

替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的 药学监护路径构建与实践

Development and implementation of a clinical pharmacist intervention strategy for tislelizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer

刘莫愁¹, 姜道利¹, 季磊²

(1. 徐州医科大学 附属医院 药学部, 江苏 徐州 221006; 2. 徐州医科大学 附属医院 呼吸与危重症医学科, 江苏 徐州 221006)

LIU Mo-chou¹, JIANG Dao-li¹,
JI Lei²

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China)

基金项目: 江苏省高校重点实验室开放课题基金资助项目(XZSYSKF2024015)

作者简介: 刘莫愁(1990-), 女, 主管药师, 主要从事医院药学相关的工作和研究

通信作者: 季磊, 副主任医师

MP: 15996962651

E-mail: ji_difan@126.com

摘要:目的 构建替雷利珠单抗注射液治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的药学监护路径,并观察实践效果。**方法** 将我院接诊的晚期NSCLC患者分为对照组和试验组。对照组实行常规药学监护,试验组实行药学监护路径。比较2组的治疗有效性、免疫相关药物不良事件(irAEs)发生率、 ≥ 3 级irAEs发生率、治疗相关停药率、用药依从性、生活质量及药学服务满意度。**结果** 共纳入106例患者,其中对照组和试验组各53例。治疗后,试验组和对照组的客观缓解率(ORR)分别为47.17%和28.30%,疾病控制率(DCR)分别为60.38%和39.62%,试验组的上述指标均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。试验组和对照组的irAEs发生率分别为39.62%和60.38%, ≥ 3 级irAEs发生率分别为13.21%和30.19%,治疗相关停药率及分别为9.43%和24.53%,试验组的上述指标均显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的欧洲癌症研究与试验组织生活质量问卷肺癌模块(EORTC QLQ-LC13)评分分别为(50.15 $\pm$ 9.06)和(53.94 $\pm$ 7.19)分,试验组显著低于对照组($P < 0.05$)。试验组的药学服务满意度为90.57%,显著高于对照组的75.47%($P < 0.05$)。**结论** 药学监护路径可以提高替雷利珠单抗注射液用药依从性,减少免疫相关药物不良事件及治疗中断,改善生活质量并提升药学服务满意度,从而有助于患者临床获益。

关键词: 替雷利珠单抗注射液; 肺癌; 药学监护; 生活质量

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.019

中图分类号: R734.2 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)05-0720-07

Abstract: Objective To construct a clinical pharmacist intervention strategy for tislelizumab injection in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and evaluate its practical effects. **Methods** Patients with advanced NSCLC admitted to our hospital were divided into control group and treatment group. The control group received routine pharmaceutical care, while the treatment group received a clinical pharmacist intervention strategy. Therapeutic efficacy, incidence of immune-related adverse events (irAEs), incidence of grade ≥ 3 irAEs, treatment-related drug withdrawal rate, medication adherence, quality of life and satisfaction with pharmaceutical care were compared between the two groups. **Results** A total of 106 patients were included, including 53 in control group and 53 in treatment group. After treatment, the objective response rates (ORR) of treatment group and control group were 47.17% and 28.30%, respectively; the disease control rates

(DCR) were 60.38% and 39.62%, respectively. The above indicators in treatment group were statistically significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). The incidences of irAEs in treatment group and control group were 39.62% and 60.38%, respectively; the incidences of irAEs $\geq$ grade 3 were 13.21% and 30.19%, respectively; the treatment-related discontinuation rates were 9.43% and 24.53%, respectively. The above indicators in treatment group were statistically significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). After treatment, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - lung cancer 13 (EORTC QLQ - LC13) scores for treatment group and control group were (50.15 ± 9.06) and (53.94 ± 7.19) points, respectively, with treatment group statistically significantly lower than control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate of pharmaceutical services in treatment group was 90.57%, statistically significantly higher than control group's 75.47% ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical pharmacist intervention strategy can improve medication adherence to tislelizumab injection, reduce immune-related adverse events and treatment interruption, improve quality of life, and enhance satisfaction with pharmaceutical care, thereby contributing to better clinical outcomes.

Key words: tislelizumab injection; lung cancer; clinical pharmacist intervention strategy; quality of life

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占全部肺癌的 85%, 晚期患者因肿瘤异质性强、转移能力强, 传统放化疗及靶向治疗临床获益有限, 5 年生存率长期维持在 5% ~ 15%^[1]。以程序性死亡受体 1/配体 1 (programmed death 1/programmed death molecule ligand 1, PD-1/PD-L1) 抑制药为代表的免疫检查点抑制药 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 显著改善了晚期 NSCLC 的治疗格局, 为驱动基因阴性患者提供了新的治疗选择^[2]。替雷利珠单抗作为国产 PD-1 单克隆抗体, 通过 Fc 段结构优化降低抗体依赖性细胞介导的细胞毒性效应, 减少 T 细胞耗竭并增强抗肿瘤活性, III 期研究证实其在一线及二线治疗中具有生存获益^[3]。但随着临床应用扩大, 免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)、超进展及耐药等问题逐渐凸显^[4]。目前, 我国肿瘤免疫治疗药学监护仍存在内容分散、评估工具不统一及随访机制不足等问题, 本研究旨在构建替雷利珠单抗治疗晚期 NSCLC 的药学监护路径, 整合循证证据与临床实践, 建立涵盖治疗前评估、用药监测及随访管理的全流程体系, 以期提升免疫治疗的药学服务水平。

材料、对象与方法

1 研究对象

2022 年 1 月至 2024 年 12 月以本院收治的晚期 NSCLC 患者纳入为研究对象。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准 (伦理批号: XYFY2025-KL190-01)。所有患者均签署知情

同意书。

诊断与纳入标准 年龄 18 ~ 75 岁; 符合《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南 (2021 版)》^[5] 中关于晚期 NSCLC 的诊断标准; 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)^[6] 体力状态评分 0 ~ 2 分, 预计生存期 ≥ 3 个月; 计划接受替雷利珠单抗单药或联合标准化疗作为一线或后线治疗者; 重要器官功能满足治疗要求者。

排除标准 合并其他活动性恶性肿瘤者; 存在未控制的自身免疫性疾病或需长期使用免疫抑制剂者; 合并活动性感染或人类免疫缺陷病毒抗体阳性者; 存在严重心血管疾病史者; 既往接受过程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 抑制药治疗或对单克隆抗体类药物存在严重过敏反应者; 研究开始前 4 w 内参与其他临床试验或接受过重大手术/放疗者。

2 药品、试剂与仪器

替雷利珠单抗注射液, 规格: 每支 10 mL/100 mg, 批号: 202201001、202302003、202311057、202312060, 批准文号: 国药准字 S20190045, 广东广州百济神州生物制药有限公司/勃林格殷格翰生物药业 (中国) 有限公司生产。

3 分组与治疗方法

将纳入的患者分为对照组和试验组。随机分组方案由非研究实施人员生成并保存, 入组后按分配结果实施相应干预。对照组实行常规药学监护, 试验组实行药学监护路径。

3.1 常规药学监护

用药前确认适应症及禁忌症, 完成基线检查

(血常规、肝肾功能、影像学);用药中监测输注反应(过敏、速度控制)及免疫相关药物不良事件(如肺炎、肝炎、结肠炎、内分泌异常),按分级处理(1~2级对症/暂停,3~4级停药+激素治疗),警惕感染风险;进行随访,定期影像评估疗效(每8~12 w)、监测迟发毒性(甲状腺功能异常等),指导患者报告症状(发热、呼吸困难等);多学科协作,管理复杂药物不良反应,辅以标准化表格和个体化用药工具优化治疗安全性与疗效。

3.2 药学监护路径

循证证据整合与临床需求调研 ①多维度文献挖掘:系统性检索 PubMed、ClinicalTrials.gov、中国知网(China national knowledge infrastructure, CNKI)及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南库,以“替雷利珠单抗”“非小细胞肺癌”“药学监护”“免疫相关不良事件”为关键词,筛选2018年1月至2023年6月发表的文献,最终纳入89篇文献,含23项随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)、37项真实世界研究、19篇Meta分析及10部指南。疗效数据重点提取 RATIONALE 系列临床试验中亚洲人群的客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression free survival, PFS)与总生存期(overall survival, OS),分析PD-L1不同表达水平(TPS < 1%、1%~49%、≥50%)的疗效差异。统计全球药物不良反应数据库(Vigibase)中替雷利珠单抗免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)的累及器官分布、发生时间窗(如甲状腺功能异常多发生于用药后6~12 w)及致死性事件。汇总药物相互作用(如质子泵抑制剂可能降低替雷利珠单抗疗效)、特殊人群剂量调整(肝功能不全患者需减量至100 mg)及irAEs管理的最佳实践(如糖皮质激素冲击治疗的剂量梯度)。②临床需求调研:通过横断面调查收集本院2020~2021年收治的接受免疫治疗的NSCLC患者病历,发现问题包括基线评估不完善(42%患者未检测PD-L1表达,31%合并使用免疫抑制剂,如风湿患者长期服用甲氨蝶呤)、动态监测滞后(58%的2级irAEs未被及时识别,如甲状腺功能减退,平均延迟干预时间达7 d)、患者教育缺失(76%患者不了解irAEs的自我监测方法,导致3级腹泻就诊延误)。

德尔菲法构建路径框架 ①专家组成与咨询设计:组建18人专家组,包括肿瘤科医师(3人)、呼吸科医师(3人)、临床药师(3人)、药师(2人)、护理专家(4人)、影像科医师(2人),均具有5年以上相关经

验并通过资质审核(具备执业资格或中级及以上职称,并接受相关培训),及患者代表(1人)。设计初版问卷,涵盖6大模块(基线评估、用药指导、疗效监测、irAEs管理、患者教育、随访计划),共48项条目,用Likert 5级评分法(1=完全不必要,5=绝对必要)评估重要性。②3轮咨询达成共识:第1轮咨询回收有效问卷18份,删除重要性评分<3.5的条目(如“基因测序检测TMB”因成本过高被剔除),保留36项条目,Kendall协调系数 $W=0.72(P<0.05)$;第2轮咨询针对争议条目开展面对面讨论,例如,专家组认为肠道菌群检测现有证据不足,暂不纳入常规路径,但建议作为科研探索方向;甲状腺功能筛查频率调整为“基线检查+每2周期复查”,平衡临床获益与医疗资源消耗;第3轮咨询形成终版路径框架,包含34项核心条目,专家认可度达94.4%, $W=0.88(P<0.01)$ 。

路径核心模块细化 ①治疗前基线评估体系:肿瘤生物学特征包括PD-L1检测标准化,用DAKO 22C3 pharmDx检测,要求病理科在72 h内完成染色判读,肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)报告精确至1%;用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测EGFR/ALK/ROS1突变以排查驱动基因,避免与靶向治疗适应症冲突。②器官功能储备评估:通过一氧化碳弥散量(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)评估基线肺损伤程度,进行肺功能分层,DLCO < 60%患者标记为“免疫性肺炎高风险”,需签署知情同意书并加强宣教;内分泌功能筛查包括基线促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、皮质醇及空腹血糖,以识别亚临床甲减或糖尿病。③药物-疾病相互作用管理:用Lexicomp®数据库识别高风险药物(如华法林可能增加免疫性出血风险),要求停用非必要免疫抑制剂(如布洛芬)以审查合并用药;疫苗接种状态禁止治疗前4 w内接种活疫苗(如流感减毒疫苗)。④动态监测方案设计:首次用药后24 h,重点监测急性输注反应(体温、血压、皮疹),发生率约2%~5%;每周实验室检查包括血常规(关注中性粒细胞计数)、肝肾功能、心肌酶谱;每2周期影像学评估用低剂量CT监测肿瘤负荷与放射性肺炎征象。⑤智能预警规则:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)或谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST) > 3倍正常上限且合并胆红素升高则进行肝毒性预警,触发自动停药指令;高分辨率计算机断层扫描(high-resolution

computed tomography, HRCT) 显示新发磨玻璃影且氧饱和度 <95% 则进行肺毒性预警, 启动多学科综合治疗协作组 (multidisciplinary team, MDT) 会诊流程。

药学监护路径实践方案 ①个体化用药方案制定: 单药治疗适应症包括 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 且 EGFR/ALK 阴性患者, 用 200 mg 固定剂量静脉输注 (每 3 w 1 次); 联合化疗方案包括非鳞癌患者替雷利珠单抗 + 培美曲塞 ($500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) + 卡铂 (AUC 5), 优先选择白蛋白结合型紫杉醇降低过敏风险; 鳞癌患者替雷利珠单抗 + 吉西他滨 ($1000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ D1, 8) + 顺铂 ($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$), 关注骨髓抑制与肾功能监测。肝功能不全调整, Child-Pugh B 级患者剂量减至 100 mg, 输注时间延长至 90 min。②全程化药学干预: 治疗前, 进行改良的“免疫治疗风险指数”风险评估, 根据年龄 (≥ 70 岁 +1 分)、PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数 (tumor proportion score, TPS) ($<1\% + 2$ 分)、合并症 (慢阻肺 +2 分) 进行分层, 低危 (0~3 分), 采用常规监护; 中危 (4~6 分), 增加肺功能监测频率; 高危 (≥ 7 分), 启动预防性干预 (如口服 N-乙酰半胱氨酸 600 mg bid)。治疗中动态干预则需要进行治疗-毒性双轨监测, 每 2 周期由影像科医师独立评估 RECIST 1.1 标准, 临床药师参与多学科讨论, 提出继续治疗或切换方案建议; 建立“红-黄-绿”3 级预警机制, 红色警报 (3~4 级 irAEs), 立即停药, 24 h 内启动甲泼尼龙 ($1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 静脉冲击; 黄色警报 (2 级 irAEs), 暂停用药, 72 h 内完成专科会诊 (如内分泌科处理甲状腺炎); 绿色警报 (1 级 irAEs), 继续用药, 临床药师主导对症处理 (如外用糖皮质激素治疗皮疹)。③患者参与式管理: 创新教育工具, 包括用图文结合形式展示常见 irAEs 的可视化教育手册; 创建智能提醒系统, 通过医院微信公众号推送复查提醒 (如“明天需抽血查肝功能”), 同步家属端通知。强化依从性强化措施包括患者填写用药日记卡记录每日症状 (如腹泻次数、皮疹面积), 复诊时提交药师分析; 对于行动不便患者, 安排社区药师上门检查 (如肺部听诊、血压测量)。④多学科协作。针对影像学疑似超进展 (肿瘤负荷增加 $> 50\%$ 且新发病灶)、2 级以上免疫性肺炎、心肌炎或神经系统毒性、特殊人群 (如妊娠期、自身免疫性疾病患者) 进行会诊, 内容包括呼吸科医师、肿瘤科医师评估继续治疗可行性、临床药师提出剂量调整与替代方案建议、护理团队制定居家护理计划。⑤闭环管理路径。临床药师通过医院医院管理信息系统 (hospital information system, HIS) 系统实时填报 irAEs, 生成电

子病历摘要。同时, 进行质量改进循环: 每月召开案例讨论会, 分析路径执行偏差 (如未按时复查甲状腺功能), 修订标准作业程序 (standard operating procedure, SOP) 文件。

4 观察指标及疗效判定

生活质量评价 用欧洲癌症研究与试验组织生活质量问卷肺癌模块 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - lung cancer 13, EORTC QLQ-LC13) 进行评估。该量表共 13 个条目, 用 4 级评分 (1~4 分), 经线性转换后各条目得分范围为 0~100 分, 评分越高表示症状负担越重、生活质量越差。

用药依从性评价 治疗完成后, 用 Morisky 服药依从性量表 (Morisky medication adherence scale with eight-item, MMAS-8) 评估, 总分 0~8 分, 分数越高, 用药依从性越好。

临床疗效评价^[7] 完全缓解 (complete response, CR): 所有靶病灶消失, 无新发病灶, 且肿瘤标志物恢复正常, 持续 ≥ 4 w; 部分缓解 (partial response, PR): 靶病灶直径总和较基线减少 $\geq 30\%$, 持续 ≥ 4 w; 疾病稳定 (stable disease, SD): 靶病灶缩小未达 PR, 或增大未达疾病进展 (progressive disease, PD) (变化在 -30% 至 $+20\%$ 之间); PD: 靶病灶直径总和增加 $\geq 20\%$, 或出现新病灶。客观缓解率 (objective response rate, ORR) = (完全缓解患者数 + 部分缓解患者数) / 总可评估患者数 $\times 100\%$, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (完全缓解患者数 + 部分缓解患者数 + 稳定患者数) / 总可评估患者数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 根据 CTCAE v5.0 标准^[8] 进行评价, ≥ 3 级 irAEs 需符合以下至少 1 项: ①症状严重, 显著影响日常生活能力, 需医疗干预; ②存在器官功能障碍, 出现器官功能损伤 (如转氨酶 > 5 倍正常值上限、肌酐 > 3 倍正常值上限等); ③出现危及生命表现, 如心肌炎伴血流动力学不稳定、重症肌无力危象等; ④存在影像学证据, 影像学显示重要脏器进行性损伤 (如肺炎肺实变 $> 50\%$); ⑤实验室指标评价符合以下任 1 项 (中性粒细胞 $< 1.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 血小板 $< 25 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素 > 3 倍正常值上限); ⑥有住院需求, 需急诊处理或住院治疗。

药学服务满意度 自制调查问卷, 评价内容包括服务态度、信息提供、药物不良反应管理、整体满意度。满分为 100 分。分为非常满意 (≥ 85 分)、满意 (60~84 分)、不满意 (< 60 分)。药学服务满意度 = (非常满意例数 + 满意例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

5 统计学处理

用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验; 计数资料用率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 等级分布用秩和检验。

结 果

1 一般资料

2 组患者的性别、年龄、体质量、体质量指数、心率、收缩压及舒张压等一般资料比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表 1。

2 2 组患者生活质量的比较

干预前, 2 组患者的 QLQ - LC13 评分在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预后, 2 组患者的 QLQ - LC13 评分均显著降低 (均 $P < 0.05$), 且试验组显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 2 组患者用药依从性的比较

干预后, 试验组的 MMAS - 8 评分为 (6.04 ± 1.12) 分, 高于对照组的 (5.57 ± 0.96) 分, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information of the two groups

Item	Control ($n = 53$)	Treatment ($n = 53$)
Sex ($n, \%$)		
Male	34 (64.15)	35 (66.04)
Female	19 (35.85)	18 (33.96)
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	63.42 $\pm$ 8.75	62.97 $\pm$ 9.13
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	64.85 $\pm$ 10.21	65.37 $\pm$ 9.88
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	23.68 $\pm$ 3.12	23.91 $\pm$ 3.05
HR ($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	78.54 $\pm$ 9.63	77.92 $\pm$ 10.11
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	129.73 $\pm$ 14.26	128.95 $\pm$ 13.87
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.36 $\pm$ 9.42	77.88 $\pm$ 8.95

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Patients treated with tislelizumab under routine care; Treatment group: Patients treated with tislelizumab under a pharmaceutical care pathway.

表 2 2 组患者生活质量的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of quality of life between the two groups (points, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 53$)		Treatment ($n = 53$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
QLQ - LC13	58.96 $\pm$ 8.46	53.94 $\pm$ 7.19 [▽]	59.21 $\pm$ 10.24	50.15 $\pm$ 9.06 ^{▽*}

QLQ - LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - lung cancer 13; Compared with before treatment in the same group, [▽] $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$.

4 2 组患者的临床疗效评价

干预后, 试验组的 ORR 和 DCR 均显著高于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

5 安全性评价

试验组 irAEs 发生率、 ≥ 3 级 irAEs 发生率及治疗相关停药率均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。进一步按累及器官对 irAEs 进行分类分析显示, 常见 irAEs 类型主要包括免疫性肺炎、甲状腺功能异常、结肠炎、皮肤毒性、免疫性肝炎及肾上腺功能异常等, 见表 4 和表 5。

6 2 组患者药学服务满意度的比较

干预后, 试验组药学服务满意度显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 3 2 组患者临床疗效的比较 ($n, \%$)

Table 3 Comparison of therapeutic effectiveness between the two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 53$)	Treatment ($n = 53$)
CR	0 (0.00)	1 (1.89)
PR	15 (28.30)	24 (45.28)
SD	6 (11.32)	7 (13.21)
PD	32 (60.38)	21 (39.62)
ORR	15 (28.30)	25 (47.17) [*]
DCR	21 (39.62)	32 (60.38) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$; CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate.

表 4 2 组患者免疫相关不良事件 (irAEs) 发生率、 ≥ 3 级 irAEs 发生率和治疗相关停药率的比较 ($n, \%$)

Table 4 Comparison of the incidence of immune-related adverse events (irAEs), the incidence of grade ≥ 3 irAEs and the treatment-related drug withdrawal rate between the two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 53$)	Treatment ($n = 53$)
Incidence of irAEs	32 (60.38)	21 (39.62) [*]
Incidence of ≥ 3 grade irAEs	16 (30.19)	7 (13.21) [*]
Treatment-related drug withdrawal rate	13 (24.53)	5 (9.43) [*]

Compared with control group, ^{*} $P < 0.05$.

表 5 2 组患者主要器官相关免疫不良事件发生情况的比较 (n, %)

Table 5 Comparison of major organ – specific immune – related adverse events between the two groups(n, %)

Item	Control (n = 53)	Treatment (n = 53)
Immune pneumonitis	8 (15. 09)	4 (7. 55)
Thyroid dysfunction	10 (18. 87)	6 (11. 32)
Colitis	5 (9. 43)	2 (3. 77)
Skin toxicity	7 (13. 21)	4 (7. 55)
Immune hepatitis	4 (7. 55)	2 (3. 77)
Adrenal dysfunction	2 (3. 77)	1 (1. 89)
Other irAEs	0 (0. 00)	2 (3. 77)

表 6 2 组患者药学服务满意度的比较(n, %)

Table 6 Comparison of satisfaction with pharmaceutical care between the two groups(n, %)

Item	Control (n = 53)	Treatment (n = 53)
Very Satisfied	17 (32. 08)	31 (58. 49)
Satisfied	23 (43. 40)	17 (32. 08)
Dissatisfied	13 (24. 53)	5 (9. 43)
Satisfaction	40 (75. 47)	48 (90. 57) *

Compared with control group, * P < 0.05.

讨 论

替雷利珠单抗治疗晚期 NSCLC 的病理机制核心在于通过 Fab 段高亲和力结合 PD - 1 受体,阻断 PD - 1/PD - L1 信号通路以恢复 T 细胞抗肿瘤活性,同时通过 Fc 段改造减少巨噬细胞介导的细胞毒性效应,从而降低 T 细胞耗竭风险^[9-10]。但免疫治疗的复杂性决定了其临床应用面对多重挑战,PD - 1/PD - L1 轴在维持免疫稳态中具有多器官作用,过度激活可能导致皮肤、肠道、内分泌腺等多系统免疫攻击,而替雷利珠单抗 irAEs 谱显示其肺炎发生率显著高于传统化疗,且致死性肺炎风险不容忽视^[11]。此外,老年患者、合并慢性炎症性疾病或长期使用免疫调节剂的特殊人群,其免疫耐受状态可能同时影响疗效与毒性,需通过精准药学干预平衡治疗获益与风险。尽管目前国内外指南均强调免疫治疗全程管理的重要性^[12-13],但实际临床实践中仍局限性显著,现有监护策略多聚焦于 irAEs 的被动处理,缺乏覆盖治疗前风险评估、动态疗效 - 毒性监测及生存质量干预的系统化路径,而传统药学监护模式则依赖医师与药师的经验性判断,在药物相互作用管理、特殊人群剂量调整等关键环节缺乏量化工具与标准化流程,导致临床决策的随意性较高。因此,构建基于循

证医学、个体化风险评估和全程化管理的药学监护路径显得尤为迫切。

本研究显示,试验组 ORR、DCR、MMAS - 8 评分均显著高于对照组,irAEs 发生率、≥3 级 irAEs 发生率、治疗相关停药率均显著低于对照组,表明药学监护路径可以改善替雷利珠单抗治疗效果,减少 irAEs 发生及相关停药,提高患者用药依从性。在构建药学监护路径的过程中,基于循证证据与临床需求的精准构建,通过系统性整合替雷利珠单抗的疗效、安全性及药物相互作用等关键数据,如 PD - L1 表达分层疗效、irAEs 特征,结合本院病历分析发现的基线评估不足、监测滞后等痛点,形成针对性干预方案。用德尔非法组建多学科专家组,经 3 轮咨询达成共识,优化争议条目,确保路径科学可行^[14-15]。路径设计涵盖 4 大核心模块:治疗前完善基线评估与药物 - 疾病相互作用管理;动态监测体系以降低不良事件风险;个体化用药方案与全程药学干预;患者参与式管理及多学科协作机制。通过闭环管理持续优化路径,实现疗效与安全性的平衡提升。

干预后,试验组 QLQ - LC13 评分显著低于对照组,药学服务满意度显著高于对照组,表明药学监护路径可以改善患者生活质量,提高药学服务满意度。药学监护路径改善患者生活质量并提升满意度的核心原因为系统性干预措施的多维度协同作用:通过基线器官功能评估与风险分层启动预防性管理,如肺功能高危患者口服 N - 乙酰半胱氨酸减少肺炎发生,结合动态监测与智能预警实现轻症 irAEs 早期干预,阻断症状加重;依托可视化教育手册与用药日记卡增强患者自我管理参与感,智能提醒与家庭药师随访解决就医障碍,降低焦虑并提升便利性;多学科协作模式优化治疗决策,减少非计划停药及激素依赖,维持治疗连续性,同时通过主动沟通与个体化服务强化患者信任。最终,路径从症状控制、心理支持与服务可及性 3 方面切入,在减少生理痛苦与满足情感需求间达成平衡,实现生活质量与满意度的双重提升。

参考文献:

[1] JEON H, WANG S, SONG J, *et al.* Update 2025: Management of non - small - cell lung cancer[J]. *Lung*, 2025, 203(1):53.

[2] PASQUALOTTO E, MORAES F C A, SOUZA M E C, *et al.* PD - 1/PD - L1 Inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone for resectable non - small cell lung cancer: A systematic review and Meta - analysis of randomized controlled trials [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(21):5143.

[3] ZHOU C, HUANG D, FAN Y, *et al.* Tislelizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced NSCLC (RATIONALE -

- 303): A phase 3, open – label, randomized controlled trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(1):93–105.
- [4] LEE E, JANG J Y, YANG J. Uncommon adverse events of immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer: A systematic review of case reports[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(10):1896.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6):591–621.
- [6] OKEN M M, CREECH R H, TORMEY D C, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6):649–656.
- [7] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228–247.
- [8] 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.
- [9] LIU Z, WANG Z, ZHU J, *et al.* Comparative outcomes of first – line PD – 1/PD – L1 inhibitors plus chemotherapy for advanced squamous non – small cell lung cancer: A systematic review and network Meta – analysis of randomized clinical trials[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2025, 14(2):563–574.
- [10] ZHANG Y, GENG H, ZENG L, *et al.* Tislelizumab augment the efficacy of CD19/22 dual – targeted chimeric antigen receptor T cell in advanced stage relapsed or refractory B – cell non – Hodgkin lymphoma [J/OL]. *Hematol Oncol*, 2024, 42(1):e3227. 2023 – 09 – 30 [2025 – 05 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37776326/>.
- [11] 诸慧, 原永芳, 徐影. 肿瘤患者中替雷利珠单抗浓度与免疫相关不良事件的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(8):1217–1221.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会, 中国抗癌协会肿瘤呼吸病专业委员会, 北京肿瘤防治研究会. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治和管理专家共识(2025)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(4):329–343.
- [13] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, *et al.* Non – small cell lung cancer, version 4. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4):249–274.
- [14] CANNING M L, BARRAS M, MCDUGALL R, *et al.* Defining quality indicators, pharmaceutical care bundles and outcomes of clinical pharmacy service delivery using a Delphi consensus approach[J]. *Int J Clin Pharm*, 2024, 46(2):451–462.
- [15] FUJITA K, HALVORSEN K H, SATO N, *et al.* Pharmaceutical Care Network Europe definition of quality indicators for pharmaceutical care: A systematic literature review and international consensus development[J]. *Int J Clin Pharm*, 2024, 46(1):70–79. (本文编辑:马凌云 投稿时间 2025 – 06 – 19)

· 科学文摘 ·

德曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗 *HER2* 阳性转移性癌症

引自:TOLANEY S M, JIANG Z, ZHANG Q, *et al.* Trastuzumab deruxtecan plus pertuzumab for *HER2* – positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(6):551–562.

本研究为一项3期试验,纳入*HER2*阳性的晚期或转移性癌症患者,未接受化疗或患有*HER2*定向治疗转移性疾病。患者以1:1:1的比例随机分为A组(接受德曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗)、B组(德曲妥珠单抗联合安慰剂治疗)和C组[紫杉烷、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗(THP)治疗]。主要终点是通过盲法独立中心化评估的无进展生存期。次要终点包括客观应答、反应持续时间和安全性。中期分析报告了A组和C组的数据,在分析无进展生存期之前,B组仍然使用盲法的。在数据截止日期(2025年2月26日),A组的中位无进展生存期为40.7个月(383例),C组为26.9个月(387例)[进展或死亡的风险比为0.56;95%置信区间(CI)为0.44~0.71; $P < 0.00001$ (P – 优势值边界为0.00043)]。A组的确诊反应发生率为85.1%,C组为78.6%(完全反应率分别为15.1%和8.5%),中位反应持续时间为39.2个月和26.4个月。A组的3级或更高不良事件发生率为63.5%,C组为62.3%;A组最常见的是中性粒细胞减少、低钾血症和贫血,B组最常见的是中性白细胞减少、白细胞减少和腹泻。在A组患者中,12.1%发生了与药物有关的间质性肺病或肺炎(44例患者为1级或2级,2例患者为5级),在B组患者中,1.0%发生了与药物有关的间叶性肺病或肺病(均为1级和2级)。当用作*HER2*阳性晚期或转移性癌症的一线治疗时,德曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的进展或死亡风险显著低于THP,且没有新的安全信号。