

本文引用格式:张少芳,王洋,孙闾,等.1例帕博利珠单抗致免疫性肝损伤的案例分析及药学监护[J].安徽医学,2024,45(3):398-399.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.028

1 例帕博利珠单抗致免疫性肝损伤的案例分析及药学监护

张少芳 王洋 孙闾 尹美林 张成军

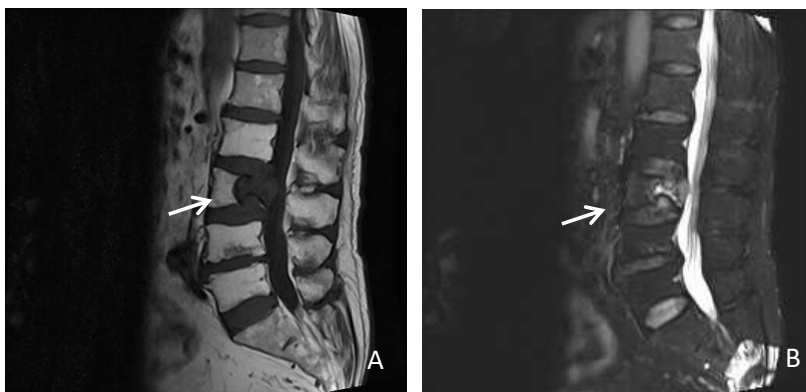
[关键词]帕博利珠单抗;免疫相关性不良反应;免疫性肝损伤;药学监护

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.028

1 病例资料

患者,男性,62岁,身高174 cm,体质量77 kg,2021年10月因出现无明显诱因右侧下肢疼痛入院,入院诊断为左肾癌伴骨转移。见图1。2021年10月29日于外院(河北医科大学第二医院)行手术治疗,肿瘤直径约4.5 cm,病理为左肾透明细胞肾细胞癌(Ⅱ级),免疫组化:CD10(+),CD117(-),CKpan(灶+),Ki-67(2%),PAX-8(-),RCC(部分+),Vimentin(部分+)。输尿管残端免疫组化结果:CD10(+),CKpan(灶+),PAX-8(-)。术后口服培唑帕尼0.8 g,一日一次,靶向治疗。由于患者无法耐受培唑帕尼副作用,2022年8月更换为卡瑞利珠单抗联合索拉非尼抗肿瘤治疗。2022年12月再次入院,考虑肺转移可能。见图2。于2022年12月18日更改治疗方案,改为帕博利珠单抗免疫治疗。患者应用帕博利珠单抗治疗前,肝功能指标无异常,2023年1月8日入院拟行帕博利珠单抗第2周期化疗。治疗前肝功能指标:谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)78.1 U/L(0~40)(括号内为正常参考值范围),谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)56 U/L(0~40),总胆红素(total bilirubin, TBIL)15.6 $\mu\text{mol/L}$ (3.1~19),碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)128 U/L(45~125),谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)62 U/L(0~50),肝酶指标轻度升高。腹部CT显示肝

实质无转移,2023年1月9日给予帕博利珠单抗免疫治疗,并加用二氯醋酸二异丙胺葡萄糖酸钠80 mg,一日两次,静脉滴注保肝治疗。2023年1月11日复查肝功能:AST 960 U/L,ALT 378 U/L,TBIL 48.3 $\mu\text{mol/L}$,ALP 136 U/L,GGT 70 U/L。患者出现严重肝功能损伤,加用异甘草酸镁注射液200 mg,一日一次,静脉滴注保肝治疗。血清病毒学检查未发现异常。停用帕博利珠单抗,患者为4级肝损伤,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,一日两次,静脉滴注对症治疗。1月13日复查肝功能:AST 629 U/L,ALT 141 U/L,TBIL 41.6 $\mu\text{mol/L}$,ALP 120 U/L,GGT 54 U/L,提示激素治疗有效,肝损伤分级降为3级,调整甲泼尼龙琥珀酸钠为40 mg,一日一次,静脉滴注。1月15日复查肝功能:AST 198 U/L,ALT 99.3 U/L,TBIL 23.6 $\mu\text{mol/L}$,ALP 103 U/L,GGT 43 U/L,AST、ALT较前明显下降,肝损伤分级降为2级,调整甲泼尼龙琥珀酸钠为20 mg,一日一次,静脉滴注。1月17日复查肝功能:AST 65 U/L,ALT 86.1 U/L,TBIL 19.6 $\mu\text{mol/L}$,ALP 106 U/L,GGT 45 U/L,肝损伤分级降为1级,停用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,予口服甲泼尼龙片10 mg,一日一次。患者一般状况可,要求出院。1月30日入院复查肝功能指标均转归,行二线治疗方案依维莫司联合仑伐替尼抗肿瘤治疗。目前该患者肿瘤未见进展且无严重不良反应。



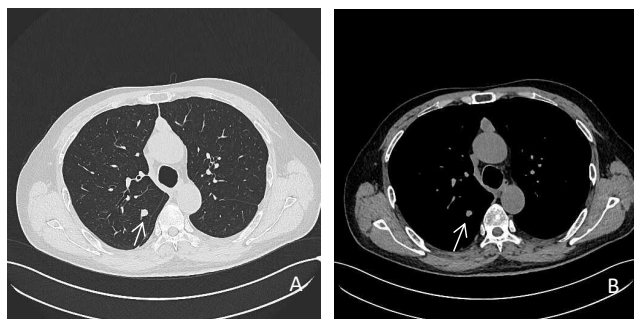
注:A为腰椎T1WI矢状位;B为腰椎T2WIFS矢状位;箭头所指位置为病灶区域。

图1 肾透明细胞癌腰椎骨转移

基金项目:邢台市市级科技计划项目(编号:2022ZC072)

作者单位:054000 河北邢台 华北医疗健康集团邢台总医院药学部

通信作者:王洋,13393196652@163.com



注:A为平扫肺窗CT图;B为平扫纵窗CT图;箭头所指位置为病灶区域。

图2 肾透明细胞癌肺转移

2 讨论

根据药品不良反应的关联性评价标准^[1],该患者使用帕博利珠单抗引起肝损伤符合时间相关性,说明书和相关文献均有此不良反应的描述且无其他合并用药,同时排除了病毒性肝炎和自身免疫性肝炎,经过治疗后,肝功能指标逐渐转归,故评价帕博利珠单抗致免疫相关性肝损伤的关联性为很可能。帕博利珠单抗所致免疫性肝毒性的机制可能是因为免疫应答功能的增强^[2-3],它增加T细胞抗肿瘤细胞的作用,同时又增强了对肝细胞的免疫^[4],肝脏中活化的T细胞导致CD4细胞因子分泌和CD8细胞浸润组织引起损伤^[5]。有文献报道,PD-1/PD-L1信号通路阻断导致T细胞的过度活化,无法维持生理性的免疫耐受,进而损伤正常的肝脏组织^[6]。它导致肝损伤的主要表现为ALT和/或AST升高,伴或不伴有胆红素升高,临床症状不明显。肝损伤严重程度根据美国不良反应术语评定标准分为5级^[7-10],主要采用AST、ALT、ALP、GGT、TBIL水平来评估严重程度。1级肝损伤在严密监测下可继续免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗。2级肝损伤需暂停ICIs并给予激素治疗,予0.5~1 mg/(kg·d)泼尼松口服或等效剂量静脉给药,肝损伤在1级以下可重新启动ICIs治疗。3级肝损伤建议暂停ICIs,给予泼尼松1~2 mg/(kg·d)口服或等效剂量静脉给药。4级肝损伤建议永久ICIs,给予泼尼松/甲基泼尼松2 mg/(kg·d)。本文患者AST值高于正常上限的24倍,ALT值和TBIL值也均高出多倍,为4级肝损伤。临床药师对此不良反应进行关联性评价并根据相关指南给出治疗建议,根据肝损伤程度调整甲泼尼龙剂量,甲泼尼龙可能增加发生骨质疏松、水潴留的风险,还可能引起高血压和高血糖的不良反应。临床药师对患者进行用药教育,经治疗患者肝酶指标明显好转,激素减量要缓慢进行,快速的减量很可能使不良反应恶化或复发^[11]。

患者先后使用培唑帕尼、卡瑞利珠单抗、索拉非尼、帕博利珠单抗等一线抗肿瘤药物治疗,均无法耐受其不良反应或出现远处转移,此次不良反应为4级肝损害,临床药师建议永久停用帕博利珠单抗,选用二线治疗方案依维莫司联合仑伐替尼抗肿瘤治疗,均被临床医师采纳。有研究报道,依维莫司明显延长既往使用索拉非尼或舒尼替尼治疗失败的转移性肾癌患者的无进展生存期^[12]。临床医师要关注此方案可能出现的口腔炎、贫血、高血压、高血糖、蛋白尿等不良反应,目前该患者情况可,未出现严重不良反应,还应继续对此患者进行药学监护。

本案例中临床药师参与不良反应救治方案设计与实施,协

助临床医师选药和合理用药,并对该患者进行了用药指导和出院用药教育,提高了患者生活质量,为帕博利珠单抗致免疫性肝损伤的药学监护提供了参考。

参考文献

- [1] 国家药品不良反应中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 2016.
- [2] MARTIN E D, 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.
- [3] HOOFNAGLE J H, BJÖRNSSON E S. Drug-induced liver injury - types and phenotypes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(3): 264-273.
- [4] 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.
- [5] 孙丽丹, 嵇书霞, 张丹, 等. 帕博利珠单抗致免疫性肝损伤[J]. 中南药学, 2022, 20(8): 1955-1957.
- [6] 朱岚, 杨宏昕. 帕博利珠单抗致免疫性肝损伤的药学监护[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 526-529.
- [7] 范作鹏, 王欣欣, 柳雅立, 等. 免疫检查点抑制剂诱导的免疫介导肝损伤1例及文献复习[J]. 肝脏, 2021, 26(3): 345-347.
- [8] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.
- [9] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [EB/OL]. (2017-11-27) [2022-04-06]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.
- [10] 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, 2021: 85.
- [11] 牛志成, 王雷, 汪治宇. 免疫检查点抑制剂相关不良反应的管理专家共识[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(3): 249-255.
- [12] 侯乐. 依维莫司治疗晚期肾癌和乳腺癌不良反应观察及护理[J]. 中西医结合护理(中英文), 2015, 3: 13-15.

(2023-05-06收稿)

(本文编校: 朱岚, 张迪)