

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.013

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.013>

## 肿瘤免疫检查点抑制剂 PD-1 治疗过程中 不良反应的临床观察

葛承锐

(马鞍山市中医院药剂科, 安徽 马鞍山 243021)

**[摘要]** 目的: 观察免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death 1, PD-1) 在临床应用中免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 发生的情况。方法: 回顾性研究 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在马鞍山市中医院接受 PD-1 治疗的 65 例恶性肿瘤患者治疗期间发生的 irAEs, 对其临床特征及其相关血液检查数据进行分析。结果: 65 例癌症患者中, 28 例 (43.07%) 共计发生 35 次 irAEs, 其中 2 次 (5.71%) 为 3 级和 4 级 irAEs。最常见的 irAEs 是皮肤疾病 (34.29%), 其中皮疹伴瘙痒发生最多。irAEs 发生情况与患者的性别、年龄、血常规 (血红蛋白、白细胞计数、血小板计数等) 和肝功能差异无关 ( $P > 0.05$ ), 但与肿瘤类别相关 ( $P < 0.05$ )。结论: PD-1 在肿瘤治疗中安全性较高, 极少发生 3 级以上 irAEs, 临床运用中应密切监测, 做到早发现 and 早干预、治疗, 把 irAEs 控制在较低级别, 保证 PD-1 临床应用的安全性, 提高肿瘤患者的生存时间及治疗效益。

**[关键词]** 肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 程序性细胞死亡蛋白-1; 免疫相关不良事件

## Clinical observation of adverse reactions in treatment of tumor immune checkpoint inhibitor PD-1

GE Chengrui

(Department of Pharmacy, Ma'anshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ma'anshan Anhui 243021, China)

**Abstract** **Objective:** To observe the occurrence of immune-related adverse events (irAEs) in the clinical application of programmed cell death protein-1 (PD-1), an immune checkpoint inhibitor (ICIs). **Methods:** A retrospective study was conducted on irAEs in 65 patients with malignant tumor who received PD-1 treatment in our hospital from January 2020 to December 2021, and their clinical characteristics and related blood test data were analyzed. **Results:** Among the 65 cancer patients, 28 cases (43.07%) had irAEs. A total of 35 adverse reactions occurred, including 2 cases (5.71%) of grade 3 and 4 irAEs. The most common irAEs were skin diseases (34.29%), many of which were skin rashes with itching. There was no statistically significant difference between the occurrence of

收稿日期 (Date of reception): 2022-02-08

通信作者 (Corresponding author): 葛承锐, Email: hh7051d@163.com

irAEs and the patient's gender composition, age, blood routine (hemoglobin, white blood cell count, platelet count, etc.) and liver function ( $P>0.05$ ), but there was a significant correlation with the tumor type ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** PD-1 has a high safety in tumor treatment, and irAEs above grade 3 are rare. Close monitoring should be done in clinical application to achieve early detection, intervention and treatment, and control irAEs at a lower level to ensure the safety of clinical application of PD-1 and improve the survival time and treatment benefits of tumor patients.

**Keywords** tumors; immune checkpoint inhibitors; programmed cell death protein-1; immune-related adverse events

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)通过阻断存在于免疫细胞和肿瘤细胞上的T细胞功能的负调节因子(检查点),使抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)正常发挥作用,促进T细胞免疫功能从而增强抗肿瘤免疫。有许多T细胞检查点可能对这种方法敏感,其中细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death 1, PD-1)这两个特殊靶蛋白在临床上得到了最广泛的应用<sup>[1]</sup>。PD-1免疫检查点抑制剂通过调节机体自身的免疫系统以发挥抗肿瘤作用,因此被认为是“广谱抗肿瘤药物”,并已在头颈部肿瘤、胃癌、黑色素瘤、淋巴瘤、非小细胞肺癌、肝癌、肾癌、结直肠癌、肺鳞癌及尿路上皮癌等肿瘤临床治疗中显示出良好疗效,以及被运用到其他肿瘤的临床试验研究中<sup>[2]</sup>。

与传统化疗相比,ICIs可能会产生不同严重程度的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)<sup>[3]</sup>。在接受ICIs治疗的患者中,30%~50%的患者会发生轻度的irAEs,而5%的患者会发生严重的irAEs。据报道,irAEs可包括结肠炎、肝炎、肾炎、心肌炎、肺炎、皮炎、眼部疾病、内分泌疾病(如肾上腺疾病、甲状腺功能异常)、脑炎或周围神经病变(如格林-巴利综合征或重症肌无力)<sup>[4]</sup>。在临床试验和病例报告的系统性回顾<sup>[5]</sup>中,irAEs主要由作用于健康组织的T淋巴细胞介导,通过诱导过度活化的T淋巴细胞反应,分泌高水平的T-辅助淋巴细胞细胞因子和T细胞毒性迁移至正常组织。T淋巴细胞的反应不具有组织特异性,因此,它可以诱导与健康组织的交叉反应。irAEs的另

一种可能机制是共享抗原的交叉呈递,即当细胞毒性T细胞识别肿瘤的新抗原,破坏肿瘤细胞时,释放出的抗原可被APC吸收并处理,而APC又能激活CD8<sup>+</sup>T细胞。研究<sup>[6]</sup>发现:与使用CTLA-4抗体治疗的患者相比,接受PD-1或PD-L1抗体的患者irAEs的发生率更低且严重程度更低。

作为临床上被广泛使用的ICIs,PD-1越来越多地用于各类恶性肿瘤的治疗,因此了解其治疗相关不良事件对于临床实践和提高恶性肿瘤患者的生存效益至关重要。本文回顾性研究马鞍山市中医院接受200次PD-1治疗的65例恶性肿瘤患者治疗期间发生的irAEs并进行临床分析。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2020年1月至2021年12月在马鞍山市中医院接受PD-1治疗的65例各类恶性肿瘤患者。治疗时患者年龄为34~88岁,其中男47例,女18例。肝癌14例,肺癌17例,结肠癌9例,肾癌6例,恶性黑色素瘤4例,宫颈癌3例,胃癌3例,卵巢癌2例,食管癌2例,膀胱癌2例,霍奇金淋巴瘤1例,喉癌1例,舌癌1例。以上患者共接受200次PD-1治疗,每例患者平均接受3.08次治疗。本研究排除肝肾功能不全者。

### 1.2 主要药物

本研究使用美国FDA批准上市的以PD-1为靶点的ICI,纳武单抗:通过静脉输注给予纳武单抗,剂量为3 mg/kg,每2周1次。直到疾病发生

进展或出现无法控制的不良事件时才停止用药。

### 1.3 治疗方案

研究者提前告知患者及其家属PD-1治疗的详细情况(包括利弊及可能出现的风险),患者均签署了研究知情同意书。治疗过程中按药物说明书推荐使用药物剂量,按药物说明书或实际返院治疗时间适当延长用药周期。根据常见不良事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0版评估不良事件。本研究已获得马鞍山市中医院医学伦理委员会批准。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析数据。分类变量以百分比表示,组间数据比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 irAEs 发生情况

28例(43.08%)患者,共计发生35次irAEs,其中有2次(5.71%)为3级和4级irAEs。最常见的irAEs是皮肤疾病(34.29%),其中大部分是皮疹伴瘙痒(表1)。基于美国临床肿瘤学会的共识指南<sup>[7]</sup>,低级别的irAEs的处理方法是中断ICIs治疗和进行随访,2级或更高级别的不良事件使用类固醇激素进行处理。

### 2.2 患者基线资料与不良反应的关系

是否发生irAEs与患者的性别构成比、年龄、血常规(血红蛋白、白细胞计数、血小板计数等)和肝功能无关( $P>0.05$ ,表2),但肿瘤类别与其相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表2)。

表1 28例患者发生35次不良反应的情况

Table 1 Thirty-five adverse reactions occurred in 28 patients

类别	总次数	百分比/%	1~2级/次	>3级/次
皮肤	12	34.29	11	1
皮疹	6			
瘙痒	4			
红斑	1			
带状疱疹	1			
胃肠道反应	4	11.43	4	0
腹泻	2			
口腔炎	2			
肾功能不全	2	5.71	2	0
肺炎	2	5.71	2	0
肝胆管反应	9	25.71	8	1
其他	6	17.14	6	0
脑炎	1			
糖尿病	2			
肌炎	2			
神经性炎症	1			

表2 发生irAEs和未发生irAEs患者的临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics of patients with and without irAEs

基线资料	发生irAEs (n=28)/例	未发生irAEs (n=37)/例	$\chi^2$	P
性别			0.710	0.40
男	22	32		
女	6	5		
年龄/岁			0.288	0.60
>60	22	31		
≤60	6	6		
血红蛋白			1.837	0.40
低于正常值	13	12		
正常值	6	13		
高于正常值	9	12		
白细胞计数			1.030	0.59
低于正常值	6	12		
正常值	14	15		
高于正常值	8	10		
血小板计数			0.274	0.87
低于正常值	6	10		
正常值	12	15		
高于正常值	10	12		
淋巴细胞绝对值			1.403	0.24
正常值	11	19		
低于正常值	17	16		
单核细胞绝对值			0.371	0.54
正常值	15	17		
低于正常值	13	20		
白蛋白			0.010	0.92
正常值	11	15		
低于正常值	17	22		
乳酸脱氢酶			0.014	0.91
正常值	17	23		
低于正常值	11	14		
肿瘤类型			14.15	0.03
胃癌	4	2		
肺癌	15	6		
肾细胞癌、尿路上皮和膀胱癌	4	12		
恶性黑色素瘤	2	6		
头颈癌	1	3		
恶性胸膜间皮瘤	1	4		
霍奇金淋巴瘤	1	4		

### 3 讨论

免疫检查点抑制疗法在给肿瘤治疗带来巨大前景的同时,也带来了一些不良反应,这些不良反应主要是由非特异性免疫激活引起的,也称为irAEs<sup>[8]</sup>。尽管严重的irAEs很少见,但如果不进行干预和适当的治疗,它们可能会危及生命。据报道,在接受PD-1/PD-L1和CTLA-4抑制剂治疗的患者中,分别有15%和20%的患者在免疫治疗期间出现了 $\geq 3$ 级的irAEs<sup>[9]</sup>。irAEs可能在患者治疗期间或治疗停止后的任何时间发生,多数irAEs在治疗首次给药后的3~6个月内发生,治疗结束1年后也可能出现<sup>[10]</sup>。irAEs可见于人体中的任一组织或器官,目前报道的常见不良反应主要发生在肺(5%~53%)、皮肤(34%~45%)、胃肠道(<19%)、内分泌系统(5%~10%)、肝(5%),以及类风湿性/骨骼肌(15%)不良反应和输注反应(10%)等,而发生在心脏(<1%)、神经(6.1%)、眼(<1%)、血液系统、肾(<5%)的不良反应较少见<sup>[11-12]</sup>。本研究中irAEs的总发生率为43.08%,与之前报道<sup>[13]</sup>的发生率相当。本研究最常见的不良反应是皮肤病,其中皮疹伴皮肤干燥和瘙痒最为常见。只有1例患者出现3级及以上皮肤病。在严重程度方面,许多皮肤病患者可以采取外用保湿剂、口服抗组胺药和局部类固醇激素治疗。在临床治疗过程中,为了避免irAEs的发生而限制ICIs的剂量甚至是停药,医务人员应当多留意患者,及早发现并科学处理irAEs。

在肿瘤治疗中,抗PD-1/PD-L1治疗引起的不良事件与传统化疗相比,发生率较低,患者耐受性相对较好,死亡人数较少。张书培等<sup>[14]</sup>的研究表明:irAEs的发生与肿瘤疗效和患者的生存时间呈显著正相关。由于irAEs的发病迅速,及时的医疗护理非常重要,特别是对于老年患者,应更仔细地监测这些毒性反应,以防止可能的irAEs发生<sup>[15]</sup>。徐一清等<sup>[16]</sup>通过综述PD-1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展得出结论,与PD-1相关的irAEs具有随时发生、影响广泛以及难控制等特点,因此应做到及时检测、尽早干预,用药前应详细告知患者并与其签署知情同意书。

综上,在ICIs临床运用中医师在关注抗肿瘤疗效的同时,更要密切观察其带来的不良反应。临床医师要做到能够熟知各种irAEs的诊断及最佳的处理方法,做到早发现和早干预、治疗,把irAEs控制在较低级别,保证ICIs临床应用的安全性,提高肿瘤患者的生存时间及治疗效益。

### 参考文献

1. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1346-1353.
2. 唐淑慧, 李丽, 侯黎莉. PD-1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 720-725.  
TANG Shuhui, LI Li, HOU Lili. Research progress of immune-related adverse reactions of PD-1 inhibitors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 720-725.
3. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0160221.
4. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.
5. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2092-2099.
6. Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 730.
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126.
8. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 389-399.
9. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580.
10. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 360: k793.
11. 秦叔逵, 郭军, 李进. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.  
QIN Shukui, GUO Jun, LI Jin. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for toxicity management related to immune checkpoint inhibitors[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
12. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(3): 255-289.
13. Zhou J, Wang H, Guo X, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-related rheumatic adverse events[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1): 198-202.

14. 张书培, 杨磊, 顾康生. PD-1/PD-L1抑制剂治疗晚期肿瘤患者免疫相关不良事件的预后价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(2): 109-115.  
ZHANG Shupe, YANG Lei, GU Kangsheng. Prognostic value of immune-related adverse events in patients with advanced tumors treated with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Chinese Clinical Oncology, 2022, 27(2): 109-115.
15. Su C, Wang H, Liu Y, et al. Adverse effects of anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 554313.
16. 徐一清, 刘勇. PD-1/PD-L1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(6): 491-494.  
XU Yiqing, LIU Yong. Advances in immune-related adverse reactions with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Journal of Practical Oncology, 2020, 35(6): 491-494.

**本文引用:** 葛承锐. 肿瘤免疫检查点抑制剂PD-1治疗过程中不良反应的临床观察[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(7): 1601-1606. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.013

**Cite this article as:** GE Chengrui. Clinical observation of adverse reactions in treatment of tumor immune checkpoint inhibitor PD-1[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(7): 1601-1606. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.013