

· 个案报告 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.017

帕博利珠单抗致食管癌患者甲状腺功能减退合并心肌损害一例报告

One case of hypothyroidism with myocardial damage caused by pembrolizumab in the treatment for esophageal cancer

王英南^a, 张凤宾^a, 张韶辰^b, 张瑞星^a (河北医科大学第四医院 a. 消化内科; b. 教务处, 河北 石家庄 050011)

1 病例资料

患者女性, 66岁, 主因“食管中段癌术后转移化疗后1个月余, 咳嗽伴喘憋半月余”于2019年2月28日入院。患者曾于2018年9月5日因食管癌行“食管癌切除, 食管胃颈部吻合术”。术后诊断: 食管鳞状细胞癌, T3N1M0 IIIB期。由于术后体质欠佳, 未行辅助放化疗。2018年11月20日复查腹部MRI发现肝转移, 给予单药替吉奥化疗3周期, 2019年1月24日复查腹部MRI及胸部CT发现肝内转移灶较前增大, 并出现肺转移, 更改单药紫杉醇化疗1周期。治疗期间复查心肌酶及心电图未见明显异常。半月余前患者无明显诱因出现咳嗽, 伴喘憋, 为行进一步治疗就诊。入院后查心肌酶、游离甲功五项、血常规、凝血功能及肝肾功能未见明显异常。胸腹CT示右肺门软组织影增多, 两肺多发结节, 肝内多发转移瘤, 右侧心膈角区、下腔静脉旁增大淋巴结, 与前片相比疗效评价为PD。全外显子检测(北京臻和科技)未发现有价值的基因变异, 组织细胞DNA TMB测定(北京臻和科技)为7.6698 (low TMB \leq 2.94; moderate TMB $>$ 2.94~11.54; high TMB \geq 11.54~16.6; extra high TMB $>$ 16.6)。根据2019年中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南, 帕博利珠单抗(pembrolizumab)可用于术后远处转移的食管癌患者二线及以上治疗。由于患者体力状态较差, 经与患者及家属充分沟通后, 于2019年3月4日起给予患者帕博利珠单抗2 mg/kg 100 mg+紫杉醇脂质体135 mg/m²(减量至正常剂量150 mg的90%) q3w治疗。患者一般状况改善后, 建议患者将紫杉醇脂质体及帕博利珠单抗加量, 患者及家属考虑到药物不良反应及经济原因, 拒绝加量。2019年4月20日起继续用帕博利珠单抗100 mg+紫杉醇脂质体150 mg q3w治疗4周期, 期间影像学评价为PR, 规律复查心肌酶、甲功及心电图未见明显异常。2019年8月6日开始患者无明显诱因出现乏力、厌食、便秘, 伴气促及心前区不适, 无胸闷、喘憋、呕血及黑便等, 遂于2019年8月26日再次就诊。入院后查体: 眼睑及面部浮肿, 表情淡漠, 全身皮肤粗糙, 余未见明显异常。复查胸腹CT提示血管前间隙软组织影较2019年6月8日有所缩小, 肝内多发转移瘤, 较2019年6月8日有所缩小, 疗效仍评价为

持续PR, 但胸部CT发现心包积液。查游离甲功五项: TSH $>$ 100 mIU/L, FT3 4.20 pmol/L, FT4 0.55 pmol/L, TGAb 13.1 IU/ml, TPOAb $>$ 1 039 IU/ml; 垂体功能六项示: PRL 31.51 ng/ml (4.79-23.3 ng/ml), TSH $>$ 100 mIU/ml (0.34~5.6 mIU/ml), LH、FSH及ACTH正常; 心肌酶: AST 114 U/L, CK 942.4 U/L, CK-MB 36.67 U/L, LDH 385.5 U/L, α -HB 348.3 U/L; cTnI 0.01 ng/ml; BNP 11.3 pg/ml。心电图示: 窦性心动过缓, 心率56次/分, II、III、aVF QS波, T波倒置。心脏超声示: 升主动脉增宽, 主动脉瓣退行性变合并轻度关闭不全; 左室前壁运动减低; 左室舒张功能减低。结合患者临床表现及辅助检查, 考虑患者出现了帕博利珠单抗诱导的甲状腺功能减退症, 同时该患者合并有心血管病变。临床上鉴别是甲状腺功能减退性心脏病还是免疫相关性心肌炎, 甚至是紫杉醇脂质体导致的心脏毒性显得尤为重要, 因为其治疗及预后截然不同。建议患者行心肌活检, 但患者及家属拒绝。最终通过MDT讨论, 考虑患者心血管病变为甲状腺功能减退性心脏病可能性大。遂予以左甲状腺素钠片50 μ g 1/日口服治疗, 次日患者乏力、心前区不适症状有所减轻, 面部浮肿及皮肤粗糙逐渐改善。2019年9月2日起至今继续单药帕博利珠单抗100 mg q3w维持治疗。2019年10月25日复查甲功五项: TSH 39.1 mIU/L, T3 1.16 pmol/L, T4 114.96 pmol/L, TGAb 11.2 IU/ml, TPOAb $>$ 1 039 IU/ml。心肌酶和心电图恢复正常。2019年11月26日复查胸腹CT, 疗效仍评价为持续PR, 且一般状况良好。目前患者仍在规律随访治疗中。

2 讨论

我国是食管癌高发国家, 每年新发和死亡病例占全球一半以上, 免疫治疗为晚期食管癌患者带来了新

【基金项目】 河北省医学科学研究重点课题计划(No. 20180534)。Project supported by the Key Project Plan of Medical Science Research in Hebei Province (No. 20180534)

【作者简介】 王英南(1985-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤的基础和临床研究, E-mail: wyn0701001@163.com

【通信作者】 张瑞星(ZHANG Ruixing, corresponding author), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化道肿瘤的基础和临床研究, E-mail: zrx@medmail.com.cn

的希望^[1]。帕博利珠单抗属于PD-1抗体,是一种人源化IgG-4抗体,通过阻断PD-1/PD-L1通路,提高免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用。2019年7月31日,帕博利珠单抗被美国FDA批准用于PD-L1阳性的复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌的二线治疗。它引起的比较常见的免疫相关不良反应包括乏力、瘙痒症、皮疹、甲状腺功能障碍等,其中引起甲减的发生率约15%,甲亢的发生率约12%,中位发病时间分别为5.7周、8.6周,且帕博利珠单抗诱导的甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症大多由免疫性甲状腺炎发展而来^[2-3]。本例患者在帕博利珠单抗治疗5个多月时出现FT3,FT4降低,TSH及TGAb、TPOAb升高,考虑帕博利珠单抗诱导自身免疫性甲状腺炎,发展为甲状腺功能减退。本例患者发生甲减时间晚于既往研究报道,可能是临床症状出现比较晚,提示在使用PD-1治疗期间及时监测甲状腺功能是非常有必要的。此外,当患者出现有症状的甲状腺功能减退时,在左旋甲状腺素替代治疗的前提下可继续使用ICIs,因为患者病情稳定后甲状腺功能可逐渐恢复^[4]。

本例患者同时合并心血管病变,鉴别是甲状腺功能减退性心脏病,还是免疫相关性心肌炎,甚至是紫杉醇脂质体导致的心脏毒性显得非常棘手,因为其治疗及预后截然不同。甲状腺功能减退时70%~80%的患者可合并有心血管病变,这是由于甲减时甲状腺激素分泌不足,引起代谢紊乱,影响心肌酶活性及功能,导致心肌代谢障碍,心肌细胞肿胀、变性、坏死等^[5]。累及心脏的特点主要为心动过缓、心包积液、心脏扩大等,心电图以窦性心动过缓、QRS低电压、ST-T波改变为主,心肌酶学均有不同程度的增高,以肌酸激酶增高最为明显。患者通过左旋甲状腺素片替代治疗后心肌酶谱大多可降至正常,说明心肌损害及酶学改变是可逆的。而免疫相关性心肌炎可能是ICIs通过增强自身炎症及细胞毒性反应导致的心肌损害,发病率约为1%,中位发病时间为接受ICIs治疗后的27~34 d,是致死的主要原因之一^[6]。它具有起病早、临床表现不典型、进展迅速等特点,心电图、心肌酶谱、超声心动图可用于心肌炎的初步诊断,而心肌活检则是诊断的金标准。一旦确诊心肌炎应该尽早接受大剂量糖皮质激素,并立刻终止ICIs治疗^[7]。同时,紫杉醇脂质体亦可通过药物本身或者多种因素共同作用导致心脏毒性,严重心脏毒性的发生率较低,有报道称发生率约为0.5%^[8]。紫杉醇类药物使用后出现的心脏不良反应包括心律失常、传导阻滞、室性心动过速和心肌缺血等,这些不良反应常具有自限性,停药后可自行恢复。由于大多数患者表现为无症状的心动过缓,因此临床上常

通过监测心电图、超声心动图、心肌损伤血清标志物等检查手段来证实是否发生心脏不良反应^[9]。该病例患者未行心肌活检,亦不能完全排除紫杉醇导致的心脏毒性,但该患者心血管病变伴随甲减发生,单药紫杉醇治疗期间,心肌酶学检查均正常,且给予左旋甲状腺素替代治疗后,心脏不适症状改善,相关辅助检查恢复正常,更支持甲状腺功能减退性心脏病的诊断。

免疫治疗作为目前肿瘤治疗的新方向,应用前景广泛,但在抗肿瘤治疗的同时临床医生应提高警惕,密切监测患者各项指标,当出现不良反应时,不仅应考虑到免疫相关性不良反应,还应考虑到不良反应本身导致的一些病变,以及有无导致心脏毒性的其他合并用药,以期做到早发现、早诊断、早治疗,降低用药风险,改善患者预后。

[关键词] 食管癌;帕博利珠单抗;甲状腺功能减退症;心肌损害
[中图分类号] R735.1 **[文献标识码]** B
[文章编号] 1007-385X(2020)09-1068-02

[参考文献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [2] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial [J/OL]. [published correction appears in JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):579]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): e180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543932/>.
- [3] DE F J, JANSEN Y, SCHREUER M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4431-4439. DOI: 10.1210/jc.2016-2300.
- [4] KHAN U J, RIZVI H, SANO D, et al. Nivolumab induced myxedema crisis[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 13. DOI: 10.1186/s40425-017-0213-x.
- [5] ON HAFE M, NEVES J S, VALE C, et al. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease[J]. Endocr Connect, 2019, 8(5): 76-90. DOI: 10.1530/EC-19-0096.
- [6] LYON A R, YOUSAF N, BATTISTI N M L, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): 447-458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- [7] TAJIRI K, AONUMA K, SEKINE I. Immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(1): 7-12. DOI: 10.1093/jjco/hyx154.
- [8] 兴艳,薛月珍.紫杉醇心脏毒性研究进展[J].医药导报,2009,28(8):1064-1067. DOI:CNKI:SUN:YYDB.0.2009-08-038.
- [9] 力,时俊锋,童宁.紫杉醇类药物的不良反应研究[J].中国药房,2018,29(21):3014-3017. DOI:CNKI:SUN:ZGYA.0.2018-21-030.

[收稿日期] 2020-02-15

[修回日期] 2020-06-11

[本文编辑] 韩丹