
《柳叶刀》警告人类里程碑免疫疗法抗PD1的严重致命并发症

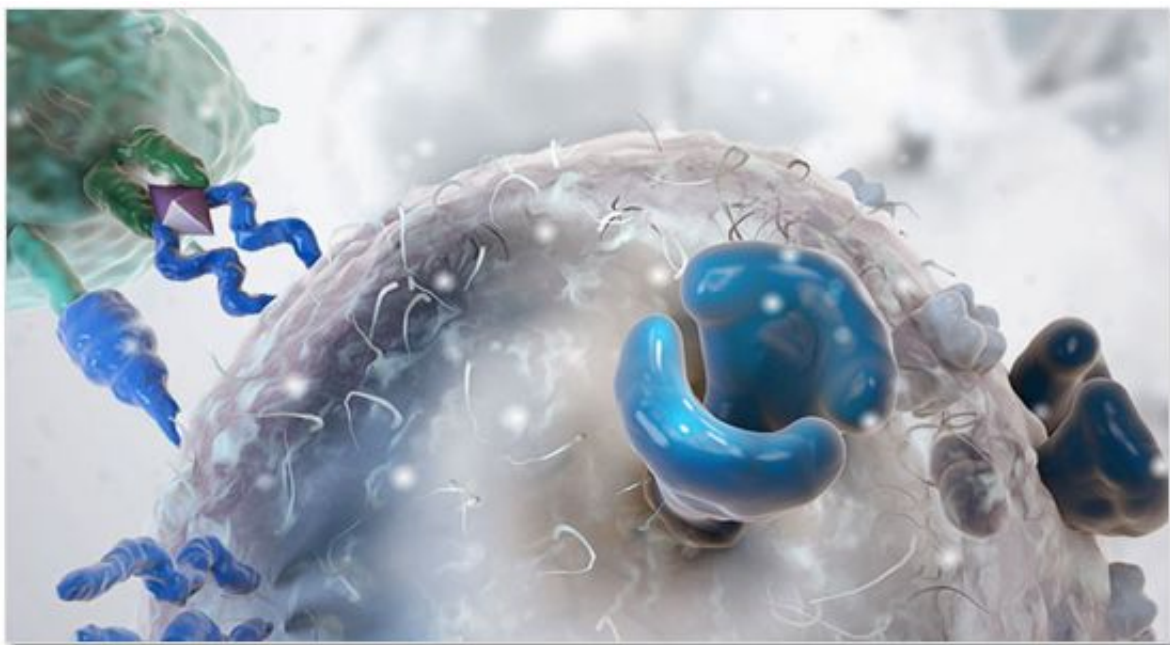
作者：肿瘤医生贝塔 来源：柳叶刀

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/topnews/73.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

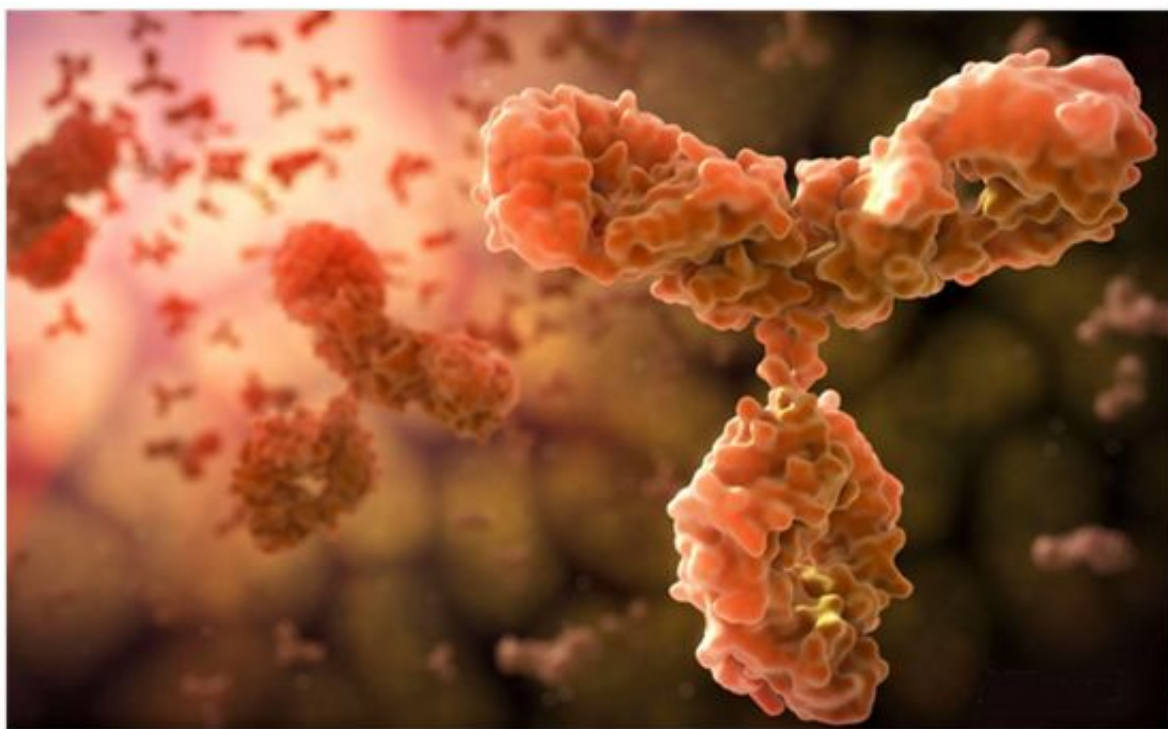
近日，最新一期著名医学期刊《柳叶刀》杂志发表一篇来自美国范德堡大学(Vanderbilt University)的通讯文章，研究者们分析了免疫检查点抑制剂(抗PD1疗法等)治疗之后发生严重心肌炎的101例患者的详细资料，警告使用这类疗法的患者要高度警惕这类肿瘤免疫治疗导致的免疫性心肌炎，目前没有有效治疗手段，死亡率高达46%。

人类肿瘤治疗史上的里程碑无疑一定有一座是肿瘤免疫疗法的。而肿瘤免疫疗法的主要两大领域，细胞免疫治疗以及以PD1/PDL1为代表的免疫检查点抑制剂都在飞速发展。而目前已经上市的细胞免疫治疗代表CAR-T极其高昂的价格和仅针对部分血液肿瘤，其普遍性和性价比目前远远没有以PD1/PDL1为代表的免疫检查点抑制剂疗法广受关注。



目前，已经有5种抗PD1/PDL1抗体药物上市，包括默沙东的Keytruda、百时美施贵宝的Opdivo、罗氏的Tecentriq、辉瑞和德国默克生产的Bavencio以及阿斯利康生产的Imfinzi。其在治疗多种类型的肿瘤方面取得了里程碑式的成就，目前已经在多个国家上市，国产的药物也已经正在路上。目前，抗PD-1/PD-L1抗体已经被批准用于恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈

部鳞癌、胃癌、肝癌、默克尔皮肤癌、霍奇金淋巴瘤以及所有微卫星不稳定的实体瘤。



此外，这类免疫疗法在鼻咽癌、食管癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、软组织肉瘤、胸腺癌、神经内分泌肿瘤等其他众多实体瘤中，也已有初步的数据。随着上述药物的广泛批准使用，越来越多的肿瘤患者使用这一类药物，患者数量的增加使得其相关的并发症逐渐浮出水面，比如，免疫性肝炎、免疫性肺炎、免疫性肠癌、免疫性心脏炎症甚至免疫性神经系统炎症，已经夺去了一条又一条生命。

THE LANCET

Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia ▾ Information for Authors

All Content [Advanced Search](#)

[<Previous Article](#) **Volume 391, No. 10124, p933, 10 March 2018** [Next Article >](#)

Correspondence

Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis

Javid J Moslehi, Joe-Elie Salem, Jeffrey A Sosman, Bénédicte Lebrun-Vignes, Douglas B Johnson

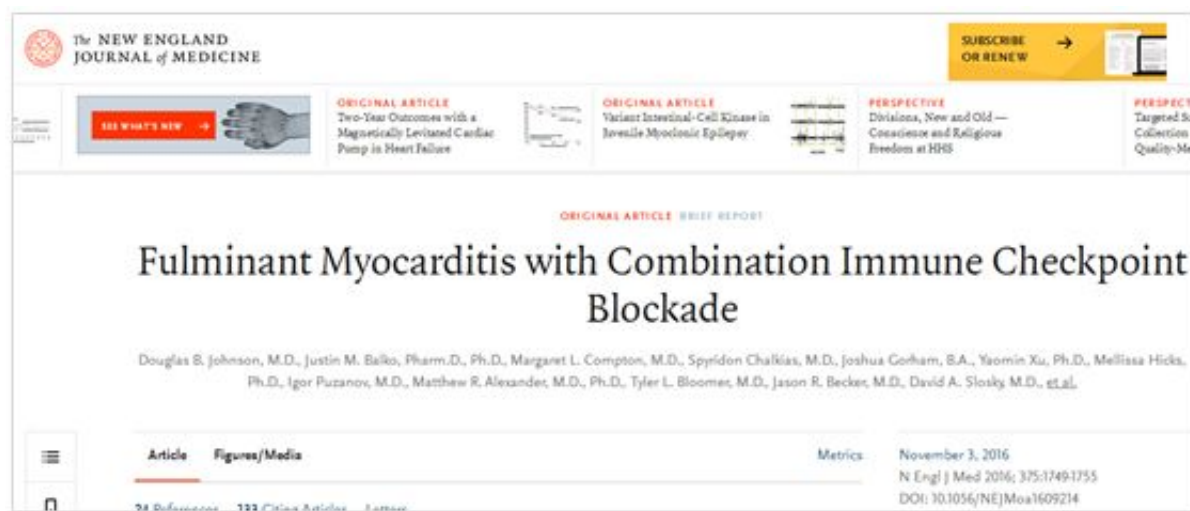
Published: 10 March 2018

PlumX Metrics

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)

▲研究者在权威医学期刊《柳叶刀》上面发表的文章近日，最新一期著名医学期刊《柳叶刀》

杂志发表一篇来自美国范德堡大学(Vanderbilt University)的通讯文章，研究者们分析了免疫检查点抑制剂(抗PD1疗法等)治疗之后发生严重心肌炎的101例患者的详细资料，警告使用这类疗法的患者要高度警惕这类肿瘤免疫治疗导致的免疫性心肌炎，目前没有有效治疗手段，死亡率高达46%【1】。事实上，早在2016年，另一世界著名医学期刊《新英格兰杂志》就曾报道过两例黑色素瘤患者因免疫检查点抑制剂治疗而导致严重心肌炎而死亡的案例，但是也引起了全球关注【2】。彼时，《新英格兰杂志》就曾指出PD-1抗体单药使用导致的免疫性心脏炎症发生率约为万分之六;而PD-1抗体和CTLA-4抗体联合使用，这一比例将上升到千分之三左右，一旦发生严重的心肌炎，病死率极高。



▲2016年在《NEJM》上面的相关报道美国范德堡大学医学中心的Douglas B Johnson教授领导的研究小组，通过详细分析多个大型数据库，发现随着使用PD-1抑制剂的病人越来越多，最近三年报道PD-1抑制剂导致免疫性心肌炎的案例越来越多。2014年及以前(注：PD-1抗体最早的临床试验是2006年启动的;2014年下旬，第一款PD-1抗体正式在日本和美国上市)，只报道了3例;2015年，报道了6例;2016年报道了15例;而2017年，已经报道了77例。这一次，Douglas B Johnson教授等人对临床资料齐全的101例患者的规律进行了详细的汇总：

Table: Characteristics of patients with immune checkpoint inhibitor associated myocarditis (n=101)	
Characteristic	Percent (%)
Male gender	66
Cancer	
Melanoma	40
NSCLC	30
Renal	7
Other*	23
Region reporting	
Americas	54
Europe	33
Asia	11
Oceania	3
Concomitant medications	
Aspirin	11
Statin	11
Beta blocker	7
ACE/ARB	12
Diabetes medication	9
No CV/Diabetes medications	75
Regimen	
Anti-PD-1 monotherapy	
- Nivolumab	43
- Pembrolizumab	15
Anti-PD-L1 monotherapy [#]	3
Anti-CTLA-4 (Ipilimumab) monotherapy	5
Combination anti-PD-1/PD-L1 + anti-CTLA-4	27
Combination anti-PD-1/PD-L1 + other agents ^{**}	8
Timing (median, range)	27 days (5-155)
Concurrent irAEs	
Myositis/rhabdomyolysis	25
Myasthenia gravis	10
Colitis	4
Severe cutaneous events [†]	4
Other [‡]	5
Fatal outcome	46
Reporting year	
2010 – 2014	3
2015	6
2016	15
2017 (through Dec. 6)	76

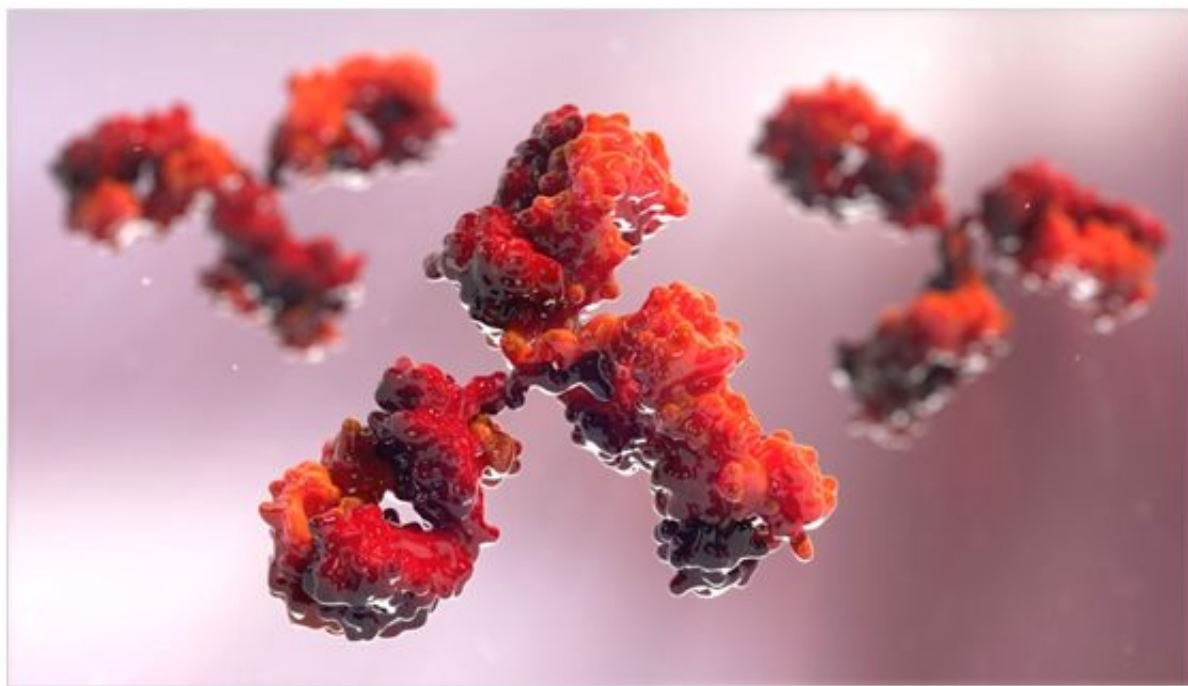
NSCLC: non-small cell lung cancer; irAEs: immune-related adverse events; CV: cardiovascular

*Other includes urothelial carcinoma (n=4), mesothelioma (n=3), merkel cell carcinoma (n=3), small cell lung cancer (n=2), hepatocellular carcinoma, thymoma, cholangiocarcinoma, pancreatic adenocarcinoma, colon cancer, and hematologic malignancy (n=1 each).

[#]Atezolizumab, durvalumab, and avelumab; ^{**}Includes chemotherapy (n=3), vascular-angiogenesis growth factor inhibitors (n=3), and other investigational agents (n=2). [†]Includes Stevens-Johnson Syndrome (n=2), bullous pemphigus (n=1) and skin necrosis (n=1). [‡]Includes

▲在《柳叶刀》文章上面统计的这101例患者的详细分析情况先来看看这些患者的基本情况：因使用免疫检查点抑制剂而发生严重心肌炎的患者，中位年龄是69岁，罹患的肿瘤主要是肺癌、恶性黑色素瘤和肾癌(因为这几个癌症，PD-1抗体上市时间较早，使用的人较多)。其中，75%的患者没有心脏相关的疾病，没有同时服用心脏病的药物或者糖尿病的药物(排除心脏相关疾病，也

就是说这些患者本来的心血管是好的)。57%的患者接受的是PD-1抑制剂单药治疗，27%的患者接受的是PD-1抑制剂联合伊匹木单抗(Yervoy，ipilimumab，anti-CTLA4)治疗。



研究表明，从接受PD-1抑制剂到发生严重心肌炎的中位时间间隔是27天，76%的病人心肌炎都在用药6周内就出现了，间隔时间最短的患者是5天就出现了。除了心肌炎，大多数患者还同时合并了其他的免疫性炎症，比如：肌炎、重症肌无力、严重的皮疹、肠炎等。虽然经过积极的抢救，依然有46位患者不幸去世，病死率高达46%，而接受PD-1抑制剂联合伊匹木单抗的患者，心肌炎则更严重，病死率是67%；而PD-1抑制剂单用，病死率为36%，相对小一些。

免责声明：本文部分内容来源于《柳叶刀》杂志及肿瘤医生贝塔，仅作科学传播使用，不承担任何责任。

更多 科研头条 请访问 <https://www.iikx.com/news/topnews/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发