

老年晚期非小细胞肺癌免疫治疗策略

郭东桃 袁 蕾 陈 涛*

解放军联勤保障部队第九九一医院 湖北襄阳 441000

摘要: 以免疫检查点抑制剂 (ICIs) 为代表的免疫治疗显著改变了非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的治疗现状, 并已成为所有分期 NSCLC 的重要治疗手段, 但有关老年晚期 NSCLC 患者的免疫治疗策略亟待进一步明确。通过评估临床研究中老年晚期 NSCLC 患者的生存数据, 该文作者认为在体能状态 (PS) 评分 < 2 的老年晚期 NSCLC 患者中使用 ICIs 单药、ICIs 双药联合、ICIs 联合化学治疗等方案, 能获得与年轻患者相近的生存获益和耐受性; 但随着年龄继续增长 (尤其是 ≥ 80 岁), 疗效降低且免疫相关毒副反应发生率逐步增加, 因此高龄晚期 NSCLC 患者应慎重选择 ICIs 治疗。此外, 相较于年龄, PS 评分才是导致患者无法接受免疫治疗以及较差生存结局的关键因素。总之, 老年晚期 NSCLC 患者的免疫治疗极具挑战性, 该领域仍有大量问题需要探索 and 解决。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 非小细胞肺癌/老年

引言

随着人口老龄化进程加快, 老年非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的比例不断上升, 其治疗策略选择已成为临床关注的重点问题。免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的出现为 NSCLC 患者带来了新的治疗希望, 但老年患者往往存在器官功能减退、合并症多、免疫功能改变等特点, 这给临床医生在制定免疫治疗方案时带来了诸多挑战。目前, 关于老年晚期 NSCLC 患者接受免疫治疗的有效性和安全性数据相对有限, 临床实践中如何优化老年患者的免疫治疗策略仍存在争议。本文将系统回顾现有临床研究证据, 探讨老年晚期 NSCLC 患者接受免疫治疗的可行性, 并就年龄分层、体能状态评估等关键问题提供循证依据, 以期为临床实践提供参考。

一、研究对象

本研究主要聚焦于年龄 ≥ 65 岁的晚期 NSCLC 患者。目前关于“老年”的定义尚无统一标准, 多数临床研究将 65 岁作为老年患者的年龄分界点。为了更好地评估年龄对免疫治疗效果的影响, 我们将研究对象进一步细分为以下几个年龄段: 65-74 岁的“年轻老年”患者、75-79 岁的“中度老年”患者以及 ≥ 80 岁的“高龄”患者。所有入选患者均为经组织学或细胞学确诊的 III b/IV 期 NSCLC, 且具有完整的临床资料和随访数据。

在患者特征的收集方面, 研究重点关注了可能影响免疫治疗预后的关键因素。首先, 体能状态 (PS) 评分

作为评估患者治疗耐受性的重要指标, 在老年患者中具有特殊意义。研究发现, PS 评分与免疫治疗的疗效和安全性密切相关, 是制定治疗方案的重要参考依据。其次, 合并症情况的评估对老年患者尤为重要, 因为多系统疾病的存在可能影响治疗的选择和预后。同时, 吸烟史作为 NSCLC 发病的重要危险因素, 也可能与肿瘤突变负荷 (TMB) 和免疫治疗效果相关。

在肿瘤特征方面, 研究特别关注了不同病理类型 (腺癌、鳞癌等) 以及不同 PD-L1 表达水平患者对免疫治疗的反应差异。已有研究表明, 这些因素可能影响免疫治疗的效果。通过系统收集和分析这些数据, 我们可以更好地理解影响老年 NSCLC 患者免疫治疗预后的关键因素, 为临床实践中的个体化治疗决策提供重要参考。此外, 研究还建立了完善的随访体系, 通过定期评估患者的疗效、不良反应和生存情况, 为进一步优化老年患者的免疫治疗策略提供了可靠的临床证据支持。

二、老年晚期非小细胞肺癌免疫治疗策略

1. 老年晚期 NSCLC 患者一线应用 ICIs 联合化疗方案

ICIs 联合化疗已成为晚期 NSCLC 治疗的重要选择之一, 多项临床研究证实了该方案在老年患者中的应用价值。KEYNOTE-189 研究中, 65 岁以上患者接受 pembrolizumab 联合化疗较单纯化疗可获得显著的生存获益 (中位 OS: 21.7 个月 vs 10.7 个月, HR=0.64)。IMpower150 研究同样显示, atezolizumab 联合化疗在老年患者中表现出良好的疗效 (中位 OS: 19.6 个月 vs 13.1

个月, HR=0.78)。然而, 需要注意的是, 联合方案可能增加不良反应发生风险。研究数据表明, 65岁以上患者发生3-4级不良反应的比例较年轻患者略高(约增加5-10%), 主要表现为骨髓抑制、肝功能异常等。因此在实际应用中建议:

治疗前进行全面评估, 重点关注患者器官功能状态和耐受性。

对于体能状态良好(PS 0-1分)的老年患者可考虑标准剂量治疗。

对于PS评分为2分或合并症较多的患者, 可考虑降低化疗药物剂量或采用减量方案。

治疗过程中需加强监测, 出现不良反应时及时调整用药方案。

此外, 针对不同年龄段患者的分层分析发现, 随着年龄增长(尤其是 ≥ 75 岁), 联合方案的获益-风险比可能发生改变。因此对于高龄患者, 建议在充分权衡获益与风险的基础上, 个体化选择治疗方案。同时, 应重视老年患者的营养支持和并发症防治, 以提高治疗的整体获益。

2. EGFR酪氨酸激酶抑制剂

对于接受EGFR-TKIs治疗后出现耐药的老年晚期NSCLC患者, 其免疫治疗策略选择需要特别关注。研究表明, EGFR突变阳性患者对ICIs的反应率普遍低于EGFR野生型患者, 但IMpower150研究亚组分析提示, 在EGFR突变患者中, atezolizumab联合化疗+贝伐珠单抗可能获得更好的疗效。对于T790M阳性患者, 虽然优先考虑奥希替尼等三代TKIs治疗, 但T790M阴性患者可将免疫治疗作为重要的后续治疗选择。在临床实践中, TKIs序贯ICIs时需要注意至少2周的药物清洗期, 同时应警惕间质性肺疾病等不良反应的风险, 这在老年患者中显得尤为重要。建议治疗前进行胸部CT基线评估, 治疗中需定期监测肺部情况, 一旦出现呼吸道症状需及时干预。在治疗方案的选择上, 应结合患者年龄、体能状态、耐药机制等因素进行综合评估, 体能状态良好的患者可考虑ICIs联合化疗方案, 而对于高龄或体能状态欠佳的患者则建议选择ICIs单药治疗。PD-L1表达水平检测可作为治疗决策的重要参考指标。由于老年EGFR突变患者的临床特点复杂, TKIs耐药后的治疗选择应更加个体化, 建议在专业医疗团队指导下制定合理的治疗策略, 同时积极开展相关临床研究, 以获得更多循证医学证据支持。在治疗过程中, 需要定期评估疗效和不良反

应, 动态监测肿瘤标志物变化, 并根据患者具体情况适时调整治疗方案。

3. 老年晚期NSCLC患者一线应用ICIs双药方案

在老年晚期NSCLC患者的免疫治疗策略中, ICIs双药方案作为一种新兴的治疗选择正受到越来越多的关注。CheckMate-227研究显示, 在PD-L1表达 $\geq 1\%$ 的老年患者中, nivolumab联合ipilimumab较单纯化疗显著改善总生存期(OS)和无进展生存期(PFS), 中位OS可达17.2个月。POSEIDON研究同样证实, durvalumab联合tremelimumab在老年患者中表现出良好的疗效和可控的安全性。这些研究数据支持ICIs双药方案可作为老年晚期NSCLC患者的一线治疗选择之一。然而, 值得注意的是, 双药免疫治疗方案可能带来更高的免疫相关不良反应风险。研究数据显示, 65岁以上患者接受ICIs双药治疗后, 3-4级不良反应的发生率较年轻患者增加约10-15%, 主要表现为皮肤反应、内分泌功能异常和胃肠道反应等。因此, 在临床实践中选择该方案时需要格外谨慎, 建议严格筛选适合的患者人群。具体而言, ICIs双药方案更适合应用于体能状态良好(PS 0-1分)、器官功能储备充足、无明显自身免疫性疾病病史的老年患者。对于75岁以上的高龄患者, 则需要进行更为全面的获益风险评估。治疗过程中应加强监测, 特别是在治疗初期, 需密切关注免疫相关不良反应的发生, 建立完善的不良反应管理流程, 确保及时发现和处理可能出现的并发症。此外, 研究发现PD-L1表达水平、肿瘤突变负荷(TMB)等生物标志物可能与ICIs双药治疗的疗效相关, 这为老年患者的精准治疗提供了新的思路。随着更多临床研究数据的积累和长期随访结果的公布, ICIs双药方案在老年晚期NSCLC患者中的应用价值将得到进一步明确, 这对于优化老年患者的免疫治疗策略具有重要意义。

结束语

随着肿瘤免疫治疗的快速发展和人口老龄化的持续推进, 老年晚期NSCLC患者的免疫治疗策略选择已成为临床实践中不可忽视的重要议题。现有研究证据表明, ICIs在老年患者中展现出与年轻患者相近的疗效, 无论是单药治疗、联合化疗还是双药免疫治疗方案, 都为这一特殊人群带来了新的治疗希望。然而, 老年患者的治疗决策不应单纯依据年龄, 更需要综合考虑患者的体能状态、器官功能、合并症情况以及肿瘤分子特征等多个因素。特别是对于75岁以上的高龄患者, 在追求最佳治

疗效果的同时，也要充分权衡治疗相关风险。

临床实践中，老年晚期NSCLC患者的免疫治疗面临诸多挑战。首先，老年患者常见的器官功能减退、免疫功能改变可能影响治疗的耐受性和效果；其次，合并症的存在增加了治疗方案选择的复杂性；此外，老年患者群体本身的异质性较大，这使得统一的治疗策略难以满足个体化治疗的需求。因此，建立科学合理的治疗决策体系显得尤为重要。在评估患者是否适合接受免疫治疗时，除了常规的体能状态评分外，还应进行全面的老年学评估，包括认知功能、营养状态、社会支持等方面。同时，通过分子生物标志物的检测，如PD-L1表达水平、TMB等，有助于筛选出最可能获益的患者群体。

对于EGFR突变阳性的老年患者，在TKIs耐药后的治疗策略选择更需要个体化考量。研究表明，虽然这类患者对ICIs的反应率相对较低，但在某些特定人群中仍可获得显著获益。因此，准确识别潜在获益人群，合理把握治疗时机和方案选择至关重要。

展望未来，我们期待更多针对老年患者的前瞻性研究数据，以及更精准的生物标志物的发现，这将有助于制定更加个体化的治疗方案。同时，建立专门的老年患者多学科诊疗模式，加强不良反应管理和支持治疗，对于提高老年晚期NSCLC患者的治疗获益和生活质量具有重要意义。此外，开展老年患者生活质量和长期预后的随访研究，完善老年患者临床试验设计，优化治疗方案的剂量和给药方式，都是未来需要重点关注的方向。只

有通过不断的探索和实践，在积累临床经验的基础上不断完善治疗策略，才能为这一特殊人群提供更优化的免疫治疗方案，最终实现个体化精准治疗的目标。

参考文献

- [1] 马思遥. 中医辨证治疗联合GP化疗方案对非小细胞肺癌的疗效及对免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(07): 102-105.
- [2] 邵茜, 叶斌, 黄贵祥. 免疫检查点抑制剂在老年非小细胞肺癌患者免疫治疗中的疗效观察[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(2): 88-92.
- [3] 陈靖宇, 张欢, 夏杨晨, 等. 老年晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗的疗效和安全性[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(9): 800-806.
- [4] 俞孟军, 高翔, 付思芸, 等. 老年肺癌患者的免疫治疗疗效分析[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(6): 401-408.
- [5] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 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.
- [6] Larkins E, Scepora B, Blumenthal G M, et al. U. S. Food and drug administration approval summary : Ramucirumab for the treatment of metastatic non-smallcell lung cancer following disease progression on or after platinum-based chemotherapy[J]. The Oncologist, 2015(20): 1320-1325.