

免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识

中华医学会呼吸病学分会肺癌学组

通信作者:陈良安,解放军总医院第一医学中心呼吸科,北京 100853,Email:chenla301@263.net

【摘要】 近年来,随着免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中的广泛应用,免疫治疗相关不良反应逐渐引起人们的关注。免疫检查点抑制剂相关肺炎是常见的免疫治疗相关肺毒性,也是引起免疫检查点抑制剂相关死亡的重要原因之一。免疫检查点抑制剂相关肺炎缺乏典型的临床症状和影像学表现,目前尚无统一的诊断标准,如果诊疗不当可能危及患者生命。因此,中华医学会呼吸病学分会肺癌学组针对免疫检查点抑制剂相关肺炎的诊治进行了研讨并形成专家共识,旨在指导临床医生早期识别及诊断免疫检查点抑制剂相关肺炎,合理治疗并进行密切监测和随访。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.11.007

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,对人类健康和生命产生严重危害,尽管化疗、放疗及靶向治疗取得了一定成效,但肺癌的疗效仍不够理想。近年来,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗,给肺癌治疗带来了新的希望。ICIs 是针对机体免疫检查点的单克隆抗体,可以阻断 T 细胞负性共刺激信号通路,恢复机体的抗肿瘤免疫应答,促进 T 细胞对肿瘤细胞的清除。常见的 ICIs 有程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂 Nivolumab 和 Pembrolizumab、程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂 Atezolizumab 和 Durvalumab 及细胞毒 T 细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂 Ipilimumab 和 Tremelimumab。

多项临床试验结果显示,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的 ICIs 一线单药治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 27.2%~44.8%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 5.4~10.3 个月,中位总生存期(overall survival, OS)为 16.4~30.0 个月^[1-2]; ICIs 二线单药治疗的 ORR 为 14%~20%,中位 PFS 为 2.3~5.2 个月,中位 OS 为 9.2~15.8 个月^[3-5]。不可手术切除的 III 期 NSCLC 同步放化疗后 ICIs 治疗的中位 PFS 为 17.0~17.2 个月,中位 OS 未达到^[6]。目前 Nivolumab、Pembrolizumab、Durvalumab 以及 Atezolizumab 已经获得美国食品药品监督管理局

局批准用于治疗肺癌。2018 年 6 月我国国家药品监督管理局批准 Nivolumab 用于治疗标准化疗方案失败的晚期 NSCLC 患者,2019 年 3 月又批准 Pembrolizumab 与培美曲塞和铂类联合用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变阴性的转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。我国多个自主研发的 ICIs 也正在进行临床研究或在审批中。

随着 ICIs 在肺癌中的广泛应用,免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAE)逐渐引起人们的关注。多项大型临床试验报道 irAE 的发生率为 60%~80%^[7-10]。不同 ICIs 的 irAE 的发生率有所不同^[11],免疫联合治疗与免疫单药治疗相比 irAE 的发生率升高^[11]。irAE 可发生于任何器官和组织,主要累及皮肤、胃肠道、内分泌器官、肝脏和肺等^[12-13]。irAE 多为轻度至中度,但也会出现一些严重的不良反应,如免疫相关性肺炎、免疫间质性肾炎及免疫相关性心肌炎等,有时会危及患者的生命。

ICIs 相关肺炎(checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)是一种由 ICIs 引起的临床、影像和病理表现各异的肺损伤,是引起 ICIs 相关死亡的重要原因之一。第一次报道发生 CIP 为 3 例接受 Nivolumab 单药或与 Ipilimumab 联合治疗的黑色素瘤患者^[14],随着 ICIs 的广泛应用,CIP 的报道逐渐增多。CIP 常见于 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗,在 CTLA-4 抑制剂治疗时也有发生^[11]。Meta 分析结果显示,肺癌患

者 CIP 的总发生率及重度 CIP 的发生率均高于其他肿瘤患者^[15-16]。致死性 CIP 的发生率为 0.2%~0.5%, CIP 是免疫治疗相关死亡的独立危险因素^[17-18]。CIP 缺乏典型的临床症状及影像学表现,且尚无统一的诊断标准及流程,如果处理不当可能危及患者的生命,需引起临床医生的关注与重视。中华医学会呼吸病学分会肺癌学组针对 CIP 的诊治进行研讨并形成专家共识。

一、CIP 的流行病学

多项临床试验结果显示,ICIs 单药治疗时 CIP 的发生率<5%^[9,19]。Meta 分析结果显示 ICIs 单药治疗 NSCLC 时的 CIP 总发生率为 3.1%~4.1%,重度 CIP 的发生率为 1.4%^[15-16]。一项纳入 19 项 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的临床研究共 5 038 例患者的荟萃分析结果显示,PD-1 抑制剂与 PD-L1 抑制剂相比,前者 CIP 的发生率较高(3.6%,1.3%)且重度 CIP 发生率高(1.1%,0.4%)^[15],但由于缺乏头对头的研究,PD-1 与 PD-L1 抑制剂引起的 CIP 的发生率是否存在显著性差异还有待研究证实。在以我国患者为主 CheckMate-078 研究中,Nivolumab 二线单药治疗时 CIP 的总发生率为 3%,重度 CIP 的发生率为 1%,与西方国家人群的发生率相似。

CIP 的发病时间从第 1 次使用 ICIs 后数小时至 24 个月不等,中位发病时间为 2~3 个月,CIP 的发病时间可能晚于大多数免疫相关不良反应^[20-22],PD-1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂联合治疗时 CIP 的发病时间有提前的趋势^[23]。重度 CIP 一般常发生于免疫治疗开始后 6 个月^[24],但鉴于免疫反应的滞后性和持续性,CIP 可发生在免疫治疗中的任何时间,故全程进行严密的监测和随访至关重要。

二、CIP 的危险因素

CIP 的危险因素较为复杂。与 ICIs 单药治疗相比,免疫联合治疗(如双免疫联合治疗、免疫联合化疗、免疫联合放疗、免疫联合分子靶向药物治疗)可增加发生 CIP 的风险^[23,25]。Meta 分析结果显示,PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂联合治疗与免疫单药治疗相比,CIP 总发生率(6.6%,1.6%, $P<0.001$)及重度 CIP 的发生率(1.5%,0.2%, $P=0.001$)均增高^[25-26]。免疫治疗与分子靶向药物联合应用也可导致 CIP 的发生率增高,在一项 Durvalumab 与奥希替尼联合治疗 NSCLC 的 Ib 期研究中^[27],高达 38% 的患者发生 CIP,其中重度 CIP 的发生率为 15%,该试验被迫停止。在 Pacific 研究中^[6],Ⅲ期不可切除

的 NSCLC 患者联合放化疗后接受 Durvalumab 治疗与安慰剂相比,治疗相关性肺炎的发生率(33.9%,24.5%)增加。ICIs 治疗联合化疗的 Meta 分析结果显示,联合治疗出现 CIP 的相对危险度(RR)为 2.37(95% CI 为 1.27~4.32, $P=0.007$),免疫联合化疗增加 CIP 发生风险^[28]。免疫治疗联合放化疗、靶向治疗及双免疫治疗使患者生存获益的同时,CIP 的发生率也同步增加,需引起临床医生的关注与重视。

一项 Meta 分析结果显示,7 例归因于 CIP 的 ICIs 治疗相关死亡病例中,6 例有吸烟史,3 例有肺部放疗史^[29]。多项回顾性分析结果提示,高龄(年龄 ≥ 70 岁)、亚洲人群、有烟草暴露史、有肺部基础疾病、基线肺功能受损及多线治疗等可能与 CIP 的发生有关^[15-16,29-31]。CIP 高危因素的识别能够辅助筛选高危患者,早期诊断 CIP,及时治疗并进行密切监测,避免严重后果。

三、CIP 的临床表现

CIP 缺乏典型临床症状,1/3 的患者发病时可无症状。通常 CIP 可表现为新发或加重的呼吸困难、咳嗽、胸痛、发热及乏力等^[32]。在接受 PD-1 和 PD-L1 抑制剂治疗的回顾性研究中,CIP 最常见的临床症状是呼吸困难(53%)与咳嗽(15%)。文献报道 CTLA-4 抑制剂治疗时可发生急性间质性肺炎或弥漫性肺泡损伤等危及生命的呼吸系统不良事件^[33],需引起临床医生的关注。CIP 常见的体征缺乏特异性,可出现呼吸频率增快、口唇发绀、肺部可闻及湿性啰音或 Velcro 啰音等。对既往存在肺部基础疾病(如慢阻肺或肺纤维化)的肺癌患者,在免疫治疗过程中如出现原有呼吸系统症状及体征加重,需警惕 CIP 的可能性。

四、CIP 的影像和实验室检查

对所有新发的呼吸系统症状(如呼吸困难、咳嗽、胸痛等)均应谨慎评估,建议完善肺部影像学检查。肺部 CT 比 X 线胸片可以更好地识别 CIP,推荐其作为首选的影像学检查方法。CIP 的影像学表现多样,可表现为双肺野散在或弥漫性磨玻璃影、斑片状实变影、小叶间隔增厚、网格影、牵拉性支气管扩张及纤维条索影等^[34]。除典型肺炎表现外,免疫相关性肺损伤可引起胸腔积液和肺结节病样肉芽肿性反应^[35-36],应引起临床医生的关注与重视。

怀疑发生 CIP 时需进行血常规、血生化、电解质、ESR 及感染相关检查,推荐常规进行动脉血气检查(或血氧饱和度监测),如患者一般状态尚可,

建议行肺功能检查,应包括反映肺通气、容量及弥散功能的指标,如第一秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、肺总量(TLC)及一氧化碳弥散量(D_LCO)等。 D_LCO 降低及限制性通气功能障碍是CIP常见的肺功能异常改变。

当CIP与肺部感染、肺癌进展及其他相关疾病鉴别诊断困难时,可结合支气管镜检查或肺穿刺活检进一步确认。一项回顾性研究结果显示,67.4%的CIP患者的支气管肺泡灌洗液中细胞总数升高,以淋巴细胞增多为主, CD_4/CD_8 比例明显倒置^[22]。CIP没有单一特征性病理学表现,可表现为机化性肺炎、弥漫性肺泡损伤、嗜酸粒细胞肺炎或以淋巴细胞浸润为主的间质性肺炎等^[26,37]。

五、CIP的诊断与鉴别诊断

(一) 诊断标准

1. ICI_s用药史。
2. 新出现的肺部阴影(如磨玻璃影、斑片实变影、小叶间隔增厚、网格影、牵拉性支气管扩张及纤维条索影等)。
3. 除外肺部感染、肺部肿瘤进展、其他原因引起的肺间质性疾病、肺血管炎、肺栓塞及肺水肿等。

同时符合以上3条即可诊断为CIP。

如果符合以下条件可进一步支持CIP的诊断:新发或加重的呼吸困难、咳嗽、胸痛、发热及乏力等;动脉血气分析提示低氧血症,肺功能检查提示 D_LCO 降低,限制性通气功能障碍;诊断不明时可进行活检,活检方式包括支气管镜下活检、CT引导下肺穿刺活检或胸腔镜下肺活检,活检方式的选择取决于病灶的位置和分布及患者的一般状况,进行活检前需要进行风险获益评估。

(二) CIP的鉴别诊断

CIP与其他疾病的鉴别诊断见表1。临床中还需除外CIP合并感染和肿瘤进展等复杂情况。

六、CIP的严重程度评估

1. CIP的临床症状分级(CTCAE 4.0):1级:无症状,仅临床检查发现;2级:新发的呼吸困难、咳嗽、胸痛等,或原有症状加重,影响工具性日常生活活动;3级:症状严重,生活自理能力受限;4级:有危及生命的呼吸系统症状,需要呼吸支持治疗。

2. CIP的影像学分级:1级:病变局限于1个肺叶或<25%的肺脏受累;2级:病变累及多于1个肺叶或25%~50%的肺脏受累;3级:病变累及>50%的肺脏,未累及全肺;4级:病变累及全肺。

当CIP临床症状与影像学分级不一致时,以两者中较高级别为CIP严重程度等级。

七、CIP的分级治疗

(一) 轻度CIP(1级)

1. 应酌情推迟ICI_s治疗。
2. 对症支持治疗。
3. 密切随诊,观察患者病情变化,监测症状、体征及血氧饱和度;检测血常规、血生化、感染指标、动脉血气及肺功能等指标;如果症状加重及时行胸部CT检查。如病情进展可按更高级别处理。
4. 如果不能排除合并感染,建议加用抗感染治疗。

5. 患者症状缓解且肺部影像学检查证实病情痊愈,可考虑重新使用ICI_s治疗。

(二) 中度CIP(2级)

1. 暂停ICI_s治疗。
2. 住院治疗。
3. 积极氧疗,必要时使用高流量或无创通气。
4. 止咳平喘等对症支持治疗。
5. 糖皮质激素(激素)治疗:先静脉给药,改善后口服,如甲泼尼龙 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或等效药物;激素治疗至症状及影像学改善后逐渐减量,治疗疗程>6周。

6. 密切观察病情变化,每天观察症状体征,监测血氧饱和度;检测血常规、血生化、感染指标、凝血指标及动脉血气,监测肺功能;如果症状加重应及时行胸部CT检查。激素治疗48~72 h后症状无改善或加重,按照更高级别处理。

7. 如不能排除合并感染,建议加用抗感染治疗。

8. 症状缓解且胸部影像学检查证实病情痊愈,个体化权衡利弊,评估能否再次使用ICI_s治疗。

(三) 重度CIP(>3级)

1. 可考虑永久性停用ICI_s。
2. 住院治疗,如病情需要可入住ICU。
3. 积极进行氧疗,保证氧合状态。必要时使用呼吸机辅助通气或体外膜肺氧合治疗。
4. 对症支持及生命支持治疗。
5. 激素治疗:静脉给予中至大剂量激素,如甲泼尼龙 $2\sim 4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或等效药物;激素治疗至症状及影像学改善后逐渐减量,疗程>8周。
6. 大剂量激素治疗期间可预防性使用质子泵抑制剂及补充钙剂。

7. 密切观察病情变化:每天观察症状和体征,监测血氧饱和度、血压及血糖水平、血常规、血生

表1 免疫检查点抑制剂相关肺炎与其他疾病的鉴别诊断

疾病	病因	危险因素	症状	体征	检验及检查	影像学表现
免疫检查点抑制剂相关肺炎	免疫检查点抑制剂用药史	高龄、亚洲人群、有吸烟史、肺部基础疾病、肺部放疗史、免疫联合治疗等	新发或加重的呼吸困难、咳嗽、胸痛、发热、乏力等	呼吸频率增快、口唇发绀、肺部湿性啰音或Velcro啰音等	各种病原学检查阴性,动脉血气可提示低氧血症	磨玻璃影、斑片状实变影、小叶间隔增厚、网格影、牵拉性支气管扩张、纤维条索影等
病毒性肺炎	甲型和乙型流感病毒、腺病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒等感染	慢性心、肾功能不全,恶性肿瘤,器官移植术后,有呼吸道病毒感染患者接触史	在高发季节出现的发热、头痛、全身酸痛、倦怠、咽痛、咳嗽、咳痰	呼吸急促、口唇发绀,肺部干湿性啰音	呼吸道病毒核酸或者抗原阳性,血清病毒抗体滴度4倍以上升高	早期为多发磨玻璃影,疾病进展可有肺实变影,伴有小叶间隔增厚
肺孢子菌肺炎	肺孢子菌感染	免疫抑制:HIV感染、器官移植、长期使用免疫抑制剂、淋巴系统恶性病变、肿瘤	发热、呼吸困难、干咳、体重下降、寒颤等	呼吸急促、肺部细小湿性啰音	肺孢子菌核酸(DNA)检测阳性或涂片直接找到肺孢子菌	双肺弥漫分布磨玻璃影,病情进展可出现实变影,肺尖较少受累
非典型肺炎	肺炎支原体、肺炎衣原体等感染	流行病学接触史	亚急性发病,持续性干咳、发热、胸痛、头痛等	肺部体征多不明显,肺部干湿性啰音	呼吸道标本培养到肺炎支原体、衣原体;血清肺炎支原体、肺炎衣原体抗体滴度4倍或4倍以上增高	支气管壁增厚,单侧或双侧磨玻璃影、小结节影和实变影,多位于肺下叶,呈小叶性分布,可伴有间质改变
肺癌原发病灶进展	肺癌原发病灶增大,直接扩散侵犯邻近肺组织	肺癌进展	咳嗽、咯血、气短、喘鸣、胸痛、发热、消瘦	肺部局限性干湿性啰音	肿瘤标志物较前升高	肺癌原发病灶增大,可新出现结节影、斑片状影、磨玻璃影
肺癌性淋巴管炎	肺癌沿淋巴管生长、播散	肺癌进展	呼吸困难、气促、干咳	肺部弥散性细小湿性啰音	肿瘤标志物较前升高	网状结节影,支气管束增粗,小叶间隔呈串珠形增厚
放射性肺炎	肿瘤放疗后,在放射野内的正常肺组织受到损伤	与放射量、放射面积、放射速度密切相关	咳嗽、呼吸困难、低热、气短、乏力	放射区闻及干湿性啰音或胸膜摩擦音	病原学检查阴性;动脉血气可提示低氧血症	多在放射野出现的斑片、实变或纤维条索影
肺栓塞	血栓脱落阻塞肺动脉及其分支引起肺循环障碍	血液高凝状态(高龄、恶性肿瘤等),血管内皮损伤(手术、创伤、骨折),血液瘀滞(瘫痪、长途乘车)	呼吸困难、胸痛、晕厥、咯血、咳嗽、发热、心悸、烦躁	呼吸急促、口唇发绀、肺部局限性哮鸣音、湿性啰音,肺动脉听诊区偶闻及第二心音亢进	D-二聚体升高,心电图胸前导联T波倒置、ST段改变、SI QIII TIII征,动脉血气可提示低氧血症	肺动脉阻塞征,肺动脉高压征及右心扩大征,肺野局部片状影,尖端指向肺门的楔形阴影
心源性肺水肿	高血压性心脏病、冠心病及风湿性心脏瓣膜病等心源性因素	饱餐、用力排便、情绪波动、劳累、感染	呼吸困难、端坐呼吸、口唇发绀、阵发性咳嗽伴粉红色泡沫痰	口唇紫绀,大汗淋漓,心率增快,双肺布满湿性啰音及哮鸣音,心率增快	脑利钠肽前体升高,动脉血气可提示低氧血症	肺小叶间隔增宽,形成Kerley线,双肺近肺门处蝶形片状模糊阴影

化、感染指标、凝血指标及动脉血气;48~72 h后行床旁X线胸片,如果病情允许可行胸部CT检查。

8. 如果病情进展可考虑加用免疫球蛋白和(或)免疫抑制剂治疗。

9. 如果不能排除合并感染,建议加用抗感染治疗。

目前关于CIP治疗中激素以及免疫抑制剂的剂量与疗程尚缺乏大规模研究结果证实,应根据患者的基础疾病、合并症、不良反应严重程度及激素耐受情况进行个体化治疗,以降低产生潜在并发症的风险。

八、CIP的预后及随访

大多数轻度及中度CIP患者的预后良好,超过2/3的CIP患者可通过停用ICIs或使用激素治疗得到缓解或治愈^[22,26],对激素反应不佳的患者预后较差。多项研究结果显示CIP治愈后再次使用ICIs治疗的复发率为25%~30%^[38]。曾发生过重度CIP的患者可考虑永久停用ICIs,发生过中度CIP且得到缓解或治愈的患者应充分权衡利弊,再决定是否继续进行免疫治疗。再次使用ICIs时需密切监测不良反应,如果再次发生CIP,建议永久停用ICIs。

九、结语

CIP 是肺癌免疫治疗中相对严重的不良反应, 其发生率随瘤种、药物及治疗方案的不同略有差异。目前, CIP 的危险因素尚未完全明确, 因此治疗前要对患者进行详细评估, 并告知治疗相关风险。由于 CIP 的临床表现及影像学特征缺乏特异性, CIP 的诊断作为排除性诊断, 需要临床医生结合患者的病史、临床表现、影像学及实验室检查等综合判断, 支气管镜检查及肺组织活检在鉴别诊断方面具有一定意义。CIP 的严重程度评估及分级治疗至关重要, 大部分 CIP 可通过停用 ICIs 或使用糖皮质激素治疗得到缓解或治愈。此外, 由于免疫反应的滞后性和持续性, CIP 可能出现较晚甚至在停药后出现, 对不良反应的识别、监测和随访应贯穿全程。

专家共识编写组成员

组长: 陈良安(解放军总医院第一医学中心)

副组长(按拼音顺序): 胡成平(中南大学湘雅医院), 李为民(四川大学华西医院), 张琅(空军军医大学西京医院), 周建英(浙江大学医学院附属第一医院)

指导专家(按拼音顺序): 白春学(复旦大学附属中山医院), 代华平(中日友好医院), 钱桂生(陆军军医大学第二附属医院), 余丹阳(解放军总医院第一医学中心)

专家组成员(按拼音顺序): 白莉(陆军军医大学第二附属医院), 付秀华(内蒙古医科大学第一附属医院), 高蓓莉(上海交通大学附属瑞金医院), 韩宝惠(上海市胸科医院), 韩一平(海军军医大学附属长海医院), 何勇(陆军特色医学中心), 洪群英(复旦大学附属中山医院), 胡洁(复旦大学附属中山医院), 黄建安(苏州大学附属第一医院), 姜丽岩(上海市胸科医院), 蒋延文(北京大学国际医院), 金阳(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 施焕中(首都医科大学附属北京朝阳医院), 施敏骅(苏州大学附属第二医院), 宋勇(东部战区总医院), 唐华平(青岛市市立医院), 王静(郑州大学第一附属医院), 王凯(浙江大学医学院附属第二医院), 王孟昭(北京协和医院), 王琪(大连医科大学附属第二医院), 王晓平(中日友好医院), 谢宝松(福建省立医院), 徐淑凤(秦皇岛市第一医院), 徐小媛(中国医科大学附属盛京医院), 徐兴祥(江苏省苏北人民医院), 杨拴盈(西安交通大学第二附属医院), 应颂敏(浙江大学医学院), 张捷(吉林大学第二医院), 张力(北京协和医院), 张晓菊(河南省人民医院), 张予辉(首都医科大学附属北京朝阳医院), 赵微(解放军总医院第一医学中心), 钟殿胜(天津医科大学总医院), 周承志(广州医学院第一附属医院), 周向东(陆军军医大学第一附属医院), 周燕斌(中山大学附属第一医院)

执笔人: 许阳、赵微(解放军总医院第一医学中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [2] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7):537-546. DOI: 10.1200/JCO.18.00149.
- [3] Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3924-3933. DOI:10.1200/JCO.2017.74.3062.
- [4] Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: a Randomized Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8): 1156-1170. DOI:10.1016/j.jtho.2018.04.039.
- [5] Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (23): 2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064.
- [6] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (20):1919-1929. DOI:10.1056/NEJMoa1709937.
- [7] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2):123-135. DOI:10.1056/NEJMoa1504627.
- [8] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813. DOI: 10.1056 / NEJMoa1510665.
- [9] Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3):257-265. DOI:10.1016/S1470-2045 (15)70054-9.
- [10] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846. DOI:10.1016/S0140-6736(16) 00587-0.
- [11] Arnaud-Coffin P, Maillet D, Gan HK, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(3): 639-648. DOI:10.1002/ijc.32132.
- [12] Costa R, Carneiro BA, Agulnik M, et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8910-8920. DOI: 10.18632/oncotarget.13315.

- [13] De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive Meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1 / PD-L1 inhibitors in cancer patients[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(4): 312-318. DOI: 10.1158 / 2326-6066.CIR-16-0237.
- [14] Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3):288-290. DOI:10.1056/NEJMc1505197.
- [15] Ma K, Lu Y, Jiang S, et al. The relative risk and incidence of immune checkpoint inhibitors related pneumonitis in patients with advanced cancer: a meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2018,9:1430. DOI:10.3389/fphar.2018.01430.
- [16] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12):1607-1616. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
- [17] Jiang Y, Zhang N, Pang H, et al. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019,15:293-302. DOI:10.2147/TCRM.S191022.
- [18] 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.
- [19] Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):320-330. DOI:10.1056/NEJMoa1412082.
- [20] Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10):1346-1353. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.1051.
- [21] Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12):1930-1939. DOI: 10.1016/j.jtho. 2018.08.2035.
- [22] Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2). pii: 1700050. DOI: 10.1183/13993003.00050-2017.
- [23] Su Q, Zhu EC, Wu JB, et al. Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2019,10:108. DOI:10.3389/fimmu.2019.00108.
- [24] Voong KR, Hazell SZ, Fu W, et al. Relationship Between Prior Radiotherapy and Checkpoint-Inhibitor Pneumonitis in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4): e470-e479. DOI: 10.1016 / j. clcc. 2019.02.018.
- [25] Wu J, Hong D, Zhang X, et al. PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:44173. DOI: 10.1038/srep44173.
- [26] 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.
- [27] Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. 1360: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase I b trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4 Suppl): S115. DOI: 10.1016 / S1556-0864(16) 30246-5.
- [28] Huang Y, Fan H, Li N, et al. Risk of immune-related pneumonitis for PD1/PD-L1 inhibitors: Systematic review and network meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5):2664-2674. DOI:10.1002/cam4.2104.
- [29] Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta analysis of trials [J]. *Chest*, 2017, 152 (2): 271-281. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.177.
- [30] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006-2017. DOI: 10.1056 / NEJMoa1414428.
- [31] Owen DH, Wei L, Bertino EM, et al. Incidence, risk factors, and effect on survival of immune-related adverse events in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(6): e893-e900. DOI: 10.1016 / j. clcc. 2018. 08.008.
- [32] Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(6):472-478. DOI: 10.1016 / S2213-2600(18)30172-3.
- [33] Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer benefits and pulmonary toxicities [J]. *Chest*, 2018, 154(6):1416-1423. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1048.
- [34] Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3):288-290. DOI: 10.1056/NEJMc1505197.
- [35] Possick JD. Pulmonary Toxicities from checkpoint immunotherapy for malignancy [J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38 (2):223-232. DOI:10.1016/j.ccm.2016.
- [36] Murphy KP, Kennedy MP, Barry JE, et al. New onset mediastinal and central nervous system sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing CTLA4 monoclonal antibody treatment [J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37 (6):351-353. DOI:10.1159/000362614.
- [37] 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.
- [38] Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 250-255. DOI:10.1093/annonc/mdx6.

(收稿日期:2019-07-28)

(本文编辑:李文慧)