

# 免疫检测点抑制剂的免疫相关性毒副作用的治疗与管理

刘华丽, 熊小明, 彭敏, 宋启斌审校  
(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

**摘要:**近年来,免疫检测点抑制剂在包括肺癌、肾透明细胞癌、黑色素瘤等多种肿瘤中取得惊人疗效。尽管免疫检测点抑制剂在肿瘤治疗中取得显著疗效,但免疫检测点抑制剂的非特异性免疫激活导致的免疫相关性不良反应可直接影响治疗的进展,甚至威胁患者生命。因此,有效管理免疫相关性不良反应,减少3~4级治疗相关性不良事件的发生,对于免疫治疗疗效至关重要。全文将从临床表现、发病率及临床治疗三方面综述抗细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)以及程序性细胞死亡-1(programmed cell death-1, PD-1)单克隆抗体药物的常见免疫相关性不良反应。

**关键词:**免疫检测点抑制剂;免疫相关性不良反应;细胞毒性T淋巴细胞抗原-4;程序性细胞死亡-1

中图分类号:R73-61 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2017)05-0428-05  
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B015

## Management and Treatment of Immune-related Adverse Events with Immune Checkpoint Inhibitors

LIU Hua-li, XIONG Xiao-ming, PENG Min, et al.

(Tumor Center, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** In recent years, immune checkpoint inhibitors have shown impressive clinical activity in a variety of tumors, including lung cancer, renal clear cell carcinoma, melanoma, and so on. Despite achieving great clinical success, these drugs can active immune response non-specially, induce a unique set of immune-related adverse events (irAEs) that can interrupt the anti-tumor treatment and be even fatal. Therefore, the effective management of irAEs and reducing the occurrence of grade 3-4 treatment-related adverse events are critical in optimizing treatment outcomes. This review focuses on the clinical manifestations, morbidity of more common irAEs of anti-CTLA-4 or PD-1 monoclonal antibody drugs and provides a suggested approach for management of specific irAEs.

**Subject words:** immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse events (irAEs); cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; programmed cell death-1

正常机体免疫系统能识别并及时清除突变细胞,从而防止肿瘤的发生。机体对肿瘤免疫应答包括T细胞介导的细胞免疫、体液免疫和固有免疫,其中以细胞免疫为主<sup>[1,2]</sup>。正常情况下,机体存在生理性免疫负性调整机制,保证免疫调节维持在适当范围内,一方面对自身抗原免疫耐受,避免自身免疫性疾病,另一方面避免免疫反应过度激活,造成自身

组织损伤。免疫检测点在免疫负性调节作用中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。随着肿瘤生物学与肿瘤免疫学基础理论的发展,上调免疫检测点是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一<sup>[4]</sup>。因此,针对免疫检测点的拮抗剂理论上具有修复机体抗肿瘤免疫,控制肿瘤。免疫检测点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是一类免疫调节因子,通过与T细胞或肿瘤细胞表面免疫负性调节因子结合,影响T细胞活性<sup>[5]</sup>。目前研究较多的包括抗CTLA-4<sup>[6]</sup>、PD-1<sup>[7]</sup>、PD-L1抗体<sup>[8]</sup>,以及抗T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (Tim-3)<sup>[9]</sup>和抗淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3)<sup>[10]</sup>抗体等。近年来,免疫检

基金项目:国家自然科学基金(81372407)

通讯作者:宋启斌,医学博士,教授,主任医师;武汉大学人民医院肿瘤中心,湖北省武汉市武昌区张之洞路99号(430060);  
E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期:2016-06-23;修回日期:2016-11-02

检测点抑制剂取得重大突破,表现出持久抗肿瘤活性,改变了肿瘤诊疗指南。

随着免疫检测点抑制剂在临床上的使用,免疫检测点抑制剂的毒副作用亦引起临床医师的关注,与传统化疗药物或分子靶向药物不同点在于,免疫检测点抑制剂可非特异性免疫激活,引起免疫相关性不良反应(immune-related adverse events, irAEs)<sup>[11]</sup>。关于 irAEs 的病理生理学机制尚未完全阐释,目前主要认为与免疫细胞浸润正常组织有关。目前,尚无预测筛选免疫治疗可能获益人群以及 irAEs 高发人群的特征性指标<sup>[11,12]</sup>,现阶段尚无法准确预防免疫相关性不良反应。

本文将从发病率、临床表现及临床治疗三个方面分别总结 CTLA-4 抗体和 PD-1 抗体临床常见的 irAEs,提高临床医师对 irAEs 治疗水平,减少 3~4 级治疗相关性不良事件的发生,确保免疫检测点抑制剂在临床上的有效使用。

## 1 皮肤毒性

皮肤毒性是最常见的 irAEs。据报道,40%以上接受抗 PD-1 单克隆抗体药物治疗黑色素瘤患者可能发生皮肤毒性<sup>[13]</sup>。关于 CTLA-4 的一项 Meta 分析结果显示,接受 CTLA-4 治疗的肿瘤患者中,皮肤毒性发生率平均为 44%<sup>[14]</sup>。临床表现多为皮疹伴或不伴皮肤瘙痒(通常为轻到中度),典型受累部位为躯干和四肢,经过及时的处理可以有效控制<sup>[15]</sup>。PD-1 抑制剂有黏膜毒性,表现为口干及黏膜炎<sup>[16]</sup>。此外,接受免疫检测点抑制剂治疗的患者有发生具有致死性的约翰逊—史蒂文斯综合征 (Stevens- Johnson syndrome, SJS) 以及毒性表皮坏死溶解征(toxic epidermal necrolysis, TEN) 的风险,但发生率极低<sup>[17]</sup>。并且,接受抗 PD-1 单克隆抗体治疗的晚期黑色素瘤患者中,有发生大疱性类天疱疮的个案报道<sup>[18]</sup>。

免疫相关性皮肤毒性通常呈现自限性,易于管理治疗<sup>[13,15,19]</sup>。根据临床表现及分级,给予适宜的治疗方法(详见附录)。轻到中度皮肤毒性(1~2 级)一般只需对症支持治疗,包括局部使用中效糖皮质激素联合口服止痒药物。高效及极高效率类固醇不能用于面部、腹股沟及腋窝等敏感部位;重度皮疹(3~4 级)需要口服糖皮质激素药物。在排除其他病因(如口

腔念珠菌病)后,黏膜炎可使用糖皮质激素类药物或多卡因漱口水。当患者发生 3/4 级皮肤毒性或者持续性的低级皮肤毒性时,推荐请皮肤专科医师会诊。

## 2 胃肠道毒性

胃肠道毒性是第二大常见 irAEs。在接受抗 CTLA-4 单克隆抗体治疗的患者中,约 35% 患者出现胃肠道毒性,并且呈现剂量依赖性<sup>[14]</sup>。而使用抗 PD-1 单克隆抗体药物治疗的患者,其胃肠道毒性发生率相对降低<sup>[20]</sup>。此外,伊匹单抗联合纳武单抗方案中,胃肠道毒性发生率较单药更高,并且程度更为严重<sup>[21]</sup>。免疫介导的胃肠道毒性最初表现为大便次数增加,可伴有腹痛、血便、恶心或呕吐、电解质紊乱的结肠炎的症状,导致肠梗阻及肠穿孔。相较乙状结肠、升结肠和直肠,irAEs 的结肠炎更易发生在降结肠<sup>[22]</sup>。

轻到中度结肠炎(1~2 级)主要是用抗胃肠蠕动止泻治疗。密切观察患者病情,若症状持续,需要口服强的松等特效药。伴有严重症状(3~4 级)的患者,须立即静脉给予甲基强的松龙。3~4 级结肠炎需要请胃肠专科医师会诊。在某些情况下,可以考虑英利昔单抗(一种特异性阻断  $\alpha$  肿瘤坏死因子的人鼠嵌合型单克隆抗体)一线治疗<sup>[23]</sup>。英利昔单抗的使用可以更快控制症状,并且缩短类固醇治疗时间。初期数据显示,在类固醇耐受性结肠炎病例中,英利昔单抗使用剂量为 5mg/kg<sup>[24,25]</sup>,但目前尚无关于英利昔单抗作为一线治疗的临床前瞻性研究及对照试验的相关数据。

## 3 肝脏毒性

肝脏毒性发生率相对较低,在接受抗 CTLA-4 或 PD-1 单抗治疗的黑色素瘤患者中,肝脏毒性发生率约为 1%~2%<sup>[26,27]</sup>,并且联合用药患者的肝脏毒性发生率显著增大,约 15%,其中 50% 以上为 3~4 级免疫介导的肝脏毒性<sup>[21]</sup>。一般而言,免疫介导的肝脏毒性通常表现为天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)的升高,缺乏明显临床症状。总胆红素的升高可伴随黄疸和乏力。严重的免疫介导肝脏毒性甚至会导致临床患者的死亡。

免疫检测点抑制剂的肝脏毒性在影像学上有特征性表现,可用影像学检查排除其他病因<sup>[28]</sup>。肝功能异常期间,活组织检查亦有提示作用,组织病理学通常表现为淋巴细胞浸润。在严重(3级)和持续性中度(2级)肝脏毒性的患者中,需要口服糖皮质激素。尽管大部分患者对于激素治疗有效,个别无效患者需要使用霉酚酸酯吗替麦考酚酯(免疫抑制剂)治疗<sup>[29]</sup>。

## 4 肺部炎症

关于接受 PD-1 阻滞剂或抗 CTLA-4 抗体治疗的患者有发生肺部炎症的风险,和其他免疫相关性毒副反应相似,在联合用药方案中,肺部炎症的发生率更高,并且程度更为严重<sup>[21]</sup>。尽管肺炎发生率相对较低,但由于肺炎患者的症状可迅速恶化,导致患者死亡可能<sup>[15]</sup>,故而此类患者需要密切关注。免疫相关性毒副反应中的肺炎,缺乏临床特征性表现,主要为上呼吸道感染、咳嗽(通常表现为持续性干咳)或呼吸困难。临床上患者出现以上症状时,需做出临床评估及影像学检查。纤支镜检查以及感染科会诊用于排除其他病因所致肺部炎症。

当2级以上肺部炎症毒副作用发生时,建议患者住院治疗。糖皮质激素仍为一线治疗。但是如果症状持续,需要添加其他免疫抑制剂,如英利昔单抗、霉酚酸酯吗替麦考酚酯以及环磷酰胺<sup>[30,31]</sup>。免疫相关性毒副作用的患者,当长时间(>4~6周)接受激素和(或)其他免疫抑制剂治疗时,需预防性治疗机会性感染。

## 5 内分泌系统疾病

多种自身免疫性内分泌性毒副作用已有报道。尽管并不常见,但内分泌性疾病可能会较严重甚至威胁生命。免疫介导的内分泌性毒副作用包括急性垂体炎和垂体机能减退症(导致中枢性肾上腺皮质功能不全、低促性腺素性功能减退症和中枢性甲状腺功能减退)、甲状腺疾病和甲状腺功能异常,其他内分泌毒副作用,例如原发性肾上腺功能不全、性腺功能减退、高钙血症和1型糖尿病亦有报道,但非常罕见<sup>[32,33]</sup>。值得注意的是,抗 CTLA-4 单克隆抗体治疗所致垂体炎是惟一可能不可逆的 irAEs<sup>[34]</sup>,经积极

治疗后,垂体—甲状腺轴功能恢复率为37%~50%,而男性患者的性腺轴功能恢复率为57%<sup>[35,36]</sup>。

关于自身免疫性内分泌性毒副作用的治疗主要有糖皮质激素治疗减轻炎症反应以及激素替代支持疗法<sup>[33]</sup>。同时,值得注意的是,由于垂体炎可引起不可逆的肾上腺功能减退,因而患者可能需要长时间接受糖皮质激素替代疗法<sup>[36]</sup>。

## 6 结 语

免疫检测点抑制剂作为黑色素瘤、肺癌和大部分新发透明细胞肾癌的标准治疗,可提高总生存期,并且疗效持久。预期在未来会有更多免疫检测点抑制剂出现用于其他实体瘤和血液恶性肿瘤的治疗。目前临床上患者对于免疫检测点抑制剂毒副作用基本可耐受,但临床医师在应用免疫检测点抑制剂时必须关注免疫相关性毒副作用,做到及时识别和处理免疫相关性毒副作用。早期干预和密切监测是管理免疫相关性毒副作用的关键。

## 参考文献:

- [1] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle [J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [2] Souza-Fonseca-Guimaraes F. NK cell-based immunotherapies: awakening the innate anti-cancer response [J]. *Discov Med*, 2016, 21(115): 197-203.
- [3] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [4] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4): 227-242.
- [5] Garrett MD, Collins I. Anticancer therapy with checkpoint inhibitors: what, where and when? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(5): 308-316.
- [6] Furue M, Kadono T. Melanoma therapy: check the checkpoints [J]. *J Dermatol*, 2016, 43(2): 121-124.
- [7] Scott LJ. Nivolumab: a review in advanced melanoma [J]. *Drugs*, 2015, 75(12): 1413-1424.
- [8] Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies [J]. *Int Immunol*, 2015, 27(1): 39-46.
- [9] Ngiew SF, Teng MW, Smyth MJ. Prospects for TIM3-targeted antitumor immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6567-6571.

附录 免疫相关性皮肤毒性<sup>[13,14,21,26]</sup>和胃肠道毒性<sup>[17,21,23-26]</sup>的治疗措施

| ⇨ 1/2 级免疫相关性皮肤毒性                                                                                                                             | ⇨ 1 级免疫相关性胃肠道毒性                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) 继续免疫治疗;<br>2) 开始局部外用中效糖皮质激素;<br>3) 抗组胺药;<br>4) 72h 内再次评估:<br>●有效,连续 7d 给药后逐步减量;<br>●无效,更换为湿性敷料或者请皮肤科会诊。                                   | 1) 继续免疫治疗;<br>2) 补液(2~3L/d):如果患者实验室检查指标异常或者脱水,门诊静脉补充电解质,48h 补充总液体量 2~3L;<br>3) 止泻;<br>4) 24h 后再次评估:<br>●有效:连续 72h 治疗后逐渐减少;<br>●无效:进入 2 级胃肠道毒性管理办法。                                                                                                             |
| ⇨ 3 级免疫相关性皮肤毒性                                                                                                                               | ⇨ 2 级免疫相关性胃肠道毒性                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1) 维持免疫治疗;<br>2) 皮肤科会诊;<br>3) 局部外用高效糖皮质激素;<br>4) 口服强的松 0.5~1mg/kg/d;<br>5) 抗组胺药;<br>6) 72h 内再次评估:<br>●有效,连续 7d 给药后逐步减量;<br>●无效,进入 3~4 级管理办法。 | 1) 维持免疫治疗;<br>2) 补液(2~3L/d):如果患者实验室检查指标异常或者脱水,门诊静脉补充电解质,48h 补充总液体量 2~3L;<br>3) 止泻;<br>4) 24h 后再次评估:<br>●有效:连续 72h 治疗后逐渐减少;<br>●症状持续:<br>a) 维持免疫治疗直至症状减轻至 1 级;<br>b) 口服强的松 1mg/kg/d;<br>c) 胃肠道科会诊;<br>d) 盆腹腔 CT 扫描+结肠镜检查;<br>e) 免疫介导的结肠炎确诊后,需进入 3~4 级胃肠道毒性管理办法。 |
| ⇨ 4 级免疫相关性皮肤毒性                                                                                                                               | ⇨ 3/4 级免疫相关性胃肠道毒性                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1) 暂停免疫治疗;<br>2) 住院治疗;<br>3) 静脉补液水化,尤其是大面积皮肤发生剥脱时;<br>4) 皮肤科会诊;<br>5) 密切监控脓毒症及呼吸道症状;<br>6) 强的松静脉给药 2mg/kg/d;<br>7) 口腔及眼部护理。                  | 1) 暂停免疫治疗;<br>2) 住院治疗;<br>3) 肠道休息;<br>4) 静脉给予甲基强的松龙 2mg/kg/d;<br>5) 胃肠道科会诊;<br>6) 盆腹腔 CT 扫描+结肠镜检查以排除结肠炎;<br>7) 评估有无肠穿孔:如果患者出现肠穿孔,需立即请外科会诊;禁用止泻剂、类固醇和英利昔单抗;<br>8) 考虑英利昔单抗静脉滴注 5mg/kg, 没有禁忌证的情况下 2 周后可再次静脉滴注。                                                    |
| ⇨ 症状缓解后                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 症状缓解后,缓慢逐步(至少 4w)减少类固醇的使用,以防复发。                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                |

- [10] Woo SR,Turnis ME,Goldberg MV,et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape [J]. Cancer Res,2012,72(4):917-927.
- [11] Kourie HR,Paesmans M,Klastersky J.Biomarkers for adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J].Biomark Med,2016,10(10):1029-1031.
- [12] Meng X,Huang Z,Teng F,et al.Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy [J].Can-

cer Treat Rev,2015,41(10):868-876.

- [13] Sibaud V,Meyer N,Lamant L,et al.Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies [J].Curr Opin Oncol,2016,28(4):254-263.
- [14] Bertrand A,Kostine M,Barnetche T,et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med,2015,13:211.
- [15] Topalian SL,Sznol M,McDermott DF,et al. Survival,

- durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1020–1030.
- [16] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 908–918.
- [17] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320–330.
- [18] Hwang SJ, Carlos G, Chou S, et al. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies[J]. *Melanoma Res*, 2016, 26(4): 413–416.
- [19] Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1): 161–169.
- [20] Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 190–209.
- [21] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006–2017.
- [22] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23–34.
- [23] Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2691–2697.
- [24] Minor DR, Chin K, Kashani-Sabet M. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(3): 321–325.
- [25] Merrill SP, Reynolds P, Kalra A, et al. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(6): 806–810.
- [26] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711–723.
- [27] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521–2532.
- [28] Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(4): 1071–1077.
- [29] Cheng R, Cooper A, Kench J, et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(4): 657–666.
- [30] Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 210–225.
- [31] Tabchi S, Messier C, Blais N. Immune-mediated respiratory adverse events of checkpoint inhibitor [J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(4): 269–277.
- [32] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(2): 371–381.
- [33] Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): 1361–1375.
- [34] Weber J. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010)[J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 4): 16–25.
- [35] Min L, Vaidya A, Becker C. Association of ipilimumab therapy for advanced melanoma with secondary adrenal insufficiency: a case series[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(3): 351–355.
- [36] Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes [J]. *Pituitary*, 2010, 13(1): 29–38.