



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.001

· 综述与讲座 ·

免疫检查点抑制剂相关血液学毒性的诊治进展

金相红 张炎 庄俊玲

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICIs)是一类重建T淋巴细胞免疫识别和杀伤功能的抗肿瘤疗法,已被广泛用于实体肿瘤和血液肿瘤中。治疗中的免疫相关不良事件(irAEs)越来越受到关注,其中血液学 irAEs 较为罕见,主要表现为一系或多系血细胞减少,如免疫性血小板减少、再生障碍性贫血等,也可表现为血细胞增多,还可表现为噬血细胞综合征、细胞因子释放综合征等。irAEs 的机制主要与 ICIs 导致的 T 淋巴细胞过度激活相关,有些血液学 irAEs 严重甚至致命,给治疗带来很大挑战。近年来,随着对 irAEs 认识提高,国内外多种指南也在不断更新。本综述归纳梳理了血液学 irAEs 的诊治进展,旨在帮助临床医生提高认识和治疗经验,以改善患者生存。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 血细胞减少

[中图分类号] R730.51

[文献标识码] A

近年来,免疫治疗在肿瘤治疗中显示出优异疗效,成为肿瘤治疗的新策略。免疫检查点抑制剂(ICIs)通过阻断细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4或程序性死亡受体(PD)-1等相关信号通路,解除免疫抑制状态,恢复免疫监控功能,重建T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤,是肿瘤治疗的主要进展之一。ICIs应用后可能引起T淋巴细胞过度活化,导致免疫相关不良事件(irAEs)发生^[1]。传统细胞毒药物的不良反应以骨髓抑制或器官损伤多见,而irAEs以迟发性不良反应和免疫紊乱、炎症反应为主。irAEs可累及各个系统,其中以皮肤、肺脏、内分泌系统、消化系统等较为常见。多项大规模回顾性研究显示,血液学 irAEs 占有所有 irAEs 的 0.6%~3.6%^[2-4],中位发作时间出现在 ICIs 使用后的前 10 周内,最迟超过 1 年发生,治疗 1~2 个月左右缓解^[2,5-6]。血液学 irAEs 常见表现为血细胞减少,贫血、粒细胞减少症和血小板减少症发生率分别为 9.80%、2.80% 和 0.94%^[7],但也有部分患者出现噬血细胞综合征(HLH)等危及生命的严重不良反应^[8]。一项纳入 20 128 例患者的回顾性研究显示,82 例 irAEs 相关死亡事件中,血液学原因排在第 4 位(5/82),仅

次于呼吸衰竭、心血管事件和感染^[9]。此外,各种血液 irAEs 治疗后的完全缓解率也有所区别,全血细胞减少/再生障碍性贫血(AA)的缓解率最低^[10]。近年来已有 19 种 ICIs 在世界各地获得批准。截至 2022 年 7 月,4 种国产抗 PD-1 单抗(信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗及特瑞普利单抗)均进入国家医保药品目录,其适应证也在不断扩大。为了提高对 ICIs 相关治疗风险的认识,美国临床肿瘤学会(ASCO)、中国临床肿瘤学会(CSCO)、欧洲医学肿瘤学会(ESMO)等国内外权威机构对 irAEs 诊疗指南不断更新完善。基于文献报道和本中心诊治经验^[11],本文梳理了 ICIs 相关血液学 irAEs,并对不良事件(AEs)分级、诊断流程和治疗方案给出具体建议。

一、表现为血细胞减少的 irAEs

1. 贫血:肿瘤患者发生贫血有多种机制,如化疗相关骨髓抑制、原发肿瘤等引起的慢性病性贫血(ACD)等。ICIs 贫血 irAEs 主要包括自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、AA、纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)。

(1) AIHA:截至 2020 年初,美国食品药品监督管理局(FDA)共有 68 例 ICIs 相关 AIHA 病例报告^[12],其中的大部分病例报道来自北美洲(49%)和欧洲(34%),少数为亚洲(10%)和澳大利亚(7%)。发生 AIHA 患者的基础疾病主要是黑色素瘤(41%)和非小细胞肺癌(NSCLC,26%)^[8],这可能与 ICIs 最早获批应用于以上两种疾病有关,肾癌、霍奇金淋巴瘤或皮肤

基金项目:首都卫生发展科研专项基金-自主创新类资助项目(2022-2-4013);中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-PUMCH-B-048)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院血液内科(金相红、张炎、庄俊玲);中国医学科学院北京协和医学院(金相红)

通讯作者:庄俊玲,E-mail:zhuangjunling@pumch.cn

肿瘤等相对少见。60% 的患者为单独应用抗 PD-1 单抗, 19% 为单独应用抗 CTLA-4 单抗, 16% 为二者合用, 还有 4% 为单独应用抗 PD-配体 1 (PD-L1) 单抗^[8]。临床表现为新近出现的贫血、黄疸, 伴乳酸脱氢酶 (LDH)、间接胆红素、网织红细胞 (Ret) 均明显升高。多数患者为温抗体型, 极少数患者为冷抗体型。AIHA 好发于首次 ICI 用药 60 天内 (中位时间 50 天), 也有少数超过 180 天的报道, 中位周期数为 3 个 (范围 1 ~ 12 个)^[13]。所有 AEs 均 ≥ 3 级, AIHA 可合并血小板减少、内分泌腺体功能障碍、胃肠道不良反应等多系统 irAEs。超过 80% 患者出现重度贫血, 需要输血支持, 死亡率为 15% 左右^[2, 12-13]。肿瘤进展或其他因素也可导致贫血, 鉴别时需检测血清铁和铁蛋白、血清叶酸、维生素 B₁₂ 等以排除营养性贫血。确诊指标主要包括 Ret 计数、间接胆红素、LDH 升高及 Coombs 试验阳性。骨髓检查并非必需, 为排查其他病因 [如骨髓异常增生综合征 (MDS)、肿瘤骨髓侵犯] 时需进行骨髓穿刺和活检。同时需通过病史询问, 逐一排除药物、昆虫、蛇咬伤、细菌、病毒感染等导致的溶血性贫血。

(2) AA 和 PRCA: ICI 相关 AA 和 PRCA 发病率很低。在 948 例接受抗 PD-1 或 PD-L1 单抗治疗的患者中, 仅有 5 例出现全血细胞减少^[5]。患者中位年龄分别为 59 岁和 65 岁, 病种主要为黑色素瘤, 其中 10 例为单独应用抗 PD-1 单抗^[8]。AA/PRCA 好发于首次 ICI 用药后 10 周左右; 各系血细胞减少程度不尽相同, 中性粒细胞减少可达 3 ~ 4 级, 贫血从 2 ~ 4 级不等; 临床表现为各系血细胞减少的症状, 如贫血、感染、出血等^[5, 8]。AA 和 PRCA 的诊断依赖于骨髓检查, 建议进行骨髓细胞学和病理活检, 一方面可准确了解骨髓增生情况, 另一方面排除肿瘤浸润等其他原因。典型 AA 的骨髓象表现为所有造血细胞增生减低, 巨核细胞未见, 非造血细胞和浆细胞升高; PRCA 的红系比例低于 5%。可能出现抗核抗体 (ANA) 高滴度阳性^[14]。细小病毒 B19 感染为 PRCA 常见病因之一, 因此在诊断 ICI 相关 PRCA 前, 务必排除该病因。

2. 血小板减少症: 第二位发生率最高的血液学 irAEs 为免疫性血小板减少症 (ITP)。2019 年报道的 57 例 ICI 相关 ITP 患者主要来自北美洲 (53%) 和亚洲 (33%), 少数为欧洲 (14%), 基础疾病仍以黑色素瘤和 NSCLC 最为常见; 65% 患者为单独应用抗 PD-1 单抗, 16% 为单独应用抗 CTLA-4 单抗, 18% 为二者合用, 2% 为单独应用抗 PD-L1 单抗^[8]。应用 ICI 前存在免疫疾病可能增加 ITP 的发生率^[15]。患者可出现不同程度皮肤、黏膜出血, 严重者可出现自发性内脏出血, 甚至危及生命。出血严重程度与血小板计数直接

相关。大多数 ITP 发生在用药后 12 周内, 中位时间约 41 天, 此外还有少数合并皮肤和内分泌异常病例^[5, 8]。ITP 属于除外性诊断, 由于肿瘤患者出现血小板减少较常见, 即使在应用 ICIs 后发生血小板减少, 亦需排查其他病因 (如感染、肿瘤进展或其他药物相关)。自身抗体检测阳性为诊断 ITP 的有力佐证, 但阴性并不能排除 ITP。骨髓涂片和骨髓活检并非诊断 ITP 必须, 但考虑到血小板减少原因众多, 仍应进行骨髓检查予以明确。巨核细胞数量正常或增多, 伴有成熟障碍, 更支持 ITP 诊断。另需排查感染所致血小板减少, 如细菌培养 (临床怀疑)、Epstein-Barr 病毒 (EBV)、巨细胞病毒 (CMV)、细小病毒 B19、肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 等^[16]。化疗药物相关血小板减少一般在结束治疗 7 ~ 10 天出现, 2 周左右恢复, 时间上与 irAEs 不同。

3. 中性粒细胞减少症: 较少见, 其中以抗 CTLA-4 单抗治疗例数最多, 基础疾病主要为黑色素瘤、NSCLC 和前列腺癌^[2, 5, 9]。替雷利珠单抗治疗复发难治性霍奇金淋巴瘤的 II 期研究显示, 所有级别粒细胞减少发生率达到 14.3%^[17]。单纯粒细胞减少通常无症状, 部分患者出现严重疲乏、口腔溃疡等表现; 继发感染患者可出现发热。当中性粒细胞计数 (ANC) $< 500/\mu\text{l}$ 时, 出现重症感染风险明显增加。中性粒细胞减少症发生的中位时间为用药后 1 ~ 2 个月, 均为 3 ~ 4 级减少。20% ~ 30% 患者合并其他 irAEs (包括皮疹、消化道反应和其他血液学异常等)^[2, 5]。ICI 相关中性粒细胞减少症缺少特征性诊断指标, 需与其他病因鉴别, 应详细询问病史, 重点排查合并使用药物、病毒感染及自身免疫性疾病或血液肿瘤 (如大颗粒淋巴细胞白血病) 等。

二、血细胞增多

ICI 导致血细胞增多的 irAEs 报道较少, 其中嗜酸性粒细胞 (EOS) 增多最为常见。在 909 例接受抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗的患者中, 26 例患者出现 ICI 相关 EOS 增多 (EOS 绝对值 $> 500/\mu\text{l}$); 绝大部分是黑色素瘤; EOS 升高的中位时间为用药后 3 个月 (0.6 ~ 31.0 个月), EOS 峰值出现在用药后 6 个月左右, 最高计数约为 $1\,000/\mu\text{l}$; 65% 患者合并其他 irAEs^[18]。另一项 37 例 ICI 相关中重度 EOS 增多的研究显示, 原发疾病主要为 NSCLC 和黑色素瘤, 男性更常见。首次出现 EOS 升高的中位时间为 6 周, 中位 EOS 绝对值为 $2\,700/\mu\text{l}$; 21 例为免疫相关 EOS 升高, 其中 7 例为 3 ~ 4 级 AEs, 不乏合并心肌炎、肺炎等病例; 其余 16 例为继发因素^[19]。EOS 增多通常无相关临床症状, 也无患

者因 EOS 增多而调整治疗。另有继发于皮肤病变(如 DRESS 综合征)、肾上腺皮质功能不全、嗜酸性粒细胞性筋膜炎的 EOS 增多报道^[20-22]。

其他血细胞增多的 irAEs 报道非常罕见。中性粒细胞增多通常与各种炎症反应相伴存在,如继发机化性肺炎,通常归属于呼吸系统 irAEs。亦有抗 CTLA-4 单抗治疗后出现中性粒细胞增多症合并 SWEET 综合征的个案报道^[23]。笔者单位有 7 例复发难治性霍奇金淋巴瘤患者接受信迪利单抗(抗 PD-1 单抗)治疗,其中 4 例患者 Hb 水平由治疗前正常范围升高至 160~180 g/L,所有患者均无任何临床症状,停药后 Hb 恢复正常。既往研究对血细胞增多未予重视,随着 ICI 的广泛应用,应加以关注。

三、HLH 和细胞因子释放综合征(CRS)

1. HLH:是一组免疫异常导致过度炎症反应的临床综合征。该病进展快,临床表现缺乏特异性,可继发于自身免疫性疾病、血液肿瘤、病毒感染等,又与这些疾病表现有很多相似之处,临床上易误诊。近年来,已有 ICI 相关 HLH 的报道^[6,24],推测与 ICI 异常激活 T 淋巴细胞有关。一项纳入全球 49 883 例 ICI 治疗患者的回顾性研究显示,共有 38 例 ICI 相关 HLH,男女比例为 3:1,大部分患者基础疾病为黑色素瘤和肺癌,其中 55% 为抗 PD-1 单抗相关,21% 同时合并其他 irAEs;HLH 的中位发病时间为 6.7 周,26% 患者最终死亡^[2]。另一项 Meta 分析报道了 26 例 HLH 患者的资料,结果显示抗 CTLA-4 单抗发生率较抗 PD1/PD-L1 单抗更高(58% 比 34%, $P=0.02$)。HLH 的中位发病时间为首剂 ICI 用药 26 天,死亡率达 23%^[8]。目前 HLH 的诊断参照 HLH-2004 标准^[25]。鉴于多种原因可诱发 HLH,需充分除外其他病因后方可诊断为 ICI 相关 HLH。

2. CRS:是一组由于大量细胞因子释放导致的临床综合征,临床症状包括体质性症状、系统性炎症、多脏器功能不全等。轻症者仅有发热、咽痛等,严重者可出现低血压、休克、脑病、多脏器功能衰竭等。CRS 首先报道于嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗后,与 T 淋巴细胞迅速扩增、大量炎症因子释放相关,IL-1 β 、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和干扰素(IFN)- γ 是关键细胞因子。此后在 ICI 治疗、重症感染等情况下,均有 CRS 的个案报道^[25-27]。CRS 与 HLH 在发病机制、临床表现等方面有很多重叠,鉴别诊断难度较大。2019 年一项研究报道了 7 例 CRS 合并 HLH 患者,其中包括 2 例序贯使用小鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B1(BRAF)抑制剂和抗 PD-1 单抗患者,考虑与多种

靶向药物联合应用导致系统性炎症反应有关^[2]。虽然缺少 CRS 的统一诊断标准,当患者出现发热伴多种炎症因子水平升高,并排除感染、原发疾病进展等因素后应考虑 CRS 诊断。

四、其他少见类型的血液学 irAEs

目前已有 5 例 ICI 相关获得性血友病 A 的个案报道^[28-31]。主要临床表现包括消化道出血、血尿等,伴活化部分凝血活酶时间(APTT)明显延长、凝血酶 VIII(FVIII)活性下降并出现 FVIII 抑制物。对于此类患者,应进行血常规、凝血指标、APTT 纠正实验、凝血因子活性测定、Bethesda 因子抑制物测定等检查,以明确诊断,并对出血部位进行影像学检查以评估出血量和其他风险。

血栓形成与 ICI 的相关性并不明确。恶性肿瘤患者因其高凝状态发生静脉血栓事件(VTE)的风险增高。尽管有研究报道,在 672 例使用 ICI 的患者中有 47 例(7%)出现 VTE^[32]。另一项研究表明,ICI 相关 VTE 的发生率与其他治疗相关 VTE 发生率相当^[33]。且有研究发现,接受 ICI 治疗的肺癌患者比接受铂类化疗的患者发生 VTE 的比例更低^[34]。因此,暂无证据支持 ICI 应用期间给予预防性抗凝治疗。

血栓性血小板减少性紫癜(TTP)是一种以微血管病性溶血、血小板减少性紫癜、发热、肾功能异常及神经系统功能异常(如癫痫、偏瘫和视觉障碍等)为特征的疾病,可表现为急性或亚急性发作,不及时治疗则死亡率高达 80% 以上。截止 2021 年底,美国 FDA 登记的所有 ICI 使用患者中,共有 35 例 TTP^[35]。其他中心也有 TTP 的个案报道^[36-37],但其相关性和机制尚不明确。

美国 FDA 登记处中另有 4 例使用 ICI 后出现冷球蛋白血症的个案报道^[38-41]。

五、血液系统 irAEs 的评估及处理建议

1. 基线评估:拟接受 ICI 治疗的患者,建议完善如下评估,包括血常规、Ret 计数、外周血涂片、肝功能(胆红素、LDH)、肾功能、凝血功能等。对于既往接受联合化疗和(或)ICI 治疗前存在血细胞减少的患者,基线检查应包括骨髓涂片和骨髓活检,以了解骨髓增殖情况。

2. 血液学不良反应严重程度分级:目前对于血液学 irAEs 分级可依据 CTCAE 5.0 不良反应分级系统。

3. 血液学不良反应的处理:目前 ASCO、美国肿瘤免疫治疗学会(SITC)、美国国立综合癌症网络(NCCN)、ESMO、CSCO 等多个权威肿瘤学学会均已发布 ICI 相

关 irAEs 处理的指南或推荐意见^[42-46]。ICIs 相关血液学 irAEs 整体处理原则如下:1 级可继续 ICIs 用药,监测病情变化;2 级暂停 ICIs,应用中等剂量糖皮质激素治疗;3 级建议患者入院,停用 ICIs,应用足量糖皮质激素治疗;4 级建议入院治疗,必要时在 ICU 抢救,同时永久停用 ICIs,尽早开始大剂量糖皮质激素治疗。对于 3~4 级 AEs 患者,根据治疗反应决定是否加用其他免疫抑制药物。2~3 级 AEs 患者后续是否再挑战 ICIs 治疗,需要权衡风险/获益比。下面分别对几种常见血液学毒性处理进行详述。

(1) AIHA: ASCO 指南认为, ICIs 治疗期间出现 Hb < 100 g/L 时即可启动糖皮质激素治疗^[42]。对于合并心脑血管疾病的患者,建议输血维持 Hb ≥ 70 g/L。有研究表明, 66% 患者在 2 周内对糖皮质激素出现有效应答, 这些患者可在 2~4 周开始糖皮质激素减量, 总计 3 个月左右逐渐停用。过早停用糖皮质激素可导致 AIHA 复发, 再次应用仍有效。3 级及以上 AIHA 尚可联合静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)^[2,7]。若一线治疗无效, 可考虑二线治疗 (包括利妥昔单抗、环孢素 A 及霉酚酸酯等免疫抑制剂)^[42]。

(2) ITP: 若 ICIs 治疗中, 血小板计数较基线数值下降 50%, 应警惕 ITP 发生。血小板减少合并出血事件或血小板计数 < 10 000/μl 的患者, 应输注血小板, 积极控制出血以降低严重出血风险。ICIs 相关 ITP 与成人原发性 ITP 治疗原则相近^[16]。糖皮质激素用量及疗程与 AIHA 相似。IVIG 可应用于重度血小板减少或出血患者的紧急治疗。大部分轻中度血小板减少患者停用 ICIs 后可自行恢复。一项 Meta 分析显示, 重型血小板减少患者接受糖皮质激素及 IVIG 治疗, 仍有约 22% 患者血小板计数未恢复正常。对于一线治疗失败的患者, 可考虑利妥昔单抗、促血小板生成素 (TPO) 或血小板生成素受体激动剂 (如艾曲波帕) 等二线治疗药物; 切除脾脏治疗经验尚不充分; 其他三线免疫抑制药物 (如环孢素 A、硫唑嘌呤等) 也可尝试。

(3) 中性粒细胞减少: 鉴于目前报道的粒细胞减少 AEs 均为 3~4 级, 所有患者均应停用 ICIs, 同时给予糖皮质激素和粒细胞集落刺激因子 (G-CSF), 粒细胞约在治疗 2 周左右恢复正常。尽管糖皮质激素增加感染风险, 但单纯应用 G-CSF 是否足够尚无定论。对于一线治疗无效的患者, 可尝试联合其他免疫抑制药物, 如霉酚酸酯、环孢素 A 和抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 等。若出现早期无治疗应答, 可考虑大剂量 IVIG 用于骨髓正常的患者。环孢素 A 可用于骨髓造血低下或停滞的患者^[10]。需注意的是, 粒细胞减少患者易出现各种感染, 发热患者应尽早留取病原学标本, 并经

验性使用抗感染治疗。若粒细胞在 2 周后仍未恢复, 出现真菌感染风险明显增加, 应开始真菌预防治疗。

(4) AA: 对于 1 级 AA 患者, 建议暂停 ICIs, 适当给予造血刺激因子进行支持治疗; 对于 2 级患者, 在细胞因子、输血支持治疗基础上, 联合泼尼松治疗, 若 2 周后无改善, 应尽快加用环孢素 A $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 必要时应用 TPO/艾曲波帕和 (或) ATG 治疗。输血时均应使用辐照血制品或应用白细胞滤器。2021 年 CSCO 指南中并未提及糖皮质激素治疗 AA。AA/PRCA 的结局并不像单一血细胞减少那样乐观。既往研究报道, 17 例中仅有 3 例完全恢复, 有 1 例因粒细胞缺乏伴发热最终死于感染, 两系血细胞下降的患者恢复起来稍快^[5,8]。尚未有 AA 患者再次尝试 ICIs 的报道。

(5) 获得性血友病 A: 新鲜血浆输注对改善获得性血友病 A 患者的出血无帮助, 应采用旁路途径替代 [人凝血酶原复合物 (PCC)] 或重组人活化凝血 VII 因子 (rhFVIIa) 进行止血治疗, 并警惕血栓事件发生。免疫抑制治疗首选足量糖皮质激素, 若凝血因子抑制物滴度高 (> 5 Bethesda Unit), 初始治疗即可酌情联合利妥昔单抗或环磷酰胺^[31,43,46]。

(6) EOS 增多: 对于轻度 EOS 增多且不伴有临床症状的, 可定期复查, 无需特殊干预。对于中-重度 EOS 增多或已出现靶器官损伤患者, 应积极使用足量糖皮质激素治疗。既往研究报道 21 例 EOS 升高的 irAEs 患者中有 10 例接受糖皮质激素治疗, 均获得完全缓解; 其余未治疗者也自行缓解^[19]。激素减停方案可参考 AIHA 部分。

(7) HLH: ICIs 相关 HLH 并无确定指南可遵循, 就目前报道来看, 治疗仍以大剂量糖皮质激素为主, 亦有联合依托泊苷、霉酚酸酯或利妥昔单抗的报道^[47]。我们建议参照国际组织细胞学会的 HLH-94 和 2004 方案^[48-49], 即以大剂量地塞米松为主, 联合依托泊苷或环孢素 A 等。我国尚有联合脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙作为成人难治性 HLH 患者的挽救治疗, 即 DEP 方案^[50]。对于初始治疗效果不佳的患者, 可考虑生物制剂 [如英夫利昔单抗、托珠单抗、ATG 或 JAK 通路抑制剂 (如芦可替尼) 等]^[51]。

(8) ICIs 再挑战问题: irAEs 控制后是否恢复 ICIs 的使用仍有相当争议^[1]。2020 年一项 Meta 分析报道 30 例血液学 irAEs 患者再挑战 ICIs, 结果 10 例再次出现 irAEs。抗 CTLA-4 单抗治疗、初始 AEs 为结肠炎、肝炎、肺炎与 ICIs 再挑战失败相关^[3]。个案报道方面, 在 AIHA、ITP 患者中均有 ICIs 再挑战成功的报道; 1 例霍奇金淋巴瘤患者应用 2 剂 nivolumab 疗效肯定, 因 AIHA 停药, 糖皮质激素治疗 3 个月溶血缓解, 再次

应用 nivolumab 5 次未再发生 AIHA^[52]。尚未检索到中性粒细胞减少、AA 或其他血液学 irAEs 患者中 ICIs 再挑战的报道。此外, ICIs 治疗同时出现多种血液学毒性的个案报道较少^[53], 目前暂未发现 ICIs 药物转换(抗 PD-1 单抗或抗 PD-L1 单抗作为一类, 抗 CTLA-4 单抗作为另一类)和再次出现 irAEs 或 AEs 加重相关^[54-55]。ICIs 再挑战治疗应基于 irAEs 的级别, 发生 2 级 irAEs 的患者, 可待不良反应缓解至 1 级后, 再次尝试 ICIs。对于 3 级 irAEs, 一般建议停用 ICIs, 基于患者的风险/受益比评估是否再次尝试 ICIs 治疗。若出现 4 级 AEs, 多数建议不再尝试 ICIs。ICIs 再挑战目前尚无定论, 应根据患者疗效和 irAEs 是否控制进行个体化决策。

六、总结

ICIs 的广泛应用极大改善了肿瘤患者的预后, 但其潜在的 irAEs 风险不容小觑。ICIs 相关的血液学 irAEs 较为罕见, 可表现为一系或多系血细胞增多/减少, 或更为罕见的凝血异常等, 严重者如 HLH 可危及生命。血液学 irAEs 的诊疗流程目前尚无标准化指南参考, 一旦出现可疑症状, 建议完善血液和骨髓相关检查, 并与感染、肿瘤进展、其他药物不良反应等病因进行鉴别。治疗上以大剂量糖皮质激素为主, 必要时加用其他免疫抑制剂, 同时做好感染防控和支持治疗, 待缓解后重新启动 ICIs 治疗需进行个体化评估。只有深入认识并管理好 irAEs, 才能更大发挥 ICIs 的抗肿瘤作用, 以改善患者生存。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Michot JM, Lazarovici J, Tieu A, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? [J]. Eur J Cancer, 2019, 122: 72-90.
- [3] Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6): 865-871.
- [4] Kramer R, Zaremba A, Moreira A, et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors [J]. Eur J Cancer, 2021, 147: 170-181.
- [5] Delaney N, Michot JM, Comont T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e48-e57.
- [6] Wilson NR, Lockhart JR, Garcia-Perdomo HA, et al. Management and Outcomes of Hematological Immune-related Adverse Events: Systematic Review and Meta-analysis [J]. J Immunother, 2022, 45(1): 13-24.
- [7] Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Cancer, 2018, 103: 7-16.
- [8] Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors [J]. Oncologist, 2019, 24(5): 584-588.
- [9] Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 1008-1019.
- [10] Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors [J]. Blood, 2022, 139(25): 3594-3604.
- [11] 庄俊玲, 赵静婷, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关血液毒性处理的临床诊疗建议 [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 676-680.
- [12] Leaf RK, Ferreri C, Rangachari D, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune checkpoint inhibitors [J]. Am J Hematol, 2019, 94(5): 563-574.
- [13] Tanios GE, Doley PB, Munker R. Autoimmune hemolytic anemia associated with the use of immune checkpoint inhibitors for cancer: 68 cases from the Food and Drug Administration database and review [J]. Eur J Haematol, 2019, 102(2): 157-162.
- [14] Le Aye L, Harris JB, Siddiqui I, et al. Bone Marrow Findings of Immune-Mediated Pure Red Cell Aplasia Following Anti-Programmed Cell Death Receptor-1 Therapy: A Report of Two Cases and Review of Literature [J]. J Hematol, 2019, 8(2): 71-78.
- [15] Calvo R. Hematological Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: The Example of Immune-Related Thrombocytopenia [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 454.
- [16] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南 (2020 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.
- [17] Song Y, Gao Q, Zhang H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study [J]. Leukemia, 2020, 34(2): 533-542.
- [18] Bernard-Tessier A, Jeanville P, Champiat S, et al. Immune-related eosinophilia induced by anti-programmed death 1 or death-ligand 1 antibodies [J]. Eur J Cancer, 2017, 81: 135-137.
- [19] Scanvion Q, Béné J, Gautier S, et al. Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hypereosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database [J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1722022.
- [20] Toussaint F, Hammon M, Erdmann M, et al. Checkpoint inhibitor-induced eosinophilic fasciitis following high eosinophilia associated with complete response [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(10): 1875-1877.
- [21] Maximova N, Maestro A, Zanon D, et al. Rapid recovery of postnivolumab vemurafenib-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome after tocilizumab and infliximab administration [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000388.
- [22] Suzuki K, Terakawa T, Furukawa J, et al. Nivolumab-induced Adrenal Insufficiency in Patients With Renal Cell Carcinoma [J]. J Immunother, 2020, 43(1): 38-42.
- [23] Pintova S, Sidhu H, Friedlander PA, et al. Sweet's syndrome in a patient with metastatic melanoma after ipilimumab therapy [J]. Melanoma Res, 2013, 23(6): 498-501.
- [24] Dupre A, Michot JM, Schoeffler A, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitors: a descriptive case study and literature review [J]. Br J Haematol, 2020, 189(5): 985-992.
- [25] Sadaat M, Jang S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy: brief review and case report [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 49.
- [26] Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 56.
- [27] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm [J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2255-2273.
- [28] Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia A induced by ipilimumab [J]. N Engl J Med, 2011, 365(18): 1747-1748.
- [29] Gokozan HN, Friedman JD, Schmaier AH, et al. Acquired Hemophilia A After Nivolumab Therapy in a Patient With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung Successfully Managed With Rituximab [J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(5): e560-e563.
- [30] Kato R, Hayashi H, Sano K, et al. Nivolumab-Induced Hemophilia A Presenting as Gastric Ulcer Bleeding in a Patient With NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): e239-e241.
- [31] Fletcher J, Bird R, McLean AJW, et al. Acquired Hemophilia A Secondary to an Immune Checkpoint Inhibitor: A Case Report [J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 3(11): 100409.
- [32] Moik F, Chan WE, Wiedemann S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy [J]. Blood, 2021, 137(12): 1669-1678.

- [33] Solinas C, Saba L, Sganzerla P, et al. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review [J]. *Thromb Res*, 2020, 196:444-453.
- [34] Licht O, Darzi N, Shimony S, et al. Venous thromboembolism incidence and risk assessment in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(5):1250-1258.
- [35] Moore DC, Elmes JB, Arnall JR, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura associated with immune checkpoint inhibitors: A real-world study of the FDA adverse event reporting system [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110:109015.
- [36] De Filippis S, Moore C, Ezell K, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *Cureus*, 2021, 13(6):e16035.
- [37] Dickey MS, Raina AJ, Gilbar PJ, et al. Pembrolizumab-induced thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(5):1237-1240.
- [38] Pellegrino B, Musolino A, Tiseo M. Anti-PD-1-related cryoglobulinemia during treatment with nivolumab in NSCLC patient [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6):1405-1406.
- [39] Le Burel S, Champiat S, Routier E, et al. Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3):468-470.
- [40] Ramahi A, Chan KH, Lim SL, et al. Cryoglobulinemia unmasked by nivolumab in a patient with hepatitis C-induced hepatocellular carcinoma: A case report and literature review [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2021, 11(2):95-97.
- [41] Nagai K, Tachi H, Inoue K, et al. Concomitant Nephrotic Syndrome and Cryoglobulinemia in a Case of Malignant Mesothelioma [J]. *Case Rep Nephrol*, 2022, 2022:8677293.
- [42] Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36):4073-4126.
- [43] Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(12):1217-1238.
- [44] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4):387-405.
- [45] Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6):e002435.
- [46] 中国临床肿瘤协会指南工作委员会. 中国临床肿瘤协会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [47] La Rosee P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2019, 133(23):2465-2477.
- [48] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2011, 118(15):4041-4052.
- [49] Henter JJ, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5):342-347.
- [50] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192.
- [51] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南 (2022 年版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20):1492-1499.
- [52] Tardy MP, Gastaud L, Boscagli A, et al. Autoimmune hemolytic anemia after nivolumab treatment in Hodgkin lymphoma responsive to immunosuppressive treatment. A case report [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4):875-877.
- [53] Endo Y, Inoue Y, Karayama M, et al. Marked, Lasting Disease Regression and Concomitantly Induced Autoimmune Hemolytic Anemia and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Patient With Lung Adenocarcinoma and Autoantibodies Receiving Atezolizumab Plus Chemotherapy: A Case Report [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(1):100263.
- [54] Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) - Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(4):790.
- [55] Haanen J, Ernstoff M, Wang Y, et al. Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1):e000604.

(收稿日期:2023-01-26)

(本文编辑:周三凤)

• 读者 • 作者 • 编者 •

2023 年 2 期《临床内科杂志》综述与讲座——“肿瘤免疫治疗相关不良反应多学科诊疗”栏目导读

免疫治疗为近年来肿瘤治疗的突破性进展之一,且在肿瘤治疗中显示出优异疗效,成为肿瘤治疗的新策略,其中最常应用的是免疫检查点抑制剂(ICIs)。本期“综述与讲座”栏目特别邀请北京协和医院血液内科庄俊玲教授为“肿瘤免疫治疗相关不良反应多学科诊疗”专栏组稿,并邀请相关领域专家撰稿。庄俊玲教授撰写的《免疫检查点抑制剂相关血液学毒性的诊治进展》梳理了 ICIs 相关血液学免疫相关不良事件,包括血细胞减少、血细胞增多、噬血细胞综合征、细胞因子释放综合征及获得性血友病 A、血栓性血小板减少性紫癜等,并对不良事件的分级、诊断流程及治疗方案给出具体建议。ICIs 相关心肌炎被认为是最危险的免疫相关不良事件,其暴发型病情进展尤为迅速,死亡率极高,最易引起临床医生关注。随着 ICIs 的广泛应用,ICIs 相关心肌炎诊治报道逐年增加,临床医生对心肌炎的认识和处理也愈加成熟。急性冠脉综合征、心律失常、心包疾病等其他免疫相关不良事件可能较急性心肌炎更常见,严重时也可危及生命,但由于与 ICIs 应用的因果关系不易明确等原因未得到足够重视。北京协和医院心内科郭潇潇教授撰写的《免疫检查点抑制剂相关非心肌炎心脏毒性的诊治进展》主要对 ICIs 相关急性冠脉综合征、心律失常、心包疾病、应激性心肌病的发病机制及临床诊治等进行阐述,强调临床医生应对其提高认识与警惕。北京协和医院风湿免疫科周佳鑫教授撰写的《免疫检查点抑制剂相关风湿性不良反应的诊治进展》主要讨论 ICIs 常见风湿性不良反应即炎性关节炎、风湿性多肌痛和肌炎及其相应的临床诊疗处理,强调多学科合作及包括患者共同参与的临床决策方能获得更好的诊疗效果。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部