

食管癌围术期免疫检查点抑制剂致肺损伤二例

滕湘楠¹, 廖静¹, 伍加利², 徐珊玲^{1*}

1. 电子科技大学医学院附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院 重症医学科, 成都 610042; 2. 西南医科大学附属医院 呼吸危重症医学科, 四川 泸州 646000

【摘要】 免疫治疗被认为是针对各种类型癌症的较为有效的治疗策略, 也成为食管癌治疗的主要手段。本文分析2例食管癌术后的患者, 使用免疫检查点抑制剂后出现免疫相关肺炎, 经对症治疗后出现不同的结局, 结合文献进行讨论, 提示临床应用免疫检查点抑制剂时, 应警惕肺部反应, 早诊断, 早治疗, 以期能改善患者预后。

【关键词】 帕博利珠单抗; 卡瑞利珠单抗; 食管癌围术期; 免疫相关肺炎

【中图分类号】 R969.3; R973.9

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)05-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.020

Lung injury caused by perioperative immune checkpoint inhibitors in esophageal cancer: two case report

TENG Xiang-nan¹, LIAO Jing¹, WU Jia-li², XU Shan-ling^{1*}

1. Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610042, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China

【Abstract】 Immunotherapy has been regarded as a relatively effective therapeutic strategy for various types of cancer and has become the main means for the treatment of esophageal cancer. In this paper, analyzed two cases of patients with postoperative esophageal cancer who developed immune-associated pneumonia after the use of immunosuppressants and had different outcomes after symptomatic treatment. Combining with literature discussion, it is suggested that clinicians should be vigilant of pulmonary reactions during application of immunosuppressants, and early diagnosis and early treatment, are necessary to improve the prognosis of patients.

【Key words】 Pembrolizumab; Perioperative; management of esophageal cancer; immune-associated pneumonia

食管癌在全球癌症死亡率中排名第7位^[1], 食管鳞癌约占所有食道癌类型的90%^[2]。尽管治疗手段多样, 但食管癌患者的5年生存率仍然较低^[3]。近年来, 随着免疫治疗成为各种类型癌症较为有效的治疗手段, 其已成为食管癌治疗的主要手段^[4]。临床证据表示, 新辅助放化疗会致食管腺癌中细胞程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和其他免疫检查点的瞬时上调, 且这种机制可能是剂量依赖性的^[5]。随着免疫药物的广泛应用, 其在杀死肿瘤细胞的同时, 也损伤了患者自身器官, 最常见的是免疫性肺炎。肺炎在食管癌围术期肺部并发症中最常见, 其

发生率已超过吻合口瘘^[6], 但食管癌免疫相关肺炎很容易被忽略, 因其缺乏特异性症状等, 导致未及时治疗, 影响患者的预后。因此, 经过诱导免疫治疗后的食管癌患者再次手术时, 需警惕免疫相关肺炎的发生。本文就2例食管癌术后的患者, 使用免疫检查点抑制剂后出现免疫相关肺炎, 经对症治疗后出现不同的结局展开讨论。

1 病例介绍

1.1 病例1

患者, 男, 62岁, 胸上段食管癌(T3N3M0 IVA期)

*通信作者: 徐珊玲, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 肿瘤危重症。E-mail: bxushanling@163.com

新辅助联合免疫治疗术后1月,患者分别于2020年11月18日、2020年12月8日、2020年12月29日接受帕博利珠单抗免疫治疗,200 mg静脉滴注,于2021年3月15日行胸腔镜下三切口食管癌根治术。

术后第1天,因心律失常由急诊转入重症加强护理病房,入室时完善相关检查,血常规:白细胞 $10.26 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $9.06 \times 10^9/L$,超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)42.34 mg/L,降钙素原250 ng/L,予以哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗,胸腺法新增强免疫力。术后第3天,患者呼吸困难,一般细菌涂片检测和真菌涂片检查均为阴性;胸部CT示:左侧中量胸腔积液,行左侧胸腔穿刺术,右肺下叶前基底段肺动脉分支局限性充盈缺损,考虑肺栓塞,双肺弥漫磨玻璃斑片、索条较前明显,考虑炎症,继续哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗。术后第4天,患者呼吸困难加重,立即予以床旁气管插管,呼吸机辅助呼吸,血常规:白细胞 $14.44 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $13.69 \times 10^9/L$,hs-CRP 71.59 mg/L、降钙素原200 ng/L,真菌D-葡聚糖216.5 ng/L,根据患者呼吸困难,半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(galactomannan, GM试验)阳性,血象高,考虑存在肺部感染,更换为美罗培南1000 mg静脉滴注联合氟康唑400 mg静脉滴注(第1天)积极抗感染治疗。术后第7天,患者胸部CT检查示:双肺弥漫性磨玻璃斑片、索条较前加重,结合患者免疫治疗后3个月以及影像学肺部表现,考虑不排除免疫相关肺炎,遂给予甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,静脉滴注,每日2次,其余治疗同前。术后第8天,纤维支气管镜取灌洗液结果示:极少许铜绿。乳糜定性实验阳性,甲状腺功能:血清游离三碘甲腺原氨酸1.98 pg/L,甲状腺球蛋白145 mg/L。免疫细胞检查示: CD_3^+ 51.14%、 $CD_3^+CD_4^+$ 28.97%、 CD_4/CD_8 1.28%、人类白细胞抗原DR位点(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)54.3%,继续激素治疗。患者肺泡灌洗液的高通量测序技术(next-generation sequencing technology, NGS)结果示:疱疹病毒。术后第11天,胸部复查CT示:双肺弥漫性磨玻璃斑片较前减轻,血象及降钙素原较前恢复,考虑感染被控制,调整抗菌药物为哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗,继续予以激素治疗并予以伐昔洛韦抗病毒治疗。术后第14天,患者转入胸科后将甲泼尼龙琥珀酸钠

剂量调整为40 mg,静脉滴注,每日1次,抗感染治疗同前,维持治疗5 d后患者感染较前好转出院。

1.2 病例2

患者,男,72岁,胸上段食管鳞癌2周期放化疗后1月余,于2020年10月27日行胸腹腔镜下三切口食管癌根治术,化疗同时使用卡瑞利珠单抗200 mg静脉滴注。术后第6天,患者突发胸闷气紧,血常规:白细胞 $9.01 \times 10^9/L$,hs-CRP 85.27 mg/L,查胸部CT示:双肺广泛斑片磨玻璃影,考虑肺部感染,左侧及右侧少量胸腔积液。予以亚胺培南500 mg静脉滴注,每6 h 1次,莫西沙星0.4 g静脉滴注,每日1次,抗感染治疗;予以人免疫球蛋白、胸腺法新增强免疫力,甲泼尼龙40 mg静脉滴注,每日2次,连用3 d;予以胸腔穿刺对症治疗。术后第11天,患者面罩吸氧,痰液中查出大量白色念珠菌,遂加用氟康唑抗真菌培养,其余治疗同前。术后第12天,患者因呼吸困难,血氧饱和度低入重症加强护理病房,患者面罩吸氧,胸闷气紧明显,血常规:白细胞 $14.69 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $14.25 \times 10^9/L$,hs-CRP 65.5 mg/L、B型钠尿肽前体327 ng/L,真菌D-葡聚糖49.6 ng/L,HLA-DR 85%、免疫细胞检查示: CD_3^+ 74.19%、 $CD_3^+CD_4^+$ 22.14%、 CD_4/CD_8 0.42%、白细胞介素0.217 pg/L、降钙素原<100 ng/L、甲状腺功能血清游离三碘甲腺原氨酸2.17 pg/L,胸部急查CT示:双肺广泛斑片磨玻璃影,考虑肺部感染,范围较前增大,结合患者卡瑞利珠单抗(200 mg静脉滴注,第1天)治疗史、临床表现、CT结果,考虑不排除免疫性肺炎及耶氏肺孢子菌肺炎。并更换为亚胺培南司他丁钠1 g静脉滴注,每8 h 1次,联合氟康唑静脉滴注400 mg每日1次,口服磺胺甲恶唑片3片,每6 h 1次,抗感染治疗,使用激素甲泼尼龙40 mg静脉滴注,每12 h 1次冲击治疗。术后第14天真菌涂片阴性、一般细菌涂片查见革兰阳性菌,复查胸片:双肺炎症,右肺较前明显,考虑免疫性肺炎,激素联合免疫球蛋白治疗病情无明显缓解,调整激素剂量80 mg静脉滴注,每12 h 1次,请内科会诊:注射用甲泼尼龙琥珀酸钠3 d后改为每日3~4 mg/kg,联合抗感染治疗,必要时加用英夫利昔单抗治疗。术后第15天,患者呼吸困难,予以床旁气管插管,呼吸机辅助呼吸,予以去甲肾上腺素维持血压,患者预后不良。

2 讨论

在食管癌中肺炎是常见的并发症,并且经过新辅助治疗过后手术的患者更容易发生肺部炎症,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是癌症危重症患者入住重症加强护理病房的主要原因,入科室的第1天识别率是23.4%、转科时识别率为60.4%^[7]。所以,当使用过免疫检查点抑制剂的危重症肿瘤患者发生肺炎时,不仅要考虑ARDS^[8-9],同时也不要忽略少见但致死率高的疾病,如免疫相关肺炎。Kelly等^[5]用新辅助放化疗加纳武尤力单抗联合手术治疗食管癌。据报道有4例患者发生了3级治疗相关的不良事件,9例患者病理分期降低,5例患者病理分期完全缓解。免疫治疗改变了癌症的治疗方式^[10],延长了患者的生存期。但其导致的不良反应大部分很致命^[11-12]。如1项研究表明与PD-1/PDL-1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4靶向治疗相关的肺炎总发生率<5%,1%~2%的患者发生≥3级不良事件^[13]。本文中的2例食管癌经过新辅助联合免疫治疗后,1例患者出院,1例患者死亡。通过分析其中的原因有:免疫检查点抑制剂诊断的时机、鉴别其他感染性肺炎。目前依据指南^[14],如出现以下情况,需考虑为免疫性肺炎:①必须使用过免疫抑制剂;②临床表现为气短、咳嗽、进行性呼吸困难;③影像学表现为快速进展的磨玻璃影、实变、双肺同时受累常见;④抗感染治疗无效,激素有效;⑤在使用PD-1/PD-L1抑制剂或停用激素后疾病复发。本文中病例2患者在术后第6天因出现呼吸道症状行胸部CT,CT示间质性肺炎,但并未及时给予激素治疗。病例1患者术后第3天行胸部CT,CT示间质性肺炎,此时应高度警惕,同时抗感染治疗。其次,免疫相关肺炎的治疗是根据过敏性肺炎的治疗作为治疗依据,除基础的激素治疗外,还可以使用英夫利昔单抗或霉酚酸酯以及环磷酰胺^[15]。

综上所述,随着免疫治疗药物的广泛应用,其在杀死肿瘤细胞的同时,也损伤了患者自身器官,其中最常见的是免疫性肺炎。由于该类药物上市时间均较短,其疗效及其不良反应作用仍在探索中。在临床工作中医师需要密切观察,及时诊断,及时治疗,确保患者用药安全。

【参考文献】

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158.
- [2] Bara Y, Yoahida N, Kinshita K, et al. Clinical and prognostic features of patients with esophageal cancer and multiple primary cancers: a retrospective single-institution study [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 478–483.
- [3] Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal cancer [J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95(1): 22–28.
- [4] Kono K, Mimura K, Yamada R, et al. Current status of cancer immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Esophagus*, 2018, 15(1): 1–9.
- [5] Kelly R, Zaidi AH, Smith MA, et al. The dynamic and transient immune microenvironment in locally advanced esophageal adenocarcinoma post chemoradiation [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6): 992–999.
- [6] Ohi M, Toiyama Y, Omura Y, et al. Risk factors and measures of pulmonary complications after thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer [J]. *Surg Today*, 2019, 49(2): 176–186.
- [7] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526–2533.
- [8] 陈文杰, 钟镭, 薛磊. 食管癌术后急性呼吸窘迫综合征再次行机械通气的危险因素与预后分析 [J]. *上海医学*, 2020, 43(7): 397–402.
- [9] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788–800.
- [10] Sihag S, Ku GY, Tan KS, et al. Safety and feasibility of esophagectomy following combined immunotherapy and chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(3): 836–843.e1.
- [11] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714–1768.
- [12] Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 4): iv119–iv42.
- [13] Marin-acevedo JA, Chirila RM, Dronca RS. Immune checkpoint inhibitor toxicities [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(7): 1321–1329.
- [14] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020 [J]. *JNCCN*, 2020, 18(3): 230–241.
- [15] Choi J, Lee SY. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors [J]. *Immune Netw*, 2020, 20(1): e9.

收稿日期:2022-01-13

本文编辑:郭美晨