

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.008

· 临床研究 ·

PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗和化疗对晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效及安全性探索

赵彤¹, 刘建勇², 朱婷婷¹, 陈雷¹, 张伟克¹ (1. 济南市第八人民医院 肿瘤科, 山东 济南 271104; 2. 济南市人民医院 影像科, 山东 济南 271100)

[摘要] **目的:** 观察聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)联合信迪利单抗和含铂双药化疗对晚期非鳞非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性。**方法:** 选取2020年1月至2021年12月在济南市第八人民医院肿瘤科收治的187例IV期NSCLC患者为对象行前瞻性随机对照研究,用随机数字表法将患者分为试验组(PEG-rhG-CSF + 信迪利单抗 + 培美曲塞 + 铂类)94例,对照组(信迪利单抗 + 培美曲塞 + 铂类)93例。随访2年,对比两组患者近期临床疗效、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和治疗期间不良反应。**结果:** 试验组客观缓解率(ORR)高于对照组[61.63%(53/86) vs 45.35%(39/86), $\chi^2 = 4.554$, $P = 0.0328$]。两组的疾病控制率(DCR)差异无统计学意义[87.21%(75/86) vs 81.40%(70/86), $\chi^2 = 1.092$, $P = 0.0791$]。试验组中位PFS明显优于对照组[10.6个月 vs 9.1个月; $HR = 0.72$, 95% $CI(0.51, 0.99)$; $\chi^2 = 3.8998$, $P = 0.0483$]。试验组的中位OS明显优于对照组[未达到 vs 22.6个月; $HR = 0.63$, 95% $CI(0.42, 0.95)$; $\chi^2 = 4.7716$, $P = 0.0289$]。预设亚组包括:年龄 < 65岁(是或否)、性别、吸烟史(有或无)、PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (是或否)、铂类药物(顺铂或卡铂)、ECOG评分(0分或1分)均观察到一致的试验组OS获益趋势(HR 均 < 1)。试验组中性粒细胞减少发生率低于对照组($P < 0.0001$),发热发生率高于对照组($P = 0.0451$)。两组恶心、贫血、劳累、便秘、腹泻、食欲下降、呕吐、咳嗽、呼吸困难、外周水肿、肌肉酸痛、皮疹、血小板减少、甲状腺功能减退、免疫性肺炎、免疫性肠炎不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论:** 晚期非鳞NSCLC患者采用PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗 + 培美曲塞 + 铂类可能提高近期临床疗效和远期生存,降低中性粒细胞减少发生率,安全性可控。

[关键词] 晚期非鳞非小细胞肺癌; PEG-rhG-CSF; 中性粒细胞减少; 信迪利单抗; 免疫疗法

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 12-1271-09

Efficacy and safety of PEG-rhG-CSF combined with sintilimab and chemotherapy in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer

ZHAO Tong¹, LIU Jianyong², ZHU Tingting¹, CHEN Lei¹, ZHANG Weike¹ (1. Department of Oncology, the Eighth People's Hospital of Jinan City, Jinan 271104, Shandong, China; 2. Department of Radiology, Jinan People's Hospital, Jinan 271100, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of Pegylated Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (PEG-rhG-CSF) combined with sintilimab and platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A prospective, randomized controlled study was conducted on 187 patients with stage IV non-squamous NSCLC admitted to the Department of Oncology at Jinan Eighth People's Hospital from January 2020 to December 2021. The patients were randomly divided into an experimental group (PEG-rhG-CSF + sintilimab + pemetrexed + platinum; $n = 94$) or a control group (sintilimab + pemetrexed + platinum, $n = 93$) using a random number table method. All patients were followed for two years. Short-term clinical efficacy, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and treatment-related adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The objective response rate (ORR) in the experimental group was higher than that in the control group [61.63% [53/86] vs 45.35% [39/86], $\chi^2 = 4.554$, $P = 0.0328$]. The disease control rate (DCR) did not differ significantly between the two groups [87.21% [75/86] vs 81.40% [70/86], $\chi^2 = 1.092$, $P = 0.0791$]. The median progression-free survival (PFS) in the experimental group was significantly longer than that in the control group [10.6 months vs 9.1 months; $HR = 0.72$; $\chi^2 = 3.8998$,

[基金项目] 山东省医学会临床科研项目-齐鲁专项课题(No. YXH2022ZX02046)

[作者简介] 赵彤(1983—),男,硕士,副主任医师,主要从事肺癌免疫治疗基础及优化治疗策略的研究

[通信作者] 张伟克(扫码获取作者通信方式)



$P = 0.048$ 3]. The median overall survival (OS) in the experimental group was also significantly longer than that in the control group [not reached vs 22.6 months; $HR = 0.63$; $\chi^2 = 4.7716$, $P = 0.028$ 9]. Consistent OS benefits (all $HR < 1$) were observed in the predefined subgroup analyses, including age < 65 years (yes or no), gender, smoking history (yes or no), PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (yes or no), platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin), and ECOG PS score (0 or 1). The incidence of neutropenia was significantly lower in the experimental group than that in the control group ($P < 0.000$ 1), while the incidence of fever was significantly higher ($P = 0.045$ 1). No significant differences were observed between the two groups in nausea, anemia, fatigue, constipation, diarrhea, decreased appetite, vomiting, cough, dyspnea, peripheral edema, muscle pain, rash, thrombocytopenia, hypothyroidism, immune pneumonitis, or immune-related colitis (all $P > 0.05$). **Conclusion:** The combination of PEG-rhG-CSF with sintilimab, pemetrexed, and platinum-based chemotherapy in advanced non-squamous NSCLC patients may improve short-term clinical efficacy and long-term survival, reduce the incidence of neutropenia, and maintain controllable safety.

[Key words] advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsq-NSCLC) neutrophilopenia; sintilimab; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(12): 1271-1279. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.008]

Orient-11 研究奠定了信迪利单抗联合培美曲塞和铂类药物作为局部晚期或转移性非鳞非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的一线治疗地位^[1]。其试验组的客观缓解率(objective response rate, ORR)为51.9%,仍有接近一半的患者疗效欠佳。免疫治疗的原发性耐药和继发性耐药是影响患者获益的主要问题^[2]。有研究^[3-4]探讨将免疫检查点抑制剂与化疗、低剂量放疗、表观遗传治疗、靶向治疗或溶瘤病毒疗法等相结合的联合治疗是否能最大化免疫治疗的效果,都因为疗效欠佳或不良反应过重未能取得满意的效果。有研究^[5]证实,聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)可以调节外周血淋巴细胞分布、T细胞抗原受体(TCR)多样性和克隆性及 $CD4^+$ T细胞相关细胞因子,提高外周血 $CD3^+$ T细胞和 $CD4^+$ T细胞比例,对于肿瘤患者免疫状态具有调节作用。PEG-rhG-CSF在肿瘤放化疗后防治粒细胞缺乏中广泛应用,其对中性粒细胞的影响研究很多^[6-7]。但PEG-rhG-CSF对于NSCLC免疫治疗的影响却鲜有报道。因此,本研究通过对本院收治的晚期NSCLC患者为对象进行前瞻性研究,观察PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗+培美曲塞+铂类治疗晚期非鳞状NSCLC的效果和安全性。

1 材料与方法

1.1 样本量估算

Orient-11 研究试验组(治疗方法与本试验的对照组相同)的2年OS率超过50%。假设本研究对照组2年OS率=50%,试验组2年OS率=72.5%,本试验生存曲线Log-Rank检验所需的样本量采用Freeman模型估计,在检验水准(α)=0.05(双侧)下,检验效能($1-\beta$)=0.80,两组样本例数之比 $N1:N2=1:1$,则至少需要168名受试者(其中,对照组 $N1$ =试验组

$N2=84$ 例),才有80%的把握度($1-\beta$)检出两组间生存率的差异。考虑到随访期间删失率(loss rate)约10%, $N1=N2=92$ 例。

1.2 研究入组流程

选取2020年1月至2021年12月在济南市第八人民医院肿瘤科收治的187例IV期非鳞NSCLC患者。用随机数字表法将患者分为试验组(PEG-rhG-CSF+信迪利单抗+培美曲塞+卡铂或顺铂)94例,对照组(信迪利单抗+培美曲塞+卡铂或顺铂)93例。纳入标准:经病理证实为IV期的非鳞NSCLC;年龄 ≥ 18 岁,预期寿命超过3个月;ECOG评分为0~1分;有可评价病灶、评价标准按照RECIST1.1实体瘤评价标准;完成PD-L1 TPS检测;既往未接受过针对晚期疾病的任何系统性抗肿瘤治疗;依从性良好,且配合随访;所有研究对象均自愿加入本研究并签署知情同意书。排除标准:合并心、脑等重要器官功能障碍者;精神疾病或认知障碍者;对本研究所用药物存在过敏史者;拒绝参加本试验(图1)。本研究经济南市第八人民医院医学伦理委员会批准(No.2020051)。

1.3 治疗方法

试验组和对照组分别给予PEG-rhG-CSF 6 mg或安慰剂于化疗结束后24~48 h内皮下注射,每3周1次;联合信迪利单抗(200 mg),培美曲塞(500 mg/m^2)和卡铂(血药浓度-时间曲线下面积 $AUC=5$)或顺铂(75 mg/m^2)静脉滴注,每3周1次。诱导治疗4个周期。随后PEG-rhG-CSF 6 mg或安慰剂皮下注射,每3周1次;联合信迪利单抗200 mg,培美曲塞(500 mg/m^2)静脉滴注,每3周1次,作为维持治疗,最长24个月。所有患者用药至疾病进展、死亡或无法耐受的不良反应。其中PEG-rhG-CSF(齐鲁制药有限公司,国药准字S20150013),信迪利单抗(苏州信达生物制药有限公司,国药准字S20180016),培美曲塞(山东新时代药业有限公司,国药准字H20203051),卡铂(齐鲁

制药有限公司, 国药准字 H20020180), 顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20023461)。自 2022 年 1 月 1 日采用电话、门诊等方式随访, 以疾病进展、全因死亡或随访时间截至(即 2023 年 12 月 31 日)。

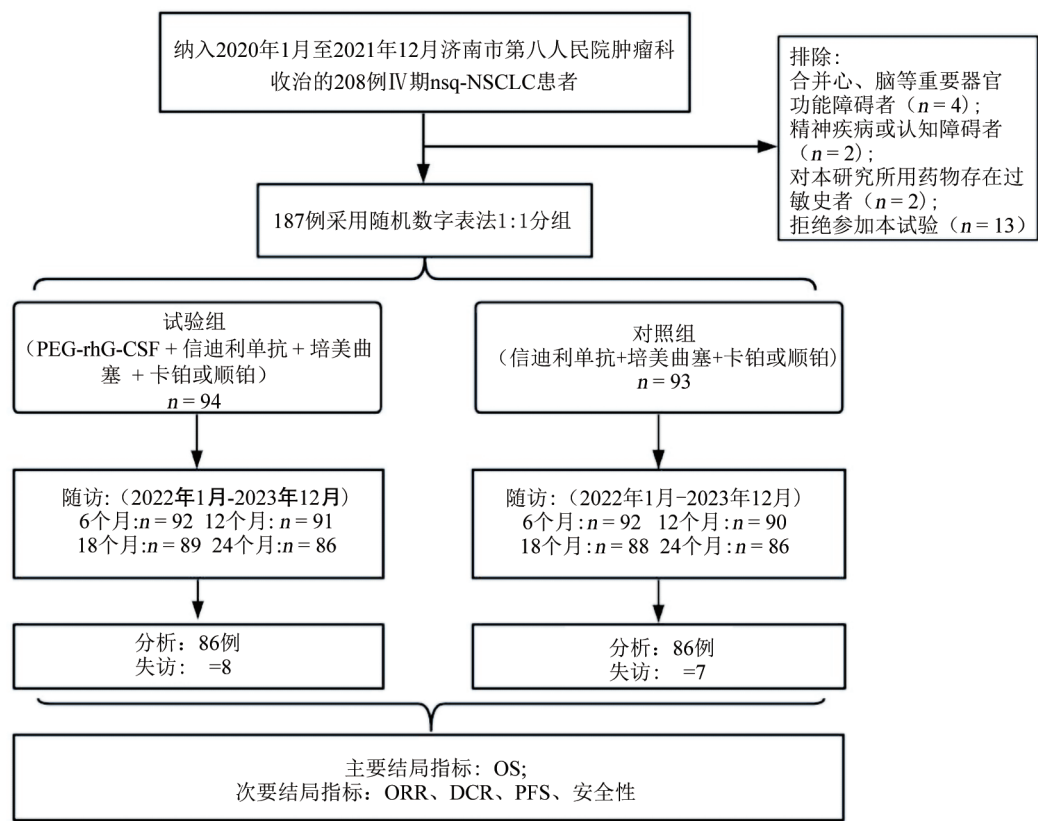


图1 入组流程图

1.4 研究结局

主要研究终点为总生存期(overall survival, OS):从随机化分组至任何原因死亡的时间。次要研究终点:通过对比增强计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI),在基线、第6周、第12周,然后每9周至第48周以及之后每12周进行肿瘤成像。根据RECIST 1.1进行评估。完全缓解(CR)指病灶消失且维持时间>1个月,无新发病灶;部分缓解(PR)指病灶直径缩小≥30%,且维持时间>1个月;疾病稳定(SD)病灶直径缩小<30%或增大<20%;疾病进展(PD)指病灶直径增加≥20%,检查发现新病灶。客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。无进展生存时间(progression-free survival, PFS):随访至疾病进展、全因死亡或随访时间截至为随访终点。药物不良反应:统计两组药物治疗期间的不良反应事件。不良反应事件根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版进行分级^[8]。

1.5 统计学处理

用SPSS 22.0和MedCalc软件行统计学分析。计数资料以频数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。

Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-Rank检验比较组间生存差异,结果显示为95%置信区间(95%CI)的风险比(HR)。使用Cox比例风险模型对PFS和OS进行预先指定亚组的多因素分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

本研究入组流程中最终试验组失访8例,对照组失访7例,最终进入分析的例晚期非鳞NSCLC患者,试验组、对照组各86例。其中男性131例,女性41例;年龄45~81岁;有吸烟史100例(58.14%);PD-L1 TPS≥1%为112例(65.12%),<1%为60例(34.88%);应用卡铂105例(61.05%),顺铂67例(38.95%);ECOG评分0分为29例(16.86%),1分143例(83.14%)。两组患者基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。

2.2 有效性分析

试验组ORR(61.63%)显著高于对照组(45.35%)($P=0.0328$);实验组和对照组DCR分别为87.21%和81.40%,差异无统计学意义($P=0.0791$)。见表2。

表1 不同治疗方案治疗nsq-NSCLC患者
临床资料比较[n(%)]

一般情况	试验组 (n = 86)	对照组 (n = 86)	χ^2	P
年龄				
≥ 65 岁	59(68.60)	57(66.28)	0.105	0.745 6
< 65 岁	27(31.40)	29(33.72)		
性别				
男	70(81.39)	61(70.93)	2.579	0.108 3
女	16(18.60)	25(29.07)		
吸烟史				
有	53(61.63)	47(54.65)	0.855	0.355 1
无	33(38.37)	39(45.35)		
PD-L1 TPS				
< 1%	29(33.72)	31(36.05)	0.103	0.747 7
≥ 1%	57(66.28)	55(63.95)		
铂类药物				
顺铂	35(40.70)	32(37.21)	0.391	0.531 7
卡铂	51(59.30)	54(62.79)		
ECOG 评分				
0	13(15.12)	16(18.60)	0.371	0.542 4
1	73(84.88)	70(81.40)		

随访 2 年, 试验组失访 8 例, 对照组失访 7 例, 随

访率为 91.98%(172/187)。试验组中位 PFS 时间为 10.6 个月[95% CI (10.8, 13.3)], 对照组中位 PFS 时间为 9.1 个月[(95% CI (8.4, 11.0)], $HR = 0.72$ [(95% CI (0.51, 0.99)], 试验组 PFS 优于对照组($\chi^2 = 3.899 8$, $P = 0.048 3$)(图 2A)。

试验组共生存 46 例, 死亡 40 例; 对照组共生存 32 例, 死亡 54 例。试验组中位 OS 时间未达到, 对照组中位 OS 时间为 22.6 个月[95%CI (19.3, 23.4)], $HR = 0.63$ [95% CI (0.42, 0.95)], 试验组 OS 优于对照组($\chi^2 = 4.771 6$, $P = 0.028 9$)(图 2B)。

在所有预设亚组中, 试验组较对照组均观察到一致的 PFS 和 OS 获益趋势(均 $HR < 1.0$)。其中年龄(< 65 岁), 男性, 吸烟史(是与否), PD-L1 TPS (≥ 1), 铂类药物(顺铂或卡铂)和 ECOG 评分(0 或 1)亚组中, PFS 和 OS 获益的趋势显著(均 $P < 0.05$)(图 3 和 4)。

2.3 安全性分析

试验组中性粒细胞减少发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.000 1$)。试验组发热发生率高于对照组, 差异有统计学意义($P = 0.045 1$)。两组恶心、贫血、劳累、便秘、腹泻、食欲下降、呕吐、咳嗽、呼吸困难、外周水肿、肌肉酸痛、皮疹、血小板减少、甲状腺功能减退、免疫性肺炎、免疫性肠炎不良反应比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表2 不同治疗方案治疗nsq-NSCLC患者近期疗效比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
试验组	86	4(4.65)	49(57.98)	22(25.58)	11(12.79)	53(61.63)	75(87.21)
对照组	86	1(1.16)	38(44.19)	31(36.05)	16(18.60)	39(45.35)	70(81.40)
χ^2						4.554	1.092
P						0.032 8	0.079 1

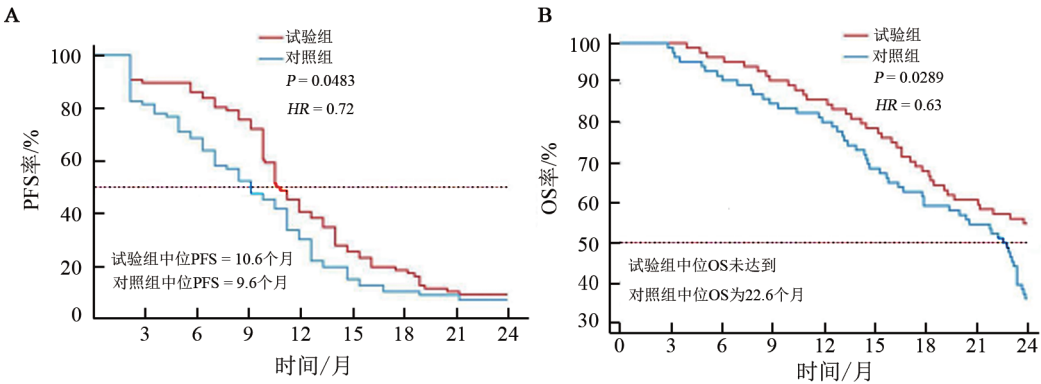


图2 两组非鳞NSCLC患者无进展生存曲线图(A)和总生存图(B)

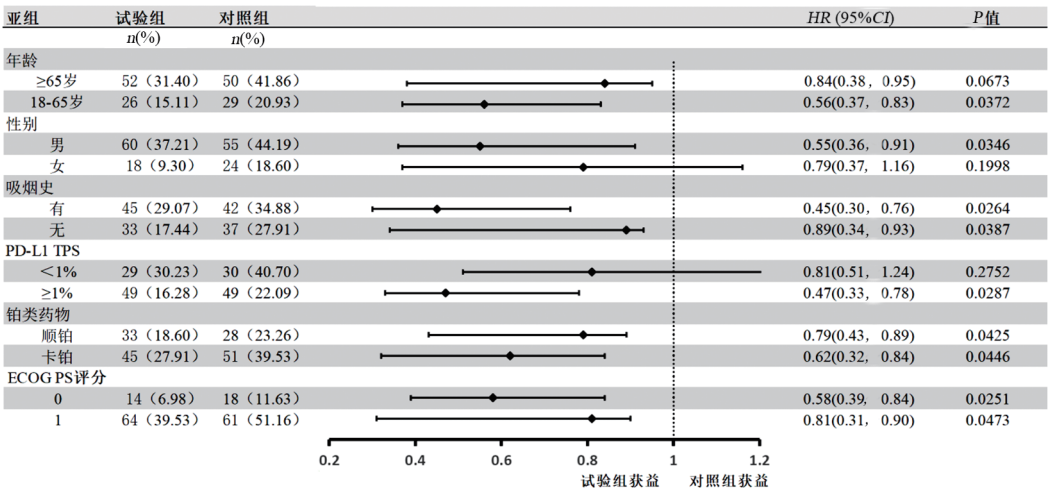


图3 PFS获益亚组分析森林图

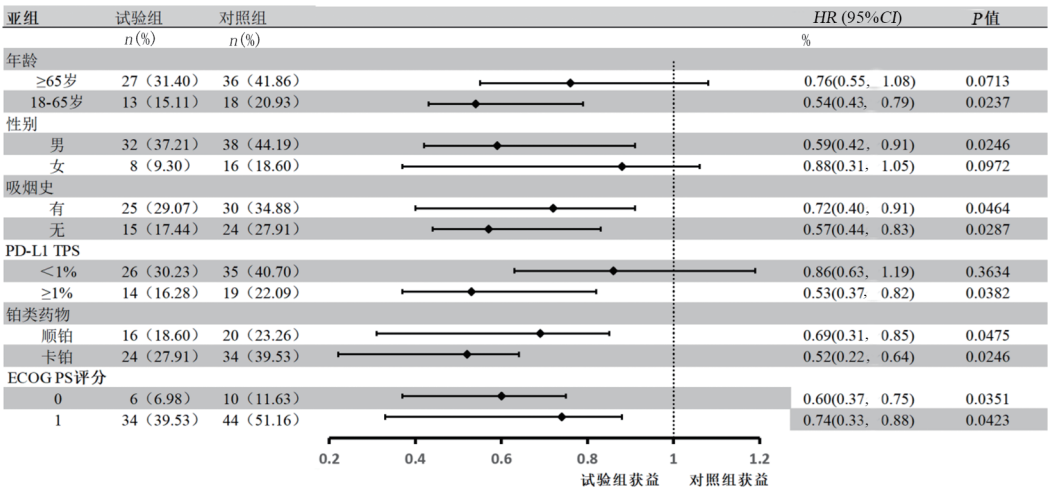


图4 OS获益亚组分析森林图

表3 不同治疗方案治疗nsq-NSCLC患者不良反应比较

不良反应	试验组(n = 86)			对照组(n = 86)			χ^2	P
	I - II级	≥ III级	发生率/%	I - II级	≥ III级	发生率/%		
恶心	41	4	52.32	40	3	50.00	0.023	0.878 9
贫血	25	12	43.02	28	14	48.84	0.582	0.445 6
劳累	31	6	43.02	29	3	37.21	0.602	0.438 0
便秘	27	1	32.56	25	0	29.07	0.244	0.621 3
腹泻	22	2	27.91	20	3	26.74	0.029	0.864 5
食欲下降	26	1	31.40	25	2	31.40	0.000	1.000 0
中性粒细胞减少	3	0	3.49	26	11	43.02	37.439	< 0.000 1
呕吐	18	3	24.42	20	3	26.74	0.121	0.727 5
咳嗽	25	0	29.07	24	0	27.91	0.028	0.866 2
呼吸困难	13	2	17.44	15	2	19.77	0.153	0.696 0
外周水肿	13	0	15.12	11	0	12.79	0.193	0.669 3
肌肉酸痛	18	2	23.26	11	1	13.95	1.827	0.176 5
发热	20	0	23.26	10	0	11.63	4.014	0.045 1
皮疹	15	1	18.60	13	1	16.28	0.161	0.688 6
血小板减少	13	1	16.28	14	2	18.60	0.161	0.688 6
甲状腺功能减退	7	0	8.14	6	0	6.98	0.083	0.773 6
免疫性肺炎	6	0	6.98	5	1	6.98	0.000	1.000 0
免疫性肠炎	1	0	1.16	2	0	1.35	0.337	0.561 4

3 讨论

目前,程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1,PD-1)抑制剂已经成为晚期NSCLC的一线I A类推荐药物^[9]。但免疫治疗总体反应率仍低,接近60%~80%的患者免疫治疗无效^[10]。目前基于PD-1/PD-L1通路的免疫治疗耐药机制,主要有四种类型:免疫抑制、微生物菌群改变、表观遗传改变和代谢异常^[11]。免疫抑制包括干扰素信号和抗原提呈的缺陷、T细胞免疫功能障碍、T细胞数量降低、免疫抑制分子表达上调以及PD-L1水平的改变^[12]。长期接受肿瘤抗原的刺激也可以使T细胞原有的识别抗原、活化增殖、分泌白介素-2的能力逐渐失去,最终调节性T细胞抑制导致其功能缺失,引发T细胞耗竭^[13-14]。当肿瘤微环境缺乏有效的T细胞浸润时,抗PD-1/PD-L1治疗变得无效。活化的T细胞必须移动并渗透肿瘤以发挥杀伤肿瘤的机制^[2]。

如何提高淋巴细胞数量,逆转淋巴细胞耗竭,改变免疫微环境,进而提高免疫治疗疗效,是我们想要研究的重点。有研究^[15-17]证实,外周血TCR组库多样性越高,特异性识别肿瘤抗原的TCR克隆的能力越强。多项肿瘤研究^[18-20]表明,TCR组库可以作为免疫治疗疗效的生物标志物。孙婧等^[5]发现,PEG-rhG-CSF可以调节NSCLC患者外周血淋巴细胞亚群分布,还可以影响TCR组库特征及细胞因子水平,进而调节肿瘤患者免疫状态。本团队^[21]先前的研究也证实,PEG-rhG-CSF可以提高恶性肿瘤患者的淋巴细胞数量。本研究试验组治疗开始前基线淋巴细胞数与应用PEG-rhG-CSF+信迪利单抗+含铂化疗2周期后淋巴细胞数分别为 $(1.163\ 7 \pm 0.249\ 9)$ vs $(1.292\ 9 \pm 0.303\ 8)$, $t = 0.243\ 1$, $P = 0.017\ 2$,差异具有统计学意义;对照组基线淋巴细胞数与应用信迪利单抗+含铂化疗2周期后淋巴细胞数分别为 $(1.242\ 6 \pm 0.238\ 6)$ vs $(1.330\ 5 \pm 0.352\ 7)$, $t = 1.611$, $P = 0.110\ 8$,差异无统计学意义,进一步证实了PEG-rhG-CSF可以提高晚期肺癌患者的淋巴细胞数量。以PD-1抑制剂为基础的联合治疗模式,在克服NSCLC治疗耐药性和改善疗效方面显示出了希望。有III期临床研究支持的联合治疗模式包括免疫单药+化疗、免疫单药+化疗+抗血管治疗、免疫双药+化疗、双免疫治疗等^[22-23]。故本前瞻性临床试验尝试采用PEG-rhG-CSF与信迪利单抗+培美曲塞+铂类化疗联合的治疗模式,观察其治疗晚期非鳞NSCLC的疗效和安全性。对照组治疗方案与晚期非鳞NSCLC的一线治疗方案即:Orient-11研究的试验组一致。试验组在对照组基础上联合PEG-rhG-CSF。

从近期疗效看,本研究试验组ORR(61.63%)高于对照组(45.35%),差异具有统计学意义($P = 0.032\ 8$)。试验组的DCR略高于对照组,无显著统计学差异。考虑有以下四点原因:(1)试验组CR率、PR率均超过对照组,分别为 $[4(4.65\%) \text{ vs } 1(1.16\%), 49(57.98\%) \text{ vs } 38(44.19\%)]$;PD率低于对照组 $[11(12.79\%) \text{ vs } 16(18.60\%)]$ 。试验组肿瘤缩小明显。ORR和DCR是评价短期疗效治疗的两个指标,SD可以反映疾病的自然进程,而肿瘤缩小则是直接疗效,因此ORR相比DCR可能更为重要。且对照组采用的是局部晚期或转移性非鳞NSCLC的一线优选治疗模式,其DCR率达到了81.40%,疗效显著;试验组虽有提升(87.21%),但最终差异不显著;(2)推测导致这一现象的原理可能是试验组应用PEG-rhG-CSF后提高了淋巴细胞数量,影响了免疫功能和PD-1抑制剂的效果。具体来说,效果显著的患者(PR、CR)增加的淋巴细胞多为增强免疫识别及清除的CD8⁺、NK细胞等淋巴细胞亚群。而淋巴细胞亚群中,除了上述增强免疫治疗疗效的亚群,还包括如诱导性调节性T细胞等可能抑制免疫治疗疗效的亚群^[24]。这一部分淋巴细胞亚群增高患者PD-1抑制剂的疗效较对照组反而下降,进而导致PD。目前,正在积极通过寻找PD-L1表达水平以外的生物标记物,以期进一步区分免疫治疗的获益人群。而下一步也需要进一步研究PEG-rhG-CSF对于晚期非鳞NSCLC患者淋巴细胞亚群及免疫功能的影响,从而探寻可能的生物标记物来筛选PEG-rhG-CSF联合免疫治疗这一联合治疗模式的适用人群;(3)本研究所纳入的病例数仍较少、随访及评估间期较长、研究结束时OS还未成熟等,可能也是导致两组DCR无显著统计学差异的原因之一;(4)RECIST 1.1是目前肿瘤研究中应用最广泛的实体肿瘤缓解评价标准。但该标准CR、PR、SD、PD是基于设定值的定性数据,存在异质性过大、肿瘤缩小或增大区间过广等诸多缺点。同时RECIST评价标准也不能准确描述PD-1/PD-L1抑制剂的非典型反应模式。这些非典型反应包括肿瘤负荷最初增大、之后减小(肿瘤复燃/假性进展),或肿瘤体积最初减小,但是出现了新病灶,而新病灶最终消退等。为了准确评估肿瘤免疫治疗的疗效和反应,目前有研究提出以“缓解深度(depth of response, DepOR)”进行实体瘤评估^[25-26]。其定义为肿瘤靶病灶与基线相比缩小或增大的百分比,更加个体化、精细化。本研究试验组和对对照组的缓解深度分别为 $-33.976\ 7\% [95\% \text{ CI} (-41.740\ 6, -26.212\ 9)\%]$ vs $-19.131\ 6\% [95\% \text{ CI} (-27.640\ 1, -10.623\ 0)\%]$, $\chi^2 = 2.57\ 0$, $P = 0.011\ 1$,差异具有统计学意义。提示

PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗+培美曲塞+铂类可能提高晚期非鳞NSCLC患者的近期临床疗效,且试验组短期的缓解程度更高,可能会患者带来更好的生活质量。

从远期疗效看试验组中位PFS、中位OS均高于对照组。对照组的中位OS为22.6个月,低于ORIENT-11研究(中位OS为24.0个月)。考虑原因为ORIENT-11入组了包括ⅢB期和Ⅳ期的非鳞NSCLC患者。而本研究入组的均为Ⅳ期的患者,总体分期更晚,因此导致了中位OS略低。但是试验组目前的中位OS未达到,明显高于对照组, HR 为0.63,降低了死亡风险37%, $P=0.0289$ 。提示PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗+培美曲塞+铂类可能提高晚期非鳞NSCLC患者的远期临床疗效。

在所有预设亚组中,试验组与对照组相比PFS和OS的 HR 均 $n < 1.0$,提示PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗和含铂方案化疗显著延长了不同疾病特征的患者人群的PFS和OS。其中吸烟史、铂类药物、ECOG评分各亚组均观察到有统计学意义的PFS和OS获益趋势(均 $P < 0.05$)。PD-L1 TPS表达是预测免疫治疗疗效的重要生物标记物^[27]。ORIENT-11研究中,PD-L1 TPS高表达组的PFS及OS均高于低表达组。在本研究中PD-L1 TPS表达 $< 1\%$ 组PFS和OS获益的 HR 分别为0.81[95%CI (0.51, 1.24)]和0.86[95%CI (0.63, 1.19)], P 值分别为0.275 2和0.363 4,统计学意义不显著。而PD-L1 TPS表达 $\geq 1\%$ 组PFS和OS获益的 HR 分别为0.47[95%CI (0.33, 0.78)]和0.53[95%CI (0.37, 0.82)], P 值分别为0.028 7和0.038 2,统计学意义显著。女性亚组及年龄 > 65 岁亚组PFS获益的 HR 分别为0.79[95%CI (0.37, 1.16)],0.84[95%CI (0.38~0.95)], P 值分别为0.199 8和0.067 3;OS获益的 HR 分别为0.88[95%CI (0.31, 1.05)],0.76[95%CI (0.55, 1.08)], P 值分别为0.097 2和0.071 3,统计学意义均不显著。而男性亚组及年龄 < 65 岁亚组PFS和OS获益的 P 值均 < 0.05 。综上所述,推测对于男性、年龄 < 65 岁、PD-L1 TPS表达阳性或高表达的患者可能是PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗和含铂方案化疗获益更优的人群。

化疗初治患者25%~40%出现中性粒细胞减少,致使超过60%的患者出现化疗延迟和减量,因此粒细胞刺激因子在临床上广泛应用^[28]。PEG-rhG-CSF作为长效制剂,每个化疗周期仅需在化疗结束24 h后注射1次,预防化疗相关骨髓抑制和中性粒细胞缺乏伴发热(febrile neutropenia, FN)方面与短效人粒细胞集落刺激因子疗效相当甚至更好^[29]。HUANG等^[30]对乳腺癌患者研究结果显示与rhG-CSF相比,PEG-

hG-CSF免疫细胞调节作用更显著。本研究使用的信迪利单抗+培美曲塞+铂类为FN中风险方案,而卡铂导致中性粒减少和FN的程度较顺铂更高。对于接受FN中危化疗方案的患者如果伴有 ≥ 1 个患者自身风险因素,建议行rhG-CSF或PEG-rhG-CSF一级预防^[31]。本研究试验组和对照组卡铂的使用率分别为51/86(59.30%)和54/86(62.79%),两组卡铂的使用率均超过顺铂。ORIENT-11实验组中性粒减少的发生率为27.7%^[1]。本试验对照组中性粒细胞减少发生率为43.02%,高于ORIENT-11研究,而应用PEG-rhG-CSF的试验组明显低于对照组($P < 0.000 1$)。同时观察到两组患者PFS生存曲线在早期(3~9个月)分离趋势更明显,考虑原因为对照组早期中性粒细胞减少或FN的发生率高,可能导致无法耐受化疗、免疫治疗,进而导致停药或病情进展。

PEG-rhG-CSF不良反应主要为发热(发生率2.92%),骨骼肌肉疼痛(发生率1.17%)^[32]。本研究试验组发热发生率高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.045 1$);但是两组均没有严重的持续的高热,多可自行缓解或口服布洛芬等退热药物后缓解,没有因为发热导致停药或者死亡。骨骼肌肉疼痛发生率两组差异不显著($P = 0.176 5$)。两组患者其他不良反应,包括:恶心、贫血、劳累、便秘、腹泻、食欲下降、呕吐、咳嗽、呼吸困难、外周水肿、皮疹、血小板减少、甲状腺功能减退、免疫性肺炎、免疫性肠炎比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。提示晚期NSCLC患者使用信迪利单抗、含铂双药化疗联合PEG-rhG-CSF治疗方案安全性可控。

目前,本团队已经开始了食管癌、肝癌研究的入组工作。下一步将逐步尝试将PEG-rhG-CSF联合免疫和化疗或靶向治疗推广至晚期食管癌、肝癌等其他瘤种的治疗中,以探究这一联合治疗模式的可行性。

综上所述,晚期非鳞NSCLC患者采用PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗+培美曲塞+铂类可能提高近期临床疗效和远期生存,减少中性粒细胞减少发生率,安全可靠。男性、年龄 < 65 岁、PD-L1 TPS表达阳性或高表达的患者可能是PEG-rhG-CSF联合信迪利单抗和含铂方案化疗获益更优的人群。

本研究存在的不足之处在于所纳入的病例数仍较少,且试验组OS数据未成熟。在后续的研究中还需扩大样本容量,跟进随访,以进一步佐证本研究结论。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明

张伟克:研究设计、论证、实施;赵彤:数据整理、

统计学分析、论文原稿撰写;刘建勇:CT影像学评估;朱婷婷:研究指导、论文修改;陈雷:可视化处理,文字处理。

【参 考 文 献】

- [1] YANG Y P, SUN J Y, WANG Z H, *et al.* Updated overall survival data and predictive biomarkers of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in the phase 3 ORIENT-11 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12): 2109-2120. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.015.
- [2] VESELY M D, ZHANG T X, CHEN L P. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 45-74. DOI:10.1146/annurev-immunol-070621-030155.
- [3] VARAYATHU H, SARATHY V, THOMAS B E, *et al.* Combination strategies to augment immune check point inhibitors efficacy-implications for translational research[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 559161[2024-11-10]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.559161>. DOI:10.3389/fonc.2021.559161.
- [4] ZHU S M, ZHANG T, ZHENG L, *et al.* Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 156[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-021-01164-5>. DOI:10.1186/s13045-021-01164-5.
- [5] SUN J, BAI H, WANG Z J, *et al.* Pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor regulates the immune status of patients with small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 713-722. DOI:10.1111/1759-7714.13322.
- [6] MA H F, ZHU X L, GAO L N, *et al.* Effect of PEG-rhG-CSF on primary prevention of neutropenia after simultaneous radiotherapy and chemotherapy[J]. *Minerva Surg*, 2023, 78(3): 309-310. DOI: 10.23736/S2724-5691.21.09391-6.
- [7] HUANG X F, LI S, SHI W J, *et al.* A prospective, randomized clinical trial of emergency treatment of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia by pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(1): 372-379. DOI: 10.1111/bcp.15507.
- [8] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *et al.* Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2021, 112(1): 90-92. DOI:10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [9] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)[J]. *中国综合临床*, 2023, 39(6): 401-423. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230510-00200-1.
- [10] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223-249. DOI:10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
- [11] WANG Z Y, WU X Y. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 8086-8121. DOI:10.1002/cam4.3410.
- [12] CUI J W, LI Y, YANG Y, *et al.* Tumor immunotherapy resistance: Revealing the mechanism of PD-1/PD-L1-mediated tumor immune escape[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116203[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38280330/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116203.
- [13] BELK J A, DANIEL B, SATPATHY A T. Epigenetic regulation of T cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 848-860. DOI: 10.1038/s41590-022-01224-z.
- [14] BUDIMIR N, THOMAS G D, DOLINA J S, *et al.* Reversing T-cell exhaustion in cancer: lessons learned from PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(2): 146-153. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-21-0515.
- [15] CHEN Y T, HSU H C, LEE Y S, *et al.* Longitudinal high-throughput sequencing of the T-cell receptor repertoire reveals dynamic change and prognostic significance of peripheral blood TCR diversity in metastatic colorectal cancer during chemotherapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 743448. DOI: 10.3389/fimmu.2021.743448. PMID: 35095836; PMCID: PMC8789675.
- [16] 韩解非. 非小细胞肺癌T细胞受体(TCR)库在PD-1/PD-L1抑制剂治疗中疗效预测作用及机制研究[D]. 中国医学科学院北京协和医学院, 2019.
- [17] 杨黎, 张茹, 黄建敏, 宋亚东, 张志新, 张毅. 肿瘤患者T细胞受体多样性和克隆性的高通量测序分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(2): 55-64. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221143.
- [18] 陈缘, 高福, 谭曙光. 以T细胞受体为基础的免疫疗法研究进展[J]. *生物工程学报*, 2023, 39(10): 4004-4028. DOI: 10.13345/j.cjb.230295.
- [19] DUAN Z J, HO M. T-cell receptor mimic antibodies for cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(9): 1533-1541. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0115.
- [20] BAULU E, GARDET C, CHUVIN N, *et al.* TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: State of the art and perspectives[J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(7): eadf3700[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36791198/>. DOI:10.1126/sciadv.adf3700.
- [21] ZHAO T, WANG Y J, ZHOU D Q, *et al.* Effects of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on lymphocytes and white blood cells of patients with malignant tumor [J/OL]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220590[2024-11-10]. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0590>. DOI:10.1515/biol-2022-0590.
- [22] DESAI A, PETERS S. Immunotherapy-based combinations in metastatic NSCLC[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 116: 102545 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37030062/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102545.
- [23] JEFFREY PETTY W, PAZ-ARES L. Emerging strategies for the treatment of small cell lung cancer: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(3): 419-429. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.5631.
- [24] 中国医药质量管理协会医学检验质量管理专业委员会. 淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中应用的专家共识[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(15): 1793-1802. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.001.
- [25] MORGENZTERN D, KO A, O' BRIEN M, *et al.* Association between depth of response and survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with first-line chemotherapy [J]. *Cancer*, 2019, 125(14): 2394-2399. DOI:10.1002/cncr.32114.
- [26] MCCOACH C E, BLUMENTHAL G M, ZHANG L, *et al.* Exploratory analysis of the association of depth of response and survival in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with a targeted therapy or immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2707-2714. DOI:10.1093/annonc/mdx414.

- [27] ZDRENKA M, KOWALEWSKI A, AHMADI N, *et al.* Refining PD-1/PD-L1 assessment for biomarker-guided immunotherapy - a review[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 24(1): 14-29. DOI: 10.17305/bb.2023.9265
- [28] BECKER P S, GRIFFITHS E A, ALWAN L M, *et al.* NCCN guidelines insights: hematopoietic growth factors, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(1): 12-22. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0002.
- [29] AL-SALAMA Z T, KEAM S J. Mecapegfilgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a profile of its use in China[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(10): 1009-1018. DOI:10.1007/s40261-019-00836-y.
- [30] HUANG W W, LIU J, ZENG Y, *et al.* Randomized controlled clinical trial of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of neutropenia after chemotherapy for breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(4): 607-613. DOI:10.1007/s00280-018-3639-z.
- [31] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7): 575-583. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230224-00076.
- [32] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 同步放化疗期间应用聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子中国专家共识(2023版)[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(4): 193-201. DOI:10.3760/cma.j.cn371439-20230227-00039.

[收稿日期] 2025-07-27

[修回日期] 2025-10-11

[本文编辑] 向正华