

[文章编号] 1007-7669(2024)04-0318-03

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.04.14

信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌致重度免疫相关肝毒性 1 例

刘 锋¹, 谢 冉¹, 房洪英¹, 徐玉国¹, 张海霞¹, 胡 梅¹, 全香花²

(1. 淄博市中西医结合医院 药学部, 山东 淄博 255026; 2. 青岛大学附属医院 药学部, 山东 青岛 266000)

[关键词] 信迪利单抗; 糖皮质激素类; 免疫疗法; 药物性肝损伤; 药物不良反应

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] B

One case of severe immune mediated hepatotoxicity in advanced non-small cell lung cancer patients treated with sintilimab

LIU Feng¹, XIE Ran¹, FANG Hong-ying¹, XU Yu-guo¹, ZHANG Hai-xia¹, HU Mei¹, QUAN Xiang-hua²

(1. Department of Pharmacy, Zibo Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zibo SHANDONG 255026, China; 2. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao SHANDONG 266000, China)

[KEY WORDS] sintilimab; glucocorticoids; immunotherapy; drug-induced liver injury; adverse drug reactions

信迪利单抗 (sintilimab) 是一种高选择性的全人源化 IgG4 单克隆抗体, 可阻断程序性死亡受体 1 (PD-1) 的结合位点, 从而抑制 PD-1 与其配体 (PD-L1/2) 之间的相互作用, 以恢复内源性抗肿瘤 T 细胞反应^[1]。最近一项全面的统计分析^[2]显示, 信迪利单抗可导致严重的免疫相关肝毒性 (immune mediated hepatotoxicity, IMH)。据报道^[3], IMH 在肿瘤患者接受免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗中的发病率高达 16%, 但较少因 IMH 引起暴发性肝衰竭 (0.1%~0.2%)。本文报道 1 例信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌致重度 IMH 的治疗过程, 以期增加临床医生对此类不良反应的处理经验。

患者, 女, 50 岁, 体重 55 kg。2018 年 6 月于外院就诊, 查体发现肺部肿物, 行胸腔镜下右肺中下叶肿瘤切除术, 术后病理示: 中-低分化腺癌。患者及家属拒绝进一步诊治并自动出院。基因检测为表皮生长因子受体 (EGFR) 阳性, ROS 原癌基因 1

(ROS1)、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 为阴性。2021 年 10 月患者定期复查胸腹部 CT 示: 双肺、肝脏多发转移瘤, 纵隔、腹腔、腹膜后多发淋巴结转移, 未做相关诊治。

2021 年 12 月 25 日患者因腹胀明显, 伴干咳胸闷, 就诊于淄博市中西医结合医院肿瘤科, 胸腹部 CT 考虑病情进展, 行吉非替尼 (0.25 g, po, qd) 靶向治疗联合化疗 (培美曲塞 600 mg, d1+ 卡铂 300 mg, d2), 吉非替尼治疗 1 周后患者因出现严重腹泻而停用。患者本次入院化疗 2 次, 末次化疗时间为 2022 年 1 月 21 日。2022 年 1 月 19 日患者住院期间双下肢彩超显示左侧小腿肌间静脉血栓, 给予低分子肝素钙 (4 000 IU, sc, q12h) 抗凝治疗, 2022 年 1 月 26 日出院后改为口服利伐沙班 (20 mg, po, qd)。

2022 年 2 月 11 日为求进一步治疗入院, CT 复查肺部及腹腔, 发现病灶较前缩小。为进一步提高抗肿瘤效果, 与患者及家属商议后决定行免疫联合化疗, 2 月 14 日行信迪利单抗 [信达生物制药 (苏州) 有限公司, 批准文号: 国药准字 S20180016, 规格为 100 mg : 10 mL, 批号: pp2110017] 200 mg, d 0 + 化疗 (培美曲塞 700 mg, d1+ 卡铂 400 mg, d2)。2 月 18 日检测示肝功能指标 [丙氨酸转氨酶 (ALT) 39 U·L⁻¹, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 18 U·L⁻¹,

[收稿日期] 2022-07-05 [接受日期] 2023-06-27

[作者简介] 刘 锋, 男, 主管药师, 硕士, 主要从事肿瘤专科临床药学, E-mail: Melodyfengab@163.com。全香花, 女, 主任药师, 博士, 主要从事临床药学抗肿瘤药物, E-mail: quanxh2000@163.com

[责任作者] 全香花

总胆红素 (TBIL) $10.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$] 基本正常, 3 月 10 日肝功能指标 (ALT $600 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $371 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $15.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 显示异常, 排除肝脏转移瘤快速进展的可能, 考虑利伐沙班可能致药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI), 不排除信迪利单抗致 IMH。停用利伐沙班, 给予多烯磷脂酰胆碱、复方甘草酸单胺 S、谷胱甘肽三联保肝治疗, 甲泼尼龙 ($80 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, qd) 静脉滴注免疫抑制治疗, 随后肝功能指标持续降低, 3 月 14 日甲泼尼龙减量 ($40 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, qd), 3 月 17 日开始序贯泼尼松 ($30 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, qd) 治疗。3 月 21 日肝功能指标 (ALT $329 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $123 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $14.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 再次出现明显异常, 提示肝毒性复发, 考虑该患者为信迪利单抗治疗非小细胞肺癌疑似 IMH, 复发可能与糖皮质激素 (GC) 的减量有关。足量甲泼尼龙 ($120 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, qd) 治疗 3 d 后, 3 月 24 日检测肝功能指标 (ALT $263 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $67 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $10.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 降低缓慢, 联合吗替麦考酚酯 (MMF, 0.5g , bid) 治疗后肝功能指标持续降低, 并于 3 月 28 日甲泼尼龙减量 (80mg , qd)。3 月 30 日排除化疗禁忌后行培美曲塞 700mg , d1+卡铂 400mg , d2 化疗, 考虑患者达到 G3 级 (AST 或 ALT 为 5~20 倍 ULN, TBIL 为 3~10 倍 ULN) 重度 IMH, 予以停用信迪利单抗, 次日开始序贯口服泼尼松 (50mg , bid), 并于 4 月 1 日停用 MMF, 4 月 3 日检测肝功能指标 (ALT $48 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $40 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $23.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 基本正常, 可以出院。出院后泼尼松缓慢减量至 $10 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 总疗程至少 4 周。4 月 20 日入院化疗, 复查肝功能指标 (ALT $50 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $47 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBI $14.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 基本正常。肝功能指标检测结果见表 1。

表 1 患者应用信迪利单抗后肝功能指标检查结果

检查时间	ALT/U · L ⁻¹	AST/U · L ⁻¹	TBIL/μmol · L ⁻¹
2 月 18 日	39	18	10.1
3 月 10 日	600 ↑	371 ↑	15.5
3 月 11 日	532 ↓	240 ↓	14.0
3 月 14 日	208 ↓	34 ↓	8.2
3 月 17 日	141 ↓	49 ↑	10.6
3 月 21 日	329 ↑	123 ↑	14.1
3 月 24 日	263 ↓	67 ↓	10.8
3 月 27 日	159 ↓	48 ↓	10.6
3 月 30 日	81 ↓	50 ↑	12.6
4 月 3 日	48 ↓	40 ↓	23.4
4 月 20 日	50	47	14.8

ALT: 丙氨酸转氨酶, AST: 天冬氨酸转氨酶, TBIL: 总胆红素

讨论 本例患者在应用信迪利单抗 24 d 后出现肝功能指标异常, 期间服用利伐沙班抗凝治疗, 初步考虑利伐沙班致 DILI, 不排除信迪利单抗致 IMH。停用利伐沙班, 经 GC 联合保肝治疗后患者肝功能指标持续降低, 然而在 GC 减量时出现肝毒性复发, 考虑信迪利单抗疑似 IMH。随后该患者接受足量 GC 治疗后肝功能指标降低缓慢, 但在加用 MMF 后肝功能指标持续降低, 最终停用 MMF 并 GC 缓慢减量治疗后该患者肝功能好转。此外, 参考信迪利单抗药品说明书,

IMH 为其常见药物不良反应之一, 在接受信迪利单抗治疗的患者中, 共有 18 例 (1.2%) 发生 IMH, 其中 3 级及以上为 15 例 (1%), 致 IMH 首次发生的中位时间为 34 d (16~362 d), 中位持续时间为 77 d (16~191 d)。综上所述, 基本排除利伐沙班致 DILI, 考虑该患者为信迪利单抗致 IMH。

ICIs 能够激活肿瘤患者的免疫系统, 促进 T 细胞在体内的杀伤作用, 免疫系统的过度激活会导致免疫相关不良事件 (irAE) 的发生^[4]。irAE 发生的主要原因为免疫平衡的紊乱, 其潜在的机制有^[5-7]: (1) 当免疫细胞过度活跃时, 细胞毒性 T 淋巴细胞在肿瘤和正常细胞之间发生交叉反应; (2) 炎症因子的增加; (3) 自身免疫抗体数量的增加。irAE 通常在治疗后的最初几周至几个月开始出现, 但也可能发生在任何时候, 甚至在停止 ICIs 治疗后也会发生^[7]。IMH 通常发生在首次给药后的 4~12 周, 或在给予 1~3 剂 ICIs 之后^[3]。一项纳入接受 ICIs (单药或联合用药) 治疗的 5 762 例肿瘤患者中 IMH (ALT > 5 ULN) 真实世界回顾性研究^[8]表明, 2% 的患者出现 IMH, 67 例患者在接受激素治疗后, 有 10 例 (15%) 在 GC 减量过程中出现 IMH 复发。刘戴维等^[9]报告了 1 例信迪利单抗治疗非小细胞肺癌致重度 IMH (ALT $712 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $695 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $31.9 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的患者, 经甲泼尼龙 $80 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 免疫抑制治疗后转氨酶持续降低, IMH 降低至 G2 级后减量为甲泼尼龙 $60 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 尽管肝功能指标出现了短暂地降低, 但在治疗 5 d 后该患者 IMH (ALT $435 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $245 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL $95.89 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 复发, 最终患者因拒绝肝穿刺活检而未进一步治疗。结合本例, 考虑 IMH 复发可能与 GC 的减量有关, IMH 复发后的治疗难度可能会进一步提升, GC 联合 MMF 对复发后的 IMH 治疗效果显著。

GC 为一线的免疫抑制剂, 其不良反应包括高血糖、水肿、焦虑、医源性肾上腺功能不全并增加患者感染的风险, 当 GC 初始治疗无效时可以使用其他的免疫抑制剂^[7]。目前 GC 是否会降低 ICIs 抗肿瘤作用尚不清楚, 然而一项回顾性研究^[10]表明, 免疫抑制与总生存时间和更短的治疗失败时间无关。我国指南推荐^[11], IMH ≥ 3 级 (AST 或 ALT > 5 ULN, TBIL > 3 ULN) 时, 应静脉使用甲泼尼龙 ($1\sim2 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 肝毒性降至 2 级后, 可等效转换口服泼尼松缓慢减量, 总疗程不少于 4 周, 4 级 IMH 建议永久停用 ICIs。若 3 d 后肝功能无好转, 可加用 MMF ($500\sim1\ 000 \text{mg}$, bid)。

长期应用 GC 突然停药或减量过快可导致原发病复发或加重, 通常需要恢复 GC 的治疗并加大剂量,

当稳定后再缓慢减量^[12]。胆汁淤积型 IMH 预后相对较差, 对类固醇和免疫抑制治疗不敏感^[13, 14]。GC 治疗无效应加用 MMF, 若效果仍不佳, 可换用低剂量他克莫司 ($5\sim 7\text{ ng}\cdot\text{dL}^{-1}$)^[15]。与完全停用 GC 治疗 IMH 的患者相比, 未完全停用的患者再次启用 ICI 治疗发生 IMH 的风险增加^[16]。临床医师在遵循指南诊疗的同时也应考虑患者个体化差异, 对于在 GC 减量治疗 IMH 过程中出现复发的患者, GC 联合 MMF 提供了一种有效的解决方案。

[参考文献]

- [1] LIU X, YI Y. Recent updates on sintilimab in solid tumor immunotherapy [J]. *Biomark Res*, 2020, 8 (1) : 69.
- [2] 吴玉佩, 尹岳松, 张丽娜, 等. 33 例信迪利单抗不良反应的文献分析 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31 (23) : 2385–2392. WU YP, YIN YS, ZHANG LN, *et al.* Literature analysis of 33 cases of adverse drug reactions of sintilimab [J]. *Chin New Drugs J*, 2022, 31 (23) : 2385–2392.
- [3] PEERAPHATDIT TB, WANG J, ODENWALD MA, *et al.* Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation [J]. *Hepatology*, 2020, 72 (1) : 315–329.
- [4] NAIDOO J, PAGE DB, LI BT, *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (12) : 2375–2391.
- [5] CHOI J, LEE SY. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors [J]. *Immune Netw*, 2020, 20 (1) : e9.
- [6] BYRNE EH, FISHER DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune checkpoint blockade [J]. *Cancer*, 2017, 123 (S11) : 2143–2153.
- [7] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (2) : 158–168.
- [8] MILLER ED, ABU-SBEIH H, STYSKEL B, *et al.* Clinical characteristics and adverse impact of hepatotoxicity due to immune checkpoint inhibitors [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (2) : 251–261.
- [9] 刘戴维, 樊捷婷, 何晓华, 等. 信迪利单抗治疗非小细胞肺癌致重度肝损伤一例 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43 (12) : 1325–1326. LIU DW, FAN JT, HE XH, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related severe hepatotoxicity in the treatment of non-small lung cancer: a case report [J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43 (12) : 1325–1326.
- [10] HORVAT TZ, ADEL NG, DANG TO, *et al.* Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (28) : 3193–3198.
- [11] 郝捷, 李进, 等. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 (2021) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 52–59.
- [12] 原国家卫生和计划生育委员会. 关于印发《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》的通知 [EB/OL]. (2011-02-24) [2022-07-01]. http://www.gov.cn/gzdt/2011-02/24/content_1810219.htm
- [13] KAWAKAMI H, TANIZAKI J, TANAKA K, *et al.* Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35 (4) : 529–536.
- [14] DOHERTY GJ, DUCKWORTH AM, DAVIES SE, *et al.* Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury [J]. *ESMO Open*, 2017, 2 (4) : e000268.
- [15] de MARTIN E, MICHOT JM, ROSMORDUC O, *et al.* Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors [J]. *JHEP Rep*, 2020, 2 (6) : 100170.
- [16] POLLACK MH, BETOF A, DEARDEN H, *et al.* Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (1) : 250–255.