

·综述·

免疫治疗相关不良反应研究进展

华雨薇 赵林

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 赵林, Email: wz20010727@aliyun.com

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICI)在过去十年迅速发展,并成为最具有前景的肿瘤治疗之一。但ICI打破了机体的免疫平衡,降低了T细胞耐受性,导致机体产生一系列的免疫治疗相关不良反应(IRAE)。IRAE可以累及全身多脏器,包括内分泌、胃肠道、呼吸道和皮肤系统等,临床症状均不特异,尚无高特异性及高敏感性的预测因子出现。轻度的IRAE可以通过停药缓解,严重的IRAE需要积极治疗,一线治疗为糖皮质激素,激素效果不佳可考虑免疫抑制剂,但目前最佳免疫抑制剂选择尚存争议。本综述概述了IRAE的流行病学及可能机制,以及一些有潜力的预测性生物标志物,并介绍了几种免疫治疗相关脏器毒性及管理方法。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗相关不良反应; 程序性死亡蛋白-1; 细胞毒性T淋巴细胞抗原-4

Current research status on immune-related adverse events

Hua Yuwei, Zhao Lin

Department of Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhao Lin, Email: wz20010727@aliyun.com

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors have progressed rapidly over the past decade and have become one of the most promising oncology treatments. However, immune checkpoint inhibitors reduce T-cell tolerance and lead to a unique spectrum of immune-related adverse events (IRAE). IRAE can involve multiple systems, including endocrine, gastrointestinal, respiratory and skin systems and there is no predictive marker with high specificity and sensitivity. Mild IRAE can be alleviated by discontinuing immune checkpoint inhibitors while severe IRAEs require active intervention. The first-line treatment is glucocorticoids, and immunosuppressants can be considered in refractory cases. However the optimal choice of immunosuppressants is currently controversial. This review provides an overview of the epidemiology and possible mechanisms of immune-related adverse events, outlines some promising predictive biomarkers, and describes several immunotherapy-related organ toxicity and management.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events; Programmed death-1; Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4

免疫监视是机体免疫系统识别、杀伤并清除体内突变细胞的重要功能,免疫监视水平的降低会导致肿瘤的发生^[1]。肿瘤通过多种机制逃避免疫监视,其中一种策略是利用免疫检查点分子如细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡蛋

白-1(programmed death-1, PD-1)来逃避免疫清除。而免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)通过抑制上述免疫检查点分子,逆转T细胞的免疫耐受,重新恢复免疫系统的抗肿瘤活性^[2]。

2011年第一个ICI药物CTLA-4抗体伊匹木单抗

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220223-00058

收稿日期 2022-02-23 本文编辑 万晓梅

引用本文: 华雨薇, 赵林. 免疫治疗相关不良反应研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(3): 271-276. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220223-00058.



(Ipilimumab) 获批用于治疗黑色素瘤。随后, 抗 PD-1 和 PD-L1 相关单克隆抗体迅速发展, 并成为许多瘤种的一线 and 二线治疗^[3]。虽然免疫治疗的成果令人振奋, 但其导致的不良反应也逐渐引起了临床医生的警惕。

免疫治疗相关不良反应 (immune-related adverse events, IRAE) 是 ICI 导致的一系列免疫介导或免疫相关的不良反应。IRAE 的发生机制尚不明确, 其具有许多与传统药物不良反应完全不同的特质, 如 IRAE 可能存在延迟发作, 甚至可以在停止治疗 1 年后出现, IRAE 可以引起全身多个脏器受累, 发生可能存在延迟, 甚至可以在停止治疗后 1 年出现^[4]。与化疗相似, IRAE 的严重程度目前依据不良事件常用术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 分级, 由轻到重依次为 1~5 级, 1 级为轻度, 2 级为中度, 3~4 级为重度, 5 级为致死性不良反应。如何早期预测和识别 IRAE 并进行恰当的管理是重要的临床话题。

一、IRAE 发生情况

单药 IRAE 的发生率在 15%~90% 不等^[2]。2019 年发表在 *JAMA Oncol* 上的一篇大型 meta 分析发现, 全级别 IRAE 发生率约 66%, 3 级及以上 IRAE 发生率约 14.0%^[5]。抗 CTLA-4 治疗的不良反应发生率高于抗 PD-1 和 PD-L1 治疗, 联合用药的不良反应发生率高于单药治疗; 在三期临床试验中, 使用抗 PD-1 和 PD-L1 抗体的患者 3 级以上 IRAE 的发生率为 7%~12%, 抗 CTLA-4 抗体的患者为 10%~18%, 联合治疗的患者为 41.5%^[6-7]。

IRAE 可以累及全身多个系统, 最常受累的包括皮肤 (发生率为 34%~45%), 消化系统 (13%~32%), 肝脏 (4%~8%), 内分泌系统 (7%~8%)^[8-9]。

致死性 IRAE 并不常见, 对 7 个中心的 3 545 例接受 ICI 治疗的患者进行回顾, 发现死亡率仅 0.6%。抗 CTLA-4 导致的致死性 IRAE 主要为腹泻或肠炎 (70%); 抗 PD-1 和 PD-L1 导致的致死性 IRAE 谱分布较广, 包括肺炎 (35%)、肝炎 (22%)、肠炎 (17%)、神经系统毒性 (15%) 和心肌炎 (8%)^[10]。

二、IRAE 的临床表现

IRAE 可以造成全身各个脏器受累, 临床表现大多没有特异性, 这往往造成诊断困难。多数 IRAE 可以得到良好的控制, 但少数严重的 IRAE 也可能造成不可逆的脏器受累, 如严重的肺炎可能导致不可逆的肺部纤维化、严重的肠炎可能需要切除结肠。而内分泌系统的 IRAE 因为本身的特质, 会导致内分泌器官永久性的损伤, 并需要长期的激素替代治疗。

IRAE 通常在启动免疫治疗后数周至数月出现。但实际上, IRAE 可以在治疗中和治疗后的任何时间发生, 发生率可能随着时间推移下降。有研究发现, 启动治疗前 4 周发生 IRAE 的风险比之后高 3 倍^[11-13]。也有研究将 IRAE 分为早发 IRAE (发生于启动治疗 <1 年的 IRAE) 和晚发 IRAE, 晚发 IRAE 发生率低于早发 IRAE (30.3% 比 51.5%)^[14]。随着 IRAE 更广泛的使用, 以及对于获益人群更好的筛选, 晚发 IRAE 将得到更多、更深入的了解。

每个系统出现受累的时间不同, 如抗 PD-1 治疗的患

者中皮肤毒性出现最早 (中位时间约 5 周), 而肾脏毒性则延迟出现 (中位时间约 15 周)^[15]。

三、IRAE 发生机制和预测因子

免疫检查点在维持机体正常的自我免疫耐受中发挥重要作用, 因此, 发生阻断免疫检查点导致的机体免疫系统失衡也并不奇怪。但目前 ICI 引起 IRAE 的具体机制尚不明确。可能包括: (1) 免疫耐受失衡; (2) 交叉抗原呈递; (3) 多种细胞因子的产生; (4) 脱靶效应; (5) 微生物群的变化^[16]。细胞免疫和体液免疫都参与了 IRAE 的发生。2017 年, 一项研究表明, 伊匹木单抗应用的早期会出现 T 细胞表型多样化, 提示自身反应性 T 细胞可能参与 IRAE 的发生^[17]。另一项研究佐证了 B 淋巴细胞的参与, 该研究发现, ICI 治疗前多种抗体阴性的患者, 19.2% 在治疗后出现了自身免疫抗体, 其中抗甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) 和抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibodies, TGAb) 是最常见的^[18]。

为了早期识别和预测 IRAE 的发生, 人们希望寻找可靠的 IRAE 预测性生物标志物。目前的研究虽然取得了一些成果, 但尚无高敏感及特异性的生物标志物出现。具有部分基线特征的患者更容易发生 IRAE。基于法国 REISAMIC 数据库的前瞻性研究提示, 基础合并自身免疫性疾病的患者相较无免疫病的患者 IRAE 发生率明显增高 (44% 比 29%)^[19]。也有研究发现, 女性更容易出现 IRAE, 但两性差异并不显著, 这或许因为女性群体本身更容易合并自身免疫性疾病^[20]。此外, 外周血细胞因子有望成为 IRAE 的预测生物标志物。Lim 等^[21]发现严重 IRAE 患者在基线和免疫治疗早期有显著的细胞因子水平上调, 这其中有许多细胞因子也参与自身免疫性疾病的病程中。自身抗体水平或许也可以预测 IRAE 的发生, 数据显示, 具有自身抗体的患者中 78.9% 存在 IRAE, 没有自身抗体的患者中 57.5% 存在 IRAE, 自身抗体 TPOAb 和 TGAb 在基线或早期的升高也被认为和免疫检查点抑制剂相关甲状腺毒性的发生相关^[22]。有一些生物标志物和特定类型的 IRAE 相关, 如基线 IL-17 的升高与 3 级以上 ICI 相关肠炎的发生相关^[23]; 肠道菌群的变化与肠炎发生相关^[24]。

四、IRAE 的治疗

1. 治疗原则: 目前免疫治疗相关不良反应的管理主要是经验性的, 根据 CTCAE 分级的不同进行管理。根据目前三大相对权威的指南 (ASCO^[25]、ESMO^[26]、NCCN^[2]), CTCAE 1 级不良反应通常不需要特殊治疗, 可以继续使用 ICI 或者暂时停用。2 级不良反应需要暂停 ICI 直到不良反应改善, 部分患者可以考虑使用糖皮质激素。出现 3 或 4 级不良反应的患者需要接受糖皮质激素治疗, 并且需要暂停甚至永久停用 ICI。

糖皮质激素是 IRAE 治疗的一线用药, 剂量应随着病情的严重程度增加, 如致死性高的心肌炎, 以及 CTCAE 3~4 级的 IRAE 需要考虑大剂量激素的治疗。通常 2 级 IRAE 激素剂量为泼尼松 0.5~1 mg/kg, 3 级为泼尼松 1~2 mg/kg, 4 级为

甲强龙 2 mg/kg。若激素有效,应在 4~6 周内缓慢减量^[13]。一般来说,激素的使用应以控制活动性全身疾病所需的最小剂量和时间有限。有研究对于肠炎患者进行回顾性分析,发现长期使用激素治疗(>30 d)的患者感染风险明显高于短期使用激素联合英夫利昔单抗的患者^[27]。这也与我们的常识相一致,因此,如果考虑患者需要长时间使用激素,应当考虑早期引入其他免疫抑制剂。

若激素治疗 3~5 d 症状改善不明显,则需考虑二线治疗,常用药物主要为针对 T 细胞免疫的抑制剂,包括吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、抗人胸腺细胞免疫球蛋白(anti-human thymocyte immunoglobulin, ATG)和他克莫司。免疫球蛋白、血浆置换、新型生物制剂如英夫利昔单抗也有成功使用的案例报道,如激素无效的结肠炎患者,使用英夫利昔单抗(5 mg/kg) 1 次输注后的数天既有症状显著改善^[28]。但目前没有针对各个方案的头对头比较,因此也难以说明孰优孰劣。

也有研究者指出,IRAE 的发生背后存在多种机制,需要对 IRAE 进行更细化的分类及治疗。Esfahani 等^[16]建议,在治疗前,全面评估受累脏器的组织学特征,获取外周血流式细胞学,测量自身抗体水平及细胞因子等,根据个体化特征进行治疗。

2. 免疫治疗再挑战:临床中,部分 IRAE 患者面临除免疫治疗以外缺乏更优疗法的处境,这部分患者是否能安全地进行免疫治疗再挑战,是重要的临床问题。Simonaggio 等^[29]回顾性纳入了 93 例 PD-1、PD-L1 单抗治疗后出现 2 级及以上 IRAE 的患者,40 例免疫治疗再挑战的患者中,45% 未再出现 IRAE,42.5% 出现了同种 IRAE 的复发,12.5% 出现了新的 IRAE。再发患者的严重程度没有比第 1 次更重。Santini 等^[30]发现再挑战组中大部分复发/新发 IRAE 都是轻微且可管理的,仅 40% 为 3~4 级不良反应,且其中 85% 都能够恢复至 1 级。说明密切监测下进行免疫治疗再挑战是可行的,但目前研究入组人数均较少。另外,免疫治疗再挑战的获益尚不明确。Li 等^[31]的研究发现再挑战的患者更有可能实现完全或部分缓解,但不显著改变患者的总体结局(疾病控制率、死亡时间)。总体而言,针对严重不良反应的患者临床中若考虑再挑战需要多学科团队审慎评估风险获益比。

五、常见 IRAE 及其管理

1. 皮肤毒性:皮肤毒性是免疫治疗常见的毒性反应。皮肤毒性的发生率为 25%,严重毒性为 2%,皮肤毒性出现较早,约在启动治疗 6 周内出现^[32]。临床通常表现为斑丘疹、瘙痒、白癜风、银屑病样及苔藓样皮疹,罕见但致命的 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死症也有报道^[6,32-33]。相较伊匹木单抗,帕博利珠单抗导致的白癜风发病率明显更高(10% 比 2%)^[34]。皮肤活检在部分非典型皮疹中可能有帮助,活检病理通常提示交界的、血管周围的、腺体周围的淋巴细胞浸润,以及少量浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润^[6]。

治疗方面轻度症状可以通过局部或口服的糖皮质激素控制,也可使用抗组胺药等口服止痒剂控制瘙痒。严重的皮

肤毒性需要口服或静脉的糖皮质激素治疗,以及暂时或永久停用免疫治疗。

2. 胃肠道毒性:胃肠道毒性非常常见,其中下消化道毒性比上消化道毒性更常见^[33];常表现为腹泻或肠炎,通常在开始治疗的 6~8 周出现^[35]。特别是接受 CTLA-4 抗体治疗的患者,胃肠道毒性是导致停药的最常见原因^[36]。

腹泻发生率在接受 CTLA-4 抗体治疗的患者中为 23%~33%,在抗 PD-1 抗体治疗者中为 8%~19%,在伊匹木单抗及纳武利尤单抗联合治疗者中为 44%^[37]。胃肠道毒性的发生率还与剂量相关,接受 0.3、3 或 10 mg/kg 伊匹木单抗的患者,3 级以上胃肠道毒性的发生率分别为 0、3% 和 15%^[36]。ICI 相关的肠炎可能导致结肠穿孔,甚至致死。伊匹木单抗导致的结肠穿孔发生率在黑色素瘤中为 1.0%~1.5%,在肾癌中为 6.6%^[36]。

ICI 相关肠炎通常表现为腹痛和腹泻,严重者会出现血便,可在数天内迅速出现,需要与感染性病变相鉴别。ICI 相关肠炎可以累及全结肠及小肠,98% 的病例都存在左半结肠的受累。内镜下的表现包括黏膜溃疡、水肿、糜烂和渗出等。病理方面,最常见的组织学特征是急性炎症性浸润,表现为固有层中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞的浸润^[38-39]。部分 ICI 相关肠炎也可呈现慢性化,表现出类似炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的特征,特别是反复接受 ICI 治疗的患者^[40]。

轻度腹泻或肠炎可以通过止泻药物改善,如洛哌丁胺或阿托品,但使用前需除外感染^[6]。而对严重的腹泻或肠炎,口服或静脉的糖皮质激素是一线治疗手段,4%~60% 的 ICI 相关肠炎患者在使用激素后症状可得到缓解。英夫利昔单抗、维多利珠单抗在激素难治性肠炎中可能有效^[2]。尚无证据表明,预防性使用布地奈德可以降低腹泻的发生,因此不被推荐用于预防^[41]。

3. 肝毒性:免疫治疗相关肝毒性的发生率为 2%~10%^[25]。特别需要注意,ICI 与一些肿瘤靶向药物的联合可能导致严重的肝毒性,如在纳武利尤单抗联合克唑替尼在非小细胞肺癌患者中的一、二期研究中,有 15% 的患者因肝毒性死亡^[42]。ICI 相关肝毒性反应一般发生在启动免疫治疗后的 6~14 周^[43]。通常无特殊的临床表现,主要以辅助检查中肝脏转氨酶升高为特征。

与其他 IRAE 相似,一线治疗为糖皮质激素,而针对激素难治性肝毒性患者,ASCO 指南建议采用吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤治疗^[25]。但在别的 IRAE 中,推荐使用的英夫利昔单抗,在 ICI 相关肝毒性中不建议使用,可能是因为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)抑制剂本身会抑制肝脏的再生能力,可能造成进一步的肝损^[44]。

4. 心脏毒性:免疫治疗相关的心脏毒性非常罕见,可以表现为心肌炎、心力衰竭、心碎综合征(Takotsubo 综合征)等^[45]。心肌炎的发病率为 1.14%,但致死率为 50%^[46-47],需要引起高度的重视。心肌炎发病中位时间约在启动 ICI 治疗后的 34 d,大多数会在治疗 3 个月内出现。几乎所有病例都有肌钙

蛋白升高和心电图异常,半数患者有左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)的下降,心肌增强核磁可见到晚期强化。少量的活检病理提示,心肌内点状到大片的T细胞为主的淋巴细胞浸润,病理表现类似心脏移植排斥反应^[46]。

值得注意的是,LVEF不能作为判断ICI相关心肌炎严重程度的指标。肌钙蛋白水平高($\geq 1.5 \mu\text{g/L}$)时主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险显著增加,但肌钙蛋白低于该水平时也有可能发生MACE^[46]。

及时识别并启动糖皮质激素治疗通常是有效的。但即使启动激素治疗,部分患者的心肌炎仍会恶化,但总体来说大剂量激素会降低MACE的发生率。对于激素24 h无反应的患者,应当及时评估加用其他免疫抑制剂,包括IVIG、MMF、ATG和英夫利昔单抗等^[47]。

5. 呼吸道毒性: ICI相关肺炎比其他IRAE少见,临床试验中单药ICI相关肺炎发生率为2.5%~5.0%,联合治疗中肺炎发生率为7%~10%,它是与PD-1、PD-L1抑制剂治疗相关的最致命的IRAE。与ICI相关肺炎占因PD-1、PD-L1抑制剂治疗死亡的35%^[33]。存在肺部基础病、既往有吸烟史的患者更容易发生不良结局^[48]。肺炎的发生往往晚于其他IRAE,一般在开始治疗的几个月后出现。

ICI相关肺炎的临床表现并不特异,CT表现非常多样,最常见的为机化性肺炎,也可以表现为间质性肺炎、急性呼吸窘迫综合征、支气管炎和过敏性肺炎等。因此,临床需要与其他肺部疾病,特别是感染性疾病相鉴别。ICI相关肺炎的组织学特征还没有被详细描述^[33]。肺活检并不常规作为推荐,但若临床难以与其他疾病鉴别,也可以考虑支气管镜或胸腔镜活检^[26]。

6. 内分泌毒性: 接受ICI治疗的患者中有5%~10%可能会出现内分泌IRAE^[49]。因为内分泌器官本身的特点,ICI相关内分泌毒性与其他脏器毒性不甚相同,具体表现为:(1)内分泌毒性往往是不可逆的,后续需要长期内分泌替代治疗;(2)内分泌毒性通常较轻,往往不需要停用免疫治疗,或短期内内分泌症状改善后可继续免疫治疗。

ICI相关内分泌毒性常发生在启动治疗6个月内,但损伤开始的时间可能更早,因此,往往诊断时,患者已经出现了内分泌细胞不可逆的坏死^[50]。ICI相关内分泌毒性最常影响的脏器包括:甲状腺(通常表现为甲状腺功能减退,往往继发于甲状腺炎;Graves病样甲状腺功能亢进非常少见)、垂体(垂体炎或垂体功能减退)、肾上腺(原发性肾上腺功能不全)和胰岛 β 细胞(表现类似I型糖尿病)^[50]。内分泌毒性的致死率很低,但也需警惕一些严重的潜在致死性事件,包括肾上腺危象、甲状腺危象、严重低钙血症和糖尿病酮症酸中毒等,及时识别、及时处理非常重要^[33]。

在治疗方面,没有明显症状的内分泌异常不需要停用免疫治疗,而伴有症状(如发生酮症酸中毒)时需要暂停免疫治疗,在症状改善、进行合适的替代性内分泌治疗后,重新开始免疫治疗。

五、总结

ICI的使用在过去十年迅速发展,但IRAE也成为重要的临床及科研命题。目前,关于IRAE仍有很多亟待解决的问题,包括:(1)IRAE发生的具体机制;(2)哪些生物标志物可以预测IRAE的发生并指导早期识别,又有哪些生物标志物可以预测IRAE的严重程度、治疗效果及预后;(3)如何更好地识别IRAE,从而减少漏诊;(4)IRAE的精细化、个性化管理应当如何推进:激素的剂量、疗程,免疫抑制剂的选择、使用时机,难治性IRAE的治疗选择等。相信随着免疫治疗更广泛的应用和对IRAE更深入的研究,上述问题可以逐一得到解决,从而帮助临床医生更好地筛选免疫治疗最佳获益人群,以及更好地使用免疫治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting [J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 137-148. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
- [2] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy - related toxicities, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0012.
- [3] Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3801. DOI: 10.1038/s41467-020-17670-y.
- [4] de Miguel M, Calvo E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326-333. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.004.
- [5] Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1008-1019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- [6] Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2375-2391. DOI: 10.1093/annonc/mdv383.
- [7] Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled analysis safety profile of Nivolumab and Ipilimumab combination therapy in patients with advanced melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3815-3822. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1167.
- [8] Khoja L, Day D, Wei - Wu Chen T, et al. Tumour - and class - specific patterns of immune - related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385. DOI: 10.1093/annonc/mdx286.
- [9] Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8): 473-486. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [10] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.

- [11] Kanjanapan Y, Day D, Butler MO, et al. Delayed immune-related adverse events in assessment for dose-limiting toxicity in early phase immunotherapy trials[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 107: 1-7. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.017.
- [12] 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. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [13] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [14] Nigro O, Pinotti G, De Galitiis F, et al. Late immune-related adverse events in long-term responders to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: a multicentre study[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 134: 19-28. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.025.
- [15] Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of Nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 785-792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
- [16] Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(8): 504-515. DOI: 10.1038/s41571-020-0352-8.
- [17] Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-Cell repertoire[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1322-21330. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2324.
- [18] de Moel EC, Rozeman EA, Kapiteijn EH, et al. Autoantibody development under treatment with immune-checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(1): 6-11. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0245.
- [19] Danlos FX, Voisin AL, Dyeve V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 91: 21-29. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.008.
- [20] Xu Y, Fu Y, Zhu B, et al. Predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors-related toxicities[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02023.
- [21] Lim SY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1557-1563. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2795.
- [22] Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, et al. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(5): 1468-1477. DOI: 10.1111/cas.14363.
- [23] Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3: 39. DOI: 10.1186/s40425-015-0081-1.
- [24] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1368-1379. DOI: 10.1093/annonc/mdx108.
- [25] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [26] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 4): iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [27] Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpointinhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 37. DOI: 10.1186/s40425-018-0346-6.
- [28] Pagès C, Gornet JM, Monsel G, et al. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by Infliximab[J]. *Melanoma Res*, 2013, 23(3): 227-230. DOI: 10.1097/CMR.0b013e32835fb524.
- [29] Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9): 1310-1317. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.
- [30] Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC[J]. *Cancer Immunology Res*, 2018, 6(9): 1093-1099. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0755.
- [31] Li M, Sack JS, Rahma OE, et al. Outcomes after resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after high-grade immune-mediated hepatitis[J]. *Cancer*, 2020, 126(23): 5088-5097. DOI: 10.1002/cncr.33165.
- [32] Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.
- [33] Choi J, Lee SY. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors[J]. *Immune Netw*, 2020, 20(1): e9. DOI: 10.4110/in.2020.20.e9.
- [34] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
- [35] Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2092-2099. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0379.
- [36] Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(9): 180. DOI: 10.1038/s41424-018-0049-9.
- [37] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
- [38] Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(2): 202-210. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000497.

- [39] Dougan M, Wang Y, Rubio - Tapia A, et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (4) : 1384-1393. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.063.
- [40] Tang L, Wang J, Lin N, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management [J]. *Frontiers in Immunol*, 2021, 12: 800879. DOI: 10.3389/fimmu.2021.800879.
- [41] Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo - controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (17) : 5591-5598. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1024.
- [42] Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-Line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation - positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370) [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (5) : 682-688. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.02.022.
- [43] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD - L1 - expressing, locally advanced or metastatic non - small - cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10183) : 1819-1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [44] Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, et al. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94 (4) : 1441-1446. DOI: 10.1073/pnas.94.4.1441.
- [45] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (9) : e447-e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
- [46] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (16) : 1755-1764. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [47] Ball S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (13) : 1714-1727. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.079.
- [48] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (7) : 709-717. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
- [49] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 139-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [50] Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17 (7) : 389-399. DOI: 10.1038/s41574-021-00484-3.

2022 年第 3 期继续教育题目 (单项选择题)

(授予 II 类学分, 答题二维码见活插页)

- 关于免疫治疗相关不良反应正确的是()
 - 单药 IRAE 的发生率在 15%~90% 不等
 - 抗 CTLA-4 免疫治疗相关不良反应发生率高于抗 PD-1/PD-L1
 - 最常受累的脏器包括皮肤、消化道、呼吸系统、内分泌系统
 - 以上均正确
- 关于免疫治疗相关不良反应分级管理正确的是()
 - 1 级不良反应通常需要暂时停药
 - 2 级不良反应通常可以继续使用免疫治疗, 不需要特殊处理
 - 3 级不良反应通常需要永久停药, 并加用小剂量激素治疗
 - 激素治疗 3~5 d 效果不佳, 可考虑加用免疫抑制剂如吗替麦考酚酯等
- 关于免疫治疗相关胃肠道毒性正确的是()
 - 上消化毒性比下消化道毒性更常见
 - 针对免疫治疗相关肠炎患者不应当使用止泻药物
 - 英夫利昔单抗在激素难治性肠炎中可能有效
 - 预防性使用布地奈德可以降低腹泻的发生
- 关于免疫治疗相关肝毒性正确的是()
 - 在免疫治疗相关不良反应中非常罕见
 - 通常以肝酶异常为表现, 临床表现不特异
 - 英夫利昔单抗被推荐用于激素难治性肝炎
 - 激素治疗往往无效
- 关于免疫治疗相关心脏毒性错误的是()
 - 心脏毒性非常罕见, 但致死率高
 - 主要表现为心肌炎、心力衰竭等
 - LVEF 可以作为判断免疫治疗相关心肌炎严重程度的指标
 - 及时启动糖皮质激素治疗是有效的