

免疫检查点抑制剂相关肺炎的研究进展及管理策略

张思燚¹, 谢长生²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘要:免疫检查点抑制剂的应用为临床治疗恶性肿瘤带来突破性进展的同时,其伴随的免疫相关不良反应对治疗及预后产生不良影响,其中免疫检查点抑制剂相关肺炎发生率较高,且对患者生存产生了不良影响。关于免疫检查点抑制剂相关肺炎的发生机制、诊断、治疗和预后都还处于探索阶段,尚无定论。全文就免疫检查点抑制剂相关肺炎的研究进行综述,以在临床上更好地监测和管理免疫检查点抑制剂相关肺炎患者。

关键词:免疫检查点抑制剂;免疫检查点抑制剂相关肺炎;管理策略

中图分类号:R730.53 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)05-0391-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B005

Research Progress and Management Strategy of Checkpoint Inhibitors Pneumonitis

ZHANG Si-yi¹, XIE Chang-sheng²

(1. The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, China)

Abstract: While the application of immuncheckpoint inhibitors has made a breakthrough in the clinical treatment of malignant tumors, its associated immune-related adverse reactions have a negative impact on the treatment and prognosis, among which, the incidence of checkpoint inhibitors pneumonitis is relatively high and has a negative impact on the survival of patients. However, the monitor, diagnosis and therapeutic methods are not sure yet, remaining further study. The research study on checkpoint inhibitors pneumonitis are reviewed in this paper in order to better monitor and manage patients with checkpoint inhibitors pneumonitis.

Subject words: immune checkpoint inhibitors; checkpoint inhibitors pneumonitis; management strategy

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过激活自身免疫系统杀伤肿瘤细胞达到抗肿瘤的目的, 主要包括细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 和程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的抑制剂, 常用药物有 Ipilimumab、Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab、特瑞普利单抗、信迪利单抗等。然而, 肿瘤免疫治疗也有副反应, 即免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs), 如皮肤毒性、消化道毒性、肺毒性、神经系统毒性、骨骼

肌肉毒性等。免疫检查点抑制剂相关肺炎 (checkpoint inhibitors pneumonitis, CIP) 是造成免疫治疗中断, 甚至威胁生命的重要因素之一^[1]。为临床尽早发现和治疗 CIP, 现对于国内外文献作一综述。

1 免疫检查点抑制剂相关肺炎发生率及其影响因素

根据文献报道, CIP 的发生率在 2%~5% 之间, 死亡率约为 0.2%, 因 CIP 中断免疫治疗的患者约占 0.2%~4%^[1-5]。在 2019 年一项回顾性研究中, 接受免疫检查点抑制剂治疗的 71 例晚期 NSCLC 患者 CIP 的发生率却高达 31%, 死亡率 7%^[6]。CIP 发生与肿瘤不同部位、组织学类型、药物种类等因素密切相关。

基金项目: 国家自然科学基金 (81774233)

通信作者: 谢长生, 科室副主任, 主任医师, 博士; 浙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 浙江省杭州市上城区邮电路 54 号 (310006); E-mail: xiecsq@126.com

收稿日期: 2019-12-21; **修回日期:** 2020-03-27

1.1 不同肿瘤影响 CIP 发生率

Naidoo 等^[4]通过分析 915 例接受 ICIs 治疗的患者发现,不同病种间 CIP 的发生率有一定差异,其中血液系统恶性肿瘤发生 CIP 为 11%,头颈部癌为 10%,乳腺癌为 7%,胰腺癌为 6%,转移性黑色素瘤为 5%,非小细胞肺癌为 4%,膀胱癌为 3%;其中黑色素瘤与 NSCLC 患者发生 CIP 发生率相似,发病中位时间为 2.8 个月。但 Nishino 等^[7]分析结果显示,相比恶性黑色素瘤患者,使用 ICIs 的 NSCLC 及肾恶性肿瘤患者 CIP 的发生率明显更高,分别为 4.1% vs 1.6% ($P=0.002$) 和 4.1% vs 1.6% ($P<0.001$)。不同部位肿瘤的 CIP 发生率差异一方面可能与该器官的生理病理差异有关,另一方面可能是由于 ICIs 的应用瘤种范围和总体规模的局限性相关。

1.2 不同组织学类型影响 CIP 发生率

CIP 发生率在不同组织学类型中也存在差异。Suresh 等^[8]在一项回顾性研究 205 例 NSCLC 患者中 CIP 的临床特征、发生率和危险因素发现,发生 CIP 的 NSCLC 患者中,鳞癌在非腺癌组中所占比例较大(41% vs 54%, $P<0.05$),且发生 ≥ 3 级 CIP 时间更早。在日本^[9]的一项研究中纳入 111 例肺癌患者,在 ICIs 治疗后有 8 例发生 CIP,其中 4 例为腺癌,2 例为鳞癌,另外 2 例为大细胞癌,提示 CIP 在非鳞癌类型中发生率更高。在肺癌中腺癌的比例远远高于其他病理类型,这可能对结果也产生了影响。

1.3 不同药物种类影响 CIP 发生率

ICIs 目前应用较广泛的是 CTLA-4 抑制剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂,后者的特异性更强,毒性相对更弱。PD-1 和 PD-L1 抑制剂的 CIP 发生率也有一定差异。Pillai 教授等^[10]分析 23 项临床研究,对比 PD-1 及 PD-L1 抑制剂的毒性,发现 PD-1 组的总的免疫相关不良反应稍高(16% vs 11%, $P=0.07$),而且 PD-1 组 CIP 的发生率明显高于 PD-L1 组(4% vs 2%, $P=0.01$)。韩国一项研究^[11]认为 Pembrolizumab 较 Nivolumab CIP 的发生率更高(12.6% vs 16.3%)。另外,ICIs 联合用药的肺毒性明显增强。在 Naidoo 等^[4]的研究中,CTLA-4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂较单药发生 CIP 的概率更高(10% vs 3%),并且出现的时间也更早(2.7 个月 vs 4.6 个月)。其他研究也支持 ICIs 联合治疗的 CIP 发生率高于单药治疗^[12-13]。

总的来说,影响 CIP 发生的危险因素尚未确定。

还有学者分析多项临床试验后认为,男性、吸烟史、尘肺病史、放疗史或许会使患者更易患 CIP^[9]。

2 CIP 发生机制

CIP 是在 ICIs 调节人体免疫系统发挥抗肿瘤作用时产生的副反应之一,CIP 发生机制还未得到明确阐述。目前主要认为是超敏反应、微环境稳态破坏和脱靶毒性等原因所致。

2.1 超敏反应

CTLA-4 是一种 CD28 类似物,能够与 CD28 竞争性结合配体。CTLA-4 有一段免疫抑制序列,具有抑制 T 淋巴细胞激活及分化的功能^[14]。CTLA-4 还可直接向 T 淋巴细胞传递负信号,防止细胞免疫的过度反应^[14]。肿瘤细胞表面也能表达 CTLA-4,通过影响 T 淋巴细胞的识别和杀伤功能逃避免疫监视^[15]。CTLA-4 抑制剂,如 Ipilimumab 和 Tremelimumab 就是通过阻断上述过程,从而恢复免疫细胞对肿瘤细胞的清除^[16]。一旦失去了 CTLA-4 免疫调控,正常组织内的 T 淋巴细胞过度活化增殖就会发生 irAEs。

PD-1 是主要表达在成熟的 T 淋巴细胞上的一种跨膜蛋白,其配体 PD-L1 则广泛表达于造血细胞、上皮细胞及内皮细胞。PD-1 与配体结合后传递抑制信号,对 T 淋巴细胞的活化和增殖起负向调节作用^[17]。目前临床常用的 PD-1 抑制剂(如 Nivolumab 和 Pembrolizumab)、PD-L1 抑制剂(如 Atezolizumab、Durvalumab 等)通过结合不同的位点阻断 PD-1 通路,使 T 淋巴细胞增殖活化,杀伤肿瘤细胞。在抗肿瘤的同时,活化的 T 细胞也会损害肺泡上皮等细胞从而导致 CIP^[18]。有学者将 CTLA-4、PD-1、PD-L1 抑制剂带来的过度免疫反应称为“超敏反应”^[19]。细胞学检查发现 CIP 患者肺内淋巴细胞有异常聚集^[20],也支持上述假说。

2.2 微环境稳态破坏

近年来肿瘤微环境学说被广泛研究,免疫细胞及其相关的细胞因子是微环境中的组成部分。手术、放疗等改变了肺局部的免疫稳态,而 ICIs 更加重了这种不平衡,引致免疫系统紊乱,从而损伤正常肺组织,即为 CIP^[21]。还有学者认为 CIP 的发生与“回忆效应”有关^[22],即既往接受放射治疗的患者应用某些药物后出现的局部炎症反应。因为放射治疗可能增

强了局部的免疫反应敏感性,进而影响 CIP 的发生。

2.3 脱靶毒性

理论上,ICIs 是靶点明确的特异性的免疫抑制药物,其诱导的 T 淋巴细胞活化产生针对肿瘤抗原的特异性反应。在细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤肿瘤细胞的同时,细胞裂解会诱导正常组织中新抗原、肿瘤抗原和自身抗原的释放。这种称为表位扩散的现象降低了正常组织的免疫力耐受性,在局部导致的炎症反应就是所谓的“脱靶毒性”^[23]。

3 CIP 临床表现及诊断

3.1 临床表现

CIP 临床上主要表现为非感染性肺部炎症,症状和体征均缺乏特征性^[24]。20%~33% CIP 患者无明显的不适,仅在随访的胸部 CT 扫描时发现影像学上的肺部炎症表现。

CIP 患者出现临床症状的表现也不尽相同。如 Naidoo 等^[4]临床研究中 CIP 的临床表现主要是呼吸困难(53%)和咳嗽(35%),而发热(12%)和胸痛(7%)等症状发生较少见。在其他研究中亦可见心动过速、发绀、疲劳、寒战等表现^[25]。也有部分缺氧严重的 CIP 患者发展至呼吸衰竭,危及生命^[26]。因此,当患者在接受 ICIs 治疗过程中出现新发或加重的呼吸系统症状,需高度警惕 CIP 的可能。

3.2 影像学表现

CIP 在影像学的表现存在多样性。Tirumani 等^[27]研究 CIP 的胸部 CT 图像可见磨玻璃结节、隐匿性机化性肺炎、小叶间隔增厚、非特异性间质性肺炎。据 Delaunay 等统计^[3],磨玻璃结节是 CIP 最常见的影像学表现(81.3%),其次是实性结节(53.1%)、组织性肺炎(23.4%)、超敏性肺炎(15.6%)、支气管扩张(17.2%)、小叶间隔增厚(15.6%),小叶内线(21.9%)。最近有研究也指出,同一例 CIP 患者身上可以观察到多种 CT 特点,如组织性肺炎、结节、非特异性间质性肺炎、弥漫性肺泡损伤、淋巴细胞间质性肺炎可能同时存在^[21]。因此,在使用 ICIs 的恶性肿瘤患者定期随访评估中,在患者病情变化时需及时复查胸部 CT 扫描。

3.3 诊断及鉴别诊断

CIP 确诊需要结合病史、临床表现以及影像学

检查等,必要时还可考虑支气管镜检查及肺组织活检。CIP 严重程度分级主要参照常见不良事件评价标准(CTCAE),国内外相关指南也基本一致^[28-29]。

因 CIP 临床表现及影像学表现均缺乏特异性,有时与其他疾病鉴别困难。近年来有研究指出通过人工神经网络的深度学习,分析图像数据,提高 CIP 诊断的准确性^[30],但 CIP 的鉴别诊断仍是一个难题。CIP 鉴别诊断主要有以下相关疾病。

(1)感染性肺炎:感染导致的肺炎常见高热、咳嗽咳痰,影像学表现有时与 CIP 相似,有些患者甚至有可能合并 CIP。痰或肺泡灌洗液的病原学检查可帮助诊断。另外,两者对药物敏感性不同,经验性使用抗生素也有助于鉴别。

(2)疾病进展或假性进展:肺部原发或继发恶性肿瘤进展,或者治疗后假性进展,同样可能导致咳嗽咳痰、胸闷气急等呼吸道症状的新发或加重^[31],与 CIP 临床表现相似。

(3)放射性肺炎:放射性肺炎可出现在放射治疗过程中或治疗结束后,多与放射野相对应。影像学多表现为间质性肺炎或片状纤维灶。放射治疗与 ICIs 的联用可能加重肺部炎症,需谨慎。

(4)其他疾病:心衰、慢性阻塞性肺病急性加重、肺动脉栓塞患者临床也可表现为咳嗽、呼吸困难等,因此在治疗过程中需监测患者心肺功能、既往疾病的控制情况及凝血类等实验室指标。

4 CIP 治疗及管理

4.1 监测和一般治疗

为了更好地预防和监测 CIP,在启动 ICIs 药物前,患者应完成胸部 CT、血常规、电解质、肝肾功能、红细胞沉降率、C-反应蛋白等、传染病等检测评估,合理地把握适应证和禁忌证;必要时可行支气管镜肺泡灌洗液检查,以排除感染。一旦 CIP 诊断确立,需立即停用 ICIs。1~2 级为轻症 CIP,可在门诊随访给药,根据治疗情况尝试 ICIs 再挑战;3~4 级为重症 CIP,应收住入院进行严密观察开始药物治疗,且必须永久停用 ICIs。重症 CIP 患者应根据症状及血氧饱和度情况选择辅助通气方式,如鼻导管吸氧、面罩吸氧等。若患者病情进一步加剧,严重影响肺通气,则需要紧急气管插管等干预措施。

4.2 药物治疗

4.2.1 糖皮质激素

糖皮质激素是CIP患者的一线用药。有关指南^[28-29]推荐,2级及以上CIP可静脉或口服甲强龙或其他相当剂量的糖皮质激素治疗。激素需在4~6周内逐渐减量。重症肺炎的患者通常所需激素量较大,疗程较长,需关注相关副作用。当相当于泼尼松剂量 $\geq 20\text{mg/d}$ 且治疗需持续4周以上时,需考虑预防肺囊虫病;治疗需持续6~8周或以上者,可以考虑真菌感染预防性治疗(如氟康唑)。另外有胃炎高风险患者(如使用非甾体类药、抗凝药等)需预防性使用质子泵抑制剂或H₂阻滞剂治疗。长期使用还有骨质疏松的风险,应注意补充维生素D、钙片等,并监测其他激素相关不良反应。在Suresh等^[8]的临床研究中,56% CIP患者接受一线糖皮质激素治疗后病情达到治愈或改善,13%患者病情稳定,但也存在少数激素难治性的CIP患者,需要二线免疫抑制剂的治

4.2.2 其他免疫抑制剂

对糖皮质激素治疗效果欠佳的CIP,如在用药48h后临床症状无明显好转,可考虑加用英夫利西单抗、吗替麦考酚酯、静脉注射丙种球蛋白。英夫利西单抗是一种肿瘤坏死因子,有文献报道英夫利昔单抗可快速改善CIP患者呼吸状况,能使肺部病灶快速消退^[32];但英夫利西单抗有激活病毒性肝炎和结核病的风险,在使用之前需排除结核,并监测肝炎类指标。丙种球蛋白临床用于各种感染和自身免疫性疾病。Camille R^[33]报道1例激素难治性CIP的老年女性时,在第9~13天使用了为期5天丙种球蛋白,患者临床症状和生命体征快速改善,且副作用小。

对于药物的选择,通常首选糖皮质激素,48~72小时后疗效不佳时再换用或加用其他免疫抑制剂。但也有学者提出对于危重和难治性irAEs应用“降阶梯治疗”原则,即尽早使用TNF等特异性免疫抑制药物^[34]。

4.2.3 抗生素

2级及以上CIP若不能完全排除感染,可考虑经验性使用抗生素,同时尽快根据病原学结果调整药物,若病情控制,及时降级。

4.3 预后

轻症CIP患者在暂停ICIs、使用药物治疗后肺部炎症及临床症状大多缓解,甚至能够耐受ICIs的再挑战。而重症CIP患者致死率高。患者预后可能与

ICIs使用时患者本身疾病分期较晚、一般情况差、既往史有关,目前尚不明确。Tone等^[6]研究发现,因CIP死亡的患者中,ECOG PS评分都是2分或更差,且60%患者先前存在间质性肺病。Watanabe S等^[35]分析,影像学上表现为磨玻璃结节的CIP患者生存期较好。另外,重症CIP患者通常难以耐受ICIs再挑战、抢救性化疗等治疗措施,可能是患者预后不佳的原因之一。

5 小结

在多种免疫相关不良反应中,CIP占的比例不高,但严重影响患者进一步治疗和生存期。使用免疫检查点抑制剂的恶性肿瘤患者需警惕肺部症状的发生,并严格进行随访。患者应定期相关肺功能、胸部CT等检查,完善诊断的同时排除其他疾病。临床上根据CIP患者病情严重程度制定不同的治疗方案,轻症需暂停ICIs,可尝试再挑战;重症CIP患者必须永久停用ICIs。糖皮质激素及其他免疫抑制剂是治疗CIP的主要药物,总体疗效较好。CIP的发病机制及高危因素尚不明确,有待深入研究。

参考文献:

- [1] Wang DY,Salem JE,Cohen JV,et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors:a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol,2018,4(12):1721-1728.
- [2] Weber JS,Hodi FS,Wolchok JD,et al. Safety profile of nivolumab monotherapy:a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. J Clin Oncol,2017,35(7):785-792.
- [3] 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):pii:1700050.
- [4] 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.
- [5] Eigentler TK,Hassel JC,Berking C,et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy [J]. Cancer Treat Rev,2016,45:7-18.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Kato T,Masuda N,Nakanishi Y,et al. Nivolumab -induced interstitial lung disease analysis of two phase II studies patients with recurrent or advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2017,104:111-118.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Su Q,Zhu EC,Wu JB,et al. Risk of pneumonitis and pneumonia associated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors:a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*,2019,10:108.
- [13] Voong KR,Hazel IS,Fu W,et al. Relationship between prior radiotherapy and checkpoint-inhibitor pneumonitis in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*,2019,20(4):e470-e479.
- [14] Sharma P,Wagner K,Wolchok JD,et al. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit;recent successes and next steps[J]. *Nat Rev Cancer*,2011,11(11):805-812.
- [15] Syn NL,Teng MWL,Mok TSK,et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting [J]. *Lancet Oncol*,2017,18(12):e731-e741.
- [16] Jain A,Shannon VR,Sheshadri A. Immune-related adverse events:pneumonitis[J]. *Adv Exp Med Biol*,2018,995:131-149.
- [17] Boussiotis VA,Chatterjee P,Li L. Biochemical signaling of PD-1 on T cells and its functional implications[J]. *Cancer J*,2014,20(4):265-271.
- [18] Tabchi S,Messier C,Blais N. Immune-mediated respiratory adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Curr Opin Oncol*,2016,28(4):269-277.
- [19] Thomas R,Sebastian B,George T,et al. A review of the imaging manifestations of immune check point inhibitor toxicities[J]. *Clin Imaging*,2020,64:70-79.
- [20] Li H, Ma W, Yoneda KY, et al. Severe nivolumab-induced pneumonitis preceding durable clinical remission in a patient with refractory,metastatic lung squamous cell cancer;a case report[J]. *J Hematol Oncol*,2017,10(1):64.
- [21] 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):pii:00165-2019.
- [22] Li M,Gan L,Song A,et al. Rethinking pulmonary toxicity in advanced non-small cell lung cancer in the era of combining anti-PD-1/PD-L1 therapy with thoracic radiotherapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*,2019,1871(2):323-330.
- [23] Passat T,Toucheffeu Y,Gervois N,et al. 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.
- [24] Porcu M,De Silva P,Solinas C,et al. Immunotherapy associated pulmonary toxicity:biology behind clinical and radiological features[J]. *Cancers (Basel)*,2019,11(3):piiE305.
- [25] Hassel JC,Heinzerling L,Aberle J,et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4):evaluation and management of adverse drug reactions [J]. *Cancer Treat Rev*,2017(57):36-49.
- [26] Friedman CF,Proverbs-Singh TA,Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors;a review [J]. *JAMA Oncol*,2016,2(10):1346-1353.
- [27] Tirumani SH,Ramaiya NH,Keraliya A,et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Cancer Immunol Res*,2015,3(10):1185-1192.
- [28] Haanen JBAG,Carbonnel 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.
- [29] Chinese society of clinical oncology guidelines working committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO):Management of Immune Checkpoint Inhibitor Related Toxicity [M]. Beijing,People's Medical Publishing House,2019. 41-46. [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[M].北京:人民卫生出版社,2019. 41-46.]
- [30] Kim GB,Jung KH, Lee Y, et al. Comparison of shallow and deep learning methods on classifying the regional pattern of diffuse lung disease [J]. *J Digit Imaging*,2018,31(4):415-424.
- [31] Wang HP,Guo XX,Zhou JX,et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for the pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitor [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*,2019,22(10):621-626. [王汉萍,郭潇潇,周佳鑫,等.免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床诊治建议[J].中国肺癌杂志,2019,22(10):621-626.]
- [32] 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.
- [33] Camille R Petri,Rushad Patell,Felipe Batalini,et al. Severe pulmonary toxicity from immune checkpoint inhibitor treated successfully with intravenous immunoglobulin: case report and review of the literature [J]. *Respir Med Case Rep*,2019,27:100834.
- [34] Wang HP,Song P,Si XY,et al. Diagnosis and treatment recommendation and exploration for critical and refractory adverse effects related to immunocheckpoint inhibitors[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*,2019,22(10):605-614. [王汉萍,宋鹏,斯晓燕,等.危重及难治性免疫检查点抑制剂相关毒性反应诊治建议及探索[J].中国肺癌杂志,2019,22(10):605-614.]
- [35] 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.