

· 论 著 ·

免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤导致神经肌肉和心肌损害 2 例报告[☆]

陈嘉欣 * 黄鑫 * 曾进胜 * 冯慧宇 ^{*◎}

【摘要】目的 总结免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)导致的神经肌肉和心肌损害的病例特征,以提高对 ICIs 治疗恶性肿瘤时出现神经系统并发症的认识。**方法** 报告 2 例由 ICIs 治疗恶性肿瘤时产生神经肌肉和心肌损害的病例,并结合文献分析其临床特征。**结果** 2 例患者用单种或联合两种 ICIs 治疗后出现急性起病、进展快、范围广的神经肌肉损害症状,主要表现为重症肌无力,合并肌炎和心肌炎,其中 1 例同时有多发性周围神经损害。肌无力主要累及咽喉肌及呼吸肌,症状无明显波动性,血乙酰胆碱受体抗体阳性,对胆碱酯酶抑制剂治疗反应差,其中 1 例血浆置换治疗后症状缓解,并逐渐痊愈,另 1 例死于多器官功能衰竭。联合使用两种 ICIs 者,发病快,病情进展更为迅速。**结论** 本文在国内首次报告使用 ICIs 治疗恶性肿瘤时,可产生重症肌无力等神经肌肉损害和心脏损害并发症,临幊上应高度警惕,早期诊断和治疗可能获得良好疗效。

【关键词】 免疫检查点抑制剂 重症肌无力 肌炎 心肌损害 周围神经

【中图分类号】 R730.51;R746.9

【文献标识码】 A

Immune checkpoint inhibitors induced neuromuscular and myocardial damage: a case report of two cases. CHEN Jiaxin, HUANG Xin, ZENG Jinsheng, FENG Huiyu. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases, National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, Guangzhou 510080, China.
Tel: 020-87755766.

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical features and improve the understanding of the cases of neuromuscular and myocardial damage caused by immune checkpoint inhibitors (ICIs) in malignant tumors patients to increase the awareness in China. **Methods** We reported two cases of neuromuscular and myocardial damage induced by ICIs, and summarize their clinical features with literature. **Results** Two patients had acute onset, rapid progress and wide range of neuromuscular damage, showing myasthenia gravis complicated with myositis and myocarditis following treatment with single or combined ICIs. One case was also accompanied by multiple peripheral nerve damage. Muscle weakness mainly involved bulbar muscles and respiratory muscles. There was no obvious fluctuation of symptoms and serum acetylcholine receptor antibody was positive. Patients had poor response to cholinesterase inhibitor. One patient was relieved after plasma exchange and gradually recovered. The other one died of multiple organ failure. Combination therapy with two ICIs led to much faster onset of disease and progression. **Conclusion** Special attention should be paid to the occurrence of neuromuscular and myocardial damage in tumor patients treated with ICIs. Early diagnosis and treatment may result in a good prognosis.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitors Myasthenia gravis Myositis Myocardial damage Peripheral nerve

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2019.12.001

* 华南神经疾病早期干预及功能修复研究国际合作基地(省科技项目编号:2015B050501003);广东省神经系统重大疾病诊治工程技术研究中心;广东省神经系统重大疾病诊治转化医学创新平台;广东省神经系统疾病临床医学研究中心;广州市科学计划项目(编号:201707010122);广东省自然科学基金项目(编号:2017A030313829,2018A030313449);国家重点研发计划项目(编号:2017YFC0907700)

* 中山大学附属第一医院神经科,广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室,国家临床重点专科和重点学科(广州 510080)

◎ 通信作者(E-mail:mgsysu@163.com)

程序性死亡受体-1 (programmed death protein-1, PD-1)抗体和细胞毒性 T-淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)抗体是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的代表性药物, 能增强免疫细胞活性以杀伤肿瘤细胞, 近年在肿瘤免疫治疗领域广泛应用^[1-4]。但该类药物同时破坏机体的免疫耐受, 可引起自身免疫异常而导致神经系统并发症, 包括重症肌无力 (myasthenia gravis, MG)、吉兰—巴雷综合征、肌炎和脑炎等^[5-9]。其中 ICIs 导致的 MG, 临床症状虽然类似经典 MG, 但临床特征和治疗效果却有所不同^[10-14]。由于 ICIs 在我国上市较国外晚, 国内至今尚未见 ICIs 导致神经肌肉损害的病例报告。本文报告 2 例由 ICIs 导致的 MG 合并肌炎和心肌损害, 其中 1 例尚合并周围神经损害的病例, 以引起临床医生重视。

1 临床资料

例 1, 男, 61 岁, 广东汕头人, 因“上腹部疼痛 20 余年, 加重 2 个月余”于 2018 年 8 月至当地医院就诊, 完善腹部 CT 平扫+增强后考虑为“肝门部胆管癌”, 遂于 2018 年 9 月 13 日在外医院行手术切除。患者术后病理报告提示为“胆管中低分化腺癌”, 给予吉西他滨+顺铂 (gemcitabine and cisplatin, GP) 方案化疗, 1 程后患者出现反复发热, 体温最高达 39°C, 完善腹部 CT 平扫+增强后考虑“肝脓肿”, 遂暂停化疗, 并行穿刺引流及抗感染治疗。2019 年 2 月 21 日患者至我院就诊, 复查腹部 CT 提示“肝门附近新发结节, 附近淋巴结肿大”, 血液检查提示鳞癌抗原 (SCC) 16.10 μg/L (正常范围 0~1.5 μg/L) 和糖类抗原 199 (CA-199) 4773.62 U/mL (正常范围 0~35 U/mL)。经多学科会诊后, 考虑肿瘤复发。于 2019 年 2 月 27 日再次予 GP 方案化疗, 并于 3 月 1 日开始予帕博利珠单抗 (Pembrolizumab, 一种针对 PD-1 的单克隆抗体) 200 mg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共 2 次。2019 年 4 月 25 日患者出现纳差、肌肉酸痛、呼吸费力。血肌酸激酶 (CK) 241 U/L (正常范围 24~200 U/L), 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 38 U/L (正常范围 2~24 U/L),

血清肌钙蛋白 T (TnT) 0.419 ng/mL (正常范围 0~0.014 ng/mL), 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 432 U/L (正常范围 1~40 U/L) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 302 U/L (正常范围 1~37 U/L)。心电图提示窦性心律不齐, 心脏彩超未见明显结构性改变。肌电图结果为“双正中、尺神经及左腓总神经的运动、感觉传导速度慢; 右正中、尺神经及左胫神经 F 波潜伏期延长; 左三角肌、双侧股四头肌内侧头运动单位平均时限稍窄, 最大募集呈混合相”, 提示上下肢部分周围神经脱髓鞘损害和可疑肌源性损害。考虑为“ICIs 导致的周围神经损害、肌炎和心肌损害”, 遂停用帕博利珠单抗, 并予甲强龙 (80 mg, 每天 1 次, 共 5 次) 和丙种球蛋白 (0.4 g/kg, 每天 1 次, 共 5 次) 治疗, 症状较前改善, CK 及 ALT、AST 均较前下降, CK 为 104 U/L, ALT 为 61 U/L, AST 为 49 U/L。2019 年 5 月 14 日患者出现构音不清、呼吸困难, 但无眼外肌无力。动脉血 PCO₂ 为 50 mmHg, 予无创呼吸机辅助通气, 查血清乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab) 2.78 nmol/L (ELISA 法, ≥0.45 nmol/L 为阳性), 肌肉特异性酪氨酸激酶抗体 (MuSK-Ab)、副肿瘤抗体 (包括抗 Hu、抗 Yo、抗 Ri、抗 CV2、抗 PNMA2、抗 ANNA-3、抗 PCA-2、抗 GAD、抗 Amphiphysin、抗 DNER 抗体) 及肌炎相关抗体 (包括抗 Mi-2、抗 Ku、抗 Jo-1、抗 PL-7、抗 PL-12、抗 Ro-52、抗 PM-Sc1100 抗体) 均为阴性。胸部 CT 平扫+增强: 前纵隔未见异常, 未见胸腺瘤。诊断为“ICIs 导致的 MG、周围神经损害、肌炎和心肌损害”, 并予溴吡斯的明 60 mg, 每天 3 次, 同时再次予甲强龙及丙种球蛋白治疗, 症状改善不明显。6 月 8 日患者呼吸困难加重并出现吞咽困难, 遂行血浆置换 (40~50 mL/kg, 隔日 1 次, 共 5 次), 随后再次予丙种球蛋白治疗 5 d, 患者呼吸无力症状逐渐好转, 7 月 2 日复查 AChR-Ab 为阴性 (0.20 nmol/L)。随访 5 个月余, 患者未再用帕博利珠单抗, 停用 MG 治疗药物后, 肌无力症状未再发。至 2019 年 12 月, 患者继续用 GP 化疗方案治疗肿瘤, 出现过骨髓抑制副作用, 对症处理后病情尚稳定。

例 2, 男性, 68 岁, 广东广州人, 因“咳嗽、气短

3个月余”于2017年1月12日在我院行支气管镜取材活检,病理结果诊断为“小细胞肺癌”。12 d后开始行6次依托泊苷+顺铂(etoposide and cisplatin,EP)方案化疗及15次胸部放疗(总剂量45 Gy,每3周1次),复查全身PET-CT,提示肿瘤无缩小。2017年6月22日患者赴美国某医院治疗,予帕博利珠单抗200 mg,静脉注射,每3周1次,共16次。2018年5月,患者被发现右侧颞叶及左侧额叶转移瘤、肝脏及右后腹膜多发转移灶,遂行9次头部放疗及4次依托泊苷+卡铂(etoposide and cytarabine,EC)方案化疗。2018年12月在美国复查PET-CT提示肝脏转移灶增多、增大,遂于2019年2月18日予以纳武利尤单抗(Nivolumab,另一种针对PD-1的单克隆抗体)和易普利姆玛(Ipilimumab,一种针对CTLA-4的单克隆抗体)联合治疗,剂量均为3 mg/kg,静脉注射1次。但2 d后患者出现纳差,早晚无明显波动的全身疲劳感和饮水呛咳,无眼外肌无力,未予重视。3月7日,患者病情加重,出现吞咽困难、呼吸费力和四肢无力,遂转入ICU行气管插管+机械辅助通气、留置鼻胃管+鼻饲饮食和其他对症支持治疗,使用纳武利尤单抗和易普利姆玛仅1次后,未再用该类药物。此时查患者血肌酶、心肌酶及肝酶均升高,CK为609 U/L(正常范围24~200 U/L),CK-MB为142 U/L(正常范围2~24 U/L),TnT为0.307 ng/mL(正常范围0~0.014 ng/mL),ALT为166 U/L(正常范围1~40 U/L)和AST为121 U/L(正常范围1~37 U/L)。心电图结果显示快速房室结折返性心动过速和阵发性房颤。患者完善副肿瘤抗体及肌炎相关抗体检测,结果均为阴性。行颅脑MRI平扫+增强,未见新发转移病灶。血AChR-Ab阳性(美国医院检验结果,具体抗体滴度未注明)、MuSK-Ab阴性。胸部CT平扫+增强示前纵隔未见明显异常,未见胸腺瘤。结合病史及辅助检查,考虑诊断为“ICIs导致的重症肌无力、肌炎、心肌损害和肝损害”,并予溴吡斯的明(60 mg,每天3次)、血浆置换(40~50 mL/kg,隔日1次,共5次)及丙种球蛋白(0.4 g/kg,每天1次,共5次)治疗后,患者肌无力症状改善不明显,遂于2019年4月4日乘医疗转运专机回国至我院继

续治疗。因此时患者肺部感染较重,并出现活动性消化道出血及凝血功能障碍,不宜予大剂量糖皮质激素冲击及血浆置换,故再次予丙种球蛋白(0.4 g/kg,每天1次,共4次)治疗,期间患者肺部感染加重,并出现少尿、低血压和严重心律失常等症状,4月9日因多器官功能衰竭抢救无效死亡。

2 讨论

近年来,美国、澳大利亚、德国和日本等国家应用ICIs较广泛,ICIs引起神经系统并发症屡有报告,部分病例甚至是致死性的^[7~18]。我国ICIs上市时间较晚,临床治疗病例数相对较少,国内尚未见有并发神经系统损害的病例报告。我国关于ICIs相关神经系统不良反应的临床诊治建议仅基于国外病例报告及国外经验^[19]。本文报告2例恶性肿瘤患者使用ICIs治疗后出现MG、肌炎、心肌损害和肝损害,其中1例合并周围神经损害,提示ICIs可导致较为广泛的多系统损害,值得在肿瘤免疫治疗中引起重视。

本文报告的2例患者,均在肿瘤治疗中使用ICIs后出现神经肌肉损害症状。例1在使用帕博利珠单抗54 d后出现肌无力,肌酶和心肌酶升高,心电图显示心律失常,肌电图显示有周围神经脱髓鞘和肌源性损害表现,呼吸肌及咽喉肌先后受累,起病21 d后进展至肌无力危象。而例2在使用单药ICIs后未出现明显神经肌肉损害症状,后因肿瘤进展,在间隔2个月后使用双联ICIs,治疗3 d即出现严重的肌肉无力症状,肌酶和心肌酶升高,并且心电图显示心律失常,病情迅速进展,起病14 d即发展为肌无力危象。国外报告的同类病例一般在使用ICIs后2~12周(平均5.59周)出现神经肌肉损害表现^[14]。本文中例1用药8周后起病,而例2在联合使用两种ICIs后3 d即出现明显的神经肌肉症状,并迅速进展。有文献指出,PD-1抗体或CTLA-4抗体单药治疗后,神经系统毒性症状的发生率约为6.1%和3.8%,而两者联合使用其风险则增高至12%^[20]。本文报告的例2在起病前曾经使用单药ICIs治疗,虽未发生神经肌肉损害并发症,但免疫系统可能处于活跃

状态,随后双联 ICIs 治疗迅速导致免疫调节失衡,短时间内引起神经肌肉损害症状爆发。

国外报告的 ICIs 引起 MG, 常合并肌炎或心肌炎^[5-6,12-13,15,17]。本文报告的 2 例患者,血液学检查、抗体检测及心电图结果均提示病变累及神经肌肉接头和肌肉,且肌肉损害并不局限于骨骼肌,心肌可同时受累。例 2 由于病情危重,未能完善肌电图及肌肉活检,而例 1 的肌电图结果提示其神经系统损害范围更广,累及周围神经。

ICIs 引起 MG 的临床特点和治疗效果,与临床经典 MG 不同^[21]。本文报告的 2 例患者病程中无晨轻暮重及休息后缓解等症状波动的表现;未见有中国人常有的眼外肌受累症状,受累肌群以呼吸肌、咽喉肌为主,很快便进展为肌无力危象;AChR-Ab 阳性,且不合并胸腺瘤。治疗方面,2 例患者在疾病初期便对胆碱酯酶抑制剂的治疗反应差。根据我国 ICIs 相关神经系统不良反应的临床诊治建议^[19],ICIs 导致的神经系统损害首选大剂量糖皮质激素冲击治疗,无效后选择静脉输注丙种球蛋白或血浆置换。但本文 2 例患者因病情较重、合并肺部感染等,免疫调节治疗方案以静脉输注丙种球蛋白及血浆置换为主。例 1 经血浆置换治疗后 MG 症状逐渐稳定至完全缓解,血清 AChR-Ab 转为阴性,且随访 5 个月余肌无力症状未复发。例 2 因严重感染导致多器官功能衰竭而死亡。据报告,ICIs 引起神经肌肉损害的死亡率约为 30%^[5,14]。因此,早期的诊断及治疗选择显得尤为重要。

本文首先在国内报告 2 例使用 ICIs 治疗恶性肿瘤时出现神经肌肉、心肌和肝脏损害并发症的患者。其中 MG 是最主要表现,但与经典 MG 不同,ICIs 所致的 MG 未见累及眼外肌,可迅速进展为肌无力危象。早期诊断并及时治疗后,AChR-Ab 可以转为阴性,如不再使用 ICIs, MG 症状不再出现,甚至痊愈。但本文仅为 2 例病例报告,难以概括 ICIs 所致神经系统损害的所有临床特征,随着该类药物在我国恶性肿瘤治疗中广泛应用,临床医生应高度警惕其神经系统并发症的发生,及时总结病例和治疗方案,以提高诊断率和治疗效果。

参考文献

- [1] CHEN DS, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [2] PARDOLL DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [3] TOPALIAN SL, DRAKE CG, PARDOLL DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450-461.
- [4] KEIR ME, BUTTE MJ, FREEMAN GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704.
- [5] ZIMMER L, GOLDINGER SM, HOFMANN L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 210-225.
- [6] SANCHEZ K, PAGE DB, URBE W. Immunotherapy toxicities [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(3): 387-401.
- [7] VOGRIG A, FOURET M, JOUBERT B, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(6): e604.
- [8] SHIRAI T, SANO T, KAMIJO F, et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(1): 86-88.
- [9] MITSUNE A, YANAGISAWA S, FUKUHARA T, et al. Relapsed myasthenia gravis after nivolumab treatment [J]. *Intern Med*, 2018, 57(13): 1893-1897.
- [10] YUEN C, FLEMING G, MEYERS M, et al. Myasthenia gravis induced by avelumab[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(14): 1181-1185.
- [11] GONZALEZ NL, PUWANANT A, LU A, et al. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: new case and literature review[J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(3): 266-268.
- [12] MAEDA O, YOKOTA K, ATSUTA N, et al. Nivolumab for the treatment of malignant melanoma in a patient with pre-existing myasthenia gravis[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2016, 78(1): 119-122.
- [13] HADDOX CL, SHENOY N, SHAH KK, et al. Pembrolizumab induced bulbar myopathy and respiratory failure with necrotizing myositis of the diaphragm[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 673-675.
- [14] MAKARIOUS D, HORWOOD K, COWARD JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 128-136.
- [15] MOREIRA A, LOQUAI C, CLAUDIA P, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint

- inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2019, 106: 12–23.
- [16] MCGROGAN A, SNEDDON S, DE VRIES CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review [J]. Neuroepidemiology, 2010, 34: 171–183.
- [17] VALLET H, GAILLET L A, WEISS N, et al. Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma [J]. Ann Oncol, 2016, 27(7): 1352–1353.
- [18] CHANG E, SABICHI AL, YVONNE HS. Myasthenia gravis after nivolumab therapy for squamous cell carcinoma of the bladder [J]. J Immunother, 2017, 40(3): 114–116.
- [19] 史佳宇, 牛婧雯, 沈东超, 等. 免疫检查点抑制剂相关神经系统不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 633–638.
- [20] CUZZUBBO S, JAVERI F, TISSIER M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature[J]. Eur J Cancer, 2017, 73: 1–8.
- [21] GILHUS NE. Myasthenia gravis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(26): 2570–2581.

(收稿日期:2019-11-19)

(责任编辑:肖雅妮)

描述统计检验结果需注意的问题

论文描述统计检验结果时,应注意以下问题:

1. P 值指零假设成立的前提下,出现目前样本数据对应的统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)乃至更极端数值的概率。因此,描述统计检验结果时应给出统计量(如 t 值、 F 值、 χ^2 值等)和 P 值。
2. 目前统计分析软件已可以计算精确的 P 值,文中应报告精确的 P 值。当 P 值过小,统计软件输出结果 P 值为“0.000”,是因为目前小数位数不足以显示有效数字,在文中描述结果应写为“ $P<0.001$ ”或“ $P<0.01$ ”。
3. 当 $P<0.05$ 时,其统计学含义为可以拒绝零假设,因此可以得到“组间差异有统计学意义(significant difference)”的结论,而不译作“有显著差异”。更不能因为 P 值较小,如 $P<0.01$,而称“差异非常显著”。