

·病例报告·

胃癌腹膜转移患者经程序性死亡蛋白-1 抑制剂治疗出现免疫相关性脑病一例

王超 蔡建 王辉 袁紫旭 雷彬花

中山大学附属第六医院结直肠肛门外科, 广州 510655

王超工作单位为河南省三门峡市中心医院胃肠外科, 三门峡 472000; 现在中山大学附属第六医院进修

通信作者: 袁紫旭, Email: yuanzx@mail2.sysu.edu.cn

Immune-associated encephalopathy after PD-1 inhibitor therapy in a patient with peritoneal metastasis of gastric cancer: a case report

Wang Chao, Cai Jian, Wang Hui, Yuan Zixu, Lei Binhua

【摘要】 报道 1 例 29 岁女性患者, 因胃癌术后腹腔转移就诊于中山大学附属第六医院。经回肠造口术+卵巢切除术后经免疫治疗前评估后, 接受“FOLFOX+信迪利单抗”方案治疗 1 疗程, 出现免疫相关性脑病。立即停止使用 PD-1 抑制剂, 并给予激素冲击治疗。症状完全消失, 随访 9 个月, 未再出现神经系统症状。

【关键词】 免疫相关性脑病; 神经系统毒性反应; 免疫检查点抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82103038)

患者女性, 29 岁, 患者因胃癌伴出血就诊于外院, 于 2020 年 5 月 22 日在外院行“全胃切除术”, 术后口服替吉奥治疗 4 个疗程, 2020 年 12 月 27 日复查胸腹盆增强 CT 提示, 胃癌术后腹腔转移而于 2020 年 12 月 23 日转至中山大学附属第六医院就诊, 行回肠造口术+卵巢切除术, 术后恢复顺利, 恢复正常饮食。术后经免疫治疗前评估未见明显异常, 于 2021 年 1 月 23 日开始给予“FOLFOX6(奥沙利铂+四氢叶酸+氟尿嘧啶)+程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂(信迪利单抗, 200 mg)”化疗第 1 疗程, 于 2021 年 1 月 26 日突然出现头晕, 心慌, 大汗, 并伴言语、张口、闭眼、动眼及伸舌障碍和伴吞咽困难, 但神志清楚。患者既往无高血压、冠心病、糖尿病及自身免疫疾病等病史, 个人史和家族史无特殊。

查体: 体温 36.8℃, 心率 162 次/min, 呼吸 24 次/min, 血压 96/61 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 血氧饱和度 98%。神志清, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3 mm, 双侧瞳孔对光反射灵敏, 面部表情僵硬, 无法张口、伸舌、言语, 吞咽困难, 无法闭眼及转动眼球, 无法露齿、鼓腮, 双侧肢体肌力及肌张力正

常, 巴氏征及跟腱反射均未引出。血糖 8.3 mmol/L, 心肌酶提示正常: 0.101 μg/L。血常规、凝血功能、肝肾功能、生化均未见异常。腰穿颅内压、脑脊液常规、生化、细菌培养未见异常。心电图提示阵发性室上速, ST-T 改变。

头颅 MRI 提示: 胼胝体及双侧额叶深部白质半卵圆中心、放射冠、内囊后肢对称性片状异常信号, 考虑细胞毒性水肿。结合临床病史, 提示化疗相关的急性脑白质损伤可能, 见图 1A。神经内科医师会诊后行腰穿检查, 颅内压正常, 脑脊液常规、生化及细菌培养未见异常, 排除感染性疾病、代谢性疾病、脑转移、脑血管病如脑出血、脑梗死及肿瘤软脑膜转移。患者临床表现倾向于神经系统表现, 且处于化疗用药后, 考虑药物毒性所致。奥沙利铂和氟尿嘧啶相关毒性反应与患者临床症状不相符, 综合年龄、病史、临床表现, 考虑免疫治疗 PD-1 抑制剂应用后所致免疫相关性脑病。

患者予以地塞米松磷酸钠注射液 10 mg 静脉注射 2 次/d 治疗, 3 d 后患者症状明显改善, 后改为口服甲泼尼龙片治疗, 初始剂量为 48 mg/d, 第 3 天后改为 32 mg/d, 第 6 天后改为 16 mg/d, 第 9 天后停药。经 2 周治疗, 患者神经系统症状

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211026-00436

收稿日期 2021-10-26 本文编辑 王静

引用本文: 王超, 蔡建, 王辉, 等. 胃癌腹膜转移患者经程序性死亡蛋白-1 抑制剂治疗出现免疫相关性脑病一例[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(3): 266-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211026-00436.



完全缓解,顺利出院。随访 9 个月未再出现类似症状;MRI 未见明显异常,见图 1B 和图 1C。患者后续改用 FOLFOX6 方案继续化疗,未再使用 PD-1 抑制剂,未再出现类似的症状。

讨论 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 通过阻断免疫检查点相关活性,增强 T 细胞的免疫应答,从而杀伤肿瘤^[1]。近年来,随着免疫治疗在胃肠道实体肿瘤中的广泛使用,免疫相关的不良事件 (immune-related adverse events, IRAE) 不断被报道,引起了临床医生的重视。神经系统相关免疫毒性反应比较少见,常见于重症肌无力、格林-巴利综合征、免疫相关性脑病等^[2-6]。本文报道 1 例应用 PD-1 抑制剂后出现免疫相关性脑病的病例,旨在提高对本病的认识能力和诊治水平。

目前,临床上应用的 ICI 主要作用于细胞毒性 T 细胞相关抗原-4 (CTLA-4)、PD-1 及程序性死亡蛋白配体 (programmed death ligand-1, PD-L1)^[7]。ICI 适用于原发肿瘤和转移瘤,辅助/新辅助治疗^[8]。ICI 阻断 T 细胞负性调控信号解除免疫抑制,增强 T 细胞抗肿瘤效应的同时,也可能异常增强自身的免疫反应,导致免疫调节失衡,使正常组织表现出自身免疫样的炎症反应,即 IRAE。若不予以积极有效的临床干预,严重时危及生命。它可影响几乎所有器官系统,通常包括胃肠道、肝胆系统、肺、内分泌系统和皮肤等,其中心脏、造血系统、神经及眼部发生率相对较低^[9]。接受 PD-1 抑制剂治疗后出现免疫相关性脑病的患者约占 0.2%,非常罕见^[10-12];其临床表现多样,可出现发热、头痛、乏力、精神错乱、注意力受损和定向障碍等^[13-14]。头颅 MRI 可表现为边缘系统弥散受限,亦可表现为大片病灶伴轻度强化^[12]。脑脊液检查可提示细胞数及蛋白定量升高^[6];在病理上可表现为广泛的脱髓鞘改变、水肿及坏死改变或血管周围及脑实质当中的大量淋巴细胞浸润^[10-11]。

此例患者为青年女性,应用 PD-1 抑制剂第 3 天即出现神经系统毒性反应,在临床上较为罕见。在面对这样的急症时,往往对医生的诊断形成巨大的挑战。结合此例患者,血常规、CRP 正常,脑脊液常规、生化未见明确异常,脑脊液细

菌培养阴性,排除中枢感染;肝肾功能、电解质等检查,未发现有明确异常,初步排除代谢性脑病。头颅 MRI 提示弥漫性脑细胞毒性水肿,排除颅内转移、颅内肿瘤及脑梗塞,因此考虑患者神经系统症状与输注治疗药物相关。与 PD-1 抑制剂同时合用的还有奥沙利铂和氟尿嘧啶,其中奥沙利铂常见的不良反应有末梢神经毒性,可以表现为肢体远端的感觉障碍,如指趾末端麻木或感觉减退,口腔咽喉部位感觉迟钝,以及骨髓抑制、粒细胞减少等。氟尿嘧啶随着药物蓄积,可出现缓慢发展的记忆障碍、偏盲、偏瘫、共济失调等神经系统毒性反应。这些与患者临床症状不相符合。患者后续给予“FOLFOX6”方案化疗时未出现类似神经系统不良反应,进一步排除了奥沙利铂及氟尿嘧啶所致的神经毒性。根据不良事件严重程度分级标准^[15]进行判断,患者症状较重,影响自理性日常生活活动,为 3~4 级,需终生停止使用 PD-1 抑制剂。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(4): 235-247. DOI: 10.1038/nrd.2015.35.
- [2] Sanchez K, Page DB, Urba W. Immunotherapy toxicities [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2019, 28(3): 387-401. DOI: 10.1016/j.soc.2019.02.009.
- [3] 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). DOI: 10.1212/NXI.0000000000000604.
- [4] 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. DOI: 10.1093/jcco/hyv158.
- [5] Mitsune A, Yanagisawa S, Fukuhara T, et al. Relapsed myasthenia gravis after nivolumab treatment [J]. Intern Med, 2018, 57(13):

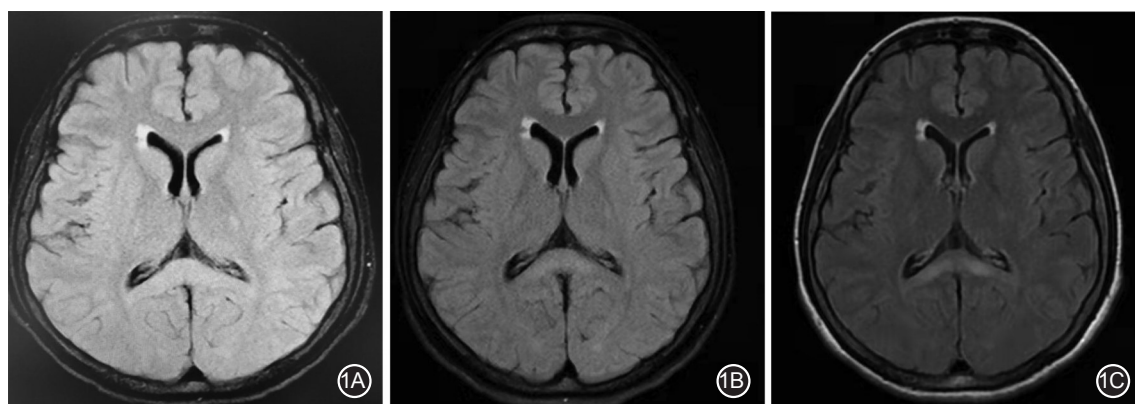


图 1 患者头颅 MRI 检查 1A. 2021 年 1 月 26 日检查示胼胝体及双侧额叶深部白质半卵圆中心、放射冠、内囊后肢对称性片状异常信号;1B. 2021 年 3 月 24 日检查示胼胝体压部及半卵圆中心、内囊后肢对称性异常信号影,累及范围较前局限;1C. 2021 年 9 月 10 日检查示脑细胞水肿完全消退

- 1893-1897. DOI:10.2169/internalmedicine.9153-17.
- [6] Shi S, Jaoube JA, Kanwar R, et al. Neurological adverse effects due to programmed death 1 (PD-1) inhibitors[J]. J Neurooncol, 2020, 148(2):291-297. DOI:10.1007/s11060-020-03514-8.
- [7] Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7):DOI:10.1136/jitc-2021-002890.
- [8] Mocan - Hognogi DL, Trancă S, Farcaș AD, et al. Immune checkpoint inhibitors and the heart[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:726426. DOI:10.3389/fcvm.2021.726426.
- [9] Khauli MA, An TJ, Anderson MA. Imaging findings in immunotherapy-related renal toxicity[J]. J Immunother, 2021, DOI:10.1097/CJI.0000000000000398.
- [10] Bossart S, Thurneysen S, Rushing E, et al. Case report: encephalitis, with brainstem involvement, following checkpoint inhibitor therapy in metastatic melanoma[J]. Oncologist, 2017, 22(6):749-753. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0366.
- [11] Leitinger M, Varosanec MV, Pikija S, et al. Fatal necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: case report and review of the literature [J]. Front Immunol, 2018, 9: 108. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00108.
- [12] Salam S, Lavin T, Turan A. Limbic encephalitis following immunotherapy against metastatic malignant melanoma [J]. BMJ Case Rep, 2016, 2016. DOI:10.1136/bcr-2016-215012.
- [13] Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors [J]. Curr Opin Neurol, 2016, 29(6):806-812. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000391.
- [14] Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer [J]. JAMA Neurol, 2016, 73(8):928-933. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.1399.
- [15] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5 [EB/OL]. (2017-11-27) [2022-01-16]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

·读者·作者·编者·

在本刊发表的论文中可直接使用的英文缩写名词

AEG(食管胃结合部腺癌)
AJCC(美国癌症联合委员会)
ASA(美国麻醉医师协会)
ASCO(美国临床肿瘤协会)
BMI(体质指数)
CEA(癌胚抗原)
CI(置信区间)
CSCO(中国临床肿瘤学会)
DFS(无病生存率)
DNA(脱氧核糖核酸)
EMR(内镜黏膜切除术)
ERAS(加速康复外科)
ESD(内镜黏膜下剥离术)
ESMO(欧洲肿瘤内科学会)
EUS(内镜超声检查术)
FDA(美国食品药品监督管理局)
GIST(胃肠间质瘤)
HR(风险比)
ICU(重症监护病房)
Ig(免疫球蛋白)
IL(白细胞介素)
ISR(经括约肌间切除术)
NOSES(经自然腔道取标本手术)

NOTES(经自然腔道内镜手术)
MRI(磁共振成像)
MDT(多学科综合治疗协作组)
NCCN(美国国立综合癌症网络)
NIH(美国国立卫生院)
NK细胞(自然杀伤细胞)
OS(总体生存率)
OR(比值比)
PET(正电子发射断层显像术)
PFS(无进展生存率)
PPH(吻合器痔上黏膜环切钉合术)
RCT(随机对照试验)
RNA(核糖核酸)
ROC曲线(受试者工作特征曲线)
RR(相对危险度)
PCR(聚合酶链反应)
taTME(经肛全直肠系膜切除术)
TME(全直肠系膜切除术)
TNF(肿瘤坏死因子)
UICC(国际抗癌联盟)
VEGF(血管内皮生长因子)
WHO(世界卫生组织)