



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.03
文章编号: 2095-1264(2024)03-0278-04

信迪利单抗联合奥沙利铂和替吉奥治疗贲门腺癌致免疫性心肌炎并文献分析

张 淞, 佟 菲, 宁 华, 张艳华, 李 然*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京, 100142)

摘要: 报道 1 例 64 岁女性患者因贲门腺癌行信迪利单抗(200 mg, d1)+奥沙利铂(200 mg, d1)+替吉奥(60 mg, bid, d1~14)的 3 周治疗方案。患者在第 2 周期治疗的第 7 天出现后背疼痛, 心肌损伤标志物升高, 心电图Ⅲ、aVF 导联可见异常 Q 波, T 波低平。经冠脉 CT 检查后排除冠状动脉粥样硬化所致冠心病, 诊断为免疫性心肌炎。停用抗肿瘤药物, 给予甲泼尼龙治疗 9 d 后症状缓解, 心肌损伤标志物明显下降。免疫性心肌炎是信迪利单抗罕见且严重的不良反应, 临床应用信迪利单抗时应密切监测心肌损伤标志物的变化和患者的症状、体征。

关键词: 信迪利单抗; 贲门腺癌; 程序性死亡受体-1(PD-1); 免疫性心肌炎

中图分类号: R735.2; R730.6 **文献标识码:** A

Immune-related myocarditis due to combination of sintilimab, oxaliplatin and tegafur gimercil and oteracil porassium capsule for gastric cardia adenocarcinoma and literature review

ZHANG Song, TONG Fei, NING Hua, ZHANG Yanhua, LI Ran*

(Pharmacy of Department/Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing, 100142, China)

Abstract: A 64-year-old female patient received a 3-week treatment regimen of sintilimab (200 mg, d1), oxaliplatin (200 mg, d1) and tegafur gimercil and oteracil porassium capsule (60 mg, bid, d1~14) for gastric cardia adenocarcinoma. On the 7th day of the second cycle of treatment, the patient developed backache. Laboratory tests showed abnormal cardiac biomarkers. ECG presented abnormal Q waves in leads III and aVF, and flat T waves. After excluded from atherosclerosis-induced coronary artery disease via coronary CT scan, the patient was then diagnosed with immune-related myocarditis. The anti-cancer drugs were discontinued, and the patient was treated with methylprednisolone for 9 days, after which the symptoms relieved and the values of cardiac injury markers significantly decreased. Myocarditis is a rare and severe adverse effect of sintilimab, thus clinicians should closely monitor changes in cardiac injury markers and symptoms in patients receiving this drug.

Keywords: Sintilimab; Gastric cardia adenocarcinoma; Programmed death 1 (PD-1); Immune-related myocarditis

0 前言

信迪利单抗是一种全人源抗程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 的单克隆抗体, 与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 从而阻止其与肿瘤细胞表面

程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 结合, 阻断肿瘤细胞对 T 细胞凋亡的诱导, 增强免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用^[1]。PD-1 单抗是一类免疫检查点抑制剂, 开辟了抗肿瘤治疗新时代, 但同时也能引起一系列免疫相关性不良事件

作者简介: 张淞, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

*通信作者: 李然, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。

(immune-related adverse event, irAE),包括皮疹、腹泻、肠炎、肝炎、甲状腺炎、肺炎、1型糖尿病、肌炎、周围神经炎、重症肌无力等^[2]。信迪利单抗于2018年12月获国家药品监督管理局批准上市,说明书中记载,其irAEs包括肺炎、腹泻和结肠炎、肝炎、肾炎、内分泌疾病、皮肤不良反应、淀粉酶和脂肪酶升高、胰腺炎、血小板减少、心脏毒性、神经系统不良反应等。其中免疫相关心脏毒性包括心肌炎、心力衰竭、心肌病等。现将1例信迪利单抗用于贲门腺癌引起心肌炎的病例报道如下。

1 病例资料

患者,女,64岁,因“无明显诱因出现进食哽咽”就诊于北京某肿瘤医院。2021年10月12日,病理会诊贲门活检示:中-低分化腺癌,Lauren分型混合型;CDX-2(弱+),Villin(-),EGFR(1+),CK20(个别细胞+),P53(-),CK7(-),Ki-67(+90%),EGFR(2+),HER2(0),MLH1(+),MSH2(+),MSH6(+),PMS2(+),pan-TRK(-),PD-L1(22C3)(CPS=30),EBER(-)。2021年10月15日,腹盆增强CT示:胃管结合部癌,STEWERT(Ⅲ)型,Borrmann(3)型,cT3N1。2021年10月21日,PET-CT示:贲门及胃小弯侧胃壁局部增厚伴高代谢,符合胃癌诊断。遂行术前新辅助治疗。于2021年10月22日开始进行第1周期新辅助化疗联合免疫治疗,具体方案:信迪利单抗(200 mg, d1)+奥沙利铂(200 mg, d1)+替吉奥(60 mg, bid, d1~14),每3周1次。治疗期间,患者耐受可。2021年11月12日行第2周期治疗,方案同前。2021年11月18日出现后背疼痛,多于弯腰或翻身时出现,有时气短,不伴心慌、胸痛、肢体放射性疼痛,无恶心、呕吐、腹痛、腹泻,持续时间不等,平卧后症状可缓解。患者既往无高血压、糖尿病、高脂血症、心肌梗死、脑血管疾病史。2021年11月21日就诊于北京某心血管专科医院,完善相关检查。心肌损伤五项结果示:肌酸激酶(creatine kinase, CK)2 143 U·L⁻¹(40~200 U·L⁻¹),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)575 U·L⁻¹(120~250 U·L⁻¹),CK-MB同工酶质量(CK-MBmass)75.2 ng·mL⁻¹(0.6~6.3 ng·mL⁻¹),高敏肌钙蛋白I(high-sensitivity troponin I, hsTnI)76.3 pg·mL⁻¹(0~11.6 pg·mL⁻¹),肌红蛋白(myoglobin, MYO)932.5 ng·mL⁻¹(17.4~105.7 ng·mL⁻¹)。心电图示:Ⅲ、aVF导联可见异常Q波,T波低平。超声提示二尖瓣反流(轻度),左室舒张功能降低。冠状动脉CT示左前降支近段管壁钙化斑块、管腔轻微狭窄,中段、远段未见斑块及明显狭窄;左主干、对角支、左回旋支、

第一钝缘支和右冠状动脉未见斑块及明显狭窄,排除冠状动脉粥样硬化所致冠心病。结合症状和病史诊断为心肌炎。给予甲泼尼龙400 mg·d⁻¹,后逐渐减量(400 mg·d⁻¹,连用2 d;减量至200 mg·d⁻¹,连用2 d;减量至100 mg·d⁻¹,连用5 d),患者症状缓解,心肌五项指标呈下降趋势(CK 193 U·L⁻¹,LDH 588 U·L⁻¹,CK-MB mass 21.1 ng·mL⁻¹,hsTnI 41.4 pg·mL⁻¹,MYO 236.5 ng·mL⁻¹)(图1-图4),停药出院。出院带药醋酸泼尼松片,60 mg, qd。

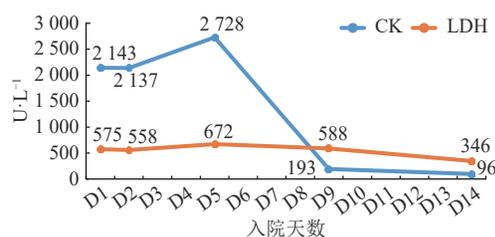


图1 治疗后患者CK及LDH变化趋势

Fig. 1 The trend of CK and LDH changes after treatment

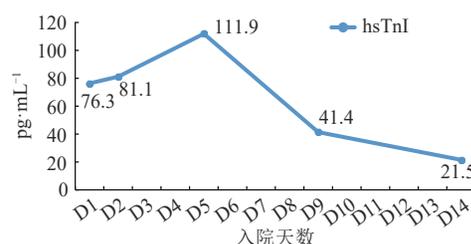


图2 治疗后患者hsTnI变化趋势

Fig. 2 The trend of hsTnI changes after treatment

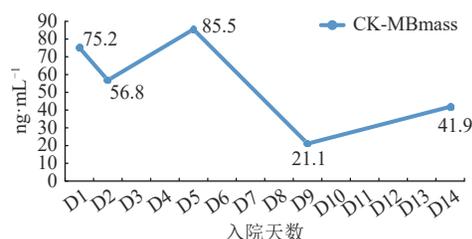


图3 治疗后患者CK-MBmass变化趋势

Fig. 3 The trend of CK-MBmass changes after treatment

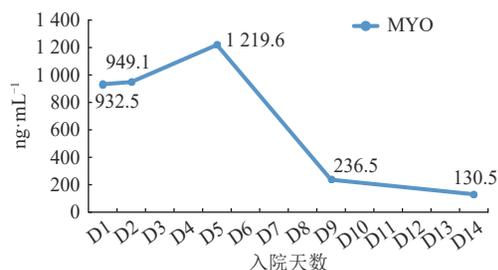


图4 治疗后患者MYO变化趋势

Fig. 4 The trend of MYO changes after treatment

2 分析与讨论

免疫性心肌炎是 PD-1/PD-L1 的一种严重不良反应,发生率为 0.39%~0.80%。这种不良反应通常出现在治疗早期,也可出现在治疗的任何阶段,包括治疗结束后。免疫性心肌炎的危险因素包括免疫药物联合应用、心血管疾病史及吸烟史等^[3],其症状表现多样,包括胸痛、心悸、肌痛、高血压、心力衰竭、心肌梗死、肢端水肿等,也可出现非典型症状,如乏力、上睑下垂、呼吸困难、皮疹、恶心呕吐等^[4]。

信迪利单抗的安全性数据来自于在中国开展的 8 项临床研究,信迪利单抗单药治疗组和联合治疗组患者均出现过心肌炎事件,发生频率为偶见 (<1/100 至 ≥1/1 000)。目前已有文献报道 3 例使用信迪利单抗后引起心肌炎的病例。1 例是 68 岁非小细胞肺癌男性患者,接受信迪利单抗联合化疗(卡铂+紫杉醇)第 3 周期治疗的第 6 天出现咳嗽和吞咽困难等症状,心肌损伤标志物升高,心电图示:右束支传导阻滞、II 度房室传导阻滞、弥漫性 ST 段压低,冠状动脉造影术结果无异常,诊断为免疫性心肌炎

(4 级);给予甲泼尼龙 80 mg·d⁻¹,后逐渐减量至 40 mg·d⁻¹,用药后患者病情逐渐稳定,于第 13 天出院;出院带药醋酸泼尼松片,16 mg·d⁻¹口服 15 d,后减量至 8 mg·d⁻¹口服 45 d^[5]。另 1 例是 48 岁胸腺瘤女性患者,接受信迪利单抗联合化疗[注射用紫杉醇(白蛋白结合型)+奈达铂]第 1 周期治疗的第 14 天出现气喘、心慌,心肌损伤标志物升高,心电图示:窦性心动过速,心脏彩超无明显异常,诊断为免疫性心肌炎;给予甲泼尼龙 500 mg·d⁻¹治疗,症状减轻后逐渐减量至 20 mg·d⁻¹,22 d 后心肌损伤标志物恢复正常,停药出院^[6]。第 3 例是 77 岁复发性脊索瘤男性患者,接受信迪利单抗联合安罗替尼第 1 周期治疗的第 21 天出现胸闷、气短、大汗等症状,心肌损伤标志物升高,心电图示:ST 段异常(I、II、aVF 及 V4-V6 抬高,基线压低 0.5~1.0 mm)、aVL 导联 T 波倒置、III 导联 Q 波形成,心脏超声示:左室舒张功能减低,心脏核磁示,心肌炎症和创伤性改变;给予甲泼尼龙 480 mg·d⁻¹治疗,后逐渐减量至 40 mg·d⁻¹,31 d 后症状稳定,心肌损伤标志物波动性下降,患者出院,带药醋酸泼尼松片,用量为 50 mg qd^[7](表 1)。

表 1 信迪利单抗引起心肌炎的特点比较

Tab. 1 Comparison of characteristics and treatments of patients diagnosed with sintilimab-related myocarditis

肿瘤类型	联合用药	症状	症状出现时间	心肌损伤标志物	心电图	药物治疗
非小细胞肺癌	卡铂+紫杉醇	咳嗽、吞咽困难	第 3 周期第 6 天	升高	右束支传导阻滞、II 度房室传导阻滞、弥漫性 ST 段压低	甲泼尼龙 80 mg·d ⁻¹ ,后逐渐减量至 40 mg·d ⁻¹ ;13 d
胸腺瘤	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)+奈达铂	气喘、心慌	第 1 周期第 14 天	升高	窦性心动过速	甲泼尼龙 500 mg·d ⁻¹ ,后逐渐减量至 20 mg·d ⁻¹ ;22 d
脊索瘤	安罗替尼	胸闷、气短、大汗	第 1 周期第 21 天	升高	ST 段异常(I、II、aVF、V4-V6 抬高,基线压低 0.5~1.0 mm),aVL 导联 T 波倒置,III 导联 Q 波形成	甲泼尼龙 480 mg·d ⁻¹ ,后逐渐减量至 40 mg·d ⁻¹ ;31 d
贲门腺癌	奥沙利铂+替吉奥	后背疼痛伴偶尔气短	第 2 周期第 7 天	升高	III、aVF 导联可见异常 Q 波,T 波低平	甲泼尼龙 400 mg·d ⁻¹ ,后逐渐减量至 100 mg·d ⁻¹ ;9 d

本病例为 64 岁胃贲门腺癌女性患者,在接受信迪利单抗联合奥沙利铂和替吉奥第 2 周期治疗的第 7 天出现后背疼痛伴偶尔气短。心电图 III、aVF 导联可见异常 Q 波,T 波低平;超声提示二尖瓣反流(轻度),左室舒张功能降低,心肌损伤标志物进行性升高,不符合急性冠脉综合征心肌酶动态演变;冠状动脉 CT 示:冠状动脉轻微钙化,排除冠状动脉粥样硬化所致冠心病。患者既往无心脏基础疾病,且未使用其他心脏毒性药物,故考虑为抗肿瘤治疗所致免疫性心肌炎。给予甲泼尼龙 400 mg·d⁻¹冲击治疗,后逐渐减量至 100 mg·d⁻¹,治疗 9 d 后患者症状缓解,心肌损伤标志物明显下降,停药出院,带药

醋酸泼尼松片,用量为 60 mg qd(表 1)。

从以上信迪利单抗引起免疫性心肌炎的病例可以看出,免疫性心肌炎可发生于多瘤种的肿瘤患者,且其抗肿瘤治疗往往联合传统化疗药物或靶向药物,其症状可表现为后背疼痛、咳嗽、气喘、胸闷、心慌等,且症状出现时间也不尽相同(最早于第 1 周期治疗的第 14 天出现)。心肌炎的表现主要为心肌损伤标志物的进行性升高及心电图异常,如房室传导阻滞、窦性心动过速、ST 段异常(压低或抬高)及异常 Q 波等。治疗上均采用甲泼尼龙冲击治疗(最大剂量为 500 mg·d⁻¹),症状缓解后逐渐减量,疗程 9~31 d 不等,且出院后均口服醋酸泼尼松片维持治疗。

指南推荐免疫性心肌炎的处理方式取决于其严重程度。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)临床实践指南(2017版)关于irAEs管理的推荐为:(1)治疗前建立基线评价(包括自身身体状况、家族史、自身免疫疾病史、irAEs史、实验室检验和检查等);(2)应在治疗前告知患者可能发生的irAEs,以便在不良反应发生时及时告知医务人员进行处理;(3)免疫相关心脏毒性治疗:发生不良反应应立即暂停免疫治疗,给予甲泼尼龙/泼尼松 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,若无效则使用其他免疫抑制剂,如吗替麦考酚酯、他克莫司^[8]。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南(2018版)对免疫相关心脏毒性进行了分级:G1为无症状,仅有心肌损伤标志物或心电图异常;G2为轻微症状,伴心肌损伤标志物或心电图异常;G3为中度症状及实验室指标异常;G4为中重度失代偿、危及生命,需要紧急治疗^[9]。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南(2021.1版)对免疫性心肌炎管理的推荐为:(1)心肌炎1级要暂停免疫治疗,心肌炎2~4级应永久停止免疫治疗;(2)轻、中度不良反应给予甲泼尼龙/泼尼松 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;(3)3~4级严重不良反应使用大剂量类固醇冲击治疗,如甲泼尼龙 $1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$,iv,3~5 d;后改为泼尼松口服,根据症状和心肌损伤标志物的改善情况在4~6周缓慢递减;(4)若24 h内无改善,考虑使用其他免疫抑制剂,如英夫利昔单抗等^[10]。

NCCN指南中关于发生免疫性心肌炎的患者是否需要进行免疫再挑战的推荐为:心肌炎1级要暂停免疫治疗,心肌炎2~4级应永久停止免疫治疗。本例患者有轻至中度症状,伴心肌损伤标志物异常,按照免疫性心脏毒性分级标准为G2~G3级,应永久停用免疫治疗。在实际后续治疗中,患者未再次启动免疫治疗。

目前尚无研究或指南推荐预防irAEs的方案。鉴于糖皮质激素潜在的降低免疫治疗有效性的可能,在没有特定指征的情况下(如先前有过输注反应),不推荐常规使用皮质类固醇进行预处理。使用皮质类固醇激素治疗irAEs时可以缓慢递减剂量(>4周,有时6~8周或更长时间),以预防irAEs复发^[10]。

大多数irAEs症状较轻,但免疫性心肌炎是一种罕见且严重的不良反应^[11],可能会危及生命。临床使用信迪利单抗时应警惕免疫性心肌炎,并做好治疗前的基线评估和治疗中的监测,包括患者的症状体征、心肌酶谱和心电图的变化,予以及时应对。

参考文献

- [1] ZHANG L, MAI W Q, JIANG W Y, et al. Sintilimab: a promising anti-tumor PD-1 antibody [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 594558. DOI: 10.3389/fonc.2020.594558.
- [2] CHAMOTO K, HATAE R, HONJO T. Current issues and perspectives in PD-1 blockade cancer immunotherapy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(5): 790-800. DOI: 10.1007/s10147-019-01588-7.
- [3] WANG D, BAUERSACHS J, BERLINER D. Immune checkpoint inhibitor associated myocarditis and cardiomyopathy: a translational review [J]. *Biology*, 2023, 12(3): 472. DOI: 10.3390/biology12030472.
- [4] PALASKAS N, LOPEZ-MATTEI J, DURAND J B, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e013757. DOI: 10.1161/jaha.119.013757.
- [5] BI H H, REN D Q, WANG Q, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis in lung cancer patients: a case report of sintilimab-induced myocarditis and a review of the literature [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 793-802. DOI: 10.21037/apm-20-2449.
- [6] 戎佩佩. 信迪利单抗治疗胸腺瘤引发免疫性心肌炎1例[J]. *安徽医药*, 2021, 25(6): 1239-1241. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.044.
- [7] LIANG S J, YANG J X, LIN Y, et al. Immune myocarditis overlapping with myasthenia gravis due to anti-PD-1 treatment for a chordoma patient: a case report and literature review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 682262. DOI: 10.3389/fimmu.2021.682262.
- [8] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv264-iv266. DOI: 10.1093/annonc/mdy162.
- [9] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. 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. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [10] THOMPSON J A, SCHNEIDER B, BRAHMER J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387-405. DOI: 10.6004/jncn.2022.0020.
- [11] 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.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 张沁, 佟菲, 宁华, 等. 信迪利单抗联合奥沙利铂和替吉奥治疗贲门腺癌致免疫性心肌炎并文献分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 278-281. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.03.

Cite this article as: ZHANG Song, TONG Fei, NING Hua, et al. Immune-related myocarditis due to combination of sintilimab, oxaliplatin and tegafur gimercil and oteracil potassium capsule for gastric cardia adenocarcinoma and literature review[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 278-281. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.03.