

PD-1/PD-L1 抑制剂致免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床特点分析

尹岳松¹, 吴玉佩^{2*}, 王倩¹, 王东苗¹

1. 河北省人民医院 肿瘤科, 2. 药学部, 石家庄 050051

【摘要】目的 探讨PD-1/PD-L1抑制剂致免疫检查点抑制剂相关性肺炎(CIP)的临床特点。**方法** 回顾性选取2020年1月1日至2022年12月31日河北省人民医院住院接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的恶性肿瘤患者,筛选出根据诺氏评估量表判定为“很可能”或“肯定”发生CIP的患者,分析CIP患者的临床特点。**结果** 共960例患者接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗,有17例(1.77%)患者发生CIP,男女比例为14:3,平均年龄为(64±11)岁,原患疾病以肺癌居多(13例,76.47%)。初次用药至发病的中位时间为4.5个月,其中1例患者CIP发生在末次治疗6个月后。CIP临床表现主要为气短、咳嗽、咳痰和发热等,影像学检查多见斑片状密度增高影和磨玻璃影等。诊断为CIP后,16例患者接受糖皮质激素治疗,1例未接受任何治疗。经停药和对症治疗,15例好转,1例死亡,1例CIP好转后复发。**结论** CIP的发生率相对较低,在PD-1/PD-L1抑制剂治疗过程中需加强用药监测,关注患者的临床症状及肺部影像学特征,鉴别其可能导致的CIP,同时需警惕停药数月后的迟发性CIP。

【关键词】 PD-1/PD-L1抑制剂;免疫检查点抑制剂;免疫检查点抑制剂相关性肺炎;不良反应

【中图分类号】 R979.5;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)09-0062-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.012

Analysis of clinical characteristics of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis induced by PD-1/PD-L1 inhibitor

YIN Yue-song¹, WU Yu-pei^{2*}, WANG Qian¹, WANG Dong-miao¹

1. Department of Oncology, 2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis (CIP) induced by PD-1/PD-L1 inhibitor. **Methods** The subjects were retrospectively selected from all malignant tumor patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitor during hospitalization in Hebei General Hospital from January 1, 2020 to December 31, 2022. Patients who were identified as "probable" or "definite" to have developed CIP according to Naranjo's assessment scale were selected, and the clinical characteristics were analyzed. **Results** A total of 960 patients were treated with PD-1/PD-L1 inhibitors, and 17 patients (1.77%) developed CIP. The male-to-female ratio was 14:3 and the average age was (64±11) years old. Lung cancer was the most common primary disease (13 cases, 76.47%). The median time from initial medication to onset was 4.5 months, with one case occurring 6 months after cessation of immunotherapy. The main clinical manifestations of CIP were shortness of breath, cough and expectoration and fever. The common radiological features were plaque-like high density shadow, ground glass opacities. After the diagnosis of CIP, 16 patients received glucocorticoid therapy and 1 patient received no intervention. After drug withdrawal and symptomatic treatment, 15 patients recovered, 1 patient died, and 1 patient relapsed after CIP recovery. **Conclusion** The incidence of CIP is relatively low. It is necessary to strengthen drug monitoring, pay attention to the clinical symptoms and radiological characteristics of lung, and identify the possible CIP during the treatment with PD-1/PD-L1 inhibitor. At the same time, clinicians should be alert to the delayed CIP that may occur several months after drug discontinuation.

基金项目:河北省医学科学研究课题(20230424)

*通信作者:吴玉佩,硕士,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail: 782673591@qq.com

【Key words】 PD-1/PD-L1 inhibitor; immune checkpoint inhibitor; immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis; adverse reaction

以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)为代表的免疫治疗给恶性肿瘤患者带来了新的希望,包括PD-1/PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂^[1]。但随着ICI的广泛使用,免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)也逐渐引起人们的关注。irAEs可发生于任何组织和器官,且多数为轻度至中度,但也会发生致死性irAEs,如肠炎、肺炎、肝炎及心肌炎等^[2]。免疫检查点抑制剂相关性肺炎(immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)是引起免疫相关性死亡的重要原因^[3]。为了解真实世界中接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的肿瘤患者CIP发生情况,本研究收集PD-1/PD-L1抑制剂治疗的肿瘤患者病历资料,对发生CIP患者的临床特点进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2020年1月1日至2022年12月31日河北省人民医院住院接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的恶性肿瘤患者作为研究对象。纳入标准:①年龄≥18岁,经细胞学或组织病理学检查诊断为恶性肿瘤;②使用PD-1/PD-L1抑制剂,联合或不联合化疗、靶向治疗及放疗等;③在该院至少接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗1个周期。排除标准:①在外院接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗;②病历资料记录不完整。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 利用医院信息系统收集所有接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的恶性肿瘤患者病历,筛选出应用PD-1/PD-L1抑制剂后发生肺炎的病历。由2名研究者根据诺氏评估量表^[4]评价肺炎与PD-1/PD-L1抑制剂的关联性,评价结果为肯定(≥9分)、很可能(5~8分)、可能(1~4分)和可疑(≤0分),将评分≥5分者判定为CIP。采用自行设计的Microsoft Excel表格,记录发生CIP患者的基本信息、合并疾病、既往肿瘤治疗情况、免疫治疗情况、CIP发生情况、治疗及转归等。CIP的临床分级根据美国国家癌症研究

所常见不良事件术语评价标准(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)5.0版本^[5]分为1~5级,CIP严重程度由2名研究者独立判定,遇分歧讨论解决。

1.2.2 统计分析 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。分类变量以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

共960例患者接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗,根据诺氏评估量表筛选出17例(1.77%)患者发生CIP,其中,5分者7例(41.18%),7分者10例(58.82%);男14例(82.35%),女3例(17.65%);年龄53~79岁,平均(64±11)岁,以60~69岁居多(10例,58.82%);原患疾病为肺癌13例(76.47%);有吸烟史患者9例(52.94%);17例患者均无肺部基础疾病史。根据是否发生CIP分组,CIP组男性、年龄≥60岁和有吸烟史的患者比例均高于非CIP组,但差异均无统计学意义($P>0.05$);CIP组患者的肺癌比例显著高于非CIP组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 患者治疗情况

17例患者中,PD-1/PD-L1抑制剂治疗前11例(64.71%)患者接受手术、放疗、化疗及靶向治疗,6例患者未接受任何抗肿瘤治疗。发生CIP前接受信迪利单抗治疗10例(10/493,2.03%),卡瑞利珠单抗3例(3/125,2.40%)、替雷利珠单抗2例(2/216,0.92%)、纳武利尤单抗1例(1/38,2.63%)及度伐利尤单抗1例(1/15,6.67%)。接受帕博利珠单抗治疗的20例患者和接受特瑞普利单抗治疗的53例患者均未发生CIP。17例患者中,3例患者使用PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗,余14例联合使用其他抗肿瘤药物,包括化疗药物和靶向药物。

2.3 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的潜伏期

17例患者中,发生CIP的最短时间为初次用药后22 d,最长为37个月,发生CIP的中位时间为初次用

表1 两组患者基本情况比较[n(%)]

项目	CIP组 (n=17)	非CIP组 (n=943)	χ^2 值	P值
性别			-	0.425
男	14(82.35)	680(72.11)		
女	3(17.65)	263(27.89)		
年龄(岁)			3.527	0.171
<60	4(23.53)	297(31.50)		
60~	10(58.82)	348(36.90)		
≥70	3(17.65)	298(31.60)		
原患疾病			9.037	0.003
肺癌	13(76.47)	380(40.30)		
其他	4(23.53)	563(59.70)		
吸烟史			2.513	0.113
有	9(52.94)	325(34.46)		
无	8(47.06)	618(65.54)		
肺部基础 疾病史			-	1.000
有	0(0.00)	38(4.03)		
无	17(100.00)	905(95.97)		

注:-表示采用 Fisher 精确检验

药4.5个月;发生CIP前使用PD-1/PD-L1抑制剂的
中位周期为4(1~30)个周期,其中11例(64.71%)患
者发生CIP前用药1~6个周期;末次用药至CIP的
发生时间最短为15d,最长为6个月。

2.4 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床特点

发生CIP的17例患者中,12例(70.59%)影像学检查
提示病变累及双肺。CIP严重程度临床分级为1级4例
(23.53%)、2级9例(52.94%)、3级4例(23.53%)。
发生CIP患者的临床表现及影像学特征,见表2。

2.5 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的治疗及转归

17例CIP患者中,1例1级CIP患者未经任何治

表2 17例免疫检查点抑制剂相关性肺炎患者的临床表现
及影像学特征

项目	例数	占比(%)
临床表现		
无临床症状	3	17.65
咳嗽、咳痰	12	70.59
呼吸困难、胸闷、气短	11	64.71
发热	3	17.65
胸痛	1	5.88
影像学特征		
片状或斑片状密度增高影	15	88.24
磨玻璃影	4	23.53
网格状密度增高影	1	5.88
斑片状透亮影	1	5.88
蜂窝状密度增高影	1	5.88

疗,余16例均接受糖皮质激素治疗,其中,同时接受
人免疫球蛋白治疗2例,接受抗菌药物治疗8例,3例
初始给予抗菌药物治疗效果不佳后给予糖皮质激素
治疗后好转。17例患者均停用PD-1/PD-L1抑制
剂,其中1例好转后再次用药。17例患者中15例好
转,1例好转后复发,1例因同时并发免疫性心肌炎而
死亡,见表3。

3 讨论

3.1 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的流行病学特征

CIP是一类少见而有潜在致命危险的irAEs,所有
级别CIP的发生率为3%~5%,≥3级CIP的发生率为
1%,但死亡率高达10%~17%,占PD-1/PD-L1抑制
剂相关死亡的35%^[3,6-7]。CIP的早期诊断和及时治
疗对减少CIP死亡事件的发生至关重要。本研究结果显
示,PD-1/PD-L1抑制剂致CIP的发生率为1.77%,

表3 17例免疫检查点抑制剂相关性肺炎患者的治疗及转归情况

治疗措施	例数	好转[n(%)]	好转后复发 [n(%)]	死亡[n(%)]
停用PD-1/PD-L1抑制剂,未经任何治疗	1	1(5.88)	0(0.00)	0(0.00)
口服糖皮质激素治疗	5	5(29.41)	0(0.00)	0(0.00)
先静脉滴注糖皮质激素,后改为口服治疗	3	3(17.65)	0(0.00)	0(0.00)
抗菌药物治疗效果不佳,加用糖皮质激素,静脉滴注治疗	3	3(17.65)	0(0.00)	0(0.00)
抗菌药物+静脉滴注/口服糖皮质激素治疗	3	2(11.76)	0(0.00)	1(5.88)
抗菌药物+静脉滴注/口服糖皮质激素+静脉注射人免疫球蛋白治疗	2	1(5.88)	1(5.88)	0(0.00)
合计	17	15(88.24)	1(5.88)	1(5.88)

3级及以上肺炎发生率占23.53%,低于上述研究结果,原因可能有两点:①本研究未纳入根据诺氏评分量表关联性评价结果为可能和可疑的病例,样本数量相对较少;②临床对PD-1/PD-L1抑制剂用药经验相对较少,对CIP认识不足,监测不够,部分1级CIP未被重视。

3.2 免疫检查点抑制剂相关性肺炎可能的发病机制与危险因素

CIP的发病机制尚未完全阐明,但免疫失调可能起到一定作用^[8]。irAEs的发生可能与针对肿瘤和正常组织共有抗原的T细胞活性增加有关^[9],在CIP的发生和发展过程中也可能存在这种现象。研究发现,CIP患者的肺或支气管肺泡灌洗液可检测到明显的CD8⁺T或CD4⁺T淋巴细胞富集^[9-10]。免疫治疗期间,肺稳态改变并触发自身免疫反应,首先出现在淋巴细胞聚集的区域,如肿瘤病变周围或放疗野内,肺部感染、肺转移的冷冻消融和化疗引起的肺炎,可能进一步改变免疫稳态,促进炎症反应,使免疫系统过度激活,诱发CIP^[11]。

CIP的危险因素尚未完全明确,研究报道,男性、肺癌、吸烟、合并肺部基础疾病及免疫治疗前的抗肿瘤治疗史如放化疗等均为CIP的危险因素^[12-13]。本研究对17例患者病历资料进行分析,CIP组肺癌患者占比显著高于非CIP组,与Ma等^[14]的meta分析结果中肺癌患者CIP发生率高于其他肿瘤患者相一致;CIP组男性、年龄≥60岁、有吸烟史患者比例均高于非CIP组,但差异无统计学意义,可能与本研究纳入样本量较少有关。医师在使用PD-1/PD-L1抑制剂时,应考虑PD-1/PD-L1抑制剂的适用性^[9],对于存在CIP危险因素的患者应重点监护,并告知治疗相关风险,特别是原患疾病为肺癌的患者。

3.3 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床特点与发生规律

CIP缺乏典型的临床症状^[15]。本研究中,17例CIP患者主要表现为呼吸困难、胸闷、气短、咳嗽、咳痰和发热,与Zhang等^[6]的报道基本一致。CIP的影像学表现多样,可表现为双肺野散在或弥漫性磨玻璃影、斑片状实变影、网格状影、纤维条索影等^[15]。本研究患者的影像学表现为片状或斑片状密度增高影、磨玻璃影、网格状密度增高影、斑片状透亮影及蜂窝状

密度增高影,与上述报道相符。CIP的临床表现和影像学特征复杂且不可预测,可能与肺部原发肿瘤的进展、肺栓塞、肺水肿、新型冠状病毒感染或其他感染性肺炎的症状重叠^[15-16]。因此,接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者上述临床表现新发或加重时,临床需提高警惕,及时完善肺部影像学检查进行鉴别诊断,必要时可结合支气管镜检查或肺穿刺活组织检查进一步确认。

本研究中CIP中位发生时间为初次用药4.5个月,与文献报道的CIP中位发生时间通常为2.8个月(9d至19.2个月)不一致^[13];发生CIP时PD-1/PD-L1抑制剂的中位用药次数为4个周期,与闫雪莲等^[17]研究相符,这可能与本研究中部分患者未按说明书推荐的间隔时间用药相关。建议在使用PD-1/PD-L1抑制剂的前4个周期应加强CIP的监测频率,早发现、早诊断、早治疗。值得注意的是,CIP的发生可以推迟,本研究中1例患者CIP发生在末次治疗6个月后,可能是因为免疫反应具有滞后性和持续性,在药物停止使用后作用仍然存在^[18]。提醒临床对irAEs的识别、监测和随访应贯穿全程,即使PD-1/PD-L1抑制剂治疗停止数月后也不容忽视。

3.4 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的治疗及转归

CIP是一种自限性疾病,目前尚无前瞻性试验评估CIP的最佳治疗方式^[6]。相关指南推荐,糖皮质激素是治疗CIP的首选药物,应根据CIP的严重程度采取分层管理措施^[19-20]。本研究17例患者中有16例接受糖皮质激素治疗,其中3例患者接受抗菌药物治疗效果不佳后,给予糖皮质激素治疗较快好转,进一步证实糖皮质激素在CIP治疗中的地位。目前亦无临床试验确定糖皮质激素的最佳剂量和持续时间,其剂量应在临床症状缓解后缓慢减量,对于大多数病例,糖皮质激素的使用疗程需要4周以上,以预防复发^[19]。对于糖皮质激素治疗难治性CIP,基于小型回顾性研究和病例报告,推荐英夫利昔单抗、吗替麦考酚酯及免疫球蛋白治疗^[20]。本研究中,17例患者治疗方案整体与上述指南中的分层管理相符,治疗后15例好转,1例好转后复发,1例因同时并发免疫性心肌炎而死亡。

综上所述,CIP是一类少见但有潜在致命威胁的irAEs,肺癌患者发生率高,临床表现差异较大,可以发

生在免疫治疗的任何时间,甚至是停药数月后,糖皮质激素为首选治疗手段。本研究属于单中心、回顾性病例分析,纳入的样本量较少,易出现统计偏差,后续将进一步研究CIP的血清或血浆生物标志物、危险因素及预测模型,以指导医师识别和管理CIP高风险患者。

【参考文献】

- [1] 高玲娜,朱小丽,李宗云,等.免疫检查点抑制剂相关吉兰-巴雷综合征的病例分析[J].临床药物治疗杂志,2022,20(10):74-78.
- [2] Ma R, Wang Q, Meng D, et al. Immune checkpoint inhibitors-related myocarditis in patients with cancer: an analysis of international spontaneous reporting systems [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 38.
- [3] Wang DY, Salem J, 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.
- [4] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- [5] US. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27)[2023-04-01]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [6] Zhang Q, Tang L, Zhou Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: current understanding in characteristics, diagnosis, and management [J]. Front Immunol, 2021, 12: 663986.
- [7] Gao R, Yang F, Yang C, et al. A case report and literature review of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonia caused by penpulimab[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1114994.
- [8] 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.
- [9] Shibata Y, Murakami S, Kato T. Overview of checkpoint inhibitor pneumonitis: incidence and associated risk factors [J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(5): 537-547.
- [10] Suresh K, Naidoo J, Zhong Q, et al. The alveolar immune cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis[J]. J Clin Invest, 2019, 129(10): 4305-4315.
- [11] Pozzessere C, Bouchaab H, Jumeau R, et al. Relationship between pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitors and the underlying parenchymal status: a retrospective study [J]. ERJ Open Res, 2020, 6(1): 165.
- [12] Cui P, Liu Z, Wang G, et al. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: a case-control study[J]. Cancer Med, 2018, 7(8): 4115-4120.
- [13] 陈泳伍,汤璐璐,胡晓文.纳武利尤单抗致免疫相关性肺炎文献分析[J].中国医院药学杂志,2019,39(19):1979-1984.
- [14] Ma K, Lu Y, Jiang S, et al. The relative risk and incidence of immune checkpoint inhibitors related pneumonitis in patients with advanced cancer: a meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1430.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组.免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2019(11):820-821.
- [16] Wu Y, Yin Y, Yan X, et al. Late-onset immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis after cessation of sintilimab: a case report and literature review[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(2): 83.
- [17] 闫雪莲,黄茜,葛楠,等.帕博利珠单抗致免疫检查点抑制剂相关肺炎临床及文献病例分析[J].药物不良反应杂志,2020,22(11):631-637.
- [18] Kimura H, Sone T, Murata A, et al. Long-lasting shrinkage in tumor mass after discontinuation of nivolumab treatment [J]. Lung Cancer, 2017, 108: 7-8.
- [19] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M].北京:人民卫生出版社,2021.
- [20] Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical Practice Guideline on Immune Checkpoint Inhibitor-related Adverse Events [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e2435.

收稿日期:2023-04-26

本文编辑:任洁