

PD-1 抗体类药物致免疫相关性肝炎 3 例报告并文献复习

尹月¹, 赵志刚², 张艳华^{1*}

1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 药剂科, 北京 100050

【摘要】为加强药学监护,降低新型抗肿瘤药物免疫检查点抑制剂致不良反应的发生率。临床药师对3例黑色素瘤患者在应用程序性细胞死亡受体-1(PD-1)抗体后出现免疫相关性肝炎的治疗过程用药情况进行分析。本文中3例PD-1抗体导致的免疫相关性肝炎(irH)的发生时间为用药后6周、7周及11周,与国内外研究数据相符。对于既往使用PD-1抗体后出现了免疫相关性不良反应(irAE)的患者,irH的发生风险增加;一旦发生irH,在长期大剂量给予免疫抑制剂治疗的情况下,机会性感染发生风险亦将增高;对于合并潜在乙型肝炎病毒(HBV)感染的患者,建议在首次PD-1抗体使用前须进行抗病毒治疗。临床药师需意识到相关的免疫相关不良事件,并掌握免疫相关性肝炎的作用机制、临床特点、危险因素、防治措施及特殊人群使用PD-1抗体时的注意事项,准确及时的对其进行判断,并提供合理化用药建议及防治措施,保障患者顺利完成用药方案治疗。

【关键词】程序性细胞死亡受体-1;肝毒性;不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)08-0078-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.016

Immune-related hepatitis induced by PD-1 antibody in 3 cases and literature review

YIN Yue¹, ZHAO Zhi-gang², ZHANG Yan-hua^{1*}

1. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

肿瘤治疗进入了免疫治疗新时代,程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)抗体等免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)对晚期黑色素瘤患者的治疗产生了巨大影响。为了更好地使用这类药物,需关注其安全性。免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)通常为暂时性,但也可能为重度或有致死性。常见的irAEs为皮肤毒性、肝毒性和内分泌疾病。免疫相关性肝炎(immune-related hepatitis, irH)较其他irAEs更难处理。irH虽可通过肝转氨酶情况进行监测,且只需在每次输注前重复测定即可,但因肿瘤患者irH的判断难度较大,差异亦较大。任何程度的肝酶增加都应排除非ICI原因。本文通过3例PD-1抗体所致的irH案例总结归纳ICI致irH的作用机制、

临床特点、防治措施、危险因素及潜在肝病患者治疗时的注意事项,以期为临床安全合理用药提供参考。

1 病例简介

1.1 病例1

男,69岁,体重60 kg,2018年8月27日行直肠黑色素瘤切除术,2019年6月11日因肿瘤复发行帕博利珠单抗100 mg第1天+阿昔替尼5 mg bid治疗,6月15日出现双前臂散发红色皮疹,伴瘙痒,抗过敏治疗后好转。7月3日肿瘤进展开始行白蛋白紫杉醇400 mg第1天+帕博利珠单抗100 mg第1天+阿昔替尼5 mg bid方案二线治疗。治疗后出现Ⅰ度关节肌肉疼痛等症状,考虑为PD-1抗体致肌炎肌痛的不良

*通信作者:张艳华, E-mail: zyh8812@163.com

反应,非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)止痛治疗后症状缓解。7月29日丙氨酸氨基转移酶(ALT)977 U/L;天冬氨酸氨基转移酶(AST)603 U/L,总胆红素(TBil)22.4 μ mol/L,肝损伤Ⅳ级,为PD-1所致肝毒性,予以保肝及甲强龙150 mg qd ivgtt,8月2日ALT 390 U/L;AST 64 U/L, TBil 14.6 μ mol/L,均较前有所下降,甲强龙减至120 mg qd,8月8日减至80 mg qd,8月12日ALT 55 U/L;AST 28 U/L, TBil 27.4 μ mol/L,直接胆红素(DBil)7.1 μ mol/L,换为甲泼尼龙片50 mg qd,1月后随访,患者肝功能恢复至正常水平。

1.2 病例2

男,75岁,体重67 kg,2018年8月诊断牙龈黑色素瘤伴肺转移,c-kit、BRAF、PDGFRA、NRAS基因均为野生型。2018年9月18日,行CM082(贝达药业)+PD-1治疗,CM082 200 mg qd+JS001(君实制药)240 mg 2周1次,9月17日ALT 15 U/L;AST 17 U/L, TBil 14.3 μ mol/L, DBil 3.6 μ mol/L均未见异常,腹部CT显示肝实质未见转移。11月12日肝转氨酶升高Ⅲ级,遂停PD-1 1次,给予保肝治疗,11月13日予患者甲强龙60 mg ivgtt。11月16日肝功恢复至Ⅰ级。继续CM082+JS001治疗,过程顺利。2019年1月3日ALT 1485 U/L;AST 712 U/L, TBil 98.2 μ mol/L, DBil 60.9 μ mol/L,考虑为PD-1致irH Ⅳ级,遂给予保肝及甲强龙180 mg qd ivgtt,1月7日加用吗替麦考酚酯0.25 g bid。1月8日甲强龙加至300 mg,1月9日转氨酶下降,胆红素仍高,遂将吗替麦考酚酯加量至0.5 g bid。1月12日胆红素仍有升高,1月17日患者新发气喘并伴有发热,最高体温为39℃,给予莫西沙星0.4 g ivgtt,头孢他啶2 g q12 h,万古霉素1 g q12 h。血培养:双瓶革兰阳性菌。1月17日胸部CT:右肺中下叶新见小叶间隔弥漫增粗,伴磨玻璃密度影。1月18日患者间断咳嗽,无发热,活动后憋气加重。肝功好转,甲强龙减至300 mg/d。1月19日胸部CT:右肺中叶内侧段病灶较前增大、密度增高,支气管阻塞较1月17日加重,肺部继续加重,临床症状无缓解,调整抗感染方案及加用抗真菌药物,利奈唑胺(0.6 g q12 h)、替加环素(25 mg q12 h)、氟康唑(0.4 g qd)。1月21日患者一般情况好转,气喘明显缓解,皮肤黄染较前消退。胸部CT:肺炎较前明显好

转。血培养:婴儿链球菌大肠亚种,患者对利奈唑胺、替加环素敏感,继续原治疗方案。但1月25日及1月28日该患者肝功能指标回升,甲强龙加至480 mg/d,1月30日胆红素继续下降,将甲强龙减至300 mg qd。2月1日胸部CT提示炎症基本吸收。2月1日甲强龙继续减量,肝功能水平恢复正常,3月4日甲强龙减量至40 mg qd。

1.3 病例3

女,61岁,体重56 kg,2017年3月诊断阴道恶性黑色素瘤并双肺转移。术后予以多周期化疗。末次化疗时间为2018年4月7日,期间出现Ⅳ度骨髓抑制,评效疾病进展,8月1日CM082联合JS001治疗,10月23日ALT 165 U/L;AST 182 U/L,肝损伤2级,给予保肝支持及甲强龙120 mg qd;10月24日病毒学结果:CMV(+),HBsAb(+),HBcAb(+),HBV DNA(-),HAV(-),HCV(-),HEV(-);并予以更昔洛韦,0.3 g q12 h ivgtt,恩替卡韦片0.5 g qd po,抗病毒治疗。10月26日ALT 64 U/L;AST 33 U/L,甲强龙减至80 mg qd,密切监测肝功能水平呈持续下降趋势;11月5日ALT 25 U/L;AST 15 U/L, TBil 8.6 μ mol/L, DBil 2.5 μ mol/L;甲强龙减至40 mg qd;11月11日开始给予甲泼尼龙片50 mg qd po,2018年12月随访患者肝功能水平未见异常。

2 讨论

2.1 免疫相关性肝炎的发生机制

目前认为可能的免疫相关性肝炎的发生机制是免疫相关T细胞活化导致CD4辅助性T细胞因子分泌和溶细胞性CD8 T细胞组织浸润所致^[1]。

2.2 免疫相关性肝炎临床特点

ICI相关肝炎发生率为5%~30%^[2-3],PD-1/PD-L1单药治疗的3~4级irH发生率为1%~3%^[4],PD-1抗体与CTLA-4抗体联合治疗的发生率为8%~14%^[5-10]。另PD-1抗体联用靶向治疗的毒性比单用发生率更高,本文3个病例均为含有PD-1抗体的联合方案。研究显示,irH主要表现为肝细胞或胆汁淤积损伤^[11-13],以全小叶性肝炎居多,部分会伴有明显的静脉周围浸润和内皮炎^[6],少数患者有胆管损伤等特点^[11,14]。irH的表现具有高度异质性,可从完全无

症状的转氨酶轻度升高甚至到因肝衰竭死亡。转氨酶升高时影像学检查通常无异常。部分irH患者可出现发热、不适、黄疸、大便颜色改变等症状。irH可随时发生,早期irH通常会在ICI治疗开始后8~12周出现^[10,15],本文3个病例中的irH出现在用药后6周、7周及11周,与既往研究数据相符。迟发性irH患者病情一般较轻^[16]。值得注意的是,即使长期使用并耐受ICI治疗的患者^[17]或既往出现irH通过治疗后得以完全缓解者,仍有可能出现暴发性肝炎。

2.3 免疫相关性肝炎危险因素

①潜在的慢性肝病:因ICIs进行的临床试验已排除了潜在的慢性肝病患者,如慢性病毒性肝炎或非酒精性脂肪性肝炎,故这些患者会增加irH的风险。②ICIs剂量:irH属剂量依赖性毒性^[18-19],晚期黑色素瘤治疗中显示,irH风险会随着ICIs给药剂量增加而增加。③ICIs种类:伊匹木单抗单药治疗较PD-1单独给药致irH风险高^[20-23];有研究显示,其他系统若出现irAE,则发展为irH的风险更高,一项大型回顾性分析发现,接受ICIs治疗的患者中,部分患者会同时出现多个irAEs,其中25%的患者存在irH^[24]。病例1中既往使用PD-1出现肌炎肌痛的不良反应,再次使用PD-1后出现了irH。④肝转移:目前已观察到无症状肝转移的黑色素瘤和小细胞肺癌患者中,急性严重肝炎的发生与ICIs治疗有一定的相关性^[25-26]。病例2在肝损伤后亦及时进行了肝转移相关排查。

2.4 免疫相关性肝炎的防治措施

使用ICIs前需监测肝功能,并应排除病毒性肝炎或其他药物性肝损伤等病因。若无明显的其他病因,应及时使用糖皮质激素治疗。上述病例均在及时给予激素后,肝功能水平得以恢复。irAE管理主要参考美国食品药品监督管理局、中国临床肿瘤学会、美国临床肿瘤学会、欧洲肿瘤内科学会等管理指南。

2.5 免疫相关性肝炎致机会性感染

irH通常需要长时间给予免疫抑制剂治疗。因此,患者发生机会性感染的风险增加。病例2在使用大剂量激素治疗irH 2周后出现了肺部感染。有研究证实740例晚期黑素瘤患者接受ICI治疗后^[27],有54例(7.3%)出现严重感染,其中联合治疗致感染的发生率更高,且主要为使用糖皮质激素或英夫利昔单抗的患者。美国《NCCN临床实践指南:癌症相关感染

的预防和治疗(2020.V2)》中指出使用泼尼松20 mg/d或等效的其他糖皮质激素至少4周的患者,考虑用复方磺胺甲噁唑等预防肺孢子菌感染^[9,28]。病例2及时调整了激素剂量及抗感染治疗方案,感染得到控制。

2.6 irH合并HBV感染者的注意事项

虽在接受ICI的HBsAg和(或)抗HBcAb阳性肿瘤患者中,抗病毒治疗的适应证已经很明确^[29],但是关于接受ICI患者中HBV治疗的相关研究较少。病例3患者因HBsAb(+),HBcAb(+),HBV DNA(-),在出现irH后及时给予恩替卡韦抗病毒治疗,避免了因ICI使用后病毒肝炎再激活导致的肝酶升高。目前,仅有1例使用ICI时乙肝病毒再激活的报道^[30]。在接受ICI治疗的患者中,在减量或停用后,免疫重建可致肝细胞损伤。因此,对于HBV-DNA定量不高,但HbsAg(+),HbcAb(+)的患者,建议在首次使用ICI前即开始予以核苷类似物抗病毒治疗,并定期监测HBV-DNA及HBV表面抗原和抗体。

综上,免疫治疗为肿瘤治疗提供了新思路,PD-1抗体使用也随之增加。上述3例irH病例的发生时间与国内外研究数据相符。对既往使用PD-1抗体后已出现irAE的患者,在继续使用PD-1后,可增加irH的发生风险;如果出现了irH,在长期大剂量给予糖皮质激素等治疗管理下,机会性感染发生风险亦将增高,需关注感染相关指标,并及时调整激素剂量及抗感染治疗方案;对既往合并潜在HBV感染者,建议在第1次使用PD-1抗体前即进行抗病毒治疗,以避免病毒肝炎再激活导致的肝酶升高,干扰irH的诊断及管理。

【参考文献】

- [1] Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management[J]. Scientifica (Cairo), 2013, 2013:857519.
- [2] Foller S, Oppel-Heuchel H, Fetter I, et al. Adverse events of immune checkpoint inhibitors[J]. Der Urologe Ausg A, 2017, 56:486-491.
- [3] Ali A K, Watson D E. Pharmacovigilance assessment of immune-mediated reactions reported for checkpoint inhibitor cancer immunotherapies[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37: 1383-1390.
- [4] Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):134.
- [5] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined niv-

- olumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373:23-34.
- [6] van den Eertwegh A J, Versluis J, van den Berg H P, et al. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8):509-517.
- [7] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60.
- [8] Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13:473-486.
- [9] Sznol M, Ferrucci P F, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of nivolumab and ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35:3815-3822.
- [10] De Martin E, Michot J M, Papouin B, et al. Characterization liver injury from cancer immunotherapy using monoclonal immune checkpoint inhibitors [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1181-1190.
- [11] Kim K W, Ramaiya N H, Krajewski K M, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings [J]. *Investig New Drugs*, 2013, 31:1071-1077.
- [12] Weber J S, Kahler K C, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30:2691-2697.
- [13] Kwak J J, Tirumani S H, Van den Abbeele A D, et al. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events [J]. *Radiographics*, 2015, 35:424-437.
- [14] Kleiner D E, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(8):2233-2240.
- [15] Friedman C F, Proverbs-Singh T A, Postow M A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2:1346-1353.
- [16] Tirumani S H, Ramaiya N H, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3:1185-1192.
- [17] Imafuku K, Yoshino K, Yamaguchi K, et al. Successful treatment of sudden hepatitis induced by long-term nivolumab administration [J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10:368-371.
- [18] Wolchok J D, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomized, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):155-164.
- [19] Ribas A, Hodi F S, Callahan M, et al. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(14):1365-1366.
- [20] Lynch T J, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2046-2054.
- [21] Robert C, Long G V, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):320-330.
- [22] Weber J S, Hodi F S, Wolchok J D, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7):785-792.
- [23] Brahmer J, Reckamp K L, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2):123-135.
- [24] Abu-Sbeih H, Tang T, Ali F S, et al. The impact of immune checkpoint inhibitor-related adverse events and their immunosuppressive treatment on patients' outcomes [J]. *J Immunother Precis Oncol*, 2018, 1(1):7.
- [25] Suzman D L, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents [J]. *Liver Int*, 2018, 38(6):976-987.
- [26] Sarmen S, Tara S. Acute liver failure from anti-PD-1 antibody nivolumab in a patient with metastatic lung squamous cell carcinoma [J]. *Austin Oncol*, 2016, 1(2):1006.
- [27] Del Castillo M, Romero F A, Argüello E, et al. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(11):1490.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections (Version 2.2020) [EB/OL]. (2020-06-05) [2020-06-29]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. no abstract available.
- [29] Reddy K R, Beavers K L, Hammond S P, et al. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148:215-219.
- [30] Koksai A S, Toka B, Eminler A T, et al. HBV-related acute hepatitis due to immune checkpoint inhibitors in a patient with malignant melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3103-3104.

收稿日期:2019-11-29 本文编辑:郭美晨