

综 述

免疫检查点抑制剂相关肺炎的诊治进展

张格 向菲

华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科,湖北武汉 430022

摘要 随着现代医学的飞速发展,免疫治疗成为继放疗、化疗等传统治疗方式之后,一种新兴的肿瘤治疗手段,为多种肿瘤的治疗开辟了新的途径。然而,随着免疫治疗的广泛应用,免疫检查点抑制剂相关的不良事件逐渐增多,免疫检查点抑制剂相关肺炎便是其中一种发病率低、具有潜在致死性、缺乏特异性临床表现、临床诊断困难的不良事件。本文拟综述免疫检查点抑制剂相关肺炎的流行病学、发病机制、危险因素、临床表现、诊断及治疗的研究进展,为临床早期诊断和治疗提供参考。

关键词 免疫检查点抑制剂相关肺炎;免疫检查点抑制剂;肿瘤;免疫相关不良事件

中图分类号 R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz.20240515

Advances in the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis ZHANG Ge, XIANG Fei. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430022, China

Corresponding author: XIANG Fei, E-mail: 2006XH0855@hust.edu.cn

Abstract With the rapid advancements of modern medicine, immunotherapy is now being used to treat a variety of tumors, providing a new treatment option beyond conventional treatments like chemotherapy and radiation. Nonetheless, with the widespread use of immunotherapy, there has been a gradual increase in immune checkpoint inhibitor-related adverse events. One such adverse event is immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis (CIP). It has low incidence, potential lethality, a lack of specific clinical manifestations, and difficulties in clinical diagnosis. In this article, we hope to offer a useful resource for the prompt diagnosis and efficient treatment of CIP by providing a thorough review of the latest research findings on the epidemiology, pathophysiology, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of CIP.

Key words Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis; Immune checkpoint inhibitors; Tumor; Immune-related adverse events

免疫逃逸是恶性肿瘤不同于正常细胞的一种特性,针对这一特性,免疫治疗成为继传统治疗之后的肿瘤新兴疗法。近年来,免疫疗法为非小细胞肺癌、肾透明细胞癌、黑色素瘤等^[1]多种肿瘤的治疗提供了新的选择。然而,免疫治疗在解除免疫抑制、恢复免疫系统对肿瘤细胞的杀伤能力进而清除肿瘤细胞的同时,也会产生一系列的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs),最常累及的是肺、皮肤、胃肠道、肝脏等器官及内分泌系统^[2]。累及呼吸系统的免疫检查点抑制剂相关肺炎(checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)是一种发病率低但具有潜在致死性、预后极差的免疫相关不良事件,发生率约 3% ~ 5%^[3,4]。由于 CIP 缺乏特异性的临床表现、生物标志物和影像学特征,临床中往往难以早期明确诊断。本文旨在综述 CIP 的流行病学、临床特征、危险因素、诊断及治疗进展,以期指导临床工作,做到 CIP 的早诊早治,提高患者生存率。

一、CIP 的定义

CIP 是指接受免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗的患者出现呼吸困难、气促、咳嗽咳痰等呼吸系统相关症状,影像学出现新发的肺部浸润影,且排除肿瘤进展、肺部新发感染或其他疾病引起的肺部改变^[5]。

二、CIP 的流行病学

目前临床试验报道的 CIP 发病率约为 3% ~ 5%^[3,4],而真实世界研究中,其发病率可能高达 19%^[6]。CIP 通常发生于治疗初期的几周到几个月内,中位发生时间约为 2.3 ~ 2.8 月^[6-8]。肺癌患者比其他类型肿瘤患者发生 CIP 的中位时间更早(1.1 月 vs. 3.1 月)^[8]。CIP 在治疗过程中的任何时间甚至治疗终止后都可能发生,但延长治疗周期并不会使其累积发生率增加^[2]。Suresh 等^[6]研究提示 CIP 可能存在 2 种不同的疾病表型:早发型 CIP,其特征是高级别和早期死亡率;晚发型 CIP 则以低级别为主。

三、CIP 的发病机制

CIP 的发病机制尚未明确,目前认为其致病机制主要有

4 种。①T 细胞对肿瘤细胞与正常组织中表达的交叉抗原活性增高^[2]。介导 CIP 的自身抗原也介导抗肿瘤免疫反应,在肿瘤组织和正常器官中表达的共同抗原被 T 细胞识别,T 细胞对这两种组织中的抗原表位产生反应,从而引起自身免疫毒性^[9]。T 细胞在 CIP 发生过程中的作用目前已经明确,但特定的 T 细胞亚群在其中的作用机制尚不明确。目前研究提示 1 型辅助 T 细胞(helper T cell 1,Th1)、Th17 在介导 CIP 发生中起着重要作用^[10,11]。②先前存在的自身抗体水平增加与 irAEs 显著相关^[2,12]。③机体炎症因子的增加。细胞因子水平或可成为 irAEs 的生物标志物,研究发现细胞因子水平的升高与 irAEs 的严重程度显著相关^[13]。④正常组织表达的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4,CTLA-4)与 CTLA-4 抗体结合,可能导致补体介导的炎症损伤增加^[2]。此外,发生 CIP 时患者体内可能出现炎症性免疫微环境,其特征是免疫细胞活化、炎症分子的表达显著增加、免疫抑制性淋巴细胞和信号通路明显下调^[14],提示肺部炎症状态与肿瘤免疫微环境在 CIP 发生发展中的重要作用^[2]。

四、CIP 的危险因素及预测指标

(一)危险因素

1. 患者一般特征:包括性别、年龄、吸烟史、肿瘤类型等。女性发生 CIP 的风险可能高于男性^[6]。高龄与 CIP 的发生显著相关^[15]。吸烟史也是 CIP 发生的独立危险因素^[16],且发生 CIP 后,未戒烟患者比戒烟患者的预后更差^[17]。与其他肿瘤类型相比,CIP 在肺癌中的发病率显著升高^[15],非小细胞肺癌发生 CIP 的风险高于其他类型的肺癌^[18],肺鳞癌患者发生 CIP 的风险高于肺腺癌患者^[6]。

2. 既往肺部基础病史、慢性感染史:合并间质性肺病、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统基础疾病是 CIP 发生的危险因素^[19]。许多研究表明,既往间质性肺病患者接受 ICIs 治疗后发生 CIP 的风险明显升高,且中位发生时间更早(1.3 月 vs. 2.3 月)^[19,20]。然而近期的一项研究发现,预先存在的间质性肺病及其影像学特征与 CIP 的发生没有明显相关性^[16]。此外,基线使用吸入糖皮质激素也可能增加 CIP 的发生风险^[15]。Gong 等^[18]研究发现,基础疾病的数量是 CIP 的潜在危险因素,合并 2 种以上基础疾病的患者发生 CIP 的风险可能更大。巨细胞病毒再活化也可能是引起 CIP 尤其是重度 CIP 的诱因^[21]。

3. 免疫治疗方法:ICIs 类型、放疗、联合治疗等是 CIP 的危险因素。既往接受胸部放疗的患者发生 CIP 的风险更高^[22]。免疫治疗联合化疗也与 CIP 的发生显著相关^[23]。与单药治疗相比,接受双免疫抑制剂治疗的患者发生 CIP 的风险明显升高(10% vs. 3%)^[17]。不同类型 ICIs 引起 CIP 的风险也有所不同。程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1,PD-1)抑制剂引起任何级别 CIP 的风险较程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1,PD-L1)抑制剂均更高^[4]。

(二)预测指标

目前为止,尚无有效预测 CIP 发生发展的生物标志物应用于临床实践。近年来,许多研究致力于寻找可靠的 CIP 预测指标,包括某些人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)的存在、循环血细胞计数、细胞因子等。一项回顾性研究发现 HLA-B*35 分子和 HLA-DRB1*11 分子阳性患者发生 CIP 的风险显著升高^[24]。循环血细胞计数对于 CIP 的发生也有一定预测价值。血小板与淋巴细胞比值、嗜酸性粒细胞百分比、中性粒细胞与淋巴细胞比值等对于 CIP 的发生、严重程度及预后具有预测价值^[25-27]。白细胞介素-1 受体拮抗剂、白细胞介素-2 受体拮抗剂、血清 CXCL 趋化因子配体 2(C-X-C motif chemokine ligand 2,CXCL2)、CXCL9、CXCL10 等与 T 细胞活化相关的细胞因子也可能与肺炎发生发展相关^[28,29]。接受 ICIs 治疗后 CD4⁺T 细胞的数量与 CIP 的发生风险呈负相关^[18]。另外,还有研究表明高肿瘤突变负荷的存在、高 PD-L1 抑制剂表达水平等有望成为治疗反应良好的预测指标^[30]。

五、CIP 的临床表现

CIP 的临床表现多无特异性,且易发生于治疗开始后 3 个月内,1/3 的患者无明显不适症状,常见症状为呼吸困难(53%)、咳嗽(35%),还可表现为发热(12%)、胸痛(7%)等^[17],严重者可因呼吸衰竭危及生命。

六、CIP 的辅助检查

1. 影像学检查:CIP 好发于双肺多叶多段,以下肺受累程度最高,中肺次之,上肺最低^[8]。ESMO 指南^[31]根据影像学对 CIP 进行了分类,具体分为机化性肺炎(organizing pneumonia,OP)、过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis,HP)、非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia,NSIP)、磨玻璃样型、急性间质性肺炎/弥漫性肺泡损伤综合征(acute interstitial pneumonia/diffuse alveolar damage syndrome,AIP/DADS)等,具体表现有磨玻璃影、网格影、斑片实变影、纤维条索影、胸腔积液、小结节影等,其中,OP 是 CIP 最常见的影像学表现形式^[16,22]。在一项包含 23 例 CIP 患者的回顾性研究中,CT 表现为 OP 11 例(47.8%),NSIP 4 例(17.4%),DADS 5 例(21.7%),其他 3 例(13.1%)^[16]。Nishino 等^[8]研究发现,影像学表现与肺炎的严重程度分级相关,AIP/DADS 模式更多见于高级别的 CIP,其次是 OP 模式,NSIP 和 HP 模式的 CIP 分级较低。

2. 支气管镜活检及病理学检查:支气管镜活检和肺泡灌洗液检查有助于排除鉴别诊断,寻找支持 CIP 的证据。Delaunay 等^[7]研究发现,CIP 患者的支气管肺泡灌洗液中淋巴细胞占优势,活检提示淋巴细胞浸润。Franken 等^[10]一项前瞻性研究中全部(11 例)CIP 患者的支气管肺泡灌洗液中均发现了 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的富集,其中 Th17.1 细胞所占比例最大。目前报道的 CIP 的病理学样本多来自于支气管镜活检,病理学多表现为细胞间质性肺炎、肉芽肿性炎症、机化性肺炎、淋巴细胞浸润等^[17],尚缺少大样本多中心的研究数据。

七、CIP 的诊断标准与鉴别诊断

目前国内外临床指南提出的 CIP 诊断标准包括^[3,31]:① ICI 药物治疗史;②影像学有新发肺部病变;③现有的呼吸系统症状加重或出现新发症状;④排除感染、肿瘤进展等其他疾病可能。

CIP 缺乏特异性临床表现,应注意与感染性肺炎、肿瘤进展、放射性肺炎、其他临床表现为呼吸系统症状的疾病相鉴别。

感染性肺炎:感染性肺炎影像学表现与 CIP 相似,但感染性肺炎可有血清学(如降钙素原、C-反应蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值等)及血培养、痰培养、呼吸道病毒核酸检测、支气管肺泡灌洗液二代测序等病原学指标阳性和/或抗生素治疗有效^[32,33]。

肿瘤进展:肺部肿瘤进展也可能出现与 CIP 相似的临床表现。可根据病灶大小、肿瘤标志物的表达及实体瘤的疗效评价标准(RECIST1.1)^[34]判断是否为肿瘤进展。如有可能,可于病灶处进行活检以鉴别肿瘤进展及 CIP。

放射性肺炎:放射性肺炎多发生于接受放射治疗的肺野,CIP 可发生于任意肺野^[28]。

其他临床表现为呼吸系统症状的疾病,如慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、心力衰竭、肺水肿等可通过询问既往病史,完善心肺功能检查(如超声心动图、B 型利钠肽、肺功能等)加以鉴别。

八、CIP 的分级

根据 ASCO 临床实践指南^[35]和美国不良事件通用术语评价标准(CTCAE 5.0)^[36],结合临床及影像学表现 CIP 通常分为 5 级。1 级:无症状,仅有影像学表现,肺部 CT 示病变局限于 1 个肺叶或累及肺脏范围 <25%;2 级:现有呼吸系统症状加重或出现新发症状,肺部 CT 示病变累及超过 1 个肺叶或累及肺脏范围 25%~50%;3 级:症状严重,生活自理能力受限,肺部 CT 示病变累及肺脏范围 >50%;4 级:症状严重,危及生命,需要呼吸支持,肺部 CT 示病变累及全肺;5 级:死亡。

九、CIP 的治疗

关于 CIP 的最佳治疗方法,目前尚缺乏前瞻性的研究证据,其治疗策略仍需进一步探索和验证。当前的治疗方案基于国内外临床指南及专家共识^[3,31,35,37],通常采用停用 ICI、应用糖皮质激素及免疫抑制剂等,根据 CIP 的严重程度实施分级诊疗。

1. 停用 ICI:患者出现 CIP 时,应立即停用 ICI。1~2 级 CIP 患者建议在治疗期间暂时停用 ICI,3~4 级患者则建议永久停用 ICI^[35]。

2. 糖皮质激素治疗:作为 CIP 的一线用药,糖皮质激素的有效率约 70%~80%^[5],需根据不同的分级采用不同剂量。在一项回顾性研究中,糖皮质激素的累积等效剂量中位数为 1 350 mg[四分位距(interquartile range,IQR) 896~2 400 mg],治疗中位持续时间为 30 d(IQR 11~78 d)^[19]。

1 级:密切监测病情,如出现病情进展,按照更高级别处理。

2 级:推荐治疗方案为 1~2 mg/(kg·d) 的泼尼松或其

等效剂量激素,建议在临床及影像学改善后 4~6 周内逐渐减量,减至每日口服剂量≤10 mg 时可酌情重启 ICI 治疗,若治疗超过 2 d 病情仍无改善,则按照更高级别处理^[31,35]。

3 级~4 级:推荐大剂量糖皮质激素静脉滴注,如甲泼尼龙 2~4 mg/(kg·d),病情改善后可逐渐减量,持续时间应大于 6~8 周^[31]。如治疗 2 d 后病情无改善,按照难治性 CIP 处理。

长期应用糖皮质激素治疗需关注激素的副作用。应用泼尼松≥20 mg/d 或其他等效剂量激素 4 周以上时,需预防肺孢子菌肺炎,应用激素持续 6~8 周时应预防性抗真菌治疗^[31]。

3. 激素不敏感型 CIP 的治疗:激素不敏感型 CIP 也称难治性 CIP,是指足剂量糖皮质激素治疗 48~72 h 后,患者没有出现临床改善^[37]。对于难治性 CIP,尚无统一的治疗规范。根据目前的指南推荐,可在激素治疗基础上联用免疫球蛋白、英夫利昔单抗、托珠单抗及其他免疫抑制剂治疗^[3,31,35,37]。但是免疫抑制剂是否会影响 ICI 治疗肿瘤的疗效,目前尚无前瞻性研究结果。

十、CIP 的预后、转归及再挑战

大多数患者经糖皮质激素治疗后预后良好,但也有部分患者因继发感染、肿瘤进展等因素预后不良甚至死亡。最近的一些研究和荟萃分析探究了 ICI 诱导的 irAEs 与改善生存的关系。在 ICI 治疗期间发生 irAEs 的患者,总生存期和无进展生存期得到改善,死亡风险下降,然而,在发生 CIP 的患者中,这一结论并不成立^[38,39]。回顾性研究发现,与非 CIP 患者相比,CIP 患者的中位生存时间明显缩短(160 d *vs.* 277.5 d)^[19]。CIP 好转后能否尝试再挑战 ICI 治疗,目前尚无明确定论,应根据 CIP 分级、患者病情状况等综合考量。有研究报道,CIP 患者病情好转后再挑战 ICI,复发率约 25~30%^[7,17]。而 ICI 再挑战能否使患者获益是临床医生需要考虑的一个重要问题。Santini 等^[40] 的回顾性研究提示,因发生 irAEs 停用 ICI 治疗后重启治疗与永久中断 ICI 治疗的患者相比,无进展生存期和总生存期无明显差异。ICI 再挑战获益与否尚需大样本、多中心的前瞻性研究数据支持。

十一、结语

现有的研究揭示了 CIP 的危险因素、诊断及治疗策略,为临床诊疗工作提供了重要的参考价值。然而 CIP 的临床症状通常不典型,难以早期发现,且目前对于其发病机制的认知不足,缺乏预测其发生发展的生物标志物,因此,明确 CIP 的发病机制、积极寻找可靠的生物标志物以识别高风险患者并及早治疗对于提升 CIP 患者的生存质量及改善预后都具有至关重要的意义。

参考文献

- 1 Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment-A review from the melanoma perspective and beyond[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1474.
- 2 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.

- 3 Wang W, Wang Q, Xu C, et al. Chinese expert consensus on the multi-disciplinary management of pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitor [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13 (23) : 3420-3430.
- 4 Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials [J]. *Chest*, 2017, 152 (2) : 271-281.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50 (2) : 1700050.
- 8 Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (24) : 6051-6060.
- 9 Berner F, Flatz L. Autoimmunity in immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events: A focus on autoimmune skin toxicity and pneumonitis [J]. *Immunol Rev*, 2023, 318 (1) : 37-50.
- 10 Franken A, Van Mol P, Vanmassenhove S, et al. Single-cell transcriptomics identifies pathogenic T-helper 17.1 cells and pro-inflammatory monocytes in immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (9) : e005323.
- 11 Wang YN, Lou DF, Li DY, et al. Elevated levels of IL-17A and IL-35 in plasma and bronchoalveolar lavage fluid are associated with checkpoint inhibitor pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20 (1) : 611-622.
- 12 Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5 (3) : 376-383.
- 13 Lim SY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (5) : 1557-1563.
- 14 Lin X, Deng J, Deng H, et al. Comprehensive analysis of the immune microenvironment in checkpoint inhibitor pneumonitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 : 818492.
- 15 Li M, Spakowicz D, Zhao S, et al. Brief report: inhaled corticosteroid use and the risk of checkpoint inhibitor pneumonitis in patients with advanced cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69 (11) : 2403-2408.
- 16 Horiuchi K, Ikemura S, Sato T, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities and immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in solid tumors: a retrospective analysis [J]. *Oncologist*, 2024, 29 (1) : e108-e117.
- 17 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.
- 18 Gong L, Gong J, Sun X, et al. Identification and prediction of immune checkpoint inhibitors-related pneumonitis by machine learning [J]. *Front Immunol*, 2023, 14 : 1138489.
- 19 Atchley WT, 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.
- 20 Shibaki R, Murakami S, Matsumoto Y, et al. Association of immune-related pneumonitis with the presence of preexisting interstitial lung disease in patients with non-small lung cancer receiving anti-programmed cell death 1 antibody [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69 (1) : 15-22.
- 21 Lin X, Lu T, Li S, et al. Cytomegalovirus infection as an underestimated trigger for checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer: a retrospective study [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23 (2) : 389-396.
- 22 Cui P, Liu Z, Wang G, et al. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: A case-control study [J]. *Cancer Med*, 2018, 7 (8) : 4115-4120.
- 23 Li H, Zheng Y, Xu P, et al. Comparison of pneumonitis risk between immunotherapy alone and in combination with chemotherapy: an observational, retrospective pharmacovigilance study [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14 : 1142016.
- 24 Correale P, Saladino RE, Giannarelli D, et al. HLA expression correlates to the risk of immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis [J]. *Cells*, 2020, 9 (9) : 1964.
- 25 Li Y, Jia X, Du Y, et al. Eosinophil as a biomarker for diagnosis, prediction, and prognosis evaluation of severe checkpoint inhibitor pneumonitis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12 : 827199.
- 26 Matsukane R, Watanabe H, Minami H, et al. Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 1324.
- 27 Lin X, Deng H, Yang Y, et al. Peripheral blood biomarkers for early diagnosis severity and prognosis of checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11 : 698832.
- 28 Schoenfeld JD, Nishino M, Severgnini M, et al. Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1) : 112.
- 29 Khan S, Khan SA, Luo X, et al. Immune dysregulation in cancer patients developing immune-related adverse events [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120 (1) : 63-68.
- 30 Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22) : 2093-2104.
- 31 Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4) : iv119-iv142.
- 32 Cho JY, Kim J, Lee JS, et al. Characteristics incidence and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125 : 150-156.
- 33 罗志建. 血 PCT、NLR 及 HMGB1 检测有助于评估肺癌化疗继发性感染的病情 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29 (6) : 487-489.
- 34 Eisenhauer EA, 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.
- 35 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (17) : 1714-1768.
- 36 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.
- 37 Wang H, Guo X, Zhou J, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11 (1) : 191-197.
- 38 张悦, 邢梓轩, 李婷, 等. 免疫治疗相关性甲状腺功能异常与不可切除/晚期肝细胞癌患者预后改善相关 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30 (3) : 212-218.
- 39 Zhou X, Yao Z, Yang H, et al. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2020, 18 (1) : 87.
- 40 Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6 (9) : 1093-1099.