

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.009

免疫检查点抑制剂相关肝硬化性肝毒性一例及文献复习

Immune checkpoint inhibitor-related cirrhotic hepatotoxicity: A case report and literature review

刘鹏敏^{1,2}, 李瑜文³, 杨晓玲^{1,2}, 张俊萍^{1,2}, 高炯^{1,2}[1. 山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院), 山西医科大学第三医院, 肿瘤中心 胸部肿瘤科, 山西 太原 030032; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北武汉 430030; 3. 山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院), 山西 太原 030032]

[摘要] 近年来,免疫检查点抑制剂(ICI)广泛应用于肺癌的治疗中,ICI引起的不良反应亦逐渐被认识。其中,ICI相关肝毒性(IMH)多表现为丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶升高,ICI相关肝硬化性肝毒性报道少见。本文报道1例本科室收治的70岁男性肺鳞状细胞癌(LSCC)病例,该患者应用帕博利珠单抗(200 mg d1 Q3w)维持治疗期间出现腹胀、纳差、乏力、肝功能异常及肝硬化改变,结合患者病史、症状及检验检查结果诊断为ICI相关肝硬化性肝毒性,经口服泼尼松(60 mg qd)治疗,患者腹胀等症状消失、肝功能及肝硬化改变部分好转。通过报道该例ICI治疗相关不良反应,为临床一线医生处理相关问题时提供了一种思路。

[关键词] 肺鳞状细胞癌;免疫检查点抑制剂;免疫检查点抑制剂相关肝毒性;帕博利珠单抗

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1010-03

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在肺癌中的研究及应用较为广泛,单药或联合用药均可提高肺癌患者的缓解率并延长生存期^[1-4]。但ICI所致的免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)亦不可忽视,包括皮肤毒性、内分泌毒性、胃肠毒性、肝毒性、胰毒性、肺毒性、骨关节与肌毒性等^[5-7]。其中,ICI相关肝毒性(ICI-induced immune mediated hepatitis, IMH)因ICI不同而发生率有所不同:PD-1抑制剂发生率最低,PD-L1和CTLA-4抑制剂居中,ICI联合治疗最高,发生率从0.7%~16%不等^[8]。本科室对近年来使用ICI治疗患者进行irAE分析发现,IMH发生率为15.9%(3~4级占2.9%)。现报道1例PD-1抑制剂帕博利珠单抗治疗肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LSCC)引起的ICI相关肝硬化性肝毒性病例,通过结合文献复习、分析该患者临床特征及诊疗过程,为ICI引起的肝硬化性肝毒性的临床诊治提供借鉴和参考。

1 病例资料

患者,男,70岁,2021年7月22日患者无明显诱因出现咳嗽、咳痰,白痰易咳出,胸部CT提示右肺占位,气管镜活检病理示为LSCC,PD-L1 5%,同时完善其他相关检查后,确诊为右侧LSCC T3N2M0 III B期。因患者拒绝同步放化疗,选择免疫联合化疗治疗。2021年8月24日起规律行化疗+免疫治疗6周期,具体用药:帕博利珠单抗200 mg d1 Q3w,白蛋白

结合紫杉醇300 mg d1 Q3w。2周期疗效评估为SD,6周期评估为PR,未见明显不良反应。帕博利珠单抗200 mg d1 Q3w维持治疗。2022年2月23日至4月5日行肺部病灶放疗(60 Gy/30次)。2022年6月23日起患者出现腹胀、纳差、乏力等,为进一步治疗于2022年7月2日再度入院。

2022年7月2日肝功能检查结果(表1):丙氨酸氨基转移酶(ALT)12.9 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)29.6 IU/L,碱性磷酸酶(ALP)150.9 IU/L,r-谷氨酰基转移酶(r-GGT)133.0 IU/L,总胆红素(TBIL)13.3 μmol/L,直接胆红素(DBIL)4.0 μmol/L。腹部超声:肝实质弥漫性增粗,肝内胆道结构显示欠清,肝门静脉主干增宽(内径1.3 cm),胆囊壁毛糙、增厚(厚0.5 cm),脾大(肋间厚4.5 cm,长径13.3 cm),腹腔大量积液(肝周液宽2 cm、脾周液宽1.2 cm,盆腔液深9.7 cm),符合肝硬化改变(图1)。治疗上给予保肝、补充白蛋白等对症支持,但效果欠佳。因患者无肝炎病史、无长期大量饮酒史,考虑ICI导致的肝硬化肝毒性改变。2022年7月19日起口服泼尼松龙片60 mg qd,以后逐渐减量。患者不适症状消失。2022年8月3日当地医院复查肝功能显示,肝功能指标有所好转(表1);复查腹部超声:肝实质回声均

[基金项目] 山西省科技厅科研基金(No.201901D111421)

[作者简介] 刘鹏敏(1987—),女,硕士,主要从事肺癌、食管癌及黑色素瘤的诊治,E-mail: 597460219@qq.com

[通信作者] 高炯,E-mail: gaojiong9999@163.com

匀,肝内管道系统走形清晰,肝门脉主干不宽,胆囊壁毛糙增厚(厚0.6 cm),脾大(厚5.3 cm),腹腔积液(前后径4.7 cm),肝、胰、肾未见明显异常。

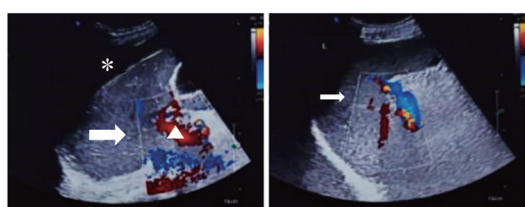
2 讨论

该例LSCC患者一线帕博利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗6周期后,用帕博利珠单抗单药维持治疗期间出现腹胀等不适伴肝功能异常及肝硬化改变,予以激素治疗后不适症状消失、肝功能及肝硬化改变好转。

ICI主要是与T细胞或肿瘤细胞上的PD-1、PD-L1或CTLA-4结合,从而激活T细胞对肿瘤细胞的杀伤而发挥抗肿瘤作用^[9]。同时,也会打破机体正常的免疫耐受性及免疫性之间的平衡^[10],所以其不良反应几乎可以影响机体所有的器官。ICI的不良反应具体机制尚未完全明了,T细胞、抗体及细胞因子可能参与其中^[11],其中细胞毒性CD8⁺T淋巴细胞起关键性作用^[12],而IMH的发生则可能是这些因子共同作用的结果。

表1 LSCC患者的肝功能各项指标检测结果

指标	07-02	07-13	07-19	08-03	09-13
ALT(IU/L)(9~50)	12.9	6.8	35.3	26	28.8
AST(IU/L)(15~40)	29.6	20.4	49.3	28.8	14.4
ALP(IU/L)(45~125)	150.9	159.8	168	-	-
r-GGT(IU/L)(10~60)	133.0	100.6	104.4	-	-
TBIL(μ mol/L)(\leq 26)	13.3	16.3	17.2	17.6	30.3
DBIL(μ mol/L)(\leq 4)	4	4.6	4.7	3.8	5.8



⇨:肝;⇨:脾;△:肝门静脉;*:腹水

图1 LSCC患者的腹部超声成像结果

IMH一般无特异性临床表现,患者有时伴有发热、早饱等非特异性症状,实验室检查表现为ALT升高和(或)AST升高,伴或不伴有胆红素升高^[13],影像学检查无特征性意义^[14]。本例LSCC患者有ICI使用史,且有消化道非特异性症状,但其肝功能异常不是以ALT或AST升高为主,主要表现为ALP及r-GGT升高为主,结合患者腹部超声检查报告(肝弥漫性增粗及肝内胆道结构显示欠清),可能是ICI所致肝弥漫性水肿而肝细胞并未破坏,其侵犯胆道系统为甚,这与前期报道的结果^[15]相似。对于IMH的诊断,目前尚无明确的诊断标准,更多需要排除其他造成肝功能异常的因素,对于诊断不明或大于等于3级IMH应行肝活检。针对本例患者,如能早期进行肝活检来明确肝硬化的原因,则对IMH的诊治则更及时有效。

依据实验室检查结果,可将IMH分为4级:ALT或AST小于正常值上限3倍为G1,ALT或AST介于正常值上限3~5倍之间为G2,ALT或AST介于正常值上限5~20倍中间为G3,ALT或AST大于正常值上限20倍为G4^[13,16]。该患者除AST轻微升高,主要表

现为ALP及r-GGT升高,中国临床肿瘤学会(CSCO)ICI相关的毒性管理指南在免疫相关肝毒性未明确阐述,根据不良反应事件评价标准(CTCAE)分为1级^[17],但该不良反应分级系统未明确细化影像学表现及病理学表现,故该分级能否准确真实地反映患者不良反应的严重程度尚需进一步研究。

按照CSCO指南,对于G1患者,建议继续ICI治疗;对于G2、G3级患者,暂停ICI治疗,0.5~1.0 mg/kg泼尼松口服,缓慢减量;对于G4患者,建议永久停用ICI治疗,静脉注射甲基泼尼松龙1~2 mg/kg,如肝功能无好转,可考虑加用麦考酚酯,因英夫利西单抗可能导致肝功能损害,故不推荐使用英夫利西单抗。G1~3级患者,泼尼松减至小于等于10 mg/d,且肝毒性小于等于1级,可考虑重启ICI治疗。IMH大多数预后良好。治疗IMH方案的制定主要是参考肝功能异常分级,本病例经过泼尼松激素治疗后症状缓解、肝功能指标及影像学肝硬化改变好转,但对于ICI相关肝硬化性肝毒性的治疗可能需要更为精准的方案及评估。

值得注意的是,该患者ICI相关不良反应为非典型IMH,主要表现为典型肝功能指标AST轻微升高、非典型肝功能指标ALP及r-GGT升高,腹部超声提示肝硬化改变,经激素治疗后,患者腹胀等症状消失,轻微AST降至正常,腹部超声提示肝实质回声弥漫增粗消失、胆道显示清晰、肝门静脉主干宽度恢复正常及腹水减少,脾厚度值增大可能与复查时有部分肋骨遮挡测量不准有关。遗憾的是,该患者后期未复查ALP、r-GGT、TBIL和DBIL及腹部超声检查,

建议患者继续定期复查相关项目并随访及记录。

综上所述,通过分析本例LSCC患者ICI治疗所致肝硬化性肝毒性病例,对ICI所致肝毒性进行梳理,认为其所致肝硬化性肝毒性罕见,主要表现为肝影像学改变,其诊治细化原则尚需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [2] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, *et al.* Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (Camel): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
- [3] HERBST R S, GIACCONE G, MARINIS F D, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1328-1339. DOI:10.1056/NEJMoa1917346.
- [4] YANG Y P, WANG Z H, 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 Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.07.014.
- [5] 白日兰, 崔久嵬. 免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应——新探索、新挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(5): 419-430. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.001.
- [6] LI L, LI G, RAO B, *et al.* Landscape of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in Chinese population[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15567[2022-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511303/>. DOI:10.1038/s41598-020-72649-5.
- [7] SHI Y Q, FANG J, ZHOU C Z, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related adverse events in lung cancer: real-world incidence and management practices of 1905 patients in China[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(3): 412-422. DOI:10.1111/1759-7714.14274.
- [8] PEERAPHATDIT T B, WANG J, ODENWALD M A, *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.
- [9] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223-249. DOI:10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
- [10] WANG Y, LI Z Y, LI S, *et al.* Research advances in adverse liver reactions caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(1): 220-223. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.039.
- [11] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168. DOI:10.1056/NEJMra1703481.
- [12] FESSAS P, POSSAMAI L A, CLARK J, *et al.* Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms[J/OL]. *Immunology*, 2020, 159(2): 167-177[2022-10-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954715/>. DOI:10.1111/imm.13141.
- [13] 李梦侠, 刘秀峰, 彭智等. 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 [指南]. 人民卫生出版社, 2021.4, 北京. 第53-54页.
- [14] LOMBARDI A, MONDELLI M U. Review article: immune checkpoint inhibitors and the liver, from therapeutic efficacy to side effects[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(8): 872-884. DOI: 10.1111/apt.15449.
- [15] EVERETT J, SRIVASTAVA A, MISDRAJI J. Fibrin ring granulomas in checkpoint inhibitor-induced hepatitis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(1): 134-137. DOI:10.1097/PAS.0000000000000759.
- [16] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, 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. DOI:10.6004/jncn.2020.0012.
- [17] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, *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. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.

[收稿日期] 2022-10-19 [修回日期] 2022-11-07

[本文编辑] 党瑞山