

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201005

## 肝癌患者肝移植术前使用 PD-1 抑制剂对移植后排斥反应的影响

崔春晓<sup>1</sup>, 杨柳晓<sup>1</sup>, 王颖<sup>1</sup>, 黄俊峰<sup>1</sup>, 黄晓武<sup>2</sup>, 樊嘉<sup>2</sup>, 周俭<sup>2</sup>, 王婷<sup>1\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院肝移植重症监护室, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院(肝癌研究所)肝外科, 上海 200032

**[摘要]** 目的: 观察肝癌患者肝移植术前使用 PD-1 抑制剂对肝移植术后排斥反应的影响。方法: 选取 2019 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日在复旦大学附属中山医院行肝移植且移植前接受过 PD-1 抑制剂治疗的肝癌患者, 共 12 例。检测其术后早期他克莫司药物浓度, 观察移植术后排斥反应发生情况。结果: 术后第 1 周和第 2 周他克莫司浓度分别为  $(5.14 \pm 2.68)$  ng/mL 和  $(8.41 \pm 5.73)$  ng/mL。16.7% (2/12) 患者发生细胞性排斥。结论: 肝移植术前使用 PD-1 抑制剂的肝癌患者, 其移植术后排斥反应的发生率未见明显增加。

**[关键词]** 肝移植; PD-1 抑制剂; 排斥; 肝癌**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** A

### The effect of PD-1 inhibitor treatment before liver transplantation on posttransplant rejection in liver cancer patients

CUI Chun-xiao<sup>1</sup>, YANG Liu-xiao<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, HUANG Jun-feng<sup>1</sup>, HUANG Xiao-wu<sup>2</sup>, FAN Jia<sup>2</sup>, ZHOU Jian<sup>2</sup>, WANG Ting<sup>1\*</sup>

1. Liver Transplantation Intensive Care Unit, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Liver Surgery and Transplantation, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of PD-1 inhibitor treatment before liver transplantation on posttransplant rejection in liver cancer patients. **Methods:** The data of 12 patients with liver cancer who received PD-1 inhibitor before liver transplantation between January 1 and December 31, 2019 in Zhongshan Hospital, Fudan University were analyzed. The concentration of tacrolimus in the early postoperative period were detected and the occurrence of rejection after transplantation were observed. **Results:** The tacrolimus concentration at 1 week or 2 week after liver transplantation were  $(5.14 \pm 2.68)$  ng/mL and  $(8.41 \pm 5.73)$  ng/mL. The incidence of rejection after liver transplantation was only 16.7% (2/12). **Conclusions:** The incidence of rejection after liver transplantation is not significantly increased in patients with liver cancer who use PD-1 inhibitors before liver transplantation.

**[Key Words]** liver transplantation; PD-1 inhibitor; rejection; liver cancer

肿瘤免疫疗法是肿瘤治疗领域内最重要的成果之一, 程序性死亡受体 (programmed death, PD)-1 抑制剂为晚期肝癌患者提供了福音<sup>[1]</sup>。纳武利尤单抗和帕博利珠单抗已被美国 FDA 批准用于索拉非尼治疗失败的肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者的二线用药<sup>[2-3]</sup>, 我国自主研发的卡瑞利珠 PD-1 单抗也正式获得我国国家药品监督管理局 (NMPA) 批准用于接受过索拉非尼和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期 HCC 患者的

治疗<sup>[4]</sup>。

近年来, 肝癌患者在接受肝移植前使用 PD-1 抑制剂者日渐增多。PD-1 抑制剂虽然起到一定的抗肿瘤作用, 但其使 T 细胞功能增强的作用可能增加移植物的排斥反应<sup>[5]</sup>。目前, 关于评价移植术后因肿瘤复发而使用 PD-1 抑制剂安全性的报道越来越多<sup>[6-13]</sup>, 但关于移植前使用 PD-1 抑制剂对移植后移植物排斥反应的影响尚无文献报道。本研究收集在接受肝移植前均使用 PD-1 抑制剂治疗的 12

[收稿日期] 2020-04-30

[接受日期] 2020-05-22

[基金项目] 国家自然科学基金 (81972232)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81972232)。

[作者简介] 崔春晓, 硕士, 住院医师。E-mail: cui.chunxiao@zs-hospital.sh.cn

\* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: wang.ting@zs-hospital.sh.cn

例肝癌患者资料,观察术前PD-1抑制剂的使用对肝移植术后排斥反应的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月1日至2019年12月31日在复旦大学附属中山医院肝脏外科施行肝移植而且移植前接受过PD-1抑制剂治疗的肝癌患者,共12例。收集患者术前的一般资料,包括性别、年龄、肝癌病理类型、Child分级、PD-1抑制剂药物类型、使用次数、间隔时间、随访时间。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:2019年1月1日至2019年12月31日因肝癌行肝移植且移植前接受过PD-1抑制剂治疗的患者。排除标准:围肝移植期非因排斥死亡患者。

1.3 术后治疗方案 所有患者术后均按照传统抗排斥方案治疗,即术中甲强龙500 mg及巴利息单抗20 mg免疫诱导。术后第1天甲强龙240 mg起始,后每日递减,术后第4天再次巴利息单抗20

mg,术后第1天起予以霉酚酸酯,第3天起加用钙调蛋白抑制剂(他克莫司)抗排斥治疗。

1.4 随访方案 随访截止时间为2020年4月30日,中位随访时间为7个月。检测患者术后1周和2周他克莫司药物浓度,观察患者术后排斥反应情况。

1.5 统计学处理 应用SPSS 22.0进行统计学分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

## 2 结果

2.1 一般资料分析 结果(表1)显示,所有患者均为男性,平均年龄55岁。11例(91.7%)为HCC,1例(8.3%)为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)。4例(33.3%)患者术前使用纳武利尤单抗,3例(25%)使用帕博利珠单抗,2例(16.7%)使用特瑞普利单抗,2例(16.7%)使用信迪利单抗,1例(8.3%)使用卡瑞利珠单抗。平均使用PD-1抑制剂的次数为6次(1~19次),末次使用距肝移植手术时间平均为6.6周(1~18周)。

表1 12例肝癌患者术前一般资料

病例序号	年龄(岁)	性别	Child分级	肿瘤类型	药品名称	使用次数	间隔时间(周)*	随访时间(月)
1	58	男	C	HCC	(OPDIVO)纳武利尤单抗	2	9	15
2	51	男	A	HCC	(OPDIVO)纳武利尤单抗	1	6	13
3	58	男	B	HCC	(OPDIVO)纳武利尤单抗	19	13	13
4	49	男	A	HCC	(OPDIVO)纳武利尤单抗	10	2	12
5	32	男	A	HCC	(拓益)特瑞普利单抗	1	1	11
6	57	男	B	HCC	(可瑞达)帕博利珠单抗	5	18	8
7	39	男	A	HCC	(达伯舒)信迪利单抗	6	5	6
8	45	男	A	HCC	(艾瑞卡)卡瑞利珠单抗	12	3	5
9	53	男	A	HCC	(可瑞达)帕博利珠单抗	2	8	5
10	67	男	A	HCC	(达伯舒)信迪利单抗	7	5	4
11	63	男	A	HCC	(拓益)特瑞普利单抗	6	6	4
12	65	男	A	ICC	(可瑞达)帕博利珠单抗	1	3	4

\*末次使用PD-1抑制剂与移植手术的间隔时间;HCC:肝细胞癌;ICC:肝内胆管癌

2.2 药物浓度分析 按照传统免疫抑制方案,围手术期他克莫司药物浓度维持在5~10 ng/mL。12例患者术后第1周和第2周他克莫司浓度分别为(5.14±2.68) ng/mL和(8.41±5.73) ng/mL。

2.3 排斥反应分析 2例患者经肝组织活检病理诊断为细胞性排斥[排斥反应活动指数(RAI)=(6~7)/9],其中1例(病例2)排斥反应发生在移植

术后第2周,另1例(病例7)发生在术后第6周,排斥反应的发生率为16.7%(2/12)。2例发生排斥反应的患者术前PD-1抑制剂分别使用了1次和6次,末次使用PD-1抑制剂与移植手术的间隔时间分别为6周和5周。患者经激素冲击治疗和调整免疫抑制剂等抗排斥治疗后均好转,并未发生严重不良事件。

1例患者(病例12,术前使用PD-1抑制剂1次,距移植手术间隔3周),术后第2周出现转氨酶升高,肝组织活检病理提示细胞毒性损伤,予小剂量激素联合保肝药物治疗后好转。另有1例患者(病例10,术前使用PD-1抑制剂7次,距移植手术间隔5周)移植术后发生血行感染导致感染性休克,后因肝功能衰竭而行二次移植,肝组织病理示第1次移植的移植肝组织大片凝固性坏死,至本研究随访截止日该患者仍在治疗中。

### 3 讨论

PD-1是与免疫功能有关的I型跨膜蛋白,是CD28/CTLA-4家族T细胞调控器的成员之一,主要存在于活化的T淋巴细胞表面<sup>[14]</sup>。PD-1有2个配体,即PD-L1和PD-L2;表达PD-L1的肿瘤细胞可与T细胞表面受体分子PD-1特异性结合,两者一旦结合,就可能使T细胞失活,从而丧失对肿瘤细胞的杀伤作用。PD-1抑制剂通过与PD-1分子结合,阻滞PD-1分子与其配体PD-L1和PD-L2结合,从而恢复T细胞的抗肿瘤免疫杀伤活性,发挥抗肿瘤作用<sup>[15-18]</sup>。

在移植免疫耐受形成的过程中,T细胞也发挥着不可替代的作用<sup>[19-20]</sup>,它的激活需要第一信号和第二信号共同刺激。第二信号即“共刺激信号”。“共刺激信号”不仅包括提供正性免疫的信号,也存在很多抑制性信号(PD-1/PD-L1),若负性免疫抑制分子表达占主导地位,则逐渐形成免疫耐受。Morita等<sup>[21]</sup>发现在小鼠肝移植模型中,供体细胞高表达PD-1与移植肝内T细胞发生凋亡密切相关,阻断PD-1信号途径或敲除供体PD-1基因均会导致移植体内淋巴细胞大量浸润,同时伴有出血、坏死,受体小鼠12d内死亡。另有报道<sup>[22]</sup>在35例肝移植患者中,未发生急性排斥反应的20例患者外周血CD8<sup>+</sup>T细胞及CD4<sup>+</sup>T细胞表面,PD-1分子表达水平显著高于15例发生急性排斥的患者,表明PD-1分子在维持移植肝免疫耐受中发挥重要作用。这可能提示,需要密切关注移植术后PD-1分子表达情况,检测移植患者术后CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞表面PD-1分子水平,探究其与移植术后排斥反应的相关性。

本研究的12例肝移植前使用PD-1抑制剂的患者均遵照常规免疫抑制方案进行抗排斥治疗,其中仅2例发生了细胞性排斥,排斥反应发生率为

16.7%,低于国内外文献<sup>[23]</sup>报道的肝移植术后排斥率20%~70%。但是,由于本研究患者仅有12例,样本量少,随访时间短,故需要大样本前瞻性的对照研究,以进一步明确肝移植前PD-1抑制剂使用的安全性及其对移植后排斥反应、移植后较长时间器官慢性排斥反应和肝癌患者移植后复发转移的影响。

综上所述,肝移植术前使用PD-1抑制剂的肝癌患者,其移植术后排斥反应的发生率未见明显增加。

### 参考文献

- [1] ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK J D, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9948): 1109-1117.
- [2] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [3] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940-952.
- [4] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571-580.
- [5] 王征,周俭. 中国肝癌肝移植现状及展望[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2019, 7(1): 1-3.
- [6] ABDEL-WAHAB N, SAFA H, ABUDAYYEH A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 106.
- [7] FRIEND B D, VENICK R S, MCDIARMID S V, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12): e26682.
- [8] DELEON T T, SALOMAO M A, AQEL B A, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: the Mayo Clinic experience [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(6): 1054-1062.
- [9] SMEDMAN T M, LINE P, GUREN T K, et al. Graft

- rejection after immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(10): 1414-1418.
- [10] HU B, YANG X, SANG X. Liver graft rejection following immune checkpoint inhibitors treatment: a review[J]. *Med Oncol*, 2019, 36(11): 94.
- [11] KUMAR V, SHINAGARE A B, RENNKE H G, et al. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature [J]. *Oncologist*, 2020, 25(6): 505-514.
- [12] AGUIRRE L E, GUZMAN M E, LOPES G, et al. Immune checkpoint inhibitors and the risk of allograft rejection: a comprehensive analysis on an emerging issue[J]. *Oncologist*, 2019, 24(3): 394-401.
- [13] 肖永胜, 周俭. 肝移植术后肝癌复发转移与 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗[J]. *临床外科杂志*, 2019, 27(8): 642-645.
- [14] 徐细明. 肝癌的免疫治疗进展[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(4): 347-353.
- [15] CUI H, DAI G, GUAN J. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in real world[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 143-149.
- [16] DOYCHEVA I, THULUVATH P J. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update of a rapidly evolving field[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(5): 588-596.
- [17] 韩雪, 黄金华. PD-1/PD-L1 在肝细胞癌治疗中的研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(2): 121-126.
- [18] 李瑞东, 董家勇, 孙贞, 等. 肝移植术后 ImmuKnow 细胞免疫功能与白细胞及 T 淋巴细胞计数的相关性研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26(6): 506-508.
- [19] 农村立, 龙腾河, 郭堃. 肝移植组织中调节性 T 淋巴细胞的表达及分布[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(5): 903-906.
- [20] 王英, 余希, 施明, 等. 肝移植术后急性排斥患者外周血中 T 淋巴细胞上 PD-1 分子表达的特征及意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(12): 1312-1314.
- [21] MORITA M, FUJINO M, JIANG G, et al. PD-1/B7-H1 interaction contribute to the spontaneous acceptance of mouse liver allograft[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(1): 40-46.
- [22] MATINLAURI I H, NURMINEN M M, HÖCKERSTEDT K A, et al. Changes in liver graft rejections over time[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(8): 2663-2666.
- [23] WIESNER R H, FUNG J J. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(S3): S1-S9.

[本文编辑] 翟铨铨, 贾泽军