

抗PD-1治疗引起重症肌无力合并心肌炎病例报道1例并文献复习

银嘉鑫, 王慧中, 贾国霞, 郭志康, 龙浩健, 赵建夫*

暨南大学附属第一医院肿瘤科, 广东 广州

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月26日

摘要

目前免疫检查点抑制剂针对恶性肿瘤有较好的疗效, 但其引起的重度免疫相关的不良反应较少。1例70岁的男性肺鳞癌患者经治1月后出现视物模糊, 上眼睑提肌无力, 眼球运动障碍, 颈部肌肉无力, 无法平卧等临床症状, 结合实验室检查及临床症状考虑为重症肌无力合并免疫相关性心肌炎, 立即予以甲强龙联合丙种球蛋白治疗等综合治疗, 后患者症状明显改善。结合该患者的诊疗方案我们得出结论, 在应用卡瑞利珠单抗等抗PD-1治疗时, 应监测患者肝肾功能、心肌酶谱、神经系统功能等指标, 一旦出现免疫相关不良反应累及神经系统及心脏时, 应立即并永久停药, 并给予足够的皮质类固醇和免疫球蛋白治疗, 同时可联合溴吡斯的明减少后遗症的发生。我们报道此例卡瑞利珠单抗治疗后诱发重症肌无力合并免疫相关性心肌炎通过治疗好转的病例, 同时进行文献回顾, 以期为重度免疫相关不良反应诊治提供一些治疗策略参考。

关键词

肺鳞癌, PD-1, 重症肌无力, 心肌炎

A Case Report of Myasthenia Gravis Complicated with Myocarditis Caused by Anti-PD-1 Therapy and Literature Review

Jiixin Yin, Huizhong Wang, Guoxia Jia, Zhikang Guo, Haojian Long, Jianfu Zhao*

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Nov. 25th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 26th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 银嘉鑫, 王慧中, 贾国霞, 郭志康, 龙浩健, 赵建夫. 抗 PD-1 治疗引起重症肌无力合并心肌炎病例报道 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1143-1149. DOI: 10.12677/acm.2024.14123197

Abstract

At present, immune checkpoint inhibitors have a good effect on malignant tumors, but they cause few severe immune-related adverse reactions. A 70-year-old male patient with lung squamous cell carcinoma developed blurred vision, weakness of the levator muscle of the upper eyelid, eye movement disorder, neck muscle weakness, and inability to lie down one month after treatment. Combined with laboratory tests and clinical symptoms, the patient was considered as myasthenia gravis combined with immune-related myocarditis. Based on the diagnosis and treatment plan of this patient, we conclude that liver and kidney function, myocardial enzyme spectrum, and nervous system function should be monitored during the application of anti-PD-1 therapy such as Camrelizumab. Once immune-related adverse reactions occur involving the nervous system and heart, the drug should be stopped immediately and permanently, and adequate corticosteroid and immunoglobulin should be given. It can be combined with pyridostigmine bromide to reduce the occurrence of sequelae. We report a case of myasthenia gravis complicated with immune-related myocarditis induced by Camrelizumab and review the literature in order to provide some treatment strategies for the diagnosis and treatment of severe immune-related adverse reactions.

Keywords

Lung Squamous Cell Carcinoma, PD-1, Myasthenia Gravis, Myocarditis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌被认为是世界上发病率和死亡率都很高的最常见癌症之一。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)发病率高达 85% [1]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI), 如细胞毒性 T 细胞淋巴瘤相关抗原-4 (cytotoxic T-cell lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)和程序性细胞死亡-1/程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-1/PD-L1)阻断剂, 可作为多种癌症的标准治疗[2]。卡瑞利珠单抗为江苏恒瑞医药股份有限公司开发的人源化高亲和 IgG4-kappa 抗程序性细胞死亡 (PD-1)单克隆抗体, 其针对非小细胞肺癌, 肝细胞癌, 经典霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤有较好的疗效[3]。ICI 治疗可引起免疫相关不良反应(irAEs), 包括脑炎, 肌炎, 肌无力, 心肌炎, 心力衰竭等症状[4]。我们现报道 1 例抗 PD1 药物治疗肺鳞癌患者的免疫相关性不良反应及疗效: 1 例 70 岁的男性肺鳞癌患者经治疗 1 月后出现视物模糊, 上眼睑提肌无力, 眼球运动障碍, 颈部肌肉无力, 无法平卧等临床症状。实验室检查提示肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(Myo)、高敏肌钙蛋白-I (Tn-I)升高, 外送抗体检测提示抗 AChR 抗体、抗骨骼肌抗体、抗心肌抗体等多个抗体阳性, 结合临床症状和检查结果考虑为重症肌无力合并免疫相关性心肌炎, 立即予以甲强龙联合丙种球蛋白治疗。后患者症状加重, 剂量加用并联合溴吡斯的明后 CK-MB、Myo、Tn-I指标明显下降, 患者呼吸困难、颈部肌肉无力状况较前改善, 治疗期间出现腹泻副反应, 溴吡斯的明减量后好转, 患者经治疗后症状好转, 神经查体无异常, 心肌损伤标志物及肝肾功能恢复正常, 后患者规律治疗, 未再出现免疫相关不良反应。

2. 病历摘要

一位 70 岁男性患者, 2022 年 12 月 01 日因咳嗽于我院查胸部 CT 提示: 左肺下叶外基底段肿块, 病

灶大小约 3.2 cm × 1.9 cm × 2.0 cm, 考虑恶性。2022 年 12 月 05 日于外院 PET/CT 提示: 左下肺肿块代谢活跃, SUV 12.0, 大小约 2.1 cm × 3.6 cm, 考虑肺癌, 病灶累及邻近胸膜; 2022-12-28 在全麻下行左下肺叶楔形切除术+纵膈淋巴结采样术, 术后病理示: 中分化鳞状细胞癌; (左下肺静脉淋巴结) 3 枚, 未见癌; (左胸壁结节) 镜下为脂肪结缔组织, 未见癌。免疫组化: p40(+)、CK5/6(+)、CK7(部分+)、TTF-1(-)、NapsinA(-)、ALK(D5F3)(-)、ALK-N(-)。术后未予放化疗。既往史无高血压、冠心病、糖尿病等基础疾病, 无药物及食物过敏史。

2023-02-02 患者予卡瑞利珠单抗 200 mg 免疫治疗 1 疗程后出现视物模糊, 上眼睑提肌无力, 后逐渐出现眼球运动障碍, 并出现颈部肌肉无力, 无法平卧, 气促等明显症状。入院神经系统查体示: 双侧瞳孔等圆等大, 对光反射灵敏, 双眼睑下垂, 双眼球上下左右活动受限, 双眼球固定, 未见眼震。双侧额纹对称, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中。完善相关实验室检查示: 肌酸激酶同工酶(creatine kinase-myocardial bound, CK-MB): 107.5 ng/mL (正常值 0~25 ng/mL), 肌红蛋白(myoglobin, Myo): 5220.2 ng/mL (正常值 28~72 ng/mL), 高敏肌钙蛋白-I (troponin-I, Tn-I): 1.683 ng/mL (正常值<0.040 ng/mL), 丙氨酸氨基转移酶(ALT): 167 U/L (正常值 9~50 U/L), 门冬氨酸氨基转移酶(AST): 199 U/L (正常值 15~40 U/L), 补体 C4: 620.14 mg/L (正常值 90~360 mg/L), 新斯的明试验阳性, 外送抗体检测提示抗 AChR 抗体、抗骨骼肌抗体、抗心肌抗体等多个抗体阳性, 结合检查结果及体征表现诊断为: 免疫治疗相关性肌炎; 重症肌无力; 心肌炎; 肝功能异常; 肺恶性肿瘤。

患者入院后立即予甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg QD + 丙种球蛋白 2.5 g QD, 静脉注射, 后加用丙种球蛋白 20 g QD, 静脉注射。3 月 6 日患者出现呼吸困难, 立即转入重症监护室, 予 Baipa 呼吸机辅助通气治疗。3 月 7 日经多学科会诊后调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量为 120mg, 并加用丙种球蛋白 5 g QD, 静脉注射。后患者呼吸困难加重, 不能耐受 baipa 呼吸机辅助通气, 将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量调整为 240 mg 联合丙种球蛋白 5 g 治疗 QD, 静脉注射。3 月 23 日复查实验室指标: CK-MB: 29.6 ng/mL, Myo: 789.3 ng/mL, TnI: 0.04 ng/mL, ALT: 43 U/L, AST: 34 U/L, 患者呼吸困难、颈部肌肉无力状况较前改善, 可脱机自主呼吸。转入肿瘤科继续治疗, 调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量为 200 mg 联合丙种球蛋白 5 g 治疗 QD, 静脉注射。后按期将糖皮质激素逐步减量至 20 mg 后改为甲泼尼龙片 8 mg 口服(每 2 日剂量减半)。期间予以阿莫西林钠舒巴坦钠加克林霉素控制感染, 联合溴吡斯的明 60 mg TID 口服改善肌无力, 后因腹泻症状明显, 予阿托品、蒙脱石散、黄连素及金双歧改善胃肠道等相关副反应, 并将溴吡斯的明调整至 30 mg QD 口服。后患者症状消失, 神经查体正常, 心肌损伤标志物及肝肾功能正常。住院期间患者心肌损伤标志物变化, 见图 1。

后患者每月规律返院治疗, 停用卡瑞利珠单抗注射液治疗后, 未出现肢体无力、眼睑下垂、视物成双、饮水呛咳、声音嘶哑及呼吸困难等症状。定期神经系统查体: 神志清, 精神可, 言语清晰、流利。双眼睑可自主张开可抵抗阻力。双眼向各方向活动均正常, 无复视。双侧转颈耸肩有力, 可抵抗重力。四肢肌力 5 级, 肌张力正常。

3. 讨论

程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 是 T 细胞上的一种跨膜受体, PD-1/PD-L1 信号通路与肿瘤和病毒的免疫逃逸密切相关, 是免疫治疗肿瘤和慢性传染病的重要新靶点[5]。PD-1 有两个结合配体, 即 PD-L1 和 PD-L2, 其中的 PD-L1 负责肿瘤的免疫调节。PD-1 与 PD-L1 的结合亲和力是其对 PD-L2 的亲和力的三倍。单克隆抗体(mAbs)是一类称为检查点抑制剂的药物, 可抑制 PD-1 和 PD-L1 的相互作用, 从而克服常规抗癌治疗的缺点[6]。卡瑞利珠单抗是一种针对程序性细胞死亡蛋白 1 的人源化免疫球蛋白 G4-K 单克隆抗体, 在包括肺癌在内的各种肿瘤中显示出抗肿瘤性和耐受性[7]。卡瑞利珠单抗正

是与人体 T 细胞表面的 PD-1 受体结合, 并阻断 DP-1/PD-L1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 通路, 从而解除免疫抑制状态, 恢复抗肿瘤的免疫机制, 达到治疗肿瘤的目的性。非小细胞肺癌(NSCLC)患者接受卡瑞利珠单抗 200 mg, 每 2 周 1 次联合阿帕替尼 250 mg ($n = 15$) 或 375 mg ($n = 12$), 每日 1 次, 直到疾病进展或无法忍受的毒性。截至 2018 年 1 月 29 日, 中位治疗时间分别为 22 周和 24 周。在纳入疗效分析的 17 例使用卡瑞利珠单抗联合任意剂量阿帕替尼治疗的患者中, 总的有效率和疾病控制率分别为 41.2% 和 94.1% [3]。

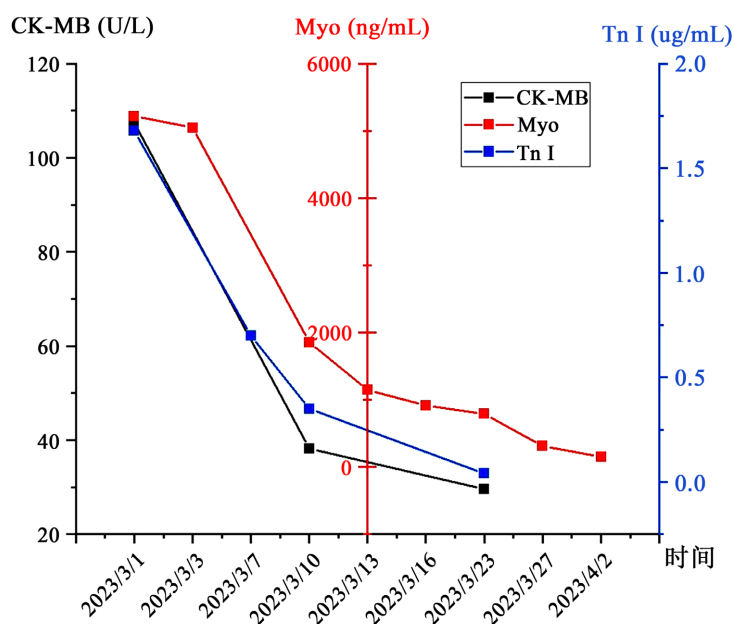


Figure 1. Indicators of creatine kinase isoenzymes, myoglobin, and high-sensitivity troponin-I during hospitalization
图 1. 住院期间肌酸激酶同工酶、肌红蛋白、高敏肌钙蛋白-I 指标

PD-1 通过增加免疫系统活性, 免疫检查点阻断会产生炎症副作用, 这通常称为免疫相关不良事件(irAEs) [8]。irAEs 影响肺, 肝脏, 结肠, 垂体, 甲状腺和皮肤, 但涉及心脏, 神经系统及其他器官的罕见事件也会发生[9]。其中国内外也有相关心肌炎[10]-[12]、重症肌无力(MG) [13]-[15]及肝炎[16]的报道。由 ICI 导致的神经系统事件中, 重症肌无力(中位 29 天)较其他毒性反应发生较早, 而致死率高(44/228, 19.3%), 而重症肌无力同时伴有心肌炎/肌炎的死亡率最高(5/8, 62.5%) [17]。神经系统 irAE 可能为心肌炎和肌炎重叠综合症的一部分[18], MG 与心肌炎常同时发生, 而心肌炎的致死率最高[9], 在一项多中心, 随机, 开放的 3 期研究中, 228 例晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者接受卡瑞利珠单抗治疗后, 其中有 1 例发生心肌炎不良事件并导致死亡[19]。据另一处报道, 有 1 例非小细胞肺癌患者在接受卡瑞利珠单抗治疗后出现 MG 并发心肌炎从而导致死亡[20]。

ICI 相关性 MG 大约在用药的 4 周左右出现相关症状, 最常见为上睑下垂, 其次依次为呼吸困难, 肢体无力, 吞咽困难和复视。MG 及心肌炎及肌炎三联的患者经研究相比 MG 的患者更易发生呼吸衰竭。对于诊断 MG 可根据眼部或(和)全身肌无力及抗乙酰胆碱受体, 相关性 MG 电诊断阳性率较低[2]。据描述大多数 ICI 相关重症肌无力病例与抗乙酰胆碱受体自身抗体有关系, 但是这些数据在 VigiBase 中无法获取[21]。心肌炎的临床表现包括急性心力衰竭的体征(胸痛、呼吸短促、肺水肿甚至心源性休克), 也可表现为心律失常, 可导致晕厥和猝死[22]。ICI 相关性心肌炎大约在用药的 30 天左右出现, 可通过血清心脏生物标志物(心肌肌钙蛋白和肌酸激酶 - 肌肉/脑(CK-MB))升高来进行诊断, 但与非 ICI 相关心肌炎相

比, LEVF 下降不是重要诊断指标[23], 也可以通过心电图(ECG), 心脏磁共振成像(cMRI), 心脏 CT, 也可行心内膜活检。早期组织病理学检查显示心肌和骨骼肌内显示丰富的 CD4 和 CD8 阳性 T 细胞, 巨噬细胞标志物 CD68 [10]。

ICI 引起的 irAEs 发病机制尚未完全清楚, 可能为受累组织与肿瘤之间有共享的抗原, 针对肿瘤抗原及正常组织抗原的 T 细胞存在交叉反应[8], 及存在由肿瘤或宿主引起的阴燃性炎症、环境损伤、预先存在的自身抗体等相关[24]。据研究, ICI 相关的肌炎中 CD8+细胞毒性 T 细胞可能在损害肌纤维方面起主要作用[25]。而 T 淋巴细胞及巨噬细胞引起的损伤主要导致 ICI 相关的肌炎及心肌炎, B 淋巴细胞尚未发现[26]。

MG 的治疗一般为对症和免疫(IS)治疗, 溴吡斯的明为大多数 MG 患者初始治疗的一部分, 是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂。对于应用足量的溴吡斯的明而症状未见缓解的 MG 患者应予以皮质类固醇或免疫(IS)治疗[27]。但在联合应用时, 应警惕溴吡斯的明对胃肠道的毒副作用。对于 ICI 相关的 MG/心肌炎/肌炎 3~4 级毒性反应, 应立即停用 ICI 治疗, 及时转入重症监护室。累及心脏及神经系统是绝对禁忌症, 需永久停用该药物[8]。应尽快开始泼尼松 1 mg/kg 或等效剂量。如果反应严重(严重限制活动能力、损害心脏、呼吸系统、吞咽困难等), 可考虑予以静脉注射 1~2 mg/kg 甲泼尼龙或更高剂量、提供血浆置换术、静脉注射免疫球蛋白治疗。如果症状及肌酸激酶在 4~6 周后没有明显改善或进一步恶化, 请考虑其他免疫治疗。如甲氨蝶呤, 硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯; 利妥昔单抗可用于原发性肌炎, 但鉴于其生物疗程长, 建议谨慎使用[28]。类固醇是心肌炎的初始治疗[23], 对于大剂量皮质类固醇无明显反应的患者, 考虑早期进行心脏移植排斥反应剂量的皮质类固醇(甲泼尼龙 1 g/d)并加用麦考酚酯, 英夫利昔单抗或抗胸腺细胞球蛋白[28]。本例患者入院后早期予以甲泼尼龙 120 mg 联合丙种球蛋白冲击治疗, 后出现呼吸衰竭, 立即予以 Baipia 呼吸机辅助通气治疗并调整甲泼尼龙剂量为 240 mg, 后患者可逐渐脱机自行呼吸, 后逐步递减剂量, 直至症状消失。期间予以患者抗生素治疗来抗感染或预防感染, 避免呼吸机性相关肺炎, 保证患者的康复进程。

ICIs 引起的 irAEs 应从多个方面引起重视, 在临床上应用 ICIs 时应考虑其引起 irAEs 的风险。在使用 ICIs 之前, 全面评估患者是否具有 irAEs 的危险因素非常重要。临床上 ICI 相关肌炎较为少见, 一旦发生病情严重, 甚至危及生命。立即停止免疫治疗并给予足够的皮质类固醇和免疫球蛋白治疗可以降低死亡风险, 联合溴吡斯的明可减少后遗症的发生。早期诊断和治疗可以改善预后。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Califano, R., Gomes, F., Ackermann, C.J., Rafee, S., Tsakonas, G. and Ekman, S. (2020) Immune Checkpoint Blockade for Non-Small Cell Lung Cancer: What Is the Role in the Special Populations? *European Journal of Cancer*, **125**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.010>
- [2] Safa, H., Johnson, D.H., Trinh, V.A., Rodgers, T.E., Lin, H., Suarez-Almazor, M.E., et al. (2019) Immune Checkpoint Inhibitor Related Myasthenia Gravis: Single Center Experience and Systematic Review of the Literature. *Journal for Immuno-Therapy of Cancer*, **7**, Article 319. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0774-y>
- [3] Markham, A. and Keam, S.J. (2019) Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 1355-1361. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01167-0>
- [4] Reynolds, K.L. and Guidon, A.C. (2018) Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. *The Oncologist*, **24**, 435-443. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0359>
- [5] 王师, 罗龙龙, 吕明, 等. PD-1/PD-L1 信号通路及其在肿瘤中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2015. 42(2): 143-147.

- [6] Alsaab, H.O., Sau, S., Alzhrani, R., Tatiparti, K., Bhise, K., Kashaw, S.K., *et al.* (2017) PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>
- [7] Ren, S., Chen, J., Xu, X., Jiang, T., Cheng, Y., Chen, G., *et al.* (2022) Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (Camel-Sq): A Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 544-557. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.018>
- [8] Postow, M.A., Sidlow, R. and Hellmann, M.D. (2018) Immune-related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*, **378**, 158-168. <https://doi.org/10.1056/nejmra1703481>
- [9] Wang, D.Y., Salem, J., Cohen, J.V., Chandra, S., Menzer, C., Ye, F., *et al.* (2018) Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncology*, **4**, Article 1721. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
- [10] Johnson, D.B., Balko, J.M., Compton, M.L., Chalkias, S., Gorham, J., Xu, Y., *et al.* (2016) Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1749-1755. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609214>
- [11] Moslehi, J.J., Salem, J., Sosman, J.A., Lebrun-Vignes, B. and Johnson, D.B. (2018) Increased Reporting of Fatal Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *The Lancet*, **391**, 933. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30533-6)
- [12] Läubli, H., Balmelli, C., Bossard, M., Pfister, O., Glatz, K. and Zippelius, A. (2015) Acute Heart Failure Due to Auto-immune Myocarditis under Pembrolizumab Treatment for Metastatic Melanoma. *Journal for Immuno-Therapy of Cancer*, **3**, Article 11. <https://doi.org/10.1186/s40425-015-0057-1>
- [13] Makarios, D., Horwood, K. and Coward, J.I.G. (2017) Myasthenia Gravis: An Emerging Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *European Journal of Cancer*, **82**, 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.041>
- [14] Gonzalez, N.L., Puwanant, A., Lu, A., Marks, S.M. and Živković, S.A. (2017) Myasthenia Triggered by Immune Checkpoint Inhibitors: New Case and Literature Review. *Neuromuscular Disorders*, **27**, 266-268. / <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.01.002>
- [15] Kao, J.C., Brickshawana, A. and Liewluck, T. (2018) Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **18**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0878-7>
- [16] Wu, Z., Lai, L., Li, M., Zhang, L. and Zhang, W. (2017) Acute Liver Failure Caused by Pembrolizumab in a Patient with Pulmonary Metastatic Liver Cancer. *Medicine*, **96**, e9431. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009431>
- [17] Johnson, D.B., Manouchehri, A., Haugh, A.M., Quach, H.T., Balko, J.M., Lebrun-Vignes, B., *et al.* (2019) Neurologic Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Pharmacovigilance Study. *Journal for Immuno-Therapy of Cancer*, **7**, Article 134. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x>
- [18] Möhn, N., Beutel, G., Gutzmer, R., Ivanyi, P., Satzger, I. and Skripuletz, T. (2019) Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy—Review of the Literature and Future Outlook. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 1777. <https://doi.org/10.3390/jcm8111777>
- [19] Huang, J., Xu, J., Chen, Y., Zhuang, W., Zhang, Y., Chen, Z., *et al.* (2020) Camrelizumab versus Investigator's Choice of Chemotherapy as Second-Line Therapy for Advanced or Metastatic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCORT): A Multicentre, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 832-842. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30110-8)
- [20] Chen, Y., Jia, Y., Liu, Q., Shen, Y., Zhu, H., Dong, X., *et al.* (2021) Myocarditis Related to Immune Checkpoint Inhibitors Treatment: Two Case Reports and Literature Review. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 8512-8517. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2620>
- [21] Anquetil, C., Salem, J., Lebrun-Vignes, B., Johnson, D.B., Mammen, A.L., Stenzel, W., *et al.* (2018) Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myositis. *Circulation*, **138**, 743-745. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035898>
- [22] Caforio, A.L.P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S.B., *et al.* (2013) Current State of Knowledge on Aetiology, Diagnosis, Management, and Therapy of Myocarditis: A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, **34**, 2636-2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210>
- [23] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., Nohria, A., Reynolds, K.L., Heinzerling, L.M., *et al.* (2018) Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
- [24] Johnson, D.B. and Balko, J.M. (2019) Biomarkers for Immunotherapy Toxicity: Are Cytokines the Answer? *Clinical Cancer Research*, **25**, 1452-1454. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3858>
- [25] Matsubara, S., Seki, M., Suzuki, S., Komori, T. and Takamori, M. (2019) Tertiary Lymphoid Organs in the Inflammatory Myopathy Associated with PD-1 Inhibitors. *Journal for Immuno-Therapy of Cancer*, **7**, Article 256. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0736-4>

-
- [26] Moslehi, J., Lichtman, A.H., Sharpe, A.H., Galluzzi, L. and Kitsis, R.N. (2021) Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: Manifestations and Mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e145186. <https://doi.org/10.1172/jci145186>
- [27] Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., *et al.* (2016) International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology*, **87**, 419-425. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002790>
- [28] Brahmer, J.R., Lacchetti, C., Schneider, B.J., Atkins, M.B., Brassil, K.J., Caterino, J.M., *et al.* (2018) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1714-1768. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6385>