

卡瑞利珠单抗联合化疗在 *EGFR/ALK* 野生型的晚期非鳞状非小细胞肺癌老年患者中的临床观察^Δ

唐一丁^{1,2,*}, 谭逢艳¹, 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. 四川省中江县人民医院临床药学科, 四川 德阳 618100)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)04-0417-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.04.007



摘要 目的:观察表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶(*EGFR/ALK*)野生型的晚期非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)老年患者接受卡瑞利珠单抗联合化疗的疗效和安全性。方法:选取2021年8月至2023年2月重庆医科大学附属第一医院133例接受卡瑞利珠单抗联合化疗的*EGFR/ALK*野生型的晚期非鳞状NSCLC患者,按照年龄分为老年组(≥ 65 岁)和非老年组(< 65 岁),对两组患者的治疗效果和安全性进行回顾性分析。结果:老年组患者的中位无进展生存期长于非老年组(44.14周 vs. 37.71周),两组患者生存曲线经Log-rank法检验比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。老年组患者的客观缓解率和疾病控制率低于非老年组[客观缓解率:5.33%(4/75) vs. 6.90%(4/58);疾病控制率:74.67%(56/75) vs. 75.86%(44/58)],但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。老年组患者所有级别治疗相关不良事件(TRAE)发生率为97.33%(73/75),高于非老年组的84.48%(49/58),差异有统计学意义($P < 0.05$)。老年组和非老年组患者3级以上治疗相关不良事件发生率分别为10.67%(8/75)和5.17%(3/58),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:卡瑞利珠单抗联合化疗用于*EGFR/ALK*野生型的晚期非鳞状NSCLC老年患者的治疗效果与用于非老年患者相当;老年患者的TRAE发生率更高;初步判断老年患者接受治疗时不需要对卡瑞利珠单抗的剂量进行调整。

关键词 卡瑞利珠单抗;非小细胞肺癌;老年患者;有效性;安全性

Clinical Observation of Camrelizumab Combined with Chemotherapy in the Elderly with *EGFR/ALK* Wild-Type, Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer^Δ

TANG Yiding^{1,2}, TAN Fengyan¹, MENG Long¹, SONG Jie¹, QIU Feng¹, LONG Rui¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the People's Hospital of Zhongjiang, Sichuan Deyang 618100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of camrelizumab combined with chemotherapy in the elderly with epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase (*EGFR/ALK*) wild-type, advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS:** A total of 133 patients with *EGFR/ALK* wild-type, advanced non-squamous NSCLC who received camrelizumab combined with chemotherapy in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from Aug. 2021 to Feb. 2023 were extract to be divided into the elderly group (≥ 65 years old) and non-elderly group (< 65 years old) according to patients' age. Therapeutic effect and safety of two groups were analyzed retrospectively. **RESULTS:** The median progression-free survival in the elderly group was greater than that in the non-elderly group (44.14 weeks vs. 37.71 weeks). The survival curves of two groups were tested and compared by Log-rank method, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The objective response rate and disease control rate of the elderly group were lower than those of the non-elderly group [objective response rate: 5.33% (4/75) vs. 6.90% (4/58); disease control rate: 74.67% (56/75) vs. 75.86% (44/58)], the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The incidence of treatment-related adverse event (TRAЕ) in all grades of the elderly group was 97.33% (73/75), which was higher than 84.48% (49/58) of the non-elderly group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The incidence of TRAЕ above grades 3 in the elderly group and non-elderly group was respectively 10.67% (8/75) and 5.17% (3/58), with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Treatment efficacy were the same in the elderly patients as in non-elderly patients with *EGFR/ALK*

Δ 基金项目:重庆市医学科研项目(卫生健康委员会和科技局联合)(No. 2023MSXM041)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:tangyiding01@qq.com

通信作者:副主任药师,博士,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail:lrzj820@aliyun.com

wild-type, advanced non-squamous NSCLC in camrelizumab combined with chemotherapy. Elderly patients have a higher incidence of TRAE; initially, no dose adjustment of camrelizumab is required for the elderly receiving treatment.

KEYWORDS Camrelizumab; Non-small cell lung cancer; Elderly patients; Efficacy; Safety

2019年,程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂卡瑞利珠单抗在我国上市,目前已有多项研究结果表明,卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂的方案在治疗表皮生长因子受体(*EGFR*)/间变性淋巴瘤激酶(*ALK*)野生型的晚期非鳞状非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中具有较好的疗效和可耐受的毒性,已被推荐用于*EGFR/ALK*野生型、晚期非鳞状NSCLC的一线治疗^[1-3]。在晚期NSCLC患者中,老年患者较多,且人数构成比在不断升高^[4]。老年患者的身体机能及各器官功能随着年龄的增长而逐渐降低,用药安全形势更为严峻。而针对老年患者,卡瑞利珠单抗的研究数据有限。Liu等^[5]首次报道了1例84岁食管鳞状细胞癌老年患者在接受第2次卡瑞利珠单抗治疗10 min后出现过敏性休克症状,该卡瑞利珠单抗的不良反应在其他研究中未见报道。本研究对接受卡瑞利珠单抗联合化疗的老年患者进行研究,期望了解老年患者接受卡瑞利珠单抗治疗的疗效和安全性,为晚期非鳞状NSCLC老年患者免疫联合治疗的选择提供临床数据,并为进一步的研究提供基础。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2021年8月至2023年2月于重庆医科大学

附属第一医院接受注射用卡瑞利珠单抗(国药准字S20190027,批号为202106065F、202107081F、202108099F、202112110F、202201006F、202202009F、202204016F及202206030F)联合其他药物化疗的*EGFR/ALK*野生型晚期非鳞状NSCLC患者,共133例。纳入标准:(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至少3个周期;(5)国际肺癌研究协会第8版TNM分期为ⅢB—Ⅳ期;(6)美国东部肿瘤协作组织(ECOG)评分为0~2分;(7)有符合实体瘤疗效评价标准1.1版(RECIST 1.1)的可测量病灶。排除标准:(1)存在活动性中枢神经系统转移者;(2)同时接受其他免疫治疗者;(3)接受NSCLC术后免疫辅助治疗者;(4)合并其他恶性肿瘤者;(5)3个月内失访或临床资料缺失者。

根据患者的年龄设置分组,将≥65岁患者纳入老年组,<65岁患者纳入非老年组。两组患者的性别、吸烟史、ECOG评分、临床分期、是否一线使用卡瑞利珠单抗及使用不同联合化疗方案等一般资料具有良好可比性,见表1。本研究获重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准并免除知情同意(伦理批号:2023KW-18)。

表1 两组患者一般资料比较

项目	特征	老年组(n=75)	非老年组(n=58)	χ^2/t	P
性别(男性/女性)/例		71/4	52/6	1.181	0.277
年龄/[中位数(范围),岁]		71(66~79)	60(46~64)	—	—
吸烟史/例	有	36	21	1.857	0.173
	无	39	37		
ECOG评分/例	0~1分	60	42	1.053	0.305
	2分	15	16		
临床分期/例	Ⅲb—Ⅲc期	32	33	2.650	0.104
	Ⅳ期	43	25		
是否一线使用卡瑞利珠单抗联合化疗/例	一线	53	37	0.706	0.401
	非一线	22	21		
化疗方案/例	培美曲塞+铂类药物	51	40	2.193	0.334
	多西他赛+铂类药物	15	15		
	吉西他滨	9	3		

注:“—”表示无统计值。由于本研究设计分组为≥65岁的老年组和<65岁的非老年组,年龄范围不同,比较统计值无意义。

1.2 方法

两组患者均给予注射用卡瑞利珠单抗(规格:200 mg/瓶)200 mg,静脉注射,第1日,21 d为1个治疗周期。

1.3 观察指标

(1)疗效:主要观察指标为无进展生存期(PFS),定义为自使用卡瑞利珠单抗联合化疗首日起至原发肿瘤进展、死亡或末次随访时间。(2)安全性:主要观察指标为药物治疗相关不良事件(TRAE)的发生情况。记录患者接受治疗期间发生的所有TRAE,同一患者在不同治疗周期中发生多次同类型TRAE,取其中最高等级的1次记录。根据常见不良反应术语评定标准5.0(CTCAE V5.0)分为5个级别,1级,轻度,无需治疗;

2级,中度,需要较小、局部或非侵入性治疗;3级,严重或具重要医学意义但不会立即危及生命,导致住院或延长住院时间;4级,危及生命,需要紧急治疗;5级,与不良事件相关的死亡。根据监管活动医学词典(MedDRA)术语的系统器官分类(SOC),对TRAE进行分类。通过老年患者与非老年患者在安全性上的差异,判断老年患者是否需要剂量调整。

1.4 疗效评定标准

收集患者自使用卡瑞利珠单抗联合化疗起的基线、治疗每2个周期及距离随访结束最近1次治疗周期的影像学资料进行疗效评价。根据RECIST 1.1进行疗效评价,确定治疗组的疾病控制率(DCR)和客观缓解率(ORR)。完全缓解(CR):全

部目标病灶消失;部分缓解 (PR);与基线病灶相比长径综合减少 $\geq 30\%$;疾病进展 (PD):与基线病灶相比长径总和增大 $> 20\%$,并且出现新病灶或原病灶长径总和绝对值增大 5 mm;病情稳定 (SD):基线病灶长径总和绝对值增加但未达到 PD 或缩小但未达到 PR。DCR=(CR 病例数+PR 病例数+SD 病例数)/总病例数 $\times 100\%$;ORR=(CR 病例数+PR 病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS V27.0.1 对数据进行统计分析。计数资料如一般资料、肿瘤客观缓解情况和治疗相关不良事件等用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并描绘生存曲线,估计 PFS。采用 Log-rank 法进行生存率显著检验。检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者合并症发生情况

两组患者合并症发生情况见表 2。

表 2 两组患者合并症发生情况[例(%)]

诊断	老年组(n=75)	非老年组(n=58)
慢性阻塞性肺疾病	10 (13.33)	4 (6.90)
尘肺	0 (0)	1 (1.72)
高血压	27 (36.00)	7 (12.07)
高脂血症	16 (21.33)	7 (12.07)
甲状腺结节	1 (1.33)	0 (0)
慢性支气管炎	7 (9.33)	1 (1.72)
痛风	4 (5.33)	0 (0)
糖尿病	9 (12.00)	9 (15.52)
心绞痛	1 (1.33)	0 (0)
高血压心脏病	2 (2.67)	0 (0)
支气管扩张	1 (1.33)	0 (0)
脂肪肝	5 (6.67)	2 (3.45)

2.2 有效性评价

(1)至随访截止日期,133 例患者的中位随访时间为 20.29 周(11.14~49.43 周),其中老年组患者的中位随访时间为 21.14 周(11.14~49.43 周),非老年组患者为 19.14 周(11.29~39.71 周)。截至随访结束时,老年组和非老年组分别有 44 和 35 例患者仍在接受治疗。随访期间,老年组 7 例患者死亡,非老年组 4 例患者死亡,死亡原因均为原发疾病进展。除死亡患者外,老年组 12 例患者发生疾病进展,非老年组 10 例患者发生疾病进展。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,见图 1。133 例患者整体中位 PFS(mPFS)为 39.86 周(95%CI=32.265~47.455);老年组患者的 mPFS 为 44.14 周(95%CI=36.734~51.546),非老年组患者的 mPFS 为 37.71 周(95%CI=25.927~49.493)。两组患者生存曲线的差异无统计学意义($\chi^2=0.424, P=0.515$)。(2)两组患者 ORR($\chi^2=0.141, P=0.707$)、DCR($\chi^2=0.025, P=0.874$)的差异均无统计学意义,见表 3。

表 3 两组患者肿瘤客观缓解情况比较

组别	CR/例 (%)	PR/例 (%)	SD/例 (%)	PD/例 (%)	ORR/% (例)	DCR/% (例)
老年组(n=75)	0(0)	4(5.33)	52(69.33)	19(25.33)	5.33(4)	74.67(56)
非老年组(n=58)	0(0)	4(6.90)	40(68.97)	14(24.14)	6.90(4)	75.86(44)

2.3 安全性评价

133 例患者中,有 122 例(占 91.73%)在接受卡瑞利珠单

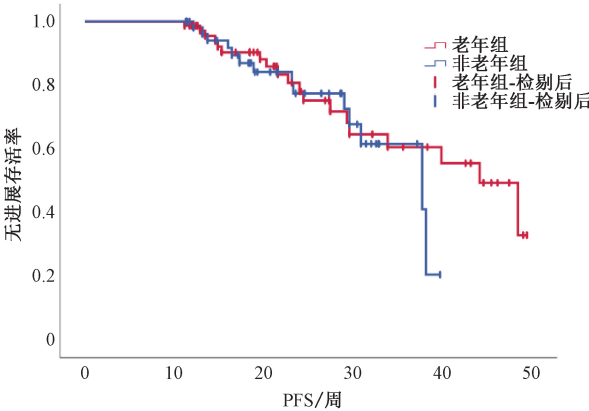


图 1 两组患者生存分析函数

抗联合化疗中至少发生 1 次 TRAE;老年组 73 例患者(占 97.33%)至少发生 1 次 TRAE;非老年组 49 例患者(占 84.48%)至少发生 1 次 TRAE;老年组患者 TRAE 发生率高于非老年组,差异有统计学意义($\chi^2=7.119, P=0.008$)。老年组和非老年组发生 3 级以上 TRAE 的患者数量分别为 8 例(10.67%)和 3 例(5.17%),差异无统计学意义($\chi^2=1.301, P=0.254$)。两组患者 TRAE 发生情况比较见表 4;两组患者 TRAE 的 SOC 情况见表 5。

3 讨论

免疫检查点抑制剂 (ICI) 作为新的免疫治疗药物,显著改善了许多恶性肿瘤患者的预后,治疗人群正在扩大。本研究中的 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗也是一种 ICI。特殊人群,即具有一定临床特征的肿瘤患者在临床实践中难以回避,但常被排除在 ICI 临床试验之外^[6-7]。老年患者作为一类特殊人群,除身体机能和器官功能的变化外,还具有特征性的免疫微环境,其中多种因素的变化也有可能影响 ICI 的疗效^[8]。而在现有的临床试验中,对于老年肿瘤患者,特别是年龄 > 75 岁的患者接受 ICI 治疗的有效性和安全性信息不足^[9]。

本研究纳入的 133 例患者中,老年组与非老年组患者在 PFS、ORR 和 DCR 方面虽然有一定的差异,但差异无统计学意义($P>0.05$)。提示卡瑞利珠单抗联合化疗在老年患者中的治疗效果与非老年患者相当。一项包含 9 项 ICI 抑制剂(包括伊匹木单抗、替西木单抗、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗)的随机临床试验的 Meta 分析结果显示,老年患者(65~70 岁)和年轻患者接受 ICI 均有显著获益,与本研究结果一致^[10]。

在本研究的安全性分析中,老年组患者的所有级别 TRAE 发生率和 3 级以上 TRAE 发生率均高于非老年组,且所有级别 TRAE 发生率的差异有统计学意义($P<0.05$)。在老年组中,合并心血管基础疾病的患者发生 3 项心脏器官相关 TRAE,该类型 TRAE 在非老年组有心血管基础疾病的患者中未见报道。心血管不良事件少见,但有潜在的死亡风险,对具有心脏基础疾病患者采用免疫治疗时应尤为谨慎,密切监测心功能、心电图和心肌酶等^[9,11]。老年组患者中,呼吸系统、内分泌系统、皮肤及皮下组织、胃肠系统、血液及淋巴系统相关 TRAE 发生率均高于非老年组。合并慢性阻塞性肺疾病(13.33% vs.

表 4 两组患者 TRAE 发生情况比较[例(%)]						
TRAE	老年组(n=75)			非老年组(n=58)		
	1—2 级	3—5 级	合计	1—2 级	3—5 级	合计
白细胞减少	12 (16.00)	0 (0)	12 (16.00)	7 (12.07)	0 (0)	7 (12.07)
骨髓抑制	6 (8.00)	0 (0)	6 (8.00)	4 (6.90)	0 (0)	4 (6.90)
贫血	5 (6.67)	0 (0)	5 (6.67)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
高血压	2 (2.67)	0 (0)	2 (2.67)	1 (1.72)	0 (0)	1 (1.72)
咯血	1 (1.33)	0 (0)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白细胞增多	2 (2.67)	0 (0)	2 (2.67)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
白蛋白减少	4 (5.33)	0 (0)	4 (5.33)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
血小板减少	4 (5.33)	0 (0)	4 (5.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血红蛋白减少	3 (4.00)	0 (0)	3 (4.00)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中性粒细胞减少	0 (0)	1 (1.33)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	7 (9.33)	1 (1.33)	8 (10.67)	5 (8.62)	1 (1.72)	6 (10.34)
恶心	20 (26.67)	0 (0)	20 (26.67)	8 (13.79)	0 (0)	8 (13.79)
呕吐	12 (16.00)	2 (2.67)	14 (18.67)	12 (20.69)	1 (1.72)	13 (22.41)
吞咽困难	8 (10.67)	0 (0)	8 (10.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
牙龈出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.72)	0 (0)	1 (1.72)
窦性心动过速	1 (1.33)	0 (0)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心包积液	1 (1.33)	0 (0)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心慌	1 (1.33)	0 (0)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
发热	4 (5.33)	0 (0)	4 (5.33)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
食欲降低	8 (10.67)	0 (0)	8 (10.67)	5 (8.62)	1 (1.72)	6 (10.34)
疼痛	2 (2.67)	1 (1.33)	3 (4.00)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
水肿	2 (2.67)	0 (0)	2 (2.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP)	15 (20.00)	1 (1.33)	16 (21.33)	6 (10.34)	0 (0)	6 (10.34)
皮疹	5 (6.67)	0 (0)	5 (6.67)	3 (5.17)	0 (0)	3 (5.17)
神经性皮炎	2 (2.67)	0 (0)	2 (2.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺功能减退	8 (10.67)	0 (0)	8 (10.67)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
肺部感染	1 (1.33)	0 (0)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺气肿	3 (4.00)	0 (0)	3 (4.00)	1 (1.72)	0 (0)	1 (1.72)
肺炎	5 (6.67)	0 (0)	5 (6.67)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
咳嗽	4 (5.33)	0 (0)	4 (5.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
间质性肺疾病	4 (5.33)	0 (0)	4 (5.33)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
胸腔积液	1 (1.33)	0 (0)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨痛	1 (1.33)	0 (0)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	1 (1.33)	1 (1.33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
天冬氨酸转氨酶升高	4 (5.33)	0 (0)	4 (5.33)	2 (3.45)	0 (0)	2 (3.45)
丙氨酸转氨酶升高	4 (5.33)	0 (0)	4 (5.33)	1 (1.72)	0 (0)	1 (1.72)
过敏	2 (2.67)	1 (1.33)	3 (4.00)	1 (1.72)	0 (0)	1 (1.72)

表 5 两组患者 TRAE 的 SOC 情况		
SOC	老年组(n=75)	非老年组(n=58)
胃肠系统疾病	50 (66.67)	28 (48.28)
血液及淋巴系统疾病	40 (53.33)	18 (31.03)
皮肤及皮下组织类疾病	23 (30.67)	9 (15.52)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	18 (24.00)	5 (8.62)
全身性疾病及给药部位各种反应	17 (22.67)	8 (13.79)
各类检查	8 (10.67)	3 (5.17)
内分泌系统疾病	8 (10.67)	2 (3.45)
免疫系统疾病	3 (4.00)	1 (1.72)
心脏器官疾病	3 (4.00)	0 (0)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	2 (2.67)	0 (0)

6.90%)、慢性支气管炎(9.33% *vs.* 1.72%)和支气管扩张(1.33% *vs.* 0.00%)等呼吸系统基础疾病的老年患者占比远高于非老年患者。此外,合并高血压、高脂血症等具有全身性影响的基础疾病患者在老年患者中的占比也高于非老年患者(36.00% *vs.* 12.07%、21.33% *vs.* 12.07%),仅糖尿病的发生率在两组患者中大致相当(12.00% *vs.* 15.52%)。结合两组患者合并症的发生情况,推测 TRAE 发生率的差异可能是由于老年患者有更多的基础疾病导致的。另有研究提出,肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病患者是免疫相关性肺炎的高危人群^[8,12]。本研究中,发生免疫相关性肺炎的患者均合并肺部基础疾病,与文献报道一致。此外,1 项纳入了 1 395 例患者的多

中心回顾性研究结果表明,长期血糖控制不佳会缩短接受 ICI 治疗患者的 PFS 和总生存期^[13]。因此,在临床中更需要警惕有基础疾病的老年患者发生相关器官或系统不良反应的情况,做好个性化药学监护的同时对基础疾病加以关注和控制,以提高患者的生活质量和满意度。

虽然本研究纳入的老年患者在相同的卡瑞利珠单抗剂量下 TRAE 表现出高于非老年患者的趋势。但除 1 例老年患者因发生 3 级 RCCEP 停药外,其他老年患者中并未见不可耐受的严重不良反应发生,且 200 mg 剂量的卡瑞利珠单抗联合化疗在老年患者与非老年患者中的疗效无差异性。因此,初步判断老年患者在使用卡瑞利珠单抗联合化疗时不需要对卡瑞利珠单抗的剂量进行调整。

包括皮炎、皮疹和 RCCEP 在内的皮肤及皮下组织不良反应,是所有 ICI 中最常见的免疫相关不良事件之一,其确切发生机制尚不清楚。有研究者认为,皮疹发生原因可能是 ICI 用药后引起 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞再激活,攻击表皮和真皮的异常抗原,与正常皮肤组织产生交叉反应,导致并加速了炎症进程^[14-16]。RCCEP 为卡瑞利珠单抗所引起的特殊不良反应,有研究提出,RCCEP 的发生可能是由于卡瑞利珠单抗过度激活免疫功能,干扰了皮肤组织内促血管生长因子与抑制血管生长因子之间的动态平衡,促进局部毛细血管内皮细胞的良性增

生^[17]。Qu 等^[18]对 10 项卡瑞利珠单抗治疗肿瘤的临床研究进行了汇总分析,其中卡瑞利珠单抗单药治疗的患者中 RCCEP 的发生率为 77.0%(516/670),卡瑞利珠单抗联合化疗的患者中 RCCEP 的发生率为 67.8%(230/339),卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗的患者中 RCCEP 的发生率为 23.6%(70/296)。对于该项卡瑞利珠单抗特有且常见的 TRAE,有文献报道,除常用的抗血管生成药物阿帕替尼外,具有抗炎、免疫调节及血管生成抑制作用的沙利度胺对局部或抗感染治疗效果不佳的中重度 RCCEP 也有良好的缓解作用,因此,在临床中如患者发生中重度 RCCEP,沙利度胺也可作为潜在的治疗选择^[19]。本研究中,患者的 RCCEP 发生率较低,可能是由于真实世界对 1—2 级不良事件的监测容易发生疏漏。但也有研究者认为,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 发生率明显降低^[20]。此外,有研究结果表明,RCCEP 的缓解情况因治疗期间的不同管理措施而异^[21]。因此,在实际临床中,医师和药师应加强对卡瑞利珠单抗特有的 RCCEP 的认识和管理,按照严重程度对症处理,并对患者进行必要的用药教育和辅导,确保用药的安全性及有效性。

综上所述,卡瑞利珠单抗联合化疗治疗老年与非老年 *EGFR/ALK* 野生型、晚期非鳞状 NSCLC 患者的效果相当;老年患者的 TRAE 发生率稍高于非老年患者;初步判断老年患者在接受治疗时不需要对卡瑞利珠单抗的剂量进行调整。本研究具有一定的局限性:卡瑞利珠单抗在国内临床应用时间较短,本研究所有患者均来自临床,随访时间和样本量较为有限。因此,需要前瞻性的研究或进一步扩大样本量的回顾性分析,对研究结果进行验证。

参考文献

[1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2022[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022; 1-201.

[2] 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.

[3] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive 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.

[4] 董雯婷, 陈炯, 范艳妮, 等. 2005 年—2015 年非小细胞肺癌住院病例特征分析及趋势预测[J]. 中国病案, 2018, 19(5): 44-47.

[5] LIU K, BAO J F, WANG T, et al. Camrelizumab-induced anaphylactic shock in an esophageal squamous cell carcinoma patient; a case report and review of literature[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(18): 6198-6204.

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021; 1-140.

[7] 陈旭, 孙建国. 特殊人群的肿瘤免疫治疗[J]. 医药导报,

2022, 41(3): 303-309.

[8] ERBE R, WANG Z Y, WU S, et al. Evaluating the impact of age on immune checkpoint therapy biomarkers[J]. Cell Rep, 2021, 36(8): 109599.

[9] 段建春, 李梦侠, 刘秀峰, 等. 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(5): 442-454.

[10] NISHIJIMA T F, MUSS H B, SHACHAR S S, et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 30-37.

[11] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 230-241.

[12] CHO J Y, KIM J, LEE J S, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 125: 150-156.

[13] CORTELLINI A, MALLARDO D, CLEARY S, et al. Diabetes therapy burden as proxy of impairment of immune checkpoint inhibitors efficacy[J]. Ann Oncol, 2021, 32(S5): S834.

[14] BELUM V R, BENHURI B, POSTOW M A, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor[J]. Eur J Cancer, 2016, 60: 12-25.

[15] GAO J, HE Q, SUBUDHI S, et al. Review of immune-related adverse events in prostate cancer patients treated with ipilimumab: MD Anderson experience [J]. Oncogene, 2015, 34(43): 5411-5417.

[16] SIBAUD V, MEYER N, LAMANT L, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(4): 254-263.

[17] 秦叔逵, 马军, 李进, 等. 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.

[18] QU W S, WANG F, QIN S K, 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.

[19] FU S J, LI C Y, WANG Z Y, et al. A case report of thalidomide in the treatment of camrelizumab-induced reactive cutaneous capillary hyperplasia[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(26): e34120.

[20] 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.

[21] 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.

(收稿日期:2023-09-26 修回日期:2024-04-15)