

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.007

免疫检查点抑制剂相关性葡萄膜炎二例及文献复习

Immune checkpoint inhibitor-associated uveitis: two case reports and literature review

汪婧媛¹, 马瑜慧^{2a,3}, 张俊萍^{2a,3}, 段雅剑^{2b,3}, 冯荣华^{2b,3} [1. 山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院), 山西太原 030032; 2. 山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院), 山西医科大学第三医院 a. 胸部肿瘤科; b. 眼科, 山西太原 030032; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北武汉 430030]

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICI)是一种新型抗肿瘤药物,其在产生持久抗肿瘤反应的同时,也可引起多种免疫相关不良反应(irAE)的发生。irAE可涉及多个系统,其中眼部irAE在临床上发生率极低。本文报告2例恶性黑色素瘤(MM)患者使用ICI治疗后发生葡萄膜炎。第1例为青年男性右侧胸壁皮肤MM患者,予以帕博利珠单抗治疗42周后,出现双眼结膜充血、畏光、疼痛,伴视物模糊、变形及视力下降,行眼底荧光素血管造影(FFA)诊断为双眼葡萄膜炎(G3)。第2例为青年女性直肠MM患者,予以特瑞普利单抗治疗12周后,出现双眼结膜充血、视物模糊和视力下降,行FFA诊断为双眼葡萄膜炎(G3)。两例患者予以激素治疗后视力恢复正常或症状得到缓解。ICI相关眼毒性虽然少见,若不及时发现及治疗会严重影响患者的生活质量,及早诊断和治疗的患者预后较好。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 帕博利珠单抗; 特瑞普利单抗; 免疫相关不良反应; 恶性黑色素瘤; 葡萄膜炎

[中图分类号] R739.5:R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1002-04

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),尤其是抗PD-1/PD-L1抗体,已成为晚期恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)及其他类型肿瘤的标准治疗。免疫检查点作为免疫系统负性调控装置,防止细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)过度激活,避免机体产生自身免疫性疾病,肿瘤细胞常利用这一生理过程获得免疫逃逸而导致肿瘤的发生。ICI重新激活被抑制的CTL产生抗肿瘤作用,同时也可过度激活机体非特异性免疫系统,从而引起自身免疫性毒性反应,导致免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)的发生^[1]。irAE可累及全身任何系统和器官,但眼部irAE较为罕见,眼部不良反应——葡萄膜炎一旦发生对视力的影响可能是毁灭性的^[2]。在此,本报告2例晚期MM患者接受ICI治疗后引起免疫相关眼毒性反应的病例,并结合文献对眼部irAE进行系统性回顾与讨论,旨在为ICI相关性葡萄膜炎的早诊断、早治疗及预防提供参考。

1 病例资料

1.1 病例1

患者男,30岁,既往有高血压病史,行右侧腋下皮肤MM手术治疗。术后病理示:波形蛋白(2+)、CK(-)、CD34(-)、BCL2(-)、CD99(3+)、NF(-)、CD56(2+)、CgA(-)、结蛋白(-)、GFAP(-)、STAT6(-)、P63(-)、P40(-)、P16(-)、EMA(-)、TTF-1(-)、CD23(-)、CD1a(-)、FLiL(1+)、HMB-45(个别+)、

SoX10(3+)、S-100(2+)、Melanin-A(个别+)、BRAF-V600E(-)、Melanoma pan(-)、CD117(-)、Ki67(70%),术后分期为T2aN2cM0IIIb期。基因检测提示,未见NRAS、KRAS、BRAF突变。术后未行辅助治疗。2月后复查PET-CT示:左侧胸壁皮肤转移,开始行PD-1抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)200 mg ivgtt,每3周1次治疗。在经历14周期(40周)治疗后疗效评估PR,但患者首先出现双眼结膜充血、双眼流泪、疼痛、视物模糊、变形,以及视力下降,右眼为著,症状渐加重。综合症状及病史,诊断免疫药物相关性眼毒性,分级G3,完善眼科专科检查,左眼中心视网膜厚度246 μm,右眼中心视网膜厚度285 μm,检查眼底可见视神经乳头水肿,周围可见线状出血,右眼下部视网膜脱离,行眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA),诊断为双眼葡萄膜炎(图1),予以甲强龙80 mg口服,每周减1片冲击治疗2月后症状改善、视力恢复正常,6个月随访期间眼部未再出现症状。

1.2 病例2

患者女,36岁,诊断为直肠MM,直肠周围多发淋巴结转移,分期为T2N2M0III期。免疫组化染色结果示:AE1/AE3(±)、NSE(-)、结蛋白(-)、WT-1(-)、波形蛋白(+)、Ki67(约20%)、EMA(-)、CD99(散

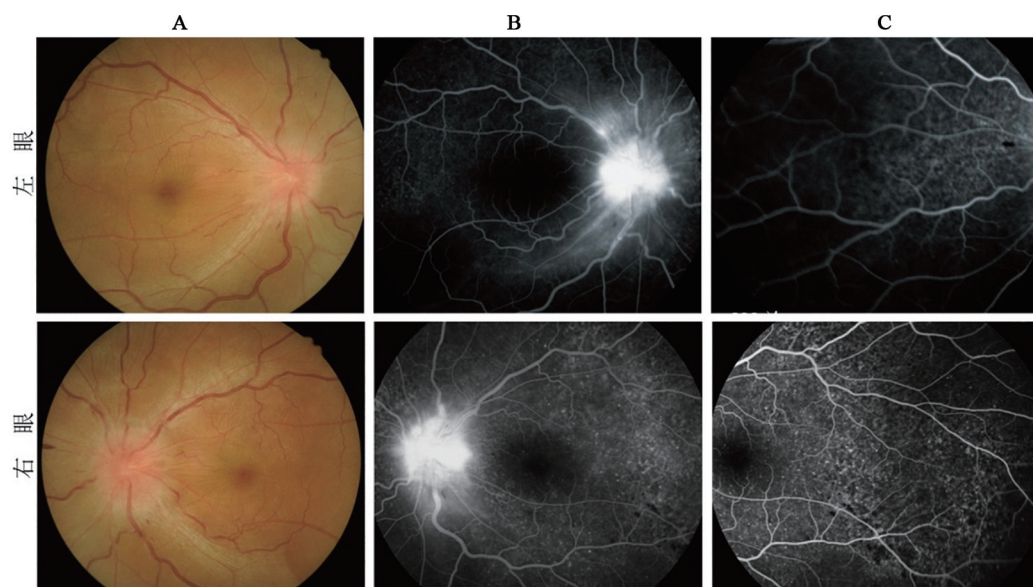
[基金项目] 山西省科技厅科研基金(No.201901D111421)

[作者简介] 汪婧媛(1997—),女,硕士生,主要从事肺癌的基础与临床研究, E-mail: wjy142401@163.com

[通信作者] 马瑜慧, E-mail: yuhui-099@163.com

在+)、Syn(-)、Melan-A(+)、HMB45(±)、CD3(散在+)、CD20(-)、S-100(+)、SMA(-)、SOX-10(+). 基因检查提示, BRAF V600E 野生型, PD-L1 TPS 2%. 免疫功能检查提示, 细胞免疫功能低下. 一线口服舒尼替尼7个月后PD, 二线给予PD-1抑制剂特瑞普利单抗(toripalimab)240 mg 静脉点滴, 每3周1次

治疗. 4周期治疗后疗效评价为PR, 但患者出现双侧视物模糊、飞蚊症、色觉改变, 考虑不能排除免疫相关性眼毒性, 就诊于本院眼科, 行FFA诊断为双眼葡萄膜炎(G3), 遂停用特瑞普利单抗, 眼球注射曲安奈德注射液及口服泼尼松治疗1个月后症状缓解. 4个月后续免疫治疗, 眼部症状无复发.



A: 视神经乳头水肿、边界不清, 视网膜血管迂曲扩张; B: 视神经乳头边界不清、荧光渗漏, 视网膜动静脉充盈时间未见明显延迟, 拱环周围可见点状高荧光及小血管渗漏, 后极部视网膜可见点状高荧光; C: 周边视网膜可见小血管迂曲扩张、荧光渗漏

图1 眼底荧光血管造影(FFA)

2 讨论

MM是起源于表皮黑色素细胞或色素痣的一种高度恶性肿瘤, 约占所有恶性肿瘤的1%~2%, 多发生于皮肤, 居皮肤恶性肿瘤第3位; 近年来MM发病率呈上升趋势, 正成为皮肤的首位致死性疾病。MM恶性度较高, 常可通过血行转移至肺或脑, 早期患者可通过手术切除获得有效治疗。对于不能切除的III期或IV期或转移性MM患者, 免疫和靶向治疗已经成为标准治疗^[3]。ICI在激活CTL同时也可过度激活机体非特异性免疫系统, 从而引起irAE。这种毒性反应可累及全身任何器官和系统, 包括皮肤、心、肺、肝、肾、脑和脊髓、胃肠道、内分泌器官、肌肉和骨骼、血液和视器——眼等系统^[4]。

一直以来, 眼公认为免疫豁免部位^[5]。SUGITA等^[6-7]研究表明, PD-L1在视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞、角膜上皮和内皮中表达, 这种表达可在眼部炎症中起到免疫抑制作用。通过PD-1/PD-L1相互作用, T细胞与人角膜内皮细胞之间的细胞间接触对CD4⁺T细胞增殖产生负调节^[8]。然而, 由于葡萄膜各部分组织在结构上紧密连

接, 血流量大且血流速度缓慢, 血液中抗原物质极易在此处沉淀, 因此容易发生免疫紊乱。PD-1单抗通过抑制PD-1与PD-L1的结合, 从而激活T细胞, 这不仅会诱发抗肿瘤免疫反应, 还可能导致针对患者自身RPE细胞的免疫反应, 致使RPE细胞内稳态紊乱、上皮屏障的破坏和RPE细胞吞噬功能的降低, 导致脂褐素和视网膜下液的异常沉积堆积。抗PD-1治疗引起的眼部irAE可因不同类型肿瘤而异, 原因可能与肿瘤组织学的差异而产生不同的肿瘤微环境、适应性免疫反应和新抗原相关。例如, MM细胞和葡萄膜黑素细胞之间存在共享新抗原(如gp100和酪氨酸酶)^[9], 这可以解释MM患者发生ICI相关葡萄膜炎和视网膜疾病的频率较高。

目前为止, 仅有少数研究及病例报告涉及眼部irAE。总体而言, ICI相关眼部irAE约占所有ICI不良反应报道的1%^[10]。不同类型肿瘤的眼部irAE发生率不同, 接受ICI治疗的MM患者眼部irAE发生率为5.0%, 肾癌为4.1%, 肺癌为2.6%。ICI相关葡萄膜炎发病率约为0.3%~6.0%^[11], 其中MM中ICI所致葡萄膜炎比例最高(0.96%, 42/4 364)^[12]。美国葡萄膜炎协会对7家机构15例诊断为ICI相关葡萄膜炎的

患者进行调查,其中13例为转移性MM患者^[13]。

ICI引起的眼毒性可发生于眼球和眶的任何部位。在各类眼部症状中,大部分研究认为干眼为最常见的眼部irAE。此外,葡萄膜炎、结膜炎、角膜炎也被视作常见的眼部irAE。然而,也有部分研究^[14-15]将葡萄膜炎纳入为最常见的眼部irAE。前葡萄膜炎是所有葡萄膜炎类型中最常见的表型^[15]。

ICI相关眼毒性发病的中位时间尚不明确。一项研究结果^[16]显示,眼部irAE和初始ICI治疗之间的中位时间为42.0 d(28.0~111.5 d),29例患者(73%)在首次ICI输注后60 d内发生眼部irAE。与其他ICI相比,PD-1抑制剂出现葡萄膜炎的平均时间更长;与其他类型肿瘤相比,转移性MM患者葡萄膜炎发病的中位时间较短(109.8 d vs 143.5 d)^[12]。

发生眼部irAE患者多为老年人。一项对美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)药物警戒数据库进行的回顾性研究结果显示,发生眼部irAE患者的平均年龄为60.9岁,而其中出现葡萄膜炎患者的平均年龄为59.3岁^[17]。根据梅奥诊所提供的数据,接受调查的996例患者中,28例患者(2.8%)出现眼部irAE,平均年龄为63岁,其中PD-1抑制剂所致葡萄膜炎的中位年龄是63岁^[18]。

针对ICI引起的葡萄膜炎的治疗主要集中于控制炎症和减少复发的频率。散瞳可以防止虹膜粘连的形成,缓解瞳孔括约肌痉挛引起的畏光及睫状肌动作疼痛。局部或全身使用皮质类固醇是治疗眼部irAE的主要手段,局部非感染性葡萄膜炎通常使用1%醋酸泼尼松龙滴眼液治疗,剂量和持续时间取决于炎症程度。严重前葡萄膜炎、后葡萄膜炎通常仅局部治疗无效,大多数患者需要眼周注射或系统性使用皮质类固醇^[19]。大多数病例报告对皮质类固醇治疗有良好的反应,大多数的病例在接受类固醇治疗后1个月内葡萄膜炎得到控制^[20]。本文报告所涉及的2例患者均在激素治疗1个月后眼部症状得到改善。

目前,已发表的PD-1抑制剂引起的葡萄膜炎病例相对较少,本文报告的2例病例均为MM患者,在使用PD-1抑制剂治疗后出现眼部症状,二者均以急性起病的全葡萄膜炎为表现,临床表现为眼痛、畏光、流泪、视力下降及视物变形,表明MM患者在使用PD-1抑制剂后可能更容易合并葡萄膜炎的发生,这与既往文献报道一致。因此,提示在使用ICI过程中在各个年龄段和治疗时间段均应高度关注患者的眼部症状,尽早诊断。本文报道的2例患者发病年龄小于既往病例报告的中位年龄,

应警惕葡萄膜炎在青年中的发病也不容忽视,但这2例患者在给予激素治疗后,眼部症状控制好且未复发。

综上所述,虽然ICI诱发眼部irAE少见,但早诊断和治疗对于预防患者视力丧失和眼部损伤是必要的。本研究2例MM患者均因及时发现和治疗,预后良好。因此,医师在予免疫药物治疗前应详细询问病史、进行基本眼科检查,治疗过程中一旦出现眼部症状,应警惕眼部irAE发生的可能,及时进行诊断与处理。随着免疫疗法在临床广泛开展和新型药物的出现,病例报告将有助于尽早识别及干预ICI疗法引起的葡萄膜炎等不良反应。

[参考文献]

- [1] 白日兰,崔久嵬.免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应——新探索、新挑战[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(5):419-430. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.001.
- [2] ANQUETIL C, SALEM J E, LEBRUN-VIGNES B, *et al.* Evolving spectrum of drug-induced uveitis at the era of immune checkpoint inhibitors results from the WHO's pharmacovigilance database[J]. *J Autoimmun.* 2020, 111: 102454. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102454.
- [3] ZAREMBA A, ZIMMER L, GRIEWANK K G, *et al.* Immunotherapy for malignant melanoma[J]. *Internist (Berl)*, 2020, 61(7): 669-675. DOI: 10.1007/s00108-020-00812-1.
- [4] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [5] MÖLZER C, HEISSIGEROVA J, WILSON H M, *et al.* Immune privilege: the microbiome and uveitis[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 11: 608377[2022-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868421/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.608377.
- [6] SUGITA S, USUI Y, HORIE S, *et al.* T-cell suppression by programmed cell death 1 ligand 1 on retinal pigment epithelium during inflammatory conditions[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(6): 2862-2870. DOI:10.1167/iovs.08-2846.
- [7] YANG W H, LI H C, CHEN P W, *et al.* PD-L1 expression on human ocular cells and its possible role in regulating immune-mediated ocular inflammation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1): 273-280. DOI:10.1167/iovs.08-2397.
- [8] SUGITA S, USUI Y, HORIE S, *et al.* Human corneal endothelial cells expressing programmed death-ligand 1 (PD-L1) suppress PD-1⁺ T helper 1 cells by a contact-dependent mechanism[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1): 263-272. DOI: 10.1167/iovs.08-2536.
- [9] SUGITA S, TAKASE H, TAGUCHI C, *et al.* Ocular infiltrating CD4⁺ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(6): 2547-2554. DOI:10.1167/iovs.05-1547.
- [10] HENG J S, KIM J M, JONES D K, *et al.* Autoimmune retinopathy with associated anti-retinal antibodies as a potential immune-related

- adverse event associated with immunotherapy in patients with advanced cutaneous melanoma: case series and systematic review [J/OL]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2022, 7(1): e000889[2022-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8724805/>. DOI: 10.1136/bmjophth-2021-000889.
- [11] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [12] DOW E R, YUNG M, TSUI E. Immune checkpoint inhibitor-associated uveitis: review of treatments and outcomes[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(1): 203-211. DOI:10.1080/09273948.2020.1781902.
- [13] MICHEL M SUN M D P D, RALPH D L M D, ARTUR F D O, *et al.* Uveitis in patients treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint blockade inhibition[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(2): 217-227. DOI: 10.1080/09273948.2019.1577978.
- [14] ANTOUN J, TITAH C, COCHEREAU I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article[J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(4): 288-294. DOI:10.1097/CCO.0000000000000296.
- [15] DALVIN L A, SHIELDS C L, ORLOFF M, *et al.* CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: systemic indications and ophthalmic side effects[J]. *Retina*, 2018, 38(6): 1063-1078. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002181.
- [16] KIM Y J, LEE J S, LEE J, *et al.* Factors associated with ocular adverse event after immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12): 2441-2452. DOI: 10.1007/s00262-020-02635-3.
- [17] BOMZE D, MEIRSON T, HASAN ALI O, *et al.* Ocular adverse events induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive pharmacovigilance analysis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(1): 191-197. DOI:10.1080/09273948.2020.1773867.
- [18] FORTES B H, LIOU H, DALVIN L A. Ophthalmic adverse effects of immune checkpoint inhibitors: the Mayo Clinic experience[J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(9): 1263-1271. DOI:10.1136/bjophthalmol-2020-316970.
- [19] HANNA K S. A rare case of pembrolizumab-induced uveitis in a patient with metastatic melanoma[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(11): e183-e188. DOI:10.1002/phar.1839.
- [20] RICHARDSON D R, ELLIS B, MEHMI I, *et al.* Bilateral uveitis associated with nivolumab therapy for metastatic melanoma: a case report[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(7): 1183-1186. DOI:10.18240/ijo.2017.07.28.

[收稿日期] 2022-10-18

[修回日期] 2022-11-10

[本文编辑] 党瑞山