

• 指南与解读 •

免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识

中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICI) 作为新型免疫治疗手段, 已使许多恶性肿瘤患者的预后得到了显著改善。自 2018 年以来, 国家药品监督管理局已陆续批准了 10 余种 ICI 治疗晚期实体瘤适应证。随着 ICI 逐渐成为一种广谱的抗肿瘤手段, 治疗人群在不断扩展。其中, 特殊人群, 即具有某些临床病理特征的肿瘤患者, 既往常被排除在 ICI 临床试验之外。即便《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》对特殊人群使用 ICI 前进行筛查做了初步推荐, 但全程管理建议仍然不足。为了更好地指导特殊人群合理、安全使用 ICI, CSCO 免疫治疗专家委员会组织多学科专家, 经充分酝酿和讨论, 最终形成本共识, 作为临床医师用药时的重要参考。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 特殊人群; 中国临床肿瘤学会; 共识

中图分类号: R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2022) 05-0442-13

Expert consensus on the application of immune checkpoint inhibitors in special populations

Immunotherapy Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology.

【Abstract】 As a new antitumor immunotherapeutic strategy, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have significantly improved the overall survival for patients with various malignant tumors. Since 2018, more than ten ICIs have been successively approved by China National Medical Products Administration (NMPA) for the treatment of advanced solid tumors. As ICIs gradually become broad-spectrum anti-tumor agents, the population who are eligible for ICI treatment continue to grow. Among them, the special cancer populations, mainly refers to those with some special clinicopathological characteristics, have been routinely excluded from clinical trials. Even though the “Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guideline on management of immune checkpoint inhibitor-related toxicity” provided preliminary recommendations and suggestions for screening patients before the initiation of ICI therapy, the recommendations of all-round management for special cancer populations are still insufficient. In order to provide a comprehensive guidance regarding the rational and safe application of ICIs in special populations, the Immunotherapy Expert Committee of CSCO organized multidisciplinary clinical experts to form this consensus via full deliberation and discussion, which will serve as an important reference for clinicians.

【Key Words】 Immune checkpoint inhibitors; Special populations; Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO); Expert consensus

1 前言

作为新型免疫治疗手段, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs) 给恶性肿瘤患者带来了显著临床获益, 延长了总生存期(overall survival, OS)。自 2018 年起, 中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA) 陆续批准了 10 余种程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T

lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 抑制剂治疗晚期实体瘤的适应证, 覆盖非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、小细胞肺癌、黑色素瘤、经典霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、肝细胞癌、食管癌、胃癌、尿路上皮癌、头颈部鳞癌和胸膜间皮瘤等^[1]。

与传统化疗、靶向治疗相比较, ICIs 的作用机制、相关的毒性或免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs) 发生机制明显不同, irAEs 的临床表现也有所不同。为此, 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指

南工作委员会前期发布了多版《免疫检查点抑制剂临床应用指南》和《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》,旨在指导临床医师规范使用 ICI 和管理 irAEs^[1-2]。然而,随着 ICI 逐渐成为一种广谱的抗肿瘤手段,治疗人群还在不断扩展,包括特殊人群。目前,特殊人群尚无明确的定义,主要指的是:具有某些特殊病理类型或临床特征的肿瘤患者,如自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AIDs)、病毒或结核(Tuberculosis, TB)感染、老年、接受实体器官移植(solid organ transplantation, SOT)或造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、胸腺上皮肿瘤(thymic epithelial tumors, TETs)、伴随用药、主要脏器功能不全、体力状态(performance status, PS)评分 ≥ 2 分、妊娠期、儿童及青少年和疫苗接种患者等。由于特殊人群既往常常被排除在 ICI 临床试验之外,所以有效性和安全性数据缺乏^[2]。即便《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》对特殊人群使用 ICI 前进行筛查做了初步推荐,但全程管理建议仍然不足^[2]。

为了更好地指导特殊人群合理、安全使用 ICI, CSCO 免疫治疗专家委员会组织多学科专家,依据已公布的 ICI 临床试验数据、上市后的真实世界数据和用药经验,参考国内外有关文献,认真讨论、多次修改,最终形成本共识,作为临床医师用药时的重要参考^[1-4]。这是国际上首次发表的、针对特殊人群应用 ICI 的专家共识。

2 ICI 在特殊人群中的应用

2.1 AIDs 患者

AIDs 是指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害所引起的疾病。目前,免疫治疗临床研究通常把 AIDs 患者排除在外,主要原因是:(1) PD-1 和 CTLA-4 在维持自身耐受中具有重要作用;(2) AIDs 患者通常需要免疫抑制剂治疗,可能会影响 ICI 治疗效果。在临床实践中,有 AIDs 病史或正在接受原发病治疗的肿瘤患者,有可能在接受 ICI 治疗后出现原发病症状加剧,或出现新的 irAEs,有时甚至会危及生命。容易出现症状加剧的 AIDs 疾病包括风湿性 AIDs、银屑病和炎症型肠病等。与 PD-1/PD-L1 抑制剂比较,CTLA-4 抑制剂导致 AIDs 恶化的发生率更高,且症状更严重。如果患者是神经系统 AIDs,或者 AIDs 为中重度或处于活动期且免疫抑制剂不能控制或需要高剂量免疫抑制剂控制症状,则不推荐使用

ICI^[2]。

然而,肿瘤合并轻中度 AIDs,并非 ICI 治疗的绝对禁忌证^[4]。文献表明,合并 AIDs 的恶性黑色素瘤患者在接受 ICI 治疗后,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 33%,AIDs 症状加剧率为 38%,所有级别 irAEs 的发生率约为 29%(其中 3 级以上约为 10%);合并 AIDs 的 NSCLC 患者在接受 ICI 治疗后,ORR 为 22%~54%,AIDs 症状加剧率为 6%~42%,所有级别的 irAEs 的发生率约为 16%~38%;合并 AIDs 的尿路上皮癌患者在接受 ICI 治疗后,ORR 为 11%,AIDs 症状加剧率为 11%,所有级别的 irAEs 的发生率约为 46%(其中 3 级以上约为 14%)。综合目前数据,60%~90%的 AIDs 患者在 ICI 治疗后并没有出现 AIDs 症状或仅出现轻度加剧,此时不需要 ICI 停药及启动糖皮质激素治疗;即使出现了 irAEs 或/和 AIDs 症状加剧,大部分患者的症状能够得到较好的处理^[5]。针对这部分患者,在启动 ICI 治疗之前,尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围(< 10 mg/日);在接受 ICI 治疗期间,需要密切监测 irAEs 或/和 AIDs 加剧^[2]。

【专家共识一】AIDs 合并肿瘤的患者,是 ICI 治疗的潜在人群,但需要警惕 irAEs 发生,以及 AIDs 症状再现或加剧。在给予 ICI 治疗之前,建议做好评估,并充分知情。如果患者是神经系统 AIDs,或者 AIDs 为中重度或处于活动期且免疫抑制剂不能控制或需要高剂量免疫抑制剂控制症状,则不推荐使用 ICI。在患者启动 ICI 治疗之前,尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围(< 10 mg/日)。在接受 ICI 治疗期间,需要密切监测 irAEs 或/和 AIDs 加剧。

2.2 病毒携带者及 TB 患者

2.2.1 乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)携带者

基础研究表明,PD-1 在 HBV 特异性 T 细胞上高表达,PD-1 抑制剂可能有助于恢复 T 细胞功能^[6-7];CTLA-4 似乎作用于其他免疫细胞,如滤泡辅助性 T 细胞^[8]。对 HBV 感染小鼠和慢性 HBV 感染患者血液的研究显示,滤泡辅助性 T 细胞对乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的应答是 HBV 清除所必需的,而这种应答可被调节性 T 细胞阻断;用 CTLA-4 单抗抑制调节性 T 细胞活性,可恢复滤泡辅助性 T 细胞清除 HBV 感染的能力,这可能部分解释为何免疫治疗后 HBV 病毒载量会下降。

合并病毒性肝炎不会增加 irAEs 的风险,但少数患者会出现乙肝复燃的现象。除肝癌外,HBV 携带的其他实体瘤在接受 ICI 治疗时,抗病毒治疗有可能被忽视,导致 HBV 复燃和/或免疫相关性肝炎发生率增加^[9-12]。在一项伊匹木单抗治疗晚期黑色素瘤的回顾性研究中^[13],9 例合并 HBV 或 HCV 感染的患者有 2 例出现免疫性肝炎,发生率与非 HBV/HCV 患者基本相似。一项 Ib 期临床试验^[14]研究了纳武利尤单抗对 24 例核苷类似物(nucleoside analogues, NAs)抗病毒治疗后乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)仍为阳性的慢性感染患者的疗效,患者在基线和 4 周后接受一次 0.1 或 0.3 mg/kg 纳武利尤单抗,或两次后给予治疗性疫苗 GS4774;接受高剂量治疗患者的 HBsAg 水平较基线水平显著降低,0.3 mg/kg 单药治疗组观察到 1 例患者持续 HBsAg 转阴。另一项回顾性研究显示^[15],35 例 HBV-DNA ≤ 100 IU/ml 的晚期肝癌患者在 NAs 治疗基础上使用 PD-1 单抗,6 例未接受 NAs 治疗的患者中 3 例 HBV 病毒载量下降大于 1 个 log,1 例在 ICI 治疗期间血清 HBV-DNA 保持在无法检测的状态。

对于 HBsAg 阳性患者,需常规进行 NAs 预防治疗和动态检测 HBV-DNA。对于既往感染(HBsAg 阴性,HBcAb 阳性)者,是否需要常规预防 NAs 以及检测 HBV-DNA 暂无定论,但可定期检测 HBsAg。与 HBV 不同的是,无论 HCV-RNA 载量的高低,感染 HCV 的患者并没有被排除在临床试验之外。事实上,已经有报道发现对于 HCV 感染的肝炎患者,给予纳武利尤单抗治疗后 HCV-RNA 短暂下降^[16];另一项研究使用曲美木单抗输注后也观察到 HCV-RNA 显著下降^[17]。

综上,HBV、HCV 携带并非 ICI 应用的禁忌,但治疗前需要进行 HBV/HCV 血清学检查(包括 HBsAg、HBsAb、HBcAb、HBV-DNA 以及 HCV-RNA);病毒载量阴性或阳性的活动性 HBV 感染(HBsAg 阳性)患者,无论 HBeAg 状态,需要接受 NAs 治疗以避免病毒再激活。由于停药后的 ICI 活性可能是多种多样的,预防性抗病毒治疗的时长难以确定,目前认为最好持续到 ICI 停药后 6 个月^[9,18]。

2.2.2 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)携带者 HIV 携带者接受抗逆转录病毒疗法治疗过程中,如果 T 细胞表面 PD-1 过表达,则不利于免疫重建,可能引起病毒过载和疾病进展,

且 CD4⁺ T 细胞表达 PD-1 是病毒潜伏的部分原因。因此,机制上,ICIs 应该可以逆转 HIV 的潜伏,提高 T 细胞抗病毒的效应^[19]。患有晚期恶性肿瘤的 HIV 携带者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗,目前只有很少的基于病例报告的证据。最近的临床报告表明^[20-24],抗 PD-1 药物在黑色素瘤和默克尔细胞癌患者中具有活性,抗肿瘤过程中坚持接受抗逆转录病毒疗法的患者没有出现有临床意义的病毒复制加剧和机会性感染,也没有观察到新的毒性;NSCLC、头颈部肿瘤患者同样获得了疗效,安全性良好,没有观察到病毒载量升高和 CD4⁺ T 细胞数量的变化。由于 HIV 携带者特定肿瘤患者的绝对数相对较小,且被临床研究排除在外,相关 PD-1/PD-L1 抑制剂应用的剂量、毒性和可行性数据还需要积累经验和开展临床研究。

2.2.3 TB 患者 ICI 治疗前 TB 的筛查并非临床常规,治疗期间发生 TB 多数被记录为临床研究的相应不良事件,但临床医师应意识到在免疫治疗期间可能出现结核新发感染和复燃,并造成严重后果。除了咳嗽、发热、体重减轻和气促等典型症状,也可能表现为无症状感染。影像学表现可能出现类似肿瘤进展、肿瘤假性进展或免疫治疗相关肺部毒性表现。因此,TB 的发生/复燃几率、高危人群以及具体机制仍不清楚。韩国一项包括有 6335 例 NSCLC 患者的调查研究结果显示^[25],在 899 例接受 ICI 治疗的患者中鉴定出 15 例 TB 患者;多因素分析显示,ICIs 并非 TB 发生的危险因素,既往的 TB 病史、高龄以及糖皮质激素的应用可能导致 TB 的发生或复燃,应考虑进行结核感染 T 细胞斑点试验或结核菌素皮肤试验,在治疗过程中也可定期复查,特别是在应用免疫抑制剂治疗相关不良反应时。另一项研究报道了 16 例在免疫治疗期间发生活动性 TB 的患者,中位年龄 61 岁,肺癌最多见($n=8$),复燃的中位时间为 6.3 个月,而应用 CTLA-4 抑制剂治疗未观察到 TB 复燃^[26]。综合国内外相关病例报道或回顾性研究^[27-28],ICI 治疗期间 TB 的发生率不超过 2%,不排除潜伏或陈旧性 TB 的复燃。对于已发生活动性 TB 的患者,建议严格按照指南/共识进行相应的治疗^[29],是否重启以及何时重启 ICI 目前没有定论。对于恶性肿瘤合并 TB 患者,特别是经诊断、治疗后出现疑似 TB 感染的,建议进行结核感染 T 细胞斑点试验,其敏感度及特异度明显优于常规的结核菌素试验和结核抗体检测^[30]。

【专家共识二】 HBV、HCV 或 HIV 携带的恶性
肿瘤患者并非 ICI 临床应用的禁忌,部分研究显
示 ICI 对病毒复制有抑制作用;结合患者感染史,
建议治疗前进行 HBV/HCV/HIV 血清学检查;对于
HBsAg 阳性患者,需常规进行 NAs 预防治疗和动态
检测 HBV-DNA;对于既往感染(HBsAg 阴性,
HbAb 阳性)者,是否需要常规预防 NAs 以及检测
HBV-DNA 暂无定论,但可定期检测 HBsAg;由于停
药后的 ICI 活性可能是多种多样的,预防性抗病毒
治疗的时长难以确定,目前认为最好持续到 ICI 停
药后 6 个月。由于艾滋病病毒感染者(PLWH)特定
肿瘤患者的绝对数相对较小,且被临床研究排除在
外,相关 PD-1/PD-L1 抑制剂应用的剂量、毒性和可
行性数据还需要积累经验和开展临床研究。既往
的 TB 病史、高龄以及糖皮质激素的应用可能导致
TB 的发生或复燃,应考虑进行结核感染 T 细胞斑
点试验或结核菌素皮肤试验,在治疗过程中也可定
期复查,特别是在应用免疫抑制剂治疗相关不良反
应时;ICI 应用过程中发生 TB 的几率 < 2%,临床和
影像学检查常常比较隐匿,经诊断后出现疑似 TB
感染的,建议进行结核感染 T 细胞斑点试验;对于
已发生活动性 TB 者,需要停止 ICI 治疗,同时严格
按照指南/共识进行抗 TB 治疗直至临床痊愈。

2.3 老年患者 老年患者往往合并较多的基础疾
病,同时随着年龄增加,主要脏器的功能亦随之降
低。基础研究显示,老年患者具有特征性的免疫微
环境,包括肿瘤突变负荷增加、免疫检查点基因表
达增高、启动子甲基化降低、 γ -干扰素信号传导增加
和 T 细胞受体多样性低等,这些变化有可能会影响
ICI 的疗效^[31]。因此,在现有的临床试验中,对于
老年肿瘤患者,特别是年龄超过 75 岁的患者接受
ICI 治疗的有效性和安全性信息不足,也缺乏针对
老年患者的 ICI 的前瞻性队列研究,多数证据来自
经过高度筛选患者的前瞻性临床试验的亚组分析。

关于老年患者接受 ICI 治疗的疗效,现有的研
究结果并非完全一致。2019 年报道的一项大型荟
萃分析中共纳入了 34 项研究、包含 20 000 多例不
同肿瘤类型的晚期患者。与对照组相比,ICI 治疗
组(<65 岁、 \geq 65 岁和 <75 岁)的 OS 改善有统计学
意义,但 \geq 75 岁的患者 OS 改善较小^[32]。一项包括
9 项随机临床试验的荟萃分析(包含 4 项 CTLA-4 抑
制剂研究、5 项 PD-1 抑制剂研究)显示,老年患者
(65~70 岁)和年轻患者接受 ICI 的 OS 获益相

当^[33]。综合 4 项 III 期临床试验、包含 2192 例
NSCLC 患者的一项荟萃分析显示,PD-1 抑制剂(帕
博利珠单抗或纳武利尤单抗)显著延长了年轻组(<
65 岁)和老年组(\geq 65 岁)患者的 OS;在 \geq 75 岁
的患者中,与化疗相比,免疫治疗组没有观察到显著
延长的 OS;与帕博利珠单抗相比,纳武利尤单抗在
老年 NSCLC 患者(\geq 65 岁)中具有更好的 OS^[34]。

老年人接受 ICI 治疗,要警惕 irAEs 的发生。
2021 年更新的 FDA 不良事件报告系统显示,与接
受 ICI 单药治疗或联合治疗的 18~64 岁的患者相
比,65 岁以上患者发生 irAEs 的比率增加^[35],然而
回顾性分析的结果仍存在较大差异。一项针对黑
色素瘤、肾透明细胞癌和 NSCLC 的回顾性分析显
示,不同年龄段在发生 irAEs 等级上无明显差异,但
内分泌毒性在 <65 岁的患者中更常见,而皮肤毒性
在 \geq 75 岁的患者中更常见^[36]。值得关注的是,
一项探索 ICI 相关致死性 AEs 的大型荟萃分析报
告显示,死于 irAEs 的患者年龄更大^[37]。

【专家共识三】老年肿瘤患者(65~75 岁)接受
ICI 的有效性和安全性与年轻患者相当,但超过 75
岁的老年患者需要谨慎评估。老年患者的 irAEs
发生频谱不同,且致死性 irAEs 发生率较高,建议在
给予 ICI 治疗前对其主要脏器功能、合并症、认知功
能、营养状态、心理状态、社会支持及伴随用药等进
行综合评估。

2.4 接受 SOT 或 HSCT 患者 研究表明,PD-1/
PD-L1 轴可能在同种异体移植排斥反应中起关键作
用^[38]。供体组织的 PD-L1 可以与受体同种异体反
应性 T 细胞上表达的 PD-1 受体相互作用,从而下
调受体的同种异体反应性 T 细胞反应并限制排斥
反应。PD-1/PD-L1 抑制剂可破坏免疫微环境的平
衡,导致 ICI 治疗的 SOT 患者发生同种异体移植排
斥反应。因此,ICI 是否会破坏免疫耐受并导致严
重的移植后并发症是一个不容忽视的问题。

研究发现,接受 SOT 的肿瘤患者给予 ICI 治疗
表现出不同的临床反应。在毒性方面,部分患者可
以耐受 ICI 治疗,而其他患者经历严重的移植后并
发症。Abdel-Wahab 等^[39]进行的一项回顾性研究
显示,在 39 例接受过 SOT 的肿瘤患者中,有 16 例
患者在 ICI 治疗后出现同种异体移植排斥反应,8
例患者发生 irAEs;81% 的患者发生了移植物失功,
死亡率为 46%;无排斥反应的患者中位 OS 为 12 个
月,有排斥反应的患者中位 OS 为 5 个月($P=$

0.03)。另一项来自 FDA 不良事件报告数据库的分析结果显示^[40], 96 份 ICI 后发生移植排斥反应(包括肾脏、肝脏、角膜和心脏等)的报告中, 43.8% 为恶性黑色素瘤患者; 总体而言, PD-1/PD-L1 抑制剂比 CTLA-4 抑制剂更容易出现排斥反应, 死亡率达 36.5%。肝移植受者比其他器官受者更常见排斥反应; 活检报告提示患者多出现急性细胞排斥反应, 仅 21.4% 的患者显示出抗体介导的反应。

对于 HSCT 的肿瘤患者, 部分接受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后能从 PD-1 抑制剂治疗中获益, 而不发生严重 AEs, 而其他患者则因移植抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD) 出现严重毒性并导致死亡。Herbaux 等^[41] 回顾了纳武利尤单抗在 20 例 allo-HSCT 后复发 HL 患者中的疗效和毒性, ORR 为 95%, 其中完全缓解(complete response, CR) 率为 42%, 部分缓解(partial response, PR) 率为 52%, 1 年无进展生存(progression-free survival, PFS) 率和 OS 率分别为 58.2% 和 78.7%; 在首次给予纳武利尤单抗后 1 周内, 6 例患者(30%) 发生了 GVHD, 但可通过标准治疗控制病情。值得注意的是, 这 6 例患者既往均发生过急性 GVHD。在另外一项回顾性、多中心研究中^[42], 21 例血液系统恶性肿瘤患者, 包括 12 例多发性骨髓瘤/急性髓系白血病, 5 例非霍奇金淋巴瘤, 2 例急性淋巴细胞白血病和 2 例骨髓纤维化, 他们在 allo-HSCT 后复发, 分别接受纳武利尤单抗、伊匹木单抗、纳武利尤单抗+伊匹木单抗、纳武利尤单抗联合供体淋巴细胞输注等治疗, ORR 为 43%; 与单独接受纳武利尤单抗或单独接受伊匹木单抗的患者相比, 在接受纳武利尤单抗联合供体淋巴细胞输注的患者中观察到更高的 ORR; 然而, 29% 的患者出现 3~4 级急性 GVHD 或中重度慢性 GVHD, 其中 83% 为糖皮质激素难治性。目前没有任何临床因素可以预测移植排斥的风险, 而且迄今为止还没有很好的预防移植排斥的策略, 因此对 SOT 或 HSCT 的肿瘤患者使用 ICI 是非常具有挑战性的。

【专家共识四】接受 SOT 的肿瘤患者, 给予 ICI 治疗可能会带来移植排斥反应; 接受 HSCT 的肿瘤患者, 要特别关注 GVHD 发生的风险。若因病情必须接受 ICI 治疗, 建议在给予 ICI 治疗之前做好评估, 并充分知情。

2.5 TETs 患者 TETs 包括胸腺瘤和胸腺癌。其

中, 胸腺瘤分为 A、AB、B1、B2 和 B3 等五种类型。化疗、放疗是晚期或不可手术 TETs 的主要治疗方法, 但系统性治疗手段仍然十分缺乏^[43]。PD-L1 表达在 TETs 的组织学谱系中很常见, 且在临床侵袭性组织亚型中更常观察到较高的表达^[44], 但 TETs 具有较低的肿瘤突变负荷, 微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI) 性极为罕见^[45-46]。目前, 虽然 ICI 仍未获批治疗 TETs, 但在理论上, TETs 患者可从 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中获益。

一项针对 Avelumab 治疗复发性胸腺瘤($n=7$) 和胸腺癌($n=2$) 的临床研究显示, ORR 为 29%^[47]。在一项针对帕博利珠单抗治疗复发胸腺癌($n=41$) 的 II 期研究中, ORR 为 22.5%, 缓解持续时间达 22.4 个月, 中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 个月和 24.9 个月, 高表达 PD-L1 的患者 ORR 更高^[48]。另一项 II 期研究也肯定了帕博利珠单抗在复发胸腺瘤($n=26$) 和胸腺癌($n=7$) 中的疗效, 缓解持续时间分别为未达到和 9.7 个月, 中位 PFS 均为 6.1 个月, 中位 OS 分别为未达到和 14.5 个月^[49]。此外, 针对纳武利尤单抗治疗复发性胸腺瘤($n=15$) 的 PRIMER II 期研究结果显示, 没有患者显示出对免疫治疗反应, 中位 PFS 和 OS 分别为 3.8 个月和 14.1 个月^[50]。

ICI 治疗 TETs 的最大挑战是潜在的、威胁生命的 irAEs。前瞻性的临床研究发现, 肌毒性、神经肌肉毒性和心肌毒性比较常见, 即使患者使用 ICI 之前无自身免疫性的症状。其中, 肌毒性可发生于 8%~57% 的 TETs 患者, 而心肌炎和重症肌无力发生率分别为 5%~57% 和 3%~14%, 这些肌毒性、神经肌肉毒性和心肌毒性的发生率都要远远高于其他肿瘤类型^[2]。已有较多接受 ICI 治疗后发生致死性 irAEs 的报道^[51-53]。TETs 患者接受 ICI 治疗也可以发生其他相对少见的 irAEs, 如 1 型糖尿病、干燥综合征和获得性凝血功能障碍等^[52]。除了重症肌无力外, 神经肌肉障碍也是 TETs 患者副瘤自身免疫的常见表现。肌毒性和神经肌肉毒性发生较早, 在 ICI 治疗开始后的 1~6 周内就可以被观察到, 但也会延迟出现。所有的 TETs 类型都可以发生 irAEs, 但与胸腺癌相比, 胸腺瘤患者发生 3 级以上毒性的可能性更高, 分别为 71% 和 11.5%~15%^[54]。

TETs 患者发生严重 irAEs 原因尚不完全清楚, 推测与免疫耐受性缺陷和自身免疫性 T 细胞的持续存在有关, 尤其是未成熟的 CD4⁺CD8⁺ T 细胞分化形成的自身免疫反应 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞^[55]。

有研究显示,外周血乙酰胆碱受体自身抗体阳性、B 细胞和调节性 T 细胞减少,以及外周血单个核细胞 T 细胞受体多样性增加与多肌炎发生有关,但仍缺乏前瞻性研究证实^[55]。此外,免疫治疗期间同步使用免疫抑制剂是降低 irAEs 发生和严重性的潜在手段,但针对 TETs 患者的临床试验尚未开展^[56]。

【专家共识五】接受 ICI 治疗的 TETs 患者发生威胁生命 irAEs 的风险极高,尤其是胸腺瘤患者,因此,在使用 ICI 治疗 TETs 时必须特别谨慎,通常情况下胸腺瘤患者不推荐使用 ICI。

2.6 伴随用药患者 长期使用抗生素会降低肠道菌群多样性,清除大多数免疫原性菌群。肠道菌群的多样性和分布丰度会影响 ICI 疗效。例如 CTLA-4 抑制剂诱导的肠炎,通过口服双歧杆菌可以调节调节性 T 细胞活性,增加结肠黏膜调节性 T 细胞数量,从而抑制自身免疫性反应^[57]。因此,接受 CTLA-4 抑制剂患者,使用万古霉素会诱导肠道双歧杆菌活性降低,增加 irAEs 发生。肠道多形类杆菌和脆弱类杆菌增加特异性 T 细胞活性,提高 CTLA-4 抑制剂疗效。肠道菌群异质性与 PD-1 和 CTLA-4 抑制剂的原发耐药相关。回顾性分析发现^[58],ICI 初始治疗前 2 个月内或者治疗第 1 个月内使用抗生素,可以显著降低患者的 PFS 和 OS,尤其是静脉给药、下呼吸道或者泌尿系感染患者。在上海肺科医院 2016~2018 年接受 ICI 治疗的 109 例晚期 NSCLC 患者中,18.3%患者在首次免疫治疗前或后 1 月内接受抗生素治疗,这些患者的 PFS 显著降低,免疫治疗原发耐药患者比例增加。由于肠道菌群的类型和分布存在种族、地域差异性,未来需要大样本临床研究进一步验证^[59]。

糖皮质激素常用于治疗肿瘤患者的疲倦、呼吸困难、食欲减少以及症状性脑转移等。糖皮质激素通过抑制自身抗原特异性 CD8⁺ T 细胞,控制机体的自身免疫反应,对肿瘤新抗原特异性 CD8⁺ T 细胞影响较低。糖皮质激素通过抑制记忆 T 细胞的脂肪酸代谢,影响低亲和力的记忆 T 细胞功能,从而降低免疫治疗的客观疗效和持续临床获益率^[60]。文献报道,肿瘤患者接受每日强的松剂量 <10 mg,或者累积剂量不足 500 mg 时,增加感染风险的几率较低。斯隆凯特林(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)和古斯塔夫鲁西癌症中心(Gustave Roussy Cancer Center, GRCC)的研究发现,在 640 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的晚期 NSCLC

患者,14%的患者曾接受糖皮质激素治疗(每日剂量 ≥ 10 mg);其中,MSKCC 研究显示,糖皮质激素每日剂量 ≥ 10 mg 患者接受免疫治疗的 ORR、PFS 和 OS 显著降低;GRCC 研究发现,基线糖皮质激素每日剂量 ≥ 10 mg 患者的 PFS 和 OS 也显著降低。该研究还发现,基线糖皮质激素剂量(10~19 mg/日)和(≥ 20 mg/日)患者对免疫治疗的生存和疗效的影响相似。免疫治疗基线使用糖皮质激素(每日剂量 ≥ 10 mg)患者的生存显著低于既往 30 天内未使用糖皮质激素患者,也低于既往 1~30 天内使用糖皮质激素患者^[61]。Dana-Farber 和 Harvard 癌症中心的研究也发现,接受糖皮质激素治疗(每日剂量 ≥ 10 mg)的晚期 NSCLC 患者,分为肿瘤相关性糖皮质激素治疗(如呼吸困难、肿瘤相关性疲倦、癌症相关性疼痛、脑转移相关性水肿等)和非肿瘤相关性糖皮质激素治疗(如慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病、超敏反应预处理等)。对于接受非肿瘤相关糖皮质激素治疗患者,ICI 治疗的中位 PFS 和 OS 与低剂量激素治疗患者(每日 <10 mg)无显著差异。该研究回顾性分析 650 例接受 PD-1/PD-L1 和或 CTLA-4 抑制剂的晚期 NSCLC 患者,其中 93 例接受强的松(每日剂量 ≥ 10 mg)基线治疗(ICI 起始治疗 24 h 内)。66 例接受癌症相关性激素治疗,这些患者 PS ≥ 2 和脑转移比例较高^[62]。最近, Bai 等^[63]分析了 947 例接受免疫治疗单药的黑色素瘤患者,发现发生 irAEs 后早期大剂量应用糖皮质激素(启动免疫治疗后 8 周内使用每日剂量 ≥ 60 mg 同等剂量泼尼松)会降低患者 PFS 和 OS。而在多个实体瘤组成的免疫治疗队列中,与未早期使用糖皮质激素的患者比较(启动 2 个月后),无论是因为发生 irAEs 还是其他原因早期使用糖皮质激素(启动 2 个月内),ORR、PFS 和 OS 均显著下降。

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPIs)通过抑制胃酸分泌,增加胃内 pH 值、影响胃肠道微生物菌群分布(梭状菌和弯曲杆菌),从而增加了肠道感染和腹泻风险。接受 ICI 治疗患者使用 PPIs 是否会影响疗效,目前多数研究结论不一致。POPLAR 和 OAK 研究的合并分析显示,30.9%接受阿替利珠单抗治疗的患者同时接受 PPIs 治疗,中位 PFS 和 OS 显著缩短。而另一项日本小样本回顾分析,PPIs 并未显著影响 ICI 的疗效。未来需要大样本、多中心研究继续探索 PPIs 在免疫治疗原发耐药中的意义^[64]。

【专家共识六】 伴随使用抗生素和糖皮质激素(特定条件下,括免疫治疗前和免疫治疗后早期应用)可能会降低 ICI 疗效, PPIs 具有潜在影响 ICI 疗效的机制,但是现有临床研究结论存在差异,未来需要大样本、多中心临床研究进一步验证上述结论。

2.7 其他人群

2.7.1 主要脏器功能不全及 PS 评分 ≥ 2 分患者

免疫相关性肺炎多见于 NSCLC、肾癌患者,发生率较低($<5\%$),真实世界发生率似乎略高^[2]。回顾性数据表明,免疫治疗在合并基础肺疾病的老年患者中具有良好的安全性^[65]。但肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病患者是免疫相关性肺炎的高危人群^[66]。故合并肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病的患者,建议结合体力、肺功能、血气结果充分评估免疫治疗耐受性,轻度患者可考虑接受免疫治疗。

免疫相关心血管 AEs 少见,但有潜在死亡风险,约占所有 irAEs 的 6.3%,但死亡率高达 35%,常见心血管 AEs 包括冠状动脉疾病、心力衰竭、心肌炎、房颤和心包疾病。对具有心脏基础疾病患者应用免疫治疗应尤为谨慎^[5]。回顾性研究分析器官功能障碍患者(包括心脏左心室射血分数 45%)接受免疫治疗后,出现了器官功能水平恶化,通过支持治疗后好转^[67]。合并心血管疾病(纽约心脏病协会分级定义的 III 级或 IV 级心衰、II 度以上心脏传导阻滞、过去 6 个月内发生心肌梗塞、不稳定性心律失常或不稳定性心绞痛)患者不建议接受免疫治疗。轻度、稳定期心脏疾病患者是免疫治疗潜在人群,治疗期间建议密切监测心功能、心电图、心肌酶等。

另外,有研究表明,免疫相关的糖尿病也是具有潜在死亡风险的罕见 irAEs。一项基于美国 FAERS 数据的回顾性研究表明,出现免疫相关糖尿病的患者约有 24.9% 出现危及生命的爆发性 1 型糖尿病,致死率约 5.58%^[68]。此外,一项纳入了 1395 例接受 ICI 治疗的多中心回顾性研究表明,长期的血糖控制不佳会降低患者的 PFS 跟 OS^[69]。因此,对于糖尿病患者,应用免疫治疗时做好血糖监测与控制尤为重要。

而对于肝肾功不全患者,轻中度肝肾功受损患者的清除率未受影响,重度肝肾功受损患者研究数据有限。阿替利珠单抗治疗尿路上皮癌的两项 II 期研究(肌酐清除率 <60 ml/min 或 30~60

ml/min)未提示患者肾功能恶化,中位 OS 无显著影响^[70]。轻中度肝肾功不全患者初次免疫治疗前应全面评估肝肾功,密切监测肝功、肌酐清除率,重度功不全患者暂不建议接受免疫治疗。

针对 PS ≥ 2 分的患者,大部分开展的免疫治疗注册性研究中均将其排除在外,仅在泌尿系统肿瘤的研究中纳入了一部分不适宜接受顺铂治疗的 PS ≥ 2 分患者。CheckMate 153 研究^[71]结果显示,与整体人群治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)相比, PS = 2 分患者的 TRAEs 无显著增加,且该人群的整体生活质量和躯体症状得到了显著改善;虽然 PS = 2 分患者的中位 OS 低于整体人群,但优于传统后线单药化疗^[72]。CheckMate 171 研究^[73]也显示出相似的结果,在 TRAEs 方面, PS = 2 分的患者与整体人群相似, 3~4 级 AEs 发生率为 6.8%(整体人群为 13.9%)。此外, Middleton 等^[74]专门针对 PS = 2 分的晚期 NSCLC 患者进行了一项前瞻性、单臂、多中心 II 期临床研究(PePS2 研究),用于评估 PS = 2 分的晚期 NSCLC 患者能否从 PD-1 抑制剂治疗中获益。该研究共纳入 60 例患者,接受帕博利珠单抗治疗;该研究纳入一线及后线治疗患者,且两组的持久临床获益率相近;对 PD-L1 TPS 进行了分层,同之前的 PS 0~1 分的 NSCLC ICI 研究一样,在 PS = 2 分的患者中, PD-L1 表达越高,临床获益越好;从安全性来看, 17 例患者出现 AEs,但只有 10% 的患者因药物毒性而停止治疗,严重 AEs 的比例相对较低。这些数据与其他 NSCLC 患者的免疫治疗研究相似,提示 ICI 在该人群中耐受性良好。除了免疫单药,双免联合治疗在 PS = 2 分的人群中也进行了探索。因此,对于 PS ≥ 2 分的患者,免疫治疗的安全性可耐受,生活质量也得到了改善,但疗效有待前瞻性、随机对照研究的数据支持,需谨慎使用^[4]。除了安全性和有效性,近年来也有专家也越来越关注其经济毒性。多项研究显示^[75-76],在患者临终阶段(去世前 30 天内)给予免疫治疗可导致急诊就诊率、住院频率以及治疗费用增加等,尤其是 PS ≥ 3 分的患者。因此,不推荐该部分人群接受免疫治疗。

【专家共识七】 主要器官功能障碍不是免疫治疗的绝对禁忌,轻中度、器官功能稳定的患者是免疫治疗的潜在人群。临床医师应谨慎权衡疗效获益和治疗风险,做到治疗前全面评估及充分知情、治疗中密切监测、出现 irAEs 时及时处理。对于特

殊患者建议联合多学科进行个性化处理。对于 PS ≥ 2 分患者,因其通常为老年、伴有其他合并症或器官功能障碍等,具有高度异质性和复杂性。PS = 2 分患者或许是 ICI 治疗的潜在获益人群,但尚无高级别循证医学证据支持,建议结合患者治疗目标,权衡利弊,谨慎使用;对 PS ≥ 3 分者,不推荐给予 ICI 治疗。

2.7.2 妊娠期患者 黑色素瘤是最常见的妊娠期恶性肿瘤之一^[77],也是最常转移到胎儿的肿瘤。动物研究表明,伊匹木单抗可导致妊娠晚期流产、死产、早产或新生儿低体重等,死亡率明显增加^[76];而纳武利尤单抗临床前研究,未提示对存活后代有致畸作用^[78]。基于 ICI 可能打破胎儿和母体的免疫耐受,导致自然流产、早产和胎儿死亡,FDA 将其列为 D 类药物。

多数 ICI 的药品说明书均要求在治疗期间和末次给药后 5 个月内应进行有效避孕,但缺乏人类相关数据。有研究报道^[79]妊娠期使用 ICI 的 5 例患者(转移性黑色素瘤),1 例怀孕第 9 周使用、1 例妊娠中期使用、3 例患者在接受 ICI 治疗时怀孕,3 例患者出现产科并发症:1 例胎盘功能不全、胎儿心动过缓(第 9 周开始 ICI,妊娠中期停药);2 例宫内生长受限(1 例于孕早期停药,1 例用药持续到 32 周分娩)。经随访,所有婴儿均达到发育要求、健康状况良好。也有研究显示妊娠超过 36 周可能增加经胎盘传播黑色素瘤的风险,妊娠期黑色素瘤患者应考虑在 34~36 周择期分娩,随后进行全身治疗。同时,应在新生儿出生后进行全面随访,每 3 月复查肝脏超声、血清 S100 和皮肤状况。晚期黑色素瘤最可能在确诊后 3 年内复发,故建议患者在此期间推迟怀孕。

【专家共识八】ICI 可导致流产、早产和胎儿死亡,因此不推荐孕妇使用。如若必须使用,应由产科、儿科/新生儿和肿瘤科医生组成多学科团队,共同参与孕妇肿瘤患者的治疗,旨在促进安全分娩、降低经胎盘转移几率,并在产后及时对母亲进行系统治疗,密切随访新生儿。

2.7.3 儿童及青少年患者 2020 年欧洲儿科战略论坛会议指出,除 HL 和部分高肿瘤突变负荷的恶性肿瘤外,ICI 治疗儿童肿瘤(如神经母细胞瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、肾母细胞瘤等)疗效有限^[80]。目前,FDA 已经批准帕博利珠单抗治疗儿童经典型 HL、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、MSI-H/dMMR 肿

瘤以及 Merkel 细胞癌,剂量为 2 mg/kg(最高 200 mg, q3w),未发现对发育中的免疫系统有重大影响。

多中心 I / II 期 KEYNOTE-051 研究^[81]纳入 155 例欧美等国儿童和青少年患者,年龄为 6 个月~17 岁,所患肿瘤包括恶性黑色素瘤、PD-L1 阳性复发或难治性的实体肿瘤及淋巴瘤,接受帕博利珠单抗治疗。结果显示,在 15 例复发或难治性 HL 中,2 例 CR,7 例 PR,ORR 为 60%;在 136 例其他肿瘤患者中,8 例 PR(其中肾上腺皮质癌 2 例、间皮瘤 2 例、胶质瘤、上皮样肉瘤、淋巴上皮样癌和横纹肌肉瘤各 1 例),ORR 为 5.9%;8 例皮肤黑色素瘤患儿无客观缓解;69 例发生 3~5 级 AEs,最常见为贫血、淋巴细胞计数下降;18 例因 AEs 中断治疗。多中心、I / II 期 iMATRIX 研究^[82]纳入 90 例实体瘤(肉瘤、畸胎瘤)和淋巴瘤患者(< 30 岁),平均年龄 14 岁,接受阿替利珠单抗治疗。治疗 6 个月时,有 4 例患者达到 PR,分别为 2 例 HL、1 例非霍奇金淋巴瘤、1 例横纹肌样瘤;AEs 在不同年龄组发生率相似,最常见为发热、疲劳,最常见的 3~4 级 AEs 是贫血,未发生致死性 AEs。多中心 I / II 期 ADVL1412 研究^[83]纳入 85 例儿童患者,接受纳武利尤单抗治疗,63 例接受安全性评估,其中 5 例出现剂量限制性毒性(贫血),非血液毒性为疲劳;另外,甲减 10 例,甲亢 6 例;在 10 例可评价疗效的 HL 患者中,1 例 CR,2 例 PR,5 例疾病稳定,2 例混合反应;其余实体瘤最佳疗效仅为疾病稳定。

【专家共识九】儿童及青少年淋巴瘤患者是 ICI 治疗的潜在获益人群,其他实体肿瘤效果不佳。安全性与成人相似,但需密切随访内分泌毒性给儿童患者带来的生长发育、青春期、甚至生育能力及由此引发的心理健康等问题。

2.7.4 疫苗接种患者 疫苗是病原微生物及其代谢产物,经过人工减毒、灭活或利用基因工程技术等方法制备的用于预防传染病的主动免疫制剂。接种疫苗可使人体产生对某种病原体的免疫抵抗力,减低患病风险。

鉴于病毒抗原较肿瘤抗原具有更强的免疫原性,疫苗接种可激活免疫系统,理论上与 ICI 治疗有协同效应。研究表明,轮状病毒疫苗可能克服 ICI 治疗的耐药性,二者联合可产生持久的肿瘤特异性免疫^[84]。INVIDIa 研究^[85]显示,流感疫苗联合

ICIs 治疗 提升 OS 达 10 个月 其中 NSCLC 患者的 1 年 OS 率提高 20%。在安全性方面 ,CA184-004 研究^[86]显示 肺癌患者接种流感疫苗后 ICI 治疗的 irAEs 发生率高于历史数据 (≥1 级: 52.2% vs. 25.5% ,≥3 级: 26.1% vs. 9.8%)。另有研究显示^[87] 流感疫苗并不增加 PD-1 抑制剂单药的 irAEs 发生率 ,但显著增加双免治疗(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)的 irAEs 发生率。

反之 ,ICIs 治疗对疫苗接种的病毒保护和 AEs 可能产生影响。肿瘤患者接受 ICI 治疗后接种三价灭活流感病毒疫苗 ,血清阳性率与健康人相似 ,IgM 反应更显著 ,血清转换因子表达更高^[88]。一方面 ,肿瘤患者的免疫状态基线水平较低 ,ICIs 治疗后疫苗接种产生的免疫激活更大;另一方面 ,ICIs 治疗可逆转病毒性感染所诱导的 CD8⁺ T 细胞功能缺陷 ,增强疫苗接种的病毒保护效应 ,降低病毒感染滴度 ,而几乎不影响疫苗接种的安全性^[89]。

【专家共识十】对于肿瘤患者 ,需根据病情程度、治疗阶段与治疗手段等综合因素来决定是否可以接种疫苗。建议在放化疗期间、围手术期、疾病进展期或晚期恶病质等情况时 ,不予接种疫苗。在疾病稳定期、免疫状态较好时 ,接种疫苗可能增加 ICI 治疗疗效 ,但对 irAEs 存在潜在影响 ,特别是双免疫治疗者。反之 ,ICIs 治疗可能提高疫苗接种的病毒保护效应 ,几乎不影响疫苗接种的安全性。

3 总 结

ICIs 的出现彻底改变了肿瘤患者的治疗策略 ,改写了肿瘤治疗的历史 ,将恶性肿瘤的药物治疗向前推进了一大步。然而 ,特殊人群因为入组条件限制 ,常常被排除在临床试验之外 ,尚缺乏针对这部分人群应用 ICI 的有效性和安全性数据。但在临床实践中 ,特殊人群难以回避 ,是目前肿瘤免疫治疗领域的热点问题^[90] ,本专家共识基于中国特殊人群特征 ,基于既往已发表的数据 ,专家间取得了较为一致的意见 ,希望能为特殊人群应用 ICI 提供方向性指引 ,提高肿瘤医生的 irAEs 处理能力 ,改善患者生活质量 ,最大限度延长患者生存 ,改善预后。然而 ,针对部分特殊人群的临床数据还非常有限 ,期待将来开展的大样本、前瞻性临床研究提供更多证据。

共识专家组(按姓氏拼音字母排序)

组长:

秦叔逵(中国人民解放军东部战区总医院)

王宝成(中国人民解放军联勤保障部队第 960 医院)

副组长:

李 进(同济大学附属东方医院)

张 力(中山大学肿瘤防治中心)

朱 波(中国人民解放军陆军军医大学新桥医院)

审 阅:

郭 军(北京大学肿瘤医院)

罗荣城(广州中医药大学金沙洲医院)

邱文生(青岛大学附属医院)

叶定伟(复旦大学肿瘤医院)

秘 书:

王 俊(山东第一医科大学第一附属医院)

章必成(武汉大学人民医院)

专家组成员(* 为执笔人):

褚 倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

崔久嵬(吉林大学第一医院)

董晓荣(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

段建春*(中国医学科学院肿瘤医院)

范 云(浙江省肿瘤医院)

高全立(河南省肿瘤医院)

郭 军(北京大学肿瘤医院)

郭 晔(同济大学附属东方医院)

何志勇(福建省肿瘤医院)

李 进(同济大学附属东方医院)

李梦侠*(中国人民解放军陆军军医大学大坪医院)

李文峰(温州医科大学附属第一医院)

林 根(福建省肿瘤医院)

刘 联(山东大学齐鲁医院)

刘雨桃(中国医学科学院肿瘤医院)

刘秀峰*(中国人民解放军东部战区总医院)

罗荣城(广州中医药大学金沙洲医院)

马 军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

彭 玲*(浙江省人民医院)

秦叔逵(中国人民解放军东部战区总医院)

秦海峰(解放军总医院第五医学中心)

邱文生(青岛大学附属医院)
任胜祥(同济大学附属上海市肺科医院)
任秀宝(天津市肿瘤医院)
斯璐* (北京大学肿瘤医院)
苏春霞* (同济大学附属上海市肺科医院)
孙建国* (中国人民解放军陆军军医大学新桥医院)
王宝成(中国人民解放军联勤保障部队第 960 医院)
王俊* (山东第一医科大学第一附属医院)
王慧娟* (河南省肿瘤医院)
王永生(四川大学华西医院)
薛俊丽(同济大学附属东方医院)
杨云鹏(中山大学肿瘤防治中心)
杨镇洲(重庆医科大学附属第二医院)
叶定伟(复旦大学肿瘤医院)
岳麓(青岛市立医院)
湛先保(中国人民解放军海军军医大学长海医院)
章必成* (武汉大学人民医院)
张力(中山大学肿瘤防治中心)
张红梅* (中国人民解放军空军军医大学西京医院)
张俊萍(山西省肿瘤医院)
朱波(中国人民解放军陆军军医大学新桥医院)
赵征* (陕西省肿瘤医院)

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO) 指南工作委员会. CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 1-176.
- [2] 中国临床肿瘤学会(CSCO) 指南工作委员会. 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: 1-140.
- [3] Johnson DB , Sullivan RJ , Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations [J]. *Cancer* , 2017 , 123(11) : 1904-1911.
- [4] Rzeniewicz K , Larkin J , Menzies AM , et al. Immunotherapy use outside clinical trial populations: never say never? [J]. *Ann Oncol* , 2021 , 32(7) : 866-880.
- [5] Thompson J , Schneider BJ , Brahmer J , et al. NCCN Guidelines Insights: Management of immunotherapy-related toxicity. Version 1. 2020 [J]. *JNCCN* , 18(3) : 230-241.
- [6] Wong GL , Wong VW , Hui VW , et al. Hepatitis flare during immunotherapy in patients with current or past hepatitis B virus infection [J]. *Am J Gastroenterol* , 2021 , 116(6) : 1274-1283.
- [7] Keukeleire S , Vermassen T , Nezhad ZM , et al. Managing viral hepatitis in cancer patients under immune checkpoint inhibitors: should we take the risk [J]. *Immunotherapy* , 2021 , 13(5) : 409-418.
- [8] Wang X , Dong Q , Li Q , et al. Dysregulated response of follicular helper T cells to hepatitis B surface antigen promotes HBV persistence in mice and associates with outcomes of patients [J]. *Gastroenterology* , 2018 , 154(8) : 2222-2236.
- [9] Zhang X , Zhou Y , Chen C , et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition [J]. *J Immunother Cancer* , 2019 , 7(1) : 322.
- [10] Lin Z , Zhang X , Zhou Y , et al. Hepatotoxicity associated with PD-1 blockade antibodies in cancer patients co-infected with hepatitis B virus [J]. *Cancer Immunol Immunother* , 2022 , 71(5) : 1247-1255.
- [11] Zhang X , Tian D , Chen Y , et al. Association of hepatitis B virus infection status with outcomes of non-small cell lung cancer patients undergoing anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *Transl Lung Cancer Res* , 2021 , 10(7) : 3191-3202.
- [12] Burns EA , Muhsen IN , Anand K , et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother* , 2021 , 44(3) : 132-139.
- [13] Ravi S , Spencer K , Ruisi M , et al. Ipilimumab administration for advanced melanoma in patients with pre-existing Hepatitis B or C infection: a multicenter, retrospective case series [J]. *J Immunother Cancer* , 2014 , 2(1) : 33-41.
- [14] Gane E , Verdon DJ , Brooks AES , et al. Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: a pilot study [J]. *J Hepatol* , 2019 , 71(5) : 900-907.
- [15] Lee PC , Chao Y , Chen MH , et al. Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma [J/OL]. *J Immunother Cancer* , 2020 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32863270/>.
- [16] El-Khoueiry AB , Sangro B , Yau T , et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040) : an open-label , non-comparative , phase 1/2 dose escalation and expansion trial [J]. *Lancet* , 2017 , 389(10088) : 2492-2502.
- [17] Lombardi A , Mondelli MU. Immune checkpoint inhibitors and the liver , from therapeutic efficacy to side effects [J]. *Aliment Pharmacol Ther* , 2019 , 50(8) : 872-884.
- [18] Sangro B , Gomez-Martin C , De La MM , et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol* , 2013 , 59(1) : 81-88.
- [19] Guaitoli G , Baldessari C , Maur M , et al. Treating cancer with immunotherapy in HIV-positive patients: a challenging reality [J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol* , 2020 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918216/>.

- [20] Heppt MV, Schlaak M, Eigentler TK, et al. Checkpoint blockade for metastatic melanoma and Merkel cell carcinoma in HIV-positive patients [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 3104–3106.
- [21] McCullar B, Alloway T, Martin M. Durable complete response to nivolumab in a patient with HIV and metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(6): E540–E542.
- [22] Hentrich M, Schipek-Voigt K, Jäger H, et al. Nivolumab in HIV-related non-small cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2890.
- [23] Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, et al. Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 517–518.
- [24] Spano JP, Veyri M, Gobert A, et al. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience [J]. *AIDS*, 2019, 33(11): F13–F19.
- [25] Kim HW, Kim JS, Lee SH. Incidence of tuberculosis in advanced lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors – a nationwide population-based cohort study [J]. *Lung Cancer*, 2021, 158: 107–114.
- [26] Zaemes J, Kim C. Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 132: 168–175.
- [27] Fujita K, Yamamoto Y, Kanai O, et al. Incidence of active tuberculosis in lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors [J/OL]. *Open Forum Infect Dis*, 2020 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391404/>.
- [28] Im Y, Lee J, Kim SJ, et al. Development of tuberculosis in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors [J/OL]. *Respir Med*, 2020 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056727/>.
- [29] 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所 中国防痨协会,《中国防痨杂志》编辑部. 耐药肺结核全口服化学治疗方案中国专家共识(2021版) [J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(9): 859–866.
- [30] 廉娟雯, 党丽云, 许家玲, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在恶性肿瘤并发结核病患者中的应用价值 [J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(4): 353–357.
- [31] Erbe R, Wang Z, Wu S, et al. Evaluating the impact of age on immune checkpoint therapy biomarkers [J/OL]. *Cell Rep*, 2021 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34788629/>.
- [32] Huang XZ, Gao P, Song YX, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors and age in cancer patients [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(8): 587–603.
- [33] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 30–37.
- [34] Wu Y, Ju Q, Qian B, et al. The effectiveness of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients of different ages [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(8): 7942–7948.
- [35] Chen C, Wu B, Zhang C, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: an updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725634/>.
- [36] Samani A, Zhang S, Spiers L, et al. Impact of age on the toxicity of immune checkpoint inhibition [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033183/>.
- [37] 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.
- [38] Cassady K, Martin PJ, Zeng D. Regulation of GVHD and GVL activity via PD-L1 interaction with PD-1 and CD80 [J/OL]. *Front Immunol*, 2018 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622541/>.
- [39] Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 106.
- [40] Nguyen LS, Ortuno S, Lebrun-Vignes B, et al. Transplant rejections associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study and systematic literature review [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148: 36–47.
- [41] Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(18): 2471–2478.
- [42] Holderried TAW, Fraccaroli A, Schumacher M, et al. The role of checkpoint blockade after allogeneic stem cell transplantation in diseases other than Hodgkin's Lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10): 1662–1667.
- [43] Girard N, Ruffini E, Marx A, et al. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (Suppl 5): 40–55.
- [44] Song JS, Kim D, Kwon JH, et al. Clinicopathologic significance and immunogenomic analysis of programmed death-ligand 1 (PD-L1) and programmed death 1 (PD-1) expression in thymic epithelial tumors [J/OL]. *Front Oncol*, 2019 [2022-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31681591/>.
- [45] Radovich M, Pickering CR, Felau I, et al. The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 244–258.
- [46] Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 746–756.
- [47] Rajan A, Heery CR, Thomas A, et al. Efficacy and tolerability of anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody (Avelumab) treatment in advanced thymoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 269.
- [48] Giaccone G, Kim C, Thompson J, et al. Pembrolizumab in pa-

- tients with thymic carcinoma: a single-arm , single-centre , phase 2 study [J]. *Lancet Oncol* , 2018 , 19(3) : 347-355.
- [49] Cho J , Kim HS , Ku BM , et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial [J]. *J Clin Oncol* , 2019 , 37(24) : 2162-2170.
- [50] Katsuya Y , Horinouchi H , Seto T , et al. Single-arm , multicentre , phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study [J]. *Eur J Cancer* , 2019 , 113: 78-86.
- [51] Konstantina T , Konstantinos R , Anastasios K , et al. Fatal adverse events in two thymoma patients treated with anti-PD-1 immune check point inhibitor and literature review [J]. *Lung Cancer* , 2019 , 135: 29-32.
- [52] Portolés Hernández A , Blanco Clemente M , Escribano García D , et al. Checkpoint inhibitor-induced fulminant myocarditis , complete atrioventricular block and myasthenia gravis-a case report [J]. *Cardiovasc Diagn Ther* , 2021 , 11(4) : 1013-1019.
- [53] Hyun JW , Kim GS , Kim SH , et al. Fatal simultaneous multi-organ failure following pembrolizumab treatment for refractory thymoma [J]. *Clin Lung Cancer* , 2020 , 21(2) : 74-77.
- [54] Warner BM , Baer AN , Lipson EJ , et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Oncologist* , 2019 , 24(9) : 1259-1269.
- [55] Mammen AL , Rajan A , Pak K , et al. Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab , an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1 [J]. *Ann Rheum Dis* , 2019 , 78(1) : 150-152.
- [56] Badran YR , Cohen JV , Brastianos PK , et al. Concurrent therapy with immune checkpoint inhibitors and TNF α blockade in patients with gastrointestinal immune-related adverse events [J]. *J Immunother Cancer* , 2019 , 7(1) : 226.
- [57] Rossi G , Pezzuto A , Sini C , et al. Concomitant medications during immune checkpoint blockade in cancer patients: Novel insights in this emerging clinical scenario [J]. *Crit Rev Oncol Hematol* , 2019 , 142: 26-34.
- [58] Mielgo-Rubio X , Chara L , Sotelo-Lezama M , et al. MA10.01 antibiotic use and PD-1 inhibitors: shorter survival in lung cancer , especially when given intravenously. type of infection also matters [J]. *J Thorac Oncol* , 2018 , 13(10) : S389.
- [59] Zhao S , Gao G , Li W , et al. Antibiotics are associated with attenuated efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapies in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer* , 2019 , 130: 10-17.
- [60] Tokunaga A , Sugiyama D , Maeda Y , et al. Selective inhibition of low-affinity memory CD8 $^{+}$ T cells by corticosteroids [J]. *J Exp Med* , 2019 , 216(12) : 2701-2713.
- [61] Ferrara R , Lai WV , Hendriks L , et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol* , 2018 , 36(28) : 2872-2878.
- [62] Ricciuti B , Dahlberg SE , Adeni A , et al. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications [J]. *J Clin Oncol* , 2019 , 37(22) : 1927-1934.
- [63] Bai X , Hu J , Betof Warner A , et al. Early use of high-dose glucocorticoid for the management of irAE is associated with poorer survival in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1 monotherapy [J]. *Clin Cancer Res* , 2021 , 27(21) : 5993-6000.
- [64] Chalabi M , Cardona A , Nagarkar D , et al. Effects of antibiotics and proton pump inhibitors in NSCLC patients treated with atezolizumab and docetaxel: pooled analysis of the OAK and POPLAR trials [J]. *Ann Oncol* , 2018 , 29(Suppl 10) : x17.
- [65] Soto-Perez-de-Celis E , Li D , Yuan Y , et al. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer [J]. *Lancet Oncol* , 2018 , 19(6) : 305-316.
- [66] 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.
- [67] Kanz BA , Pollack MH , Johnpulle R , et al. Safety and efficacy of anti PD-1 in patients with baseline cardiac , renal , or hepatic dysfunction [J]. *J Immunother Cancer* , 2016 , 4: 60.
- [68] Liu J , Zhou H , Zhang Y , et al. Reporting of immune checkpoint inhibitor therapy-associated diabetes , 2015-2019 [J]. *Diabetes Care* , 2020 , 43(7) : e79-e80.
- [69] Cortellini A , Mallardo D , Cleary S , et al. Diabetes therapy burden as proxy of impairment of immune checkpoint inhibitors efficacy [J]. *Ann Oncol* , 2021 , 32(Suppl 5) : 834.
- [70] Balar AV , Galsky MD , Rosenberg JE , et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm , multicentre , phase 2 trial [J]. *Lancet* , 2017 , 389(10064) : 67-76.
- [71] Spigel DR , Mccleod M , Jotte RM , et al. Safety , efficacy , and patient-reported health-related quality of life and symptom burden with nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer , including patients aged 70 years or older or with poor performance status (CheckMate 153) [J]. *J Thorac Oncol* , 2019 , 14(9) : 1628-1639.
- [72] Hanna N , Shepherd FA , Fossella FV , et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. *J Clin Oncol* , 2004 , 22 (9) : 1589-1597.
- [73] Felip E , Ardizzoni A , Ciuleanu T , et al. CheckMate 171: a phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer , including ECOG PS 2 and elderly populations [J]. *Eur J Cancer* , 2020 , 127: 160-172.
- [74] Middleton G , Brock K , Savage J , et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2

- (PePS2): a single arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (9): 895-904.
- [75] Khaki AR, Chennupati S, Fedorenko C, et al. Utilization of systemic therapy in patients with cancer near the end of life in the pre-versus postimmune checkpoint inhibitor eras [J]. *JCO Oncol Pract*, 2021, 17 (11): 1728-1737.
- [76] Khaki AR, Li A, Diamantopoulos LN, et al. Impact of performance status on treatment outcomes: a real-world study of advanced urothelial cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer*, 2019, 126 (6): 1208-1216.
- [77] Mendizábal E, De León-Luis J, Gómez-Hidalgo NR, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnancy-associated melanoma. Report of two cases and a systematic literature review [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 214: 131-139.
- [78] Driscoll MS, Grant-Kels JM. Hormones, nevi, and melanoma: an approach to the patient [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57 (6): 919-931.
- [79] Pearson ADJ, Rossig C, Lesa G, et al. ACCELERATE and European Medicines Agency Paediatric Strategy Forum for medicinal product development of checkpoint inhibitors for use in combination therapy in paediatric patients [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127: 52-66.
- [80] Zhang YH, Sun HX. Immune checkpoint molecules in pregnancy: focus on regulatory T cells [J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(2): 160-169.
- [81] Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 121-133.
- [82] Georger B, Zwaan CM, Marshall LV, et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): a multicentre phase 1-2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 134-144.
- [83] Davis KL, Fox E, Merchant MS, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 541-550.
- [84] Shekarian T, Sivado E, Jallas AC, et al. Repurposing rotavirus vaccines for intratumoral immunotherapy can overcome resistance to immune checkpoint blockade [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019 [2022-01-13]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/316454521>.
- [85] Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignano P, et al. Influenza vaccine indication during therapy with immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDIA study [J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(14): 1229-1239.
- [86] Weber J, Hamid O, Chasalow S, et al. Ipilimumab increases activated T cells and enhances humoral immunity in patients with advanced melanoma [J]. *J Immunother*, 2012, 35: 89-97.
- [87] Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(2): 193-199.
- [88] Laubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 40.
- [89] Erickson JJ, Gilchuk P, Hastings AK, et al. Viral acute lower respiratory infections impair CD8+ T cells through PD-1 [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2967-2982.
- [90] 陈旭, 孙建国. 特殊人群的肿瘤免疫治疗 [J]. *医药导报*, 2022, 41(3): 303-309.

收稿日期: 2022-02-25