

信迪利单抗致甲状腺功能减退及器官退化不良反应 1 例

薛淑一 张洁婷 纪鹏 杨海

(青岛市中心医院药学部 山东青岛 266042)

关键词 信迪利单抗;甲状腺功能减退;器官退化;药品不良反应

中图分类号:R979.1 **文献标识码:**B

文章编号:1005-0698(2022)03-0211-003

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.012

1 病例资料

患者,男,65岁,身高170cm,体重60kg,体表面积1.78m²。2020年1月6日因肺癌入院,气管镜病理考虑小细胞癌。1月15日~3月24日给予EP方案化疗(依托泊苷170mg d1~3+奈达铂70mg d1~2)共4周期。第1周期后复查CT肿块略缩小,后3周期未见继续缩小。第4周期开始,患者出现咳痰带血,渐加重。4月9日行肺部穿刺二次活检,考虑鳞状细胞癌,于4月17日开始行2周期化疗,方案为:白蛋白紫杉醇200mg d1,8+洛铂60mg d1;同时予信迪利单抗(信达生物制药有限公司,批号:DP1912001)200mg d8。第2周期化疗结束1周复查CT示:右肺肿块缩小明显,但出现胸水,量较多,后期缓慢吸收。4月23日患者甲状腺功能ATPO抗体稍高(115.70IU·ml⁻¹),其余正常。5月17日(信迪利单抗用药第4周),患者彩超示:甲状腺实质弥漫性损害(1月19日甲状腺彩超正常),甲状腺功

能检测TGA、ATPO稍高(具体见表1),其他指标正常。6月10日(信迪利单抗用药第8周),部分甲状腺功能指标出现异常(见表1)。结合病情考虑为桥本甲状腺炎,出现甲状腺毒症,一过性甲状腺素增高,建议低碘饮食,酒石酸美托洛尔控制症状。6月18日~7月31日行胸部肿物放疗DT40Gy/20F,咳血消失。8月21日(信迪利单抗用药第18周),患者出现乏力症状,甲状腺彩超示:甲状腺组织显示不清,双侧锁骨上区淋巴结稍大。甲状腺功能检测提示游离三碘甲状腺氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)较前明显降低,促甲状腺激素(TSH)明显增高。临床评估患者肺部病灶进展,并新发颅脑转移瘤。患者乏力症状可能与信迪利单抗引起的甲状腺功能减退有关,予50μg·d⁻¹左甲状腺钠补充甲状腺激素治疗,后行颅脑适型调强放疗及2个周期化疗(方案同4月17日)。2021年2月25日甲状腺彩超示:甲状腺组织显示不清,双侧隐约探及似组织回声,内回声不均;3月4日甲状腺彩超示:浅表淋巴结未见肿大,甲状腺触诊不清;7月2日甲状腺彩超示:甲状腺小并实质弥漫性损害双侧锁骨上区淋巴结肿大。自服用左甲状腺钠后1年时间内甲状腺功能各指标变化不大。具体见表1。

2 讨论

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在肿瘤治疗中疗效明确,其主要通过阻断T细胞表面的细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)或程序化细胞死亡蛋白(PD-1)/程序化细胞死亡配体-1(PD-L1)信号通路,从而恢复其杀伤肿瘤细胞的活性^[1-3]。然而过度激活免疫系统的同时可能导致免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)^[4,5]。ICIs上市时间较短,其安全性、用药监护等尚缺乏系统研究。

ICIs相关内分泌系统不良反应出现时间跨度较大,病情缓慢,诱发的甲状腺功能异常通常出现在首次治疗后6~24

表1 患者信迪利单抗用药后甲状腺功能检查结果

用药时间	游离三碘甲状腺原氨酸(FT ₃)	游离甲状腺素(FT ₄)	促甲状腺激素(TSH)	甲状腺球蛋白(TG)	抗甲状腺球蛋白抗体(TGA)	促甲状腺激素受体抗体(TRAB)	抗甲状腺过氧化物酶抗体(ATPO)
第1周	-	-	-	-	-	-	115.70↑
第4周	-	-	-	-	128.80↑	-	245.20↑
第8周	9.35↑	40.55↑	0.036↓	-	221.20↑	-	321.40↑
第18周	0.47↓	1.29↓	>100.00↑	-	-	-	334.00↑
第21周	1.50↓	6.51↓	-	-	-	-	270.60↑
第35周	2.27↓	7.74↓	>100.00↑	-	-	-	198.60↑
第43周	-	23.30↑	7.37↑	0.84↓	-	-	166.50↑
第62周	1.63↓	-	61.10↑	-	-	-	95.10↑

注:各项指标参考值:FT₃:3.10~6.80 pmol·L⁻¹,FT₄:12~22 pmol·L⁻¹,TSH:0.27~4.20 μIU·ml⁻¹,TG:3.50~77 ng·ml⁻¹,TGA:0~115 IU·ml⁻¹,TRAB:0~1.50 IU·L⁻¹,ATPO:0~34 IU·ml⁻¹;"-"表示指标正常。

基金项目:青岛市医药科研指导计划项目(编号:2019-WJZD063);青岛市中医药科研计划项目(编号:2020-zyy027)

通信作者:杨海 Tel:(0532)84961431 E-mail: yanghq79@163.com

周^[5,6]。对本例不良反应进行关联性评价:(1)患者使用信迪利单抗在第8周后出现甲状腺毒症,18周后出现乏力、甲状腺功能异常等甲减症状,甲状腺彩超示甲状腺组织不清,符合时间相关性;(2)信迪利单抗说明书中明确描述可能引起甲状腺功能异常,属于已知的不良反应,而化疗药物依托泊昔、奈达铂、白蛋白紫杉醇、洛铂说明书中未记载甲状腺功能异常不良反应;(3)给药前患者甲状腺彩超正常,说明不良反应与病理状态无关,放射治疗可能对甲状腺功能有一定影响,但患者放疗前甲状腺功能已出现异常;(4)经左甲状腺素钠治疗后患者乏力症状明显缓解,甲状腺功能异常现象得到改善,说明药物治疗有效,但患者甲状腺器官退化无法恢复。根据《药品不良反应术语使用指南》关联性评价标准^[7],评价信迪利单抗与甲状腺功能减退及器官退化不良反应的关联性为很可能。

文献报道 ICIs 所致内分泌相关不良反应中最主要的是甲状腺功能异常(甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和甲状腺炎等),发生率为 5%~10%^[6,8]。其他不良反应如急性垂体炎、原发性肾上腺功能减退、1 型糖尿病、高钙血症和甲状旁腺功能减退也有发生。甲状腺功能异常平均发生时间为首次用药后 10.4 周,其中发生率最高的为甲状腺功能减退症,其次是甲状腺功能亢进和无痛性甲状腺炎。一项荟萃分析结果显示,ICIs 诱导甲状腺功能减退症的发生率 7.0%^[5],其原因可能与细胞毒性 T 淋巴细胞介导的甲状腺组织破坏有关^[9]。另有一项单中心回顾性队列研究显示,甲状腺功能异常与 T 细胞、NK 细胞、单核细胞的数量和功能呈正相关,与机体免疫反应过强有关^[10,11],过强的免疫系统攻击可表达 PD-L1 和 PD-L2 的正常甲状腺组织^[12],破坏甲状腺滤泡而出现甲状腺炎症状。

在免疫治疗的最初几周内,67%的患者早期可能发生无痛性甲状腺炎,患者通常无症状^[13],少数出现乏力、便秘、体重增加、痉挛、脱发、寒冷耐受不良、抑郁等症状^[14,15]。一般 6 个月后过渡到甲减,约 10%~20%的患者出现永久性甲状腺功能减退。当怀疑患者出现甲状腺功能减退时,应及时检测甲状腺功能指标。根据 CTCAE 5.0 版常见不良事件评价标准中甲状腺功能减退分级,该患者出现乏力、甲状腺功能异常等症状,需要甲状腺激素替代治疗,属于 2 级免疫相关不良事件。参考《NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南》、《免疫检查点抑制剂相关毒性管理共识》等^[16,17],对患者进行针对性措施包括密切监测甲状腺功能、继续 ICIs 治疗但需要加用左旋甲状腺素及其他药物控制症状等,确保患者用药安全^[18]。

参 考 文 献

1 Hoos A. Development of immuno-oncology drugs—from CTLA4 to PD1 to the next generations[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(4): 235-247

2 唐浩淳,夏铮铮,左靖,曾钰容. 肿瘤患者免疫检查点抑制剂用药安全性的回顾性研究[J]. *药物流行病学杂志*,

2020,29(5):315-318,323

3 丁芸兰,林映仙,周海辉,等. PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌临床应用与安全性的真实世界研究[J]. *中国药师*, 2020, 23(5): 895-899

4 Memon H, Patel BM. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A bird's eye view[J]. *Life Sci*, 2019, 233:116713

5 Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182

6 中国临床肿瘤学会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[S]. 2019:30-32

7 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[S]. 2016:68

8 Campredon P, Imbert P, Mouly C, et al. Severe inflammatory ophthalmopathy in a euthyroid patient during nivolumab treatment[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(2): 84-87

9 Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38

10 Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2770-2780

11 Imblum BA, Baloch ZW, Fraker D, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis[J]. *Endocr Pathol*, 2019,30(2): 163-167

12 Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: A case series study[J]. *Thyroid*, 2017, 27(7): 894-901

13 Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421

14 Guaraldi F, La Selva R, Samà MT, et al. Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(5): 549-556

15 Cugnet Anceau C, Abeillon J, Maillet D, et al. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy [J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(2): 262-271

16 NCCN. Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1[S]. 2020:ICI-ENDO-2

17 Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus

recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95

- 18 钱石静, 张岩, 祝德秋. 1例帕博利珠单抗致甲状腺功能减退的病例分析与药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 552-555

(2021-08-27 收稿 2022-01-10 修回)

卡瑞利珠单抗致严重 口腔黏膜炎 1例

张天花¹ 周香珍¹ 符馨尹¹ 何志惠² 付裕²

(海南医学院第一附属医院 1. 药学部;

2. 肿瘤内科 海口 570100)

关键词 卡瑞利珠单抗; 口腔黏膜炎; 药品不良反应; 病例报告

中图分类号: R979.1 文献标识码: B

文章编号: 1005-0698(2022)03-0213-03

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.013

1 病例资料

患者,男,49岁,身高150 cm,体重45 kg,体表面积1.37 m²;2020年1月诊断为食管鳞癌,经2周期紫杉醇270 mg d1+顺铂60 mg d1术前化疗后,于2020年5月行经左胸食管癌切除+胃-食管颈部吻合术。2020年6~8月行食管癌术后区域及淋巴结引流区域放疗,期间予多西他赛110 mg d1+奈达铂120 mg d1同步化疗1周期,因化疗时出现阵发性心房颤动,未行后续化疗。2020年10月复查CT示:纵隔和腹膜后多发肿大淋巴结,较前稍增大,考虑疾病进展。2020年11月~2021年2月予免疫治疗联合TP方案化疗:卡瑞利珠单抗(苏州圣迪亚生物医药,规格:200 mg/支,批号:202011007F)200 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1;紫杉醇(白蛋白结合型)380 mg+0.9%氯化钠注射液80 ml,ivd(30 min滴注完毕),d1;顺铂105 mg+0.9%氯化钠注射液250 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1;21 d为1周期,共4周期。2021年2月25日患者出现发热,最高体温38.4℃,血常规:WBC 0.93×10⁹·L⁻¹↓,N 0.47×10⁹·L⁻¹↓。考虑为化疗药物引起的粒细胞减少伴发热。给予升白细胞、抗感染等对症治疗后好转出院。此后分别于2021年3月21日、4月16日、5月14日继续治疗3周期,具体方案:卡瑞利珠单抗(苏州圣迪亚生物医药,规格:200 mg/支,批号:202103016F)200 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1;紫杉醇(白蛋白结合型)300 mg+0.9%氯化

钠注射液60 ml,ivd(30 min滴注完毕),d1;顺铂90 mg+0.9%氯化钠注射液250 ml,ivd(1 h滴注完毕),d1。治疗过程顺利,未再出现粒细胞减少和发热,期间全面复查提示疾病稳定。患者在近两个月抗肿瘤治疗过程中曾短暂反复联用注射用泮托拉唑、参麦注射液、昂丹司琼注射液、痰热清注射液等药物。

2021年6月8日患者出现结膜充血,眼睛红肿,有白色分泌物;下唇、舌头、口腔黏膜及上腭红肿伴溃疡,有白色黏液样假膜附着入院,主诉疼痛明显,偶感乏力。实验室检查:WBC 9.45×10⁹·L⁻¹,N 8.56×10⁹·L⁻¹↑,超敏C反应蛋白(hs-CRP)159.66 mg·L⁻¹↑,降钙素原(PCT)0.19 ng·ml⁻¹。眼科会诊诊断为红眼症,给予左氧氟沙星滴眼液0.1 ml,滴双眼,qid;加替沙星眼用凝胶0.1 g,滴双眼,qn。口腔科会诊诊断为口腔黏膜炎(oral mucositis,OM),给予氯己定含漱液10 ml,含漱,tid;0.9%氯化钠注射液250 ml+硫酸庆大霉素注射液32万u+盐酸利多卡因注射液0.2 g,含漱(每次10 ml),qid;复合维生素B片1片,po,qd。

6月11日患者结膜充血,眼睛仍红肿,白色分泌物较前增多,上下唇、舌头、口腔黏膜及上腭红肿伴溃疡,溃疡较前增多,部分溃疡融合伴出血,有白色黏液样假膜附着,疼痛加剧,无法进食。实验室检查:PT 14.9 s↑,INR 1.31↑,纤维蛋白原(Fbg)5.08 g·L⁻¹↑,纤维蛋白(原)降解产物(FDP)7.3 μg·ml⁻¹↑,D-二聚体1.85 mg·L⁻¹↑;WBC 5.61×10⁹·L⁻¹,N 4.24×10⁹·L⁻¹,Hb 66 g·L⁻¹↓,hs-CRP 193.99 mg·L⁻¹↑,PCT 0.29 ng·ml⁻¹。口腔黏液涂片见革兰阴性杆菌,细菌、真菌培养见真菌优势生长。患者既往治疗过程中无食物、药物过敏史,无皮疹,无口腔黏膜及眼结膜损伤。药学部会诊考虑患者OM及红眼症为药物不良反应所致,很可能与卡瑞利珠单抗有关,建议停用卡瑞利珠单抗。医师同意临床药师意见停用卡瑞利珠单抗。6月11日停用左氧氟沙星滴眼液及加替沙星眼用凝胶,换用妥布霉素地塞米松滴眼液0.1 ml,滴双眼,q6h。实验室检查示N、hs-CRP等指标升高,凝血功能异常,口腔黏液涂片见革兰阴性杆菌,细菌真菌培养见真菌优势生长,不排除OM合并细菌及真菌感染。建议取口腔黏膜组织活检但患者拒绝。医师与药师讨论后,将治疗方案调整为:氯己定含漱液10 ml,含漱,tid;地塞米松磷酸钠注射液5 mg+5%碳酸氢钠溶液250 ml+0.9%氯化钠注射液250 ml,漱口(每次10 ml),tid;0.9%氯化钠注射液250 ml+制霉菌素片500万u,含漱(每次10 ml),tid;甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,ivd,qd;头孢地尼胶囊0.2 g,po,qd;羟考酮缓释片加强止痛及肠外营养等支持治疗。6月21日患者症状明显好转,实验室检查:PT 13.5 s↑,INR 1.18↑,APTT 28.9 s,Fbg 5.22 g·L⁻¹↑,抗凝血酶原活性(AT-III)78.2%;WBC 11.08×10⁹·L⁻¹↑,N 9.73×10⁹·L⁻¹↑,Hb 81 g·L⁻¹↓,hs-CRP 25.54 mg·L⁻¹↑,PCT 0.04 ng·ml⁻¹。查体可见患者眼结膜症状消失,已