

免疫检查点致死性副作用的机制和个体化处理

董爽, 胡胜, 蔡茜

(湖北省肿瘤医院, 湖北 武汉 430079)

摘要:近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)在肿瘤免疫治疗方面取得了巨大成功,但也因为脱靶(off-target)效应导致了全新的毒性谱。其中尤其是主要器官(包括心脏、肺和脑)的严重免疫相关不良事件(irAE)可能危及生命。已有数据表明 ICI 可能通过 4 种机制诱导脱靶效应,包括直接结合正常细胞表面表达的免疫检查点分子,激活补体超敏反应;正常组织与肿瘤细胞存在同源抗原/表位;产生自身抗体;增加前炎症细胞因子的水平。在了解癌症免疫治疗的毒性及其潜在机制后,对于典型逐步增加的免疫抑制药物(如皮质类固醇)方法,提出了一种新的个体化关闭策略,旨在抑制参与免疫相关不良事件病理生理过程的各种炎症成分,不仅阻断急性期的免疫炎症毒性,而且抑制由 IL-1 和 IL-6 等炎症因子促进的肿瘤发展。

关键词:免疫检查点抑制剂;脱靶效应;肿瘤

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)06-0440-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.06.A008

Mechanism of Fatal Toxic Effect Associated with Immune Checkpoint Inhibitors and Its Individualized Management

DONG Shuang, HU Sheng, CAI Qian

(Hubei Provincial Tumor Hospital, Wuhan 430079, China)

Abstract: In recent years, immune checkpoint inhibitor (ICI) has achieved great success in cancer immunotherapy, but it also leads to a new toxicity spectrum due to off-target effect. Severe immune-related adverse events (irAE) of major organs (including heart, lung and brain) may be life-threatening. It has been shown that ICI can induce miss-target effects through direct binding of immunological checkpoint molecules expressed on the surface of normal cells and activation of complement hypersensitivity; homologous antigens/epitopes between normal tissues and cancer cells; generation of autoantibodies and increasing levels of pro-inflammatory cytokines. Based on understanding the toxicity of cancer immunotherapy and its potential mechanism, a new individualized closure strategy has been proposed for typical incremental immunosuppressive drugs (such as corticosteroids) to inhibit the various inflammatory components involved in the pathophysiological process of immune-related adverse events. It not only blocked the immuno-inflammatory toxicity in acute phase, but also inhibited the inflammation and cancer development caused by IL-1 and IL-6.

Key words: immune checkpoint inhibitor; off-target; tumor

阻断免疫检查点的单克隆抗体(mAb),如细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)-CD28 和程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体-1 (PD-L1)轴,是目前肿瘤免疫治疗的主要药物。随着在肿瘤治疗中的广泛应用,其导致的免疫相关不良

事件也越来越多。尤其是免疫检查点双抑制,其相关毒性通常涉及多个器官并且发生频率高于单一药物。例如,Checkmate 试验使用了 ipilimumab-nivolumab 联合治疗晚期黑色素瘤,313 例患者中有 184 例(59%)报道了高级别的 irAE^[1]。

与 ICI 相关的致命毒性不常见,实际发生率为 0.3%~1.3%。与其他癌症治疗相关的并发症(如发热

收稿日期:2019-03-07;修回日期:2019-04-09

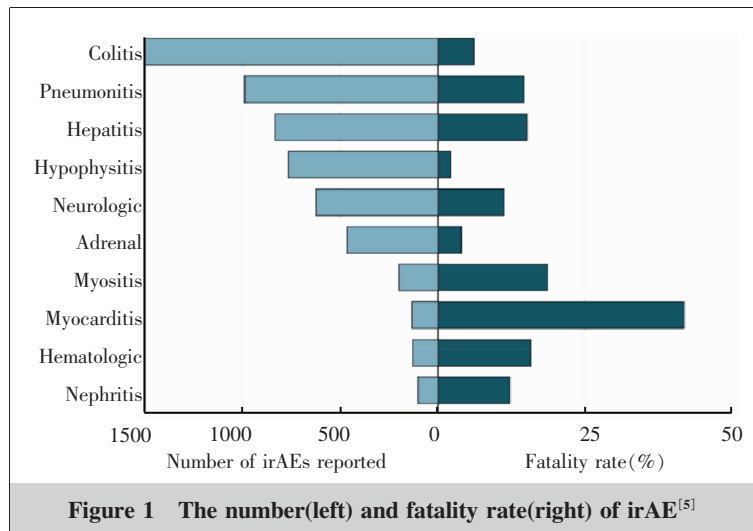
通信作者:蔡茜, E-mail:313404808@qq.com

性中性粒细胞减少症、贫血等类似,也需要根据 irAE 严重性分级系统处理,深刻认识和早期治疗,以避免患者因延迟治疗而导致的不良后果。由于受 irAE 影响的器官系统范围非常广泛,其处理经常需要肿瘤学以外的专业知识,需要经验丰富的多学科团队优化处理。关于 irAE 处理,欧洲肿瘤医学会、国家综合癌症网络和癌症免疫治疗毒性管理工作组协会 (the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group)^[2,3] 等都提供了最全面的治疗策略,包括根据 irAE 严重性和持续时间使用免疫抑制药物等。但这些指导原则没有临床医生经常需要面对的严重性 irAE 处理的具体信息。本文将围绕免疫检查点致死性副作用的机制和个体化处理展开全面讨论。

1 致死性 irAE 的临床特征

不同免疫检查点抑制剂治疗方案所导致的 irAE 存在显著差异。抗 CTLA-4 治疗似乎导致比抗 PD-1 和抗 PD-L1 治疗更严重的 irAE,并且 irAE 通常累及多个器官系统,而且更常见于治疗有效的患者中。具体来看,ipilimumab 单药治疗中常见的 irAE 是结肠炎/腹泻(70%),而肝炎(16%)和肺炎(8%)发生的比例较低。抗 PD-1/PD-L1 单药治疗的 irAE 流行谱很广,包括肺炎(35%)、肝炎(22%)、结肠炎(17%)、神经系统事件(15%)和心肌炎(8%)。两种抑制剂联合治疗最常见致死的 irAE 类型是结肠炎(37%)、心肌炎(25%)、肝炎(22%)、肺炎(14%)和肌炎(13%),并且肌炎和心肌炎经常共同发生,在 52 例心肌炎病例中有 5 例(10%)发生重症肌无力。而其他事件共同发生较为罕见。神经系统毒性中最常见的是脑炎和重症肌无力^[4]。也有极少数死亡是由于皮肤(如有毒的表皮坏死松解症,1.5%)、血液学(噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、溶血性贫血、特发性血小板减少症紫癜,3%)和内分泌毒性(垂体炎、肾上腺皮质功能不全,5.5%)导致。随着治疗时间的延长,有关致命 irAE 的报告也随之增加,但除了心肌炎的发生增加外,其他致命毒性的类型基本稳定。此外,不同类型毒性所产生的死亡风险也不尽相同。心肌炎(39.7%)似乎死亡风险最高;其次是肺

炎、肝炎、肌炎、肾炎、神经系统和血液学,一般死亡率为 10%~17%;垂体炎、肾上腺皮质功能不全和结肠炎报告的死亡率最低(分别为 2%、3.7%和 5%)(Figure 1)^[5]。



2 致死性 irAE 的可能机制

ICI 诱导 irAE 的机制尚不明确,一般认为与免疫检查点在维持免疫稳态中的作用有关,包括 ICI 与非淋巴细胞上的免疫检查点分子直接结合,诱导补体激活;肿瘤抗原与靶外组织存在交叉反应;自身抗体的产生和促炎细胞因子增加 4 种机制。不过,irAE 所涉及器官的类型及损伤的严重程度均具有明显的变异性,提示还有其他机制的可能^[6]。

2.1 通过补体调节的抗免疫检查点反应

对 6 例经 CTLA-4 抑制剂 ipilimumab 或 tremelimumab 治疗后死亡的患者进行尸检,发现均具有不同程度 CD4⁺T 细胞弥漫性浸润的垂体炎。进一步的组织学分析证明^[7],所有患者中垂体内分泌细胞均表达 CTLA-4 抗原,并且有严重临床垂体炎和病理证据的患者水平最高。研究还提示,对垂体中表达高水平 CTLA-4 抗原的患者,CTLA-4 阻断抗体可通过 IV 型(T 细胞依赖性)和 II 型(IgG 依赖性)的补体激活免疫机制,诱导腺垂体结构广泛破坏。但目前数据仅限于病例研究。

2.2 T 细胞交叉反应

T 细胞交叉反应存在两种可能性^[8],一种可能性是不同组织类型中存在相同的抗原,被 TCR 识别;

另一个原因是抗原可能不同,但具有足够的表观同源性。ICI 解除了特异性 T 细胞的抑制状态,而一旦特异性 T 细胞识别存在同源抗原的不同器官,就可能引起毒性反应。在一份报告中,2 例致命性心肌炎死者的心肌、心脏传导、骨骼和肿瘤组织的浸润淋巴细胞表达 TCR 的测序显示,肿瘤和心肌组织中均存在 T 细胞高度克隆扩增。这表明在 ICI 治疗下,T 细胞识别肿瘤和靶外正常组织中的同源抗原,可能导致 irAE 的产生。对于接受免疫治疗的黑色素瘤患者,也可能由于正常组织和肿瘤中存在同源抗原,导致自身免疫攻击引起色素沉着异常。

2.3 细胞因子的产生

多项研究报道了 ICI 治疗可能导致大量细胞因子释放,继而引起 irAE。一项研究发现 ipilimumab 诱发的 3 级或更高级别腹泻的结肠炎患者中,血液中白细胞介素 17(IL-17)水平升高^[9]。而在各种免疫调节的肾脏疾病模型中,IL-17 被认为是组织损伤的调节分子。另一项研究也报告了 ICI 相关心肌炎患者的肿瘤以及心脏和骨骼肌组织中,几种编码炎症细胞因子的基因转录物包括 CXC-趋化因子配体 10(CXCL10)的表达上调。还有一份报告也描述了接受 ipilimumab 和 nivolumab 联合治疗发生急性肾损伤的患者,促炎细胞因子的血清水平升高,包括 IL-1Ra、CXCL10 和肿瘤坏死因子(TNF)。

2.4 自身抗体

除了针对 T 细胞调节的免疫反应,抗 PD-1 或 PD-L1 治疗还调节体液免疫,增强已有的抗甲状腺抗体水平。一项单中心研究显示,80%接受 pembrolizumab 并出现临床甲状腺功能异常的患者,具有高水平的抗甲状腺抗体。在 PD-1 敲除的小鼠心肌炎模型中,也证实了抗肌钙蛋白 I 的抗体形成;但对 ICI 诱导的心肌炎患者的研究报道发现受影响组织中未检测到 IgG 自身抗体^[10]。一例与 ipilimumab 治疗相关的狼疮样肾小球肾炎患者中,也发现了针对双链 DNA 和核抗原的抗体,停止治疗后该抗体消失。这些数据都提示自身抗体的形成在 ICI 治疗导致的 irAE 中发挥作用。

3 处理 ICI 毒性的新治疗观点

由于缺乏经过验证的生物标志物,免疫病理学

的个体化关闭策略(shut-off strategy)^[12],是处理严重 irAE 合适的选择。对于主要表现为 T 细胞浸润的患者,可以针对 T 细胞治疗,最好是抗 IL-6;如果没有相关药物,抗 IL-1 受体或抗 IL-12 和抗 IL-23 受体,也可能是一种处理方法。如果主要表现为明显的 B 细胞和浆细胞浸润,抗 B 细胞策略(抗 CD20 和抗 B 细胞激活因子阻断)可能是最佳的选择;如果是嗜中性和单核细胞渗透性占主导地位,靶向抗 TNF α 是最佳策略。ICI 治疗的数据已经发现,钙调神经磷酸酶抑制剂和麦考酚酯对 T 细胞反应具有明显的抑制作用,可作为二线免疫抑制药物;但对于免疫原性肿瘤患者,应避免使用,特别是有治愈可能的患者。另外,因为 IL-6 是细胞毒性 T 细胞分化中一个主要的急性炎症期调节分子,具有促肿瘤特征。因此针对 IL-6 通路^[12]的药物,不降低免疫治疗的效果,是免疫抑制药物的有力替代。

4 具体处理方法

4.1 皮质类固醇

皮质类固醇被认为是严重 irAE 的一线治疗方案。其作用迅速,使用方便。常用的方案包括口服泼尼松(1~2mg/kg)或肠外甲基强的松龙(125~1000mg)^[13]。大剂量皮质类固醇具有感染性并发症和干扰代谢的固有风险(如医源性库欣综合征),因此皮质类固醇应该在患者出现早期康复时开始减量。但为避免相对半衰期长的 ICI 出现反跳现象,建议逐渐减量的时间是 4~6 周。

4.2 钙调神经磷酸酶抑制剂、硫唑嘌呤、霉酚酸酯和抗 TNF α 治疗

治疗 ICI 相关性结肠炎和肝炎,可以用单剂量 5mg/kg 英夫利昔单抗(TNF α 单克隆抗体)。它对于皮质类固醇难治性结肠炎非常有效^[14]。对于一些复发或症状没有改善的患者,2 周后必须第二次给药。此外,依那西普、阿达木单抗、certolizumab 和 golimumab 也可以替代英夫利昔单抗。值得提出的是,当使用抗 TNF α 单克隆抗体治疗 irAE 时,应该谨慎罕见的不良事件发生。如这些药物会加剧某些准备治疗的 irAE 事件如牛皮癣、炎症性肠病、肺肉芽肿和葡萄膜炎的出现或恶化。因此,临床医生需要考虑鉴别诊断。可能的具体方案是阿达木单抗 40mg

每2周一次,戈利木单抗 50mg 每月一次,依那西普 50mg 每周一次,或 certolizumab 400mg 每月一次。

目前大多数指南提倡麦考酚酯是 ICI 相关 irAE 的二线治疗,但证据水平相对较低。钙调神经磷酸酶抑制剂也被用作皮质类固醇难治性结肠炎和肝炎的辅助治疗,但相关文献不多。使用麦考酚酯和钙调神经磷酸酶抑制剂,应该依据血浆水平制定剂量和给药计划,以确认安全的治疗剂量,避免毒性^[15]。

4.3 抗 IL-1 阻断治疗

IL-1 是急性炎症期间的主要细胞因子之一。IL-1 阻断被认为没有对癌症反应产生不利影响,可能是某些 irAE 的一种主要治疗选择,如急性重症肌无力、脑炎、严重的关节炎、慢性炎症脱髓鞘多发性神经根神经炎、严重的抗 TNF α 难治性结肠炎、肺炎和心肌炎^[11]。可能的方案是 anakinra(一种重组 IL-1 受体拮抗剂) 100mg 每天一次,或 canakinumab 300~600mg 每8周一次。

4.4 抗 IL-6 阻断治疗

IL-6 与 IL-1 和 TNF α 一样,也是急性炎症阶段的主要细胞因子之一。另外据报道,IL-6 可促进癌症的发展和转移,并作为主要细胞因子,产生全身炎症反应和引起癌症相关症状恶化,可能导致体能状态和生活质量的恶化。因此,使用抗 IL-6 治疗作为前期治疗方案,可能是抗 TNF α 或抗 IL-1 药物很好的替代,用于许多 irAE 适应症,不损害免疫治疗的效果^[16]。可能的方案是托西珠单抗 8mg/kg 静脉给药,每月一次,或 162mg 皮下注射,每周一次。但是,由于可能增加胃肠道穿孔的风险,对于 ICI 相关的小肠结肠炎患者需谨慎使用。

4.5 抗 IL-17 治疗

有报告 ipilimumab 诱导的结肠炎患者中,具有高 IL-17 血清水平。然而,有关 IL-17 阻断存在相互矛盾的证据。在不同的肿瘤类型和个体微环境中,IL-17 具有控制或促进肿瘤的双重作用。有几种抗 IL-17 单克隆抗体可供选择^[17],可按如下方式使用: ixekizumab 皮下注射 80mg 每2周一次、brodalumab 皮下注射 210mg 每2周一次和 secukinumab 皮下注射 150mg 每周一次。

4.6 抗 IL-23 和抗 IL-12 治疗

Ustekinumab 是一种常见的针对 IL-23 和 IL-12 p40 亚基的单克隆抗体,批准治疗皮肤银屑病和相

关的关节炎。对于严重的 irAE,ustekinumab 治疗可能是一种选择,诱导剂量 6mg/kg 静脉治疗,然后 90mg 每8~12周一次^[18]。

4.7 抗 B 细胞策略

在 irAE 的发病机制中,T 细胞的主要作用已经确立,但也有一些研究报道了 B 细胞可能的作用,特别是在皮肤 irAE(具有大疱表型)和内分泌 irAE(如垂体炎和甲状腺炎)中^[19]。利妥昔单抗可能是 ICI 诱导的具有自身抗体的自身免疫性疾病的一种治疗选择,可能方案是利妥昔单抗两个疗程,1g 每2周一次,或 375mg/m² 每周一次,持续4周^[20]。其他完全人抗 CD20 抗体也可使用:ofatumumab 第1天 300mg,第2天 1000mg;obinituzumab 在第1天和第2天 1000mg 和 ocrelizumab 300mg 在第1天和第4天。Belimumab(抗 B 细胞激活因子 mAb)已在系统性红斑狼疮患者中显示出疗效,因此可能是利妥昔单抗的辅助药物,但最佳组合和适当的治疗顺序仍然不明确。

4.8 静脉注射免疫球蛋白和血浆置换去除术

ICI 诱导的副作用,标准方法为静脉内免疫球蛋白 400mg/kg 每天,持续5天,显示明显改善 irAE。难治性疾病可能会需要用钙调神经磷酸酶抑制剂或静脉注射免疫球蛋白治疗。可能的方案是静脉注射免疫球蛋白 400mg/kg 每天,连续5天,每月一次,总共3~4次。血浆置换作为格林-巴利综合征治疗的基石,在皮质类固醇难治性免疫相关急性炎性脱髓鞘性多发性神经病变和脑炎患者中,血浆置换可被视为潜在的候选策略^[21]。

5 结论和展望

ICI 治疗的发展带来了晚期癌症患者治疗方式的转变,而 irAE 对接受治疗的患者来说也是一个相当大的挑战。由于可导致严重的并发症甚至死亡,严重 irAE 的个体化治疗选择,是癌症免疫治疗发展主要的医学突破之一^[9]。

因为 irAE 的临床表现和严重程度各不相同,需要开发遗传、表观遗传或替代预测标志,预测 irAE 的发展,识别 irAE 高风险患者,并指导制定预防性干预措施。目前高通量外周血单核细胞或循环的微 RNA 测序,可以作为非侵入性生物标志物,探索鉴

定 irAE 发展的预测模式^[22]。

其次,由于大多数致死性 irAE 非常罕见,迫切需要临床试验提供 ICI 毒性的数据。因此,irAE 必须向国家监管机构报告,以及发表经验治疗的病例和病例系列。在未来的高级阶段试验,应该鼓励前瞻性处理 ICI 副作用方面的研究,包括选择性靶向主要炎症细胞因子,如 IL-6、TNF α 和 IL-1。但是,使用这些治疗策略需要考虑成本和对卫生保健系统财务的影响。不过,如果处理严重 irAE 是有效的,成本可能会因降低患者发病率而减少^[23]。

最后,改进和优化经典的免疫抑制干预措施,需要开发适当的治疗方案,使用经典的免疫抑制剂(如有效的 mAb 和阻断炎症的小分子)以及培训免疫治疗专业知识的医生。在临床试验以外使用这些药物,建议由临床免疫学专家根据癌症预后、所选药物预期起效时间以及药物各自的副作用进行决策和监测^[24,25]。此外,妥善处理严重的 irAE 需要多学科团队,跨越医学专业的传统界限,努力确保高质量的免疫治疗,为癌症患者带来获益。

参考文献:

- [1] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1345–1356.
- [2] 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.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Management of immunotherapy-related toxicities [OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
- [4] Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, et al. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management [C]. *ESMO Open*, 2018, 3; e000278.
- [5] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, 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] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158–168.
- [7] Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(12): 3225–3235.
- [8] Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3193–3198.
- [9] Samaan MA, Pavlidis P, Papa S, et al. Gastrointestinal toxicity of immune checkpoint inhibitors: from mechanisms to management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(4): 222–234.
- [10] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 583–589.
- [11] Martins F, Sykietis GP, Maillard M, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e54–e64.
- [12] Stroud CR, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade[J]. *J Oncol Pharm Prac*, 2017, 107815521774514.
- [13] 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.
- [14] Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(6): 965–973.
- [15] Ortega Sanchez G, Jahn K, Savic S, et al. Treatment of mycophenolate-resistant immune-related organizing pneumonia with infliximab[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 85.
- [16] Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(3): 410–420.
- [17] Esfahani K, Miller WH Jr. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1989–1991.
- [18] Teng MW, Vesely MD, Duret H, et al. Opposing roles for IL-23 and IL-12 in maintaining occult cancer in an equilibrium state[J]. *Cancer Res*, 2015, 72(16): 3987–3996.
- [19] Das R, Bar N, Ferreira M, et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 715–720.
- [20] Ito M, Fujiwara S, Fujimoto D, et al. Rituximab for nivolumab plus ipilimumab-induced encephalitis in a small-cell lung cancer patient[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2318–2319.
- [21] Spankuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, et al. Severe hepatitis under combined immunotherapy: resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 203–205.
- [22] Johnson DB, Balko JM. Biomarkers for immunotherapy toxicity: are cytokines the answer? [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 3858.
- [23] Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, et al. Cost estimate of immune-related adverse reactions associated with innovative treatments of metastatic melanoma [J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(10): 967–976.
- [24] Shafqat H, Gourdin T, Sion A. Immune-related adverse events are linked with improved progression-free survival in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(3): 156–163.
- [25] Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1093–1099.