

- occlusions of the middle cerebral artery[J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11: 246-250.
- [15] Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation[J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 30: 389-395.
- [16] Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, et al. Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2016, 73: 190-196.
- [17] Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, et al. Analysis of workflow and time to treatment and the effects on outcome in endovascular treatment of acute ischemic stroke: results from the SWIFT PRIME randomized controlled trial[J]. Radiology, 2016, 279: 888-897.
- [18] Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis[J]. JAMA, 2016, 316: 1279-1288.
- [19] Huang K, Zha M, Gao J, et al. Increased intracranial hemorrhage of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51: 536-544.
- [20] 侯延伟, 郭再玉, 吐尔洪·吐尔逊, 等. 急性缺血性卒中患者血管内机械血栓切除术出血性转化的预测因素[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27: 1-5.
- [21] Singh RK, Chafale VA, Lalla RS, et al. Acute ischemic stroke treatment using mechanical thrombectomy: a study of 137 patients[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2017, 20: 211-216.
- [22] Klisch J, Sychra V, Strasilla C, et al. Double solitaire mechanical thrombectomy in acute stroke: effective rescue strategy for refractory artery occlusions?[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36: 552-556.
- (收稿日期:2020-12-24)
(本文编辑:边 皓)

·临床研究 Clinical research·

经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗恶性肿瘤所致免疫相关不良反应

何晶晶, 杨欣静, 范卫君

【摘要】 目的 探讨恶性肿瘤患者经导管动脉灌注程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)单抗治疗的免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAE)。方法 收集接受经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗的 79 例患者的临床资料,包括性别、年龄、灌注次数、PD-1 单抗经导管动脉灌注治疗免疫相关不良事件等信息,采用 SPSS26.0 统计软件分析不同灌注次数患者 irAE 的发生率、首次灌注时不同等级 irAE 的发生率,采用 logistic 回归分析免疫 irAE 的影响因素。结果 经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗晚期恶性肿瘤患者中,任何级别和 2 级及以上 irAE 发生率分别为 82.27%和 27.8%,其中发生 3 级不良反应患者仅 2 例;疲劳的不良反应发生率居首位,与是否首次灌注、是否联合化疗及是否单部位灌注有关;irAE 发生率前 5 位分别为:疲劳、恶心、关节痛、瘙痒及皮疹。不良反应可自行缓解,无死亡病例及严重 irAE 的发生。结论 经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗晚期恶性肿瘤不良反应发生率较高,但以 1~2 级为主,耐受性好,可重复多疗程治疗,不良反应可自行缓解,且未引起治疗中断,是晚期恶性肿瘤患者可选的新的治疗方式之一。

【关键词】 PD-1 单抗;动脉灌注;恶性肿瘤;免疫相关不良反应

中图分类号:R730.5 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-02-0171-05

Analysis of immune-related adverse events caused by transcatheter arterial infusion of PD-1 monoclonal antibody in patients with malignant tumors HE Jingjing, YANG Xinjing, FAN Weijun.

Department of Minimally-Invasive Interventional Therapy, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong Province 510060, China

Corresponding author: FAN Weijun, E-mail: fanwj@sysucc.org.cn

【Abstract】 Objective To discuss the immune-related adverse events(irAEs) in patients with malignancy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.02.012

作者单位:510060 广州 中山大学肿瘤防治中心微创介入治疗科

通信作者:范卫君 E-mail:fanwj@sysucc.org.cn

who underwent transcatheter arterial infusion of programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody.

Methods The clinical data, including gender, age, number of infusion times, irAEs, etc., of 79 patients who received transcatheter arterial infusion of PD-1 monoclonal antibody therapy were collected. By using SPSS 26.0 statistical software, the incidence of irAEs in patients having received different number of infusion times and the incidences of different grade irAEs after the initial infusion were analyzed. Logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors for irAEs. **Results** The incidence of any grade irAEs and the incidence of grade II or above II irAEs were 82.27% and 27.8% respectively, among them grade III irAEs occurred only in 2 patients. The incidence of fatigue ranked first in all irAEs, which might be related to the initial infusion, combined chemotherapy, or single site perfusion. The top five of irAEs incidence were fatigue, nausea, joint pain, itching and rash. Through medical-nursing cooperation and integrated management, all kinds of irAEs could be alleviated, and no death or severe irAEs occurred. **Conclusion** In treating patients with advanced malignancy, transcatheter arterial infusion of PD-1 monoclonal antibody carries higher incidence of irAEs. The adverse reactions are mainly of grade I-II, and usually patients can well tolerate these adverse reactions, thus, transcatheter arterial infusion of PD-1 monoclonal antibody can be repeated many times. The irAEs can be relieved spontaneously or through medical-nursing management, so the therapeutic scheme will not be interrupted. Therefore, transcatheter arterial infusion of PD-1 monoclonal antibody is a new alternative treatment for patients with advanced malignancy. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 171-175)

【Key words】 PD-1 monoclonal antibody; transcatheter arterial infusion; malignant tumor; immune-related adverse events

恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的重要公共卫生问题之一。晚期恶性肿瘤的治疗手段也越来越多样化,包括手术、放射、化学、微创介入、靶向、生物治疗等,肿瘤的综合治疗成为一种趋势。近年来,免疫治疗的加入成为肿瘤综合治疗不可或缺的一部分,并在多个病种上取得了一定成果,如黑色素瘤、非小细胞肺癌等,其中程序性死亡蛋白-1(PD-1)单抗的临床应用最为成熟^[1-2]。PD-1 单抗通过切断肿瘤细胞与 T 淋巴细胞之间的 PD-1/PD-L1 信号通路,解除 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的功能抑制状态,发挥肿瘤免疫效应,杀死肿瘤细胞^[3]。而经导管动脉灌注治疗可在肿瘤供血动脉内直接灌注药物,能起到药物首过效应,从而显著提高肿瘤局部药物浓度,增加疗效^[4]。在一项冷冻消融联合经导管动脉灌注帕博利珠单抗治疗黑色素瘤肝转移的前瞻性、概念性验证队列研究中发现,联合治疗的有效率可达到 26%左右,明显高于常规的单药 PD-1 单抗静脉治疗;同时发现部分 PD-1 单抗静脉治疗无效的患者使用该方案后明显提高了疗效,这为黑色素瘤肝转移患者提供了新的治疗思路^[5],而经导管动脉灌注 PD-1 单抗的治疗方式也逐渐被临床关注。免疫检查点抑制剂治疗引起的免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAE)可涉及全身各个器官,故受到临床广泛重视。本研究分析了 79 例恶性肿瘤

患者经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗的 irAE 发生情况,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。纳入 2020 年 5 月至 12 月在中山大学肿瘤防治中心微创介入治疗科接受经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗的患者 79 例,男 53 例,女 26 例,年龄为(51.4±12.5)岁。纳入标准:年龄≥18 岁;至少有 1 处可测量的实体肿瘤病灶;至少接受过一次经导管动脉灌注 PD-1 单抗。排除标准:有不受控制的中枢神经系统转移和/或癌性脑膜炎;合并其他恶性肿瘤,且在过去 2 年内进展或需要积极治疗;接受第 1 次治疗前 7 d 被诊断为免疫缺陷或正在接受全身类固醇或任何其他形式的免疫抑制治疗;治疗前存在 irAE 症状的患者。所有患者均签署知情同意书。不良反应等级根据美国常见不良反应事件评价标准 4.0 版(CTCAE)评价。

1.2 经皮穿刺股动脉置管术

采用 Seldinger 技术,数字减影血管造影(Philips Alluraxper FD20)选择经皮穿刺右侧股动脉行置管手术。术中患者取仰卧位,穿刺部位局麻后作 3 mm 皮肤切口,然后行动脉穿刺;穿刺成功后用扩张管 5 F 进行扩张,置入导管鞘 5 F,随后置入导

管及微导管并行造影,显示肿瘤部位及数目,确定导管末端留置位置,使用纱布、绷带加压包扎伤口,固定导管,导管类型为 Renegade Hi Flo 微导管(含导丝),型号为 M001183020/M001183030。(波士顿)W20000640120。

1.3 经导管动脉灌注 PD-1 单抗给药方案

PD-1 单抗按药物推荐剂量:卡瑞利珠单抗 3 mg/kg、特瑞普利单抗 3 mg/kg、帕博利珠单抗 2 mg/kg、信迪利单抗 200 mg、替雷利珠单抗 200 mg,每 3 周给药 1 次,直至疾病进展或病情无法耐受为止。

1.4 经导管动脉灌注 PD-1 单抗给药流程

确定导管固定、在位、通畅后,使用医用输液泵动脉灌注给药。①选择合适过滤介质孔径的输液器,一般为 0.2~5.0 μm ;②严格遵守无菌操作配置 PD-1 单抗;③联合动脉灌注化疗时,做好医护沟通,确认给药先后顺序;④给药前后使用 0.9%NaCl 溶液冲管,PD-1 单抗动脉灌注缓慢给药维持 2 h,灌注前后监测患者脉搏、呼吸、血压变化;⑤做好药物不良反应相关宣教,做好动脉穿刺点伤口及导管固定的观察与护理;⑥定时观察药物输注情况、患者下肢血运及足背动脉搏动情况,指导患者多行踝泵运动,预防血栓发生。

1.5 统计学分析

采用 SPSS26.0 统计软件。计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发生与未发生 irAE 患者的基线特征比较

发生 irAE 和未发生 irAE 患者的基线特征比较见表 1。

2.2 不同灌注次数 irAE 的发生率

不同灌注次数患者 irAE 的发生率为 1.3%~60%,首次灌注患者 irAE 发生率的前 5 位为疲劳、恶心、关节痛、瘙痒和皮疹,其后为垂体炎、肾炎、肝炎、肺炎、甲亢和血糖升高。接受 3 次灌注的患者中 irAE 发生率最高的是疲劳,最低的是垂体炎。不同灌注次数 irAE 的发生率见表 2。

2.3 首次灌注时不同等级 irAE 的发生率

任何等级和 2 级或更高级别的 irAE 发生率分别是 82.27%和 27.8%。36(45.57%)例的 irAE 超过 3 种,其中 15 例有 5 种或 5 种以上的 irAE。关节痛和肌炎是最常见的 2 级 irAE,其次是疲劳和皮疹,1 例患者出现了 3 级皮疹。首次灌注时不同等级 irAE 的发生率见表 3。

表 1 发生与未发生免疫相关不良反应组患者的基线特征比较

基线特征	未发生 irAE (n=14)	发生 irAE (n=65)	χ^2 值	P 值
性别			1.016	0.313
男	11	42(53.16)		
女	3	23(29.11)		
肿瘤转移			0.061	0.806
是	5	21(26.58)		
否	9	44(55.70)		
首次灌注			2.264	0.132
是	3	28(35.44)		
否	11	37(46.84)		
联合灌注化疗			1.894	0.169
是	7	45(56.96)		
否	7	20(25.32)		
PD-1 单抗的种类数			3.011	0.083
1	12	63(79.75)		
2	2	2(2.53)		
联合靶向治疗			2.895	0.089
是	11	30(37.94)		
否	3	35(44.30)		
疾病类型			0.674	0.714
原发性肝癌	5	31(39.24)		
黑色素瘤	7	26(32.91)		
其他恶性肿瘤	2	8(10.12)		
灌注部位数			0.672	0.412
单个	14	0		
多个	62	3(3.79)		

2.4 二元 logistic 回归分析疲劳危险因素

二元 logistic 回归分析结果显示,灌注次数与疲劳有关,如果灌注次数增加 1 次,疲劳风险增加 1.83%,非首次灌注的疲劳发生风险是首次灌注的 49.77 倍;灌注靶向器官和联合化疗都是疲劳发生的危险因素。二元 logistic 回归分析疲劳发生的危险因素见表 4。

3 讨论

本研究结果显示,疲劳是经导管动脉灌注 PD-1 单抗发生率最高的 irAE 之一,接受首次、第 2 次和第 3 次灌注的患者,其疲劳的发生率均最高,也是最常见的 2 级 irAE 之一,且非首次灌注的疲劳发生风险是首次灌注的 49.77 倍;同时,灌注靶向器官和联合化疗都是疲劳发生的危险因素。而 PD-1 单抗静脉给药途径,最常见的不良事件也是疲劳。PD-1 单抗单药治疗中,疲劳的发生率为 16%~37%,在与其他免疫检查点抑制剂、化疗、抗血管生成药物和靶向治疗相结合时,疲劳的发生率为 21%~71%^[6],与本研究的结果相似。晚期恶性肿瘤患者的病情复杂、治疗方案多样、反复治疗、治疗持续时间长等,都是疲劳发生的危险因素,控制和管理疲劳在经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗中至关重要。本研究中,

表 2 不同灌注次数 irAE 的发生率

irAE	首次灌注 (n=79)	第二次灌 注(n=38)	第三次灌注 (n=15)
疲劳	41(51.90)	18(47.37)	9
恶心	29(36.71)	12(31.58)	5
关节痛	18(22.78)	8(21.05)	1
瘙痒	16(20.25)	15(39.47)	6
皮疹	14(17.72)	13(34.21)	3
肌炎	11(13.92)	5(13.16)	3
腹泻	7(8.86)	1(2.63)	1
甲减	5(6.33)	6(15.79)	0
结肠炎	4(5.06)	1(2.63)	0
白癜风	2(2.53)	2(5.26)	2
甲亢	1(1.27)	3(7.89)	0
肺炎	1(1.27)	2(5.26)	0
葡萄膜炎	1(1.27)	1(2.63)	0
肾炎	1(1.27)	1(2.63)	0
肝炎	0	2(5.26)	1
垂体炎	0	0	0
血糖升高	0	1(2.63)	0

表 3 79 例患者首次灌注时不同等级 irAE 的发生率

irAE	所有等级	2 级	3 级
疲劳	41(51.9)	3(3.8)	0
恶心	29(36.7)	1(1.3)	0
关节痛	18(22.8)	4(5.1)	0
瘙痒	16(20.3)	0	0
皮疹	14(17.7)	3(3.8)	1(1.3)
葡萄膜炎	1(1.3)	0	0
腹泻	7(8.9)	2(2.6)	0
甲减	5(6.3)	0	0
结肠炎	4(5.1)	1(1.3)	0
白癜风	2(2.5)	1	0
甲亢	1(1.3)	0	0
肺炎	1(1.3)	0	0
血糖升高	0	0	0
肌炎	11(13.9)	5(6.3)	0
肾炎	1(1.3)	0	0
肝炎	0	2	0
垂体炎	0	0	0

无因疲劳而中断治疗的病例。

恶心是 PD-1 单抗静脉给药治疗中常见的 irAE 之一^[7-8]。本研究中首次灌注后其发生率为 36.7%,严重

困扰和影响患者的生活质量,可能降低患者抗肿瘤治疗的依从性,从而影响疗效。对于恶心的发生需进行风险评估,以预防为主,注重全程与个体化管理^[9]。本组仅有 1 例患者发生了 2 级恶心不良反应,积极处理后缓解。

关节痛也是常见的免疫不良反应之一^[10-11]。有研究发现,PD-1 单抗主要影响大关节,最常受累关节为肩关节、膝关节、踝关节和腕关节,手指关节、脊柱、肘部和髋部患病率较低,症状可通过非甾体抗炎药或低剂量类固醇控制^[12]。本组 79 例首次灌注的病例中,有 18 例发生了关节痛(包括所有等级),其中 4 例为 2 级不良反应,未经特殊干预,症状 1~2 周内均可自行缓解。因动脉置管手术、肢体制动、恶性肿瘤患者疾病本身等因素均可引起关节痛,且反应多为一级不良反应,常未得到足够重视。关节痛给患者带来的困扰往往被忽视,所以缓解及控制关节痛应给予更多的关注。

在一项关于 PD-1 单抗治疗癌症患者发生皮疹及瘙痒的 meta 分析中,发现 PD-1 单抗的使用增加了所有级别皮疹和瘙痒的发生风险,皮疹和瘙痒是最常见的症状(静脉给药时)^[13]。在本研究中,瘙痒和皮疹在首次灌注的患者中排在了第 4 和第 5 位,随着灌注次数的增加,瘙痒和皮疹的排名也随之上升。但在首次灌注的病例中,瘙痒及皮疹的发生多为 1 级不良反应,瘙痒无 2 级及以上不良反应发生,皮疹有 4 例 2 级不良反应、1 例 3 级不良反应发生。在皮肤毒性管理中,美国肿瘤免疫治疗学会毒性管理工作组提出,大多数皮肤毒性是低级别的、可控的,但少数可能有危及生命的剥脱性皮肤反应如 Stevens-Johnson 综合征;如果发生 4 级皮肤毒性反应,应该永久终止使用免疫治疗;鼓励患者一出现症状即报告^[14]。

此外,肌炎、结肠炎、腹泻的发生不可忽视。本研究中在首次灌注时肌炎发生率为 13.92%,11 例

表 4 二元 logistic 回归分析疲劳危险因素

疲劳危险因素		P 值	比值比	95%CI
肿瘤类型(原发性肝癌=参考)	黑色素瘤	0.476	0.536	0.096~2.979
	其他恶性肿瘤	0.626	0.527	0.040~6.910
第一次灌注(参考)	否	0.039	49.772	1.226~2 021.019
性别(男性=参考)	女性	0.995	0.991	0.077~12.741
	年龄	0.492	1.028	0.950~1.113
肿瘤转移(是=参考)	否	0.084	0.118	0.010~1.332
灌注器官(单个=参考)	多个	0.010	0.006	0.000~0.291
联合化疗(是=参考)	无	0.010	189.221	3.429~10 441.844
联合靶向(是=参考)	否	0.857	0.795	0.066~9.594
PD-1 单抗种类(一种=参考)	2 种	0.064	0.038	0.001~1.206
	灌注次数	0.045	0.163	0.028~0.962

中有 5 例发生了 2 级不良反应。Moreira 等^[15]关于免疫检查点抑制剂引起的神经肌肉不良反应的研究显示,肌炎是常见的神经肌肉不良事件,有 32% 的患者并发心肌炎。本研究中无合并心肌炎患者,但仍然应警惕其的发生。结肠炎,可无症状或表现为腹痛、黏液便或血便等,当发生 3 级不良反应时可能出现重度或持续性腹痛、发热、肠梗阻、腹膜刺激征阳性,识别和早期积极干预是治疗结肠炎的关键^[16]。与基线相比,大便次数增加每天<4 次,造瘘口排出物轻度增加,即为发生了腹泻 1 级不良反应。

恶性肿瘤患者经导管动脉灌注 PD-1 单抗的免疫相关不良反应发生率较高,但以 1~2 级为主,通过全面及全程管理,均可缓解且未引起治疗中断,是晚期恶性肿瘤患者可选择的新的治疗方式之一。本研究样本量较小,在今后的临床工作中需不断积累并总结经验,完善对不良反应的管理。

[参 考 文 献]

- [1] 杨晓玲,斯璐,毛丽丽,等.帕博利珠单抗治疗晚期黑色素瘤的不良事件及相关性分析[J].中国癌症杂志,2020,30:362-368.
- [2] 霍庚崑,宋莹,贾沙沙,等.PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27:309-314.
- [3] 徐一清,刘勇.PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J].实用肿瘤杂志,2020,35:491-494.
- [4] 王革芳.经导管动脉灌注化疗药物应用原则——中国肿瘤介入专家共识[J].介入放射学杂志,2017,26:963-970.
- [5] Shen L, Qi H, Chen S, et al. Cryoablation combined with transarterial infusion of pembrolizumab (CATAP) for liver metastases of melanoma: an ambispective, proof-of-concept cohort study[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69: 1713-1724.
- [6] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunecheckpoint antibodies[J]. Ann Oncol, 2015, 26: 2375-2391.
- [7] Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis[J]. Oncologist, 2017, 22: 470-479.
- [8] Hamilton E, O'malley DM, O'cearbhaill R, et al. Tamrintamab pamoizine(SC-003) in patients with platinum-resistant/refractory ovarian cancer: findings of a phase 1 study[J]. Gynecol Oncol, 2020, 158: 640-645.
- [9] 姜文奇,巴一,冯继锋,等.肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019 年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11:16-26.
- [10] Zhong H, Zhou J, Xu D, et al. Rheumatic immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17: 178-185.
- [11] Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma[J]. Ann Oncol, 2018, 29: 250-255.
- [12] Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67:175-182.
- [13] Li J, Gu J. Rash and pruritus with PD-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Pharmacol, 2019, 59: 45-54.
- [14] 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, 5:95.
- [15] Moreira A, Loquai C, Pfohler C, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2019, 106: 12-23.
- [16] Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy[J]. Support Care Cancer, 2017, 25: 3017-3030.

(收稿日期:2021-07-13)

(本文编辑:李欣)