

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路 138 號
電話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

免疫檢查點抑制劑導致的免疫性肝毒性

李惠娟

前言

具調控人體 T 細胞免疫反應之活化或抑制的所有訊號蛋白，統稱為免疫檢查點，而免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 乃藉由抑制免疫受體來達到活化細胞毒性 T 細胞的活性。目前研究最多的 ICI 有：PD-1 (programmed cell death protein 1) 抑制劑及此類受體的相對應配體 (PD-L1/PD-L2) 抑制劑、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) 抑制劑等三大類。現今 ICI 主要核准用於治療實質固態腫瘤及血液系統惡性腫瘤，最常見的不良反應為皮膚與胃腸道症狀，最為人擔心的則是嚴重免疫不良反應 (immune-related adverse effects, irAEs)。IrAE 發生的原因可能是因為人體喪失對 T 細胞的抑制能力，導致免疫系統攻擊自身器官，其中又以肝臟相關的 irAE 因初期表徵不明顯而較難掌控。

反應型態

2017 年 Velasco G. 等人針對 1996-2016 年間之第二/三期免疫療法臨床試驗進行統合分析 (21 個試驗共 11,454 個案例)，發現

ICI 治療組相較於 non-ICI 組，有較高比例發生結腸炎 (RR=7.66, $p<0.001$)、AST 數值上升 (RR=1.8, $p=0.02$)、紅疹 (RR=2.5, $p=0.001$) 甲狀腺功能低下 (RR=6.81, $p<0.001$) 及肺炎 (RR=4.14, $p=0.014$) 等不良反應，且具統計學上顯著差異；其中等級為「嚴重」的結腸炎 (RR=5.85, $p<0.001$) 及 AST 上升 (RR=2.79, $p=0.014$) 案例也明顯較高。

相對於皮膚及胃腸道 irAE 大都出現在用藥初期 (3~4 週內)，肝臟及內分泌 irAE 則大約用藥後 6~9 週發生。目前認為 ICI 引起的免疫性肝毒性 (ICI-induced immune-mediated hepatotoxicity, IMH) 屬於少見案例且通常症狀輕微，以肝細胞損傷型為主，AST/ALT 會顯著上升，少部分有膽汁鬱積型肝損傷，伴隨 bilirubin、alkaline phosphatase (ALK-P) 及 γ -glutamyl-transferase 上升。依據 Hy's Law，若急性肝損傷伴隨黃疸則可能有 10% 發展成較致命性的肝衰竭或死亡，此類肝損傷通常預後較差，建議臨床應依嚴重程度及早介入治療或追蹤。

細分各類 ICI 之 IMH 型態，CTLA-4 抑制劑 ipilimumab 引起之肝損傷為少見副作用，但高劑量使用發生率可達 9%；約發生於 6-12 週，且與劑量及個案是否有危險因子有關。在無法手術切除的黑色素瘤第二期臨床試驗，分別以 ipilimumab 0.3、3 及 10 mg/kg 每 3 週施打一次共 4 個療程，發現高劑量組

(10 mg/kg) IMH 發生率為 2.8% (2/71)，且嚴重程度為 G3~G4，但其他兩組則無肝損傷案例報導。若與 PD1 抑制劑併用，IMH 發生率上升至 28.8%，G3~G4 等級有 17.0%，發生時間約在 8.4 週 (2.1~48.0 週)，緩解期為 6.1 週。併用其他抗腫瘤藥物(如:dacarbazine) 發生率則高達 31.6%，與 tyrosine kinase inhibitors (如:sunitinib、pazopanib 或 vemurafenib)併用亦可能增加肝毒性發生。

Nivolumab 及 pembrolizumab 等 PD-1 抑制劑之 IMH 發生率 \leq 6%，嚴重度 G3~G4 約 2%，且併用 CTLA-4 抑制劑及治療肝癌族群有較高發生率。IMH 發生時間於不同腫瘤型態有所不同，例如兩者在肺癌族群約 25 週 (4~31 週)，但在黑色素瘤則分別為 4 週 (0.1~23 週)及 19 週(0.3~93 週)，且似乎與劑量無相關性。

大部分 ICI 相關試驗納入條件須排除有慢性病毒感染，但在黑色素瘤試驗中發現，合併有 HBV、HCV 或 HIV 感染者，IMH 發生率約 27%，無合併症者為 17%；G3~G4 IMH 在 HBV(+)為 9%，HBV(-)組反而高達 17%，故慢性病毒感染者使用 ICI 有較高發生 IMH 之風險，但嚴重程度未必較嚴重。

目前 ICI 在肝癌治療研究中發現有較高比例發生肝指數上升，AST 及 ALT 上升比率分別為 16% vs 13%，高於非小細胞肺癌 (2.3% vs 2.5%)及黑色素瘤(3.8% vs 4.3%)。

G3~G4 IMH 發生率，在肝癌、非小細胞肺癌及黑色素瘤則分別為 5~9.6% vs 0.3% vs 0.8%。2019 年 Tsung I.的世代研究發現 17 位(14.3%)接受 pembrolizumab 治療(n=491)後發生肝功能異常，但其中 53%有肝臟腫瘤轉移，所以認為這些肝損傷可能與繼發性腫瘤或肝臟組織壞死的結果有關，所以肝功能異常患者使用 ICI 需特別注意並且應定期追蹤，以便盡早發現問題。

臨床評估

IMH 初期症狀不明顯，病人及醫療人員均不易察覺，病人最常出現疲倦、食慾降低、噁心等症狀；71%因使用 CTLA-4 抑制劑發生 IMH 者伴隨有發燒現象，anti-PD-1/PD-L1 則只有 11%。

在確認是否為 IMH 前，須審慎評估是否有器官功能障礙、自體免疫疾病及感染症，是否服用非處方用藥或可能增加肝毒性藥品(如:acetaminophen、NSAIDs、antibiotics、amiodarone、anti-epileptics、免疫調節劑)、中草藥或飲酒。須以完整的理學檢查來排除其他可能原因，並排除是否有感染(如:A、B、C 或 E 型肝炎、巨細胞病毒、疱疹、人類皰疹病毒第四型等)、進行自體免疫抗體檢測等。排除上述因素後，再考量是否為藥物引起的肝傷害或自體免疫性肝炎。目前認為，由 ICI 引起的 IMH，其發生機率及嚴重程度與 ICI 類別、劑量、單用或合併治療、腫瘤類型有關；尤其 CTLA-4 抑制劑呈現劑量相關性。若為藥物引起通常停用懷疑藥物後，大多可以明顯獲得緩解，而自體免疫性肝炎則否。

組織切片可判斷肝毒性型態，但 IMH 的組織學並無專一性。2017 年 Menzies AM. 發現，若先前對 ipilimumab 產生 irAE，即使改換不同類別 ICI 也可能再發生。而將近一半 IMH 伴隨有 non-hepatic irAE，如：肺炎、支氣管炎、甲狀腺炎、胰臟炎；在半數 IMH 雖可測得 ANA 陽性，但大都屬低效價(1:80)。影像學雖無法確認診斷，但可協助排除其他致病原因(如肝癌轉移或實質性病變)。相較於 ALT，若 AST 不成比例升高，或未伴隨 ALK-P/bilirubin 上升，則需考慮其他原因導致的肝損傷(如心肌炎、肌炎)。ICI 大都未經

cytochrome P450 代謝，較無交互作用影響；輕度肝功能不全者使用無須調整劑量，中重度患者則尚無建議準則，本院現有 ICI 品項請參見表一。

治療建議

專家建議，若發生 G2 IMH 應先停用 ICI，待肝指數回復至 G1 再重新使用，若為 G3-4 則建議永久停用。治療建議可使用 methylprednisolone 0.5~2 mg/kg/day，若治療 3 天未能改善或惡化，可加上 mycophenolate mofetil 或 azathioprine；而 infliximab 雖可做為救援治療，但若有肝功能異常則不建議使用，可能會加重肝毒性。出現代償不全之肝炎，可以 anti-thymocyte globulin 1.5 mg/kg 連續使用兩天。

化學治療或免疫抑制治療本身亦可能導致病毒性肝炎再爆發，建議 B 型肝炎病患若有 HBsAg(+) 或 HBcAb(+)/HBsAg(-)，可考慮預防性投予 entecavir 或 tenofovir。至於 C 型肝炎病人，目前尚無預防治療建議。但無論如何，有病毒性肝炎病人在接受 ICI 治療時，都建議用藥前應評估肝功能且進行定期的監測。有自體免疫疾病(如：乾癬、免疫性甲狀腺炎、風濕性關節炎、發炎性腸道症)接受 ICI 治療，其免疫疾病復發比例約 27~42%，若同時患有乾癬及風濕性關節炎則復發率接近 50%，所以也須特別注意病況變化。

結論

整體而言，anti-PD1/PD-L1 抑制劑及 CTLA-4 抑制劑引起的 IMH 發生率分別約 5-10% 及 >15%，合併治療則高達 30%；G3~G4 IMH 發生率也由單獨使用的 1~3% 到合併使用的 8-14%。IMH 的發生與 ICI 種類、劑量、腫瘤類型及個案本身因素相關，發生時間約在 6~12 週，若發生 G3~G4 等級 IMH，建議永

久停用。

病人近年來 ICI 核准的治療範圍愈來愈廣泛，病人的存活期也更延長，但由於肝臟病變常常是悄然無聲，所以病人一旦接受 ICI 治療，應衛教其若出現黃疸症狀、嚴重噁心、嘔吐、右上腹疼痛、厭食、深色尿液、嗜睡及容易瘀青或出血等，應立即回診評估，以避免藥品帶來的不良反應反而加重病情惡化或帶來嚴重的傷害。

縮寫對照表

ALK-P：alkaline phosphatase

CTLA-4：Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

G1,G2,G3,G4：grade 1,2,3 or 4

ICI：immune checkpoint inhibitors

IMH：ICI-induced immune-mediated hepatotoxicity

irAEs：immune-related adverse effects

PD-1：programmed cell death protein 1

PD-L1/PD-L2：programmed cell death ligand 1 or 2

參考文獻

1. Beli C, Zuin M, Mazzarella L, et al. Liver toxicity in the era of immune checkpoint inhibitors: A practical approach. *Critical Review in Oncology/Hematology* 2018;132:125-9.
2. Nadeau BA, Fecher LA, Owens SR, Razumilava N. Liver toxicity with cancer checkpoint inhibitor therapy. *Semin Liver Dis.* 2018;38(4):366-378.
3. Velasco G, Bosse D, Awad MM, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res.*

- 2017;5(4): 312-8.
4. Tsung I., Dolan R., Lao CD. Et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50 (7):800-8.
5. Peeraphatdit T. et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology* 2020;72(1):315-329.

表一、成大醫院免疫檢查點抑制劑比較

學名	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Ipilimumab
商品名	Tecentriq	Opdivo	Keytruda	Yervoy
劑量規格	1200mg/20ml/vial	100mg/10ml/vial 20mg/2ml/vial	100mg/4ml/vial 50mg/vial	50mg/10ml/vial
作用機轉	PD-L1 inhibitor	PD-1 inhibitor	PD-1 inhibitor	CTLA-4 inhibitor
一般建議劑量	1200 mg q3w	3 mg/kg q2w or 240 mg q2w/ 480 mg q4w	2 mg/kg q3w or 200 mg q3w	1-3 mg/kg q3w
肝功能調量	NA	輕/中度：No 重度：NA	輕度：No 中/重度：NA	輕度：No 中/重度：NA
肝指數上升發生率	27-39%	10-32%	20-24%	7-20%
監測指標	肝/甲狀腺功能、 血糖	肝/腎/甲狀腺功能、 血糖	肝/腎/甲狀腺功能、 全血球數值	肝/甲狀腺功能
主要藥品交互作用	NA	-免疫抑制劑：↓療效 -Tofacitinib：↑免疫抑制風險	-Thalidomide 類似物：↑毒性 -Tofacitinib：↑免疫抑制風險	Tofacitinib：↑免疫抑制風險
健保價(元)	132,450	100 mg/vial：44,150 20 mg/vial：NA	100 mg/vial：71,523 50 mg/vial：NA	NA