

# 免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的研究进展

赵紫薇<sup>1</sup>, 胡丽婷<sup>1</sup>, 姜馨<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月19日; 发布日期: 2023年10月24日

## 摘要

免疫检查点抑制剂(ICIs)作为一种新型抗肿瘤药物, 在治疗多种恶性肿瘤中取得了前所未有的疗效, 极大地改善了肿瘤患者的预后。ICIs激活机体免疫细胞的抗肿瘤作用, 同时可导致免疫相关毒性反应, 其中, 心脏毒性反应虽不常见, 但死亡率高、预后差, 引起了临床医师的高度关注。本文就ICIs心脏毒性的作用机制、临床表现、诊断及治疗进行了综述。

## 关键词

免疫检查点抑制剂, 心脏毒性, 心肌炎, 肿瘤

# Research Progress on Cardiotoxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors

Ziwei Zhao<sup>1</sup>, Liting Hu<sup>1</sup>, Xin Jiang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate Work Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

As a new type of anti-tumor drugs, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have achieved unprecedented efficacy in the treatment of various malignancies, and greatly improved the prognosis of tumor patients. ICIs activate the anti-tumor effects of immune cells in the body, but they can also

\*通讯作者。

文章引用: 赵紫薇, 胡丽婷, 姜馨. 免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16772-16778. DOI: 10.12677/acm.2023.13102348

lead to immune-related toxic reactions. Although cardiotoxicity is not common, they have high mortality and poor prognosis, which has attracted great attention of clinicians. This article reviews the mechanism, clinical manifestations, diagnosis and treatment of ICIs-related cardiotoxicity.

## Keywords

Immune Checkpoint Inhibitors, Cardiotoxicity, Myocarditis, Tumor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

近年来,在全世界范围内,恶性肿瘤的发病率逐年升高,已经成为全球70岁前人口死亡的第一或第二大原因[1],严重危害着人类的生命健康,有效抗肿瘤方式的出现变得尤为重要。传统的治疗方法包括手术、化疗、放疗及靶向治疗等,但肿瘤耐药及其它因素导致传统治疗方法疗效逐渐减弱,人们对癌症治疗有了更深入的研究,免疫治疗作为一种新兴治疗方法进入临床,并得到了广泛应用,改善了癌症的疗效及预后[2],相关研究表明,在非小细胞肺癌的治疗中,接受免疫单药作为一线治疗的患者5年总生存率达到31.9% [3]。

免疫检查点(Immune Checkpoint, IC)是人体免疫系统的负性调节分子,使免疫细胞-T细胞处于关闭状态,癌细胞就是通过这些免疫检查点关闭T细胞,防止自身被清除,免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)可以阻断这些检查点,解除肿瘤对T细胞的抑制作用[4]。目前疗效最显著的是细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (Cytotoxic T Lymphocyte antigen 4, CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein-1, PD-1)及程序性细胞死亡配体1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1)这两类免疫检查点抑制剂,它们的出现改变了恶性肿瘤治疗的现有格局[5] [6],已被获批用于头颈部肿瘤、胃癌、黑色素瘤、淋巴瘤、非小细胞肺癌、肝癌、肾癌、结直肠癌及尿路上皮癌等多种恶性肿瘤的治疗,被称为广谱抗癌药,为肿瘤治疗带来了新的希望[7]。

与此同时,ICIs所致免疫相关毒性反应不容忽视,与传统的药物反应不同,其不良反应谱较广,可以累及全身多系统,发生不同严重程度的毒性反应,其最常发生的部位为皮肤,发生率约34%~45%,以及内分泌腺体、消化道、骨骼肌组织也较为常见,而免疫相关不良反应发生相对罕见部位有心脏、肝脏、肾脏、眼和神经系统,发生率约为4%~8%不等[8]。其中心脏毒性反应发生率虽较其他系统低,但致死率较其他不良反应更高[9],心肌炎是一种罕见但往往可致命的并发症,其他心血管毒性包括心包炎、血管炎、心律失常,可能还有动脉粥样硬化[10],且一旦发生,缺乏有效的治疗手段,需要引起临床医师的高度重视。

## 2. 机制

ICIs导致心肌炎的确切机制尚不明确,目前相关研究表明,CTLA-4、PD-1和PD-L1对抑制T细胞反应有重要作用,正常情况下,这些分子可以抑制炎症反应、保护与炎症反应相关的心肌损伤。动物模型数据显示,相比于CTLA-4(+)的T细胞,CTLA-4缺失的T细胞更易引起心肌炎,敲除小鼠的PD-1及PD-L1基因会导致严重的扩张型心肌病和自身免疫性心肌炎,小鼠短期内死于严重的心力衰竭[11] [12]。Murphy Roths Large (MRL) PD-1缺失小鼠的心脏中发现大量的CD4(+)和CD8(+) T细胞浸润,同时检测出高滴度的抗心肌肌钙蛋白抗体[13] [14]。

关于免疫性心肌炎组织学的研究显示,心脏与肿瘤的共享抗原也可能会导致 T 细胞介导的心肌损伤,Johnson 等人报道了两例爆发性免疫性心肌炎的病例[15],两名黑色素瘤患者接受 ipilimumab 和 nivolumab 联合治疗,对其肿瘤、心脏、骨骼肌的活检组织进行 T 细胞受体测序,发现存在相同的 T 细胞受体克隆,在肿瘤组织中发现高水平的肌肉特异性抗原,这表明肿瘤、心脏和骨骼肌共享相同 T 细胞靶向抗原,机体对共同抗原产生免疫反应,导致自身免疫性疾病的发生,因此,免疫性心肌炎患者常可并发免疫性肌炎、重症肌无力[16]。

### 3. 临床表现

免疫相关性心肌炎的临床表现往往是多种多样的,可表现为一系列症状,轻者可表现为疲劳和肌痛,严重者可发生胸痛和呼吸短促,有时甚至可表现为晕厥和心源性猝死[17] [18]。此外,如使用 ICI 后发生骨骼肌炎、重症肌无力,应高度警惕免疫性心肌炎的发生[19]。

其他的心脏损害,如心律失常及传导异常也较为常见,包括房颤、室性心律失常、传导异常、QTc 延长等,既可于治疗后单独发生,也可以继发于免疫性心肌炎[17]。ICI 也可导致心包疾病,包括心包炎、心包积液、心包填塞等,可表现为胸痛、呼吸困难,甚至呼吸衰竭,患者可能出现颈静脉怒张、奇脉、心包摩擦音、Kussmaul 征等相关体征。此外,还有病例报道,ICI 治疗后可引起 Takotsubo 心肌病,即无炎症改变,引起左心室功能受损,临床可表现为胸痛、呼吸困难、急性心力衰竭。有学者提出,动脉粥样硬化的发生可能也与免疫治疗相关[10]。

心肌炎通常发生在 ICI 治疗后的早期,一项关于 ICI 相关心肌炎的研究发现,64% 患者在 1~2 次用药后即出现心脏不良反应,中位时间为接受 ICI 治疗后的 27~34 天,多发生在 3 个月以内[20] [21]。然而,心脏毒性可发生于 ICI 治疗期间的任何时期,因为药物的持续作用,甚至在停止治疗后也可发生。

## 4. 诊断

### 4.1. 实验室检查

目前,诊断心肌炎最成熟、最敏感的生物标志物是肌钙蛋白,94% 的患者可出现肌钙蛋白升高[17]。已有研究表明,较高的肌钙蛋白水平,与发生主要不良心血管事件(Major adverse cardiovascular events, MACE)的风险相关,Mahmood 等人发现,当肌钙蛋白 T 值大于 1.5 ng/mL 时,发生 MACE 事件的风险会增加 4 倍[22]。发生心脏毒性的患者中,约有 66% 的患者会出现 B 型脑钠肽的升高[17],尤其是心力衰竭的患者,然而对于 ICI 相关心肌炎缺乏敏感性和特异性。

### 4.2. 心电图

心电图作为诊断心血管疾病的常用检查,在临床上应用极为广泛,虽然大多数免疫相关心肌炎病例报道中都有 ECG 的异常,但 ECG 正常并不能排除心肌炎。最常见的表现是非特异性的,可包括窦性心动过速、传导异常、Q 波异常、QRS/QT 延长、房性或室性心律失常、ST 段抬高等。在一项回顾性研究中,与对照组相比,心肌炎患者 QRS 延长更为常见,且更容易发生 MACE 事件[17]。

### 4.3. 超声心动图

超声检查具有低成本、无辐射、便携、无创安全等优势,被广泛用于监测癌症患者的心功能,左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)是评估心功能最常用的指标,其在一定程度上可以反映左心室功能改变,在评估疑似免疫性心肌炎的患者时,常常被作为首选的影像学检查,但却并不都有异常改变,即使发展至严重的心肌病,如爆发性心肌炎,也可表现为正常的左室射血分数[23]。根据一项国

际回顾性研究显示, 51%的心肌炎患者 LVEF 值正常, 而在发生 MACE 事件的心肌炎患者中, 有 38% 的患者 LVEF 值正常[17] [24], 这说明, 即使 LVEF 值正常, 也不能排除 MACE 事件的发生。目前研究发现, 二维斑点追踪成像技术可以测出心肌整体纵向应变(Global longitudinal strain, GLS), 在评估亚临床心脏功能障碍方面较传统指标更为敏感。一项纳入 101 例心肌炎患者的回顾性研究显示, 与对照组相比, LVEF 保留与降低的心肌炎患者的 GLS 更低, 且较低的 GLS 值与心肌炎患者随后的 MACE 事件密切相关[24], 因此, 测量 GLS 值可能有助于免疫性心肌炎的诊断和预后。

#### 4.4. 心脏磁共振成像(Cardiac Magnetic Resonance Imaging, CMR)

与普通超声检查相比, CMR 在 T1、T2 期检测到的钆强化延迟, 与心肌的炎性改变如水肿、细胞坏死及纤维化相关, 可以更清晰地发现心肌损伤的组织学改变[25]。在其他原因引起的心肌炎患者中, CMR 的钆强化延迟, 已被证明是一种有效的危险分层和预测工具, 然而, 却与 MACE 事件的发生没有相关性[26]。此外, 因其价格昂贵、重症病人可能不能耐受等原因, CMR 在临床的应用具有一定的局限性。

#### 4.5. 心肌活检

心内膜心肌活检是诊断心肌炎的金标准, 病变区域的典型病理特征是炎症浸润和细胞坏死[26] [27], 免疫组化染色显示炎症浸润通常为 T 细胞为主的淋巴细胞浸润, 以 CD8(+)、CD3(+ )居多[27] [28]。由于心肌活检的有创性, 发生心脏穿孔、并发感染的风险较大, 患者接受度较差, 一般不作为常规检查, 然而, 对于临床高度怀疑免疫性心肌炎、且无创检查阴性或不明确的患者, 应当考虑进行心肌活检。

### 5. 治疗

当临床怀疑免疫性心肌炎时, 应立即停止 ICIs 治疗, 并进行相关检查, 结合症状及异常检查结果进行分级。根据《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023》, 心肌炎可分为 4 级, 1 级为仅有心脏损伤标志物升高, 无心血管症状、心电图、超声心动图改变; 2 级为轻微心血管症状, 伴心脏损伤标志物和/或心电图异常; 3 级为休息或轻微活动后症状明显, 心脏损伤标志物明显异常, 心电图和/或超声心动图明显异常; 4 级为症状严重, 血流动力学不稳定, 危及生命, 需紧急治疗。指南推荐, 对于 1 级心脏毒性反应, 无症状者可密切监测; 发生 2 级及以上的心脏毒性反应, 则需永久停止使用 PD-1; 同时伴有血流动力学不稳定危及生命时, 迅速启动有效的治疗手段对控制和改善免疫性心肌炎的预后至关重要。

#### 5.1. 糖皮质激素

首选药物是糖皮质激素, 相关指南建议从大剂量开始使用, 通常为静脉注射甲强龙 1000 mg/天, 连续 3 天, 然后改为口服泼尼松 1 mg/kg/天, 逐渐减少剂量, 持续数周[23]。一项纳入 126 名免疫性心肌炎患者的多中心研究显示, 较高水平的糖皮质激素初始剂量与改善预后相关[17] [29]。除剂量外, 开启激素治疗的时间也至关重要, 有研究显示, 出现症状后 24 小时内立即开始使用糖皮质激素与较好的预后相关。此外, 出现症状后, 早期使用较小剂量的糖皮质激素比晚期使用高剂量糖皮质激素有更好的预后[29]。早期和大剂量糖皮质激素的应用可减轻心肌损伤, 因此, 起始的时间越早、剂量越高, MACE 发生的风险越低。

#### 5.2. 免疫抑制剂

糖皮质激素治疗效果不佳的患者, 可选用免疫抑制剂, 包括免疫球蛋白、霉酚酸酯、他克莫司和英夫利昔单抗等[30]。

### 5.2.1. 英夫利昔单抗

英夫利昔单抗是一种人-鼠嵌合抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )单克隆抗体,与 TNF- $\alpha$  结合具有高亲和力和高稳定性的特性,因此不易解离,导致 TNF- $\alpha$  失去生物活性,从而阻断炎症因子的生成,使炎症得到缓解,已被广泛用于炎症性肠病及 ICI 相关性结肠炎的治疗中[31]。有相关研究表明,在糖皮质激素治疗反应不佳的患者中,英夫利昔单抗有良好的疗效[15] [32] [33],能显著促进临床症状好转和生化指标恢复正常[34],但英夫利昔单抗可能导致心功能恶化,禁止用于中重度心力衰竭患者[35]。

### 5.2.2. 抗胸腺细胞球蛋白(ATG)

ATG 是一种多克隆抗体,直接抑制胸腺产生的 T 细胞,通常被用于抑制移植后器官的免疫排斥反应,已获得多个指南或共识推荐作为 ICI 相关严重心肌炎的附加治疗方案。Agrawal 等人发现,接受糖皮质激素治疗期间,临床症状恶化的免疫性心肌炎患者,在接受 ATG 治疗后,心源性休克和恶性心律失常显著缓解[34]。

### 5.2.3. 阿仑单抗与阿西巴普

阿仑单抗是一种靶向 CD52 的单克隆抗体,通过破坏外周的免疫细胞,导致 T 细胞快速消耗,与消除心脏免疫毒性作用相关,被有效应用于心脏排异反应中[36]。阿西巴普是一种 T 细胞共刺激调节剂,可以与 CD80 和 CD86 结合,抑制两者与 T 细胞表面 CD28 的相互作用,从而抑制 T 细胞激活,减少其下游炎症反应。阿仑单抗及阿西巴普均有相关个案报道,成功救治糖皮质激素治疗效果不佳的免疫性心肌炎患者,可显著缓解免疫相关心脏毒性反应[36] [37]。

## 5.3. 支持治疗

除上述药物外,在左室功能不全、心肌缺血的情况下,可使用  $\beta$  受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂或大剂量阿司匹林作为辅助治疗[38]。发生心律失常的患者,必要时可根据病情予以适当的药物或机械抗心律失常治疗。心力衰竭加重危及生命时,可尝试主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon counter pulsation, IABP)或体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等高级生命支持治疗[39]。

## 6. 总结与展望

无论是单独或联合使用 ICI, 都可能导致免疫相关不良反应, 心肌炎是最常见、死亡率最高的心脏毒性反应, 结合临床表现与实验室检查有助于早期诊断, 一经确诊, 应立即停用 ICI 并启动有效治疗, 包括大剂量糖皮质激素、其他免疫抑制剂和对症支持治疗。目前对免疫相关心脏毒性事件的机制尚不完全明确, 因此目前临床的治疗方案存在一定的局限性, 未来需要进行基础实验不断深入对病理机制的研究, 为免疫性心脏毒性的诊断和治疗提供学术支持。此外, 肿瘤科医师、心血管内科医师及其他相关科室之间应加强合作, 不断规范与优化治疗方案, 更好地发挥 ICI 的药物疗效, 更加安全有效地应用于肿瘤患者。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Sharma, P. and Allison, J.P. (2015) The Future of Immune Checkpoint Therapy. *Science*, **348**, 56-61. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>
- [3] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., et al. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab



- versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 537-546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>
- [4] Durgeau, A., Virk, Y., Corgnac, S., *et al.* (2018) Recent Advances in Targeting CD8 T-Cell Immunity for More Effective Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00014>
- [5] Friedman, C.F., Proverbs-Singh, T.A. and Postow, M.A. (2016) Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncology*, **2**, 1346-1353. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1051>
- [6] Jain, N., Nguyen, H., Chambers, C., *et al.* (2010) Dual Function of CTLA-4 in Regulatory T cells and Conventional T Cells to Prevent Multiorgan Autoimmunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 1524-1528. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910341107>
- [7] Seidel, J.A., Otsuka, A. and Kabashima, K. (2018) Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article 86. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00086>
- [8] Martins, F., Sofiya, L., Sykiotis, G.P., *et al.* (2019) Adverse Effects of Immune-Checkpoint Inhibitors: Epidemiology, Management and Surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 563-580. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00086>
- [9] Mir, H., Alhussein, M., Alrashidi, S., *et al.* (2018) Cardiac Complications Associated with Checkpoint Inhibition: A Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area. *The Canadian Journal of Cardiology*, 1059-1068. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.03.012>
- [10] Drobni, Z.D., Alvi, R.M., Taron, J., *et al.* (2020) Association between Immune Checkpoint Inhibitors with Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*, **142**, 2299-2311. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981>
- [11] Khunger, A., Battel, L., Wadhawan, A., *et al.* (2020) New Insights into Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Cardiovascular Toxicity. *Current Oncology Reports*, **22**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00925-8>
- [12] Love, V.A., Grabie, N., Duramad, P., *et al.* (2007) CTLA-4 Ablation and Interleukin-12 Driven Differentiation Synergistically Augment Cardiac Pathogenicity of Cytotoxic T Lymphocytes. *Circulation Research*, **101**, 248-257. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.106.147124>
- [13] Wang, J., Okazaki, I.M., Yoshida, T., *et al.* (2010) PD-1 Deficiency Results in the Development of Fatal Myocarditis in MRL Mice. *International Immunology*, **22**, 443-452. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq026>
- [14] Okazaki, T., Tanaka, Y., Nishio, R., *et al.* (2003) Autoantibodies against Cardiac Troponin I Are Responsible for Dilated Cardiomyopathy in PD-1-Deficient Mice. *Nature Medicine*, **9**, 1477-1483. <https://doi.org/10.1038/nm955>
- [15] Johnson, D.B., Balko, J.M., Compton, M.L., *et al.* (2016) Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1749-1755. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>
- [16] Zou, W., Lu, J. and Hao, Y. (2021) Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: Mechanisms and Therapeutic Prospects. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 3077-3088. <https://doi.org/10.2147/JIR.S311616>
- [17] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., *et al.* (2018) Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
- [18] Escudier, M., Cautela, J., Malissen, N., *et al.* (2017) Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation*, **136**, 2085-2087. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571>
- [19] Allenbach, Y., Anquetil, C., Manouchehri, A., *et al.* (2020) Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myositis, the Earliest and Most Lethal Complication among Rheumatic and Musculoskeletal Toxicities. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102586. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102586>
- [20] Moslehi, J.J., Salem, J.E., Sosman, J.A., *et al.* (2018) Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Lancet*, **391**, 933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)
- [21] Lyon, A.R., Yousaf, N., Battisti, N.M.L., *et al.* (2018) Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiovascular Toxicity. *The Lancet Oncology*, **19**, e447-e458. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30457-1)
- [22] Dal'bo, N., Patel, R., Parikh, R., *et al.* (2020) Cardiotoxicity of Contemporary Anticancer Immunotherapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, **22**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1007/s11936-020-00867-1>
- [23] Ganatra, S. and Neilan, T.G. (2018) Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The Oncologist*, **23**, 879-886. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0130>
- [24] Awadalla, M., Mahmood, S.S., Groarke, J.D., *et al.* (2020) Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients

- with Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 467-478. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.049>
- [25] Friedrich, M.G., Sechtem, U., Schulz-Menger, J., *et al.* (2009) Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, 1475-1487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
- [26] Zhang, L., Awadalla, M., Mahmood, S.S., *et al.* (2020) Cardiovascular Magnetic Resonance in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *European Heart Journal*, **41**, 1733-1743. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa051>
- [27] Nishimura, H., Okazaki, T., Tanaka, Y., *et al.* (2001) Autoimmune Dilated Cardiomyopathy in PD-1 Receptor-Deficient Mice. *Science*, **291**, 319-322. <https://doi.org/10.1126/science.291.5502.319>
- [28] Berg, D.D., Vaduganathan, M., Nohria, A., *et al.* (2017) Immune-Related Fulminant Myocarditis in a Patient Receiving Ipilimumab Therapy for Relapsed Chronic Myelomonocytic Leukaemia. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 682-685. <https://doi.org/10.1002/ejhf.806>
- [29] Zhang, L., Zlotoff, D.A., Awadalla, M., *et al.* (2020) Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation*, **141**, 2031-2034. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044703>
- [30] Thuny, F., Naidoo, J. and Neilan, T.G. (2022) Cardiovascular Complications of Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer. *European Heart Journal*, **43**, 4458-4468. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac456>
- [31] Pagès, C., Gornet, J.M., Monsel, G., *et al.* (2013) Ipilimumab-Induced Acute Severe Colitis Treated by Infliximab. *Melanoma Research*, **23**, 227-230. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32835fb524>
- [32] Heinzerling, L., Ott, P.A., Hodi, F.S., *et al.* (2016) Cardiotoxicity Associated with CTLA4 and PD1 Blocking Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **4**, Article 50. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0152-y>
- [33] Tay, R.Y., Blackley, E., Mclean, C., *et al.* (2017) Successful Use of Equine Anti-Thymocyte Globulin (ATGAM) for Fulminant Myocarditis Secondary to Nivolumab Therapy. *British Journal of Cancer*, **117**, 921-924. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.253>
- [34] Agrawal, N., Khunger, A., Vachhani, P., *et al.* (2019) Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Case Series and Review of the Literature. *Case Reports in Oncology*, **12**, 260-276. <https://doi.org/10.1159/000498985>
- [35] Hu, J.R., Florido, R., Lipson, E.J., *et al.* (2019) Cardiovascular Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cardiovascular Research*, **115**, 854-868. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz026>
- [36] Esfahani, K., Buhlaiga, N., Thébault, P., *et al.* (2019) Alectuzumab for Immune-Related Myocarditis Due to PD-1 Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2375-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1903064>
- [37] Salem, J.E., Allenbach, Y., Vozy, A., *et al.* (2019) Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2377-2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1901677>
- [38] Berner, A.M., Sharma, A., Agarwal, S., *et al.* (2018) Fatal Autoimmune Myocarditis with Anti-PD-L1 and Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Renal Cell Cancer. *European Journal of Cancer*, **101**, 287-290. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.021>
- [39] Guo, X., Wang, H., Zhou, J., *et al.* (2020) Clinical Manifestation and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity. *Thoracic Cancer*, **11**, 475-480. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13250>