

晚期恶性肿瘤患者免疫治疗不良反应的临床观察

高 立

江阴市中医院肿瘤科 江苏 江阴 214400

【摘 要】：目的：研究晚期恶性肿瘤患者免疫治疗不良反应的临床发生状况。方法：将我院在 2023 年 1 月-2025 年 5 月接收 80 例晚期恶性肿瘤患者作为研究对象，Excel 函数法分组，对照组实施免疫联合化疗治疗，实验组实施免疫单药治疗。结果：实验组客观缓解率较低，免疫相关不良事件发生率、3 级（含）以上免疫相关不良事件发生率均更低， $P<0.05$ 。针对免疫相关不良事件患者经干预后，实验组缓解率虽高于对照组，死亡率虽低于对照组，但 $P>0.05$ 。结论：晚期恶性肿瘤患者在治疗时，免疫治疗措施有多样性，且效果也存在明显差异，需根据患者病症、身体状况等综合评估并选择适宜治疗方案，促进治疗质量性、安全性等均显著提升。

【关键词】：晚期恶性肿瘤；免疫治疗；不良事件；死亡率；缓解率

DOI:10.12417/2705-098X.26.03.031

晚期恶性肿瘤，对患者生存周期产生直接影响，临床需通过采取高效措施遏制病症发展、延长生存周期^[1]。化疗、放疗等传统治疗手段虽可取得一定疗效，但毒副作用对患者生存周期、生存质量等影响较大。近年来，肿瘤免疫治疗飞速发展，彻底革新晚期恶性肿瘤治疗模式，其通过解除肿瘤细胞对机体免疫系统抑制，重新激活并扩增 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应，从而实现对肿瘤的长期控制，甚至清除，为晚期患者带来生存希望^[2-3]。但免疫检查点抑制剂在激活抗肿瘤免疫的同时，也可能打破机体固有免疫平衡，导致患者机体免疫系统攻击正常组织器官，产生一系列免疫相关不良事件，可能累及全身器官系统，包括皮肤、胃肠道、内分泌腺体、肝脏、肺部等，对患者身心产生较大影响。有研究表明，免疫相关不良事件发生，受多种因素影响，譬如药物类型、治疗模式、肿瘤类型、患者自身因素等^[3-4]。其中，免疫联合治疗，譬如免疫检查点抑制剂联合传统化疗，虽可显著提升抗肿瘤疗效，改善患者生存预后，但联合治疗通常与免疫相关不良事件发生高风险、严重毒性等级相关。为促使免疫治疗效果提升，保障患者生存周期、生存质量均显著改善，本文将主要研究晚期恶性肿瘤患者免疫治疗不良反应的临床发生状况，现报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院在 2023 年 1 月-2025 年 5 月接收 80 例晚期恶性肿瘤患者作为研究对象，Excel 函数法分组，对照组男 23 例，女 17 例，平均年龄 (62.15 ± 9.22) 岁，平均病程 (17.56 ± 5.46) 月，食管癌患者 8 例，胃癌患者 7 例，非小细胞肺癌 20 例，其他恶性肿瘤患者 5 例；实验组男 22 例，女 18 例，平均年龄 (61.54 ± 8.35) 岁，平均病程 (17.62 ± 5.39) 月，食管癌患者 7 例，胃癌患者 6 例，非小细胞肺癌 22 例，其他恶性肿瘤患者 5 例，两组患者基础信息相近， $P>0.05$ ，可对比。

1.2 方法

对照组：免疫单药治疗，替雷利珠单抗：200mg/次，1 次/3 周，或信迪利单抗：200mg/次，1 次/2 周，静脉滴注。

实验组：实施免疫联合化疗治疗，免疫治疗措施均同于对照组，医生根据患者肿瘤类型、患者身体状况等给予相应化疗治疗，化疗频率为 1 次/3 周，患者连续治疗 6 次。

针对 1-2 级免疫相关不良事件患者：给予暂停免疫治疗、对症支持、短期低剂量糖皮质激素治疗等干预措施；针对 3 级（含）以上免疫相关不良事件患者：均需接受住院治疗，给予甲泼尼龙、英夫利西单抗等治疗。

1.3 观察指标

（1）客观缓解率：完全缓解（CR）：患者肿瘤病灶完全消失，各项影像检查、实验室检查结果均无异常；部分缓解（PR）：患者肿瘤病灶显著改善，影像检查、实验室检查结果也均明显改善；病情稳定（SD）：患者病症得到有效控制，无进展趋势；病情进展（PD）：患者病症无明显改善效果，甚至有加重迹象。

（2）免疫相关不良事件：包含内分泌毒性、皮肤毒性、胃肠道毒性、肝脏毒性、血液毒性。根据美国《常见不良反应术语评定标准(CTCAE-4.03)》123 进行免疫相关不良事件等级划分，G1：轻度毒性；G2：中度毒性；G3：重度毒性；G4：危及生命的毒性；G5：与毒性相关的死亡。患者治疗中存在一人有多种免疫相关不良事件发生现象。

（3）3 级（含）以上免疫相关不良事件发生率：包含免疫性肺炎、免疫性结肠炎、肝炎、皮疹、血液毒性。

（4）缓解率、死亡率：详细统计所有免疫相关不良事件患者经干预后效果。

1.4 统计学分析

此次研究运用 SPSS21.0 统计学软件进行相关数据分析，

计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, t 用于计量检验, 计数资料用 ($n, \%$) 表示, 用 X^2 检验, $P < 0.05$ 为差异, 具有统计学意义。

2 结果

2.1 对比客观缓解率

实验组客观缓解率较低, $P < 0.05$ 。(如表 1 示)。

表 1 对比客观缓解率 ($n, \%$)

组别	实验组($n=40$)	对照组($n=40$)	X^2	P
CR	1(2.50)	2(5.00)	/	/
PR	9(22.50)	17(42.50)	/	/
SD	17(42.50)	15(37.50)	/	/
PD	13(32.50)	6(15.00)	/	/
客观缓解率	10(25.00)	19(47.50)	4.381	0.036

2.2 对比免疫相关不良事件发生率

实验组免疫相关不良事件发生率更低, $P < 0.05$ 。(如表 2 示)。

表 2 对比免疫相关不良事件发生率 ($n, \%$)

组别	对照组($n=40$)	实验组($n=40$)	X^2	P
内分泌毒性	19(37.50)	10(25.00)	/	/
皮肤毒性	14(35.00)	5(12.50)	/	/
胃肠道毒性	16(40.00)	7(17.25)	/	/
肝脏毒性	11(27.50)	4(10.00)	/	/
血液毒性	9(22.50)	2(5.00)	/	/
免疫相关不良事件发生率	37(92.50)	26(65.00)	9.083	0.003

2.3 对比 3 级 (含) 以上免疫相关不良事件发生率

实验组 3 级 (含) 以上免疫相关不良事件发生率更低, $P < 0.05$ 。(如表 3 示)。

表 3 对比 3 级 (含) 以上免疫相关不良事件发生率 ($n, \%$)

组别	对照组($n=40$)	实验组($n=40$)	X^2	P
免疫性肺炎	3(7.50)	1(2.50)	/	/
免疫性结肠炎	5(12.50)	1(2.50)	/	/
肝炎	3(7.50)	1(2.50)	/	/
皮疹	1(2.50)	1(2.50)	/	/
血液毒性	3(7.50)	0(0.00)	/	/

免疫相关不良事件发生率	15(37.50)	4(10.00)	8.352	0.004
-------------	-----------	----------	-------	-------

2.4 对比缓解率、死亡率

针对免疫相关不良事件患者经干预后, 实验组缓解率虽高于对照组, 死亡率虽低于对照组, 但 $P > 0.05$ 。(如表 4 示)。

表 4 对比缓解率、死亡率 ($n, \%$)

组别	对照组($n=37$)	实验组($n=26$)	X^2	P
缓解率	33(89.19)	25(96.15)	1.014	0.314
死亡率	2(5.41)	0(0.00)	1.451	0.228

3 讨论

通过本研究, 经免疫治疗联合化疗治疗的对照组客观缓解率 (47.50%, 19/40) 高于单纯经免疫治疗的实验组 (25.00%, 10/40), 表明免疫治疗联合化疗治疗对晚期恶性肿瘤患者的治疗效果更好。但经免疫治疗联合化疗治疗的对照组免疫相关不良事件发生率也更高 (92.50%, 37/40), 而实验组为 65.00% (26/40)。由此表明免疫相关不良事件发生率增高与联合治疗协同机制密切相关。免疫检查点抑制剂联合化疗, 可通过多环节相互作用放大免疫激活效应, 同时也可放大自身免疫毒性, 化疗药物可诱导肿瘤细胞免疫原性死亡, 释放大肿瘤抗原、新抗原, 从而明显增强 T 细胞反应广度、强度, 此为“双刃剑”, 在增强抗肿瘤效应同时, 也提高攻击患者自身正常组织风险性, 促使患者机体肝脏、组织、血液等产生异常^[5-6]。化疗会损害、消减调节性 T 细胞等免疫抑制性细胞, 虽有助于改善肿瘤微环境, 但也可能降低外周免疫耐受, 从而促使患者机体免疫功能发生改变。此外, 化疗会不可避免导致组织损伤、炎症产生、自身隐藏抗原暴露等, 或通过分子模拟等触发新自身免疫反应, 促使患者产生免疫相关不良事件, 故而在本研究中, 对照组患者肝脏、胃肠道、血液毒性发生率均较高, 而单纯采用免疫治疗的实验组发生率均相对较低。内分泌毒性中甲状腺功能异常发生率较高, 这与腺体炎症浸润导致功能破坏有关^[7-8]。在 3 级 (含) 以上免疫相关不良事件中, 实验组发生率仍较低, 对照组发生率较高, 尤其在免疫性结肠炎、免疫性肺炎、血液毒性中, 通常免疫性结肠炎、免疫性肺炎均较严重, 且病症进程较快, 其中免疫性结肠炎患者通常会表现出腹泻、血便、腹痛、巨结肠、穿孔等症状, 呈递进式发展, 需立即采取高效治疗措施, 并暂停免疫治疗, 从而保障患者生命安全; 肝炎可表现为无症状性转氨酶升高或急性肝衰竭, 需根据患者肝功能指标、总胆红素水平等具体评估并立即采取高效干预措施。血液毒性通常表现为血小板减少, 虽发生率相对较低, 但此类患者通常出血风险高, 需紧急采取干预措施。

针对患者免疫相关不良事件, 均及时采取相应干预措施,

实验组缓解率高于对照组,死亡率低于对照组,对比数据虽无统计学意义,这可能也与研究样本量相对较小有关,但也预示免疫治疗结合化疗的风险性^[9-10]。免疫治疗是治疗晚期恶性肿瘤的重要措施,对改善患者病症具有重要作用,对此,还需加强对其研究力度,并研究其对细胞因子谱、自身抗体、人类白细胞抗原分型、肠道微生物组特征等免疫相关不良事件的生物

标志物的影响力度,并以此完善治疗方案,促使治疗效果进一步提升。

综上所述,在进行晚期恶性肿瘤患者治疗时,免疫治疗措施有多多样性,且效果也存在明显差异,需根据患者病症、身体状况等综合评估并选择适宜的方案,促进治疗质量性、安全性等均显著提升。

参考文献:

- [1] 司亚杰,崔仁善,辛悦,等.恶性肿瘤患者免疫治疗相关不良反应影响因素的研究进展[J].沈阳医学院学报,2024,26(5):524-528.
- [2] 张健,张伶俐,李歆.424例替雷利珠单抗致免疫相关不良事件分析[J].中国药物警戒,2024,21(4):435-439.
- [3] 姜洋.自体细胞因子诱导的杀伤细胞过继性免疫治疗恶性肿瘤的临床观察[J].临床医学前沿,2024,6(6):130-133.
- [4] 陈江林,吴稚冰.多模态合一鸡尾酒疗法在晚期恶性肿瘤治疗中的应用[J].中华放射肿瘤学杂志,2024,33(07):673-677.
- [5] 熊华毅,余鹏,刘鲜梅,等.DC-CIK免疫治疗联合化疗治疗血液恶性肿瘤的安全性和有效性分析[J].基因组学与应用生物学,2024,43(3):504-521.
- [6] 厉超,孙豪,迟玉华,等.放疗联合免疫检查点抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的应用进展[J].癌症进展,2024,22(6):590-593,629.
- [7] 郭化虎,党晓卫.免疫检查点抑制剂在胆道恶性肿瘤中的临床应用及进展[J].国际外科学杂志,2024(8):505-511.
- [8] 马睿,刘竹青,冯炜炜,等.免疫治疗在晚期妇科恶性肿瘤中的研究进展[J].中华转移性肿瘤杂志,2024,07(03):286-290.
- [9] Yang D,Gao Z,Yang X,et al.Clinical efficacy and safety of targeted therapy,immunotherapy combined with chemotherapy for treating patients with advanced gastric cancer[J].Pakistan Journal of Medical Sciences,2024,40(9).
- [10] Lv J B,Yin Y P,Zhang P,et al.Safety and efficacy of laparoscopic surgery in locally advanced gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy[J].Zhonghua wei chang wai ke za zhi=Chinese journal of gastrointestinal surgery,2023,26(1):84-92.