

信迪利单抗致免疫相关性不良反应的两例报道并文献复习

徐鲁杰^{1,2}, 刘畅², 闫美兴², 杨珺^{1*}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科, 北京 100021; 2. 青岛妇女儿童医院 药学部, 青岛 266011

【摘要】 本文报道了信迪利单抗致免疫相关性甲状腺功能减退症和免疫相关性皮肤毒性, 经治疗后好转的病例。通过对信迪利单抗相关不良反应的文献进行复习, 进一步分析信迪利单抗所致甲状腺功能减退症和皮肤毒性的临床特点、治疗方法, 药师协助临床优化治疗方案, 提高信迪利单抗临床应用的安全性。

【关键词】 信迪利单抗; 免疫检查点抑制剂; 不良反应; 甲状腺功能减退症; 皮肤毒性

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)01-0082-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.01.012

The immune-related adverse reactions caused by Sintilimab: two cases reports and literature review

XU Lu-jie^{1,2}, LIU Chang², YAN Mei-xing², YANG Jun^{1*}

1. Department of Pharmacy, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, and Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao 266011, China

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在临床应用越来越广泛,在关注免疫治疗疗效的同时也需警惕免疫相关的不良反应。信迪利单抗注射液属于ICIs,为重组全人源免疫球蛋白G型程序性死亡蛋白-1单克隆抗体(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂,自2018年12月获批用于治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤,目前已在肺癌、肝癌、胃癌、食管癌等实体瘤开展广泛的临床试验,但相关的不良反应报道较少。本文报道2例信迪利单抗注射液所致免疫相关性不良反应,探讨免疫相关性不良反应的发生特点和治疗方案,以期为临床安全应用免疫检查点抑制剂提供参考。

1 信迪利单抗注射液所致甲状腺功能减退症的分析

1.1 病例简介

患者,男,65岁,身高172 cm,体质量65 kg,体表面积1.76 m²,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooper-

ative Oncology Group, ECOG)体力状况评分1分。因“右肺小细胞癌1年余,胸闷、咳嗽1周”入院。诊断:右肺中上叶小细胞肺癌cT4N3M0 III C期~cT4N3M1 IV期广泛期,伴胸膜转移、肝转移、多发淋巴结转移。2018年12月患者出现咳嗽,以刺激性干咳为主,偶有胸闷,右肺结节穿刺活检病理示:小细胞癌。2019年1月5日开始行2周期依托泊苷联合卡铂方案,治疗期间出现II度骨髓抑制,2周期后疗效评价为部分缓解(partial response, PR)。2019年2月25日开始放疗同步依托泊苷联合顺铂化疗方案第一周期,期间出现III度放射性食管炎,III度骨髓抑制。复查CT疗效评价为PR。2019年4月25日开始行第2周期依托泊苷联合卡铂方案,化疗后出现III度骨髓抑制。2019年7月1日—12日行预防性全脑放疗,剂量:25 Gy/2.5 Gy/10 f,放疗过程中轻度头晕,伴恶心。2019年8月12日复查CT示右侧胸膜多发不规则增厚,部分呈结节样增厚,较前明显,考虑转移。2019年8月15日开始行二线化疗:第1天注射用紫杉醇(白蛋白结

*通信作者:杨珺, E-mail: yangjun_99@126.com

合型)400 mg,静脉滴注,第1天信迪利单抗注射液200 mg,静脉滴注,每3周1次,1个周期后疗效评价为PR,化疗后出现Ⅱ度骨髓抑制,伴指端麻木,故于2019年9月10日至2019年10月22日调整方案为第1、8天注射用紫杉醇(白蛋白结合型)200 mg,静脉滴注,第1天信迪利单抗注射液200 mg,静脉滴注,每3周1次,3周期后疗效评价为免疫待确认的疾病进展(肺原发病灶稳定,胸膜可见一新发病灶),4周期后疗效评价维持PR。2019年11月19日开始免疫维持治疗,给予信迪利单抗注射液200 mg,静脉滴注,第1天。2019年12月11日出现疲劳加重,甲状腺功能检查示三碘甲状腺原氨酸0.51 nmol/L,甲状腺素17.98 nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸2.15 pmol/L,游离甲状腺素2.99 pmol/L,超敏促甲状腺激素60.69 mU/L,促甲状腺激素受体抗体<0.3 U/L。检查结果提示甲状腺功能减退,给予左甲状腺素钠片50 μg/d治疗,2020年1月6日复查甲状腺功能,甲状腺功能指标改善不明显,建议增加左甲状腺素钠片剂量,补充左甲状腺素后症状缓解。

1.2 信迪利单抗注射液致甲状腺功能减退症的关联性评价

本例患者既往无甲状腺功能异常史,给予信迪利单抗注射液治疗后出现甲状腺功能减退。对此不良反应进行关联性评价:文献报道免疫治疗诱发的甲状腺功能异常更常见于抗PD-1单抗,甲状腺功能减退(甲减)发生的中位时间为用药后70 d(27~475 d)^[1],本例患者给予信迪利单抗注射液117 d后出现甲状腺功能减退,符合时间相关性;说明书有甲状腺功能减退的描述,属于已知的不良反应;未见患者原患疾病小细胞肺癌可引起甲状腺功能异常的报道;注射用紫杉醇(白蛋白结合型)未见甲状腺相关不良反应报道。根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》中关联性评价标准^[2],可判断本例不良反应的关联性评价为可能。

1.3 免疫相关性甲状腺功能减退的临床特点及治疗

多项ICIs相关的甲状腺功能紊乱的研究中,甲状腺功能亢进(简称甲亢)、甲减和甲状腺炎均有报道,其中甲减更为常见^[1-4]。67%的患者早期易发生甲状腺中毒但无症状,随后快速过渡到甲减(一般6个月),约10%~20%的患者出现永久性甲状腺功能减退^[3]。

ICIs诱发甲减的总发病率为1.5%~8.8%^[1],多数为1~2级,3级及以上约0.12%^[4]。研究显示:纳武利尤单抗相关甲减发生率为8.0%,帕博利珠单抗为8.5%,阿特珠单抗为6.0%,度伐单抗为4.7%,相对而言,CTLA-4抑制剂伊匹单抗相关甲减发生率较低,为3.8%^[5]。接受信迪利单抗注射液治疗患者中甲减的发生率为15.5%,3级以上为0.1%,联合阿昔替尼甲减发生率高达40%^[6],发生的中位时间为101.5 d,中位持续时间为92 d。

该患者有疲劳症状,且超敏促甲状腺激素60.69 U/mL,属于2级甲状腺功能减退,开始甲状腺替代治疗之前,患者血清皮质醇为257.3 nmol/L,肾上腺功能正常。因此建议患者继续使用信迪利单抗注射液,同时进行甲状腺激素替代治疗。该患者65岁,无基础疾病,左甲状腺素起始用量为50 μg/d,2个月后复查甲状腺检查指标改善不明显,药师建议增加左甲状腺素剂量,用量调整为75 μg/d,每4~6周检测促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)及游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)值,若效果不理想每2~4周增加12.5 μg/d,直至达到完全替代治疗的最佳剂量。

2 信迪利单抗注射液致皮肤不良反应的分析

2.1 病例简介

患者,男,34岁,身高172 cm,体质量80 kg,体表面积1.93 m²,ECOG评分0分。因霍奇金淋巴瘤8月余,7周期化疗后入院。诊断:霍奇金淋巴瘤,富于淋巴细胞型ⅣA期。2018年10月上旬患者无明显诱因出现左锁骨上淋巴结肿大,初发时约花生米大,伴皮肤瘙痒,后渐出现皮疹,2019年1月25日经PET-CT及左颈淋巴结活检病理提示:霍奇金淋巴瘤。2019年2月23日开始行多柔比星脂质体、博来霉素、长春地辛联合达卡巴嗪方案(ABVD)化疗。第1周期化疗后患者发热2 d,最高体温38.5℃,自行好转。第2周期化疗后出现口腔溃疡、全身皮疹,无瘙痒。第3周期化疗后出现双下肢浮肿,轻度双足皮损及少量脓性液渗出。第4周期调整化疗方案,前半程停用盐酸多柔比星脂质体注射液,后半程调整盐酸多柔比星脂质体注射液为20 mg,其他化疗药物不变,患者未出现

明显毒副反应。4周期后疗效评价为PR,对比2周期化疗后的CT结果疗效评价为疾病稳定(stable disease, SD)。2019年7月2日开始行2周期博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱联合泼尼松(BEACOPP)方案化疗。2周期后疗效评价为SD。2019年9月7日开始行信迪利单抗联合吉西他滨、顺铂方案化疗:因注射用盐酸吉西他滨第1天化疗后出现肢体肌力异常,故最终执行方案为第1天注射用盐酸吉西他滨1.8g;第3、5、6天顺铂注射液50mg;第6天信迪利单抗注射液200mg。治疗后1周左右患者出现发热、皮疹、瘙痒,考虑免疫相关性皮肤反应3级,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg,每日1次,治疗3d后缓解。

2.2 信迪利单抗注射液导致皮肤不良反应的关联性评价

文献报道免疫相关皮肤反应通常在治疗的前2周出现,本例患者给予信迪利单抗注射液后1周左右出现皮肤不良反应,符合时间相关性;说明书及相关文献有免疫相关性皮肤不良反应的描述,属于已知的不良反应;信迪利单抗注射液停药后1周左右患者出现发热、严重的皮疹、瘙痒,经糖皮质激素治疗3d后明显缓解;未再次用药;本患者行注射用盐酸吉西他滨、顺铂注射液联合信迪利单抗注射液治疗,注射用盐酸吉西他滨、顺铂注射液亦可导致皮疹,多与过敏相关,一般于用药后30min内出现,基本排除注射用盐酸吉西他滨、顺铂注射液过敏的可能。给予信迪利单抗注射液后患者症状类似原发疾病再激活,但经糖皮质激素治疗后明显好转,与疾病进展有明显差异。根据国家药品不良反应监测中心《药品不良反应术语使用指南》^[2]中关联性评价标准,可判断本例信迪利单抗注射液与皮肤不良反应的关联性评价为:很可能。

2.3 免疫相关性皮肤不良反应的临床特点

皮肤毒性是免疫检查点抑制剂最常见的不良反应,接受伊匹单抗治疗的患者皮肤毒性发生率为37%~70%,接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者中皮肤毒性发生率为17%~40%,其中大多数为轻度反应,3级以上皮肤不良反应发生率为1%~3%。皮肤不良反应出现较早,通常发生于治疗的几天或几周内(治疗的前2个周期),也可能发生于治疗3个月之后。

常见的皮肤不良事件包括红斑、皮疹(斑丘疹、脓疱疹)、瘙痒、反应性毛细血管增生症(使用卡瑞利珠单抗的患者较常见)、白癜风(最常见于黑色素瘤患者)^[7],其中皮疹、瘙痒多发生于四肢及躯干(上部>下部),少见于面部^[8]。

有研究报道接受帕博利珠单抗或纳武利尤单抗治疗的患者中有13%~20%出现皮疹或瘙痒,大约有8%(全部患有黑色素瘤)出现白癜风^[9]。信迪利单抗注射液免疫性皮肤不良反应发生率为6.6%,3级及以上为1%,发生的中位时间为58d,中位持续时间为58d。研究报道的信迪利单抗注射液导致皮疹发生率各不相同,分别为5.0%^[10]、6.4%^[11]、25%^[12]。

2.4 免疫相关性皮肤不良反应的治疗

该患者皮疹、瘙痒范围广,较严重,经评估患者为3级免疫相关皮肤不良反应,需给予糖皮质激素治疗。使用糖皮质激素要及时,延迟使用(>5d)可能会影响治疗的最终效果。患者使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40mg,每日1次,治疗3d后皮疹、瘙痒缓解,皮肤反应降至1级。指南推荐在皮肤症状改善至≤1级后,糖皮质激素应逐步减量停药^[9]。激素停用原则:一旦皮肤毒性消退,皮质固醇类降低到强的松(或同等剂量糖皮质激素)≤10mg;口服强的松或静脉注射甲泼尼龙(或其他同等剂量糖皮质激素)每天1~2mg/kg,需要4周或更长的时间逐渐减量;如果类固醇治疗时间短,可以考虑2周内逐渐减量停药^[13]。本患者糖皮质激素治疗3d,因此临床药师建议换用口服泼尼松10mg,每日1次,2周内逐渐减量停药,用药后患者皮疹、瘙痒痊愈。

2.5 患者可否重启免疫治疗

患者此次使用信迪利单抗注射液出现3级皮肤不良反应,暂停给药,经糖皮质激素治疗后患者已完全恢复,因此下周期可继续使用信迪利单抗注射液,治疗过程密切监测患者,若再次出现3级以上皮肤不良反应,永久停用信迪利单抗注射液。

综上所述,本文报道了信迪利单抗注射液所致的甲状腺功能减退症和皮肤毒性,目前相关不良反应报道较少,临床应用时需警惕。甲状腺功能减退症等内分泌相关不良反应往往隐匿性强,容易漏诊,应用免疫治疗前应建立基线,全面评估患者的发生风险,治疗过程中定期监测,以便早期识别,及时治疗。皮肤

毒性通常反应较轻,呈可逆性,易于处理,对于严重的皮肤毒性应及时启动糖皮质激素进行治疗。该病例中,临床药师结合患者的临床症状同时根据指南推荐在信迪利单抗注射液所致不良反应的治疗中提出建议,协助医师对患者进行个体化治疗,为临床管理免疫相关性不良反应提供参照。

【参考文献】

- [1] 崔雯锦,胡欣,韦晓,等. 免疫检查点抑制剂诱发甲状腺功能紊乱的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41(1):33-37.
- [2] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 北京. 国家药品不良反应监测中心,2016.
- [3] Ross Douglas S, Burch Henry B, Cooper David S, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [J]. Thyroid, 2016,26(10):1343-1421.
- [4] Barroso-Sousa R, Barry W T, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens [J]. JAMA Oncol, 2018,4(2):173-182.
- [5] Arnaud-Coffin Patrick, Maillet Denis, Hui KG, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors [J]. Int J Cancer, 2019, 145 (3) : 639-648.
- [6] 杜羽,斯璐,毛丽丽,等. 阿昔替尼联合信迪利单抗治疗中高危晚期肾癌的研究[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(10):513-516.
- [7] 斯晓燕,何春霞,张丽,等. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(10):639-644.
- [8] Shen J, Chang J, Mendenhall M, et al. Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: Clinical features and management [J]. Ther Adv Med Oncol, 2018,10:1758834017751634.
- [9] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020,18(3):230-241.
- [10] Gao S, Li N, Gao S, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2020,15(5):816-826.
- [11] Yang Y, Wang Z, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (Oncology pROgram by InnovENT anti-PD-1-11) [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15 (10) : 1636-1646.
- [12] Xu N, Shen L, Jiang H, et al. Efficacy and safety of sintilimab in combination with XELOX in first-line gastric or gastroesophageal junction carcinoma (GC/GEJC) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15):S4042.
- [13] Choi J, Anderson R, Blidner A, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe dermatological toxicities from checkpoint inhibitors [J]. Support Care Cancer,2020,28(12):6119-6128.

收稿日期:2021-07-22 本文编辑:郭美晨