

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.006

· 临床研究 ·

免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌产生免疫相关不良反应和肺炎的特点及其危险因素分析

汪婧媛¹, 孙虎^{2,3}, 冯慧晶^{2,3}, 杨晓玲^{2,3}, 张俊萍^{2,3}, 许辉茹^{2,3} [1. 山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院), 山西 太原 030032; 2. 山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院), 山西医科大学第三医院, 肿瘤中心 胸部肿瘤科, 山西 太原 030032; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030]

[摘要] **目的:** 探讨免疫检查点抑制剂(ICI)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)产生的免疫相关不良反应(irAE)及ICI相关肺炎(ICI-P)的特点及其危险因素。**方法:** 回顾性分析2019年1月到2021年12月间在山西白求恩医院胸部肿瘤科接受至少1次ICI治疗的114例NSCLC患者的一般性资料和临床特征的基线特征、治疗细节和发生irAE、ICI-P的数据, 分析患者临床特征与irAE及ICI-P的关系, 分析ICI-P发生的危险因素。观察ICI-P患者临床特点和治疗效果。**结果:** 114例接受ICI治疗的NSCLC患者中有48例(42.11%)发生68次irAE, 整体和严重irAE的发生率分别是59.65%、9.65%; 从高到低排列发生率(仅列出前四位): 消化系统>呼吸系统>皮肤>内分泌系统; 使用信迪利单抗>度伐利尤单抗>卡瑞利珠单抗=帕博利珠单抗; 临床特征中的年龄与irAE发生有关联。15例患者发生ICI-P, 整体发生率为13.16%, 占irAE患者的31.25%, 其中4例为重症, 占irAE数的8.33%、ICI-P数的26.66%; 发生于联合治疗的多于单药治疗(73.33% vs 26.67%), 药物使用以信迪利单抗的发生率为最高(占ICI-P数的60%); 吸烟史为ICI-P的危险因素。多数ICI-P患者都出现普通呼吸道症状, 重症者均为老年吸烟者, 其症状较重, 且影像学见纤维化和磨玻璃状影; 仅1例未停用ICI, 余均暂停和推迟使用ICI并接受皮质激素治疗, 疗效均良好。**结论:** ICI治疗NSCLC中irAE发生率较高且以高龄患者居多, 约1/3的irAE患者发生ICI-P, 约1/4的ICI-P为重症, 吸烟史是发生ICI-P的危险因素。

[关键词] 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 免疫检查点抑制剂相关性肺炎; 发生率; 危险因素

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-0995-07

Characteristics and risk factors of immune-related adverse events and pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer

WANG Jingyuan¹, SUN Hu^{2,3}, FENG Huijing^{2,3}, YANG Xiaoling^{2,3}, ZHANG Junping^{2,3}, XU Huiru^{2,3} (1. Third Hospital of Shanxi Medical University, [Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital], Taiyuan 030032, Shanxi, China; 2. Department of Thoracic Oncology, Oncology Center, Shanxi Bethune Hospital, [Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital], Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, Shanxi, China; 3. Tongji Hospital affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical characteristics and risk factors of immune-related adverse events (irAEs) and immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis (ICI-P) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods:** The baseline characteristics, treatment details and data on the occurrence of irAE and ICI-P from general information and clinical characteristics of 114 NSCLC patients who received at least 1 ICI treatment at the Department of Thoracic Oncology, Shanxi Bethune Hospital during January 2019 and December 2021 were retrospectively analyzed. The relationship between patients' clinical characteristics and irAE as well as ICI-P was investigated, and the risk factors for the occurrence of ICI-P were also analyzed. Moreover, the characteristics and treatment outcomes of patients with ICI-P were also observed. **Results:** There were 68 irAEs occurred in 48 (42.11%) out of 114 NSCLC patients treated with ICIs, with the incidences of overall irAE and severe irAEs of 59.65% and 9.65%, respectively. The organs associated with the incidence of irAE in the descending order (only the top four are listed) were gastrointestinal system > respiratory system > skin > endocrine system; and the ICIs associated with the incidence of irAE were sindilizumab > dulcolizumab > carrelizumab = Pabrolizumab. Age

[基金资助] 山西省科技厅科研基金(No.201901D111421)

[作者简介] 汪婧媛, 女, (1997—), 硕士生, 主要从事胸部肿瘤的诊疗与研究, E-mail: wjy142401@163.com

[通信作者] 许辉茹, E-mail: xuhuirumabol@126.com

in clinical characteristics was associated with the occurrence of irAE. 15 patients developed ICI-P, with an overall incidence of 13.16%, accounting for 31.25% of all irAE patients, of whom 4 were severe, accounting for 8.33% of the number of irAE and 26.66% of the number of ICI-P. The incidence of ICI-P was higher in patients with combination therapy than those with monotherapy (73.33% vs 26.67%), and the incidence of ICI-P was the highest in patients treated with Sintilizumab (60% of ICI-P cases). A history of smoking was a risk factor for ICI-P. Most of the patients with ICI-P presented with common respiratory symptoms, and all of the severe cases were elderly smokers with severe symptoms and fibrosis or a ground glass appearance on imaging. Only one case did not discontinue ICI, and the rest suspended or delayed ICI and received corticosteroid therapy with good outcomes. **Conclusion:** The incidence of irAE in ICI-treated NSCLC is high and predominantly in elderly patients. About 1/3 of patients with irAE develop ICI-P and about 1/4 of ICI-P is severe. A history of smoking is a risk factor for the development of ICI-P.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); immune checkpoint inhibitor (ICI); immune-related adverse effect (irAE); immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis (ICI-P); incidence; risk factor

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(11): 995-1001. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.006]

全球范围内,癌症是导致居民死亡的主要原因,男性或女性的肺癌病死率均位居第一,是一项亟待解决的重大公共卫生事件^[1-2]。肺癌中非小细胞肺癌(NSCLC)约占85%,近50%的患者在诊断时已出现远处转移。近年来,包括PD-1/PD-L1抑制剂在内的免疫检查点抑制剂(ICI)可通过与靶点特异性结合而破坏肿瘤免疫耐受、激活淋巴细胞杀伤肿瘤细胞,在肺癌,尤其是NSCLC的治疗中取得了令人满意的效果。然而,ICI激活的T细胞可对人体的各器官组织造成损伤,引起免疫相关不良反应(irAE)。其中,免疫检查点抑制剂相关性肺炎(immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis, ICI-P)是一种常见的且可能危及生命的不良反应^[3]。一般认为ICI-P发生率约为5%^[4-5],但在某些回顾性研究中ICI-P发生率可达10%~20%^[6-7]。还有报道,NSCLC的ICI-P发病率在临床试验中为2%~38%,在真实世界研究中达4.8%~39.3%。PD-1/PD-L1抑制剂治疗相关的总病死率为0.45%,其中因ICI-P引起的死亡占28.0%^[8]。ICI-P发病时间跨度非常大,中位发病时间为2.8个月(42~210 d)^[7],对激素治疗敏感,大多数可以通过治疗得到控制。近年来ICI联合其他治疗在NSCLC的治疗中引起了极大的关注,两种疗法之间确实存在协同效应^[9-10]。然而,在发挥协同作用的同时,联合治疗也可能增加ICI-P发生的风险,还可能导致重症ICI-P进而危及生命。本研究旨在研究ICI治疗NSCLC中irAE的发生情况,并重点研究ICI-P发生的特点及影响ICI-P发生的危险因素。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

本研究为回顾性分析,共纳入2019年1月至2021年12月在山西白求恩医院胸部肿瘤科接受ICI治疗的114名NSCLC患者。所有患者均签署知情同意书,研究方案获医院伦理委员会批准(批准号:No.bc2021248)。患者入组标准:(1)经病理学确诊为

NSCLC;(2)至少接受过1次ICI治疗;(3)病史资料记录完整。排除标准:(1)病史资料记录不完整;(2)无后续随访信息。患者接受ICI(抗PD-1抗体药有信迪利单抗/卡瑞利珠/纳武利尤/帕博利珠/特瑞普利/替雷利珠单抗治疗;抗PD-L1抗体药有度伐利尤单抗治疗)治疗至少1个疗程,直到肿瘤进展、出现不可耐受的毒性、停药或死亡。入组患者收集相关资料见表1。

1.2 irAE的评价

采用美国国家癌症研究所《不良事件通用术语标准(the Common terminology criteria for adverse events, CTCAE)》(4.03版)评估irAE。重点记录ICI-P的发生时间、级别、持续时间、治疗和转归。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。卡方检验分析患者临床特征与irAE及ICI-P发生的关系。当影响因素为二分变量时,卡方检验与单因素Logistic回归统计结果两者一致,将卡方检验结果筛选出的相关特征纳入多因素Logistic回归分析患者ICI-P发生的相关危险因素。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

本研究共纳入114例接受ICI治疗的NSCLC患者(表1)。患者中85(74.56%)例为男性,平均年龄为63.26(46~83)岁。大部分为中晚期患者,93名(81.58%)患者疾病分期为IV期,62例(54.39%)患者确诊为腺癌,14例(12.28%)患者PS评分 ≥ 3 分。52.63%的患者有吸烟史,20例(17.54%)患者存在慢性呼吸系统疾病史。26例(22.81%)患者存在驱动基因突变,32例(28.07%)患者PD-L1高表达。所有患者中,后线治疗接受ICI的患者比例为19.30%($n=22$),94.74%(108/114)患者使用抗PD-1单抗,中位ICI治疗疗程数为10(1~51)次。38例(33.33%)患者除接受ICI联合化疗,11例(9.65%)患者接受ICI联合胸部放疗,27例

(23.68%)患者接受ICI联合放化疗。

(25.44%),其次为胃肠炎(21.05%)、肺炎(20.08%)及皮疹(17.54%),神经毒性(0.88%)、心脏毒性(1.75%)发生率相对较低。

2.2 irAE的发生情况

接受治疗的患者中,共72人(63.16%)共发生130次治疗相关不良反应,其中骨髓抑制最常见

表1 患者临床特征与irAE发生的关系[N=114]

特 征	例数 (n)	百分比(%)	irAE		χ^2	P
			发生(n)	未发生(n)		
性别					0.278	0.598
男	85	74.56	37	48		
女	29	25.44	11	18		
年龄/岁					4.699	0.030
<60	39	34.21	11	28		
≥60	75	65.79	37	38		
病理类型					0.521	0.471
腺癌	62	54.39	28	34		
非腺癌	52	45.61	20	32		
临床分期					0.813	0.367
≤III期	21	18.42	7	14		
IV期	93	81.58	41	52		
PS评分					0.004	0.951
<3分	100	87.72	42	58		
≥3分	14	12.28	6	8		
吸烟史					0.739	0.390
有	60	52.63	23	37		
无	54	47.37	25	29		
BMI					0.131	0.717
正常(≥18.5且≤23.9)	64	56.14	26	38		
异常(<18.5或>23.9)	50	43.86	22	28		
呼吸系统疾病史					0.620	0.431
有	20	17.54	10	10		
无	94	82.46	38	56		
ICI类型					0.760	0.383
抗PD-1单抗	108	94.74	47	61		
抗PD-L1单抗	6	5.26	1	5		
治疗线数					0.016	0.899
<3线	92	80.70	39	53		
≥3线	22	19.30	9	13		
胸部放疗史					0.648	0.421
有	38	33.33	14	24		
无	76	66.67	34	42		
化疗史					0.824	0.364
有	65	57.02	25	40		
无	49	42.98	23	26		
PD-L1表达					0.387	0.534
<50%	82	71.93	36	46		
≥50%	32	28.07	12	20		
驱动基因突变					0.775	0.379
有	26	22.81	9	17		
无	88	77.19	39	49		

共48名患者发生68次irAE, 10名患者出现11次严重irAE(≥III级), 整体和严重irAE的发生率分别为59.65%(68/114)和9.65%(11/114)。使用抗PD-1单抗的患者中, 43.52%(47/108)的患者出现irAE, 信迪利单抗发生率(57.45%)>卡瑞利珠单抗(14.89%)=帕博利珠单抗(14.89%)>替雷利珠单抗6.38%>特瑞普利单抗4.26%>纳武利尤单抗2.13%; 5.26%(6/114)患者使用抗PD-L1单抗度伐利尤, 其中16.67%的患者出现irAE。ICI所致各级irAE情况见表2。只有年龄与irAE的发生有关($\chi^2=4.699, P=0.030$), 其余临床特征与irAE的发生无关联(表1)。所有患者共出现68次irAE, 其中I至III级的组成比率分别为57.37%、26.47%和16.18%, 未出现IV级irAE。7例患者同时发生3种及以上irAE。此外, irAE涉及多器官及系统, 按组成比从大到小排列: 消化系统(29.41%)>呼吸系统(23.52%)>皮肤(22.05%)>内分泌系统(14.70%)>血液系统(4.41%)和骨骼肌肉系统(2.95%), 神经系统及心血管系统发生率最低(均为1.48%)。

2.3 ICI-P的发生情况

2.3.1 ICI-P的发生率 共16名患者出现呼吸系统irAE, 其中15名患者发生ICI-P, 重症ICI-P者占26.67%(4/15), 其总发生率为3.51%(4/114)。ICI-P确诊患者最常使用信迪利单抗(60%), 其次为帕博利珠单抗(13.33%)、卡瑞利珠单抗(13.33%)、替雷利珠单抗(6.67%)及度伐利尤单抗(6.67%)。吸烟史的NSCLC患者中有12人(20%)、驱动基因突变患者4人(5.38%)出现ICI-P。接受ICI联合化疗的ICI-P发生率为10.53%, 接受ICI联合胸部放疗的发生率为27.27%; 接受ICI联合放化疗的发生率为14.81%。重症ICI-P患者中1例(25.00%)联合化疗, 1例(25.00%)联合胸部放疗。

2.3.2 ICI-P发生与临床特征的关系 分析结果(表2)显示, 吸烟史与ICI-P发生有关联。存在慢性呼吸系统疾病史患者ICI-P发生率为25%(5/20), 无病史患者为10.64%(10/94), 两者差异无统计学意义。性别、年龄、病理类型、临床分期、PS评分、BMI、ICI类型、免疫治疗线数、PD-L1表达情况、胸部放疗史、化疗史、驱动基因突变与ICI-P的发生率均无关联。

2.3.3 影响ICI-P发生的危险因素 将卡方检验中 $P<0.2$ 的吸烟史、呼吸系统疾病史纳入多因素Logistic回归分析, 结果显示, 吸烟史为影响ICI-P发生的危险因素($P=0.032, OR=4.250, 95\% CI=1.130\sim 15.991$)。

2.4 ICI-P的临床特点和治疗效果

共15名患者诊断为ICI-P, 其中4例(26.67%)为重症。自开始治疗至ICI-P发生的中位时间为120 d(28~1109 d)。12例(80.00%)有吸烟史, 14例(93.33%)使用抗PD-1单抗, 6例(40%)还出现其他

irAE。11例有气短、咳嗽、咳痰等呼吸系统症状, 4例无典型症状, 所有患者影像学检查均存在不同程度的纤维化或磨玻璃影。4例重症ICI-P患者均为老年吸烟男性, 均无驱动基因突变; 其中的3例使用信迪利单抗, 1例联合化疗、1例联合胸部放疗, 1例影像学表现为磨玻璃影、3例为间质纤维化。

表2 临床特征与ICI-P发生的关系(n)

特 征	ICI-P		χ^2	P
	发生 (n)	未发生 (n)		
性别			0.701	0.221
男	13	72		
女	2	27		
年龄/岁			0.006	0.939
<60	5	34		
≥60	10	65		
病理类型			0.008	0.930
腺癌	8	54		
非腺癌	7	45		
临床分期			0.000	1.000
≤III期	3	18		
IV期	12	81		
PS评分			1.284	0.257
<3分	15	85		
≥3分	0	14		
吸烟史			5.189	0.023
有	12	48		
无	3	51		
BMI			0.104	0.746
正常(≥18.5且≤23.9)	9	55		
异常(<18.5或>23.9)	6	44		
呼吸系统疾病史			1.853	0.173
有	5	15		
无	10	84		
ICI类型			0.068	0.580
抗PD-1单抗	14	94		
抗PD-L1单抗	1	5		
治疗线数			0.000	1.000
<3线	12	80		
≥3线	3	19		
胸部放疗史			1.382	0.240
有	7	31		
无	8	68		
化疗史			0.096	0.757
有	8	57		
无	7	42		
PD-L1表达			0.632	0.427
<50%	9	73		
≥50%	6	26		
驱动基因突变			0.003	0.958
有	4	22		
无	11	77		

发生ICI-P后,仅1名患者继续按期使用ICI,4名患者推迟使用ICI,11名患者停止使用ICI。重症ICI-P患者均接受甲泼尼龙(40~120 mg)治疗,1名患者联用抗生素控制肺部感染,1名患者联合抗感染及

免疫球蛋白冲击治疗。接受治疗后,4名患者肺炎均在1个月内得到控制,3名患者症状消失,1名患者治疗2个月后气短仍控制不佳,详见表3。

表3 ICI-P患者临床特点和治疗效果

患者编号	级别	治疗开始后 发生时间/d	症状	处理	转归
1	II	55	发热、胸痛	停用ICI,激素治疗	预后良好
2	III	38	气短、I型呼吸衰竭、肺部感染	停用ICI,激素和抗生素治疗	预后良好
3	I	61	气短	缓用ICI,激素治疗	预后良好
4	I	28	无症状,有影像学表现	缓用ICI,激素治疗	预后良好
5	II	59	无症状,有影像学表现	缓用ICI,激素治疗	预后良好
6	III	393	发热	停用ICI,激素治疗	气短控制不佳
7	I	314	发热、肺部感染	停用ICI,激素和抗生素治疗	预后良好
8	III	297	气短、咳嗽、咳痰	停用ICI,激素和抗生素治疗	预后良好
9	I	120	无症状,有影像学表现	停用ICI,激素治疗	预后良好
10	III	65	气短、肺部感染	停用ICI,免疫球蛋白、激素、抗生素治疗	预后良好
11	II	480	气短、胸痛	停用ICI,激素治疗	症状波动
12	I	575	咳嗽、咳痰、发热	停用ICI,激素治疗	预后良好
13	I	153	无症状,有影像学表现	继续用ICI	预后良好
14	I	1109	咳嗽、气短	停用ICI,激素和抗生素治疗	预后良好
15	I	58	气短、咳嗽	缓用ICI,激素治疗	预后良好

3 讨论

近年来,ICI免疫治疗在多种恶性肿瘤的治疗中占据越来越重要的地位,较大地延长了患者的OS。然而,由ICI产生的irAE会延迟或中断治疗,甚至危及患者的生命。另一方面,有研究^[11-12]表明,皮肤irAE的发生有利于恶性黑色素瘤患者的生存,表明irAE的发生在一定程度上反映机体抗肿瘤效应;同样,晚期NSCLC患者也存在类似的情况^[13-14]。

ICI治疗NSCLC中irAE发生率为22.0%~33.3%,发生irAE的中位时间为1.6~3.1个月^[15-16]。irAE常涉及皮肤,血液系统、消化系统、内分泌系统及呼吸系统。NSCLC患者低中性粒细胞/淋巴细胞比率、低PS评分及PD-L1表达阳性与irAE发生有关联^[17-19]。

在其他癌肿中ICI-P发生率一般<5%^[20],在NSCLC中则为10%~20%^[21-22]。从开始治疗后出现ICI-P的中位时间为2.3~2.8个月^[23-24]。ICI-P主要类型为机化性肺炎,约半数患者可缓解或好转,然而死亡率可达18.2%^[22]。TONE等^[25]的研究显示,严重ICI-P患者的PFS和OS明显低于非严重ICI-P的患者。ZHANG等^[26]分析了44例发生ICI-P的NSCLC患者,其中重症的病死率明显高于轻症ICI-P(57.14%~64.29% vs 14.29%)。

ICI-P的危险因素可能包括慢性呼吸系统疾病史、胸部放疗史、及各种疗法联合治疗^[27]。有研究^[28]表明,慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中表达PD-1的CD4⁺细胞数量增加,当使用ICI时轻度COPD患者ICI-P发病率可能更高。放疗引起的细胞损伤和ICI引起的T细胞重新激活都会导致大量细胞因子的释放,因此两者联合会对正常组织造成叠加损伤^[29-30]。但联合治疗后ICI-P发生率增加的机制尚不清楚。吸烟史可能会增加ICI-P发生的风险,是重症ICI-P的危险因素^[31]。对64例ICI-P患者的回顾性研究^[32]中发现,男性和吸烟者的ICI-P发病率高于女性和非吸烟者。

ICI-P临床无特异性症状,临床上需与充血性心力衰竭、癌性淋巴管炎或其他肺部疾病或irAE鉴别,除此之外,还需将其与癌症进展或假性进展相鉴别,这使得ICI-P的诊断更加困难。因此,在诊断ICI-P前需要先排除肺部感染、肿瘤进展及其他原因所致的肺间质性疾病、肺栓塞及肺水肿等。依据症状、ICI使用情况并结合影像学表现,必要时进行多学科会诊综合评估后做出相应判断。有研究建议,当不能除外疾病进展时可考虑进行肺活检以使正确诊断ICI-P^[33]。确诊ICI-P后主要使用糖皮质激素进行治疗。具体应按2022年肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺

炎多学科中国专家诊疗共识^[34]建议进行。有研究报告^[35]称, ICI-P患者重新使用ICI治疗后, 复发性肺炎的发生率约为25%, 因此在ICI-P后重新开始ICI治疗应十分谨慎。

本研究结果描述了114例接受ICI治疗患者的irAE及ICI-P发病情况。共有48例(42.11%)NSCLC患者发生irAE, 年龄与irAE的发生有关联。15名患者(13.16%)发生ICI-P, 与文献中报道的发病率相近。与其他癌症相比, NSCLC的ICI-P发病率较高, 原因可能是NSCLC比较容易发生肺炎。ICI-P的CT表现经常类似于间质性肺炎, 尤其是机化性肺炎。故与其他肺部疾病, 例如肺部感染、肺间质纤维化等的影像学表现容易与ICI-P混淆。因此, 对于ICI-P的诊断经常需要传染病专家、病理学家、影像科专家、呼吸内科专家的多学科联合会诊。本研究结果显示吸烟史与ICI-P发生明显有关, 并是后者的危险因素, 这与既往研究一致。此外, 与ICI组相比, ICI联合胸部放疗或化疗并没有增加ICI-P发生率, 由此可推测, ICI联合胸部放疗或化疗并不会显著增加irAE及ICI-P发生风险。然而, 需要大样本量临床研究进一步证实。

本研究存在较多的局限性。首先, 研究是回顾性的, 因此包含了若干信息偏移; 其次, 研究结果没包括治疗结果的评估, 如OS和PFS, 需进一步研究确定治疗结果与irAE及ICI-P的关系; 第三, 本研究仅分析临床特征所致ICI-P风险, 而既往研究表明免疫细胞亚群和多种细胞因子和趋化因子与包括ICI-P在内的irAE发生发展密切相关。因此后续计划开展前瞻性大样本研究, 以克服上述的局限性。

综上, 本研究分析了接受ICI治疗的NSCLC患者发生irAE及ICI-P的特点及发生ICI-P的相关危险因素, 为NSCLC的ICI治疗提供了有一定参考意义的真实世界临床研究资料。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al.* Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [3] REID P D, CIFU A S, BASS A R. Management of immunotherapy-related toxicities in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *JAMA*, 2021, 325(5): 482-483. DOI: 10.1001/jama.2020.17308.
- [4] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [5] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, *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.
- [6] FUJIMOTO D, YOSHIOKA H, KATAOKA Y, *et al.* Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study[J/OL]. *Lung Cancer*, 2018, 119: 14-20[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656747/>. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017.
- [7] SUN Z, WANG S, DU H, *et al.* Immunotherapy-induced pneumonitis in non-small cell lung cancer patients: current concern in treatment with immune-check-point inhibitors[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(3): 891-898. DOI: 10.1007/s10637-020-01051-9.
- [8] DE VELASCO G, JE Y, BOSSE 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.
- [9] BASSANELLI M, RICCIUTI B, GIANNARELLI D, *et al.* Systemic effect of radiotherapy before or after nivolumab in lung cancer: an observational, retrospective, multicenter study[J]. *Tumori*, 2022, 108(3): 250-257. DOI: 10.1177/03008916211004733.
- [10] ALTORKI N K, MCGRAW T E, BORCZUK A C, *et al.* Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 824-835. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00149-2.
- [11] NAKAMURA Y, TANAKA R, ASAMI Y, *et al.* Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(2): 117-122. DOI: 10.1111/1346-8138.13520.
- [12] HUA C, BOUSSEMART L, MATERUS C, *et al.* Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(1): 45-51. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.2707.
- [13] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y, *et al.* Association of Immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 374-378. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2925.
- [14] 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/OL]. *Lung Cancer*, 2018, 115: 71-74[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290265/>. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.11.019.
- [15] SHANKAR B, ZHANG J, NAQASH A R, *et al.* Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1952-1956. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5012.
- [16] DANIELLO L, ELSHIATY M, BOZORGMEHR F, *et al.* Therapeutic and prognostic implications of immune-related adverse events in advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 703893[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268127/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.703893.

- [17] LI Y, ZHANG Z, HU Y, *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may predict the outcomes of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) [J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 654. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656072/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00654.
- [18] FRIEDLAENDER A, METRO G, SIGNORELLI D, *et al.* Impact of performance status on non-small-cell lung cancer patients with a PD-L1 tumour proportion score $\geq 50\%$ treated with front-line pembrolizumab[J]. *Acta Oncol*, 2020, 59(9): 1058-1063. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1781249.
- [19] XU Y, WAN B, CHEN X, *et al.* The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(4): 413-428. DOI: 10.21037/tlcr.2019.08.09.
- [20] SU Q, ZHU E C, WU J B, *et al.* Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 108[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778352/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00108.
- [21] SURESH K, NAIDOO J, LIN C T, *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.
- [22] CHO J Y, KIM J, LEE J S, *et al.* Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 150-156[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143978/>. DOI: 10.1007/s00204-019-02480-z.
- [23] 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
- [24] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, *et al.* Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients[J/OL]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2) :1700050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798088/>. DOI: 10.1183/13993003.00050-2017.
- [25] TONE M, IZUMO T, AWANO N, *et al.* High mortality and poor treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with severe grade checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(10): 2006-2012. DOI: 10.1111/1759-7714.13187.
- [26] ZHANG Q, TANG L, ZHOU Y, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: current understanding in characteristics, diagnosis, and management[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663986[2022-0810]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34122422/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663986.
- [27] ZHAI X, ZHANG J, TIAN Y, *et al.* The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 599-611.
- [28] MARK N M, KARGL J, BUSCH S E, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease alters immune cell composition and immune checkpoint inhibitor efficacy in non-small cell lung cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(3): 325-336.
- [29] LI B, JIANG C, PANG L, *et al.* Toxicity profile of combining PD-1/PD-L1 inhibitors and thoracic radiotherapy in Non-small cell lung cancer: a systematic review[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 627197[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33859637/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627197.
- [30] ZHANG Z, ZHOU J, VERMA V, *et al.* Crossed pathways for radiation-induced and immunotherapy-related lung injury[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 774807[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34925345/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.774807.
- [31] VOONG K R, HAZELL S Z, FU W, *et al.* Relationship between prior radiotherapy and checkpoint-inhibitor pneumonitis in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4): e470-e479[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031204/>. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.02.018.
- [32] CHEN X, SHEIKH K, NAKAJIMA E, *et al.* Radiation versus immune checkpoint inhibitor associated pneumonitis: distinct radiologic morphologies[J/OL]. *Oncologist*, 2021, 26(10): e1822-e1832[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251728/>. DOI: 10.1002/onco.13900.
- [33] ZHANG Q, TANG L, ZHOU Y, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: current understanding in characteristics, diagnosis, and management[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 663986[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34122422/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663986.
- [34] WANG W, WANG Q, XU C, *et al.* Chinese expert consensus on the multidisciplinary management of pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitor[J]. *Thorac Cancer*, 2022. DOI: 10.1111/1759-7714.14693. Online ahead of print.
- [35] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, *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.

[收稿日期] 2022-10-18

[修回日期] 2022-11-10

[本文编辑] 向正华, 沈志超