

程序性死亡受体 1 抑制剂治疗晚期肝癌导致免疫性肝毒性的临床特点及影响因素分析

王一尧¹, 李铎², 邹瑞^{2*}

1. 海南省肿瘤医院 中西医结合科, 海南 海口 570100

2. 海南省肿瘤医院 肝胆胰外科, 海南 海口 570100

【摘要】 目的 分析程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂治疗晚期肝癌患者导致免疫性肝毒性的临床特点及影响因素,为免疫性肝毒性的治疗管理提供理论依据。方法 回顾性分析 2020 年 9 月至 2022 年 9 月在海南省肿瘤医院接受 PD-1 抑制剂治疗的 135 例晚期肝癌患者的临床资料,统计分析免疫性肝毒性发生的影响因素。结果 在接受免疫治疗的 135 例肝癌患者中,46 例出现免疫性肝毒性,发生率为 34.1%,其中男性 33 例,女性 13 例;发生时间为 3~26 周,中位发生时间为 25 d;年龄为 34~73 岁,中位年龄为 62 岁。肝毒性分级 G1 组 11 例,G2 组 27 例,G3 组 6 例,G4 组 2 例。单因素分析显示,发生免疫性肝毒性患者与未发生免疫性肝毒性患者的年龄、总胆红素水平和 Child-Pugh 分级的差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析提示肝功能 Child-Pugh 分级 B 级是影响患者发生免疫性肝毒性的独立危险因素。结论 肝功能 Child-Pugh 分级 B 级是 PD-1 抑制剂治疗晚期肝癌患者发生免疫性肝毒性的危险因素。

【关键词】 肝癌; 免疫治疗; 肝毒性; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应

Clinical characteristics and influencing factors of immunological hepatotoxicity induced by programmed death-1 inhibitors in the treatment of advanced liver cancer

Wang Yiyao¹, Li Duo², Zou Rui^{2*}

1. Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Department, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, Hainan, China

2. Hepatobiliary Pancreatic Surgery Department, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570100, Hainan, China

*Corresponding author: Zou Rui, E-mail: zourui1223@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and influencing factors of immunological hepatotoxicity in advanced liver cancer patients undergoing programmed death-1 (PD-1) inhibitor treatment, in order to provide a theoretical basis for the treatment of immunological hepatotoxicity in this patient population. **Method** A retrospective analysis was conducted on clinical data from September 2018 to September 2022 of patients with advanced liver cancer who received PD-1 inhibitor treatment in Hainan Cancer Hospital. The influencing factors of immunological hepatotoxicity associated with immune therapy were statistically analyzed. **Result** Among the 135 patients with liver cancer who received immune therapy, 46 cases experienced immunological hepatotoxicity, with an incidence rate of 34.1%. Among them, 33 cases were male and 13 cases were female. The occurrence time of hepatotoxicity ranged from 3 to 26 weeks, with a median occurrence time of 25 days. The age range was 34–73 years old, with a median age of 62. The grading of hepatotoxicity was as follows: 11 cases in grade G1, 27 cases in grade G2, 6 cases in grade G3, and 2 cases in grade G4. Univariate analysis showed that there were statistically differences in age, total bilirubin level, and Child-Pugh classification between the patients with immunological hepatotoxicity and the patients without immunological hepatotoxicity ($P<0.05$). Multifactor logistic regression analysis suggested that Child-Pugh B classification of liver function was an independent risk factor influencing the occurrence of immunological hepatotoxicity in patients. **Conclusion** The Child-Pugh B classification of liver function is a

基金项目:海南省重点研发项目(ZDYF2022SHFZ118);海南省肿瘤医院科研基金项目(2023ZD05)

*通信作者:邹瑞, E-mail: zourui1223@126.com

risk factor for the occurrence of immunological hepatotoxicity in advanced liver cancer patients undergoing PD-1 inhibitor treatment.

【Key words】 Liver cancer; Immunotherapy; Hepatotoxicity; Immune checkpoint inhibitor; Immune-related adverse events

程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)是近年来肿瘤免疫疗法研究的热点,在晚期肝癌的治疗上应用较多,也取得了很好的疗效,免疫相关毒性的发生成为影响药物使用的重要因素,在一定程度上也会影响患者的生活质量及生存时间。有研究指出,肝癌患者的免疫性肝毒性发生率较其他癌种要高,本研究回顾性分析我院 PD-1 抑制剂治疗晚期肝癌的临床资料,探讨免疫治疗相关肝毒性发生的影响因素,以期为免疫性肝毒性的预防和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2018 年 9 月至 2022 年 9 月收治的 135 例接受 PD-1 抑制剂治疗(帕博利珠单抗 2 mg/kg, 每 3 周 1 次;纳武利尤单抗 3 mg/kg, 每 2 周 1 次;卡瑞利珠单抗 200 mg/次, 每 2 周 1 次;信迪利单抗 200 mg/次, 每 3 周 1 次)的晚期肝癌患者,收集患者临床资料,记录其性别、年龄、吸烟、饮酒、乙型肝炎情况、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素、门静脉癌栓、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原、Child-Pugh 分级、治疗方法(单药或联合靶向治疗)以及不良反应等情况。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①经计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声造影 3 项检查中至少 2 项确诊为原发性肝癌的患者;② Child-Pugh 分级为 A 级和 B 级的患者;③根据中国肝癌临床分期(China liver cancer staging, CNLC),分期在 II b~III b 期的患者;④治疗前肝功能、胆红素均正常的患者;⑤一线行 PD-1 抑制剂治疗或 PD-1 抑制剂联合仑伐替尼治疗的患者。排除标准:①有其他恶性肿瘤、免疫性疾病、糖尿病、甲状腺功能亢进、心肺功能障碍的患者;②艾滋病毒阳性的患者;③严重的心、肝、肾等器质性疾病、精神异常、认知功能障碍的患者;④存在药物使用禁忌证的患者。

1.3 肝毒性评估 根据《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》,对治疗期间发生的免疫性肝毒性进行分级并记录^[1]。G1:AST 或 ALT<3 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)且总胆红素<1.5 倍 ULN。G2:AST 或 ALT 为 3~5 倍 ULN 且总胆红素为 1.5~3 倍 ULN。G3:AST 或 ALT 为 5~20 倍 ULN 且总胆红素为 3~10 倍 ULN。G4:AST 或 ALT>20 倍 ULN 且总胆红素>10 倍 ULN。

1.4 肝毒性治疗的原则 G1:每周监测肝功能变化,继续免疫治疗。G2:暂停免疫治疗,泼尼松 0.5~1 mg/(kg·d)口服,肝功能好转后缓慢减量(每 3 天监测肝功能),疗程 4 周;当泼尼松减至 10 mg/d,且肝毒性降低≤1 级,可重新开始免疫治疗。G3:治疗方法同 G2,但监测频率每 1~2 天 1 次;如肝功能无好转,加用麦考酚酯(500~1000 mg, 2 次/d)、他克莫司等。G4:永久停用免疫治疗,静脉使用甲泼尼龙,1~2 mg/kg;肝毒性降至 G2 后,改为口服;总疗程至少 4 周;3 d 如无好转,加用麦考酚酯(500~1000 mg, 2 次/d)、他克莫司等。在不良反应处理过程中,当激素或免疫抑制剂治疗预期超过 3 周或泼尼松>30 mg/(kg·d),常规给予质子泵抑制剂以保护胃黏膜。

1.5 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,多因素 Logistic 回归分析筛选免疫性肝毒性发生的危险因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫性肝毒性的发生情况 在 135 例接受免疫治疗的肝癌患者中,46 例发生了与免疫治疗相关的肝毒性,其中 G1 级 11 例,G2 级 27 例,G3 级 6 例,G4 级 2 例,发生率为 34.1%。46 例患者中,男性 33 例,女性 13 例;年龄为 34~73 岁,中位年龄为 62 岁;发生免疫性肝毒性的时间为 3~26 周,中位时间为 25 d。

2.2 免疫性肝毒性发生的影响因素

2.2.1 单因素分析结果 单因素分析结果显示,发生免疫性肝毒性患者与未发生免疫性肝毒性患者的年龄、总胆红素水平和 Child-Pugh 分级的差异

具有统计学意义($P<0.05$);而性别、是否吸烟、是否饮酒、是否乙型肝炎、ALT水平、AST水平、ALP水平、AFP水平、异常凝血酶原水平和是否门静脉癌栓等因素差异无统计学意义($P>0.05$)见表1。

表1 影响免疫性肝毒性发生的单因素分析(例)

| 项目 | 总数 (n=135) | 无肝毒性组 (n=89) | 肝毒性组 (n=46) | χ^2 值 | P值 |
|---------------|---------------|-----------------|----------------|------------|--------|
| 性别 | | | | 2.14 | 0.1023 |
| 男 | 84 | 51 | 33 | | |
| 女 | 51 | 38 | 13 | | |
| 年龄 | | | | 3.15 | 0.0004 |
| <60岁 | 57 | 47 | 10 | | |
| ≥60岁 | 78 | 42 | 36 | | |
| 吸烟 | | | | 2.67 | 0.3302 |
| 是 | 17 | 13 | 4 | | |
| 否 | 118 | 76 | 42 | | |
| 饮酒 | | | | 1.52 | 0.4908 |
| 是 | 12 | 9 | 3 | | |
| 否 | 123 | 80 | 43 | | |
| 乙型肝炎 | | | | 2.56 | 0.4803 |
| 是 | 99 | 67 | 32 | | |
| 否 | 36 | 22 | 14 | | |
| ALT | | | | 0.17 | 0.8270 |
| <42 U/L | 122 | 80 | 42 | | |
| ≥42 U/L | 13 | 9 | 4 | | |
| AST | | | | 0.98 | 0.7260 |
| <44 U/L | 120 | 80 | 40 | | |
| ≥44 U/L | 15 | 9 | 6 | | |
| ALP | | | | 2.25 | 0.2110 |
| <32 U/L | 60 | 43 | 17 | | |
| ≥32 U/L | 75 | 46 | 29 | | |
| 总胆红素 | | | | 3.35 | 0.0006 |
| <51 μmol/L | 53 | 44 | 9 | | |
| ≥51 μmol/L | 82 | 45 | 37 | | |
| 门静脉癌栓 | | | | 0.44 | 0.8083 |
| 是 | 34 | 23 | 11 | | |
| 否 | 101 | 66 | 35 | | |
| AFP | | | | 1.72 | 0.7015 |
| <25 μg/L | 47 | 32 | 15 | | |
| ≥25 μg/L | 88 | 57 | 31 | | |
| 异常凝血酶原 | | | | 0.10 | 0.7711 |
| <20 μg/L | 64 | 43 | 21 | | |
| ≥20 μg/L | 71 | 46 | 25 | | |
| Child-Pugh 分级 | | | | 1.98 | 0.0375 |
| A 级 | 42 | 33 | 9 | | |
| B 级 | 93 | 56 | 37 | | |
| 治疗方式 | | | | 0.65 | 0.8014 |
| 单药 | 16 | 11 | 5 | | |
| 联合 | 119 | 78 | 41 | | |

注:AFP,甲胎蛋白;ALP,碱性磷酸酶;ALT,谷丙转氨酶;AST,谷草转氨酶。

2.2.2 多因素分析结果 为了进一步消除混杂因素,将单因素分析中 $P<0.05$ 的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析。其中,以是否发生免疫性肝毒性为因变量(赋值:否=0,是=1),以年龄、总胆红素水平、肝功能 Child-Pugh 分级为自变量。各自变量的赋值为:总胆红素水平 $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ 赋值为1, $<51 \mu\text{mol/L}$ 赋值为0;年龄 ≥ 60 岁赋值为1, <60 岁赋值为0;肝功能 Child-Pugh 分级 B 级赋值为1,A 级赋值为0。结果提示,肝功能 Child-Pugh 分级 B 级是 PD-1 抑制剂治疗晚期肝癌患者发生免疫性肝毒性的独立影响因素($P<0.05$)。见表2。

表2 影响免疫性肝毒性发生的二元多因素 Logistic 回归分析

| 影响因素 | β | Wald 值 | OR | 95%CI | | P 值 |
|---------------|---------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | 下限 | 上限 | |
| Child-Pugh 分级 | 1.218 | 6.466 | 3.381 | 1.322 | 8.645 | 0.011 |
| 年龄 | 0.039 | 3.411 | 1.040 | 0.998 | 1.084 | 0.065 |
| 总胆红素水平 | 0.010 | 0.841 | 1.010 | 0.989 | 1.032 | 0.359 |

2.3 严重免疫性肝毒性患者的临床特点及治疗反应 46 例发生免疫性肝毒性的患者中,8 例(17.39%)出现 ≥ 3 级免疫性肝毒性,均采用甲泼尼龙治疗[静脉注射,1~2 mg/(kg·d)],有 3 例患者在接受甲泼尼龙治疗 1 周后,肝毒性明显缓解。见表3。

3 讨论

通过阻断 PD-1/程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1,PD-L1)之间的相互作用来治疗肿瘤的方法于 2001 年首次发表^[2],近年来,肿瘤免疫治疗已成为治疗恶性肿瘤的重要方法。免疫检查点抑制剂通过解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制作用,激活免疫反应,达到杀伤肿瘤细胞的目的。然而,在肿瘤免疫治疗的过程中,过度活化的 T 细胞可引起自身免疫性疾病,导致一系列与治疗相关的不良反应^[3-4]。免疫性肝毒性是与免疫治疗相关的不良事件之一,而这更有可能发生在肝癌患者中^[5-7]。

有研究指出,在 4%接受免疫检查点抑制剂治疗的患者中观察到严重的免疫性肝毒性^[8],本研究中接受 PD-1 免疫检查点抑制剂治疗的患者肝毒性发生率为 34.1%(46/135),严重(G3、G4 级)肝毒性发生率为 5.9%(8/135)。除了可影响免疫性肝毒性发生的肝脏肿瘤外,既往自身免疫性疾病

表3 8例严重免疫性肝毒性患者的临床资料及治疗反应

| 病例 | 性别 | 年龄(岁) | 吸烟 | 饮酒 | 乙型肝炎 | 总胆红素($\mu\text{mol/L}$) | Child-Pugh 分级 | 肝毒性等级 | 疗效 |
|----|----|-------|----|----|------|---------------------------|---------------|-------|-----------------------------|
| 1 | 男 | 37 | 是 | 是 | (-) | 92 | B | G3 | 治疗1周后逐渐缓解 |
| 2 | 男 | 53 | 是 | 否 | (+) | 64 | B | G3 | 治疗2周后逐渐缓解 |
| 3 | 男 | 60 | 否 | 否 | (+) | 115 | B | G4 | 治疗7周后逐渐缓解,终止免疫治疗 |
| 4 | 男 | 64 | 否 | 否 | (-) | 74 | B | G3 | 治疗1周后逐渐缓解 |
| 5 | 男 | 65 | 否 | 否 | (+) | 107 | B | G3 | 治疗3周后逐渐缓解,拒绝治疗 |
| 6 | 男 | 69 | 否 | 否 | (-) | 57 | B | G3 | 治疗1周后逐渐缓解 |
| 7 | 男 | 70 | 否 | 否 | (-) | 75 | B | G4 | 7周仍无缓解,改用他克莫司治疗4周后缓解,终止免疫治疗 |
| 8 | 女 | 61 | 否 | 否 | (+) | 77 | B | G3 | 治疗3周后逐渐缓解 |

史和非酒精性脂肪性肝炎也是免疫治疗引起肝毒性的危险因素^[9-10],因此提示肝脏炎症状态和不良反应的发生有密切关系。本研究中,单因素分析提示年龄、总胆红素水平和 Child-Pugh 分级是 PD-1 抑制剂治疗晚期肝癌免疫性肝毒性发生的影响因素。免疫检查点抑制剂可增强 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,但同时增强的细胞介导免疫也攻击自身组织,导致一系列自身免疫性疾病的出现,并伴随着体液免疫过程的增强和相应炎症因子的产生,进一步加重了疾病的发生发展^[11-14]。年龄是影响人类健康的主要危险因素,由于免疫系统的破坏和衰老相关分泌表型的增加导致慢性炎症状态,年龄增加了自身免疫性疾病的风险^[15-18]。本研究发现年龄是免疫治疗导致的肝毒性的一个影响因素,主要是因为年龄与免疫状态密切相关。此外,高总胆红素水平($\geq 51 \mu\text{mol/L}$)和 Child-Pugh 分级 B 级可以导致免疫状态失衡。因此,结合本研究的数据,年龄、总胆红素水平、Child-Pugh 分级可直接或间接反映自身的免疫情况,与免疫治疗引起的肝毒性密切相关。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示,肝功能 Child-Pugh 分级 B 级是 PD-1 抑制剂治疗晚期肝癌患者发生免疫性肝毒性的独立因素($P < 0.05$)。本研究是基于临床实践的单中心回顾性研究,存在样本量偏小、混杂因素较多等缺陷,仍需要设计良好的多中心、前瞻性的研究来证实。

对于发生免疫性肝毒性的患者,治疗的重点是减少炎症反应和抑制免疫反应。肝毒性主要是由过度活化的 T 细胞引起的,伴随这一过程而来的体液免疫增强可通过产生炎症因子进一步加剧不良反应。因此,可通过抑制免疫系统、减少炎症、改善过度激活的细胞介导免疫来减轻肝毒性^[20]。

例如,本研究中的 1 例 G4 肝毒性患者,在使用他克莫司治疗后症状发生好转。

综上所述,由于免疫治疗机制的特殊性,全程毒性反应的管理十分重要,治疗过程中应严格把握适应证,对于年龄 ≥ 60 岁、总胆红素升高($\geq 51 \mu\text{mol/L}$)、Child-Pugh 分级 B 级的患者,尤其要关注其免疫性肝毒性的发生。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会,中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会.免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2022,29(11):965-970.
- [2] COOPER M, TAKAI T. Activating and inhibitory immunoglobulin-like receptors[M]. Berlin: Springer, 2001.
- [3] 刘桂活,王荣昌,黄炯强.胃肠道肿瘤免疫治疗相关不良事件现状、处理及发生后免疫治疗的选择[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(1):76-81.
- [4] EUN Y, KIM I, SUN J, et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):149039.
- [5] 陈鸿,杨少华,洪春虹,等.免疫检查点抑制剂在转移性结肠直肠癌患者治疗中的研究进展[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2020,12(1):20-25.
- [6] NISHIDA N, KUDO M. Liver damage related to immune checkpoint inhibitors[J]. Hepatol Int, 2019, 13(3):248-252.
- [7] 《中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识(2023年版)》编写组.中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识(2023年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2023,9(2):26-60.
- [8] ARNAUD C, MAILLET D, GAN HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors[J]. Int J Cancer, 2019, 145(3):639-648.
- [9] SAWADA K, HAYASHI H, NAKAJIMA S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a potential risk factor for liver injury caused by immune checkpoint inhibitor [J]. J Gastroenterol

- Hepatology, 2020, 35(6):1042-1048.
- [10] DE MARTIN E, MICHOT JM, ROSMORDUC O, et al. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors[J]. JHEP Rep, 2020, 2(6):100170.
- [11] BLACKBURN SD, SHIN H, FREEMAN GJ, et al. Selective expansion of a subset of exhausted CD8T cells by alphaPD-L1 blockade[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(39):15016-15021.
- [12] POSTOW, SIDLOW, ROBERT. Immune -Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2):158-168.
- [13] FESSAS P, POSSAMAI LA, CLARK J, et al. Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms [J]. Immunology, 2020, 159 (2):167-177.
- [14] MALNICK SDH, ABDULLAH A, NEUMAN MG. Checkpoint Inhibitors and Hepatotoxicity [J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 101.
- [15] WEYAND CM, GORONZY JJ. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets [J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(Suppl 5): S422-S428.
- [16] GORONZY JJ, WEYAND CM. Immune aging and autoimmunity [J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(10):1615-1623.
- [17] COPPE JP, DESPREZ PY, KRTOLICA A, et al. The senescence -associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5:99-118.
- [18] FRANCESCHI C, CAMPISI J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(Suppl 1): S4-9.
- [19] 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.