

Atezolizumab 致小细胞肺癌患者 SOX1 抗体阳性副肿瘤性脑炎并相关神经系统不良事件文献分析

李 潇,张艳华

(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] **目的:**探讨 atezolizumab 致中枢神经系统不良事件的临床特征及治疗策略,为临床识别及治疗提供参考。**方法:**检索 Pubmed, Webscience, CNKI, Wanfang database 等中英文数据库,筛选 atezolizumab 导致中枢神经系统不良事件的非综述性文章,并对相关病例总结分析,结合文献对我院收治的 atezolizumab 致小细胞肺癌患者 SOX1 抗体阳性副肿瘤性脑炎病例进行讨论。**结果:**atezolizumab 致中枢神经系统不良反应案例已有报道,但以 SOX1 抗体阳性为特征的副肿瘤性脑炎为首例。自身抗体检测对本例临床诊断具有参考价值,及时的大剂量激素冲击疗法和血浆置换使本例患者得到较好的临床结局。**结论:**atezolizumab 治疗前及治疗期间应密切监测患者的神经系统表现,警惕副肿瘤性脑炎的发生,必要时应对相关自身抗体进行系统性评估。

[关键词] atezolizumab;神经免疫相关不良反应;SOX1 抗体;副肿瘤性脑炎

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1269-06

A case of anti-SOX1 paraneoplastic neurological encephalitis induced by atezolizumab in patient with small cell lung cancer and literature review of neurological adverse events

LI Xiao, ZHANG Yan-hua

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

[Abstract] **Objective:**To explore the clinical characteristics and treatment strategies of central nervous system adverse events induced by atezolizumab to provide reference for recognition and treatment of such events. **Methods:** Non-review articles on central nervous system adverse events caused by atezolizumab were screened, and relevant cases were summarized and analyzed. Furthermore, a case of anti-SOX1 paraneoplastic neurological encephalitis induced by atezolizumab in our hospital were discussed in combination with literature. **Results:** Atezolizumab-induced central nervous system adverse reactions have been reported, but anti-SOX1 paraneoplastic neurological encephalitis was reported for the first time. Autoimmune antibody test had reference value for clinical diagnosis of this case. And simultaneous steroid pulse therapy and plasmapheresis were performed, leading to ideal clinical outcome. **Conclusion:**The nervous system manifestation of patients using atezolizumab should be closely monitored pre and post treatment and clinicians should be alert to the occurrence of paraneoplastic encephalitis. The relevant

[作者简介] 李潇,女,医学博士,主管药师,主要研究方向为临床药学。联系电话:(010)88196338, E-mail:lixiao19881030@126.com。

[通讯作者] 张艳华,女,理学学士,主任药师,主要研究方向为医院药学。联系电话:(010)88196206, E-mail:zyh8812@163.com。

autoantibodies should be systematically evaluated in times of need.

[Key words] atezolizumab; neurological immune-related adverse effects; anti-SOX1; paraneoplastic neurological encephalitis

副肿瘤神经系统综合征(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)是一组由肿瘤的远隔效应所致、与特定血清抗体相关的自身免疫介导的神经系统疾病,可伴发在任何肿瘤类型的任何阶段,其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是PNS最常合并发生的肿瘤^[1-2]。近年来,随着免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint inhibitors, ICIs)被广泛应用于恶性肿瘤的治疗,与之相关的免疫毒性发生率也显著增加,特别是以PNS为主要表现的神经免疫相关不良反应(neurological immune-related adverse effects, nirAEs)。目前,多个研究指出ICIs可通过多种免疫激活放大效应诱导PNS相关nirAEs的发生,强调及时诊断和治疗对预防不可逆转的神经功能缺损的重要性^[3-5]。

atezolizumab是一种靶向程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的治疗性单克隆抗体,目前已被批准用于SCLC、非小细胞肺癌(NSCLC)、三阴性乳腺癌、尿路上皮癌、膀胱癌、肝癌等多个癌种^[6]。atezolizumab引起的免疫相关不良反应(immune-related adverse effects, irAEs)发生率低于其他ICIs,最常见的是疲劳、皮肤和胃肠道等症状^[6-7]。近期几篇报道描述了在应用atezolizumab治疗后发生严重的脑炎、脑病等中枢神经系统综合征的病例^[8-11]。鉴于nirAEs往往较严重甚至导致死亡,且在识别、诊断和治疗方面缺少经验,因此临床应给予足够关注。

本文报道了1例SCLC患者在接受atezolizumab治疗后发生以SOX1抗体阳性为特征的危及生命的副肿瘤性脑炎。通过高剂量糖皮质激素冲击、积极的血浆置换以及高级生命支持等治疗,患者获得了较好的临床结局。本病例提示临床atezolizumab治疗期间应密切监测患者的神经系统表现,出现相关症状时应考虑ICIs诱导PNS脑炎发生的可能性,并及时对相关自身抗体进行评估。

1 病情介绍

患者女性,66岁,因右肺下叶小细胞癌于2021年12月31日行第1周期治疗,具体方案:白蛋白紫杉醇392 mg(d1)+卡铂700 mg(d1)+atezolizumab 1 200 mg(d1),治疗过程顺利。4 d后患者出现无

明显诱因发热,最高体温为38.9℃,伴咳嗽咳痰,血常规提示Ⅲ度粒细胞减少,予以升高白细胞及抗感染治疗后好转,复查血常规粒细胞恢复正常。2022年1月12日,肿瘤治疗后12 d,患者再次出现发热,最高体温为39℃,并伴有头晕,化验结果结合胸部CT考虑患者肺部感染、低钠血症,予以抗感染、补钠、雾化祛痰等对症治疗。2022年1月15日患者出现情绪不稳定、言语混乱。1 d后病情加重,出现间断意识不清,不能言语,双眼右侧斜视,予急查头颅增强CT,结果未见明显异常。2022年1月18日患者因二氧化碳潴留紧急行气管插管,并转入ICU进一步治疗。

患者持续呼吸机辅助通气状态,伴有高热,查体:颈抵抗(+),右上肢及右下肢肌张力增高、左侧巴氏征可疑阳性。复查胸部CT提示双肺渗出较前明显加重,化验结果显示白细胞和降钙素原等指标未见异常,因此肺部不排除免疫相关肺炎可能,结合既往支气管扩张、Ⅲ度骨髓抑制病史,入院痰培养示铜绿假单胞菌,继续用美罗培南1 g,每隔8 h用药1次(q8h)联合万古霉素1 g,q12h抗感染,同时给予甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg抗感染治疗。患者神经系统进展迅速,意识障碍并新发间断肌阵挛性发作(格拉斯哥评分E1VTM1)。考虑患者头颅CT未见明显异常及SCLC治疗史,不排除免疫相关脑炎,给予退热、镇痛、镇静、营养等支持治疗,并加强保肝、抑酸等治疗,同时完善脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)免疫性脑炎抗体及感染相关检测。CSF检测初步的结果显示:浓缩查抗酸杆菌(-),浓缩涂片查细菌(-);CSF生化3项:葡萄糖4.79 mmol·L⁻¹,氯129 mmol·L⁻¹,蛋白质1.227 g·L⁻¹。

鉴于患者病情危重及对免疫性脑炎的高度怀疑,经多学科会诊,分别于2022年1月22日、2022年1月24日、2022年1月26日行血浆置换3次,并血浆置换后给予甲泼尼龙琥珀酸钠1 000 mg冲击治疗3 d,动态监测T淋巴细胞亚群、免疫相关指标。加用丙戊酸钠持续泵入抗癫痫并逐渐降低镇静药物剂量。在原抗感染方案中(美罗培南1 g,q8h+万古霉素1 g,q12h)新增卡泊芬净首剂70 mg,随后50 mg,qd和更昔洛韦250 mg,q12h预防性抗感染

治疗,并床旁保护性隔离。2022年1月24日,患者神志明显改善,格拉斯哥评分E3VTM6,未再出现肌阵挛性发作,四肢肌力逐渐恢复,双上肢肌力2级、双下肢肌力1级,体温基本恢复正常,体温为37.2℃。2022年1月25日甲泼尼龙琥珀酸钠减量为500 mg, qd,继续抗感染、营养支持与呼吸机辅助呼吸。2022年1月26日患者病情进一步好转,顺利拔除气管插管,并行头颅核磁检查,报告显示未见转移征象,除副鼻窦炎以外无明显异常,经神经内科阅片会诊考虑自身免疫性边缘叶脑炎可能。与此同时,脑脊液

及血液相关检查回报(2022年1月20日送检),CSF单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、结核、梅毒、隐球菌等常见颅内感染病原筛查均为阴性。患者有明确的神经免疫损伤,CSF和血液标本中多项脑损伤的特异性生化标志物显示阳性。CSF和血液标本中未检测出自身免疫性脑炎抗体和重症肌无力相关抗体。在副肿瘤抗体谱检测中,SOX1抗体被检出,脑脊液中有40个寡克隆条带,血清分析显示SOX1抗体高滴度。详细检查项目见表1。继续上述治疗,并逐渐减少激素用量和降级抗生素,患者病情得到进一步改善。

表1 CSF和/或血相关检测

检查项目	结果提示	检查项目	结果提示
神经免疫损伤的相关检查			
CSF、血寡克隆区带(OCB)	阳性	血脑屏障通透性(BBB)	↑
IgG 指数	正常	CSF 24hIgG 鞘内合成率(IgG-Syn)	↑
CSF 髓鞘碱性蛋白(MBP)	正常	血髓鞘碱性蛋白	↑
CSF、血髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG. Ab)	正常	CSF、血神经元特异性烯醇化酶(NSE)	正常
CSF、血中枢神经特异蛋白(S100β)	↑	CSF、血髓鞘碱性蛋白自身抗体(MBP. Ab)	↑
CSF 自身免疫性脑炎抗体			
CSF、血谷氨酸受体(NMDAR)	阴性	CSF、血电压门控性钾离子通道富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(VGKC-LGI1)	阴性
CSF、血谷氨酸受体(AMPA1)	阴性	γ-氨基丁酸 B 受体 GABAB	阴性
CSF、血谷氨酸受体(AMPA2)	阴性	CSF、血二基态肽酶样蛋白6(DPPX)	阴性
CSF、血电压门控性钾离子通道接触蛋白相关蛋白2(VGKC-CASPR2)	阴性	CSF、血代谢型谷氨酸受体5(mGluR5)	阴性
副肿瘤抗体			
CSF、血 Hu	阴性	CSF、血 Tr	阴性
CSF、血 Yo	阴性	CSF、血 Zic4	阴性
CSF、血 Ri	阴性	CSF、血 GAD65	阴性
CSF、血 CV2	阴性	CSF、血 Recoverin	阴性
CSF、血 Ma2	阴性	CSF、血 PKCγ	阴性
CSF、血 Ma1	阴性	CSF、血 Titin	阴性
CSF、血 Amphiphysin	阴性	CSF、血 SOX1	阳性 + +
重症肌无力(血样本)			
兰尼碱受体钙释放通道抗体(RyR. Ab)	阴性	乙酰胆碱受体抗体(AchR. Ab)	阴性
骨骼肌受体氨基酸酶抗体测定值(MuSK. Ab)	阴性	乙酰胆碱酯酶抗体(AchE. Ab)	阴性

2022年2月10日,患者病情基本稳定,神志清楚,下肢肌力恢复,可自行站立,查体正常,患者转入康复医院继续治疗,出院后继续泼尼松60 mg, qd, po 治疗。2022年3月15日,患者可缓慢行走,完善相关检查准备进一步进行肿瘤相关治疗。

2 讨论

本例为SCLC患者,SCLC是PNS高发的恶性肿瘤之一,在使用atezolizumab之前未观察到神经系统

异常。应用atezolizumab治疗后出现严重的中枢神经系统症状,与此同时SOX1抗体在CSF和血清中被检测出。患者排除了中枢神经系统转移、脑卒中、代谢紊乱和感染等其他可能的疾病。基于以上原因,atezolizumab被认为是引发副肿瘤性脑炎最可能的病因。同时,我们的诊断符合Graus等^[5]提出的与ICI治疗相关的PNS诊断标准之一,即接受ICI后出现nirAEs症状时,nirAEs症状任意,同时神经

元自身抗体被检出(需排除中枢神经系统转移、感染等其他原因)。

ICIs 导致的脑炎、无菌性脑膜炎等中重度(3~4级) irAEs 的总体发生率 < 1.0%, 数据多来自黑色素瘤和其他与 PNSs 很少相关的癌种^[12]。atezolizumab 导致的 irAEs 中, 脑炎很少被报道。I~II 期临床试验(POPLAR)中, 没有脑炎不良反应相关报道。在一项随机 III 期临床研究(OAK 试验)中, 609 例接受 atezolizumab 治疗的患者中, 有 5 例(0.8%) 发生了脑炎。在另外一项随机 III 期临床试验(Impower 150 研究)中, 373 例患者中有 1 例(0.3%) 接受 atezolizumab 治疗后出现脑炎^[13-14]。这些患者均在接受 atezolizumab 治疗约 2 周后出现脑炎, 除 1 例体温正常外, 其余均出现发热和意识障碍。脑脊液细胞增多和蛋白水平升高是较为常见的。在头颅 MRI 中观察到部分患者软脑膜增强或脑实质病变, 但也有 2 例未见异常。案例中不良事件的发生时间、临床表现和实验室检查与本例患者相似, 但这些患者是否在发生脑炎的同时伴发 PNS 尚不清楚, 且相关病例 CFS 和/或血的副肿瘤抗体和自身免疫抗体检测情况未见详细报道。一项系列病例研究报告 25 例 ICIs 相关性脑炎患者中有 13 例(52%) 检出至

少 1 种抗体^[15]。另有研究发现副肿瘤抗体的存在可能增加发生 ICIs 相关脑炎的风险^[16]。

我们对 atezolizumab 导致的脑炎进行了系统文献检索, 共检索到相关案例报道 26 例, 其中包括本例患者在内, 共有 5 例患者在发生脑炎的同时明确检测到副肿瘤抗体的存在^[17-20], 但也存在部分病例未对副肿瘤抗体和/或自身免疫脑炎等抗体进行检测或抗体谱检测不全的情况, 不排除有更多副肿瘤性脑炎患者的可能性。表 2 显示了这些案例的特征和差异, SCLC 和 NSCLC 是副肿瘤性脑炎的高发癌种, 但在我们回顾病例时也发现, atezolizumab 导致的脑炎也可能在膀胱癌、宫颈鳞癌、肝细胞癌等多个癌种中发生, 但是这些病例不伴或不明确是否伴有副肿瘤相关抗体。5 例副肿瘤性脑炎患者多累及边缘系统, 出现如认知功能异常、记忆力障碍、精神行为异常、痫性发作和定向力障碍等。副肿瘤抗体类型不尽相同, 但均为针对细胞内抗原的神经元自身抗体。所有患者经过糖皮质激素冲击和/或免疫球蛋白等治疗后病情均有改善, 3 例患者未完全恢复。本例患者出现症状为首次治疗后的 15 d, 相对发病时间较早且病情更加危重, 需要 ICU 高级生命支持, 但经糖皮质激素冲击治疗和血浆置换后, 患者恢复良好。

表 2 atezolizumab 导致的副肿瘤性脑炎病例的临床特点

序号	年龄/岁	性别	肿瘤类型	发病时间	PNS 症状	抗体检测	头颅 MIR	诊断	PNS 脑炎的治疗	临床结局	文献
1	76	男	SCLC	首次用药 5 月余	健忘、易怒	CRMP5	纹状体损伤	纹状体 脑炎	甲泼尼龙(1 000 mg· d ⁻¹ , 3 d) po 泼尼松 龙(0.5 mg·kg ⁻¹ · d ⁻¹)	治愈	[17]
2	66	男	SCLC	首次用药 2 月余	定向障碍, 吞咽困难, 步态障碍, 昏迷	Hu, Zic4	双侧颞叶高强度区域	边缘叶 脑炎	类固醇冲击治疗静脉 注射用免疫球蛋白 (具体不详)	改善(未完 全恢复)	[18]
3	71	男	SCLC	首次用药 2 月余	头晕、呕吐, 复视, 构音障碍, 步态障碍	Hu	无明显异常	脑炎	静脉注射用免疫球蛋白 (具体不详)	改善(未完 全恢复)	[19]
4	72	男	NSCLC	首次用药 当日	意识障碍	AMPH	无明显异常	脑炎	静脉注射类固醇静脉 注射用免疫球蛋白 (具体不详)	改善(未完 全恢复)	[20]
5	68	女	SCLC	首次用药 14 d	意识障碍伴间断 肌阵挛	SOX	无明显异常	边缘脑 炎	甲泼尼龙(1 000 mg· d ⁻¹ , 3 d) 血浆置换	治愈	本例

对于包括 atezolizumab 在内的 ICIs 引起中枢神经系统不良事件的机制目前尚不明确, Lidia 提出了

几种假说: ① ICIs 诱导的自身免疫反应可能与中枢系统中自身抗原产生交叉反应有关, 这与 PNS 经典

的发生机制类似,即肿瘤细胞-神经元(onco-neural)共抗原。② ICI 还可能会同时增强预先存在的针对肿瘤和神经系统的 2 个独立的免疫反应。③ ICI 进入体内后可以识别神经系统内的固有细胞如内皮细胞、星形胶质细胞等上的靶分子细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA4)、PD-1 或程序性死亡配体 1 (PD-L1),从而直接通过补体依赖或细胞依赖的细胞毒机制引起局部损伤。且这一机制已在 CNS 炎症实验模型上得到证实,被认为可能是自身免疫性脑炎或副肿瘤性神经系统疾病发展的原因^[21]。另有研究表明体液免疫和细胞免疫可分别或共同介导 ICI 导致的 irAEs。其中经肿瘤表面神经蛋白作用后具备分泌抗体的记忆 B 细胞可到达中枢神经系统,经过再刺激及抗原驱动的亲和力成熟,克隆扩展分化成浆细胞,进一步产生自身抗体。这些自身抗体与它们的细胞表面目标结合,从而引起结构和功能的改变,是产生不同形式副肿瘤脑炎的重要病理机制之一^[22]。

迄今为止,尚无关于 ICI 相关脑炎治疗的随机对照试验资料,现有数据仅从病例系列研究、病例报告或专家意见中收集,包括停止 ICI 药物、系统性应用糖皮质激素、使用免疫抑制剂如环磷酰胺、他克莫司或利妥昔单抗等,以及血浆置换和静注免疫丙种球蛋白^[23]。在众多病例报告中,糖皮质激素为治疗首选药物,其中约 50% 的病例糖皮质激素剂量最高可达 $1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。本例患者在进行糖皮质激素冲击治疗的同时,给予血浆置换治疗 3 次,最终得到较好的临床结局。虽然血浆置换疗效难以评价,但鉴于副肿瘤性脑炎是一个高度相关和严重的并发症,我们建议采用更低的治疗阈值。

本研究同时也存在一定的局限性。首先,由于患者起病初期病情危重,需持续呼吸机辅助呼吸,因此未能及时外出行头颅核磁和脑电图等检查,这对明确诊断有一定影响。其次,虽然对患者相关抗体谱进行了检测,但不能完全排除其他原因引起的医源性脑病。最后,有部分证据表明,神经上的 irAE 可能是疾病反应的积极预测因素,因此不良事件的发生率和严重程度与肿瘤治疗反应之间是否存在关系我们也将会在后续工作中进一步探讨。

3 总结

本研究报道了 1 例在接受 atezolizumab 治疗 1 个周期后发生危及生命的以 SOX1 抗体阳性为特征的副肿瘤性脑炎并回顾了有关文献。目前尚无有效

方法预测和识别 ICIs 治疗后的神经毒性,但相关自身抗体检测可能对临床诊断有一定意义。本例患者通过及时的糖皮质激素冲击和血浆置换治疗得到了较好的临床结果,但如何选择最优的治疗策略(糖皮质激素、英夫利昔单抗、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗、血浆置换等)仍需要更多的临床资料。

[参 考 文 献]

- [1] GRATIVOL RS, CAVALCANTE WCP, CASTRO LHM, *et al.* Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(11): 92 - 102.
- [2] GRAUS F, VOGRIG A, MUÑIZ-CASTRILLO S, *et al.* Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014 - e1025.
- [3] VOGRIG A, MUÑIZ-CASTRILLO S, JOUBERT B, *et al.* Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(7): 772 - 778.
- [4] VELASCO R, VILLAGRÁN M, JOVÉ M, *et al.* Encephalitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(7): 864 - 873.
- [5] GRAUS F, DALMAU J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 535 - 548.
- [6] MARKHAM A. Atezolizumab: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(12): 1227 - 1232.
- [7] HUANG SF, BAI XF, FANG TY, *et al.* Gastrointestinal toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis leveraging VigiBase, the WHO Adverse Drug Reaction Database[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(2): 156 - 164.
- [8] LASERNA A, TUMMALA S, PATEL N, *et al.* Atezolizumab-related encephalitis in the intensive care unit: case report and review of the literature[J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2018, 6: 1 - 4.
- [9] NADER R, TANNOURY E, RIZK T, *et al.* Atezolizumab-induced encephalitis in a patient with metastatic breast cancer: a case report and review of neurological adverse events associated with checkpoint inhibitors[J]. *Autops Case Rep*, 2021, 11: e2021261.
- [10] NAKASHIMA K, DEMURA Y, KUROKAWA K, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis during treatment with atezolizumab in a patient with small-cell lung cancer: a case report and review of the literature[J]. *Case Reports Immunol*, 2022, 2022: 9290922.
- [11] ÖZDIRIK B, JOST-BRINKMANN F, SAVIC LJ, *et al.* Atezolizumab and bevacizumab-induced encephalitis in advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(24): e26377.
- [12] DALAKAS MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: what happens when You 'take the brakes off' the immune system[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1 - 9.
- [13] RITTMAYER A, BARLESI F, WATERKAMP D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255 - 265.

- [14] SOCINSKI MA, JOTTE RM, CAPPUZZO F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288 – 2301.
- [15] STUBY J, HERREN T, SCHWEGLER NAUMBURGER G, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy-associated encephalitis; a case series and review of the literature [J]. *Swiss Med Wkly*, 2020, 150: w20377.
- [16] GILL A, PEREZ MA, PERRONE CM, *et al.* A case series of PD-1 inhibitor-associated paraneoplastic neurologic syndromes [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 334: 576980.
- [17] TATSUMI S, URYU K, IWASAKI S, *et al.* A case of anti-CRMP5 paraneoplastic neurological syndrome induced by atezolizumab for small cell lung cancer [J]. *Intern Med*, 2020, 10: 4889 – 4920.
- [18] MORIMOTO T, ORIHASHI T, YAMASAKI K, *et al.* Paraneoplastic sensory polyneuropathy related to anti-PD-L1-including anticancer treatment in a patient with lung cancer [J]. *Intern Med*, 2021, 60(10): 1577 – 1581.
- [19] MONGAY-OCHOA N, VOGRIG A, MUÑIZ-CASTRILLO S, *et al.* Anti-Hu-associated paraneoplastic syndromes triggered by immune-checkpoint inhibitor treatment [J]. *J Neurol*, 2020, 267(7): 2154 – 2156.
- [20] NAKASHIMA K, DEMURA Y, KUROKAWA K, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced limbic encephalitis during treatment with atezolizumab in a patient with small-cell lung cancer; a case report and review of the literature [J]. *Case Reports Immunol*, 2022, 2022: 9290922.
- [21] YSHII LM, HOHLFELD R, LIBLAU RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors; status and perspectives [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12): 755 – 763.
- [22] INGRAM G, ROBERTSON NP. Antibody mediated encephalitis [J]. *J Neurol*, 2013, 260(4): 1187 – 1190.
- [23] THOMPSON JA, SCHNEIDER BJ, BRAHMER J, *et al.* Management of immunotherapy-related toxicities [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387 – 405.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-09-13