

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.012

· 病例报道 ·

IBI310联合信迪利单抗治疗黑色素瘤致以胆红素升高为特征的严重免疫相关性肝炎一例及文献复习

Severe immune-related hepatitis characterized by elevated bilirubin induced by combination therapy with IBI310 and sintilimab in melanoma patient: a case report and literature review

李路桥, 沙慧子, 邹征云(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤研究所, 江苏 南京 210008)

[摘要] 恶性黑色素瘤(MM)是一种恶性程度高、早期易转移、死亡率高的肿瘤。随着免疫检查点抑制剂(ICI)为代表的新型免疫疗法的发展,黑色素瘤患者的总生存期得到了较大提升。然而,在ICI治疗期间或之后,部分患者可能会出现免疫相关不良反应(irAE),尤其是在ICI联合治疗时。免疫相关性肝炎是其常见不良反应,但大多数肝炎病例为轻中度,严重免疫相关性肝炎的发病率低。报告一例58岁IIIC期肢端恶性黑色素瘤患者,在3个周期双重免疫治疗后出现了严重免疫相关性肝炎,血检结果提示总胆红素(TBIL)丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)明显增高,经过大剂量皮质类固醇激素联合吗替麦考酚酯(MMF)治疗后,患者的TBIL明显改善,ALT也恢复正常。

[关键词] 黑色素瘤;双重免疫治疗;免疫相关不良反应;难治性肝炎;类固醇激素;吗替麦考酚酯

[中图分类号] R739.5;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1021-04

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是由皮肤及其他器官中的黑素细胞恶变产生的肿瘤,其恶性程度高、早期易转移、预后极差。随着靶向及免疫治疗药物的相继上市并应用于临床,MM患者的总生存期(overall survival, OS)得到了极大的提升^[1]。然而,在免疫治疗带来持久反应的同时,也可能诱发免疫相关不良反应(irAE)^[2-4],尤其易发生在联合使用免疫检查点抑制剂(ICI)时^[5]。其中,任何级别的免疫相关肝炎的发病率为0.8%~7.1%;大多数肝炎病例为轻中度,3~4级肝炎的发病率为0~1.6%^[6]。然而,以胆红素升高为特征的免疫相关肝炎的确切发病率尚未见有相关文献讨论。本文报告一例双重免疫治疗后以胆红素升高为特征的严重免疫相关性肝炎经皮质类固醇联合吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)有效治疗的患者,以期促进临床合理用药。

1 病例资料

患者,男,58岁,2016年发现右足趾内侧一芝麻大小黑色皮肤肿物,逐步增大至2 cm×2 cm,无破溃及疼痛。2020年05月10日病灶区破溃,于当地医院行病灶切除术,术后病理提示黑色素瘤。2020年07月08日于我院行右足趾黑色素瘤扩大切除+右足趾截肢+右侧腹股沟淋巴结清扫术。术后病理提示:肢端侵袭性恶性黑色素瘤,肿瘤大小2.5 cm×2 cm×2 cm×1.5 cm,伴溃疡形成,肿瘤厚度>4 mm,Clark分级IV~

V级,核分裂热点区域计数:7个/mm²,腹股沟淋巴结查见1/13枚见癌组织转移,脉管、神经均未见肿瘤侵犯。基因检测无靶向药推荐。

经与患者充分沟通后,2020年08月20日入组鼓楼医院肿瘤中心“评估IBI310(抗CTLA-4单抗)联合信迪利单抗(抗PD-1单抗)及信迪利单抗对比高剂量干扰素用于可完全切除极高危肢端型黑色素瘤术后辅助免疫治疗”临床研究。随机至A组,方案为IBI310(3 mg/kg静脉输注每3周1次)+信迪利单抗(200 mg静脉输注每3周1次)。2020年10月10日行3周期治疗后出现腹泻及呕吐,水样泻7~8次/d。血常规及电解质提示3级免疫相关性肠炎,生化提示总胆红素(total bilirubin, TBIL)24 μmol/L、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)61.9 U/L、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)44.2 U/L、直接胆红素(indirect bilirubin, DBIL)16.5 μmol/L。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、腹部CT、结肠镜未见异常。予甲泼尼龙80 mg qd静脉滴注5 d,症状无改善,调整甲泼尼龙剂量为120 mg qd,并加用免疫抑制剂MMF 1 g/d口服。使用3 d后,患者胃肠道症状改善,激

[基金项目] 国家自然科学基金(No.81872484, No.82073365);江苏省重点研发计划专项(No. BE2019605);江苏省自然科学基金(No. BK20181115)

[作者简介] 李路桥(1997-),女,硕士生,从事恶性肿瘤免疫治疗相关的研究, E-mail: docllq@163.com

[通信作者] 邹征云, E-mail: zouzhenyuan001@163.com

素减量至 60 mg qd。

2020年10月23日,复查生化提示转氨酶升高,患者既往无肝炎病史,无饮酒史,在使用抗CTLA-4联合抗PD-1之前,腹部CT未显示任何肝损迹象,肝炎全套、自免肝抗原组套、抗核抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、线粒体抗体谱、免疫球蛋白IgG4均未见异常,考虑免疫相关性肝炎。甲泼尼龙剂量增至120 mg qd,同时口服MMF 1 g/d,持续两周。完善巨细胞病毒DNA: 1.07×10⁴ IU/mL(参考范围:<500 IU/mL),EB病毒DNA: 6.01×10² IU/mL(参考范围:<500 IU/mL)。考虑EB病毒和巨细胞病毒增高是使用类固醇激素引起的继发感染,加用更昔洛韦抗病毒,将甲泼尼龙减量至80 mg qd。

在皮质类固醇激素联合MMF治疗一个月后,ALT和AST水平仍然升高,尤其是胆红素进行性增高。血检结果的峰值水平表现为:TBIL, 302.5 μmol/L; DBIL, 219.1 μmol/L; ALT, 545.8 U/L; AST, 383.6 U/L; 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), 776.7 U/L。2020年11月23日起予甲泼尼龙500 mg冲击治疗3 d,将MMF剂量增加至2 g/d。复查ALT降至233.2 U/L,AST降至86.5 U/L,TBIL降至198.5 μmol/L,2020年11月26日激素剂量降至80 mg qd,MMF剂量降至1 g/d。患者的ALT水平在接下来的一个月内恢复正常,总胆红素也显著改善。激素逐渐改为口服及减量,直至患者出院。详见图1。

尽管肝炎得到改善,但该患者未再重启免疫治疗。出院一个月后,复查胆红素和转氨酶水平均在正常范围内。此后,患者未接受治疗,每3个月复查1次,末次随访日期为2022年3月10日,患者肝功能正常,肿瘤无复发、转移征象。

2 讨论

在ICI治疗中,免疫相关性肝炎是一种常见的不良事件。在使用不同药物时,肝炎的发生率有差别,使用CTLA-4抑制剂出现ALT/AST升高的发生率在10%以内,PD-1/PD-L1抑制剂发生率约5%以内,大多数免疫性肝炎都是轻度的,3~4级ALT/AST升高发生率约为1%~2%。不同ICI联合使用时发生率会增加。然而,本例除了4级ALT和AST升高外,胆红素也4级升高,这种情况在临床中很少见。一项对11例伊匹木单抗(抗CTLA-4单抗)相关性肝炎患者的回顾性研究^[7]表明,所有患者的ALT和AST均升高,范围分别为(185~3075) U/L和(67~1 293) U/L。大多数(7/11)患者的总胆红素水平正常。在本病例报告中列出了几例接受额外免疫抑制剂治疗的激素抵抗

性免疫相关肝炎患者,大多数表现为ALT升高,一些患者胆红素升高,但预后不佳(表1)。在其他自身免疫性肝病中,总胆红素和直接胆红素的水平从正常到显著异常不等^[8]。没有发现相关文献表明胆红素水平升高与预后不良相关。

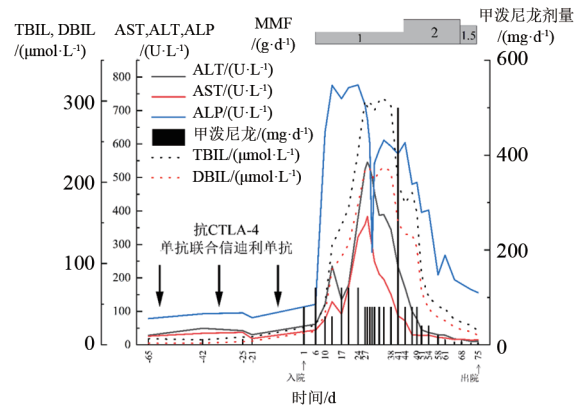


图1 诊疗过程中实验室指标变化

自2017年以来,免疫相关硬化性胆管炎(immunerelated sclerosing cholangitis, irSC)被认为是ICI诱发的继发性硬化性胆管炎,被认为是免疫相关性肝炎的鉴别诊断之一^[16-17]。与免疫相关性肝炎不同,irSC具有明显的影像学和临床病理特征。MRCP通常表现为局限性肝外胆管扩张和胆管壁弥漫性增厚^[18]。实验室检查表现为ALP和γ-GT显著高于ALT和AST。本例患者在排除药物、饮酒、感染等因素后,MRCP显示无肝内外胆管扩张;此外,irSC对激素不敏感,因此考虑患者在治疗中发生了免疫相关性肝炎。

在ICI治疗后,转氨酶升高可发生于首次免疫检测点抑制剂用药后的任何时间,最常发生于开始治疗后6~14周^[19-20],但不同的肿瘤和不同的药物发生时间会有所不同。本例患者有4级TBIL、ALT和AST升高,其肝炎经过皮质类固醇激素联合MMF成功治疗。irAE本质上是免疫系统过度激活导致的炎症反应。目前认为ICI导致人体T细胞的异常激活,引起的不良反应主要为T淋巴细胞的炎症,并被活检证实。激素可降低多种炎症细胞的活化、增殖、分化、存活,包括T淋巴细胞、巨噬细胞。尤其可促进未成熟、活化的T细胞的凋亡。大剂量激素的免疫抑制作用更快更强,从而在最快的时间内减少免疫炎症的损害,保护更多的器官功能。MMF是一种嘌呤拮抗剂,可选择性抑制活化的淋巴细胞增殖^[21],并被证实有助于在对常规免疫抑制无反应的自身免疫性肝炎患者中产生持久反应^[22]。由于ICI诱导的毒性是自身反应性T细胞的结果^[23],MMF可以作为ICI引起的免

疫相关肝炎的治疗选择。一些病例报告表明,在皮质类固醇治疗中加入MMF,可以成功治疗ICI治疗引起的肝毒性。

表1 部分类固醇抵抗性免疫相关肝炎免疫抑制治疗病例

3~4级肝炎 例数 (年龄/性别)	免疫治疗 方案	类固醇治疗	额外免疫 治疗	ALT 最大值 (U·L ⁻¹)	TBIL 最大值 (μmol·L ⁻¹)	其他副 作用	预后	参考 文献
1 (60岁/男)	帕博利珠单抗	泼尼松2 mg/kg/d	人工肝 (血浆置换)	1 269	381.3	皮疹	死于急性肝衰,肝 性脑病	[9]
1 (57岁/女)	抗PD-1抗体	甲泼尼松2 mg/kg/d 4 d,地塞米松,甲泼 尼龙1 g/d 3 d,泼尼 松150 mg	MMF,抗胸腺 细胞球蛋白	约1 300	NA	NA	ALT在162天 恢复正常	[10]
1 (49岁/女)	伊匹木单抗+ 纳武利尤 单抗	甲泼尼龙2 mg/kg/d 10 d,泼尼松1 g/kg/d 5 d,后调整为泼尼松 100 mg/kg/d	MMF,抗胸腺 细胞球蛋白	1 900	484.98	自身免疫性 甲状腺炎; 继发性糖尿 病	住院后分期显 示疾病进展	[11]
1 (50岁/女)	伊匹木单抗	甲泼尼龙2 mg/kg/d 4 d,后调整为泼尼松 6周	MMF,抗胸腺 细胞球蛋白	4 700	30	NA	肝功能达到 基线水平	[12]
1 (60岁/男)	伊匹木单抗	甲泼尼龙500 mg/kg/d 冲击9 d,继之口服 泼尼松150 mg	MMF,抗胸腺 细胞球蛋白	6 362	66	皮疹	抗胸腺球蛋白治 疗一个月后,肝 功能恢复正常	[13]
1 (75岁/男)	纳武利尤 单抗	甲泼尼龙2 mg/kg/d	硫唑嘌呤	539	35.4	NA	一个月后,肝 酶正常,肿瘤 体积增大	[14]
1 (42岁/男)	纳武利尤 单抗	口服泼尼松 0.6 mg/kg,甲泼尼 龙500 mg/d	熊去氧胆酸 600 mg/d	693	7.965	NA	五个月后,ALT 水平没有完全 恢复正常	[15]

美国临床肿瘤学会(ASCO)临床实践指南^[19]表明,免疫相关肝炎的初始治疗标准包括大剂量类固醇,如甲基强的松或强的松。在最近的一项研究^[24]中,几乎没有患者在未使用皮质类固醇治疗的情况下得到自发缓解。对于3/4级转氨酶或总胆红素升高的患者,建议使用大剂量激素,ICI永久停用。如果患者在2~3 d内对皮质类固醇没有反应,则应添加非皮质类固醇免疫抑制药物,如MMF(1~2 g/d)和硫唑嘌呤[(1~2)mg/kg]^[25]。虽然指南没有明确提出三线免疫抑制治疗,但相关文献中已报告了几例用抗胸腺细胞球蛋白治疗自身免疫性肝炎的病例^[10-12]。另一种三线免疫抑制剂他克莫司由于起效缓慢,尚未用于重型肝炎患者。然而,有文献报道一例对皮质类固醇和MMF耐药的伊匹木单抗引起的重型肝炎患者用他克莫司成功治疗^[26]。然而,与免疫相关结肠炎的治疗不同,因为英夫利昔单抗的肝脏毒性,很少

被用来治疗免疫相关肝炎^[27]。

总的来说,严重免疫相关性肝炎发病率低,临床表现不是十分明确,想要及时发现就需要进行定期的检查。目前免疫相关肝炎的最佳治疗方案仍需进一步确定。同时,也提醒临床医生,在使用免疫治疗获益的同时,还须注意其相关的不良反应。

[参 考 文 献]

- [1] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 23-34. DOI: 10.1056/nejmoa1504030.
- [2] WANG W J, LIE P Y, GUO M Z, *et al*. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(5): 1018-1028. DOI: 10.1002/ijc.30678.
- [3] SANJEEVAIAH A, KERR T, BEG M S. Approach and management

- of checkpoint inhibitor-related immune hepatitis[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(1): 220-224. DOI:10.21037/jgo.2017.08.14.
- [4] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 139-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [5] REYNOLDS K, THOMAS M, DOUGAN M. Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade[J]. *Oncologist*, 2018, 23(9): 991-997. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0174.
- [6] TANAKA R, FUJISAWA Y, SAE I, *et al.* Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(2): 175-178. DOI: 10.1093/jjco/hyw167.
- [7] JOHNCILLA M, MISDRAJI J, PRATT D S, *et al.* Ipilimumab-associated hepatitis: clinicopathologic characterization in a series of 11 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(8): 1075-1084. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000453.
- [8] MIELI-VERGANI G, VERGANI D, CZAJA A J, *et al.* Autoimmune hepatitis[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18017 [2022-10-16]. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>. DOI:10.1038/nrdp.2018.17.
- [9] WU Z P, LAI L L, LI M, *et al.* Acute liver failure caused by pembrolizumab in a patient with pulmonary metastatic liver cancer: a case report[J/OL]. *Medicine*, 2017, 96(51): e9431 [2022-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29390572/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000009431.
- [10] MCGUIRE H M, SHKLOVSKAYA E, EDWARDS J, *et al.* Anti-PD-1-induced high-grade hepatitis associated with corticosteroid-resistant T cells: a case report[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(4): 563-573. DOI:10.1007/s00262-017-2107-7.
- [11] SPÄNKUCH I, GASSENMAIER M, TAMPOURI I, *et al.* Severe hepatitis under combined immunotherapy: resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 203-205. DOI:10.1016/j.ejca.2017.05.018.
- [12] AHMED T, PANDEY R, SHAH B, *et al.* Resolution of ipilimumab induced severe hepatotoxicity with triple immunosuppressants therapy[J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2014208102 [2022-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174726/>. DOI: 10.1136/bcr-2014-208102.
- [13] CHMIEL K D, SUAN D, LIDDLE C, *et al.* Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): e237-e240 [2022-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220617/>. DOI:10.1200/JCO.2010.32.2206.
- [14] SUN R F, CHEN H, LIAN S, *et al.* Follicular porokeratosis: a case study and literature review[J]. *Eur J Dermatol*, 2017, 27(3): 332-334. DOI:10.1684/ejd.2016.2895.
- [15] MATSUBARA T, NISHIDA T, HIGAKI Y, *et al.* Nivolumab induces sustained liver injury in a patient with malignant melanoma [J]. *Intern Med*, 2018, 57(12): 1789-1792. DOI: 10.2169/internalmedicine.9851-17.
- [16] GELSOMINO F, VITALE G, D'ERRICO A, *et al.* Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 671-672. DOI:10.1093/annonc/mdw649.
- [17] 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. DOI:10.1007/s10637-017-0453-0.
- [18] TAKINAMI M, ONO A, KAWABATA T, *et al.* Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(6): 1716-1723. DOI: 10.1007/s10637-021-01136-z.
- [19] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [20] HORVAT T Z, ADEL N G, DANG T O, *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. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8448.
- [21] HENEGHAN M A, MCFARLANE I G. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(1): 7-13. DOI:10.1053/jhep.2002.30991.
- [22] LIBERAL R, VERGANI D, MIELI-VERGANI G. Update on autoimmune hepatitis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2015, 3(1): 42-52. DOI:10.14218/JCTH.2014.00032.
- [23] NAIDOO J, PAGE D B, WOLCHOK J D. Immune modulation for cancer therapy[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(12): 2214-2219. DOI: 10.1038/bjc.2014.348.
- [24] DE MARTIN E, MICHOT J M, PAPOUIN B, *et al.* Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6): 1181-1190. DOI:10.1016/j.jhep.2018.01.033.
- [25] KITAGATAYA T, SUDA G, NAGASHIMA K, *et al.* Prevalence, clinical course, and predictive factors of immune checkpoint inhibitor monotherapy-associated hepatitis in Japan[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(10): 1782-1788. DOI:10.1111/jgh.15041.
- [26] ZIOGAS D C, GKOUFA A, CHOLONGITAS E, *et al.* When steroids are not enough in immune-related hepatitis: current clinical challenges discussed on the basis of a case report[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001322 [2022-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144335/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001322.
- [27] ZHANG H C, LUO W Y, WANG Y H. Acute liver injury in the context of immune checkpoint inhibitor-related colitis treated with infliximab[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 47 [2022-10-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30777137/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0532-1.

[收稿日期] 2022-10-16

[修回日期] 2022-11-23

[本文编辑] 黄静怡