

· 病例报道 · 病案分析 ·

纳武利尤单抗所致 反复性免疫性肺炎 1 例

龚小岭^{1,2} 张倩凝^{1,2} 周海辉¹ 吕昕¹ 周玉皆¹

(1. 中国药科大学南京鼓楼医院 南京 210008;

2. 中国药科大学基础医学与临床药学院)

关键词 纳武利尤单抗;反复性免疫性肺炎;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(2021)11-0778-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.013

1 病例资料

患者,男,77岁,2018年7月因“反复咳嗽伴痰中带血2月”入院。胸部CT示:左肺上叶舌段支气管闭塞,局部见软组织密度影。支气管镜活检病理示:低分化鳞状细胞癌。8月10日外院行胸腔镜下肺癌根治术(左上肺切除+淋巴结清扫),术后病理:低分化鳞形细胞癌,送检淋巴结1枚转移,分期:pⅢA期(T₄N₁M₀)。9月30日复检术后病理并结合苏木精-伊红染色法(HE)切片考虑为肺腺癌,组织基因检测ROS1CD74重排,血浆基因检测未见与临床用药可能相关体细胞突变。患者于2018年9~12月行紫杉醇+卡铂方案化疗3周期。12月患者两次出现咳嗽、咳痰,伴痰中带血,痰脱落细胞学见恶性肿瘤细胞,倾向鳞癌,PET-CT检查示肿瘤转移,考虑鳞癌复发。患者拒行再次活检,2019年1月7日鳞癌基因检测:BRAF、KEAP1、PIK3CA、PTEN、TP53基因突变。考虑患者高龄,先行左肺门病灶放疗+依托泊苷口服化疗,放疗计划拟一程PGTV 3Gy×15f,PTV 2Gy×15f;二程PTV 2Gy×15f。后于3月19日~10月8日共行9周期纳武利尤单抗注射液(百时美施贵宝公司,批号:ABA0333)180 mg ivd(3 mg·kg⁻¹,每2周一)免疫治疗。

10月21日患者主诉“胸闷、气喘”入院,不吸氧血氧饱和度波动在94%~95%,无咳嗽、咳痰,无进食疼痛,饮食、睡眠一般,二便正常。神志清、精神可,两肺呼吸音粗,右肺可闻及少量湿啰音。实验室检查:WBC 5.5×10⁹·L⁻¹,N 3.7×10⁹·L⁻¹,L 1.2×10⁹·L⁻¹,RBC 3.96×10¹²·L⁻¹↓,Hb 116 g·L⁻¹↓,D-二聚体 0.89 mg·L⁻¹↑,纤维蛋白原 5.6 g·L⁻¹↑,红细胞沉降率 30 mm·h⁻¹↑,白蛋白 36.2 g·L⁻¹

↓,总蛋白 61.2 g·L⁻¹↓,尿酸 493 μmol·L⁻¹↑,总钙 2.22 mmol·L⁻¹↓。痰培养+药敏、结核感染T细胞检测、真菌实验、巨细胞病毒DNA、降钙素原和大便常规等均无明显异常。胸部CT示:两肺局部支气管扩张伴感染;右肺下叶斑片结节影,较前新发。给予甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg, ivd, qd,同时给予平喘、护胃等对症处理。1周后患者胸闷、气喘较前好转,不吸氧血氧饱和度波动在96%~98%之间,复查胸部CT示肺部炎症较前明显吸收,症状好转给予出院。暂停纳武利尤单抗治疗,待肺部炎症好转后再行免疫治疗,出院后口服甲泼尼龙片 32 mg qd 继续抗炎治疗,后于门诊复查并逐步减量至停药。

12月12日患者发热 38.5℃入院,胸部CT示:两肺局部支气管扩张伴感染,较前稍进展,前片(10月21日)所示右肺下叶斑片结节影本片未见显示,考虑炎性灶吸收。入院后给予对乙酰氨基酚退热并经验性使用莫西沙星抗感染治疗,12月13日下午患者发热 38.1℃,停用莫西沙星换用克林霉素,治疗3d后症状未见明显好转。12月17日行支气管镜灌洗,灌洗液未见肿瘤细胞,且肺癌四项正常,胸部CT示左肺门病灶较前缩小,肿瘤控制可,故暂不考虑肿瘤复发所致。考虑可能免疫药物所致肺炎复发,给予甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg, ivd, qd 治疗4d,后减量为 40 mg 继续抗炎治疗3d。1周后复查CT示:两肺局部支气管扩张伴感染,较前好转。症状好转出院。

2020年1月22日患者因发热 37.9℃且胸闷气喘、间断性低热1周入院,痰培养+药敏结果示真菌感染(白色念珠菌+)。给予氟康唑胶囊 50 mg, po, qd 抗真菌治疗,症状好转出院。2020年5月21日~6月13日再次行纳武利尤单抗(厂家及批号同前)治疗2周期,并加用安罗替尼 12 mg, po, qd 抗肿瘤治疗。7月3日患者再次因肺部炎症入院,胸部CT示:两肺炎症伴局部实变,较前范围增大。给予甲泼尼龙琥珀酸钠治疗后好转出院。出院后继续口服醋酸泼尼松片、复方磺胺甲噁唑片抗炎治疗,口服安罗替尼抗肿瘤治疗。2020年8月初患者因突发大咯血抢救无效死亡。

2 讨论

患者确诊左肺腺鳞癌8月余,经纳武利尤单抗治疗9周期后,出现胸闷气喘等症状,且胸部CT示右肺下部出现斑片状结节影,给予激素对症治疗后好转,又进行纳武利尤单抗治疗2周期,再次出现咳嗽、胸闷气喘等症状,同时两肺出现新发炎症。G实验、GM实验、痰培养和血培养等均阴性,经验性抗感染治疗症状未见好转,可排除感染相关因素。患

者治疗期间肺癌相关肿瘤指标下降明显,复查胸部CT示左肺病灶较前缩小,肿瘤控制可,故排除疾病相关因素。患者自身抗体检测均为阴性,可排除自身免疫相关因素。患者治疗期间所用药物单一,未合并其他导致肺炎相关药物,排除合并用药所致肺炎。给予激素治疗后症状明显改善且好转,存在时间相关性,激素冲击治疗有效,考虑患者肺部反复性炎症是纳武利尤单抗所引起的不良反应。应用诺氏评估量表^[1]对该患者不良反应与可疑药物纳武利尤单抗进行关联性评价,得分为6分,表明纳武利尤单抗很可能与肺炎相关^[2]。采用常见不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events,CTCAE)4.0版评估毒性分级,该患者所发生的肺炎均为2级免疫相关性肺炎。

纳武利尤单抗通过竞争性抑制肿瘤细胞上的程序性死亡受体-配体1(PDL-1)与T细胞上程序性死亡受体1(PD-1)的结合,从而激活患者体内被抑制的免疫系统,使肿瘤细胞被免疫系统所识别并攻击,具有良好的抗肿瘤疗效。使肿瘤细胞被免疫系统所识别并攻击,具有良好的抗肿瘤疗效^[3,4]。但患者体内免疫系统的过度激活会导致T细胞攻击除癌细胞以外的正常细胞,从而引起皮肤、胃肠、内分泌及肺系统等组织损害,严重者可致死。因此相比传统化疗药物^[5,6],免疫检查点抑制剂在使用前要严格评估患者身体状况,完善各脏器检查,评估风险效益后使用。免疫相关性肺炎(immunotherapy-induced pneumonitis,IIP)是应用免疫检查点抑制剂后肺系统出现的罕见不良反应,主要表现为咳嗽、胸闷气喘、呼吸困难,部分患者可伴有发热;影像学主要呈弥漫性肺实质性疾病,如非特异性间质性肺炎、机化性肺炎等^[7,8],其发生率为2.7%~3.5%,中位发生时间2.3(0.2~27.4)个月^[9],但在非小细胞肺癌的真实世界研究中,IIP发生率更高可达20%,且与生存率下降相关^[10]。为更好管理药品不良反应,减少其所致死亡,美国国立综合癌症网络发布IIP治疗指南^[11]。根据IIP治疗指南,2级免疫性肺炎应暂停免疫治疗,给予泼尼松/甲泼尼龙1~2 mg·(kg·d)⁻¹,症状好转减量连续治疗6周以上;皮质类固醇未能控制者,必要时可使用英夫利昔单抗、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂治疗^[9],对于不能排除感染的给予经验性抗感染治疗。长期使用激素(泼尼松 \geq 20 mg·d⁻¹,持续4周以上)的患者应加用复方磺胺甲噁唑(SMZ)预防卡氏肺孢子肺炎,对更长时间使用糖皮质激素(泼尼松 \geq 20 mg·d⁻¹,持续6~8周以上)的患者,还要考虑预防真菌性肺炎^[11]。

本例患者免疫性肺炎分别在纳武利尤单抗治疗第7个月、第9个月发生,再次挑战治疗第16个月再次复发。有文献报道免疫性肺炎再次复发患者,第一次肺炎发生时间比未复发患者早(12.4周 vs. 26.4周),且复发患者给予激素治疗时间比未复发患者周期短(5.1周 vs. 10周)^[9,12]。即使停止免疫治疗,接受4个月激素治疗,停药后约2个月免疫

性肺炎会再次复发,这种现象是免疫检查点抑制剂的持久效应,停药后能延长产生抗肿瘤效应^[9,12]。因此免疫性肺炎的及早识别、准确诊断和早期干预对临床治疗至关重要,更是一项挑战,需要在大队列中进行研究,以确定肺炎发展和复发的危险因素及早期标志物。

临床药师对接受免疫治疗的患者应全程管理,具有一定的识别能力,出现免疫相关不良反应及早干预处理。避免因导致患者停药、死亡等。对患者是否可接受免疫治疗进行评估,若存在肝功能异常、肺功能不全、自身有免疫性疾病等患者应谨慎选择,判断患者是否获益。对出现免疫相关不良反应患者是否能再次挑战免疫治疗,患者是否因此获益,哪些人群是再次免疫治疗的劣势人群还需进一步研究。此案例中患者反复出现免疫性肺炎,即使停药半年,但由于ICIs的持久效应再次复发,严重影响患者抗肿瘤治疗进程和生活质量。临床药师在临床工作中充分掌握免疫治疗相关不良反应处理,与医生携手共进,共同关注患者免疫治疗用药,为患者免疫治疗建立最佳管理指南。

参 考 文 献

- 1 付玥,李小平,于芝颖,等.采用诺氏评估量表对紫杉醇致严重腹泻病例报告的因果关系评价[J].中国医院药学杂志,2018,38(20):2150-2153
- 2 丁芸兰,周玉皆.纳武单抗诱发的皮肤黏膜毒性1例[J].中国医院药学杂志,2020,40(7):835-836
- 3 Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev,2020,12(12):CD013257
- 4 Stahler A, Stintzing S, von Einem JC, et al. Single-nucleotide variants, tumour mutational burden and microsatellite instability in patients with metastatic colorectal cancer: Next-generation sequencing results of the FIRE-3 trial[J]. Eur J Cancer,2020,137:250-259
- 5 Chen S, Song Z, Zhang A. Small-molecule immuno-oncology therapy: Advances challenges and new directions[J]. Curr Top Med Chem,2019,19(3):180-185
- 6 Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial[J]. J Thorac Oncol,2019,14(5):867-875
- 7 赵琪,邱晓华,陈露露,等.恶性肿瘤经免疫检查点抑制剂治疗后并发免疫相关性肺炎临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(7):683-685
- 8 Thompson JA. New NCCN Guidelines: Recognition and Management of Immunotherapy-Related Toxicity[J]. J Natl

Compr Canc Netw, 2018, 16 (5S): 594-596

9 Mitropoulou G, Daccord C, Sauty A, et al. Immunotherapy-induced airway disease: A new pattern of lung toxicity of immune checkpoint inhibitors [J]. Respiration, 2020, 99 (2):181-186

10 Larsen BT, Chae JM, Dixit AS, et al. Clinical and histopathologic features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43 (10):1331-1340

11 Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17 (12): 1464-1472

12 Asher N, Marom EM, Ben-Betzalel G, et al. Recurrent pneumonitis in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Oncologist,2019,24(5):640-647

(2021-03-30 收稿 2021-08-31 修回)

注射用美罗培南致血小板极度增多 1 例

甘惠贞 陈巧辉 陈德志 许燕玉 王佳坤

(中国人民解放军第九一〇医院药剂科 福建泉州 362000)

关键词 美罗培南;血小板增多;药品不良反应

中图分类号:R978 **文献标识码:**B

文章编号:1005-0698(2021)11-0780-02

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.014

1 病例资料

患者,男,38岁。因“外伤致腹痛、伤口出血 2 h”于 2020 年 9 月 24 日收入我院普外科,诊断:①腹部开放性损伤;胃破裂? 肠破裂? 胰腺破裂? 腹腔异物残留,腹腔内脏器损伤待排;②急性弥漫性腹膜炎;③胸部开放性损伤;左侧肋骨多发骨折、双肺挫伤,其他脏器损伤待排;④脂肪肝。患者既往体健,否认肝炎、结核等传染病史,否认“高血压病、糖尿病、心脏病”等病史,否认手术史,否认其他外伤史,否认药物、食物过敏史,否认家族遗传疾病史。入院体检:T 36.9℃,P 83 次/min,R 21 次/min,BP 149/95 mmHg;发育正常,营养良好,痛苦面容,平卧位入科,神志清楚,言语清晰,对答切题,查体合作。左胸下前壁近肋弓处一长约 8 cm 横行伤口,可见肋骨外露,并可见骨折,切口重度污染,可见渗血,深达腹腔。左后背部局部皮肤稍隆起,可触及一异物,未穿出皮肤。腹部呈肥胖体型,未见胃肠型及蠕动波,腹壁静脉无曲张,腹肌紧;全腹部

压痛、反跳痛,以上腹部明显;全腹未触及异常包块,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性,肠鸣音未闻及。CT 提示:左下胸及左上腹联合损伤,并腹腔内空腔脏器穿孔改变;左前下胸壁肋骨骨折,左侧胸腔积液。血常规:WBC $27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 80.50%,RBC $5.21 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,Plt $363 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

初步诊断患者胃破裂可能性大,且腹腔异物残留。9 月 24 日 21:45 在全麻下行剖腹探查术+腹腔金属异物取出+胃破裂修补+左肝破裂修补+空肠造瘘+左胸壁清创缝合术。手术时间 4 h,术后返回 ICU 病房进一步监护、治疗。术后诊断:①左胸前壁、左肝、胃体贯通伤;腹腔异物残留;②急性弥漫性腹膜炎;③胸部开放性损伤;左侧肋骨多发骨折、双肺挫伤;④脂肪肝。9 月 25 日予注射用头孢米诺钠 2.0 g, ivd, q8h 抗感染;注射用泮托拉唑 40 mg, ivd, bid 预防应激性溃疡;吸入用乙酰半胱氨酸溶液 0.3 g+硫酸特布他林雾化液 2 ml+吸入用布地奈德混悬液 2 ml, 雾化吸入, q8h 祛痰;盐酸氨溴索注射液 30 mg, iv, bid 祛痰;肠外营养注射液 20.72 g+丙氨酰谷氨酰胺注射液 20 g, ivd, qd 肠外营养支持;钠钾镁钙葡萄糖注射液 1 000 ml, ivd, qd 补液治疗等。9 月 26 日复查血常规:WBC $15.36 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 79.74%,Plt $289 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,PCT $32.11 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$;患者间断发热,血培养未报结果。9 月 26 日医嘱停用头孢米诺钠,给予注射用美罗培南[住友制药(苏州)有限公司,批号:2431C] 1.0 g+0.9%氯化钠注射液 100 ml, ivd, q8h 抗感染;并给予枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊 0.5 g, po, q12h;双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 2 g, po, q8h 调节肠道菌群。10 月 2 日体检:T 36.9℃,P 78 次/min,R 20 次/min,BP 127/69 mmHg;血常规:WBC $14.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 81.5%,Plt $408 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,PCT $3.172 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。医嘱维持当前治疗方案,同时加用低分子肝素钠 3 200 IU, ih, qd 预防血栓形成。10 月 5 日,复查血常规:WBC $15.71 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 80.10%,Plt $609 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,PCT $0.411 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。停用乙酰半胱氨酸溶液、特布他林、布地奈德雾化。停用泮托拉唑,给予埃索美拉唑肠溶胶囊 20 mg, po, q12h。10 月 9 日,患者 T 36.8℃,P 97 次/min,R 20 次/min,BP 128/68 mmHg;血常规:WBC $14.08 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 73.24%,Plt $897 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10 月 12 日,复查血常规:WBC $13.33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 74.10%,Plt $1 280 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,PCT $0.173 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。患者感染症状控制明显,但 Plt 持续升高,虽无明显血栓发生。医嘱加用双嘧达莫片 50 mg, po, q8h 抗血小板;停用美罗培南。10 月 14 日复查血常规:WBC $11.56 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 60.64%,Plt $1 050 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10 月 19 日,WBC $9.59 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 61.80%,Plt $718 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10 月 23 日,WBC $8.35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 56.60%,Plt $574 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患者出院,继续服用双嘧达莫片。1 周后门诊复查血常规:WBC $10.77 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,N 52.76%,Plt $399 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。