

卡瑞利珠单抗致免疫检查点抑制剂相关性肺炎 1 例

张美玲(浙江省立同德医院药学部, 杭州 310012)

关键词: 卡瑞利珠单抗; 不良反应; 免疫检查点抑制剂相关性肺炎

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)10-1224-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.10.013

引用本文: 张美玲. 卡瑞利珠单抗致免疫检查点抑制剂相关性肺炎 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(10): 1224-1225.

1 病例资料

患者, 女, 65 岁, 体质量 44 kg, 身高 152 cm, 既往体健, 否认慢性病既往史, 无药物食物过敏史。2019 年 9 月 22 日, 患者于浙江省立同德医院行肝胆磁共振提示: 肝门区胆管壁增厚、异常强化, 伴肝右叶部分胆管扩张, 考虑为胆管细胞癌; 2019 年 10 月 7 日行“肝门胆管癌根治术+胆管成形+胆囊切除+第一、二肝门解剖”, 术后病理: (肝门)中分化胆管细胞癌, 脉管及神经侵犯阳性, 切缘(-), LN0/1.Ki67 60%。2019 年 12 月 21 日行 GS 化疗方案治疗, 即吉西他滨 1 200 mg d1+替吉奥 50 mg bid d1~7 口服化疗, 2 周为 1 个周期。2020 年 2 月 26 日进行磁共振胰胆管成像检查, 提示胆囊及肝脏术后改变, 术区少量积液, 肝门部胆管癌可能, 伴其远端肝右叶胆管明显扩张, 遂于 2020 年 3 月 2 日停用 GS 方案, 更换为卡瑞利珠单抗注射液治疗, 每次剂量为 200 mg, 静脉输注, 每 3 周 1 次; 2020 年 4 月 20 日另予仑伐替尼胶囊 8 mg, qd, 口服靶向治疗。患者于 2020 年 5 月 31 日门诊因“肝胆管细胞癌术后 8 月余, 1 周前出现呼吸困难, 以活动后为著, 伴咳嗽, 偶有咳痰, 为白色黏痰”收治入院。入院后完善相关检查: 体温 37℃, 呼吸为每分钟 18 次, 血压 146/83 mmHg, 疼痛数字评分法得分为 0 分, 听诊双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音。辅助检查: 血常规提示白细胞为 $6.90 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞 $4.90 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞率 71.6%, C 反应蛋白 $2.5 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 降钙素原 $<0.05 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ 。对真菌、病毒、非典型病原体检测均为阴性, 对细菌、真菌、结核等培养呈阴性; 行胸部 CT 平扫提示右侧肺门可见线状致密影, 上叶缺如, 两肺见弥漫性片絮状、条片状高密度影, 边界欠清; 右肺中叶胸膜下(Im81)可见

结节影, 直径约 5 mm, 另可见少量索条状边缘清晰高密度影; 纵隔窗显示两肺门无增大, 余气管支气管通畅, 血管及脂肪间隙清晰, 纵隔未见肿大淋巴结; 左肺尖胸膜略黏连、增厚; 胸膜腔、胸壁未见明显异常。右肺上叶肺癌术后复查, 两肺弥漫性病变, 考虑为特殊类型肺炎。

结合患者用药情况, 考虑疑似卡瑞利珠单抗注射液所致的免疫检查点抑制剂相关性肺炎, 即停用卡瑞利珠单抗注射液治疗, 使用糖皮质激素治疗, 医嘱给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠冻干粉 40 mg, ivgtt, q12h, 治疗 5 d 后糖皮质激素减量调整为 40 mg, ivgtt, qd, 疗程为 5 d, 并联合氨溴索注射液、雾化吸入乙酰半胱氨酸溶液 0.30 g+布地奈德雾化混悬液 1.00 mg+0.9%氯化钠注射液 2 mL 对症治疗, 继续乐伐替尼胶囊口服、通关藤注射液抗肿瘤、护肝、护胃等治疗; 6 月 9 日患者活动后胸闷气急较前好转, 无发热, 无恶心呕吐, 无咳嗽咳痰, 两肺呼吸音清, 未闻及明显干湿啰音, 无腹痛腹泻等其他不适, 胃纳及睡眠尚可, 二便正常, 复查胸部 CT 较前明显吸收好转, 办理出院嘱定期门诊复查。近日随访患者情况稳定, 继续予 8 mg 仑伐替尼胶囊口服靶向治疗。

2 讨论

卡瑞利珠单抗是我国自主研发、具有完全自主知识产权的人源化抗 PD-1 抗体, 是一种人类免疫球蛋白 G4(IgG4)单克隆抗体(HuMAb), 可与 PD-1 受体结合, 阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用, 阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应, 包括抗肿瘤免疫反应。目前其获批的适应证为至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤患者的治疗, 用于既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGF20G030004)

作者简介: 张美玲, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (0571)89972239

E-mail: zml9998@sina.com

者治疗。患者肝胆管癌术后，二线方案选择免疫检查点抑制剂卡瑞利珠单抗治疗，21 d 为 1 个疗程，使用 4 次后出现呼吸困难，以活动后为著，伴咳嗽，偶咳白色黏痰症状，经影像学诊断为特殊类型肺炎。免疫检查点抑制剂卡瑞利珠单抗注射液与不良反应之间有合理的时间关联，根据患者用药情况和诺氏药物不良反应评估量表，患者接受卡瑞利珠单抗治疗后引发的免疫检查点抑制剂相关肺炎不良反应的评分为 7 分，很可能有关，即具有客观证据或定量检测结果支持，见表 1。

免疫检查点抑制剂肺炎是免疫检查点抑制剂相关并发症的一种，最常见症状为呼吸困难和咳嗽，1/3 的患者无症状；免疫检查点抑制剂相关性肺炎无特征性放射学或病理学特征，CT 是首选的影像学检查方法，在 1 项 PD-1/PD-L1 抑制剂相关性肺炎最大样本系列研究中表明，影像学表现主要为肺炎样(19%)、过敏性肺炎样(22%)、局限毛玻璃样(37%)或间质改变(7%)，15%的患者同时具备多种表现。该病例真实反映了 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗治疗期间出现的免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床表现、诊断评估、治疗经过、病情转归，提示临床医务人员需重视与可能引起该临床表现的其他疾病相区别，排除肺内感染和/或肺内进展、转移，及时借助影像学检查结果和诺氏评估量表快速鉴别是否为药物相关性肺炎，如判定为药物相关性肺炎，需根据严重程度不同采取相

表 1 诺氏评估量表评分

Tab. 1 Naranjos' ADR probability scale

相关问题	问题分值			得分理由
	是	否	未知	
1.该 ADR 先前是否有结论性报告	1			卡瑞利珠说明书中提及该 ADR
2.该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生	2			给予卡瑞利珠 4 个疗程后出现该 ADR
3.该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有缓解	1			停药治疗后缓解
4.该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现			0	停药后未再次使用
5.是否存在其他因素能单独引起该 ADR		2		不存在其他因素单独引起该 ADR
6.该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现			0	未使用安慰剂
7.该药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度			0	未检测血药浓度
8.该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解			0	给药剂量未改变
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物出现过类似反应		0		未曾暴露过类似药物
10.是否存在任何客观证据证实该反应			1	影像学报告证实该反应
总分				7 分

应的治疗方案。本例患者在使用卡瑞利珠单抗注射液 4 个疗程后出现药物相关性肺炎，严重程度为 3 级，因治疗及时、措施得当患者愈后良好。随着 PD-1/PD-L1 抑制剂在临床逐步推广使用，医务人员应及时关注该类药物可能引发的各种不良反应，以便及时正确地救治患者。

收稿日期：2020-12-18

(本文责编：李艳芳)