DOI:10.16016/j.2097-0927.202310097

肿瘤患者免疫检查点抑制剂相关性肺炎的特征及临床结局分析

杨 琰[1],白 华[2],肖文文[3],朱 波[4],王中瑜[4] 610041 成都,西藏自治区人民政府驻成都办事处医院药剂科[1];401135 重庆,重庆理工大学药学与生物工程学院[2];400084 重庆,重庆市大渡口区人民医院药剂科[3];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院肿瘤科[4]

[摘要] **目的** 研究接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的肿瘤患者中免疫检查点抑制剂相关性肺炎(checkpoint inhibitor-related pneumonitis,CIP)的发生率、危险因素、治疗转归以及其他临床结局。**方法** 回顾性分析 2019-2021 年在陆军军医大学第二附属医院肿瘤科接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗患者 1 084 例的临床资料。根据患者是否发生 CIP 分为非 CIP 组(998 例)和 CIP 组(86 例),将发生 CIP 的患者分为 G1~G4 级,其中 G1~G2 级归为低级别 CIP 组(69 例),G3~G4 级归为高级别 CIP 组(17 例)。利用卡方检验、二元 Logistics 回归、Kaplan-Meier 生存分析等方法,总结 CIP 的发病率、危险因素、治疗转归以及与免疫治疗效果和无进展生存期(PFS)的关系。**结果** CIP 发生率为 7.93%(86/1 084),其中高级别 CIP 的发生率为 1.57%(17/1 084),CIP 的致死率为 0.09%(1/1 084)。二元 Logistics 分析结果显示,影响 CIP 发生的独立危险因素为慢性阻塞性肺疾病史(OR=3.018,P=0.036)、胸部放疗史(OR=2.605,P<0.001);而年龄≥65 岁患者高级别 CIP 发生率显著高于年龄<65 岁患者(P=0.021)。CIP 组与非 CIP 组患者的肿瘤客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、PFS 差异均无统计学意义。86 例 CIP 患者中有 50 例(58.14%)停止免疫治疗,36 例(41.86%)继续或者重启免疫治疗;有 1 例(1.16%)患者发生呼吸衰竭死亡,其余患者经过停药、激素治疗、免疫抑制剂治疗等均得到缓解。**结论** 有慢性阻塞性肺疾病病史或接受过胸部放疗的肿瘤患者接受 PD-1/PD-L1 治疗后 CIP 发生率较高;高龄患者更容易发生高级别 CIP。CIP 患者经过积极治疗可以获得良好的预后,并且部分低级别 CIP 患者可以重启免疫治疗。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;程序性细胞死亡-1/程序性细胞死亡配体-1;免疫检查点抑制剂相关性肺炎;肿瘤

[中图法分类号] R563.1;R730.51;R730.6 [文献标志码] A

Characteristics and clinical outcomes of checkpoint inhibitor-associated pneumonia in cancer patients: a retrospective analysis of 1 084 cases

YANG Yan[1], BAI Hua[2], XIAO Wenwen[3], ZHU Bo[4], WANG Zhongyu[4] [1]Department of Pharmacy, Hospital of Chengdu Office of People's Government of Xizang Autonomous Region, Chengdu, Sichuan Province, 610041; [2]School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing, 401135; [3]Department of Pharmacy, Dadukou District People's Hospital, Chongqing, 400084; [4]Department of Oncology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the incidence, risk factors, treatment outcomes, and other clinical outcomes of checkpoint inhibitor-related pneumonitis (CIP) in cancer patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. **Methods** Clinical data of 1 084 cancer patients who received treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors from 2019 to 2021 in Department of Oncology of the Second Affiliated Hospital of Army Medical University were collected and then retrospectively analyzed. The patients were divided into a non-CIP group

[通信作者] 王中瑜,E-mail:790040017@qq.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

(998 cases) and a CIP group (86 cases), and those from the latter group were further divided into G1~G4 grades, of which G1~G2 grades were classified as low-grade CIP subgroup (69 cases) and G3~G4 grades as high-grade CIP subgroup (17 cases). *Chi*-square test, binary logistic regression and Kaplan-Meier survival analysis were used to summarize the incidence, risk factors, treatment outcome of CIP and its relationship with immune efficacy and progression-free survival (PFS). **Results** The incidence of CIP was 7.93% (86/1 084) in the cohort, the rate of high-grade CIP was 1.57% (17/1 084), and the rate of mortality was 0.09% (1/1 084). Binary logistic regression analysis showed that history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD, $OR=3.018$, $P=0.036$) and history of chest radiotherapy ($OR=2.605$, $P<0.001$) were independent risk factors for CIP. The patients with an age of ≥65 years had an obviously higher incidence of high-grade CIP than those with younger age ($P=0.021$). There were no statistical differences in objective remission rate (ORR), disease control rate (DCR) and PFS between the non-CIP group and the CIP group. Out of the 86 CIP patients, 50(58.14%) stopped immunotherapy, the other 36 (41.86%) continued or restarted immunotherapy. One (1.16%) patient died of respiratory failure, and the remaining patients were relieved after drug withdrawal, hormone therapy, immunosuppressive therapy, *etc*. **Conclusion** The cancer patients with history of COPD or chest radiotherapy have a higher incidence of CIP after PD-1/PD-L1 treatment. Patients with advanced age are prone to high-grade CIP. Most CIP patients can achieve good outcomes after active treatment, and some with low-grade CIP can restart immunotherapy.

[**Key words**] immune checkpoint inhibitor; programmed death receptor-1/programmed death ligand-1 inhibitors; checkpoint inhibitor-related pneumonitis; cancer

Corresponding author: WANG Zhongyu, E-mail: 790040017@qq.com

近年来,程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1,PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death protein 1 ligand 1,PD-L1)作为一种免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICI)在临床中的应用显著改善了晚期癌症患者的预后,其通过阻断免疫检查点(immune checkpoints,ICs)与其配体结合,抑制 ICs 介导的免疫耐受,从而增强免疫细胞活性达到清除肿瘤细胞的作用[1]。然而,由于免疫检查点活性下调,导致激活的 T 细胞攻击其他器官组织而引发免疫相关不良反应(immune-related adverse events,irAEs)[2],尤其高级别的 irAEs 更容易危及生命,往往造成严重的机能状态下降[3]。irAEs 主要累及皮肤、内分泌器官、肝脏、肺部等组织,其中引发的免疫检查点抑制剂相关性肺炎(checkpoint inhibitor-related pneumonitis,CIP)是一种罕见但有致命威胁的严重不良事件,具有显著的潜在发病率和死亡率[4-5]。多项回顾性研究显示 CIP 发生率为 6%~16%,可能由于种族、地域等差异以及提前规避用药而导致 CIP 的发生率不同[6-9]。目前对于 CIP 的认识有限,仍然需要更多的临床数据进行充分研究。本研究观察接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的肿瘤患者 CIP 的发生率和危险因素,确定 CIP 与免疫治疗效果及患者无进展生存期(progression free survival,PFS)的关系以及 CIP 患者的治疗转归情况,以期帮助医师在免疫治疗过程中优化 ICI 治疗及 CIP 处理方案,降低临床肿瘤患者不良反应的发生率和病死率,延长患者生存时间。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019-2021 年在陆军军医大学第二附属医院肿瘤科接受 PD-1/PD-L1 抑制剂单药或 PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他药物治疗的患者共 1 084 例。纳入标准为组织学证实的恶性肿瘤患者、至少接受 1 次含 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗、病史资料完整(包括基线资料和治疗资料),随访时间截至 2023 年 6 月 30 日。采用电子病历系统收集患者信息,包括年龄、性别、吸烟、慢性阻塞性肺疾病(COPD)史、肿瘤类型、肿瘤分期、胸部放疗史、治疗方案、药物类型、对治疗的反应以及 PFS。对于诊断 CIP 的患者,收集 CIP 的发生时间、等级、治疗方案和转归等信息。

1.2 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的诊断及分级

1.2.1 CIP 的诊断 CIP 的诊断依据[10-11]:CIP 的诊断需要结合病史(既往是否接受过 ICI 治疗)、临床表现(是否出现新的症状或原症状加重,包括呼吸困难、胸痛、发热等)以及影像学检查(是否新出现肺部阴影,如磨玻璃影、网格状影等),必要时还可考虑支气管镜检查

及肺组织活检。最终确诊应排除以下疾病[11-12]:①肺部感染;②肿瘤进展或假性进展;③放射性肺炎;④其他引起肺部影像学改变及呼吸困难的疾病。

1.2.2 CIP 的分级 采用中国临床肿瘤学会(CSCO)《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南(2021版)》评估 CIP[13](表 1)。根据患者是否发生 CIP 分为 CIP 组和非 CIP 组,又将 CIP 组患者根据分级情况分为低级别 CIP 组(G1~G2 级)和高级别 CIP 组(G3~G4 级)。

1.2.3 疗效评估方法 采用 RECIST 1.1 评价标准对肿瘤客观疗效进行评价[14](表 2)。CR+PR 为客观缓解率(ORR),CR+PR+SD 为疾病控制率(DCR)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计软件进行分析,使用百分比、中位数进行描述统计,利用 Fisher 精确检验或 Pearson 卡方检验分析 CIP 变量与若干分类变量之间的相关性,采用二元 Logistics 回归模型进行多因素分析。记录从患者接受第 1 次免疫治疗到疾病进展或者发生因为任何原因死亡的时间(PFS),直至随访结束。通过 Kaplan-Meier 对患者进行生存分析。$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

1 084 例肿瘤患者中位年龄为 58 岁(13~92 岁)。胸部肿瘤患者 626 例(57.75%),非胸部肿瘤患者 458 例(42.25%)。多数患者(1 052/1 084,97.05%)使用了 PD-1 抑制剂(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、派安普利单抗)治疗,32 例(2.95%)患者使用了 PD-L1 抑制剂(阿替利珠单抗、度伐利尤单抗)。其中 113 例(10.42%)患者接受 PD-1/PD-L 抑制剂单药治疗,696 例(64.21%)联合了化疗,158 例(14.57%)联合了抗血管生成治疗。患者基线特征见表 3。

2.2 CIP 发生情况及危险因素

1 084 例患者中 86 例发生了 CIP,CIP 发生率 7.93%,从治疗到 CIP 发生的中位时间为 5 个月(1~25 个月)。其中 69 例(6.36%)为低级别 CIP,17 例(1.57%)为高级别 CIP,其中 1 例(0.09%)患者因 CIP 死亡。对患者 CIP 发生的相关因素进行分析,为避免遗漏重要因素将 P 值放宽至 0.1 后,多变量分析结果显示:影响 CIP 发生的独立危险因素为慢性阻塞性肺疾病史($OR=3.018$,95% $CI=1.076\sim8.465$,$P=0.036$)及胸部放疗史($OR=2.605$,95% $CI=1.567\sim4.331$,$P<0.001$)。有慢性阻塞性肺疾病史、胸部放疗史的患者 CIP 的发生率分别是无慢性阻塞性肺疾病史、无胸部放疗史患者的 3.018 和 2.605 倍(表 3)。

表 1 中国临床肿瘤学会(CSCO)《免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南(2021 版)》肺炎分级

分级	描述
1	无症状;局限于单个肺叶或<25%的肺实质
2	出现新的症状或症状恶化,包括:呼吸短促、咳嗽、胸痛、发热和缺氧;涉及多个肺叶且达到 25%~50%的肺实质,影响日常生活,需要使用药物干预治疗
3	严重的新发症状,累及所有肺叶或>50%肺实质,个人自理能力受限,需住院治疗
4	危及生命的呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征(ARDS),需要插管等紧急干预措施

表 2 RECIST 1.1 评价标准

疗效	RECIST
完全缓解(CR)	所有目标病灶消失。任何病理淋巴结(无论是靶或非靶)必须有短轴缩小到< 10 mm
部分缓解(PR)	所有可测量目标病灶的直径总和低于基线≥30%。目标结节总和使用短径,而所有其他目标病灶的总和使用最长直径。所有目标病灶须评价
疾病稳定(SD)	不符合 CR、PR 或进展。所有目标病灶须评价。仅在总增大相对于谷值<20%的罕见病例,PR 后可稳定,但不足够再维持以前记录的缩小 30%
疾病进展(PD)	可测量目标病灶的直径总和增大 20%,超过观察到的最小总和(超过基线,如治疗期间未观察到总和降低),最小绝对值升高 5 mm
不确定	未记录进展,且 1 个或以上可测量的目标病灶未评价或所用评价方法与基线不一致

表 3 患者基线特征(例)

特征	*n*	非 CIP 组(*n*=998)	CIP 组(*n*=86)	单因素分析		多因素分析		
				χ^2	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*
年龄/岁				0.354	0.552			
<65	737	681	56					
≥65	347	317	30					
性别				2.661	0.103			
男	816	745	71					
女	268	253	15					
COPD				3.550	0.060	3.018	1.076~8.465	0.036
否	1 059	978	81					
是	25	20	5					
吸烟史				0.005	0.946			
否	571	526	45					
是	513	472	41					
肿瘤类型				2.786	0.095	1.055	0.635~1.753	0.837
非胸部肿瘤	458	429	29					
胸部肿瘤	626	569	57					
肺转移				0.062	0.804			
否	897	825	72					
是	187	173	14					
肿瘤分期				0.274	0.600			
Ⅰ~Ⅱ	45	40	5					
Ⅲ~Ⅳ	1 039	958	81					
胸部放疗史				17.627	<0.001	2.605	1.567~4.331	<0.001
否	878	823	55					
是	206	175	31					
ICIs 类型				0.000	1.000			
抗 PD-1 单抗	1 052	969	83					
抗 PD-L1 单抗	32	29	3					
联合治疗								
否	113	99	14	3.489	0.322			
联合化疗	696	644	52					
联合抗血管生成药物	158	147	11					
其他	117	108	9					

2.3 CIP 分级特征

86 例 CIP 患者中重症率 19.77%(17/86),死亡率 1.16%(1/86)。通过卡方检验相关性分析,其中性别、COPD、联合治疗、肿瘤类型等与是否发生严重的 CIP 均无显著相关性,而年龄是研究因素中唯一与其相关的特征,年龄≥65 岁患者高级别 CIP 发生率显著高于年龄<65 岁患者(P=0.021,表 4)。

2.4 CIP 与免疫治疗效果的关系

1 084 例患者中 1 053 例进行免疫治疗疗效评估,其中非 CIP 组 967 例,CIP 组 86 例(表 5)。共有 4 例(0.38%)患者达到 CR,274 例(26.02%)患者达到 PR,596 例(56.60%)患者达到 SD,179 例(17.00%)患者疗效评价为 PD,ORR 为 26.40%(278/1 053),DCR 为 83.00%(874/1 053)。其中非 CIP 组 CR、PR、SD 和 PD 比例分别是 0.41%、26.27%、56.67% 和 16.65%,CIP 组 CR、PR、SD 和 PD 比例分别为 0.00%、23.26%、55.81%和 20.93%,2 组差异无统计学意义。非 CIP 组和 CIP 组的 ORR(26.68% *vs* 23.26%)和 DCR(83.35% *vs* 79.07%)差异均无统计学意义。

表 4 86 例 CIP 患者分级特征(例)

特征	n	低级别 CIP 组(n=69)	高级别 CIP 组(n=17)	χ^2	P
年龄				5.346	0.021
<65	56	49	7		
≥65	30	20	10		
性别				0.000	1.000
男	71	57	14		
女	15	12	3		
COPD					0.255
否	81	66	15		
是	5	3	2		
吸烟史				0.236	0.627
否	45	37	8		
是	41	32	9		
肿瘤类型				0.176	0.675
胸部肿瘤	57	45	12		
非胸部肿瘤	29	24	5		
肺转移				0.000	1.000
否	72	58	14		
是	14	11	3		
肿瘤分期					0.578
Ⅰ~Ⅱ	5	5	0		
Ⅲ~Ⅳ	81	64	17		
胸部放疗史				0.005	0.942
否	55	44	11		
是	31	25	6		
联合治疗				0.000	1.000
否	14	11	3		
是	72	58	14		

表 5 CIP 对 1 053 例患者免疫治疗效果的影响(例)

肿瘤反应	n	非 CIP(n=967)	CIP(n=86)	P
CR	4	4	0	0.621
PR	274	254	20	
SD	596	548	48	
PD	179	161	18	
客观缓解数	278	258	20	0.490
疾病控制数	874	806	68	0.311

2.5 CIP 与 PFS 的关系

接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的肿瘤患者中位无进展生存期(mPFS)为 6 个月(1~46 个月)。Kaplan-Meier 生存曲线表明,非 CIP 组和 CIP 组的 PFS 差异无统计学意义(21 *vs* 18 个月,图 1)。同样对亚组 CIP 分级进行 Kaplan-Meier 生存分析,与低级别 CIP 组相比,高级别 CIP 组 PFS 有所缩短,但差异无统计学意义(16 *vs* 18 个月,图 2)。

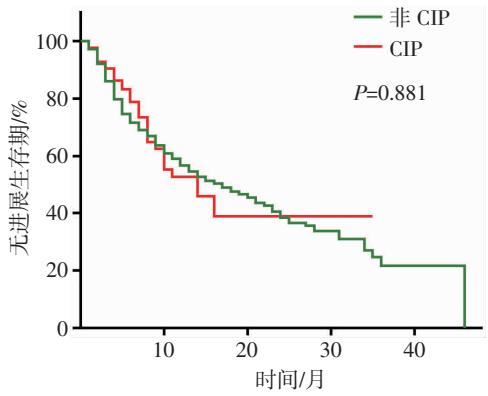


图 1 Kaplan-Meier 评估发生 CIP 和未发生 CIP 患者的 PFS

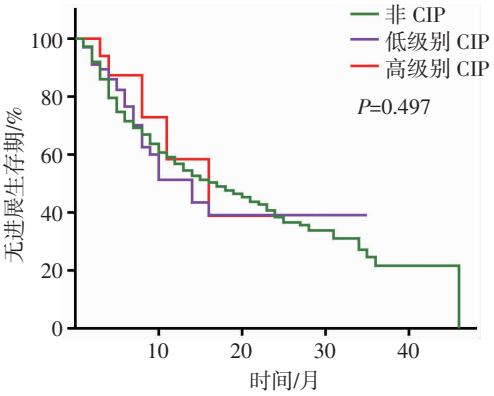


图 2 Kaplan-Meier 评估轻重度 CIP 患者的 PFS

2.6 CIP 患者的治疗转归情况

86 例 CIP 患者的治疗及转归情况见表 6。有 46 例(53.49%)患者接受了激素治疗,其中 36 例(41.86%)患者经过激素治疗后 CIP 治愈或好转,10 例(11.63%)患者除激素治疗外还联合了人免疫球蛋白 2 例、丙种球蛋白 6 例、吗替麦考酚酯 3 例。69 例(80.23%)轻症患者中 36 例(41.86%)继续或者重启免疫治疗,无轻症 CIP 患者死亡。而 17 例(19.77%)重症患者均停免疫治疗,并接受激素、免疫球蛋白等药物治疗,1 例(1.16%)重症患者因 CIP 死亡。

3 讨论

CIP 是罕见但严重的 irAEs,处理不及时会威胁患者的生命。既往研究显示,CIP 可能在任何时候发生,DELAUNAY 等[15]研究 1 826 例肿瘤患者中,64 例患者 CIP 发病的中位时间为 2.3 个月。有临床研究回顾分析显示,147 例患者发生 CIP 的中位时间为 148 d

表 6 86 例 CIP 患者的治疗及转归

特征	*n*	低级别 CIP 组(*n*=69)	高级别 CIP 组(*n*=17)	χ^2 值	*P* 值
从治疗到疾病进展时间/月	5(1~25)	5(1~25)	6(3~23)	-	-
免疫治疗法				23.462	<0.001
激素	46	30	16		
激素加免疫抑制剂	10	4	6		
未用药	40	39	1		
治疗结果				10.624	0.014
完全恢复或改善	72	62	10		
稳定	9	4	5		
恶化	4	3	1		
死亡	1	0	1		

(63~242 d),并且发病时间有 2 个高峰,分别是免疫治疗后 60~90 d 及 150~210 d[16]。本研究中 CIP 发病的中位时间为 5 个月(1~25 个月),低级别组为 5 个月(1~25 个月),高级别组为 6 个月(3~23 个月);重症组发病时间更长的原因可能是由于轻度 CIP 发病时未被及时诊断,随时间迁移发展成严重的 CIP,所以时间更长。虽然大多数 CIP 发生在早期,但一些患者出现的时间比较晚,本研究中有免疫治疗 2 年以上才发生 CIP 的患者,所以需要有长期监测不良反应的临床意识。

胸部放疗史和慢性阻塞性肺疾病史是发生 CIP 的独立危险因素,一项荟萃分析[7]纳入 35 个研究,共 142 703 例患者,发现 CIP 的发生与鳞状细胞癌、既往胸部放疗、既往放射性肺炎、既往呼吸系统疾病、既往间质性肺疾病、肺气肿、使用帕博利珠单抗、PD-L1 高表达、低蛋白血症等有关。一些临床回顾研究也发现既往肺疾病、胸部放疗史会提高患者 CIP 的发生率[6,17]。另外,本研究显示年龄≥65 岁患者高级别 CIP 发生率显著高于年龄<65 岁患者。因此,对接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的高龄患者应更关注其 CIP 的发生。

在一项对发生所有免疫不良事件的研究中,发生 irAEs 的患者具有更好的疾病控制率[DCR,71.3%(365/512)*vs* 56.0%(780/1 145),*P*<0.001][9],在另外一项发生内分泌不良反应的患者研究中有更好的客观缓解率[ORR,33.3%(30/90)*vs* 23.1%(85/368),*P*=0.045]和疾病控制率[DCR,91.1%(82/90) *vs* 79.1%(291/368),*P*=0.008][18]。本研究未发现 CIP 组与非 CIP 组免疫治疗效果差异有统计学意义,可能与本研究中涉及的肿瘤类型及样本量不同有关。

一项纳入研究的 623 例 NSCLC 患者,有 1 种 irAEs 和多个系统 irAEs 的患者与没有 irAEs 的患者相比,总生存期(overall survival, OS)(调整危险因素 *HR*=0.86;95% *CI*=0.66~1.12;*P*=0.26 和 *HR*=0.57;95% *CI*=0.38~0.85;*P*=0.005)和 PFS(*HR*=0.68;95% *CI*=0.55~0.85;*P*=0.001 和 *HR*=0.39;95% *CI*=0.28~0.55;*P*<0.001)逐渐改善[19]。FUJIMOTO 等[20]对 299 例肿瘤患者的研究结果 CIP 与较短的 PFS(*HR*=1.99,*P*=0.03)和 OS(*HR*=3.03,*P*=0.03)独立相关。另一项对 13 113 例肿瘤患者的研究认为 CIP 与不良预后相关,发生 CIP 的患者中位生存期下降(428 *vs* 1 240 d)[21],但研究者并未针对 PFS 进行研究。本研究显示,非 CIP 组和 CIP 组、高级别 CIP 组和低级别 CIP 组的 PFS(21 *vs* 18 个月,*P*=0.881;16 *vs* 18 个月,*P*=0.497)差异均无统计学意义。不同结果可能与肿瘤类型、不良反应类型和样本量都有关系。

当前大部分 CIP 的临床治疗均符合指南要求,一般而言,3 级以下的 CIP 患者在症状缓解后,可评估 ICI 再治疗[22],但是现实中的案例个体化差异大,指南并不能完全涵盖所有患者。本研究显示,3 级以下的患者有 36 例(36/69,52.17%)进行了继续或者重启 ICIs 治疗,一半的患者经评估后不宜重启 ICI 治疗,且 CIP 患者治愈后再次使用 ICI 治疗时,其 CIP 复发率为 25%~30%[23-24],所以重新开始治疗需十分谨慎,如果再次发生 CIP 则要永久停用。

本研究存在一定局限性,首先本研究是单中心回顾性研究,同时存在样本量小、患者失访等问题;其次,CIP 的诊断以及疾病进展是基于临床医师的认知,可

能会存在偏差;第三,结果没有包括 OS 的评估,没有进一步确认 CIP 与 OS 的疗效关系;最后,本研究纳入的特征分析有限,既往研究 PD-L1 表达量、多种细胞因子等都与 CIP 的发生有关。因此,还需要多个中心及更多的临床数据进行研究、论证。

综上,本研究 CIP 发病率为 7.93%,重症率为 1.57%,致死率为 0.09%。有慢性阻塞性肺疾病史、胸部放疗史的患者,CIP 的发生率更高;高龄患者容易发生高级别的免疫检查点抑制剂相关性肺炎。CIP 患者经过积极治疗可以获得良好的预后,并且部分低级别 CIP 患者可以重启免疫治疗。这些研究结果可为 PD-1/PD-L1 抑制剂临床应用中 CIP 发生的高危人群筛选及个体化处理决策提供一定意义的参考依据。

利益冲突声明 本文作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] 陈康,孙步彤. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期肿瘤患者中的相关肺炎发生率和发生风险:一项荟萃分析[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(11): 927-940. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.103.14.
CHEN K, SUN B T. Incidence and risk of PD-1/PD-L1 inhibitor-associated pneumonia in advance cancer patients: a Meta-analysis[J]. Chin J Lung Cancer, 2020, 23(11): 927-940. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.103.14.

[2] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.

[3] CHENNAMADHAVUNI A, ABUSHAHIN L, JIN N, *et al*. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors[J]. Front Immunol, 2022, 13: 779691. DOI: 10.3389/fimmu.2022.779691.

[4] KALISZ K R, RAMAIYA N H, LAUKAMP K R, *et al*. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management[J]. Radiographics, 2019, 39(7): 1923-1937. DOI: 10.1148/rg.2019190036.

[5] SAKAMOTO K, FUKIHARA J, MORISE M, *et al*. Clinical burden of immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis[J]. Respir Investig, 2020, 58(5): 305-319. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.05.008.

[6] ATCHLEY W T, ALVAREZ C, SAXENA-BEEM S, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer: real-world incidence, risk factors, and management practices across six health care centers in north *Carolina*[J]. Chest, 2021, 160(2): 731-742. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.032.

[7] ZHOU P N, ZHAO X, WANG G F. Risk factors for immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in cancer patients: a systemic review and meta-analysis[J]. Respiration, 2022, 101(11): 1035-1050. DOI: 10.1159/000526141.

[8] BANAVASI H, KIM S, ALKASSIS S, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis: incidence, clinical characteristics, and outcomes[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2023, 16(2): 144-150. DOI: 10.1016/j.hemonc.2021.09.005.

[9] SHI Y Q, FANG J, ZHOU C Z, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-related adverse events in lung cancer: real-world incidence and management practices of 1905 patients in China[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(3): 412-422. DOI: 10.1111/1759-7714.14274.

[10] CHUZI S, TAVORA F, CRUZ M, *et al*. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 207-213. DOI: 10.2147/CMAR.S136818.

[11] 张思燚, 谢长生. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的研究进展及管理策略[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(5): 391-395. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B005.
ZHANG S Y, XIE C S. Research progress and management strategy of checkpoint inhibitors pneumonitis[J]. J Chin Oncol, 2020, 26(5): 391-395. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B005.

[12] SAWAI Y, KATSUYA Y, SHINOZAKI-USHIKU A, *et al*. Rapid temporal improvement of pembrolizumab-induced pneumonitis using the anti-TNF-α antibody infliximab[J]. Drug Discov Ther, 2019, 13(3): 164-167. DOI: 10.5582/DDT.2019.01032.

[13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021:70.
Guideline Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) management of immune checkpoint inhibitor- related toxicity 2021[M]. Beijing: People Health Publishing House, 2021:70.

[14] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[15] 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): 1700050. DOI: 10.1183/13993003.00050-2017.

[16] 吴建辉, 储香玲, 王李强, 等. 中国肺癌患者真实世界免疫检查点抑制剂相关性肺炎的流行病学分析[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(6): 469-477. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.001.
WU J H, CHU X L, WANG L Q, *et al*. Epidemiological analysis of real-world immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in Chinese patients with lung cancer[J]. China Oncol, 2022, 32(6): 469-477. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.001.

[17] SUL J, BLUMENTHAL G M, JIANG X P, *et al*. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1[J]. Oncologist, 2016, 21(5): 643-650. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0498.

[18] WANG Z Y, HU C Y, ZHANG A M, *et al*. A real-world retrospective study of incidence and associated factors of endocrine adverse events related to PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Ann Transl Med, 2023, 11(4): 164. DOI: 10.21037/atm-22-5459.

[19] SHANKAR B, ZHANG J 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.

[20] FUJIMOTO D, MIURA S, YOSHIMURA K, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy-induced pneumonitis in chemo-naïve patients with non-squamous non-small cell lung cancer: a multicentre, retrospective cohort study[J]. Eur J Cancer, 2021, 150: 63-72. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.016.

[21] TIU B C, ZUBIRI L, IHEKE J, *et al*. Real-world incidence and impact of pneumonitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a multi-institutional cohort study[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(6): e004670. DOI: 10.1136/jitc-2022-004670.

[22] 王晓斐, 张秋蕊. 免疫检查点抑制剂致肺部不良反应的诊治进展[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 343-348. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2021.04.003.
WANG X F, ZHANG Q R. Progress in diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor pneumonitis[J]. J Diagn Concepts Pract, 2021, 20(4): 343-348. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2021.04.003.

[23] POLLACK M H, 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/mdx642.

[24] 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**:2023-10-25;**修回**:2024-01-06)

(编辑 汪勤俭)