

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.06.029

❖ 短篇与个案 ❖

1 例信迪利单抗治疗晚期胃癌致重症药疹的中西医结合治疗报告

钱琳, 曾进浩, 吴茂林, 李志华, 唐欣, 黄裴, 王晓艳, 胡月, 徐英君
(成都中医药大学附属医院肿瘤科, 四川 成都 610000)

【关键词】信迪利单抗; 晚期胃癌; 重症药疹; 中西医结合

【中图分类号】R95; R979.1 【文献标志码】B

1 病例资料

患者, 女, 74 岁, 主诉“确诊胃窦腺癌 3 个月余, 首次化疗及免疫治疗后 3 周”, 于 2022 年 5 月 5 日收入成都中医药大学附属医院住院治疗。2022 年 1 月患者无明显诱因出现上腹部胀满不适, 无腹痛腹泻, 无恶心呕吐等不适。2022 年 2 月 23 日患者于四川大学华西医院就诊, 完善胃镜及病理检查见: 胃窦腺癌。术前分期为 cT4acNcM0cTNMIII。后于 2022 年 2 月 28 日在全麻下行腹腔镜探查 + 腹腔恶性肿瘤特殊治疗。术中分期为 sT4bN + M0H0POCYx。腹腔内无明显腹水, 腹腔无粘连, 腹膜无种植结节, 腹膜转移分期为 P0, PCI 评分为 0 分, 明显转移灶。探查膈顶、盆底、胆囊、胰腺、脾脏、小肠、大肠、系膜无异常。肿瘤位于胃窦, 不属于食管胃结合部腺癌。肿瘤大小为长径 × 短径为 5 cm × 4 cm, 非多发癌, 活动度差。肿瘤累及胰腺, 横穿横结肠系膜, 肿瘤致胃窦狭窄、变形, 幽门梗阻。因肿瘤分期晚, 无法行根治手术, 遂行胃空肠吻合术以缓解梗阻情况。2022 年 4 月 26 日, 患者华西医院免疫组化结果回示: CK7(+), CDX-2(+), SATB2(-)。MLH1(+, 100%), MSH2(+, 100%), MSH6(+, 100%), PMS2(+, 100%), Her2(0-1+), Ki67 阳性率约 70%。出院后患者为求进一步中西医结合治疗, 到我院住院治疗。

既往史: 诊断“高血压病”6 年余, 最高血压不详, 既往规律口服厄贝沙坦片 75 mg, qd, 控制血压, 自诉血压控制情况可, 确诊胃恶性肿瘤后自行停药。否认其他慢性病; 无传染性疾病; 否认除本次胃空肠吻合术之外的其他手术、无外伤史, 有输血史, 无药物食物过敏史。根据 2022 年中国临床肿瘤学会

(chinese society of clinical oncology, CSCO) 胃癌诊疗指南^[1]推荐: 针对晚期转移性胃癌, 在 PD-L1 CPS < 5 或检测不可及, 可考虑使用 XELOX 联合信迪利单抗 (1B 类), 因患者美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分^[2]3 分, 化疗和免疫治疗风险高, 铂类化疗的骨髓抑制较重, 无法耐受, 故仅用含氟尿嘧啶类药物 (替吉奥) 联合信迪利单抗进行治疗。方案: 替吉奥胶囊 50 mg po bid d1 - d14 化疗 + 信迪利单抗 200 mg ivgtt d1 q3w 免疫治疗, 2022 年 5 月 5 日开始首程治疗, 口服替吉奥 7 天后复查血常规, 提示血红蛋白从 100 g/L 持续下降至 70 g/L, 并且无消化道出血证据, 考虑为替吉奥导致的骨髓抑制, 故停用。

2022 年 5 月 27 日复查血常规提示血红蛋白 80 g/L, 故将替吉奥减量为 20 mg po bid d1 - d14 + 信迪利单抗 200 mg ivgtt d1 q3w 进行治疗, 输注 2 h 后, 患者出现发热, 体温波动于 38.4 ~ 39.0 °C, 双下肢、胸腹部及后背部泛发皮疹, 色红, 瘙痒, 部分红斑。请皮肤科会诊后考虑药物过敏, 予以抗过敏治疗并予以退热补液等对症治疗; 5 月 28 日至 5 月 29 日皮疹进行性加重, 并伴有表皮松解; 5 月 30 日予以左氧氟沙星联合头孢哌酮他唑巴坦钠抗感染, 并再请皮肤科会诊, 皮肤科会诊考虑: 重症药疹, steven-johnson 综合征给予甲泼尼龙琥珀酸钠 (2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 治疗, 西咪替丁预防胃肠道反应, 续用葡萄糖酸钙及维生素 C 注射液补充钙剂及维生素, 经治疗后, 患者病情未见好转, 斑疹面积继续增多, 手足新发红色斑疹。再请皮肤科及 ICU 会诊后, 建议转入 ICU 继续治疗, 家属同意后于 2022 年 5 月 31 日转入 ICU 继续治疗。

输注信迪利单抗后, 患者皮肤泛发皮疹并不断加重, 抗过敏、抗感染等治疗均不显效, 可见表皮松

解,多见红斑与水疱,水疱迅速糜烂并露出鲜红色糜烂面。见图 1。



图 1 输注信迪利单抗后患者背部、臀腿部照片

转入后根据患者视诊情况给与中药辨证治疗,犀角地黄汤与青蒿鳖甲汤凉血养阴,加味多皮饮利水消肿,方药:水牛角 20 g(先煎),生地黄 15 g,赤芍 10 g,牡丹皮 10 g,青蒿 10 g(后下),龟甲 15 g,知母 10 g,地骨皮 10 g,五加皮 10 g,桑白皮 10 g,干姜皮 10 g,大腹皮 10 g,白鲜皮 10 g,1 日 1 剂,3 次/d。5 月 31 日至 6 月 5 日共行血浆置换 5 次,同时给予激素(起始剂量甲泼尼龙 80 mg ivgtt q12 h),血浆置换停止后给予免疫球蛋白输注,患者皮疹情况好转,渗出减少,四肢及头面部皮损基本已无渗出,于 6 月 15 日转入肿瘤科继续治疗。后予以竹叶石膏汤辨证治疗及逐渐减量激素治疗,方药:竹叶 10 g,石膏 30 g(先煎),党参 15 g,麦冬 10 g,半夏 10 g,甘草 10 g,粳米 10 g,1 日 1 剂,3 次/d。因患者胸腹部皮损面积大,渗出明显,皮损区疼痛粘连明显,为预防感染每日更换一次钛银金属防护隔离布,修剪结痂脱落死皮,两次/d 予利多卡因配制生理盐水冲洗皮肤后再用碘伏全身皮损处消毒,消毒后为防止粘连用我院皮肤科自制紫草油(主要中药成分有紫草、地榆等)涂擦,并予重组牛碱性成纤维细胞生长因子促进皮损愈合,至皮疹发生 3 周后患者情况逐渐好转,皮肤基本痊愈。

经中西医结合治疗、血浆置换等等治疗后,患者情况好转,红斑、水疱等基本消失,皮损处收口良好,疗效显著。见图 2。



图 2 患者疗效情况照片

2 讨论

免疫治疗为人类的健康及肿瘤的治疗开辟了一个全新领域^[3],通过调整免疫机制,重启免疫监视,

杀灭肿瘤细胞。尤其是程序性死亡受体 1 (programmed death receptor1, PD-1) 和程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中取得了突破性进展^[4]。

信迪利单抗 Sintilimab 是一种完全人 Ig G4 单克隆抗体,作用于 PD-1 及其配体。信迪利单抗是我国自主研发的免疫药物,与其他 PD-1 抑制剂相比, Sintilimab 具有相似的抗肿瘤作用,更好的安全性和经济优势^[5]。同时,中国临床肿瘤学会(chinese society of clinical oncology, CSCO)2022 年推荐:针对于晚期转移性胃癌,在 PD-L1 CPS <5 或检测不可及时,可考虑使用 XELOX 联合信迪利单抗(1B 类)^[6]。

PD-1/L1 抑制剂单药或联合其他治疗方案能够提高胃癌患者总生存率。但 PD-1/L1 抑制剂的临床应用仍面临诸多问题,例如 PD-1/L1 抑制剂联合策略的选择、寻找有效生物标志物、不良反应的管理等^[7]。因此,在临床上我们需要更多的关注此类药物的不良反应和相应处置,尽可能减轻患者面临的风险。

本文报告了 1 例信迪利单抗临床应用阶段发生的重症药疹(steven-johnson 综合征)的病例,通过中西医结合综合治疗后得到缓解的案例。虽然药品说明书中有关于出现 steven-johnson 综合征的描述,但在临床上 2 h 内出现如此严重反应的情况少有报道。

在免疫治疗出现之前,晚期胃癌内科治疗缺乏有效治疗手段,且三线治疗患者耐受性较差, Li 等^[8]报道晚期胃癌患者服用阿帕替尼 19 d 出现胃肠道出血穿孔。近年来,PD-1 在晚期胃癌临床实验中表现突出,在东亚地区开展的多中心随机对照 3 期临床试验 ATTRACTION-2 研究主要评估纳武利尤单抗治疗患者的疗效,结果显示,纳武利尤单抗治疗可延长总生存期,提示纳武利尤单抗治疗对患者的远期生存有益,该药物于 2020 年获得中国药品监督管理局(NMPA)批准,成为国内晚期胃癌首个免疫治疗药物^[9]。但免疫治疗作为一种全新疗法,在临床上也面临着一些新的问题,例如严重的不良反应。如何提高 PD-1/L1 抑制剂的有效率以及降低不良反应事件的发生也是目前胃癌免疫治疗急需解决的问题。

本例患者第二程免疫治疗后 2 h 即出现发热及皮疹,给予指南^[10]推荐糖皮质激素剂量治疗,但病情无法控制,迅速加重,危及生命,如此严重的皮肤反应在首次使用信迪利单抗时并未出现,在内科治疗效果不佳的情况下,及时使用血浆置换及皮肤科专科治疗等,能救治该患者离不开多学科及时、准确的合作,中医药在本次诊治过程中起到重要作用。重症药疹急性发作期中医多辨证为毒入营血,气血两燔,为湿热毒邪发于肌肤所致。在诊治过程中使

用青蒿鳖甲汤、犀角地黄汤与多皮饮加减合方。犀角地黄汤与青蒿鳖甲汤功在清热养阴、凉血散瘀,方内青蒿擅清阴分之热,水牛角凉血消斑,芍药、丹皮清热凉血、活血散瘀,生地、知母清热养阴;另加多皮饮疏风和血、健脾除湿,方内大腹皮健脾利湿,干姜皮和胃固表,地骨皮、桑白皮泻肺清热,牡丹皮清热散瘀,白鲜皮祛风除湿,五加皮利水消肿,“皆用皮者,因病在皮,以皮行皮”。三方合用,清热、养阴、利水功效显著,两周后患者皮疹明显好转。重症药疹后期,热毒伤阴,气阴亏损,辩证后使用竹叶石膏汤以养阴清热、益气生津,方中竹叶、生石膏清热泻火,麦冬、党参益气养阴,半夏祛痰和胃,粳米、甘草健脾益气,并配合院内制剂紫草油解毒消肿、化腐生肌,疗效显著。

免疫治疗在肿瘤治疗里如火如荼,随着临床试验数据的进一步完善,免疫治疗获批更多的适应症,临床医生在使用之前一定要做好处理免疫治疗相关不良反应的准备,慎之敏之。

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)胃癌诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2022.

- [2] 美国东部肿瘤协作组. 体能状态评分 ECOG 评分法[J]. 中华普通外科文献(电子版),2012,6(6):556.
- [3] Umansky V, Blattner C, Fleming V, et al. Myeloid-derived suppressor cells and tumor escape from immune surveillance[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2017, 39(3):295-305.
- [4] Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1):17-35.
- [5] Lamb YN. Remdesivir: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(13):1355-1363.
- [6] 杜晓辉,晏阳,刘昂岩. 2022版中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南更新解读[J]. *临床外科杂志*, 2022, 30(9):805-808.
- [7] 牟一钵,逯涛峰,达明绪. PD-1/L1 抑制剂在胃癌治疗中的研究进展[J]. *老年医学研究*, 2022, 3(3):52-55.
- [8] Li XF, Tan YN, Cao Y, et al. A case report of gastrointestinal hemorrhage and perforation during apatinib treatment of gastric cancer [J]. *Medicine*, 2015, 94(39):e1661.
- [9] 周志军,徐岩,金芳,等. 晚期胃癌免疫治疗研究进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(12):1421-1427.
- [10] 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[M]. 北京:人民卫生出版社,2019.

(收稿日期:2023-02-03

修回日期:2023-03-12)

(上接第 846 页)

- [2] 吴佳玲,吴荣,程康耀,等. 2型糖尿病患者自我血糖监测影响因素的质性研究[J]. *解放军护理杂志*, 2018, 35(18):30-33.
- [3] Bahrmann A, Abel A, Zeyfang A, et al. Psychological insulin resistance in geriatric patients with diabetes mellitus[J]. *Patient Education and Counseling*, 2014, 94(3):417-422.
- [4] Petrak F, Herpertz S, Stridde E, et al. Psychological insulin resistance in type 2 diabetes patients regarding oral antidiabetes treatment, subcutaneous insulin injections, or inhaled insulin[J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2013, 15(8):703-711.
- [5] Snoek FJ, Mollema ED, Heine RJ, et al. Development and validation of the diabetes fear of injecting and self-testing questionnaire (D-FISQ): first findings[J]. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 1997, 14(10):871-876.
- [6] Snoek FJ, Skovlund SE, Pouwer F. Development and validation of the insulin treatment appraisal scale (ITAS) in patients with type 2 diabetes[J]. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2007, 5(1):69.
- [7] Petrak F, Stridde E, Leverkus F, et al. Development and validation of a new measure to evaluate psychological resistance to insulin treatment[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9):2199-2204.
- [8] 丁晓颖. 2009年-2010年广东省2型糖尿病患者心理性胰岛素抵抗的调查分析[D]. 广州:中山大学,2010.
- [9] 王佳薇,陆玫,郑玲玉,等. 胰岛素使用访谈工具在2型糖尿病患者健康教育中的应用效果研究[J]. *护理与康复*, 2016, 15(1):3-5.
- [10] 韦有华,汤盛钦. 几种主要的应激理论模型及其评价[J]. *心理科学*, 1998, 21(5):441-444.

- [11] 中华糖尿病杂志指南与共识编写委员会. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(2):79-105.
- [12] 亓莱滨. 李克特量表的统计学分析与模糊综合评判[J]. *山东科学*, 2006, 19(2):18-23, 28.
- [13] 孟艳君. 住院患者心理体验量表的研制与初步应用[D]. 太原:山西医科大学,2020.
- [14] Chang AM, Gardner GE, Duffield C, et al. A Delphi study to validate an advanced practice nursing tool [J]. *Journal of Advanced Nursing*, 2010, 66(10):2320-2330.
- [15] Organization WH. Diabetes mellitus: report of a WHO study group [M]. Geneva: World Health Organization, 1985.
- [16] 林妙然,姜小鹰,胡荣. 急性白血病患者报告临床结局量表的编制及信效度检验[J]. *中华护理杂志*, 2019, 54(3):350-355.
- [17] 钱艳,章雅青,吴觉敏,等. 护士组织创新氛围量表的初步构建及信效度检验[J]. *中华护理杂志*, 2016, 51(2):243-247.
- [18] 余静,张先红,李禄全,等. 早产儿出院后父母应对能力问卷的编制及信度效度检验[J]. *中国护理管理*, 2020, 20(3):371-378.
- [18] 王亚菲. 肠造口患儿家庭主要照顾者照护能力测评量表的编制[D]. 济南:山东大学,2019.
- [20] 杨玉玲,王丽. 脑卒中患者后遗症期运动知识-态度-社会支持问卷的编制及信效度检验[J]. *解放军护理杂志*, 2018, 35(8):27-30, 34.

(收稿日期:2022-01-12

修回日期:2022-10-01)