

·论 著·

Ⅲ ~ Ⅳ期肺癌免疫检查点抑制剂治疗的免疫相关不良反应分析

钱婷婷 侯国新 张烨 徐玉芬

[摘要] 目的 探讨免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗Ⅲ~Ⅳ期肺癌患者的免疫相关不良反应(irAEs)发生情况及安全性。方法 回顾性收集并分析54例接受ICIs治疗的Ⅲ~Ⅳ期肺癌患者irAEs发生情况、危险因素及总生存期等。结果 54例患者中,27例发生了irAEs,发生率为50.00%,发生中位时间为56 d。irAEs累及内分泌系统、皮肤、肺、心脏、胃肠道、肝脏、肾脏、关节等,其中25例患者发生1级或2级irAEs,2例患者发生3级或4级irAEs,1例患者由于发生心肌炎而死亡。而与未发生irAEs组相比,irAEs组的总生存期明显延长(20.27个月 vs 8.50个月),差异有统计学意义($\chi^2=8.21, P<0.05$)。结论 irAEs发生率较高,可累及全身各系统,多数为轻中度,严重irAEs可危及生命,但发生率不高,总体临床应用ICIs治疗安全性是可接受的。且irAEs的发生可能与预后较好相关。**[关键词]** 肺癌; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 程序性细胞死亡蛋白-1

Analysis of adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors therapy for stage III-IV lung cancer
QIAN Tingting, HOU Guoxin, ZHANG Ye, et al. Department of Medical Oncology, The First Hospital of Jiaxing, The Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the occurrence and safety of immune-related adverse events (irAEs) of stage III-IV lung cancer patients who treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods** A retrospective study of 54 patients with stage III-IV lung cancer who received ICIs treatment was performed. Clinical data including the occurrence of irAEs, risk factors of irAEs and overall survival were recorded and analyzed. **Results** Among 54 patients, 27 (50.00%) developed irAEs, the median time was 56 days. The irAEs affect organs including the endocrine system, skin, lung, heart, intestine, liver, kidney, and joints. Among them, 25 patients had irAEs of grade 1 or 2, 2 patients had irAEs of grade 3 or 4, 1 patient died of myocarditis. Patients who developed irAEs experienced an overall survival (OS) benefit when compared to patients who did not develop irAEs (20.27 months vs 8.50 months) ($\chi^2=8.21, P<0.05$). **Conclusion** The incidence of irAEs is relatively high and irAEs can affect many systems, most of which are mild to moderate. Severe irAEs can be life-threatening, but the incidence is low. The safety of ICIs therapy is acceptable. And irAEs may be associated with better prognosis.

[Key words] lung cancer; immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; programmed cell death protein-1

在我国,肺癌的发病率和死亡率均居所有癌症之首。手术、放疗、化疗、靶向治疗是肺癌的常规治

疗手段,而近年来以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗开启了肺癌治疗的新篇章,极大改善了晚期肺癌患者的预后。

目前,临床上运用最为广泛的免疫检查点抑制剂是针对程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)和程序性细胞死亡蛋白配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)的单

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.005.004

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LQ22H16 0009)

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市第一医院、嘉兴学院附属医院肿瘤内科(钱婷婷、侯国新、徐玉芬),全科医学科(张烨)

克隆抗体。而随着ICIs在晚期肺癌治疗中越来越多的应用,其免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)也逐渐地引起了关注和重视。目前,关于irAEs的数据大多来自临床试验,仍缺乏更多临床患者irAEs的数据反馈。本次研究通过回顾性分析54例晚期肺癌患者的病历资料,旨在探讨ICIs在临床患者中治疗晚期肺癌的安全性及不良反应发生情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年12月到2020年12月期间嘉兴市第一医院接受免疫治疗的Ⅲ~Ⅳ期肺癌患者54例的临床资料。纳入标准包括:①符合第8版国际肺癌TNM分期标准的Ⅲ~Ⅳ期;②接受ICIs治疗。排除标准为:①病理诊断、既往病史、治疗情况不明确;②未完成治疗疗效评价。

1.2 方法 随访通过查阅门诊及住院病历、电话询问的方式进行,随访时间截止至2021年12月31日。收集患者的年龄、性别、美国东部肿瘤协作组(Eastern cooperative oncology group, ECOG)评分、吸烟史、既往肿瘤病史、放疗史、病理类型、TMN分期、基因变异情况、PD-L1表达、治疗方案、ICIs药物、irAEs、总生存期等资料。irAEs采用2021中国临床肿瘤学会(Chinese society of clinical oncology, CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南进行判定,分为G1~G5级。总生存期定义为首次使用免疫治疗至患者死亡的时间。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。对各临床特征进行单因素分析,计数资料采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,采用Log-rank检验对生存曲线进行比较。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 54例肺癌患者中,27例发生irAEs,27例未发生irAEs。不同临床特征irAEs发生率的比较见表1

由表1可见,不同TNM分期、联合治疗的患者irAEs发生率比较,差异有统计学意义(χ^2 分别=4.42、6.55, P 均 <0.05),而其他不同性别、年龄、吸烟史、ECOG评分、既往肿瘤史、放疗史、病理分型、EGFR和ALK突变、PD-L1表达水平、治疗方案的患者irAEs发生率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=2.85、1.42、1.89、0.77、1.08、0.73、0.33、1.04、2.35、0.38, P 均 >0.05)。

表1 不同临床特征irAEs发生率的比较/例(%)

临床特征	发生irAEs (n=27)	未发生irAEs (n=27)
性别		
女	8(72.73)	3(27.27)
男	19(44.19)	24(55.81)
年龄		
≤60岁	10(62.50)	6(37.50)
>60岁	17(44.74)	21(55.26)
吸烟史		
无	18(58.06)	13(41.94)
有	9(39.13)	14(60.87)
ECOG评分		
0~1分	20(54.05)	17(45.95)
≥2分	7(41.17)	10(58.83)
既往肿瘤史		
无	26(52.00)	24(48.00)
有	1(25.00)	3(75.00)
放疗史		
胸部放疗	8(42.11)	11(57.89)
非胸部放疗	6(54.55)	5(45.45)
无放疗	13(54.17)	11(45.83)
TNM分期		
IIb~IIc期	8(80.00)	2(20.00)
IV期	19(43.18)	25(56.82)
病理类型		
腺癌	12(52.17)	11(47.83)
鳞癌	10(45.45)	12(54.55)
其他	5(55.56)	4(44.44)
EGFR和ALK突变		
突变	2(33.33)	4(66.67)
无突变	10(47.62)	11(52.38)
未检测	15(55.56)	12(44.44)
PD-L1表达		
≥50%	3(100)	0
<50%	4(50.00)	4(50.00)
未检测	20(46.51)	23(53.49)
治疗方案		
一线	12(54.55)	10(45.45)
二线	6(50.00)	6(50.00)
三线及以上	9(45.00)	11(55.00)
联合治疗		
联合化疗	6(30.00)	14(70.00)
联合抗血管生成	4(44.44)	5(55.56)
未联合用药	17(68.00)	8(32.00)

2.2 irAEs 发生情况 54 例患者中,共 27 例患者发生 irAEs,总发生率为 50.00%。25 例患者接受了单药 PD-1 抑制剂治疗,共 17 例患者发生 irAEs,发生率为 68.00%。irAEs 主要累及部位:内分泌系统(27.78%, 15/54)、皮肤(12.96%, 7/54)、肺(11.11%, 6/54)、心脏(3.70%, 2/54)、胃肠道(1.86%, 1/54)、肝脏(1.86%, 1/54)、肾脏(1.86%, 1/54)、关节(1.86%, 1/54)等,另有 1 例患者出现高热,1 例患者乏力明显。内分泌系统不良反应主要表现为甲状腺功能亢进(11.11%)或减退(18.52%),其中 1 例患者较特殊,先出现甲状腺功能亢进而后出现甲状腺功能减退。皮肤不良反应主要表现为皮疹(7.41%)、瘙痒(3.70%)及毛细血管增生症(5.56%)。心脏毒性反应中,1 例患者发生心肌炎而死亡,另 1 例患者出现心律失常,药物治疗后好转。大多数 irAEs 仅限于 1 级或 2 级,仅有 2 例患者(3.70%)发生 3 级及以上 irAEs:1 例为间质性肺炎,1 例为心肌炎。从免疫治疗到发生首次 irAEs 的中位时间为 56 d。

2.3 irAEs 与预后 截至 2021 年 12 月 31 日,54 例患者的中位随访时间为 12.12 个月,其中 38 例患者死亡。有无 irAEs 患者的生存曲线见图 1。

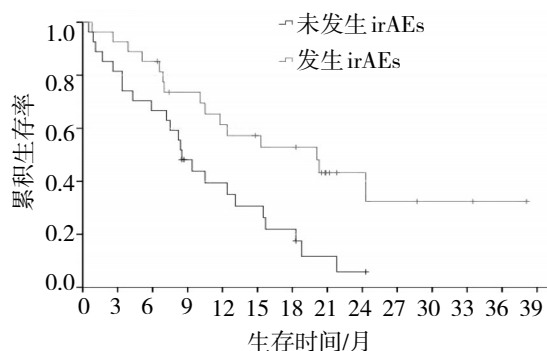


图1 有无irAEs患者的生存曲线

由图 1 可见,54 例患者的中位总生存期为 12.43 个月(95%CI: 7.42 ~ 17.44),未发生 irAEs 组及发生 irAEs 组患者的中位总生存期分别为 8.50 个月(95%CI: 6.52 ~ 10.49)和 20.27 个月(95%CI: 9.19 ~ 31.35),对两组生存曲线行 Log-rank 检验,有无 irAEs 患者累积生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.21, P<0.05$)。

3 讨论

和化疗不同,ICIs 作用于自身免疫系统而非肿瘤细胞,旨在解除免疫抑制,恢复并活化效应 T 细胞识别免疫逃逸的肿瘤细胞,提高杀伤作用。与此同时,增强的免疫系统也可能导致机体免疫失衡,激活的效应 T 细胞攻击正常组织、产生自身抗体、生成

大量细胞因子等诱发自身免疫炎症,进而产生 irAEs^[1]。目前绝大多数关于 irAEs 的数据来自临床试验,小部分为个案报道,其结果都无法完全推广验证。irAEs 的发生情况需要更多临床实践过程中的数据来进行反馈和验证。

本次研究中,25 例接受了单药 PD-1 抑制剂治疗,其 irAEs 发生率为 68.00%。而另一项统计也有 23 项 ICIs 单药治疗非小细胞肺癌患者临床研究的荟萃分析表明,PD-1 组 irAEs 的总发生率为 64.0%,13.0% 观察到 3 ~ 5 级 irAEs^[2]。本次研究结果显示 54 例肺癌患者 irAEs 总发生率为 50.00%,3 级及以上 irAEs 发生率为 3.70%,相较以往报道,其 irAEs 发生率和严重程度均较低,国内关于晚期非小细胞肺癌患者接受 ICIs 单药或联合治疗的回顾性研究显示总体 irAEs 的发生率为 61.71%,3 级及以上 irAEs 发生率为 14.71%^[3]。分析可能原因为:①部分联合治疗引起的不良反应很难与 irAEs 区别而未统计在内;②早期轻度的 irAEs 未必能收集统计,尤其主观性较大的症状如乏力纳差等;③部分 irAEs 较难被鉴别或观察到,如胰腺、肾上腺、垂体毒性等。

有研究结果指出,irAEs 可累及全身各系统及脏器,皮肤反应发生率为 30% ~ 40%,最常表现为皮疹(10.61%)和瘙痒(9.31%)^[4]。本次回顾性分析中,无 3 级及以上皮肤反应发生,皮疹及瘙痒的发生率分别为 7.41% 和 3.70%,均偏低,其原因不明确,与早期观察记录较困难相关。内分泌系统也是 irAEs 的常见受累系统,以甲状腺功能减退和亢进最为常见,发生率分别为 5% ~ 15% 和 6%^[5]。本次研究中,内分泌系统的 irAEs 同样集中在甲状腺功能减退(18.52%)和亢进(11.11%),均为 G1 ~ 2 级,与以上研究结果比较,其发生率偏高。其原因将进一步研究,也可能与部分病例基线未检测甲状腺激素水平有关。心肌炎是罕见但致死率最高的 irAEs。国内外报道 ICIs 治疗相关性心肌炎的发生率为 1.06% ~ 1.14%^[6,7],而其死亡率可高达 50%^[8],即便能在早期迅速评估和及时治疗,死亡率仍有 23%^[9]。本次研究中仅有 1 例患者接受了单药 ICIs 治疗 1 周期后出现了心肌炎,发生率为 1.85%,经治疗后仍死亡。这也提示临床医生需注意患者治疗前的心脏评估。

本次研究还发现,累及胃肠道、骨关节、肝脂、肾脏各 1 例(1.86%),而未发现有神经毒性、输注反应、血液毒性的病例。

虽然大多数 irAEs 在及时规范治疗后都能得到

缓解,但irAEs会对患者的生活质量产生负面影响甚至中断肿瘤治疗,尤其是少数严重irAEs致死率极高。现阶段仍缺乏有效的预测指标来筛选高危人群和有效预防方法。有研究提示无论是吸烟史、病理类型、年龄、体能状态还是胸部放疗史均未对irAEs的发生率产生影响^[10]。本次研究通过单因素分析表明性别、年龄、ECOG评分、既往肿瘤史、放疗史、病理类型、基因表达、PD-L1表达、治疗方案均未显示出与irAEs发生的相关性(P 均 >0.05)。但联合用药和Ⅳ期患者的irAEs的发生率更低($P<0.05$),这与现有文献的有关报道不同,考虑可能与irAEs没有明确统一的诊断标准,有时难以与肿瘤本身的反应及联合治疗的不良反应相鉴别,另外Ⅲ期患者病例数少也可能导致结果有偏差。除了临床特征外,更多的研究关注于是否能筛选出预测irAEs的生物标志物,目前相对较成熟的证据有提示肠道菌群与消化道irAEs相关,肠道拟杆菌是免疫相关性结肠炎的保护因素,而淋巴细胞计数、CD⁸⁺T细胞数、炎症因子、基因标志物等对irAEs的预测情况尚无一致结论。

本次研究结果显示,与未发生irAEs的患者相比,有irAEs的患者总生存期显著延长(8.50个月 vs 20.27个月, $P<0.05$),提示irAEs的发生可能与预后相关。韩国一项回顾性研究发现irAEs患者的中位无进展生存期显著延长^[11]。另一项荟萃分析提示发生irAEs的患者总生存期和无进展生存期均有获益,且低级别irAEs与总生存期获益相关^[12]。

免疫治疗开启了非小细胞肺癌治疗领域的新时代,随着ICIs越来越多的应用,由其产生的irAEs成为了临床的又一挑战。irAEs可累及全身各系统,发生时间跨度大,难以预测,大部分程度轻、可逆,但仍可能中断治疗,甚至少数严重irAEs导致死亡。本研究回顾性分析了54例接受ICIs治疗的Ⅲ~Ⅳ期肺癌患者irAEs发生情况,也提供了真实世界irAEs的数据,结合既往临床试验的报道,提高了临床对irAEs认识。首先,irAEs没有明确统一的诊断标准;其次,irAEs的发病机制仍不明确,治疗上多以激素为主,但在激素治疗无效的其他免疫抑制剂选择上仍需进一步探索;第三,是否能找到irAEs的预测因子而筛选出高危人群或进行预防治疗。将进一步进行更多大样本量和前瞻性的研究来提供循证医学证据,真正做到对irAEs的早识别、早治疗甚至预测预防,从而使更多肿瘤患者从

免疫治疗中获益。

参考文献

- 1 Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104.
- 2 Pillai, N, Rathi, Behera, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus pd-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature [J]. *Cancer*, 2018, 124(2): 271-277.
- 3 刘艳霞, 李宝兰, 张同梅, 等. 单中心晚期非小细胞肺癌免疫治疗真实世界数据分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(11): 687-695.
- 4 Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1008-1019.
- 5 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.
- 6 Wang F, Sun X, Qin S, et al. A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(2): 16.
- 7 Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.
- 8 Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: An observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Lancet Oncol* 2018, 19: 1579-1589.
- 9 Agrawal N, Hunger A, Vachhani P, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: Case series and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(1): 260-276.
- 10 Owen DH, Lai W, Bertino EM, et al. Incidence, risk factors, and effect on survival of immune-related adverse events in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(6): e893-900.
- 11 Ahn BC, Pyo KH, Xin CF, et al. Comprehensive analysis of the characteristics and treatment outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 therapy in real-world practice[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(6): 1613-1623.
- 12 Zhou X, Yao Z, Yang H, et al. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 87.

(收稿日期 2022-01-14)

(本文编辑 葛芳君)