

食管癌免疫治疗过程中发生巨细胞病毒食管炎 1 例并回顾文献

王晓辉^{1,2}, 周瑞^{1,2}, 张盛^{1,2*}

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心 湖北武汉

² 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射肿瘤研究所 湖北武汉

【摘要】 本研究报道了一例晚期食管癌患者在卡瑞利珠单抗免疫维持治疗期间发生巨细胞病毒食管炎的病例，并对相关文献进行了回顾。患者在接受卡瑞利珠单抗治疗 14 次后出现发热、吞咽痛、吞咽困难，经胃镜检查 and 病理活检确诊为巨细胞病毒食管炎。给予更昔洛韦抗病毒治疗后症状缓解，CMV 抗原血症转为阴性，食道溃疡改善。本病例强调了在食管癌免疫治疗过程中需警惕巨细胞病毒食管炎这一罕见但严重的并发症。

【关键词】 食管癌；放射治疗；巨细胞病毒；病例报告

【收稿日期】 2025 年 2 月 15 日

【出刊日期】 2025 年 3 月 28 日

【DOI】 10.12208/j.sdr.20250005

A case of cytomegalovirus esophagitis during immunotherapy for esophageal cancer and a review of the literature

Xiaohui Wang^{1,2}, Rui Zhou^{1,2}, Sheng Zhang^{1,2*}

¹Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei

²Institute of Radiation Oncology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei

【Abstract】 This study reports a case of cytomegalovirus esophagitis in a patient with advanced esophageal cancer during maintenance immunotherapy with carrelizumab, and reviews the relevant literature. The patient developed fever, odynophagia, and dysphagia after 14 treatments with carrelizumab, and was diagnosed with cytomegalovirus esophagitis by gastroscopy and pathological biopsy. After antiviral treatment with ganciclovir, the symptoms were relieved, CMV antigenemia became negative, and esophageal ulcers improved. This case emphasizes the need to be vigilant against cytomegalovirus esophagitis, a rare but serious complication during immunotherapy for esophageal cancer.

【Keywords】 Esophageal cancer; Radiotherapy; Cytomegalovirus; Case report

食管癌是现今一个世界范围的公共卫生难题，2022 年世界范围内食管癌发病率位居第 11 位，死亡率位居第 7 位，而中国新发和死亡病例占全球病例总数的一半以上^[1]。手术、化疗和放疗是食管癌常用的治疗手段，但食管癌患者局部复发和远处转移的风险仍然很高。免疫治疗近年来迅速发展，改变了癌症治疗的传统格局，免疫检查点抑制剂在晚期食管癌一线、二线及后线治疗中均显示了较好的安全性和有效性。其中常用的抑制剂绝大多数为 PD-1/L1 单抗，如卡瑞

利珠单抗等。尽管此类药物诱导了有效的抗肿瘤免疫反应，但也不可避免地产生了可涉及任何器官或系统得免疫相关不良反应(irAEs)。最常见的部位是皮肤、肠道、肝脏、内分泌系统和肺脏，表现为皮疹、瘙痒、腹泻、结肠炎、肝炎、肺炎等。这些不良反应通常是轻中度的、可逆的，然而一些不良影响可能是严重的，导致永久性疾病甚至致命。巨细胞病毒食管炎常发生在免疫功能低下的人群，如器官移植、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、长期透析、糖尿病、应用皮质类

*通讯作者：张盛

固醇或免疫抑制药物的患者^[2]。免疫功能正常人群也可发生。另外也有接受放化疗后的食管癌患者发生巨细胞病毒食管炎的报道^[3,4]。但很少有食管癌免疫治疗期间发生巨细胞病毒性食管炎的报道。我们在此报告一例使用卡瑞利珠单抗维持治疗期间的晚期食管癌患者发生巨细胞病毒食管炎的病例, 并结合文献复习, 对其发生的可能机制探讨, 为临床工作提供参考。

1 病例报告

患者, 男性, 69 岁, 因“无明显诱因出现吞咽困难伴疼痛 3 月”为主诉于 2019 年 6 月就诊于我院。胃镜检查证实距门齿 20-24cm 处可见黏膜见新生物。经食道碘水造影、PET-CT (图 1), 确诊为食管上段鳞癌 cT4bN+M0 IV 期(AJCC 第八版)。后行食管及纵隔淋巴结引流区调强放射治疗(60Gy/30F)。放疗结束后行紫杉醇脂质体化疗 2 周

期(135mg/m²/天, 每 3 周一次)。患者放化疗后影像学评估为完全缓解 CR。放疗 1 年后开始行卡瑞利珠单抗免疫维持治疗(200mg/天, 每 3 周一次)。卡瑞利珠单抗治疗 14 次后患者出现发热、吞咽痛、吞咽困难, 血清学提示 CRP、PCT 升高, 怀疑发生细菌感染, 开始用抗菌药物, 但症状不缓解。2021 年 4 月行胃镜检查提示距门齿 20cm 新生物(图 2A), 活检诊断为慢性溃疡, 溃疡位于肿瘤附近, 黏膜水肿, 呈环状, 并伴有多个界限清楚的不规则的地图样侵蚀和溃疡。活检显示间质水肿, 镜下间质散在个别核大浓染细胞(图 2B, C)。免疫组织化学染色鉴定出 CMV 抗原。CMV 抗原血症也呈阳性。明确诊断为巨细胞病毒性食管炎, 开始使用更昔洛韦(360 mg/天)抗病毒治疗。更昔洛韦治疗 7 天后, 患者 CMV 抗原血症为阴性, 发热和吞咽疼痛缓解, 食道溃疡改善, 之后患者无感染复发。

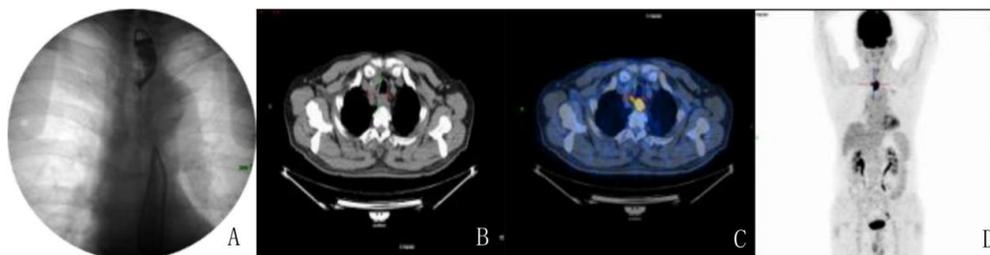


图 1 初诊时的食道碘水(A)、PET-CT(B,C,D)

食道碘水造影(A)示: 食管上段碘水通过受限, 局部管壁僵硬, 扩张度较差, 黏膜破坏、中断, 管腔稍窄, 边缘欠清晰。全身糖代谢 PET/CT 显像(B,C,D)示: 食管胸上段管壁增厚, 代谢异常增高。

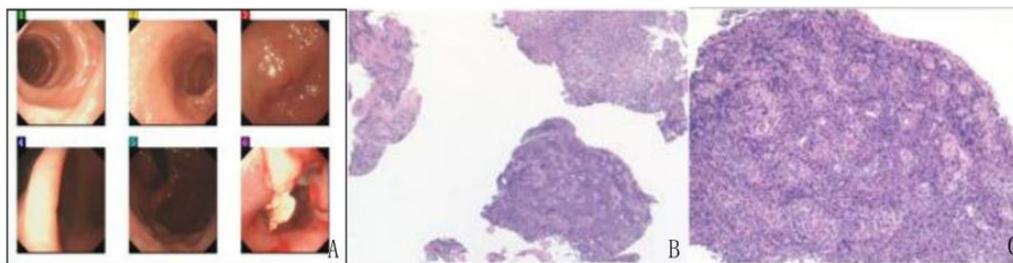


图 2 发生巨细胞病毒食管炎时的内镜图像(A)、病理 HE 染色(B, C)

胃镜(A)示: 食管近端溃疡及新生物。病理(B,C)示: 镜下间质散在个别核大浓染细胞, 诊断为食管慢性溃疡。

2 讨论

巨细胞病毒性食管炎作为恶性肿瘤治疗的罕见不良反应已有报道, 但大多是继发于化疗或/和放疗后的食管癌患者。本文报道了一例在免疫检查点抑制剂卡瑞利珠单抗治疗期间发生巨细胞病毒性食管炎的罕见病例。卡瑞利珠单抗(SHR-1210)是中国自主研发的 PD-1 单抗, 是一种人源化的 IgG4 单抗, 其与

PD-1 的亲合力强, 可以阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合, 从而抑制肿瘤细胞的免疫逃逸, 发挥抗肿瘤效应。疱疹病毒科分为三个亚科: α -疱疹病毒, β -疱疹病毒和 γ -疱疹病毒。巨细胞病毒(CMV)是 β -疱疹病毒成员之一^[5]。在宿主体内建立终生潜伏感染是疱疹病毒的一个显著特征, 在发达国家感染约 60% 的成年人, 在发展中国家感染 90% 以上^[6]。CMV 潜伏感染的部位

有髓系祖细胞、组织内皮细胞、淋巴样细胞和/或其前体细胞^[5,6]。巨细胞病毒食管炎是感染性食管炎的第三大病因,仅次于念珠菌和单纯疱疹病毒^[2],而巨细胞病毒食管炎是CMV感染的仅次于结肠炎的第二常见胃肠道表现。巨细胞病毒食管炎最常见及典型的症状是吞咽疼痛,其他症状包括发烧、恶心、呕吐、吞咽困难、腹痛、腹泻、胸骨后胸痛和胃肠道出血等^[1-3],CMV主要感染血管内皮细胞,受损和增大的内皮细胞使血管管腔变窄,导致组织缺血,继而形成溃疡^[7]。大多数患者的CMV相关性溃疡位于食道中、远端,内镜下病变外观是非特异性的,通常为浅表或中等深度的多发溃疡,表现为凹陷的、不规则的、地图样或环状溃疡^[3,4]。除了内镜外,巨细胞病毒食管炎的辅助检查还有血清学测试(CMV抗原血症)、活检标本的组织病理学检查、病毒鉴定(CMV抗原、CMV基因的聚合酶链式反应)^[3,4],CMV抗原血症的可支持诊断,但不够敏感,会产生假阴性结果^[4]。巨细胞病毒食管炎的组织病理学表现为炎症、胞核及胞浆猫头鹰眼状包涵体(owl's eye cells),虽然敏感性不高,但此包涵体的对检测CMV具有高度特异性。由于血清学和组织学检测的敏感性较低,一般需要进行病毒鉴定来确诊。巨细胞病毒食管炎的治疗药物包括更昔洛韦(ganciclovir)或磷甲酸钠疗(foscarnet)。

在本文报告的病例中,患者在卡瑞利珠单抗治疗期间无明显诱因出现发热、吞咽疼痛、吞咽困难,巨细胞病毒食管炎的诊断是基于对内镜下活检及血清学CMV抗原血症,该患者成功地接受了更昔洛韦的治疗,并在抗病毒治疗后观察到CMV抗原血症转为阴性,以及食道溃疡的改善。CMV的一个特征是在宿主体内建立终生潜伏感染,而且有研究报道巨细胞病毒DNA、RNA和蛋白质存在于肿瘤组织中,如胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠癌、乳腺癌等^[8,9]。这就为CMV在肿瘤患者再激活提供了基本条件。在我们的病例中,食管炎极有可能是由巨细胞病毒重新激活引起的。处于潜伏状态的CMV的庞大基因组中有大量专用于逃避宿主免疫的基因库,可以干扰机体免疫反应^[8],但这不足以完全逃避免疫监视^[6],而机体正常的体液免疫和细胞免疫阻止了潜伏态的CMV重新激活。当全身和局部的免疫功能降低,如HIV感染等,这时机体阻止CMV重新激活的能力变弱,就可导致CMV感染。一般来说CMV重新激活发生在

免疫抑制的患者。而诸如卡瑞利珠单抗等的PD-1/L1免疫检查点抑制剂则阻断了抑制T细胞激活信号的PD-1/PD-L1通路,重新激活T细胞介导的肿瘤免疫,增强了机体的免疫反应。同时阻断PD-1信号可导致CMV特异性T细胞增殖增加^[10],所以在免疫检查点抑制剂(ICIs)下失去对病毒的控制是罕见的。食管癌患者接受免疫检查点抑制剂治疗期间发生CMV再激活,导致巨细胞病毒食管炎的可能机制如下:

Daisuke Murakami 等人对一例早期食管癌合并CMV感染患者施行了内镜下黏膜剥离术(ESD)治疗,术后对标本进行免疫组织化学染色,观察到表达PD-L1的癌细胞附近发现少量CMV感染细胞,而标本其余部位并未发现CMV感染细胞^[11]。而在器官移植中,与非CMV携带者相比,携带者移植受者的PD-1阳性的CMV特异性CD4+T细胞的比例更高^[10],同样的,器官移植后CMV感染与程序性死亡-1(PD-1)的基因变异有关^[8],这都可以说明PD-1与CMV感染或再激活相关。此外,疱疹病毒感染可引发炎症反应,炎症反应中的细胞因子和趋化因子在感染细胞和周边细胞中都能诱导PD-1和PD-L1的表达^[5]。而在基因层面,CMV特有的Long 146(UL146)基因,可产生病毒CXCL1(VCXCL1),VCXCL1可促进PD-L1蛋白和mRNA表达,增强PD-L1启动子的活性,CMV病毒基因通过以上途径上调PD-1/PD-L1的表达,进而逃避宿主免疫^[12]。CMV感染的树突状细胞(DC)还选择性维持PD-L1的表达,CMV可通过维持PD-1与PD-L1的相互作用以及下调MHC、共刺激分子水平来抑制T细胞的抗病毒反应^[13],再者,CMV特异性CD4+T细胞在控制病毒再激活中具有重要作用,此类细胞近一半都表达PD-1,而表达PD-1的CD4+T细胞有高细胞毒性,这可能限制T细胞的激活,进而抑制病毒的重新激活^[14]。以上说明CMV可通过多种途径上调和维持PD-1/PD-L1的表达,抑制T细胞的免疫反应,进而逃避宿主免疫监视,抑制其重新激活。而且CMV与肿瘤微环境(TME)也存在联系。CMV通过编码病毒蛋白和诱导抑制性细胞因子使肿瘤细胞逃脱免疫监视,同时CMV也能在肿瘤细胞的免疫弱环境中适度生长,增强自身复制,两者之间达到相辅相成^[9]。在实验性CMV感染的小鼠黑色素瘤模型中,表达PD-1的病毒特异性CD8+T细胞是肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的一部分,而且在肿

瘤微环境中具有一定功能^[15]。而本案例中的卡瑞利珠单抗在治疗食管癌患者的同时,会产生药物相关毒副作用,其中3级不良事件的发生率虽约1%,包括白细胞减少,尤其是淋巴细胞减少,此病理状态也可能与CMV的重新激活有关。因此,我们可以推测,使用ICIs时,在PD-1/PD-L1受到阻断的条件下,机体不能再维持PD-1/PD-L1在抑制CMV重激活中的作用,而且ICIs还影响了肿瘤免疫微环境,CMV与宿主之间建立的免疫动态平衡也可能被打破,另外ICIs可导致类似于免疫抑制下的淋巴细胞减少状态,这种免疫失衡可导致病毒复制不受阻碍,随后在食管癌患者的食管存在炎症相关信号或细胞分化等CMV重新激活所需的条件下,潜伏的病毒便重新激活,导致CMV食管炎。

总之,在我们这个案例中,尽管在PD-1单抗治疗下效应性T细胞的激活可能增加,但食管癌患者还是出现了CMV食管炎。免疫治疗目前已经成为食管癌患者的一种有效且安全的治疗方法,然而在治疗过程中存在感染的风险,巨细胞病毒食管炎应该被认为是一个潜在的治疗相关并发症。当接受ICIs治疗的患者出现发热、吞咽疼痛等症状时,应考虑CMV食管炎的可能性,对于CMV感染的诊断,组织活检必不可少,但若无法检测到CMV,而患者出现食管炎症状和CMV抗原血症阳性也应开始治疗,以防止严重的器官损害。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
- [2] Hoversten P, Kamboj AK, Wu TT, Katzka DA. Risk Factors, Endoscopic Features, and Clinical Outcomes of Cytomegalovirus Esophagitis Based on a 10-year Analysis at a Single Center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):736-8.
- [3] Aizawa R, Matsumoto S, Uneno Y, Nishikawa Y, Ozaki Y, Mori Y, et al. Severe esophagitis associated with cytomegalovirus during concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(9):885-8.
- [4] Umemoto K, Kojima Y, Nagata N, Yokoi C, Sakurai T, Kobayakawa M, et al. Cytomegalovirus esophagitis developing during chemoradiotherapy for esophageal cancer: two case reports. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):259.
- [5] Murata T. Human Herpesvirus and the Immune Checkpoint PD-1/PD-L1 Pathway: Disorders and Strategies for Survival. *Microorganisms*. 2021;9(4).
- [6] Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):759-73.
- [7] Ohnuma H, Sato Y, Takayama T, Takimoto R, Abe T, Hagiwara S, et al. Esophageal cancer complicated by cytomegalovirus esophagitis during chemoradiotherapy: case report. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(4):622-6.
- [8] Sezgin E, An P, Winkler CA. Host Genetics of Cytomegalovirus Pathogenesis. *Front Genet*. 2019;10:616.
- [9] Herbein G. Tumors and Cytomegalovirus: An Intimate Interplay. *Viruses*. 2022;14(4).
- [10] Gueguen J, Bailly E, Machet L, Miquelestorena-Standley E, Stefic K, Gatault P, et al. CMV disease and colitis in a kidney transplanted patient under pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2019;109:172-4.
- [11] Murakami D, Harada H, Yamato M, Amano Y. Cytomegalovirus-associated esophagitis on early esophageal cancer in immunocompetent host: a case report. *Gut Pathog*. 2021;13(1):24.
- [12] Hu L, Wen Z, Chen J, Chen Y, Jin L, Shi H, et al. The cytomegalovirus UL146 gene product vCXCL1 promotes the resistance of hepatic cells to CD8(+) T cells through up-regulation of PD-L1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;532(3):393-9.
- [13] Benedict CA, Loewendorf A, Garcia Z, Blazar BR, Janssen EM. Dendritic cell programming by cytomegalovirus stunts naive T cell responses via the PD-L1/PD-1 pathway. *J Immunol*. 2008;180(7):4836-47.
- [14] Parry HM, Dowell AC, Zuo J, Verma K, Kinsella FAM, Begum J, et al. PD-1 is imprinted on cytomegalovirus-specific CD4+ T cells and attenuates Th1 cytokine production whilst maintaining cytotoxicity. *PLoS Pathog*. 2021;17(3):e1009349.
- [15] Erkes DA, Smith CJ, Wilski NA, Caldeira-Dantas S, Mohgbeli T, Snyder CM. Virus-Specific CD8(+) T Cells Infiltrate Melanoma Lesions and Retain Function Independently of PD-1 Expression. *J Immunol*. 2017;198(7):2979-88.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS