

# 肿瘤患者免疫检查点抑制药用药安全性的回顾性研究

唐浩淳<sup>1</sup> 夏铮铮<sup>1</sup> 左靖<sup>1</sup> 曾钰容<sup>2</sup>

(1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院 广东深圳 518116; 2. 广东医科大学)

**摘要 目的:**对国内已上市的免疫检查点抑制药(ICIs)在肿瘤患者临床使用中的用药安全性进行回顾性研究。**方法:**收集某肿瘤专科医院2018年7月~2019年7月使用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗等ICIs的处方情况,包括患者信息、用药信息及免疫相关不良反应发生情况等,分析处方是否超适应证用药,评价其临床用药安全性。**结果:**共收集174例使用ICIs的肿瘤患者病例资料,其中男112例,女62例;患非小细胞肺癌的人数最多,其次是肝癌。ICIs单药使用的病例63例(36.21%),111例(63.79%)患者同时联合其他抗肿瘤药物。136例(78.16%)患者为超适应证用药,超适应证使用者大部分为肝癌、非小细胞肺癌患者。88例患者发生免疫相关不良反应,发生率为50.57%,常见不良反应包括皮肤毒性、肝脏毒性、胃肠毒性等,大部分为轻度和中度毒性。**结论:**4种ICIs超适应证使用较为普遍,免疫相关不良反应发生较多,但程度较轻,安全性较好,大部分患者出现不良反应后经及时对症处理后可耐受。

**关键词** 肿瘤;免疫检查点抑制药;药品不良反应;安全性;超适应证用药

**中图分类号:**R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)05-0315-05

## A Retrospective Study on the Safety of Immune Checkpoint Inhibition in Cancer Patients

Tang Haochun<sup>1</sup>, Xia Zhengzheng<sup>1</sup>, Zuo Jing<sup>1</sup>, Zeng Yurong<sup>2</sup>

1. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong, China;

2. Guangdong Medical University

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the safety of 4 kinds of immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, nivolumab, sintilimab, toripalimab) in clinical use of cancer patients. **Methods:** Information of patients using pembrolizumab, nivolumab, sintilimab or toripalimab from July 2018 to July 2019 were collected from a cancer hospital, including the general condition, medication information and immune-related adverse reactions (irAEs), and off-label use of these ICIs as well as their clinical drug safety were analyzed. **Results:** Among the 174 cases, 112 were male and 62 were female, mainly were patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) or liver cancer. 63 cases (36.21%) used ICIs as single agent, while 111 cases (63.79%) used in combination with other antineoplastic agents. 136 (78.16%) cases were off-label used, in which mainly were liver cancer and NSCLC patients. The overall incidence of irAEs was 50.57% (88 cases), mainly were mild to moderate skin toxicity, liver toxicity, gastrointestinal toxicity. **Conclusion:** Off-label use of ICIs is usual in clinical practice and irAEs were common. However, most of the irAEs observed in our study were not serious and treatable, which showed the ICIs were well tolerated.

**KEY WORDS** Tumour; Immune checkpoint inhibitors; Adverse drug reaction; Safety evaluation; Off-labeled use

免疫检查点是一系列调控免疫系统的抑制性信号通路,免疫检查点分子包括细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4)、程序性死亡受体-1(PD-1)及程序性死亡受体配体-1(PD-L1)等<sup>[1]</sup>。T细胞表达的PD-1受体与其配体PD-L1、PD-L2结合,可以抑制T细胞增殖和细胞因子生成。部分肿瘤细胞的PD-1配体上调,通过这个通路信号传导可抑制激活的T细胞对肿瘤的免疫监视。PD-1抑制药可占据PD-1

受体,阻断PD-1与PD-L1、PD-L2的相互作用,解除PD-1通路介导的免疫应答抑制,包括肿瘤免疫应答,从而提高机体免疫系统杀灭肿瘤细胞的能力。

目前临床上最受关注的免疫检查点分子是PD-1和PD-L1。经国家药品监督管理局(NMPA)批准上市的4种免疫检查点抑制药(ICIs)均属PD-1抑制药,其中纳武利尤单抗、帕博利珠单抗为进口PD-1抑制药,信迪利单抗和特瑞普利单抗为国产

PD-1 抑制药。这 4 种 ICI 在国内上市的时间短,国内用药经验比较缺乏。其不良反应总体以轻度为主,主要为免疫相关不良反应,但严重致命不良反应也时有发生,通常涉及心、肺、肝等重要脏器<sup>[2]</sup>。在不良反应的处理上也有别于传统化疗药,需要更早期的判断和更及时的治疗,本文回顾性分析某肿瘤专科医院 2018 年 7 月~2019 年 7 月肿瘤患者使用 ICI 的一般情况、用药信息和免疫相关不良反应发生情况,分析 ICI 超适应证使用情况,评价其用药安全性,以为临床安全合理使用 ICI 提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例来源

采用回顾性调查方法,收集 2018 年 7 月~2019 年 7 月某肿瘤专科医院使用帕博利珠单抗注射液(杭州默沙东制药有限公司,规格:4 ml:100 mg,批准文号:S20180019)、纳武利尤单抗注射液(Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,规格:4 ml/40 mg,批准文号:S20180014;规格:10 ml/100 mg,批准文号:S20180015)、信迪利单抗注射液(信达生物制药有限公司,规格:10 ml:100 mg,批准文号:国药准字 S20180016)、特瑞普利单抗注射液(苏州众合生物医药科技有限公司,规格:6 ml/240 mg,批准文号:国药准字 S20180015)的肿瘤患者的相关资料。

### 1.2 调查项目

查阅电子病历系统中符合“1.1”项下条件患者的一般资料(年龄、性别、西医诊断、合并基础疾病等)、用药信息(药品名称、剂量、联合其他抗肿瘤药物情况等)、免疫相关不良反应与后续治疗情况等,将数据录入事先设计好的数据表中。采用双人核对,将数据表格与原始病历进行对照,保证数据的规范性、准确性、及时性、真实性。

### 1.3 超适应证说明书用药判断标准

参照 NMPA 批准的纳武利尤单抗(2018 年 6 月更新版)、帕博利珠单抗(2018 年 7 月更新版)、特瑞普利单抗(2018 年 12 月版)、信迪利单抗(2018 年 12 月版)药品说明书,以及美国食品药品监督管理局(FDA)批准的纳武利尤单抗(2019 年 5 月 2 日更新版)及帕博利珠单抗(2019.7.30 更新版),收集此 4 种 ICI 超说明书用药情况。此 4 种 ICI 的适应证见表 1。

### 1.4 免疫相关性不良反应的收集与评价

收集调查时间段患者所有 ICI 免疫相关不良反应发生情况,记录不良反应的症状和体征、关联性评价、分级评价等。

表 1 此 4 种 ICI 的适应证

药品名称	NMPA 批准的适应证	FDA 批准的适应证
纳武利尤单抗	非小细胞肺癌	无法切除或转移的黑色素瘤;黑色素瘤的辅助治疗;转移性非小细胞肺癌;小细胞肺癌;晚期肾细胞癌;经典型霍奇金淋巴瘤;头颈部鳞状细胞癌;尿路上皮癌;微卫星不稳定性高或错配修复缺陷转移结肠直肠癌;肝细胞癌
帕博利珠单抗	黑色素瘤; 非小细胞肺癌	黑色素瘤;非小细胞性肺癌;小细胞肺癌;头颈部鳞状细胞癌;经典型霍奇金淋巴瘤;细胞淋巴瘤;尿路上皮癌;微卫星高度不稳定癌症;胃癌;食管癌;宫颈癌;肝细胞癌;梅克尔细胞癌;肾细胞癌
特瑞普利单抗	黑色素瘤	
信迪利单抗	经典型霍奇金淋巴瘤	

1.4.1 不良反应关联性评价标准 按《药品不良反应报告和监测管理办法》中的评价标准<sup>[3]</sup>,对不良反应与可疑药物进行关联性评价,纳入评价结果为肯定、很可能、可能的不良反应。

1.4.2 不良反应类型、症状和分级 根据中国临床肿瘤学会(CSCO)颁布的《免疫检查点抑制药相关的毒性管理指南(2019)》<sup>[4]</sup>,ICI 不良反应类型包括皮肤毒性、内分泌毒性、心脏毒性和乏力等 14 种类型,并根据毒性分为 5 个级别:G1,轻度毒性;G2,中度毒性;G3,重度毒性;G4,危及生命的毒性;G5,与毒性相关的死亡,基本对应于美国国立卫生研究院癌症研究所制定的《常见不良反应术语评定标准(CTCAE\_4.03)》<sup>[5]</sup>的不良反应分级。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

2018 年 7 月~2019 年 7 月共收集 174 例使用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗注射液的肿瘤患者的病例资料,其中男 112 例(64.37%),女 62 例(35.63%);患非小细胞肺癌的人数最多,其次是肝癌。患者的年龄和癌种的情况分布如图 1 和表 2。89 例(51.15%)合并其他基础疾病,见表 3。

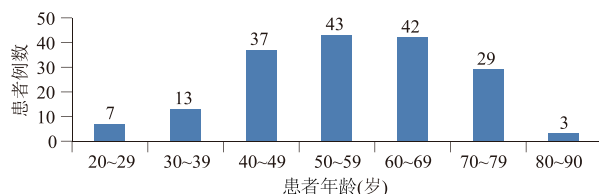


图 1 使用 4 种 ICI 的肿瘤患者年龄分布

### 2.2 4 种 ICI 使用情况

174 例患者中,使用纳武利尤单抗(剂量 100~240 mg)、帕博利珠单抗(剂量 100 mg 或 200 mg)、

表2 使用4种ICIs的肿瘤患者癌种分布

癌种	例数	构成比 (%)	癌种	例数	构成比 (%)
非小细胞肺癌	48	27.59	乳腺癌	5	2.87
肝癌	30	17.24	肉瘤	5	2.87
胃癌	12	6.90	胰腺癌	4	2.29
食管癌	9	5.17	胆囊癌	3	1.72
鼻咽癌	9	5.17	甲状腺癌	3	1.72
尿路上皮癌	8	4.59	慢性淋巴细胞白血病	1	0.57
小细胞肺癌	7	4.02	胸腺瘤	1	0.57
经典型霍奇金淋巴瘤	6	3.45	喉癌	1	0.57
非霍奇金淋巴瘤	6	3.45	舌癌	1	0.57
宫颈癌	6	3.45	颌下腺癌	1	0.57
结直肠癌	8	4.59			

表5 超适应证使用例数最多的癌种及例数(构成比,%)

药物	超 NMPA	超 FDA
纳武利尤单抗	肝癌 11例(29.73)	胃癌 5例(13.51)
帕博利珠单抗	肝癌 10例(13.70)	胆囊癌 3例(4.11)
特瑞普利单抗	非小细胞肺癌 10例(26.31)	-
信迪利单抗	肝癌 7例(30.43)	-

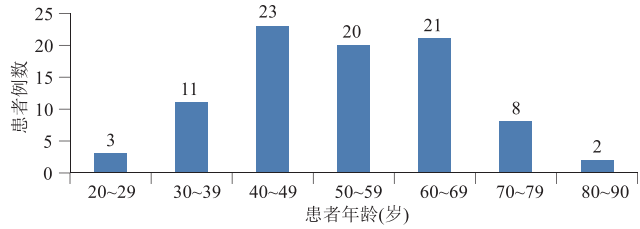


图2 发生ADR患者年龄分布

表3 使用4种ICIs的肿瘤患者合并基础疾病分布

合并的基础疾病	例数	构成比 (%)	合并的基础疾病	例数	构成比 (%)
高血压	31	17.81	慢性支气管炎	3	1.72
糖尿病	18	10.34	甲状腺功能亢进	2	1.15
乙型病毒性肝炎	27	15.52	脾功能亢进	2	1.15
丙型病毒性肝炎	2	1.15	败血症	1	0.57
脂肪肝	3	1.72			

表6 发生ADR患者癌种诊断信息

发生ADR患者的癌种	例数	构成比 (%)	发生ADR患者的癌种	例数	构成比 (%)
非小细胞肺癌	25	28.41	胰腺癌	3	3.57
肝癌	16	18.18	乳腺癌	3	3.57
鼻咽癌	6	7.14	胆囊癌	2	2.38
尿路上皮癌	5	5.95	宫颈癌	2	2.38
肠癌	5	5.95	肉瘤	2	2.38
胃癌	4	4.76	非霍奇金淋巴瘤	1	1.19
食管癌	4	4.76	甲状腺癌	1	1.19
小细胞肺癌	4	4.76	舌癌	1	1.19
经典型霍奇金淋巴瘤	3	3.57	颌下腺癌	1	1.19

特瑞普利单抗(剂量 240 mg)和信迪利单抗(剂量 200 mg)的例数分别为 37 例、73 例、38 例和 26 例。111 例(63.79%)患者使用 ICIs 同时联合其他抗肿瘤药物,包括培美曲塞、紫杉醇、卡铂或顺铂等。ICIs 单药使用的病例 63 例(36.21%)。

2.3 ICIs 超适应证用药情况

174 例患者中,38 例符合 NMPA 批准的适应证,其他 136 例(78.16%)为超说明书用药。

表4 4种ICIs的超适应证用药情况[n(%)]

药物	超 NMPA	超 FDA
纳武利尤单抗	30(81.08)	11(29.72)
帕博利珠单抗	45(61.64)	13(17.79)
特瑞普利单抗	36(94.74)	-
信迪利单抗	26(100.00)	-

超 NMPA 适应证使用纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗例数最多的癌种均为肝癌;超 NMPA 说明书适应证使用特瑞普利单抗例数最多的癌种是非小细胞肺癌。4 种 ICIs 中超适应证使用例数最多的癌种及例数见表 5。

2.4 ICIs 相关不良反应发生情况

174 例患者中,88 例发生了免疫相关不良反应,发生率为 50.57%。发生不良反应患者的年龄分布见图 2。发生不良反应患者的癌种诊断信息见表 6,大部分为非小细胞肺癌,其次是肝癌。88 例发生免疫相关不良反应的患者中,使用 ICIs 单药 31 例(35.23%),联合其他抗肿瘤药物使用的患者共 57 例

(64.77%),联合用药主要有培美曲塞、紫杉醇、卡铂或顺铂等。关联性评价结果:85 例为“很可能”,3 例为“可能”。

2.4.1 不良反应类型与分级 88 例免疫相关不良反应中,轻度毒性(G1)、中度毒性(G2)和重度毒性(G3)的例数分别为 48 例、32 例和 8 例,没有危及生命的毒性(G4)和与毒性相关的死亡(G5)。同一患者发生的不良反应类型大部分为一种(包括合并乏力),共 70 例(79.55%);发生两种类型不良反应(乏力除外)的患者为 14 例(15.91%);发生三种类型的不良反应(乏力除外)为 4 例(4.54%)。发生不良反应类型大于 1 种(乏力除外)的患者中,ICIs 单药使用的患者为 4 例,联合其他抗肿瘤药物使用的患者为 24 例。肝脏毒性和皮肤毒性的发生率最高。见表 7。

2.4.2 ADR 的治疗与转归 88 例发生不良反应患者中,46 例无需处理自行好转,24 例口服泼尼松片后好转,15 例暂停 ICIs 治疗并静注甲泼尼龙后好转,3 例患者对症处理后仍无法耐受,中断 ICIs 治疗,更换

表 7 免疫相关不良反应的类型分布和发生率

ADR 类型	G1	G2	G3	合计例数	发生率 (%)
皮肤毒性	14	4	1	19	10.92
内分泌毒性	4	2	0	6	3.45
肝脏毒性	10	12	2	24	13.79
胃肠毒性	6	5	1	12	6.90
肺毒性	5	5	3	13	7.47
类风湿性/骨骼肌毒性	2	0	0	2	1.15
输注反应	3	0	0	3	1.72
神经毒性	1	0	0	1	0.57
血液毒性	2	1	1	4	2.30
肾脏毒性	2	3	0	5	2.87
心脏毒性	3	0	0	3	1.72
眼毒性	1	0	0	1	0.57
乏力	-	-	-	13	7.47

注:指南中未对乏力进行分级,因此只统计其总例数。

治疗方案。此 3 例患者均为男性,其中 2 例发生肝脏毒性,1 例发生肺毒性,具体情况见表 8。

表 8 中断 ICI 治疗的患者情况

患者癌种	合并基础疾病	联合抗肿瘤药物	ADR 类型与分级	不良反应发生时间
肝癌	乙型肝炎	无	G3 级肝脏毒性	2 周期 ICI 治疗后
甲状腺髓样癌根治术后,颈部淋巴结复发	无	安罗替尼	G3 级肝脏毒性	4 周期 ICI 治疗后
胃癌	甲状腺功能亢进	贝伐珠单抗+紫杉醇白蛋白	G3 级肺毒性	5 周期 ICI 治疗后

### 3 讨论

ICIs 是近几年兴起的一类抗癌药物,对多种实体瘤有效。本研究使用 4 种 ICI 的患者中,78.16% 患者为超说明书用药,肝癌患者最多。超说明书用药的原因与肿瘤的治疗属性有关,对于易复发或经多线治疗失败或效果不理想的癌种病人,ICIs 的出现为其提供了一种新的选择,其安全性较好。

本研究中 ICI 联合用药患者的比率高,包括联合使用细胞毒类药物、分子靶向药物等。大量临床前研究评估化疗药物或分子靶向药物联合 ICI 的疗效,证实部分联合用药方案可提高部分癌种患者的治疗效果<sup>[6,7]</sup>,但也会增加不良反应发生率。不良反应的发生可能由 ICI、化疗药物或两者共同导致。4 种 ICI 临床用药中,ADR 发生率为 50.57%,与 PD-1 抑制药单药使用(58%~82%)相比<sup>[4]</sup>,ADR 发生率较低。肝脏毒性、皮肤毒性、胃肠毒性是发生率最高的不良反应。皮肤毒性、内分泌毒性、类风湿性/骨骼肌毒性的发生率均低于现有的临床研究数据<sup>[4]</sup>,肝脏毒

性、肺毒性、肾脏毒性、心脏毒性的发生率均有不同程度的升高。单独使用 PD-L1/PD-1 抑制药时肝脏毒性发生率约 5%,联合化疗及靶向药物治疗时肝脏毒性显著增加,甚至被迫中断 ICI 治疗<sup>[8]</sup>,本研究中肝脏毒性发生率为 13.79%,其中 2 例患者因为肝脏毒性被迫中断 ICI 治疗。文献报道中接受 PD-1/PD-L1 抑制药治疗的患者,肺炎发生率小于 5%,3 级以上的肺炎发生率为 0%~1.5%<sup>[9-13]</sup>,本研究中肺毒性的发生率为 7.47%,其中 1 例患者发生 3 级肺毒性被迫中断 ICI 治疗。

在开始 ICI 治疗之前,医生必须评估患者发生毒性的易感性,应告知患者 ICI 治疗潜在的毒性。在出现毒性时,患者应该及时告知治疗团队相关症状,并及时就诊。由于部分毒性延迟出现,治疗后应定期对患者特别是超说明书用药的患者进行随访,监测患者肝、肾、甲状腺功能等,及时发现延迟出现的毒性<sup>[4,14-16]</sup>。尽早识别免疫相关不良反应并及时处理可减少患者的损伤,同时降低治疗中断风险。不良反应常采用糖皮质激素处理,临床上根据毒性分级判断糖皮质激素使用与否,使用的剂量及疗程。轻中度毒性一般选择口服糖皮质激素;重度毒性,如心脏、肺、肝脏和神经系统毒性,首选高剂量静脉滴注糖皮质激素<sup>[17]</sup>。使用糖皮质激素应及时,延迟使用(>5 d)会影响部分 ICI 相关毒性(如腹泻/结肠炎<sup>[18]</sup>)的最终处理效果。在治疗特别是免疫相关肺炎和肝炎时,为防止毒性复发,糖皮质激素应逐步减量(>4 周,有时需要 6~8 周或更长时间)。由于本文所收集的 ICI 相关信息主要是来源于患者的病程记录与相关用药记录,信息资料完整性和详细程度可能会对本研究的结果有一定的影响,需要今后以更多高质量的信息资料加以证实。

### 参 考 文 献

- Li Y, Jiang J, Hu B. PD-1/PD-L1 checkpoint blockade in immune- antitumortherapy: advances and perspectives [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2017, 31 (10):963-972
- 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
- 原国家卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011
- 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, 2019:14-16

(下转第 323 页)

(上接第 318 页)

- 5 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0[S]. 2009. 1-196
- 6 Antonia SJ, Brahmer JR, Gettinger S, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Int J Radi Oncol Bio Phys, 2014, 90(5):361-372
- 7 Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Drug, 2017, 16(4):465-469
- 8 Khoja L, Day D, Chen WW, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10):2377-2385
- 9 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
- 10 Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12):1930-1939
- 11 Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and metaanalysis of trials[J]. Chest, 2017, 152(2):271-281
- 12 Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(12):1607-1616
- 13 Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/ programmed death ligand 1 therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7):709-717
- 14 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
- 15 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer JR, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(3):255-289
- 16 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):95-122
- 17 Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4):559-574
- 18 O' Day S, Weber JS, Wolchok JD, et al. Effectiveness of treatment guidance on diarrhea and colitis across ipilimumab studies[J]. J Clin Oncol, 2011, 15(suppl):8554-8562

(2019-12-13 收稿 2020-03-30 修回)