

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/nkjwzzzz20190505

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

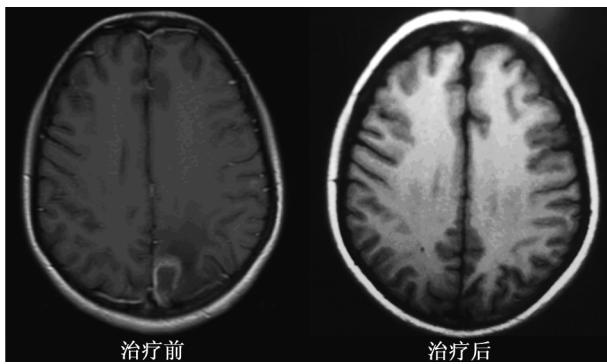
织增殖性疾病患者等，其中 4 例患者在治疗过程中出现了较重且少见的不良反应，报道如下。

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 200 mg 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 $>10^7$ 拷贝/mL 下降至 1.16×10^6 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(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°C，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，不排除脓肿。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 13.59 pg/mL（参考区间 15~65 pg/mL）；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,需要医生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 ,multi-centre 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-4 (PD-4) ,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