

吡非尼酮治疗 PD-1 抑制剂信迪利单抗相关免疫性肺炎 1 例

Pirfenidone in the Treatment of PD-1 Inhibitor Sintilimab Associated Immune Pneumonia: A Case Report // CHEN Hua-lin, LIU Mei-lian, LUO Yi-ping, LI Shu-jun, PENG Xiao-xia, LIN Mu-wen, YANG Zhi-xiong

陈华林, 刘美莲, 罗怡平, 李姝君, 彭晓霞, 林幕文, 杨志雄
(广东医科大学附属医院, 广东 湛江 524001)

关键词: PD-1 抑制剂; 吡非尼酮; 免疫相关性肺炎
中图分类号: R734.2 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2021)07-0601-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B016

近年来, 单用免疫检查点抑制剂(ICIs)和联合治疗方案成功改变了晚期肺癌的治疗格局, 使患者的生存期得以延长^[1]。然而, 免疫相关不良反应(irAEs)通常以 ICIs 副作用的形式出现, 并且 irAEs 由免疫相关性肺炎(IRP)发展而来, 这种情况在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中更为常见^[2]。IRP 是一种与 ICIs 相关的炎症浸润性肺病, 其可导致肺癌患者的高停药率和死亡率^[3]。吡非尼酮胶囊是一种具有活性的小分子口服药物, 能够抑制成纤维细胞增殖, 减少基质胶原合成^[4], 具有良好的抗肺纤维化作用^[5]。吡非尼酮还能下调炎症反应途径, 可作为抗炎药物运用于临床^[6]。本文对吡非尼酮治疗 1 例 PD-1 抑制剂信迪利单抗所致的免疫相关性肺炎患者资料进行分析。

1 临床资料

患者, 女性, 61 岁, 因“反复咳嗽咳痰 2 个月余, 胸闷、头晕半个月余”于 2019 年 7 月 17 日入院, 查体: PS 1 分, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 既往有高血压病史, 规律服用硝苯地平降血压, 血压控制良好。于 2019 年 7 月 29 日行全身 PET/CT 检

查示: 左肺下叶前内基底段肺癌, 病灶周围阻塞性肺炎、不张; 双侧颈部 IV 区至双侧锁骨区、纵隔多发淋巴结转移瘤, 双侧腋窝淋巴结转移可能; 左股骨颈骨转移瘤, 腰 5 椎体左侧椎弓根早期骨转移瘤可能性大; 右肺中叶及双肺下叶散在斑片状稍高密度灶, 双肺散在实性结节; 双肺多发炎症, 双侧胸膜局部增厚 (Figure 1)。支气管扩张试验示中重度阻塞性通气功能障碍, 支气管舒张试验阳性 (吸入 Ventolin 400 μ g, FEV₁ 上升 >12%, 绝对值增加 >200 ml)。肺癌四项检查示: CEA 4.92 μ L/L, SCC 0.4 ng/ml, NSE 16.5 ng/ml, CYFRA21-1 5.65 ng/ml。于 2019 年 8 月 7 日行右锁骨上淋巴结组织活检术, 病理示: 颈部淋巴结符合转移性腺癌, 免疫组化 Alk(-), CK7(+), Ki-67 (20%左右), NapsinA (部分+)、PD-L1 (50%, 膜+)。基因检测

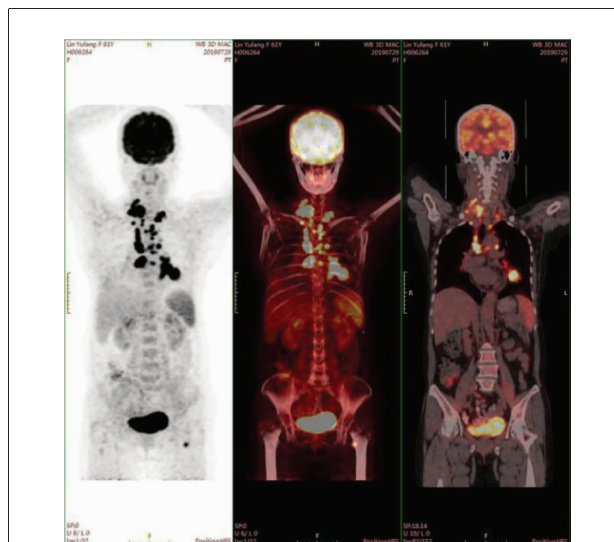


Figure 1 Whole body PET/CT imaging on July 29, 2019

通信作者: 杨志雄, 教授, 主任医师, 本科; 广东医科大学附属医院肺部肿瘤科, 广东省湛江市人民大道 57 号 (524001); E-mail: yangzhixiong068@126.com
收稿日期: 2020-11-18; 修回日期: 2021-01-20

结果显示 *ERB2* 突变率 43.56%，影响蛋白功能；免疫抑制剂疗效评估结果显示肿瘤突变负荷为 10.7 mutations/Mb，微卫星稳定，PD-L1 蛋白表达水平阴性 (TPS 评分和 CPS 评分)，可能获益的临床药物包括 Avelumab、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗等。

患者诊断为左下肺腺癌 cT₃N₃(锁骨上)M₀(骨) IV期 20Exon *ERBB2* 突变, PD-L1 阴性; 高血压 2 级 (很高危组)。于 2019 年 8 月 24 日开始行信迪利单抗 200 mg+培美曲塞 800 mg+卡铂 500 mg 联合治疗的一线治疗策略, 治疗 1 个周期后患者双侧臀部、背部出现大批皮疹、瘙痒, 给予开瑞坦和少量激素治疗后慢慢消退。考虑到患者因使用免疫抑制剂导致的皮疹已达 3 级, 于 2019 年 9 月 24 日停用信迪利单抗, 改为培美曲塞 800 mg+卡铂 500 mg 治疗 1 个

周期。2019 年 10 月 16 日胸部和上腹部增强 CT 示左肺下叶前内侧基底段可见不规则斑片状软组织影, 大小约 1.8 cm×1.4 cm×2.3 cm, 增强扫描呈轻度强化, 边界欠清, 伴相应节段支气管狭窄, 可见分叶、毛刺征, 邻近斜裂牵拉凹陷; 双肺可见多发斑片状、云絮状、索条状模糊阴影, 边界欠清, 局部呈网格状改变, 伴局部支气管扩张, 以双肺周围为主, 局部呈结节状改变, 提示双肺散在炎症, 以间质为主 (Figure 2A)。患者咳嗽、胸闷较前稍加重, 结合有免疫治疗病史, 综合评估考虑为 IRP 2 级, 于 2019 年 10 月 18 日给予甲强龙 80 mg 静滴治疗, 22 日改为 40 mg 静滴治疗, 28 日改为 20 mg 静滴治疗, 11 月 5 日改为口服甲强龙 20 mg 治疗, 并于 10 月 22 日开始给予吡非尼酮治疗, 第一周每天 3 次, 每次 2 粒; 第二周每天 3 次, 每次 3 粒; 第三周起连续至今每天 3

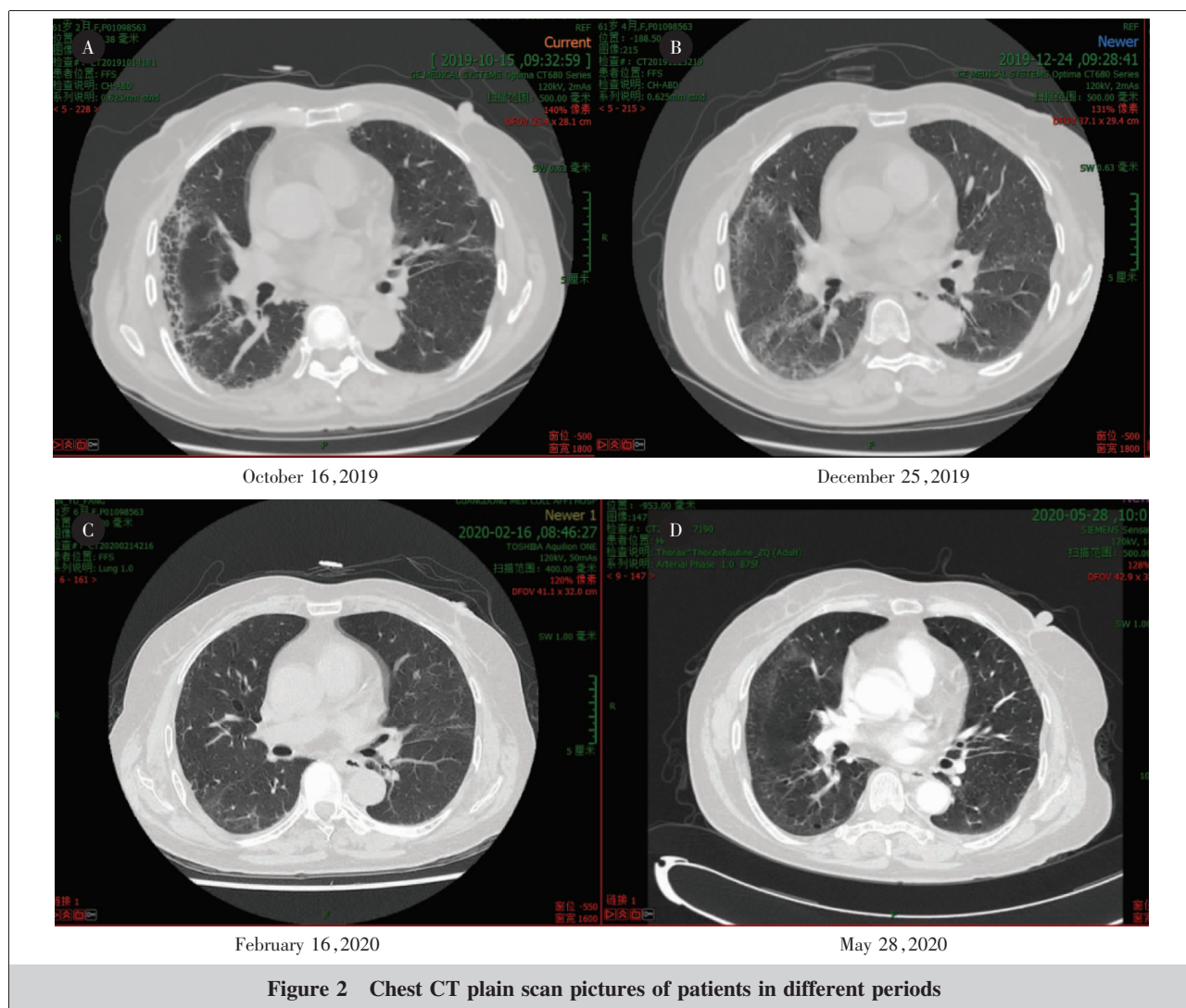


Figure 2 Chest CT plain scan pictures of patients in different periods

次,每次4粒。治疗1个月后于2019年12月25日复查胸部和上腹部增强CT示左肺下叶前内侧基底段占位性病变,病灶实性成分较前增大,大小约3 cm×1.6 cm×2.4 cm,浅分叶,边缘见短小毛刺,持续性强;双肺散在炎症,以间质为主,伴局部支气管扩张,双肺下叶病灶较前略有减少,部分病灶呈结节状改变,大致同前(Figure 2B),继续随访观察。

2019年12月25日复查发现停用抗肿瘤治疗后肿瘤有所增大,考虑到铂类可能也会导致肺损伤,于2020年1月8日、2月14日、3月8日、4月2日、4月3日、4月23日将患者的化疗方案改为重启信迪利单抗200 mg+培美曲塞800 mg+贝伐单抗400mg维持抗肿瘤治疗,同时应用吡非尼酮口服治疗。于2月16日复查胸部CT示左肺下叶前内侧基底段占位性病变,病灶较前稍缩小,大小约2.7 cm×1.6 cm×2.4 cm,浅分叶,边缘见短小毛刺;双肺散在炎症,以间质为主,伴局部支气管扩张,病灶较前减少,以双肺下叶为主;双肺散在多发结节及类结节影,部分病灶较前缩小(Figure 2C)。3月7日复查胸部CT示左肺下叶病灶大小约3.1 cm×1.9 cm×2.4 cm,病灶与前大致相仿;双肺炎症病灶及结节数量大致与前相仿。5月28日复查肺功能检查示轻度阻塞性通气功能障碍;肺弥散功能轻度下降;肺总量、残气量正常,残总比增高。复查胸部CT示左肺下叶病变范围约3.1 cm×2.0 cm×2.4 cm,病灶大小及形态较前无明显变化;双肺散在炎症,病灶较前稍减少,伴局部支气管扩张较前改善;双肺结节的大小和数量与前相仿(Figure 2D)。自2019年10月22日开始给予吡非尼酮共计治疗约7个月后患者炎症病灶显著减少,局部支气管扩张较前改善,肿瘤持续得到控制,继续治疗并积极随访观察。

2 讨论

研究表明,与单一化疗方案相比,ICIs联合免疫疗法的IRP发病率更高,且在不同类型的ICIs中其发病率可能存在差异^[7]。IRP在NSCLC中的发生率为3.6%~4.1%,与PD-L1抑制剂相比,PD-1抑制剂具有更高的IRP发生率^[8]。对于晚期肺癌患者ICIs联合化疗的治疗方案已越来越多样化,双ICIs联合治疗已成为标准的一线治疗方案^[9],而使用PD-1或

PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂治疗时,肺炎的发生率显著增加,在一些研究中甚至接近10%^[10]。

根据常见不良反应评价标准,IRP严重程度可分为5级,级别越高,死亡风险越高^[11]。IRP最常见的影像学特征为磨玻璃影至大片实变影,部分有网格状影。病变大部分为双侧分布,罕见仅累及单侧;其临床表现为气短、咳嗽、进行性呼吸困难伴或不伴发热,严重时可迅速发展为暴发性呼吸衰竭,危及患者生命^[12]。目前临床上治疗IRP主要包括吸氧,保持呼吸道通畅,对症处理,应用糖皮质激素以及应用抗生素等,并没有特殊针对IRP病理生理过程的药物,也没有治疗的金标准,糖皮质激素是治疗IRP的首选药物。除此之外,对于高级别和/或类固醇难治性疾病的患者,可能建议使用硫唑嘌呤、霉酚酸酯、环磷酰胺和/或生育力唑单抗进行额外的免疫抑制治疗^[13]。本例患者在服用PD-1抑制剂联合培美曲塞和卡铂化疗期间首先出现免疫性皮疹(3级),停用PD-1抑制剂后,患者咳嗽、胸闷等症状加重。根据患者的临床表现、典型的影像学表现,明确的PD-1抑制剂应用史可诊断为IRP,临床分级为2级。给予患者激素联合吡非尼酮治疗,患者IRP症状显著缓解,并且在重启PD-1抑制剂治疗的同时联合吡非尼酮治疗后,患者肺间质纤维化明显改善,且肿瘤无明显进展甚至逐渐缩小,说明吡非尼酮在IRP的治疗中可能也具有重要的作用。吡非尼酮是一种治疗特发性肺纤维化的药物,也是一种有效的细胞因子抑制剂,通过调节或抑制某些因子,抑制成纤维细胞的生物学活性,减少细胞增殖、分化,减少胶原和纤维结合蛋白的合成和细胞外基质沉积。同时,吡非尼酮还可抑制多种炎性介质的分泌、清除自由基、减少脂质过氧化、抑制氧化应激,发挥其抗炎和抗氧化作用^[14]。多中心Ⅲ期临床试验已经证实,吡非尼酮能稳定或改善IRP患者呼吸困难的程度,提高活动耐量及肺功能,最终降低死亡风险^[15]。

近年来,研究发现转化生长因子 β (TGF- β)信号传导在癌症进展中起着关键作用。TGF- β 能够使癌细胞具有侵袭性、扩散性、干细胞特性以及对治疗产生耐药性,抑制TGF- β 信号传导被认为是增强免疫疗法疗效的首要途径之一。研究表明吡非尼酮可通过多种方式调控TGF- β 1的表达和功能:(1)吡非尼酮通过直接降低TGF- β 1 mRNA表达和蛋白合成

影响 TGF- β 1 及其下游通路,还能通过抑制 TGF- β 1/SMAD3 诱导的信号转导抑制 TGF- β 介导的成纤维细胞增殖和分化^[16]。(2)吡非尼酮可以抑制 TGF- β 1 诱导的特发性肺纤维化患者的肺成纤维细胞中上述介质的基因和蛋白表达水平,并且在博来霉素处理的大鼠中具有类似的作用^[17]。(3)吡非尼酮可以降低 TGF- β 1 诱导的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达, α -SMA 是成纤维细胞向肌成纤维细胞转换的重要因素^[18]。综上所述,吡非尼酮通过下调 TGF- β 1 的表达和活性,进而调控其下游相关信号通路的功能,这些作用可能对纤维化以及其他 TGF- β 1 相关的炎症和免疫途径产生重要的影响。

本例患者在糖皮质激素治疗的基础上联合吡非尼酮,临床症状得到明显缓解,肺功能显著改善,还可能对肿瘤控制产生协同作用。因此,对于 PD-1 抑制剂造成的免疫相关性肺炎患者,联合应用吡非尼酮或许能够使更多的患者从中受益,但长期预后及安全性评估需要更长时间的随访和更多临床数据的收集。

参考文献:

- [1] Remon J, Passiglia F, Ahn MJ, et al. Immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies: review of the existing evidence by an IASLC expert panel and recommendations [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6): 914–947.
- [2] Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24): 6051–6060.
- [3] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2375–2391.
- [4] Wu C, Lin H, Zhang X. Inhibitory effects of pirfenidone on fibroblast to myofibroblast transition in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease via the downregulation of activating transcription factor 3(ATF3)[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105700.
- [5] Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(2): 147–157.
- [6] Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: molecular mechanisms and potential clinical applications in lung disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(4): 413–422.
- [7] Su Q, Zhu EC, Wu JB, et al. Risk of Pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 108.
- [8] Sun X, Roudi R, Dai T, et al. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 558.
- [9] Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(12): 1464–1472.
- [10] Shannon VR, Anderson R, Blidner A, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-related adverse events: pulmonary toxicity [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 3: 1–13.
- [11] Miller TP, Fisher BT, Getz KD, et al. Unintended consequences of evolution of the common terminology criteria for adverse events[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(7): e27747.
- [12] Sugano T, Seike M, Saito Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(4): 1052–1060.
- [13] 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.
- [14] Lehmann M, Buhl L, Alsafadi HN, et al. Differential effects of Nintedanib and Pirfenidone on lung alveolar epithelial cell function in ex vivo murine and human lung tissue cultures of pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 175.
- [15] Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(1): 33–41.
- [16] Pourgholamhossein F, Rasooli R, Pournamdari M, et al. Pirfenidone protects against paraquat-induced lung injury and fibrosis in mice by modulation of inflammation, oxidative stress, and gene expression [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 112: 39–46.
- [17] Qin W, Liu B, Yi M, et al. Antifibrotic agent pirfenidone protects against development of radiation-induced pulmonary fibrosis in a murine model [J]. *Radiat Res*, 2018, 190(4): 396–403.
- [18] Vicens-Zygmunt V, Estany S, Colom A, et al. Fibroblast viability and phenotypic changes within glycated stiffened three-dimensional collagen matrices[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 82.