

度伐利尤单抗致免疫相关性肺炎1例

张展昱^{1,2}, 戴洪海³, 杨宁³, 孙晓琳^{1,2}, 许林宗^{1,2}, 李晓梅^{1,2*}

¹山东大学, 山东 济南

²山东省立医院肿瘤治疗中心, 山东 济南

³山东第一医科大学附属省立医院肿瘤治疗中心, 山东 济南

收稿日期: 2022年4月23日; 录用日期: 2022年5月17日; 发布日期: 2022年5月24日

摘要

中枢神经系统中免疫细胞的存在为肿瘤患者进行免疫治疗带来希望。其中, 部分免疫检查点抑制剂已应用于临床, 程序性死亡配体-1的抑制剂通过激活免疫系统发挥抗肿瘤作用。近年来免疫治疗在肿瘤治疗中的地位越来越高, 度伐利尤单抗也应用于小细胞肺癌治疗, 但随之而来的免疫抑制剂导致的免疫相关性肺炎受到人们关注。本文为1例度伐利尤单抗致免疫相关性肺炎的相关病例报道。

关键词

免疫疗法, 度伐利尤单抗, 肺炎, 药物不良反应

One Case of Immune-Related Pneumonia Caused by Dulvalizumab

Zhanyu Zhang^{1,2}, Honghai Dai³, Ning Yang³, Xiaolin Sun^{1,2}, Linzong Xu^{1,2}, Xiaomei Li^{1,2*}

¹Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Tumor Research and Therapy Center, Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

³Department of Tumor Research and Therapy Center, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Apr. 23rd, 2022; accepted: May 17th, 2022; published: May 24th, 2022

Abstract

The presence of immune cells in the central nervous system holds promise for immunotherapy of small-cell lung cancer. Some of these immune checkpoint inhibitors are already in clinical use, and

*通讯作者。

文章引用: 张展昱, 戴洪海, 杨宁, 孙晓琳, 许林宗, 李晓梅. 度伐利尤单抗致免疫相关性肺炎 1 例[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4451-4455. DOI: 10.12677/acm.2022.125643

inhibitors of programmed cell death-Ligand 1 exert anti-tumor effects by activating the immune system. In recent years, immunotherapy has become more and more important in tumor treatment, and dulvalizumab is also used in the treatment of small cell lung cancer, but the consequent immunosuppression-induced immune-associated pneumonia has received attention. In this paper, we present a case report related to immune-associated pneumonia caused by dulvalizumab.

Keywords

Immunotherapy, Dulvalizumab, Pneumonia, Adverse Drug Reactions

Copyright © 2022 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. 病例资料

患者，男性，69岁，2021年10月12日因“左肺小细胞癌1周期化疗联合免疫治疗后3周”入院。既往“冠心病”病史及PCI术后15年，否认高血压、糖尿病等慢性病史，否认食物、药物过敏史。患者于2021年8月无明显诱因出现咳嗽、咳白色痰液，无痰中带血，无发热、胸闷，无头晕头痛，无视物模糊等不适。于2021年9月2日就诊于当地医院，胸部CT示：肺部感染、左肺上叶实性结节灶，不排除占位，住院治疗具体用药不详。随后2021年9月6日于我院就诊，入院完善相关辅助检查，胸部CT示：左肺上叶前段周围型肺癌并纵隔及双肺门多发淋巴结转移；双肺间质纤维化。2021年9月4日行左肺肿物穿刺活检术，病理(B2121722)示：(左肺肿物穿刺)神经内分泌癌，组织学形态考虑为小细胞癌。免疫组化：CK(AE1/AE3)(部分+)，TTF1(+), NapsinA(+), CK7(部分+), P40(-), P63(-), CK5/6(-), Syn(+), CgA(+), CD56(+), Ki-67+(70%); 排除禁忌后，于2021年9月21日行第一周期化疗联合免疫治疗，给予依托泊苷170 mg 第1~3日 + 卡铂500mg 第1日 + 英飞凡[生产厂家：AstraZeneca UK Limited, 批准文号：S20190039] 1000 mg 第1日，21 d为1个治疗周期。第一周期治疗后出院，2021年9月底无明确诱因出现气短干咳，2021年10月1日于我科行胸部CT检查，影像较前无明显改变，上述症状渐缓解，未进一步诊治。2021年10月8日受凉后出现活动后胸闷气促，逐渐加重，无明显咳痰，为进一步治疗收治入院。

入院体检：R 20次/min，Bp 166/101 mmHg，Pao₂ 86%。神志清，精神可，胸廓无畸形，双侧呼吸动度一致，听诊双肺呼吸音粗，双肺未闻及明显啰音，P 82次/min，律齐无杂音；余查体无特殊。复查胸部CT示双肺间质纤维化较前加重，左肺上叶病灶较前明显缩小，纵隔及肺门部分淋巴结较前增大。依据病理和影像学检查支持，患者广泛期小细胞肺癌诊断明确，目前出现右肺新发间质性炎症伴低氧血症，不排除免疫相关性肺炎，给予静脉甲强龙240 mg bid冲击，头孢哌酮舒巴坦抗感染、吡非尼酮改善肺间质纤维化等对症支持治疗。2021年10月14日出现呼吸困难，咳白痰，痰中带血，听诊双肺呼吸音粗，双肺可闻及爆裂音。超敏肌钙蛋白I：3478.10 pg/ml；D-二聚体：12.53 mg/L；白介素-6：49.38 pg/ml；氧分压：58 mmHg、血红蛋白：109.00 g/L、钾离子：2.90 mmol/L、血小板：673 10⁹/L、白细胞：16.44 10⁹/L、C反应蛋白：63.69 mg/L、人血清淀粉样蛋白A：296.03 mg/L；白蛋白：29.5 g/L、谷丙转氨酶：168 U/L、谷草转氨酶：93 U/L、LDH：675.70 U/L、C反应蛋白：54.23 mg/L。请呼吸科、内科ICU、影像及临床药物科进行多学科会诊，继续目前激素量治疗，应用英夫利昔单抗，继续头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗，更昔洛韦抗病毒治疗，加用人免疫球蛋白；送检呼吸道病原体检查，停用吡非尼酮，避免药物性肝损伤。因呼吸衰竭、病情危重转入重症治疗。给予高流量湿化氧疗、甲强龙、人免疫球蛋白、抗感染、抗病毒、

保肝、扩冠、抗凝、化痰、平喘、营养支持、维持水电解质酸碱平衡及对症治疗。针对患者间质性肺炎，不能除外病毒感染、细菌感染及真菌感染，给予当前药物抗感染，卡泊芬净抗真菌、复方新诺明治疗卡肺，更昔洛韦抗病毒治疗。患者因化疗后出现自身免疫性间质性肺炎，为治疗原发病、清除自身免疫抗体，给予血浆置换治疗。患者目前病情危重，呈嗜睡状态，喘憋明显，呼吸急促，经鼻高流量吸氧(FI02 100%) + 储氧面罩吸氧，于2021年10月21日01:00患者喘憋明显加重，呼吸40次/min，心率138次/min，血压238/108 mmHg，血氧饱和度降至68%，立即给予无创呼吸机辅助通气，但患者烦躁不安，不能配合，给予相关镇静处理，血气饱和度一过性升高73%左右，但难以维持。告知患者家属气管插管的必要性及风险，征得家属同意并签署知情同意后01:30给予气管插管，插管过程顺利，接呼吸机辅助呼吸，血氧饱和度最高升至78%，插管后患者仍烦躁不安，给予镇静、镇痛治疗，但患者病情进行性加重，血氧饱和度难以维持，血流动力学极不稳定，血压持续下降，给予大量补液、去甲肾上腺素血管活性药物维持。02:30左右心率降至50次/分左右，给予反复肾上腺素静推，血氧饱和度测不出，急查血气分析示PH 7.06, PCO₂ 41 mmHg, PO₂ 122 mmHg, Na 144 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Lac 17.3 mmol/L, BE -18.7 mmol/L, Glu 15.9 mmol/L, Hb 78 g/L，立即给予碳酸氢钠静滴纠正代酸，患者生命体征难以维持，心率不升，血压及血氧饱和度测不出，患者病情呈不可逆发展，反复向患者家属告知病情，家属表示理解，拒绝心肺复苏、电除颤等抢救治疗，经积极抢救，患者生命体征未恢复，颈动脉搏动未触及，瞳孔散大固定，无自主呼吸，心电图呈直线，于2021年10月21日03:28宣告死亡。

2. 讨论

由于血脑屏障的存在，许多药物无法进入中枢神经系统(central nervous system, CNS)发挥作用。免疫细胞能够出入中枢神经系统为脑转移患者应用免疫治疗带来希望。免疫治疗在肿瘤中的应用越来越广泛，随之而来的免疫相关不良事件值得我们提高警惕，其中免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitors, ICI)所引发的免疫检查点抑制剂相关性肺炎(checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)引起人们广泛关注[1][2]。CIP[3]的总体发生率虽然不高，但是严重的CIP造成免疫治疗中断，甚至成为威胁生命的重要因素之一。度伐利尤单抗(durvalumab)作为一种针对程序性细胞死亡配体-1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1)的全人源单克隆抗体，可选择性阻断PD-L1与PD-1和CD80的相互作用，从而增强抗肿瘤免疫反应并增加T细胞活化[4]。度伐利尤单抗导致的免疫介导性肺炎已有致死病例报告[5]。本文报道PD-L1抑制剂度伐利尤单抗治疗小细胞肺癌致免疫相关性肺炎1例，以期引起临床医师的重视，并减少此类严重不良事件发生率。

小细胞肺癌[6] (small-cell lung cancer, SCLC)是最具侵袭性的肺癌病理组织学类型，约占所有新发肺癌的15%；广泛期约占所有SCLC的2/3，与高复发率和预后不良有关。CASPIAN试验[7]证明在未治疗的广泛期小细胞肺癌与化疗(依托泊苷和卡铂或顺铂)联合使用时，与单独化疗相比，度伐利尤单抗延长了总生存期。度伐利尤单抗联合化疗的耐受性在广泛期小细胞肺癌患者中是可控的，被批准与依托泊苷和卡铂或顺铂联合用于广泛期小细胞肺癌患者的一线治疗。

本例患者既往双肺间质纤维化，在应用度伐利尤单抗1周期后即出现活动后胸闷气促，胸部CT示双肺间质纤维化较前加重。激素冲击治疗治疗后症状未见明显缓解或未见明显疗效，遂给予血浆置换。该患者用药史、临床表现、化验、影像学、治疗转归均支持度伐利尤单抗致免疫相关性肺炎的诊断。

免疫相关性肺炎发生机制发病机制尚不清楚，可能的原因：肿瘤微环境、免疫浸润、适应性免疫反应和新抗原的形成可能受到组织学的影响[8]。CIP主要的临床症状是咳嗽、呼吸困难及呼吸急促。重症肺炎的G3-重度症状累及所有肺叶或>50%的肺实质；G4-危及生命的呼吸功能受损。影像学特征可能包括毛玻璃样阴影、机化性肺炎、超敏反应、网状结节改变或所有这些表现的混合，提示急性间质性肺炎、

隐源性组织肺炎、超敏性肺炎或非特异性间质性肺炎。ICI 肺炎的发生时间差异很大,从治疗开始后的 9 天到 19 个月不等,中位发病时间为 2.8 个月[9] [10]。本例患者在用药后 10 天出现,与既往报道相符,综合分析患者为重症肺炎。

免疫相关性肺炎死亡率高,病情凶险,早期及时诊断、合理使用激素冲击治疗是关键。CIP 治疗的主要方法是使用皮质类固醇或其他免疫抑制剂(如英夫利昔单抗)进行免疫抑制[11]。本例患者给予甲泼尼龙 240 mg bid 冲击治疗、丙种球蛋白免疫调节、联合抗生素、保肝、营养神经、营养支持等治疗,肺功能未能恢复正常,肺间质性纤维化不可逆转。

CIP 的临床症状多种多样,一旦接受 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的患者出现呼吸系统症状,均应及早行感染性指标检查、胸部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查以明确。如果尚未完全排除感染,考虑经验性广谱抗生素抗感染治疗,尽早给予激素冲击、英夫利昔单抗、吗替麦考酚酯等治疗。部分患者可以通过停药和免疫抑制治疗得到缓解或治愈[12]。对被诊断为免疫相关性肺炎的患者需要进行长期随访。

3. 总结

综上,临床工作中应关注接受 ICI 治疗的患者,在用药过程中监测相关感染指标,提高对咳嗽、胸闷憋喘、呼吸困难等相关症状的警惕性,监测患者是否出现非感染性肺炎体征和症状,必要时通过进行胸部平片、胸部 CT 等相关放射影像学影像评价疑似非感染性肺炎患者,以期早诊断,早期干预治疗,提高生活质量。给予糖皮质激素治疗,如出现中度(2 级)非感染性肺炎,则给予泼尼松 1~2 mg/kg/天或等效药物治疗,如出现更严重(3~4 级)非感染性肺炎,则给予泼尼松 1~4 mg/kg/天或等效药物治疗,之后根据病情逐渐降低剂量。根据严重程度中断或永久终止度伐利尤单抗治疗。

参考文献

- [1] Sun, X., Roudi, R., Dai, T., *et al.* (2019) Immune-Related Adverse Events Associated with Programmed Cell Death Protein-1 and Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 558. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5701-6>
- [2] Chen, C., Wu, B., Zhang, C., *et al.* (2021) Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: An Updated Comprehensive Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *International Immunopharmacology*, **95**, Article ID: 107498. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107498>
- [3] 陈康, 孙步彤. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期肿瘤患者中的相关肺炎发生率和发生风险: 一项荟萃分析[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(11): 927-940.
- [4] Stewart, R., Morrow, M., Hammond, S.A., *et al.* (2015) Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunology Research*, **3**, 1052-1062. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0191>
- [5] Goldman, J.W., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., *et al.* (2021) Durvalumab, with or without Tremelimumab, plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide Alone in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): Updated Results from a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 51-65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8)
- [6] Remon, J., Aldea, M., Besse, B., *et al.* (2021) Small Cell Lung Cancer: A Slightly Less Orphan Disease after Immunotherapy. *Annals of Oncology*, **32**, 698-709. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.025>
- [7] Paz-Ares, L., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., *et al.* (2019) Durvalumab plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **394**, 1929-1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
- [8] Khoja, L., Day, D., Wei-Wu, C.T., *et al.* (2017) Tumour- and Class-Specific Patterns of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Annals of Oncology*, **28**, 2377-2385. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286>
- [9] Naidoo, J., Wang, X., Woo, K.M., Iyriboz, T., *et al.* (2017) Pneumonitis in Patients Treated with Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 709-717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005>

-
- [10] Delaunay, M., Cadranel, J., Lusque, A., *et al.* (2017) Immune-Checkpoint Inhibitors Associated with Interstitial Lung Disease in Cancer Patients. *European Respiratory Journal*, **50**, No. 2. <https://doi.org/10.1183/13993003.00050-2017>
- [11] Friedman, C.F., Proverbs-Singh, T.A. and Postow, M.A. (2016) Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncology*, **2**, 1346-1353. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1051>
- [12] Suresh, K., Voong, K.R., Shankar, B., *et al.* (2018) Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1930-1939. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.2035>