

文章编号 1006-8147(2023)03-0329-03

病例报告

帕博利珠单抗治疗晚期肺腺癌新发急性脑梗死 1 例

刘江波¹, 黄黎香², 胡占东³

(天津市第一中心医院 1.呼吸科, 2.放射科, 3.病理科, 天津 300192)

关键词 免疫检查点抑制剂; 凝血-纤溶系统; 急性脑梗死

中图分类号 R734.2

文献标志码 B

免疫治疗相关不良反应(irAEs)可累及身体多个脏器, 常见于皮肤、肺、甲状腺、胃肠道、肾上腺等。使用免疫检查点抑制剂(ICIs)后出现凝血-纤溶系统功能紊乱鲜有报道。本文报道 1 例晚期肺腺癌患者经帕博利珠单抗治疗后出现新发急性脑梗死患者 1 例, 以引起临床关注。

1 病例资料

1.1 临床资料 患者女, 45 岁, 主因“间断胸闷 2 个月”于 2021 年 3 月 11 日首次入院, 既往高血压病史, 入院后查 PET-CT: (1) 右肺上叶后段不规则结节, 代谢异常增高, 考虑恶性, 伴双肺癌性淋巴管炎。(2) 双肺锁骨上窝、右侧胸大肌上方、双侧肺门及纵膈内(血管前间隙、气管旁、主动脉弓旁、主肺动脉窗、隆突下、食管旁)多发肿大淋巴结, 部分融合, 代谢异常增高, 考虑转移(图 1)。气管镜活检病理(图 2): 腺癌; IHC: TTF-1(+), Napsin A(+), CK7

(+), CK5/6(灶+), P40(-), P63(-), CD56(-), CD34(血管+), EGFR(2+), ALK(+), PDL-1(3+), Ki67(+, 约 20%)。PDL1 检测(图 3): 阳性, TPS 80%。肺癌靶向基因检测: STK11 突变, 变异频率 3.97%, EGFR、ALK、ROS1 阴性。头 MRI+增强(图 4A): 右侧额顶叶、右侧侧脑室后角、左侧枕叶、右侧小脑半球多发急性腔隙性脑梗死, 考虑与肺癌相关的特鲁索综合征; 右侧颞顶叶异常强化, 考虑梗死后血脑屏障破坏。血管超声: 双上肢、髂静脉、右下肢未见血栓, 左下肢肌间静脉血栓形成。心脏彩超: 室间隔增厚, 主动脉瓣反流(轻-中度), 二尖瓣反流(轻度)。诊断: (1) 右肺恶性肿瘤(腺癌, cT4N3M1a IVa 期; 双肺转移, 锁骨上窝、右侧胸大肌上方、双侧肺门及纵膈内淋巴结转移; STK11 突变; PDL1 阳性, TPS80%)。(2) 特鲁索综合征。(3) 高血压。ECOG PS 评分 1 分。

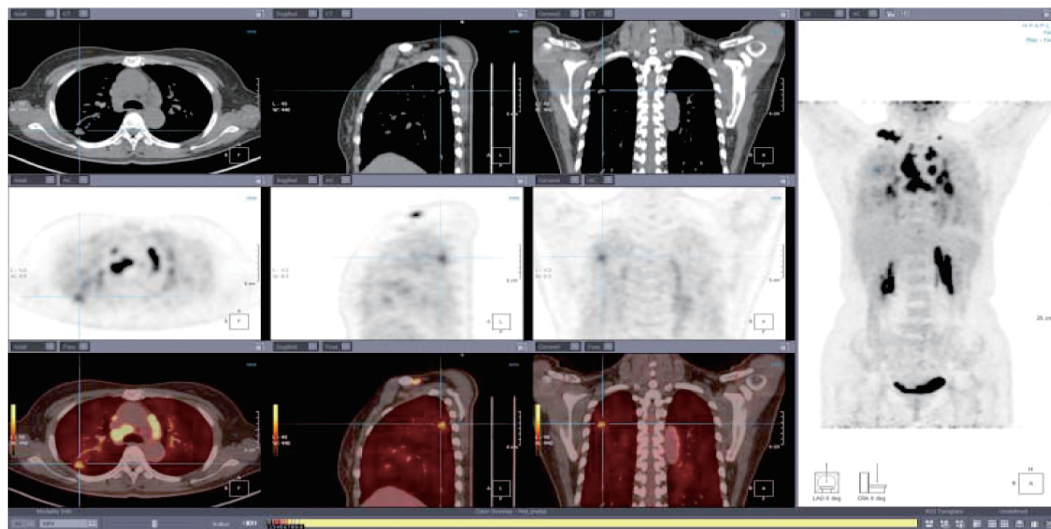
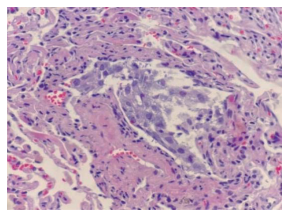


图 1 PET-CT 结果

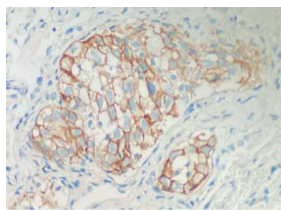
1.2 治疗及随访 患者 2021 年 4 月 15 日为行肺癌治疗第 2 次住院, 查 D-二聚体 $7\,514.47\,\mu\text{g/L}$, 考虑患者存在肺癌相关特鲁索综合征, 给予低分子肝

作者简介 刘江波(1984-), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向: 呼吸内镜及肺部肿瘤的研究; E-mail: Liujiangbo5325@126.com。

素抗凝。住院治疗期间予络活喜+安博维联合降压, 收缩压控制在 110~140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。4 月 21 日给予帕博利珠单抗 200 mg 静点, 4 月 22 日给予培美曲塞联合卡铂化疗。2021 年 4 月 24 日患者突发一过性意识不清, 醒后出现言语不利 30



注:HE 染色切片(400x)



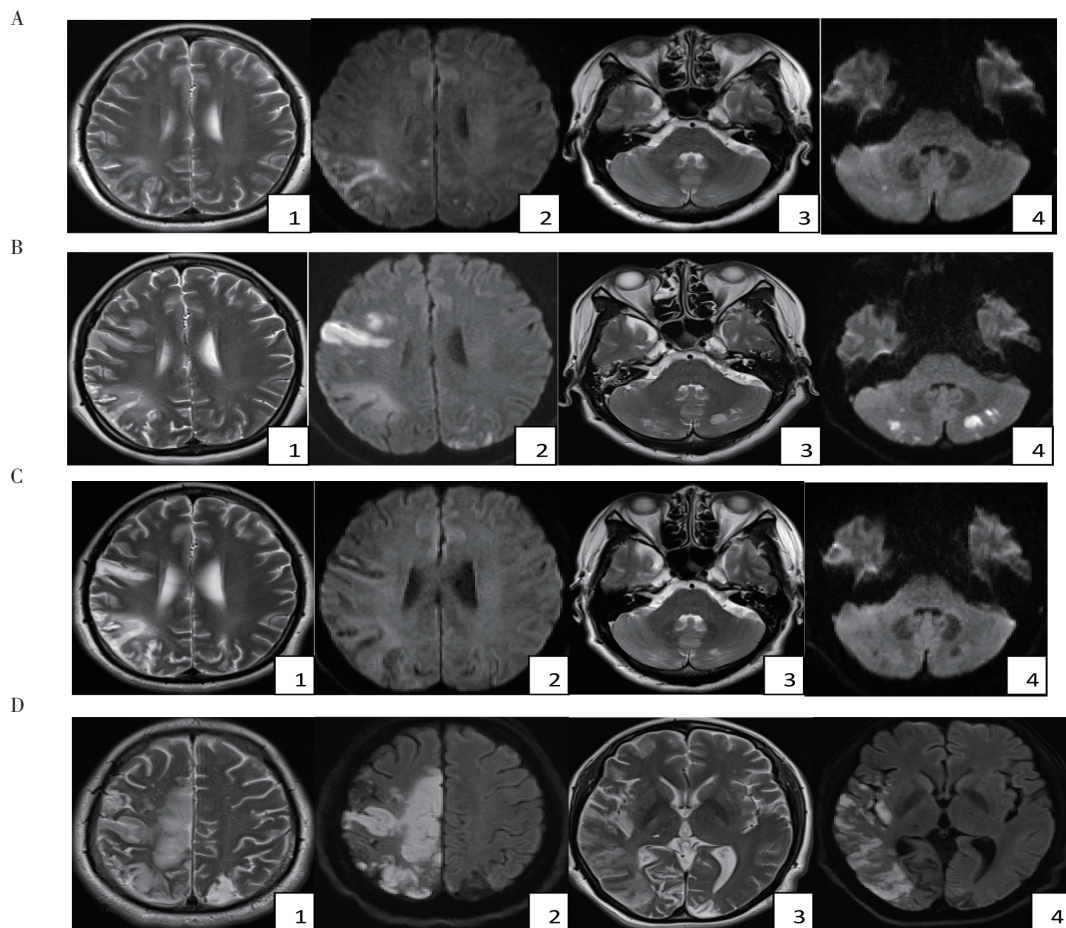
注:TPS 80%(400x)

图 2 病理结果

图 3 PDL1 检测结果

min,复查 D-二聚体 $9\ 855.79\ \mu\text{g/L}$ 。急查头部 CT:右侧额顶叶、左侧顶叶及左侧枕叶梗塞伴部分软化灶形成。完善头部 MRI(图 4B):双侧额顶枕叶、右侧颞叶、丘脑、左侧基底节区、双侧小脑半球异常信号影较前增多,增大,并累及双侧额顶枕叶皮层,考虑进展,右侧侧脑室后角旁白质急性梗死灶较前信号减低,考虑治疗后改变。在低分子肝素抗凝基础上,联合阿司匹林抗血小板及补液对症支持治疗,后患者病情稳定出院。出院后使用低分子肝素抗凝治疗,3 周后改为利伐沙班 $20\ \text{mg}\ \text{Qd}$ 治疗。患者 2021 年 9 月 27 日为行肺癌再次治疗入院,入院复查 D-二聚体 $3\ 184.87\ \mu\text{g/L}$;上肢血管超声:未见明显异常;双下肢血管彩超:双下肢动脉及深静脉主干血

管未见明显异常,双侧髂血管未见明显异常。2021 年 9 月 27 日头部 MRI(图 4C):双侧额顶枕叶、右侧颞叶、丘脑、左侧基底节区、双侧小脑半球异常信号影范围同前,信号较前减低,并累及双侧额顶枕叶皮层,考虑治疗后改变。入院后继续利伐沙班抗凝,于 2021 年 9 月 28 日单用帕博利珠单抗 $200\ \text{mg}$ 治疗后出院。患者 2021 年 10 月 1 日晚上 8:00 左右出现左侧肢体无力,表现为左上肢抬举不能,左下肢行走不能,伴有言语不清。当天就诊于我院急诊,查头 CT:颅内多发低密度影;其后完善头 MRI(图 4D):右侧额顶颞岛枕叶及右侧小脑半球多发急性梗塞,右侧顶枕叶陈旧性微出血灶,双侧额顶枕叶、右侧颞叶、丘脑、左侧基底节区、双侧小脑半球异常信号影并累及双侧额顶枕叶,皮层较前未见显著改变。入院给予利伐沙班抗凝,阿托伐他汀稳定斑块,以及改善循环、改善脑代谢等治疗,患者住院期间出现抽搐发作,并出现消化道出血,予停用抗凝及改善循环药物,加用丙戊酸钠抗癫痫、艾司奥美拉唑抑酸等治疗后,病情无好转。患者于 2021 年 10 月 9 日自动出院。



注:A:第 1 次 MRI 检查(1,3 T₂WI;2,4 DWI):右侧额顶交界区、右侧小脑半球急性脑梗死;B:第 2 次 MRI 检查(1,3 T₂WI;2,4 DWI):右侧额叶、左侧顶叶、双侧小脑半球新发急性脑梗死;C:第 3 次 MRI 检查(1,3 T₂WI;2,4 DWI):右侧额叶、双侧顶叶、双侧小脑半球脑梗死较前好转;D:第 4 次 MRI 检查(1,3 T₂WI;2,4 DWI):右侧额顶枕叶新发急性脑梗死

图 4 患者头部 MRI 动态变化

2 讨论

irAEs 可累及身体多个部位,常见于皮肤、肺、甲状腺、内分泌、肾上腺、垂体、胃肠道、肌肉骨骼、肾脏和神经系统^[1]。恶性肿瘤患者在其发病过程中出现高凝状态的临床表现统称为特鲁索综合征,是一种癌症相关血栓形成^[2]。临床表现包括深静脉血栓形成(DVT)、肺栓塞(PE)、慢性弥漫性血管内凝血(DIC)合并非细菌性栓塞性心内膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis,NBTE)及动脉血栓形成,动脉血栓发生概率2%~5%^[2]。静脉血栓症和血栓事件是癌症患者死亡的第二大原因,仅次于癌症本身^[3]。临床诊断特鲁索综合征常需与以下疾病鉴别:(1)急性脑梗死,多发生在有高血压、糖尿病、高血脂等基础疾病患者,而特鲁索综合征伴有恶性肿瘤基础病。(2)心源性原因导致的脑栓塞,此类患者既往常有房颤、心内膜炎等基础疾病,心脏血栓脱落导致脑栓塞。(3)脑转移瘤,结合增强MR可供鉴别,转移瘤病变周围多伴有水肿;临床诊断需结合基础疾病及影像学检查。结合患者病史及影像学特征,特鲁索综合征诊断明确。该患者基因检测提示STK11基因突变,STK11(丝氨酸-苏氨酸激酶11)是肺癌的主要抑癌基因,文献报道STK11导致肿瘤相关血栓风险增加,相关的机制目前尚不清楚。可能与肿瘤产生的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)导致中性粒细胞胞外陷阱形成增加有关^[4]。STK11与G-CSF生成相关^[5]。G-CSF能够增加外周血多形核中性粒细胞的数量,对肿瘤血管生成有促进作用,而且在动物模型中用G-CSF能诱导中性粒细胞外陷的形成,从而促进肿瘤生长和血栓形成^[6]。该患者诊断为晚期肺腺癌,基线检查发现存在以多发急性腔隙性脑梗死和左下肢肌间静脉血栓形成为表现的特鲁索综合征,同时存在STK11基因突变,提示存在高凝状态。该患者在抗凝治疗基础上,两次帕博利珠单抗治疗后均出现新发急性脑梗死,而且第2次是在单用帕博利珠单抗后出现新发急性脑梗死,两次出现急性脑梗死与帕博利珠单抗用药有明显的时间相关性。考虑患者在本身高凝状态的基础上,帕博利珠单抗诱发出现新的急性脑梗死。查阅相关文献,Sato等^[7]报道了83例接受ICIs治疗的非小细胞肺癌患者,发现共10例(12%)患者出现凝血-纤溶系统功能障碍,如出现急性冠状动脉综合征、多发脑梗死、肺血栓栓塞症、支气管出血等。有病例报道^[8]帕博利珠单抗治疗IVB期肺腺癌患者后出现多发脑梗死。ICIs治疗后引发以血栓形成为表现的凝血-纤溶系统疾病,可能原因为抗PD-1/PD-L1单克隆

抗体治疗可激活T细胞功能,活化的T细胞诱导PD-L1阳性的单核细胞生成组织因子(tissue factor,TF)。而肿瘤本身可产生炎性细胞因子,也可诱导单核细胞或巨噬细胞释放TF。TF诱导VII因子转化到VIIa因子,从而激活凝血级联反应的外源途径,促进血液高凝状态及血栓形成,如形成DVT、PTE、特鲁索综合征^[7]。在动脉病变中,PD-1/PD-L1单克隆抗体治疗后可出现T细胞和活化抗原提呈细胞等免疫细胞激活,在促进动脉斑块进展及血栓形成方面发挥了重要作用^[7]。另外,有病例报道恶性肿瘤患者初诊超声心动未发现心脏血栓或赘生物,2个月后复查出现以非细菌性血栓性心内膜炎为表现的特鲁索综合征^[9]。本文患者在肺癌伴有脑梗及下肢静脉血栓基础上,ICIs治疗后因上述机制导致凝血功能异常,同时不排除出现非细菌性血栓性心内膜炎,血栓脱落继而形成心源性脑栓塞可能。

因此,ICIs与凝血-纤维蛋白溶解系统紊乱之间存在关联,ICIs治疗期间的新发急性脑梗死可能是一种新的irAE。临床应用ICIs时需注意该并发症,以早期发现和制定相应的irAEs治疗方案。

参考文献:

- [1] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(36): 4073-4126.
- [2] IKUSHIMA S, ONO R, FUKUDA K, et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(3): 204-208.
- [3] KHORANA A A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer [J]. Thromb Res, 2010, 125(6): 490-493.
- [4] DUNBAR A, BOLTON K L, DEVLIN S M, et al. Genomic profiling identifies somatic mutations predicting thromboembolic risk in patients with solid tumors [J]. Blood, 2021, 137(15): 2103-2113.
- [5] JI J, XUE T F, GUO X D, et al. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway [J]. Aging Cell, 2018, 17(4): e12774.
- [6] DEMERS M, WONG S L, MARTINOD K, et al. Priming of neutrophils toward NETosis promotes tumor growth [J]. Oncoimmunology, 2016, 5(5): e1134073.
- [7] SATO R, IMAMURA K, SAKATA S, et al. Disorder of coagulation-fibrinolysis system: an emerging toxicity of anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies [J]. J Clin Med, 2019, 8(6): 762.
- [8] HORIO Y, TAKAMATSU K, TAMANOI D, et al. Trousseau's syndrome triggered by an immune checkpoint blockade in a non-small cell lung cancer patient [J]. Eur J Immunol, 2018, 48(10): 1764-1767.
- [9] SOGA Y, TAIRA K, SUGIMOTO A, et al. Mitral valve nonbacterial thrombotic endocarditis: a rare multi-surgery-tolerant survivor of Trousseau's syndrome [J]. Surg Case Rep, 2018, 4(1): 104.

(2022-09-04 收稿)