



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

张勇

引用本文:

张勇. 肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 922-925.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用

Combination therapy strategy of tumor immune checkpoint inhibitor and its clinical application

中国临床医学. 2020, 27(6): 909-916 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201041>

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>

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>

PD-1抑制剂所致甲状腺毒症1例报告

Thyrotoxicosis induced by PD-1 inhibitor: a case report

中国临床医学. 2019, 26(3): 511-513 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190297>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

张 勇*

复旦大学附属中山医院呼吸内科, 上海 200032

[摘要] 以免疫检查点程序性死亡因子-1(programmed death 1,PD-1)抑制剂、程序性死亡因子配体-1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4,CTLA-4)抑制剂为代表的肿瘤免疫治疗,近年来在肿瘤治疗中广泛开展,有效延长了肿瘤患者的生存期,但也可能导致免疫治疗相关不良事件(immune-related adverse events,irAEs)。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICIs)相关肺炎是常见的 irAEs 之一,可导致部分肿瘤患者治疗暂停、治疗失败、甚至威胁生命。正确了解 ICIs 相关肺炎的临床特点,早期诊断并恰当治疗,对影响肿瘤患者的预后、延长生命有重要意义。

[关键词] 肿瘤;免疫检查点抑制剂;不良反应;肺炎

[中图分类号] R 979.5 **[文献标志码]** A

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

ZHANG Yong*

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

[Abstract] Tumor immunotherapy, mainly programmed death 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor and cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) inhibitor that were widely used these years, may effectively prolong the overall survival of patients with various tumors. However, immune checkmate inhibitor may also lead to immune-related adverse events (irAEs). Immune checkpoint inhibitor related pneumonitis is a sort of irAEs, which may cause therapy cease, therapy failure, and even life-threatening in a few cases. Understanding the clinical characteristics of immune checkpoint inhibitor related pneumonitis, early recognition and diagnosis, and appropriate treatment are of great significance to avoid affecting the prognosis and prolong the life of tumor patients.

[Key Words] tumors; immune checkpoint inhibitor; adverse events; pneumonitis

与传统的放疗化疗不同,肿瘤免疫治疗旨在重建机体免疫系统对肿瘤的免疫反应,发挥其抗肿瘤作用。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICIs)已被证明可有效控制多种肿瘤,延长患者生存期。目前广泛应用的 ICIs:细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4,CTLA-4)抑制剂、程序性死亡因子-1(programmed death 1,PD-1)抑制剂和程序性死亡因子配体-1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂。ICIs 通过阻断相应的免疫检查点能恢复被肿瘤抑制的免疫系统,重建机体淋巴细胞对肿瘤的识别与攻击,进而达到杀灭肿瘤、延长患者生存的目的,目前已在世界多国上市并得到广泛

应用。

在 ICIs 介导的淋巴细胞攻击肿瘤的同时,也增强自身免疫反应,导致 ICIs 相关不良事件(immune-related adverse events,irAEs)。irAEs 可能累及全身各个系统和器官,如消化系统、内分泌系统、呼吸系统、中枢神经系统和皮肤、肝脏、心脏、血液、肌肉、骨骼等。大部分 irAEs 比较轻微,但少数严重者可能危及生命^[1]。其中,ICIs 相关肺炎是比较常见的 irAEs 之一,可能导致肿瘤治疗中断、甚至治疗失败,需要引起临床医生的高度重视。本文对 ICIs 相关肺炎的致病机制、临床特点、诊断与治疗策略作一总结,以期提高临床医生对该病的管理能力。

[收稿日期] 2020-03-15

[接受日期] 2020-10-27

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(31400713)。Supported by Youth Program of National Natural Science Foundation of China (31400713)。

[作者简介] 张 勇,博士,副主任医师。

* 通信作者(Corresponding author)。Tel:021-64041990,E-mail: zhang.yong@zs-hospital.sh.cn

1 ICI 相关肺炎的发生机制

ICIs 相关肺炎的发生机制目前尚未全部明确,可能机制有以下 4 个方面。(1)持续活化的 T 细胞同时针对肿瘤和其他自身抗原的攻击;(2)之前存在的自身抗体的激活;(3)炎症因子特别是 IL-17 的过度分泌;(4)CTLA-4 抗体与正常组织中表达的 CTLA-4 抗原直接结合所导致的补体介导的炎症反应^[1]。其中,以活化的 T 细胞直接攻击靶器官抗原为最主要的原因。然而为何仅有一部分患者会发生 ICI 相关肺炎,严重的(3~4 级)肺炎危险因素是什么,均有待进一步探讨。目前研究^[1]认为,个体的遗传特征以及微生物体内组成是其发生的原因之一,也可能与肺部本身的炎症状态与肿瘤炎症微环境有关。

2 ICI 相关肺炎的临床特点

目前临床试验和真实世界研究中,irAEs 在各器官中发生的时间不一。对于 ICI 相关肺炎而言,其发生时间一般在免疫治疗的早期。但需要注意的是,在免疫治疗持续相当长的时间之后仍有发生的可能,甚至也有可能发生在治疗结束之后^[1-3]。有回顾性研究^[3]报道,ICI 相关肺炎发生的中位时间为治疗后 2.8 个月,但最快 9 d 即可发生,最长为 19.2 个月。另一项回顾性研究^[4]中,ICI 相关肺炎发生的中位时间为 2.3 个月,在肺癌患者中 ICI 相关肺炎则较恶性黑色素瘤更早(2.1 个月 vs 5.2 个月, $P=0.02$),这也间接提示肺炎的发生与肺部自身状态有关,并期待更多临床实践数据。

不同 ICI 的不良反应器官有明显差别,但目前机制不明。相对于 CTLA-4 抑制剂,PD-1 抑制剂有更高的 ICI 相关肺炎发生危险($OR=6.4$)^[5]。另外,在恶性黑色素瘤和非小细胞肺癌患者中,后者有更高的 ICI 相关肺炎的发生率^[5]。这可能是由于恶性黑色素瘤患者肺部为非主要病变部位,而很多非小细胞肺癌患者由于合并吸烟,存在慢性炎症的基础。因此,肺部自身的炎症活化状态可能与肺炎的发生相关。

目前已有 meta 分析^[6]统计 PD-1 抑制剂相关肺炎的发生率,在早期样本较少的临床研究中为 3%~9%,其中 3~4 级的不良反应为 2%~6%。另外,由于 PD-1 主要表达于 T 淋巴细胞,而 PD-L1 主要表达在肿瘤细胞表面,PD-L1 抑制剂则直接作

用于肿瘤细胞,诱导自身 T 细胞消灭肿瘤。因此,相对主要作用于 T 淋巴细胞的 PD-1 抑制剂,PD-L1 抑制剂相关的 irAEs 可能会减少。在一项包含 23 个研究的 meta 分析^[7]中,有 3 284 例和 2 460 例患者分别接受了 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂治疗。总体上 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的 irAEs 无明显差别(64% vs 66%)。而在 ICI 相关肺炎中,PD-L1 抑制剂较 PD-1 抑制剂发生率更低(4% vs 2%, $P=0.01$)。另一项 meta 分析^[8]中,同样也观察到 PD-L1 抑制剂较 PD-1 抑制剂发生 ICI 肺炎的概率更小,所有分级肺炎为 1.3%和 3.6%,3~4 级肺炎为 0.4%和 1.1%。

另外,ICI 相关肺炎的发生率与其剂量无明显相关性。一项包含多个瘤种的 16 个 II/III 期临床研究、6 360 例患者的 meta 分析^[9]显示,所有级别及 3~4 级肺炎发生率与严重程度、与纳武单抗及帕博利珠单抗的用药剂量均无相关性。显示任何剂量的 ICI 均可能引起任何程度的免疫性肺炎。

3 ICI 相关肺炎的高危因素

哪些患者存在 ICI 相关性肺炎的风险,是肿瘤免疫治疗前需要慎重考虑的问题。回顾性分析^[10]发现,ICI 治疗前如有胸部放疗史会增加肺毒性的发生率。另外著名的 Pacific 研究^[11]中,对于不可切除的 III 期非小细胞肺癌同步放化疗后,使用 PD-L1 抑制剂——德瓦鲁单抗维持治疗可显著延长患者的总生存期,但较安慰剂组有更高的肺炎发生率。这些都提示对于之前有放疗史的患者,使用 ICI 需更慎重评估。另外,小样本回顾分析^[12]显示,鳞癌发生 ICI 相关肺炎风险更高。而吸烟、肺脏基础疾病等对 ICI 相关肺炎发生率的影响目前尚无定论。

在肿瘤的治疗中,免疫治疗联合化疗也是常用的方案,也可能增加 ICI 相关肺炎发生率。在 Keynote189 研究^[13]中,帕博利珠单抗培美曲塞+铂类方案联合方案用于治疗晚期非鳞非小细胞肺癌患者,联合治疗组 ICI 相关肺炎的发生率为 4.4%,较单用化疗组的 2.5%升高,3~4 级肺炎的发生率在联合治疗组为 2.7%,而在单用化疗组为 2.0%。

ICI 相关肺炎致死率较低,但哪些患者致死风险高尚不完全明确。有小样本回顾性研究^[4]发现,男性患者、基线 C-反应蛋白 ≥ 50 mg/L 的患者病死

率有上升趋势。特别是CT呈急性间质性肺炎表现的患者,病死率明显增加,OR达17.7。

4 ICI相关肺炎的诊断

ICIs相关肺炎的症状与一般肺炎相似,有咳嗽、咳痰、呼吸困难、发热等,也有约1/3患者可能完全无症状^[14-15]。ICIs相关肺炎的影像学可表现为任何一种肺部炎症的特点,如隐源性机化性肺炎、间质性肺炎、磨玻璃样肺炎、过敏性肺炎、甚至肺部结节样改变等^[16]。一般情况下,病灶位于下叶多于上叶,肺部周边多见,部位多发。磨玻璃为主,也可实性^[17]。

ICIs相关肺炎的鉴别诊断要点:排除细菌性、病毒性细菌感染;排除肿瘤进展导致的癌性淋巴管炎;由于肿瘤患者自身免疫力下降,重点应鉴别巨细胞肺炎和耶氏肺孢子菌肺炎。对于免疫治疗中出现呼吸系统症状的患者,推荐早期行胸部CT检查,对于3级以上的患者行气管镜活检及肺泡冲洗液或组织微生物培养及二代测序检查,以排除感染因素及肿瘤进展导致的肺炎。

5 ICI相关肺炎的治疗

ICIs相关肺炎应按照其严重程度进行分级治疗,各大指南推荐的处理原则基本相似。肿瘤免疫治疗协会首个发布ICIs管理共识^[18],将ICIs相关肺炎分为1级、2级、3级和4级,分别无为症状、有症状、症状严重需要吸氧和危及生命。美国国家综合癌症网络指南中将1级列为轻度,2级为中度,3~4级为重度。对于轻症患者,可随访,酌情推迟ICIs的治疗,密切观察,如果显示影像学进展,应升级治疗方案;中度需推迟ICIs治疗,给予甲泼尼龙 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (静滴或口服等效剂量),2~3 d糖皮质激素和/或支持治疗,如果症状改善至≤2级,使用小剂量类固醇激素,1个月内逐步减量。如果症状没有改善,甚至加重,按照3~4级反应治疗;重度患者,给予静滴甲泼尼龙 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,2~3 d糖皮质激素和/或支持治疗,如果临床症状没有改善,加用英夫利昔单抗或环磷酰胺,吗替麦考酚酯或丙种球蛋白,如果临床症状改善,糖皮质激素减量至 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 并2个月内逐渐停药^[19]。需要注意的是,激素必须缓慢减量,疗程需足够,否则很容易导致肺炎复发。

ICIs相关肺炎的转归通常良好,在一项汇总分

析^[16]中,43例ICIs相关肺炎的患者,35%暂停用药,53%使用激素治疗,12%使用免疫抑制剂。其中,74%的患者完全恢复。另外,对于ICIs相关肺炎好转后,ICIs再挑战治疗后再次发生肺炎的概率较高,因此需要谨慎评估。另一项汇总分析^[17]中,20例发生ICIs相关肺炎的患者,对其中7例(35%)患者进行再挑战治疗,有近一半(3例)患者再次发生,再次使用激素后恢复。目前的指南^[19]推荐中,对于ICIs相关肺炎3级患者,再挑战治疗ICIs应非常慎重,对于4级患者,应永久停用ICIs。

6 小结

肺炎是ICIs常见的不良事件之一^[20],可在治疗后任何时间发生。PD-1和PD-L1抑制剂导致的免疫性肺炎较CTLA-4抑制剂的概率高,而PD-L1抑制剂相关肺炎的风险较PD-1抑制剂低。另外,之前有放疗史会增加ICIs相关肺炎的发生率,而免疫联合化疗也会导致肺炎发生率升高。ICIs相关肺炎的临床表现可为肺部炎症的任何一种表现,CT也可有多样性的表现,诊断需排除感染性和肿瘤进展因素。治疗上以激素为主,大部分患者在激素应用后可完全缓解,但激素需缓慢减量,以防反跳。目前尚需对ICIs相关肺炎机制开展进一步研究,对其作治疗前的预测、死亡风险评估、治疗优化等,进一步降低其发生率。

参考文献

- [1] 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.
- [2] WEBER J S, KÄHLER 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.
- [3] 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.
- [4] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients [J]. Eur Respir J, 2017, 50(2): 1700050.
- [5] 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.

- [6] CHUZI S, TAVORA F, CRUZ M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9: 207-213.
- [7] PILLAI R N, BEHERA M, OWONIKOKO T K, 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.
- [8] KHUNGER M, RAKSHIT S, PASUPULETI V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis of trials[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 271-281.
- [9] WU J, HONG D, ZHANG X, et al. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner; a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44173.
- [10] SHAVERDIAN N, LISBERG A E, BORNAZYAN K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer; a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 895-903.
- [11] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24): 2342-2350.
- [12] SPAGNUOLO A, GRIDELLI C. 'Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer': is there a substantial difference or not[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 33): S4065-S4068.
- [13] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22): 2078-2092.
- [14] NAIDOO J, PAGE D B, LI B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2375-2391.
- [15] RASHDAN S, MINNA J D, GERBER D E. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6): 472-478.
- [16] 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.
- [17] WIDMANN G, NGUYEN V A, PLAICKNER J, et al. Imaging features of toxicities by immune checkpoint inhibitors in cancer therapy[J]. *Curr Radiol Rep*, 2016, 5(11): 59.
- [18] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors; consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95.
- [19] THOMPSON J A. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S): 594-596.
- [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] 翟铖铖, 贾泽军

