

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0145-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.034



特瑞普利单抗致肝损伤伴甲状腺功能减退的处理及监护*

张冠英¹, 黄立峰¹, 徐银丽¹, 陶霞², 王志鹏², 汪路遥³, 伊佳^{2△}

(1. 苏州科技城医院, 江苏 苏州 215153; 2. 中国人民解放军海军军医大学第二附属医院, 上海 200003;
3. 中国人民解放军第八二医院, 江苏 淮安 223003)

摘要:目的 促进临床安全使用程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂。方法 临床药师参与1例使用特瑞普利单抗治疗后同时出现甲状腺功能减退(简称甲减)和免疫性肝炎的鼻咽癌患者的用药监护,通过结合患者用药史、既往史,经会诊并采用诺氏评估量表判别特瑞普利单抗与甲减和肝损伤的关联性,临床药师根据药品不良反应转归结果建议医师调整左甲状腺素钠剂量以改善甲状腺功能,恢复使用抗乙肝病毒药物,加用甲泼尼龙及调整保肝用药方案。结果 经判定,患者甲减和肝损伤“很可能”与特瑞普利单抗的使用有关(诺氏评估量表评分为6分)。医师部分采纳临床药师的意见调整用药方案,患者甲减症状得到控制,肝酶水平恢复正常。结论 目前,多器官免疫不良反应为特瑞普利单抗在我国的罕见而严重的药品不良反应(ADR)。临床药师应对使用PD-1抑制剂等新型抗肿瘤药物的患者进行全程监护,及时评估ADR并提出药学建议,协助医师完善治疗方案,提高新型抗肿瘤药物临床应用的安全性和有效性。

关键词:特瑞普利单抗;程序性死亡受体-1抑制剂;免疫相关不良事件;甲状腺功能减退;免疫性肝炎

Pharmaceutical Care of Hepatic Injury Complicated with Hypothyroidism Induced by Toripalimab

ZHANG Guanying¹, HUANG Lifeng¹, XU Yinli¹, TAO Xia², WANG Zhipeng², WANG Luyao³, YI Jia²

(1. Suzhou Science and Technology Town Hospital, Suzhou, Jiangsu, China 215153; 2. The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, China 200003; 3. The 82 Hospital of the Chinese PLA, Huai'an, Jiangsu, China 223003)

Abstract: Objective To promote the safe use of programmed death-1 (PD-1) inhibitors in clinical practice. **Methods** Clinical

*基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目[2016-40044-002];上海市卫生健康委员会科研项目[20214Y0319];长征医院人才建设三年行动计划——金字塔人才工程。

第一作者:张冠英,女,硕士,主管药师,研究方向为抗肿瘤药物临床药学,(电子信箱)zhangguanyingSZ@163.com。

△通信作者:伊佳,女,硕士,主管药师,研究方向为抗肿瘤药物临床药学,(电子信箱)ydyj2663639@163.com。

3.6 本研究的不足

受限于作者权限,本研究仅基于山东省药品不良反应监测中心数据库中自发呈报的中成药致泌尿系统损伤报告进行分析及风险信号挖掘,数据的规范性及全面性存在不足,且因数据量有限,发生ADR/ADE的频次也较低。但通过筛选出与泌尿系统损伤关联性较强的中成药品种,仍可为真实世界ADR/ADE风险信号的验证提供参考。

参考文献

- [1] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2020年)[EB/OL]. (2021-03-26)[2022-12-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/gfwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
- [2] 蔡乐,张东肃,史红,等. 红曲单药制剂致药物不良反应的分析[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(23):2434-2436.
- [3] 谭乐俊,王萌,朱彦. 中药注射剂的不良反应研究进展[J]. 中国中药杂志,2014,39(20):3889-3897.
- [4] 刘艳. 青岛地区545例儿童药品不良反应/事件分析与风险信号警示[D]. 青岛:青岛大学,2018.
- [5] 刘轲. 1356例中药注射剂不良反应分析[J]. 药品评价,2018,15(18):13-17.
- [6] 孟祥云,曹荣娟,叶茜,等. 256例中药不良反应报告分析[J]. 中医药临床杂志,2019,31(10):1853-1856.

- [7] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[A/OL]. (2010-06-30)[2022-12-19]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [8] 郭源源,王鹏云. 注射用血塞通不良反应文献分析[J]. 亚太传统医药,2018,14(8):197-198.
- [9] 孟祥英. 中药注射剂的不良反应及其研究进展[J]. 中国保健营养,2012,22(4):599.
- [10] 刘洋,肖隆灏,李霖,等. 2007-2017年参麦注射液的不良反应文献分析[J]. 现代药物与临床,2017,32(12):2523-2528.
- [11] 胡伟. 51例参麦注射液不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(9):1271-1273.
- [12] 王冠杰,孙清海,陈焕蕾,等. CT增强扫描碘造影剂不良反应分析[J]. 中国药物警戒,2020,17(4):235-238.
- [13] 宋海林,张晓燕,周柳英,等. 老年患者中药注射剂药品不良反应的帕累托图分析[J]. 中国药业,2022,31(10):120-124.
- [14] 刘洋,肖隆灏,张磊. 从《药品不良反应信息通报》分析中药及其制剂致泌尿系统药物不良反应[J]. 环球中医药,2018,11(9):1392-1395.
- [15] 张夙,俞佳,吕良忠. 数据挖掘技术在药品不良反应监测领域中的应用[J]. 中国药房,2014,25(46):4381-4384.
- [16] 于承暄,郭代红,姚翀,等. 968例药源性肾损伤分析及抗感染药物相关风险信号挖掘[J]. 中国药物警戒,2020,17(12):894-899.

(收稿日期:2023-01-16;修回日期:2023-07-17)

pharmacists participated in the medication monitoring of the nasopharyngeal carcinoma patient who diagnosed with hypothyroidism and immune - mediated hepatitis simultaneously after receiving toripalimab. Based on the patient's medication history and past history, the association of toripalimab with hypothyroidism and hepatic injury was determined by the Naranjo's adverse drug reaction (ADR) evaluation scale after pharmaceutical consultation. Based on the outcome of ADRs, clinical pharmacists suggested that physicians adjust the dosage of levothyroxine sodium to improve thyroid function, continue to use drugs for hepatitis B virus, add methylprednisolone, and adjust the hepatoprotective medication regimen. **Results** It was determined that the patient's hypothyroidism and hepatic injury were "likely" related to toripalimab (the Naranjo's ADR evaluation scale score was six points). The physicians adopted some suggestions of the clinical pharmacists, and then the patient's hypothyroidism symptoms were controlled, and the hepatic enzyme level returned to normal. **Conclusion** Currently, multi - organ immune ADRs induced by toripalimab were rare and serious in China. Clinical pharmacists should provide full monitoring for patients using new anti - tumor drugs such as PD - 1 inhibitors, timely evaluate ADRs and provide pharmaceutical suggestions, assist physicians in perfecting treatment regimens to improve the safety and effectiveness of clinical application of new anti - tumor drugs.

Key words: toripalimab; programmed death - 1 inhibitor; immune - related adverse event; hypothyroidism; immune - mediated hepatitis

鼻咽癌为常见头颈部肿瘤,也是与EB病毒感染相关且富含T淋巴细胞浸润的恶性肿瘤,放射治疗联合化学药物治疗(简称化疗)是其主要治疗手段。有研究表明,鼻咽癌肿瘤细胞中程序性死亡配体-1(PD-L1)呈高表达(89%~95%),且目前免疫治疗联合化疗已成为复发/转移性鼻咽癌一线的治疗方法^[1-2]。免疫检查点抑制剂^[2-4](ICI)特瑞普利单抗为程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂,是抗PD-1的人源化重组IgG4抗体,能选择性阻断PD-1与PD-L1和PD-L2的相互作用,并促进抗原特异性T细胞活化而发挥抗肿瘤作用。特瑞普利单抗用于既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发性/转移性鼻咽癌患者,Ⅱ期NCT02915432^[3]和POLARIS-02^[4]鼻咽癌相关临床试验的客观缓解率分别为30.8%和23.9%(2项研究针对同一临床试验,但选取患者的时间范围和例数不同)。PD-1抑制剂在提高抗肿瘤疗效的同时也会伴发免疫相关不良事件(irAE),包括免疫相关性肝炎(2%~10%)和内分泌不良反应(17.7%)^[5]。鉴于此,本研究中探讨了临床药师在特瑞普利单抗同时致内分泌不良反应和肝损伤患者药学监护中的作用。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,52岁,身高175 cm,体质量74 kg。2022年3月2日因发生淡漠、乏力约1个月及继续抗肿瘤治疗入院。2020年3月6日诊断为“右鼻咽神经内分泌癌”。3月11日、4月1日行顺铂50 mg、静脉滴注(ivgtt)、d1-d3、q 21 d(每21 d为1周期)方案化疗2周期后疾病进展。后于7月10日至11月2日行EP方案(依托泊苷150 mg、ivgtt、d1-d3+顺铂40 mg、ivgtt、d1-d3、q 21 d)化疗6周期后疾病再次进展。依据中国临床肿瘤学会(CSCO)指南工作委员会《鼻咽癌诊疗指南2020》和文献^[3,6-8],并考虑患者风险与获益、经济条件等前提下,于次年6月起予紫杉醇(白蛋白结合型)400 mg、ivgtt+特瑞普

利单抗240 mg、ivgtt、q 21 d,共4个周期。治疗后,因疾病评估为稳定,9月24日起行特瑞普利单抗单药维持治疗(用量、用法不变)。患者既往有乙型肝炎(简称乙肝)病史30余年,否认肺结核、糖尿病等病史。

入院体格检查示,体温36.3℃,脉搏78次/分,呼吸频率20次/分,血压110/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神志清楚,但神情淡漠、乏力、食欲不振。肝功能检查(2022年3月3日)示,丙氨酸氨基转移酶(ALT)110 U/L↑,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)117 U/L↑,γ谷氨酰基转移酶(GGT)208 U/L↑,葡萄糖6.2 mmol/L↑,钙2.00 mmol/L↓。其余检查均无特殊。

入院诊断:鼻咽癌神经内分泌癌[美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分为1分];乙型病毒性肝炎。

2 治疗经过

2.1 特瑞普利单抗导致甲状腺功能减退的处理

患者入院为行第4周期特瑞普利单抗单药治疗,本次主诉乏力、厌食,交谈反应迟缓、表情淡漠。2022年3月5日甲状腺功能示,三碘甲状腺原氨酸(T_3)0.94 nmol/L,甲状腺素(T_4)30.46 nmol/L,游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)2.33 pmol/L,游离甲状腺素(FT_4)4.13 pmol/L,促甲状腺激素(TSH)29.81 mIU/L,血皮质醇(Cor)465.40 nmol/L。影像学检查未见明确占位性病变,考虑特瑞普利单抗导致的甲状腺功能减退(简称甲减),药师会诊后建议予左甲状腺素钠50 μg、每日1次(qd)口服对症治疗,医师采纳。3月25日复查甲状腺功能无明显改善(T_3 0.91 nmol/L, T_4 52.35 nmol/L, FT_3 2.4 pmol/L, FT_4 8.04 pmol/L,TSH 21.18 mIU/L),药师建议左甲状腺素钠可加量至62.5 μg、qd,医师出于对稳妥性及患者依从性方面的考虑未采纳。患者既往无甲状腺功能异常史,全治疗期间甲状腺功能见表1。5月10日复测,患者甲腺功能指标均恢复正常(T_3 1.78 nmol/L,TSH 2.69 mIU/L)。

表 1 患者全治疗期间甲状腺功能指标变化情况

Tab. 1 Changes in thyroid function indicators of the patient during the entire treatment

时间	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)
2020-02-21	2.36	88.73	6.20	15.42	4.18
2020-12-03	2.07	82.04	5.40	10.10	10.07
2021-06-12	1.65	65.89	3.79	8.29	19.82
2022-03-05	0.94	30.46	2.33	4.13	29.81
2022-03-25	0.91	52.35	2.40	8.04	21.18

2.2 免疫相关性肝炎的治疗

根据患者入院时肝功能检查结果,结合患者乙肝既往史且诉已自行停用抗乙肝病毒(HBV)药2月余,立即予恩替卡韦0.5 mg、qd口服抗HBV治疗,同时予水飞蓟宾葡甲胺100 mg、每日3次(tid)口服保肝治疗。3月4日复查生化指标示肝酶持续上升(ALT 517 U/L↑, AST 679 U/L↑, GGT 366 U/L↑),加用多烯磷脂酰胆碱注射液930 mg+5%葡萄糖注射液(GS)250 mL qd,复方甘草酸苷注射液80 mL+5%GS 250 mL qd,ivgtt继续保肝治疗。3月8日,ALT 423 U/L↑,AST 285 U/L↑,较前稍有改善。医师欲加入第4种保肝药(还原型谷胱甘肽),药师建议维持现有保肝方案,医师采纳,继续原方案治疗并监测肝功能指标。3月15日,生化指标示总胆红素(TBiL)24.5 μmol/L↑,ALT 462 U/L↑,AST 303 U/L↑,GGT 1 087 U/L↑;肝胆超声和腹部CT排除肝转移和肝梗阻,不排除为特瑞普利单抗导致的免疫性肝炎,当日加予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg qd静脉注射。3月18日,肝功能指标较前显著改善(TBiL 22.8 μmol/L↑,ALT 270 U/L↑,AST 70 U/L↑,GGT 871 U/L↑),且至3月22日恢复正常,予以出院。出院诊断在入院诊断基础上增加甲减。

患者本次住院期间肝功能指标变化见图1(因TBiL水平相对稳定,故未列出)。

3 讨论

3.1 药品不良反应相关性分析

患者诊断为“右鼻咽神经内分泌癌”。于2021年6月

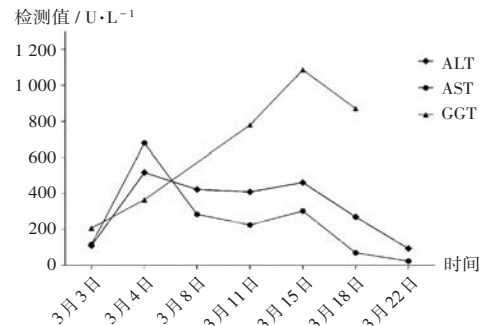


图 1 患者本次住院期间肝功能指标变化情况

Fig. 1 Changes in hepatic function indicators of the patient during hospitalization

起行特瑞普利单抗免疫治疗共7周期。2022年3月2日,肝功能指标升高,甲状腺功能指标降低,结合既往史、用药史、实验室及影像学检查,经会诊基本排除肿瘤肝转移等疾病诱因,采用诺氏评估量表评价,该甲状腺功能减退和肝损伤“很可能”为特瑞普利单抗所致不良反应(诺氏量表评分为6分)。依据常见不良反应事件评价标准(CTCAE)对ICI引起的不良反应急症分级,患者有甲状腺功能减退症状,需甲状腺激素替代治疗为G2(中度)等级;ALT曾达517 U/L,为5~20倍正常值上限(ULN),胆红素正常,肝损伤为G3(重度毒性)等级。

3.2 免疫治疗相关毒性管理

3.2.1 特瑞普利所致甲减^[9-10]

ICI通过阻断免疫抑制分子重新激活效应T细胞发挥抗肿瘤作用。但调控免疫应答杀伤肿瘤的同时,过度活化的免疫细胞也可能导致机体产生自身免疫损伤,即irAEs。在ICI所致不良反应中以甲减最常见。其中PD-1抑制剂单药治疗时发生率更高,治疗包括根据激素缺乏情况给予左甲状腺素钠替代治疗,其不影响PD-1抑制剂的使用。文献报道ICI所致甲状腺功能异常的发生率及甲状腺损伤等级与既往化疗史、接受全身治疗级别(治疗线数)有关^[11-13]。在既往接受过化疗和二线及以上治疗的患者中,PD-1单抗治疗后的甲状腺相关不良事件发生率升高,且不良事件等级更高。尚无甲状腺相关不良事件与PD-1单抗的临床获益有明确相关性的报道,但与其他内分泌疾病同时发生与更高的死亡风险有关。ICI相关甲状腺损伤的发病率很高,病程变化很快,应监测接受免疫治疗患者的甲状腺功能,以检测甲状腺损伤并进行早期干预。本例患者3月5日的TSH>10 mIU/L,结合症状可诊断为免疫相关性甲减。依据相关共识^[10]推荐,左甲状腺素钠剂量为1~1.6 μg/(kg·d),初始剂量50 μg,给药剂量合理。但由于3月25日复查甲状腺功能未明显改善,故药师依据甲状腺诊治指南^[13]建议增加左甲状腺素钠至62.5 μg以治疗甲减(医师未采纳)。

3.2.2 特瑞普利诱导的免疫性肝炎

患者主诉乙肝病史30余年且停用抗HBV药物2月余,但未检测到HBV病毒载量增加。医嘱给予恩替卡韦抗HBV,同时予水飞蓟宾葡甲胺、多烯磷脂酰胆碱及复方甘草酸苷保肝治疗2周后,肝功能未显著改善,ALT和AST最高值分别达517 U/L和679 U/L。临床药师结合其病史、治疗史及诺氏评估量表评分,判定肝损伤与特瑞普利单抗关联性为“很可能”,建议在原保肝方案基础上给予甲泼尼龙琥珀酸钠,用药后转氨酶水平大幅下降,免疫性肝炎症状显著改善。

临床药师查阅资料,CheckMate 040研究中HBV感

染组的安全性与其他组无差异^[14]。李淑雯等^[15]的研究也表明,伴HBV感染及肝转移的患者肝不良事件发生率相对较高但并不显著,即HBV感染并非免疫性肝炎不良事件发生的危险因素。多部指南^[5,15]均指出宜用糖皮质激素治疗免疫介导的药物性肝损伤。因此药师建议,停用水飞蓟宾葡甲胺、多烯磷脂酰胆碱及复方甘草酸苷保肝药,仅使用甲泼尼龙治疗免疫性肝炎,同时复用恩替卡韦预防HBV再激活^[16-18]。由于患者用药依从性差,药师对患者进行用药教育,告知患者左甲状腺素钠与恩替卡韦须空腹(餐前或餐后至少2 h)服用,且两者之间无相互作用,建议患者晨起口服,且需长期使用而不应擅自停药。

ICI肝毒性表现为转氨酶急剧升高伴(或不伴)胆红素升高的特征,接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者,其ICI所致免疫介导性肝损伤潜伏期较长,多发生于首次用药后2~49周(平均14周)^[19]。患者治疗2周内AST升至7倍ULN,ALT升至10倍ULN,不伴TBiL升高,且在使用特瑞普利单抗治疗约32周后出现肝损伤,符合免疫介导性肝损伤临床特点。

ICI引起免疫介导的肝炎机制尚未明晰^[20-21],可能为PD-1/PD-L1信号通路的阻断激活了免疫相关T细胞,使肝脏易受细胞毒性T淋巴细胞的损伤。患者为G3(重度毒性)级肝损伤,依ICI应用指南应停用药物。药师查阅文献发现,由于ICI治疗的最佳持续时间并不确定,所以在相关不良反应缓解后何时重启免疫治疗尚无统一建议。而ICI诱导的肝毒性多可自发缓解或对免疫抑制剂有反应,再用ICI后相关不良反应复发率较低^[18,22-23]。2022年5月8日,患者再次入院行特瑞普利240 mg单药维持治疗,治疗期间未发生肝功能不全情况,表明关于ICI不良反应的持续和转归等问题,需要临床更多的探索和验证。

3.3 临床药师作用的发挥

自2011年全球首个ICI上市以来,免疫治疗因可显著改善许多肿瘤的预后,为晚期/复发性恶性肿瘤治疗带来收益,临床应用愈加广泛。但与此同时也伴随着一系列irAEs的产生,可涉及全身多个器官/系统。ICI的不良反应多见于内分泌系统,而其诱导的肝损伤发生率低,对于ICI同时导致甲减和肝损伤相关不良反应尚未见报道^[24-25]。本研究中探讨了临床药师在特瑞普利单抗治疗鼻咽癌过程中同时致甲减和肝损伤患者的药学监护作用,临床药师在PD-1抑制剂致甲减不良反应治疗时的药物调整、肝损伤治疗方案优化、患者用药教育等方面,从药学角度提出用药调整建议并部分被临床医师采纳继而起效。可见,临床药师利用自身专业知识和多学科融合优势,在新型抗肿瘤药同时导致多个靶器

官中重度不良反应时发挥了积极作用,对患者进行全程药学监护的同时,提高了患者的用药依从性,增加了临床获益,可为长期使用ICI患者的诊疗提供参考。

参考文献

- [1] 谢雪琪,葛中宽,胡漫. 转移/复发性鼻咽癌的内科治疗新进展[J]. 中华转移性肿瘤杂志,2022,5(2):177-181.
- [2] TANG LL, CHEN YP, CHEN CB, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11):1195-1227.
- [3] XU R, WANG FH, FENG FJ, et al. 1150P - Recombinant humanized anti - PD - 1 monoclonal antibody (JS001) in patients with refractory / metastatic nasopharyngeal carcinoma: Preliminary results of an open - label phase II clinical study[J]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl_8):viii409.
- [4] 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.
- [5] SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO BD, et al. Management of Immune - Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(36):4073-4126.
- [6] HONG S, ZHANG Y, YU G, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First - Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(29):3273-3282.
- [7] MAI HQ, CHEN QY, CHEN DP, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first - line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial [J]. Nat Med, 2021, 27(9):1536-1543.
- [8] HSU C, LEE SH, EJADI S, et al. Safety and antitumor activity of Pembrolizumab in patients with programmed death - ligand 1 - positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE - 028 study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(36):4050-4056.
- [9] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(1):1-16.
- [10] 吴永忠, 吴绮楠, 蒲丹岚, 等. 免疫检查点抑制剂主要内分泌不良反应急症处理中国专家共识[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(1):1-12.
- [11] 魏芬芬, 相丽, 宋耕, 等. PD-1单抗引起甲状腺功能异常的发生情况及相关因素研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(10):930-934.
- [12] ZHANG Q, JIAO XJ, LAI XY. Clinical characters and influence factors of immune checkpoint inhibitor related thyroid dysfunction[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(11):