

接受卡度尼利单抗治疗的胃腺癌并发肺肿瘤 血栓性微血管病1例并文献复习

成锐琪¹, 陈雅琪², 陈 剑^{1*}

¹青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤内科, 山东 烟台

²山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

摘 要

肺肿瘤血栓性微血管病(PTTM)是一种罕见的、快速进展且致命的肿瘤相关并发症, 患者通常在发病后短期内进展至死亡。目前, 国内报道的病例多因呼吸系统症状首诊, 发病前无明确的肿瘤病史, 临床早期诊断困难, 接受系统性抗肿瘤治疗后肿瘤控制稳定却仍出现PTTM的病例更鲜有报道。因此我们报道了1例在接受免疫治疗后出现肺肿瘤血栓性微血管病的胃腺癌患者, 并结合相关文献对病例进行总结, 为临床中对肺肿瘤血栓性微血管病的早期鉴别及诊治提供经验。

关键词

胃癌, 肺肿瘤血栓性微血管病, 血栓性微血管病, 卡度尼利单抗, 免疫检查点抑制剂

Cadonilimab for Gastric Adenocarcinoma Complicated by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: A Case Report and Literature Review

Ruiqi Cheng¹, Yaqi Chen², Jian Chen^{1*}

¹Department of Medical Oncology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai Shandong

²School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 20th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 成锐琪, 陈雅琪, 陈剑. 接受卡度尼利单抗治疗的胃腺癌并发肺肿瘤血栓性微血管病 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 840-845. DOI: 10.12677/acm.2024.143779

Abstract

Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy (PTTM) is a rare, rapidly progressive and fatal tumor-related complication, and patients usually progress to death within a short period of time after onset. Currently, most of the cases reported in China were first diagnosed with respiratory symptoms without a clear history of tumor prior to the onset of the disease, which made early clinical diagnosis difficult, and fewer cases were reported in which PTTM occurred despite stable tumor control after receiving systemic antitumor therapy. Therefore, we report a case of gastric adenocarcinoma patient who developed PTTM after receiving immunotherapy, and summarize the case with relevant literature to provide experience in early identification and diagnosis of PTTM in clinical practice.

Keywords

Gastric Cancer, Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy, Thrombotic Microangiopathy, Cadonilimab, Immune Checkpoint Inhibitors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺肿瘤血栓性微血管病最早是由 Von Herbay 等人首次发现的[1]。该病多发生于实体瘤患者，尤其是腺癌，其中约 60%为胃腺癌[2]，少数病例为食管癌、肺癌、结直肠癌、宫颈癌等。据相关文献统计[3]，PTTM 在所有实体瘤患者中的发病率约为 1~3%，但死亡率高，中位生存期仅 9 d。该病以呼吸困难、干咳、胸闷、咯血为主要临床表现，由于缺乏特征性的影像学特点及实验室检查，生前常难以分辨，在尸检时发现肺小动脉内膜增厚、弥漫性血栓性微血管栓塞等特征性病理改变得以诊断为 PTTM [1]。现回顾性分析青岛大学附属烟台毓璜顶医院收治的 1 例胃腺癌患者在接受卡度尼单抗治疗反应良好的肺肿瘤血栓性微血管病的诊治过程，并对国内外相关文献进行复习，以期提高临床中对该病的认识。

2. 病例报告

患者为一名 64 岁的女性，因“上腹部胀痛不适 1 年，加重 2 月”于 2022-01-06 第一次入住我院。入院后即进行了胃镜检查，病理提示为胃窦腺癌。后续完善肿瘤检验：CA125 61.3 U/mL，CEA 4.15 ng/mL，CA199 204 U/mL，CA724 7.74 U/mL；血常规、肝肾功能、凝血功能、甲状腺功能等均无明显异常。胸部增强 CT：1) 双肺支气管扩张伴周围炎性病变，建议治疗后复查；2) 双肺小结节，考虑良性病变，建议年度复查；3) 考虑右肺下叶细支气管炎；4) 考虑气管憩室，双肺肺大泡。腹部增强 CT：胃窦及胃小弯壁增厚，考虑胃窦并周围多发淋巴结转移可能性大，腹膜后多发稍大淋巴结，请结合临床。颈部增强 CT：纵隔、左侧锁骨上区及双侧颈部多发淋巴结显示，部分较大。全身骨扫描：1) 第 3 腰椎放射性浓聚略增高，考虑退行性变可能，建议定期复查。2) 上颌骨、双侧肩关节、双侧膝关节、右侧踝关节放射性浓聚略增高，考虑炎性病变可能大。根据 AJCC 第 8 版胃癌分期，患者被诊断为：胃癌 IV 期(cT4aN2M1)，腹膜后淋巴结转移，颈部淋巴结转移？纵隔淋巴结转移？左锁骨上淋巴结转移？在签署知情同意后，患者参加了一项比较卡度尼单抗联合 XELOX 方案与安慰剂联合 XELOX 方案作为一线治疗不可手术

切除的局部晚期或转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌的有效性与安全性的随机、双盲、多中心、III期临床研究(目前已揭盲,患者使用药物为卡度尼利单抗)。自2022年1月20日始,患者共接受了6个周期的卡度尼利单抗联合XELOX方案药物治疗,具体剂量为:卡度尼利单抗注射液700 mg静脉注射,奥沙利铂239.2 mg静脉注射,卡培他滨早1500 mg晚2000 mg口服,自第1天晚至第15天早共服用14天,停7天,21天为1个疗程。第2周期后复查腹部增强CT示胃窦胃壁不均匀增厚较前好转,腹腔内、腹膜后多发增大淋巴结较前缩小、减少,颈部及纵隔淋巴结较前缩小,评效为PR,第4、第6周期评效均为病情稳定SD。根据研究设计,6周期后进入卡度尼利单抗单药治疗期。在卡度尼利单抗单药治疗4周期后,患者出现胆红素升高1级、贫血3级的不良反应,考虑与卡度尼利单抗有关,暂停给药,于2022-9-31出院。

患者5天前(2022-10-8)无明显诱因出现胸闷、憋气,活动后加重,伴头晕不适,休息后可缓解。1天前出现一过性晕厥,2022年10月13日来急诊。完善血气分析:PH 7.497,PCO₂ 31.5 mmHg,PO₂ 57.4 mmHg,tHb 58.2 g/L;血常规:血红蛋白62 g/L,血小板总数 $32 \times 10^9/L$,白细胞 $12.85 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $10.11 \times 10^9/L$;D-二聚体3.69 mg/L(0~0.5 mg/L);肝功能:天门冬氨酸氨基转移酶52 U/L,总胆红素83.6 umol/L。新型冠状病毒核酸检测:阴性。为进一步治疗以“胸闷、憋气原因”收住院。既往史:患者6年前因“肺癌”于我院行“胸腔镜右肺下叶切除+淋巴结清扫术”,术后病理:(右肺下叶)浸润性腺癌(腺泡为主型,部分呈粘液腺癌),侵及脏层胸膜下,支气管断端未见癌累及,pTNM分期(T2aN0M0)。术后行4次化疗(培美曲塞+顺铂方案),定期复查无复发。查体:ECOG 3分,贫血貌,全身皮肤及巩膜黄染,全身浅表淋巴结未触及肿大,心脏查体阴性,双肺呼吸音粗。腹软,无压痛,双下肢无水肿。

3. 诊疗过程

根据患者症状和病史,初步诊断为:1)I型呼吸衰竭;2)肝功能异常;3)贫血;4)血小板减少;5)胃癌IV期(cT4aN2M1),腹膜后淋巴结转移,颈部淋巴结转移?纵隔淋巴结转移?左锁骨上淋巴结转移?6)右肺腺癌术后,入院后立即给予吸氧、输血、升血小板、保肝、降胆红素等治疗。进一步完善实验室检查:血常规:血红蛋白63 g/L,血小板总数 $18 \times 10^9/L$;铁蛋白968 ng/mL;生化系列:白蛋白35.82 g/L,总胆红素73.3 umol/L,直接胆红素10.0 umol/L,间接胆红素63.3 umol/L,天门冬氨酸氨基转移酶48 U/L,葡萄糖6.83 mmol/L,肌酐51 umol/L,未结合铁结合力5.3 umol/L,总铁结合力36.1 umol/L;DIC:纤维蛋白原1.87 g/L,D-二聚体定量1.92 mg/L;直接抗人球蛋白试验、糖水试验、海姆氏试验均为阴性,触珠蛋白: $<0.29 \text{ g/L}$ (正常范围0.3~2.0 g/L);细胞因子12项:白细胞介素69.69 pg/mL,余正常。异常细胞检查:中性粒细胞80%,淋巴细胞12%,单核细胞4%,嗜酸性粒细胞2%,中性晚幼粒细胞2%,有核红细胞9个/100WBC,破碎红细胞3.5%,镜下多见嗜多色红细胞。血液科会诊考虑为免疫检查点抑制剂相关的血栓性血小板减少性紫癜(TTP),停止血小板输注,给予甲泼尼龙200 mg/d治疗,并联系输血科给予血浆置换。同时完善ADAMTS13活性40%,补体:C3 0.757 g/L(正常范围0.9~1.8 g/L),C4 $<0.074 \text{ g/L}$ (正常范围0.1~0.4 g/L);Ret:网织红细胞百分比29.9%,网织红细胞绝对值 $0.709 \times 10^{12}/L$;骨髓细胞形态学提示骨髓红系增生旺盛,粒红比值倒置,异型红细胞多见,符合溶血骨髓象。经4天治疗后患者病情无缓解,仍有活动后胸闷、憋气,头晕不适,血象无明显回升(见图1、图2)。于10~18组织了MDT多学科会诊,讨论结论如下:患者胃癌病史,给予PD-1/CTLA-4双特异性抗体联合XELOX抗肿瘤治疗,结合此次入院辅助检查符合血栓性微血管病(TMA),不排除免疫性药物所致,查ADAMTS13活性40%,除外TTP,没有明显的肾功能衰竭,暂不考虑HUS。治疗上暂停TPO及血小板输注,可给予血浆置换、大剂量激素冲击、输注红细胞、免疫球蛋白等处理。10~19在行第5次血浆置换期间,患者再发胸闷、

憋气，呈端坐位，脉搏 125 次/分，血氧饱和度波动于 85~90%，经二羟丙茶碱平喘治疗后好转，患者家属拒绝继续血浆置换治疗。12~20 完善床旁心脏超声：心包未探及明显积液，EF 值 58%，右房室腔增大，彩色多普勒探及中-重度三尖瓣反流，速度约 4.2 m/s，反流压差约 71 mmHg。下肢深静脉及浅静脉彩超：左侧小腿肌间静脉增宽，透声差，内充满低弱回声，考虑左侧小腿肌间静脉血栓形成。10~20 22:00 患者于小便后喘憋加重，心率 101 次/分，叹气样呼吸，血压最高可达 273/197 mmHg，听诊双肺干啰音，经抢救无效，宣布临床死亡。

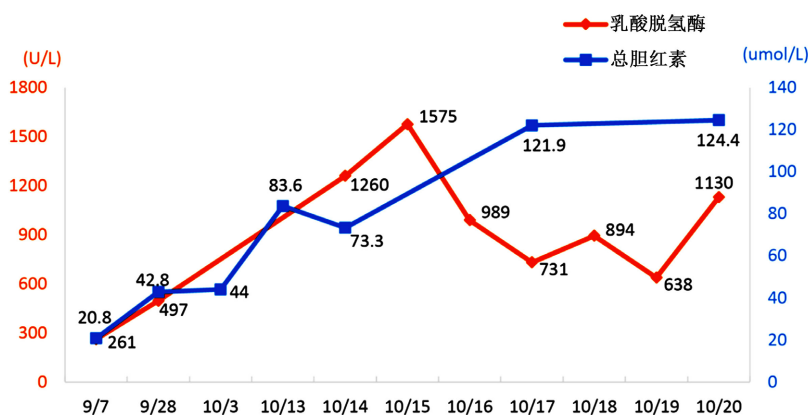


Figure 1. Figure changes of hemoglobin and platelets from September 7 to October 20
图 1. 患者 9 月 7 日至 10 月 20 日血红蛋白、血小板的数值变化图

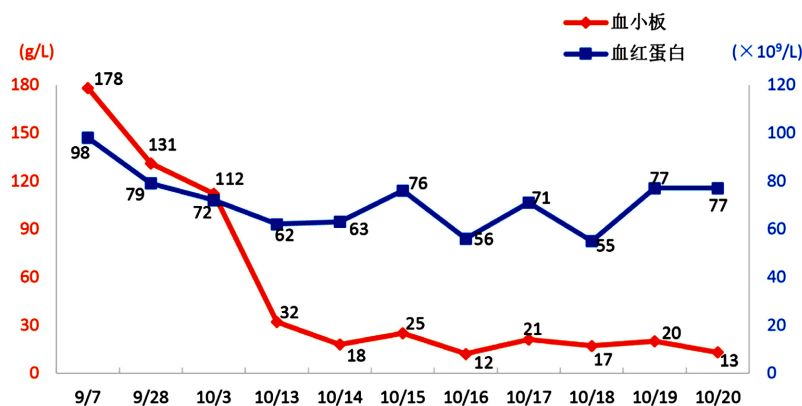


Figure 2. Figure changes of lactate dehydrogenase and total bilirubin from September 7 to October 20
图 2. 患者 9 月 7 日至 10 月 20 日乳酸脱氢酶、总胆红素的数值变化图

4. 结论

我们报道的该例患者为晚期胃腺癌，经卡度尼单抗联合化疗治疗后病情控制稳定，此次因渐进性呼吸困难、一过性晕厥就诊，血气分析提示低氧血症，临床检验示微血管性溶血性贫血并伴有血小板减少，D-二聚体升高，心脏超声可见右房室腔扩大、三尖瓣反流，胸部影像学检查示双肺条索状阴影、散在小结节影，纵隔、肺门淋巴结增大，故临床诊断为：肺肿瘤血栓性微血管病。由于该病死亡率高，且目前尚无明确的诊断标准可供参考，如何快速地鉴别及尽早地治疗则显得尤为关键。我们在中国知网、Pubmed 上检索了以“肺肿瘤血栓性微血管病”或“pulmonary tumor thrombotic microangiopathy”为关键词的相关文献，结合本病例进行分析。

PTTM 发病机制复杂,并非由恶性肿瘤肺部转移直接导致,其主要机制可能是:肿瘤细胞经血源或淋巴途径转移到肺小血管,与内皮细胞相互作用,激活凝血系统并释放相关炎症介质,启动血栓形成、纤维细胞内皮增生等过程,从而使肺小动脉内膜增殖重塑,肺血管阻力增加,最终导致肺动脉高压和肺源性肺心病[1]。出现 PTTM 的患者多表现为进行性呼吸困难、干咳及低氧血症的首发症状,还有部分病例中出现暂时性晕厥、咯血、胸痛等,具体发病机制暂不明确。血象改变提示微血管性溶血性贫血(MAHA):1) 血红蛋白下降,网织红细胞增多;2) 外周血涂片可见破碎红细胞 > 1%,且 Coombs 试验阴性;3) 乳酸脱氢酶升高,间接胆红素升高;在此基础上伴有血小板计数减少($<150 \times 10^9/L$ 或比基础值减少 25%),则诊断为血栓性微血管病(TMA)。除此之外,几乎所有诊断为 PTTM 的患者都可以观察到不同程度的 D-二聚体升高[2] [4],提示体内存在血液高凝状态。典型的心脏超声表现为肺动脉高压、右心室扩大、三尖瓣反流,且左心室射血分数多为正常。PTTM 胸部 CT 缺乏特异性表现,部分病例中出现周围性支气管束增厚的“双轨征”,肺叶呈粟粒样、结节样、条索状阴影,呈现为磨玻璃影者较多,少数病例中有纵隔、肺门淋巴结肿大及胸腔积液,还包括肺动脉干扩张、右心室扩大等典型的肺动脉高压征象。但也有部分报道中患者几乎没有胸部影像学改变,这可能是由于 PTTM 引起的多为 <150 μm 的小动脉病变,低于目前 CT 扫描所能描述的最小层面[5]。因此胸部影像学表现仅有提示作用,不具有诊断作用。核素肺通气/灌注扫描提示双肺多发周围节段性灌注缺损[6]。最终明确诊断还需要 CT 引导下肺穿刺活检或经支气管镜肺活检进行病理取证[7]。

此外,由于该病例中患者应用卡度尼利单抗后出现 TMA,因此还需与抗肿瘤药物相关性 TMA 相鉴别。药物诱发的 TMA 主要是通过免疫介导或剂量依赖性毒性积累引起内皮损伤导致血小板聚集和微血栓形成[8],包括两种机制:一种是与剂量和用药时间相关,表现为渐进性的肾损伤和可逆性的血液学毒性,一种是非剂量相关,常在药物暴露后数小时即出现急性的肾损伤和严重的全身毒性反应,以前者较多见[9]。主要表现为溶血性贫血、血小板下降、肾损伤或衰竭等。卡度尼利单抗是 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体,通过同时阻断 PD-1 和 CTLA-4 与其配体的相互作用来阻断相关免疫抑制通路的激活,增强肿瘤特异性 T 细胞的免疫活化,达到抗肿瘤作用[10]。免疫检查点抑制剂的治疗会引起免疫相关的不良事件,已有几例免疫检查点抑制剂诱发的血栓性微血管病被报道[11] [12]。其中虽未有卡度尼利单抗相关的病例,但有文献指出[13],CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗联用 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗可诱发补体介导的 TMA 或 TTP。该例患者在死亡当日多次测血压示收缩压达 200 mmHg,而在此前从未有高血压的征象。在一篇关于免疫检查点抑制剂引起的补体介导的 TMA 的报道中[13],患者在病程后期同样出现了无症状性高血压,且补体低于正常值,因此该病例不能完全排除免疫检查点抑制剂引起的 TMA。只是很可惜患者家属拒绝进行尸检明确诊断,这也是本病例最大的局限性。

一般来说,该患者对卡度尼利单抗反应较好,肿瘤负荷稳定,考虑原发肿瘤继发的 TMA 可能性小。但有文献指出[14],即使患者在经过化疗后影像学检查提示原发病灶及周围淋巴结病情稳定或部分缓解,死后的尸检中仍发现了不同部位的肿瘤多发性转移病灶。因此,仅凭影像学评效不能完全排除肿瘤进展所致 TMA。

目前对 PTTM 的治疗主要包括针对原发肿瘤的治疗和改善肺动脉高压。有文献表明,针对原发肿瘤的全身化疗可以增加患者的生存期[15]。许多 PTTM 患者的病理提示,肿瘤细胞中可见血管内皮生长因子(VEGF)表达,并且部分病例在使用 VEGF 抑制剂贝伐珠单抗治疗后,呼吸症状明显好转[16]。常用于治疗肺动脉高压的药物有磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、可溶性鸟苷酸环化酶抑制剂、前列环素类似物等。另外,酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼可以抑制肺小动脉平滑肌细胞的增殖、迁移和凋亡,从而改善肺动脉高压,但在 PDGF 阴性的患者中可能无效[17]。在此基础上,抗炎、抗凝治疗也应尽早应用[17]。血浆置换(PEX)在肿瘤相关 TMA 的治疗中疗效可能不佳,不推荐使用。

总之,肺肿瘤血栓性微血管病发病率低,且十分凶险,患者常在短期内死亡。对于应用免疫检查点抑制剂治疗原发肿瘤的患者,更难以鉴别。早期识别TMA,尽早进行有效的治疗,可以延长患者的生存期,改善预后。

参考文献

- [1] Von Herbay, A., Illes, A., Waldherr, R. and Otto, H.F. (1990) Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy with Pulmonary Hypertension. *Cancer*, **66**, 587-592. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900801\)66:3<587::AID-CNCR2820660330>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900801)66:3<587::AID-CNCR2820660330>3.0.CO;2-J)
- [2] Godbole, R.H., Saggarr, R. and Kamangar, N. (2019) Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review. *Pulmonary Circulation*, **9**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/2045894019851000>
- [3] Uruga, H., Fujii, T., Kurosaki, A., Hanada, S., Takaya, H., Miyamoto, A., et al. (2013) Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: A Clinical Analysis of 30 Autopsy Cases. *Internal Medicine*, **52**, 1317-1323. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9472>
- [4] 占丰富, 张孝斌, 黄茂宏, 等. 肺肿瘤血栓性微血管病2例报道并文献复习[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 736-741.
- [5] Sato, N., Tasaki, T., Noguchi, H., Irie, K. and Nakayama, T. (2019) The Pathological Challenge of Establishing a Precise Diagnosis for Pulmonary Tumour Thrombotic Microangiopathy: Identification of New Diagnostic Criteria. *Histopathology*, **74**, 892-901. <https://doi.org/10.1111/his.13813>
- [6] Kamada, H., Ota, H., Terui, Y., Sugimura, K., Fukui, S., Shimokawa, H., et al. (2020) Three Cases of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy (PTTM): Challenge in Antemortem Diagnosis Using Lung Perfusion Blood Volume Images by Dual-Energy Computed Tomography. *European Journal of Radiology Open*, **7**, 100212. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.01.001>
- [7] Kumar, N., Price, L.C., Montero, M.A., Dimopoulos, K., Wells, A.U. and Wort, S.J. (2015) Pulmonary Tumour Thrombotic Microangiopathy: Unclassifiable Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **46**, 1214-1217. <https://doi.org/10.1183/13993003.00052-2015>
- [8] Aklilu, A.M.M. and Shirali, A.C.C. (2023) Chemotherapy-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Kidney360*, **4**, 409-422. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000061>
- [9] Font, C., De Herreros, M.G., Tsoukalas, N., Brito-Dellan, N., Esposito, F., Escalante, C., et al. (2022) Thrombotic Microangiopathy (TMA) in Adult Patients with Solid Tumors: A Challenging Complication in the Era of Emerging Anticancer Therapies. *Supportive Care in Cancer*, **30**, 8599-8609. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06935-5>
- [10] Pang, X., Huang, Z., Zhong, T., Zhang, P., Wang, Z.M., et al. (2023) Cadonilimab, a Tetraivalent PD-1/CTLA-4 Bispecific Antibody with Trans-Binding and Enhanced Target Binding Avidity. *mAbs*, **15**, Article 2180794. <https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2180794>
- [11] Horino, T., Eguchi, T., Inotani, S., Hirose, A., Ishihara, M., Yagyu, K., et al. (2023) Overlap of Thrombotic Microangiopathy and Mesangial Proliferative Glomerulonephritis Caused by Combination Therapy with Atezolizumab and Bevacizumab. *Internal Medicine*, **62**, 91-94. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9425-22>
- [12] Lancelot, M., Miller, M.J., Roback, J. and Stowell, S.R. (2021) Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Related to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *Transfusion*, **61**, 322-328. <https://doi.org/10.1111/trf.16117>
- [13] Muniz, T.P., Patriquin, C.J. and Saibil, S.D. (2021) Presumed Complement-Mediated, Checkpoint Inhibitor-Induced, Thrombotic Microangiopathy in a Patient with Metastatic Melanoma. *BMJ Case Reports*, **14**, e242075. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242075>
- [14] Utsu, Y., Kawakami, M., Arai, H., Hisamatsu, H., Yano, Y. and Terada, J. (2023) Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy during Good Response to Immuno-Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02419-2>
- [15] Toyonaga, H., Tsuchiya, M., Sakaguchi, C., Ajimizu, H., Nakanishi, Y., Nishiyama, S., et al. (2017) Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Caused by a Parotid Tumor: Early Antemortem Diagnosis and Long-Term Survival. *Internal Medicine*, **56**, 67-71. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7439>
- [16] 郑天萍, 咎瑜珉, 许伟, 等. 宫颈鳞癌并发肺肿瘤血栓性微血管病1例并文献复习[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(10): 1470-1474.
- [17] 杜竺蔓, 刘春涛. 肺肿瘤血栓性微血管病研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 780-783.