

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.010

· 病例报道 ·

信迪利单抗联合 IBI310 治疗恶性黑色素瘤致重症免疫相关性心肌炎一例及文献分析

Severe immune-related myocarditis induced by combination therapy with sintilimab and IBI310 in malignant melanoma: a case report and literature analysis

武玲^{1a,2}, 武晓旭^{1a,2}, 冯慧晶^{1a,2}, 杨丽峰^{1b,2}, 张俊萍^{1a,2}, 杨晓玲^{1a,2}[1. 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. 肿瘤中心胸部肿瘤科; b. 心内科, 山西 太原 030032; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030]

[摘要] 免疫治疗是目前肿瘤综合治疗体系重要组成部分,免疫检查点抑制剂(ICI)相关性心肌炎(ICI-M)作为免疫相关不良反应(irAE)的一种,虽然发生率较低,但病死率极高,已引起临床高度关注。本文报道1例信迪利单抗联合 IBI310 治疗恶性黑色素瘤发生的危重型 ICI-M 病例,并复习相关文献,对 ICI-M 发病机制、临床表现及诊断治疗等方面的最新进展作一讨论,以期临床免疫治疗提供有益的资料。

[关键词] 恶性黑色素瘤;免疫检查点抑制剂;免疫相关性心肌炎

[中图分类号] R730.51;R739.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-1013-04

免疫治疗作为继手术、放疗、化疗等传统治疗后最受瞩目的肿瘤治疗方式,在多种恶性肿瘤的治疗中取得了显著疗效,成为肿瘤综合治疗体系重要组成部分^[1-2]。其中免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),主要包括 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂,是目前该领域发展最快、最成熟的抗癌药物,也是近十年来肿瘤免疫治疗领域最重要的进展^[3]。然而,由于 ICI 作用机制的独特性,ICI 可引发全身各个系统器官和组织发生免疫相关不良反应(irAE),严重 irAE 可能危及患者的生命。ICI 相关性心肌炎(immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis, ICI-M)虽然相对少见,但其临床表现多样,且可能出现爆发性进展,病死率高,已引起高度关注。本文总结1例重症 ICI-M 患者的诊治体会并进行相关文献复习分析,希望为提高对 ICI-M 的诊治能力提供有益的经验。

1 病例资料

患者,男性,65岁,既往体健。2021年8月底因右手无名指恶性黑色素瘤行右手无名指截肢术+右腋窝淋巴结清扫术+右肘部淋巴结活检术,术后病理诊断为恶性黑色素瘤,右腋窝淋巴结转移性(2/6)、右肘淋巴结转移性(1/1),术后临床诊断为右手无名指恶性黑色素瘤,右侧腋窝与肘窝淋巴结转移,临床分期为 T4bN2bM0 IIIc 期。术后就诊本科室,患者充分知情告知且签署知情同意后纳入一项临床研究,

并随机进入信迪利单抗联合抗 IBI310 治疗组。2021年10月21日行第1次信迪利单抗(抗 PD-1 单抗)和 IBI30(抗 CTLA-4 单抗)联合治疗,并于第8天、第15天检测血常规、生化指标,结果均未见异常。

11月9日(第19天)患者偶感气急、心慌及四肢肌肉抽搐感。11月11日患者返院查体,喘息明显,腹式呼吸,听诊双肺呼吸音弱,未闻及干、湿性啰音,心律齐,未闻及杂音;生命体征:呼吸30次/min、心率124次/min、血压189/121 mmHg、血氧饱和度70%、体温36℃;生化指标:高敏肌钙蛋白I(hs-cTnI)740.4 ng/L、肌酸激酶同工酶(CK-Mb)216.7 ng/ml、肌酸激酶(CK)5863.6 IU/L、丙氨酸氨基转移酶(ALT)152.0 IU/L、天冬氨酸氨基转移酶(AST)281.9 IU/L、乳酸脱氢酶(LDH)768.3 IU/L、血红蛋白196 g/L、B型利钠肽(BNP)正常;心电图:窦速,完全性右束支传导阻滞;心脏彩超:左室收缩功能射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)63%、缩短分数34%,左室舒张功能E峰流速30 cm/s、为A峰流速80 cm/s, E/A 比值0.38;血气分析(吸氧状态下):pH 7.382, pCO₂ 44.3 mmHg, pO₂ 61.8 mmHg。立即收入病房,irAE 多学科团队协作会诊,拟诊为 ICI-M,予以甲泼尼龙 1 g

[基金项目] 山西省科技厅科研基金(No. 201901D111421)

[作者简介] 武玲(1986—),女,硕士研究生,主治医师,主要从事肺癌、食管癌、恶性黑色素瘤的研究, E-mail:416892054@qq.com

[通信作者] 杨晓玲, E-mail:13835167829@163.com

冲击联合丙种球蛋白 20 g 静滴,并予以高流量吸氧等生命支持治疗。患者血氧饱和度进行性下降。遂于当天转往 ICU 病房;血气分析:pH 7.405, pCO₂ 45.2 mmHg, pO₂ 39 mmHg 遂行无创呼吸机辅助通气,同时给予营养心肌、控制心室率、改善心肌代谢、利尿等治疗。

11月12日(次日)心电监护:心率110~130次/min,呼吸约30次/min,血氧饱和度90%;复查心肌标志物有所下降(表1);心电图示窦性心动过速,房室传导阻滞;复查心脏彩超:LVEF为60%、缩短分数30%,左室舒张功能E峰流速72 cm/s、A峰流速98 cm/s, E/A比值0.73;双下肢血管彩超及胸部CT肺动脉造影检查均未见血栓形成。11月13日(第3日)复查血气:pH 7.412, pCO₂ 47.9 mmHg, pO₂ 88.8 mmHg, 各项生命体征及化验指标逐渐好转(表1)。尝试脱机,给予面罩吸氧,患者自觉呼吸困难,血氧饱和度降至80%;患者四肢肌力IV~V级,不伴肌痛,考虑可能ICI-M合并肌无力。继续无创呼吸机辅助呼吸,将甲泼尼龙减量为0.5 g静滴,给予预防感染、消化性溃疡等对症支持治疗。治疗期间多次进行多学科讨论,认为诊断明确,治疗及时有效。糖皮质激素逐渐减量至40 mg之后改为口服泼尼松,总疗程为8周。之后的随访中又出现了甲状腺功能低下,给予甲状腺素补充治疗,患者转归良好。

表1 患者住院治疗期间心肌标志物的变化情况

项目	时间			
	11.11	11.12	11.14	11.15
hs-cTnI/(ng·L ⁻¹)	852.8	260	102	64.7
Mb/(ng·mL ⁻¹)	2670.8	1023.5	588.7	469.8
CK-Mb/(ng·mL ⁻¹)	187.2	64.96	25.8	18.6
CK/(IU·L ⁻¹)	6261	1827.6	844.3	546.2

2 讨论

2.1 ICI-M的流行病学

ICI作为一类新的抗肿瘤治疗药品,虽然患者耐受性较以往化疗明显改善,但其irAE的发生也非常普遍。既往研究^[4-5]显示,PD-1/PD-L1抑制剂以及CTLA-4抑制剂导致的irAE整体发生率高达60%以上,其中10%~15%为III~IV级,0.3%~1.3%为致命性相关不良反应。与心脏相关的irAE发生率虽然不到1%,但其死亡率高达46%^[6],其中最常见死因即为心肌炎^[7]。而且近年来随着ICI被越来越广泛地临床应用,其ICI-M的报道也逐年增多,仅2017年报道的重症心肌炎病例已超过过去7年总和的3倍^[8],因

此越来越引起临床医师的重视。本文报道了1例接受了两种ICI联合治疗后发生ICI-M的患者,从目前临床研究数据来看,联合用药较单药发生心肌炎的风险增加4~5倍^[9],因此对于联合使用ICI的患者更须格外警惕心脏毒性。

2.2 ICI-M的发病机制

目前ICI引起的心脏毒性机制尚不完全明确。已知CTLA-4主要表达于活化的T细胞或NK细胞,与抗原提呈细胞表面B7-1、B7-2结合后可抑制T细胞活性,从而降低T细胞的免疫应答能力;PD-1是在T细胞、NK细胞、B细胞、DC、单核细胞和肿瘤细胞均有表达,与PD-L1结合后抑制T细胞^[10]。因此阻断免疫检查点不仅可增强T细胞对肿瘤细胞的免疫攻击,同时也会打破机体的免疫平衡,增强对正常组织的免疫反应。研究^[11]发现,PD-L1在人和小鼠心肌细胞中均有表达,且在心肌损伤过程中表达增加,PD-1基因敲除小鼠可出现严重心肌损伤及心肌中的炎症细胞浸润显著增加;因此,PD-1/PD-L1通路在免疫耐受和心肌保护中起着重要作用。另一项研究^[12]发现,在2例发生ICI-M患者的肿瘤细胞中出现高水平的心肌特异性抗原,表明心脏毒性的发生可能是心肌与肿瘤细胞共享T细胞靶向抗原有关。此外,自身抗体的产生、Treg细胞的减少及细胞因子的激活等均不同程度参与了ICI-M的发生发展。本文报告的患者心内膜活检风险较大,故曾考虑通过外周骨骼肌的活检来辅助佐证心肌炎的诊断。但经查阅相关文献,发现曾有报道^[13]指出,ICI-M患者心肌组织中PD-L1表达增高,但在骨骼肌中未发现增高,两者无关联,故本例患者未做骨骼肌活检。

2.3 ICI-M的临床表现

ICI相关心脏毒性的表现形式多样,包括心肌炎、心包炎、心律失常、传导障碍和心室功能损害等;临床表现也不尽相同,就ICI-M而言,由轻到重包括无症状的心肌损伤标志物升高、非特异性的不适主诉、快速进展的心力衰竭,甚至致死性的暴发性心肌炎。其中呼吸困难是ICI-M最常见的症状,其次胸痛、乏力、周围性水肿、心律失常也常见^[14]。因此,临床上患者一旦出现非特异性症状需及时检测心肌损伤标志物、心电图。ICI引起的心脏损伤可能贯穿整个免疫治疗的全程。一项研究^[15]报道的30例免疫相关性心脏毒性反应病例,发生时间从接受ICI治疗的第2天到第454天均有发生,中位数为65 d,即应用ICI的第3个疗程左右;MOSLEHI等^[16]从WHO药物安全数据库中检索到101例ICI引起的心肌炎患者,发现64%的患者在第1或第2次ICI给药时发生,76%的患者在治疗的第6周发生心脏毒性;MAHMOOD等^[17]报

道 35 例 ICI 引起心脏毒性的研究, 81% 患者心脏毒性出现在治疗的第 4 个疗程。本例患者在首次用药后 3 周左右出现气急、心慌及四肢肌肉抽搐等症状, 发生时间与目前报道的大部分病例一致。那么两种 ICI 联合治疗发生时间是否会更早呢? 一般认为联合用药比单一用药风险显著增加, 发生时间更早, 一般多在第一个疗程中, 且常常是暴发性心肌损伤, 死亡风险亦较单药增高。FAN 等^[18]的研究显示, 联合用药出现心肌炎的时间较单药治疗早 (16.9 d vs 23 d; $P < 0.05$)。因此联合用药患者尤其在治疗早期做到严密监测患者心电图、心脏彩超及心肌酶谱等指标的波动, 从而早期发现、早期治疗, 提高救治率。

统计发现, 在发生心脏毒性的患者中, 超过一半的患者同时发生了 III~IV 级的其他系统的不良反应, 其中最常见的是自身免疫性肝炎和肌炎^[9]。本例患者亦同时发生肌无力及甲状腺炎等 irAE。因此, 应重视患者多个器官出现的免疫相关毒性损伤。

2.4 ICI-M 的检查及诊断

心肌损害的评估指标主要包括 hs-cTnI、CK、CK-Mb、BNP, 其中 hs-cTnI 对于 ICI 相关心脏毒性的诊断最有帮助, 另外, 关于血浆可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白预测 ICI-M 转归的研究正在探索中。该患者前期也监测了该项指标有明显升高, 能否可作为 ICI-M 综合监测指标之一仍有待进一步研究结果。

其次, 心电图作为一种简便快捷的检查手段, 在 ICI-M 中缺乏特异性表现, 以 ST-T 改变最为多见, 发生率约为 39%, 心房颤动、室性心律失常和房室传导阻滞的发生率分别为 30%、27% 和 17%^[15]。另外, 超声心动图在 ICI-M 的诊断中也有重要的参考价值, 但与传统暴发性心肌炎不同, ICI-M 不一定伴随有 LVEF 的下降^[19]; 而整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 对于诊断 ICI-M 的特异性更高, 更低 GLS 或 GLS 下降幅度更大者发展为重症心脏疾病的风险更大^[20]。本例患者发病后多次心脏彩超均未发现 LVEF 的异常, 而是出现明显的左室舒张功能下降, 提示存在 GLS 下降, 因此, 心脏彩超可能从不同角度提供了 ICI-M 的证据。

此外, 心脏增强核磁共振能够显示心肌水肿、坏死和瘢痕形成, 并可了解左室功能, 在 ICI-M 中的阳性率约 23%~48%^[15,21]。一项研究^[21]显示, 住院 4 d 内心脏核磁共振阳性率仅为 21.6%, 而住院第 4 天时阳性率升高至 72%, 因此, 该检查不宜作为早期诊断的依据。

最后, 确诊 ICI-M 的金标准是心肌活检, 其病理特征以 CD8⁺ T 细胞浸润为主, 可表现为坏死、纤维化和水肿^[19]。但需要注意的是, 当炎症为局灶性时, 活检可能

出现假阴性, 且心肌活检风险较大, 故需要充分权衡之后慎重进行。总之, 诊断 ICI-M 要通过临床表现、实验室检查、影像学及病理学检测等综合分析才可明确。

2.5 ICI-M 的治疗

目前, 国内外已发布的 ICI-M 的诊疗指南均基于小样本研究和病例报道^[22]。总体治疗原则为: 根据毒性的分级给予不同强度的免疫抑制治疗以及个体化的对症治疗。对于症状较稳定的心肌炎患者, 如果糖皮质激素治疗 24 h 无缓解, 应尽早考虑使用免疫抑制剂; 症状不稳定者也可使用抗胸腺细胞球蛋白、免疫球蛋白和进行血浆置换^[23], 但合并心力衰竭者避免使用英夫利昔单抗。此外, 阿巴西普对于激素难治性重症心肌炎也有一定疗效^[24]。

我国 2021 年发表的《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识》进一步补充了重启 ICI 治疗的说明: 对于亚临床心肌损伤患者, 当肌钙蛋白恢复至基线水平后可重启 ICI 治疗; 而其他任何程度的明确诊断的心肌炎, 患者在未治愈前均不推荐重启 ICI 治疗, 如患者无其他替代肿瘤治疗方案, 应由心血管内科医师和肿瘤科医师及患者共同讨论后决定是否重启 ICI^[25]。

此外, 由于 ICI-M 发病快、病情进展迅速, 发病后很快出现心律失常、心力衰竭等, 因此心脏支持治疗在 ICI-M 的治疗中具有非常重要的意义。当疑似或确诊 ICI-M 时均应立即住院治疗, 加强心脏功能监测, 必要时转重症 ICU, 在心血管内科专家的指导下做好充分的心脏管理, 是治疗决胜的关键。

3 结论

ICI-M 发病率低但病死率高, T 细胞介导的免疫反应为 ICI-M 的主要发病机制。由于 ICI-M 易快速发展为暴发性心肌炎, 各指南和共识建议积极、大剂量使用糖皮质激素, 及时转入 ICU 进行监测和治疗, 如对激素反应差, 及时加用其他免疫抑制剂。出现 ICI-M 后再次使用 ICI 的安全性尚不明确, 鉴于心肌炎的病死率高, 需更加慎重。因此, 未来需要肿瘤科与心血管内科在内的相关科室密切合作, 逐步完善 irAE 的诊疗规范, 并进一步探讨相关发病机制和严重 irAE 的高危发病因素, 以预先筛选出发生严重免疫不良反应的人群, 使临床治疗决策执行更加精准化。

[参考文献]

- [1] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):

- 375-384. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- [2] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [3] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [4] 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.
- [5] HEINZERLING L, OTT P A, HODI F S, *et al.* Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 50[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532025/>. DOI:10.1186/s40425-016-0152-y.
- [6] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, *et al.* Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J/OL]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536852/>. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- [7] 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.
- [8] WANG D Y, OKOYE G D, NEILAN T G, *et al.* Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies[J/OL]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(3): 21[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220466/>. DOI:10.1007/s11886-017-0835-0.
- [9] ZAMAMI Y, NIIMURA T, OKADA N, *et al.* Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11): 1635-1637. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.3113.
- [10] SHI L, CHEN S H, YANG L J, *et al.* The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 74[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24283718/>. DOI: 10.1186/1756-8722-6-74.
- [11] TARRIO M L, GRABIE N, BU D X, *et al.* PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis [J]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 4876-4884. DOI:10.4049/jimmunol.1200389.
- [12] GILON D, IAKOBISHVILI Z, LEIBOWITZ D. The diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor cardiovascular toxicity: myocarditis and beyond[J/OL]. *Vaccines*, 2022, 10(2): 304 [2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35214762/>. DOI: 10.3390/vaccines10020304.
- [13] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755. DOI:10.1056/NEJMoa1609214.
- [14] KONALA V M, ADAPA S, ARONOW W S. Immune checkpoint inhibitors-related cardiotoxicity[J/OL]. *Am J Ther*, 2020, 27(6): e591-e598[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008763/>. DOI:10.1097/MJT.0000000000000988.
- [15] ESCUDIER M, CAUTELA J, MALISSEN N, *et al.* Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity[J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 2085-2087. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.
- [16] MOSLEHI J J, SALEM J E, SOSMAN J A, *et al.* Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- [17] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, *et al.* Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [18] FAN Q Q, HU Y, YANG C Q, *et al.* Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105866[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491729/>. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105866.
- [19] CHAMPION S N, STONE J R. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis occurs in both high-grade and low-grade forms[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(1): 99-108. DOI: 10.1038/s41379-019-0363-0.
- [20] AWADALLA M, MAHMOOD S S, GROARKE J D, *et al.* Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(5): 467-478. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.049.
- [21] ZHANG L L, AWADALLA M, MAHMOOD S S, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(18): 1733-1743. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa051.
- [22] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, *et al.* NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI:10.6004/jnccn.2020.0012.
- [23] REDDY N, MOUDGIL R, LOPEZ-MATTEI J C, *et al.* Progressive and reversible conduction disease with checkpoint inhibitors[J/OL]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(10): 1335.e13-1335.e15[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822650/>. DOI:10.1016/j.cjca.2017.05.026.
- [24] SALEM J E, ALLENBACH Y, VOZY A, *et al.* Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2377-2379. DOI:10.1056/NEJMc1901677.
- [25] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20): 1027-1038. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148.

[收稿日期] 2022-10-20

[修回日期] 2022-11-05

[本文编辑] 向正华, 沈志超