

PD-1 抑制剂对转移性肺癌患者腹部免疫相关不良事件的影响及影像学特征

郑盛弘 赵涵 李思晨 费苏鹏 张玉梅

程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂是一组免疫检查点抑制剂,目前已经被美国食品和药品监督管理局批准用于非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌等多种肿瘤^[1]。PD-1抑制剂的抗肿瘤活性是基于对PD-1抑制,PD-1是表达在调节和效应性T细胞上的受体,其作用是在被其循环配体激活时抑制T细胞激活^[2]。PD-1受体被阻断时,T细胞可对任何易感组织(包括健康组织)发生炎症反应,导致出现一系列潜在的自身免疫样不良事件,临床称为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[3]。超过70%的PD-1抑制剂治疗患者可能发生irAEs,影像学检查是肿瘤诊断、病情评估和预后判定的重要方式,也是临床识别irAEs的重要方式^[4]。腹部irAEs是Ⅲ~Ⅳ级irAEs最常见的部位,是导致患者停药的最常见irAEs^[5]。PD-1抑制剂治疗转移性非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的疗效优于常规化疗,无论是作为一线治疗还是二线治疗,其无进展生存率和总生存率均高于化疗^[6]。本研究通过对纳武单抗治疗转移性NSCLC过程中患者腹部irAEs的发生率及影像学特征,旨在为PD-1抑制疗法治疗期管理提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2021年6月在金华市人民医院接受纳武单抗转移性NSCLC患者作为进行回顾性分析,纳入标准为:①经病理证实为NSCLC,影像学明确存在转移(包括肺内转移和肺外转移);②患者年龄>18岁;③一线或二线接受纳武单抗治疗;④患者临床资料完整。排除标准为:①治疗期间未行影像学检查者;②既往接受过

具有肿瘤免疫作用药物治疗者。共纳入126例,其中男性71例、女性55例;年龄31~74岁,中位年龄61.00岁。

1.2 方法 所有患者均接受纳武单抗治疗,剂量为3 mg/kg,每次60 min输注,每2周1次,直至出现疾病进展或不可耐受的毒性,治疗期间每隔6周进行一次影像学评价,停药后再次治疗前影像仍作为评估irAEs的重要标准。所有患者均采用64排螺旋CT进行扫描,所有影像学结果均由2位放射科副主任医师完成分析。使用5分量表对irAEs的可能性进行评估:1分表示绝对不是irAEs,2分表示可能不是irAEs,3分表示疑似irAEs,4分表示可能是irAEs,5分表示肯定是irAEs。irAEs包括:①结肠炎/肠炎,包括广泛结肠炎、局限于结肠憩室的节段性结肠炎、小肠结肠炎、肠炎;②肝炎;③胰腺炎;④胆毒性;⑤肾炎;⑥肾上腺炎;⑦结节病样反应;⑧胰腺萎缩;⑨肾上腺萎缩。对irAEs评分≥3分的患者由另外两名肿瘤科副主任医师和两名放射科副主任医师进行复评,4名评估者中有3名评估irAEs评分4分或5分,则诊断为irAEs阳性,最后一次随访成像时未发生irAEs定义为irAEs阴性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0进行统计学数据分析,计数资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布资料采用非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹部irAEs发生率和特征 126例患者中共发生irAEs 29例,irAEs发生率23.02%,其中弥漫性结肠炎18例、局限于结肠憩室的节段性结肠炎3例、小肠结肠炎2例、肾上腺炎1例、肠炎2例、肝炎

3例, irAEs 发生时间 5 d~6 个月, 中位时间 2.70 月; 影像学确诊后平均 2.53 个月 irAEs 消失。根据是否发生 irAEs 将患者分为 irAEs 组 29 例和非

irAEs 组 97 例。两组患者性别、年龄、美国东部肿瘤协作组 (Eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分、组织学类型、吸烟史等一般资料见表 1。

表 1 irAEs 和非 irAEs 组患者一般资料比较

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)	ECOG 评分(0~1 分/≥2 分)	组织学类型(腺癌/鳞癌/其他)	吸烟史/例
irAEs 组	29	62(31~72)	18/11	19/10	18/7/4	16
非 irAEs 组	97	60(34~74)	53/44	61/36	65/18/14	56

由表 1 可见, 两组性别、ECOG 评分、组织学类型、吸烟、年龄比较, 差异均无统计学意义 (χ^2 分别 = 0.50、0.07、0.43、0.06, $Z=0.60$, P 均 >0.05)。

2.2 肠炎/结肠炎患者影像特征 25 例结肠炎患者发病时间 5 d~6 个月, 中位发病时间 2.50 个月。在 25 例患者中 19 例出现腹泻, 其中 7 例患者伴腹痛, 15 例患者症状先于影像学表现, 3 例患者影像学表现先于临床表现, 7 例患者无症状。患者的 CT 检查肠系膜充血 24 例, 占 96.00%; 肠壁增厚 21 例, 占 84.00%; 黏膜增强 16 例, 占 64.00%; 结肠液体充盈 15 例, 占 60%。纳武单抗治疗后肠炎患者影像表现见图 4。

由封三图 4 A 和 4 B 可见, 多个小肠环和大肠壁增厚, 黏膜增强, 充满液体的肠环和肠系膜充血。由封三图 4 C 可见, 正常的肠祥。

2.3 肝炎患者影像特征 3 例患者经放射性检查显示存在 irAEs 相关肝炎, 其中 1 例在纳武单抗后 1.60 个月, 患者丙氨酸转氨酶 143 U/L, 天冬氨酸转氨酶 106 U/L, CT 表现为不均匀的实质强化伴低密度区、门脉周围和胆囊水肿。1 例表现为不均匀实质强化伴低密度区、门脉周围和胆囊水肿, 发生于用药后 2.10 个月, 丙氨酸转氨酶 132 U/L, 天冬氨酸转氨酶 116 U/L; 1 例患者出现门脉周围水肿, 丙氨酸转氨酶 245 U/L, 天冬氨酸转氨酶 106 U/L, 发生于用药后 2.40 个月。纳武单抗治疗后肝炎患者影像表现见图 5。

由封三图 5 A 可见, 轴向对比增强 CT 图像显示不均匀实质增强, 低密度区和门静脉周围水肿; 由封三图 5 B 可见, 1 个月后 CT 轴位增强扫描显示肝炎消退。

2.4 肾上腺炎患者特征 1 例肾上腺炎通过 PET/CT 检测发现, 发病时间服药后 5.70 个月, 表现为双侧脱氧葡萄糖阳性肾上腺轻度增大, 患者表现为疲劳、低血糖和轻度低钠血症。

3 讨论

既往研究显示, 纳武单抗治疗的不同癌症患者

腹部 irAEs 发生率为 14%~18%, 其中结肠炎/肠炎最常见, 发生率为 10%~13%。在一项评估 PD-1 抑制剂治疗患者 irAEs 的研究^[7]显示, 使用纳武单抗或彭布罗利珠单抗治疗的患者中, 仅观察到 4% 的患者出现腹部 irAEs^[8]。本研究结果显示, 23.02% 的纳武单抗治疗转移性 NSCLC 患者出现明显的 irAEs, 有无 irAEs 的患者人口统计学特征无显著差异, 放射性特征是诊断 irAEs 的主要方式。

本次研究中, 腹部放射影像学上的 irAEs 发生在治疗开始后的中位时间 2.70 个月, 在影像学确诊 RIAE 后的 2.53 个月消失。这与纳武单抗在 NSCLC 患者中的试验结果一致, 该研究显示纳武单抗治疗 NSCLC 的肝脏和胃肠道 irAEs 发作和缓解的中位时间少于 3 个月^[9]。这种现象可能是由于 PD-1 抑制剂能够产生强大的记忆 T 细胞, 即使在没有持续治疗的情况下, 也可能导致任何易感组织发生持久的炎症反应。这一发现强调了对 irAEs 患者即使中止纳武单抗治疗, 也应进行及时随访。

本次研究在 25 例患者中观察到肠炎/结肠炎, 从开始使用纳武单抗到发展为肠炎/结肠炎中位时间 2.50 个月, 与既往研究无显著差异。结肠炎/肠炎最常见的 CT 表现是肠系膜充血和肠壁增厚, 与 PD-1 相关 irAEs 的放射学特征研究报告相似^[9]。既往研究显示 PD-1 相关性结肠炎/肠炎中通常观察到泛结肠炎、轻度肠壁增厚和充满液体的结肠^[10], 这些征象在炎症或感染性肠炎/结肠炎中不太常见, 本次研究亦排除了感染性或炎性肠炎/肠炎的患者, 以减少误诊。

本次研究中共 3 例患者被确诊为 irAEs 相关肝炎, 均表现为门脉周围水肿, 其中 2 例表现为不均匀实质强化, 所有患者均有轻度肝功能受损。一项 PD-1 抑制剂治疗 irAEs 的研究显示, 39 例影像学确诊的 irAEs 患者中 2 例患者表现为肝炎, 超声表现为脂肪变性、淋巴结病、肝肿大、门脉周围和胆囊水肿^[11]。荟萃分析显示, 纳武单抗治疗的患者 AST 或 ALT 升高的发生率约为 4%~5%^[12]。本次研究肝炎发生率为 2.38%, 低于上述荟萃分析中 AST 或 ALT

升高作为标准的发病率,可能是因为与根据 ALT 和 AST 水平升高的研究相比较,本研究根据 CT 检查结果定义肝炎更为严格,导致部分 ALT 或 AST 升高患者未纳入研究。Mekki 等^[11]研究显示,接受纳武单抗治疗的患者中,肾上腺炎发生率为 3.3%。本研究观察到肾上腺炎 1 例,双侧 FDG 阳性,肾上腺轻度肿大。本研究未观察到胰腺炎病例。Wang 等^[12]荟萃分析中,胰腺炎的发生率 < 1%。在接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中,有 1% ~ 2% 的患者出现了免疫相关肾炎^[13],但本研究未观察到胰腺炎和免疫相关肾炎。本研究中,7 例患者无临床症状,这可能是因为本研究为回顾性研究,临床症状可能未被及时记录有关。对舒尼替尼治疗癌症患者的研究显示,胰腺严重萎缩患者、偶发性肺栓塞及脂肪吸收不良等并发症患者也有类似的无症状表现^[14]。对免疫检查点抑制剂临床试验系统回顾性研究,irAEs 的报告存在明显异质性,这表明即使在临床实践中,irAEs 也有可能被低估^[15]。因此,本次研究无法确定 7 例患者确实无症状,还是临床症状未被记录,irAEs 临床症状表现尚需要纳入更多病例的前瞻性研究进一步探讨。

综上所述,在接受纳武单抗治疗的转移性 NSCLC 患者中,irAEs 发生率为 23.02%,鉴于 PD-1 抑制剂在临床中应用越了越广泛,了解 irAEs 的发生率和影像学特征有助于为 PD-1 治疗期管理提供帮助。

参考文献

- 1 Chadha SA, Zheng L, Sunshine JC, et al. Postherpes zoster programmed death-1 inhibitor-associated zosteriform granulomatous reactions[J]. *JAAD Case Rep*, 2020, 6(12): 1201-1204.
- 2 Zhang R, Lyu C, Lu W, et al. Synergistic effect of programmed death-1 inhibitor and programmed death-1 ligand-1 inhibitor combined with chemotherapeutic drugs on DLBCL cell lines in vitro and in vivo[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9): 2800-2812.
- 3 Sbardella E, Tenuta M, Sirgiovanni G, et al. Thyroid disorders in programmed death 1 inhibitor-treated patients: Is previous therapy with tyrosine kinase inhibitors a predisposing factor?[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 92(3): 258-265.
- 4 Tanaka S, Kubo S. Programmed death-1 inhibitor for occupational intrahepatic cholangiocarcinoma caused by chlorinated organic solvents[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(6): 242-243.
- 5 Ludlow SP, Andrews S, Pasikhova Y, et al. New-onset toxicity with programmed death-1 inhibitor rechallenge[J]. *Melanoma Res*, 2016, 26(3): 316-318.
- 6 Rounis K, Skribek M, Makrakis D, et al. Correlation of clinical parameters with intracranial outcome in non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with Pd-1/Pd-L1 inhibitors as monotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1562.
- 7 Chen X, Nie J, Dai L, et al. Immune-related adverse events and their association with the effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A real-world study from China[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 607531.
- 8 Liu W, Liu Y, Ma F, et al. Peripheral blood markers associated with immune-related adverse effects in patients who had advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 765-771.
- 9 Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3924-3933.
- 10 Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(10): 1185-1192.
- 11 Mekki A, Dercle L, Lichtenstein P, et al. Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-programmed cell death 1[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 96: 91-104.
- 12 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.
- 13 Cheshire SC, Board RE, Lewis AR, et al. Pembrolizumab-induced sarcoid-like reactions during treatment of metastatic melanoma[J]. *Radiology*, 2018, 289(2): 564-567.
- 14 Shinagare AB, Steele E, Braschi-Amirfarzan M, et al. Sunitinib-associated pancreatic atrophy in patients with gastrointestinal stromal tumor: A toxicity with prognostic implications detected at imaging[J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 140-149.
- 15 Chen TW, Razak AR, Bedard PL, et al. A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1824-1829.

(收稿日期 2021-11-11)

(本文编辑 葛芳君)