



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.002

· 综述与讲座 ·

免疫检查点抑制剂相关间质性肺疾病诊疗进展

洪群英 宋元林

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)相关间质性肺疾病(ICIs-ILD)是应用 ICIs 治疗后发生的药物性肺损伤,随着肿瘤免疫治疗的广泛应用,其在临床实践中的发病日益增多。患者可表现为咳嗽、气促、发热等症状,亦可无任何不适,仅在影像学检查时发现,临床需密切随访患者症状及影像学变化,结合患者病史、实验室检查、支气管镜检查等结果及时明确诊断,并需注意与肺部感染、肿瘤肺部进展等相鉴别。所有患者明确诊断后应停用 ICIs,依据病情严重程度进行分级管理,其中糖皮质激素是目前主要的治疗手段,必要时加用免疫抑制剂治疗并给以相应对症支持治疗。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 间质性肺疾病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R563 **【文献标识码】** A

免疫治疗已成为抗肿瘤治疗的重要策略,特别是免疫检查点抑制剂(ICIs)已获批多种肿瘤治疗适应

症,广泛应用于临床实践。通过阻断免疫检查点通路以减少对免疫系统抑制作用,从而激活机体抗肿瘤的免疫反应,这种利用机体自身的免疫系统杀伤肿瘤的治疗策略,一般较传统化疗不良反应小。然而,ICIs 激活机体的免疫系统,在治疗肿瘤的同时,仍可能对机体的正常组织和器官产生损害,从而出现免疫相关不良

基金项目:上海市肺部炎症与损伤重点实验室资助项目(20DZ2261200)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:宋元林, E-mail: ylsong70@163.com

- [6] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 958-968.
- [7] Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(19): 1811-1823.
- [8] Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 515-546.
- [9] Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing[J]. Nature, 2020, 587(7835): 619-625.
- [10] Alysandratos KD, Herriges MJ, Kotton DN. Epithelial Stem and Progenitor Cells in Lung Repair and Regeneration[J]. Annu Rev Physiol, 2021, 83: 529-550.
- [11] Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Human Lung Provides Insights into the Pathobiology of Pulmonary Fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(12): 1517-1536.
- [12] Adams TS, Schupp JC, Poli S, et al. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Sci Adv, 2020, 6(28): eaba1983.
- [13] Habermann AC, Gutierrez AJ, Bui LT, et al. Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis[J]. Sci Adv, 2020, 6(28): eaba1972.
- [14] Zepp JA, Zacharias WJ, Frank DB, et al. Distinct Mesenchymal Lineages and Niches Promote Epithelial Self-Renewal and Myofibroblastogenesis in the Lung[J]. Cell, 2017, 170(6): 1134-1148.
- [15] Liu X, Rowan SC, Liang J, et al. Categorization of lung mesenchymal cells in development and fibrosis[J]. iScience, 2021, 24(6): 102551.
- [16] Shenderov K, Collins SL, Powell JD, et al. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(2): e143226.
- [17] Allden SJ, Ogger PP, Ghai P, et al. The Transferrin Receptor CD71 Delineates Functionally Distinct Airway Macrophage Subsets during Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 209-219.
- [18] Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span[J]. J Exp Med, 2017, 214(8): 2387-2404.
- [19] Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial Lung Abnormality: Recognition and Perspectives[J]. Radiology, 2019, 291(1): 1-3.
- [20] Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(7): 726-737.
- [21] Spagnolo P, Ryerson CJ, Putman R, et al. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(9): 1065-1076.
- [22] Hu X, Lee JS, Pianosi PT, et al. Aspiration-related pulmonary syndromes[J]. Chest, 2015, 147(3): 815-823.
- [23] De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, et al. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(6): 728-736.
- [24] Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, et al. Exogenous lipid pneumonia. Clinical and radiological manifestations[J]. Respir Med, 2011, 105(5): 659-666.
- [25] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(9): 1004-1014.
- [26] Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure[J]. Respiration, 2018, 95(3): 188-200.
- [27] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68.

(收稿日期: 2022-07-25)

(本文编辑: 周三凤)

反应(irAEs),有时甚至是致命性的。因此,临床医师亟待提高对此不良反应的认识,以早期识别并尽早处理。目前各大学会均发布了针对免疫治疗相关不良反应的诊治指南,中华医学会呼吸病学分会肺癌学组也于 2019 年发布《免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识》^[1],但有关 ICI 相关间质性肺疾病(ICI-ILD)的认知及研究正如美国胸科学会(ATS)发布的研究申明所述仍存在不足^[2]。本文主要对 ICI-ILD 作一介绍,以期提高临床医生对 ICI 相关肺损伤的认识,提高临床诊治水平,进一步改善患者的预后。

一、流行病学

ICI 相关不良反应可累及全身各个系统和器官,引起如皮肤毒性、内分泌毒性、肝脏毒性、肠炎、间质性肺疾病(ILD)等。其中,ICI-ILD 是一种由 ICI 引起的临床、影像学 and 病理表现各异的肺损伤,在程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)抑制剂相关死亡事件中占 35%^[3],是引起 ICI 相关死亡的重要原因之一,包括免疫治疗相关间质性肺炎和肺结节病,由于临床中免疫治疗相关间质性肺炎更为常见,又常称为 ICI 相关肺炎(CIP)。

CIP 的发生率随肿瘤类型、ICI 类别及用药方式的不同而有所区别。非小细胞肺癌(NSCLC)临床试验中 CIP 的发生率在免疫单药治疗中为 2.5%~5.0%,在联合治疗中为 7%~10%,而真实世界研究报道 CIP 的发生率更高,可达 19%^[4-5],远高于在黑色素瘤患者中的发病率。此外,不同 ICI 类别所致 CIP 的发生率也不同。抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)药物相较于 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗患者的 CIP 发生率更低,有报道应用伊匹木单抗的 CIP 发生率 <1%,但 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂联合用药可致肺炎的发生率明显增高^[6]。有研究结果显示,相较于 PD-L1 抑制剂,PD-1 抑制剂相关肺炎的总体发生率更高(3.6%比 1.3%),3~4 级肺炎的发生率也更高(1.1%比 0.4%)^[7],但亦有学者认为无证据表明抗 PD-1/PD-L1 单抗呼吸系统不良事件的发生存在显著差别^[8]。

CIP 的发病时间从免疫治疗用药后数小时到 24 个月不等,中位发病时间为 2~3 个月(2.8 个月)^[9-10]。与其他 irAEs 相比,肺炎发生的时间相对较晚,但 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗 CTLA-4 抗体应用时肺炎发生的时间更早。有研究还发现肺癌患者 ICI 相关肺损伤的发生时间(中位发病时间为 2.1 个月)早于黑色素瘤患者(中位发病时间为 5.2 个月)^[11]。鉴于 ICI 相关肺损伤可发生于免疫治疗过程中的任意时间,临床医生应在启动 ICI 治疗后密切随访,早期识别并处理

ICI-ILD。

二、高危因素

ICI 相关不良反应的发生与 ICI 的药物剂量、用药时间均无明确相关性,其发生机制目前尚未完全明确,可能机制包括以下 4 个方面:(1)效应 T 细胞的活性增强;(2)既往存在的自身抗体激活;(3)炎症因子特别是 IL-17 的过度分泌;(4)CTLA-4 抗体与正常组织中表达的 CTLA-4 抗原直接结合导致补体介导的炎症反应增加。

既往研究表明,CIP 的发生与肺部本身的炎症状态及肿瘤炎症微环境有关^[12]。正常肺间质的巨噬细胞及肺泡上皮细胞高表达排斥性导向分子 b(RGMb),PD-L1 与 RGMb 同为 PD-L2 的配体^[13]。PD-L2 通过与 RGMb47 的相互作用,在维持肺部自身免疫耐受中发挥重要作用。PD-1 抗体在阻断 PD-1 的同时,可增强 PD-L2 与其第二受体 RGMb 结合,此时可诱导大量 T 细胞增殖,局部增加的 T 细胞通过损害肺泡上皮细胞等而导致肺炎发生。

多项研究评估了 CIP 的潜在危险因素,包括患者年龄、性别、吸烟史、既往肺部疾病史(ILD、慢性阻塞性肺疾病等)、肿瘤组织学类型、表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)与 ICI 联合治疗、既往胸部放疗史等^[4]。既往研究发现鳞癌及免疫治疗前存在 ILD、放疗史的患者,ICI 相关肺毒性的发生率明显升高^[14-15]。在 Pacific 研究中,对于不可切除的 III 期 NSCLC 患者同步放化疗后,使用 PD-L1 抑制剂维持治疗可显著延长其总生存期,但较安慰剂组的肺炎发生率更高。一项研究评估 26 例合并 ILD 的 NSCLC 患者使用 PD-1 单抗治疗的有效性及其安全性,其中 8 例发生 CIP,合并 ILD 患者 CIP 的发生率及重症 CIP 的发生率均高于未合并 ILD 患者(31%比 12%,19%比 5%)^[16];合并 ILD 患者 CIP 严重程度级别更高^[15]。此外,接受 EGFR-TKI 联合 ICI 治疗可能导致肿瘤免疫治疗相关肺损伤的发生率升高。在一项联合使用 ICI 和奥西替尼治疗 NSCLC 的临床试验中,单独使用 ICI 和奥西替尼的间质性肺炎发生率分别为 2.9%和 2.0%,但联合用药时 38%的患者出现 ILD^[17]。2020 年 9 月《Lung Cancer》杂志在线发表了一项基于真实世界的回顾性研究结果,发现 CIP 组基线外周血嗜酸性粒细胞绝对数(AEC)显著高于未发生 CIP 组,基线外周血 AEC $\geq 0.125 \times 10^9$ 个/L 与 CIP 的发生显著相关^[18]。ICI-ILD 死亡风险因素尚不完全明确,有小样本回顾性研究发现男性、基线 C 反应蛋白(CRP) ≥ 5 mg/L 患者的病死率有上升趋势,特别是 CT 检查中呈急性间质性肺炎

表现的患者,病死率明显增加^[19]。但上述研究多为回顾性分析且样本量较小,有待进一步大样本量、前瞻性研究证实。

三、临床特征及诊断

1. 临床表现:CIP 的临床表现具有非特异性,主要包括呼吸困难、咳嗽、发热或胸痛,偶有快速进展以致呼吸衰竭,但约 1/3 患者可无任何症状,仅有影像学异常。与间质性肺炎相比,免疫治疗相关的肺结节病较为少见,多见于个案报道,包括胸膜下小结节、纵隔淋巴结肿大及胸腔积液;症状与结节病分期、是否累及重要的肺外器官(眼、心肌、中枢神经和肾脏)或结节病引起的高钙血症相关,临床表现多样,常见症状包括咳嗽、气喘、乏力、胸痛或完全无症状^[20]。需要注意的是,临床上 58% 的患者可同时合并其他系统 irAEs,需注意甄别。

2. 影像学特征:CIP 的影像学表现各异,因胸部 X 线片对肺部病变的诊断率低,临床对疑似患者推荐行 CT 检查。影像学上多见磨玻璃影或斑片浸润影,亦可见实变、纤维条索影、小叶间隔增厚、牵拉性支气管扩张、小结节影、网状影等,病灶多为双侧多叶段分布,也可见单侧或单叶病变。有研究根据 ICIs 相关肺炎的影像学特征将其分为 5 种类型:机化性肺炎、非特异性间质性肺炎、磨玻璃样肺炎、细支气管炎型、过敏性肺炎样和其他不能分类型,其中弥漫磨玻璃影型较机化性肺炎型预后明显更差^[21]。

3. 诊断及鉴别诊断:患者接受 ICIs 治疗后,胸部影像学出现新的浸润影,伴或不伴有新发呼吸道症状如呼吸困难、咳嗽等时,应警惕 ICIs-ILD 可能。但需注意与肺部感染、肿瘤肺部进展、肿瘤淋巴管扩散及弥漫性肺泡出血、其他合并用药所致肺损伤、放射性肺损伤、心功能不全导致的肺水肿、肺栓塞等相鉴别。

根据患者的病情,可选择进行血 CRP、降钙素原、G 试验、Gm 试验、血隐球菌荚膜抗原等检测以排除感染,亦可视患者病情需要同时行血肿瘤标记物、脑钠肽(BNP)、D-二聚体等检测以排除相关疾病可能。支气管镜吸取分泌物检查明确病原学有助于排除感染及指导抗菌治疗。此外,推荐支气管肺泡灌洗液(BALF)病原学检查如微生物学培养及二代测序技术(NGS)检测,以鉴别感染性因素。既往文献报道,免疫治疗相关肺炎患者的 BALF 多呈淋巴细胞增多为主型炎症表现,CD4/CD8 及 IL-1 β 水平增高。组织活检在诊断免疫治疗相关毒性中的作用尚未明确。当影像学特点比较符合免疫治疗相关肺炎表现时,通常不建议行肺活检;但在病因诊断不明且后续治疗可能会根据活检结

果而改变时,可考虑进行组织活检。一项对 20 例 CIP 患者支气管镜下活检病理结果进行分析的研究提示,所有患者均具有不同程度的淋巴细胞浸润(主要为 T 细胞),7 例有肉芽肿,8 例有嗜酸性粒细胞浸润(包括 2 例有肉芽肿),19 例标本的 CD4/CD8 染色显示浸润的淋巴细胞以 CD8⁺ T 细胞为主^[22]。而另一项关于 11 例 CIP 患者的病理模式研究发现,4 例为细胞性间质性肺炎,3 例以机化性肺炎为主,1 例表现为弥漫性肺泡损伤,3 例无明显异常;3 例间质性炎症浸润病变中同时存在肉芽肿,2 例间质性炎症病变中同时存在嗜酸性粒细胞浸润^[23]。组织病理检查结果示淋巴细胞浸润、肉芽肿性炎症及机化性肺炎对于 ICIs-ILD 的诊断起支持作用,但目前并无特异性病理诊断支持其确诊为 CIP。对于影像学表现为纵隔/肺门淋巴结肿大改变者,由于与疾病进展相类似,通常需要进行超声支气管镜细针抽吸活检,如发现明确的上皮样非干酪性肉芽肿则有助于 CIP 的诊断。但确诊肺结节病同样需要排除感染(特别是结核感染)和其他相关诊断。

4. 病情评估:临床确立免疫治疗相关肺炎诊断的同时,需根据患者临床症状及影像学检查中累及范围进行严重程度评估^[9,24]。临床症状分级(CTCAE 4.0):1 级:无症状,仅有影像学改变(磨玻璃样改变、不典型的间质性肺炎);2 级:轻/中度新发呼吸系统症状,或原有症状加重(呼吸困难、咳嗽、胸痛及发热等);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。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。当临床症状与影像学分级不一致时,以两者中较高级别为 ICIs-ILD 严重程度等级。

四、临床治疗

临床应根据 ICIs-ILD 的病情分级选择相应治疗。1 级:暂停 ICIs 治疗。密切随访,如影像学改变缓解,可考虑继续 ICIs 治疗,若病情进展按更高级别处理。2 级:暂停 ICIs 治疗。给予糖皮质激素治疗,如静脉滴注或口服甲泼尼龙 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,症状及影像学改善后逐渐减量,疗程 >6 周;若治疗 48~72 小时病情无改善,按更高级别处理。3 级~4 级:永久停用 ICIs 治疗。静脉滴注中至大剂量糖皮质激素,如甲泼尼龙 2~4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,症状及影像学改善后逐渐减量,疗程 >8 周。必要时,机械通气辅助治疗并加强对症支持治疗。如不能排除合并感染,建议加用抗感染治疗。治疗 48~72 小时后,若症状无改善,可考虑

加用免疫球蛋白和(或)免疫抑制剂(英夫利西单抗、吗替麦考酚等)治疗。

既往研究表明,在大多数 ICIs-ILD 患者中,糖皮质激素仍是目前主要的治疗手段,停用 ICIs 并早期使用糖皮质激素干预是治疗成功的关键。糖皮质激素应遵循缓慢减量的原则,需要连续使用 4 周以上(有时需 6~8 周或更长)以防 irAE 复发。具体用药剂量、疗程等尚需结合临床实际进行个体化管理。对于使用超过 20 mg/d 泼尼松或等效剂量药物 ≥ 4 周的患者,应考虑使用预防肺孢子菌肺炎治疗并注意糖皮质激素相关不良反应监控及预防。需要注意的是,免疫抑制剂在 ICIs-ILD 治疗中的作用还需进一步明确,目前尚缺乏大规模循证医学的证据。

ICIs-ILD 的管理重在预防,对于 2 级及轻度肺炎患者可考虑重启 ICIs 治疗,既往文献报道重启 ICIs 治疗的患者中 25% 再发免疫治疗相关肺炎^[25],3 级及以上的肺炎患者是否重启 ICIs 治疗需仔细分层,目前无更多证据能给临床以指导。

五、总结

ICIs-ILD 是肿瘤免疫治疗中常见的相对严重的不良反应。对于接受 ICIs 治疗的患者,治疗前应详细评估,加强患者教育并充分告知治疗相关风险。免疫治疗过程中临床医师应密切随访患者临床症状及影像学变化,结合患者病史、实验室检查、支气管镜检查等结果及时明确免疫治疗相关肺损伤的诊断并给予相应处理,以期更好地让肿瘤患者从免疫治疗中真正得到生存获益。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(11):820-825.
- [2] Sears CR, Peikert T, Possick JD, et al. Knowledge Gaps and Research Priorities in Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Research Statement [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(6): e31-e43.
- [3] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: asystematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.
- [4] Atchley WT, Alvarez C, Saxena-Beem S, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis in lung cancer [J]. Chest, 2021, 160(2): 731-742.
- [5] 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.
- [6] 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.

- [7] 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.
- [8] Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer; A Systematic Analysis of Literature [J]. Cancer, 2018, 124(2): 271-277.
- [9] 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.
- [10] Naidoo J, Cottrell TR, Lipson EJ, et al. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000840.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer [J]. Annu Rev Immunol, 2016, 34: 539-573.
- [14] Pozzessere C, Bouchaab H, Jumeau R, et al. Relationship between pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitors and the underlying parenchymal status: a retrospective study [J]. ERJ Open Res, 2020, 6(1): 00165-2019.
- [15] 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.
- [16] Kanai O, Kim YH, Demura Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease [J]. Thorac Cancer, 2018, 9(7): 847-855.
- [17] 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 Ib trial [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(4 Suppl): S115.
- [18] Chu X, Zhao J, Zhou J, et al. Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors [J]. Lung Cancer, 2020, 150: 76-82.
- [19] 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.
- [20] Noguchi S, Kawachi H, Yoshida H, et al. Sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab treatment in a lung cancer patient [J]. Case Rep Oncol, 2018, 11(2): 562-566.
- [21] Watanabe S, Ota T, Hayashi M, et al. Prognostic significance of the radiologic features of pneumonitis induced by anti-PD-1 therapy [J]. Cancer Med, 2020, 9(9): 3070-3077.
- [22] Wang H, Guo X, Zhou J, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis [J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(1): 191-197.
- [23] Suresh K, Naidoo J, Zhong Q, et al. The alveolar immune cell landscape is dysregulated in checkpoint inhibitor pneumonitis [J]. J Clin Invest, 2019, 129(10): 4305-4315.
- [24] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2019 [J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2019, 17(3): 255-289.
- [25] 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.

(收稿日期:2022-09-09)

(本文编辑:周三凤)