【临床研究】

纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗局部晚期肺腺癌的价值

于 冰，张 蒙，郭 飞，李慧婷
（滨州医学院烟台附属医院（滨州医学院第二临床医学院）呼吸与危重症医学科，山东滨州 264100）

摘要：目的 探讨纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗局部晚期肺腺癌患者的疗效和安全性。**方法** 92 例局部晚期肺腺癌患者，随机分为对照组及联合组，每组 46 例。对照组采用培美曲塞联合顺铂新辅助治疗，联合组采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗新辅助治疗。比较两组疾病控制率（disease control rate，DCR）、客观缓解率（objective response rate，ORR）、安全性以及肿瘤降期率、主要病理缓解（major pathological response，MPR）、完全病理缓解（pathological complete response，pCR）率和肿瘤标志物差异。**结果** 联合组 ORR、DCR、肿瘤降期率高于对照组（$P < 0.05$），III度及以上不良反应率低于对照组（$P < 0.05$）。两组治疗 2 个月血清癌胚抗原（carcino-embryonic antigen，CEA）、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1（cytokeratin 19 fragment antigen 21-1，Cyfra21-1）、神经元特异性烯醇化酶（neurone-specific enolase, NSE）水平均较治疗前降低（$P < 0.05$），联合组治疗 2 个月血清 CEA、Cyfra21-1 及 NSE 水平明显低于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗局部晚期肺腺癌可提高 ORR、DCR 及肿瘤降期率，且不良反应在可控范围内。

关键词：纳武利尤单抗；伊匹木单抗；局部晚期肺腺癌；免疫治疗
中图分类号：R979.1 ＋ 9；R734.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）01-0026-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.005

Value of nabuliumab combined with ipilimumab in the treatment of locally advanced lung adenocarcinoma

YU Bing, ZHANG Meng, GUO Fei, LI Huiting
(*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University (the Second School of Clinical Medicine of Binzhou Medical University), Binzhou 264100, Shandong Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of nabuliumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of locally advanced lung adenocarcinoma. ***Methods*** Ninety-two patients with locally advanced lung adenocarcinoma were randomly divided into control group and combined group by random number table method, 46 cases in each group. The control group received pemetrexed combined with cisplatin, and the combined group received nabuliumab combined with ipilimumab. Disease control rate (DCR), objective response rate (ORR), safety, tumor downstaging rate, major pathological response (MPR), pathological complete response (pCR) rate and tumor markers were compared between the two groups. ***Results*** The rates of ORR, DCR, tumor downstaging in the combined group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and the incidence of adverse reaction in grade III and above was lower than that in the control group ($P<0.05$). After 2 months of treatment, serum carcino-embryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (Cyfra21-1) and neurone-specific enolase (NSE) levels in 2 groups were decreased compared with those before treatment ($P<0.05$), and serum CEA, Cyfra21-1 and NSE levels in combined group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Nabuliumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of locally advanced lung adenocarcinoma can increase ORR, DCR, tumor descending stage rate, and the adverse reactions are controllable.

Key words: nivolumab; ipilimumab; locally advanced lung adenocarcinoma; immunotherapy

收稿日期：2023-02-28；**修回日期：**2023-09-10
作者简介：于冰，副主任医师，研究方向：肺癌的临床诊治。
基金项目：山东省医药卫生科技发展计划项目（2019WS0140）

肺腺癌约占所有肺癌总数的 40% 以上，与鳞癌相比，肺腺癌的恶性程度和基因突变率更高，更易发生远处转移，生存质量及预后更差[1]。局部晚期肺腺癌患者大部分无法接受手术治疗，而放化疗不良反应大，免疫治疗的出现为这类肺癌患者提供更多选择[2]。纳武利尤单抗是一种针对程序性死亡受体（programmed death，PD）-1 的人类免疫球蛋白 G4 单克隆抗体，伊匹木单抗是一种靶向细胞毒性 T 细胞淋巴细胞抗原（cytotoxic T-lymphocyte antigen，CTLA）-4 的完全人免疫球蛋白 G1 单克隆抗体，纳武利尤单抗与伊匹木单抗联合应用具有互补作用，较单药治疗活性更强，能更好地恢复 T 细胞的抗肿瘤功能，治疗既往接受化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性恶性肿瘤，如不可切除恶性胸膜间皮瘤、晚期黑色素瘤及转移性结直肠癌等，较常规放化疗具有更高的客观缓解率及疾病控制率，并能延长患者生存时间[3—5]。目前纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于治疗局部晚期肺腺癌的报道较少见，鉴于此，本研究拟探讨纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗局部晚期肺腺癌的有效性和安全性，旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

根据既往文献[6]报道利用 PASS11.00 估算样本量，设定 $1-\beta=0.9$，$\alpha=0.05$，联合组客观缓解率（objective response rate，ORR）为 $p_1=56\%$，对照组 ORR 为 $p_2=22\%$，计算所需样本量 80 例，考虑脱落率 15%，实际所需样本量 92 例。

选择 2021 年 9 月至 2022 年 2 月我院收治的 92 例局部晚期肺腺癌患者，纳入标准：①经皮肺穿刺活检获得组织，活检组织病理学检查证实为肺腺癌。② TNM 分期Ⅲ期[7]，评估可行新辅助治疗。③免疫组化检查提示肺癌组织中程序性死亡配体（programmed death receptor-ligand，PD-L）1 表达阳性（表达 PD-L1 的肿瘤细胞≥ 1%）。④表皮生长因子受体基因突变阴性以及间变性淋巴瘤激酶阴性。⑤美国东部肿瘤协作组（Eastern Oncology Consortium，ECOG）体力状态评分为 0 ～ 2 分。排除标准：①自身免疫性疾病。②中枢神经系统转移。③恶病质、严重肝肾功能损伤，多脏器功能障碍。④不能配合随访。本研究已获我院伦理委员会批准（210151），患者及其家属均知情并签署同意书。

1.2 研究药物

注射用培美曲塞二钠（500 mg，100527，江苏豪森药业股份有限公司）；注射用顺铂（10 mg，094431，齐鲁制药有限公司）；纳武利尤单抗注射液（40 mg/4 ml，083541，美国百时美施贵宝公司）；伊匹木单抗注射液（50 mg/10 ml，093516，美国百时美施贵宝公司）。

1.3 分组及治疗方法

采用区组随机法将患者分为对照组及联合组，每组 46 例。对照组采用同步放化疗，针对肺内原发灶和区域淋巴结进行 6 MVeX 线放疗，每次放疗剂量 2.0 Gy，每周 5 次，总剂量 20 ～ 30 Gy。化疗与放疗同时开始，采用培美曲塞联合顺铂化疗，D1 培美曲塞二钠 500 mg/m^2 静脉滴注，给药结束 30 min 后静脉滴注 75 mg/m^2 注射用顺铂，21 d 为 1 个周期。2 ～ 3 个周期后无病情进展和严重不良反应者给予肺叶或全肺切除或姑息手术，系统肺门和纵隔淋巴结清扫手术，R0 切除术后化疗至 6 个周期，非 R0 切除者增加总剂量 60 Gy 的放疗。

联合组给予纳武利尤单抗（3 mg/kg）静脉滴注 60 min，每两周 1 次，持续治疗直至出现疾病进展或产生不可接受的不良反应；伊匹木单抗（1 mg/kg）静脉滴注 90 min，每 6 周注射 1 次。2 ～ 3 个周期后肿瘤退缩可完成肿瘤根治手术，无病情进展和严重不良反应者给予手术治疗，术后继续联合治疗 1 年或直至出现疾病进展或产生不可接受的不良反应。

1.4 主要观察指标

治疗结束后参考实体瘤疗效评价标准 1.1 版评价疗效[8]。完全缓解（complete remission，CR）：靶病灶动脉期增强显影消失，全部淋巴结短直径减少至

10 mm 以内；部分缓解（partial remission，PR）：靶病灶动脉期增强显影直径缩小＞ 30%；稳定（stabilize disease，SD）：介于 PR 和 PD 之间；进展（progress disease，PD）：靶病灶动脉期增强显影直径增大＞ 20%或出现 1 个及以上新发病灶。疾病控制率（disease control rate，DCR）＝ CR ＋ PR ＋ SD。ORR ＝ CR ＋ PR。

1.5 次要观察指标

1.5.1 肿瘤降期、手术和病理缓解情况

记录肿瘤降期率和手术成功率、术后主要病理缓解（major pathological response，MPR）、完全病理缓解（pathological complete response，pCR）。化疗后 TNM 分期较治疗前降低为肿瘤降期，肺癌 TNM 分期参考文献[7]，肿瘤降期率＝肿瘤降期例数 / 总例数 ×100%。MPR 指新辅助治疗后术后病理检查提示活性肿瘤细胞占比≤ 10%，pCR 指新辅助治疗后术后病理检查未发现活性肿瘤细胞。MPR 率＝ MPR 例数 / 总例数 ×100%，pCR 率＝ pCR 例数 / 总例数 ×100%。

1.5.2 血清肿瘤标记物

治疗前及治疗 2 个月时采集患者静脉血 3 ml 注入干燥试管，室温静置后取上层液离心（相对离心力 3 028 *g*，时间 5 min）分离血清，采用酶联免疫吸附试验检测血清癌胚抗原（carcino-embryonic antigen，CEA）、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1（cytokeratin 19 fragment antigen 21-1，Cyfra21-1）及神经元特异性烯醇化酶（neurone-specific enolase，NSE）水平。

1.5.3 不良反应

参考世界卫生组织抗肿瘤药物急性与亚急性毒性反应判定标准评价不良反应[9]，主要包括骨髓抑制、感染、免疫相关肺炎、肝损伤、胃肠道反应、瘙痒和皮疹等。记录III度以上不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS25.00 软件录入和分析数据，Kolmogorov-Smirnov 法检验计量资料均符合正态分布，数据以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用配对（组内）或独立样本（组间）t 检验差异性；计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法，等级资料采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别、年龄、肿瘤直径、TNM 分期、远处转移及 ECOG 评分比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 疗效比较

联合组 ORR 及 DCR 均高于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 两组不良反应比较

联合组III度及以上不良反应发生率低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 两组肿瘤降期、手术和病理缓解情况比较

联合组肿瘤降期率高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。因病情进展或出现不可接受的

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	肿瘤直径/cm	TNM分期/n(%)		远处转移/n(%)	ECOG评分/分
				IIIA期	IIIB期		
联合组（n=46）	29（63.04）/17（36.96）	66.67±5.11	6.37±1.63	31（67.39）	15（32.61）	19（41.30）	1.35±0.35
对照组（n=46）	28（60.87）/18（39.13）	65.67±5.06	6.96±1.58	30（65.22）	16（34.78）	16（34.78）	1.40±0.31
t/χ^2值	0.046	0.943	1.763	0.049		0.415	0.725
P值	0.830	0.348	0.081	0.825		0.519	0.470

毒性反应 50 例未接受手术治疗。两组手术成功率、MPR 率及 pCR 率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

2.5 两组血清肿瘤标志物比较

治疗前，两组血清 CEA、Cyfra21-1 及 NSE 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗 2 个月，两组血清 CEA、Cyfra21-1 及 NSE 水平均较治疗前降低，且联合组低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

3 讨论

肺腺癌是最具侵袭性的恶性肿瘤类型之一，恶性程度高，病情进展快，5 年生存率极低 [10]。同步放化疗是局部晚期肺腺癌的标准治疗方案，但多数患者对常规放疗和化疗具有高度耐药性 [11]。纳武利尤单抗联合伊匹木单抗是我国目前唯一获批的双免疫治疗药物，但是该组合在国内的报道并不多见，本研究尝试将其应用在局部晚期肺腺癌的一线治疗，观察其临床疗效和安全性。

纳武利尤单抗是我国国家药品监督管理局批准注册的首个以 PD-1 为靶点的单抗药物，通过与 PD-1 受体结合阻断其与 PD-L1 相互作用及其介导的免疫抑制反应，抑制肿瘤生长 [12]。伊匹木单抗是我国目前唯一获批的 CTLA-4 抑制剂，与 CTLA-4 结合，阻断 CTLA-4 与其配体 CD80/CD86 的相互作用，增强 T 细胞的活化、增殖，提升抗肿瘤免疫反应，获得稳定、长期的抗肿瘤效果 [13]。纳武利尤单抗及伊

表 2 两组疗效比较［n(%)］

Table 2 Comparison of therapeutic efficacy between the two groups［n(%)］

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
联合组(n=46)	8(17.39)	14(30.43)	6(13.04)	18(39.13)	22(47.83)	28(60.87)
对照组(n=46)	3(6.52)	9(19.57)	5(10.87)	29(63.04)	12(26.09)	17(36.96)
U值		5.094			4.652	3.958
P值		0.015			0.029	0.025

表 3 两组不良反应比较［n(%)］

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups［n(%)］

组别	免疫相关肺炎	骨髓抑制	肝损伤	感染	胃肠道不良反应	皮疹	瘙痒	总不良反应率
联合组(n=46)	2(4.35)	1(2.17)	2(4.35)	1(2.17)	2(4.35)	3(6.52)	2(4.35)	13（28.26）
对照组(n=46)	0(0.00)	8(17.39)	6(13.04)	9(19.57)	5(10.87)	4(8.70)	1(2.17)	33（71.74）
χ^2值								17.391
P值								＜0.001

注：*Fisher 确切概率法检验。

Note: *Fisher's exact probability test.

表 4 两组肿瘤降期率、手术成功率、MPR 率及 pCR 率比较［n(%)］

Table 4 Comparison of tumor downstaging rate, surgical success rate, MPR rate and pCR rate between the two groups［n(%)］

组别	肿瘤降期率	手术例数	手术成功率	MPR率	pCR率
联合组(n=46)	23(50.00)	26(56.52)	21(80.77)	17(65.38)	14(53.85)
对照组(n=46)	13(28.26)	16(34.78)	11(68.75)	7(43.75)	5(31.25)
χ^2值	4.564	–	0.068	0.221	0.241
P值	0.033	–	0.794	0.638	0.623

表 5 两组血清 CEA、Cyfra21-1 及 NSE 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum CEA, Cyfra21-1 and NSE between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目		联合组(n=46)	对照组(n=46)	t值	P值
CEA/ng·ml^{-1}	治疗前	6.53±2.06	6.35±2.03	0.422	0.674
	治疗2个月	3.42±0.95	4.16±0.91	3.815	＜0.001
	t值	9.298	6.677	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
Cyfra21-1/ng·m^{-1}	治疗前	4.71±1.25	4.69±1.33	0.074	0.941
	治疗2个月	1.25±0.51	2.35±0.65	9.030	＜0.001
	t值	17.382	10.721	–	–
	P值	＜0.001	0.016	–	–
NSE/ng·ml^{-1}	治疗前	15.32±3.65	15.46±3.81	0.180	0.858
	治疗2个月	7.21±2.03	10.24±2.54	6.320	＜0.001
	t值	13.170	6.366	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

匹木单抗均具有持久缓解率，且不良事件可控，但是单一用药免疫应答率不高，越来越多学者提出纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的双免疫治疗方案[6,14]。本研究联合组采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫治疗，结果显示，ORR、DCR 及肿瘤降期率均优于对照组，说明纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗局部晚期肺腺癌可有效改善病情，使更多局部晚期肺腺癌患者获得手术机会。分析纳武利尤单抗与伊匹木单抗联用提高疗效的原因为两者联合应用对激活抗肿瘤免疫应答具有协同作用。伊匹木单抗活化 T 细胞，促使 T 细胞增殖、分化；纳武利尤单抗在 T 细胞活化成熟后的效应阶段作用于肿瘤微环境，切断肿瘤细胞表面 PD-1/PD-L1 信号通路，恢复 T 细胞识别肿瘤细胞的能力，杀灭肿瘤细胞。因此纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫治疗能系统作用于肿瘤免疫的不同环节、维度，促进抗肿瘤免疫反应的发生和维持，提高抗肿瘤活性，实现 1＋1＞2 的协同效应[15]，继而使患者获得更高的生存收益。但是两组手术成功率、MPR 率及 pCR 率比较差异无统计学意义，可能由于接受手术治疗的例数较少导致，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的双免疫治疗对术后病理缓解的影响仍需扩大样本，开展进一步研究加以证实。

本研究中纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗过程中多数不良反应级别较低，Ⅲ级及以上不良反应发生率在可控范围内。该结果与 CheckMate012 试验结果一致[16]，提示两者联用的安全性较好。

4 结论

纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫一线治疗局部晚期肺腺癌，较常规新辅助化疗具有更高的客观缓解、疾病控制和肿瘤降期效果，安全性好，是一种有具有应用前景的新治疗选择。

参考文献：

[1] Song J, Sun Y, Cao H, *et al*. A novel pyroptosis-related lncRNA signature for prognostic prediction in patients with lung adenocarcinoma[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5932-5949.

[2] 虞思来, 倪建佼, 朱正飞. 免疫治疗时代不可手术局部晚期非小细胞肺癌的治疗: 现状与展望[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 487-498.

[3] Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, *et al*. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743[J]. Ann Oncol, 2022, 33(5): 488-499.

[4] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al*. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma[J]. J

Clin Oncol, 2022, 40(2): 127-137.

[5] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, *et al*. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(8): 773-779.

[6] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, *et al*. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2006-2017.

[7] 杨龙海, 叶波, 魏星, 等. 最新国际肺癌TNM分期标准(第8版)修订稿解读[J]. 中国医刊, 2016, 51(9): 22-25.

[8] Eisenhauerae A, Therasseb P, Bogaerts J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline(version1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[9] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[R]. Geneva, 1980.

[10] Denisenko TV, Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 117.

[11] Wang Q, Li M, Yang M, *et al*. Analysis of immune-related signatures of lung adenocarcinoma identified two distinct subtypes: implications for immune checkpoint blockade therapy[J]. Aging(Albany NY), 2020, 12(4): 3312-3339.

[12] 孙雪林, 周磊, 胡欣. PD-1抑制剂纳武利尤单抗的药理作用与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(12): 1445-1449.

[13] Camacho LH. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations[J]. Cancer Med, 2015, 4(5): 661-672.

[14] Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016 ,17(11): 1558-1568.

[15] Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 255.

[16] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, *et al*. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer(CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 31-41.

(编辑：王　佳)