

应用抗 PD-1 抗体治疗恶性淋巴瘤致少见不良反应的临床报告^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 姜利军 徐斌 高丽丽 赵磊 肖毅 王迪* 周剑峰,
武汉 430030

摘要 目的:探讨抗 PD-1 抗体治疗恶性淋巴瘤导致的少见不良反应。方法:收集使用过抗 PD-1 抗体的肿瘤患者的临床资料,分析这些患者发生不良反应的情况,从中筛选出少见的不良反应病例。结果:华中科技大学同济医学院附属同济医院3年间有157例肿瘤患者使用抗 PD-1 抗体治疗,大部分不良反应较轻无需治疗,其中4例患者发生少见不良反应,分别为免疫性脑炎、心肌炎、垂体功能紊乱和间质性肺炎。通过复习文献,考虑上述不良反应为抗 PD-1 抗体所致的免疫相关不良反应。结论:临床工作中需要警惕抗 PD-1 抗体可能导致的少见不良反应,尽早诊断和治疗,将不良反应的危害降至最低。

关键词 抗 PD-1 抗体; 不良反应

中图分类号 R733 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20190505

Clinical reports of rare adverse effect caused by anti-PD-1 antibody in malignant lymphomas JIANG Li-jun, XU Bin, GAO Li-li, ZHAO Lei, Xiao Yi, Wang Di*, ZHOU Jian-feng. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective To discuss the rare adverse effects caused by anti-PD-1 antibody in patients with malignant lymphomas. Methods: The clinical data of the patients who had received anti-PD-1 antibody treatment were collected, and the adverse events were analyzed. Patients with rare adverse events were selected. Results: 157 patients had received anti-PD-1 antibody treatment during the 3 years. Most adverse events were mild that didn't need any treatment. However, 4 patients suffered from rare adverse events, including autoimmune encephalitis, myocarditis, pituitary malfunction and interstitial pneumonia, respectively. These adverse events were considered as immune-related adverse events caused by anti-PD-1 antibody. Conclusion: Clinical doctors must pay attention to rare adverse events caused by anti-PD-1 antibody. The diagnosis and treatment should be given as soon as possible, so as to minimize the damage to patients.

Key words Anti-PD-1 antibody; Adverse effects

程序性死亡 (programmed death 1, PD-1) 蛋白是 T 细胞表面表达的免疫检查点分子。抗 PD-1 抗体 (nivolumab pembrolizumab, PD-1) 被广泛应用于多种恶性实体肿瘤和血液系统肿瘤, 均呈现出良好的疗效^[1~5]。多数患者使用抗 PD-1 抗体后无不良反应或症状轻微, 无需针对性治疗。但有少部分患者出现较重的不良反应, 造成停药甚至需要针对不良反应进行治疗。华中科技大学同济医学院附属同济医院在近3年中使用抗 PD-1 抗体对157名患者进行治疗, 包括霍奇金淋巴瘤患者、嵌合抗原受体-T (CAR-T) 细胞免疫治疗后患者、EB 病毒相关淋巴组

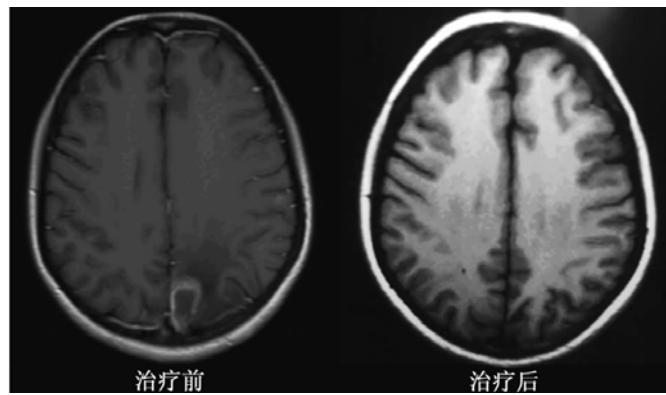
织增殖性疾病患者等, 其中4例患者在治疗过程中出现了较重且少见的不良反应, 报道如下。

病例 1 患者女, 34岁。因“反复发热伴皮疹5年, 头晕1周”于2017年10月入院。患者因反复发热伴皮疹于2017年3月在外院行额部皮肤活检, 病理结果提示为EB病毒相关淋巴组织增殖性疾病, 于2017年7月来华中科技大学同济医学院附属同济医院, 予每3周1次抗PD-1抗体200mg静脉滴注(30min, 下同)治疗。治疗2个疗程后患者外周血单个核细胞EB病毒DNA由>10⁷拷贝/mL下降至1.16×10⁶拷贝/mL, 皮疹逐渐消退, 发热症状好转, 抗PD-1抗体治疗改为1次/月。入院前1周患者突发头晕、四肢乏力, 在当地医院行头部CT发现颅内占位, 怀疑肿瘤浸润, 转来我院治疗。患者既往

*基金项目:国家自然科学基金科学基金(No:81300410, 81873444)

*通信作者:王迪, E-mail: dicky_wang@163.com

无糖尿病、高血压、高血脂、心脏病等病史，无吸烟饮酒史。入院体格检查：T 36.8℃，HR 87 次/min，呼吸 20 次/min，血压 105/69 mmHg。浅表淋巴结无肿大，心肺、腹部无阳性体征，四肢肌力 3 级。行头部磁共振，提示左侧顶叶环形强化（2.5 cm × 2.1 cm）并周围脑组织水肿。考虑肿瘤性病变可能，不排除外膜肿。查血常规：白细胞 $5.19 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 73.3%、淋巴细胞 18.1%、Hb 93 g/L、PLT $200 \times 10^9/L$ ；生化：丙氨酸转氨酶（ALT）15 U/L、天门冬氨酸转氨酶（AST）21 U/L、白蛋白 42.4 g/L、乳酸脱氢酶（LDH）177 U/L、尿素氮 3.1 mmol/L、肌酐 32 μmol/L、血 K⁺ 2.81 mmol/L；凝血功能、降钙素原、超敏 C 反应蛋白均正常范围内，心电图、心脏超声、颈动脉超声未见异常。行腰椎穿刺查脑脊液常规：无色清亮、蛋白定性阴性、红细胞计数 0、有核细胞计数 $2 \times 10^6/L$ ；脑脊液生化、墨汁染色、抗酸染色无异常。综合患者病史、临床症状和检查结果，考虑抗 PD-1 抗体导致的免疫性脑炎不能排除^[6]。停用该药物，并予地塞米松 7.5 mg/d 静脉滴注，5 d 后逐渐减量，以及给予静脉免疫球蛋白 0.4 g/kg × 4d，患者病情逐渐好转，2 个月后复查头部磁共振，病灶基本消失，见图 1，四肢运动功能完全恢复。



注：治疗前左侧顶叶可见环形强化（2.5cm×2.1cm）并周围脑组织水肿；治疗后原有病灶消失

图 1 头部磁共振

病例 2 患者男，27 岁。因“诊断霍奇金淋巴瘤 2 年余”于 2018 年 3 月入院。患者 2 年多前因持续咳嗽，在当地医院行胸部 CT，发现左侧颈部多发淋巴结肿大，左肺上叶占位。行左侧颈部淋巴结活检，病理报告为霍奇金淋巴瘤，结节硬化型。予阿霉素、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪（ABVD）方案治疗 4 个疗程后未达到完全缓解，换用吉西他滨、卡铂、地塞米松（GCD）方案 2 个疗程，吉西他滨、顺铂、地塞米松（GDP）方案 1 个疗程后病情仍进展，改为每 3 周 1 次抗 PD-1 抗体 140 mg 静脉滴注治疗，2 个疗程

后无不适，拟入院行第 3 个疗程抗 PD-1 抗体治疗。入院后患者诉轻度胸闷，无咳嗽、咳痰，无胸痛及活动后气促。查心肌酶谱，高敏肌钙蛋白 8876.7 pg/mL、肌红蛋白 > 1200 ng/mL、肌酸激酶 MB 型同工酶 83.8 ng/mL、LDH 644 U/L、氨基末端脑钠肽前体 533 pg/mL。心电图示超急性下壁、广泛前壁心肌梗死，频发室性早搏二联律。心脏超声未见节段性室壁运动异常，左室射血分数 66%。转入心血管内科，行急诊冠脉造影，未发现血管狭窄，排除心肌梗死。患者实验室检查结果与主诉症状不平行，结合既往文献考虑抗 PD-1 抗体所致免疫性心肌炎^[7,8]。予甲泼尼龙 80 mg/d 及保护心肌药物治疗 1 周，患者胸闷症状好转，复查心电图及各项指标恢复正常。后期抗 PD-1 抗体减量至每 3 个月 200mg 静脉滴注，密切监测心脏指标，使用 3 个疗程均无心肌炎发生。

病例 3 患者男，29 岁，因“诊断霍奇金淋巴瘤 4 年，抗 CD30 CAR-T 细胞治疗后 1 年余，头晕伴全身乏力 2 周”于 2018 年 10 月入院。患者 4 年前无意发现双侧颈部淋巴结肿大在我院行活检，诊断为霍奇金淋巴瘤，结节硬化型，患者历经多方案化疗、自体移植及抗 PD-1 抗体等治疗，疾病多次复发。1 年前患者在我院行 CD30 CAR-T 细胞治疗。治疗后患者获得完全缓解，后期予每月 1 次抗 PD-1 抗体 200 mg 静脉滴注维持治疗。9 个疗程后患者出现头晕伴全身乏力，进行性加重，遂来院就诊。体格检查：重病面容，唇色苍白，浅表淋巴结无肿大，心肺听诊无异常，腹软，无压痛反跳痛，双下肢轻度水肿。四肢肌力正常。入院后查血常规：白细胞 $4.88 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 40.5%、淋巴细胞 35.2%、Hb 96 g/L、PLT $199 \times 10^9/L$ ；生化：ALT 28 U/L、AST 57 U/L、白蛋白 34.9 g/L、LDH 216 U/L、尿素氮 13 mmol/L、肌酐 149 μmol/L、血钾 4.68 mmol/L；甲状腺功能：促甲状腺素 4.3480 μIU/mL（参考区间 0.35 ~ 4.94 μIU/mL），游离 T₃ 3.48 pg/mL（参考区间 1.71 ~ 3.71 pg/mL），游离 T₄ 0.72 pg/dL（参考区间 0.70 ~ 1.48 pg/dL），皮质醇 < 0.4 μg/dL（参考区间 6.7 ~ 22.6 μg/dL），促肾上腺皮质激素 444.4 pg/mL（参考区间 7.2 ~ 63.3 pg/mL），睾酮 5.75 ng/mL（参考区间 1.75 ~ 7.81 ng/mL），考虑抗 PD-1 抗体诱发免疫性垂体炎所致垂体功能紊乱^[9]。予小剂量泼尼松 10 mg/d 口服替代治疗，停用抗 PD-1 抗体，患者乏力症状逐渐好转，唇色恢复正常，Hb 回升至 107 g/L。

病例 4 患者男，54 岁，因“诊断弥漫大 B 细胞

淋巴瘤 2 年, CAR-T 细胞治疗后半年余, 胸闷咳嗽 1 周”于 2019 年 4 月入院。患者入院前半年因弥漫大 B 细胞淋巴瘤复发在我院行 CD19、CD22 CAR-T 序贯治疗, 获得完全缓解后每月使用 PD-1 抗体 100 mg 静脉滴注, 维持治疗 2 个月。入院前 1 周出现胸闷、干咳, 无发热、咳痰, 无胸痛、腹痛, 无关节痛、皮疹。在当地医院抗感染治疗后无明显好转。入院体格检查:T 36. 6°C, HR 92 次/min, R 22 次/min, BP 112/74 mmHg, 血氧饱和度 97%。双肺听诊呼吸音稍粗, 未闻及明显啰音。心脏、腹部未及异常。入院后查血常规:白细胞 $3.78 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 57. 6%、淋巴细胞 29. 7%、Hb 131 g/L、PLT $129 \times 10^9/L$; 生化: ALT 21 U/L、AST 19 U/L、白蛋白 36. 7 g/L、LDH 108 U/L、尿素氮 4. 55 mmol/L、肌酐 64 μmol/L、血钾 4. 22 mmol/L; 超敏 C 反应蛋白 6. 9 mg/L、降钙素原 0. 03 ng/mL, 白介素-6 3. 78 pg/mL。巨细胞病毒、EB 病毒 DNA 均为阴性。呼吸道病毒全套抗体、支原体及衣原体抗体阴性。胸部 CT 提示双下肺磨玻璃样影, 考虑间质性改变。肿大抗 PD-1 抗体相关间质性肺炎^[10]。因激素可能对 CAR-T 细胞的扩增造成影响, 加之患者症状出现时间短, 未影响日常生活, 且影像学表现不重, 故予以停用抗 PD-1 抗体, 口服乙酰半胱氨酸 0. 6 g, 2 次/d, 及吡非尼酮 400 mg, 1 次/d 治疗。1 个月后患者症状好转, 复查肺部 CT, 间质性改变大部分消失。

讨 论

PD-1 属于 CD28 超家族, 是一种跨膜蛋白, 主要表达于活化的 T 细胞表面, 其配体包括 PD-L1 和 PD-L2。PD-L1 在淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌等肿瘤细胞中表达上调^[11~13]。PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合后, 可以启动已活化 T 细胞的程序性死亡, 介导肿瘤的免疫逃避。使用抗 PD-1 抗体可以阻断上述 PD-1/PD-L1 信号通路, 恢复 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤功能^[14]。由于抗 PD-1 抗体主要通过增强机体自身的肿瘤特异性免疫反应来发挥作用, 在激活抗肿瘤免疫的同时, 也会非特异性地活化甚至放大机体的正常免疫反应, 导致机体免疫耐受的平衡被破坏, 出现免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)^[15~17]。传统化疗药物主要抑制快速增殖细胞, 不良反应主要集中在消化道、骨髓、毛囊等部位, 而 irAEs 则可以累及人体的任何组织器官, 主要包括皮肤、消化道、内分泌系统等。

皮肤毒性是最常见的 irAEs, 轻者如皮疹和瘙痒, 发生率约为 4% ~ 37%; 其次为白癜风, 发生率 5% ~ 10%^[1~5, 18]。重症皮肤毒性较少见, 如剥脱性皮炎、大疱性类天疱疮等仅有少量个案报道^[19]。皮肤 irAEs 需与药物性皮炎、病毒皮疹、皮藓等相鉴别, 皮肤活检等相关检查可明确诊断。胃肠道的常见不良反应有腹泻、食欲不振、恶心、呕吐等, 其中腹泻较为常见。文献报道约 6% ~ 21% 的患者出现不同程度的腹泻, 可伴腹痛, 甚至血便及腹膜刺激征^[1~5]。严重的胃肠道不良反应如麻痹性肠梗阻、肠穿孔罕见。胃肠道 irAEs 需与单纯的消化道感染相鉴别。内分泌系统是 irAEs 另一重要靶器官^[20]。甲状腺、肾上腺、脑垂体等均可受累^[1~5]。甲状腺受累最为常见, 可出现甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进, 造成相关症状; 累及肾上腺可出现肾上腺皮质功能减退症; 累及脑垂体可发生垂体炎, 发生率约 1%^[9], 造成激素水平全面低下, 是可能危及生命的严重不良反应。此外, 抗 PD-1 抗体作为外源性蛋白和单抗类药物, 在首次输注过程中可能出现发热、寒战等非特异性输液反应, 多数是可控的^[4]。另一常见的非特异性不良反应是乏力, 发生率为 12% ~ 34%^[1~5], 有学者认为乏力等非特异性症状可能是因抗 PD-1 抗体产生的免疫反应影响了神经系统、内分泌系统、肌肉系统等多个靶器官所造成的综合表现^[21], 也应该属于 irAEs, 患者通常症状不严重, 无需特殊处理。还有一些其他少见的 irAEs, 如免疫相关性胰腺炎、心肌炎、横纹肌溶解、血小板减少症、获得性血友病、脑炎、脑膜炎等^[15~17, 22]。本文 4 例均为发生率不足 2% 的少见不良反应, 其中 3 例出现在使用 4 个疗程内, 1 例出现在使用多疗程后, 提示无论处于任何治疗阶段, 在临床工作中均需注意抗 PD-1 抗体相关不良反应的可能。

针对 irAEs 的治疗目前并无标准方案。一般认为, 不良事件通用术语评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 1 级的 irAEs 在暂停使用抗 PD-1 抗体或治疗结束后绝大多数可自行恢复。如发生 2 级或以上的 irAEs, 在暂停抗 PD-1 抗体治疗的同时, 应予以其他药物对症治疗并控制 irAEs。通常首选糖皮质激素作为 irAEs 的治疗药物。但应注意如糖皮质激素使用时间过长, 会显著增加患者感染几率, 而且有可能影响原发病的治疗。因此, 如何在治疗 irAEs 与控制原发病、避免激素副作用中寻求平衡, 需要在更多的临床实践中获得经验。

参考文献

- 1 Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):311-319.
- 2 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(13):1430-1437.
- 3 Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105):1853-1862.
- 4 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):1182-1191.
- 5 Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17):1675-1684.
- 6 Strik H, Keber U, Hammoud WA, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated CNS autoimmune disorder (ICICAD) following nivolumab treatment: A new entity of drug-induced autoimmune encephalitis? [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 87(2):205-208.
- 7 Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action [J]. *Oncologist*, 2018, 23(8):874-878.
- 8 高敏慧,高奋,乔玉峰.自身免疫性疾病所致横纹肌溶解一例报道[J].内科急危重症杂志,2019,25(2):174-176.
- 9 Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(3):331-339.
- 10 Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125(2):150-156.
- 11 Paydas S, Bagir E, Seydaoglu G, et al. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(9):1545-1552.
- 12 Chargin A, Morgan R, Sundram U, et al. Quantification of PD-L1 and PD-1 expression on tumor and immune cells in non-small cell lung cancer (NSCLC) using non-enzymatic tissue dissociation and flow cytometry [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(11):1317-1323.
- 13 Obeid JM, Erdag G, Smolkin ME, et al. PD-L1, PD-L2 and PD-1 expression in metastatic melanoma: Correlation with tumor-infiltrating immune cells and clinical outcome [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(11):e1235107.
- 14 Boussioutis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1767-1778.
- 15 Cohen Tervaert JW, Ye C, Yacyshyn E. Adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12):1164-1165.
- 16 Wang DY, Salem JE, 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.
- 17 Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9):563-580.
- 18 Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(3):455-461 e451.
- 19 Carlos G, Anforth R, Chou S, et al. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab [J]. *Melanoma Res*, 2015, 25(3):265-268.
- 20 Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, et al. Endocrine and metabolic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: an overview (what endocrinologists should know) [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(7):745-756.
- 21 Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60:210-225.
- 22 Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10):1346-1353.

(2019-09-06 收稿 2019-09-17 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部重要通知

尊敬的作者和读者:

感谢您们一直以来对本刊的支持和厚爱!

本刊编辑部已采用投稿采编系统平台,不再接受邮箱投稿。

网址:<http://nkjwzzzz.chmed.net>

邮箱:nkjwzzzz@163.com

联系电话:027-69378378

本刊编辑部