



# 中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

## 抗PD-1/PD-L1抗体单药及联合治疗晚期胆道癌相关不良反应管理进展

马静, 胡博, 羊樟福, 徐泱

引用本文:

马静,胡博,羊樟福,徐泱. 抗PD-1/PD-L1抗体单药及联合治疗晚期胆道癌相关不良反应管理进展[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 1022-1029.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220849>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 抗PD-1/PD-L1抗体临床治疗不良反应研究进展

Research progress on adverse events in clinical treatment of anti-PD-1/PD-L1 antibodies

中国临床医学. 2018, 25(4): 625-631 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180320>

#### 肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922-925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

#### 免疫检查点抑制剂的抗肿瘤临床实践与展望

Immune checkpoint inhibitors in anti-cancer therapy: practice and perspective

中国临床医学. 2021, 28(1): 3-8 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202381>

#### 免疫检查点抑制剂相关心肌炎分子机制研究进展

Advances in molecular mechanisms of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis

中国临床医学. 2022, 29(2): 260-266 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211768>

#### 程序性死亡因子-1抑制剂在血液系统恶性肿瘤治疗中的研究进展

Research progress of programmed death-1 inhibitor in treatment of hematologic malignancies

中国临床医学. 2021, 28(1): 9-15 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202004>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220849

· 综 述 ·

# 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治疗晚期胆道癌相关不良反应管理进展



马 静, 胡 博, 羊樟福, 徐 浹\*

复旦大学附属中山医院肝外科, 复旦大学肝癌研究所, 上海 200032

引用本文 马 静, 胡 博, 羊樟福, 等. 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治疗晚期胆道癌相关不良反应管理进展 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 1022-1029. MA J, HU B, YANG Z F, et al. The adverse events management of anti-PD-1/PD-L1 antibody monotherapy and combination therapy in the treatment of advanced biliary tract cancer[J]. Chin J Clin Med, 2022, 29(6): 1022-1029.

〔摘要〕 抗程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1) 抗体已应用于临床多种肿瘤的治疗, 在晚期胆道癌 (biliary tract cancer, BTC) 也取得显著疗效, 但同时也有导致多种不良反应 (adverse effects, AEs), 如皮疹、腹泻及肝功能损伤等。本文对抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治疗 BTC 的疗效、相关 AEs 及管理对策作一综述。

〔关键词〕 胆道肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 不良反应; 管理

〔中图分类号〕 R 735.8

〔文献标志码〕 A

## The adverse events management of anti-PD-1/PD-L1 antibody monotherapy and combination therapy in the treatment of advanced biliary tract cancer

MA Jing, HU Bo, YANG Zhang-fu, XU Yang\*

Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Liver Cancer Institute of Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 Anti-programmed death receptor 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) antibodies have been applied in the clinical treatment of a variety of tumors, including advanced biliary tract cancer (BTC), and have achieved significant efficacy. Meanwhile, PD-1/PD-L1 antibodies also result in many adverse effects (AEs), such as rash, diarrhea, liver dysfunction and so on. This paper briefly reviews efficacy and AEs of anti-PD-1/PD-L1 antibodies monotherapy and combination therapy in BTC, and tries to formulate strategies of AEs management.

〔Key Words〕 biliary tract neoplasms; immune checkpoint inhibitors; adverse events; management

胆道癌 (biliary tract cancer, BTC) 在所有人类恶性肿瘤中占比低于 1%, 约 90% 为腺癌, 分为肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) 和肝外胆管癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA) [1]。BTC 在亚洲的发病率已超过 8/10 000, 其中仅不到 30% 的患者可进行根治性手术切除, 且术后易复发 [2]。抗程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1) 及其配体 PD-L1 抗体出现之前, 针对复发或晚期不可切除 BTC 的一线治疗方案为以吉西他滨联合顺铂

(CisGem) 为代表的化疗 [3], 用药后总体 5 年生存率低于 10% [4]。抗 PD-1/PD-L1 抗体可显著延长多种癌症 (包括 BTC) 患者的生存期 [5], 但同时导致患者发生多种不良反应 (adverse effects, AEs)。本文对抗 PD-1/PD-L1 抗体在 BTC 患者中的应用效果及 AEs 管理作一综述。

### 1 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治疗 BTC 的疗效

抗 PD-1/PD-L1 抗体单药治疗仅对部分 BTC 患者有效 (表 1)。相较于接受 CisGem 治疗患

〔收稿日期〕 2022-05-23

〔接受日期〕 2022-09-12

〔基金项目〕 国家自然科学基金 (82073272)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82073272)。

〔作者简介〕 马 静, 硕士生, 住院医师。E-mail: 20211210116@fudan.edu.cn

\*通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: drxuyang@qq.com

者,接受抗 PD-L1 抗体一线治疗 BTC 患者的中位生存期 (median overall survival, mOS) 较差 (8.1 个月 vs 11.7 个月)<sup>[3,6]</sup>。BTC 患者对抗 PD-1 抗体二线治疗客观反应率 (objective response rate, ORR) 为 5.8~22%<sup>[7-11]</sup>, 对肿瘤微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 的晚期 BTC 患者的疾

病控制率 (disease control rate, DCR) 可达 59%<sup>[7]</sup>; PD-L1 阳性患者对抗 PD-1 抗体二线治疗的 ORR 更佳 (56%,  $P=0.004$ ), 但中位无进展生存期 (median progression free survival, mPFS)、mOS 短于 PD-L1 阴性患者<sup>[8,12]</sup>。

表 1 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药治疗晚期 BTC 相关试验

| 研究者                        | 试验名称        | 研究方式      | 药物             | 治疗    | 结局                     |                            |
|----------------------------|-------------|-----------|----------------|-------|------------------------|----------------------------|
|                            |             |           |                |       | 疗效                     | 生存                         |
| Tatsuya 等 <sup>[6]</sup>   | NCT01938612 | I 期临床实验   | 度伐利尤单抗 (PD-L1) | 一线及以上 | DCR:16.7%<br>PR:4.8%   | mPFS:1.5 个月<br>mOS:8.1 个月  |
| Du 等 <sup>[7]</sup>        | —           | 回顾性研究     | 抗 PD-1 抗体      | 二线及以上 | OBR:38.3%              | mPFS:4.0 个月<br>mOS:13.0 个月 |
| Piha-Paul 等 <sup>[8]</sup> | NCT02054806 | I b 期临床实验 | 帕博利珠单抗 (PD-1)  | 二线以上  | ORR:13.0%<br>PR:13%    | mPFS:1.8 个月<br>mOS:5.7 个月  |
| Piha-Paul 等 <sup>[8]</sup> | NCT02628067 | II 期临床实验  | 帕博利珠单抗 (PD-1)  | 二线及以上 | ORR:5.8%               | mPFS:2.0 个月<br>mOS:7.4 个月  |
| Lee 等 <sup>[9]</sup>       | —           | 回顾性研究     | 帕博利珠单抗 (PD-1)  | 二线及以上 | ORR:9.8%               | mPFS:2.1 个月<br>mOS:6.9 个月  |
| Shen 等 <sup>[10]</sup>     | —           | 综述        | 卡瑞利珠单抗 (PD-1)  | 二线及以上 | PR: $n=1$<br>PD: $n=3$ | mPFS:4.9 个月                |
| Kim 等 <sup>[11]</sup>      | NCT02829918 | II 期临床实验  | 纳武单抗 (PD-1)    | 二线及以上 | ORR:22%<br>DCR:59%     | mPFS:3.7 个月<br>mOS:14.2 个月 |

PD-1:程序性死亡受体 1;PD-L1:程序性死亡受体 1 配体;DCR:疾病控制率;PR:部分缓解率;OBR:总体获益率;ORR:客观反应率;PD:疾病进展;mOS:中位生存期;mPFS:中位无进展生存期。

抗 PD-1/PD-L1 抗体联合化疗或其他靶向治疗对 BTC 的疗效明显优于传统化疗 (表 2)。其中,抗 PD-L1 抗体度伐利尤单抗联合 CisGem 一线治疗 BTC 的效果显著,2022 已被 NCCN 指南作为推荐方案<sup>[13]</sup>;抗 PD-1 抗体联合化疗或其他靶向治疗时,ORR、mPFS 及 mOS 提高<sup>[14]</sup>。近期,一项抗 PD-1 抗体联合仑伐替尼一线治疗 BTC 的 II 期临床试验<sup>[15]</sup>中,34.2% 的患者获得再次手术的机会,其中约一半患者获得病理缓解,这为晚期 BTC 的一线治疗提供了新选择。抗 PD-1 抗体卡瑞利珠单抗联合吉西他滨和奥沙利铂 (GEMOX) 一线治疗对 PD-L1 表达 $\geq 1\%$  的 BTC 患者的 ORR (80%) 较 PD-L1 表达 $< 1\%$  患者 (53.8%) 高,但 PD-L1 表达与患者 mPFS 和 mOS 无相关性<sup>[16]</sup>,这与单药治疗研究<sup>[8,12]</sup>结果一致。抗 PD-1/PD-L1 抗体联合仑伐替尼等酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 对 BTC 患者的疗效优于联合伊匹木单抗 (Ipilimumab),如接受帕博利珠单抗联合仑伐替尼<sup>[17]</sup>与接受纳武单抗联合伊匹木单抗<sup>[18]</sup>二线

治疗晚期 BTC 患者的 ORR 相近 (25% vs 23%),但前者 DCR 较高 (78.1% vs 44%)、mPFS 较长 (4.9 个月 vs 2.9 个月)、mOS 更长 (11.0 个月 vs 5.7 个月)。目前尚有相似临床试验正在进行 (表 3),改善晚期 BTC 患者生存的新方案有望被提出。

## 2 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联药治疗 BTC 不良反应 (adverse effects, AEs) 及处理

2.1 皮肤毒性 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治疗 BTC 相关皮肤毒性表现包括反应性皮肤毛细血管内皮增生 (27.3%~89.7%)、皮肤色素沉着 (27%)、脱发 (0~50%)、皮疹 (3%~31.8%)、手足综合征 (10.5%~17.8%)、瘙痒 (7%~13%) 等<sup>[8,11,14-17,20,22,24-26,28-29]</sup>,一般发生在 6 周内<sup>[30]</sup>。其中,皮疹与更长的 PFS 有关 ( $P<0.001$ )<sup>[31-35]</sup>。

1 级:继续局部使用润肤剂、中效类固醇激素 (曲安西龙等) 或抗组胺药;2 级:暂停 ICI,除局部治疗外,口服强效类固醇激素 (泼尼松龙、甲基泼尼松龙等),如缓解可恢复 ICI 治疗;3 级:

暂停ICI,处理同2级,可口服 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 泼尼松;4级:立即停用ICI,入院治疗,静脉滴注 $1\sim 2\text{ mg/kg}$ 甲基强的松龙,并根据病情缓解情况逐渐减量<sup>[36]</sup>。此外,必要时可进行皮肤活检。

2.2 血液和骨髓毒性 抗PD-1/PD-L1抗体单药及联合治疗BTC相关血液和骨髓毒性表现包括溶血性贫血(3.3%~59%)、血小板减少

(0~83%)、白细胞减少(0~89.7%)、中性粒细胞减少(0~86.2%)和出血(7.7%~12.5%);抗PD-1抗体联合化疗治疗BTC时引起的各类血细胞减少发生率(3.3%~83%)高于单药或联合TKI(0~28.1%)<sup>[8,11,14-17,20,22,24-26,28-29]</sup>;抗PD-1/PD-L1抗体与TKI联用时,消化道出血发生率为9.1%~12.5%<sup>[17,25]</sup>,发生中位时间为用药后5.7周<sup>[37]</sup>。

表2 抗PD-1/PD-L1抗体联合治疗晚期BTC相关试验

| 研究者                      | 试验名称                               | 研究方式     | 治疗                                     | 药物                          |     | 结局(A药 vs B药)                                                       |                                                                   |
|--------------------------|------------------------------------|----------|----------------------------------------|-----------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                          |                                    |          |                                        | 方案1                         | 方案2 | 疗效                                                                 | 生存                                                                |
| Feng等 <sup>[14]</sup>    | NCT03311789                        | II期临床试验  | 一线及纳武单抗(PD-1, $n=6$ )以上                | 纳武单抗+ CisGem ( $n=21$ )     | —   | ORR:33.3% vs 61.9%<br>DCR:83.3% vs 95.2%                           | mPFS: 3.5月 vs 6.2月 <sup>△</sup><br>mOS: 6.7月 vs 8.6月 <sup>△</sup> |
| Oh等 <sup>[19]</sup>      | NCT03875235 (TOPAZ-1)              | III期临床试验 | 一线度伐利尤单抗(PD-L1)+GemCis ( $n=341$ )     | 安慰剂+ CisGem ( $n=344$ )     | —   | ORR:26.7% vs 18.7%                                                 | mPFS:7.2月 vs 5.7月<br>mOS:12.8月 vs 11.5月                           |
| Chen等 <sup>[16]</sup>    | NCT03486678                        | II期临床试验  | 一线卡瑞利珠单抗(PD-1)+GEMOX ( $n=37$ )        | —                           | —   | ORR:58.1%                                                          | mPFS:6.1月<br>mOS:11.8月                                            |
| Chen等 <sup>[20]</sup>    | NCT03092895                        | II期临床试验  | 一线卡瑞利珠单抗+(PD-1) FOLFOX4 ( $n=29$ )     | 卡瑞利珠单抗+ GEMOX( $n=63$ )     | —   | ORR:10.3% vs 19.0%<br>DCR:89.7% vs 68.3%                           | mPFS:5.5月 vs 3.8月<br>mOS:12.9月 vs 13.6月                           |
| Gou等 <sup>[21]</sup>     | —                                  | 倾向匹配分析   | 一线抗PD-1抗体+化疗 ( $n=46$ )                | 化疗 ( $n=46$ )               | —   | ORR:21.7% vs 15.2% <sup>△</sup><br>DCR:80.4% vs 69.6% <sup>△</sup> | PFS:5.8月 vs 3.2*                                                  |
| Zhao等 <sup>[22]</sup>    | —                                  | 回顾性研究    | 一线抗PD-1抗体+ CisGem ( $n=45$ )           | CisGem ( $n=45$ )           | —   | ORR:37.8% vs 11.1%*<br>mDOR:13月 vs 6.9月*                           | mOS:14.7月 vs 14.2月 <sup>△</sup><br>mPFS:5.9月 vs 4.2月*             |
| Zhang等 <sup>[15]</sup>   | ChiCTR2100044476                   | II期临床试验  | 一线仑伐替尼+抗PD-1抗体 ( $n=38$ )              | —                           | —   | ORR: 42.1%<br>DCR: 76.3%                                           | mPFS:8.0月<br>mOS:17.7月                                            |
| Boilève等 <sup>[23]</sup> | NCT03704480 (IMMUNOBIL PRODIGE 57) | II期临床试验  | 二线度伐利尤单抗(PD-1)+替西木单抗 (CTLA-4, $n=10$ ) | 度伐利尤单抗+替西木单抗+紫杉醇 ( $n=10$ ) | —   | DLT 0 vs 50%                                                       | —                                                                 |
| Ueno等 <sup>[28]</sup>    | JapicCTI-153098                    | I期临床试验   | 二线及纳武单抗(PD-1, $n=30$ )以上               | 纳武单抗+ CisGem ( $n=30$ )     | —   | ORR:3.3% vs 36.7%<br>DCR:20%<br>DCR:60%                            | mPFS:1.4月 vs 4.2月<br>mOS:5.2月 vs 15.4月<br>mPFS:3.1月               |
| Gou等 <sup>[21]</sup>     | —                                  | 前瞻性研究    | 二线及纳武单抗(PD-1, $n=30$ )以上               | —                           | —   | ORR:13% vs 0%<br>DCR:34% vs 13%                                    | mPFS:5.1月 vs 2.2月<br>mOS:14.9月 vs 14.1月                           |
| Sun等 <sup>[24]</sup>     | —                                  | 回顾性研究    | 二线纳武单抗+帕博利珠单抗(PD-1)+化疗 ( $n=38$ )      | 纳武单抗+帕博利珠单抗 ( $n=20$ )      | —   | ORR:13% vs 0%<br>DCR:34% vs 13%                                    | mPFS:5.1月 vs 2.2月<br>mOS:14.9月 vs 14.1月                           |
| Klein等 <sup>[18]</sup>   | NCT02923934                        | II期临床试验  | 二线及纳武单抗(PD-1)+伊匹木单抗 (CTLA-4, $n=39$ )  | —                           | —   | ORR:23%<br>DCR:44%                                                 | mPFS:2.9月<br>mOS:5.7月                                             |
| Lin等 <sup>[17]</sup>     | NCT03895970                        | 回顾性研究    | 二线帕博利珠单抗(PD-1)+仑伐替尼 (TKI, $n=32$ )     | —                           | —   | ORR:25%<br>DCR:78.1%                                               | mOS:11.0月                                                         |
| Wang等 <sup>[25]</sup>    | NCT04642664                        | 前瞻性研究    | 二线及阿帕替尼 (TKI)+卡瑞利珠单抗 (PD-1, $n=21$ )   | —                           | —   | ORR:19%<br>DCR:71.4%                                               | mPFS:4.4月<br>mOS:13.1月                                            |
| Arkenau等 <sup>[26]</sup> | NCT02443324                        | I期临床试验   | 二线及雷莫芦单抗 (TKI)+帕博利珠单抗 (PD-1, $n=26$ )  | —                           | —   | ORR:4%                                                             | mPFS:1.6月<br>mOS:6.4月                                             |
| Sun等 <sup>[27]</sup>     | —                                  | 真实世界研究   | 二线帕博利珠单抗+纳武单抗 (PD-1, $n=15$ )          | 帕博利珠单抗+纳武单抗+化疗 ( $n=22$ )   | —   | ORR:18.2% vs 0 <sup>△</sup>                                        | mOS:8.2月 vs 3.6月*                                                 |

ORR:客观反应率;DCR:疾病控制率;mDOR:中位反应持续时间;DLT:剂量限制性毒性;mOS:中位生存期;mPFS:中位无进展生存期.CisGem:顺铂联合吉西他滨;GEMOX:吉西他滨联合奥沙利铂;FOLFOX4:5-氟尿嘧啶、亚叶酸联合奥沙利铂。  
\* $P<0.05$ 、<sup>△</sup> $P>0.05$ ,其余 $P$ 值未知。

表3 进行中的抗 PD-1/PD-L1 抗体单药或联合治疗在晚期 BTC 中作用的临床试验

| NCT 编号      | 期    | 治疗 | 药物                                   |                                 | n    |
|-------------|------|----|--------------------------------------|---------------------------------|------|
|             |      |    | 方案1                                  | 方案2                             |      |
| NCT04924062 | Ⅲ    | 二线 | 帕博利珠单抗+ CisGem                       | 安慰剂+CisGem                      | 160  |
| NCT04677504 | Ⅱ    | —  | 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+ CisGem, 然后阿替利珠单抗+贝伐珠单抗 | 阿替利珠单抗+安慰剂+CisGem, 然后阿替利珠单抗+安慰剂 | 162  |
| NCT04066491 | Ⅱ~Ⅲ  | 一线 | 恩替司他+CisGem                          | 安慰剂+CisGem                      | 314  |
| NCT04003636 | Ⅲ    | 一线 | 帕博利珠单抗+ CisGem                       | 安慰剂+CisGem                      | 1048 |
| NCT03101566 | Ⅱ    | 一线 | 帕博利珠单抗+ CisGem                       | 纳武单抗+伊匹木单抗                      | 75   |
| NCT03875235 | Ⅲ    | 一线 | 度伐利尤单抗+ CisGem                       | 安慰剂+CisGem                      | 810  |
| NCT03833661 | Ⅱ    | 二线 | 恩替司他                                 | —                               | 159  |
| NCT03486678 | Ⅱ    | —  | 卡瑞利珠单抗+GEMOX                         | —                               | 38   |
| NCT03260712 | Ⅱ    | 一线 | 帕博利珠单抗+ CisGem                       | —                               | 50   |
| NCT03111732 | Ⅱ    | 二线 | 帕博利珠单抗+奥沙利铂+卡培他滨                     | —                               | 11   |
| NCT04642664 | Ⅱ    | 二线 | 阿帕替尼+卡瑞利珠单抗                          | —                               | 22   |
| NCT03046862 | Ⅱ    | 一线 | 度伐利尤单抗/替西木单抗+化疗                      | —                               | 31   |
| NCT02829918 | Ⅱ    | 二线 | 纳武单抗                                 | —                               | 54   |
| NCT03937895 | I~Ⅱa | 二线 | SMT-NK+帕博利珠单抗                        | —                               | 40   |
| NCT02703714 | Ⅱ    | —  | 帕博利珠单抗+GM-CSF                        | —                               | 42   |

CisGem: 顺铂联合吉西他滨; GEMOX: 吉西他滨联合奥沙利铂。SMT-NK: 异体自然杀伤细胞GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

溶血性贫血 1 级: 继续 ICI; 2 级: 暂停 ICI, 予  $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  泼尼松; 3 级: 予泼尼松  $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ 、叶酸  $1 \text{ mg/d}$ , 必要时静脉滴注红细胞; 4 级: 禁用 ICI, 静注泼尼松  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 无效时加用免疫抑制剂 (利妥昔单抗等)。血小板减少症用皮质类固醇治疗有效, 但须评估诱因, 鉴别血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、弥散性血管内凝血、骨髓增生异常综合征及 ICI 相关血小板减少症<sup>[36]</sup>。

2.3 腹泻和结肠炎 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治疗 BTC 相关腹泻发生率为  $0 \sim 22\%$ 、结肠炎发生率为  $1\% \sim 30\%$ <sup>[8,11,14-17,20,22,24-26,28-29]</sup>。慢性腹泻和结肠炎的发生率与 mOS 有关<sup>[38]</sup>, 发生中位时间为用药后 6 周<sup>[37]</sup>。新发腹泻须排除非免疫原因, 包括感染性疾病、应用缓泻剂以及非免疫疾病 (如甲状腺功能亢进) 介导的结肠炎毒性。结肠炎需通过结肠镜检查确诊。

1 级: 继续 ICI, 口服洛哌丁胺, 情况恶化时需暂停 ICI; 2 级: 暂停 ICI, 若症状超过 3 d, 口服泼尼松  $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ ; 3 级: 立即停用 ICI, 入院治疗, 静脉滴注甲基泼尼松龙  $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ , 治疗 3 d 未缓解时, 加用免疫抑制剂 (英夫利昔单抗等); 4 级: 禁用 ICI, 处理同 3 级<sup>[36]</sup>。

2.4 肝毒性 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治

疗 BTC 相关肝毒性表现为天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高 ( $20\% \sim 49\%$ )、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高 ( $17\% \sim 38\%$ )、胆红素升高 ( $6\% \sim 31.2\%$ )、肝炎 ( $0 \sim 8\%$ )<sup>[8,11,14-17,20,22,24-26,28-29]</sup>, 一般在用药后 4~12 周发生<sup>[37]</sup>。Ioka 等<sup>[6]</sup>一项研究中, 度伐利尤单抗联用替西木单抗导致 1 例患者发生药物性肝损伤, 并因此死亡。药物性肝损害易与 iCCA 进展混淆, 患者本身无肝炎、肝硬化等疾病, 用药后血生化异常, 停药后改善, 再次用药后肝功能快速恶化提示药物性肝损害可能性大。通过影像学 MRI 检查、PET/CT 等通常可以明确肝内、肝外有无复发转移; 超声引导下穿刺活检可用于区分抗 PD-1/PD-L1 抗体诱导的肝毒性和肿瘤进展。

1 级: 继续 ICI; 2 级: 暂停 ICI 及肝毒性药物, 予  $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  泼尼松, 治疗 3 d 不缓解时, 加用免疫抑制剂 (霉酚酸酯等); 3 级: 禁用 ICI, 入院治疗, 予  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  甲基强的松龙, 若不缓解, 加用硫唑嘌呤或霉酚酸酯; 4 级: 禁用 ICI, 入院治疗, 并予  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  甲基强的松龙<sup>[1]</sup>。

2.5 甲状腺毒性 抗 PD-1/PD-L1 抗体单药及联合治疗 BTC 相关甲状腺毒性表现为甲状腺功能减退

(5%~43.7%)、甲状腺炎(1%~5%)或甲状腺功能亢进(1%)<sup>[9,11,14-17,22,24-26,28]</sup>,发生的中位时间为用药后14.5周<sup>[37]</sup>。有研究<sup>[39-41]</sup>提示,发生甲状腺AEs的恶性肿瘤患者总生存期更长( $P<0.05$ ),死亡率更低( $P<0.05$ )。定期筛查促甲状腺激素激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)和游离T4,以早期发现甲状腺功能障碍,而出现甲状腺功能障碍的患者通常需要FDG-PET扫描明确诊断<sup>[42]</sup>。

1级:继续ICI,并持续监测TSH和FT4;2级:暂停ICI,甲状腺功能减退患者补充甲状腺素,甲状腺毒症患者予 $\beta$ 受体阻滞剂(阿替洛尔等)缓解,可加用类固醇激素;3级:暂停ICI,入院治疗,予类固醇激素,甲减患者静脉滴注甲状腺激素,甲状腺毒症患者予硫黄酰胺;4级:处理同3级<sup>[36]</sup>。

2.6 肺炎 抗PD-1/PD-L1抗体单药及联合治疗BTC相关肺炎发生率为0~25%,75%以上患者表现为轻度至中度肺炎<sup>[43,44]</sup>,一般用药后9d~1年出现,预示患者有更长的OS( $P=0.022$ )<sup>[45]</sup>。帕博利珠单抗联合仑伐替尼时,25%患者发生肺炎,其中3级达9.4%<sup>[17]</sup>。此外,Boilève等<sup>[23]</sup>的研究中,1例患者接受ICI和紫杉醇联药用药后,出现感染性肺炎伴感染性休克。可用静息时和步行1min后的脉搏血氧饱和度筛查有轻微症状的患者;进一步查X线、肺功能和CT,出现磨玻璃影、机化性肺炎样外观和间质性肺炎时,应高度怀疑肺炎<sup>[43,46]</sup>;同时行痰培养、血培养及药敏测试。

1级:密切监测下继续ICI;2级:暂停ICI,予1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松,可给予经验性抗生素治疗;3级:禁用ICI,经验性抗生素治疗<sup>[47]</sup>,静脉滴注甲基强的松龙(1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),治疗48h不缓解时,加用免疫抑制剂(英夫利昔单抗、霉酚酸酯、环磷酰胺等);4级:处理同3级<sup>[36]</sup>。

2.7 肾毒性 抗PD-1/PD-L1抗体单药及联合治疗BTC相关文献中,出现1例抗PD-1抗体单药所致5级肾功能衰竭<sup>[8]</sup>;联合TKI时,43.7%发生蛋白尿,其中3级占3.1%<sup>[17]</sup>;联合化疗时,6%患者出现蛋白尿,10%患者血肌酐增加<sup>[28]</sup>。抗PD-1/PD-L1抗体单药及联药用药后,BTC患者肾毒性发生的中位时间为14周<sup>[37]</sup>。在基线肾功能受损的患者

中,抗PD-1/PD-L1抗体相对安全<sup>[48]</sup>。

1级:继续ICI;2级:暂停ICI,予0.5~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松,若7d无改善或恶化,予1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松并禁用ICI;3级:禁用ICI,予1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松;4级:处理同3级<sup>[36]</sup>。

2.8 肌肉骨骼毒性 抗PD-1/PD-L1抗体单药及联合治疗BTC相关肌肉骨骼毒性表现为肌炎(0~1%)、肌痛(7~17%)、关节炎或关节痛(5%)<sup>[8,11,18,28]</sup>,其中位发病时间为用药后38周<sup>[36]</sup>。对于肌炎患者,应行心电图检查,必要时活检。

1级:继续ICI,给予非甾体抗炎药镇痛,醛缩酶等升高且肌肉无力患者口服0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松;2级:暂停ICI,非甾体抗炎药加量镇痛,口服10~20 mg/d泼尼松,肌肉受损严重者禁用ICI;3级:暂停ICI,予0.5~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松,加用抗风湿药物(甲氨蝶呤)、抗细胞因子药物(TNF- $\alpha$ ),病情严重者禁用ICI,静脉滴注1~2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>甲基强的松龙及免疫球蛋白、免疫抑制剂;4级:处理同3级<sup>[36]</sup>。

2.9 神经毒性 抗PD-1抗体联合化疗时神经毒性发生率为32%<sup>[16]</sup>、周围神经病变发生率为6%~20%<sup>[14,16,22,28-29]</sup>,用药后1~68周均可发生<sup>[37]</sup>。

2.9.1 重症肌无力 无1级不良反应;2级:入院治疗,口服新斯的明(30 mg/次,每日3次),加量至120 mg/次、每日4次,并予0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松;3、4级:除同2级处理外,禁用ICI,静脉滴注0.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>免疫球蛋白或血浆置换,无效者可加用利妥昔单抗。吉兰-巴雷综合征:一旦出现需快速转移至ICU,禁用ICI,静脉滴注0.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>免疫球蛋白或血浆置换,予2~4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>甲基强的松龙或1 g/d甲基强的松龙冲击治疗。

2.9.2 周围神经病变 1级:在监测下继续ICI治疗;2级:暂停ICI,予0.5~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松;3、4级:处理同吉兰-巴雷综合征。自主神经病变:1级:在监测下继续ICI;2级:暂停ICI,予0.5~1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>泼尼松;3、4级:入院治疗,禁用ICI,予1 g/d甲基强的松龙冲击治疗。

2.9.3 无菌性脑膜炎及脑炎 无菌性脑膜炎:暂

停ICI,口服 $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 泼尼松或静脉滴注 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 甲基泼尼松龙;3、4级须入院治疗。脑炎:暂停ICI,试用 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 甲基泼尼松龙;病情严重者予 $1\text{ g/d}$ 甲基强的松龙冲击治疗,并静脉滴注 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 免疫球蛋白或血浆置换,无效时可加用利妥昔单抗,其中3或4级须入院治疗<sup>[36]</sup>。

2.10 垂体炎和原发性肾上腺功能不全 此类免疫相关AEs少见<sup>[49]</sup>。1.9%的BTC患者因抗PD-1抗体治疗发生3级肾上腺功能不全<sup>[49]</sup>;2.2%的BTC患者因抗PD-1/PD-L1抗体联合化疗治疗发生1~2级肾上腺功能不全<sup>[22]</sup>,停用抗PD-1/PD-L1抗体数月后也可发生<sup>[50]</sup>。应用抗PD-1/PD-L1抗体前应检测血清TSH、游离T4、促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)、皮质醇、钠和钾水平;若ACTH或皮质醇水平异常,需行ACTH刺激试验;若垂体功能减退,建议进行垂体MRI<sup>[51]</sup>。

1级:暂停ICI,肾上腺功能不全患者予 $15\sim 20\text{ mg/d}$ 氢化可的松。2级:暂停ICI,纠正水电解质紊乱;肾上腺功能不全患者予 $30\sim 50\text{ mg/d}$ 氢化可的松或 $20\text{ mg/d}$ 泼尼松控制急性症状,予 $0.05\sim 0.1\text{ mg/d}$ 氟氢可的松;视神经压迫患者口服 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 泼尼松冲击治疗。3、4级:暂停ICI,入院治疗,补充生理盐水,初始给予 $50\sim 100\text{ mg}$ 氢化可的松静脉滴注( $6\sim 8\text{ h}$ )或口服 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 泼尼松冲击治疗,5~7 d内减量至口服维持剂量(氢化可的松: $15\sim 20\text{ mg/d}$ ;泼尼松: $20\text{ mg/d}$ )<sup>[36]</sup>。

2.11 心脏毒性 相关文献中,抗PD-1抗体联合化疗治疗BTC患者导致1例患者发生3级心肌炎<sup>[28]</sup>,ICI与紫杉醇联用导致1例心脏骤停<sup>[23]</sup>。抗PD-1/PD-L1抗体心脏毒性一般发生在用药后2~32周<sup>[52]</sup>。心脏毒性症状常被其他免疫AEs(如肌炎、肺炎和甲状腺功能减退)症状掩盖,因此相关症状出现时,应检测脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白、CK、肌酸激酶-MB型(creatine kinase MB, CK-MB)等心功能指标,并行心电图和心超检查,必要时行心脏MRI、心导管检查<sup>[36]</sup>。

1级:暂停ICI;2级:暂停ICI,及时予 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 泼尼松冲击治疗;3、4级:除同2级处理外,及时转移至心脏监护病房,必要时植入起搏器,泼尼松冲击治疗无效时加用免疫抑制剂(英夫利昔单抗、霉酚酸酯等)<sup>[36]</sup>。

### 3 小结与展望

抗PD-1/PD-L1抗体单药及联药治疗提高了BTC的治疗效果,甚至可降期转化治疗,且一半患者达到病理缓解,部分联合治疗方案已被写入指南<sup>[13,15]</sup>。但是,抗PD-1/PD-L1抗体单药及联药治疗也可导致多种不良反应。抗PD-1/PD-L1抗体联合化疗时,胆道感染的风险可能会增加<sup>[16]</sup>,部分患者出现胆道梗阻<sup>[23]</sup>;联合TKI时,有消化道出血风险;联合抗CTLA-4抗体及紫杉醇时,50%患者出现剂量限制性毒性,因此临床应避免使用<sup>[23]</sup>。不良反应轻微可暂停ICI,预后一般良好;而对于重症患者,关键在于早期发现,须禁用ICI。今后有必要进一步对BTC特异抗PD-1/PD-L1抗体不良反应发生率差异机制,进而优化应对策略。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] ZAMANI Z, FATIMA S. Biliary Tract Cancer[M/OL]. StatPearls Publishing Copyright,2022.(2022-05-17). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560550/>.
- [2] KELLEY R K, BRIDGEWATER J, GORES G J, et al. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 353-363.
- [3] VALLE J, WASAN H, PALMER D H, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(14): 1273-1281.
- [4] American Cancer Society. Bile Duct Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging[M/OL]. (2020-02-28).<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8554.00.pdf>.
- [5] SEIDEL J A, OTSUKA A, KABASHIMA K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations[J]. Front Oncol, 2018, 8: 86.
- [6] IOKA T, UENO M, OH D Y, et al. Evaluation of safety and tolerability of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with biliary tract

- cancer (BTC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4\_suppl): 387.
- [7] DU F, QIU Z Q, AI W C, et al. Blood tests predict the therapeutic prognosis of anti-PD-1 in advanced biliary tract cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(2): 327-334.
- [8] PIHA-PAUL S A, OH D Y, UENO M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(8): 2190-2198.
- [9] LEE S H, LEE H S, LEE S H, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for gemcitabine/cisplatin-refractory biliary tract cancer: a multicenter retrospective study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1769.
- [10] SHEN T, ZHENG S H, GENG L, et al. Experience with anti-PD-1 antibody, camrelizumab, monotherapy for biliary tract cancer patients and literature review[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820979703.
- [11] KIM R D, CHUNG V, ALESE O B, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 888-894.
- [12] AHN S, LEE J C, SHIN D W, et al. High PD-L1 expression is associated with therapeutic response to pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12348.
- [13] AL B, MICHAEL I, ANAYA D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers, Version 2022[M/OL]. 2022-07-15. <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/5/article-p541.xml>.
- [14] FENG K C, LIU Y, ZHAO Y T, et al. Efficacy and biomarker analysis of nivolumab plus gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancers: results from a phase II study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000367.
- [15] ZHANG Q Y, LIU X Y, WEI S M, et al. Lenvatinib plus PD-1 inhibitors as first-line treatment in patients with unresectable biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 751391.
- [16] CHEN X F, WU X F, WU H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: a single-arm, open-label, phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001240.
- [17] LIN J Z, YANG X, LONG J Y, et al. Pembrolizumab combined with lenvatinib as non-first-line therapy in patients with refractory biliary tract carcinoma[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(4): 414-424.
- [18] KLEIN O, KEE D, NAGRIAL A, et al. Evaluation of combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in patients with advanced biliary tract cancers: subgroup analysis of a phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1405-1409.
- [19] OH D Y, HE A R, QIN S K, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): topaz-1[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4\_suppl): 378.
- [20] CHEN X N, QIN S K, GU S Z, et al. Camrelizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer: a multicenter, phase 2 trial[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(11): 1944-1954.
- [21] GOU M M, ZHANG Y, SI H Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab for metastatic biliary tract cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 861-867.
- [22] ZHAO S, GUO X G, ZHANG D, et al. First-line chemotherapy or in combination with programmed cell death protein-1 antibody in patients with metastatic or recurrent biliary tract cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(12): 3541-3547.
- [23] BOILÈVE A, HILMI M, GOUGIS P, et al. Triplet combination of durvalumab, tremelimumab, and paclitaxel in biliary tract carcinomas: safety run-in results of the randomized IMMUNOBIL PRODIGE 57 phase II trial[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 143: 55-63.
- [24] SUN D Y, MA J X, WANG J L, et al. A real-world study of the efficacy and safety of anti-programmed cell death-1 therapy combined with chemotherapy or targeted therapy in patients with advanced biliary tract cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(6): 1421-1430.
- [25] WANG D X, YANG X, LONG J Y, et al. The efficacy and safety of apatinib plus camrelizumab in patients with previously treated advanced biliary tract cancer: a prospective clinical study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 646979.
- [26] ARKENAU H T, MARTIN-LIBERAL J, CALVO E, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced or metastatic biliary tract cancer: nonrandomized, open-label, phase I trial (JVDF) [J]. *Oncologist*, 2018, 23(12): 1407-e136.
- [27] SUN D Y, MA J X, WANG J L, et al. Anti-PD-1 therapy combined with chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(9): 1527-1535.
- [28] UENO M, IKEDA M, MORIZANE C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(8): 611-621.
- [29] GOU M M, ZHANG Y, LIU T E, et al. PD-1 inhibitors could improve the efficacy of chemotherapy as first-line treatment in biliary tract cancers: a propensity score matching based analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:

- 648068.
- [30] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5): 1255-1268.
- [31] LU L H, XING K L, WEI W, et al. Immune-related adverse events predict responses to PD-1 blockade immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2021.
- [32] ISHIHARA H, TAKAGI T, KONDO T, et al. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(6): 355.e21-e355.e29.
- [33] BOTTLAENDER L, AMINI-ADLE M, MAUCORT-BOULCH D, et al. Cutaneous adverse events: a predictor of tumour response under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of 189 patients[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(9): 2096-2105.
- [34] ROGADO J, SÁNCHEZ-TORRES J M, ROMERO-LAORDEN N, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 21-27.
- [35] SATO K, AKAMATSU H, MURAKAMI E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *Lung Cancer*, 2018, 115: 71-74.
- [36] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126.
- [37] QIN Q, PATEL V G, WANG B, et al. Type, timing, and patient characteristics associated with immune-related adverse event development in patients with advanced solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): e15160.
- [38] ZOU F W, ABUSBEIH H, MA W J, et al. Association of chronic immune-mediated diarrhea and colitis with favorable cancer response[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 19(6): 700-708.
- [39] KOTWAL A, KOTTSCHADE L, RYDER M. PD-L1 inhibitor-induced thyroiditis is associated with better overall survival in cancer patients[J]. *Thyroid*, 2020, 30(2): 177-184.
- [40] YAMAUCHI I, YASODA A, MATSUMOTO S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216954.
- [41] ZHOU Y W, XIA R L, XIAO H L, et al. Thyroid function abnormality induced by PD-1 inhibitors have a positive impact on survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107296.
- [42] DE FILETTE J, JANSEN Y, SCHREUER M, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4431-4439.
- [43] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, 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.
- [44] FRIEDMAN C F, PROVERBS-SINGH T A, POSTOW M A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1346-1353.
- [45] RICCIUTI B, GENOVA C, DE GIGLIO A, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(2): 479-485.
- [46] TIRUMANI S H, RAMAIYA N H, KERALIYA A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(10): 1185-1192.
- [47] 喻敏成, 胡 博, 付佩尧, 等. 抗PD-1/PD-L1 抗体临床治疗不良反应研究进展[J]. *中国临床医学*, 2018, 25(4): 625-631. YU M C, HU B, FU P Y, et al. Research progress on adverse events in clinical treatment of anti-PD-1/PD-L1 antibodies[J]. *Chin J Clin Med*, 2018, 25(4): 625-631.
- [48] ALHAMAD T, VENKATACHALAM K, LINETTE G P, et al. Checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients and the potential risk of rejection[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(4): 1332-1333.
- [49] HASSEL J C, HEINZERLING L, ABERLE J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 57: 36-49.
- [50] OHARA N, KOBAYASHI M, OHASHI K, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and thyroiditis associated with nivolumab therapy in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1): 88.
- [51] NOGUEIRA E, NEWSOM-DAVIS T, MORGANSTEIN D L. Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2019, 10: 2042018819896182.
- [52] JAIN V, BAHIA J, MOHEBTASH M, et al. Cardiovascular complications associated with novel cancer immunotherapies[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(5): 36.