

肿瘤免疫治疗相关不良反应护理研究进展

曹旭欢

西安交通大学第一附属医院 陕西西安 710061

摘要: 肿瘤治疗已进入免疫治疗时代,近年来,各瘤种在免疫治疗上相继取得重大进展,但并非所有肿瘤患者都可从免疫治疗中获益。对于淋巴瘤等血液系统肿瘤,免疫治疗效果较好,而对于肺癌、结直肠癌、肝癌等实体瘤,目前免疫检查点抑制剂(ICIs)作为单一疗法给药时,超过50%的患者对治疗没有反应。两种ICIs联合治疗、ICIs联合抗血管药物治疗、ICIs联合化疗、免疫单药治疗这4种免疫治疗模式的出现,给临床实践带来了巨大的挑战,其中肿瘤免疫治疗相关不良反应的管理成为了当前讨论的热点”。

关键词: 肿瘤免疫治疗; 不良反应; 护理研究

Advances in nursing research on adverse reactions related to tumor immunotherapy

Cao Xuhuan

The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China

Abstract: Tumor treatment has entered the era of immunotherapy. In recent years, various tumor types have made significant progress in immunotherapy, but not all tumor patients can benefit from immunotherapy. For lymphomas and other hematological tumors, immunotherapy is effective, while for solid tumors such as lung cancer, colorectal cancer, and liver cancer, immune checkpoint inhibitors (ICIs) are currently administered as monotherapy. More than 50% of patients are resistant to treatment no response. The emergence of four immunotherapy modes, including two ICIs combined therapy, ICIs combined with antivasular drug therapy, ICIs combined with chemotherapy, and immune monotherapy, has brought great challenges to clinical practice. Among them, the management of adverse reactions related to tumor immunotherapy has become a hot topic of current discussion.

Keywords: tumor immunotherapy; adverse reactions; nursing research

引言:

随着ICIs的广泛应用,irAEs的发生将涉及更多人群,严重的不良反应可能导致治疗中断甚至威胁患者生命,因此必须高度重视。对irAEs的研究才刚刚起步,还有很多工作要做。随着研究的深入,相信既能够通过生物标志物选择ICIs的优势人群,也可以预测irAEs的发生人群,并通过个体化的治疗,达到减轻患者不良反应并延长患者生存的目标。

一、肿瘤免疫治疗的反应模式

1. 免疫治疗耐药

免疫治疗耐药可分为原发性耐药和获得性耐药,前者表现为肿瘤对免疫治疗没有应答,后者表现为肿瘤最初对免疫治疗应答,一段时间后肿瘤进展。根据不同瘤

种和不同免疫治疗药物,耐药发生率各异。免疫治疗耐药主要与基因突变、免疫抑制分子高表达和肿瘤微环境改变等有关。可靠的免疫治疗耐药或反应良好的预测因子有利于降低免疫治疗耐药的发生率。作为抗PD-1治疗的常见并发症,胃肠道免疫相关不良反应干扰肠道微生物群,可以导致免疫治疗耐药。TME对免疫治疗的反应也有预测作用。

2. 持久反应

在机体的抗肿瘤免疫反应中,由于耐药突变引起的肿瘤细胞抗原谱变化、干扰素信号通路障碍及抗原呈递功能缺陷等最终导致免疫系统不能持续应答。ICIs通过抑制肿瘤免疫逃逸、重新激活记忆性T细胞使其转化成效应T细胞等途径增强机体的肿瘤特异性免疫反应,从

而维持抗肿瘤免疫持久反应。其中,记忆性T细胞的产生是持久反应的根本原因。目前对持久反应尚无标准定义,有研究者将其定义为患者中位无进展生存期超过同试验中接受相同药物治疗患者群中位PFS的3倍^[1]。根据长期存活数据或观察反应的持久性,持久反应可分为持久完全缓解、持续部分缓解和持续疾病稳定等;根据应答的反应时间,持久反应可分为立即应答和延迟应答。

3. 分离反应

分离反应表现为部分肿瘤病灶进展而另一部分缩小,这种反应模式类似化疗和靶向治疗的混合反应。目前尚无分离反应的标准定义,有学者基于RECIST1.1标准,将部分肿瘤病灶体积增大[和(或)出现新病变]>20%并且其他病灶体积减小>30%定义为分离反应。患者个体的肿瘤异质性和(或)抗癌药物的组织渗透性差异可能是导致分离反应的原因。目前对于分离反应的临床处理尚未达成共识。

二、肿瘤免疫治疗相关不良反应护理进展

1. 胃肠毒性护理

胃肠道毒性是第二大高发的irAEs,多表现为腹泻或肠道炎症,可伴有腹痛、恶心呕吐等。肠道菌群是人体肠道的正常微生物,其可促进胃肠道蠕动并参与调节肠道黏膜屏障的防御功能及免疫功能。刘甜通过研究26例使用PD-1单抗治疗的肺癌患者腹泻的发生情况发现肠道菌群的变化与腹泻发生密切相关,可作为筛查免疫相关性腹泻的新标志物。中医认为脾虚湿盛是腹泻的基本病机,且脾虚可导致消化吸收功能紊乱,肠道菌群失调。白术为健脾利湿的常用中药,其能改善胃肠道免疫功能,调节肠道菌群,在改善各种类型的腹泻、肠炎等方面均有一定疗效^[2]。

护理要点:

(1) 评估患者腹泻发生时间、粪便性状、腹泻次数和量、气味和颜色,以及有无腹痛及疼痛部位,有无恶心呕吐、发热等伴随症状,有无口渴、疲乏无力等失水表现,严重者遵医嘱停止免疫治疗。

(2) 为患者提供个性化营养干预方案,指导患者进食色香味俱全的高蛋白、高热量食物,适量饮水,记录饮食情况。腹泻严重者根据病情和医嘱,给予禁食,或进食流质、半流质或软食,并遵医嘱补液。

(3) 指导患者进行肛周皮肤护理,便后温水清洗或使用吸水性强的软纸擦拭。若肛周皮肤红肿,可局部涂凡士林或护臀霜保护皮肤,或高锰酸钾溶液坐浴。

(4) 症状较轻患者适当休息,重型患者卧床休息,

减轻肠蠕动和肠痉挛。若行药物保留灌肠,宜在晚睡前,嘱患者排便后进行,取左侧卧位、低压灌肠。

(5) 长期腹泻可致水电解质失衡、结肠炎、肠穿孔等并发症,加强病情观察和实验室指标监测;指导家属辅助患者完成各项日常活动,预防跌倒;若腹泻持续加重,遵医嘱予以止泻药物。某些止泻药有致肠麻痹的风险,注意观察用药后患者排气、排便、腹胀情况,及时处理。

2. 内分泌毒性护理

ICIs相关内分泌毒性主要包括垂体炎和甲状腺功能障碍,可累及肾上腺、胰腺等内分泌器官,引起原发性肾上腺功能不全和糖尿病,常发生在免疫治疗开始后9周(5~36周)[\$1]。研究表明,约5%接受ICIs治疗的恶性肿瘤患者可能会出现不同级别内分泌紊乱,与Ipilimumab(CTLA-4抑制剂)联合会导致发病率增加88。其中,最常见的是甲状腺功能减低(6%)和甲状腺功能亢进(2.8%)。无明显症状的1级内分泌毒性患者,可继续ICIs治疗,不需要特殊处理;症状明显或2级以上内分泌毒性患者可在医生指导下继续行ICIs治疗或考虑停药,并进行对症处理^[3]。

3. 肺毒性护理

免疫相关性肺炎是一种罕见但有致命性威胁的严重不良事件,可发生于治疗的任何时间,其中位发生时间为2.8个月左右,联合治疗时发病时间更早。免疫相关性肺炎的临床症状主要包括呼吸困难(53%)、咳嗽(35%)、发热(12%)、胸痛(7%),偶尔会发生缺氧且会快速恶化致呼吸衰竭。研究发现,PD-1抑制剂与PD-L1抑制剂导致的所有级别的肺炎发生率分别为3.6%和1.3%,而CTLA-4抑制剂单药治疗时的发生率在1%左右。与单治疗相比,PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂可使各级和3级以上不良事件发生率增加3倍左右,在所有肺炎病例中,72%的患者为1~2级,但大部分的免疫相关性肺炎需要采用激素或免疫抑制治疗,超过85%的患者可通过停药和免疫抑制治疗得到缓解或治愈。

护理要点:

(1) 评估患者肺功能基线情况和既往病史,有无肺部自身免疫性疾病(如结节病),是否存在危及呼吸的病史(如哮喘、慢性阻塞性肺疾病)及肺部感染。对于上述高危人群,应加强病情监测,提前做好干预措施。一旦怀疑药物性肺损伤,应立即停用相关药物,并遵医嘱早期使用糖皮质激素,待症状改善后逐渐减量。

(2) 治疗过程中,注意观察患者生命体征,评估患

者休息和运动时的呼吸、脉搏、血氧饱和度,如早期发现血氧饱和度下降时应及时进行处理。

(3) 对于免疫相关性肺炎患者,嘱其多卧床休息,减少体力消耗;胸痛明显者,协助取患侧卧位,指导患者深呼吸和咳嗽时用手按压患侧,采用局部按摩或转移注意力的方法缓解疼痛,必要时遵医嘱用止痛药;痰液量多者,鼓励其深呼吸,协助翻身及进行胸部叩击,指导有效咳嗽,促进排痰;痰液黏稠不易咯出时,鼓励多饮水,必要时给予雾化吸入;持续低流量吸氧,改善缺氧状况。

(4) 指导患者遵医嘱按时用药,勿自行停药或减量。

(5) 对于肺炎合并呼吸衰竭患者,采用高流量鼻导管吸氧可有效降低气管插管率,预防支气管痉挛等并发症。氧疗期间,密切观察患者精神状态、生命体征,加强气道管理,及时清除气道分泌物,保持呼吸道通畅,最大限度预防排痰困难等并发症。如氧疗30min后病情仍无好转,甚至出现低氧血症者,及时告知医生。给予有创或无创机械通气。

4. irAEs的机制机体免疫系统

对抗原的识别和清除保持平衡,CTLA-4、PD-1/PD-L1是免疫系统重要的抑制性分子,能够抑制效应T细胞的活化。CTLA-4作用于T细胞活化的早期阶段,PD-1/PD-L1抑制效应阶段的活化T细胞,因此它们功能的丧失可能导致自身免疫性疾病。ICIs治疗肿瘤的目的是让肿瘤诱导失常的微环境免疫正常化,但是治疗过程中也可能出现免疫细胞的功能失常,产生irAEs。目前是什么原因导致irAEs的发生尚不清楚,但是在患病组织中发现有大量T细胞浸润。根据临床前研究的结果,可能

的机制包括抑制CTLA-4、PD-1或者PD-L1后,效应T细胞的过度激活、调节性T细胞功能降低、巨噬细胞和中性粒细胞的毒性作用、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子的大量释放以及B细胞产生的抗体等。在临床ICIs治疗过程中,irAEs累及器官广泛,不同患者的表现各异,产生的机制更加复杂,因此还需要进一步深入探索肿瘤免疫和irAEs产生的机制。

三、结束语

综上所述,近年来,肿瘤的免疫治疗已经得到长足发展,以细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白、程序性细胞死亡受体和程序性细胞死亡受体配体抗体为代表的免疫检查点抑制剂对多种肿瘤的治疗产生了革命性影响,使患者获得更长的总生存期和更多的治疗选择。迄今,已经有多种ICIs被批准用于各种肿瘤的治疗。然而,只有一部分接受ICIs治疗的患者能够获得持久反应,即显著、持久的疗效。

参考文献:

- [1]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
- [2]刘丹丹,韩雷,于津浦.肿瘤免疫治疗疗效和预后相关生物标志物的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(10):1148-1155.
- [3]广东省药学会.免疫检查点抑制剂全程化药学服务指引(2019年版)[J].今日药学,2019,30(5):289-307.
- [4]赵美,王晓旋.免疫抑制患者间质性肺炎的药学监护[J].医药导报,2018,37(3):322-324.