

阿替利珠单抗致免疫相关性肺炎伴感染1例

王梦雅¹, 王丽芳²

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2021年11月16日; 录用日期: 2021年12月6日; 发布日期: 2021年12月20日

摘要

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是一类可以增强人体自身免疫系统的单克隆抗体, 广泛应用于在肺癌、黑色素瘤、肾癌等恶性肿瘤的综合治疗。阿替利珠单抗(atezolizumab)是一种针对程序性死亡受体1 (programmed death receptor 1, PD-1)的人类免疫球蛋白G1 (IgG4)单克隆抗体, 通过结合肿瘤细胞表面的PD-L1、CD80从而恢复T淋巴细胞活性而阻断免疫逃逸来发挥抗肿瘤作用。阿替利珠单抗是第一个批准用于广泛期小细胞肺癌(extensive period small-cell lung cancer, EP-SCLC)患者的一线治疗方案, 但免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)如免疫相关性肺炎(immune-associated pneumonia, IAP)的发生往往不能早诊断, 导致临床症状复杂。本文报道一例广泛期小细胞肺癌患者应用阿替利珠单抗后出现严重免疫相关性肺炎并发急性感染。

关键词

小细胞肺癌, 阿替利珠单抗, PD-1抑制剂, 免疫相关性肺炎

A Case of Immune-Associated Pneumonia with Infection Induced by Atezolizumab

Mengya Wang¹, Lifang Wang²

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 16th, 2021; accepted: Dec. 6th, 2021; published: Dec. 20th, 2021

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are monoclonal antibodies that can enhance our immune system, and widely used in the comprehensive treatment of lung cancer, melanoma, kidney cancer

and so on. Atezolizumab is a monoclonal antibody against human immunoglobulin G1 (IgG4) that targets programmed death receptor 1 (PD-1). By binding to PD-L1 and CD80 of tumor cells, the activity of T lymphocytes can be restored and immune escape can be blocked to exert anti-tumor effect. Atezolizumab is the first approved ICIs for the first-line therapy in patients with extensive period small-cell lung cancer, but immune related adverse events (irAEs) such as immune associated pneumonia cannot be diagnosed early, resulting in complex clinical symptoms. We report a case of severe immune-associated pneumonia complicated with acute infection in a patient with extensive period SCLC treated with atezolizumab.

Keywords

Small-Cell Lung Cancer, Atezolizumab, PD-1 Inhibitor, Immune-Associated Pneumonia

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌我国死亡率最高的恶性肿瘤,其中小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)约占15%。由于淋巴转移和血行转移较早,小细胞肺癌患者的治疗手段有限,预后极差。近年来,免疫治疗逐渐成为多种实体肿瘤的重要治疗手段,而在小细胞肺癌种中也已经成为不可手术患者的一线治疗选择。尽管多数患者可耐受免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),但免疫相关性肺炎(immune-associated pneumonia, IAP)的早期发现及治疗尚有一定难度。本文就一例小细胞肺癌患者 IAP 的诊断、治疗及预后评估做一简述。

2. 病例资料

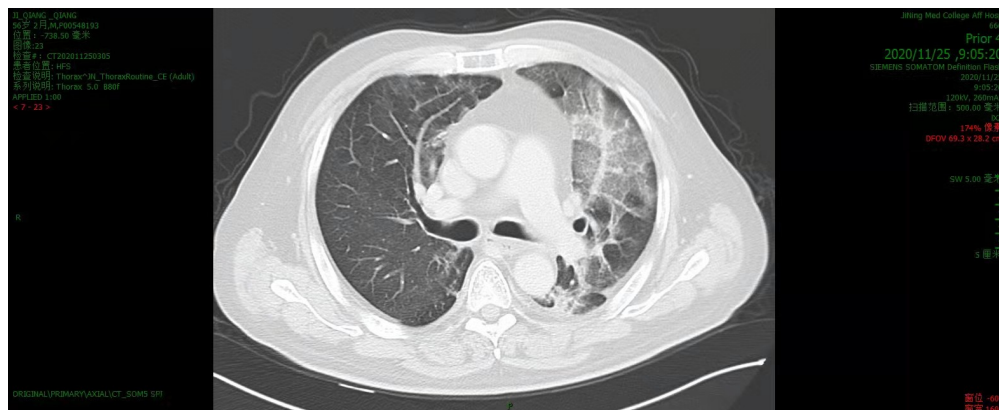
患者男性,56岁,既往有“高血压病、脑梗死、脑出血、左肾癌术后”病史,有吸烟史,20支/天*30年,已戒烟。此次因“憋喘加重3天”于2020年12月1日入院。患者2019年9月因出咳嗽、胸闷就诊于我院,行冠脉CT提示左肺占位,后行气管镜检查、纵隔淋巴结穿刺,病理诊断为:小细胞肺癌。完善检查提示胸膜转移、双侧颈部多发异常肿大淋巴结,余无转移灶。后行“伊利替康+顺铂”化疗6周期及胸部姑息性放疗。2020年6月30日因脑转移瘤行姑息性脑放疗,期间同步免疫联合化疗(阿替利珠单抗1200mg, d0, 依托泊苷0.1g, d1-5, 卡铂500mg, d1),治疗过程顺利,复查未见肿瘤进展。患者2020年10月15日为行第5周期免疫联合治疗,行胸部CT提示左肺上下叶新发大片炎症,较前明显进展,给予头孢硫脒及甲泼尼龙治疗好转(见图1(a))。

患者此次入院后查体: T36.2℃, HR 101次/分, R20次/分, Bp115/75 mmHg, 体重82 kg。左颈部可触及肿大淋巴结,最大径约1.0 cm,活动度差,无压痛。双肺呼吸音粗,可闻及湿啰音。实验室检查: PaO₂ 40 mmHg, WBC 6.91 × 10⁹/L, N%86.0, L%7.4, CRP > 190 mg/L, 结合11月25日胸部CT: 左肺上下叶大片状密度增高影较前增多,右肺新见大片状密度增高影,边缘模糊(见图1(b)),给予吸氧、头孢唑肟抗3gq8h抗感染及止咳化痰等对症支持治疗。12月02日患者憋喘、咳嗽加重,辅助检验: PaO₂ 51 mmHg, 真菌D-葡聚糖683.12 pg/mL, 降钙素原0.46 ng/mL, 临床上考虑为免疫相关性肺炎伴发细菌、真菌感染,由于患者症状较重,无法行支气管镜检查明确诊断,根据临床经验,加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mgq12h抗炎、氟康唑0.2 gqd抗真菌治疗,呼吸科会诊后加用盐酸莫西沙星氯化钠注射液0.4 gqd

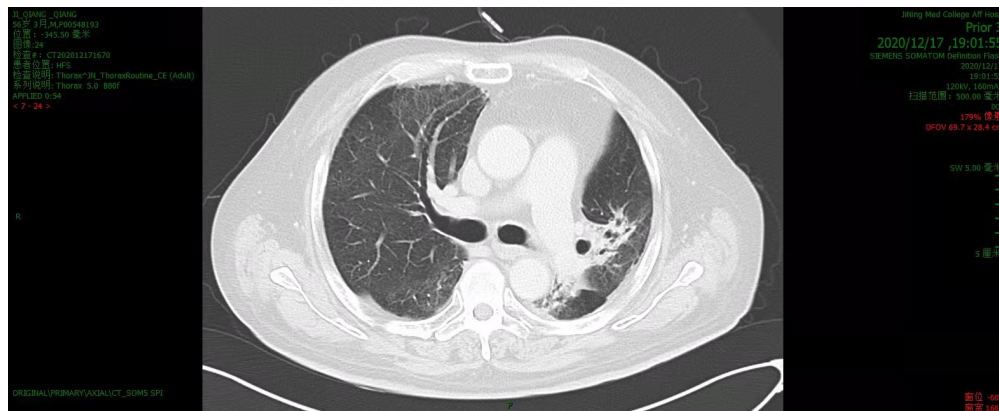
抗炎治疗。入院第 3~4 天患者憋喘、咳嗽仍较重, PaO₂ 57 mmHg, 建议转入监护室, 家属拒绝, 给予面罩吸氧。第 5 天, 症状较前好转, 后逐渐将激素减量, 并停用抗生素, 期间多次复查炎症指标逐渐趋于正常范围, 但 N%、L%无明显变化, 12 月 17 日复查胸部 CT 示双肺见大片密度稍增高影, 边缘模糊, 范围较前缩小, 部分呈网格状改变(见图 1(c)), 经治疗症状好转并于 12 月 26 日出院, 院外给予甲泼尼龙片 20 mgqd 并逐渐减量至停用。1 月 23 日复查胸部 CT 未见炎性改变(见图 1(d)), 但临床评估肿瘤状态为疾病进展(progression of disease, PD), 更换阿帕替尼 + 紫杉醇治疗, 并给予腹膜后淋巴结调强放疗, 目前仍在抗肿瘤治疗中。



(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 1. Chest CT findings. (a) After radiation pneumonia treatment; (b) Before treatment of multiple pneumonia; (c) Pneumonia under treatment; (d) After treatment of pneumonia

图 1. 胸部 CT 表现。(a) 放射性肺炎治疗后; (b) 多发肺炎治疗前; (c) 肺炎治疗中; (d) 肺炎治疗后

3. 讨论

小细胞肺癌在肺癌中的发病率不高, 临床上根据肿瘤或转移淋巴结是否可行根治性放疗划分为局限期和广泛期小细胞肺癌。由于 SCLC 生物学行为倾向于早期远处转移, 故确诊时广泛期 SCLC 占全部 SCLC 的 60%~70%, 限制了治疗手段的选择[1]。在治疗上 SCLC 以手术、放疗、化疗、免疫治疗等综合治疗为主, 而 EP-SCLC 患者的治疗手段更是局限, 严重影响了患者生存时间。本例患者确诊时即为广泛期 SCLC, 治疗上采用了化疗、姑息性放疗及免疫治疗, 然而在应用免疫药物治疗 4 个月后又出现了 IAP。回顾患者既往病历资料, 肺癌病史、吸烟史及胸部放疗病史均是该患者 IAP 发生的高危因素[2] [3]。此外, 研究认为相对于 NSCLC 患者, 由于 SCLC 既往接受多线治疗以及自身的免疫原性, 其发生 IAP 的风险更高[2]。因此对于存在 IAP 高危因素的 SCLC 患者, 一方面临床医生需要谨慎选择免疫治疗, 另一方面对于发生不明原因的咳嗽、憋喘等呼吸道症状均要结合用药史考虑 IAP 的可能。

IAP 临床症状不典型, 而影像学该改变往往早于临床表现, 因此胸部 CT 成为早期诊断的主要手段[4]。IAP 的常见影像学表现为急性间质性肺炎, 需要与放射性肺炎、间质性肺疾病、肿瘤进展相鉴别。该患者免疫治疗 4 周期后, 胸部 CT 提示明显间质性肺炎, 分析影像可见明显炎症边界, 考虑与既往胸部放疗相关, 初步诊断为放射性肺炎, 经验性治疗后验证了最初的诊断。本次患者入院前胸部 CT 提示双肺可见密度增高影, 较前范围增大, 并伴有咳嗽、憋喘等症状, 临床上考虑细菌性炎症, 最初给予抗生素抗感染治疗, 效果欠佳, 后加强抗生素、抗真菌、激素治疗后 72 h 症状方缓解。根据 ASCO 指南规定[5], 该患者为 3 级 IAP, 需永久性停用 ICIs, 并且经验性应用抗生素和激素, 如激素治疗 2~3 天无改善可加用免疫抑制制剂。本例患者在应用激素治疗 48 h 后症状仍然较重, 考虑与合并感染相关。有研究表明, 对于无法排除细菌感染的 IAP 患者, 及早联合应用抗生素, 其临床症状可较快缓解, 而延迟治疗可能导致快速进展[6]。实际上, 临床上对于无法明确病因的感染, 首先仍考虑为细菌感染并及时应用抗生素治疗, 但经过痰培养及药敏实验明确细菌感染并给予敏感抗生素可尽快改善症状。该患者多次血培养及痰培养均未见致病菌, 结合相关实验室检验仍考虑存在细菌、真菌感染, 因此临床医生给予了相应的抗感染治疗, 这与 ASCO 指南规定相一致。经治疗后患者症状、实验室检验及影像学均明显好转, 这验证了我们最初的诊断。

在预后方面, 既往有研究表明免疫相关性皮炎与恶性黑色素瘤患者的疗效相关。研究认为免疫相关

不良事件的发生提示 ICIs 诱导机体免疫活性增加, 由于肿瘤细胞和正常细胞的抗原存在交叉反应性, 免疫系统的激活会通过不同方式诱发正常组织发生自身免疫性炎症, 即药物副作用。同样的, 在肺癌中研究发现 irAEs 的发生提示着免疫治疗对肿瘤细胞敏感, 尤其是当皮肤、胃肠道、内分泌腺等出现 1~2 级不良反应时, 但高级别 IAP 的发生往往预后较差[7] [8] [9] [10]。本例患者在治疗初期临床症状进行性加重, 一方面考虑与混合其他感染相关, 另一方面考虑是 IAP 的发病规律, 一旦患者度过炎症高峰期后症状即可改善。

患者已停用 ICIs, 并给予化疗联合抗血管生成药及姑息性放疗, 目前病灶评估为 PD, 后续可继续随访评估患者预后。

参考文献

- [1] Frampton, J.E. (2020) Atezolizumab: A Review in Extensive-Stage SCLC. *Drugs*, **80**, 1587-1594. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01398-6>
- [2] Park, H., Hatabu, H., Ricciuti, B., et al. (2020) Immune-Related Adverse Events on Body CT in Patients with Small-Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *European Journal of Radiology*, **132**, Article ID: 109275. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109275>
- [3] Samuel, E., Lie, G., Balasubramanian, A., et al. (2021) Impact of Radiotherapy on the Efficacy and Toxicity of Anti-PD-1 Inhibitors in Metastatic NSCLC. *Clinical Lung Cancer*, **22**, E425-E430. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.001>
- [4] Teufel, A., Zhan, T., Hartel, N., et al. (2019) Management of Immune Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibition. *Cancer Letters*, **456**, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.018>
- [5] de La Rochefoucauld, J., Noel, N. and Lambotte, O. (2020) Management of Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients: A Patient-Centred Approach. *Internal and Emergency Medicine*, **15**, 587-598. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02295-2>
- [6] Lin, X., Deng, H., Chen, L., et al. (2021) Clinical Types of Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis in Lung Cancer Patients: A Multicenter Experience. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 415-429. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1258>
- [7] Komiya, K., Nakamura, T., Abe, T., et al. (2019) Discontinuation Due to Immune-Related Adverse Events Is a Possible Predictive Factor for Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **10**, 1798-1804. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13149>
- [8] Cui, P., Huang, D., Wu, Z., et al. (2020) Association of Immune-Related Pneumonitis with the Efficacy of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1758835920922033>
- [9] Tone, M., Izumo, T., Awano, N., et al. (2019) High Mortality and Poor Treatment Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Severe Grade Checkpoint Inhibitor Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **10**, 2006-2012. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13187>
- [10] Zhong, L., Wu, Q., Chen, F., et al. (2021) Immune-Related Adverse Events: Promising Predictors for Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 2559-2576. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02803-5>