



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.19
文章编号: 2095-1264(2024)05-0641-04

替雷利珠单抗致免疫性肺炎的药学监护^{*}

刘青¹, 刘一², 何兴鸿³, 郝莎³, 左小明^{1*}

(湖北省荆门市中医医院(市石化医院)¹药学部,³肿瘤血液病科,湖北荆门,448000;²北京大学人民医院药学部,北京,100044)

摘要: 1例71岁胆囊癌女性患者接受3个周期替雷利珠单抗免疫治疗后,第12天出现胸闷、咳痰症状,活动后加重,活动后最低指血氧饱和度84%,肺部CT提示重症感染。临床药师通过参与糖皮质激素剂量方案的制订与调整,为患者提供个体化药学服务。替雷利珠单抗致免疫性肺炎虽然常见,但较为严重,应及时采取相应的措施,监护患者电解质、血糖、血压、消化道出血等变化,确保临床用药安全。

关键词: 胆囊癌;替雷利珠单抗;免疫性肺炎;糖皮质激素

中图分类号: R735.8; R730.6 **文献标识码:** A

Pharmaceutical care of immune-associated pneumonia induced by tislelizumab^{*}

LIU Qing¹, LIU Yi², HE Xinghong³, HAO Sha³, ZUO Xiaoming^{1*}

(¹Department of Pharmacy, ³Department of Tumor Hematology, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Jingmen City/Jingmen City Petrochemical Hospital, Jingmen, 448000, Hubei, China; ²Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China)

Abstract: A 71-year-old woman received 3 cycles of tislelizumab immunotherapy for gallbladder cancer. Symptoms of chest tightness and sputum appeared on the 12th day after immunotherapy, and were worsened after activity. After exercise, the oxygen saturation of finger blood was 84% at the lowest, and pulmonary CT showed severe infection. Clinical pharmacists provided individualized pharmaceutical care for the patient by participating in the formulation and adjustment of glucocorticoid dose regimen. Immune-associated pneumonia caused by tislelizumab is common, but it is serious. Corresponding measures should be taken in time to monitor the changes of electrolyte, blood sugar, blood pressure and gastrointestinal bleeding in patients to ensure the safety of clinical medication.

Key words: Gallbladder carcinoma; Tislelizumab; Immune-associated pneumonia; Glucocorticoids

0 前言

免疫相关性肺炎是由免疫检查点抑制剂导致的不良反应之一。据统计,免疫相关性肺炎发生率约3.6%,其中重症肺炎发生率为1.1%^[1],而既往接受过联合治疗的患者发生免疫相关性肺炎的风险大大增加。当前临床对免疫性肺炎的处理策略较

多,包括糖皮质激素、免疫球蛋白治疗等。糖皮质激素治疗可减少免疫相关毒性导致的器官损伤,但也有一定的副作用,如感染、消化道出血、水钠潴留等,如何合理应用一直是临床的热点和难点。本文通过临床药师参与1例胆囊癌患者免疫相关性肺炎的治疗,探讨糖皮质激素治疗策略,以期为此类患者的药学服务提供参考。

^{*}基金项目:白求恩·求索-药学科研能力建设项目(B-19-H-20200622);“聚火优才”全国药学服务科研项目。

作者简介:刘青,女,副主任药师,研究方向为肿瘤药学。

^{*}通信作者:左小明,男,主管中药师,研究方向为医院药学。

1 病例介绍

患者,女,71岁,2020年12月16日因“上腹部不适感”入院。肝胆脾胰MR平扫示:胆囊壁不规则增厚,胆囊床周围肝实质信号不均匀,考虑胆囊肿瘤性病变侵犯肝脏可能;肝内多发异常信号,考虑转移可能。肝穿刺检查结果示:(肝脏)透明细胞癌。确诊为:(1)胆囊癌CT3N0MX,(2)肝继发恶性肿瘤。2020年12月25日行替雷利珠单抗+吉西他滨+卡培他滨治疗,2021年1月17日行替雷利珠单抗+吉西他滨治疗,2021年2月7日行替雷利珠单抗单药治疗。治疗结束后,疗效评价为疾病进展(progressive disease, PD)。2021年2月10日,患者因“上腹部不适感”再次入院,入院后完善相关检查。体格检查:体温36.5℃,脉搏72次/min,呼吸20次/min,血压120/80 mmHg;双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;心律齐,未闻及杂音。患者既往有右下肢静脉血栓病史、中度贫血,间断给予护肝及输血治疗。自诉无药物过敏史,家族史、社会史及婚育史无特殊。

2 诊治过程

2021年2月7日给予第3周期替雷利珠单抗注射液(生产厂家:勃林格殷格翰生物药业(中国)有限公司,批准文号:202006016;规格:100 mg/10 mL)200 mg 静脉滴注,每3周1次。2021年2月16日复查肺部CT示:双肺纹理增多增粗,双肺多发片状模糊影。诊断为双肺感染(图1)。2021年2月17日夜出现心悸症状,心率100次/min,脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)94%,血糖7.85 mmol·L⁻¹。给予吸氧处理后心悸症状明显好转。2021年2月18日出现胸闷、咳嗽症状,胸闷、心悸症状活动后加重,活动后SpO₂最低84%,吸氧后SpO₂94%~96%,肺部CT示重症感染。予左氧氟沙星、美罗培南静脉滴注。结合患者临床症状、影像学表现、血气分析等,院内会诊考虑免疫性肺炎可能性大。医师请临床药师会诊,临床药师查阅文献并结合该患者实际情况,建议停用替雷利珠单抗,使用甲泼尼龙琥珀酸钠60~120 mg 静脉滴注7~14天,4~6周内按每周5~10 mg 逐渐减量。医师采纳,加用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg 和人免疫球蛋白(pH4)600 mL 静脉滴注,每天1次。2021年2月20日痰培养见真菌,加用氟康唑抗真菌治疗。2021年2月21日复查胸部CT示:双肺纹理增多增粗,双肺多发片状模

糊影,病灶范围及密度较前稍有所吸收(图1)。双肺感染较前好转,胸闷、心悸症状好转。临床医师结合检查和既往治疗经验,排除了肺部感染。2021年2月27日甲泼尼龙琥珀酸钠减量至60 mg,2021年3月3日胸部CT示:支气管炎表现,双肺多发感染性病变,较前有所吸收。2021年3月5日药物减量至40 mg,2021年3月17日胸部CT示:双肺多发感染性病变,较前(2021年3月3日)有所吸收。2021年3月20日药物减量至20 mg。



图1 免疫性肺炎糖皮质激素应用前后的胸部CT影像
Fig. 1 Chest CT images before and after glucocorticoid administration for immune-associated pneumonia

3 讨论

3.1 患者出现免疫性肺炎的原因分析

患者行替雷利珠单抗免疫治疗第12天,出现胸闷、咳嗽、心悸,考虑免疫性肺炎。停用替雷利珠单抗并经及时对症处理后,症状好转。患者其他合并用药均未停用。结合患者情况,用诺氏评估量表进行药物不良反应评价,最终得分5分。综合分析,患者出现胸闷、心悸、咳嗽、SpO₂降低等不良反应很可能与替雷利珠单抗相关。结合《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》^[1],该患者自身存在免疫相关性肺炎高危因素:高龄、亚洲人群、免疫联合化疗。

3.2 替雷利珠单抗不良反应分析

替雷利珠单抗是一种新型人源化IgG4程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,通过阻断肿瘤细胞和T细胞之间的PD-1信号通路,恢复T细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤功能。替雷利珠单抗药品说明书中载明其主要不良反应为免疫相关性肺炎,症状表现为缺氧、咳嗽、胸痛以及放射学上的改变等。检索1970年至2022年9月中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed及Google学术,使用“替雷利珠单抗”“免疫相关性肺炎”“药品不良反应”等中文检索词及“tislelizumab”“immune-associated

pneumonia”“adverse drug reaction”等英文检索词,检索替雷利珠单抗引起不良反应的文献。检索到替雷利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌致间质性肺炎等病例报告 1 例^[2],具体治疗方案:停药,给予甲基强的松龙 80、40、30 mg 静脉注射,每天 1 次;泼尼松 35 mg 口服,每天 1 次,逐渐减少至每周 5 mg;以及对症处理。2 个多月后,患者肺部炎性病变减少,症状好转。替雷利珠单抗致免疫相关性肺炎的报告率可能远低于实际发生率。

3.3 替雷利珠单抗致免疫相关性肺炎的可能机制

替雷利珠单抗致免疫相关性肺炎的发生机制尚不明确,可能是 PD-1 抗体抑制程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)及肺树突状细胞上高表达的 PD-L2 与 PD-1 结合,阻断 PD-L2 与 PD-1 的相互作用,促进了肺部辅助性 T 细胞 2(helper T 2 cell, Th2)型炎症^[3];也可能是由于巨噬细胞和效应 T 细胞之间的 PD-1 信号通路被阻断,效应 T 细胞过度活化,炎症反应过度激活,引起自身组织损害,从而导致肺损伤^[4]。

3.4 糖皮质激素抵抗的免疫相关性肺炎治疗策略

发生免疫相关性肺炎后,是否采取糖皮质激素治疗应依据毒性分级来决定。参考美国国立卫生研究院癌症研究所制定的不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE) 5.0 版对不良反应的术语和严重程度进行分级,该患者的免疫相关性肺炎为 G3 级。

《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》2021 版^[1]和 2019 版^[5]对于 G3 级肺毒性 2A 类证据 I 级推荐甲泼尼松龙 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 治疗,治疗 48 h 后如症状改善,继续治疗至症状分级≤G1,4~6 周内按每周 5~10 mg 逐渐减量,若无明显改善,可考虑免疫球蛋白治疗等。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐对于重度(G3 级)肺炎给予甲泼尼松龙 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 治疗,6 周内逐渐减量,如果 48 h 后未改善,考虑加用免疫球蛋白。《免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议》^[6]建议激素治疗起效后(48~72 h)维持原剂量 7~14 天,随后逐渐减量,控制疗程 6~8 周;对于 3 级免疫检查点抑制剂相关肺炎,推荐使用 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 泼尼松的等效剂量激素,《免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识》2019 版^[7]对重度免疫检查点抑制剂相关性肺炎(≥3 级)推荐大剂量甲泼尼松龙(2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹)静脉注射,症状

改善或影像学改善后逐渐减量。总之,糖皮质激素治疗免疫性肺炎的有效率为 70%~80%^[8]。

本例患者体重 60 kg,予甲泼尼龙琥珀酸钠 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹(即 60~120 mg)静脉滴注 7~14 天。为防止毒性复发,糖皮质激素治疗 48 h 后,如症状改善,4~6 周按每周 5~10 mg 逐渐减量。临床应密切监测糖皮质激素治疗情况,根据肿瘤类型、病史、症状、体征、影像学及实验室检查、风险-获益情况、耐受性等决定继续或者减量。如症状及影像学持续改善,可逐渐停药^[9]。如激素减量过快,可能引起医源性肾上腺功能不全,从而继发肺部感染、低血糖、低血钠、高血钾、低血压、发热等^[10]。

临床药师用药期间应监护电解质、血压、血糖、胸部影像学、血常规、体温等相关检查的频率^[11],以降低或避免糖皮质激素的副作用。本例患者 2021 年 2 月 27 日血糖升高(6.28 mmol·L⁻¹),2021 年 3 月 17 日血压升高(156/90 mmHg),胸闷、咳痰等症状好转。免疫相关不良反应大多可通过皮质类固醇/支持治疗缓解,且不良反应是可逆的^[12-13]。随访发现,患者 2021 年 3 月 21 日出现消化道出血。临床药师建议患者永久停用替雷利珠单抗。

4 小结

免疫性相关性肺炎的影响因素众多,其常规筛查、风险评估和不良反应的处理一直是临床研究的热点和难点。糖皮质激素治疗是目前主要的治疗手段,但存在不良反应风险,是药学监护的重点。临床药师在循证证据的基础上,应用诺氏评估量表和 CTCAE,结合患者实际情况,对不良反应进行充分评估,以排除其他病因^[14]。在免疫相关性肺炎的不良分级、药物选择和剂量调整方面,临床药师为临床提供了优化用药建议,保证了用药安全,体现了其在肿瘤专科中的专业价值。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 70-75.
- [2] DENG C, YANG M, JIANG H, et al. Immune-related multiple-organs injuries following ICI treatment with tislelizumab in an advanced non-small cell lung cancer patient: a case report [J]. Front Oncol, 2021, 11: 664809. DOI: 10.3389/fonc.2021.664809.
- [3] JODAI T, YOSHIDA C, SATO R, et al. A potential mechanism of the onset of acute eosinophilic pneumonia triggered by an anti-PD-1 immune checkpoint antibody in a lung cancer

- patient [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2019, 7(1): 3–6. DOI: 10.1002/iid3.238.
- [4] 陈玉玲, 赵静, 贾茹, 等. 程序性死亡蛋白-1 抑制剂 Pembrolizumab 致免疫相关肺炎一例并文献复习[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(10): 736–743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.10.006.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2019 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 41–46.
- [6] 王汉萍, 郭潇潇, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10): 621–626. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.03.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(11): 820–825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.11.007.
- [8] SURESH K, NAIDOO J, LIN C T, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities [J]. *Chest*, 2018, 154(6): 1416–1423. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1048.
- [9] 陈子谓, 廖槐, 匡煜坤, 等. 帕博利珠单抗致免疫相关性肺炎一例及诊治分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(9): 661–664. DOI: 10.7507/1671-6205.202107026.
- [10] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158–168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [11] 吕晓燕, 刘子祺, 李成敏. 卡瑞利珠单抗致免疫性肺炎 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(4): 509–512. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.04.20.
- [12] LEE A, KEAM S J. Tislelizumab: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(6): 617–624. DOI: 10.1007/s40265-020-01286-z.
- [13] 王秀丽, 刘婷, 冯钊慧, 等. 替雷利珠单抗相关药物不良反应文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(19): 2064–2068. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.19.17.
- [14] 刘一, 刘青, 黄琳, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂——替雷利珠单抗[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(1): 37–42. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.01.004.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 刘青, 刘一, 何兴鸿, 等. 替雷利珠单抗致免疫性肺炎的药学监护[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(5): 641–644. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.19.

Cite this article as: LIU Qing, LIU Yi, HE Xinghong, et al. Pharmaceutical care of immune-associated pneumonia induced by tislelizumab [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 641–644. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.19.