

替雷利珠单抗致肝癌患者发生irAEs的特征及影响因素^Δ

李海萍^{1*}, 沈梦如¹, 韦 韬¹, 黎圣深¹, 雷彩露¹, 莫 纯², 廖柳凤^{1#} (1. 广西医科大学附属肿瘤医院药学部, 南宁 530021; 2. 广西壮族自治区药品不良反应监测中心, 南宁 530021)

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)24-3107-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.16



摘要 目的 探索替雷利珠单抗致肝癌患者发生免疫相关不良反应(irAEs)的特征及影响因素。方法 回顾性纳入2022年5月至2024年3月于广西医科大学附属肿瘤医院接受替雷利珠单抗治疗的203例肝癌患者,将其分为irAEs组(58例)和非irAEs组(145例),收集并比较2组患者的临床资料。采用多因素Logistic回归模型分析影响irAEs发生的因素并建立预测模型,绘制受试者操作特征(ROC)曲线以评估预测模型对irAEs发生的预测价值;利用Kaplan-Meier法分析irAEs与患者总生存期(OS)以及无进展生存期(PFS)的相关性。结果 肝癌患者使用替雷利珠单抗所致irAEs以1~2级为主(89.71%),主要表现为血液学毒性(42.65%)与肝毒性(20.59%),多见于使用替雷利珠单抗治疗后1~12个周期;与没有基础肝病的肝癌患者相比,有慢性乙型肝炎的肝癌患者的irAEs发生率更高。irAEs组和非irAEs组的中国肝癌分期方案(CNLC)≥Ⅱ期的患者数、白细胞计数、中性粒细胞计数、全身免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果表明,CNLC≥Ⅱ期为影响irAEs发生的独立危险因素($P=0.027$)。ROC曲线提示中性粒细胞计数、白细胞计数、NLR和SII对irAEs的发生均显示出一定的预测潜力(曲线下面积分别为0.614、0.592、0.591、0.589)。Kaplan-Meier生存曲线显示irAEs组与非irAEs组患者、irAEs组不同irAEs分级以及不同CNLC分期患者的PFS和OS差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 肝癌患者使用替雷利珠单抗所致irAEs的程度较轻(1~2级),主要表现为血液学毒性与肝毒性。合并慢性乙型肝炎的肝癌患者发生irAEs的风险较高。CNLC≥Ⅱ期为影响该药所致irAEs的独立危险因素;中性粒细胞计数、白细胞计数、NLR及SII对irAEs的发生具有一定的预测价值。

关键词 替雷利珠单抗;肝癌;免疫相关不良反应;影响因素;中国肝癌分期方案;预测指标

Characteristics and influential factors for irAEs in patients with liver cancer caused by tislelizumab

LI Haiping¹, SHEN Mengru¹, WEI Tao¹, LI Shengshen¹, LEI Cailu¹, MO Chun², LIAO Liufeng¹ (1. Dept. of Pharmacy, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Zhuang Autonomous Region Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the characteristics and influencing factors of immune-related adverse events (irAEs) induced by tislelizumab in patients with liver cancer. **METHODS** A retrospective cohort of 203 liver cancer patients treated with tislelizumab in Guangxi Medical University Cancer Hospital from May 2022 to March 2024 was included. These patients were divided into an irAEs group (58 cases) and a non-irAEs group (145 cases). Clinical data were collected and compared between the two groups. A multivariate logistic regression model was employed to analyze factors influencing the occurrence of irAEs and establish a predictive model. The receiver operator characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of the model for the occurrence of irAEs. The correlation between irAEs and overall survival (OS) as well as progression free survival (PFS) in patients was analyzed using the Kaplan-Meier method. **RESULTS** The irAEs induced by tislelizumab in liver cancer patients were predominantly grade 1-2 (89.71%), mainly manifesting as hematological toxicity (42.65%) and hepatotoxicity (20.59%), and mostly occurred within 1-12 cycles after tislelizumab treatment. Compared with liver cancer patients without underlying liver diseases, those with chronic hepatitis B had a higher incidence of irAEs. Statistically significant differences were observed between the irAEs and non-irAEs groups in terms of the number of patients with a China Liver Cancer Staging (CNLC) stage \geq II, white blood cell count, neutrophil count, systemic immune-inflammation index (SII), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that CNLC stage \geq II was an independent risk factor for the occurrence of irAEs ($P=0.027$). The ROC curve indicated that neutrophil count, white blood cell count, NLR, and SII all demonstrated certain predictive potential for the occurrence of irAEs (with area under the curve values of 0.614, 0.592, 0.591, and 0.589, respectively). The Kaplan-Meier survival curve showed no statistically significant differences in PFS and OS between the irAEs and non-irAEs groups, among patients

^Δ基金项目 广西壮族自治区药监局直属单位药品安全科研项目 (No.桂药监科直属[2024]016号);广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题(No.Z-A20250606)

* 第一作者 药师,硕士。研究方向:肿瘤临床药理。E-mail: lihaiping0525@163.com

通信作者 副主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:肿瘤临床药理及营养。E-mail: lcyxllf@163.com

with different grades of irAEs, and among irAEs patients with different CNLC stages ($P>0.05$). **CONCLUSION** The irAEs induced by tislelizumab in liver cancer patients are relatively mild (grade 1-2), mainly manifesting as hematological toxicity and hepatotoxicity. Liver cancer patients with concurrent chronic hepatitis B are at a higher risk of developing irAEs. CNLC stage \geq II is an independent risk factor for irAEs induced by tislelizumab. Neutrophil count, white blood cell count, NLR, and SII have certain predictive value for the occurrence of irAEs.

KEYWORDS tislelizumab; liver cancer; immune-related adverse events; influencing factors; China Liver Cancer Staging; predictive indicators

2020年全球癌症统计分析结果显示,肝癌是全球癌症相关死亡的第三大原因^[1]。在我国常见的恶性肿瘤中,肝癌的发病率居于第4位,且在肿瘤相关死亡原因中高居第2位^[2]。原发性肝癌可分为肝细胞癌、胆管癌、混合性肝细胞-胆管细胞癌,其中最常见的疾病类型为肝细胞癌^[3]。肝癌患者预后很差,只有少数早期患者适合手术切除治疗,且由于术后肝再生能力减弱,因此术后并发症的发生率较高^[4]。对于中晚期肝癌患者,经导管动脉栓塞化疗是常用治疗方案,但该方案存在局限性,包括对周围正常肝组织的潜在损害、栓塞后综合征的发生风险,以及术后高复发率等。此外,靶向治疗也是肝癌的常用治疗方案,如口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼。然而,此类药物的客观缓解率较低,并且在治疗一段时间后会出現明显的耐药性和化疗毒性,只有少数患者能从中受益^[5]。近年来,随着学界对肿瘤与免疫微环境研究的不断深入,以程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂、程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的应用在包括肝癌在内的许多实体肿瘤的治疗中拥有了重大突破^[6-7]。

尽管免疫激活能够带来治疗效果,但使用ICIs也可能导致多种免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),累及各个系统器官,包括皮肤、胃肠道、内分泌系统、肺、肝、肾等^[8]。例如,2024年,美国FDA不良事件报告系统就记录了超过3 700例次因使用替雷利珠单抗而发生的irAEs事件,部分严重事件甚至危及患者生命^[9]。替雷利珠单抗是一种抗PD-1单克隆抗体,其经过结构修饰后能最大限度地抑制PD-1/PD-L1信号通路,从而增强抗肿瘤效果^[10]。替雷利珠单抗在临床上广泛用于抗肿瘤治疗,但其获批用于治疗肝癌的时间较短,在肝癌治疗中的相关研究和报道较少,其安全性尚未完全探明。基于此,本研究回顾性统计了广西医科大学附属肿瘤医院203例肝癌患者接受替雷利珠单抗治疗后irAEs的发生情况及临床表现,分析irAEs发生的特征及影响因素,以期临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳排标准

回顾性纳入2022年5月至2024年3月于广西医科大学附属肿瘤医院使用替雷利珠单抗治疗的肝癌患者203例。本研究的纳入标准为:(1)经病理活检、增强CT

或磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)确诊为原发性肝癌的患者;(2)采用中国肝癌分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC)^[11]进行癌症分期,确定为I~IV期的患者;(3)首次使用替雷利珠单抗治疗;(4)病例信息完整。本研究的排除标准为:(1)合并其他原发性恶性肿瘤者;(2)继发性肝癌患者;(3)同时使用其他ICIs治疗者。为细化肝癌患者发生irAEs的影响因素,本研究将患者的人口学资料、血常规指标、肿瘤标志物等指标纳入考察;同时,由于肝癌患者的肝功能可能受损,影响其营养代谢,进而影响免疫治疗以及irAEs的发生,因此本研究将患者的炎症与营养相关指标也纳入考察。为提升研究针对性与临床参考价值,本研究还针对肝癌不同分型、CNLC不同分期以及患者是否患有基础肝病(慢性乙型肝炎)进行了亚组分析。

通过医院病案系统收集所有纳入患者的临床资料:(1)一般人口学资料,包括年龄、性别、是否患有慢性乙型肝炎、身高、实际体重、理想体重、体重指数(body mass index, BMI)。(2)CNLC分期情况。(3)接受替雷利珠单抗治疗前的检测指标,其中血常规指标包括白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、嗜碱性粒细胞计数、血清白蛋白、血红蛋白、前白蛋白、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH);炎症与营养相关指标包括预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、营养风险指数(nutritional risk index, NRI)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、系统免疫炎症营养指数(systemic immune-inflammation nutrient index, SIINI);肿瘤标志物包括甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)(包括CA199、CA125和CA153)。本研究经广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审核批准(伦理审查编号KYB2023143)。

1.2 分组及irAEs分级

记录所有患者在随访过程中(随访截止日期为2024年11月10日)的irAEs发生情况,并据此将患者分为irAEs组和非irAEs组。

本研究根据《常见不良事件评价标准(5.0版)》对肝癌患者的irAEs进行严重程度分级:症状轻度,为1级;症状中度,需要治疗,为2级;症状严重但不危及患者生命,需对风险与收益进行评估,考虑是否继续免疫治疗,为3级;危及生命,需要紧急治疗,为4级;发生与irAEs相关的死亡,为5级^[12]。

1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0软件对收集的数据进行统计学分析。若连续变量遵循正态分布,则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较;不遵循正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行组间比较。分类变量以频数或率表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。

将 $P < 0.05$ 的指标纳入多因素Logistic回归模型,分析irAEs发生的影响因素并构建预测模型,以比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示。将 $P < 0.05$ 的指标作为irAEs发生风险的预测指标,绘制受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)并计算曲线下面积(area under the curve, AUC),以评价模型的预测价值($0.5 < AUC < 0.7$ 为具有一定预测价值, $0.7 \leq AUC < 0.9$ 为预测价值良好, $AUC \geq 0.9$ 为预测价值较高)^[13]。绘制Kaplan-Meier生存曲线,评估与无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)相关的影响因素,以风险比(hazard ratio, HR)和95%CI表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 肝癌患者使用替雷利珠单抗后的irAEs发生概况

203例肝癌患者中,有58例患者发生了甲状腺功能异常、皮疹、腹泻、血液学毒性、肺炎、肝毒性等不同类型的irAEs共计68例次,其中以血液学毒性(骨髓抑制)的发生率(42.65%)最高,其次为肝毒性(20.59%)。58例患者均按照说明书规定使用替雷利珠单抗,均为静脉给药,每次用药剂量为200 mg,多以21 d为1个周期。irAEs的发生多见于使用替雷利珠单抗治疗后1~20个周期(主要集中在治疗后1~12个周期),并且不同类型irAEs的发生时间各不相同,详见图1。

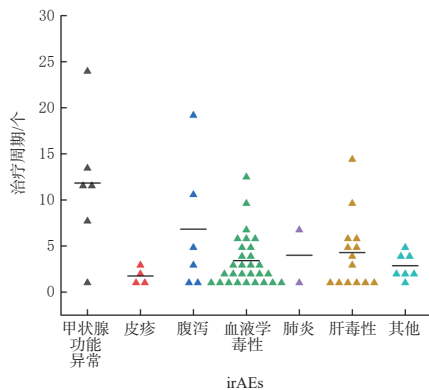


图1 不同类型irAEs的发生时间分布

2.2 替雷利珠单抗致irAEs的分级与转归

68例次irAEs中,有58例次(占85.29%)好转(即irAEs症状基本消失或减轻到患者可耐受、不影响日常生活的程度),表明替雷利珠单抗治疗肝癌引起的irAEs在大多数情况下是可逆的。发生1~2级irAEs的患者有一部分在出现irAEs后无需治疗便可自行好转,也有部分患者暂停使用替雷利珠单抗后有所好转,其余部分患者在接受激素治疗后好转,之后可继续使用替雷利珠单抗治疗;发生3~4级irAEs的患者大部分经激素治疗好转后可继续使用替雷利珠单抗治疗,而少部分患者无法继续使用替雷利珠单抗治疗。肝癌患者使用替雷利珠单抗后发生的irAEs及其分级和转归情况见表1。

表1 irAEs的分级和转归情况[例次(%)]

irAEs	irAEs分级		转归		小计
	1~2级	3~4级	好转	其他	
血液学毒性	27(39.71)	2(2.94)	24(35.29)	5(7.35)	29(42.65)
甲状腺功能异常	6(8.82)	0(0)	5(7.35)	1(1.47)	6(8.82)
肝毒性	13(19.12)	1(1.47)	13(19.12)	1(1.47)	14(20.59)
腹泻	6(8.82)	0(0)	5(7.35)	1(1.47)	6(8.82)
肺炎	1(1.47)	1(1.47)	2(2.94)	0(0)	2(2.94)
皮疹	3(4.41)	1(1.47)	4(5.88)	0(0)	4(5.88)
其他	5(7.35)	2(2.94)	5(7.35)	2(2.94)	7(10.29)
合计	61(89.71)	7(10.29)	58(85.29)	10(14.71)	68(100)

2.3 不同肝癌类型所致irAEs的发生特点

203例患者涉及的肝癌类型为肝细胞癌与肝内胆管癌,其中肝细胞癌患者199例,irAEs发生率为27.14%;肝内胆管癌患者共4例,irAEs发生率为100%。2种类型的肝癌患者发生的irAEs均以1~2级为主。不同肝癌类型患者irAEs的发生率及分级情况见表2。

表2 不同肝癌类型患者irAEs的发生率及分级情况

肝癌类型	按是否发生irAEs分组/例(%)		irAEs分级/例次(%)	
	非irAEs组	irAEs组	1~2级	3~4级
肝细胞癌	145(72.86)	54(27.14)	58(90.63)	6(9.38)
肝内胆管癌	0(0)	4(100)	3(75.00)	1(25.00)

2.4 慢性乙型肝炎对irAEs发生的影响

58例发生irAEs的肝癌患者中,患有基础肝病(慢性乙型肝炎)者为41例,占比高达70.69%。在大部分类型的irAEs中,有慢性乙型肝炎者的irAEs发生率均更高,详见表3。

表3 慢性乙型肝炎对irAEs发生率的影响[例次(%)]

患有慢性乙型肝炎	甲状腺功能异常	皮疹	腹泻	血液学毒性	肺炎	肝毒性	其他
是	4(66.67)	3(75.00)	5(83.33)	16(55.17)	1(50.00)	9(64.29)	5(71.43)
否	2(33.33)	1(25.00)	1(16.67)	13(44.83)	1(50.00)	5(35.71)	2(28.57)
合计	6(100)	4(100)	6(100)	29(100)	2(100)	14(100)	7(100)

2.5 irAEs组和非irAEs组患者的临床特征比较

irAEs组和非irAEs组的CNLC \geq II期的患者数($P = 0.045$)、白细胞计数($P = 0.040$)、中性粒细胞计数($P = 0.012$)、SII($P = 0.047$)和NLR($P = 0.044$)比较,差异均有统计学意义,表明以上5个指标可能是影响肝癌患者irAEs发生的因素。结果见表4。

表4 两组患者的临床特征比较

指标	irAEs组(n=58)	非irAEs组(n=145)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄/例(%)			1.186	0.276
<60岁	47(81.03)	107(73.79)		
≥60岁	11(19.97)	38(26.21)		
性别/例(%)			0.771	0.380
男性	49(84.48)	129(88.97)		
女性	9(15.52)	16(11.03)		
慢性乙型肝炎/例(%)			0.639	0.424
是	41(70.69)	94(64.83)		
否	17(29.31)	51(35.17)		
CNLC分期/例(%)			4.005	0.045
<Ⅱ期	4(6.90)	26(17.93)		
≥Ⅱ期	54(93.10)	119(82.07)		
身高[M(Q ₁ ,Q ₃)]/cm	164.00(158.00,168.25)	165.00(160.00,168.00)	-1.060	0.289
实际体重(±s)/kg	58.27±11.20	58.99±10.37	0.436	0.664
理想体重[M(Q ₁ ,Q ₃)]/kg	59.00(53.00,63.25)	60.00(55.00,63.00)	-1.060	0.289
BMI(±s)/(kg/m ²)	21.75±3.51	21.79±3.36	0.083	0.934
白细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃)]/×10 ⁹ L ⁻¹	5.48(4.20,6.63)	6.30(4.47,8.42)	-2.050	0.040
血小板计数[M(Q ₁ ,Q ₃)]/×10 ⁹ L ⁻¹	164.00(93.00,235.75)	162.00(119.00,231.50)	-0.524	0.601
中性粒细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃)]/×10 ⁹ L ⁻¹	3.52(2.64,4.98)	4.60(2.86,6.71)	-2.526	0.012
单核细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃)]/×10 ⁹ L ⁻¹	0.39(0.24,0.54)	0.43(0.28,0.56)	-0.717	0.473
淋巴细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃)]/×10 ⁹ L ⁻¹	1.04(0.70,1.38)	0.98(0.67,1.29)	-0.700	0.484
PNI(±s)	39.90±5.55	40.05±5.49	0.165	0.869
SII[M(Q ₁ ,Q ₃)]	583.49(238.73,1 217.68)	703.66(345.55,1 532.94)	-1.986	0.047
NRI(±s)	92.36±8.70	93.32±9.58	0.657	0.512
SIIN[M(Q ₁ ,Q ₃)]	103.46(41.78,190.28)	85.98(42.24,215.20)	-0.160	0.873
NLR[M(Q ₁ ,Q ₃)]	4.02(1.83,6.52)	4.36(2.44,8.63)	-2.018	0.044
PLR[M(Q ₁ ,Q ₃)]	167.30(101.00,228.06)	160.38(112.27,247.45)	-0.598	0.550
嗜酸性粒细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃)]/×10 ⁹ L ⁻¹	0.12(0.07,0.25)	0.12(0.04,0.20)	-1.107	0.268
嗜碱性粒细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃)]/×10 ⁹ L ⁻¹	0.12(0.06,0.24)	0.02(0.01,0.03)	-0.081	0.935
血清白蛋白(±s)/(g/L)	34.17±4.32	34.90±4.39	1.076	0.283
血红蛋白(±s)/(g/L)	124.29±24.74	124.92±24.32	0.165	0.869
前白蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(mg/L)	143.70(104.90,180.35)	144.50(116.35,183.15)	-1.157	0.247
ALP[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(U/L)	120.50(98.00,186.00)	117.00(93.50,174.50)	-0.734	0.463
LDH[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(U/L)	261.00(198.50,357.50)	251.00(187.00,376.00)	-0.324	0.746
AFP[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(ng/mL)	32.40(4.42,1 200.00)	67.86(5.22,1 200.00)	-0.391	0.696
CEA[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(mg/L)	2.69(1.91,4.49)	2.47(1.66,3.80)	-1.154	0.248
CA125[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(U/mL)	25.70(13.90,75.28)	20.70(11.70,45.10)	-1.681	0.093
CA153[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(U/mL)	15.00(8.20,18.03)	14.50(10.15,21.60)	-0.963	0.336
CA199[M(Q ₁ ,Q ₃)]/(U/mL)	13.20(3.58,32.63)	8.60(4.35,19.25)	-0.931	0.352

2.6 多因素Logistic回归分析irAEs发生的影响因素

为进一步研究irAEs发生的影响因素,本研究将上述5个具有统计学意义的指标,即可能影响irAEs发生的因素纳入多因素Logistic回归分析。结果发现,CNLC≥Ⅱ期(OR=4.180,95%CI为1.175~14.872,P=0.027)是影响irAEs发生的独立因素;而白细胞计数、中性粒细胞计数、SII和NLR对irAEs的发生无显著影响(P>0.05),详见表5。

表5 多因素Logistic回归分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
CNLC≥Ⅱ期	1.430	0.648	4.878	4.180	1.175~14.872	0.027
白细胞计数	0.294	0.224	1.714	1.342	0.864~2.083	0.190
中性粒细胞计数	-0.499	0.279	3.196	0.607	0.352~1.049	0.074
SII ^a	-0.021	0.026	0.645	0.979	0.930~1.031	0.422
NLR	0.050	0.070	0.504	1.051	0.916~1.206	0.478

a:为避免数值过大导致的极端梯度值,本研究将SII数据除以100后进行回归分析。

2.7 irAEs发生的预测模型构建

基于多因素Logistic回归分析结果,本研究建立了肝癌患者使用替雷利珠单抗发生irAEs的预测模型,采用ROC对以上多个指标进行验证。结果发现,中性粒细胞计数、白细胞计数、NLR和SII的AUC值分别为0.614、0.592、0.591、0.589,提示以上指标均具有一定的预测潜力,可作为预测irAEs发生的变量;其中中性粒细胞计数的ROC曲线距离基准线(图中虚线)较远,预测能力相对较好,详见图2。

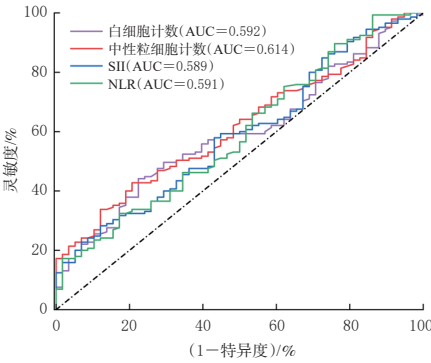


图2 预测irAEs发生的ROC曲线

2.8 患者生存分析

为了解替雷利珠单抗所致irAEs对肝癌患者OS、PFS的影响,本研究采用Kaplan-Meier法对irAEs组与非irAEs组患者、irAEs组不同irAEs分级以及不同CNLC分期患者的OS和PFS分别绘制生存曲线并进行分析。结果显示,irAEs组与非irAEs组患者的OS、PFS比较,差异均无统计学意义(P>0.05);发生irAEs的患者中,irAEs 1~2级患者与3~4级患者的OS、PFS比较,差异均无统计学意义(P>0.05);irAEs组不同CNLC分期的患者中,CNLC<Ⅱ期患者与CNLC≥Ⅱ期患者的OS、PFS比较,差异亦均无统计学意义(P>0.05)。结果见图3~图5。

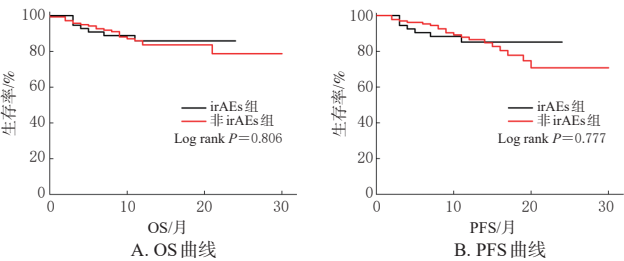


图3 irAEs组和非irAEs组患者的Kaplan-Meier曲线

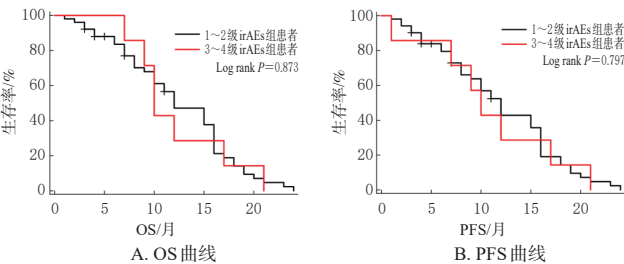


图4 irAEs组不同irAEs分级患者的Kaplan-Meier曲线

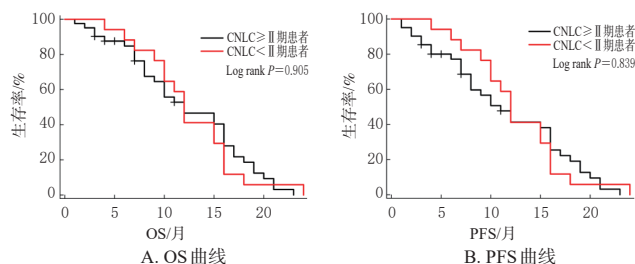


图5 irAEs组不同CNLC分期患者的Kaplan-Meier曲线

3 讨论

PD-1抑制剂是ICIs中的一个重要类别,其作用机制是通过与PD-1靶向结合,阻断PD-1/PD-L1信号通路,破坏PD-1受体与其配体PD-L1之间的作用,从而抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,增强对肿瘤细胞的杀伤效果^[14]。替雷利珠单抗是一种改良的PD-1抑制剂,但其在增强免疫细胞抗肿瘤能力的同时,也会产生irAEs^[15]。在本研究纳入的203例患者中,有58例发生了irAEs,发生率为28.57%,这与既往报道结果类似^[16]。irAEs影响的器官与组织范围较广,本研究中,患者的肝、肺、甲状腺、胃肠道、皮肤以及血液系统均受到了irAEs的影响。有研究显示,irAEs的主要发生时间位于免疫治疗后的4~12个周期^[17]。在本研究中,irAEs的发生时间分布于使用替雷利珠单抗治疗后的1~20个周期,以用药后1~12个周期居多,与既往报道基本相符^[18]。本研究纳入患者发生的各类irAEs中,发生率最高的是血液毒性(占42.65%)。多项临床研究数据显示,相较于其他ICIs,接受替雷利珠单抗治疗的患者血液毒性的发生率相对较高^[10,19],与本研究结论一致。值得注意的是,出现血液毒性的患者在使用替雷利珠单抗进行免疫治疗的同时,往往也接受了分子靶向治疗或化疗药物治疗,而传统化疗药物和特异性靶向治疗药物均可能导致骨髓功能抑制,但这也不能完全排除替雷利珠单抗可能对血液系统产生的影响^[9]。在替雷利珠单抗治疗其他肿瘤的相关报道中,irAEs主要以血液毒性、甲状腺功能异常和腹泻为主^[20],而在本研究中,肝毒性的发生率(20.59%)较高,仅次于血液毒性;并且本研究还表明,患有慢性乙型肝炎者的irAEs发生率高于未患慢性乙型肝炎者,究其原因可能是大部分肝癌患者存在慢性炎症环境,基础肝病可能降低肝脏对免疫损伤的耐受度,进而提高了肝毒性的发生率。此外,本研究中患者的irAEs多为1~2级,经对症治疗后均好转,表明替雷利珠单抗产生的irAEs大部分是可逆的,这提示在肝癌患者中进行替雷利珠单抗免疫治疗的安全性较好。

本研究结果显示,irAEs组和非irAEs组CNLC≥Ⅱ期的患者数、白细胞计数、中性粒细胞计数、SII及NLR比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示以上指标与irAEs的发生存在关联。多因素Logistic回归分析结果

表明,CNLC≥Ⅱ期是irAEs发生的独立危险因素。肿瘤分期的进一步发展预示着肿瘤细胞逐渐扩散,以及患者整体健康状况下降与自身免疫系统功能衰落,此时引入免疫抑制剂虽能够重新激活免疫系统攻击肿瘤细胞,但也可能存在免疫系统过度反应或调节失衡的情况,从而导致irAEs的发生^[21]。

在本研究中,部分发生1~2级irAEs患者的症状较轻,可忽略irAEs的影响,继续行免疫治疗,但需对其密切观察;少部分受2级irAEs影响较大的患者,需口服糖皮质激素治疗。部分发生3~4级irAEs的患者需立即使用糖皮质激素治疗,而能否恢复替雷利珠单抗的治疗则需在患者症状缓解后再评估(但仍需谨慎使用)。出现4级特别是危及生命安全irAEs的患者,建议终止免疫治疗^[22]。因此,为保证用药安全,尽早发现irAEs,有助于优化患者的治疗策略并改善其预后。肝癌患者使用替雷利珠单抗发生irAEs的预测模型ROC分析结果显示,中性粒细胞计数、白细胞计数、SII和NLR均对irAEs的发生具有一定的预测效能,尤以中性粒细胞计数的预测效能更佳。该预测模型有望为未来临床评估肝癌患者接受免疫治疗时的潜在风险提供参考。

有研究结果显示,NLR、病理学分期和irAEs是接受替雷利珠单抗辅助化疗的术后泌尿上皮癌患者无病生存期和OS的独立影响因素^[23]。在本研究中,CNLC≥Ⅱ期是患者OS的独立危险因素,与该研究结果一致,但是本研究中irAEs不是影响PFS和OS的独立危险因素,与该研究结果不同。因此,炎症标志物和替雷利珠单抗所致irAEs与生存情况的相关性尚需更多的临床研究进一步探讨。本研究中203例肝癌患者的生存分析结果表明,虽然irAEs组与非irAEs组患者在PFS和OS方面的差异未见统计学意义($P>0.05$),但非irAEs组比irAEs组可以获得更长的OS和PFS。本研究中不同irAEs分级,以及发生irAEs患者的不同CNLC分期对PFS和OS影响的差异均未见统计学意义($P>0.05$),这可能与本研究设定的观察终点(2024年11月)过早有关,彼时多数病例尚未达到最终随访时间。因此,当前生存数据可能无法全面反映接受替雷利珠单抗治疗的肝癌患者的真实生存情况,笔者后续将持续追踪这些病例,及时更新随访结果。

本研究仍存在一定的缺陷性:首先,作为一项回顾性分析,纳入研究的样本较小(irAEs组仅58例),以中性粒细胞计数作为irAEs预测指标所绘制的ROC曲线特异度较低;其次,部分潜在相关指标(如Ki-67表达水平、淋巴细胞亚群分布及细胞因子水平)未被纳入评估;最后,irAEs的判定主要基于临床观察,缺乏标准化动态监测数据,这些均可能影响irAEs判定的准确性。后续需扩大样本量,开展前瞻性、多中心的随机对照试验并对相关指标进行动态监测来提升研究的可靠性。

综上所述,肝癌患者使用替雷利珠单抗所致irAEs可累及全身各个器官系统,主要表现为血液学毒性与肝毒性,以1~2级为主,多见于使用替雷利珠单抗治疗后1~12个周期;与没有基础肝病的肝癌患者相比,有慢性乙型肝炎者的irAEs发生率更高。CNLC≥Ⅱ期是肝癌患者接受替雷利珠单抗治疗后发生irAEs的独立危险因素;中性粒细胞计数、白细胞计数、NLR和SII对irAEs的发生具有一定的预测能力。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] KONYN P, AHMED A, KIM D. The current trends in the health burden of primary liver cancer across the globe[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(2): 358-362.
- [4] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314.
- [5] LI J, ZHANG L S, GE T, et al. Understanding sorafenib-induced cardiovascular toxicity: mechanisms and treatment implications[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 829-843.
- [6] XING R, GAO J P, CUI Q, et al. Strategies to improve the antitumor effect of immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2021, 12: 783236.
- [7] QIN S K, REN Z G, MENG Z Q, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 571-580.
- [8] JAYATHILAKA B, MIAN F, FRANCHINI F, et al. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Br J Cancer, 2025, 132(1): 51-57.
- [9] LI C, DING Y, CAI S S, et al. Post-marketing safety concerns with tislelizumab: a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1596842.
- [10] ZHANG L, GENG Z H, HAO B, et al. Tislelizumab: a modified anti-tumor programmed death receptor 1 antibody[J]. Cancer Control, 2022, 29: 1073274822111296.
- [11] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范: 2019年版[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 121-138.
- [12] INSTITUTE NC. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [EB/OL]. (2020-03-25) [2022-01-28]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [13] TANG Y J, SHI J P, WANG L P, et al. Development of a predictive model for immune-related adverse events in patients with cancer[J]. Oncol Lett, 2024, 29(3): 103.
- [14] DESAI J, DEVA S, LEE J S, et al. Phase IA/IB study of single-agent tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, in solid tumors[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000453.
- [15] YUAN M, HAN N, SHU L, et al. Case report: multi-organ injuries induced by tislelizumab[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1508293.
- [16] TANG S Q, TANG L L, MAO Y P, et al. The pattern of time to onset and resolution of immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in cancer: a pooled analysis of 23 clinical trials and 8 436 patients [J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(2): 339-354.
- [17] YEUNG S J, QDAISAT A, CHAFTARI P, et al. Diagnosis and management of immune-related adverse effects of immune checkpoint therapy in the emergency department [J]. J Am Coll Emerg Physicians Open, 2020, 1(6): 1637-1659.
- [18] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(9): 563-580.
- [19] DAEI SORKHABI A, ZAREDINI M, FAZLOLLAHI A, et al. The safety and efficacy of tislelizumab, alone or in combination with chemotherapy, for the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review of clinical trials [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 495.
- [20] 石晶, 周景文, 于相茹. 替雷利珠单抗致恶性肿瘤患者多器官免疫相关不良反应的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(12): 64-69.
- [21] 王晓珊, 熊海林, 谭洪毅, 等. 晚期恶性肿瘤患者PD-1免疫抑制剂治疗后发生免疫相关性肺炎的危险因素分析[J]. 临床合理用药, 2024, 17(33): 79-82.
- [22] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines® insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(9): 582-592.
- [23] YANG M, ZHANG J W, WEI D Q, et al. Inflammatory markers predict survival in patients with postoperative urothelial carcinoma receiving tislelizumab (PD-1 inhibitor) adjuvant therapy[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 196.

(收稿日期: 2025-06-22 修回日期: 2025-11-12)

(编辑: 胡晓霖)