

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.17.008

文章编号: 1005-8982(2020)17-0042-05

PD-1 抑制剂诱发的药物免疫相关 不良反应事件的研究

张华阳, 张兴, 李仕聪, 靳东辉, 张鹏

(天津医科大学总医院, 天津 300070)

摘要: 近年来出现的肿瘤免疫治疗彻底改变传统的癌症治疗方法。免疫疗法是免疫抑制剂针对免疫检查点进行调节,免疫抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞抗原肿瘤4(CTLA-4)抑制剂、程序性死亡蛋白1(PD-1)抑制剂和程序性死亡蛋白配体1(PD-L1)抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂通过阻断PD-1/PD-L1途径以调节免疫耐受的重要抑制通路,在机体中参与维持对自身抗原的免疫耐受。然而,免疫系统平衡的转变也会对多个组织器官产生免疫相关不良事件(irAEs)。irAEs不同于传统的化疗药物或靶向治疗的副作用,且目前在其诊断和管理方面经验相对较少。因此,irAEs构成免疫疗法中真正的挑战,并且任何新的改变都可能与治疗相关的。最常见的irAEs发生在皮肤、胃肠道,其次是肺、内分泌系统、肌肉骨骼、肾、神经、血液和心血管。IrAEs通常持续时间长、可控,但有时可能导致免疫治疗的中断,甚至可能发生致命不良事件。该文针对目前PD-1抑制剂所产生的irAEs做一综述。

关键词: 免疫疗法;程序性死亡蛋白1抑制剂;免疫相关不良反应事件

中图分类号: R730.51

文献标识码: A

Detection of immune-related adverse events of PD-1 inhibitors

Hua-yang Zhang, Xing Zhang, Shi-cong Li, Dong-hui Jin, Zhang Peng
(Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300070, China)

Abstract: The emergence of immunotherapy in recent years has revolutionized traditional cancer treatment. Immunotherapy is just an immunosuppressant that regulates immune checkpoints. Immunosuppressive agents include cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) inhibitors, programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitor. PD-1 / PD-L1 agents are involved in the maintenance of immune tolerance to autoantigens by blocking the PD-1 / PD-L1 pathway to regulate important inhibitory pathways of immune tolerance. However, a shift in the balance of the immune system can also develop immune-related adverse events (irAEs) in multiple tissues and organs. IrAEs differ from traditional chemotherapeutic drugs or the side effects of targeted therapies, and currently have relatively little experience in their diagnosis and management. Therefore, irAEs constitute a real challenge in immunotherapy, and any further changes may be related to treatment. The most common irAEs occurs in the skin, the gastrointestinal tract, attended by the lungs, endocrine system, musculoskeletal, kidney, nerve, blood, and cardiovascular. IrAEs are usually transient and controllable, but can sometimes lead to disruption of immunotherapy and may even cause fatal adverse events (FAE). This article is a review of current irAEs produced by PD-1 inhibitors.

Keywords: immunotherapy; programmed cell death ligand-1 inhibitors; immune-related adverse events

收稿日期: 2020-03-14

程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 途径在调节对外部微生物的有效免疫应答所需的刺激信号与维持自身耐受所需的抑制信号之间的平衡中有着重要作用^[1]。该途径在肿瘤特异性 T 细胞的免疫逃逸中也起着重要作用^[2]。PD-1 是一种负性刺激表面受体,在活化的 T 细胞上表达^[3]。程序性死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 和程序性死亡蛋白配体 2 (PD-L2) 可以在肿瘤细胞或免疫细胞上表达,包括那些浸润的肿瘤。PD-1/PD-L1 途径的激活导致细胞毒性 T 细胞应答的抑制。抑制 PD-1 与其配体的相互作用可显著增强 T 细胞的功能,进而增强抗肿瘤活性^[4]。

1 免疫相关不良事件及致命不良事件

免疫检查点抑制剂针对 T 细胞而非肿瘤细胞,因此有可能用于抵抗一系列恶性肿瘤^[5]。尽管 PD-1/PD-L1 抑制剂彻底改变癌症治疗的传统方法,但与单克隆抗体等传统化学治疗制剂比较,出现不同的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)。接受免疫疗法的患者中超过 60% 最终会产生 irAEs,这在理论上可以影响身体任何器官^[6-7],最常见的是皮肤和胃肠道,其次是肺、内分泌系统、肌肉骨骼、肾、神经、血液和心血管。IrAEs 通常发生在治疗早期,持续时间长、可控,但有时 irAEs 可致治疗中断,甚至发生暴发性及致命不良事件 (fatal adverse effects, FAE)^[8]。

与细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 比较,PD-1 抑制剂有着更小的 FAE。PD-1 抑制剂最常见的 FAE 是肺毒性死亡,其次是心脏毒性死亡、神经毒性死亡和肝毒性死亡^[8]。PD-1 抑制剂的 FAE 发生率,可能与免疫抑制剂的剂量有相关性,PD-1 抑制剂的安全剂量为 0.3 ~ 10.0 mg/kg^[9]。与其他肿瘤干预措施相比,与免疫疗法相关的 FAE 发生率较小,为 0.3% ~ 1.3%。这些往往在治疗早期出现,在不同的方案中有不同的表现,并且经常导致快速的临床恶化。这些潜在的致命并发症和早期治疗癌症的相关并发症 (发热性中性粒细胞减少症、贫血症等) 对有效的多学科癌症护理至关重要^[8]。

1.1 皮肤

皮肤毒性表现是接受 PD-1/PD-L1 药物治疗患者最常见的不良反应之一,不论患何种肿瘤,接受 PD-1/PD-L1 药物的患者中超过三分之一的会有不同程度的皮肤毒性反应出现^[10-11],如瘙痒、皮疹、湿疹、

脱发、白癜风、银屑病和黏膜扁平苔藓,这些皮肤不良事件绝大多数是自限性的,可局部使用皮质类固醇、全身抗组胺治疗,或无需治疗,这些皮肤毒性反应的发生与免疫抑制剂的剂量无相关性^[12]。

1.2 胃肠道

胃肠道毒性是使用免疫检查点抑制剂后第二常见的 irAEs。胃肠道最重要的 irAEs 是腹泻、腹痛、结肠炎、小肠结肠炎等^[12-13]。PD-1 药物的胃肠道副作用较小且严重程度较低^[14]。腹泻是服用免疫检查点抑制剂患者最常报告的胃肠道症状。腹泻的严重程度和发病率各不相同^[5]。尽管与这些药物相关的腹泻通常是轻度或中度,但仍有少数患者 (大多数研究中 <10%) 患有严重腹泻或危及生命^[13]。药物作用开始与胃肠道症状,尤其是腹泻发作之间的间隔为 1 ~ 32 周,中位数为 8 周^[12]。当怀疑出现胃肠道的 irAEs 时,应行常规的血象学和生化检查、腹腔血清学检查。建议行内镜检查 (包括乙状结肠镜和食管胃十二指肠镜检查) 以评估黏膜炎症程度,行内镜检查的同时可从胃、十二指肠和结肠取得活检样本,以确定组织学炎症变化,同时也排除巨细胞病毒性结肠炎^[15]。

1.3 肺

有文章显示,在接受 PD-1/PD-L1 治疗的患者中约有 4% ~ 5% 患有肺炎^[16-17],PD-1/PD-L1 抑制剂可增加所有级别肺炎的风险^[18]。在另一项临床研究中,肺癌患者使用 PD-1 抑制剂发生肺炎的概率更高^[19]。可能的原因是肺癌患者使用免疫抑制剂更容易使肺部产生 irAEs^[18]。PD-1 相关性肺炎是一种非传染性肺部炎症,其特征是间质和肺泡浸润,其表现复杂且不可预测,其症状是非特异性的,通常表现为咳嗽、呼吸困难、呼吸急促和憋喘,并且该疾病倾向于比其他 irAEs 更晚发生^[9,16]。

如果高度怀疑肺炎,应进行常规胸部 CT。不同类型的肺炎在影像学表现上有所不同,包括急性间质性肺炎、隐源性组织性肺炎、过敏性肺炎和非特异性间质性肺炎^[17]。如果 CT 扫描结果不确定,应进一步行支气管镜检查,并行支气管肺泡灌洗 (bronchoalveolar lavage, BAL),在这种情况下通常观察到充满淋巴细胞的 BAL。若 BAL 仍无法确定,经支气管活检技术可显示炎症类型。事实上,免疫疗法相关性肺炎的诊断仍然是一种排除性疾病的诊断,因为仅根据症状和影像学来区分常规社区获得性肺炎十分困难^[18]。若患者诊断为肺炎,应立即使用糖皮质激素,

几乎所有肺炎通过药物治疗得到改善和治愈。然而,有些病例存在恶化甚至致命的可能。难治病例目前仅限于吸烟和有吸烟史患者,在患有潜在肺病的患者中难治性肺炎更为常见^[17]。

1.4 内分泌

内分泌改变是免疫检查点抑制剂常见的 irAEs 之一,甲状腺和垂体在所有内分泌系统中最易受到影响^[20],原发性肾上腺皮质功能不全和胰岛素缺乏型糖尿病的发生率相对较少^[21]。大多数患者可无症状,或仅观察到生化指标的改变,但也有可能出现危及患者生命安全的内分泌系统相关的 irAEs。

1.5 垂体

垂体炎是一种罕见但可能危及生命的严重 irAEs。PD-1 抑制剂,包括 Nivolumab 和 Pembrolizumab,引发的垂体炎发生率分别为 0.5% 和 1.1%,目前还没有关于 PD-L1 抑制剂引发垂体炎的数据^[20]。老年患者和男性患者更常见垂体炎^[22]。发生垂体炎的患者,最初的临床症状并不显著,可为突发性头痛、疲劳等,垂体形态可能会随着时间的推移而改变(即垂体增大,随后是空蝶鞍),垂体功能部分或完全丧失,垂体的正常影像学图像表现并不能排除垂体炎^[23]。促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素和促性腺激素在垂体炎中受影响最大,皮质激素轴的长期衰竭也是严重后果^[24]。

应仔细评估接受免疫检查点抑制剂患者的垂体功能,发生垂体炎时,应当开始适当的激素替代治疗。皮质激素轴的失调通常是永久性的,需要永久的糖皮质激素替代疗法,而促甲状腺激素轴和促性腺轴的失调可能是暂时的。建议对出现任何可疑症状的患者和所有发生促甲状腺激素(TSH)缺陷的患者进行垂体炎的筛查^[24]。此外,除常规监测甲状腺功能外,在开始治疗前评估皮质醇和促肾上腺皮质激素水平,至少每 2、3 个周期 1 次。避免低估肾上腺功能不全^[24]。

1.6 甲状腺

使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂与原发甲状腺功能障碍的发生有密切关系,主要包括原发性甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和无痛性甲状腺炎,其中甲状腺功能减退症最为常见,其次是甲状腺功能亢进症和甲状腺炎^[20]。在应用免疫疗法的最初几周内,早期可发生无痛性甲状腺炎^[25]。免疫疗法可能增加诊断甲状腺功能障碍的困难程度^[20]。患者通常无症状,少数患者可能出现疲劳、便秘、体重增加、痉挛等症状。当怀疑出现甲状腺功能减退时,应当测甲状腺生化,

包括 TSH,游离 T₃ 和游离 T₄。如果 TSH \geq 10 IU 且 T₄ 和 T₃ 同时减少,则开始替代治疗^[26]。甲状腺炎引起的甲状腺功能亢进的持续时间通常很短,不需要额外的治疗^[20]。

2 神经系统

神经系统的 irAEs,包括脑膜炎、边缘性脑炎、多发性神经炎、颅内多发性神经病、肌无力综合征和肌炎。其临床表现大多数为非特异性表现,如头晕、头痛、味觉障碍、感觉障碍及周围神经病变。特异性表现为吉兰巴雷综合征、过敏性神经病、肌无力等^[27]。免疫检查点抑制剂治疗期间发生神经系统 irAEs 的中位时间为 8 周(5 d 至 19 周)^[28]。当怀疑存在免疫相关神经系统病变时,可行腰椎穿刺、肌电图及检测自身抗体^[27]。目前尚未存在针对免疫相关神经系统病变的标准治疗方法,大多数患者出现神经系统副作用时,应停止免疫治疗,并开始使用激素,可明显改善神经系统症状^[27-28]。

2.1 心血管系统

免疫相关的心脏毒性事件被认为是 irAEs 中罕见但致命的事件,其类型多种多样,包括暴发性淋巴细胞性心肌炎、室上性和室性心律失常、心包疾病,甚至 Takotsubo 样心肌病^[29]。呼吸困难、心悸和充血性心力衰竭是最常见的临床表现。诊断通常依赖心脏生物标志物和影像学检查,必要时行心内膜心肌活检。免疫介导的心脏毒性其治疗方案仍然有限,通常侧重于免疫抑制^[29]。

任何接受免疫疗法的患者中,心肌炎的发生率 < 1%^[29]。免疫相关心肌炎的临床表现因人而异,可包括无症状的心脏生物标志物升高、非特异性不适症状、或暴发性充血性心力衰竭和心源性休克。免疫相关性心肌炎患者几乎均表现出心肌生物标志物的升高,如肌钙蛋白和肌酸激酶升高,也有心电图和超声心动图的异常表现,但异常表现并不总是存在^[31]。任何形式的免疫相关心脏毒性患者的心血管病死率估计高达 27%,心肌炎患者的病死率接近 50%^[30]。

当怀疑出现心血管毒性时,初步评估应包括详细的病史和体格检查,检测心脏生物标志物(CK-MB、TNT)、BNP、NT-proBNP 以评估心肌,必要时行超声心动图、MRI 检查^[30]。目前诊断心肌炎金标准是心内膜下心肌活检。在诊断出免疫相关性心肌炎后,可用高剂量类固醇激素对症治疗^[32]。

2.2 输注相关不良反应

与靶向药物比较,PD-1/PD-L1 药诱发的输注反应非常罕见,在Ⅲ期研究中仅占 irAEs 的 1%^[33]。有相关文献已描述多种免疫抑制剂诱发的发热、寒战和输液反应^[34]。在发生输注相关不良反应时,可以用退热药对症治疗发热、寒战。在 3 级输液反应的情况下,可在发生超敏反应时静脉输注抗组胺药和皮质类固醇药物对症治疗^[35]。

3 结语

免疫抑制剂显著改变恶性肿瘤的预后,受益于免疫检查点抑制剂的患者数量呈指数增长,在疾病控制和总体存活方面有良好前景,但同时也导致 irAEs 甚至 FAE 的出现。尽管这些 irAEs 的症状通常易于控制,但有时也会对患者构成威胁,可导致治疗中断,甚至危及患者生命。所以在治疗初期,就要强调对患者及家属的宣教,让其了解免疫疗法与传统治疗手段的不同,有出现 irAEs 可能,且有停用免疫抑制剂后免疫功能仍会受到影响的现象。抑制剂诱发的 irAEs 与自身免疫性疾病,某些传染病、内分泌疾病及器官特异性疾病相鉴别,应在治疗前进行常规筛查,在免疫治疗的初期阶段开始关注可能发生的 irAEs 症状,采取有效和精确的诊断和治疗方法,以降低 irAEs 的严重程度。不同临床科室之间的互相沟通和配合是完成此项任务的关键,也是最小化 irAEs 风险的关键。

参 考 文 献:

- [1] SHARPE A H, WHERRY E J, AHMED R. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection[J]. *Nature Immunology*, 2007, 8(3): 239-245.
- [2] BLANK C G T, MACKENSEN A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(4): 307-314.
- [3] OKAZAKI T, HONJO T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application[J]. *Int Immunol*, 2007, 19(7): 813-824.
- [4] SONG M K, PARK B B, UHM J. Understanding immune evasion and therapeutic targeting associated with PD-1/PD-L1 pathway in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, DOI: 10.3390/ijms20061326.
- [5] ASSARZADEGAN N, MONTGOMERY E, ANDERS R A. Immune checkpoint inhibitor colitis: the flip side of the wonder drugs[J]. *Virchows Archiv*, 2017, 472(1): 125-133.
- [6] HASSEL J C, HEINZERLING L, ABERLE J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 57: 36-49.
- [7] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Annals of Oncology*, 2018, DOI: 10.1093/annonc/mdy162.
- [8] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *JAMA Oncology*, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [9] JIANG Y, ZHANG N, PANG H L, et al. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 293-302.
- [10] PATEL A B, PACHA O. Skin reactions to immune checkpoint inhibitors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 995: 117-129.
- [11] CURRY J L, TETZLAFF M T, NAGARAJAN P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy[J]. *J Cutan Pathol*, 2017, 44(2): 158-176.
- [12] HOFMANN L, FORSCHNER A, LOQUAI C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 190-209.
- [13] SAMAAAN M A, PAVLIDIS P, PAPA S, et al. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(4): 222-234.
- [14] WOLCHOK J D, NEYNS B, LINETTE G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma—a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 155-164.
- [15] ADACHI K, TAMADA K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8): 945-950.
- [16] NISHINO M G H A, HATABU H, RAMAIYA N H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer—a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1607-1616.
- [17] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/Programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709-717.
- [18] SU Q, ZHU E C, WU J B, et al. Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, DOI: 10.3389/fimmu.2019.00108.
- [19] CUPP J C E, PONIEWIERSKI M S, DALE D C, et al. Analysis of factors associated with in-hospital mortality in lung cancer chemotherapy patients with neutropenia[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(2): e163-e169.
- [20] de FILETTE J, ANDREESCU C E, COOLS F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3): 145-156.
- [21] BARROSO-SOUSA R, BARRY WILLIAM T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following

- the use of different immune checkpoint inhibitor regimens[J]. *JAMA Oncology*, 2018, 4(2): 173-182.
- [22] MIN L H F, GIOBBIE-HURDER A, OTT P A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis-a retrospective cohort study[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 749-755.
- [23] RYDER M, CALLAHAN M, POSTOW M A, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(2): 371-381.
- [24] BRILLI L, DANIELLI R, CIUOLI C, et al. Prevalence of hypophysitis in a cohort of patients with metastatic melanoma and prostate cancer treated with ipilimumab[J]. *Endocrine*, 2017, 58(3): 535-541.
- [25] de FILETTE J, JANSEN Y, SCHREUER M, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101(11): 4431-4439.
- [26] JULIE R. BRAHMER C L, BRYAN J. et al Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy- American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [27] CUZZUBBO S, JAVERI F, TISSIER M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73: 1-8.
- [28] FELLNER A, MAKRANZ C, LOTEM M, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(3): 601-609.
- [29] YANG S, ASNANI A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(4): 422-432.
- [30] ESCUDIER M, CAUTELA J, MALISSEN N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity[J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 2085-2087.
- [31] GABORIT F, BOSSELMANN H, TONDER N, et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and natriuretic peptides in outpatients with chronic systolic heart failure[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 92.
- [32] LAUBLI H, BALMELLI C, BOSSARD M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 11.
- [33] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(2): 123-135.
- [34] WEBER J S, YANG J C, ATKINS M B, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(18): 2092-2099.
- [35] MOMTAZ P, PARK V, PANAGEAS K S, et al. Safety of infusing ipilimumab over 30 minutes[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(30): 3454-3458.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张华阳, 张兴, 李仕聪, 等. PD-1 抑制剂诱发的药物免疫相关不良反应事件的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(17): 42-46.