

胃肠道肿瘤免疫治疗相关不良事件现状、处理及发生后免疫治疗的选择

刘桂活,王荣昌,黄炯强*

广州医科大学附属第一医院 胃肠外科, 广东 广州 510120

【摘要】 胃肠道恶性肿瘤主要指胃癌和结直肠癌,是消化系统最常见的恶性肿瘤,也是排名前5位的最常见肿瘤,死亡率极高,严重威胁着人们的身体健康。对于晚期胃肠道肿瘤患者,免疫治疗或许是最后的治疗手段之一,其实际疗效仍有待进一步研究,随着免疫治疗的推广,不良反应的报道也愈发增多。本文通过对胃肠道肿瘤免疫治疗的现状研究,总结了目前常见的免疫治疗方案及常见不良事件,同时对其不良反应的处理及发生免疫治疗不良事件后的治疗选择进行总结。

【关键词】 胃肠道肿瘤; 胃癌; 结直肠癌; 免疫治疗; 免疫治疗相关不良事件

Current situation and management of gastrointestinal tumor immunotherapy related adverse event and selection of immunotherapy after irAEs

Liu Guihuo, Wang Rongchang, Huang Jiongqiang*

Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China

*Corresponding author: Huang Jiongqiang, E-mail: 13711132687@163.com

【Abstract】 Gastrointestinal malignant tumor, mainly refers to gastric cancer and colorectal cancer is the most common malignant tumor of the digestive system, and it is also the most common tumor in the top 5, with a high mortality rate and a serious threat to people's health. For patients with advanced gastrointestinal tumors, immunotherapy may be one of the last treatments, and its actual efficacy remains to be further studied. With the promotion of immunotherapy, the reports of its side effects are also increasing. Based on the study of the current situation of immunotherapy for gastrointestinal tumors, this paper summarizes the common immunotherapy schemes and common adverse reactions, as well as the treatment of adverse reactions and the choice of treatment after the occurrence of adverse reactions.

【Key words】 Gastrointestinal tumor; Gastric cancer; Colorectal cancer; Immunotherapy; Immunotherapy related adverse event

抗程序性细胞死亡受体1(programmed cell death receptor 1, PD-1)、抗程序性细胞死亡受体-配体1(programmed cell death receptor-ligand 1, PD-L1)和抗细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)等免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是近10年来癌症治疗领域取得的革命性突破。自2015年以来,抗CTLA-4和抗PD-1抗体显著提高了晚期黑色素瘤、肾细胞癌、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的结肠癌和肺癌的治疗效果。但是,ICIs取得治疗效果的同时也出现了一系列新的与经典化疗相关毒性明显不同的免疫治疗相关不良事件(immunotherapy related adverse event, irAE)。随着ICIs在临床上的使用率越来越高,irAE也越来

越常见。提高对irAE临床表现和发生机制的认识,有助于临床医生更有效地管理这些事件,且有助于评估irAEs解决后恢复免疫治疗的安全性。

1 不同免疫抑制剂免疫治疗相关不良事件的发生情况

1.1 CTLA-4抗体 伊匹木单抗(ipilimumab)是第一个被证实可以在转移性黑色素瘤中获益的ICIs。研究表明,在接受伊匹木单抗治疗的患者中,高达60%的患者可能发生irAE,其中30%的不良反应可能为3~4级^[1]。在既往接受过治疗的晚期黑色素瘤患者中比较了使用10 mg/kg与3 mg/kg剂量的伊匹木单抗的治疗效果后显示,10 mg/kg剂量治疗组的患者中≥3级不良事件的发生率为37%,明显高于3 mg/kg治疗组的18%^[2]。这提示伊匹木单抗治疗的患者发生irAE的风险是呈剂量依赖性的。在另一项试验,患者

*通信作者:黄炯强,电子邮箱:13711132687@163.com

接受了 10 mg/kg 剂量的伊匹木单抗治疗,每 3 周 1 次,然后每 3 个月 1 次,最长治疗时间为 3 年^[2]。在这项研究中,有 54.4% 的患者出现了 ≥ 3 级的治疗相关不良事件,其中有 5 例(1.1%)患者出现了免疫治疗相关死亡,提示长期使用高剂量 CTLA-4 抗体治疗与高 irAE 风险密切相关。

1.2 PD-1/PD-L1 抗体 与 CTLA4 抗体相比,抗 PD-1 抗体相关的 irAE 发生率较低,且器官受累范围不同^[3]。据统计,约 10% 接受抗 PD-1 抗体治疗的患者发生了 ≥ 3 级 irAE,有 5%~20% 的患者出现了偶发的毒性事件(疲劳、头痛、关节痛、皮疹、瘙痒、肺炎、结肠炎、肝炎、内分泌疾病)^[4],其中大部分 irAE 在治疗的前 6 个月内发生^[5]。与伊匹木单抗相关的毒性相比,由抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体引起的毒性可能需要更长的时间来处理^[6-7]。CheckMate066 临床试验比较了纳武利尤单抗与达卡巴嗪的治疗效果和安全性,结果发现,治疗组患者 ≥ 3 级不良事件的发生率分别为 11.7% (纳武利尤单抗)和 17.6% (达卡巴嗪),没有显著差异^[8]。这项研究还发现,纳武利尤单抗治疗组患者中最常见的 irAE 是内分泌疾病、肺炎、肝炎、腹泻和结肠炎。帕博利珠单抗与纳武利尤单抗的毒性特征类似^[9]。

1.3 CTLA-4 抗体联合 PD-(L)1 抗体 抗 CTLA-4 抗体和抗 PD-1 抗体联合应用会增加 irAE 的发生率和严重程度。一项在黑色素瘤患者中比较伊匹木单抗联合纳武利尤单抗与单用伊匹木单抗临床疗效的 II 期试验显示,联合治疗患者中 ≥ 3 级毒性事件发生率为 54%,显著高于单药治疗患者的 24%,同时,其发生时间更早^[10]。

在 CheckMate067 试验中^[11],接受伊匹木单抗(3 mg/kg)联合纳武利尤单抗(1 mg/kg)治疗组患者 ≥ 3 级治疗相关不良事件的发生率约为 55%,而伊匹木单抗单药的发生率为 27.3%,纳武利尤单抗单药的发生率为 16.3%。CheckMate 012 试验^[12]比较了纳武利尤单抗(3 mg/kg,1 次/2 周)联合伊匹木单抗(1 mg/kg,1 次/6 周)和伊匹木单抗(1 mg/kg,1 次/12 周)的治疗效果。结果表明,两组患者 ≥ 3 级不良事件的发生率分别为 37%与 33%,无显著差异^[13]。CheckMate 227 试验中,患者对 1 mg/kg 伊匹木单抗联合 3 mg/kg 纳武利尤单抗的治疗方案更加敏感。亚组分析显示,高肿瘤负荷(tumor load,TMB)患者的 1 年无进展生存(progression-free survival,PFS)率为 42.6%,低于所有入组患者的 30.9%,但这种疗效的提高是以增加 ≥ 3 级不良事件发生风险为代价的(高 TMB 患者 ≥ 3 级 irAE 的发生率为 37%)^[14]。

2 免疫治疗相关不良事件的发生机制

irAE 发生的确切机制尚未完全阐明,ICIs 治疗导致 T 细胞过度活化进而造成免疫系统失衡是近年来被国内外公认的观点^[14-15]。不同毒性反应的具体机制尚不明确,在这里我们将对 irAE 的可能发生机制进行总结。

2.1 共同抗原交叉呈递 据研究,发生炎症反应的器官可能与肿瘤有共同抗原,在这种情况下,机体释放的 T 细

胞可能会靶向两种组织,即肿瘤和正常器官,从而产生毒副作用。有研究者对 2 例接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗后出现心肌炎的转移性黑色素瘤患者进行了尸检,结果显示,浸润性 T 细胞和巨噬细胞也存在于心肌组织和心脏传导系统中^[16]。一项前瞻性队列研究纳入了 73 例接受抗 PD-1 治疗的肺癌患者,发现有 34.2% 的患者出现了治疗相关的皮肤病^[17]。

2.2 肠道微生物破坏肠道免疫稳态 近年来,有学者将肠道微生物作为 T 细胞与 irAE 之间关系的切入点进行研究。有研究发现,接受抗 PD-1 治疗后有效果和无效果的黑色素瘤患者之间的微生物多样性和组成之间差异显著,提示肠道微生物可能在 irAE 中发挥了一定作用^[17-18]。一项对 26 例接受伊匹木单抗治疗的转移性黑色素瘤患者的研究表明,基线肠道微生物群富含粪杆菌的患者 PFS 期和结肠炎发生率显著高于粪杆菌未富集者^[19]。可见肠道微生物的组成与 ICIs 治疗应答和毒性反应相关,但是具体作用及机制需要进一步研究。

2.3 异位抗原的表达 在给予抗 CTLA-4 抗体治疗小鼠的脑垂体中出现了明显的淋巴细胞浸润,而在甲状腺、皮肤、结肠或肝脏等器官中则没有观察到淋巴细胞浸润,且循环血中存在自身抗体^[21]。研究者进一步对相关机制进行探讨,发现 CTLA-4 蛋白和 mRNA 在小鼠脑垂体中均有表达,且主要分布在催乳素和甲状腺素细胞中,但是在小鼠的甲状腺中则没有这种情况^[20]。以上结果表明,异位抗原的表达是 ICIs 治疗后 irAE 发生的可能机制。

3 不同器官免疫治疗相关不良事件的临床特点和处理策略

受 irAE 影响的器官系统范围非常广泛,且其频率和严重程度各不相同。临床医生应该掌握常见 irAE 的临床表现和处理措施,并对罕见且可危及生命的 irAE 提高警惕。

3.1 皮肤相关的 irAE 据统计,有 40% 接受 ICIs 治疗的患者发生了皮肤相关 irAE,其中皮疹、瘙痒和白斑是最常见的皮肤 irAE^[21]。大部分皮肤 irAE 是斑丘疹,且通常影响的体表面积小于 30%,可能会出现滤泡状、脓疱状、水疱状和痤疮状表现^[22]。有 2%~3% 的接受 ICIs 单一疗法的患者和 4%~10% 的接受联合疗法的患者发生 ≥ 3 级的皮肤 irAE^[23]。

与接受抗 CTLA-4 抗体治疗的患者相比,抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体治疗的患者皮肤毒性的发生率可能更高,由抗 PD-1 或 PD-L1 的抗体治疗引起的皮肤毒性反应在延长治疗期间或停止治疗后也倾向于延迟发作^[24-25]。此外,联合治疗患者的皮肤 irAE 发生率和严重程度更高^[26]。有学者将皮肤 irAE 分为三级,对于 1 级皮肤毒性反应,可在沿用相关 ICIs 药物的同时不处理或局部应用外用激素类药物;出现 2 级皮肤毒性反应的患者,应先停药专门处理皮肤反应,视恢复情况决定是否继续应用 ICIs 药物;而一旦出现 3 级皮肤毒性反应,应立即停药,并积极处理皮肤症状^[27]。

3.2 下消化道 irAE 结肠炎是接受 ICIs 治疗的患者中最常见的 irAE,发生率为 10%~20%^[28]。接受 ICIs 治疗后,患

者若出现腹泻和不明原因体重减轻,应考虑肠炎。临床上,对于不明原因腹泻且体重减轻的患者,即使内镜下没有肉眼可见的病变,也应获取活检样本以评估潜在的 ICI 治疗相关结肠炎的可能性^[29]。

ICIs 治疗相关结肠炎的发生机制至今尚未阐明。研究表明,CTLA-4 抑制剂可能会导致黏膜菌群缺失和自身抗原的耐受性降低且 Treg 细胞的缺失可能在这个过程中发挥了重要作用^[30]。PD-1 已被证实是在炎症肠病患者肠道活检样本中上调,抗 PD-1 抗体可以在卵清蛋白特异性转基因小鼠模型中导致严重肠炎^[31-32]。然而,抗 PD-1 抗体诱导的结肠炎和/或肠炎发生率显著低于伊匹木单抗诱导的结肠炎普遍。

根据结肠炎症状轻重,可分为 3 级^[27]:1 级(腹泻 <4 次/d)结肠炎患者,应调整饮食结构,并适当应用胃肠动力抑制剂;2 级(腹泻 4~6 次/d)患者一旦镜下确诊,应立即停止 ICI 并予糖皮质激素 1~2 mg/(kg·d);3 级患者应永久停用 ICI,并予大剂量激素[2~4 mg/(kg·d)]治疗,必要时可联用英夫利昔单抗。在一项回顾性分析中,将英夫利昔单抗联合皮质类固醇作为 ICI 诱导的重度结肠炎的初始治疗方案,可以缩短症状消退时间并减少患者对皮质类固醇的需求^[33]。尽管这种治疗方案需要更多前瞻性研究的数据支持,但已有证据表明,有希望使用生物制剂作为一线疗法对 ICI 诱导的高级别结肠炎进行更有选择性的管理。

3.3 肺炎 irAE 有研究表明,接受抗 PD-1 抗体的患者比接受抗 CTLA-4 抗体的患者发生免疫相关肺炎的可能性要高(1%~5%比<1%)^[34]。既往报道过几种免疫相关肺炎可能的放射学表现模式,包括隐源性机化性肺炎(cryptogenic organic pneumonia, COP)、过敏性肺炎、急性间质性肺炎、肉瘤样反应和急性呼吸窘迫综合征。COP 影像学表现在肺癌患者中更为常见,并且是治疗早期需要免疫抑制治疗的潜在预测因素^[35]。

对于轻度肺炎患者,可继续使用 ICI,同时口服小剂量糖皮质激素[泼尼松 1~2 mg/(kg·d)或甲泼尼龙 0.5~1 mg/(kg·d)],中重度肺炎患者应立即停用 ICI,并予口服或静脉应用糖皮质激素治疗,重度肺炎患者必要时可联合应用英夫利昔单抗等免疫抑制剂^[27]。在一项对 43 例抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体诱导的肺炎患者的回顾性研究中^[36],12 例(27%)患有重度肺炎,其中 5 例(12%)在治疗此不良事件期间死亡。其中,1 例死于癌症进展,3 例患者死于与药物诱导的免疫抑制相关的感染并发症,1 例死于难治性肺炎。需要指出的是,12 例重度肺炎患者中有 7 例(64%)在使用类固醇治疗和停用 ICI 后病情有所改善,而死亡的患者尽管因难治性疾病或感染性疾病使用了英夫利昔单抗和/或环磷酰胺等免疫抑制剂,但仍有改善。

3.4 甲状腺 irAE 甲状腺功能障碍似乎更常与抗 PD-1 相关^[38]。临床数据表明,近 20%接受抗 PD-1 抗体治疗的患者出现甲状腺功能障碍,且通常发生在治疗过程的早期,中位发病时间为 6 周^[37-38]。大多数甲状腺 irAE 无症状,表

现为轻度甲状腺毒症或与破坏性甲状腺炎相关的原发性甲状腺功能减退症(简称甲减)。有研究对接受帕博利珠单抗的黑色素瘤患者的甲状腺功能进行了前瞻性监测^[37],大多数出现甲状腺功能亢进症(简称甲亢)的患者在随后的 1~3 个月内发展为甲减。

一般而言,出现甲亢的患者可以继续使用 ICI,并且可以使用 β 受体阻滞剂来缓解症状。对于持续性甲亢患者,应在排除肾上腺功能不全的可能性后开始左旋甲状腺素替代治疗,并可适当应用泼尼松龙治疗^[38]。

3.5 肝脏 irAE 在接受伊匹木单抗和抗 PD-1 抗体治疗的患者中,接受伊匹木单抗的患者肝脏 irAE 可能更严重,但是两者肝脏 irAE 的发生率几乎相同(发生率均为 5%~10%)^[39]。在一项 I 期试验中^[40],3 mg/kg 伊匹木单抗联合 1 mg/kg 纳武利尤单抗治疗比反向剂量的伊匹木单抗(1 mg/kg)和纳武利尤单抗(3 mg/kg)的肝脏毒性更大,但是临床疗效无显著差异。在 3 mg/kg 伊匹木单抗联合 1 mg/kg 纳武利尤单抗治疗组中,约 20%的患者患有 3~4 级肝炎,而反向剂量治疗的患者 3~4 级肝炎发生率仅为 6.4%。

在临床实践中,越来越多与肝功能障碍(高胆红素血症和凝血病)相关的严重病例,以及与急性肝功能衰竭相关的罕见危及生命的病例^[41]。肝脏 irAE 的典型组织学特征包括混合的全小叶免疫细胞浸润,在一些患者中,甚至出现局灶性至融合性坏死的迹象^[42]。在用伊匹木单抗治疗后有严重肝脏 irAE 的患者中可以观察到与门脉单核细胞浸润一致的胆汁淤积^[43]。而在与伊匹木单抗和纳武单抗联合治疗相关的 2 例肝炎患者中,脂质空泡周围存在纤维蛋白^[44]。

根据目前的指南,转氨酶轻度升高的患者,无需特殊处理。肝转氨酶水平升高 2 倍的患者应暂停 ICI,并在转氨酶水平超过此临界值(正常上限的 2~5 倍)时永久停用 ICI,并在糖皮质激素治疗 3 d 无效时联合应用免疫抑制剂^[45-46]。同时,应从所有肝转氨酶水平中度至重度升高(大于正常上限的 3 倍)的患者中获取肝活检样本,以排除其他原因。

4 发生免疫治疗相关不良事件后免疫治疗的重启

应用 ICI 的患者发生 irAEs 后,应视情况暂停或者永久终止相关药物的使用。对于 1 级不良反应,在没有进行全身免疫抑制治疗时仍可以进行免疫治疗。对于 2~3 级不良反应,在应用免疫抑制剂后,当不良反应恢复至 1 级或 1 级以下时,可以重新谨慎使用免疫治疗,特别是那些早发型不良反应的患者更应谨慎。重新使用时不建议调整免疫治疗剂量。对于 4 级不良反应,除一些已经通过激素替代得到控制的内分泌毒性以外,需要永久停用免疫治疗^[47]。

4.1 免疫治疗的重启 对于可重启免疫治疗的患者,一般有 3 种选择^[47]:①更换药物种类,即抗 PD-(L)1 与抗 CTLA-4 药物之间更换。一项临床试验显示,抗 CTLA-4 药物伊匹木单抗治疗出现药物相关不良反应后,换用 PD-1 抗体,发

现除垂体炎以外,其余不良反应发生率显著降低^[48]。另一项临床试验是从抗 PD-1 替换为抗 CTLA-4,对先前使用抗 PD-1 发生不良反应的患者(约占 8%),改用抗 CTLA-4 单抗,发现其中 35% 的患者出现了不良反应^[49]。虽然不良事件发生率似乎有所增加,但研究者仍认为可以考虑从抗 PD-1 转向抗 CTLA-4 疗法或从抗 CTLA-4 转向抗 PD-1 疗法,通过经验丰富的医疗团队,许多情况都可以控制。②继续使用之前的药物。一项临床试验中,患者接受免疫联合治疗后,发生严重毒性反应导致停药,待毒性反应减轻后,继续使用抗 PD-1 单药治疗。结果发现,仍有 1/2 患者在进行了不同程度的治疗后,出现了相关不良反应,包括 18% 具有严重毒性,30% 患者再次停用抗 PD-1。统计显示,18% 的患者存在复发性不良反应。复发率较高的有肝炎、胰腺炎、肺炎和肾炎,结肠炎复发的可能性较小,神经毒性、葡萄膜炎和紫癜等不良反应均未复发^[50]。还有一些其他临床试验都表明先前有免疫治疗相关结肠炎或垂体炎的患者,经过仔细的评估和讨论不良反应严重性后,可考虑恢复抗 PD-1 治疗。③恢复原先免疫治疗方案联合应用免疫抑制剂。一项针对 14 例发生免疫治疗相关的严重结肠炎患者的研究发现,停药后合并使用免疫抑制剂的患者,结肠炎复发率显著低于单独恢复免疫药物的患者^[51]。虽然目前研究较匮乏,无法支撑临床得出正式的结论和建议,但能发现一些利于患者的方案。专家建议,在免疫抑制剂安全和有效的前提下,合并使用是值得的,特别是如果 ICI 是唯一有效的抗癌选择。

4.2 重启免疫治疗的安全性及相关评价 Charles 等^[52]使用了 VigiBase(由瑞典乌普萨拉监测中心管理的世界卫生组织药物警戒数据库)的数据进行研究,其结果表明,在发生 irAE 后停止 ICI 治疗的患者中,1/4~1/3 的患者在再次挑战相同的 ICI 后复发,约 4.4% 的患者发生了不同的 irAE。重启抗 PD-1 或抗 PD-L1 单药后 irAE 复发率为 28.6% (95% CI: 24.0%~33.2%),而恢复抗 CTLA-4 单药治疗复发率为 47.4% (95% CI: 24.8%~69.9%),联合治疗复发率则为 43.5% (95% CI: 29.1%~57.8%)。其中结肠炎、肝炎和肺炎的复发率较高,而肾上腺 irAE 的复发率低于其他 irAE。Marion 等^[53]应用法国药物警戒数据库(French pharmacovigilance database)的研究结果表明,61.1% 的 ≥2 级 irAE 患者在再次接受 ICI 治疗后没有复发的 ≥2 级 irAE。这些研究说明尽管 ICI 再挑战在严密的监测下似乎是安全的,但仍需更多的研究讨论如何平衡再挑战的有用性、患者的并发症和 irAE 复发的风险。

5 结论

未来几年,癌症免疫疗法的发展将继续重塑肿瘤治疗格局,新的药物将继续进入临床。irAE 可能会出现多种临床表现,从而给临床医生带来新的诊断和治疗挑战。结合从原发性自身免疫性疾病、临床前研究、临床试验和病例

系列中收集的知识,有望解决许多悬而未决的问题,并为 irAEs 的病理生理、发生机制提供新的见解,为找到最佳的治疗和预防策略指明前路。同时,确定经临床验证的早期毒性预测生物标志物也将有助于制订最合适的二级预防方案,从而能够在 irAEs 缓解后重启 ICI 治疗。

参考文献

- [1] 陈鸿,杨少华,洪春虹,等.免疫检查点抑制剂在转移性结直肠癌患者治疗中的研究进展[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2020,12(1):20-25.
- [2] MARTINS F,SOFIYA L,SYKIOTIS GP,et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors:epidemiology,management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol,2019,16(9):563-580.
- [3] WANG PF,CHEN Y,SONG SY,et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies:A Meta-Analysis [J]. Front Pharmacol,2017,8:730.
- [4] BERTRAND A,KOSTINE M,BARNETCHE T,et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies:systematic review and meta-analysis [J]. BMC Med,2015,13:211.
- [5] SPAIN L,LARKIN J. Combination immune checkpoint blockade with ipilimumab and nivolumab in the management of advanced melanoma[J]. Expert Opin Biol Ther,2016,16(3):389-396.
- [6] WANCHOO R,KARAM S,UPPAL NN,et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors:A Narrative Review [J]. Am J Nephrol,2017,45(2):160-169.
- [7] CHUZI S,TAVOR A,CRUZ M,et al. Clinical features,diagnostic challenges,and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis [J]. Cancer Manag Res,2017,9:207-213.
- [8] 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.
- [9] PAZ-ARES L,LUFT A,VICENTE D,et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med,2018,379(21):2040-2051.
- [10] 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.
- [11] SCHADENDORF D,HODI FS,ROBERT C,et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma [J]. J Clin Oncol,2015,33(17):1889-1894.
- [12] HELLMANN MD,RIZVI NA,GOLDMAN JW,et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer(CheckMate 012):results of an open-label,phase 1,multicohort study[J]. Lancet Oncol,2017,18(1):31-41.

- [13] 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.
- [14] PILLAI RN, BEHERA M, OWONIKOKO TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. [J] *Cancer*, 2018, 124(2):271–277.
- [15] YOEST JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review [J]. *Immunotargets Ther*, 2017, 6:73–82.
- [16] PASSAT T, TOUCHEFEU Y, GERVOIS N, et al. Mécanismes physiopathologiques des effets secondaires des immunothérapies par anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans le traitement du cancer [Physiopathological mechanisms of immune-related adverse events induced by anti-CTLA-4, anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies in cancer treatment] [J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(11): 1033–1041.
- [17] JOHNSON DB, BALKO JM, COMPTON ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749–1755.
- [18] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER CN, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97–103.
- [19] MATSON V, FESSLER J, BAO R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*. 2018; 359(6371):104–108.
- [20] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 2012.
- [21] IWAMA S, DE REMIGIS A, CALLAHAN MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(230): 230ra45.
- [22] VILLADOLID J, AMIN A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(5): 560–575.
- [23] TRINIDAD C, NELSON KC, GLITZA OLIVA IC, et al. Dermatologic toxicity from immune checkpoint blockade therapy with an interstitial granulomatous pattern [J]. *J Cutan Pathol*, 2018, 45(7): 504–507.
- [24] BELUM VR, BENHURI B, POSTOW MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 12–25.
- [25] SHAO K, MCGETTIGAN S, ELENITSAS R, CHU EY. Lupus-like cutaneous reaction following pembrolizumab: An immune-related adverse event associated with anti-PD-1 therapy [J]. *J Cutan Pathol*, 2018, 45(1): 74–77.
- [26] HWANG SJ, CARLOS G, CHOU S, WAKADE D, et al. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies [J]. *Melanoma Res*, 2016, 26(4): 413–416.
- [27] 杨欢, 彭建军. 胃癌免疫治疗研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 268–278.
- [28] VOUDOURI D, NIKOLAOU V, LASCHOS K, et al. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis [J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41(6): 407–412.
- [29] MESSMER M, UPRETI S, TARABISHY Y, et al. Ipilimumab-Induced Enteritis without Colitis: A New Challenge [J]. *Case Rep Oncol*, 2016, 9(3): 705–713.
- [30] IBRAHEIM H, BAILLIE S, SAMAAAN MA, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of anti-inflammatory therapy in immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(9): 1432–1452.
- [31] WANG Y, WIESNOSKI DH, HELMINK BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis [J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804–1808.
- [32] KANAI T, TOTSUKA T, URAUSHIHARA K, et al. Blockade of B7-H1 suppresses the development of chronic intestinal inflammation [J]. *J Immunol*, 2003, 171(8): 4156–4163.
- [33] ABU-SBEIH H, ALI FS, LUO W, et al. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 95.
- [34] JOHNSON DH, ZOBNIW CM, TRINH VA, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 103.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] GONZLEZ-RODRGUEZ E, RODRGUEZ-ABREU D. Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events [J]. *Oncologist*, 2016, 21(7): 804–816.
- [38] FILETTE J, JANSEN Y, SCHREUER M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4431–4439.
- [39] LEE H, HODI FS, GIOBBIE-HURDER A, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(12): 1133–1140.
- [40] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV, et al. Pembrolizumab

- versus Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521–2532.
- [41] HAMMERS HJ, PLIMACK ER, INFANTE JR, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851–3858.
- [42] SUZMAN DL, PELOSOF L, ROSENBERG A, AVIGAN MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents [J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 976–987.
- [43] KARAMCHANDANI DM, CHETTY R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(8): 665–671.
- [44] JOHNCILLA M, MISDRAJI J, PRATT DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(8): 1075–1084.
- [45] EVERETT J, SRIVASTAVA A, MISDRAJI J. Fibrin Ring Granulomas in Checkpoint Inhibitor-induced Hepatitis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(1): 134–137.
- [46] WANG W, LIE P, GUO M, HE J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(5): 1018–1028.
- [47] HAANEN J, ERNSTOFF M, WANG Y, et al. Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000604.
- [48] MENZIES AM, JOHNSON DB, RAMANUJAM S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 368–376.
- [49] BOWYER S, PRITHVIRAJ P, LORIGAN P, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(10): 1084–1089.
- [50] 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.
- [51] ABU-SBEIH H, ALI FS, NAQASH AR, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2738–2745.
- [52] DOLLADILLE C, EDERHY S, SASSIER M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 865–871.
- [53] ALLOUCHERY M, LOMBARD T, MARTIN M, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e001622.

(上接 70 页)

- [23] NAGAO M, NISHIKAWA J, OGAWA R, et al. Evaluation of the Diagnostic Ability of Optical Enhancement System in Early Gastric Cancer Demarcation [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 2439621.
- [24] KOH M, LEE JY, HAN SH, et al. Comparison Trial between I-SCAN-Optical Enhancement and Chromoendoscopy for Evaluating the Horizontal Margins of Gastric Epithelial Neoplasms [J]. *Gut Liver*, 2022.
- [25] PARK JC, PARK Y, KIM HK, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy in the margin delineation of early gastric cancer for endoscopic submucosal dissection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(5): 1046–1054.
- [26] HORIGUCHI N, TAHARA T, YAMADA H, et al. In vivo diagnosis of early-stage gastric cancer found after Helicobacter pylori eradication using probe-based confocal laser endomicroscopy [J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(2): 219–227.
- [27] 唐德华. 人工智能在早期胃癌检出及性质判断中的临床研究 [D]. 南京大学, 2021.
- [28] KANESAKA T, LEE TC, UEDO N, et al. Computer-aided diagnosis for identifying and delineating early gastric cancers in magnifying narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* [J]. 2018, 87(5): 1339–1344.
- [29] AN P, YANG D, WANG J, et al. A deep learning method for delineating early gastric cancer resection margin under chromoendoscopy and white light endoscopy [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(5): 884–892.
- [30] LING T, WU L, FU Y, et al. A deep learning-based system for identifying differentiation status and delineating the margins of early gastric cancer in magnifying narrow-band imaging endoscopy [J]. *Endoscopy*, 2021, 53(5): 469–477.