



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.12
文章编号: 2095-1264(2024)01-0072-08

基于真实世界的研究——646 例肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂相关不良反应的临床特征

叶淑芳, 刘苗兰, 仇晓霞*

(上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海, 200127)

摘要: **目的** 探讨免疫检查点抑制剂 (ICI) 在临床应用中的免疫相关不良事件 (irAE) 发生情况及临床特征。**方法** 回顾性分析 2020 年 5 月—2022 年 6 月接受 PD-1 和 PD-L1 治疗的晚期恶性肿瘤患者 646 例, 观察并记录治疗期间 irAEs 的发生情况, 包括发生率、发生时间、分级等。**结果** 646 例患者中, 259 例患者共发生 370 次 irAEs, 发生率为 40.1%。1、2 级不良反应 266 次 (71.9%), 3 级以上不良反应 104 次 (28.1%)。irAEs 可累及全身各个器官系统, 其中以皮肤毒性 (15.6%) 最常见。61 例 (23.6%) 患者发生多系统 irAEs。年龄 ≤ 65 岁, 联合用药, 使用卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、帕博利珠单抗的患者更易发生多系统 irAEs。血液系统毒性、肝脏毒性、心血管毒性发生在早期, 平均发生时间为治疗 3 个疗程内。年龄 > 65 岁、合并自身免疫性疾病的患者行 ICIs 治疗可获得同等临床效益, 具有良好的安全性。irAEs 发生情况与患者的性别、年龄、合并症、用药方案、肿瘤类型、ICIs 种类、免疫药物类型无关 ($P > 0.05$), 与用药疗程有关 ($P < 0.05$)。**结论** ICIs 临床应用广泛, 严重不良反应发生率低, 有一定的安全性, 但不良反应可累及全身各个器官系统, 应做好各类 irAEs 的早期识别、诊断及治疗。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 临床特征

中图分类号: R730.51 **文献标识码:** A

A real world research: the clinical characteristics of immune-related adverse events in 646 cases

YE Shufang, LIU Miaolan, QIU Xiaoxia*

(Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200127, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence and clinical characteristics of immune-related adverse events (irAE) in the clinical application of immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods** 646 patients with advanced malignant tumors who were treated by PD-1 and PD-L1 inhibitors between May 2020 and June 2022 were retrospectively analyzed in this study. The occurrence of their irAEs during treatment was observed and recorded, including the incidence rate, occurrence time, grade, etc. **Results** A total of 370 irAEs occurred in 259 of 646 patients, with an incidence rate of 40.1%. There were 266 (71.9%) irAEs of grade 1 and 2, and 104 (28.1%) irAEs of grade 3 or higher grade. The irAEs could involve all organs and systems, among which skin toxicities (15.6%) were the most common. 61 (23.6%) patients experienced multisystem irAEs. Patients with ≤ 65 years of age, drug combination, camrelizumab, sintilimab, or pembrolizumab were more likely to have multisystem irAEs. Hematological toxicities, hepatic toxicities, and cardiotoxicity occurred in the early time, averagely within 3 courses of treatment. Patients > 65 years old and complicated with autoimmune diseases could also achieve clinical benefits with a good safety. Though incidence of irAEs was not associated with gender, age, complications, therapeutic regimens, tumor types, types of ICIs, and types of immune drugs ($P > 0.05$), it was associated with the course of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** ICIs are widely used in clinical practice, with a low incidence rate of serious adverse events and a relative safety. However, their adverse reactions can involve various or-

作者简介: 叶淑芳, 女, 护师, 研究方向: 肿瘤护理。

*通信作者: 仇晓霞, 女, 硕士, 主任护师, 研究方向: 肿瘤护理、护理管理。

gans and systems throughout the body, so it is important to get early identification, diagnosis and treatment of irAEs for these patients.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse reactions; Clinical characteristics

0 前言

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是针对细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 途径的单克隆抗体, 通过重新激活人体免疫细胞参与免疫应答, 提高宿主免疫系统对肿瘤细胞的识别, 从而清除体内肿瘤细胞, 达到抗肿瘤的目的^[1]。自 2011 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 首次批准使用 ipilimumab 治疗晚期黑色素瘤以来, ICIs 在临床的使用越来越广泛, 后来逐渐被批准用于各种癌症类型, 肿瘤患者的生存期也得到了延长^[2]。目前已获批上市的 ICIs 包括抗 PD-1、抗 PD-L1 和抗 CTLA-4 抗体。然而, ICIs 治疗在增强免疫系统、清除肿瘤细胞的同时, 会导致一系列特殊的炎症毒性反应, 称为免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAE)^[3]。随着 ICIs 使用越来越广泛, irAEs 的发生也逐渐引起人们的关注。一项系统回顾及荟萃分析报道了 125 项临床试验数据, 其中 20 128 名患者参与了单药 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的临床试验, 所有级别的不良反应总发生率为 66%^[4]。另一项临床病例回顾性综述 (n=41) 报道了 54% 的不良反应发生率^[5]。上述研究表明, ICIs 治疗带给患者获益的同时, 也可导致一系列 irAEs 的发生。irAEs 的识别、诊断和管理, 对于临床工作人员也是一个挑战。本研究将探讨真实世界中晚期恶性肿瘤患者使用 PD-1 及 PD-L1 抑制剂治疗后发生的不良反应的临床特征。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 选取 2020 年 5 月—2022 年 6 月在我院肿瘤科接受免疫治疗的各类晚期恶性肿瘤患者 646 例, 其中男性 446 例 (69%)、女性 200 例 (31%), 年龄 22~89 岁, 中位年龄 65 岁, 临床诊断为结直肠癌 75 例、肺癌 199 例、胃癌 104 例、食道癌 36 例、胰腺癌 55 例、肝癌 17 例、胆管癌 13 例、泌尿系统肿瘤 47 例、独立多原发肿瘤 28 例、生殖系统肿瘤 23

例、乳腺癌 5 例、其他肿瘤 44 例。患者一般资料见表 1。

1.1.2 主要药物 PD-1 抑制剂: 信迪利单抗注射液、特瑞普利单抗注射液、帕博利珠单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗注射液、纳武利尤单抗注射液。PD-L1 抑制剂: 阿替利珠单抗注射液、度伐利尤单抗注射液 (表 2)。

表 1 患者一般资料 (n=646)

Tab. 1 Clinical data of patients (n=646)

	基线数据	例数	构成比/%
年龄/岁	≤65	345	53.4
	>65	301	46.6
性别	男	446	69.0
	女	200	31.0
	无	448	69.3
合并症	高血压+糖尿病	45	7.0
	高血压	77	11.9
	糖尿病	29	4.5
	其他合并症	38	5.9
	自身免疫性疾病	9	1.4

1.2 方法

1.2.1 研究方法 通过回顾性查阅患者病程记录, 实验室指标及影像学结果等, 记录患者接受 ICIs 治疗期间不良反应发生情况, 根据 2017 年美国卫生与公共服务部的常见不良事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版, 对不良反应的严重程度进行分级, 由轻度到死亡分为 1~5 级。

1.2.2 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析, 计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 irAEs 发生情况

646 例患者接受 PD-1、PD-L1 抑制剂治疗后, 259 例发生了 irAEs, 总发生率为 40.1%, 涉及的系统和器官广泛, 其中以皮肤毒性 (15.6%)、血液系统毒性 (15.1%)、胃肠道毒性 (5.4%) 和其他不良反应 (4.3%) 最常见。其他不良反应主要指发热、胸闷气

表 2 646 例患者用药情况及肿瘤类型

Tab. 2 Medication and tumor types of 646 patients

项目	例数	构成比/%	
免疫治疗方案	单药治疗	44 6.8	
	联合化疗	342 52.9	
	联合化疗、靶向治疗	148 22.9	
	联合靶向治疗	112 17.3	
ICIs 类型	PD-1 抑制剂	626 96.9	
	PD-L1 抑制剂	20 3.1	
药物名称	信迪利单抗	263 40.7	
	特瑞普利单抗	87 13.5	
	帕博利珠单抗	94 14.6	
	卡瑞利珠单抗	70 10.8	
	替雷利珠单抗	78 12.1	
	纳武利尤单抗	34 5.3	
	阿替利珠单抗	10 1.5	
	度伐利尤单抗	10 1.5	
	肿瘤类型	结直肠癌	75 11.6
		肺癌	199 30.8
胃癌		104 16.1	
食道癌		36 5.6	
胰腺癌		55 8.5	
泌尿系统肿瘤		47 7.3	
其他恶性肿瘤		44 6.8	
独立多原发肿瘤		28 4.3	
肝癌		17 2.6	
胆管癌		13 2.0	
生殖系统肿瘤		23 3.6	
乳腺癌		5 0.8	

促等输液反应,共 28 例。其余较为常见的毒性反应有肝脏毒性(2.8%)、呼吸系统毒性(2.8%)、内分泌毒性(3.9%)、神经毒性(1.4%)、泌尿系统毒性(1.7%)、心血管毒性(1.9%)、骨骼肌毒性(1.7%)。最不常见的毒性反应是眼毒性(0.6%)。1、2 级不良反应 266 次(71.9%),3、4 级不良反应 104 次(28.1%)(表 3)。

2.2 多系统 irAEs 基本情况分析

259 例发生 irAEs 的患者中,61 例(23.6%)发生累及多器官系统 irAEs,男女(49.2% vs. 50.8%)性别占比相当,≤65 岁(67.2%)的患者较易发生不良反应,卡瑞利珠单抗(23.0%)、信迪利单抗(32.8%)、帕博利珠单抗(21.3%)导致累及多器官系统 irAEs 的概率较高,有 60 例(98.4%)患者使用 PD-1 抑制剂,使用免疫联合化疗、靶向治疗的患者有较高的不良

表 3 646 例患者使用 ICIs 治疗后不良反应发生情况

Tab. 3 Adverse events after treatment with immune check - point inhibitors in 646 patients

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	总发生率 [n(%)]
皮肤毒性	40	19	12	30	101(15.6)
肝脏毒性	9	8	1	0	18(2.8)
胃肠道毒性	17	12	5	1	35(5.4)
神经毒性	8	1	0	0	9(1.4)
泌尿系统毒性	4	7	0	0	11(1.7)
呼吸系统毒性	3	8	6	1	18(2.8)
内分泌毒性	8	16	1	0	25(3.9)
心血管毒性	4	8	0	0	12(1.9)
骨骼肌毒性	10	1	0	0	11(1.7)
全血减少	0	1	1	0	2(0.3)
白细胞减少	3	22	20	3	48(7.4)
血小板减少	2	10	11	5	28(4.3)
血红蛋白减少	6	9	3	2	20(3.1)
眼毒性	1	2	0	1	4(0.6)
其他	25	3	0	0	28(4.3)

反应发生率(52.5%),65.6% 的患者不良反应发生于免疫治疗 3 个疗程内,83.6% 的患者发生累及双系统的不良反应(表 4)。

2.3 irAEs 发生时间

白细胞减少平均发生时间最短,为 0.1 个疗程;肝脏毒性和心血管毒性也同样发生于早期,平均发生时间<3 个疗程;眼毒性发生时间较晚,平均 17.5 个疗程(表 5)。

2.4 irAEs 使用情况

不同 ICIs 导致的不良反应级别整体较低,多为 3 级以下;主要累及的器官或系统为皮肤、肝脏、胃肠道、呼吸、内分泌、血液;特瑞普利单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗的不良反谱类似;特瑞普利单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗导致的皮肤毒性发生率整体高于其他系统不良反应。不同 ICIs 的其他不良反应(主要为发热、输液反应等)方面也有较高的发生率(图 1、图 2)。

2.5 irAEs 的单因素分析

将患者性别、年龄、合并症、用药方案,用药疗程、肿瘤类型、ICIs 种类、免疫药物类型作为自变量,采用卡方检验或 Fisher 精确检验分析不同因素对不良反应发生的影响,结果提示,性别、年龄、合并症、免疫治疗方案、肿瘤类型、ICIs 类型、药物对不良反

表 4 irAEs 累及多器官系统患者的基本信息 (n=61)

Tab. 4 The general information of patients with multisystem of immune-related adverse events (n=61)

基本信息			例数(构成比/%)		基本信息			例数(构成比/%)	
性别	男	30(49.2)	免疫治疗方案	单药治疗	3(4.9)	年龄/岁	>65	20(32.8)	
	女	31(50.8)		联合化疗	7(11.5)		≤65	41(67.2)	
药物名称	卡瑞利珠单抗	14(23.0)		联合化疗、靶向治疗	32(52.5)	发生时间	第1疗程	17(27.9)	
	替雷利珠单抗	2(3.3)		联合靶向治疗	19(31.1)		第2疗程	13(21.3)	
	信迪利单抗	20(32.8)		第3疗程	10(16.4)				
	帕博利珠单抗	13(21.3)		第4疗程	6(9.8)				
	纳武利尤单抗	3(4.9)		第5疗程	1(1.6)				
	特瑞普利单抗	8(13.1)		第6疗程	1(1.6)				
	阿替利珠单抗	1(1.6)		>8个疗程	13(21.3)				
	ICI _s 类型	PD-1 抑制剂		60(98.4)	累及系统		双系统	51(83.6)	
	PD-L1 抑制剂	1(1.6)	多系统	10(16.4)					

表 5 患者使用 ICI_s 治疗后 irAEs 发生时间 [例(%)]

Tab. 5 Time to adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors in 646 patients [n (%)]

不良反应	第1疗程	第2疗程	第3疗程	≥4个疗程	总发生率	平均发生时间/疗程
皮肤毒性	34(33.7)	16(15.8)	20(19.8)	31(30.7)	101(15.6)	3.5
肝脏毒性	9(50.0)	5(27.8)	1(5.6)	3(16.7)	18(2.8)	2.3
胃肠道毒性	14(40.0)	6(17.1)	5(14.3)	10(28.6)	35(5.4)	3.1
神经毒性	2(22.2)	2(22.2)	0(0.0)	5(55.6)	9(1.4)	3.1
泌尿系统毒性	0(0.0)	3(27.3)	2(18.2)	6(54.5)	11(1.7)	5.2
呼吸系统毒性	2(11.1)	3(16.7)	2(11.1)	11(61.1)	18(2.8)	5.5
内分泌毒性	3(12.0)	5(20.0)	3(12.0)	14(56.0)	25(3.9)	4.5
心血管毒性	4(33.3)	3(25.0)	1(8.3)	4(33.3)	12(1.9)	2.8
骨骼肌毒性	2(18.2)	1(9.1)	4(36.4)	4(36.4)	11(1.7)	3.7
全血减少	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	2(0.3)	10.0
白细胞减少	13(27.1)	14(29.2)	9(18.8)	12(25.0)	48(7.4)	0.1
血小板减少	6(21.4)	10(35.7)	6(21.4)	6(21.4)	28(4.3)	4.8
血红蛋白减少	3(15.0)	6(30.0)	4(20.0)	7(35.0)	20(3.1)	4.0
眼毒性	0(0.0)	2(50.0)	0(0.0)	2(50.0)	4(0.6)	17.5
其他	8(28.6)	7(25.0)	2(7.1)	11(39.3)	28(4.3)	3.2

应的发生无显著影响 ($P>0.05$), 而用药疗程对不良反应的发生有显著影响 ($P<0.05$) (表 6)。

3 讨论

PD-1、PD-L1 抑制剂所致不良反应谱广泛, 累及多个器官系统。本研究中, 71.9% 的患者发生 2 级以下 irAEs, 总体不良反应发生率低, 程度轻, 具有一定的安全性; 皮肤毒性最常见, 约 15.6%, 主要表现为皮疹、皮炎、斑丘疹、皮肤瘙痒、血管瘤等; 胃肠道

毒性反应也是常见的 irAEs, 发生率约为 5.4%, 主要表现为腹痛、腹泻、血便、肠炎等。研究显示, PD-1/PD-L1 抑制剂导致的腹泻发生率 (9.1%/11.0%) 高于结肠炎 (0.9%/0.4%)^[6]。免疫相关血液系统毒性罕见, 发生率 <1%^[7]。而本研究中血液系统毒性发生率约 15.1%, 与报道不符, 其原因可能与联合化疗相关。临床联合治疗可以改善患者总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 使患者获益, 但也可能产生更严重的毒

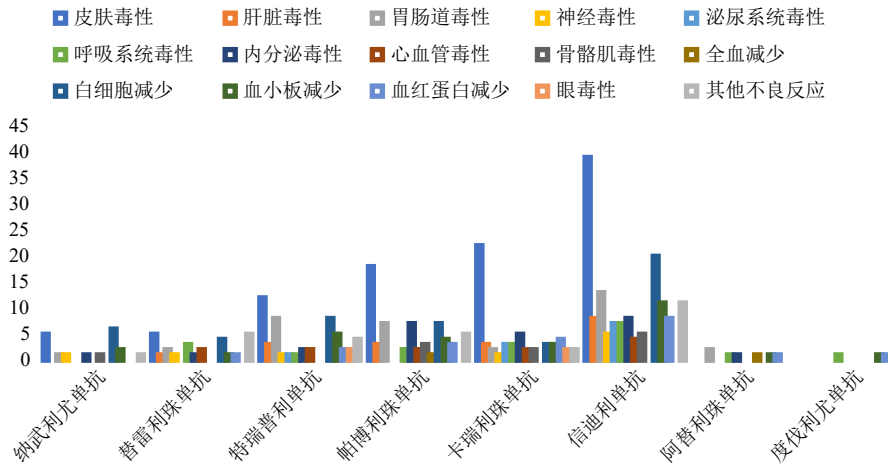


图 1 不同 ICIs 所致 irAEs 分布情况
 Fig. 1 irAEs caused by different ICIs

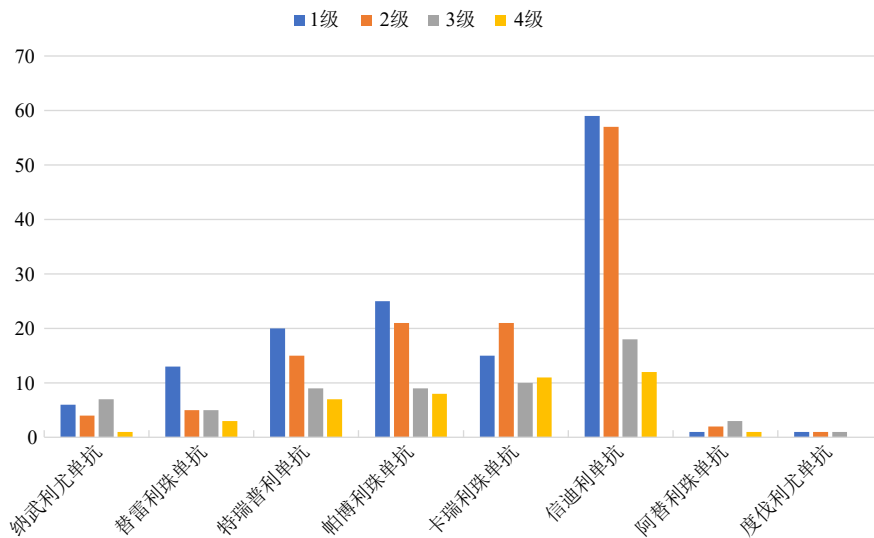


图 2 不同 ICIs 所致 irAEs 分级情况
 Fig. 2 The grade of irAEs caused by different ICIs

性反应^[8]。联合治疗是否影响 irAEs 尚且缺乏数据支持,但临床上仍不能忽视其带来的不良反应。有研究报道 PD-1/PD-L1 抑制剂导致的免疫性肝炎发生率为 <5%,且程度较轻^[9]。本研究中,肝脏毒性发生率为 2.8%,大部分无明显的临床表现,仅伴有转氨酶或胆红素升高,与报道一致。免疫相关性肺炎发生率约 2.8%,临床表现多为胸闷、咳嗽、呼吸困难、呼吸急促、低氧血症、胸部 CT 炎性改变等^[10]。本研究中,11 例患者发生 2 级以下呼吸系统毒性反应,整体级别较低;重度肺毒性发生率低,仅 1 例患者发生 4 级严重肺毒性,予终止免疫治疗并行大剂量糖皮质激素冲击治疗。免疫相关内分泌毒性也是常见的 irAEs,发生率为 3.9%。临床可表现为甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、垂体炎、I 型糖尿病等^[11],

具有非特异性。其他罕见毒性反应包括神经毒性、泌尿系统毒性、心血管毒性、骨骼肌毒性和眼毒性等。神经毒性发生率低,但具有较高的致死率^[12]。本研究结果显示,神经毒性反应约占 1.4%,均为 1、2 级,主要表现为头痛、头晕、肌无力、四肢麻木等,暂未发生致死性神经毒性。泌尿系统毒性仅占 1.7%,主要表现为血肌酐升高、蛋白尿、肾炎、肾损伤等,患者通常无特殊症状,低于研究报道的 2%~5%^[13]。免疫相关心血管毒性是严重但罕见的毒性反应,一项 Meta 分析报道了 1.3% 的免疫相关心血管毒性,死亡率 0.3%^[14]。本研究结果显示,心血管毒性发生率约为 1.9%,均为 2 级以下,且经过治疗后症状均得到缓解,未发生心血管毒性相关死亡。免疫相关骨骼肌毒性主要表现为骨关节疼痛和关节炎,骨关

表 6 irAEs 的单因素分析[例(%)]
 Tab. 6 Univariate analysis of irAEs [n (%)]

影响因素		发生 irAEs (n=259)	未发生 irAEs (n=387)	χ^2	P
性别	男	174(67.18)	272(70.28)	0.699	0.403
	女	85(32.82)	115(29.72)		
年龄/岁	≤65	144(55.60)	201(51.94)	0.835	0.361
	>65	115(44.40)	186(48.06)		
合并症	无	186(71.81)	262(67.70)	9.319	0.097
	高血压+糖尿病	15(5.79)	30(7.75)		
	高血压	27(10.42)	50(12.92)		
	糖尿病	8(3.09)	21(5.43)		
	其他基础疾病	16(6.18)	22(5.68)		
	自身免疫性疾病	7(2.70)	2(0.52)		
免疫治疗方案	单药治疗	18(6.95)	26(6.72)	1.611	0.657
	联合化疗	142(54.83)	200(51.68)		
	联合化疗、靶向治疗	60(23.17)	88(22.74)		
	联合靶向治疗	39(15.06)	73(18.86)		
用药疗程	≤4 个疗程	91(35.14)	226(58.40)	33.598	0.000
	>4 个疗程	168(64.86)	161(41.60)		
肿瘤类型	结直肠癌	25(9.65)	50(12.92)	17.014	0.107
	肺癌	86(33.20)	113(29.20)		
	胃癌	51(19.69)	53(13.70)		
	食道癌	18(6.95)	18(4.65)		
	胰腺癌	15(5.79)	40(10.34)		
	泌尿系统肿瘤	16(6.18)	31(8.01)		
	其他恶性种类	19(7.34)	25(6.46)		
	独立多原发肿瘤	7(2.70)	21(5.43)		
	肝癌	9(3.47)	8(2.07)		
	胆管癌	4(1.54)	9(2.33)		
	生殖系统肿瘤	7(2.70)	16(4.13)		
	乳腺癌	2(0.77)	3(0.78)		
ICIs 类型	PD-1 抑制剂	251(96.91)	375(96.90)	0.000	0.993
	PD-L1 抑制剂	8(3.09)	12(3.10)		
药物名称	纳武利尤单抗	13(5.02)	21(5.43)	10.834	0.146
	替雷利珠单抗	21(8.11)	57(14.73)		
	特瑞普利单抗	38(14.67)	49(12.66)		
	帕博利珠单抗	39(15.06)	55(14.21)		
	卡瑞利珠单抗	36(13.90)	34(8.79)		
	信迪利单抗	104(40.15)	159(41.09)		
	阿替利珠单抗	5(1.93)	5(1.29)		
	度伐利尤单抗	3(1.16)	7(1.81)		

节疼痛发生率为 1%~43%^[15], 关节炎发生率为 3%~49%^[16]。本研究中, 免疫相关性骨痛发生率为 1.7%, 与报道基本一致。4 例患者发生罕见眼毒性反应, 其中 1 例发生 4 级眼毒性, 主要表现为视物模

糊、结膜炎, 使用类固醇治疗后症状缓解。

61 例患者发生累及多系统 irAEs, 年龄以 ≤65 岁为主; 信迪利单抗 (32.8%) 更易发生多系统 irAEs; 治疗方案选择上, 联合化疗及靶向治疗的患者

(52.5%)更易累及多系统。临床上为使患者获得更高的治疗效益,常将免疫、化疗与靶向治疗联合使用。化疗和靶向治疗本身会造成各种不良反应,且与 irAEs 临床表现类似,不易判断。联合用药时是否会带来更多的不良反应,还需要更多证据支持。

本研究结果显示,患者发生 irAEs 的平均时间较短(<5 疗程),皮肤毒性、肝脏毒性、胃肠道毒性、神经毒性、心血管毒性等平均发生于治疗后第 4 疗程内。研究发现,PD-1/PD-L1 抑制剂导致的皮肤毒性通常发生最早,多发生于治疗的数周内^[17]。本研究中,血液系统毒性平均发生时间最早(<0.1 个疗程),与报道不一致。

不同 ICI 对 irAEs 的影响无显著差异,毒性谱累及全身各个器官系统,总体级别较低;同时,不同 ICI 均可能发生输液相关不良反应,2 例患者因输液相关反应而停用 ICI,其中 1 例表现为胸闷气促,另 1 例表现为全身皮肤泛红,伴心慌、胸闷等症状,2 例患者均停用 ICI 后症状缓解,经临床医生判断,停止后续 ICI 治疗。

性别可能影响 irAEs 的发生^[18]。有研究认为女性 irAEs 发生率高于男性^[19-20],可能是由于免疫系统的差异导致女性对自身免疫性疾病的易感性增加。也有研究发现,性别在免疫治疗结果上无明显差异^[21],本研究结果与此报道一致。性别对 irAEs 的影响还有待进一步研究。

理论上,老年患者随着年龄增长,机体免疫功能会发生变化,会影响 ICI 治疗效果。研究认为,≥80 岁的老年患者可接受 ICI 治疗,但需关注重度 irAEs 的发生^[22]。本研究结果显示,年龄不是 irAEs 的影响因素,>65 岁的患者 3 级以上不良反应发生率为 29.5%,具有一定的安全性。一项国际多中心回顾性研究($n=928$)发现,毒性特征可能因年龄不同而略有不同,各年龄段患者 irAEs 发生率无显著差异,ICI 治疗在老年患者中是可耐受的,具有良好的安全性^[23]。故临床上不应将老年患者排除 ICI 治疗,但需要更关注 irAEs 级别,警惕重度 irAEs 的发生。

除基础疾病高血压、2 型糖尿病以外,本研究还纳入了存在自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)的患者。在临床研究中,AID 患者常因该疾病可能影响 ICI 治疗效果、加重病情而被排除在外^[24]。本研究纳入的 9 例 AID 患者中,7 例发生了不同程度的 irAEs,主要累及皮肤、内分泌、心血管和血液系统,皮肤毒性发生率最高(57.1%)。1 例合并

银屑病患者发生 3 级皮疹,并伴有银屑病复发,暂停免疫治疗,银屑病经风湿科对症干预后好转,皮疹予口服泼尼松后好转,经评估可继续行 ICI 治疗。2 例分别合并高尿酸血症和甲状腺炎的患者发生 4 级皮肤毒性反应,主要表现为皮疹、瘙痒,口服激素治疗后缓解。1 例合并甲减的患者发生 2 级甲状腺炎,自身甲减症状未加重。1 例合并甲减的患者发生 2 级心血管系统毒性,主要表现为肌钙蛋白升高。其余患者发生 1 级皮肤毒性和 1 级血液系统毒性,经临床干预后缓解。8 例患者经 ICI 治疗后 AID 未加重,发生 4 级毒性反应的患者经糖皮质激素干预后症状缓解,可继续行 ICI 治疗。本研究结果表明,合并症对 irAEs 无显著影响,AID 患者接受 ICI 治疗与非 AID 患者有同等效益,且具有良好的安全性。但本组纳入 AID 患者数量较少,不具有代表性。研究证实,AID 控制良好的患者可同样受益于 ICI 治疗^[25],但 AID 患者使用 ICI 治疗的安全性目前仍缺乏大量真实世界证据支持,还需更进一步研究。

尽管 irAEs 可发生于人体的任何器官系统^[26],但通过早期识别及尽早干预,大多数可得到有效控制和缓解。临床使用 ICI 应全程监测 irAEs 的发生,最大程度延长治疗周期及生存时间,使患者获得最大临床治疗效益。irAEs 临床处理以皮质类固醇治疗为主,若不能改善患者症状,可考虑其他免疫抑制剂治疗。本研究为回顾性分析,可能存在偏倚,更多确切的结论还需要进行前瞻性研究来证实。

参考文献

- [1] 王月华,胡志远. PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及其临床应用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(7): 784-790. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.07.015.
- [2] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
- [3] FIALA O, SOREJS O, SUSTR J, et al. Immune-related adverse effects and outcome of patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. Anticancer Res, 2020, 40(3): 1219-1227. DOI: 10.21873/anticancerres.14063.
- [4] WANG Y C, ZHOU S H, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- [5] LOMAX A J, LIM J, CHENG R, et al. Immune toxicity with checkpoint inhibition for metastatic melanoma: case series and clinical management [J]. J Skin Cancer, 2018, 2018: 9602540. DOI: 10.1155/2018/9602540.
- [6] BISHAY K, TANDON P, BOURASSA-BLANCHETTE S, et

- al. The risk of diarrhea and colitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Oncol*, 2020, 27(5): e486-e494. DOI: 10.3747/co.27.6251.
- [7] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [8] LI Z C, SUN Y T, LAI M Y, et al. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108790. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108790.
- [9] CHOI J, ANDERSON R, BLIDNER A, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe dermatological toxicities from checkpoint inhibitors [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(12): 6119-6128. DOI: 10.1007/s00520-020-05706-4.
- [10] BUKAMUR H, KATZ H, ALSHAREDI M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related pulmonary toxicity: focus on nivolumab [J]. *South Med J*, 2020, 113(11): 600-605. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000001166.
- [11] 赵静, 苏春霞. 《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读: 对比NCCN免疫治疗相关毒性管理指南[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1): 11-15. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.002.
- [12] REYNOLDS K L, GUIDON A C. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: illustrative case and review of the literature [J]. *Oncologist*, 2019, 24(4): 435-443. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0359.
- [13] SEETHAPATHY H, HERRMANN S M, SISE M E. Immune checkpoint inhibitors and kidney toxicity: advances in diagnosis and management [J]. *Kidney Med*, 2021, 3(6): 1074-1081. DOI: 10.1016/j.xkme.2021.08.008.
- [14] MALATY M M, AMARASEKERA A T, LI C, et al. Incidence of immune checkpoint inhibitor mediated cardiovascular toxicity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(12): e13831. DOI: 10.1111/eci.13831.
- [15] CAPPELLI L C, GUTIERREZ A K, BINGHAM C O 3rd, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature [J]. *Arthritis Care Res*, 2017, 69(11): 1751-1763. DOI: 10.1002/acr.23177.
- [16] GHOSH N, TIONGSON M D, STEWART C, et al. Checkpoint inhibitor-associated arthritis: a systematic review of case reports and case series [J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(8): e317-e322. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001370.
- [17] MUNTYANU A, NETCHIPOROUK E, GERSTEIN W, et al. Cutaneous immune-related adverse events (irAEs) to immune checkpoint inhibitors: a dermatology perspective on management [formula: see text] [J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25(1): 59-76. DOI: 10.1177/1203475420943260.
- [18] LIU X Y, SHI Y Q, ZHANG D M, et al. Risk factors for immune-related adverse events: what have we learned and what lies ahead? [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 79. DOI: 10.1186/s40364-021-00314-8.
- [19] CONFORTI F, PALA L, BAGNARDI V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 737-746. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4.
- [20] CORTELLINI A, BUTI S, SANTINI D, et al. Clinical outcomes of patients with advanced cancer and pre-existing autoimmune diseases treated with anti-programmed death-1 immunotherapy: a real-world transverse study [J]. *Oncologist*, 2019, 24(6): e327-e337. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0618.
- [21] WALLIS C J D, BUTANEY M, SATKUNASIVAM R, et al. Association of patient sex with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in advanced cancers [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): 529. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5904.
- [22] SAITO Z, FUJITA K, OKAMURA M, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer aged 80 years or older [J]. *Cancer Rep*, 2021, 4(6): e1405. DOI: 10.1002/cnr2.1405.
- [23] NEBHAN C A, CORTELLINI A, MA W J, et al. Clinical outcomes and toxic effects of single-agent immune checkpoint inhibitors among patients aged 80 years or older with cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): 1856. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4960.
- [24] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(5): 442-454. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.05.009.
- [25] MARTINEZ CHANZA N, XIE W L, ISSA M, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced urological cancers with pre-existing autoimmune disorders: a retrospective international multicenter study [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000538. DOI: 10.1136/jitc-2020-000538.
- [26] 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. DOI: 10.6004/jncn.2020.0012.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 叶淑芳, 刘苗兰, 仇晓霞. 基于真实世界的研究——646例肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂相关不良反应的临床特征[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 72-79. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.12.

Cite this article as: YE Shufang, LIU Miaolan, QIU Xiaoxia. A real world research: the clinical characteristics of immune-related adverse events in 646 cases[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 72-79. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.12.