

注意用药细节 开展机制研究

肿瘤免疫检查点抑制剂不良反应或可控

▲沈阳军区总医院全军肿瘤诊治中心 刘中正 谢晓冬

近年来,肿瘤免疫治疗因其在晚期肿瘤患者中的显著疗效而倍受瞩目和推崇,2013年被《Science》杂志评为年度十大科技突破之首,标志着肿瘤免疫治疗进入了新时代,目前最受关注的肿瘤免疫治疗为免疫检查点抑制剂(ICPi)。ICPi目前主要针对的靶点包括CTLA-4、PD-1及其配体PD-L1等。

药物治疗长久以来被视为“双刃剑”,随着越来越多ICPi在临床上推广,发现其不良反应越来越多。目前CTLA-4、PD-1及PD-L1等抑制剂在多瘤种中全面开展临床试验,部分抑制剂已在黑色素瘤、肺癌、肾癌及膀胱癌等疾病中获FDA及EMA批准应用于临床。



谢晓冬 教授

1 不同瘤种 ICPi irAE 各具特点

虽然免疫治疗可通过增加免疫系统功能产生确切疗效,然而因免疫检查点阻断导致的炎症副作用不容忽视,通过靶向CTLA-4和PD-1及其配体PD-L1的ICPi使用,常见的毒副作用包括输注反应和免疫相关不良事件逐渐显露。

由于增加的免疫活性或过度的免疫激活,T细胞组织浸润而导致独特的毒性反应,这一副作用又称为免疫相关不良反应(irAE)。irAE整体发生率明显低于化疗,耐受性良好,严重不良反应的

整体发生率为7%~23%。通过大量临床试验结合其在不同瘤种的临床试验数据,分析其不良反应发生率。

研究发现Ipilimumab的irAE整体发生率为31%~86%,严重不良反应发生率为2%~22%,其中乏力(9%~28%),皮肤反应(43%~45%),消化道反应(8%~54%),肝脏毒性(2%~7%),内分泌毒性(0~17%),其他不良反应(1%~6%),在CTLA-4抑制剂中皮疹、肠炎及垂体炎的不良不良反应发生率高于PD-1抑制剂。

Pembrolizumab为

第一个被FDA批准应用于治疗黑色素瘤的PD-1抑制剂,研究发现其irAE整体发生率为60%~81%,严重不良反应发生率为10%~21%,其中乏力(13%~22%),皮肤反应(32%~37%),消化道反应(4%~20%),肝脏毒性(1%~10%),内分泌毒性(1%~10%),其他不良反应(1%~12%)。

报道称Nivolumab的irAE整体发生率为57%~83%,严重不良反应发生率为7%~21%,其中乏力(12%~35%),皮肤反应(33%~36%),消化道反应(3%~16%),肝脏毒性(1%~4%),内

分泌毒性(0~9%),其他不良反应(1%~12%),在PD-1抑制剂中白癜风、肺炎、甲减、和关节痛等不良反应发生率高于CTLA-4抑制剂。

irAE发生时间也不同。通常,皮肤反应2~3周出现,胃肠道反应通常5周出现,肝脏和内分泌毒性6~7周出现。

不同瘤种不良反应发生率不同:与肺癌相比,黑色素瘤消化道和皮肤反应发生率高,肺炎发生率低;与肾癌相比,黑色素瘤关节炎和肌痛发生率高,肺炎和呼吸困难发生率低。

2 irAE 机制研究正在开展

irAE皮疹常呈网状,伴斑丘疹、红斑及水肿,其引起皮肤反应主要由于T细胞对自身抗原识别后导致免疫系统激活,Melan-A-CD8⁺T细胞浸润至真皮层导致。irAE的白癜风主要是由于激活黑色素瘤相关抗原特异性T细胞和Melan-A-CD8⁺T细胞,在组织学上白癜风的皮疹呈多形核细胞和沉积的抗体。

而irAE消化道反应,许多学者提出:(1)由于治疗过程中肠道菌群的抗体滴度增加或减少;(2)治疗过程中T细胞胃黏

膜浸润;(3)钙卫蛋白增加;(4)Foxp3⁺调节性T细胞耗竭;(5)沙门氏菌;(6)肠炎可能为IL-17介导的炎症反应。

内分泌系统不良反应可能由抗促甲状腺素和抗催乳素抗体介导,发生垂体2型超敏反应等,其导致的肝炎常表现为急性肝炎,肝细胞损伤,小叶性坏死区及静脉周围浸润内皮炎,胆管炎常表现为小胆管单核细胞增生和轻度混合门脉炎症。

3 注意用药细节 减少 ICPi irAE

目前关于ICPi不良反应的评价标准,大部分国内外学者均参照美国国立癌症研究所制定的《常见不良反应事件评价标准》。

我国ICPi虽尚未得到认证批准,但其应用于临床势在必行,ESMO已就ICPi的irAE相关问题已达成共识,2017年CSCO大会上,笔者在免疫治疗专场与有关专家进行了讨论,现国内专家也已就ICPi的irAE

的发生及处理初步达成共识。

ICPi的irAE不同于化疗和靶向治疗药物,其主要是免疫系统激活导致独特的不良反应,针对irAE国外免疫治疗安全管理指南中提出了预防、评估、检查、治疗和检测5项管理原则。指南指出轻度irAE可继续观察评估,中度irAE应暂停ICPi治疗,如症状持续超过1周,选择给予糖皮质激素治疗,重度irAE则应终止ICPi治疗并给予

大量糖皮质激素,如静脉糖皮质激素治疗无效,应给予替代免疫抑制剂治疗。

以Ipilimumab为例,其引起的皮肤反应,主要给予外用糖皮质激素及止痒药物处理(如倍他米松、聚多卡醇),如有必要可应用全身糖皮质激素治疗(如泼尼松);其引起的肠炎或腹泻,给予全身性糖皮质激素,如有必要可给予英夫利昔单抗;内分泌系统不良反应,应给予全身性糖皮质激

素治疗(地塞米松),必要时可行激素替代治疗;肝功能损伤(如肝炎),可给予全身性糖皮质激素治疗,较易纠正。

大部分irAE是可逆的,大体在1~6个月内发生,其中胃肠道反应和肝脏毒性缓解较快,内分泌毒性缓解时间较长。

尽管ICPi具有良好的耐受性,但仍会产生严重或不可逆的irAE,掌握irAE的治疗及预防对于恶性

肿瘤的治疗具有重要意义。

由于这类药物未来将于国内上市,因此做到未雨绸缪尤为重要。更好地了解免疫治疗药物作用机制和它们与免疫系统、正常组织间的相互作用,有助于减少不良反应的发生。未来在生物学及药物基因组学方面的研究应确定患者的免疫状况(免疫多态性和人类白细胞抗原)是否易引起irAE,我们可提前采取

措施终止治疗。

虽然大多数不良反应可以得到有效处理,但严重甚至危及生命的不良反应仍是临床需防范的首要问题。要充分意识到irAE的多样性和严重性,注意用药细节,开展更严格的临床试验来阐明药物获益及其不良反应的机制,使这类药物能更好的发挥作用,为患者带来更多临床获益。

《医师报》因业务扩展需要,招聘以下人才:

- 新闻中心副主任、频道主任
- 新闻中心编辑、记者
- 学术中心副主任、频道主任
- 学术中心编辑、记者
- 医学项目策划人
- 新媒体主管
- 美术编辑
- 发行专员
- 市场总监

有意者请联系:
 王老师 010-58302828-6831
 邮箱: yishibao2017@163.com



给自己一个改变人生的机会! 给自己一个挑战自我的机会!