

【特别报告】

免疫检查点抑制剂相关眼部毒性:全球文献病例统计分析

吕琛 焦甲勋 杜雪亭 朱小丽

1 研究对象与方法

2 临床表现

国内未检索到相关文献,本次入选的国外文献共 44 篇,涉及眼部毒性病例 77 例,其相关临床资料见表 1。77 例中男 41 例,女 36 例;年龄 24~92 岁,中位年龄 61 岁。原发疾病涉及黑色素瘤 50 例,非小细胞肺癌 12 例,肺腺癌 3 例,肾癌 4 例,小细胞肺癌 2 例,非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、皮肤鳞癌、前列腺癌、左下颌腺癌各 1 例。涉及 ICI 5 种,应用伊匹单抗者 23 例,纳武利尤单抗 20 例,帕博利珠单抗(PD-1 抑制剂)19 例,伊匹单抗(CTLA-4 抑制剂)+纳武利尤单抗(PD-1 抑制剂)联合应用 9 例,阿特珠单抗(PD-L1 抑制剂)4 例,度伐利尤单抗

(PD-L1 抑制剂)2 例。大多数患者出现眼部症状就诊,但是有 3 例患者是通过眼部评估检查发现的。眼部毒性的表现形式包括葡萄膜炎、视网膜病变、角膜炎、眼眶炎、干眼症、炎症性眼病、结膜炎、巩膜炎、眼睑炎、视盘炎、玻璃体炎、视神经炎、小柳原田综合征(VKH 综合征)等。眼部毒性所发生的用药周期跨度较大,从用药后 1 个周期至 50 个周期。关于眼部毒性的治疗措施中 6 例患者未给予特殊处理,仅

进行观察,51 例患者给予局部或全身糖皮质激素(GC)进行治疗,其余 20 例患者给予其他药物治疗。有临床转归描述者 51 例,其中 1 例眼部损伤未恢复,50 例眼部毒性反应好转或痊愈,恢复时间为 1 周~2 年。关于后续的免疫治疗,57 例患者继续接受 ICIs 治疗,而 20 例患者由于眼部毒性反应而停止原 ICIs 药物的应用。

表 1 77 例 ICIs 所致眼部毒性患者的临床资料

序 号	性 别	年龄 /岁	原发疾病	药品名称	ICIs 类型	临床表现	眼毒性类型	用药至发生 眼毒性时间	处置及转归	是否 停用
1	女	63	肺腺癌	纳武利尤单抗	PD-1	双眼视物模糊	双侧肉芽肿性全葡萄膜炎	36 个周期	局部应用抗炎、抗病毒药物 1 个月后痊愈	否
2	男	63	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	右眼飞蚊症	右眼玻璃体炎	3 个周期	10 g·L ⁻¹ 醋酸泼尼松龙滴眼,每天 4 次,持续 3 周,然后逐渐减少,3 周后痊愈	否
3	女	64	肺腺癌	纳武利尤单抗	PD-1	视野有闪光点	双侧视网膜病变	4 个周期	泼尼松片 60 mg 口服,1 周后减量,每 3 周减少 10 mg,3 个月痊愈	否
4	男	55	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	双眼视力下降及发红	双侧葡萄膜炎、视网膜病变	3 个周期	口服泼尼松 1 mg·kg ⁻¹ ,2 周后开始减量,1 个月痊愈	否
5	男	68	肺腺癌	阿特珠单抗	PD-L1	左眼视物模糊及发红	左眼葡萄膜渗出综合征	2 个周期	观察,3 个月痊愈	是
6	男	52	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	双眼红肿、疼痛	双眼葡萄膜渗出综合征	2 个周期后 7 d	手术,醋酸泼尼松龙、阿托品滴眼,6 周后痊愈	是
7	男	85	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	左眼窝周围肿胀	左眼葡萄膜渗出综合征	3 个周期后 3 d	醋酸泼尼松龙滴眼,转归未描述	否
8	男	67	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼视力减退	双侧前葡萄膜炎	3 个周期后 6 周	醋酸泼尼松龙、阿托品滴眼,3 个月痊愈	否
9	男	81	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼视力丧失	脉络膜新生血管	1 年	玻璃体内注射贝伐单抗和雷尼单抗,2 年后好转	是
10	男	65	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	右眼疼痛	右眼结膜炎	6 个周期	醋酸泼尼松龙滴眼,转归未描述	否
11	女	40	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	急性眼痛和眼球突出	双眼炎症性眼病	3 个周期	静脉注射甲泼尼龙 250 mg,连续 3 d,之后口服泼尼松龙 100 mg,5 个月好转	是
12	男	55	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼烧灼感、流泪、异物感、畏光和间歇性复视	双侧眼眶炎症综合征	3 个周期	GC 口服治疗,好转(时间未知)	是
13	女	55	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼疼痛	双侧溃疡性角膜炎	3 个周期	醋酸泼尼松龙滴眼,4 周后痊愈	是
14	女	61	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	右眼视物模糊和飞蚊症	双侧前葡萄膜炎	2 个周期后 2 周	醋酸泼尼松龙滴眼,1 周后痊愈	否
15	女	54	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼发红	双侧葡萄膜炎	2 个周期后 2 周	局部 GC 治疗,6 周后痊愈	否
16	男	52	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	眼睑肿胀和复视	双眼眼眶炎症综合征	3 个周期后 2 d	静脉注射甲泼尼龙后口服泼尼松,4 个月痊愈	否
17	女	47	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼眼睑肿胀、眶周疼痛、复视	双侧眼眶炎症综合征	2 个周期后 3 d	全身使用 GC,每天 60 mg,2 周后逐渐减少,2 周后好转	否
18	男	78	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	复视	双侧眼眶炎症综合征	2 个周期后 10 d	口服 GC 治疗,4 周后痊愈	是
19	男	71	肾透明细胞癌	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	新发眼干、眼红、眼痛以及视物模糊	双侧肉芽肿性葡萄膜炎	1 个周期	醋酸泼尼松龙、阿托品滴眼,10 周后痊愈	否
20	男	58	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	急性双眼视力下降	双侧浅层脉络膜积液伴 双侧渗出性视网膜剥离	14 个周期后	全身和局部 GC 治疗,2 个月痊愈	是
21	男	57	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	双眼视力下降	双侧后葡萄膜炎	6 个月	全身和局部 GC 治疗,2 个月痊愈	是
22	女	72	皮肤鳞癌	帕博利珠单抗	PD-1	眼干	双眼干眼症	3 个周期	人工泪液滴眼,5 个月痊愈	否
23	女	58	非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1	眼干	双眼干眼症	5 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
24	男	76	小细胞肺癌	阿特珠单抗	PD-L1	眼干	双眼干眼症、前葡萄膜炎	7 个周期	10 g·L ⁻¹ 醋酸泼尼松龙滴眼 1 个月痊愈	否
25	女	76	非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1	复视	双眼复视	2 个周期	强的松龙静脉滴注,12 个月痊愈	否
26	女	41	霍奇金淋巴瘤	纳武利尤单抗	PD-1	眼干	双眼干眼症	50 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
27	女	64	非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1	检查发现,未见临床症状	右眼浆膜性视网膜剥离	16 个周期	观察,转归未描述	是
28	女	64	黑色素瘤	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	眼干	双眼干眼症	5 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
29	男	68	非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1	眼干	双眼干眼症	2 个周期	人工泪液滴眼,1 个月痊愈	否
30	女	88	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	复视、眼干	右眼复视伴干眼症	10 个周期	观察,转归未描述	否
31	男	59	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	眼红	左眼溃疡性角膜炎	1 个周期	人工泪液滴眼,21 个月好转	否
32	男	25	非霍奇金淋巴瘤	纳武利尤单抗	PD-1	左眼发红	左眼穹隆下假膜	37 个周期	红霉素眼膏涂眼,转归未描述	否

续表 1

序 号	性 别	年龄 /岁	原发疾病	药品名称	ICIs 类型	临床表现	眼毒性类型	用药至发生 眼毒性时间	处置及转归	是否 停用
33	男	77	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	眼干	双眼干眼症	1 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
34	男	46	黑色素瘤	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	眼红	左眼巩膜炎	4 个周期	人工泪液滴眼,16 个月好转	否
35	女	50	黑色素瘤	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	眼干	双眼干眼症	6 个周期	人工泪液滴眼,9 个月好转	否
36	女	71	非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1	眼红、流泪	双眼眼睑炎和结膜炎	5 个周期	人工泪液滴眼,11 个月好转	否
37	男	60	肾细胞癌	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	眼干	双眼干眼症	3 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
38	女	82	小细胞肺癌	阿特殊单抗	PD-L1	眼干	双眼干眼症	10 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
39	女	80	非小细胞肺癌	阿特殊单抗	PD-L1	眼干	双眼干眼症	12 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
40	男	76	非小细胞肺癌	度伐利尤单抗	PD-L1	眼干	双眼干眼症	9 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
41	男	78	非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1	眼干	双眼干眼症	5 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
42	女	45	黑色素瘤	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	眼干	双眼干眼症	1 个周期	人工泪液滴眼,转归未描述	否
43	男	60	左下颌腺癌	伊匹单抗	CTLA-4	右眼眶周水肿	右泪腺急性肉芽肿性炎症	4 个周期	口服抗生素,3 周后好转	是
44	男	73	膀胱癌	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	眼周疼痛、眼睑红肿、复视	双侧眼眶炎	3 个周期	甲泼尼龙静脉注射 3 d 后口服, 2 周后痊愈	否
45	男	24	肾癌	帕博利珠单抗	PD-1	急性视力下降	后葡萄膜炎伴双侧视网膜脱离	1 个周期	口服甲泼尼龙,每 2 h 用 10 g · L ⁻¹ 醋酸 泼尼松龙滴双眼,转归未描述	是
46	男	57	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	右眼视力下降	眼压低	20 个月	手术及全身 GC 用药,未恢复	是
47	女	66	非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1	双眼视物模糊	双眼急性肉芽肿性前、 中葡萄膜炎	8 周	10 g · L ⁻¹ 醋酸泼尼松龙滴眼,6 个月痊愈	否
48	女	60	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼视力下降	双眼视神经水肿	5 个月	观察,7 个月痊愈	否
49	女	71	非小细胞肺癌	度伐利尤单抗	PD-L1	双眼发红,视物模糊	双眼急性前葡萄膜炎	13 个月	10 g · L ⁻¹ 醋酸泼尼松龙滴眼, 痊愈(时间未知)	否
50	男	71	前列腺癌	纳武利尤单抗	PD-1	双眼发红,畏光	双眼急性前葡萄膜炎	3 个月	10 g · L ⁻¹ 醋酸泼尼松龙滴眼, 痊愈(时间未知)	否
51	女	78	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	视力下降	全葡萄膜炎伴严重脉络膜积液	3 个周期	全身 GC 用药,2 周后好转	是
52	男	82	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	视力下降	双眼严重的前葡萄膜炎和视盘炎	3 个月	全身 GC 用药,2 周后好转	否
53	男	45	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	视物模糊	VKH 综合征	2 周	10 g · L ⁻¹ 醋酸泼尼松龙滴眼,全身激素治疗, 转归未描述	否
54	女	66	非小细胞肺癌	纳武利尤单抗	PD-1	视物模糊、红眼	双眼前葡萄膜炎	5 个月	观察,3 周后痊愈	否
55	男	60	肾透明细胞癌	纳武利尤单抗	PD-1	未见临床症状	葡萄膜炎	28 个周期	局部 GC 治疗后,转归未描述	是
56	男	44	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼视力下降、眼睛疼痛、 发红和畏光	双眼前葡萄膜炎、 视神经炎	3 个周期	全身及局部 GC 治疗,3 周后痊愈	否
57	女	71	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	双眼视物模糊	双眼急性前路非肉芽肿性 特发性葡萄膜炎	4 个周期后 14 d	10 g · L ⁻¹ 醋酸泼尼松龙滴眼, 2 个月痊愈	是
58	男	62	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	飞蚊症	双眼前葡萄膜炎	4 个周期后 23 d	醋酸泼尼松龙滴眼液滴眼,2 周后痊愈	是
59	男	58	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	双眼刺激	右眼角膜穿孔	6 个周期	环孢素、人工泪液、抗生素治疗,1 个月痊愈	否
60	女	46	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	双眼发红	双眼干眼症	3 个周期	环孢素、人工泪液治疗,1 个月痊愈	否
61	男	75	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	检查发现,未见临床症状	双眼后葡萄膜炎	8 周	GC 和抗生素外用治疗,3 周后痊愈	否
62	女	36	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	左侧视物模糊	左眼轻度前葡萄膜炎	3 个周期	醋酸泼尼松龙滴眼液滴眼,转归未描述	否
63	女	54	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	视力下降	VKH 综合征	1 年后	观察,6 个月好转	否
64	男	43	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	视物模糊	双眼全葡萄膜炎	2 个周期后 3 周	局部及全身泼尼松治疗,11 个月好转	是
65	男	57	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	眼部不适及红眼	双眼前葡萄膜炎	6 个月	局部及全身泼尼松治疗,3 个月好转	否
66	女	70	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	视力下降,轻度畏光	双眼脉络膜病变和浆液性 视网膜脱离	28 周	口服地塞米松,每天 4 mg,6 个月痊愈	否
67	女	53	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	眼睛疼痛	左眼炎症性眼病	3 个周期后 2 周	全身 GC 治疗,2 周后好转	否
68	女	43	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	视力下降	左眼肉芽肿性葡萄膜炎	3 个周期	外用 GC 治疗,3 周后痊愈	否
69	男	60	黑色素瘤	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	视力下降	睫状脉络膜渗液和渗出性 视网膜脱离	2 个周期	口服及外用 GC 治疗,1 个月痊愈	是

续表 1

序 号	性 别	年 龄	原发疾病	药品名称	ICIs 类型	临床表现	眼毒性类型	用药至发生 眼毒性时间	处置及转归	是否 停用
70	男	46	黑色素瘤	伊匹单抗 + 纳武利尤单抗	CTLA-4 + PD-1	视物模糊、结膜充血	双眼葡萄膜炎及单侧 面神经麻痹	4 周	倍他米松滴眼液滴眼,转归未描述	否
71	男	43	黑色素瘤	伊匹单抗	CTLA-4	视物模糊	VKH 综合征	2 周	高剂量 GC 静脉注射 3 d 后,口服 GC, 转归未描述	否
72	女	61	黑色素瘤	帕博利珠单抗	PD-1	视物模糊	复发性双眼葡萄膜炎	2 个周期后 2 周	局部和口服 GC 治疗,转归未描述	是
73	女	92	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	视力进行性下降	双眼角膜炎和葡萄膜炎	3 个周期	局部 GC 治疗,2 周内好转	否
74	女	54	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	双眼轻度结膜充血, 视物模糊	双眼前葡萄膜炎	4 个周期	1 g · L ⁻¹ 倍他米松滴眼液滴眼, 4.5 个月痊愈	否
75	女	74	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	视物模糊	双眼葡萄膜炎	5 个周期	醋酸泼尼松龙滴眼,口服泼尼松龙(每天 50 mg),外用环孢素,每天 2 次,转归未描述	否
76	女	60	黑色素瘤	纳武利尤单抗	PD-1	视物模糊	VKH 综合征	2 个周期	1 g · L ⁻¹ 倍他米松滴眼液滴眼,转归未描述	否
77	男	61	非小细胞肺癌	帕博利珠单抗	PD-1	视物模糊	VKH 综合征	3 个周期	全身 GC 治疗,转归未描述	否

3 讨论

3.1 药物类型与 irAE 近 10 年 ICIs 的应用成为肿瘤治疗的新途径,主要应用于非小细胞肺癌、黑色素瘤、头颈部鳞癌、肾癌等的治疗,能够提高患者生存率及延长无进展生存期^[8]。目前的 ICIs 主要是通过阻断 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 信号通路,恢复机体 T 细胞的增殖和效应能力,从而识别和清除免疫逃逸的肿瘤细胞。目前 FDA 批准的 ICIs 共 7 种:CTLA-4 抑制剂伊匹单抗,PD-1 抑制剂纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、伐利尤单抗、阿特珠单抗、阿维单抗。ICIs 能够激活免疫系统达到抗肿瘤的作用,但是同时也可能导致正常的组织出现自身免疫反应。临床研究数据显示,约 90% 使用 CTLA-4 抑制剂和 70% 使用 PD-1/PD-L1 抑制剂的患者发生不同等级的 irAE^[9-10]。通过统计分析所有纳入的病例资料,我们发现 CTLA-4 抑制剂及 PD-1 抑制剂导致眼部 irAE 的病例数较多,而 PD-L1 抑制剂发生该毒性反应的病例数较少。从目前的研究来看,CTLA-4 抑制剂所导致的 irAE 发生的频率和严重程度均较 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂高^[1-6],可能是由于两种类型的药物作用的淋巴细胞的亚型和位置不同导致的,CTLA-4 抑制剂主要抑制淋巴组织中 T 细胞激活的早期阶段,能够产生广泛的免疫反应,而 PD-1 抑制剂或 PD-L1 抑制剂主要作用于肿瘤微环境^[11]。虽然 PD-1 抑制剂和 PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路而起作用,但是 PD-1 抑制剂为 IgG 4 亚类,PD-L1 抑制剂为 IgG1 亚类,由于分子结构不同,不良反应的发生情况也不同^[12]。一项荟萃分析中将 ICIs 的总体安全性从高到低排序为:阿特珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和伊匹单抗^[13]。Lin 等^[14]、Pillai 等^[15]以及 Khunger 等^[16]的研究提示,PD-L1 组患者的 3~5 级结肠炎的风险和肺炎风险均较 PD-1 组患者低,可能是 PD-L1 抑制剂仅能阻碍 PD-1 与 PD-L1 分子的结合,而 PD-1 抑制剂则既能阻碍 PD-1 与 PD-L1 分子的结合,也能干预

PD-1 与 PD-L2 分子的结合,因此,不良反应发生的风险高。涉及到眼部的 irAE 很罕见,据报道,CTLA-4 的眼部 irAE 的发生率小于 1%^[17];Zimmer 等^[18]报道,接受 PD-1 抑制剂(纳武利尤单抗或帕博利珠单抗)治疗的患者中眼部 irAE 的发生率为 1.6%。ICIs 眼部毒性的发生率是否与药物的分子结构不同存在联系,还需要进一步证实。

3.2 眼部 irAE 的发生及转归 纳入的患者中,眼部 irAE 表现形式多样,严重程度不一,时间跨度大,范围广泛,表现最多的是各种类型葡萄膜炎,包括前葡萄膜炎、中葡萄膜炎、后葡萄膜炎、全葡萄膜炎以及特殊类型的葡萄膜炎(VKH 综合征)。VKH 综合征是一种针对黑色素细胞抗原的自身免疫性疾病,主要表现为葡萄膜炎,伴有脑膜刺激征、听力障碍、白癜风等,可导致不可逆的视力丧失。而有研究报道,伊匹单抗导致的眼部 irAE 最常见的为葡萄膜炎,帕博利珠单抗治疗后葡萄膜炎发生率也较其他眼部 irAE 高^[19]。相关研究结果显示,CTLA-4、PD-1/PD-L1 通路可能参与自身免疫性葡萄膜炎的发病机制,表达降低或者缺乏可能导致发病^[20-22]。通过统计分析我们还发现,PD-L1 抑制剂导致的 6 例眼部 irAE 中有 4 例为干眼,PD-L1 表达下调,是导致干眼发生发展的重要因素^[23]。眼部 irAE 还表现为视网膜病变、角膜炎、眼眶炎、结膜炎、巩膜炎、眼睑炎、视盘炎、玻璃体炎、视神经炎等。大多数眼部 irAE 通过有针对性的治疗,如局部、眼周和全身皮质类固醇治疗与人工泪液治疗,得到很好的控制,一般不需要停止 ICIs 的使用。但是 3 例患者眼部 irAE 在眼部评估时发现,1 例患者眼部损害没有得到控制,20 例患者选择中断后续的免疫治疗。ICIs 可引起眼部 irAE,在开始治疗前患者接受常规的眼部检查是十分必要的,可以及早发现和明确眼部 irAE 的诊断^[24]。随着 ICIs 应用的越来越广泛,医生能够识别这些药物相关副作用是很重要的。当看到有新的眼部症状的癌症患者时,irAE 应包括在鉴别诊断中,医生和患者之间有效、开放的沟通至关重要。停药

后是否继续使用 ICI 还存在很大争议^[25],重新启动可能会导致眼部 irAE 的重新出现^[26],因此,要谨慎开始,并在使用过程中密切观察。

3.3 GC 与 ICI ICI 能够激活及增强机体的免疫功能,主要是 T 细胞系统。而 GC 则对该免疫系统存在负性调节作用^[27-29]。irAE 的本质是免疫损伤及炎症反应,治疗这类疾病的基础是 GC 抑制异常激活的免疫反应。但是目前临床上关于 GC 对机体的免疫抑制作用是否会影响 ICI 的疗效存在争议。肿瘤患者在接受 ICI 治疗的过程中,可能会存在使用 GC 治疗的情况。例如,免疫联合紫杉类药物化学治疗前需要地塞米松进行预处理、脑转移的治疗,或者在 ICI 治疗之后,GC 常用于较严重的 irAEs 的治疗。有研究^[30]报道,在启动 ICI 治疗 30 d 内使用 GC 能够降低 ICI 的治疗效果,但是另一些研究^[31-33]发现,GC 用于 irAEs 的治疗并不会显著影响患者的总生存期和无进展生存期。由此推测,GC 在 ICI 治疗的不同阶段使用可能对疗效的影响存在差异。Arbour 等^[34]纳入了 2 个中心的 640 例非小细胞肺癌患者进行结果显示,在启动 ICI 治疗 30 d 内接受不低于每天 10 mg 泼尼松当量的 GC,将显著降低非小细胞肺癌患者的疗效获益、总生存期和无进展生存期。同时一项纳入欧洲六个中心的 1025 例晚期非小细胞肺癌患者的研究结果显示,ICI 治疗初持续的激素暴露显著降低了晚期非小细胞肺癌患者的无进展生存期及总生存期^[35]。但是 Ricciuti 等^[36]的研究得出相反的结论,除外患者自身合并的其他预后不良因素的干扰,持续基线 GC 用药并不会显著影响 ICI 的疗效获益。一些研究对于在 ICI 治疗早期,短期激素进行化学治疗前预处理是否安全也进行了探讨。一项关于帕博利珠单抗联合化学治疗组与单纯化学治疗组的随机对照临床研究显示,虽然两组患者均在化学治疗前进行 GC 预处理,但是帕博利珠单抗联合化学治疗组的疗效获益更佳^[37]。多项临床试验研究发现^[38-40],虽然化学治疗预处理使用了 GC,免疫联合化学治疗与单纯化学治疗晚期非小细胞肺癌均显著改善了患者总生存期和无进展生存期,从侧面证实 GC 用于化学治疗前预处理可能并不会影响 ICI 的疗效获益。有学者对于 GC 治疗 irAEs 的安全性的初步研究结果表明,治疗剂量的 GC 治疗 irAEs 对 ICI 抗肿瘤疗效无显著的抑制作用^[41]。irAEs 的出现表明机体免疫系统已经被激活,出现了攻击正常组织的情形,GC 的使用能够使机体免疫系统处于一种平衡状态,但是不降低 ICI 的疗效。另外,有研究表明^[42],地塞米松仅对于未致敏的原始 T 细胞的增殖有抑制作用,而对于经抗原激活后的 T 细胞亚群并无抑制作用,也就是说在免疫系统被激活后,GC 对 T 细胞的副作用会很小。不过,目前针对 GC 用于 irAEs 治疗是否影响疗效的评价研究中纳入的均为 irAEs 患者,然而有研

究^[43-44]表明,irAEs 的发生可能提示更佳的抗肿瘤效果,我们也应该考虑 GC 对 ICI 治疗的负面影响是否会被 irAEs 所伴随的疗效获益掩盖。

综上所述,在 ICI 治疗的不同阶段使用 GC 对患者疗效的影响不同,化学治疗前的预处理及 irAEs 的治疗时使用激素相对安全,对疗效影响并不显著。对于持续基线使用 GC 是否对 ICI 的疗效存在影响还存在争议。目前,这方面的研究均是回顾性分析,可能存在偏倚,更明确的研究结论需要进行前瞻性研究来论证。

参考文献

- [1] ABDEL-RAHMAN O, ELHALAWANI H, FOUAD M. Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(17): 2471-2484.
- [2] ABDEL-RAHMAN O, ELHALAWANI H, FOUAD M. Risk of elevated transaminases in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 4(10): 1507-1518.
- [3] ABDEL-RAHMAN O, ELHALAWANI H, FOUAD M. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis [J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(11): 1213-1227.
- [4] ABDEL-RAHMAN O, FOUAD M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(3): 183-193.
- [5] ABDEL-RAHMAN O, FOUAD M. A network meta-analysis of the risk of immune-related renal toxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(5): 665-674.
- [6] ABDEL-RAHMAN O, HELBLING D, SCHMIDT J, PETRAUSCH U, GIRYES A, MEHRABI A, et al. Treatment-associated fatigue in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Oncol*, 2016, 28(10): e127-138.
- [7] TARHINI A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management [J]. *Scientifica*, 2013, 20(13): 857519.
- [8] SEIDEL J A, OTSUKA A, KABASHIMA K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations [J]. *Front Oncol*, 2018, 28(8): 86.
- [9] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, GETTINGER S N, SMITH D C, MCDERMOTT D F, et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [10] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, HWU W J, TOPALIAN S L, HWU P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [11] LARKIN J, HODI F S, WOLCHOK J D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1270-1271.
- [12] 谢同济, 王守正, 邢镭元. 解析 PD-1/PD-L1 抑制剂分子结构差异与不良反应的相关性 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(7): 603-608.
- [12] XIE T J, WANG S Z, XING P Y. Analysis of the correlation between molecular structural differences of PD-1/PD-L1 inhibitors and adverse events [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2020, 23(7): 603-608.
- [13] XU C, CHEN Y P, DU X J, LIU J Q, HUANG C L, CHEN L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 363(8): k4226.
- [14] LIN L L, LIN G F, LUO Q, CHEN X Q. The incidence and relative risk of PD-1/PD-L1 inhibitors-related colitis in non-small cell lung cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105975.

- [15] PILLAI R N, BEHERA M, OWONIKOKO T K, KAMPHORST A O, PAKKALA S. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature [J]. *Cancer*, 2018, 124(2): 271-277.
- [16] KHUNGER M, RAKSHIT S, PASUPULETI V, HERNANDEZ A V, MAZZONE P, BELANI C P, *et al.* Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials [J]. *Chest*, 2017, 152(2): 271-281.
- [17] DELLA VITTORIA SCARPATI G, FUSCIELLO C, PERRI F, SABBATINO F, FERRONE S, CARLOMAGNO C, *et al.* Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 19(7): 203-209.
- [18] ZIMMER L, GOLDINGER S M, HOFMANN L, LOQUAI C, UGUREL S, THOMAS I, *et al.* Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60(13): 210-225.
- [19] SUN M M, LEVINSON R, FILIPOWICZ A D O, ANESI S, KAPLAN H, WANG W, *et al.* Uveitis in patients treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint blockade inhibition [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(2): 217-227.
- [20] MUHAMMAD F, WANG D, MONTIETH A, LEE S, PREBLE J, FOSTER C S, *et al.* PD-1⁺ melanocortin receptor dependent-Treg cells prevent autoimmune disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16941.
- [21] MENG Q L, YANG P Z, GUO H K, ZHANG L, CHEN X, JIANG Z X, *et al.* Characteristic expression of PD-1 and its ligands mRNAs in patients with noninfectious uveitis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(1): 323-329.
- [22] SHIELDS C L, SAY E A T, MASHAYEKHI A, GARG S J, DUNN J P, SHIELDS J A. Assessment of CTLA-4 deficiency-related autoimmune choroidopathy response to abatacept [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(7): 844-846.
- [23] EL A J, GOYAL S, ZHANG Q, FREEMAN G J, SHARPE A H, DANA R. Regulation of T-cell chemotaxis by programmed death-ligand 1 (PD-L1) in dry eye-associated corneal inflammation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7): 3418-3423.
- [24] BITTON K, MICHOT J, BARREAU E, LAMBOTTE O, HAIGH O, MARABELLE A, *et al.* Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/PD-L1 anticancer immunotherapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 202: 109-117.
- [25] WITMER M T. Treatment of ipilimumab-induced vogt-koyanagi-harada syndrome with oral dexamethasone [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017, 48(11): 928-931.
- [26] WEGNER A, KHORAMNIA R. Neurosensory retinal detachment due to sunitinib treatment [J]. *Eye*, 2011, 25(11): 1517-1518.
- [27] OPPONG E, CATO A C. Effects of glucocorticoids in the immune system [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 872: 217-233.
- [28] KIM H D, PARK S H. Immunological and clinical implications of immune checkpoint blockade in human cancer [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(7): 567-581.
- [29] DONG H, STROME S E, SALOMAO D R, TAMURA H, HIRANO F, FLIES D B, *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion [J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 793-800.
- [30] RICCIUTI B, DAHLBERG S E, ADENI A, SHOLL L M, NISHINO M, AWAD M M. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1927-1934.
- [31] HORVAT T Z, ADEL N G, DANG T O, MOMTAZ P, POSTOW M A, CALLAHAN M K, *et al.* Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3193-3198.
- [32] WEBER J S, HODI F S, WOLCHOK J D, TOPALIAN S L, SCHADENDORF D, LARKIN J, *et al.* Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 785-792.
- [33] SHAFQAT H J, GOURDIN L, SION A. Immune-related adverse events are linked with improved progression-free survival in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(3): 156-163.
- [34] ARBOUR K C, MEZQUITA L, LONG N, RIZVI H, AUCLIN E, NI A, *et al.* Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28): 2872-2878.
- [35] HENDRIKS L E L, HENON C, AUCLIN E, MEZQUITA L, FERRARA R, AUDIGIER-VALETTE C, *et al.* Outcome of patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases treated with checkpoint inhibitors [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1244-1254.
- [36] RICCIUTI B, DAHLBERG S E, ADENI A, SHOLL L M, NISHINO M, AWAD M M. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1927-1934.
- [37] LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, PAPADIMITRAKOPOULOU V A, PATNAIK A, POWELL S F, *et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1497-1508.
- [38] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, ORLANDI F, STROYAKOVSKIY D, NOGAMI N, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [39] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, TAFRESHI A, GUMUS M, MAZIERES J, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051.
- [40] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, ESTEBAN E, FELIP E, DE ANGELIS F, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [41] SHAFQAT H, GOURDIN L, SION A. Immune-related adverse events are linked with improved progression-free survival in patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *Semin Oncol*, 2018, 45(3): 156-163.
- [42] GILES A J, HUTCHINSON M N D, SONNEMANN H M, JUNG J, FECCI P E, RATNAM N M, *et al.* Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 51.
- [43] FREEMAN-KELLER M, KIM Y, CRONIN H, RICHARDS A, GIBNEY G, WEBER J S. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 886-894.
- [44] FUJII T, COLEN R R, BILEN M A, HESS K R, HAJJAR J, SU-AREA-ALMAZOR M E, *et al.* Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD anderson cancer center experience [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(4): 638-646.

Ocular toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: A statistical analysis of literature worldwide

LÜ Chen¹, JIAO Jiaxun², DU Xueting³, ZHU Xiaoli³

1. Department of Medical Oncology, the People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China
2. Department of Bone Tumors, the People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China
3. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Corresponding author: ZHU Xiaoli, E-mail: zhuxiaoli_1984@163.com

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors (ICIs) block the immune escape pathway by inhibiting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, programmed death receptor-1 and programmed death-ligand 1, thus killing the tumor. However, the activation of immune system can also cause the immune-related adverse event. Although the ocular toxicity caused by ICIs is uncommon, all ocular tissues can be involved. As a result, the course of treatment with ICIs may be affected in some patients. In this article, the cases with ocular toxicity caused by ICIs were collected by literature research, and the gender, age, original diseases, medications, clinical symptoms, occurrence time, treatment methods and outcomes were analyzed to improve the medial personnel's understanding of ICIs related ocular toxicity.

[Key words] immune checkpoint inhibitors; cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; programmed cell death protein 1; programmed death-ligand 1; ocular toxicity

关于我刊文后参考文献引用和著录标准的说明

为了正确执行国家标准 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》，自 2016 年 1 月起，我刊文后参考文献的引用和著录执行以下标准。

1 不同文献类型的引用和著录格式

1.1 阅读型参考文献 (reading reference) 著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源，或供读者进一步阅读的信息资源。著录时需要标注文章的起始页。

- 著录格式示例如下：
- [1] 邵毅,余静,余瑶,高桂平,杨继玲,裴重刚,等. 无缝线骨髓间充质干细胞羊膜移植预防角膜缘干细胞缺乏的实验研究[J]. 眼科新进展,2013,33(11):1011-1015.
SHAO Y, YU J, YU Y, GAO G P, YANG J L, PEI Z G, et al. Novel sutureless bone marrow mesenchymal stem cells with amniotic membrane transplantation for corneal limbus stem cells defect in rabbit model[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2013,33(11):1011-1015.

1.2 引文参考文献 (cited reference) 著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。页码只需著录引用信息所在页。

- 著录格式示例如下：
- [1] 杨秀梅,王雨生. MEK/ERK 参与大鼠脉络膜新生血管基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9 的表达调控[J]. 眼科新进展,2015,25(6):504.
YANG X M, WANG Y S. Contribution of MEK/ERK path-

way in regulation of MMP-2 and MMP-9 expression in rat choroidal neovascularization [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2015,25(6):504.

2 著者的著录新规则

著者的著录时要求其姓全部著录，字母全大写，名缩写为首字母，缩写名后省略缩写点。

- 著录格式示例如下：
- [1] COOKE C A, LUM D J, WHEELDON C E, TEOH H, MCGHEE C N. Surgical approach, histopathology, and pathogenesis in cataract associated with true lens exfoliation[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2007,33(4):735-738.

3 标识符号

论文正文和文献表中的序号均要使用“[]”括起，正文中连续序号和文献表中连续页码间用短横线连接。

需要注意的是，国家新标准新增了 4 个文献类型及其标识：(1)档案，A：分类保存以备查考的文件和材料，如人事档案、科技档案、法律法规、政府文件等。(2)舆图，CM：世界、国家、区域的地图。(3)数据集，DS：一种由数据所组成的集合，又称为资料集、数据集合或资料集合。(4)其他，Z：凡是归不进前面 15 个类型的文献，均可放到“Z”中。

本刊编辑部