

免疫检查点抑制剂与免疫有关的不良反应研究进展

张楠¹ 蒋蕾² 邱媛² 何银莹² 余丹²

(1. 云南省肿瘤医院护理部 云南 昆明 650000)
(2. 云南省肿瘤医院肿瘤生物防治中心 云南 昆明 650000)

【摘要】免疫检查点抑制剂 (Immune checkpoint inhibitor, ICIs), 已形成了一个全新的癌症临床诊断药品。目前已有多项免疫检查点抑制剂推出, 而且取得了更加令人满意的临床疗效。而其诊断后所伴随的一些免疫学相关性不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 也同样不容忽视, 因此本文将基于已有的研究报告和临床指南以及根据临床应用的免疫检查点抑制剂所产生的免疫相关不良反应加以总结, 为临床人员在工作中最好的进行辨识和观察, 从而确保病人安全。

【关键字】癌症; 免疫治疗; 免疫治疗不良反应; 免疫检查点抑制药

Immune checkpoint inhibitors lead to immune-related adverse reactions

Nan Zhang¹ Lei Jiang² Yuan Qiu² Yinying He² Dan Yu²

(1. Nursing Study of Yunan Cancer Instrument, Kunming, Yunan, 650000)
(2. Cancer Biological Treatment Center of Yunan Cancer Hydro, Kunming, Yunan, 650000)

[Summary] Immune checkpoint inhibitor (ICIs) has formed a new clinical diagnostic drug for cancer. At present, a number of immune checkpoint inhibitors have been introduced, and more satisfactory clinical efficacy has been achieved. Moreover, some immune-related adverse events (irAEs) accompanying the diagnosis should not be ignored. Therefore, this paper will summarize the immune-related adverse events caused by the existing research reports and clinical guidelines as well as the clinically applied immune checkpoint inhibitors. For clinical staff in the work of the best identification and observation, so as to ensure patient safety.

[Key words] Cancer; Immunotherapy; Immunotherapy adverse reactions; Immune checkpoint inhibitors

常规诊断恶性肿瘤的方法大致有手术治疗、放射治疗、化学药物治疗、分子靶向治疗、介入治疗, 而近年来出现的癌症免疫治疗则是上述四类诊断方法之后, 又一类可以提高恶性肿瘤病人生活品质的医疗方法, 肿瘤免疫治疗一般分为肿瘤治疗、过继免疫学治疗、细胞因子治疗和免疫检查点抑制剂治疗等。而在许多新型药品中最引人注目的, 就是以免疫检查点抑制剂 (Immune checkpoint inhibitor, ICIs) 为代表的癌症免疫治疗。目前, 国内上市的 ICIs 主要包括以细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗体-4 (CTLA-4) 抑制剂、程序性死亡因子-1 (PD-1) 及配体 (PD-L1) 抑制剂为主要作用靶点, 它们在应用于机体时, 可以调控机体本身的免疫反应从而起到抗肿瘤效果, 因对各种癌症有效, ICIs 又被叫做“广谱抗肿瘤药”或“泛瘤种抗肿瘤药”^[1]。随着一系列关于与 ICIs 相关的临床试验的发展, ICIs 也不断地在更多的癌症类中充分发挥了其抗肿瘤的功能, 包括胃癌、肝细胞癌^[2]、血液系统肿瘤、胆系恶性肿瘤等。而在治疗过程中, ICIs 在作用于癌症组织的同时, 也作用于正常组织中, 在充分发挥其

抗肿瘤功能的同时又削弱了对自身抗体的耐受性, 由于特殊的免疫调节的出现而造成了不良反应的产生。免疫治疗后所形成的一系列由免疫细胞浸润所引起的不良反应, 叫做免疫相关不良反应 (irAEs)。本文基于已有的科学研究报告和临床指导, 以及临床使用过的免疫检查点抑制剂所致的免疫性相关不良反应进行了归纳, 以便于护理人员在临床工作中最好的进行辨识和观察。

1 皮肤毒性

ICIs 导致的 irAEs 中, 皮肤 irAEs 是最普遍的不良不良反应, 通常在发生于 ICIs 治疗患者的早期阶段。irAEs 的皮肤不良反应, 主要体现为斑丘疹、瘙痒症、白癜风、大疱性皮炎、脂溢性皮炎^[3]。皮肤的 irAEs 出现时间较早, 但一般在治疗开始后三周便会发生^[4]。因此, 也有专家认为皮肤 irAEs 有可能预示, ICIs 有很强效果。

2 胃肠毒性

胃肠 irAEs 最常见的病症有呕吐、腹泻、大便带血、泄泻、粪便带粘液、结肠炎等胃肠道病症。据研

究, 30% ~ 40% 的病人出现了由 ICIs 所致的腹泻和结肠炎^[5]。CTL-4 抑制剂所致的胃肠 irAEs 可能出现在疾病中的任何一个步骤, 并且存在延迟性, 在疾病完成后依然可以发生;

3 肝脏 irAEs

免疫相关性肝炎, 通常无特异性型临床体征, 主要表现为谷丙转氨酶和(或)谷草转氨酶水平增多, 可能会有胆红素水平增多, 病人还会发生高热、疲乏、胃口降低等非特异性症状。当病人发生黄染、深色尿等现象, 说明胆红素增多。肝脏 irAEs 通常发生于治疗开始后的 7 周^[7]。肝 irAEs 的病人通常并不严重, 多数病人在诊断完毕后能减轻, 肝衰竭比较稀少。

4 内分泌 irAEs

ICIs 的内分泌 irAEs 主要累及身体各内分泌脏器, 如果累及垂体可导致头痛、视觉变化, 而累及肾上腺则可能导致原发性肾上腺机能不全和高血压^[8]。甲状腺 irAEs 主要包括甲状腺功能亢进和甲状腺功能下降, 甲亢具体可体现为怕热、紧张、大便次数多等, 甲减的表现主要包括畏寒、便秘、抑郁等。甲状腺 irAEs 是内分泌 irAEs 中最为普遍的, 但由于体征大都轻微, 不具有特殊性, 而且在 ICIs 治疗进程中, 甲亢有可能会转化为甲减, 所以在诊断时必须定期地对甲状腺机能实施观察, 并进行鉴定。

5 少见 irAEs

罕见的 irAEs 多见于中枢神经网络、胰腺、心脏、血流系统、心血管系统和眼睛等部位。其中, 肺 irAEs 是一个稀有但可以致命的严重不良反应, 在整个治疗阶段, 随时都可以出现, 而在联合治疗中发病日期则更早, 其临床表现主要分为呼吸困难、干咳、高热、胸疼, 偶尔会出现缺血且会迅速恶化致呼吸衰竭^[9]。尤其必须重视的是, 在进行 ICIs 治疗的病人发生胸部疼痛、眩晕、急性心力衰竭等表现后, 应小心心肌毒性的出现, 尽管发生率较少低于百分之一, 比较稀少, 但如果出现就可以致命。肾 irAEs 表现为间质性肾炎, 大部分病人常无症状, 而严重的病人则表现为少尿、血尿、水肿等。神经 irAEs 的主要表现为重症肌无力, 格林-巴利综合症、无菌性膜炎、脑炎、横贯性脊髓炎, 主要症状有面瘫、双眼睑下垂、面瘫、吞咽困难、妄想、记忆力功能障碍、头晕、尿潴留、截瘫等。血液系统 irAEs 的主要体现为自身免疫性溶血性贫血、再造功能障碍性贫血、免疫性血小板减少

症、获得性血友病等^[10]。眼毒性病例研究比较稀少, 主要体现为眼睛模糊、色觉变化、眼部变化、眼脸水肿等表现^[11]。

6 未确定的 irAEs

ICIs 通过阻断机体内的免疫检测点开展工作, 这一过程使得人体的免疫耐受性遭到损害, 因为免疫应答会出现在身体所有组织、脏器, 导致机体器官的出现自我免疫和炎性反应的症状, 同时出现在使用过程中的任何时候, 表现形式多种多样。由于 ICIs 在临床上应用的时间并不长, 所以各位学者对 irAEs 还缺乏充分的了解, 更缺乏综合的技术管理。随着临床试验的进行, 由于其良好的疗效, 导致临床应用越来越普遍, 应用人群也越来越多, 除去罕见之外还是可能存在尚未明确的疾病, 所以在临床应用该药的过程中, 当发生可疑的疾病时, 不应松懈, 在不明确的状况下因慎重考虑是否继续或暂停治疗。加之 ICIs 治疗的病人在停止治疗后仍可以发生不良反应, 临床工作中因对此类病人实施长时间的追踪随访, 从而有效监控病人状况, 出现异常, 及时处理。

7 联合治疗所导致的 irAEs

随着治疗群体的增多, 已经证明了 ICIs 疗效是比较好的, 而联合治疗又是未来恶性肿瘤治疗的新选择, 多项临床试验都表明联合治疗可以为病人提供收益, 但不良反应也相应增多, 因此在结合化疗、放疗和靶向治疗的同时, 也可能产生和上述三类治疗方法相同的不良反应, 在鉴别方面也存在问题。而当与放疗联合治疗后, 放疗、ICIs、肺部感染均可以引起肺炎, 在病人发生肺炎后, 较难确定其发生的根源, 不同的病因处理方法也不相同。与此同时, 治疗方式的先后也是影响因素, 不同的治疗顺序, 引起的不良反应有较大不同, 例如当放疗结合 ICIs 后, 先放疗再应用 ICIs, 会提高 ICIs 的治疗效果。所以在联合治疗时必须认真判断不良反应的来源, 以便选择适当的诊断手段。

8 小结

由于医学技术的发展, 免疫检查点抑制剂已成为肿瘤科医师治疗肿瘤的最新选择, 其治疗群体也逐步扩大, 与化疗药物比较, ICIs 导致的 irAEs 存在异质性, 可致全身多处靶脏器损伤, 部分重症 irAEs 可能致死, 并且由于不同种类的 ICIs 而逐渐投入社会使用, 其不良反应也不尽相同, 因此, 识别 irAEs 和治疗非常关键。

此外,有研究表明在使用此类药物过程中,存在许多影响因素,如微生物群多样性的变化、病人有类风湿关节炎病史,甚至肥胖成为高危因素^[12],癌种的差异也可以引起 irAEs 表现的不同,所以临床工作者需要严密监测使用此类药物的患者,不要因不良反应发生率过低而放松警惕,安全使用药物,及时发现不良反应,减轻患者痛苦,保障患者安全,以达到延长患者生存期的目标。

参考文献:

[1] 免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019年版)

[2] Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma[J]. *Ann Transl Med*, 2016,4(14):272.

[3] 宗明溪,朱颖,詹娟. PD-1/PD-L1 抑制剂导致免疫相关不良事件的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2022,35(11):1219-1225. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.11.020.

[4] 白敏,伍青. 肿瘤免疫治疗相关不良反应护理研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2022,38(02):249-253.

[5] LARKIN J, CHIARION-SILENIV, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015,373(1):23-34.

[6] 杨善茹,邵日升,王庚等. 免疫检查点抑制剂治疗带来的问题——免疫相关不良反应 irAEs[J]. *中国免疫学杂志*, 2022,38(16):2026-2030+2036.

[7] WEBER J S, DUMMER R, DE PRIL V, et al. Patterns of onset and resolution of immunerelated adverse events of special interest with ipilimumab: drtailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced

melanoma[J]. *Cancer*, 2013,119(9):1675-1682.

[8] MIN L, HODI F, GIOBBIE-HURDER A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment dose not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study[J]. *Clin Cancer Res*, 2015,21(4):749-755.

[9] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIATS, et al. Immunerelated adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. *Eur J Cancer*, 2016,54:139-148.

[10] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med* 2017, 377 (4): 1345-1356.

[11] 周毅,孙建国. 肿瘤免疫治疗引起免疫相关不良反应的若干思考[J]. *医药导报*, 2019,38(08):1003-1007.

[12] 吴侃,杨邵瑜,李鑫等. 晚期肺癌免疫检查点抑制剂治疗疗效影响因素分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022,37(02):138145. DOI:10.1326-7/j.cnki.syzlzz.2022.023.

基金项目:

云南省肿瘤医院昆明医学院第三附属医院院内护理课题,项目编号:2020-HL-Y-10。

作者简介:

张楠(1989-),女,云南省昆明市人,副主任护师,副护士长,学科方向:肿瘤医生护理。

通讯作者蒋蕾(1986-),女,云南省昆明市人,副主任护师,护士长,学科方向:肿瘤生物免疫疾病护士,护士管理。