

## • 病例报告 •

## 咽喉癌化疗后免疫检查点抑制剂相关心肌炎 1 例\*

陈炳秀<sup>1</sup> 吴代琴<sup>1</sup> 吴立荣<sup>1</sup> 李伟<sup>1</sup>

[摘要] 本文报告 1 例接受免疫检查点抑制剂治疗的咽喉癌患者,诊断为免疫检查点抑制剂相关心肌炎。结合相关文献分析该病的病因、临床表现、辅助检查、治疗方法及转归,探讨免疫检查点抑制剂相关心肌炎的诊疗思路。

[关键词] 心肌炎;免疫检查点抑制剂;咽喉癌

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.014

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] D

## A case of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis after chemotherapy for throat cancer

CHEN Bingxiu WU Daiqin WU Lirong LI Wei

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, 550000, China)

Corresponding author: LI Wei, E-mail: liwei249188@sina.com

**Abstract** This article reports a case of throat cancer who was treated with immune checkpoint inhibitor and diagnosed with immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. The etiology, clinical symptoms, examinations, treatment methods, and outcomes of the disease were analyzed in combination with the relevant literature, and the diagnosis and treatment ideas of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis were discussed.

**Key words** myocarditis; immune checkpoint inhibitor; throat cancer

### 1 病例资料

患者,男,54岁。因“反复胸闷4d,再发加重5h”于2019年6月21日入院。入院4d前因改变体位出现胸闷,位于心前区,呈压榨感,伴轻微气促,持续约半小时,休息后缓解,未诊治,期间上述症状反复发作。入院5h前因鼻咽癌就诊于贵州省肿瘤医院拟行放疗,再发胸闷,伴心慌、出汗,立即行心电图示急性心肌梗死,予阿司匹林3片、硫酸氢氯吡格雷300mg、阿托伐他汀钙片40mg口服及普通肝素4000U静脉注射后,立即送至我院急诊。急诊心电图示I、AVL、V<sub>1</sub>~V<sub>6</sub>导联ST段抬高,经我科会诊后收住CCU。既往史:2019年3月在贵州省肿瘤医院确诊为鼻咽癌,治疗方案为信迪利单抗(200mg,d1)+吉西他滨(1000mg/m<sup>2</sup>,d1,d8)+顺铂(80mg/m<sup>2</sup>,d1)诱导化疗3周期后信迪利单抗(200mg,q3w,3次)联合放疗(常规分割,2.12Gy/f,DT=70Gy/33f),结束后继续信迪利单抗(200mg,q3w,6次)单药治疗;2019年4月

12日—2019年5月29日完成3周期诱导化疗,疗效评价为部分缓解(partial response,PR)。

入院体检:体温36.2℃,脉搏108次/min,血压127/86mmHg(1mmHg=0.133kPa),呼吸20次/min,BMI24.7kg/m<sup>2</sup>,神清,口唇无苍白、发绀,双肺未闻及干湿性啰音。心界不大,心率108次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,全腹无压痛、反跳痛及肌紧张。双下肢无水肿。

辅助检查:血常规:白细胞4.32×10<sup>9</sup>/L,血红蛋白108.00g/L,血小板225×10<sup>9</sup>/L;心肌标志物:肌酸激酶(CK)775.47U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)76.50U/L,肌红蛋白(MYO)214.70ng/mL,肌钙蛋白(cTn)5.270ng/mL,脑钠肽875.50pg/mL;肝肾功能、电解质及余生化检查未见异常;心电图:窦性心律,心率99次/min,I、AVL、V<sub>1</sub>~V<sub>6</sub>导联ST段抬高,间歇完全性右束支传导阻滞(图1)。入院后患者持续胸痛,结合心电图改变,行急诊冠状动脉造影提示:双支病变,累及LAD及RCA(图2)。入院诊断:冠心病急性心肌梗死 双支病变累及LAD、RCA 心功能I级(Killip

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81960047)

<sup>1</sup>贵州医科大学附属医院心血管内科(贵阳,550000)

通信作者:李伟,E-mail:liwei249188@sina.com

分级);鼻咽癌化疗后。

诊疗经过:入院后予双联抗血小板(阿司匹林肠溶片 0.1 g qd、氯吡格雷片 75 mg qd)、调脂稳斑(阿托伐他汀 20 mg qn)、抗凝(低分子肝素 6900 U q12 h)、抑酸护胃(兰索拉唑 40 mg bid)等治疗及对症支持治疗。2019年6月23日6:30,患者突发室性心动过速(室速)且血压降低,立即给予电复律后恢复窦性心律;同日18:32,患者再次出现室速(图3)伴意识丧失,迅速给予反复电复律后恢复窦性心律。临床医生产生以下疑问:患者冠状动脉血流通畅,为何出现广泛导联ST段抬高,心肌酶学升高原因?为什么反复发作室速?予复查心肌标志物:CK 1075 U/L,CK-MB 119.2 U/L,cTnT 8.9 ng/mL,脑钠肽 1251 pg/mL;进一步完善心脏彩超检查提示左室收缩活动弥漫减弱、舒张功能减退,右心系统增大,左室射血分数(LVEF)23%。



图1 急诊心电图  
Figure 1 Emergency ECG



注:左优势型;左主干(LM)未见明显狭窄病变;左前降支(LAD)中段内膜不光滑,狭窄60%,前向血流TIMI III级;左回旋支(LCX)未见狭窄病变,前向血流TIMI III级;右冠状动脉(RCA):中段狭窄50%,远段分叉前狭窄80%,前向血流TIMI III级。

图2 冠状动脉造影  
Figure 2 Coronary angiography

鉴于心肌标志物表达水平显著升高及心脏彩超检查结果,住院医师考虑患者室速是否由急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)诱发,但如果是AMI,为何会出现左室收缩活动弥漫性减低而非节段性改变?为何冠状动脉造影提示主支血管狭窄程度与病情严重程度不一致?为何

LVEF降低如此明显?积极与贵州省肿瘤医院进行多学科合作,讨论可能引起cTn升高的非AMI疾病状态,并结合患者既往史,认为患者的症状可能由免疫检查点抑制剂相关心肌炎所致。

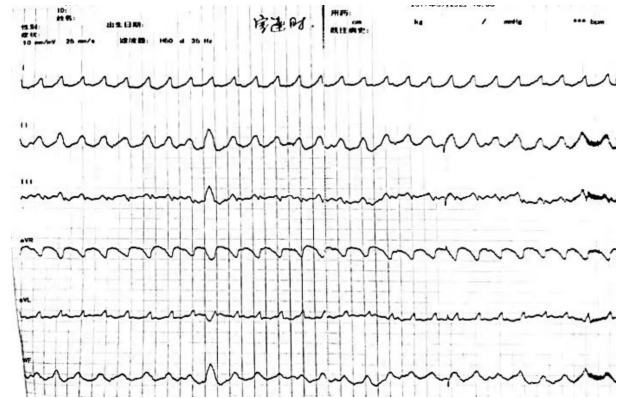


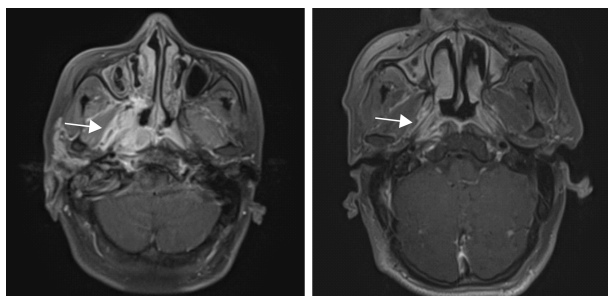
图3 室速发作心电图  
Figure 3 ECG during ventricular tachycardia

同时,及时调整治疗方案:①抗炎:甲泼尼龙,120 mg(2 mg/kg)ivgtt. qd,连续使用5 d后逐渐减量;②抗氧化:维生素C,3 g ivgtt. bid;③改善心肌能量代谢:盐酸曲美他嗪,20 mg po. tid;④抗感染:头孢哌酮舒巴坦,3 g ivgtt. bid。经过治疗调整,第2天患者即感呼吸困难、胸闷、乏力症状明显缓解,血流动力学趋于平稳,未再出现室速。心肌标志物水平明显下降;复查心电图提示QRS波变窄,束支阻滞消失,ST段回落(图4);复查心脏彩超提示左室收缩活动较前增强,LVEF 48%。2019年7月5日复查血清心肌标志物:cTnT下降至0.32 ng/mL,脑钠肽下降至561 pg/mL。2020年1月17日患者完善相关影像学检查,按RESIST标准评价鼻咽部病灶、颈部阳性淋巴结可达完全缓解(complete response, CR)(图5),无明显远处转移证据,EBV-DNA持续转阴,且心肌标志物各项指标基本正常。2020年5月再次复查心脏彩超提示左室收缩活动恢复正常,LVEF 60%(图6)。



注:治疗调整后,心电图示窦性心动过速,心率107次/min,与入院心电图相比QRS波变窄,束支阻滞消失,ST段回落。

图4 调整治疗后心电图  
Figure 4 ECG after adjusting treatment



注:a:2019年3月29日;b:2020年1月17日。

图5 鼻咽部 MRI

Figure 5 Nasopharynx MRI



图6 复查心脏超声

Figure 6 Cardiac ultrasound

## 2 讨论

免疫检查点是维持免疫稳态的重要调节剂。在正常情况下,免疫检查点允许免疫系统对感染和恶性肿瘤作出反应,同时保护组织免受可能由此产生的伤害。然而,恶性细胞表达的一些免疫检查点蛋白会导致抗肿瘤免疫失调并有利于癌细胞的生长和扩增<sup>[1]</sup>。

常见的免疫检查点包括 PD-1、PD-L1 和 CTLA-4<sup>[2-3]</sup>。PD-1 是一种在 T 细胞、活化的自然杀伤(NK)细胞、B 细胞、单核细胞和未成熟的朗格汉斯细胞上表达的共抑制分子。PD-1 可与其配体 PD-L1 或 PD-L2 结合,结合后 PD-1 的细胞质结构域被磷酸化,募集 SHP1 和 SHP2(含 Src-同源 2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶)去磷酸化并灭活 ZAP70( $\zeta$  链相关蛋白 70)和 PI3K(磷酸肌醇 3-激酶),从而抑制 T 细胞迁移和增殖<sup>[4]</sup>。癌细胞通过增加肿瘤微环境中的干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )浓度来感知肿瘤浸润性 T 细胞的存在,由此反应性上调 PD-L1 表达。上调的 PD-L1 与 CD8<sup>+</sup> 细胞上的 PD-1 结合降低了 T 细胞介导的免疫反应,使癌细胞能够逃避免疫系统的攻击<sup>[5]</sup>。

免疫检查点抑制剂会重新激活先前被肿瘤灭活的细胞毒性 T 细胞,使其通过释放溶细胞分子导致肿瘤细胞死亡<sup>[6]</sup>。PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫治疗在肺癌、肾细胞癌和尿路上皮肿瘤等多癌种中均取得了突出疗效,但增强的 T 细胞免疫监视功能亦会介导错误的免疫反应,引发严重免疫检查点抑制剂相关不良反应(immune-related adverse reactions, irAEs)<sup>[7-8]</sup>。60%~80% 的患者在免疫检查点治疗过程中会出现 irAE,最常见的是

结肠炎、肝炎、肺炎、垂体炎和甲状腺炎<sup>[9]</sup>。

PD-L1 在心肌细胞中表达,检查点阻断诱导的免疫激活可能导致自身免疫性淋巴细胞性心肌炎<sup>[3]</sup>。PD-1 缺陷小鼠会逐渐发展为扩张型心肌病和过早死亡<sup>[10]</sup>。免疫检查点抑制剂除了对心肌 T 细胞调节的直接影响之外,全身性炎症的增加导致肿瘤坏死因子  $\alpha$  升高,亦会加速心力衰竭<sup>[5]</sup>。因此 PD-L1 作为心肌的一种保护机制,可在心脏应激和疾病状态下减少 T 细胞介导的炎症,而免疫检查点抑制剂拮抗了其对心脏的保护作用。

免疫检查点抑制剂的心脏毒性主要表现为急性免疫介导性心肌炎。此外,也有报道显示其介导的免疫反应能够加速动脉粥样硬化进展,以及导致其他心血管不良事件。2016 年 12 月,美国范德堡大学医学中心的 Johnson 教授首次在《新英格兰医学杂志》报道了 2 例免疫检查点抑制剂诱发的暴发性心肌炎病例,两例患者 cTnT 水平均显著升高,心电图表现为难治性传导系统异常,其中 1 例患者快速进展为三度房室传导阻滞,然后出现室速;尸检显示心肌中大量淋巴细胞浸润<sup>[11]</sup>。此后出现了越来越多的类似报道,估计发病率为 0.1%~1%<sup>[12]</sup>。Moslehi 等<sup>[13]</sup>使用世界卫生组织 Vigi-Base 药物警戒数据库检索到 101 例免疫检查点抑制剂相关心肌炎,其病死率高达 46%,临床表现差异大,从轻度、非特异性症状到急性暴发性伴有心源性休克和多器官功能衰竭<sup>[14]</sup>。心电图可表现为正常或各种类型的心律失常<sup>[15]</sup>。大多数患者的实验室检查显示肌钙蛋白、脑钠肽或 N 基末端脑钠肽前体升高,部分病例伴随心肌炎<sup>[16]</sup>。超声心动图检查结果可能表现为正常或收缩和(或)舒张功能降低,有时伴有心包积液<sup>[12]</sup>。心脏磁共振(CMR)是无创检查中诊断心肌炎的金标准,CMR 可显示 T1 和 T2 序列中的心肌炎症和坏死,以及特征性的晚期钆增强<sup>[17]</sup>。心内膜心肌活检是明确诊断免疫检查点抑制剂相关心肌炎的金标准,其病理图像类似于心脏的急性细胞排斥反应<sup>[15]</sup>。然而,由于心肌活检的侵入性和潜在并发症,其在诊断免疫检查点抑制剂相关心肌炎中并不经常使用。

由于免疫检查点抑制剂相关心肌炎临床表现的异质性,并且没有相关特异性检查,导致诊断存在困难。2018 年美国临床肿瘤学会颁布了首部针对免疫检查点抑制剂合并 irAEs 的临床实践指南<sup>[18]</sup>。该指南指出,在开始免疫检查点抑制剂治疗前,患者应常规进行基线心电图与 cTn 水平检测;治疗过程中,患者一旦出现胸痛、心悸、呼吸困难、不明原因晕厥等疑似心脏受累的症状或体征时,应立即完善 cTn、心肌酶学、脑钠肽、心电图、胸片、超声心动图等检查初步评估病情;如病情需要,必要时还可进一步完善冠状动脉造影、CMR、心肌活

检等检查,根据情况进行治疗方案的调整(图 7)。

本例患者入院初期经冠状动脉造影诊断为冠心病,并给予相应治疗,然而症状并未缓解,反而持续恶化,表现为反复发作室速,伴血流动力学障碍及意识丧失,结合患者既往化疗过程中用到信迪利单抗(PD-1 抑制剂),临床特点符合 2020 版《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识》“明确的心肌炎”中的第 3 条:超声心动图新出现不能用其他疾病解释的室壁运动异常并满足以下所有条件:①临床综合征符合心肌炎;②心脏损伤标志物升高;③心肌-心包炎的心电图证据;④血管造影或其他检查排除阻塞性冠状动脉疾病。经 MDT 会诊后考虑免疫检查点抑制剂相关心肌炎,

临床分型上符合危重型心肌炎,治疗上立即停用免疫检查点抑制剂,严密监测生命体征,给予常规剂量激素(甲泼尼龙  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )和生命支持。使用上述治疗方案后病情出现拐点,患者临床症状得到明显缓解,血流动力学趋于平稳,血清心肌标志物水平明显下降,心电图表现趋于正常,心脏射血分数逐渐恢复正常。而 2020 版《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识》建议危重型心肌炎应直接给予激素冲击(甲基泼尼松龙  $1 \text{ g/d}$ ) + 其他药物 ± 血浆置换等措施 ± 生命支持(图 8),可以考虑联合血浆置换和淋巴细胞清除以及生命支持治疗等措施<sup>[19]</sup>。鉴于患者为 G2 级以上心肌炎,后续未再启动免疫检查点抑制剂治疗。

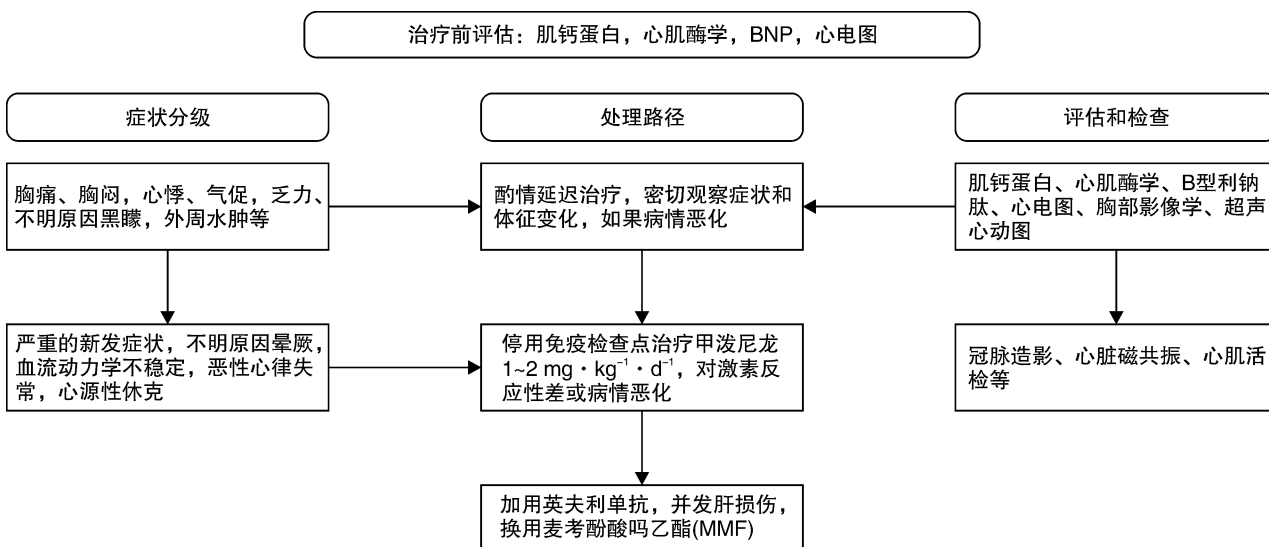
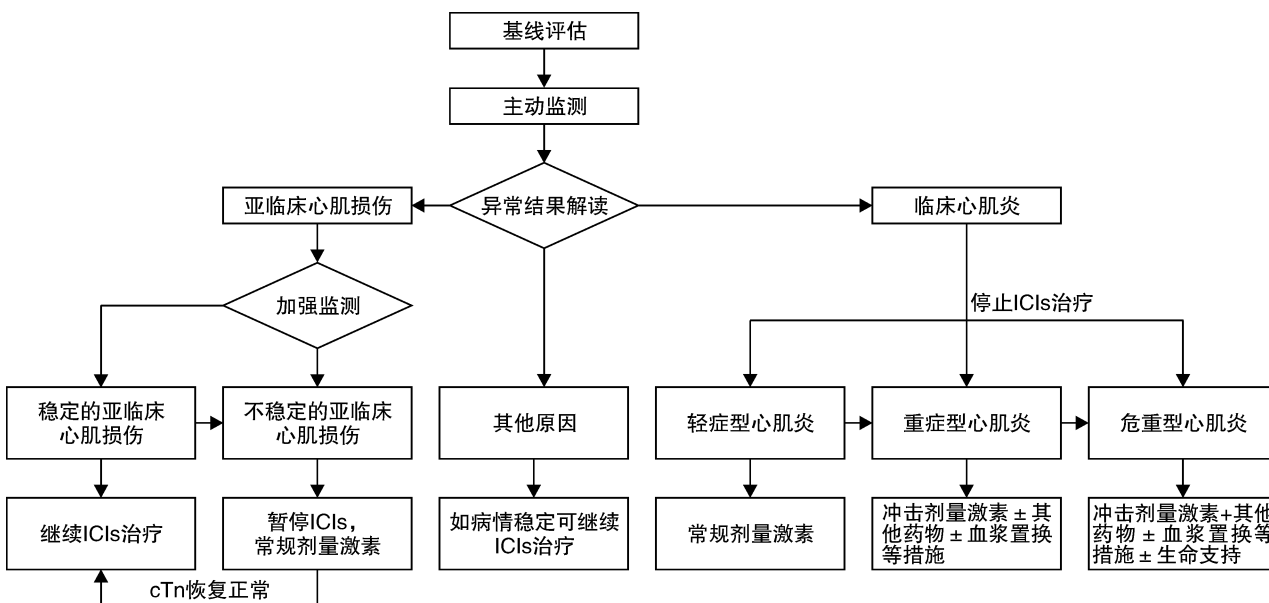


图 7 免疫治疗相关性心肌炎识别和处理流程

Figure 7 Identification and treatment process of immunotherapy-related myocarditis



注:ICIs:免疫检查点抑制剂。

图 8 免疫检查点抑制剂相关心肌炎管理流程图

Figure 8 Management flow chart of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis

总之,随着接受免疫检查点抑制剂治疗的患者数量不断增加,对该病快速识别和优化管理成为临床挑战。对于免疫检查点抑制剂相关心肌炎进行病因诊断时,临床医师应充分考虑患者病史及治疗过程,并仔细查体,不可依赖于某项单一检查结果确定病因,以免耽误治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):39.
- [2] Isazadeh A, Hajazimian S, Garshasbi H, et al. Resistance mechanisms to immune checkpoints blockade by monoclonal antibody drugs in cancer immunotherapy: Focus on myeloma[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(2): 791-805.
- [3] Pirozzi F, Poto R, Aran L, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: clinical risk factors[J]. *J Current Oncology Reports*, 2021, 23:13.
- [4] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(5):854-868.
- [5] Lyon AR, Yousaf N, Battisti N, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):e447-e458.
- [6] 胡志全, 郭淳浩, 杨春光. 免疫检查点抑制剂治疗转移性去势抵抗性前列腺癌研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(10):729-734.
- [7] 王增增, 徐勇.<sup>125</sup>I 粒子植入放疗对前列腺癌免疫微环境影响的初步分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(4):261-267.
- [8] Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC Review Topic of the Week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(13):1714-1727.
- [9] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12):1579-1589.
- [10] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice[J]. *Science*, 2001, 291(5502):319-322.
- [11] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1749-1755.
- [12] Zhang L, Jones-O'Connor M, Awadalla M, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(7):32.
- [13] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124):933.
- [14] Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer[J]. *Neurology*, 2018, 91(10):e985-e994.
- [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.
- [16] Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):1966-1983.
- [17] Corrigendum to 'Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC)' [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(2):345.
- [18] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. National comprehensive cancer management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17):1714-1768.
- [19] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会等. 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.

(收稿日期:2022-08-12)