

帕博利珠单抗致严重免疫性肝损伤再挑战 1例分析



刘 敏^{1, 2}, 杨丽妹^{2, 3}, 尹 月², 赵冰清²

1. 鄂尔多斯市中心医院药剂科 (内蒙古鄂尔多斯 017000)
2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科 (北京 100142)
3. 海南医学院第二附属医院药学部 (海口 570311)

【摘要】 1例老年女性黑色素瘤患者, 接受帕博利珠单抗和阿昔替尼治疗后出现严重肝损伤, 给予糖皮质激素治疗好转。通过用药分析及不良反应量表评估, 考虑严重肝损伤与免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗的使用关系更大。综合分析肝损伤与免疫治疗的关系以及患者免疫治疗获益与风险, 在停用帕博利珠单抗 40 d 后再挑战免疫治疗。帕博利珠单抗致免疫相关肝毒性后重启治疗存在肝毒性复发风险, 结合文献发现免疫再挑战致严重肝毒性的发生率不高, 安全性整体可控。帕博利珠单抗为患者带来治疗获益, 截至 5 周期用药后未再发生严重肝损伤。本病例可为发生免疫相关肝毒性后再挑战免疫治疗提供参考。

【关键词】 帕博利珠单抗; 免疫相关肝毒性; 免疫治疗再挑战

A case of severe immune liver injury caused by pembrolizumab and rechallenge

LIU Min^{1,2}, YANG Limei^{2,3}, YIN Yue², ZHAO Bingqing²

1 Department of Pharmacy, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

2 Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

3 Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China

Corresponding author: ZHAO Bingqing, Email: bingqingzhao@sina.com

【Abstract】 An elderly female melanoma patient who experienced severe liver injury after treatment with pembrolizumab and axitinib, which improved with glucocorticoid therapy. Through medication analysis and adverse reaction scale evaluated, it was considered that severe liver injury was more closely related to the immune checkpoint inhibitor, pembrolizumab. After a comprehensive analysis of the relationship between liver injury and immunotherapy, as well as the benefits and risks of immunotherapy for patients, immunotherapy was rechallenged 40 days after discontinuation of pembrolizumab. Restarting treatment with pembrolizumab after immune-mediated hepatitis poses a risk of recurrence of hepatotoxicity. After reviewing related

literature, it had been found that the incidence of severe hepatotoxicity caused by rechallenging treatment was low, and the overall safety was controllable. Pembrolizumab had brought therapeutic benefits to patients, with no further immune-mediated liver injury of 5 cycles medication. This case can provide a reference for rechallenging immunotherapy after immune-mediated hepatitis.

【Keywords】 Pembrolizumab; Immune related liver injury; Rechallenge of immunotherapy

晚期恶性肿瘤治疗方案有限,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在其治疗中发挥重要作用。帕博利珠单抗是针对程序性死亡受体-1 (PD-1) 的 ICIs,通过阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制作用发挥抗癌作用。2014 年 9 月 4 日获美国食品药品监督管理局批准上市,目前帕博利珠单抗在国内已经获批用于多个癌种适应证。随着帕博利珠单抗广泛应用,相关肝毒性报道随之增多,已有因免疫相关肝毒性 (immune-mediated hepatitis, IMH) 死亡报道^[1]。严重的 IMH 在一定程度上阻碍了 ICIs 在临床实践中的使用,不良反应发生后再挑战或永久停用 ICIs 的选择是临床治疗中的难题。本文报道 1 例黑色素瘤患者接受帕博利珠单抗联合阿昔替尼治疗后发生 4 级 IMH 后再挑战 ICIs 的病例,结合文献进行总结分析,为发生 IMH 后再挑战免疫治疗提供参考。本研究已取得患者知情同意。

1 病例资料

患者,女,73 岁,身高 152 cm,体重 62 kg,既往 2 型糖尿病 3 年,饮食+运动控制,高血压病史半年,服用非洛地平缓释片 5 mg, qd、沙库巴曲缬沙坦片 200 mg, qd,控制尚可。无吸烟史和饮酒史,无肝炎病史。2022 年 9 月患者无诱因出现便血,间断腹泻。2022 年 11 月 10 日北京大学肿瘤医院腹盆部 CT 示:直肠局部肠壁稍厚,右腹股沟淋巴结肿大,2023 年 1 月直肠肿物病理活检提示直肠黑色素瘤,诊断为直肠黑色素瘤 IV 期,右腹股沟淋巴结转移,盆腔多发淋巴结转移。于 2023 年 1 月 19 日开始行一线第 1 周期免疫+抗血管靶向治疗:帕博利珠单抗注射液 (MSD Ireland,规格:4 mL:100 mg,批号:W012727) 200 mg, ivd, 每 3 周 1 次 (q3w),

阿昔替尼片 (辉瑞制药,规格:5 mg×28 片,批号:GA1404) 5 mg, po, bid。3 周期后疗效评定为疾病稳定 (SD)。3 月 23 日患者行第 4 周期治疗,4 月 8 日出现乏力、厌食和腹泻等不适,4 月 11 日入院治疗。4 月 11 日生化检查:丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 2 396 U·L⁻¹,天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 1 993 U·L⁻¹,总胆红素 (TBIL) 61.8 μmol·L⁻¹,直接胆红素 (DBIL) 39.1 μmol·L⁻¹。患者既往每周期用药前肝功能检查均无异常,复查肝脏影像学未见异常,感染筛查及血清病毒学检查均为阴性。考虑 IMH 可能性大,予甲泼尼龙 120 mg (2 mg·kg⁻¹), qd,同时给予多烯磷脂酰胆碱注射液 10 mL, ivd, qd,注射用谷胱甘肽 1.2 g, ivd, qd,异甘草酸镁注射液 200 mg, ivd, qd 保肝治疗。4 月 12 日复查, TBIL、DBIL 等指标较前上升,甲泼尼龙加量至 180 mg (3 mg·kg⁻¹), qd。4 月 17 日复查, ALT 262 U·L⁻¹, AST 37 U·L⁻¹, TBIL 38.6 μmol·L⁻¹,甲泼尼龙减量至 120 mg, qd。4 月 19 日复查, ALT 182 U·L⁻¹, TBIL 32.4 μmol·L⁻¹,余正常,甲泼尼龙继续减量至 80 mg, qd。患者肝功能指标明显好转,于 4 月 20 日出院,院外继续口服泼尼松 30 mg, qd。5 月 6 日复查肝功能已恢复正常,停用泼尼松。鉴于患者出现 4 级 IMH,5 月 6 日停用帕博利珠单抗,行 2 线第 1 周期替莫唑胺+贝伐珠单抗治疗,患者自觉肛门肿物持续增大伴疼痛。考虑 1 线经 4 周期帕博利珠单抗联合治疗后腹股沟淋巴结较前明显缩小、肛门肿物缩小,疗效评定为 SD,经与患者沟通治疗获益与风险并征得同意,于 5 月 21 日在原 2 线治疗方案基础上加用帕博利珠单抗 200 mg。截止 2023 年 8 月 31 日患者已完成 2 线第 5 周期用药,评估治疗有效,期间定期复查未复发 IMH。患者发生 IMH 前后肝功能指标变化见图 1。

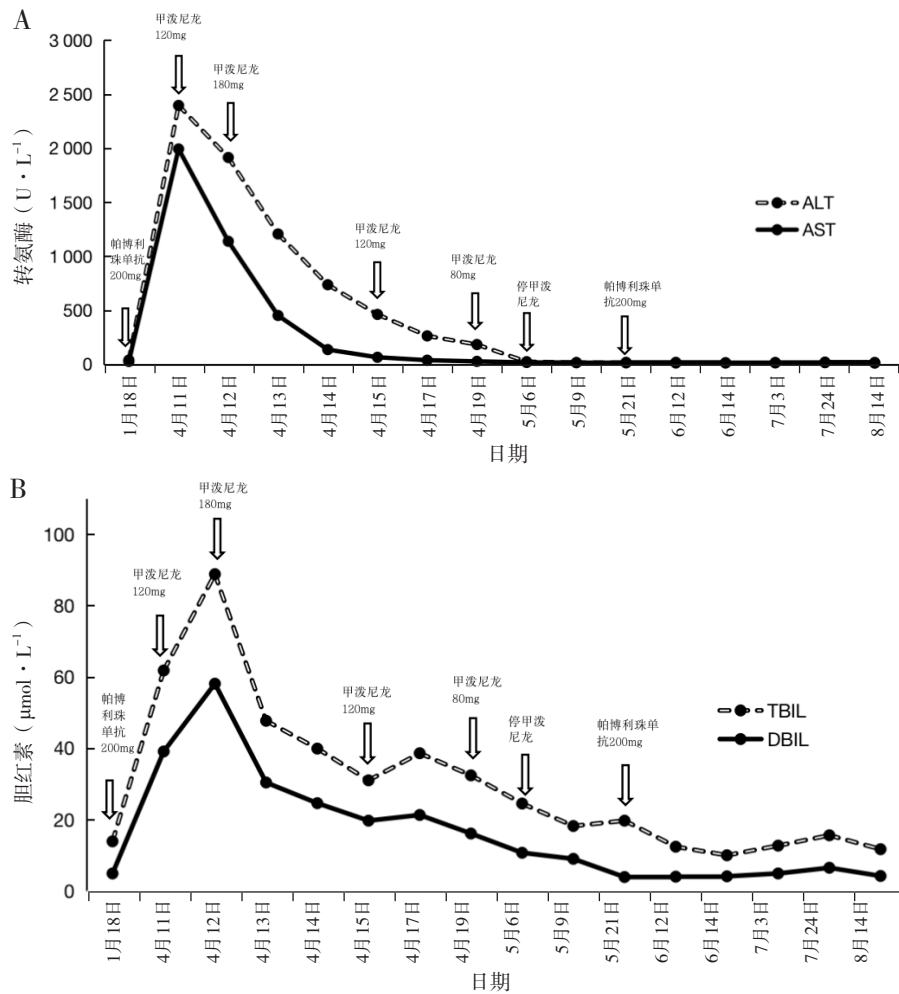


图1 患者发生IMH前后肝功能指标变化情况

Figure 1. Changes in patient's liver function before and after the occurrence of IMH

注: A. 转氨酶变化情况; B. 胆红素变化情况。

2 讨论

2.1 肝损伤与帕博利珠单抗相关性分析

本例患者接受帕博利珠单抗+阿昔替尼治疗前未见肝功能异常,第4周期用药后发生肝损伤,ALT升高至正常上限(ULN)60倍,TBIL升高至3倍ULN,肝损伤与用药时间存在关联性。患者既往无肝病史和家族史、期间未使用其他药物,影像学检查排除肝转移,感染筛查及血清病毒学检查排除病毒性肝炎,结合实验室及影像学结果,考虑抗肿瘤药物所致肝损伤可能性大。帕博利珠单抗和阿昔替尼均可引起肝损伤。在阿昔替尼的II/III期临床研究中,阿昔替尼致3级以上肝损伤的发生率为0.3%,同时引起ALT(>3倍ULN)和胆红素(>2倍ULN)升高的严重肝损伤报告较罕见^[2]。帕博利珠单抗致3/4级ALT升高发生率为3.1%,胆红素升高发生率为1.7%,IMH常

发生于开始治疗后4~12周^[3]。本例患者首次使用帕博利珠单抗后81d出现肝功能异常,ALT和AST均超过20倍ULN,诊断为4级IMH,激素治疗3周后肝功能恢复正常。采用Naranjo's评估量表^[4]对帕博利珠单抗和阿昔替尼与患者发生的IMH进行关联性评价,结果帕博利珠单抗评分为6分,评估其关联性为很可能;阿昔替尼评分为4分,关联性评价为可能。综上考虑,患者肝损伤很可能是帕博利珠单抗导致,但不能完全排除阿昔替尼的影响。

2.2 帕博利珠单抗引起IMH后重启的获益与风险评价

美国国立综合癌症网络指南^[5]建议3级及以上IMH应永久停用ICIs,中国临床肿瘤学会指南^[6]建议2~3级IMH可继续使用ICIs,4级及以上永久停用。当前因严重IMH中断ICIs后重启免疫治疗的安全证据相对较少。一项纳入1913

例黑色素瘤患者的回顾性研究^[7]中, 102 例 (5%) 患者出现 3~4 级 IMH, 其中 31 例患者再次接受 ICI 治疗, 结果显示, 重启 ICI 并没有影响总体生存与最佳治疗反应。Reschke 等^[8]的研究指出, 因免疫相关不良反应事件 (irAEs) 暂停 ICI 后重启的患者, 其客观缓解率 (ORR 值) 为 70.2%, 高于因疾病进展暂停 ICI 患者的 15.5%, 两组无进展生存期分别为 8.2 个月和 7.4 个月。研究^[9]显示, ICI 再挑战的中位间隔时间以及初始不良反应的严重程度, 与再挑战 ICI 后复发 irAEs 之间无统计学意义的相关性。ICI 再挑战时需要综合考虑患者的耐受性、免疫治疗疗效、以及疾病进展情况。Gobbini 等^[10]分析了 144 例 ICI 再挑战病例, 结果美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分为 0, 1 和 ≥ 2 的患者, 其中位生存期分别为未达到、1.4 年和 1.1 年。ICI 再挑战的研究结果存在较大的异质性^[11], 那些具有较好的 ECOG 评分、初始 ICI 持续时间长、非肿瘤进展的停药原因与更好的结果相关。而女性、入院时合并黄疸、终末期肝病模型 (MELD) 评分 ≥ 18 分则与较差结果相关^[12], 年龄不构成肝毒性的危险因素。本例患者再挑战帕博利珠单抗时的

ECOG 评分为 1 分, 出现肝损伤前经 4 个周期的化疗联合免疫治疗疾病控制稳定, 因不良反应而非肿瘤进展停药, 老年女性, 入院时胆红素升高, MELD 评分 14 分 (低危), 综上因素给予患者免疫治疗再挑战后疾病控制有效且未再发严重肝损伤。提示在充分评估病情以及密切监测下进行 ICI 再挑战的可行性。

关于复发风险及严重程度, Dolladille 等^[13]的研究中, 重启后 irAEs 发生率为 28.8%。一项对 180 例既往发生过 ≥ 2 级 irAEs 患者的研究^[9]显示, ICI 再挑战后有 38.9% 的患者经历了至少一个 ≥ 2 级的 irAEs, 其中 70.0% 经历了与之前相同的 irAEs, 25.7% 经历了不同的 irAEs, 4.3% 经历了多种 irAEs。在重启免疫治疗的黑色素瘤患者中, 有 48% 出现了任意级别的 irAEs, 19.4% 患者因发生 3 级及以上 irAEs 而停止 ICI 治疗^[7]。本研究搜集到 9 例帕博利珠单抗致肝损伤后重启的病例报道^[14-22], 其中 3 级及以上 IMH 患者 7 例 (3 例 4 级、4 例 3 级), 这 7 例患者中有 3 例 (42.9%) 复发 IMH。见表 1。综上所述, ICI 再挑战后发生 irAEs 的患者比例接近 50%, 但严重 irAEs 发生率并不高, 提示 ICI 再挑战具有一定安全性。

表1 帕博利珠单抗致肝毒性后再挑战的文献病例

Table 1. Literature cases of rechallenge after hepatotoxicity induced by pembrolizumab

病例	年龄 (岁) / 性别	临床表现	IMH 发生时间	CTCAE 分级	处理	转归	重启 时机	是否 复发	处理与转归
1 ^[14]	62/男	腹痛	-	3	泼尼松龙 0.5 mg · kg ⁻¹	好转	不详	-	不详
2 ^[15]	66/男	无症状	第2周期用药后 第20天	3	熊去氧胆酸 150 mg, bid	痊愈	不详	否	-
3 ^[16]	51/男	无症状	第1周期用药后	4	大剂量激素和 替诺福韦	好转	10周后	否	-
4 ^[17]	68/男	无症状	第1周期用药后 第13天	3	甲泼尼龙 40 mg · d ⁻¹ 和 双环醇50 mg, tid	好转	2周后	是	重启65 d后出现3级肝损伤, 予甲泼尼龙和双环醇好转, 停药未再使用
5 ^[18]	69/男	疲劳	第1个周期用药 后21天	4	甲泼尼龙 2 mg · kg ⁻¹ 和 熊去氧胆酸	好转	2个月后	否	-
6 ^[19]	56/女	厌食、腹痛	第2周期用药后 第19天	4	自行恢复	痊愈	1周后	是	重启21 d后出现4级肝损伤, 予泼尼松龙30 d后好转, 停药未再使用
7 ^[20]	45/男	无症状	第1周期用药后 第5天	2	自行恢复	痊愈	22 d后	是	重启42 d后出现2级肝损伤, 予泼尼松龙治疗111 d后好转

续表1

病例	年龄(岁) /性别	临床表现	IMH发生时间	CTCAE 分级	处理	转归	重启 时机	是否 复发	处理与转归
8 ^[21]	75/女	不详	第1周期用药后 第16天	2	甲泼尼龙 1 000 mg, qd	好转	3个月后	否	-
9 ^[22]	68/男	发热、腹痛	第1周期用药后 第6天	3	甲泼尼龙 30 mg · d ⁻¹ 和 熊去氧胆酸	好转	1周后	是	重启第4周期后14 d出现4 级肝损伤, 给予甲泼尼龙 和熊去氧胆酸治疗好转

注: CTCAE: 常见不良事件评价标准。

2.3 帕博利珠单抗致IMH后重启的时机

初始 irAEs 和 ICI 再挑战之间的时间间隔较长, 与严重 irAEs 的复发率较高相关^[23]。一项回顾性研究^[24]分析 11 例晚期非小细胞肺癌患者重启 ICI 治疗, 对重启有应答的患者比无应答的患者的治疗间隔更短(1.6 个月 vs. 4.7 个月), 提示初始治疗的免疫记忆可能在治疗结束后持续。当初始治疗产生的免疫反应减弱时, 最初建立的肿瘤休眠被打破, 进而失去对肿瘤生长的控制, 重建抗癌作用可能更困难。因此, 建议重启时间在 3 个月内为宜。本例患者暂停免疫治疗 2 个月后重启 ICI, 随访 3 个月 IMH 未复发且抗肿瘤效果良好。表 1 中的 9 例患者重启时间为 14~90 d, 其中 4 例再次给药未出现肝损伤。免疫治疗间隔时间对再次挑战的效果有一定影响, 应把握好重启免疫治疗的时机。

2.4 小结

ICIs 在治疗过程中存在累及各系统不良反应风险, 然而鉴于 ICI 治疗有效性, 再挑战常需要作为后续治疗的方案之一。本例老年女性患者在使用帕博利珠单抗疾病控制稳定的情况下, 因发生 4 级 IMH 停用 ICI。结合患者情况以及文献分析, 评估风险后给予帕博利珠单抗再挑战, 最终该患者在未再出现严重肝损伤的情况下从免疫治疗再挑战中获益。ICI 因不良反应停药后能否进行免疫治疗再挑战, 还需要结合不良反应的严重程度以及累及器官个体化分析。目前可查阅到的免疫再挑战均为小样本回顾性研究, 证据等级较低, 存在局限性。期待有大样本研究针对精准识别免疫治疗再挑战的获益人群或风险因素能够给出高级别证据以指导临床用药。

参考文献

1 Thorsteinsdottir T, Løitegård T, Reims HM, et al. Fatal

cholestatic liver injury during treatment with PD1 immune checkpoint inhibitor for malignant melanoma: a case report[J]. *Case Rep Oncol*, 2020, 13(2): 659–663. DOI: 10.1159/000507695.

2 Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1931–1939. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.

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. DOI: 10.1002/hep.31227.

4 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.

5 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387–405. DOI: 10.6004/jncn.2022.0020.

6 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编著. 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 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 51–192.

7 Li M, Sack JS, Rahma OE, et al. Outcomes after resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after high-grade immune-mediated hepatitis[J]. *Cancer*, 2020, 126(23): 5088–5097. DOI: 10.1002/encr.33165.

8 Reschke R, Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020, 18(5): 429–436. DOI: 10.1111/ddg.14091.

9 Allouchery M, Lombard T, Martin M, et al. Safety

- of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001622. DOI: 10.1136/jitc-2020-001622.
- 10 Gobbini E, Toffart AC, Pérol M, et al. Immune checkpoint inhibitors rechallenge efficacy in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(5): e497–e510. DOI: 10.1016/j.clc.2020.04.013.
- 11 Plazy C, Hannani D, Gobbini E, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge and resumption: a systematic review[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(9): 1095–1106. DOI: 10.1007/s11912-022-01241-z.
- 12 江莹, 张宁萍, 许青, 等. 65 例程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂介导肝损伤患者的临床特点及预后分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(10): 669–673, 712. [Jiang Y, Zhang NP, Xu Q, et al. Analysis of clinical characteristics and prognosis of 65 patients with liver injury induced by PD-1 inhibitor[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(10): 669–673, 712.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.004.
- 13 Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 865–871. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726.
- 14 Kida A, Matsuda K, Matsuda M, et al. Hepatobiliary and pancreatic: biliary injury related to checkpoint inhibitor "pembrolizumab"[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(9): 1478. DOI: 10.1111/jgh.14677.
- 15 Chatterjee A, Bivas BK, Gehani A, et al. Pembrolizumab-induced large duct cholangiopathy: diagnosis and follow up imaging[J]. *J Postgrad Med*, 2021, 67(1): 43–45. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_793_20.
- 16 Pandey A, Ezemenari S, Liaukovich M, et al. A rare case of pembrolizumab-induced reactivation of hepatitis B[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2018, 2018: 5985131. DOI: 10.1155/2018/5985131.
- 17 Liu Y, Zhang J, Yin Z, et al. Compromise or not? A case report of successful treatment of pembrolizumab-induced hepatitis in a patient with non-small cell lung cancer with low-dose methylprednisolone and bicyclol[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(7): 2023–2030. DOI: 10.1111/1759-7714.13463.
- 18 Kobayashi K, Nakachi I, Mitsuishi A, et al. Successful retreatment using pembrolizumab for non-small-cell lung cancer after severe immune-related hepatitis: a case report[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(1): e30–e32. DOI: 10.1016/j.clc.2019.02.004.
- 19 Calderon B, Stancu A, Vanel FR, et al. Pembrolizumab treatment-induced liver toxicity[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2021, 15(2): 742–750. DOI: 10.1159/000518128.
- 20 Okuno T, Nakashima K, Mitarai Y, et al. Immune checkpoint inhibitor (ICI)-induced hepatitis diagnosed by liver biopsy followed by ICI-free chemotherapy leading to therapeutic effect: a case of lung cancer treatment[J]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 40: 101753. DOI: 10.1016/j.rmcr.2022.101753.
- 21 Tian CY, Ou YH, Chang SL, et al. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis-like disorder, ocular myositis, and hepatitis: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 244. DOI: 10.1186/s13256-021-02722-8.
- 22 Sato K, Hayashi M, Abe K, et al. Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy: a case report[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(6): 1310–1314. DOI: 10.1007/s12328-020-01178-5.
- 23 Zhao Q, Zhang J, Xu L, et al. Safety and efficacy of the rechallenge of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 27(12): 730320. DOI: 10.3389/fimmu.2021.730320.
- 24 Niki M, Nakaya A, Kurata T, et al. Immune checkpoint inhibitor re-challenge in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(64): 32298–32304. DOI: 10.18632/oncotarget.25949.

收稿日期: 2023 年 11 月 10 日 修回日期: 2024 年 01 月 15 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏