



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.21

文章编号: 2095-1264(2022)01-0132-04

信迪利单抗治疗晚期食管癌引起的皮肤免疫 不良反应 1 例*

曾慧明, 丁 滨, 罗利琼*

(武汉科技大学附属天佑医院 肿瘤科, 湖北 武汉, 430064)

关键词: 信迪利单抗; 食管癌; 皮疹; 免疫相关性不良反应

中图分类号: R735.1; R730.6 文献标识码: A

A case of skin immune adverse reaction caused by sintilimab in the treatment of advanced esophageal cancer*

ZENG Huiming, DING Bin, LUO Liqiong*

(Department of Oncology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan,
Hubei, 430063, China)

Keywords: Sintilimab; Esophageal cancer; Rash; Immune-related adverse reaction

前言

近年来免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICPIs) 的发现, 对肿瘤的治疗有着里程碑式的意义。ICPIs 是通过激活肿瘤的免疫应答, 恢复机体自身免疫功能来达到抗肿瘤的目的。目前, ICPIs 已被广泛用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌等疾病的治疗, 且被证实可延长患者的总生存期, 但其引起的免疫相关不良反应可在一定程度上影响患者的病情及预后。本文对我院 1 例食管癌患者接受 PD-1 抑制剂信迪利单抗 (Sintilimab) 治疗后发生皮肤免疫相关性不良反应的病例进行报道。

1 病例资料

患者, 女性, 55 岁, 因“进食后梗阻伴暖气 1 月”于 2018 年 7 月就诊于本院。患者既往有子宫肌瘤切除史、肾结石体外激光碎石史, 无其他特殊病史。入院查体: 血压 90/60 mmHg, 神清, 消瘦, 皮肤巩膜

无黄染及出血点, 浅表淋巴结未扪及肿大, 心肺听诊未见异常, 腹软, 剑突下轻压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音(-), 双下肢无水肿。辅助检查: 血常规提示轻度贫血, 血生化未见明显异常, 心肌损伤标志物、甲状腺功能及肿瘤标志物 (甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 CA125) 均正常。电子胃镜示: 食管隆起病变 (距门齿 25~32 cm 处见一条状隆起糜烂); 食管活检病理分析: (食管) 鳞状细胞癌; 无痛超声胃镜示: 食管中下段低回声 (食管癌) 伴周围淋巴结肿大; 颈部 MR 平扫+增强示: 双侧颈动脉间隙、锁骨上窝及上纵隔淋巴结增多增大, 食管部分管壁黏膜改变, 考虑肿瘤及活检术后改变; 肺部 CT 未见异常。诊断为: 食管鳞癌 CT₃N₁M₀, 拟行术前新辅助放化疗。2018 年 8 月给予 TP 方案 (紫杉醇+顺铂) 治疗 2 周期, 同步行食管病灶局部放疗 (DT=66 Gy/33 F)。因化疗后患者血压偏低, 多在 81~110/45~80 mmHg 之间, 最低达 60/30 mmHg, 并伴头晕和全身乏力等不适症状, 更换为 GP 方案 (吉

*基金项目: 国家自然科学基金 (81773264)。

作者简介: 曾慧明, 女, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤临床。

*通信作者: 罗利琼, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 分子免疫和分子肿瘤。

西他滨+顺铂)治疗 4 周期。定期行系统评估,治疗有效,末次复查为完全缓解。2019 年 4 月复查胸部 CT 示:食管中下段癌(管壁较前稍增厚);胃镜示:食管中下段新生物。考虑食管癌复发。患者拒绝手术和再次放化疗等专科治疗,接受免疫治疗。2019 年 4 月 22 日给予 PD-1 抑制剂信迪利单抗(信达生物制药有限公司,批号 S20180016,规格 100 mg)200 mg, ivgtt, q21d。患者于 5 月 6 日出现颜面部数个散在小丘疹伴瘙痒不适,未予特殊处理,密切观察。5 月 9 日患者全身及躯干皮疹较前增多,成片状,伴瘙痒,双手掌面可见水泡,口角及口腔内见皮肤和黏膜溃疡伴疼痛,未见液体渗出,面积大于 30%,为 III-IV 级皮疹(图 1),考虑与信迪利单抗使用有关。请皮肤科医师会诊,诊断为“皮肤免疫相关性不良反应”,暂停信迪利单抗治疗,并暂停泮托拉唑注射剂、脂肪乳及氨基酸注射剂等所有可能引起皮疹的药物,5 月 9 日加用甲泼尼龙(40 mg ivgtt qd)、盐酸左西替利嗪分散片(5 mg po qd)、马来酸氯苯那敏片(4 mg po tid),并补充钙和维生素 C 等。5 月 15 日,全身皮疹颜色较前加深,双上臂、颜面部和颈部皮疹大小较前缩小,

瘙痒症状明显好转,次日停用甲泼尼龙,改为泼尼松片(15 mg po bid)。5 月 17 日患者出院时皮疹较前明显消退,口角及口腔破溃处基本愈合。1 周期信迪利单抗治疗后,患者进食时梗阻感较前明显缓解,可进软食。6 月 8 日患者再入院时可见皮疹遗留色素沉着,无瘙痒等不适。6 月 11 日行第 2 周期信迪利单抗治疗,患者耐受可,未再出现皮疹等不良反应。6 月 28 日行食管造影示:食管中下段占位性病变,较前好转。CT 示:食管中下段癌(较前稍好转),提示治疗有效。7 月 3 日、7 月 24 日分别行第 3、4 周期信迪利单抗治疗,患者耐受可,未再出现皮疹等不良反应。第 1 周期信迪利单抗治疗前、发生皮肤不良反应时以及后续每周期免疫治疗前后,心肌损伤标志物、甲状腺功能及肿瘤标志物均正常。4 周期免疫治疗后全面评估患者病情,双侧颈动脉间隙、锁骨上窝及上纵隔淋巴结可见(基本同前),CT 示食管中下段癌(较前无明显改变),食管造影示食管中下段占位性病变治疗后改变,未见新发转移病灶,肿瘤较前无进展。8 月 14 日行第 5 周期免疫治疗,无特殊不良反应发生(图 2、图 3)。

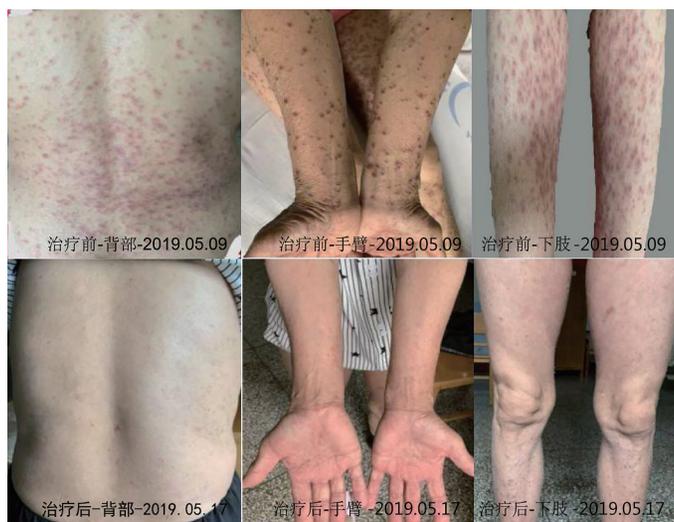


图 1 第 1 周期免疫治疗前后患者全身皮疹变化

Fig. 1 The changing process of systemic rash after the first cycle of immunotherapy



图 2 免疫治疗前后不同时间段患者影像学变化

Fig. 2 Changes in images of different periods before and after immunotherapy

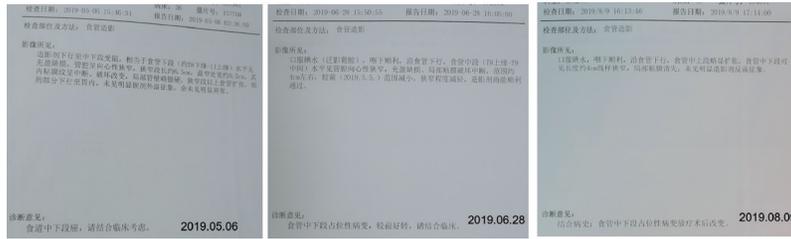


图3 免疫治疗后患者食管造影复查结果
Fig. 3 Reexamination results of patient's esophagography after immunotherapy

2 讨论

食管癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,在东亚地区尤其是中国,约90%的食管癌为鳞状细胞癌(鳞癌)^[1]。由于早期诊断率较低,大多数患者就诊时已属中晚期,缺乏有效治疗手段,预后较差。既往多项研究^[2-4]表明,肿瘤免疫微环境在食管癌的发生发展中发挥着重要作用。目前已经完成和正在进行的食管癌免疫治疗临床试验肯定了免疫治疗在食管癌中的巨大潜力,免疫疗法与现有治疗手段相结合将成为食管癌治疗的新模式。

ICPIs 包括 PD-1/PD-L1 抑制剂及 CTLA-4,其中 PD-1 主要表达于成熟 T 细胞,其配体包括 PD-L1 和 PD-L2。PD-1 与 PD-L1 结合可抑制 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的增殖和活性,减少其对周围组织的免疫应答并预防自身免疫疾病的发生。肿瘤微环境可诱导 T 细胞高表达 PD-1,而肿瘤细胞高表达 PD-L1 和 PD-L2,两者结合可抑制 T 细胞的激活和功能,并对肿瘤细胞进行免疫监视,最终导致肿瘤的生长和免疫逃逸。因此,阻断这一信号转导通路可部分恢复 T 细胞的功能,使其能够继续杀伤肿瘤细胞。信迪利单抗是我国自主研发的免疫药物,对多种恶性肿瘤疗效确切,可及性好^[5],可与 PD-1 结合,阻断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用,从而恢复内源性抗肿瘤 T 细胞反应^[6]。随着免疫治疗临床试验 KEYNOTE-181、ATTRACTION-3 和 ESCORT 结果的发布,免疫治疗在晚期食管癌二线治疗中的地位被确立,2020 年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)与中国临床肿瘤协会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南均推荐其用于晚期食管癌二线及以上治疗^[7]。目前,我国正在进行多种实体瘤的 I、II、III 期临床试验,包括非小细胞肺癌和食管癌^[8]。一项 Ib 期队列 C 临床研究结果显示,信迪利单抗单药在治疗失败的晚期非小细胞肺癌中显示

出良好的抗肿瘤活性^[9]。

ICPIs 在增强机体正常免疫反应的同时,还可导致免疫相关性不良反应的发生^[10],常累及皮肤、胃肠道、内分泌系统、肝脏、心脏等^[11-12]。皮疹、瘙痒及白癜风是 ICPIs 相关皮肤毒性最常见的症状和体征,常发生于患者的躯干和四肢,伴有红斑、水肿、斑丘疹等表现^[13],其他较严重的皮肤毒性还有中毒性表皮坏死松解症^[14]、史蒂芬强生症^[15]等。本病例中,患者在使用信迪利单抗免疫治疗 2 周后出现全身皮疹伴瘙痒,呈进行性加重,为 III-IV 级。考虑该患者既往无皮肤相关基础疾病,食管癌本身也不会引起严重的皮疹,前期使用多西他赛、泮托拉唑、氨基酸及脂肪乳注射剂时并未出现皮肤反应,而信迪利单抗的常见不良反应为皮肤不良反应,同时该患者经激素等药物治疗后全身多处皮疹完全消退。综合上述因素分析,认为该患者出现的皮疹与 ICPIs 的使用是直接相关的。

对于皮肤免疫相关性不良反应,活检是诊断的金标准^[16]。皮疹和瘙痒症通常发生于免疫治疗开始的第 1~2 个周期,ICPIs 介导的不良反应该早期通常无典型症状,不易识别且易被忽视。本病例曾请皮肤科医师会诊,建议行皮肤组织活检,但患者拒绝。临床一般采用大剂量皮质类固醇治疗免疫相关不良反应,该患者经规范治疗后皮肤不良反应基本治愈。

信迪利单抗的安全性总结数据来源于 540 例接受信迪利单抗单药或联合化疗治疗的患者,报告^[17-18]显示,该药耐受性良好,约 29.4% 的受试者发生了免疫相关不良事件,其中 III-IV 级的发生率仅 3.2%,无意料之外的脱靶引起的安全性问题。涵盖的肿瘤类型包括非小细胞肺癌($n=186$)、食管癌($n=107$)、经典型霍奇金淋巴瘤($n=96$)、NK/T 细胞淋巴瘤($n=28$)、神经内分泌肿瘤($n=24$)、黑色素瘤($n=22$)、肝癌($n=19$)、肠癌($n=16$)、胃癌($n=16$)、胆管癌($n=13$)、胰腺癌($n=6$)、壶腹部肿瘤($n=3$),以及 Li-

Fraumeni 综合征、宫颈癌、食管肉瘤、肾上腺神经母细胞瘤各 1 例。有 19 例(3.5%)发生了免疫相关性皮肤不良反应,其中 I 级 8 例(1.5%)、II 级 6 例(1.1%)、III 级 4 例(0.7%)、IV 级 1 例(0.2%)。免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为 0.8(0.1~16.5)个月,中位持续时间为 1.1(0.1~15.1)个月。19 例患者中有 17 例(89.5%)接受外用皮质类固醇药物治疗,3 例(15.8%)接受大剂量皮质类固醇治疗,中位给药持续时间分别为 0.3 个月、0.2 个月和 0.4 个月。1 例(0.2%)患者永久停止本品治疗,1 例(0.2%)患者暂停本品治疗。19 例中有 10 例(52.6%)患者达到缓解,中位缓解时间为 0.5(0.1~4.6)个月。

化疗是食管癌的主要治疗手段,但过去几十年的研究进展缓慢,且选择有限。一线治疗以 5-氟尿嘧啶或紫杉醇联合含铂化疗为主,有效率较低且不良反应较多^[19]。目前,免疫治疗在多种肿瘤的一线或二线以上治疗中均获得了较为满意的结果^[7, 9, 20]。本例患者经 PD-1 抑制剂信迪利单抗治疗后疗效尚可,为其不良反应的预防和治疗提供了一定的参考价值,但还需要更多的病例来证实信迪利单抗治疗食管癌的有效性和安全性。

参考文献

[1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[2] SHAH M A, ADENIS A, ENZINGER P C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase 3 KEYNOTE-181 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4010. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4010.

[3] SHAH M A, KOJIMA T, HOCHHAUSER D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4): 546-550. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5441.

[4] KUDO T, HAMAMOTO Y, KATO K, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 631-639. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30181-X.

[5] 梁万霞, 赵宇, 廖金花, 等. 信迪利单抗联合阿帕替尼对比阿帕替尼二线治疗晚期食管癌的疗效及安全性[J]. *安徽医学*, 2021, 42(5): 530-533. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2021.05.015.

[6] ZHANG B, QI L, WANG X, et al. Phase 2 study of camrelizumab (anti-PD-1 antibody) combined with apatinib and chemotherapy for the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4033. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4033.

[7] 郝捷, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊

疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 72.

[8] 朱丹, 李月阳, 宋燕青, 等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(1): 120-123. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.01.20.

[9] 信达生物制药有限公司. 信达生物公布信迪利单抗用于标准治疗失败的晚期非小细胞肺癌治疗的研究结果[EB/OL]. (2018-09-21). <https://www.prnasia.com/story/223551-1.shtml>.

[10] 刘甜, 胡毅. PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关性不良反应及其处理综述[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(3): 251-254. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.03.018.

[11] 张宁刚, 尚昆, 曹邦伟. 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的不良反应及处理[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(4): 435-437. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2018.04.002.

[12] 虞士锋, 钱炯, 刘剑. PD-1 抑制剂 nivolumab 引起的免疫性心肌炎 1 例[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(35): 264. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.35.152.

[13] 王巧红, 吴霞. 免疫检查点抑制剂治疗中免疫相关不良反应的临床表现及处理[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4): 615-620. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.04.029.

[14] WEBER J S, DUMMER R, DE PRIL V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma [J]. *Cancer*, 2013, 119(9): 1675-1682. DOI: 10.1002/cncr.27969.

[15] 聂芳芳, 付杰. 肿瘤免疫检查点抑制剂治疗不良反应及其治疗: 皮肤[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(3): 331-334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.03.021.

[16] COLLINS L K, CHAPMAN M S, CARTER J B, et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors [J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41(2): 125-128. DOI: 10.1016/j.cuprocancer.2016.12.001.

[17] SHI Y K, SU H, SONG Y P, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12-e19. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30192-3.

[18] ANSELL S M. Sintilimab: another effective immune checkpoint inhibitor in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e2-e3. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30210-2.

[19] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版)[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2019, 9(4): 158-192. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005.

[20] HODI F S, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1480-1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.

收稿日期: 2020-09-01 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 曾慧明, 丁滨, 罗利琼. 信迪利单抗治疗晚期食管癌引起的皮肤免疫不良反应 1 例[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(1): 132-135. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.21.

Cite this article as: ZENG Huiming, DING Bin, LUO Liqiong. A case of skin immune adverse reaction caused by sintilimab in the treatment of advanced esophageal cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(1): 132-135. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.21.