

卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂治疗EGFR/ALK野生型晚期非鳞状NSCLC的临床观察^Δ

谭逢艳^{1,2*}, 唐一丁^{1,3}, 蒙龙¹, 宋捷¹, 邱峰¹, 龙锐^{1#} (1. 重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 3. 中江县人民医院临床药学科, 四川德阳 618100)

中图分类号 R979.1; R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)16-2013-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.13



摘要 **目的** 观察卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂治疗表皮生长因子受体(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)野生型晚期非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。**方法** 回顾性收集2021年8月至2023年5月于重庆医科大学附属第一医院就诊的92例EGFR/ALK野生型晚期非鳞状NSCLC患者资料,根据治疗方案的不同分为奈达铂组(46例)和卡铂组(46例)。奈达铂组患者给予注射用卡瑞利珠单抗+注射用奈达铂+注射用培美曲塞二钠;卡铂组患者给予注射用卡瑞利珠单抗+卡铂注射液+注射用培美曲塞二钠。两组均以21 d为1个周期,所有患者至少完成2个周期的治疗。观察两组患者的近期疗效和不良反应发生情况,分析影响患者无进展生存期(PFS)的因素。**结果** 两组患者的客观缓解率、疾病控制率、中位PFS、3~5级治疗相关不良事件(TRAЕ)发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。奈达铂组患者的1~2级肾脏和泌尿系统TRAЕ、心慌、心包积液发生率均显著低于卡铂,恶心、呕吐和食欲降低发生率显著高于卡铂组($P<0.05$)。患者的性别、年龄、有无吸烟史、美国东部肿瘤协作组织评分和TNM分期均不是影响患者PFS的因素($P>0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂治疗EGFR/ALK野生型晚期非鳞状NSCLC的疗效显著,安全性较好。

关键词 卡瑞利珠单抗;奈达铂;非鳞状非小细胞肺癌;EGFR/ALK野生型;有效性;安全性

Clinical observation of camrelizumab combined with pemetrexed and nedaplatin in the treatment of EGFR/ALK wild-type advanced non-squamous non-small cell lung cancer

TAN Fengyan^{1,2}, TANG Yiding^{1,3}, MENG Long¹, SONG Jie¹, QIU Feng¹, LONG Rui¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Dept. of Clinical Pharmacy, Zhongjiang County People's Hospital, Sichuan Deyang 618100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To observe the efficacy and safety of camrelizumab combined with pemetrexed and nedaplatin in the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) wild-type advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS** The data of 92 patients with EGFR/ALK wild-type advanced non-squamous NSCLC patients who visited the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from August 2021 to May 2023 were collected and divided into nedaplatin group (46 cases) and carboplatin group (46 cases) based on different treatment regimens. Nedaplatin group was given camrelizumab for injection+nedaplatin for injection+pemetrexed disodium for injection; carboplatin group was given camrelizumab for injection+carboplatin injection+pemetrexed disodium for injection. Both groups received treatment with 21 days as one cycle, and all patients would be treated at least two cycles. The recent efficacy and the incidence of adverse drug reactions were observed in two groups, and the factors affecting progression-free survival (PFS) of patients were analyzed. **RESULTS** There was no statistically significant difference in the objective response rate, disease control rate, median PFS, and the incidence of grade 3-5 treatment-related adverse event (TRAЕ) between the two groups ($P>0.05$). While the incidence of grade 1-2 renal and urinary system TREA, palpitations and pericardial effusion in nedaplatin group were significantly lower than carboplatin group, the incidence of nausea, vomiting and decreased appetite were significantly higher than carboplatin group ($P<0.05$). The patient's gender, age, smoking history, Eastern United States Cancer Collaboration score, and TNM staging were not significant factors affecting patient's PFS ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Camrelizumab combined with pemetrexed and nedaplatin has significant efficacy in the treatment of EGFR/ALK wild-type advanced non-squamous NSCLC, with good safety.

KEYWORDS camrelizumab; nedaplatin; non-squamous non-small cell lung cancer; EGFR/ALK wild-type; efficacy; safety

^Δ基金项目 重庆市科卫联合医学科研项目(No.2023MSXM041)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: tanfengyan@stu.cqmu.edu.cn

通信作者 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: lrzj820@aliyun.com

卡瑞利珠单抗是一种人源化程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1)单克隆抗体,其可通过与PD-1结合,阻断PD-1与程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的结合,从而重新激活T细胞,产

生持续的抗肿瘤效应,达到抑制肿瘤生长的目的^[1]。2019年,卡瑞利珠单抗在我国获批上市,临床主要用于晚期非鳞状非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[2-4],已在多项真实世界研究中显示出显著疗效^[5-7]。目前,有研究表明,卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)野生型晚期非鳞状NSCLC具有较好的疗效和安全性^[8-9]。2020年6月19日,国家药品监督管理局批准卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂为*EGFR*基因突变阴性和*ALK*阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC的一线治疗方案。《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2023》将卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和铂类作为驱动基因阴性晚期非鳞状NSCLC的一线治疗推荐^[10]。然而,笔者在临床实践中发现,卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂也常被用于治疗*EGFR/ALK*野生型晚期非鳞状NSCLC。

2004年9月,奈达铂在我国获批上市,与顺铂和卡铂相比,奈达铂的肾毒性发生率明显降低,不良反应发生率更低^[11];且临床前和临床研究均表明,奈达铂的抗肿瘤活性优于卡铂,与顺铂相当^[12-13]。虽然卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和铂类为*EGFR/ALK*野生型晚期非鳞状NSCLC的一线治疗方案,但是目前已有的研究均是报道卡瑞利珠单抗联合卡铂为基础化疗方案的有效性和安全性,对以卡瑞利珠单抗联合奈达铂为基础化疗方案的研究较少。基于此,本研究回顾性分析了卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂治疗*EGFR/ALK*野生型晚期非鳞状NSCLC的有效性和安全性,旨在为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2021年8月至2023年5月于重庆医科大学附属第一医院就诊的*EGFR/ALK*野生型晚期非鳞状NSCLC患者资料,根据治疗方案的不同分为奈达铂组和卡铂组。本研究方案经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准,批号为K2023-190。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经病理组织学检查诊断为非鳞状NSCLC;(3)基因检测结果为*EGFR/ALK*野生型;(4)接受卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗至少2个周期;(5)TNM分期为ⅢB~Ⅳ期;(6)美国东部肿瘤协作组织(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分;(7)有符合《实体瘤疗效评价标准》(RECIST 1.1)的可测量病灶1~5个(不超过2个器官)。

本研究的排除标准为:(1)存在脑转移者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)合并免疫相关性疾病者;(4)临床资料缺失者。

1.3 用药方法

奈达铂组患者给予注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字S20190027,规格200 mg)200 mg,静脉注射+注射用奈达铂(江苏奥赛康药业有限公司,国药准字H20064294,规格10 mg)100 mg/m²,静脉注射+注射用培美曲塞二钠(四川汇宇制药股份有限公司,国药准字H20173301,规格500 mg)500 mg/m²,静脉注射。卡铂组患者给予注射用卡瑞利珠单抗(用法用量同奈达铂组)+卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020180,规格100 mg:10 mL)400 mg/m²,静脉注射+注射用培美曲塞二钠(用法用量同奈达铂组)。两组均以21 d为1个周期,所有患者至少完成2个周期的治疗。

1.4 疗效判定标准

按照《实体瘤疗效评价标准》(RECIST 1.1)及病历中记录的患者生存信息评价近期疗效,分为——(1)完全缓解(complete response, CR):所有目标病灶均消失;(2)部分缓解(partial response, PR):目标病灶最长直径总和减少 $\geq 30\%$;(3)疾病进展(progressive disease, PD):目标病灶最长直径总和增加 $> 20\%$,或出现新病灶;(4)病情稳定(stable disease, SD):未达上述标准。由于患者可能存在多次评价结果,本研究收集整个治疗周期中的最佳评价结果。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ 。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为自使用卡瑞利珠单抗联合化疗首日起至出现原发肿瘤进展或任何原因导致患者死亡的时间。

1.5 安全性评价

记录两组患者的治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE),同一患者在不同治疗周期中发生多次同类型TRAE时,取最高等级。根据美国《常见不良反应术语评定标准》(CTCAE V5.0)分为1~5级。1级:轻度,无须治疗;2级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗;3级:严重或具有重要医学意义但不会立即危及生命,导致住院或住院时间延长;4级:危及生命,需要紧急治疗;5级:与不良事件相关的死亡。

1.6 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。采用二项分布估算有效率的95%置信区间(confidence interval, CI)。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并进行Log-rank检验。采用COX回归分析探究影响PFS的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

共纳入92例患者,奈达铂组和卡铂组各46例。两组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者的一般资料比较[例(%)]

项目	奈达铂组(n=46)	卡铂组(n=46)	χ^2	P
性别				
男性	36(78.26)	34(73.91)	0.239	0.625
女性	10(21.74)	12(26.09)		
年龄/岁				
<65	18(39.13)	24(52.17)	1.577	0.209
≥65	28(60.87)	22(47.83)		
吸烟史				
有	26(56.52)	27(58.70)	0.045	0.833
无	20(43.48)	19(41.30)		
ECOG评分				
0~1分	43(93.48)	45(97.83)	1.045	0.307
2分	3(6.52)	1(2.17)		
TNM分期				
ⅢB~ⅢC期	20(43.48)	16(34.78)	0.73	0.393
Ⅳ期	26(56.52)	30(65.22)		

2.2 两组患者的近期疗效比较

两组患者的ORR、DCR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者的近期疗效比较[例(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%
奈达铂组	46	0(0)	30(65.22)	11(23.91)	5(10.87)	30(65.22)	41(89.13)
卡铂组	46	0(0)	27(58.70)	13(28.26)	6(13.04)	27(58.70)	40(86.96)

2.3 两组患者的TRAE发生率比较

两组患者共有81例患者在接受治疗的过程中至少发生1次TRAE。奈达铂组和卡铂组分别有39例(84.78%)和42例(91.30%)患者至少发生过1次TRAE,两组患者的TRAE发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

两组患者3~5级TRAE发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。奈达铂组患者的1~2级肾脏和泌尿系统TRAE、心慌、心包积液发生率均显著低于卡铂组,恶心、呕吐和食欲降低发生率均显著高于卡铂组($P<0.05$)。结果见表3。

2.4 两组患者的PFS比较

奈达铂组患者的中位PFS为52周,95%CI为(45.144~58.856)周;卡铂组患者的中位PFS为56周,95%CI为(50.789~61.211)周。Log-rank检验结果显示,两组患者的中位PFS比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见图1。

2.5 患者PFS的影响因素分析

COX回归分析结果显示,患者的年龄、性别、有无吸烟史、ECOG评分和TNM分期均不是影响患者PFS的因素($P>0.05$)。结果见表4。

3 讨论

铂类抗肿瘤药物属于细胞周期非特异性药物,该类药进入肿瘤细胞后主要通过DNA形成铂(platinum, Pt)-DNA加合物,从而介导肿瘤细胞坏死或凋亡,产生抗肿瘤效果^[13]。卡铂和奈达铂均为第二代铂类抗肿瘤药物,两者分别用环丁二羧酸和乙醇酸取代顺铂分子上的两个氯离子,其水溶性分别为顺铂的16倍和10倍,

表3 两组患者的TRAE发生率比较[例(%)]

TRAE	奈达铂组(n=46)		卡铂组(n=46)	
	1~2级	3~5级	1~2级	3~5级
血液及淋巴系统疾病				
骨髓抑制	4(8.70)	0(0)	3(6.52)	0(0)
贫血	0(0)	0(0)	3(6.52)	0(0)
血小板降低	1(2.17)	0(0)	1(2.17)	0(0)
血红蛋白降低	33(71.74)	0(0)	32(69.57)	0(0)
胃肠系统疾病				
便秘	5(10.87)	0(0)	3(6.52)	0(0)
恶心、呕吐	31(67.39) ^a	0(0)	14(30.43)	1(2.17)
吞咽困难	3(6.52)	0(0)	3(6.52)	0(0)
牙龈出血	1(2.17)	0(0)	0(0)	0(0)
一般病情和用药部位的表现				
发热	1(2.17)	0(0)	0(0)	0(0)
食欲降低	20(43.48) ^a	0(0)	3(6.52)	1(2.17)
疼痛	1(2.17)	0(0)	1(2.17)	1(2.17)
水肿	0(0)	0(0)	1(2.17)	0(0)
皮肤及皮下组织类疾病				
RCCEP	5(10.87)	0(0)	5(10.87)	1(2.17)
皮疹	0(0)	0(0)	1(2.17)	0(0)
神经性皮炎	1(2.17)	0(0)	0(0)	0(0)
医学检查				
天冬氨酸转氨酶升高	0(0)	0(0)	1(2.17)	0(0)
丙氨酸转氨酶升高	4(8.70)	0(0)	1(2.17)	0(0)
中性粒细胞计数减少	9(19.57)	1(2.17)	8(17.39)	0(0)
白细胞计数减少	8(17.39)	0(0)	7(15.22)	0(0)
呼吸系统、胸及纵膈疾病				
肺气肿	0(0)	0(0)	3(6.52)	0(0)
胸腔积液	1(2.17)	0(0)	2(4.35)	0(0)
咳嗽	1(2.17)	0(0)	2(4.35)	0(0)
免疫相关性肺炎	1(2.17)	0(0)	4(8.70)	0(0)
甲状腺功能减退	5(10.87)	0(0)	6(13.04)	0(0)
心慌、心包积液	0(0) ^a	0(0)	4(8.70)	0(0)
过敏反应	1(2.17)	0(0)	1(2.17)	0(0)
肾脏和泌尿系统疾病	5(10.87) ^a	0(0)	22(47.83)	0(0)
骨骼肌和结缔组织疾病	1(2.17)	0(0)	1(2.17)	0(0)

a: 与卡铂组比较, $P<0.05$; RCCEP: 反应性皮肤毛细血管增生症(reactive cutaneous capillary endothelial proliferation)。

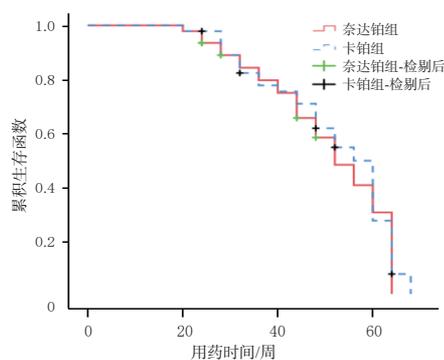


图1 两组患者的生存曲线

表4 患者PFS的影响因素分析结果

指标	HR	95%CI	P
年龄	0.998	0.969~1.027	0.875
性别	0.886	0.430~1.826	0.743
有无吸烟史	0.934	0.508~1.718	0.826
ECOG评分	1.593	0.487~5.205	0.410
TNM分期	1.222	0.758~1.971	0.411

HR: 风险比(hazard ratio)。

改变了药物在肾脏的分布,降低了肾毒性^[8]。奈达铂与其他铂类抗肿瘤药物相比,具有无完全交叉耐药、低毒、抗肿瘤谱广等特点,并且在一些铂类耐药患者中仍显示出一定的疗效^[14]。一项评估奈达铂/卡铂联合紫杉醇用于铂类敏感复发卵巢癌的研究结果显示,与卡铂联合紫杉醇相比,奈达铂联合紫杉醇虽未改善患者的5年总生存期,但患者耐受性更好^[15]。

为控制混杂因素造成的偏倚,本研究对两组患者的性别、年龄、有无吸烟史、ECOG评分和TNM分期等因素进行COX回归分析,结果发现,上述因素均不影响PFS。本研究结果还显示,两组患者的ORR、DCR比较,差异均无统计学意义。表明两种治疗方案用于*EGFR/ALK*野生型晚期非鳞状NSCLC的疗效相似。

本研究中,两组患者的TRAE发生率、3~5级TRAE发生率比较,差异均无统计学意义,而奈达铂组患者的肾脏和泌尿系统TRAE发生率显著低于卡铂组。由于肾脏是铂类药物的主要排泄器官,因此肾脏很可能受到铂类药物的损害,其中卡铂和奈达铂引起的肾毒性发生率分别为27%和10%~15%^[13]。Uehara等^[16]研究表明,通过延长输注时间可以有效降低铂类药物的肾毒性;同时Van Der Gaag等^[17]建议使用铂类药物化疗期间,应每3周评估一次肾功能。因此,在临床实践中,针对有肾脏和泌尿系统基础疾病的患者,建议优先选择奈达铂,同时尽可能延长输注时间,并定期复查肾功能,以降低肾脏和泌尿系统不良事件的发生风险。

Bursac等^[18]研究发现,使用紫杉醇/卡铂治疗的晚期NSCLC患者存在心血管系统不良反应,主要包括脑钠肽水平升高(44.85%)、心律失常(26.18%)、静脉血栓栓塞(19.9%)和左室射血分数降低(6.96%);同时,与接受紫杉醇/卡铂治疗的无心血管疾病史的NSCLC患者相比,既往有心血管疾病史的患者更易发生心脏毒性事件($P=0.037$)。奈达铂药品说明书记载该药的心脏毒性事件发生率为0.5%~1%,卡铂药品说明书记载该药的心脏毒性事件发生率小于5%。也有文献报道,患者使用卡铂和培美曲塞治疗肺癌期间出现了急性心肌炎^[19]。本研究中,奈达铂组患者的心慌、心包积液发生率显著低于卡铂组。因此,对于合并有基础心血管疾病的患者,建议使用卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂。

随着免疫检查点抑制剂的广泛使用,免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)也逐渐增多。RCCEP是卡瑞利珠单抗特有的irAE,其发生机制尚不清楚。有学者推测,RCCEP可能是由于PD-1抑制剂阻断了免疫抑制通路,破坏了促血管生长因子与抑制血管生长因子之间的动态平衡^[20]。本研究中,患者的RCCEP总发生率为11.96%,该结果与一项汇总分析中卡瑞利珠单抗联合化疗用于NSCLC时RCCEP发生率(77.6%)的差别较大^[21]。这可能与真实世界对于1~2级TRAE的监测力度不足有关。但也有学者认为,化疗可以抑制

增殖过度的皮肤毛细血管内皮细胞,从而导致RCCEP的发生率降低^[22]。有研究表明,RCCEP的缓解情况因治疗期间不同的管理措施而各异^[23]。因此,在临床工作中,医生和药师应加强对RCCEP的认识和管理,按照严重程度分级处理,对患者进行用药教育,确保药物使用的安全性和有效性。在CameL-303研究中,205例接受卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂治疗的患者中有19例(9.3%)发生免疫相关性肺炎^[8]。这与本研究中卡铂组患者的免疫相关性肺炎发生率(8.70%)相似,而奈达铂组患者的免疫相关性肺炎发生率(2.17%)较低。

本研究中,奈达铂组和卡铂组均有患者发生1~2级甲状腺功能减退。Pollack等^[24-25]研究提出,接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者更有可能发生甲状腺免疫相关不良反应;与甲状腺功能正常患者相比,甲状腺功能减退患者的促甲状腺激素基线值较高,且高体重指数和免疫反应之间也具有复杂的相互作用。本研究中,发生甲状腺功能减退的患者中有3例患者的体重指数 $>24\text{ kg/m}^2$,这与报道一致^[22]。因此,临床在使用PD-1/PD-L1抑制剂时,应密切关注患者的促甲状腺激素水平,重点监测高体重指数患者的甲状腺功能指标,以预防并及时干预,保障患者用药的安全性。此外,虽然奈达铂组患者1~2级恶心、呕吐和食欲降低发生率均显著高于卡铂组,但症状较轻微,患者可耐受。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂治疗*EGFR/ALK*野生型晚期非鳞状NSCLC的疗效显著,安全性较好。建议在临床中,对于合并心脏、肾脏和泌尿系统基础疾病的患者,可优先选择卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和奈达铂。由于本研究为回顾性研究,论证强度有限,治疗周期和样本量有限,故所得结论仍需大样本、长时间的随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] SONG H, LIU X L, JIANG L, et al. Current status and prospects of camrelizumab, a humanized antibody against programmed cell death receptor 1[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2021, 16(3):312-332.
- [2] FU J, WANG F, DONG L H, et al. Preclinical evaluation of the efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity of JS-001, a programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5):710-718.
- [3] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(5):497-530.
- [4] JAIYESIMI I A, LEIGHL N B, ISMAILA N, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(11):e23-e43.
- [5] WANG R, SHI M Q, JI M, et al. Real world experience

- with camrelizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer: a prospective multicenter cohort study (NOAH-LC-101) [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(4):786-796.
- [6] XU C R, CHEN Q X, ZHOU C Z, et al. Effectiveness and safety of camrelizumab in inoperable or advanced non-small cell lung cancer patients: a multicenter real-world retrospective observational study (CTONG2004-ADV) [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(1):127-140.
- [7] LIU S Y, CHEN Q X, ZHOU C Z, et al. Neoadjuvant camrelizumab for non-small cell lung cancer: a retrospective multicenter, real-world study (CTONG2004) [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7):2257-2265.
- [8] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve 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.
- [9] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line treatment for advanced nonsquamous NSCLC: extended follow-up of CameL phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(5):628-639.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 125-126.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for diagnosis and treatment of non small cell lung cancer 2023 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023: 125-126.
- [11] WHEATE N J, WALKER S, CRAIG G E, et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials [J]. *Dalton Trans*, 2010, 39(35):8113-8127.
- [12] KUWAHARA A, YAMAMORI M, NISHIGUCHI K, et al. Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Med Sci*, 2009, 6(6):305-311.
- [13] 广东省药学会. 铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识 [J]. *今日药学*, 2019, 29(9):577-585.
Guangdong Pharmaceutical Association. Expert consensus on clinical application of platinum drugs and adverse reaction management [J]. *Pharm Today*, 2019, 29(9):577-585.
- [14] LU S, CHEN Z W, HU C P, et al. Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel as first-line chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the lung: a multicenter, open-label, randomized, phase III trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11):1743-1749.
- [15] GE L, LI N, YUAN G W, et al. Nedaplatin and paclitaxel compared with carboplatin and paclitaxel for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(6):1074-1082.
- [16] UEHARA T, TSUCHIYA N, TORII M, et al. Amelioration of nedaplatin-induced nephrotoxicity by continuous infusion in rats [J]. *J Toxicol Pathol*, 2007, 20(3):141-147.
- [17] VAN DER GAAG S, LABOTS M, SWART E L, et al. Reducing renal function assessment prior to platinum-based chemotherapy: a real-world evaluation [J]. *Acta Oncol*, 2024, 63:169-174.
- [18] BURSAC D S, SARCEV T, VELIKIC D S, et al. Cardio-toxic effects of gemcitabine/cisplatin vs paclitaxel/carbo-platin first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27:vi415.
- [19] YANGUI F, ZAIEM A, ANTIT S, et al. Acute myocarditis during carboplatin and pemetrexed chemotherapy for lung adenocarcinoma [J]. *Therapie*, 2021, 76(5):486-488.
- [20] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会, 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9):840-848.
Expert Committee on Safety Management of Antitumor Drugs of the Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Committee on Immunotherapy of the Chinese Society of Clinical Oncology. Expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of camrelizumab induced reactive cutaneous capillary endothelial proliferation [J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 25(9):840-848.
- [21] QU W, WANG F, QIN S, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation following camrelizumab monotherapy or combination therapy for multi-cancers: a large-scale pooled analysis of 10 studies in China [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16:17588359241242607.
- [22] FANG W F, YANG Y P, MA Y X, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10):1338-1350.
- [23] PANG H M, HUANG G M, QIN X L, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation caused by camrelizumab: sixteen case reports [J]. *Indian J Dermatol*, 2023, 68(3):318-326.
- [24] POLLACK R, ASHASH A, CAHN A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction is associated with higher body mass index [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10):dgaa458.
- [25] POLLACK R M, KAGAN M, LOTEM M, et al. Baseline TSH level is associated with risk of anti-PD-1-induced thyroid dysfunction [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(8):824-829.

(收稿日期:2024-04-30 修回日期:2024-07-12)

(编辑:陈宏)