

论 著

免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床特点及CT表现*

潘历波¹ 薛龙梅¹ 贾霞¹
张贝¹ 赵学武¹ 陈文娟^{2,*}

1.陕西省肿瘤医院CT室(陕西 西安710061)

2.陕西省肿瘤医院肿瘤内科
(陕西 西安 710061)

【摘要】目的 评价CT在免疫检查点抑制剂相关性肺炎(CIP)诊疗中的作用和意义。**方法** 回顾性分析本中心21例经免疫检查点抑制剂治疗过程中发生CIP患者的详细临床资料及影像学特点。**结果** 21例CIP患者男15例,女6例,用药至发生CIP的中位时间为3个月(0.6-13个月),CT表现:3例累及一侧肺叶,18例病变累及双侧肺叶,对称分布者15例,非对称肺分布5例。影像学分型:机化性肺炎10例,非间质性肺炎模式6例,过敏性肺炎模式4例,急性间质性肺炎模式2例;21例CIP的临床分级及影像分级存在中度相关 $r=0.557$, $P=0.009<0.05$ 。**结论** CIP临床症状及CT表现不典型,CT结合免疫检查点抑制剂治疗史有助于早期发现及诊断,为确定治疗方案提供依据。

【关键词】 免疫检查点抑制剂;肺炎;
体层摄影术;X线计算机

【中图分类号】 R563.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 调控lncRNA MALAT1的m6A修饰促进
肺腺癌发生发展的机制研究
(2022SF-261)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.017

Clinical Characteristics and CT Findings of Inhibitor Associated Pneumonia at Immuno Checkpoint*

PAN Li-bo¹, XUE Long-mei¹, JIA Xia¹, ZHANG Bei¹, ZHAO Xue-wu¹, CHEN Wen-juan^{2,*}.

1.Department of CT, Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

2.Department of Oncology, Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the value of CT in the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-related pneumonia (CIP). **Methods** Retrospective analysis of the detailed clinical data and imaging characteristics of 21 CIP patients in our center. **Results** In 21 patients with CIP, there were 15 males and 6 females. The median time from administration to CIP was 3 months (0.6~13 months). The CT findings were as follows: unilateral lobes were involved in 3 cases, bilateral lobes were involved in 18 cases, symmetrical distribution in 15 cases and asymmetric lung distribution in 5 cases. Imaging classification: 10 cases of organic pneumonia, 6 cases of non-interstitial pneumonia, 4 cases of allergic pneumonia and 2 cases of acute interstitial pneumonia. There was a moderate correlation ($r=0.557$, $P=0.009<0.05$) between clinical grade and imaging grade of 21 cases of CIP. **Conclusion** The clinical symptoms and CT manifestations of CIP are not typical. CT combined with the history of immunosuppressant treatment at the immuncheckpoint is helpful for early detection and diagnosis of CIP, and provides a basis for determining the treatment plan.

Keywords: Immune Checkpoint Inhibitor; Pneumonitis; Tomography; X-ray Computed

近年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的肿瘤免疫治疗异军突起,在恶性肿瘤临床治疗方面取得了巨大进展^[1-2]。然而ICI在介导活化T细胞攻击肿瘤细胞的同时可能会损害正常组织,导致免疫相关不良事件(immunerelated adverse events, irAEs)的发生。ICIs引发的肺炎被称为免疫检查点抑制剂相关性肺炎(immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)。尽管CIP发生率较低,却占免疫相关性死亡事件的28%^[3]。近年来越来越多的CIP病例被报道,但人们对它的认识依旧有限。本文就本院接受免疫检查点抑制剂治疗后发生免疫检查点抑制剂相关性肺炎(CIP)患者的临床及影像资料进行分析,以期增加临床和影像诊断医师对CIP的认识。

1 资料与方法

1.1 CIP诊断依据 CIP临床表现缺乏特异性且尚无相关特异性血清学标志物,应结合临床病史、症状、实验室检查以及影像学等相关资料进行综合分析,通常采用排除性诊断^[4]。根据我国《免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识》^[5],同时符合以下3条即可诊断为CIP:①ICI用药史;②新出现的肺部阴影;③排除各种原因引起的肺部感染、肿瘤进展或其他原因引起的肺间质性疾病^[5]。

1.2 临床资料 回顾性分析2019年1月至2022年6月陕西省肿瘤医院病例系统内使用免疫检查点抑制剂治疗后发现肺部异常经多学科会诊、诊疗,后诊断为CIP的21位患者详细的临床及影像学资料。21例患者中,男15例,女6例,年龄47~78岁,平均年龄62.4岁,中位年龄61岁。原发肿瘤包括:肺癌11例(鳞状细胞癌7例,小细胞肺癌4例),食管癌5例(1例为食管癌术后2年发生腹膜后淋巴结转移患者),贲门癌2例(肝样腺癌1例,粘液腺癌1例),霍奇金淋巴瘤、肛管黑色素瘤、脐尿管粘液腺癌(印戒细胞癌型)各1例。ICIs用药至CIP发生时间为0.6~13个月不等,中位时间3个月。临床表现不典型,其中6例未诉特殊不适,胸闷、乏力9例,呼吸急促3例(其中1例合并胸痛),发热2例,咳嗽6例。其中2例同时出现免疫相关性皮炎。

1.3 影像资料 采用德国西门子Definition AS+螺旋CT机或美国GE Revolution CT机扫描,患者取仰卧位,于吸气末屏气条件下行全肺螺旋扫描,管电压120kV,管电流110mA,层厚5mm,薄层重建图像(1mm或1.25mm)后传至PACS系统,在肺窗(窗宽1400HU,窗位-500HU)和纵隔窗(窗宽350HU,窗位50HU)条件下观察图像。

1.4 CIP的分级与影像学分型

1.4.1 CIP分级 中华医学会呼吸病学肺癌学组根据临床症状和影像学表现将CIP分为4个等级^[6]。

临床症状分级(CTCAE 4.0)^[6]: 1级:无症状,仅临床检查发现;2级:新发的呼吸困难、咳嗽、胸痛等,或原有症状加重,影响工具性日常生活活动;3级:症状严重,生活自理能力受限;4级:有危及生命的呼吸系统症状,需要呼吸支持治疗。

CIP的影像学分级^[6]: 1级:病变局限于1个肺叶或<25%的肺脏受累;2级:病变累

【第一作者】 潘历波,女,副主任医师,主要研究方向:胸腹部肿瘤影像诊断与鉴别。E-mail: 7191286@qq.com

【通讯作者】 陈文娟,女,副主任医师,主要研究方向:肺癌、消化道恶性肿瘤内科诊治。E-mail: 18066621992@189.CN

及多于1个肺叶或25%~50%的肺脏受累；3级：病变累及>50%的肺脏，未累及全肺；4级：病变累及全肺。

当CIP临床症状与影像学分级不一致时，以两者中较高级别为CIP严重程度等级。

1.4.2 影像学分型 本组CT资料由两名影像诊断医师(一名主治医师、一名副主任医师)进行独立的回顾性分析，评估内容：CIP的分布特征病灶位置、范围、有无胸腔积液及支气管情况等，记录影像学分型，意见存在分歧时经讨论协商，达成一致意见后记录。CIP 影像表现模式^[7]：(1)机化性肺炎(organizing pneumonia, OP)模式；(2)非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)模式；(3)过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis, HP)模式；(4)急性间质性肺炎-急性呼吸窘迫综合征(acute interstitial pneumonia -acute respiratory distress syndrome, AIP-ARDS)模式；(5)细支气管炎模式；(6)其他模式(不能归类为上述5种表现模式)。

1.5 统计分析 采用SPSS 21.0软件，应用Spearman法分析患者CIP临床分级与影像分级的相关性， $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

2.1 CIP分级情况 临床症状分级(CTCAE 4.0)：1级6例(OP样2例，HP样3例，NSIP样1例)，2级9例(OP样6例，HP样1例，NSIP样2例)，3级4例(OP样2例，NSIP样2例)，4级2例(AIP样，2例)。影像学分级：1级5例(OP样3例，NSIP样2例)，2级7例(OP样5例，NSIP样2例)，3级7例(OP样2例，HP样3例，NSIP样1例，AIP样1例)，4级2例(HP样1例，AIP样1例)。CIP的影像分级与临床分级具有中度相关性($r=0.557$, $P=0.009<0.05$)。21例患者中，停用ICIs或接受糖皮质激素治疗后，1例治疗无效死亡，其余均好转。

表1 CIP临床分级与影像分级的对比

		影像分级				合计
		1级	2级	3级	4级	
临床症状分级 (CTCAE 4.0)	1级	5	0	1	0	6
	2级	0	7	1	1	9
	3级	0	0	4	0	4
	4级	0	0	1	1	2
合计		5	7	7	2	21

注： $r=0.557$, $P=0.009<0.05$ 。

2.2 影像学表现 CT表现多样，多呈对称分布双肺受累。21例CIP中，3例累及一侧肺叶，18例病变累及双侧肺叶，对称分布者15例，非对称肺分布5例。影像学分型：10例表现为OP模式(图1)，4例不对称分布，6例对称性分布，表现为斑片状实变影或条索状影，以双肺下叶多见，其中3例合并牵拉性支气管扩张；5例NSIP模式(图2)，表现为胸膜下分布小片状磨玻璃影，2例表现为非对称分布，3例可见胸膜下网格状影；4例HP模式(图3)，3例表现为中上肺野对称性双肺透光度减低，可见小叶中心结节，1例呈双肺弥漫性肺纹理增粗改变，可见小树丫征。2例AIP模式(图4)，双侧肺部出现对称性广泛分布的磨玻璃影，同时伴有支气管牵拉扩张，小叶间隔影增厚，可见空气潴留。21例均未见明显胸腔积液、心包积液征象。

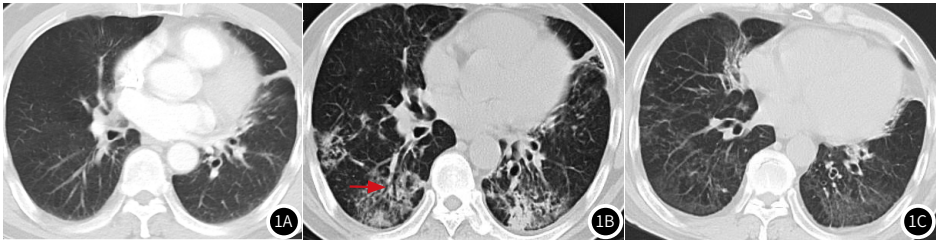


图1A~图1C 男，61岁，食管癌，行TP方案+信迪利单抗治疗。a免疫治疗前基线图像，b免疫治疗3个月，双肺出现对称分布斑片状实变影，内见支气管扩张(→)，呈OP模式。临床分级2级，影像分级1级。c激素治疗15天后，双肺下叶炎性病变明显吸收。



图2A~图2C 男，60岁，食管癌，行TP方案+信迪利单抗治疗。a基线图像，b免疫治疗5个月后双肺胸膜下出现斑片状磨玻璃影及条索状影，表现为NSIP模式，临床及影像分级均为1级。c停药后2周炎症较前吸收。

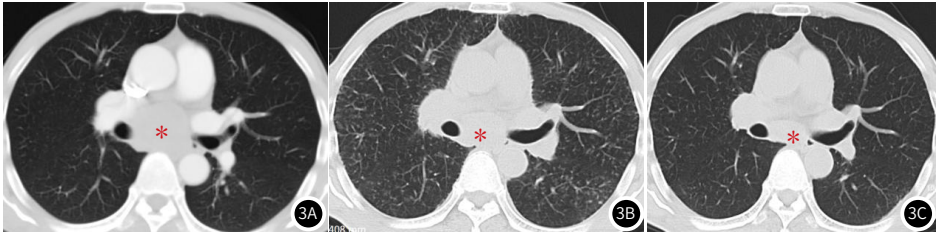


图3A~图3C 男，58岁，贲门肝样腺癌纵隔淋巴结转移，行XELOX方案+信迪利单抗治疗。a免疫治疗前基线图像，纵隔淋巴结肿大(*)，b免疫治疗3个月，双肺透亮度减低，可见双肺野弥漫性小叶中心结节及小树丫，呈HP模式，纵隔淋巴结较前缩小(*)，临床分级1级，影像分级3级。c停用免疫治疗1个月后，肺炎好转，纵隔淋巴结持续缩小(*)。



图4A-图4C 男, 57岁, 食管癌术后1.5年, 腹膜后淋巴结转移, 行卡瑞利珠单抗+TP方案。a免疫治疗前基线图, b免疫治疗后1.5个月, 双肺大片磨玻璃实变影, 以双肺下叶为主, 小叶间隔增厚, 见支气管扩张及马赛克样征, 呈AIP型。CIP临床分级4级, 影像分级3级。c转入ICU, 激素治疗10天后炎症范围明显缩小。

3 讨论

3.1 CIP的临床特点 免疫相关性肺炎一直是临床关注的重点irAEs, CIP发生率相对较低约3%~6%, 发生时间从接受治疗9d~19.2个月不等, 而其中位发病时间为2.8个月^[8]。需要指出的是, 3级或4级的CIP发病率相对较低, 约为0.67%, 这可能与免疫检查点抑制剂的使用剂量无明显相关^[9]。非小细胞肺癌患者ICI相关肺炎发生率可高达19%^[10], 是CIP的高危人群, 长期吸烟史和肺部疾病史可能是其高发的主要原因。本组21例患者中, 发生CIP的中位时间为3个月(0.6~13个月), 与文献相符; 11例肺癌, 其中33.3%(7/21)为非小细胞肺癌, 高于相关报道, 可能与单中心病例及病例选择较少有关。文献报道CIP的临床症状主要包括呼吸困难(53%)、咳嗽(35%)、发热(12%)和胸痛(7%)。大多数CIP患者临床症状较轻, 1~2级别的约占73%^[11]。本组患者大多临床症状多较轻, 6例无特殊不适, 系肿瘤常规复查时发现; 有胸闷、乏力不适(9例, 42.8%), 咳嗽(6例, 28.5%), 临床分级1~2级别占71.4%(15/21), 3级以上CIP者6例(非小细胞肺癌3例, 食管癌2例, 胃癌1例)其中2例发生气短呼吸急促者有慢性支气管炎、肺气肿及慢性间质性肺炎病史, 1名CIP患者因呼吸衰竭抢救无效而导致死亡。

本组部分患者临床症状分级与影像分级存在差异, 21例CIP患者临床症状分级与影像分级存在中度相关性($r=0.557$, $P=0.009<0.05$), 考虑可能与患者耐受性不同有关, 也可能与不同模式的间质性肺炎引起临床症状的严重程度不同有关。本组4例HP模式CIP影像分级与临床症状分级差异较大, 3例无特殊不适, 仅1例仅出现胸闷不适, 但CT表现为肺野透亮度减低, 双肺弥漫分布小叶中心结节影, 影像分级为3~4级, 与文献报道HP模式的CTCAE分级较低, 通常为1~2级^[6,12]一致。

3.2 CIP影像学表现 胸部X线片可以用作CIP的初步筛查手段, 但存在早期肺炎漏诊的风险。因此, 胸部CT被认为是CIP诊断和评估的重要方法。本组有6例(28.6%)临床无特殊, 肿瘤治疗常规复查时胸部CT偶然发现。CIP的影像学表现多样^[8], 本质上是一种间质性肺炎的改变, 其表现缺乏特异性。CT图像可表现为双肺野散在或弥漫性的磨玻璃状阴影、斑片状实变影、小叶间隔可增厚、网格影, 同时可能伴有牵拉性支气管扩张及纤维索条影等特征^[6]。Delaunay^[13]等研究中发现, CIP以OP模式(23.4%)最多见, 其次表现为HP模式(15.6%)、NSIP模式(7.8%)及毛细支气管炎(6.3%), 另外有7例同时具有以上两种模式。Smith^[14]等的研究结果显示曾经接受过放射治疗后又接受免疫检查点抑制剂治疗后, 可形成辐射召回性肺炎(radiation recall pneumonitis, RRP), 而此类型为最常见的表现模式(28.5%)。CIP还可以表现为肺结节病样肉芽肿性反应^[7](sarcoidosis-like reaction, SLR)其CT表现为以上中肺野分布为主、沿淋巴管周围分布的粟粒结节, 并伴纵隔和双侧肺门淋巴结肿大。本组21例CIP, 主要CT表现为对称性分布的斑片状、条索状影或磨玻璃、蜂窝状影, 仅15%(3/21)单肺叶分布的磨玻璃影; 本组病例中OP模式肺炎比例最高, 以占42.8%(9/21), 其次28.6%(6/21)表现为NSIP模式, HP模式19%(4/21), AIP模式占9.6%, 与文献报道大致相仿, 因本组病例样本量较少, 无RRP、SLR及细支气管炎模式的CIP, 需要加大样本量继续观察。

3.3 鉴别诊断 CIP的临床表现缺乏特异性, 同时目前还没有相关的特异性血清学标志物可供参考。因此, 在进行CIP的诊断时, 应该综合考虑患者的临床病史和影像学资料, 进行全面分析和评估^[5,15-16]。需与以下疾病进行鉴别: (1)放射性肺炎, 有明确的放

射史, 急性放射性肺炎, 通常在放疗后1~3个月内发生; 晚期表现为放射性纤维化改变, 通常发生于放疗后6~12个月, 由急性放射性肺炎发展而来。CT表现为局限在照射野内的斑片影、支气管充气征、条索影、肺实变等, 可跨段/跨叶分布。(2)肺水肿, 多发生于心功能受损的患者, CT多表现为两肺门周围片状模糊阴影, 也可局限于一侧肺叶, 脑钠肽前体升高有提示作用。(3)肺栓塞, 多见于血液高凝状态的患者, CT表现为肺野可见楔形密度增高影、条状或带状高密度区, 同时可见中央肺动脉扩张, 而远端血管的分支数量可能会减少或消失, 血液学检查D-二聚体升高将有助于肺动脉栓塞的诊断, 肺动脉造影可确定诊断; (4)癌性淋巴管炎, 以腺癌多见, CT表现多见小叶间隔呈串珠状增厚, 肺血管影增粗, 中轴间质影增厚, 肿瘤标记物检查多较前增高。(5)其他肺部感染, 支气管灌洗可有助于诊断及鉴别因此在诊断CIP过程中, 需要充分了解患者的影像及临床资料, 尤其是对于发热患者, 区分感染性病变和CIP存在一定的难度, 有时候需要多学科MDT会诊给与诊断。

总之, CIP是一种临床上较为罕见, 但可能致命的免疫相关不良反应, 胸部CT有助于早期发现和诊断CIP, 并能提供准确的分级信息, 提醒临床医生及时采取有效的治疗措施。本研究是一项回顾性研究, 样本量较小, 并且缺乏病理学的支持, 因此需要进一步观察和研究。

参考文献

- [1] Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1-11.
- [2] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-288.
- [3] Suresh, Karthik, Psoter, Kevin J. Voong, Khinh Ranh, et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy [J]. *Thorac Oncol*, 2019, 14(3): 494-502.
- [4] Delaunay M, Prévot G, Collot S, et al. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(154): 190012.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(11): 820-825.
- [6] 王晓斐, 张秋蕊. 免疫检查点抑制剂致肺部不良反应的诊治进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(4): 343-348.
- [7] 高鹏云, 武志峰. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床与影像研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(2): 238-242.
- [8] 郑冰洁, 徐文娟, 许春苗, 等. 影像学在免疫检查点抑制剂抗肿瘤治疗中的应用和挑战[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(10): 1172-1176.
- [9] Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12): 1930-1939.
- [10] Nobashi TW, Nishimoto Y, Kawata Y, et al. Clinical and radiological features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer and non-lung cancers[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1115): 20200409.
- [11] ASHER N, MAROM EM, BEN BETZALEL G, et al. Recurrent pneumonitis in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2019, 24(5): 640-647.
- [12] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12): 1607-1615.
- [13] Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700050.
- [14] Smith DA, Radzinsky E, Tirumani SH, et al. Findings on chest CT performed in the emergency department in patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy: single-institution 8-year experience in 136 patients[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 217(3): 613-639.
- [15] Delaunay M, Prévot G, Collot S, et al. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(154): 190012.
- [16] 张书宜, 马玫瑰, 徐菲, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床观察及文献复习[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(14): 2615-2618.

(收稿日期: 2023-03-05)

(校对编辑: 谢诗婷)