呕吐（42.11%）、疲乏（39.47%）、贫血（34.21%）、中性粒细胞减少（28.95%）、白细胞减少（21.05%）和便秘（21.05%）。绝大部分不良事件均是 1 ～ 2 级，仅有少量 3 ～ 4 级。**结论** 度伐利尤单抗联合化疗新辅助治疗局部晚期 NSCLC 患者可实现较高的病理应答率及生存获益，并且耐受性较好。

关键词：非小细胞肺癌；度伐利尤单抗；化学治疗；新辅助治疗；疗效与安全性

中图分类号：R734.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）01-0045-06

DOI：10.13683/j.wph.2022.01.009

Efficacy and safety of durvalumab plus chemotherapy as neoadjuvant regimen in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer patients

XU Mengmin[1], YANG Jianye[1], YANG Feiyan[1], HU Wenbin[2], YANG Guobiao[1]*

(*1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312099, Zhejiang Province, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312099, Zhejiang Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of durvalumab combined with chemotherapy as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ***Methods*** Thirty-eight patients with operable locally advanced NSCLC were enrolled and received two cycles of neoadjuvant therapy with durvalumab combined with paclitaxel/carboplatin, followed by surgical resection. After postoperative recovery, durvalumab alone or in combination with paclitaxel/carboplatin were administered as adjuvant therapy for at least two cycles. Clinical response rate, pathological response rate, disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and adverse events were assessed. ***Results*** After neoadjuvant therapy, the proportions of clinical complete response, partial response, stable disease and disease progression were 0.00%, 65.78%, 31.58% and 2.63%, respectively. The objective response rate (ORR) was 65.78%. Significant pathological response and complete pathological response were 57.89% and 23.68%, respectively. Up to the last follow-up date, three patients (7.89%) relapsed and two patients (5.26%) died. The mean DFS was 15.4 months (95%*CI*:

收稿日期：2021-10-15

作者简介：徐萌敏，主任医师，研究方向：呼吸道感染性疾病诊断及治疗，肺部良恶性肿瘤诊治。

通信作者：杨国彪，副主任医师，研究方向：呼吸道常见疾病的诊疗，肺部恶性肿瘤鉴别诊断及治疗。

14.4-16.3 months), and the mean OS was 15.8 months (95%*CI*: 15.1 - 16.5 months). The most common adverse events were alopecia (47.37%), nausea and vomiting (42.11%), fatigue (39.47%), anemia (34.21%), neutropenia (28.95%), leukopenia (21.05%) and constipation (21.05%). Most of the adverse events were grade 1 - 2, and only a few were grade 3 - 4. ***Conclusion*** Durvalumab combined with neoadjuvant chemotherapy can achieve a higher pathological response rate and survival benefit in patients with locally advanced NSCLC, and is well tolerated.

Key words: non-small cell lung cancer; durvalumab; chemotherapy; neoadjuvant therapy; efficacy and safety

肺癌是全球发病率排名第二、死亡率位居首位的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占比约 85 %[1-2]。手术切除联合或不联合辅助治疗为 NSCLC 的首选治疗方式，但很多患者确诊时已经处于疾病晚期，导致其失去手术机会[2-4]。新辅助治疗策略的提出和发展为局部晚期 NSCLC 患者带来手术根治的机会，并已经被推荐用于肿瘤 / 淋巴结 / 转移（tumor node metastasis，TNM）Ⅲ A 期和部分 TNM Ⅲ B 期的患者[5-6]。程序性死亡受体配体 1（programmed death receptor ligand 1，PD-L1）抑制剂可以抑制程序性死亡受体 1（programmed death receptor 1，PD-1）与 PD-L1 结合，抑制肿瘤免疫逃逸，进而发挥抗肿瘤效果，已经在 NSCLC 的治疗中广泛应用[7-8]。近期有研究发现，PD-L1 抑制剂联合化疗新辅助治疗局部晚期 NSCLC 可实现较高的显著病理缓解率（major pathological response，MPR）、完全病理缓解率（complete pathological response，CPR）以及较长的生存获益[9-10]。度伐利尤单抗（durvalumab）于 2020 年在中国上市，是第一个获批使用的 PD-L1 抑制剂，但关于其在中国 NSCLC 患者新辅助治疗中的应用报道很少[11]。本研究旨在评估度伐利尤单抗联合化疗作为局部晚期 NSCLC 患者新辅助治疗方案的疗效与安全性，以期为其临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在绍兴文理学院附属医院，接受度伐利尤单抗联合化疗方案新辅助治疗的局部晚期 NSCLC 患者 38 例。

纳入标准：①病理检查确认为 NSCLC；②年龄满 18 周岁；③可手术切除的Ⅲ A ～Ⅲ B 期患者（T1-T4N2M0，T3-T4N1M0，T4N0M0）；④东部肿瘤协作组体力状态评分（Eastern Cooperative Oncology Group performance status，ECOG PS）为 0 到 1 分。

排除标准：①经检测证实有表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）或肉瘤致癌因子 - 受体酪氨酸激酶（ROS proto-oncogene 1-receptor tyrosine kinase，ROS1）突变者；②心、肝、肾功能不全者；③对研究所用药物及其成分过敏或者存在明显禁忌证者；④合并其他恶性疾病（如其他实体肿瘤、白血病、骨髓瘤等）者；⑤既往接受过其他抗肿瘤治疗者；⑥孕妇或哺乳期妇女。

剔除标准：①新辅助治疗中出现严重不良事件，对症治疗及减药后依然无缓解；②联合使用了除度伐利尤单抗、紫杉醇、卡铂以外的肿瘤治疗药物作为新辅助治疗；③治疗期间妊娠。

本研究经医院伦理委员会批准［批准号：[2019]伦（s963）］，且所有患者或其家属均已签署知情同意书。

1.2 一般资料

一共入组 38 例符合标准的患者，年龄范围 43 ～ 74 岁，平均年龄为（62.08±7.95）岁，男性 29 例（76.32%）、女性 9 例（23.68%）；有吸烟史患者 21 例（55.26%）、目前吸烟者 11 例（28.95%）、从未吸烟者 6 例（15.79%）；鳞癌 20 例（52.63%）、腺癌 16 例（42.11%）、其他类型癌 2 例（5.26%）；ECOG PS 评分 0 分者 29 例（76.32%）、1 分者 9 例（23.68%）；cT1-4 期分别有 1 例（2.63%）、13 例（34.21%）、20

例（52.63%）、4 例（10.53%）；cN0-2 期分别有 2 例（5.26%）、11 例（28.95%）、25 例（65.79%）；cTNM 分期 cT1N2M0 期 1 例（2.63%）、cT2N2M0 期 13 例（34.21%）、cT3N1M0 期 9 例（23.68%）、cT3N2M0 期 11 例（28.95%）、cT4N0M0 期 2 例（5.26%）、cT4N1M0 期 2 例（5.26%）。

38 例患者新辅助治疗后再次行影像检查，并结合患者病情评估手术可切除性。其中 1 例患者出现疾病进展（progressive disease，PD），经过再次评估手术可行性以及患者意愿后，继续行手术。因此所有 38 例患者均执行了手术切除。

1.3 治疗方法

所有患者接受度伐利尤单抗加紫杉醇 / 卡铂两周期新辅助治疗，后行手术切除。术后恢复后继续行度伐利尤单抗单药联合紫杉醇 / 卡铂的辅助治疗至少两周期。

度伐利尤单抗（规格：120 mg/ 瓶，批号：S20190039，英国阿斯利康公司），每次 10 mg/kg，每两周 1 次，静脉注射，每次注射时间超过 60 min；紫杉醇（规格：60 mg/ 支，批号：H20083848，江苏奥赛康药业有限公司），每次 100 mg/m^2，第 1、8 天静脉注射；卡铂（规格：50 mg/ 支，批号：H20020181，齐鲁制药有限公司），第 1 天静脉给药曲线下面积（area under the curve，AUC）为 5 mg·ml·min^{-1}。紫杉醇和卡铂给药以 21 d 为一个疗程。

1.4 肿瘤应答评估

启动新辅助治疗前及治疗后（手术前）使用增强计算机断层扫描（computed tomography，CT）评估患者治疗应答。根据实体肿瘤应答评估标准（response evaluation criteria in solid tumours，RECIST），将治疗应答分为完全应答（complete response，CR）、部分应答（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和 PD[12]。客观应答率（objective response rate，ORR）定义为实现 CR 或 PR 的患者比例。

1.5 病理缓解评估

对手术切除的肿瘤组织行病理检查，由专业的病理学专家评估癌细胞存活情况。根据切除组织中存活的癌细胞比例，评估 MPR 和 CPR。MPR 定义为切除的肿瘤组织中存活的癌细胞比例低于 10%；CPR 定义为在切除的肿瘤组织和所有取样的区域淋巴结中均无任何存活的癌细胞[13-14]。

1.6 安全性评估

记录新辅助治疗以及术后辅助治疗过程中所有不良事件，并根据美国卫生及公共服务部不良事件评价标准（common terminology criteria for adverse events，CTCAE）5.0 版划分不良事件的等级。

1.7 随访

所有患者持续随访，记录随访期间的疾病复发及生存情况，最后随访日期为 2021 年 7 月 31 日。评估无疾病生存期（disease-free survival，DFS）和总体生存期（overall survival，OS）。参考既往国际类似研究，DFS 定义为从接受手术到患者疾病复发、进展或死亡的时间；OS 定义为从接受手术到患者死亡的时间[10]。

1.8 统计分析

采用 SPSS22.0 进行统计分析，使用 GraphPad Prism 7.02 进行 Kaplan-Meier（KM）曲线绘制。计量资料如符合正态分布用（$\bar{x}\pm s$）表示，如不符合正态分布采用中位数和四分位间距表示。计数资料用频数（n）和构成比（%）表示。采用 KM 曲线描述 DFS 和 OS，并估算平均 DFS、平均 OS 和 95%置信区间（confidence interval，*CI*）。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助治疗临床应答率

经度伐利尤单抗联合化疗新辅助治疗后，患者达到 RECIST 评估标准 CR、PR、SD 以及 PD 分别有 0（0.0%）、25（65.78%）、12（31.58%）和 1（2.63%）例，总体 ORR 为 65.78%。

2.2 新辅助治疗病理缓解率

根据术中切除肿瘤病理检查结果评估病理缓解率，结果发现 22 例患者（57.89%）实现 MPR，9 例

患者（23.68%）实现 CPR。

2.3 DFS 和 OS

截至最后随访日期，3 例患者（7.89%）疾病复发，2 例患者（5.26%）死亡。平均 DFS 为 15.4 个月（95%*CI*：14.4 ～ 16.3 个月）（图 1A），平均 OS 为 15.8 个月（95%*CI*：15.1 ～ 16.5 个月）（图 1B）。1 年 DFS 率为 90.5%，1 年 OS 率为 94.4%。

2.4 安全性评估

最常见不良事件为脱发（47.37%）、恶心呕吐（42.11%）、疲乏（39.47%）、贫血（34.21%）、中性粒细胞减少（28.95%）、白细胞减少（21.05%）以及便秘（21.05%）。绝大部分不良事件均是 1 ～ 2 级，仅有少量 3 ～ 4 级，详见表 1。

表 1 不良事件

Table 1 Adverse events

不良事件	总体/ *n*（%）	1～2级/ *n*（%）	3～4级/ *n*（%）
脱发	18（47.37）	18（47.37）	0（0.00）
恶心呕吐	16（42.11）	14（36.84）	2（5.26）
疲乏	15（39.47）	14（36.84）	1（2.63）
贫血	13（34.21）	12（31.58）	1（2.63）
中性粒细胞减少	11（28.95）	9（23.68）	2（5.26）
白细胞减少	8（21.05）	7（18.42）	1（2.63）
便秘	8（21.05）	8（21.05）	0（0.00）
腹泻	7（18.42）	7（18.42）	0（0.00）
周围神经病变	7（18.42）	7（18.42）	0（0.00）
厌食	7（18.42）	6（15.79）	1（2.63）
转氨酶升高	7（18.42）	6（15.79）	1（2.63）
胆红素升高	6（15.79）	6（15.79）	0（0.00）
血小板减少	6（15.79）	5（13.16）	1（2.63）
皮疹	6（15.79）	6（15.79）	0（0.00）
甲状腺功能减退	4（10.53）	4（10.53）	0（0.00）

3 讨论

PD-1/PD-L1 抑制剂自上市以来，已在 NSCLC 中得到广泛应用[15-16]。此外，在局部晚期 NSCLC 的新辅助治疗方案中，PD-1/PD-L1 抑制剂也越发受到重视[10,17-18]。一项近期国外研究发现，纳武利尤单抗（PD-1 抑制剂）联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助治疗局部晚期 NSCLC（TNM Ⅲ A 期）患者，可实现 4% CR、72% PR、24% SD、0% PD 和 76% ORR 的临床应答率[18]。另外一项近期国外研究发现，阿特珠单抗（PD-L1 抑制剂）联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助治疗可手术 NSCLC 患者（其中 77% 为 TNM Ⅲ A 局部晚期患者），可实现 0% CR、63% PR、30%SD、7% PD 和 63% ORR 的临床应答率[10]。至于度伐利尤单抗，最新一项国外研究采用顺铂联合多西他赛化疗序贯度伐利尤单抗新辅助治疗局部晚期 NSCLC（TNM Ⅲ A 期）患者，实现了 58% ORR[9]。

度伐利尤单抗是中国第一个上市的 PD-L1 抑制剂，上市至今也仅两年，国内其新辅助治疗局部晚期 NSCLC 患者的信息罕见报道。本研究评估了度伐利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案治疗局

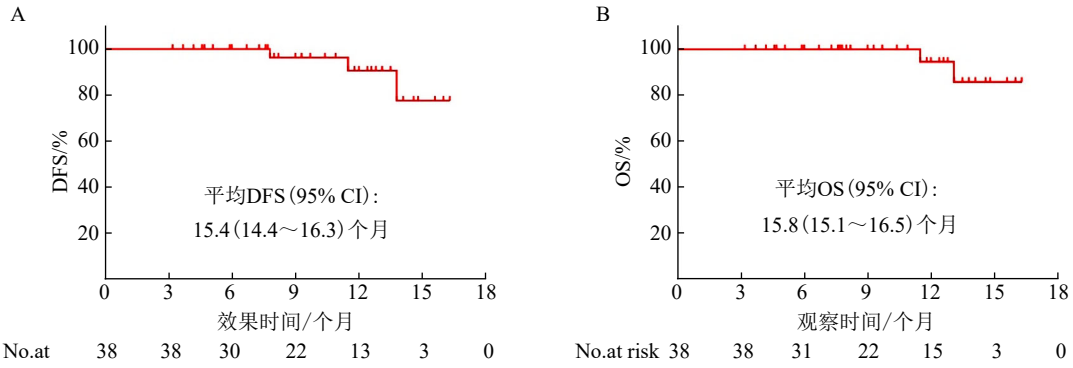


图 1 生存曲线

Figure 1 Survival curves

部晚期 NSCLC 患者（TNM ⅢA 期和部分ⅢB 期）的效果，结果发现其可以实现 0.0% CR、65.78% PR、31.58% SD、2.63% PD 和 65.78% ORR 的临床应答率，本研究结果与国外既往研究结果相符，表明了度伐利尤单抗在局部晚期 NSCLC 新辅助治疗中具有很大的临床应用价值。

在纳武利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案治疗的局部晚期 NSCLC 患者中，83% 患者达到了 MPR，63% 达到了 CPR[18]。在阿特珠单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案治疗的可手术 NSCLC 患者中，57% 患者达到了 MPR，33% 实现了 CPR[10]。而在顺铂联合多西他赛化疗序贯度伐利尤单抗新辅助方案治疗的局部晚期 NSCLC 患者中，62％患者实现了 MPR，18% 患者实现了 CPR[9]。本研究发现在度伐利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案治疗的局部晚期 NSCLC 患者中，57.89% 患者达到了 MPR，23.68% 患者实现了 CPR，这与既往研究大致相符，数值上略低于纳武利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案 [18]，这可能是因该研究新辅助治疗周期较长，同时带来了更多的不良事件。

由于 PD-1/PD-L1 上市时间较短，目前其新辅助治疗局部晚期 NSCLC 患者生存获益数据较少。既往国外研究报道纳武利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案可实现 95.7% 的 1 年无疾病进展生存（progression-free survival，PFS）率和 97.8% 的 1 年 OS 率；阿特珠单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案可实现 17.9 个月中位 PFS[10-18]。此外，度伐利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案在局部晚期 NSCLC 患者中，可实现 73% 的 1 年无事件生存率（event-free survival，EFS）[9]。本研究发现度伐利尤单抗联合紫杉醇 / 卡铂化疗新辅助方案治疗局部晚期 NSCLC 患者可实现平均 15.4 个月的 DFS 和平均 15.8 个月的 OS，然而由于国内上市时间短，本研究随访时间短，故 DFS 和 OS 的评估仍需进一步延长随访确认。

SAAK 16/14 国际多中心临床试验发现，度伐利尤单抗联合化疗新辅助治疗局部晚期 NSCLC（TNM ⅢA 期）患者，最常见不良事件为：脱发（53.7%）、味觉障碍（53.7%）、疲乏（46.3%）、腹泻（40.3%）、呕吐（31.3%）、周围感觉神经病变（29.9%）、便秘（23.9%）等 [9]。本研究结论与此项研究基本相符，并且方案耐受性较好。

本研究亦存在一些不足：①样本量较少，将来需要进一步扩大样本量进行验证；②由于度伐利尤单抗在中国刚上市不久，随访期较短，导致 DFS 和 OS 的评估不足，将来需要进一步延长随访期以评估生存获益；③ TNM ⅢA 和ⅢB 患者均有纳入，故可能存在对于结果的干扰以及与既往研究结果的不匹配；④缺乏对照组，将来需要考虑执行平行对照研究以进一步评估度伐利尤单抗新辅助治疗的价值。

4 结论

综上所述，度伐利尤单抗联合化疗新辅助治疗局部晚期 NSCLC 患者可以实现较高的病理应答率及生存获益，并且耐受性较好。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Clark SB, Alsubait S. Non Small Cell Lung Cancer. StatPearls, Treasure Island(FL) 2021.

[3] Tazza M, Metro G. Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: focus on targeted therapy[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(10): 4064-4069.

[4] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907.

[5] Watanabe SI, Nakagawa K, Suzuki K, *et al*. Neoadjuvant and adjuvant therapy for stage III non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(12): 1112-1118.

[6] Jazieh AR, Zeitouni M, Alghamdi M, *et al*. Management guidelines for stage III non-small cell lung cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103144.

[7] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点

抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.

[8] Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, *et al*. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15): 4592-4602.

[9] Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, *et al*. SAKK 16/14: Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer-A multicenter single-arm phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(26): 2872-80.

[10] Shu CA, Gainor JF, Awad MM, *et al*. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 786-795.

[11] Alvarez-Argote J, Dasanu CA. Durvalumab in cancer medicine: a comprehensive review[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(9): 927-935.

[12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[13] Hellmann MD, Chaft JE, William WN, *et al*. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1): e42-e50.

[14] Travis WD, Dacic S, Wistuba I, *et al*. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5): 709-740.

[15] Soh J, Hamada A, Fujino T, *et al*. Perioperative therapy for non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors[J]. Cancers(Basel), 2021, 13(16): 4035.

[16] Gan J, Huang Y, Fang W, *et al*. Research progress in immune checkpoint inhibitors for lung cancer in China[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211029826.

[17] Wang J, Li J, Cai L, *et al*. The safety and efficacy of neoadjuvant programmed death 1 inhibitor therapy with surgical resection in stage IIIA non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(6): 486.

[18] Provencio M, Nadal E, Insa A, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer(NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(11): 1413-1422.

(编辑：刘玲玲)