

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗老年晚期非小细胞肺癌患者的疗效及安全性研究^Δ

邱学佳*,任炳楠,连玉菲,方灵芝,董占军[#](河北省人民医院药学部,石家庄 050051)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0780-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.004



摘要 目的:探讨真实世界中程序性死亡蛋白 1(PD-1)/程序性死亡蛋白配体 1(PD-L1)抑制剂在<65 岁或≥65 岁的晚期非小细胞肺癌患者一线、二线及以上治疗中的疗效及安全性。方法:回顾性选取 2017 年 5 月至 2021 年 5 月于该院就诊的使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者 274 例为研究对象,分为年龄<65 岁组(130 例)及≥65 岁组(144 例),观察随访,末次随访时间为 2021 年 10 月 5 日。比较<65 岁组及≥65 岁组患者在一线、二线及以上治疗中的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及不良反应发生率。结果:一线治疗中,<65 岁组患者的中位 PFS 显著长于≥65 岁组,差异有统计学意义(9 个月 *vs.* 5 个月,95%CI=0.239 6~0.761 7, *P*=0.003 9);而两组患者 OS 的差异无统计学意义(12 个月 *vs.* 7 个月,95%CI=0.347 8~1.138 0, *P*=0.125 4)。二线治疗中,两组患者 PFS(5 个月 *vs.* 4 个月,95%CI=0.549 7~1.195 0, *P*=0.289 3)、OS(8 个月 *vs.* 8 个月,95%CI=0.744 9~1.605 0, *P*=0.648 0)的差异均无统计学意义。在安全性方面,<65 岁组患者间质性肺炎的发病率高于≥65 岁组,差异有统计学意义[12.31%(16/130) *vs.* 5.56%(8/144), *P*=0.048 3]。结论:老年晚期 NSCLC 患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂在一线治疗中疗效低于成年患者,而二线治疗中与成年患者的差异无统计学意义;老年晚期 NSCLC 患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐受性较好,且间质性肺炎发生率低于成年患者,但本研究结果仍需大样本量研究结果证实。

关键词 程序性死亡蛋白 1/程序性死亡蛋白配体 1 抑制剂;老年患者;疗效;安全性

Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors in the Treatment of Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer^Δ

QIU Xuejia, REN Bingnan, LIAN Yufei, FANG Lingzhi, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the real-world efficacy and safety of programmed death protein 1 (PD-1)/programmed death protein ligand 1 (PD-L1) inhibitor in first-line, second-line and above treatment of <65 years old and ≥65 years old patients with advanced non-small cell cancer. **METHODS:** A total of 274 patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with PD-1/PD-L1 inhibitors in the hospital from May 2017 to May 2021 were retrospectively extracted as the study subjects, and were divided into <65 years old group (130 cases) and ≥65 years old group (144 cases). The last follow-up was Oct. 5th, 2021. The progression free survival (PFS), overall survival (OS) and adverse drug reactions were compared between <65 years old group and ≥65 years old group in first-line, second-line and above treatment. **RESULTS:** In first-line treatment, the median PFS in <65 years old group was significantly higher than that in ≥65 years old group, with statistically significant difference (9 months *vs.* 5 months, 95%CI=0.239 6-0.761 7, *P*=0.003 9); there was no significant difference in OS between two groups (12 months *vs.* 7 months, 95%CI=0.347 8-1.138 0, *P*=0.125 4). In second-line treatment, there were no significant differences in PFS (5 months *vs.* 4 months, 95%CI=0.549 7-1.195 0, *P*=0.289 3) and OS (8 months *vs.* 8 months, 95%CI=0.744 9-1.605 0, *P*=0.648 0) between two groups. In terms of safety, the incidence of interstitial pneumonia in <65 years old group was higher than that in ≥65 years old group, the difference was statistically significant [12.31% (16/130) *vs.* 5.56% (8/144), *P*=0.048 3]. **CONCLUSIONS:** The efficacy of elderly patients with advanced NSCLC treated with PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment is lower than that of adult patients, while the difference is not statistically significant in second-line treatment. Elderly patients with advanced NSCLC have better tolerance to PD-1/PD-L1 inhibitors, and the incidence of interstitial pneumonia is lower than that of adults. However, the results of this study still need to be confirmed by large sample size study.

KEYWORDS Programmed death protein 1/programmed death protein ligand 1 inhibitors; Elderly patients; Efficacy; Safety

Δ 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题计划(No. 20200757)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:xuejiaqiu@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail:13313213656@126.com

程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 及其配体程序性死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 抑制剂的抑制 PD-1/PD-L1, 从而增强宿主抗肿瘤反应, 可延长肺癌患者的生存期^[1-2]。《美国国立综合癌症网络 (NCCN) 临床实践指南肺癌 2021 V5 版》中对于 PD-L1 阳性患者的一线治疗推荐帕博利珠单抗单药或联合化疗、阿替利珠单抗单药或联合化疗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗等方案治疗^[3]。上述推荐基于临床随机对照试验 (RCT) 结果, 而 RCT 在实施过程中限制了严格的纳入标准和排除标准, 老年人及有基础疾病的患者不被纳入研究或少量被纳入研究, 因此, 在老年患者中 PD-1/PD-L1 抑制剂的有效性及其安全性尚缺乏高质量证据的支持, 且老年患者常存在基础疾病多、免疫功能低下、体力状态评分差和营养状态差等多种因素, 而这些往往是 RCT 研究排除的因素^[4]。因此, 本研究基于回顾性观察研究, 对使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的老年晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者进行长期随访观察, 比较了真实世界中 PD-1/PD-L1 抑制剂用于 <65 岁和 ≥65 岁患者的一线治疗及二线及以上治疗中的无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2017 年 5 月至 2021 年 5 月于我院就诊的使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者为研究对象。纳入标准: (1) 根据世界卫生组织诊断标准, 经病理学及影像学检查诊断为局部进展或转移性 NSCLC; (2) 接受 PD-1/PD-L1 抑制剂单药或联合化疗治疗, 化疗为医师根据临床实践指南及患者病情选择的化疗方案, 具体化疗方案不限; (3) 年龄 ≥18 岁。排除标准: I—III 期 NSCLC 患者。共纳入 274 例晚期 NSCLC 患者。既往未接受过系统治疗的患者 (一线治疗) 共 107 例; 其中 <65 岁组 52 例, 中位年龄 60 岁; ≥65 岁组 55 例, 中位年龄 71 岁; 除年龄外, 两组患者基线情况相似, 具有可比性。既往接受过系统治疗的患者 (二线及以上治疗) 共 167 例; 其中 <65 岁组 78 例, 中位年龄 57 岁; ≥65 岁组 89 例, 中位年龄 70 岁; 除年龄外相似, 两组患者基线情况相似, 具有可比性。<65 岁组与 ≥65 岁组患者的基线情况比较见表 1。

1.2 方法

患者使用的 PD-1/PD-L1 抑制剂包括帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗和替雷利珠单抗。用法: 帕博利珠单抗 200 mg, 第 1 日, 3 周为 1 个周期; 纳武利尤单抗 3 mg/kg, 第 1 日, 2 周为 1 个周期; 度伐利尤单抗 10 mg/kg, 第 1 日, 2 周为 1 个周期; 信迪利单抗 200 mg, 第 1 日, 3 周为 1 个周期; 卡瑞利珠单抗 200 mg, 第 1 日, 2 周为 1 个周期; 特瑞普利单抗 3 mg/kg, 第 1 日, 2 周为 1 个周期; 替雷利珠单抗 200 mg, 第 1 日, 3 周为 1 个周期; 均为静脉滴注。联合化疗的化疗方案包括: 紫杉醇/紫杉醇 (白蛋白结合型)+顺铂/卡铂; 培美曲塞二钠+顺铂/卡铂; 吉西他滨+顺铂/卡铂等。联合的抗血管生成治疗包括:

表 1 <65 岁组与 ≥65 岁组患者的基线情况比较
Tab 1 Comparison of baseline situation between <65 years old group and ≥65 years old group

项目	一线治疗		二线治疗	
	<65 岁	≥65 岁	<65 岁	≥65 岁
总病例数	52	55	78	89
男性/例	42	51	60	68
中位年龄 (范围)	60 (56~62)	71 (68~74)	57 (52~63)	70 (67~72)
美国东部肿瘤协作组体力状况评分/分				
<2	22	20	38	42
≥2	30	35	40	47
基础疾病/例				
无	31	22	44	35
高血压	20	17	22	31
冠心病	0	4	2	10
心肌梗死	0	1	2	0
心律失常	1	2	2	2
脑梗死	0	1	0	8
糖尿病	0	7	2	8
既往治疗方案				
化疗	0	0	67	65
TKI 治疗	0	0	9	11
免疫治疗	0	0	2	3
免疫治疗的药物				
纳武利尤单抗	0	0	8	8
帕博利珠单抗	6	0	14	4
卡瑞利珠单抗	6	8	16	14
度伐利尤单抗	0	0	2	3
特瑞普利单抗	0	2	4	8
替雷利珠单抗	2	4	4	6
信迪利单抗	38	41	30	46
联合用药情况				
联合化疗	38	39	41	50
联合抗血管生成治疗	2	4	8	9
单药	12	12	29	30

贝伐珠单抗、安罗替尼和重组人血管内皮抑制素。化疗及抗血管生成治疗均依据相关指南及药品说明书。

1.3 观察指标

(1) 疗效评价指标为 PFS、OS。PFS 定义为患者开始使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗至肿瘤发生 (任何方面) 进展或因任何原因导致死亡的时间。OS 定义为患者开始使用 PD-1/PD-L1 抑制剂至因任何原因引起的死亡时间。(2) 药品不良反应根据不良事件与药物相关性, 通过 Naranjo 评分量表^[5]进行判断, 依据美国国立综合癌症网络不良反应分级标准 5.0 版^[6]进行不良反应评价和分度。(3) 随访: 包括住院期间的当面随访、病历调研及出院后的电话随访。末次随访时间为 2021 年 10 月 5 日。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据, 不符合正态分布的计量资料用范围和中位数表示, 计数资料用百分数表示, 用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

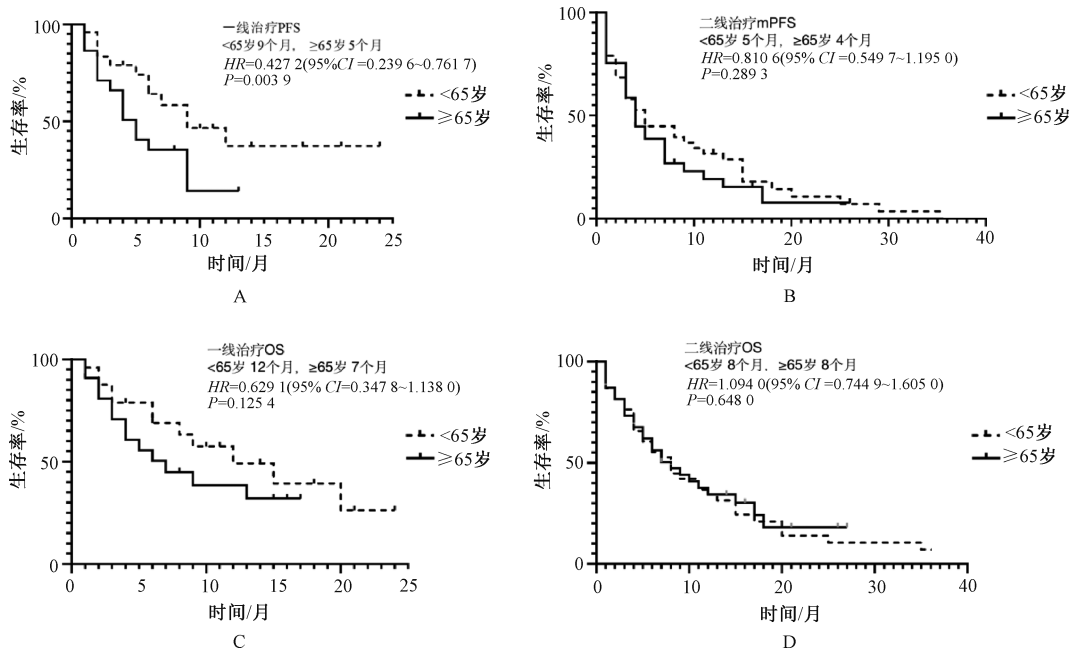
2 结果

2.1 疗效比较

(1) 一线治疗中, <65 岁组患者的中位 PFS 为 9 个月, ≥65 岁组患者的中位 PFS 为 5 个月, 两组的差异有统计学

意义($HR=0.427\ 2,95\%CI=0.239\ 6\sim0.761\ 7,P=0.003\ 9$),见图1(A); <65 岁组患者的中位 OS 为 12 个月, ≥ 65 岁组患者的中位 OS 为 7 个月,两组的差异无统计学意义($HR=0.629\ 1,95\%CI=0.347\ 8\sim1.138\ 0,P=0.125\ 4$),见图1(C)。(2)二线治疗中, <65 岁组患者的中位 PFS 为 5 个月, ≥ 65 岁

组患者的中位 PFS 为 4 个月,两组的差异无统计学意义($HR=0.810\ 6,95\%CI=0.549\ 7\sim1.195\ 0,P=0.289\ 3$),见图1(B); <65 岁组患者的中位 OS 为 8 个月, ≥ 65 岁组患者的中位 OS 为 8 个月,两组的差异无统计学意义($HR=1.094\ 0,95\%CI=0.744\ 9\sim1.605\ 0,P=0.648\ 0$),见图1(D)。



A. 一线治疗中的 PFS;B. 二线治疗中的 PFS;C. 一线治疗中的 OS;D. 二线治疗中的 OS。

A. PFS in first-line treatment; B. PFS in second-line treatment; C. OS in first-line treatment; D. OS in second-line treatment.

图 1 一线、二线治疗中<65 岁组与≥65 岁组患者的 PFS、OS 比较

Fig 1 Comparison of PFS and OS between <65 years old group and ≥65 years old group in first-line treatment and second-line treatment

2.2 不良反应比较

<65 岁组与 ≥ 65 岁患者的不良反应发生情况比较见表2。本研究随访过程中观察到的 Naranjo 评分量表评分 >4 分(判断不良事件的发生可能与药物有关)的不良反应包括甲状腺功能减退、肝损伤、皮肤毒性(包括皮疹、斑丘疹

等)、肾功能异常、心脏毒性(包括心动过速、传导阻滞、心肌梗死、心电图异常、心肌酶升高和心包积液)、甲状腺功能亢进及间质性肺炎等。 <65 岁组患者的间质性肺炎发生率为12.31%,明显高于 ≥ 65 岁组(5.56%),差异有统计学意义($P=0.048\ 3$)。

表 2 <65 岁组与≥65 岁组患者的不良反应发生情况比较

Tab 2 Comparison of adverse drug reactions between <65 years old group and ≥65 years old group

不良反应	<65 岁组($n=130$)		≥ 65 岁组($n=144$)		χ^2	P
	病例数	发生率/%	病例数	发生率/%		
甲状腺功能减退	32	24.62	24	16.67	2.654 6	0.133 2
肝损伤	6	4.62	4	2.78	0.656 1	0.525 3
皮肤毒性	8	6.15	16	1.11	2.100 8	0.199 0
肾功能异常	0	0	2	1.39	1.818 8	0.499 5
心脏毒性	10	7.69	18	12.50	1.721 2	0.232 3
甲状腺功能亢进	6	4.62	6	4.17	0.032 8	1.000 0
间质性肺炎	16	12.31	8	5.56	3.897 5	0.048 3

3 讨论

中老年晚期 NSCLC 患者疗效及安全性的研究数据有限。本研究基于真实世界数据,比较了真实世界中 ≥ 65 岁

与 <65 岁的晚期 NSCLC 患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的长期疗效及安全性,经过长达4年的随访观察,结果表明,一线治疗中, <65 岁组患者的中位 PFS 显著长于 ≥ 65 岁组,差异有统计

学意义(9 个月 *vs.* 5 个月,95% *CI* = 0.239 6~0.761 7, *P* = 0.003 9),而两组患者 OS 的差异无统计学意义(12 个月 *vs.* 7 个月,95% *CI* = 0.347 8~1.138 0, *P* = 0.125 4);二线治疗中,两组患者 PFS(5 个月 *vs.* 4 个月,95% *CI* = 0.549 7~1.195 0, *P* = 0.289 3)、OS(8 个月 *vs.* 8 个月,95% *CI* = 0.744 9~1.605 0, *P* = 0.648 0)的差异均无统计学意义;在安全性方面,<65 岁组患者的间质性肺炎发病率高于≥65 岁组,差异有统计学意义(12.31% *vs.* 5.56%, *P* = 0.048 3)。

RCT 研究:KEYNOTE-024 研究中,帕博利珠单抗用于 PD-L1 表达>50%的晚期 NSCLC 患者,纳入患者的年龄为 33~90 岁,中位年龄 64.5 岁,结果显示,帕博利珠单抗组患者的中位 PFS 为 10.3 个月,6 个月生存率为 80.2%^[7]。CheckMate 227 研究中,比较了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗与化疗在晚期 NSCLC 患者中的疗效及安全性,结果显示,65~75 岁患者的中位 OS 为 16.6 个月,≥75 岁患者的中位 OS 为 13.5 个月^[8]。纳武利尤单抗单药用于 NSCLC 的研究:CheckMate 057 研究比较了纳武利尤单抗与多西他赛在晚期 NSCLC 患者中的疗效及安全性,纳入患者的年龄为 37~84 岁,中位年龄 61 岁,结果表明,纳武利尤单抗组患者的中位 PFS 为 2.3 个月,中位 OS 为 12.2 个月^[9]。临床 RCT 研究中,患者的中位 PFS、中位 OS 数据较本研究更长,其原因可能是 RCT 中纳入的患者体力状态评分较低(0~1 分),而真实世界中患者体力状态较差(体力状态评分>2 分的患者>50%),且真实世界中患者可能存在多种基础疾病的影响。

Luciani 等^[10]的研究系统评价了老年患者使用免疫检查点抑制剂的疗效及安全性,在 NSCLC 的研究中,共纳入了 17 项包括前瞻性队列研究、观察性或回顾性系列研究等不同类型的研究,汇总分析结果显示,中位 OS 为 8.9 个月,中位 PFS 为 3.2 个月,老年患者对不良反应可耐受。然而,该研究并未进行一线治疗和二线治疗的区分,且纳入的研究类型较多,研究之间的异质性较高。

在安全性数据方面,以往研究未见老年患者与成年患者的不良反应发生率的差异^[7-10]。本研究结果与以往研究结果存在不一致,本研究中,<65 岁组患者的间质性肺炎发生率为 12.31%,明显高于≥65 岁组患者(5.56%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。其原因尚不明确,提示免疫检查点抑制剂的安全性尚需更大样本量的研究。

本研究存在一些不足之处:(1)本研究为真实世界研究,纳入标准不限制患者的基础疾病、体力状态和既往治疗等因素;(2)本研究的样本量较少。

综上所述,老年晚期 NSCLC 患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂

在一线治疗中疗效低于成年患者,而二线治疗中的差异无统计学意义;老年晚期 NSCLC 患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐受性较好,且间质性肺炎发生率低于成年人,但本研究结果仍需大样本量研究结果证实。

参考文献

[1] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229.

[2] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.

[3] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 254-266.

[4] KENNEDY-MARTIN T, CURTIS S, FARIES D, et al. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results[J]. *Trials*, 2015, 16: 495.

[5] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.

[6] 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 (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92.

[7] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 537-546.

[8] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031.

[9] HORN L, SPIGEL D R, VOKES E E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3924-3933.

[10] LUCIANI A, GHIDINI A, DOTTORINI L, et al. Safety and effectiveness of immune checkpoint inhibitors in older patients with cancer: a systematic review of 48 real-world studies [J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(12): 1055-1065.

(收稿日期:2022-06-07 修回日期:2023-03-30)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号！
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

