



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.003

· 综述与讲座 ·

免疫检查点抑制剂相关风湿性不良反应的诊疗进展

郭雪美 周佳鑫 张文

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)目前已广泛应用于肿瘤的临床治疗,此类药物在改善肿瘤患者生存的同时,其不良反应也逐渐引起了临床医生的关注。免疫治疗相关不良反应(irAEs)可累及全身多个系统,其中部分不良反应可能会严重影响患者预后乃至危及生命。因此早期识别并正确处理irAEs对改善患者的临床预后至关重要。本文主要关注近年来ICIs相关风湿性不良反应的相关进展和临床诊疗,重点讨论炎性关节炎、风湿性多肌痛和肌炎及基础有风湿性疾病的患者,以提高临床医生对其认识。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 关节炎; 风湿性多肌痛; 肌炎

【中图分类号】 R593.9

【文献标识码】 A

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 风湿免疫病学教育部重点实验室(郭雪美、周佳鑫、张文);北部战区总医院风湿免疫科(郭雪美)

通讯作者:周佳鑫,E-mail:pumczhou@sina.com

- [5] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [6] Naqash AR, Moey MY, Cherie Tan XW, et al. Major Adverse Cardiac Events With Immune Checkpoint Inhibitors: A Pooled Analysis of Trials Sponsored by the National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(29): 3439-3452.
- [7] Hu YB, Zhang Q, Li HJ, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(Suppl 1): S8-S20.
- [8] Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque[J]. Circulation, 2020, 142(24): 2299-2311.
- [9] Kwan JM, Cheng R, Feldman LE. Hepatotoxicity and Recurrent NSTEMI While on Pembrolizumab for Metastatic Giant Cell Bone Tumor[J]. Am J Med Sci, 2019, 357(4): 343-347.
- [10] Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Prog Tumor Res, 2015, 42: 55-66.
- [11] Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(3): 738.
- [12] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): e447-e458.
- [13] Strauss L, Mahmoud MA, Weaver JD, et al. Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity[J]. Sci Immunol, 2020, 5(43): eaay1863.
- [14] Cochain C, Chaudhari SM, Koch M, et al. Programmed cell death-1 deficiency exacerbates T cell activation and atherogenesis despite expansion of regulatory T cells in atherosclerosis-prone mice[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93280.
- [15] Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, et al. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI)-systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab[J]. Arch Med Sci Atheroscler Dis, 2017, 2: e100-e102.
- [16] Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10948.
- [17] Tomita Y, Sueti D, Kakiuchi Y, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody[J]. Ann Oncol, 2017, 28(11): 2893-2895.
- [18] Otsu K, Tajiri K, Sakai S, et al. Vasospastic angina following immune checkpoint blockade[J]. Eur Heart J, 2020, 41(17): 1702.
- [19] 郭潇潇, 王汉萍, 周佳鑫, 等. 免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 627-632.
- [20] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade[J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [21] Pohl J, Mincu RI, Mroczek SM, et al. ECG Changes in Melanoma Patients Undergoing Cancer Therapy-Data From the ECO Registry[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2060.
- [22] Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(5): 854-868.
- [23] Chen DY, Huang WK, Chien-Chia Wu V, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(10): 1461-1475.
- [24] Zito C, Manganaro R, Ciappina G, et al. Cardiotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: What a Cardio-Oncology Team Should Know and Do[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5403.
- [25] Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(12): 156.
- [26] Inno A, Maurea N, Metro G, et al. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(10): 3041-3053.
- [27] Moriyama S, Fukata M, Tatsumoto R, et al. Refractory constrictive pericarditis caused by an immune checkpoint inhibitor properly managed with infliximab: a case report[J]. Eur Heart J Case Rep, 2021, 5(1): ytab002.
- [28] Khan AM, Munir A, Thalody V, et al. Cardiac tamponade in a patient with stage IV lung adenocarcinoma treated with pembrolizumab[J]. Immunotherapy, 2019, 11(18): 1533-1540.
- [29] Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity[J]. Circulation, 2017, 136(21): 2085-2087.

(收稿日期:2023-01-13)

(本文编辑:周三凤)

肿瘤免疫治疗为近年来肿瘤治疗的突破性进展之一,其中最常应用的是免疫检查点抑制剂(ICIs)。目前临床常用的ICIs主要包括程序性死亡受体(PD)-1抑制剂、PD-配体1(PD-L1)抑制剂及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4抑制剂^[1-2]。ICIs在治疗肿瘤的同时,因其会激活机体免疫反应特别是引起T淋巴细胞活化,从而可能会导致一系列免疫相关不良反应(irAEs),并可累及全身多个系统,其中部分不良反应可能会严重影响患者预后乃至危及生命^[3-4]。鉴于目前ICIs在肿瘤患者中的应用越来越广泛,irAEs的出现及其带来的挑战也相应增多,很多临床专科均积极参与irAEs的诊疗中。由于irAEs与传统的自身免疫性疾病存在某些相似及不同之处,且irAEs的处理常涉及免疫抑制治疗,因此也进一步引起了风湿免疫科医生的注意。鉴于irAEs多样的临床表现,本文着重于讨论ICIs相关的风湿性不良反应。在临床工作中,医生们有时会忽视患者肌肉、骨关节的症状,但目前这部分不良反应也开始引起肿瘤科和风湿免疫科医生的重视。一项系统回顾分析结果表明,有11.3%的肿瘤患者在免疫治疗后会出现肌肉、骨关节方面的不良反应^[5]。关节痛和肌痛为最常见的肌肉、骨关节相关症状,且整体来看单纯的关节痛或肌痛通常程度较轻,预后较好^[6-7]。从已发表的研究来看,目前临床主要关注的ICIs相关风湿性不良反应最常见的为炎性关节炎(IA)、风湿性多肌痛(PMR)和肌炎。当然也有一些少见的临床表现如巨细胞动脉炎、硬皮病、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关血管炎等的报道^[6-9]。本文主要讨论ICIs常见风湿不良反应即IA、PMR和肌炎及其相应的临床诊疗处理。此外,对于既往有风湿性疾病的患者,是否可以使用ICIs及使用ICIs后出现不良反应后的处理,均是临床工作中的常见问题,也将一并讨论。

一、IA

IA为最常见的ICIs相关风湿性不良反应之一,目前研究表明其发生率为0.7%~5.1%,从应用ICIs到出现IA的中位时间为120天,可表现为多关节炎、寡关节炎或单关节炎,且严重程度也可不等。从临床分型来看,部分IA患者会表现为类似于类风湿关节炎(RA)的特点,但与传统RA不同的是,这部分IA患者血清类风湿因子(RF)和抗环瓜氨酸肽抗体(ACPA)通常为阴性,但影像学会出现滑膜炎及骨侵蚀的表现。也有部分患者会出现类似脊柱关节炎(SpA)或银屑病关节炎(PsA)的附着点炎表现,且通常这类患者的血人类白细胞抗原(HLA)-B₂₇为阴性^[6-7,10-11]。

从临床诊疗的角度来讲,当肿瘤患者在使用ICIs后出现关节肿痛表现时,首先需确定的是关节肿痛是否与ICIs治疗相关。因此应详细了解患者既往有无关节炎方面的病史,此次的关节症状是否为应用ICIs后新发,此外详细的关节体格检查、炎症指标(如红细胞沉降率和C反应蛋白)及血清自身抗体检查(如抗核抗体、RF、ACPA等)也是鉴别诊断所必须。此外其他一些常见的关节炎(如骨关节炎、晶体性关节炎、感染性关节炎、创伤性关节炎等)也均需进行常规鉴别。

确诊为ICIs相关IA后,是否需停用ICIs目前尚无足够充分的临床证据支持。有文献表明25%的患者在出现ICIs相关IA后停用了ICIs^[11]。考虑到肿瘤治疗本身的特殊性,一般来说,对于轻度IA患者,可考虑继续使用ICIs治疗;对于中重度患者,肿瘤科医生应与风湿免疫科医生进行充分沟通,以决定是否需停用肿瘤免疫治疗^[6]。对于因IA停用ICIs的患者,在关节炎得到控制后,需由肿瘤科医生与风湿科医生讨论确定是否能够进行免疫治疗再挑战。

ICIs相关IA的治疗需根据其临床严重程度来确定。对于轻症患者,使用非甾体抗炎药(NSAIDs)即能较好地控制关节症状。对于单关节炎或寡关节炎患者也可选择局部关节腔注射糖皮质激素进行治疗,在治疗的同时还可进行关节液检查以进行鉴别诊断。若经上述治疗效果不佳,则需考虑给予全身糖皮质激素治疗^[6,11]。大部分ICIs相关IA患者在给予小到中等剂量糖皮质激素后(泼尼松中位剂量20 mg/日)即能得到较好的症状控制。对于病情严重或糖皮质激素减量后病情复发患者,可考虑联合应用改善病情抗风湿药物(DMARDs)进行治疗,其中甲氨蝶呤为首选,也可考虑应用柳氮磺胺嘧啶、羟氯喹等^[11]。对于小部分难治性患者,还可考虑尝试应用生物制剂[如肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂或IL-6受体抗体托珠单抗]进行治疗^[6,11]。其他生物制剂方面,作为CTLA-4激动剂,阿巴西普一般不用于ICIs相关IA的治疗,此外IL-17抑制剂的临床证据亦较少。目前也已有使用小分子化合物(如托法替布)成功治疗ICIs相关IA的个案报道^[12]。

二、PMR

PMR也为常见的ICIs相关风湿性不良反应,主要见于年龄>50岁的人群,且女性相对多见。PMR患者的典型表现为肩部和盆部肢带肌疼痛及僵硬,可有乏力、低热等表现。部分PMR患者可能会合并存在巨细胞动脉炎(GCA),但在我国人群中GCA相对罕见。PMR的辅助检查常会有炎症指标(如红细胞沉降率和

C 反应蛋白)升高,血清自身抗体通常为阴性。PMR 患者通常对小-中剂量糖皮质激素的反应良好,对于难治性患者也可考虑予 IL-6 受体抗体托珠单抗进行治疗^[13-15]。

肿瘤患者在使用 ICI 后,可能会出现类似上述传统 PMR 的表现。一般来说,从使用 ICI 到发生 PMR 样表现的中位时间为 60 天^[11]。ICI 相关 PMR 的临床表现和影像学特征与传统 PMR 相似,不同的是,ICI 相关 PMR 患者炎症指标可能会处于正常水平,且相比传统 PMR,ICI 相关 PMR 患者会更多合并出现外周关节炎^[6]。

当肿瘤患者在使用 ICI 后出现肩部和盆部肢带肌疼痛及僵硬时,需警惕 ICI 相关 PMR 的可能。考虑到肿瘤患者老年人相对多见,且肿瘤患者本身亦为 PMR 的好发人群,因此病史询问方面首先需了解患者既往有无类似症状发作。临床医生需对患者进行详细的体格检查包括关节活动情况、四肢肌力检查等。此外辅助检查方面需注意炎症指标(红细胞沉降率和 C 反应蛋白)变化、血清自身抗体及肌酸激酶(CK)水平等。影像学检查如肌骨超声、MRI 及正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像(PET/CT)等检查也有助于 PMR 的诊断。

ICI 相关 PMR 整体病情相对程度较轻,因此在临床中常会继续应用 ICI 治疗肿瘤。但对于部分症状严重的 ICI 相关 PMR 患者,肿瘤科医生需联系风湿免疫科医生会诊以决定是否需停用 ICI。对于 ICI 相关 PMR 的治疗,首选 NSAIDs 治疗,若使用 NSAIDs 效果不佳,目前有研究推荐可先尝试使用小剂量糖皮质激素控制病情^[16],但尚需更多临床研究的证据支持。

三、肌炎

ICI 相关肌炎相对少见,发生率为 0.6% ~ 1.6%,男性患者多见。部分患者特别是心肌受累或合并重症肌无力时可能会出现病情危重乃至危及生命,因此临床医生需高度重视。ICI 相关肌炎常急性或进展性起病,易发生于使用 ICI 后的第 1 个月,但也有晚发病例报道。ICI 相关肌炎临床轻重程度不一,部分患者可无明显肌痛及肌无力症状,仅实验室检查发现血清 CK 升高;严重患者则可表现为明显的肌痛和肌无力并伴有血清 CK 升高^[11,17]。传统的炎性肌病(IIM)常表现为四肢近端对称性肌无力,而 ICI 相关肌炎患者可出现中轴部位肌肉、颈肌、呼吸肌或眼肌等特殊部位的肌肉受累,并有可能出现严重的心肌受累或合并出现重症肌无力。此外,与传统 IIM 不同的是,ICI 相关肌炎罕见典型的皮肤炎相关皮疹,且血清肌炎抗体谱通

常为阴性,也少见间质性肺炎。ICI 相关肌炎受累肌肉的主要病理表现为肌纤维坏死,并可见主要组织相容性复合体-1(MHC-1)的高表达^[17-20]。

鉴于 ICI 相关肌炎可能会严重影响患者预后,早期识别和及时干预至关重要。我们建议肿瘤患者在使用 ICI 治疗后需注意观察肌肉症状变化,并常规监测血清 CK 和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平。若患者出现血清 CK 升高或肌痛、肌无力等症状时,需进一步完善心电图、肌肉 MRI,必要时行肌肉活检,以明确诊断。文献报道 11.3% 的 ICI 相关肌炎患者会合并心肌受累^[19]。若患者出现胸闷、心悸等心脏方面症状,心电图结果异常或血清 cTnI 水平升高,则应高度警惕心肌受累的可能。此外临床医生在病史询问和体格检查时还需注意观察不典型部位肌肉受累相关表现如呼吸困难、构音障碍、饮水呛咳等。鉴别诊断方面,轻症患者常需和 PMR 进行鉴别,但 PMR 患者一般血清 CK 水平正常。此外需要与传统的 IIM 和其他神经肌肉疾病进行鉴别,详细的病史询问、血清肌炎抗体谱检测及肌肉活检等有助于明确诊断。由于 ICI 相关肌炎可能会合并存在重症肌无力(MG)^[19-20],因此对于重症患者必要时需请神经科医生会诊以进一步除外 MG。

在治疗方面,首先 ICI 相关肌炎患者均需暂停免疫治疗。对于临床无明显症状,仅血清 CK 轻至中度升高的患者,在停用免疫治疗后通常其血清 CK 水平会逐渐降至正常。对于存在肌痛、肌无力等临床症状的患者,建议加用中-大剂量糖皮质激素治疗(泼尼松 0.5 ~ 2.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹或其等效剂量,根据患者临床严重程度而定)。对于病情严重或出现心肌受累患者,可考虑应用糖皮质激素冲击治疗,并可联合使用人免疫球蛋白静脉输注,或使用血浆置换治疗。免疫抑制剂(如甲氨喋呤、吗替麦考酚酯、钙调磷酸酶抑制剂等)可作为二线治疗方案^[6,11,18,21]。对于难治性心肌炎患者,目前也有使用 CTLA-4 激动剂阿巴西普^[22]和阿仑单抗^[23]成功治疗的个案报道,但尚待更多的临床证据支持。

针对 ICI 相关肌炎在病情控制后,是否可接受免疫治疗再挑战,目前相关的临床数据仍有限。Weill 等^[24]的研究纳入 20 例使用 ICI 后出现肌炎(无心肌受累)的患者,其中 9 例患者(6 例中度,3 例重度)在接受糖皮质激素治疗且病情缓解后进行了免疫治疗再挑战(平均停用 ICI 的时间为 120 天),再挑战过程均顺利。但在实际临床工作中,ICI 相关肌炎的免疫治疗再挑战仍需根据患者病情严重程度并经肿瘤科和风湿免疫科医生共同讨论后才能决定。

四、既往有风湿性疾病的患者

对于既往有风湿性疾病的肿瘤患者,由于一般不会被纳入药物临床试验中,因此使用 ICIs 后风湿性疾病变化的临床数据相对较少。有 4 项回顾性研究结果显示,对于基础有风湿性疾病的患者,在使用免疫治疗之后,部分风湿性疾病患者会出现基础疾病的复发,但也有部分患者会出现与基础风湿性疾病无关的新发 irAEs^[10,25-27]。整体来看,仅有少部分患者会因基础风湿性疾病的活动而需停用 ICIs。鉴于此,欧洲抗风湿联盟(EULAR)建议存在风湿性疾病并非肿瘤患者接受免疫治疗的禁忌,但若情况允许,应在风湿性疾病稳定的前提下,将患者的基线免疫抑制治疗尽可能的减量(推荐将糖皮质激素减量至泼尼松 10 mg/日口服)^[11]。对于此部分患者,在接受 ICIs 治疗后,若出现 ICIs 相关不良反应,首先需注意鉴别是基础风湿性疾病的复发,还是与基础风湿性疾病无关的新发 irAEs。对于基础风湿性疾病复发的治疗,目前以参考传统的风湿性疾病治疗原则为主。此外最后需强调的是,在开始肿瘤免疫治疗之前,EULAR 并不推荐对所有患者常规行自身抗体方面的检查^[11]。

五、总结

ICIs 相关风湿性不良反应并不少见,需引起临床医生重视。肿瘤专科医生在患者使用免疫治疗后出现风湿性相关症状时应联系风湿免疫科医生会诊。而风湿免疫科医生应熟知 ICIs 相关风湿性不良反应的特点,并在其诊疗中扮演关键角色。多学科合作及包括患者共同参与的临床决策方能获得更好的诊疗效果。

参 考 文 献

- [1] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1974-1982.
- [2] 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.
- [3] Johnson DB, Reynolds KL, Sullivan RJ, et al. Immune checkpoint inhibitor toxicities: systems-based approaches to improve patient care and research[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(8): e398-e404.
- [4] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.
- [5] Zhang S, Zhou Z, Wang L, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors compared with placebo in oncologic patients: a systemic review and meta-analysis[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2021, 12: 2040622320976996.
- [6] Cappelli LC, Bingham CO. Expert Perspective: Immune Checkpoint Inhibitors and Rheumatologic Complications [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(4): 553-565.
- [7] Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(10): 569-579.
- [8] Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and Muscu-

- loskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69(11): 1751-1763.
- [9] Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Cancer immunotherapy-induced rheumatic diseases emerge as new clinical entities [J]. RMD Open, 2016, 2(2): e000321.
- [10] Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience [J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 48(6): 1127-1132.
- [11] Kostine M, Finckh A, Bingham CO, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(1): 36-48.
- [12] Murray K, Floudas A, Murray C, et al. First use of tofacitinib to treat an immune checkpoint inhibitor-induced arthritis [J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(2): e238851.
- [13] Lundberg IE, Sharma A, Turesson C, et al. An update on polymyalgia rheumatica [J]. J Intern Med, 2022, 292(5): 717-732.
- [14] González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica [J]. Lancet, 2017, 390(10103): 1700-1712.
- [15] Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(10): 578-592.
- [16] Van der Geest KSM, Sandovici M, Rutgers A, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced polymyalgia rheumatica [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(12): e263.
- [17] Saygin D, Ghosh N, Reid P. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis: A Distinct Form of Inflammatory Myopathy [J]. J Clin Rheumatol, 2022, 28(7): 367-373.
- [18] Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities [J]. Autoimmun Rev, 2020, 9(8): 102586.
- [19] Nguyễn T, Maria ATJ, Ladhari C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors: what about myositis? An analysis of the WHO's adverse drug reactions database [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(2): e32.
- [20] Yin B, Xiao J, Wang X, et al. Myocarditis and myositis/myasthenia gravis overlap syndrome induced by immune checkpoint inhibitor followed by esophageal hiatal hernia: A case report and review of the literature [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 950801.
- [21] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1. 2019 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(3): 255-289.
- [22] Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2377-2379.
- [23] Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, et al. Atezolizumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2375-2376.
- [24] Weill A, Delyon J, Descamps V, et al. Treatment strategies and safety of rechallenge in the setting of immune checkpoint inhibitors-related myositis: a national multicentre study [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(12): 5753-5764.
- [25] Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, et al. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series [J]. Eur J Cancer, 2018, 105: 88-102.
- [26] Richter MD, Pinkston O, Kottschade LA, et al. Brief Report: Cancer Immunotherapy in Patients With Preexisting Rheumatic Disease: The Mayo Clinic Experience [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(3): 356-360.
- [27] Lusa A, Alvarez C, Saxena Beem S, et al. Immune-related adverse events in patients with pre-existing autoimmune rheumatologic disease on immune checkpoint inhibitor therapy [J]. BMC Rheumatol, 2022, 6(1): 64.

(收稿日期: 2023-01-17)

(本文编辑: 周三凤)