



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

真实世界中50例免疫检查点抑制剂相关严重不良反应分析

艾罗燕, 余一祎, 林瑾仪, 刘红春, 胡洁, 高地, 吴薇, 金航, 赵琳, 孙颖, 王妍, 李倩, 崔越宏, 徐蓓, 刘天舒

引用本文:

艾罗燕, 余一, 林瑾仪, 等. 真实世界中50例免疫检查点抑制剂相关严重不良反应分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 938–944.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201356>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的诊治进展及管理策略

Management of cardiac adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 917–921 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200561>

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件

Immune checkpoint inhibitor-related endocrine adverse events

中国临床医学. 2020, 27(6): 931–937 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200716>

免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展

Research progress on adverse events related to immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2020, 27(6): 903–908 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200578>

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922–925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

免疫检查点抑制剂治疗的肝脏毒性管理

Management of hepatotoxicity related to immune checkpoint inhibitors treatment

中国临床医学. 2020, 27(6): 926–930 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200562>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201356

真实世界中 50 例免疫检查点抑制剂相关严重不良反应分析

艾罗燕^{1,2}, 余一祎^{1,2}, 林瑾仪³, 刘红春⁴, 胡洁⁵, 高地⁶, 吴薇⁷, 金航⁸, 赵琳⁹, 孙颖¹⁰, 王妍^{1,2}, 李倩^{1,2}, 崔越宏^{1,2}, 徐蓓^{1,2}, 刘天舒^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海 200032

4. 复旦大学附属中山医院消化内科, 上海 200032

5. 复旦大学附属中山医院呼吸内科, 上海 200032

6. 复旦大学附属中山医院皮肤科, 上海 200032

7. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032

8. 复旦大学附属中山医院放射科, 上海 200032

9. 复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

10. 复旦大学附属中山医院风湿科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨真实世界中免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)导致的严重免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)的发生情况。**方法:**选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月复旦大学附属中山医院收治的 50 例重型 irAEs 住院患者, 收集并分析基本资料、用药情况、中位发病时间、实验室检查、治疗及预后等。**结果:**50 例重型 irAEs 包括心肌炎、肝炎、肠炎、肺炎、肾上腺皮质功能减退、糖尿病及神经系统炎症。中位发病年龄为 61 岁, 其中男性 33 例(66%), 总体 irAEs 中位发病时间为 6 周, 全身静脉应用糖皮质激素 45 例(90%)。好转 39 例(78%), 死亡 11 例(22%), 死亡患者主要发生心肌炎和肝炎。相比于好转患者, 死亡患者激素应用剂量更大[(267.27±190.22) mg vs (105.38±145.49) mg, $P=0.021$], 联合应用其他免疫抑制剂比例更高(10.0% vs 6.0%, $P=0.009$)。心肌炎患者 19 例, 与其他系统单个器官累及不同, 心肌炎患者易合并肺炎、肝炎和甲状腺炎。心肌炎死亡患者较好转患者的氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和心肌肌钙蛋白 T(cTnT)明显升高(12 844 vs 479.7 pg/mL, $P=0.0006$; 0.928 vs 0.233 ng/mL, $P=0.0064$), 左室射血分数无明显变化(62.75% vs 65.11%, $P=0.3482$)。**结论:**重型 irAEs 可累及心、肝、肺、肠等多种关键器官, 即使大剂量糖皮质激素干预, 预后仍较差。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 严重免疫相关不良事件; 真实世界; 心肌炎

[中图分类号] R 979.5 **[文献标志码]** A

Analysis of 50 cases of severe adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors in the real world

AI Luo-yan^{1,2}, YU Yi-yi^{1,2}, LIN Jin-yi³, LIU Chun-hong⁴, HU Jie⁵, GAO Di⁶, WU Wei⁷, JIN Hang⁸, ZHAO Lin⁹, SUN Ying¹⁰, WANG Yan^{1,2}, LI Qian^{1,2}, CUI Yue-hong^{1,2}, XU Bei^{1,2}, LIU Tian-shu^{1,2*}

1. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Cancer Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

4. Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

5. Department of Respiratory, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

6. Department of Dermatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

7. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

8. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

9. Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[收稿日期] 2020-06-11

[接受日期] 2020-11-13

[基金项目] 上海市科学技术委员会基金(19DZ1910102), 2020 复旦大学附属中山医院智慧医疗专项基金(2020ZHXS02). Supported by Fund of Shanghai Science and Technology Commission (19DZ1910102) and Special Fund for Intelligent Medicine in Zhongshan Hospital, Fudan University(2020ZHXS02).

[作者简介] 艾罗燕, 博士, 主治医师. E-mail: storysparrow@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-52303355, E-mail: liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn

10. Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the general situation of severe immune-related adverse events (irSAEs) in the real world. **Methods:** A total of 50 patients who were diagnosed with serious irSAEs in Zhongshan Hospital, Fudan University between June 2018 and June 2020 were included. Clinical data including the basic data, drug use, median onset time, laboratory examination, treatment, and prognosis were recorded and analyzed. **Results:** The spectrum of severe irSAEs included myocarditis, hepatitis, colitis, pneumonitis, primary adrenal insufficiency, diabetes, and nervous system adverse events. The median age of patients was 61 years, 66% of patients were male, and the median time of onset was 6 weeks after starting immune checkpoint inhibitors (ICIs). Steroids were administered in 45 patients (90%). After intensive treatments, 39 patients (77.5%) recovered, and 11 patients (22.5%) had the outcome of death. Main causes of death were myocarditis and hepatitis. Compared with those recovered, patients who died received higher doses of glucocorticoids ($[267.27 \pm 190.22] \text{ mg}$ vs $[105.38 \pm 145.49] \text{ mg}$, $P=0.021$), and more patients were additionally given another immunosuppressant (10.0% vs 6.0%, $P=0.009$). In this study, 19 patients were diagnosed with myocarditis. Different from other irAEs usually affecting one organ, myocarditis was more prone to be concurrent with other system irAEs such as hepatitis, myositis, and thyroiditis. Patients who died from myocarditis had higher NT-proBNP ($12\,844$ vs 479.7 pg/mL , $P=0.000\,6$) and cTnT levels (0.928 vs 0.233 ng/mL , $P=0.006\,4$) than those recovered from myocarditis. But no statistical significance existed between the two groups for left ventricular ejection fraction (62.75% vs 65.11% , $P=0.348\,2$). **Conclusions:** Severe irSAEs affect key organs including heart, liver, lung, and intestine. The prognosis of irSAEs is poor even if high-dose glucocorticoids were administrated.

[Key Words] immune checkpoint inhibitors; severe immune-related adverse events; real-world; myocarditis

近年来,以免疫检查点抑制剂 (immune-checkpoint inhibitors, ICIs) 为代表的免疫治疗在肿瘤领域取得突破性进展,是继化疗、放疗、靶向治疗后肿瘤治疗的第四大支柱^[1]。目前,ICIs 已获得多个晚期实体瘤适应证的批准,包括非小细胞肺癌、胃癌、头颈部鳞癌、尿路上皮癌、恶性黑色素瘤、霍奇金淋巴瘤等,在多肿瘤治疗中显示出良好的前景^[1-2]。

目前,使用最广泛的 ICIs 是程序性死亡因子-1 (programmed death 1, PD-1) 及程序性死亡因子配体-1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的抗体。ICIs 作用于免疫细胞,通过恢复或加强机体的免疫系统效能杀伤肿瘤细胞^[1-3]。因此,这类药物导致的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 与传统化疗药物和靶向药物差异较大,本质上为免疫系统过度激活导致的炎症反应^[4],累及多个系统。其中较易受累的器官或系统为皮肤、胃肠道、肝脏、肺及内分泌系统。虽然大部分 irAEs 为 G1、G2 级,但 G3、G4 级不良反应 (重症) 常使得免疫治疗被迫终止。部分 irAEs (如结肠炎、心肌炎、肺炎) 处理不及时可能导致患者死亡^[5]。

目前 irAEs 数据大部分来自于临床试验,真实世界中 irAEs 发生情况的报道较少,多以单个病例报道为主。本研究纳入 2018 年 6 月至 2020 年 6 月复旦大学附属中山医院收治的 50 例重型 irAEs 住

院患者,收集并分析其临床数据,探讨真实世界中重型 irAEs 发生概况,以期提高患者和临床医师对 irAEs 的警惕性和认知程度,及早干预,使患者获得最大受益。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月复旦大学附属中山医院收治的重型 irAEs 住院患者 50 例。重型 irAEs 定义为需要住院治疗的 irAEs 患者,包括全部心肌炎患者和 G3/G4 级肝炎、肠炎、肺炎、原发性肾上腺皮质功能减退、糖尿病和神经系统炎症患者。纳入标准: (1) 接受免疫检查点抑制剂治疗; (2) 经复旦大学附属中山医院免疫药物不良反应多学科团队诊断为 irAEs; (3) 住院治疗患者。排除标准: (1) 既往病史和治疗情况不明确; (2) 无法排除其他因素所致不良事件; (3) 非疾病治疗所需 (如社会因素等) 入院者。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准 (B2020-247R), 所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 资料收集 收集患者的年龄、性别、累及系统、原发疾病药物治疗、从 ICIs 应用到首次发病时间和症状、肌钙蛋白 (cTnT) 量、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平、左室射血分数、合并其他系统受累、起始激素剂量、其他免疫抑制剂种类、全身糖皮质激素应用情况及转归。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 和 Graphpad

Prism 8.4.0 进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 基本情况分析 结果(表 1)显示:50 例重型 irAEs 包括心肌炎、肺炎、肠炎、肝炎、原发性肾上腺皮质功能减退、糖尿病和神经系统炎症,其中心肌

炎 19 例(38.0%),占比最大。中位发病年龄为 61 岁(28~72 岁),男性 33 例(66.0%),PD-1 抑制剂联合化疗 18 例(36.0%),联合抗血管治疗 18 例(36.0%),联合 CTLA-4 抑制剂 2 例(4.0%)。合并其他系统 irAEs 19 例(38.0%),其中心肌炎患者最易合并其他系统 irAEs,为 15 例(78.9%)。全身静脉使用糖皮质激素 45 例(90.0%),好转出院 39 例(78.0%)。死亡 11 例,包括 5 例心肌炎、5 例肝炎和 1 例肺炎。

表 1 50 例重型 irAEs 基本情况分析

疾病类型	例数 <i>n</i> (%)	中位发病 年龄(岁)	男性 <i>n</i> (%)	合并其他 irAEs <i>n</i> (%)	联合化疗 <i>n</i> (%)	联合 抗血管 治疗 <i>n</i> (%)	联合 CTLA-4 抑制剂 <i>n</i> (%)	静脉使用 激素比例 <i>n</i> (%)	好转 <i>n</i> (%)
总数	50(100.0)	61	33(66.0)	19(38.0)	18(36.0)	18(36.0)	2(4.0)	45(90.0)	39(78.0)
心血管系统									
心肌炎	19(38.0)	64	10(52.6)	15(78.9)	7(41.2)	6(31.6)	0(0.0)	17(89.5)	14(73.3)
消化系统									
肝炎	11(22.0)	67	7(63.7)	1(9.1)	2(18.2)	5(45.4)	1(9.1)	10(90.9)	6(54.4)
肠炎	3(6.0)	60	2(66.7)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	3(100.0)	3(100.0)
呼吸系统									
肺炎	11(22.0)	60	10(90.0)	2(18.2)	6(54.5)	3(27.3)	0(0.0)	11(100.0)	10(90.9)
内分泌系统									
肾上腺皮质功能减退	4(8.0)	60	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	3(75.0)	4(100.0)
糖尿病	1(2.0)	56	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0)	1(100.0)
神经系统炎症	1(2.0)	55	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(100.0)

2.2 中位发病时间分析 结果(图 1)显示:总体重型 irAEs 中位发病时间为 6 周(0.5~63 周),除原发性肾上腺皮质功能减退发病中位时间为 14.5 周,糖尿病为 63 周,其他均在 6 周内,提示重型 irAEs 患者大多在首次用药 1~2 周期内发病。

2.3 PD-1 抑制剂使用情况 结果(表 2)显示:纳武利尤单抗导致心肌炎发生率比较低。不同厂商来源的 PD-1 抑制剂导致的其他重型 irAEs 并无明显区别。

2.4 预后影响因素分析 结果(表 3)显示:死亡患者较好转者激素应用剂量更大[(267.27±190.22) vs (105.38±145.49)mg, $P=0.021$],联合应用其他免疫抑制剂比例更高(10.0% vs 6.0%, $P=0.000$),提示对于重型 irAEs 患者,即使临床积极干预,预后仍不佳。在性别、年龄、发病距离首次用药时间、是否合并抗血管治疗及是否合并其他系统 irAEs 等差异均无统计学意义。

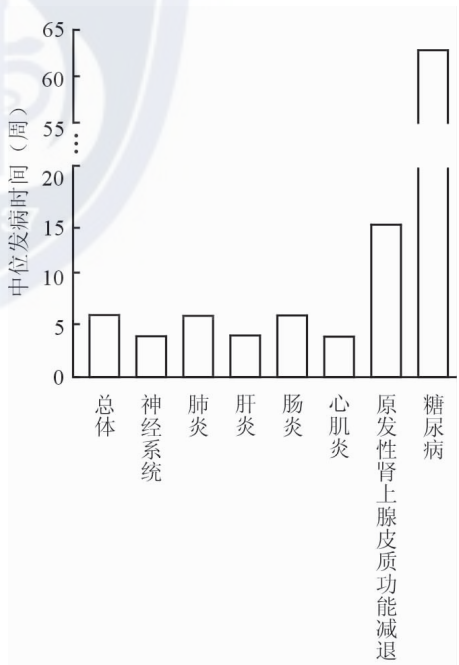


图 1 各系统重型 irAEs 从用药到首次发病中位时间

表 2 50 例重型 irAEs 患者不同 PD-1 抑制剂使用情况

疾病类型 <i>n</i> (%)	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	信迪利单抗	特瑞普利单抗	卡瑞利珠单抗	替雷利珠单抗
总数	7(100. 0)	11(100. 0)	10(100. 0)	8(100. 0)	13(100. 0)	1(100. 0)
心血管系统						
心肌炎	0(0. 0)	5(45. 5)	5(50. 0)	4(50. 0)	5(38. 5)	0(0. 0)
消化系统						
肝炎	3(42. 9)	1(9. 1)	1(10. 0)	2(25. 0)	3(23. 1)	1(100. 0)
肠炎	1(14. 3)	2(18. 2)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)
呼吸系统						
肺炎	2(28. 6)	3(27. 3)	2(20. 0)	1(12. 5)	3(23. 1)	0(0. 0)
内分泌系统						
肾上腺皮质功能减退	0(0. 0)	0(0. 0)	2(20. 0)	1(12. 5)	1(7. 7)	0(0. 0)
糖尿病	1(14. 3)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)
神经系统炎症	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)	1(7. 7)	0(0. 0)

表 3 好转和死亡患者基本情况分析

指标	好转(<i>n</i> = 39)	死亡(<i>n</i> = 11)	<i>P</i> 值
性别 <i>n</i> (%)			0. 103
男性	28(56. 0)	5(10. 0)	
女性	11(22. 0)	6(12. 0)	
年龄(岁)	58. 15 ± 12. 19	61. 18 ± 13. 10	0. 477
联用其他抗肿瘤药物 <i>n</i> (%)			0. 713
是	28(56. 0)	7(14. 0)	
否	11(22. 0)	4(8. 0)	
发病距离首次用药时间(周)	11. 10 ± 12. 44	5. 6 ± 6. 19	0. 184
累及疾病/系统 <i>n</i> (%)			0. 197
心肌炎	14(28. 0)	5(10. 0)	
肝炎	6(12. 0)	5(10. 0)	
肠炎	3(6. 0)	0(0. 0)	
肺炎	10(20. 0)	1(2. 0)	
内分泌系统	5(10. 0)	0(0. 0)	
神经系统	1(2. 0)	0(0. 0)	
合并其他系统 irAEs <i>n</i> (%)			1. 000
未合并	24(48. 0)	7(14. 0)	
合并	15(30. 0)	4(8. 0)	
激素用量(mg)	105. 38 ± 145. 49	267. 27 ± 190. 22	0. 021
加用其他免疫抑制剂 <i>n</i> (%)			0. 009
是	3(6. 0)	5(10. 0)	
否	36(72. 0)	6(12. 0)	

2.5 重型 irAEs 心肌炎分析 结果(表 4)显示:心肌炎患者中男性占 53%,中位年龄为 64 岁(28~71 岁),中位发病时间为 4 周(0. 5~36 周),半数患者

无明显症状,有症状者多表现为气促、乏力、胸痛等。如表 3 所示,心肌炎患者多合并其他系统受累,以甲状腺炎、肌炎、皮疹为主。89. 5%(17 例)患者

全身使用激素,其中 50%患者激素剂量大于 $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 31.5%(6 例)患者初始使用甲强龙 500 mg/d 冲击治疗。42.1%(8 例)患者除糖皮质激素外,联合应用其他免疫抑制,主要有丙种球蛋白、托

法替布、英夫利昔单抗,其中 1 例患者进行血浆置换。73.7%(14 例)患者好转,26.3%(5 例)患者死亡。5 例死亡患者中激素使用剂量均至少为 $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 3 例患者联合应用其他免疫抑制剂。

表 4 19 例心肌炎患者基本情况

患者 序号	性别	年龄 (岁)	发病时间 (周)	症状	其他受累					起始激素 (mg)	联合其他免疫 抑制剂	转归
					肌炎	甲状腺炎	肝炎	皮疹	神经系统			
1	女	64	8	无						无		好转
2	女	46	36	无		✓				强的松 30	托法替布	好转
3	女	63	3	乏力,眼睑抬起困难	✓	✓	✓			甲强龙 500	丙种球蛋白	好转
4	男	71	4	眼睑下垂	✓		✓		✓	甲强龙 500	丙种球蛋白 托法替布	好转
5	男	66	4	无		✓				甲强龙 160		好转
6	男	45	0.5	无						美卓乐 16		好转
7	男	66	9	无	✓					甲强龙 50		好转
8	男	51	16	胸痛、乏力		✓				甲强龙 80		好转
9	女	37	1.5	胸闷、乏力	✓	✓	✓			甲强龙 80	丙种球蛋白	好转
10	男	62	18	无								好转
11	男	66	8	无				✓		甲强龙 40		好转
12	男	71	8	无				✓		甲强龙 120		好转
13	男	54	8	胸痛、乏力	✓	✓	✓			甲强龙 500	丙种球蛋白 托法替布	好转
14	女	70	3	无	✓		✓			甲强龙 80		好转
15	女	69	2	乏力,气促	✓	✓	✓			甲强龙 500	血浆置换 托法替布	死亡
16	女	57	2	乏力						甲强龙 240		死亡
17	女	28	2	胸闷、气急		✓				甲强龙 120		死亡
18	男	65	1	乏力、纳差		✓				甲强龙 500	英夫利昔单抗	死亡
19	女	69	2	肌肉酸痛	✓	✓	✓			甲强龙 500	丙种球蛋白	死亡

结果(图 2)显示:相比于好转组,心肌炎死亡患者的 NT-proBNP 和 cTnT 明显升高($12\ 844\text{ vs }479.7\text{ pg/mL}$, $P=0.000\ 6$; $0.928\text{ vs }0.233\text{ ng/mL}$,

$P=0.006\ 4$)。但左室射血分数差异无统计学意义($62.75\%\text{ vs }65.11\%$, $P=0.348\ 2$)。因此,cTnT 和 NT-proBNP 升高是心肌炎预后不良的指征。

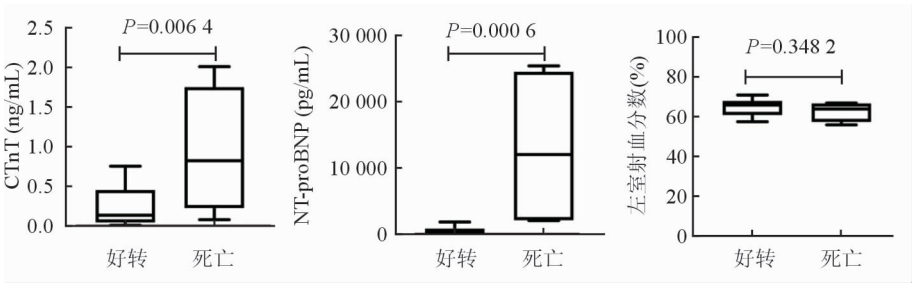


图 2 心肌炎死亡和好转患者 cTnT、NT-proBNP 和左室射血分数比较

3 讨论

随着 ICI 的广泛应用,临床医师应充分了解其相关不良反应。既往 irAEs 数据大部分来自临床试验、meta 分析及单个病例或病例系列报道,真实世界中 irAEs 发生情况报道很少。本研究为国内真实世界中较大病例数重型 irAEs 的分析报告。本研究纳入患者均为重症患者,且近半数为心肌炎,好转率 78%,说明总体上糖皮质激素治疗对重型 irAEs 相对有效,但部分患者预后仍较差。死亡患者中糖皮质激素已是大剂量,且超过半数患者加用其他免疫抑制剂,仍难以挽回,提示进一步研究 irAEs 的发病机制,开发更有效的药物是未来研究方向。

抗 PD-1 治疗多发生肺炎、甲状腺功能减退、白癜风和关节痛,而抗 CTLA-4 单药治疗最常见的是结肠炎/腹泻,垂体炎和皮疹也多见于 CTLA-4 治疗^[6]。大部分 irAEs 症状较轻,但心肌炎、部分肺炎、肝炎、结肠炎和神经系统毒性有致命可能。在既往临床试验^[4]中,超过 13% 的 PD-1 单药治疗患者因发生重型 irAEs 而停止免疫治疗。

一项包含 112 个 ICI 临床试验 19 217 病例的 meta 分析^[5]显示,抗 PD-1、PD-L1、CTLA-4 和联合治疗引起致命性 irAEs 发生率分别为 0.36%、0.38%、1.08% 和 1.23%。研究^[5]显示,2009 至 2018 年 Vigilyze 数据库中收录的 613 例致死性 irAEs 中,70% 抗 CTLA-4 导致的 irAEs 死亡事件为结肠炎,抗 PD-1/PD-L1 的主要致死性 irAEs 为肺炎、肝炎、神经毒性和心肌炎。与该报道一致,本研究死亡病例中心肌炎占全部病例的 45.5% (5/11),肝炎占 45.5% (5/11),肺炎占 9% (1/11),为重型 irAEs 主要致死原因。

发作时间上,irAEs 既可即刻发生,亦可延长至 2 年后^[7]。大部分 irAEs 发生在首次用药后 1~2 个月^[8-9]。重型 irAEs 发生时间也相对较早,联合治疗通常为首次用药的 14.5 d,单药平均发作时间为 40 d。一项包含 7 个国际多中心研究^[5]报道,发生致死性 irAEs 中位发病时间为起始治疗后 15 d。本研究总体发病时间为 6 周,处于既往报道时间内。本研究中死亡患者较好转患者发病距离首次应用时间缩短一半 $[(5.6 \pm 6.19) \text{ vs } (11.10 \pm 12.44) \text{ 周}]$,差异无统计学意义,可能与病例数相对较少有关。在分析导致各系统重型 irAEs 的不同厂商 PD-1 抑制剂时发现,除纳武利尤单抗可能不易发生心肌炎

外,其余并无差别,可能也与病例数相对较少有关。替雷利珠发生重型 irAEs 相对较少,可能与其较晚进入临床应用有关。

通常认为 irAEs 不可预测。PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂增加 irAEs 的发生风险,尤其是结肠炎的发生^[10]。本研究纳入的 3 例结肠炎患者,有 1 例为 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 抑制剂。最近一项研究^[11]表明,炎症性肠病患者应用 ICI,胃肠道 irAEs 发生率为 41%,远高于正常组的 11%。本研究中有 6 例患者既往有风湿免疫系统疾病病史或自身抗体阳性,提示这部分人可能体内存在更低的免疫调定点,更易发生 irAEs,但仍需更大样本量的研究数据支持。

ICI 相关性心肌炎为罕见并发症,目前报道发病率为 0.09%~1.14%^[12-13],推测实际发病率更高。本研究心肌炎患者 19 例,与本研究纳入标准为重型 irAEs 及本中心成立国内首家 irAEs 多学科诊疗门诊有关。本研究心肌炎患者的中位发病时间为 4 周,与国际上报道的心肌炎中位发病时间 27 d^[14]和 34 d^[13]吻合,提示心肌炎发病时间较早。有研究^[14]分析 101 例心肌炎患者发现,25% 合并肌炎,10% 合并重症肌无力,4% 合并结肠炎。本研究也发现,与其他系统 irAEs 通常单个系统受累不同,心肌炎患者易合并肌炎、肝炎和甲状腺功能减低。通常重症患者入院表现为肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶、转氨酶、NT-proBNP 明显升高。且发病时间往往较早,ICI 用药 1 个周期后即可发病。心肌炎死亡率则高达 35%~50%^[13-18]。即使早期干预,积极治疗,病死率仍可高达 23%^[19]。本中心处理心肌炎经验相对丰富,病死率仍为 26.3%,与已有报道^[19]一致。另外,本研究发现,死亡患者肌钙蛋白和 NT-proBNP 均明显高于好转患者,而两者间左室射血分数无明显差异。上述 101 例心肌炎患者中亦发现,cTnT $\geq 1.5 \text{ ng/mL}$ 时发生严重心血管不良事件的风险增加 4 倍(95% CI 1.5~10.9, $P=0.003$),但该研究并未发现 NT-proBNP/BNP 在 2 组间有差异^[13]。

目前认为,何种人群会发生 irAEs 不可预测,早期识别并采取强有力的控制措施是管理 irAEs 的关键。未来需要在多学科治疗模式的基础上,积极探索发病机制、预测危险人群及综合管理^[20]。另外,免疫抑制剂治疗相对安全,重症 irAEs 发生率相对较低,临床医师在提高 irAEs 意识的同时,不需要因

此降低此类有效药物的临床使用。由于本研究为真实世界中 irAEs 单中心回顾性分析,相对于大型临床试验及高质量 meta 分析而言,病例数仍相对较少,存在一定偏倚,后续本中心将前瞻性设计分析真实世界中 irAEs 的发生情况,为 irAEs 的更优化管理及有关部门制定指南提供数据支持。

参考文献

- [1] SHARMA P, ALLISON J P. The future of immune checkpoint therapy[J]. *Science*, 2015,348(6230):56-61.
- [2] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359 (6382): 1350-1355.
- [3] SANMAMED M F, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization [J]. *Cell*, 2018,175(2):313-326.
- [4] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020,18(3):230-241.
- [5] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(12):1721-1728.
- [6] KHOJA L, DAY D, WEI-WU CHEN T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017,28(10):2377-2385.
- [7] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(2):158-168.
- [8] WEBER J S, HODI F S, WOLCHOK J D, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(7):785-792.
- [9] WEBER J S, KAHLER K C, HAUSCHILD A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(21):2691-2697.
- [10] SHOUSHTARI A N, FRIEDMAN C F, NAVID-AZARBAIJANI P, et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma [J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(1):98-101.
- [11] ABU-SBEIH H, FALECK D M, RICCIUTI B, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in patients with preexisting inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(6):576-583.
- [12] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(18):1749-1755.
- [13] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018,71(16):1755-1764.
- [14] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018,391(10124):933.
- [15] NEILAN T G, ROTHENBERG M L, AMIRI-KORDESTANI L, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action[J]. *Oncologist*, 2018,23(8):874-878.
- [16] AWADALLA M, MAHMOOD S S, GROARKE J D, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020,75(5):467-478.
- [17] DOLLADILLE C, EDERHY S, ALLOUCHE S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020,8(1): e000261.
- [18] SALEM J E, MANOUCHEHRI A, MOEY M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(12):1579-1589.
- [19] AGRAWAL N, KHUNGER 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.
- [20] 陆 舜,刘天舒. 免疫检查点抑制剂相关不良事件的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2020,27(6):903-908.

[本文编辑] 王 迪,贾泽军