



· 论 著 ·

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

卞晓洁, 沈益君, 朱一平, 马春光, 顾成元, 叶定伟

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 二线化疗单药在晚期尿路上皮癌患者中的治疗效果不佳, 并且接受治疗的患者的生命质量 (quality of life, QoL) 也较差, 因此探索一种既具有良好疗效又能改善患者QoL的治疗方法对晚期尿路上皮癌患者十分重要。程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) 单抗药物替雷利珠单抗已获批用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌, 探索分析真实世界中, 替雷利珠单抗单药与化疗单药治疗方案分别在二线治疗晚期尿路上皮癌患者中的健康相关QoL (health-related QoL, HRQoL) 数据。**方法:** 利用“肿瘤免疫治疗进展与实践提升项目”数据库, 纳入接受替雷利珠单抗治疗或化疗单药治疗的晚期经治尿路上皮癌患者。预先指定的关键HRQoL分析是治疗后第2和第4个月较基线的平均变化值以及EORTC QLQ-C30量表中总体健康状况/QoL评分的恶化时间。**结果:** 分析纳入了207例既往接受过一线含铂类药物治疗的晚期尿路上皮癌患者, 其中替雷利珠单抗单药二线治疗组102例, 化疗单药二线治疗组105例。研究结果显示, 与基线相比, 替雷利珠单抗组患者治疗后第2个月的总体健康状况/QoL评分的平均变化值为4.69, 化疗单药组为-8.05, 两组之间差异有统计学意义 ($t=-2.199$, $P=0.030$); 替雷利珠单抗组患者治疗后第4个月的整体健康状况/QoL评分的平均变化值为14.58, 化疗单药组为-8.97, 两组之间同样差异有统计学意义 ($t=-3.538$, $P<0.001$)。并且, 替雷利珠单抗组患者总体健康状况/QoL评分的TTD优于化疗单药组 ($\chi^2=7.214$, $P=0.007$)。**结论:** 在晚期尿路上皮癌的二线治疗方案中替雷利珠单抗较化疗单药可提高患者的HRQoL。但因本次调研收集QoL量表所设计的时间节点少, 收集到的案例数少, 分析结果可能存在偏倚, 所以仍需进一步增加观察例数和随访频率予以验证。

[关键词] 晚期尿路上皮癌; 健康相关生命质量; 替雷利珠单抗; 真实世界数据

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.011

中图分类号: R737.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)10-0798-08

Health-related quality of life study of tislelizumab versus single-agent chemotherapy in second-line treatment for advanced urothelial cancer in real-world clinical practice BIAN Xiaojie, SHEN Yijun, ZHU Yiping, MA Chunguang, GU Chengyuan, YE Dingwei (Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE dingwei E-mail: dwyeli@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Single-agent chemotherapy shows limited efficacy in second-line treatment for advanced urothelial cancer patients, and significantly reduces the quality of life (QoL) of patients. Hence, ideal therapy that may prolong overall survival and improve health-related QoL (HRQoL) of advanced urothelial cancer patients is essential. Tislelizumab, a programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody, has been approved for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer in China. Here, we investigated and analyzed HRQoL data of tislelizumab and single agent chemotherapy treatment as second line systemic therapy in advanced urothelial cancer patients. **Methods:** The “Tumor Immunotherapy Progress and Practice Improvement

基金项目: 国家自然科学基金 (81872099, 81772706)。

通信作者: 叶定伟 E-mail: dwyeli@163.com

Project” database was used to include previously treated advanced urothelial cancer patients receiving tislelizumab or single-agent chemotherapy treatment. The pre-defined key HRQoL analysis was the mean change from baseline after 2 and 4 months of treatment, and the time to deterioration (TTD) of overall health status/QoL score in EORTC QLQ-C30 scale. **Results:** Two hundred and seven patients previously treated with platinum-based chemotherapy for advanced urothelial cancer were included in HRQoL analyses (tislelizumab, $n=102$; single-agent chemotherapy, $n=105$). The results showed that mean change from baseline to month 2 in global health status/quality-of-life score was 4.69 with tislelizumab and -8.05 with chemotherapy ($t=-2.199$, $P=0.030$). Mean change from baseline to month 4 in global health status/quality-of-life score was 14.58 with tislelizumab and -8.97 with chemotherapy ($t=-3.538$, $P<0.001$). TTD in global health status/quality-of-life score was better in tislelizumab group than in chemotherapy group ($\chi^2=7.214$, $P=0.007$). **Conclusion:** The results of this analysis suggest that tislelizumab improved HRQoL compared with single-agent chemotherapy in second-line treatment for advanced urothelial cancer. The limitations of the analysis design include potential bias due to few time points for QoL data collection and limited case included. Thus, it will be necessary to increase case number and follow-up frequency in our future work to obtain more solid results.

[Key words] Advanced urothelial cancer; Health-related quality of life; Tislelizumab; The-real world data

尿路上皮癌 (urothelial cancer) 是起源于尿路上皮的恶性肿瘤, 是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前, 因为GC化疗方案与DD-MVAC方案相比3级以上AE发生率较低, 所以仍是局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的一线治疗方案^[2]。然而, 对于既往接受了一线治疗方案并发生进展的尿路上皮癌患者, 通常给予最佳的支持治疗或单个化学药物进行后续二线治疗, 并且疗效及患者生存结果均不佳^[3]。

近年来, 基于IMvigor210、CheckMate275、KEYNOTE-045、Study1108和JAVELIN五项研究, 多个程序性死亡[蛋白]配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 单抗包括阿替利珠单抗 (atezolizumab)、纳武利尤单抗 (nivolumab)、帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、度伐利尤单抗 (durvalumab) 和阿维鲁单抗 (avelumab) 均已获美国食品药品监督管理局 (Food And Drug Administration, FDA) 批准用于尿路上皮癌的二线治疗^[4-8]。并且基于BGB-A317-204研究, 首个国产PD-1单抗替雷利珠单抗 (tislelizumab) 已获国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准用于含铂化疗失败的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者 (CTR20170071), 增加了国内晚期尿路上皮癌患者的免疫治疗方案选择^[9]。然而, 对于健康相关生命质量 (health-related quality of life, HRQoL) 低下的复发或难治性晚期尿路上皮癌患者, 兼顾疗效和HRQoL的治疗选择亦很重要。在晚期尿路上皮癌

患者的治疗管理中, 理想的治疗方法应该不仅可以延长总生存期 (overall survival, OS), 而且可以保持或改善HRQoL^[10-12]。因此, 免疫治疗药物对患者生命质量 (quality of life, QoL) 影响越来越受到临床的重视。

目前未见国产替雷利珠单抗在晚期尿路上皮癌患者中的QoL研究报道, 替雷利珠单抗与其他二线单药化疗相比, 对晚期尿路上皮癌患者的HRQoL有怎样的影响是本次真实世界数据分析主要探索的问题。肿瘤免疫治疗进展与实践提升项目^[13]是一个真实世界数据库, 目前已覆盖全国多家中心、涉及多个癌种 (包括肺癌、鼻咽癌、胃癌、食管癌、尿路上皮癌和淋巴瘤), 记录了肿瘤患者免疫治疗方案的相关基线信息和治疗信息, 并在患者入组1年后进行生存随访, 用于分析描述患者免疫治疗相关的疗效和安全性; 同时以优化免疫治疗为目的, 也纳入了少量接受系统性化疗及靶向治疗的患者信息用于分析。本次分析利用该项目数据库纳入符合的晚期尿路上皮癌经治患者, 并通过线上调研的形式前瞻性收集患者OLQ-30量表数据, 用于研究真实世界中替雷利珠单抗治疗对晚期尿路上皮癌患者生命质量的影响。

1 资料和方法

1.1 方案设计

此项生命QoL真实世界数据分析为前瞻性、

非干预性, 纳入了既往接受过一线含铂类药物治疗后进展或复发的尿路上皮癌患者, 在二线治疗方案中接受替雷利珠单抗单药治疗以及单个化学药物治疗的晚期尿路上皮癌患者, 同时排除合并其他恶性肿瘤及参与了干预性研究的患者。

晚期尿路上皮癌患者依据二线治疗方案分为2组进行数据汇总分析, 分别为替雷利珠单抗单药组(每3周1次200 mg, 静脉输注)和化疗单药方案组(包括每3周1次静脉注射紫杉醇175 mg/m², 多西他赛75 mg/m², 吉西他滨1 000 mg)。患者入组后, 分别在二线方案治疗前(基线)、治疗后2个月以及治疗后4个月收集欧洲癌症治疗研究组织生命质量量表C30(European Organization for the Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, EORTC QLQ-C30)。其纳入标准为: ①局部晚期或转移性尿路上皮癌患者; ②既往接受过一线系统性化疗; ③根据临床医师的评估及决定接受系统性治疗或生物靶向治疗。排除同时参与了干预性研究的患者。

在本次QoL分析中, 化疗单药组纳入患者标准为: ①局部晚期或转移性尿路上皮癌患者; ②既往接受过一线含铂类药物治疗后进展或复发; ③根据临床医师的评估及决定接受系统性治疗或靶向治疗。排除同时参与了干预性研究的患者。

1.2 数据收集

对“肿瘤免疫治疗进展与实践提升项目”数据库进行筛选, 纳入符合分析标准的患者, 并以线上问卷调研的形式对患者的EORTC QLQ-C30量表信息进行收集汇总。

1.3 工具及方法

采用EORTC QLQ-C30收集HRQoL信息, 分析治疗后第2和第4个月较基线QoL评分平均变化值, 以及总体健康状况/QoL评分恶化时间(time to deterioration, TTD)。最小意义差量(minimum important difference)定义为与基线评分相差10分。QoL稳定定义为较基线评分变化不超过10分。对于总体健康状况/QoL评分及功能领域量表, QoL改善定义为较基线评分增幅 ≥ 10 分; QoL

恶化定义为较基线评分降幅 ≥ 10 分。对于症状领域量表, QoL改善定义为较基线评分降幅 ≥ 10 分; QoL恶化定义为较基线评分增幅 ≥ 10 分。

1.4 统计学处理

使用Kaplan-Meier方法描述EORTC QLQ-C30总体健康状况/QoL评分的TTD, 并使用对数秩检验(log-rank test)对组间恶化率进行比较。使用*t*检验对总体健康状况/QoL评分的平均变化值进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EORTC QLQ-C30量表完成情况

本次分析共纳入了207例晚期尿路上皮癌患者, 其中102例为二线接受了替雷利珠单抗单药治疗的患者(中位年龄62.5岁, 男性72例, 女性30例), 105例为接受二线化学药物单药治疗的患者(中位年龄62.0岁, 男性79例, 女性26例)。第1例患者入组日期为2020年3月6日, 最后1例患者完成最后一份量表日期为2020年9月8日。

替雷利珠单抗单药组和化疗单药组患者在基线时EORTC QLQ-C30量表完成率均为100%, 治疗2个月后的完成率分别为69.6%和56.2%, 治疗4个月后完成率分别为51.0%和39.0%(表1)。

表1 EORTC QLQ-C30量表完成率

Tab. 1 Completion rate of EORTC QLQ-C30

Time point	[n(%)]	
	Tislelizumab treatment (n=102)	Single-agent chemotherapy (n=105)
Baseline	102 (100.0)	105 (100.0)
Month 2	71 (69.6)	59 (56.2)
Month 4	52 (51.0)	41 (39.0)

2.2 替雷利珠单抗组与化疗单药组QoL评分变化和TTD

在基线时, 替雷利珠单抗组与化疗单药组的QoL评分相近, 分别为(51.47 \pm 16.43)分和(53.97 \pm 18.46)分(表2)。在治疗2个月后, 替雷利珠单抗组QoL评分与基线期平均变化值为4.69 \pm 27.30(95% CI: 0~50), 化疗单药组为-8.05 \pm 36.91(95% CI: -50~50), 提示

替雷利珠单抗组的QoL评分优于化疗单药组，差异有统计学意义 ($t=-2.199, P=0.030$)。在治疗4个月后，替雷利珠单抗组的QoL评分与基线相比平均变化值为 14.58 ± 29.97 (95% CI: $0 \sim 8.33$)，化疗单药组为 -8.97 ± 34.07 (95% CI: $-41.67 \sim 50.00$)，同样提示替雷利珠单抗组的

QoL评分优于化疗单药组，差异有统计学意义 ($t=-3.538, P<0.001$)。根据上述数据绘制两组的QoL评分平均变化值时间变化图显示，替雷利珠单抗组患者的QoL平均变化值随着治疗的延长呈现上升趋势，而化疗单药组患者则呈现下降趋势 (图1)。

表 2 总体健康状况/QoL评分在治疗2和4个月后较基线的平均变化值

Tab. 2 Change from baseline 2 months and 4 months after therapy in the EORTC QLQ-C30 global health status/QoL score

Group	Baseline		Two months after therapy			
	Case	Score $\bar{x} \pm s$	Case	Score $\bar{x} \pm s$	Change from baseline	P value*
Tislelizumab	102	51.47 \pm 16.43	71	55.99 \pm 31.63	4.69 \pm 27.30	0.030
Single-agent chemotherapy	105	53.97 \pm 18.46	59	49.01 \pm 39.94	-8.05 \pm 36.91	

Group	Four months after therapy			
	Case	Score $\bar{x} \pm s$	Change from baseline	P value*
Tislelizumab	52	63.62 \pm 32.92	14.58 \pm 29.97	<0.001
Single-agent chemotherapy	41	46.75 \pm 31.63	-8.94 \pm 34.07	

*: Tislelizumab compared with single-agent chemotherapy

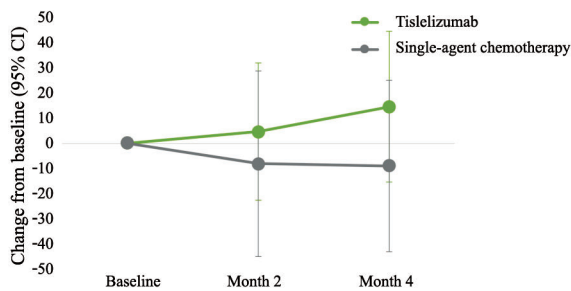


图 1 不同时间节点EORTC QLQ-C30总体健康状况/QoL评分较基线的变化

Fig. 1 Change in EORTC QLQ-C30 global health status/QoL score from baseline 2 and 4 months after therapy

替雷利珠单抗组总体健康状况/QoL评分在治疗后第2个月发生恶化的患者是16例，第4个月仍是16例，恶化率均为15.8%；化疗单药组在第2个月为22例，第4个月为27例，恶化率分别为21.0%和25.7%。采用Kaplan-Meier曲线将两组恶化率按QoL评分时间节点进行了绘制，显示替雷利珠单抗组TTD曲线自治疗2个月开始，高于化疗单药组TTD曲线，提示替雷利珠单抗组TTD较化疗单药组有所延长。同时采用对数秩检验对替雷利珠单抗组和化疗单药组总体健康状况/QoL评分无恶化时间曲线进行比较，差异有统计学意义 ($\chi^2=7.214, P=0.007$)，表明替雷利珠单抗组的总体健康状况/QoL TTD优于化疗单药组 (图2)。

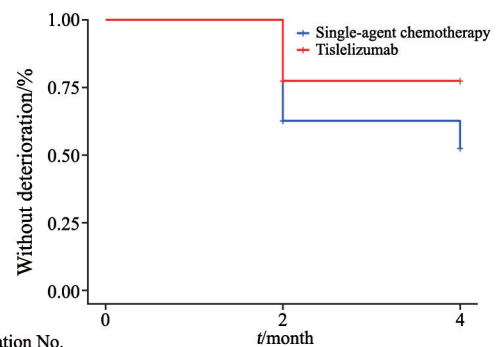


图 2 EORTC QLQ-C30量表总体健康状况/QoL TTD的Kaplan-Meier曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier curve of time to deterioration in the EORTC QLQ-C30 global health status/QoL score

TTD in EORTC QLQ-C30 global health status/QoL score was estimated using the Kaplan-Meier method and compared by log-rank test

2.3 治疗2个月时的EORTC QLQ-C30各领域的评分变化

由于治疗后两个月的量表完成率较高，并且综合了差值时间变化趋势，因此选择了治疗2个月后的时间节点进一步分析了2组的EORTC QLQ-C30各领域的评分变化趋势。

在功能领域，即躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社会功能方面，替雷利珠

单抗组患者在治疗2个月后的评分较基线变化值均有上升, 分别为8.26、11.97、6.81、7.98和4.93, 提示功能领域生命质量提高。而化疗单药组患者在治疗2个月后功能领域评分较基线变化值均有所下降, 分别为-21.02、-16.38、-6.36、-13.84和-3.67, 提示功能领域生命质量降低(图3A)。在症状领域, 即疲倦、恶心和呕吐、疼痛、气促、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻和经济

困难方面, 替雷利珠单抗组患者在治疗2个月后的评分较基线变化值均有所下降, 分别为-5.32、-2.11、-6.34、-4.69、-7.04、-3.29、-4.23、-3.76和-3.29, 提示症状变少, 生命质量提高。化疗单药组患者在治疗2个月后评分较基线变化值均有所上升, 分别为8.10、4.24、12.43、16.95、11.86、10.17、4.52、5.65和9.04, 提示症状变多, 生命质量降低(图3B)。

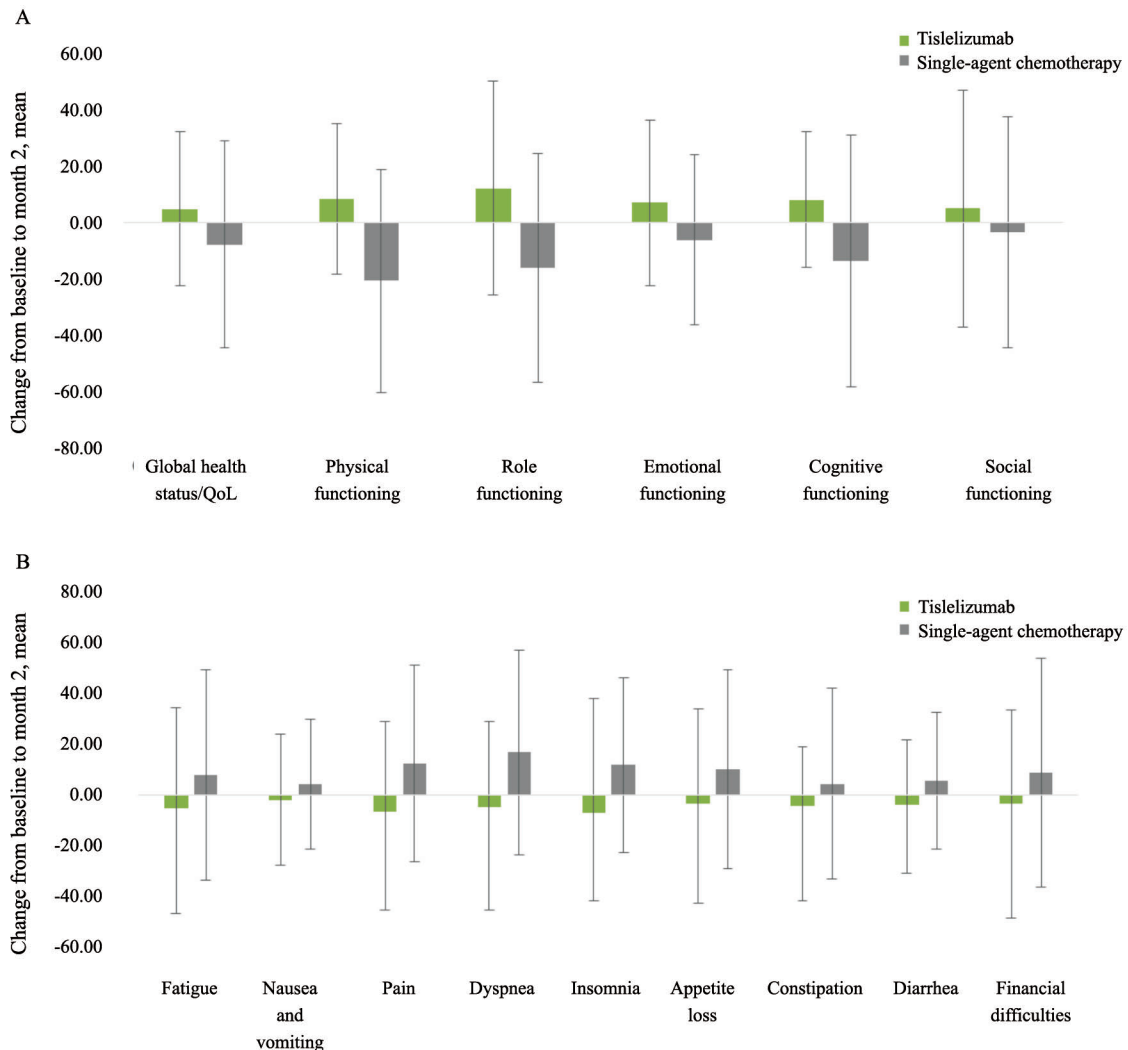


图3 基线至治疗2个月后EORTC QLQ-C30评分平均变化值

Fig. 3 Change from baseline 2 months after therapy in the individual EORTC QLQ-C30 domains

A: Global health status/QoL score and functional domains; B: Symptom domains

2.4 治疗2个月时的EORTC QLQ-C30各领域评分发生恶化、稳定或好转的患者比例

总体健康状况/QoL评分数据显示, 替雷利珠单抗组患者治疗2个月后发生改善和稳定的患者比例大于化疗单药组患者(改善: 35.2% vs 25.4%, 稳定: 42.3% vs 37.3%), 发生恶化的

患者比例则小于化疗单药组(22.5% vs 37.3%, 图4A)。

在功能领域, 即躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能方面, 替雷利珠单抗组中出现改善的患者比例均大于化疗单药组患者, 分别为40.8% vs 15.3%、50.7%

vs 20.3%、40.8% vs 16.9%、45.1% vs 16.9%、46.5% vs 23.7%；替雷利珠单抗组中发生恶化的患者比例均低于化疗单药组，分别为16.9% vs 39.0%、23.9% vs 42.4%、15.5% vs 22.0%、16.9% vs 30.5%、31.0% vs 39.0%。在症状领域，即疲倦、恶心与呕吐、疼痛、气促、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻、经济困难方面，替雷利珠单抗组的患者中发生改善的患者比例均大于化疗单药组患者，分别为52.1% vs 28.8%、16.9% vs

8.5%、45.1% vs 25.4%、36.6% vs 11.9%、33.8% vs 8.5%、35.2% vs 18.6%、29.6% vs 18.6%、19.7% vs 6.8%、32.4% vs 20.3%；替雷利珠单抗组和化疗单药组中发生恶化的患者比例分别为29.6% vs 35.6%、14.1% vs 10.2%、28.2% vs 33.9%、21.1% vs 28.8%、22.5% vs 25.4%、23.9% vs 28.8%、15.5% vs 13.6%、11.3% vs 11.9%及19.7% vs 27.1%（图4B）。上述结果与2.3 EORTC QLQ-C30各领域的评分变化结果一致。

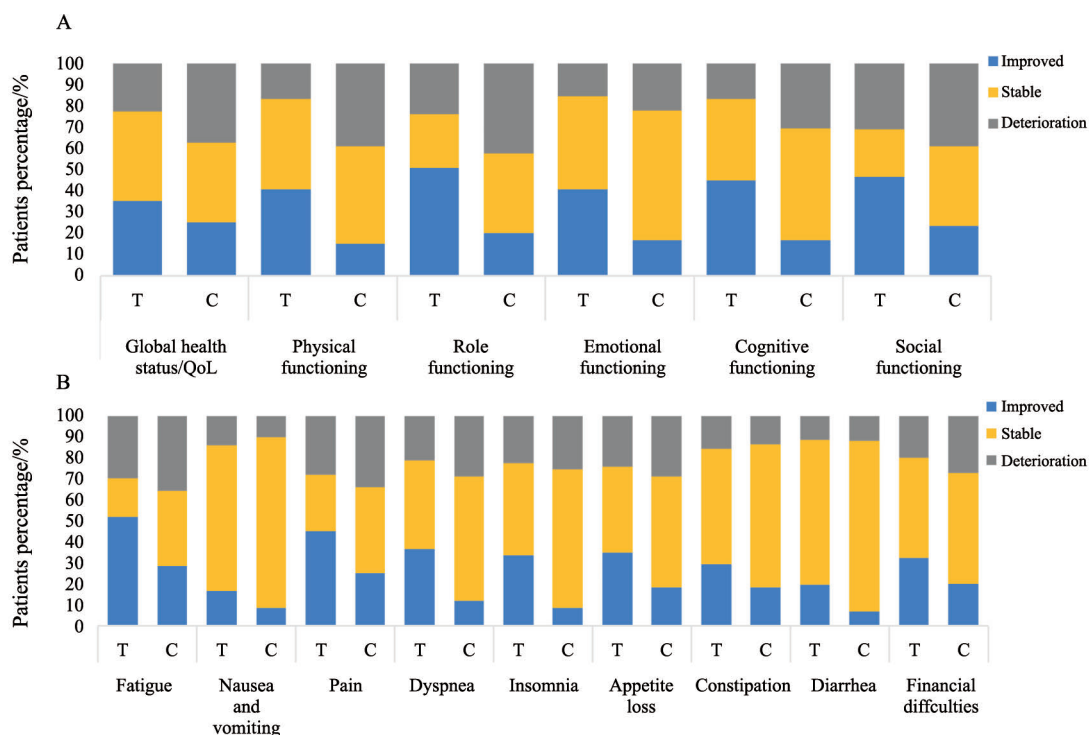


图4 基线至治疗2个月后EORTC QLQ-C30评分发生改善、稳定及恶化的患者比例

Fig. 4 Proportion of patients with improved, stable and deteriorated EORTC QLQ-C30 scores 2 months after therapy

A: Global health status/QoL score and functional domains; B: Symptom domains; T: Tislelizumab; C: Single-agent chemotherapy

3 讨论

对于既往接受过含铂类药物一线治疗并发生进展的晚期尿路上皮癌患者，通过二线方案治疗尽可能延长生存期并且不会对患者的QoL产生负面影响的治疗方法是十分重要的。既往上市前临床试验中探索性分析传统化疗或免疫治疗对晚期尿路上皮癌患者QoL影响的报告并不少见，如Ⅲ期研究KEYNOTE-045（NCT02256436）^[14]和1/2期单臂研究1108（NCT01693562）^[15]的生命质量分析。

BGB-A317-204研究的结果表明，替雷利珠单抗在含铂类药物化疗失败的局部晚期或转移性尿路上皮癌治疗中有良好的疗效和安全性。为了获得真实世界中的晚期尿路上皮癌患者二线治疗方案的生命质量结果，本次真实世界数据分析采用前瞻性设计分别收集了替雷利珠单抗单药治疗组和化疗单药组在治疗后2个月，治疗后4个月的EORTC QLQ-C30量表。

替雷利珠单抗治疗组的患者总体健康状况/QoL评分变化值在治疗后第2和第4个月，较基线呈持续上升趋势，化疗单药组的患者较基线呈下降趋势（图1），表明替雷利珠单抗二线治疗

方案较单药化疗方案更能够给晚期尿路上皮癌患者带来QoL持续获益。并且在同一时间节点上比较发现, 替雷利珠单抗组总体健康状况/QoL评分恶化率低于化疗单药组, 第2个月为15.8% vs 21.0%, 第4个月为15.8% vs 25.7%。Kaplan-Meier曲线亦显示, 替雷利珠单抗组总体健康状况/QoL评分TTD优于化疗单药组(图2), 这与KEYNOTE-045研究中免疫治疗vs化疗研究结果呈现一致的趋势。在KEYNOTE-045研究中, 帕博利珠单抗组患者的总体健康状况/QoL评分变化值从开始治疗后第3周起即持续优于化疗组患者。

同时, 进一步分析替雷利珠单抗治疗组和化疗单药组两组患者总体健康状况/QoL评分发生改善、恶化和稳定的患者比例。在总体健康状况/QoL中, 替雷利珠单抗组患者治疗2个月后发生改善和稳定的患者比例大于化疗单药组患者(改善: 35.2% vs 25.4%, 稳定: 42.3% vs 37.3%), 发生恶化的患者比例则小于化疗单药组(22.5% vs 37.3%), 该结果与KEYNOTE-045研究及1108研究中的恶化和改善趋势相似, 均表明免疫治疗可提升尿路上皮癌患者的健康相关生活质量。

近期的BGB-A317-204研究结果显示, 替雷利珠单抗二线治疗晚期尿路上皮癌患者的中位OS为9.8个月, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为24.8%^[9], 较既往二线化疗单药的OS和ORR表现优秀^[16]。并且本次分析结果亦观察到在EORTC QLQ-C30的功能领域及症状领域评分方面替雷利珠单抗组患者有获益趋势, 从基线到治疗后第2个月, 替雷利珠单抗组患者在每个领域均有所变好, 而化疗单药组的患者在每个领域均有所变差(图3)。这个结果与KEYNOTE-045研究结果相比, 总体趋势一致, 均提示随着时间推移, 接受PD-1抗体治疗的患者HRQoL得到维持或改善, 而接受化疗的患者HRQoL有所下降。

本次调研分析作为真实世界数据分析, 存在难以避免的数据缺失及数据收集困难情况, 因此局限性包括但不限于:

(1) 晚期尿路上皮癌患者的基线状况如ECOG

PS体能状况评分、转移部位等信息缺失。

(2) 收集QoL量表的时间节点较少, 分析结果可能存在偏倚: 本次调研分析参考了KEYNOTE-045研究的QoL分析设计, 即观察患者PD前的QoL, 不考虑疾病进展(progressive disease, PD)后、停止治疗后至死亡期间的QoL。但是在真实世界中收集数据通常仅能记录到客观的用药日期, 并非每例患者都能记录到有效的疗效评价结果, 同时也有患者因转院、失联等原因失访, 因此难以准确判断实际发生PD的患者例数, 仅能客观记录继基线QoL量表后, 有多少患者继续治疗并填写了治疗后2个月和(或)4个月的QoL量表。这是本次调研分析存在的局限性之一。

(3) 通常仅能客观记录病历中的不良事件, 难以准确判断与治疗相关的不良事件及等级: 本次调研分析参考了KEYNOTE-045研究的QoL分析设计, 在KEYNOTE-045研究中, 主要关注的研究目标为疗效和安全性, QoL分析是探索性研究目标。QoL分析结果作为疗效和安全性的补充数据支持pembrolizumab用于晚期尿路上皮癌患者的治疗。

目前替雷利珠单抗已基于一项单臂、II期研究(BGB-A317-204)获批用于PD-L1高表达的含铂类药物化疗失败的局部晚期或转移性尿路上皮癌治疗。BGB-A317-204研究结果表明, 在接受替雷利珠单抗治疗的101例可评估的晚期尿路上皮癌患者中, ORR为24.8%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为38.6%, 中位OS为9.8个月, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为2.2个月; 大部分治疗相关不良事件≤2级, 无发生率≥5%的3级及以上的免疫相关不良事件发生。以上结果说明替雷利珠单抗在含铂类药物化疗失败的局部晚期或转移性尿路上皮癌治疗中有良好的疗效和安全性。

考虑到替雷利珠单抗已有的随机对照研究结果, 以及真实世界中数据存在客观缺失的情况, 因此我们未将疗效和安全性分析纳入本次调研分析, 仅希望将QoL分析作为已有的疗效及安全性数据的补充, 用于观察替雷利珠单抗治疗晚期尿

路上皮癌。

(4) 本次分析的患者来源于“肿瘤免疫治疗进展与实践提升项目”，该项目数据库是在患者入组1年后进行生存随访。而本次分析纳入的患者仅在基线期、治疗后第2个月及治疗后第4个月这三个时间节点上对患者的QoL进行观察；而因此无法获得患者有效的生存状态数据。由于以上局限性，本次调研无法分析报道真实世界中替雷利珠单抗治疗晚期尿路上皮癌患者的疗效与安全性。对可能存在的生存曲线交叉，由于替雷利珠单抗在尿路上皮癌中获批是基于单臂研究，没有与化疗组进行比较，所以在此我们参考KEYNOTE-045研究设计及结果。KEYNOTE-045研究中，OS的观察是自患者治疗后的生存状态及时间（pembrolizumab组和化疗组的中位OS分别为10.3和7.4个月；在治疗后近4个月时Kaplan-Meier生存曲线存在交叉，此前化疗组曲线高于pembrolizumab组，此后pembrolizumab组高于化疗组），而QoL分析仅观察患者自治疗后至PD前的QoL，患者PD后至死亡的QoL不纳入分析（在该QoL分析的关键分析指标—总体健康状况/QoL恶化时间Kaplan-Meier曲线中，pembrolizumab组始终高于化疗组，不存在交叉，即pembrolizumab组患者QoL始终优于化疗患者）。我们认为该结果是因为观察QoL的时间窗为开始治疗后至PD，同时因PD-1单抗药物不良反应率低于化疗，故在开始治疗至PD期间患者的QoL优于化疗组患者。

综上，本次针对晚期尿路上皮癌患者二线系统治疗方案的生命质量的真实世界数据分析结果表明，替雷利珠单抗二线治疗方案较单药化疗方案可提高晚期尿路上皮癌患者的HRQoL，支持晚期经治尿路上皮癌患者从替雷利珠单抗二线治疗方案可临床获益的结论。但由于本次调研分析受到真实世界数据及设计的限制，所以仍需进一步增加观察例数和随访频率，以获得更坚实的数据结果。

[参 考 文 献]

[1] The global cancer observatory, 2018(China) [EB/OL]. [2019-05]. <https://geo.iarc.fr>.

- [2] ROUPRET M, BABJUK M, BURGER M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update [J]. *Eur Urol*, 2018, 73(1): 111–122.
- [3] VON DER MASSE H, SENGELOV L, ROBERTS J T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21): 4602–4608.
- [4] Instructions for atezolizumab injection, amended on July 30, 2020 [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761034s0281bl.pdf.
- [5] Instructions for nivolumab injection, amended on June 23, 2020 [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s0831bl.pdf.
- [6] Instructions for pembrolizumab injection, amended on June 29, 2020 [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s0841bl.pdf.
- [7] Instructions for durvalumab injection, amended on June 5, 2020 [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761069s0201bl.pdf.
- [8] Instructions for avelumab injection, amended on June 30, 2020 [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761049s0091bl.pdf.
- [9] 替雷利珠单抗注射液说明书(2020年) [EB/OL]. <http://drugs.dxy.cn/drug/187588.htm>. Instruction manual of tiririzumab injection (2020) [EB/OL]. <http://drugs.dxy.cn/drug/187588.htm>.
- [10] PICKARD A S, JIANG R, LIN H W, et al. Using patient-reported outcomes to compare relative burden of cancer: EQ-5D and functional assessment of cancer therapy—general in eleven types of cancer [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(4): 769–777.
- [11] SINGER S, ZIEGLER C, SCHWALENBERG T, et al. Quality of life in patients with muscle invasive and non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(5): 1383–1393.
- [12] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder cancer (version 6.2020) [EB/OL]. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
- [13] <http://chinaidata.wiseld.cn/> [OL].
- [14] VAUGH J V, BELLMUNT J, FRADET Y, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: a phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1579–1587.
- [15] O'DONNELL P H, ARKENAU H T, SRIDHAR S S, et al. Patient-reported outcomes and inflammatory biomarkers in patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma treated with durvalumab in phase 1/2 dose-escalation study 1108 [J]. *Cancer*, 2020, 126(2): 432–443.
- [16] OING C, RINK M, OECHSLE K, et al. Second line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma: vinflunine and beyond—a comprehensive review of the current literature [J]. *J Urol*, 2016, 195(2): 254–263.

(收稿日期: 2020-10-09 修回日期: 2020-10-14)