

帕博利珠单抗治疗非小细胞肺癌的不良反应

赵秋红, 郑清月*, 闫春良, 任喜艳, 马丽云
北京航天总医院 呼吸内科, 北京 100076

【摘要】目的 评估帕博利珠单抗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的不良反应。**方法** 回顾性分析2016年11月至2020年6月期间在北京航天总医院接受帕博利珠单抗治疗的NSCLC患者临床资料,统计发生的不良反应和常见不良反应事件评价标准(CTCAE)分级。**结果** 60例患者中有21例患者出现不良反应,5例患者发生3~5级不良反应,16例患者出现2种或以上不良反应,共发生不良反应45例次。主要不良反应包括发热、皮肤系统毒性、内分泌系统毒性、消化系统毒性、呼吸系统毒性、血液毒性及神经肌肉系统毒性。90%不良反应发生于距离第1次用药90 d以内。1例发生结肠炎患者死亡,1例发生毛霉菌性肺炎患者死亡,其余不良反应经停药或药物治疗后好转或消失。**结论** 帕博利珠单抗的不良反应大部分较轻,少数严重者危及生命。应加强不良反应监测,防止出现严重不良反应。

【关键词】 程序性死亡因子1;帕博利珠单抗;非小细胞肺癌;不良反应

【中图分类号】 R734.2;R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)06-0080-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.010

Adverse reactions of Pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer

ZHAO Qiu-hong, ZHENG Qing-yue*, YAN Chun-liang, REN Xi-yan, MA Li-yun
Department of Respiratory Medicine, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

肺癌已成为中国发病率和病死率均位居第1位的恶性肿瘤,每年新发病例约78.1万^[1]。从1973年到2014年,中国的肺癌死亡率增加了6.9倍^[2]。在初次诊断时,超过一半的肺癌患者表现出远处转移,总体预后差^[3-4],因此迫切需要新的治疗策略。程序性死亡因子1(programmed cell death protein 1, PD-1)受体主要在活化T细胞表面表达,与配体PD-L1和PD-L2结合后促进外周T细胞耗竭,抑制T细胞功能,阻碍抗肿瘤免疫作用的发挥,导致肿瘤细胞逃避免疫监视。帕博利珠单抗(Pembrolizumab)是一种高度选择性的人源化IgG4型抗PD-1单克隆抗体,通过阻断PD-1与PD-L1、PD-L2间的作用,刺激免疫系统的抗肿瘤作用,起到免疫检查点的作用^[5]。目前相关研究证明,帕博利珠单抗对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗有效^[6-8]。但除了关注

其疗效外,安全性也需要受到关注。本研究评估帕博利珠单抗治疗NSCLC的不良反应,以期为其合理用药提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析2016年11月至2020年6月在北京航天总医院接受帕博利珠单抗治疗的NSCLC患者临床资料。

纳入标准:①经病理检查明确诊断为NSCLC;②给予帕博利珠单抗治疗;③帕博利珠单抗治疗前无肝功能不全、肾功能不全、甲状腺功能异常及过敏性皮炎患者。**排除标准:**①非肺原发性恶性肿瘤;②未按规定治疗方法用药或治疗方案不明确。

*通信作者:郑清月, E-mail: qingyue86@126.com

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 静脉输注帕博利珠单抗注射液(生产厂家:默沙东药业有限公司;注册证号:S20180019),100~200 mg/次,给药时间30~60 min,未给予预处理,每3周重复。

1.2.2 观察指标 收集符合纳入排除标准病例的临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、功能状态(performance status,PS)评分、肿瘤病理类型、不良反应、不良反应分级及处理情况等。PS评分采用美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分。不良反应分级按常见不良反应事件评价标准(common terminology criteria for adverse event, CTCAE)5.0版本分为1~5级。

1.3 统计学方法

使用SPSS 19.0软件进行统计,计量资料以均值 \pm 标准差表示,计数资料以百分比表示。

2 结果

2.1 患者一般情况

共纳入60例NSCLC患者。其中男性51例,女性9例;年龄为38~83岁,平均年龄为(64 \pm 9)岁;无吸烟史19例,有吸烟史41例;PS评分0分8例,1分18例,2分28例,3分6例;鳞癌31例,腺癌25例,腺鳞癌3例,大细胞癌1例;肿瘤分期Ⅲ期19例,Ⅳ期41例;一线治疗6例,二线治疗17例,三线及三线以上治疗37例;短期疗效评估,7例部分缓解(partial response, PR),20例疾病稳定(stable disease, SD),31例疾病进展(progressive disease, PD),2例资料缺失;单药治疗12例,联合化疗33例,联合抗血管生成治疗9例,联合化疗+抗血管生成治疗6例。

2.2 帕博利珠单抗治疗非小细胞肺癌的不良反应发生情况

60例患者中有21例(35%)患者出现不良反应,3~5级不良反应5例(8.3%),主要不良反应包括发热、皮肤系统毒性、内分泌系统毒性、消化系统毒性、呼吸系统毒性、血液毒性及神经肌肉系统毒性。90%不良反应发生于距离第1次用药90 d以内,不良反应最短发生于第1次用药后1 h,最长发生于第1次用药后120 d。

12例单药治疗患者中有5例(41.7%)患者出现不良反应,其中2例发生2种不良反应,共发生不良反应7例次,1例(8.3%)3级不良反应为发热。48例联合治疗患者中有16例(33.3%)患者出现不良反应,其中14例发生2种或以上不良反应,共发生不良反应38例次,4例(8.3%)3~5级不良反应主要为皮肤系统毒性、消化系统毒性及呼吸系统毒性。见表1和表2。

表1 帕博利珠单抗单药治疗非小细胞肺癌的不良反应发生情况(n)

不良反应	CTCAE(级)		发生时间(d)			
	1~5	3~5	0~20	21~60	61~90	>90
发热	2	1	3	0	0	0
皮疹	1	0	1	0	0	0
甲状腺功能减退	1	0	0	0	1	0
便秘	1	0	0	1	0	0
ALT升高	1	0	0	0	1	0
检查点抑制剂肺炎	1	0	0	0	1	0

注:CTCAE表示常见不良反应事件评价标准评分;ALT表示丙氨酸氨基转移酶

2.3 帕博利珠单抗治疗非小细胞肺癌的不良反应处理及预后

21例发生不良反应患者中,17例未停用帕博利珠单抗,经观察或相应药物治疗后,评估可继续使用免疫治疗。4例患者停用帕博利珠单抗。

1~2级发热患者采取观察或退热药物对症治疗,症状均消失,1例3级发热患者(42℃)接受甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg q12 h,2 d后恢复正常。

1~2级皮疹、瘙痒和皮肤干燥患者给予口服抗组胺药物、激素和润肤剂外用后,不良反应消失或好转为1级;其中1例3级皮疹患者同时给予口服泼尼松20 mg/d治疗后,降为1级。

2例2级甲状腺功能减退患者,均为促甲状腺激素升高>10 μ IU/mL,长期给予左甲状腺素钠片替代治疗后,甲状腺功能维持正常范围;1级甲状腺功能亢进者无明显症状,未给予药物干预,临床观察。

1~2级腹泻患者给予止泻、调节肠道菌群治疗后,症状均消失;1~2级恶心、食欲下降者给予促消化药物后,症状消失;1例1级便秘患者需长期口服通便药物,保持大便通畅;1例5级结肠炎患者停用帕博利

表2 帕博利珠单抗联合治疗非小细胞肺癌的不良反应发生情况(n)

不良反应	CTCAE(级)		发生时间(d)			
	1~5	3~5	0~20	21~60	61~90	>90
发热	5	0	5	0	0	0
皮肤系统						
皮疹	3	1	2	1	0	0
瘙痒	4	0	2	1	0	1
皮肤干燥	1	0	0	0	0	1
色素沉着	1	0	0	0	1	0
内分泌系统						
甲状腺功能亢进	1	0	0	0	0	1
甲状腺功能减退	1	0	0	0	1	0
消化系统						
恶心	1	0	1	0	0	0
食欲下降	1	0	0	1	0	0
腹泻	2	0	0	0	1	1
结肠炎	1	1	0	0	0	1
ALT升高	1	0	0	1	0	0
AST升高	1	0	0	1	0	0
呼吸系统						
检查点抑制剂肺炎	1	0	0	0	1	0
细菌性肺炎	3	1	1	2	0	0
毛霉菌肺炎	1	1	0	0	1	0
血液系统						
白细胞减少	1	0	0	1	0	0
血小板减少	1	0	0	1	0	0
嗜酸粒细胞升高	1	0	0	1	0	0
神经肌肉系统						
乏力	5	0	2	3	0	0
肌痛	2	0	1	1	0	0

注:CTCAE表示常见不良反应事件评价标准评分;ALT表示丙氨酸氨基转移酶;AST表示天冬氨酸氨基转移酶

珠单抗,给予激素治疗,最终死亡。

1~2级转氨酶升高患者3例,给予保肝药物治疗后,2例恢复正常,1例持续2级者,停用帕博利珠单抗,给予醋酸泼尼松20 mg qd,同时与保肝治疗后,恢复正常。

2例免疫相关性肺炎患者均为2级,接受抗菌药物联合激素治疗,其中1例停用帕博利珠单抗,均好转为1级;1~3级细菌性肺炎患者给予抗菌药物治疗后,症状均消失。5级毛霉菌感染患者停用帕博利珠

单抗,给予抗真菌治疗,最终死亡。

1~2级白细胞、血小板减少患者主要给予升白细胞、升血小板对症治疗,均恢复正常;1例1级嗜酸性粒细胞升高患者给予抗过敏治疗后,好转但仍为1级。

1~2级肌痛患者给予止痛对症治疗,症状均消失。

3 讨论

免疫检查点抑制剂包括PD-1和PD-L1单克隆抗体,已在晚期肺癌的治疗中取得突破性进展,其应用前景值得期待^[9]。帕博利珠单抗属于PD-1抗体,是晚期NSCLC患者的一线、二线及后线治疗选择,具有非常显著的疗效^[6]。

PD-1检查点抑制剂与特定范围的免疫相关不良事件相关,不同于已知用于激酶抑制剂或细胞毒性药物的毒性^[10]。一项纳入PD-1抑制剂(纳武单抗、帕博利珠单抗)和PD-L1抑制剂(阿特珠单抗和Durvalumab)的Meta分析显示,不良反应发生率为22%,其中高级别的不良反应发生率为4%,最常见的是器官特异性不良反应,例如内分泌系统、皮肤、肺动脉和胃肠道,因免疫相关不良反应死亡的患者总数为14例(0.34%),其中大多数(79%)为肺炎^[11]。帕博利珠单抗治疗较化疗产生的不良反应率和严重不良反应率更低,以往研究显示帕博利珠单抗单药治疗不良反应发生率为12%~69%,3~5级不良反应发生率为18%~41%,因治疗反应停药率为6%左右,导致病死率约为2%^[12-15]。帕博利珠单抗联合化疗不会增加不良反应发生率,约99%患者发生不良反应,约65%发生3级以上不良反应^[16-17]。帕博利珠单抗主要不良反应包括皮疹、乏力、腹泻、纳差、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、转氨酶升高、肺炎、结肠炎、肾炎、胆管炎和心肌炎等^[18-20],严重的不良反应主要为腹泻和肺炎^[14,21]。在NSCLC治疗中,PD-1和PD-L1抑制剂组肺炎的发病率显著高于化疗治疗组^[22]。免疫相关的不良反应有时可能会危及生命,即使通常很少见,但应及时识别,早期干预可能会缓解并发症^[23]。

目前相关研究主要为欧洲、美国等国外文献,中国或亚洲相关研究缺乏,本研究主要考察在国内帕博利珠单抗治疗NSCLC期间的不良反应。入选60例

NSCLC患者,发现有21例(35.0%)患者出现不良反应,3~5级不良反应5例(8.3%),4例(6.7%)停药,2例(3.3%)死亡。不良反应包括发热、皮肤系统毒性、内分泌系统毒性、消化系统毒性、呼吸系统毒性、血液系统毒性及神经肌肉系统毒性,最常见的为轻中度发热。主要不良反应和以往研究相似。另外,本研究整理了帕博利珠单抗治疗NSCLC的不良反应处理及预后情况,以往文献缺乏相关描述,为其不良反应处理及预后提供一定的参考。

综上所述,帕博利珠单抗在治疗NSCLC时可见不同的不良反应。但由于本研究的病例数过少,需要继续收集更多病例深入考察,以及寻找减少和控制不良反应的方法,为PD-1和PD-L1抑制剂治疗NSCLC提供参考。

【参考文献】

- [1] 曹毛毛,陈万青.中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J].中国肿瘤临床,2019,46(3):145-149.
- [2] Shen X, Wang L, Zhu L. Spatial analysis of regional factors and lung cancer mortality in China, 1973—2013[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(4): 569-577.
- [3] Lakshmi S P, Reddy A T, Banno A, et al. PPAR agonists for the prevention and treatment of lung cancer[J]. PPAR Res, 2017:825279.
- [4] Reck M, Rabe K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 849-861.
- [5] Gordon S R, Maute R L, Dulken B W, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. Nature, 2017, 545(7655): 495-499.
- [6] Kiichiro N, Katsuyuki H. Pembrolizumab for the first-line treatment of non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2018, 18(10):1015-1021.
- [7] Doran K, Elaine S W, Nicole C, et al. Pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: efficacy and safety in everyday clinical practice[J]. Lung Cancer, 2019, 133:110-116.
- [8] Giuliano P, Guido C, Anna M, et al. Pembrolizumab in lung cancer: current evidence and future perspectives[J]. Future Oncol, 2019, 15(29):3327-3336.
- [9] 尚聪聪,张力.非小细胞肺癌免疫治疗进展[J].中国肿瘤临床,2018,45(4):205-208.
- [10] 王汉萍,郭潇潇,周佳鑫,等.免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议[J].中国肺癌杂志,2019,22(10):621-626.
- [11] Sun X Y, Roudi R, Dai T, et al. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):558.
- [12] Herbst R S, Baas P, Kim D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [13] Mok T S K, Wu Y L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183):1819-1830.
- [14] Leigh N B, Hellmann M D, Hui R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(4):347-357.
- [15] Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies[J]. Lung Cancer, 2019, 135:188-195.
- [16] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22):2078-2092.
- [17] Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14):1505-1517.
- [18] 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.
- [19] Goldinger S M, Stieger P, Meier B, et al. Cytotoxic cutaneous adverse drug reactions during anti-PD-1 therapy[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16):4023-4029.
- [20] Ma Y X, Fang W F, Yang Y P, et al. KEYNOTE-032: a randomized phase I study of pembrolizumab in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2020,25(8):650-661.
- [21] 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.
- [22] Hu Y B, Zhang Q, Li H J, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a Meta-analysis[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(Suppl):S8-S20.
- [23] De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive Meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(4):312-318.

收稿日期:2020-07-30 本文编辑:任洁