

淋巴瘤免疫治疗不良反应的护理与案例分享

广东省人民医院 广东省医学科学院 陈淑德 2019-10-27



科室介绍

华南 首家综合医院 淋巴瘤专科

- .2010年建科
- .编制床位数38张，年收治病人数1700例次，新发病例300例
- .医护人员24人，医生7人，医生助理1人，护士16人

- ✓ **ALK（+）间变性大细胞性淋巴瘤**
- ✓ **原发中枢神经系统淋巴瘤**
- ✓ **难治复发弥漫大B细胞淋巴瘤**

全家福





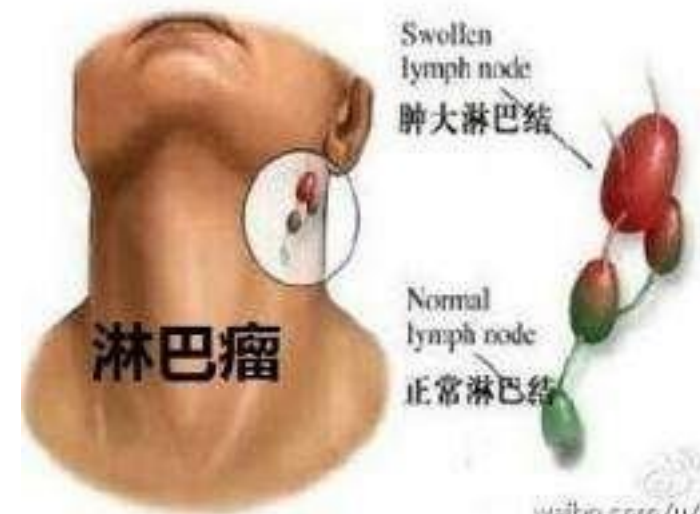
前言

Lorem ipsum dolor sit amet

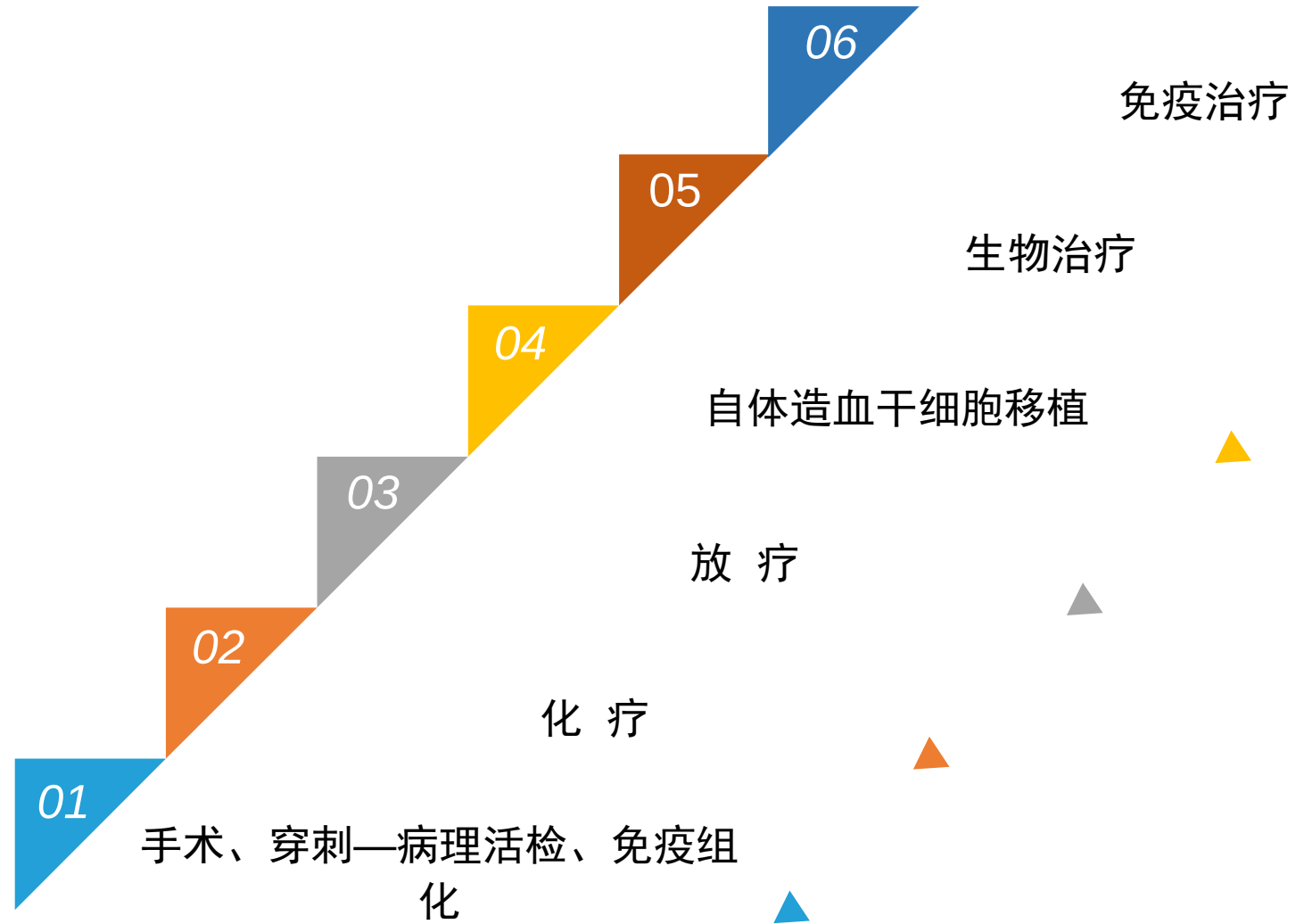
01

淋巴瘤概述

- 淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤，主要表现为无痛性淋巴结肿大，肝脾肿大，全身各组织器官均可受累，伴发热、盗汗、消瘦、瘙痒等全身症状。
- 根据瘤细胞分为非霍奇金淋巴瘤（NHL）和霍奇金淋巴瘤（HL）两类。
- NHL发病率远高于HL,是具有很强异质性的一组独立疾病的总和，病理上主要是分化程度不同的淋巴细胞、组织细胞或网状细胞，根据NHL的自然病程，可以归为三大临床类型，即高度侵袭性、侵袭性和惰性淋巴瘤。根据不同的淋巴细胞起源，可以分为B细胞、T细胞和NK细胞淋巴瘤。



淋巴瘤的诊治



霍奇金淋巴瘤预后

- HD是可治愈的肿瘤之一，其预后与组织类型及临床分期紧密相关。
- 淋巴细胞为主型预后最好，5年生存率为94.3%；
- 淋巴细胞消减型最差。5年生存率仅为27.4%。
- HD临床分期：
 - I期与II期5年生存率在90%以上，III期69.5%，IV期为31.9%；
 - 有全身症状较无全身症状为差；
 - 儿童及老年预后一般比中青年为差；
 - 女性治疗后较男性为好。

非霍奇金淋巴瘤预后

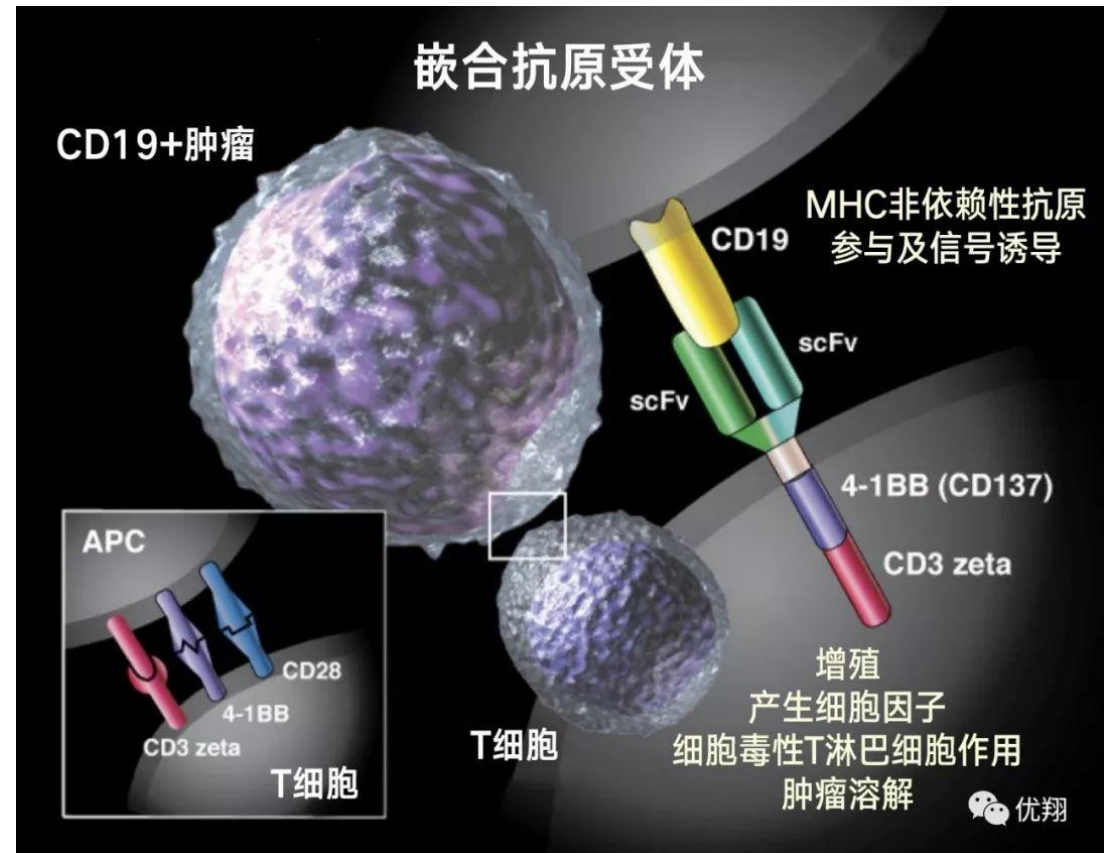
预后	IPI数	CR率	2年生存率	5年生存率
低危	0 ~ 1	87%	84%	73%
低中危	2	67%	66%	50%
高中危	3	55%	54%	43%
高危	4 ~ 5	44%	34%	26%

肿瘤治疗格局发生改变



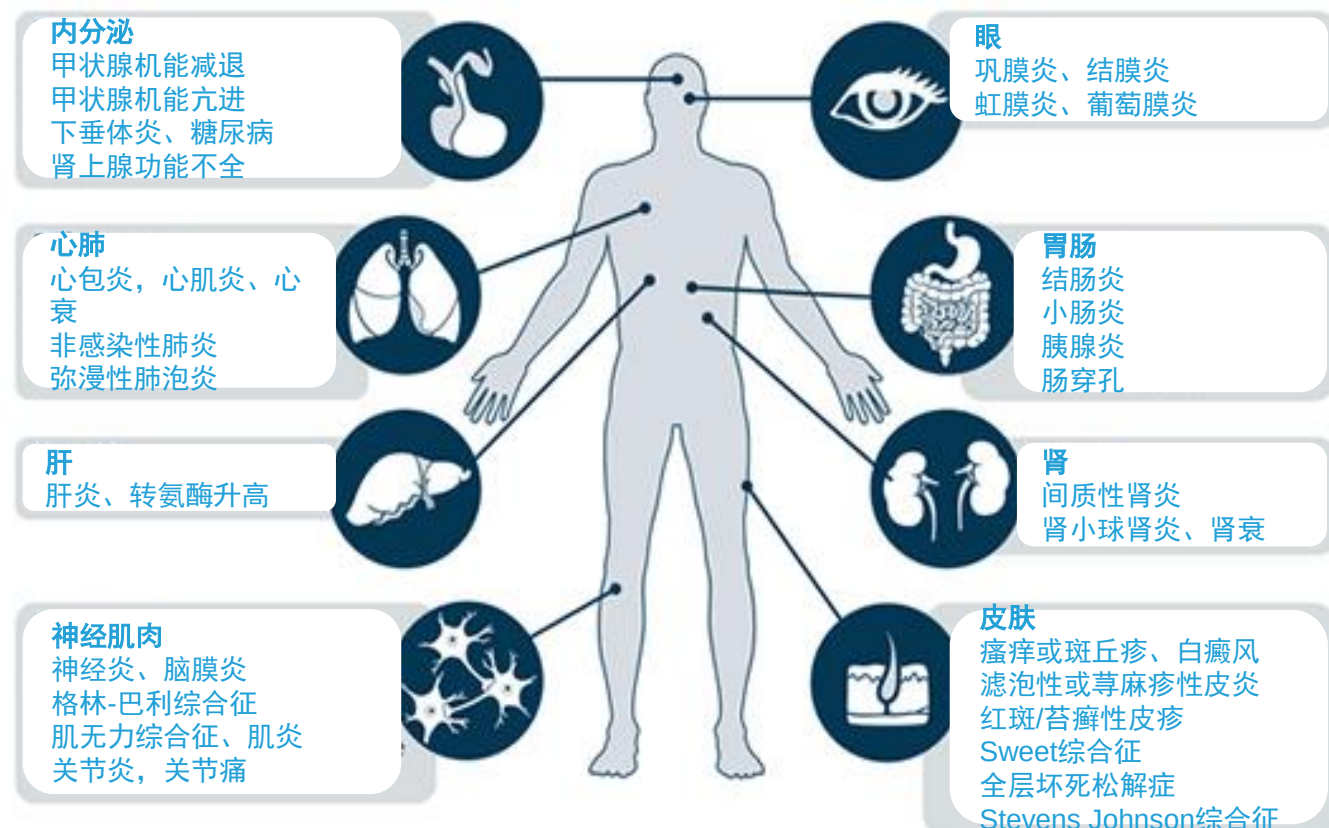
淋巴瘤常用免疫治疗药物

- ✓ PD-1
- ✓ PDL-1
- ✓ CAR-T疗法 一种治疗肿瘤的新型精准靶向疗法，能够精准、快速、高效，且有可能治愈癌症的新型肿瘤免疫治疗方法。应用于复发难治霍奇金淋巴瘤。



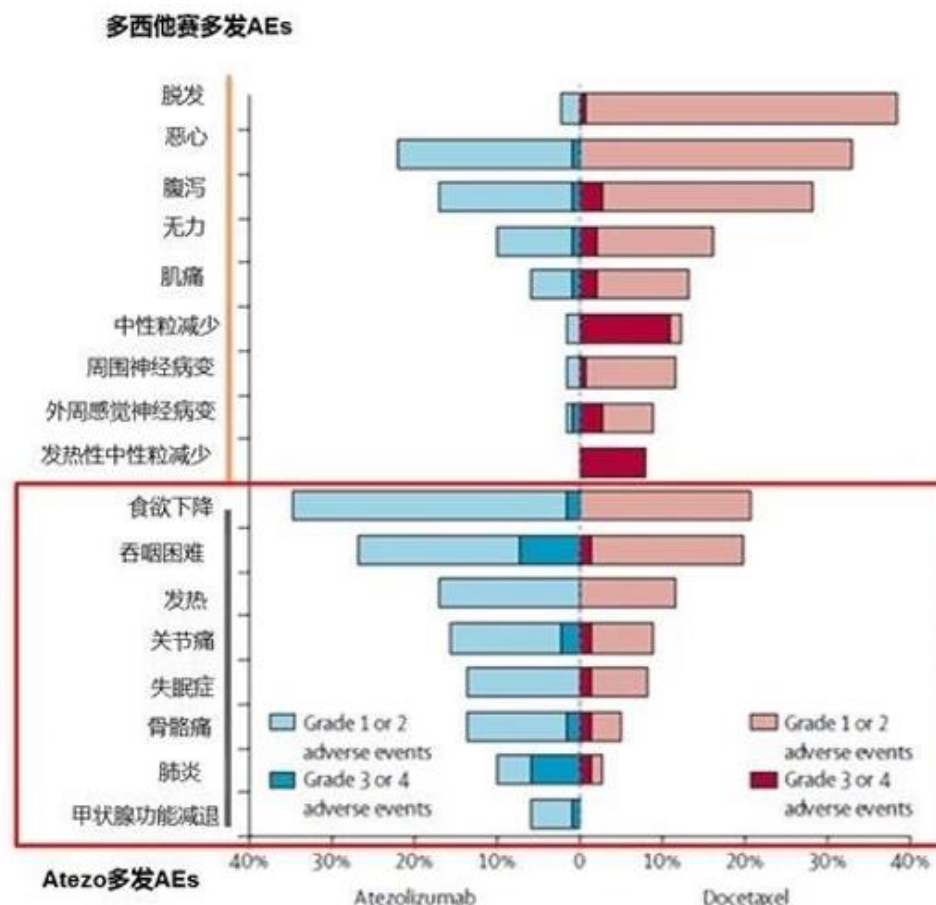
潜在累积广泛的器官和组织，AE谱独特

irAEs可以累积多个器官和组织



模拟自身免疫疾病状态

irAEs与化疗的毒性谱不同

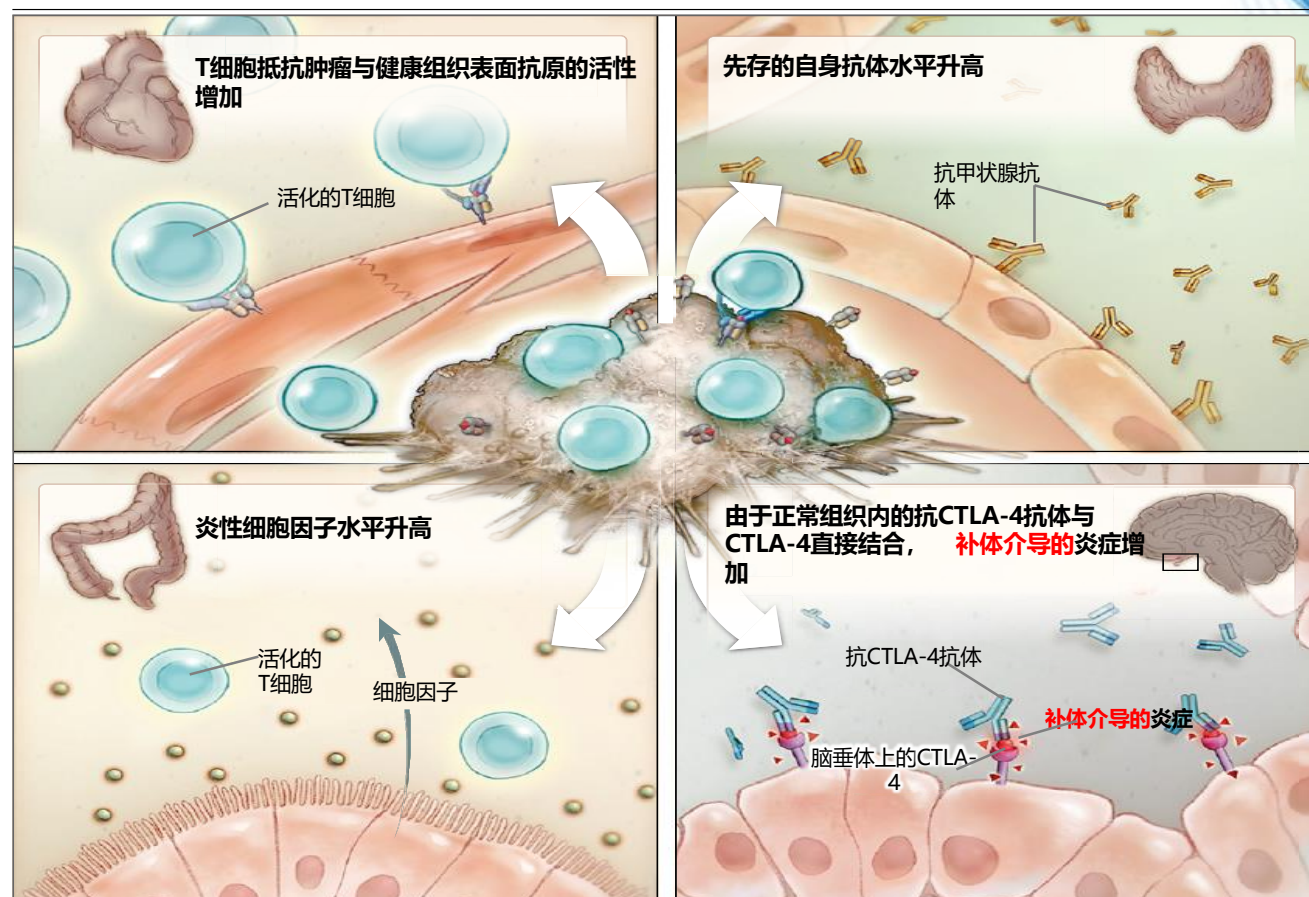


免疫治疗相关不良事件（irAE）

- 免疫检查点阻断可以通过增强免疫系统的活性而引起炎症副作用,这些副作用常被称为免疫治疗相关不良事件。
- 尽管任何器官系统都可能受到影响,但免疫治疗相关不良事件最常累及胃肠道、内分泌腺、皮肤和肝脏
- 中枢神经系统和心血管系统、肺、肌肉骨骼系统以及血液系统也可受累,但与前几个系统器官相比受累较少。
- 潜在的免疫治疗相关不良事件的范围广泛,需要各个临床科室的医护人员进行多学科协作处理

引发irAE的可能机制

- 免疫相关不良事件的发病机制仍未明
- 多认为是多系统器官自身免疫性疾病
- 靶脱肿瘤反应



免疫相关不良事件如何管理： 国际irAE临床实践指南



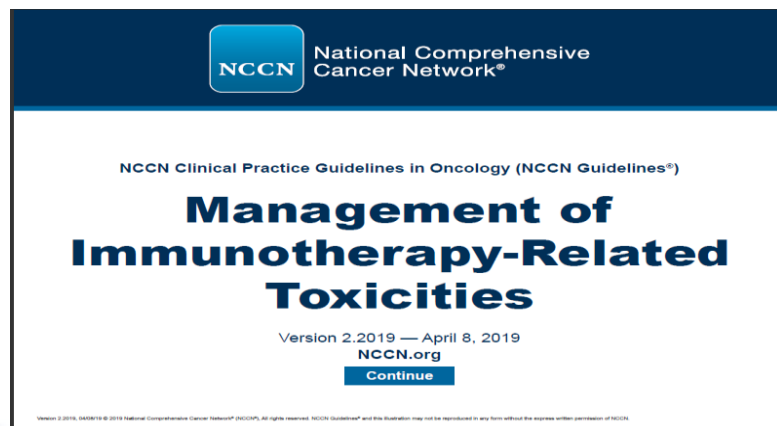
Annals of Oncology 28 (Supplement 4):1119-1142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx225

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of toxicities from immunotherapy:
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,
treatment and follow-up[†]

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbone², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

2018 《ESMO临床实践指南：免疫治疗毒性管理》



2019 《NCCN免疫治疗相关毒性管理指南》

Puzanov et al. Journal for Immunotherapy of Cancer (2017) 5:95
DOI 10.1186/s40425-017-0300-z

Journal for Immunotherapy
of Cancer

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES

Open Access



Managing toxicities associated with
immune checkpoint inhibitors: consensus
recommendations from the Society for
Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity
Management Working Group

I. Puzanov^{1†}, A. Diab^{2†}, K. Abdallah³, C. O. Bingham⁴, C. Brogdon⁵, R. Dadu², L. Hamad¹, S. Kim², M. E. Lacouture⁶, N. R. LeBoeuf⁷, D. Lenihan⁸, C. Onofrei⁹, V. Shannon², R. Sharma¹, A. W. Silk^{1,2}, D. Skondra¹⁰, M. E. Suarez-Almazor², Y. Wang², K. Wiley^{1,11}, H. L. Kaufman^{1,2†}, M. S. Ernstoff^{1,†} and on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group

2017 《SITC免疫检查点抑制剂相关毒性管理共识建议》

VOLUME 36 • NUMBER 17 • JUNE 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients
Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy:
American Society of Clinical Oncology Clinical
Practice Guideline

Julie R. Brahmer, Christina Lachetti, Bryan J. Schneider, Michael B. Atkins, Kelly J. Brassil, Jeffrey M. Caterino, Ian Chau, Marc S. Ernstoff, Jennifer M. Gendler, Pamela Giney, Sigrun Hallmeyer, Jennifer Holter Chakrabarty, Natasha B. Leighl, Jennifer S. Mammen, David E. McDermott, Aung Naing, Loretta J. Nastoupil, Tanyanka Phillips, Laura D. Porter, Igor Puzanov, Cristina A. Reichner, Bianca D. Santomasso, Carole Seigrist, Alexander Spira, Maria E. Suarez-Almazor, Yinghong Wang, Jeffrey S. Weber, Jedd D. Wolchok, and John A. Thompson in collaboration with the National Comprehensive Cancer Network

2018 《ASCO管理指南：免疫检查点抑制剂治疗相关免疫不良事件》

1. Haanen JBAG, et al. Ann Oncol 2017; 28(suppl_4):iv119-iv142.
2. Haanen JBAG, et al. Ann Oncol 2018; 0(suppl_0):iv1-iv3.
3. Puzanov I, et al. J Immunother Cancer 2017; 5(1):95.
4. Brahmer JR, et al. J Clin Oncol 2018; 36(17):1714-1768.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 2. 2019.



案例分享

Lorem ipsum dolor sit amet

02

淋巴瘤遇见的irAE

- ✓ 皮疹
- ✓ 间质性肺炎
- ✓ 心律失常—心跳骤停



案例

- 陈XX，45岁，PXXXX68，职业：老师，育有一子
- 诊断：原发纵隔大B细胞淋巴瘤5年，复发，侵犯纵隔、心脏
- 入院日期：2019-4-18
- 治疗计划：PD-1+联合化疗

病情介绍1

- 1. 2014-5-30确诊：原发纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤，III期，于2014-6-10予CHOP---- R-EPOCH方案化疗，2周期疗效评价为CRu，4周期疗效评价为CR，6周期化疗后于2014-11-15疗效评价CR
- 2.第二次复发2016-10-19复发予美罗华联合GDP方案化疗，2周期为CRu，4周期R+GDP方案治疗后，至中肿拟行自体造血干细胞移植，但因采干不成功，予反应停维持

病情介绍2

2019-03-17予第一周期ICE方案化疗，复查心脏彩超部分病灶较前减小，2019-4-9予ICE第二周期化疗。

4月30日PD-1输注后出现心跳骤停和心律失常多次，抢救成功后转重症ICU治疗



2019-3，第三次复发：活动后胸闷气促，伴咳嗽，CT及心脏彩超侵犯心脏

4月28入院行第三次化疗，拟增加PD-1联合化疗

安装心脏起搏器，现在口服VP16+甲基苯肼治疗

基线检查：一般情况

- 入院体检：T: 36.6°C, P: 58次/分, R: 20次/分, Bp: 103/69mmHg, Wt: 46kg, H: 156cm
- PS评分0分。
- 指脉氧：98%

基线检查： 检验室检查

项目	4月28日	4月30日	5月1日	5月2日
WBC (10 ⁹ /L)	9.23	13.96	5.98	
HB (g/l)	99	103	95	
PLT (10 ⁹ /L)	81	145	108	
N# (10 ⁹ /L)	7.31	10.77	5.01	
D二聚体ng/ml	220	560		2870
肌酐	95	71	72	
ALT	21	17	41	
结合胆红素	5.5	7.5	11.4	
血钾	3.53	3.24	4.61	
血钠	136.4	134.2	139.3	
血钙	2.15	2.13	2.16	
CK	20			
CKMB	10.2			

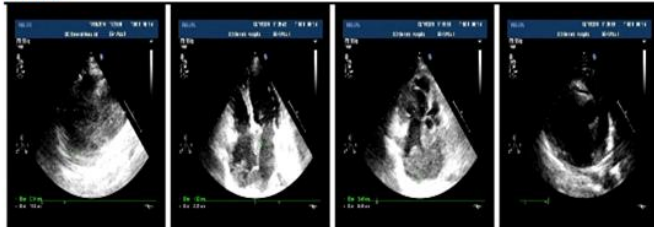
基线检查：2019-4-28检验室检查

- 甲状腺
 - 游离甲状腺三项游离三碘甲状腺原氨酸4.223.28-6.47pmol
 - 游离甲状腺三项游离甲状腺素12.007.64-16.03pmol
 - 游离甲状腺三项促甲状腺素0.5600.490-4.910 μ IU/mL
- 肝脏
 - 乙型肝炎病毒（HBV）核酸检测<100.00<100IU/mL

基线检查：2019-4-28心脏彩超

广东省心血管病研究所 心血管彩色超声检查报告单

姓名：陈士英 性别：女 年龄：36岁 检查号：161018416
临床科室：淋巴瘤科 床号：30 住院号：p555268 检查诊室：成人6号室
入住科室：



左房	24	左房	40	右室常规	23	左室舒张末	40	左室收缩末	24
升主动脉	25	右房	53	右室	47	主肺动脉	22	室间隔	9
二尖瓣	0.9	主动脉瓣	1.4	肺动脉瓣	1.1	三尖瓣	0.6	左室后壁	9
A	0.9	峰值压差		峰值压差		A		左室射血分数(LVEF)	68%
PHI		平均压差		平均压差					

超声描述

各瓣膜形态正常；

二尖瓣EF斜率减慢，血流频谱呈松弛减退型；

双房扩大，室壁运动尚好，大血管周围（包括右冠状动脉走行周边）、左右房内均探及低回声光团，其中心外单切面最大可测范围约12cmx7.3cm；右房内见两处光团回声，其中一个跨房间隔，大小约2.6cmx1.6cm，另一个与左房光团融合，大小约6.7cmx3.4cm；

房间隔未见中断，未见PDA征；

心包腔见液性暗区：左室侧壁旁2mm，左室后壁后2mm

组织多普勒 二尖瓣环室间隔组织速度S' 8cm/s，E' 8cm/s，A' 6cm/s；

主动脉根部（冠脉开口水平明显）可见低回声团块包绕，低回声团块延伸并浸润至二尖瓣前叶、左房侧壁、房间隔、右室流出道、左室壁基底段（范围基本同前，其中房间隔部位低回声较前缩小明显）；双房左室增大，左室基底段受异常回声浸润影响，运动减弱，其余室壁运动尚好；二尖瓣前叶左房面受不规则低回声团块附着影响（表面可见絮状回声摆动），活动僵硬，关闭不拢；三尖瓣瓣环增宽，关闭不拢；主动脉瓣形态尚好；

房室间隔未见中断，未见PDA征；

心包腔见液性暗区：左室后壁 8.0mm，右室前壁前10.8mm，右房游离壁旁5.4mm；

下腔静脉内径约23mm，塌陷率<50%；

CDFI：主动脉瓣返流，彩束面积1.3cm²； 二尖瓣返流，彩束面积 18.8cm²；

三尖瓣返流，彩束面积 13.2cm²，估测肺动脉收缩压63mmHg；

超声提示

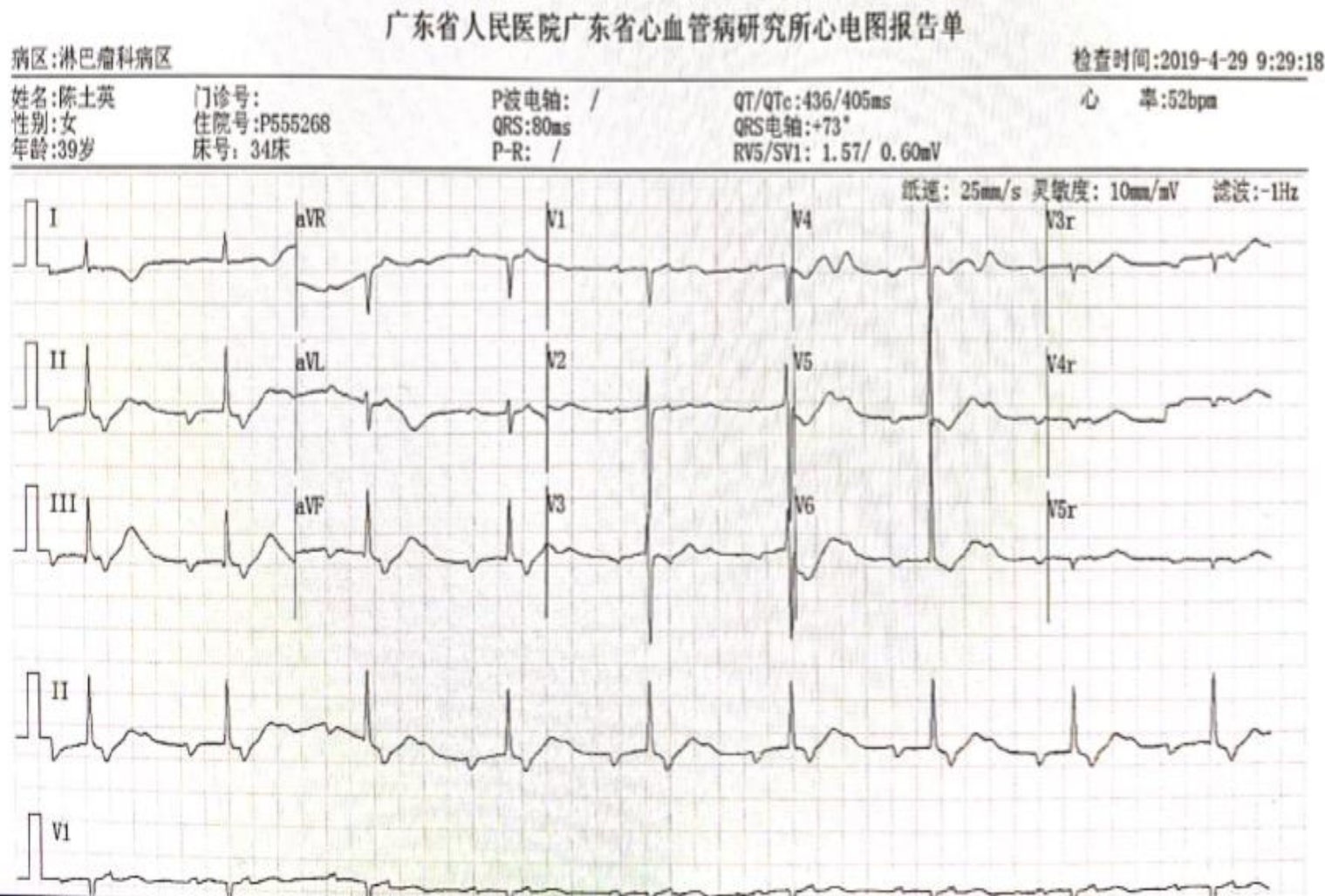
心脏异常回声，结合病史，考虑淋巴瘤浸润心脏，请结合临床结合其他影像学检查结果

轻度主动脉瓣返流

重度二尖瓣返流、重度三尖瓣返流

中度肺动脉高压、少量心包积液

基线检查：2019-4-28心电图



- 房性心动过速
- 3:2心房传出阻滞
- 交界性逸搏
- 三度房室阻滞

输注护理

- ✓医嘱：信迪利单抗注射液200mg qd
- ✓浓度：信迪利单抗200mg+0.9NS 100ml, 2mg/ml
- ✓病房治疗室配置，现配现用
- ✓15:20开始输注，17:00输注完，过程顺利，没有不适主诉

抢救过程

- ✓ 18点30出现寒战，予加棉被保暖
- ✓ 安慰病人
- ✓ 交代家属准备温开水，等寒战减轻喝温开水
- ✓ 18点40家属诉病人抽搐
- ✓ 护士到床边发现病人脸色苍白，呼之不应，没有颈动脉搏动，立马心外按摩，同时让病人家属通知医生
- ✓ 2分钟后复苏成功

- ✓ 2019-4-30 生化急诊,心功酶,肝功:钾:3.24mmol/L↓。予补钾治疗
- ✓ 5月1日暂停健择及顺铂化疗
- ✓ 5月1日上午10:32出现畏寒及寒颤,反复出现呼吸困难、意识不清,双侧瞳孔等大等圆,约3mm,对光反射迟钝,心率波动在223-236次/分,床边心监提示室性心动过速,立即予以胸外按压,请心内科医生急会诊,予可达龙及补钾治疗,并予激素治疗
- ✓ 转ICU

讨论1

✓心跳骤停原因？

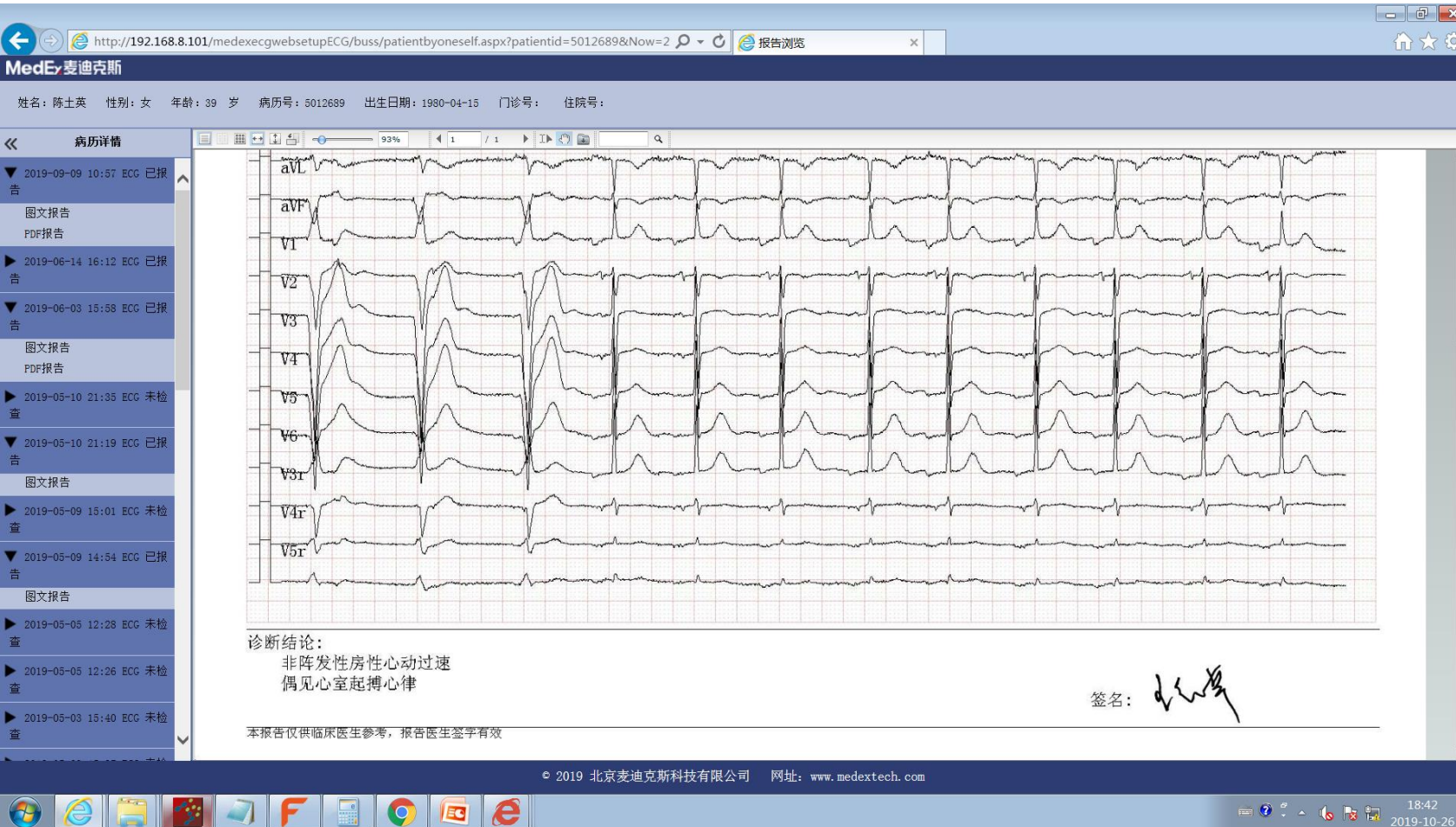
- 输注反应？
- 免疫治疗相关不良反应：致命性心律失常？

讨论2

✓下次继续用PD-1吗？

- 答案是否定。权衡治疗带来利弊

患者转归



- 非阵发性房性心动过速
- 偶见心室起搏心律

随访

- 患者VP16+甲基苄肼维持治疗
- 7月出现肺部感染，抗生素治疗后感染控制
- 目前自我感觉状态良好，可从事轻松工作

随访：陈士英9-18CT

- 淋巴瘤治疗后复查，对比2019-7-30CT片：
- 纵隔肿块较前相仿；心包积液基本吸收。
- 心脏增大同前，请结合临床。
- 左肺上叶尖后段毛玻璃样密度结节，大致同前。
- 考虑双肺下叶炎症，较前相仿。
- 脾稍大，同前。
- 双肾多发小囊肿，同前。

小结

- ✓ 肿瘤侵犯心脏，3度房室传导阻滞使用免疫抑制剂治疗容易导致心跳骤停
- ✓ 护士做出快速的反应，立马启动抢救流程
- ✓ 健康教育到位，家属能快速反应，能理解
- ✓ 可达龙需要常备科室药柜
- ✓ 规范加药和输注流程
- ✓ 基线采集非常重要

心肌炎、心包炎、心律失常、心室功能受损伴心力衰竭和血管炎

2018年2月发布的ASCO免疫相关不良反应管理临床实践指南

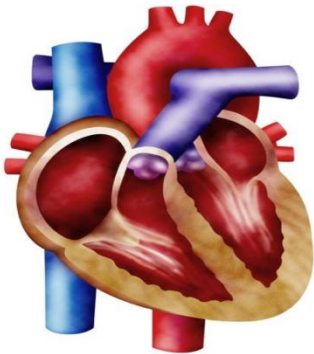
定义：体征和症状包括胸痛、心律失常、心悸、外周水肿、进行性或急性呼吸困难、胸腔积液、乏力。

诊断流程：

- 基线时
 - ECG
 - 考虑肌钙蛋白，特别是接受联合免疫治疗的患者
- 根据心脏病学的指导进行其他检查，可包括
 - 压力测试
 - 心导管检查
 - 心脏MRI

出现体征/症状时(考虑心脏病学咨询)

- ECG
- 肌钙蛋白
- BNP
- 超声心动图
- CXR



分级

处理

- 1级：** 心脏生物标志物检查异常，包括异常ECG
- 2级：** 筛查检查异常伴轻微症状
- 3级：** 检查结果中等异常或存在轻度活动性症状
- 4级：** 中等-严重失代偿，需IV给药治疗或干预措施，危及生命的疾病

- 针对潜在心脏损害进行所有级别的检查并给予干预措施，考虑以下：
- 暂停ICPi并在1级期后永久停用
 - 快速给予高剂量糖皮质激素(泼尼松 1-2mg/kg)(根据症状口服或静脉给药)
 - 患者住院，心脏科会诊
 - 心脏症状处理，根据ACC/AHA指南和心脏科指导
 - 对于肌钙蛋白升高或传导异常的患者，立即转至冠心病监护治疗病房
 - 对于高剂量糖皮质激素治疗不能立刻起效的患者，考虑早期给予心脏移植排斥反应剂量的糖皮质激素(甲基泼尼松龙 1g每天)并加用麦考酚酯、英夫利昔单抗或抗胸腺细胞球蛋白

合格声明： 治疗推荐是基于轶事证据和危及生命的心血管并发症的性质。针对所有级别的并发症推荐暂停ICPi治疗。再次给予ICPi治疗的适用性尚且未知。需注意英夫利昔单抗与心力衰竭相关，且对于中重度衰竭患者禁用高剂量。

案例2

- 罗** p8800**,65y, 老年男性
- 诊断：弥漫大B细胞淋巴瘤
- 治疗方案：PD-1抑制剂+R-CHOP方案化疗（免疫治疗+化疗）
- 已完成第2疗程
- 入院日期：2019-9-30，步行入院

案例2

- 入院体检：T：36.7℃，P：**103次/分**，R：20次/分，Bp：118/80mmHg，**指脉氧92%** Wt：50kg，H：160cm
- PS评分2分
- 主诉在家体温38℃，有咳嗽咳痰
- 查体：神清，精神可睡眠可，二便正常，体重无明显变化

病程介绍

2019-7-30 起 予 PD-1
抑制剂+R-CHOP方案
化疗，完成3疗程

主诉在家发热，体
温38℃，有咳嗽咳
痰；神清，精神可
睡眠可，二便正常，
体重无明显变化

确诊

治疗方案

预防感染

肺炎？

2019-02-18 黑便，持续
3-4天，量中，于当地医
院止血治疗后出血停止。
于2019-07再次感上腹痛，
于当地行胃镜活检，病
理检查提示弥漫性大B细
胞淋巴瘤，GCB型

加强营养支持、预防
性升白治疗

检验室检查

项目	9-30	10-3	10-7	10-23	10-24	10-25
WBC ($10^9/L$)	9.65	14.39	10.78	17.53		
HB (g/l)	119	113	126	126		
PLT ($10^9/L$)	272	273	250	380		
N# ($10^9/L$)	7.5	12.34	8.95	14.82		
D二聚体 ng/ml	1553.18					
PCT(ng/L)	<0.06	0.05	0.05		0.14	0.34

胸部CT：间质性肺炎、肺部感染

2019-9-8

住院号:P880071 来源:住院 病区:淋巴瘤科病区 床号:12

盆腔螺旋CT平扫+增强_双肾螺旋CT平扫+增强_肝胆胰脾螺旋CT平扫+增强_胸部

影像学表现:

双肺透亮度增高,可见多发囊状透亮影;双肺散在少许斑片状异常密度影,增强扫描部分呈明显强化;右肺上叶尖段见少许索条状异常密度灶。气管及主要支气管通畅。右侧心膈角区可见一软组织密度影,大小约46mm×27mm(202-216),增强扫描呈轻度强化;双肺门及余纵隔区未见明显增大淋巴结。心脏和大血管形态未见明显异常。双侧胸腔未见积液。扫及骨质未见明确异常。扫及甲状腺内见多发低密度结节影,增强扫描强化程度稍低,较大者位于左叶、长径约16mm(302-29)。

肝:形态、大小、各叶比例未见明确异常。肝实质密度均匀,肝S6见一直径约4mm小类圆形低密度无强化灶(502-141),余未见明确异常密度影。

胆管:肝内外胆管未见明显扩张。

胆囊:充盈正常,形态、大小未见明确异常,胆囊壁未见明显增厚,腔内未见

影像学诊断:

右侧心膈角软组织肿块影、胃壁异常、腹膜后增大淋巴结,结合病史,考虑淋巴瘤浸润可能性较大。

肺气肿;双肺散在少量慢性炎症;右肺上叶尖段少量纤维灶。

甲状腺多发结节,考虑结节性甲状腺肿可能,建议必要时进一步检查。

考虑肝S6段小囊肿;右肾小囊肿。

前列腺增生并钙化。

2019-9-30

住院号:P880071

来源:住院

病区:淋巴瘤科病区

床号:10

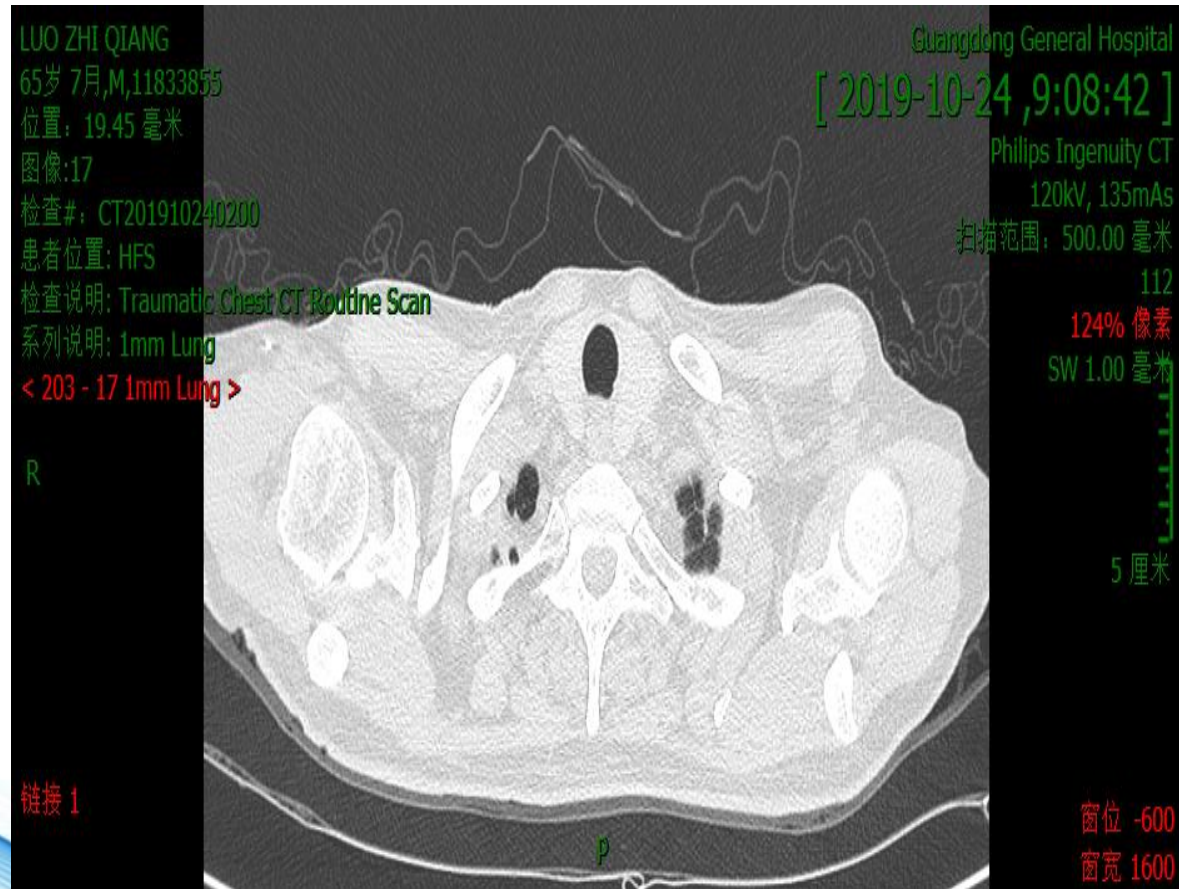
胸部螺旋CT平扫

影像学表现:

双肺透亮度增高,可见多发囊状透亮影;双肺见多发斑片状模糊影;左肺上叶舌段、右肺下叶后基底段见少许索条状影。气管及主要支气管通畅。右侧心膈角区可见一软组织密度影,大小约46mm×27mm(204-202);双肺门及余纵隔区未见明显增大淋巴结。心脏和大血管形态未见明显异常。双侧胸腔未见积液。扫及骨质未见明确异常。扫及甲状腺内见多发低密度结节影,较大者位于左叶、长径约15mm。

扫及胰腺见多发点状钙化影。

10月23日CT



- 间质性肺炎
- 肺部感染

生命体征、指
脉氧



活动后气促情况



实验室检查：
PCT
白细胞
中性粒细胞计数

胸部CT

免疫相关性肺炎的护理措施

心理护理

关心体贴病人，并指导家属生活上照顾，心理上多安慰

营养-饮食指导

鼓励进食。高蛋白、高营养易消化饮食

氧疗

宣教氧疗的重要性，减少活动。指脉氧低于95%用高流量呼吸湿化治疗

抗生素治疗、激素治疗
按时执行



讨论

- 如何早期发现肺炎/免疫相关性肺炎？

如何早期发现肺炎/免疫相关性肺炎？

- ✓ 症状观察 （9月23日入院）
- ✓ 相关免疫治疗健康宣教，提高病人自我管理的能力
- ✓ 监测体温
- ✓ 监测指脉氧
- ✓ 血象监测、PCT
- ✓ CT检查

如何预防化疗感染（肺炎）

✓ 预防

- ✓ 老年人，化疗后常规预防用长效升白针
- ✓ 营养健康宣教，加强支持治疗
- ✓ 化疗后居家护理：减少探访、注意卫生
- ✓ 监测体温
- ✓ 监测血象
- ✓ 随访



总结

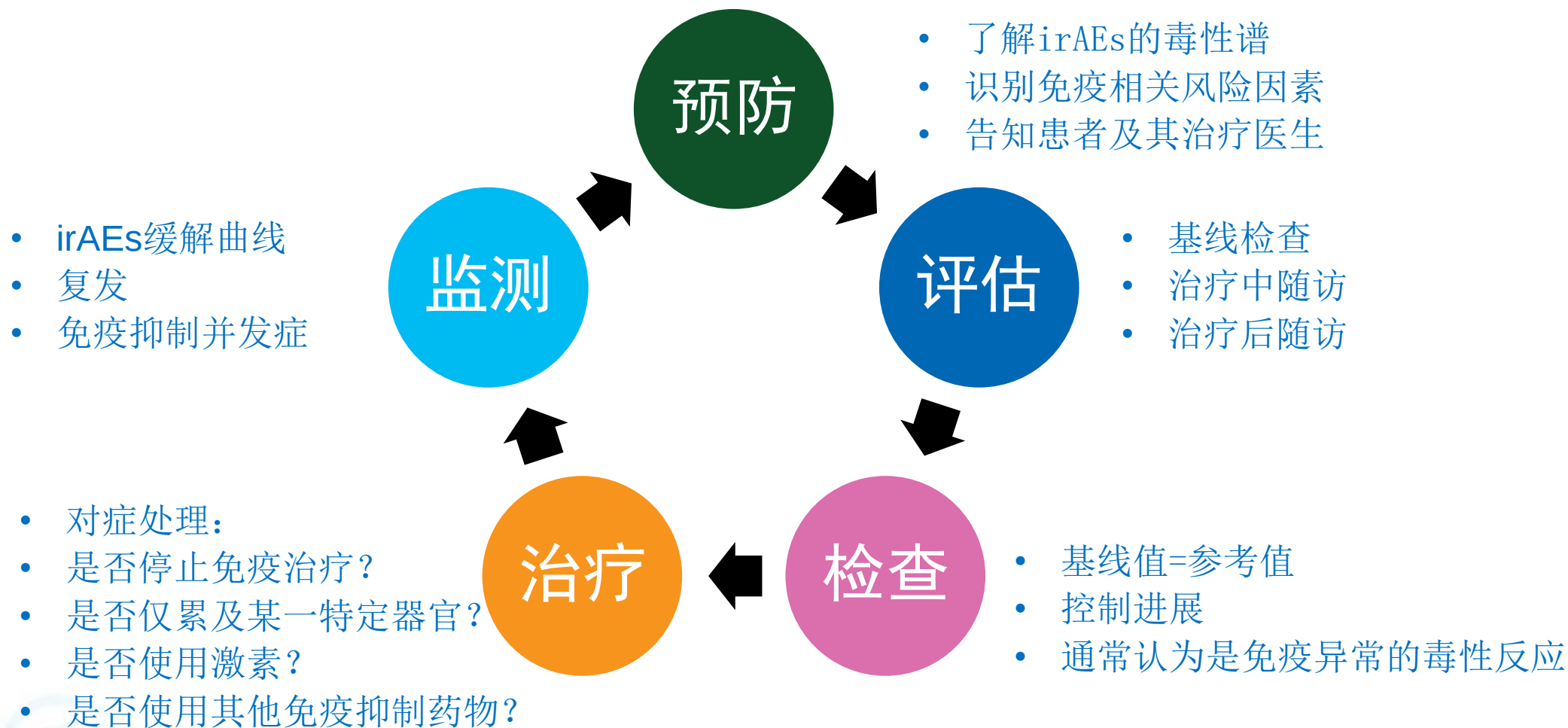
Lorem ipsum dolor sit amet

03

总结

- 1、患者教育尤为重要；
- 2、病史收集：详尽的病史收集，尤其是自身免疫性疾病病史及用药史，排除潜在高风险患者；
- 3、基线评估：完整系统的基线检查，建立后续监测的参考基线；
(心脏相关：心肌酶谱，肌钙肌红蛋白，心脏超声，心电图.....)
- 4、监测：注意警惕一些非特异性症状：呼吸困难，乏力等；定期的查体和实验室检查是关键；
- 4、处理：细心发现，多管齐下，规范处理；
- 5、再用：权衡利弊，更严密地监测AE。联合治疗比单药AE更严重。

整体策略：早期诊断，密切监测



谢谢

THANK YOU FOR YOUR WATCHING

