

特瑞普利单抗致免疫相关皮肤严重不良反应一例

张旭^{1,2}, 崔慧娟², 李园^{2*}

1. 北京中医药大学 中日友好临床医学院, 北京 100029; 2. 中日友好医院 中西医结合肿瘤内科, 北京 100029

【摘要】 3级皮肤不良反应是特瑞普利单抗相关皮肤不良反应中少见但严重的不良反应, 本文报道1例66岁胰腺癌患者, 在特瑞普利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗后出现严重的皮肤不良反应, 暂停用药并予以激素治疗后症状逐渐缓解, 后患者未再重启免疫治疗。

【关键词】 特瑞普利单抗; 免疫相关皮肤不良反应; 细胞因子; 激素

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)08-0083-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.017

Immune-related skin severe adverse reaction caused by Toripalimab: a case report

ZHANG Xu^{1,2}, CUI Hui-juan², LI Yuan^{2*}

1. China-Japan Friendship Clinical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 Grade 3 skin adverse reaction is a rare but severe adverse reaction in Toripalimab-related skin adverse reaction. This article reported a 66-year-old patient with pancreatic cancer who developed severe skin adverse reaction after application of Toripalimab combined with Albumin-bound Paclitaxel. The symptoms were gradually relieved after the drug was suspended and hormone therapy was given, and the patient did not restart immunotherapy after that.

【Key words】 Toripalimab; immune-related skin adverse reaction; cytokine; hormone

特瑞普利单抗为首个国产的程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂^[1], 单药或联合化疗在晚期恶性实体瘤中具有较好的疗效^[2-4], 延长了患者的无进展生存期和总生存期^[5]。但由于特瑞普利单抗不良反应发生率高且难以预测的特点, 成为限制其临床应用的重要因素^[6]。从不良反应发生率而言, 皮肤不良反应并非特瑞普利单抗最常见的不良反应, 但随着应用越来越广泛, 皮肤不良反应的发生率越来越高。就皮肤不良反应而言, 大部分可控, 症状较轻, 但仍有少数患者在用药后会发生严重的皮肤不良反应, 使药物减量甚至停药, 最终导致疾病进展等严重后果。故对于特瑞普利单抗导致的皮肤不良反应, 应得到临床医师的高度重视。

1 病例介绍

患者, 男, 66岁, 2021年1月13日因全身皮肤瘙痒、干燥逐渐加重近半月就诊于中日友好医院中西医结合肿瘤内科。自诉2020年6月21日因“间断腹痛2月余”就诊于北京大学第三医院, 查腹盆增强磁共振示: 胰体部恶性病变, 继发主胰管扩张, 肝脏及腹膜后多发淋巴结转移; 门静脉、脾静脉及肠系膜上静脉受侵, 局部门静脉癌栓。请外科会诊, 考虑胰腺癌多发转移, 建议进一步完善检查。后患者就诊于中国医学科学院肿瘤医院, 行腹部超声检查, 考虑胰腺癌, 肝内多发转移。7月27日行超声引导下肝内肿物穿刺, 病理结果提示胰腺腺癌转移。综合病理及影像学资料,

*通信作者: 李园, 博士, 副主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤的中西医结合诊疗。E-mail: ly7821@sina.cn

确定为胰体腺癌。8月18日至9月30日行一线白蛋白结合型紫杉醇加替吉奥方案化疗3周期。10月26日复查胸、上腹部、盆腔CT显示肝内转移灶增大,考虑疾病进展。2020年10月27日至2021年1月4日行二线白蛋白结合型紫杉醇+特瑞普利单抗治疗4周期。2020年12月29日复查腹部CT,评效示胰腺肿瘤稳定。

自2020年12月底,患者开始出现全身皮肤干燥、瘙痒,且症状逐渐加重。2021年1月4日查细胞因子显示白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)明显升高,达正常上限的130余倍。1月13日,就诊于中日友好医院肿瘤科门诊,自诉全身瘙痒难以忍耐,影响日常活动及睡眠;查体可见全身红斑、皮肤干燥,鳞屑及局部皮肤破损,伴肿胀并有液体渗出。结合病史,考虑为免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应(3级)。立即予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,肌肉注射1次,随后予以泼尼松30 mg每日1次,口服治疗。治疗5 d后,1月18日患者复诊,诉瘙痒及干燥较前明显好转,皮肤仍有少量脱屑,无明显渗出。嘱咐患者泼尼松开始逐步减量,并继续使用4~6周。1月25日患者皮肤表现明显好转,但查细胞因子IL-6较前仍继续升高,此时泼尼松减量到10 mg,每日1次。因患者在特瑞普利单抗治疗4周期后出现严重的皮肤反应,故停止免疫治疗。自1月26日,开始应用吉西他滨单药化疗,并嘱咐继续减量使用泼尼松至2月底停药;3月2日查细胞因子IL-6水平较前明显下降。3月9日再次复查,全身皮肤光滑,无明显色素沉着,无脱屑及渗出,IL-6水平较1周前再次明显下降。

2 讨论

2.1 皮肤不良反应与特瑞普利单抗的相关性探讨

本例患者以周身皮肤瘙痒、干燥脱屑等为首发症状,并伴有红斑、肿胀、液体渗出等皮损表现,受累皮肤面积大,症状重,按美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)制定的《不良事件通用术语标准(CTCAE)5.0版》^[7]进行分级,该不良反应可归为3级。结合患者既往用药史,初步考虑该不良反应与白蛋白结合型紫杉醇及特瑞普利单抗可能有关。白蛋白结合型紫杉醇常见过敏反应^[8],且主要以皮疹、瘙痒等皮肤的症状为主要表现,与免疫相关皮肤不良反应症状有一定相似性,但患者在既往一线治疗中已应用白蛋白结合型紫杉醇3周期,过程顺利,且未见明

显不良反应,故可初步排除该药物过敏所引起。综合判断后认为该不良反应与特瑞普利单抗关系密切,原因如下所述。①从发病时间看,特瑞普利单抗相关皮肤不良反应常在用药后第2~4周期后出现^[9],该患者在用药4周期后出现,与文献报道相符。②从症状表现看,特瑞普利单抗相关皮肤不良反应以皮疹、皮肤瘙痒等为最常见^[10],该患者虽无明显的皮疹表现,而以皮肤瘙痒、干燥脱屑等为主要表现,症状基本相符。③在出现皮肤不良反应后,立即予以患者激素等抑制免疫反应等治疗后,症状明显好转;而后续患者停用特瑞普利单抗后,症状也未再反复。④特瑞普利单抗导致的皮肤不良反应已有多篇报道^[1]。综上,该患者的皮肤不良反应与特瑞普利单抗的应用极为相关。

2.2 皮肤不良反应的发生情况

免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)发生率最高可达83%^[11],皮肤不良反应为最常见且最先出现的不良反应,发生率在40%以上,主要有皮疹、瘙痒、银屑病等不同表现^[12]。然而皮肤不良反应并非特瑞普利单抗最常见的不良反应。一项关于irAEs的汇总分析^[6]及特瑞普利单抗的临床研究^[10]显示,血糖升高为特瑞普利单抗最常见且特有的不良反应,发生率接近60%;而2022年一项最新的临床研究显示,甘油三酯升高、蛋白尿等为发生率最高的不良反应^[13]。

特瑞普利单抗相关皮肤不良反应中,皮疹、瘙痒等为常见症状表现^[1]。其中,皮疹的发生率约为6.3%^[14],而皮肤瘙痒的发生率约为8.4%^[14],随着剂量的增加,二者的发生率均可达33.3%^[4]。另有文献报道显示,约有4.76%的患者在治疗后会出现带状疱疹的不良反应^[15]。

从严重程度而言,特瑞普利单抗相关皮肤不良反应多在2级及以下^[1],3级的严重皮肤不良反应在既往多个临床研究中尚未报道^[5-14]。本例患者受累的皮肤面积大,症状重,可归为3级不良反应,临床少见报道,并且患者也因该不良反应而永久停用免疫检查点抑制剂。

2.3 皮肤不良反应的发生机制

免疫检查点抑制剂的应用,在一定程度上会改变人体免疫系统,甚至导致免疫失调,出现irAEs^[16]。但对于irAEs的发生机制,目前尚未明确。研究发现,在发生irAEs的患者的血液中,细胞因子水平会有明显变化,故目前认为细胞因子的变化与irAEs的发生有

关^[17]。其中较高水平的白细胞介素、干扰素等与严重irAEs的发生关系密切^[18]。

据报道,皮肤不良反应的发生与IL-6水平的升高有较大关联^[19]。本例患者在首次检查细胞因子时即发现IL-6水平较正常值明显升高,达到正常值的130倍以上,与文献报道相符;而且随着激素治疗时间延长,患者症状逐渐减轻的同时,IL-6水平也逐渐下降。同时研究也发现,在治疗前基础IL-6水平低者,更有可能发生严重的不良反应^[17];但本例患者在治疗前未进行细胞因子的检查,故目前尚不能判定其基础水平。

2.4 皮肤不良反应的治疗

激素治疗在irAEs的治疗中占据了非常重要的地位^[20],目前美国国立癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)等均有较为明确的指导意见。以NCCN《免疫治疗相关不良反应管理指南(2020年1版)》^[21]为例,对于1级皮肤不良反应,可口服抗组胺药物,并外用中效糖皮质激素,无需停用免疫制剂;2级皮肤不良反应在1级治疗的基础上,需外用强效糖皮质激素,若病情严重者,考虑停用免疫制剂;3级皮肤不良反应则需停用免疫制剂,并在2级治疗的基础上应用甲基强的松龙或泼尼松。本案例患者初次就诊后予以强效糖皮质激素注射用甲泼尼龙琥珀酸钠肌内注射,后改为口服泼尼松治疗,患者皮肤瘙痒、干燥等症状较前明显减轻,后继续应用激素治疗6周,症状基本消失,临床效果显著,可为激素治疗免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应提供临床佐证。

【参考文献】

- [1] Zhang L, Hao B, Geng Z, et al. Toripalimab: the first domestic anti-tumor PD-1 antibody in China [J]. Front Immunol, 2021, 12: 730666.
- [2] 罗详冲, 李高峰. 特瑞普利单抗在恶性肿瘤治疗中的应用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(8): 946-950.
- [3] Shui L, Cheng K, Li X, et al. Durable response and good tolerance to the triple combination of toripalimab, gemcitabine, and nab-paclitaxel in a patient with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1127.
- [4] Wei XL, Ren C, Wang FH, et al. A phase I study of toripalimab, an anti-PD-1 antibody, in patients with refractory malignant solid tumors [J]. Cancer Commun (Lond), 2020, 40(8): 345-354.
- [5] Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase I b/II clinical trial NCT02915432 [J]. Ann Oncol, 2019, 30(9): 1479-1486.
- [6] Li L, Li G, Rao B, et al. Landscape of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in Chinese population [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15567.
- [7] Freitas MA, Santana N, Arias SS, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.
- [8] 杨德艳, 王春英, 丛斌斌, 等. 1例注射用紫杉醇(白蛋白结合型)引起严重皮肤过敏反应 [J]. 中国老年保健医学, 2015, 13(3): 82-83.
- [9] Lin J, Xue M, Gao M, et al. Toripalimab-induced dermatomyositis in a patient with metastatic melanoma [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2020, 10(4): 863-867.
- [10] Tang B, Yan X, Sheng X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 7.
- [11] Song P, Zhang D, Cui X, et al. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(9): 2406-2430.
- [12] Geisler AN, Philips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(5): 1255-1268.
- [13] Sheng X, Chen H, Hu B, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma: results from a multicenter phase II trial POLARIS-03 [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(3): 489-497.
- [14] Wang FH, Wei XL, Feng J, et al. Efficacy, safety, and correlative biomarkers of toripalimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II clinical trial (POLARIS-02) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(7): 704-712.
- [15] Zheng XW, Tao G, Sun S, et al. Adverse events of different PD-1 inhibitors in lung cancer patients: a real-world study [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(4): 183-193.
- [16] Khan S, Khan SA, Luo X, et al. Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events [J]. Br J Cancer, 2019, 120(1): 63-68.
- [17] Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, et al. Biomarkers of checkpoint inhibitor induced immune-related adverse events—a comprehensive review [J]. Front Oncol, 2020, 10: 585311.
- [18] Lim SY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(5): 1557-1563.
- [19] Tanaka R, Okiyama N, Okune M, et al. Serum level of interleukin-6 is increased in nivolumab-associated psoriasiform dermatitis and tumor necrosis factor- α is a biomarker of nivolumab reactivity [J]. J Dermatol Sci, 2017, 86(1): 71-73.
- [20] 王汉萍, 周佳鑫, 郭潇潇, 等. 免疫检查点抑制剂相关毒副作用管理之激素的使用 [J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 615-620.
- [21] 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.

收稿日期: 2022-04-06

本文编辑: 郭美晨