



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.04

文章编号: 2095-1264(2024)04-0406-05

## 帕博利珠单抗联合伊匹木单抗导致结肠癌患者 免疫性脑炎的病例报告

程妍<sup>1</sup>, 湛赞<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>宁乡市中医医院临床药学室, 湖南长沙, 410600; <sup>2</sup>湖南省肿瘤医院临床药学室, 湖南长沙, 410013)

**摘要:** 在肿瘤治疗过程中,免疫检查点抑制剂(ICI)导致的免疫性脑炎在免疫相关不良事件(irAE)中占比较低,而一旦发生,将严重影响患者生存。本文报道1例结肠癌患者使用帕博利珠单抗联合伊匹木单抗治疗后,第3天即出现反应迟钝、口齿不清等神经系统症状,经一系列检查后考虑免疫性脑炎,给予甲泼尼龙 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗,14 d后病情得到改善,随后甲泼尼龙逐渐减量,直至停药,患者相关检查结果及症状均恢复正常。ICIs相关神经系统不良反应的早期诊断和治疗对患者预后具有重要意义,本病例对研究PD-1抑制剂和CTLA-4抑制剂所致免疫性脑炎及其治疗方案的制定具有重要参考价值。

**关键词:** 结肠癌; 帕博利珠单抗; 伊匹木单抗; 免疫性脑炎; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件

**中图分类号:** R735.3+5; R730.6 **文献标识码:** A

## A case report of immune encephalitis caused by pembrolizumab and ipilimumab in a colon cancer patient

CHENG Yan<sup>1</sup>, CHEN Yun<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Ningxiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410600, Hunan, China; <sup>2</sup>Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

**Abstract:** In the course of anti-tumor therapy, immune encephalitis caused by immune checkpoint inhibitors (ICI) accounts for a relatively low proportion of immune-related adverse events (irAE), but once it occurs, it will seriously affect the survival of patients. This article reported a colon cancer patient who was treated with pembrolizumab combined with ipilimumab and developed neurological symptoms such as slow reaction and slurred speech on the 3rd day of treatment. After a series of examinations, immune encephalitis was considered, and methylprednisolone was administered at a dose of  $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ . The patient's condition improved after 14 days of treatment, and methylprednisolone was gradually tapered off until it was discontinued. The patient's relevant examination results and symptoms have returned to normal. Early diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-related neurological adverse reactions are of great importance to the prognosis of patients. This report is of great significance for the study of immune encephalitis caused by PD-1 inhibitors and CTLA-4 inhibitors and the design of treatment regimens for this side effect.

**Key words:** Colon cancer; Pembrolizumab; Ipilimumab; Immune encephalitis; Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events

### 0 前言

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已成为抗肿瘤治疗领域的突破性进展

之一,随着ICIs的广泛应用,临床逐渐出现多种不良事件,不但影响疗效,还可能威胁患者生命安全。因此,免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)越来越受到关注。

作者简介:程妍,女,硕士,药师,研究方向:临床药学。

ICIs 可通过激活 T 细胞增强全身免疫反应,发挥抗肿瘤作用,但也可引起全身或局部炎症和自身免疫反应,以及直接或间接的神经毒性<sup>[1]</sup>。免疫相关性神经毒性并不常见,接受细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制剂治疗的患者发生率为 3.8%, 接受程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂治疗的患者发生率为 6.1%, 接受二者联合治疗的患者发生率为 12%, 3~4 级以上免疫相关性神经毒性发生率低于 1%, 中位发生时间为 6 周<sup>[2-3]</sup>。目前,已报告的免疫相关神经毒性包括重症肌无力、格林-巴利综合征、无菌性脑膜炎、脑炎、横断性脊髓炎等,这些神经毒性虽不常见,但可能导致永久的后遗症和偶发性死亡<sup>[4-7]</sup>。一项药物警戒研究利用日本药物不良事件报告 (Japanese Adverse Drug Event Report, JADER) 数据库比较 ICIs 和其他药物引起的脑炎发生率,结果表明,与其他药物相比,阿替利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和伊匹木单抗的脑炎发生率较高,且发病时间差异较大,因此,最后一次给予患者 ICIs 后应监测 1 年以上<sup>[8]</sup>。

大多数免疫性脑炎患者表现为精神状态改变,如意识模糊、失语和躁动等症状,还可能表现出行走困难、发热、头痛、癫痫发作和疲劳乏力等<sup>[5, 9-11]</sup>; 脑脊液中可能检测到白细胞增多、IgG 及蛋白水平升高<sup>[5, 12-13]</sup>; 头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可见边缘系统弥散受限、大片病灶伴轻度强化,可能显示非特异性炎症改变<sup>[1]</sup>; 脑电图 (electroencephalogram, EEG) 可能显示正常或癫痫发作非特异性模式<sup>[2, 14]</sup>。此外,免疫相关性神经毒性需要与转移性肿瘤或副肿瘤综合征、自身免疫性疾病、脑卒中、血管炎等疾病相区别<sup>[15]</sup>, 其临床表现和发病机制复杂,个体对治疗的反应差异较大,对临床治疗是一个巨大挑战。

## 1 病历资料

患者,女,53 岁,无吸烟史和饮酒史,2017 年 6 月被诊断为乙状结肠癌肺转移,病理分期为 pT3N1M1 IV 期,病理提示中分化腺癌,免疫组化结果显示错配修复蛋白表达完整 (proficient mismatch repair, pMMR)。患者于 2017 年 9 月行乙状结肠癌切除术,术后行 6 周期 mFOLFOX6 方案化疗。2018 年 2 月行 VATS 右上叶尖段切除术,术后继续行 5 周期

mFOLFOX6 方案化疗,期间定期复查,病情稳定。2021 年 10 月 PET-CT 提示右半横结肠符合结肠癌征象,左侧附件转移,腹膜、网膜转移;病理活检提示 (横结肠) 低分化腺癌;基因检测结果显示 KRAS 突变、BRAF<sup>V600E</sup> 突变、NRAS 野生型、MSI-H。2021 年 11 月开始行 28 周期帕博利珠单抗 200 mg 免疫治疗。2023 年 6 月复查 CT 提示横结肠管壁增厚范围较前增大,考虑病情进展。医生建议使用 PD-1 抑制剂加 CTLA-4 抑制剂治疗。患者提出帕博利珠单抗已满足赠药条件,要求使用帕博利珠单抗联合伊匹木单抗免疫治疗。免疫治疗前完善催乳素 (prolactin, PRL)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、皮质醇、促肾上腺皮质激素 (adreno corticotropic hormone, ACTH) 等检查,未见明显异常。2023 年 7 月 14 日予帕博利珠单抗 200 mg 联合伊匹木单抗 50 mg 治疗后出院。

患者接受免疫治疗后第 3 天开始出现明显乏力、反应迟钝、口齿欠清、步态不稳,随后出现意识模糊、言语障碍、活动后气促,稍有咳嗽,为求进一步治疗,于 2023 年 7 月 24 日入院。完善相关检查,血细胞分析:血红蛋白  $71.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 红细胞  $2.84 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ , 提示中度贫血;电解质常规:钠  $122.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 提示低钠血症;肝功能常规检查:白蛋白  $27.9 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 提示低蛋白血症;肿瘤标志物:癌胚抗原  $10.68 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 糖类抗原 125  $162.40 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 糖类抗原 724  $63.74 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 较前升高,甲状腺功能、PRL、FSH、LH、ACTH、皮质醇等未见明显异常。经多学科会诊 (multi-disciplinary treatment, MDT) 讨论后,认为神经系统 irAE 可能性大,同时需排除脑转移可能性,建议先经验性使用皮质类固醇激素治疗,观察治疗效果。根据患者体重 50 kg,予以激素甲泼尼龙琥珀酸钠  $100 \text{ mg}$  治疗,同时给予输血纠正贫血、人血白蛋白纠正低蛋白血症、浓氯化钠补钠等对症支持治疗。2023 年 7 月 26 日,患者软脑膜 MRI 提示左侧颞叶异常信号 (图 1),如图中红色箭头所指,炎性病变可能性大,考虑免疫相关性脑炎可能。经甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 3 d 后,乏力、反应迟钝等症状较前好转。2023 年 7 月 30 日,肺高分辨 CT 提示左下肺炎,左下肺可闻及少许啰音,不排除感染性肺炎可能,予以左氧氟沙星  $0.5 \text{ g}$  ivgtt qd 抗感染,并继续使用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗。2023 年 8 月 4 日复查甲状腺功能:游离三碘甲状腺原氨酸  $2.220 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、三



图1 患者脑部增强MRI

Fig. 1 Enhanced MRI of the patient's brain

碘甲状腺原氨酸  $0.450 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、促甲状腺素  $19.160 \mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，考虑免疫治疗所致继发性甲状腺功能减退，予以左甲状腺素片  $50 \mu\text{g po qd}$  替代治疗。2023 年 8 月 7 日，患者出院时神志清晰、口齿流利，无乏力、反应迟钝症状，复查血常规、电解质、凝血功能等未见明显异常，改用泼尼松片  $70 \text{ mg}$  口服治疗，逐渐减量直至停药，暂不行抗肿瘤治疗。

结合患者临床症状和检查检验结果，出院诊断如下：(1)免疫性脑炎 3 级；(2)继发性甲状腺功能减退；(3)低钠血症；(4)低蛋白血症；(5)左下肺炎；(6)横结肠癌化疗后 cTxN+M1 IV 期，低分化腺癌，左侧附件转移，腹膜、网膜转移，MSI-H；(7)乙状结肠癌肺转移术后，化疗后 pT3N1M1 IV 期，中分化腺癌。

临床药师在患者住院期间对其进行药学监护和用药教育，观察患者意识模糊、反应迟钝等症状是否缓解，监护贫血、低蛋白血症、电解质等指标是否恢复正常。患者存在左肺炎，伴有咳嗽、咳痰，给予左氧氟沙星  $0.5 \text{ g ivgtt qd}$  抗感染，临床药师指导患者正确排痰姿势，避免呛咳，并监护咳嗽、咳痰症状有无好转。由于患者长期使用大剂量激素类药物进行治疗，应告知患者及家属注意卫生，避免到感染高发场所活动，预防卡氏肺囊虫肺炎和真菌感染。出院时改为泼尼松口服治疗，每日  $70 \text{ mg}$ 。临床药师指导患者激素减量的方案和时间，建议每日晨起时服药，自 2023 年 8 月 12 日起减量至  $60 \text{ mg}$ ，以后每周减量  $10 \text{ mg}$ ，直至停药。在激素治疗期间，患者需每日补充  $400$  单位维生素 D 和  $500 \text{ mg}$  钙片，以降低骨质疏松风险。患者继发甲状腺功能减退，出院后需继续口服左甲状腺素片  $50 \mu\text{g}$ ，每日晨起时服用 1 次，1 周后复查甲状腺功能，根据检查结果调整剂量。

患者于 2023 年 9 月 18 日再次入院，入院时神志清晰、言语流利，无咳嗽、咳痰等症状。完善相关检查，白细胞  $12.87 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ，中性粒细胞绝对值  $9.58 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ，考虑泼尼松导致血细胞升高；糖类抗原  $19-9$   $33.70 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，糖类抗原  $724$   $195.80 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，癌胚抗原  $14.75 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，较前升高；肝肾功能、电解质、甲状腺功能、FSH、LH、PRL 等未见明显异常。患者经激素治疗后免疫性脑炎好转，未再行脑部 MR 检测。患者的治疗时间线如图 2 所示。

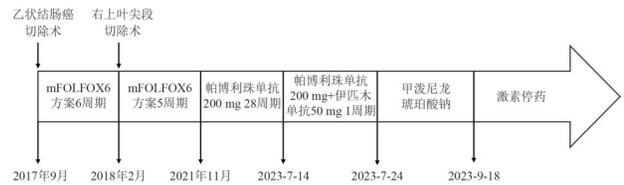


图2 患者治疗过程时间线

Fig. 2 Timeline of the course of treatment of the patient

## 2 讨论

该病例诊断为横结肠癌伴左侧附件转移及腹膜、网膜转移，基因检测结果为 KRAS 和 BRAF<sup>V600E</sup> 突变、NRAS 野生型、MSI-H。给予 28 周期帕博利珠单抗免疫治疗后病情进展，随后使用帕博利珠单抗联合伊匹木单抗免疫治疗。治疗第 3 天即发生免疫性脑炎，经甲泼尼龙冲击治疗后症状缓解。

免疫性脑炎是神经系统最常导致死亡的 irAE，大多数免疫性脑炎是 T 细胞介导的自身免疫过激反应(类似于其他 irAEs)。CTLA-4 和 PD-1 与相应配体结合对 T 细胞活性具有相似的抑制作用，均与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关，但下调时机、信号机制及免疫抑制的解剖位置、配体分布不同。CTLA-4 仅存在于静止的幼态 T 细胞中；而 PD-1 分布更为广泛，在多种免疫细胞上表达，如活化的 T 细胞、B 细胞和骨髓细胞等，在许多癌种中，PD-1 在大部分肿瘤浸润淋巴细胞上表达<sup>[16-17]</sup>。CTLA-4 既可以抑制 T 细胞激活，也可以抑制调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)，主要在 T 细胞激活的启动阶段起作用；PD-1 则在效应期抑制 T 细胞，诱导其进入静息状态，还可使 T 细胞自身增殖减少或发生凋亡，导致其无法识别肿瘤细胞<sup>[18]</sup>。CTLA-4 的 B7 配体由专门的抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)表达，通常位于淋巴结或脾脏；而程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和

PD-L2 的表达更为广泛,在肿瘤细胞和 APC 中均有表达,因此具有更广的临床应用。阻断 PD-1 导致的 irAEs 发生率明显低于阻断 CTLA-4<sup>[16-18]</sup>。

也有研究指出,使用 ICI 后,抗 Ma2 相关副肿瘤性疾病的发生率显著增加,通常会导致边缘脑炎。同时,免疫介导的脑炎也可发生于感染后,通常在非特异性病毒感染后出现,但 ICI 相关脑炎的发病机制仍不明<sup>[19-20]</sup>。

神经系统 irAEs 通常对皮质类固醇和其他免疫调节治疗(如血浆置换、静脉注射免疫球蛋白)有反应,这些免疫调节治疗已用于严重神经系统 irAEs 或对皮质类固醇无反应的患者<sup>[21]</sup>。目前,尚无明确的数据指导免疫调节治疗的决策,临床医生常依赖于神经系统 irAEs 的病例报告、其他自身免疫性神经系统疾病的管理经验及个体患者的特征来进行临床决策。

帕博利珠单抗是 PD-1 抑制剂,伊匹木单抗是 CTLA-4 抑制剂,它们的不良反应涉及皮肤、消化道、肝脏、肺、甲状腺和垂体等器官或系统。为提高疗效,二者联合治疗是可取的,但毒性更大。有研究称,在 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)≥50%,且无表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变的转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中,使用帕博利珠单抗联合伊匹木单抗治疗并未提高疗效,而毒性则高于帕博利珠单抗单药治疗<sup>[22]</sup>。在一项针对抗 PD-1/PD-L1 治疗失败的黑色素瘤患者的研究中,帕博利珠单抗加伊匹木单抗(1 mg·kg<sup>-1</sup>)联合治疗表现出显著的抗肿瘤活性和可控的毒性特征。在所有患者中,有 29% 观察到应答,70% 的应答患者表现出持续缓解,中位持续缓解时间为 16.6 个月;最常见的不良反应是瘙痒、皮疹、腹泻、乏力、恶心和转氨酶升高。3~4 级不良事件发生率为 27%,最常见的是结肠炎或腹泻、皮疹和转氨酶升高,未发生免疫相关神经毒性<sup>[23]</sup>。

有研究显示,在晚期黑色素瘤患者中使用纳武利尤单抗加伊匹木单抗或单独使用纳武利尤单抗的治疗相关神经系统严重不良事件中,包括 6 例脑炎,其中 3 例使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合治疗,1 例序贯使用纳武利尤单抗和伊匹木单抗,2 例使用纳武利尤单抗。由于病例数少,难以发现 ICI 联用对脑炎发病时间和严重程度的影响。在排

除感染性病因之前,一些患者接受了抗病毒药物和广谱抗生素经验性治疗,但最终主要通过静脉输注类固醇来控制脑炎症状,其中 3 例还需静脉输注免疫球蛋白<sup>[9]</sup>。

根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2022 年免疫相关不良反应事件分类指南,该患者的免疫性脑炎属于 3 级,应永久停用 ICI,给予甲泼尼龙 1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 治疗,如症状严重,可给予甲泼尼龙 1 g·d<sup>-1</sup>,连续 3~5 d,同时给予免疫球蛋白 0.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 或血浆置换治疗,连续 5 d。报道显示,神经系统 irAEs 的中位缓解时间略短于 8 周<sup>[24]</sup>。

《中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)结直肠癌诊疗指南 2023》和 2023 年 NCCN 结肠癌指南均未推荐帕博利珠单抗联合伊匹木单抗治疗结肠癌,但患者因经济问题要求使用该方案。目前已发表的临床研究和病例报告尚无使用帕博利珠单抗联合伊匹木单抗治疗结肠癌导致免疫性脑炎的报道,且本病例的免疫性脑炎发生时间远早于既往报道,可能与联用伊匹木单抗有关。

本病例的诊疗也存在一些局限性。患者初始症状为乏力、意识模糊和反应迟钝,给予电解质、肝功能、晨起 8 点皮质醇、ACTH 和甲状腺功能检测及软脑膜 MR 检查,但未进行脑脊液和自身抗体检测。约 1/3 的 ICI 相关脑炎患者存在抗神经抗体或抗肿瘤神经抗体,因此,完善抗体检测,如抗 Ma2 抗体、抗 Hu 抗体、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体等,可以提高免疫性脑炎的确诊率<sup>[25]</sup>。脑脊液中蛋白水平升高、白细胞计数轻度升高(>5×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>)、淋巴细胞增多、IgG 水平升高、细菌学和病毒学检测阴性,或特异性寡克隆区带阳性等结果可以排除细菌性或病毒性脑膜炎,有助于免疫性脑炎的诊断<sup>[13, 25]</sup>。患者的软脑膜 MR 提示左侧颞叶异常信号,炎性病变可能性大,考虑免疫相关性脑炎可能。患者经过甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 3 d 后,意识模糊和反应迟钝症状有所好转,也进一步支持免疫性脑炎的诊断。

根据该患者免疫性脑炎的诊断及既往治疗经验,需要对所使用的 ICI 有足够的了解。患者在 ICI 治疗后,一旦出现异常症状,临床医生需判断这些症状是否可能由 ICI 引起,并立即完善相关检查。同时,需要排除其他原因,如感染、合并症、疾病进展、既往抗肿瘤治疗或合并用药的毒性等。此外,还要观察患者对糖皮质激素或 ICI 的治疗反应。患

者可能合并其他指标异常或继发其他免疫相关不良反应,因此,治疗过程中持续监测相关指标并进行对症治疗也非常重要,能够显著改善患者的症状及生活质量。本病例对于研究 PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂所致免疫性脑炎及其治疗方案的制定具有重要意义。

### 参考文献

[1] GU Y F, MENZIES A M, LONG G V, et al. Immune mediated neuropathy following checkpoint immunotherapy [J]. J Clin Neurosci, 2017, 45: 14–17. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.07.014.

[2] 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.

[3] SPAIN L, WALLS G, JULVE M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature [J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 377–385. DOI: 10.1093/annonc/mdw558.

[4] JOHNSON D B, MANOUCHEHRI A, HAUGH A M, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 134. DOI: 10.1186/s40425-019-0617-x.

[5] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(24): 1811–1832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211221-02842.

[6] 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. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.10.05.

[7] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版) [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 931–949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.

[8] CHISAKI Y, HATA H, MATSUMURA C, et al. The occurrence of encephalitis due to immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study [J]. Ther Innov Regul Sci, 2022, 56(2): 323–332. DOI: 10.1007/s43441-021-00365-x.

[9] LARKIN J, CHMIELOWSKI B, LAO C D, et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis [J]. Oncol, 2017, 22(6): 709–718. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0487.

[10] DUONG S L, BARBIERO F J, NOWAK R J, et al. Neurotoxicities associated with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. J Neurooncol, 2021, 152(2): 265–277. DOI: 10.1007/s11060-021-03695-w.

[11] SHI J Y, NIU J W, SHEN D C, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related adverse reactions in the nervous system [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(2): 481–487. DOI: 10.1111/1759-7714.13266.

[12] SANCHIS-BORJA M, RICORDEL C, CHIAPPA A M, et al. Encephalitis related to immunotherapy for lung cancer: analysis of a multicenter cohort [J]. Lung Cancer, 2020, 143: 36–39. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.03.006.

[13] SECHI E L, ZEKERIDOU A. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors in thoracic malignancies [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(3): 381–394. DOI: 10.1016/j.jtho.

2020.11.005.

[14] WILLIAMS T J, BENAVIDES D R, PATRICE K A, 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/jama-neurol.2016.1399.

[15] TUNKEL A R, GLASER C A, BLOCH K C, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 303–327. DOI: 10.1086/589747.

[16] FIFE B T, BLUESTONE J A. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways [J]. Immunol Rev, 2008, 224: 166–182. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x.

[17] LINSLEY P S, BRADSHAW J, GREENE J, et al. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement [J]. Immunity, 1996, 4(6): 535–543. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80480-x.

[18] BUCHBINDER E I, DESAI A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(1): 98–106. DOI: 10.1097/COC.0000000000000239.

[19] 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. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000604.

[20] MAILLES A, STAHL J P, BLOCH K C. Update and new insights in encephalitis [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(9): 607–613. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.002.

[21] TOUAT M, TALMASOV D, RICARD D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors [J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30(6): 659–668. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000503.

[22] BOYER M, SENDUR M A N, RODRÍGUEZ-ABREU D, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score  $\geq$  50%: randomized, double-blind phase III KEYNOTE-598 study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2327–2338. DOI: 10.1200/JCO.20.03579.

[23] OLSON D J, EROGLU Z, BROCKSTEIN B, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(24): 2647–2655. DOI: 10.1200/JCO.21.00079.

[24] 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/jnccn.2022.0020.

[25] FAN S Y, REN H T, ZHAO L, et al. Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2020, 16(6): 291–298. DOI: 10.1111/ajco.13375.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 程妍, 谌赞. 帕博利珠单抗联合伊匹木单抗导致结肠癌患者免疫性脑炎的病例报告 [J]. 肿瘤药学, 2024, 14(4): 406–410. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.04.

Cite this article as: CHENG Yan, CHEN Yun. A case report of immune encephalitis caused by pembrolizumab and ipilimumab in a colon cancer patient [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(4): 406–410. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.04.