

恶性肿瘤患者 PD-1 治疗所致免疫相关不良事件的临床研究

计佩影¹, 彭健², 黄文璐³, 黄芳华³, 奚玉鸣³, 余自成³

1. 上海市杨浦区控江医院药剂科, 上海 200090;

2. 同济大学附属杨浦医院胃肠外科, 上海 200090;

3. 同济大学附属杨浦医院药学部, 上海 200090

【摘要】 目的 观察恶性肿瘤患者接受程序性死亡受体 1 (PD-1) 治疗期间发生的免疫相关不良事件, 并分析其与临床治疗效果及预后的关系。方法 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月于同济大学附属杨浦医院接受 PD-1 单药或联合治疗的 180 例恶性肿瘤患者的临床资料, 根据其是否发生免疫相关不良事件分为发生组 99 例和未发生组 81 例。记录发生组患者 PD-1 治疗期间发生的免疫相关不良事件, 比较两组患者的临床治疗效果及预后情况。结果 发生组患者 PD-1 治疗期间共发生 138 次免疫相关不良事件, 17 例患者发生 20 次等级 ≥ 3 级的免疫相关不良事件; 免疫相关不良事件发生率排前 3 位者分别为反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP) (37.37%, 37/99)、甲状腺功能减退(22.22%, 22/99)、皮疹/白癜风(16.16%, 16/99); 等级 ≥ 3 级的免疫相关不良事件发生率排前 2 位者分别为肝炎(41.18%, 7/17)、心肌炎(23.53%, 4/17); 发生组患者的客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)分别为 40.40%、83.84%, 明显高于未发生组的 16.05%、41.98%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 发生组患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)分别为(10.53 \pm 1.12)个月、(19.72 \pm 2.15)个月, 明显长于未发生组的(4.19 \pm 0.52)个月、(8.36 \pm 0.95)个月, 2 年生存率为 40.40%, 明显高于未发生组的 16.05%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 恶性肿瘤患者接受 PD-1 治疗的效果及安全性较高, PD-1 治疗期间发生的免疫相关不良事件与临床治疗效果及预后有一定关联性, 发生免疫相关不良事件患者的治疗效果更好。

【关键词】 恶性肿瘤; 程序性死亡受体 1; 免疫相关不良事件; 治疗效果; 预后

【中图分类号】 R730.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)11-1565-04

Clinical study of immune-related adverse events caused by PD-1 therapy in patients with malignant tumors. Ji Pei-ying¹, Peng Jian², Huang Wen-lu³, Huang Fang-hua³, Xi Yu-ming³, Yu Zi-cheng³. 1. Department of Pharmacy, Shanghai Yangpu District Kongjiang Hospital, Shanghai 200090, CHINA; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200090, CHINA; 3. Department of Pharmacy, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200090, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the immune-related adverse events during programmed death receptor 1 (PD-1) treatment in patients with malignant tumors, and to analyze their relationship with clinical therapeutic effect and prognosis. **Methods** The clinical data of 180 patients with malignant tumors who received PD-1 monotherapy or combination therapy in Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University from June 2018 to June 2020 were retrospectively analyzed. According to whether they had immune-related adverse events, the patients were divided into a occurrence group of 99 patients and a non-occurrence group of 81 patients. The immune-related adverse events during PD-1 treatment in the occurrence group were recorded, and the clinical treatment effect and prognosis of the two groups were compared. **Results** A total of 138 immune-related adverse events occurred in patients in the occurrence group during PD-1 treatment, and 20 immune-related adverse events of grade ≥ 3 occurred in 17 patients. The top 3 immune-related adverse events were reactive cutaneous capillary angioplasia (RCCEP) (37.37%, 37/99), hypothyroidism (22.22%, 22/99), rash/vitiligo (16.16%, 16/99). The top 2 immune-related adverse events with grade ≥ 3 were hepatitis (41.18%, 7/17) and myocarditis (23.53%, 4/17). The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of patients in the occurrence group were 40.40%, 83.84%, respectively, which were significantly higher than 16.05%, 41.98% in the non-occurrence group ($P < 0.05$). The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients in the occurrence group were (10.53 \pm 1.12) months, (19.72 \pm 2.15) months, respectively, which were significantly longer than (4.19 \pm 0.52) months, (8.36 \pm 0.95) months in the non-occurrence group, and the 2-year survival rate was 40.40%, which was significantly higher than 16.05% in the non-occurrence group ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy and safety of PD-1 treatment in patients with malignant tumors are relatively high. The immune-related adverse events during PD-1 treatment are correlated with the clinical treatment effect and prognosis, and the treatment effect of patients with immune-related adverse events are better.

【Key words】 Malignant tumor; Programmed death receptor 1; Immune-related adverse events; Treatment effect; Prognosis

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81874201); 上海市杨浦区中心医院 2020 年度院级课题(编号: Se1202020)。

第一作者: 计佩影(1976—), 女, 副主任药师, 主要研究方向为药学、医院药事管理、合理用药相关研究。

通讯作者: 余自成(1966—), 男, 博士, 主任药师, 主要研究方向为临床药学、医院药事管理相关研究, E-mail: yzcheng666@qq.com。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)以出色的抗肿瘤效果及安全性著称,是目前临床常见的恶性肿瘤免疫治疗方法^[1-2]。近些年随着医疗技术的发展,程序性死亡受体 1 (programmed death receptor-1, PD-1)治疗的适应证范围不断扩展,研究发现其能够激活机体免疫系统攻击体内恶性肿瘤细胞,但弊端在于会对机体正常组织细胞和器官造成影响,进而导致免疫相关不良事件的发生^[3-4]。PD-1 治疗作用部位基本囊括全身器官,应用后会导致机体出现诸如免疫相关性心肌炎、肝炎、皮肤反应以及内分泌系统不良反应等^[5-6]。若恶性肿瘤患者在 PD-1 治疗期间出现轻度免疫相关不良事件可经严密监测前提下继续使用 PD-1 抑制剂进行治疗;但若处于中度至重度的免疫相关不良事件则有可能对患者器官功能造成影响,严重影响患者生活质量,若未及时进行干预治疗甚至会导致生命健康受到威胁。因此患者在治疗期间若出现免疫相关不良事件需及早进行识别干预,确保患者机体安全的情况下最大程度发挥 PD-1 的治疗效果。本研究旨在探讨恶性肿瘤患者接受 PD-1 治疗期间发生的免疫相关不良事件,并分析其与临床治疗效果及预后的关联性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月于同济大学附属杨浦医院接受 PD-1 单药或联合治疗的 180 例恶性肿瘤患者的临床资料,根据其是否发生免疫相关不良事件,将其分为发生组 99 例和未发生组 81 例。纳入标准:(1)患者均确诊为恶性肿瘤,且不可行手术治疗;(2)于我院接受 PD-1 单药或联合治疗;(3)完全配合随访调查,临床、随访资料完整。排除标准:(1)具有免疫治疗禁忌证;(2)具有免疫系统疾病;(3)临床、随访资料不完整;(4)出院后不配合随访调查。发生组患者中男性 70 例,女性 29 例;年龄 32~86 岁,平均(62.24±6.05)岁;肿瘤类型:呼吸道肿瘤 34 例、消化道肿瘤 48 例、泌尿系统肿瘤 4 例、恶性黑色素瘤 2 例、其他 11 例;治疗方案:单药治疗 11 例、联合治疗 88 例。未发生组患者中男性 57 例,女性 24 例;年龄 32~85 岁,平均(61.92±6.03)岁;肿瘤类型:呼吸道肿瘤 24 例、消化道肿瘤 38 例、泌尿系统肿瘤 2 例、恶性黑色素瘤 5 例、其他 12 例;治疗方案:单药治疗 11 例、联合治疗 70 例。两组患者的临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 22 例患者予以 PD-1 单药治疗,静脉滴注信迪利单抗注射液[信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字 S20180016, 10 mL:100 mg] 3 mg/kg,滴注时间控制在 0.5~1 h,3 周为一个疗程,依据患者实际病情及免疫相关不良事件的发生情况予以调整;158 例

患者予以 PD-1 联合治疗,静脉滴注信迪利单抗注射液 3 mg/kg,滴注时间控制在 0.5~1 h,联合口服盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20180004, 12 mg×7 粒),1 粒/(次·d),3 周为一个疗程,依据患者实际病情及免疫相关不良事件的发生情况予以调整。

1.3 观察指标与评价方法 (1)记录发生组患者 PD-1 治疗期间发生的免疫相关不良事件,依据常见不良反应事件评价标准 CTCAE 5.0 版将其分为 1~5 级;(2)比较两组患者的临床治疗效果,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)及病情进展(PD),客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%;(3)比较两组患者的预后情况,包括无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及 2 年生存率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发生组患者 PD-1 治疗期间发生的免疫相关不良事件 发生组患者 PD-1 治疗期间共发生 138 次免疫相关不良事件,其中 17 例患者发生 20 次等级 ≥ 3 级的免疫相关不良事件;免疫相关不良事件发生率排前 3 位者分别为反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP)、甲状腺功能减退、皮疹/白癜风;等级 ≥ 3 级的免疫相关不良事件发生率排前 2 位的分别为肝炎、心肌炎,见表 1。

表 1 发生组患者 PD-1 治疗期间发生的免疫相关不良事件[例(%)]
Table 1 Immune-related adverse events during PD-1 treatment in patients in occurrence group [n (%)]

免疫相关不良事件	1~5 级(n=99)	≥ 3 级(n=17)
RCCEP	37 (37.37)	2 (11.76)
皮疹/白癜风	16 (16.16)	0
甲状腺功能亢进	4 (4.04)	0
甲状腺功能减退	22 (22.22)	0
肾上腺功能减退	1 (1.01)	0
高血糖	4 (4.04)	1 (5.88)
垂体炎	1 (1.01)	0
心肌炎	7 (7.07)	4 (23.53)
肝炎	8 (8.08)	7 (41.18)
肺炎	10 (10.10)	0
肾炎	1 (1.01)	0
胰腺炎	10 (10.10)	0
肌炎	5 (5.05)	1 (5.88)
结肠炎	3 (3.03)	2 (11.76)
炎性关节炎	4 (4.04)	0
神经毒性	1 (1.01)	0
血液毒性	3 (3.03)	0
眼毒性	1 (1.01)	0

2.2 两组患者的临床治疗效果比较 发生组患者的 ORR 及 DCR 明显高于未发生组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者的临床治疗效果比较[例(%)]

Table 2 Comparison of clinical treatment effect between the two groups [n (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
发生组	99	0	40 (40.40)	43 (43.43)	16 (16.16)	40 (40.40)	83 (83.84)
未发生组	81	0	13 (16.05)	21 (25.93)	47 (58.02)	13 (16.05)	34 (41.98)
χ^2 值						12.720	34.319
P值						0.001	0.001

表 3 两组患者的预后比较[$\bar{x} \pm s$, 例(%)]Table 3 Comparison of prognosis between the two groups [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

组别	例数	PFS (月)	OS (月)	2年生存率
发生组	99	10.53 \pm 1.12	19.72 \pm 2.15	40 (40.40)
未发生组	81	4.19 \pm 0.52	8.36 \pm 0.95	13 (16.05)
t/χ^2 值		50.108	47.238	12.720
P值		0.001	0.001	0.001

3 讨论

近年来,随着医疗技术的发展与进步,免疫治疗在肿瘤患者治疗中的应用也越来越广泛。PD-1 抑制剂是阻断 PD-1 的一种新型药物,能够激活机体免疫系统来抗击肿瘤,可用于癌症患者的治疗。在人体免疫系统或肿瘤微环境当中,应用 PD-1 抑制剂能够有效阻断 PD-1 与 PD-L1 之间的相互关联,起到解除免疫系统抑制状态的作用,进而诱导抗肿瘤免疫反应^[7]。近年来,因 PD-1 独特的作用机制及免疫相关不良事件受到较多关注,PD-1 治疗存在一定弊端,其不仅作用于抗肿瘤,同时还会对机体正常组织产生影响,导致出现一系列免疫毒性反应,最终导致发生免疫相关不良事件^[8]。与化疗相比,PD-1 治疗期间免疫相关不良事件发生率更低,但因其导致的器官特异性免疫相关不良事件,如甲状腺功能减退、肺炎等发生率却明显上升。本研究显示,免疫相关不良事件发生率排前三的分别为:RCCEP、甲状腺功能减退、皮疹/白癜风;等级 ≥ 3 级的免疫相关不良事件发生率排前二者分别为肝炎、心肌炎。

经生物标志物检查显示,肿瘤患者有可能从 ICIs 治疗中获益,针对预测 ICIs 疗效标志物的研究多以肿瘤细胞及其微环境方面为主。目前,对于临床标志物的研究仍不够全面,考虑到应用 PD-1 治疗过程中所出现的免疫治疗相关毒性反应与药物抗肿瘤疗效之间的免疫学机制存在共同之处,近些年的多项回顾性及前瞻性临床研究多将免疫相关不良事件与 PD-1 抑制剂疗效之间的相关性作为研究重点,目前多数研究认为机体发生免疫相关不良事件可能是反映治疗效果和肿瘤患者预后的潜在标志物^[9-10]。Freeman-Keller 等^[11]研究报道显示,恶性黑色素瘤患者在纳武利尤单抗治疗期间,发生免疫相关不良事件患者的 OS 明显长于未发

2.3 两组患者的预后比较 发生组患者的 PFS、OS 明显长于未发生组,2 年生存率明显高于未发生组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

生免疫相关不良事件的患者。Eggermont 等^[12]研究报道显示,恶性黑色素瘤患者较长的无复发生存期(RFS)与帕博利珠单抗治疗期间发生免疫相关不良事件有明确相关性。Schweizer 等^[13]研究报道显示,免疫相关不良事件的发生与非恶性黑色素瘤患者 OS 的显著改善有明确相关性,发生免疫相关不良事件患者的 OS、PFS 明显长于未发生免疫相关不良事件的患者。Rogado 等^[14]研究报道显示,晚期泛癌肿瘤患者在接受 PD-1 治疗期间,发生免疫相关不良事件患者的 ORR、PFS 明显高于和长于未发生免疫相关不良事件的患者,但 OS 未明显延长。针对这一情况,机体发生免疫相关不良事件是否准确反映肿瘤对免疫治疗的反应并能够转变为更佳生存结局仍需更多大样本数据研究加以证实。本研究回顾性分析于我院接受 PD-1 单药或联合治疗的 180 例恶性肿瘤患者的临床资料,结果显示相比未发生免疫相关不良事件的患者,发生免疫相关不良事件患者的 ORR、DCR 及 2 年生存率更高,PFS、OS 更长,说明 PD-1 治疗期间免疫相关不良事件的发生有可能成为预测恶性肿瘤患者临床治疗效果及预后情况的标志物。机体会通过其自身反应性 T 细胞、自身抗体和细胞因子的多种途径发生免疫相关不良事件,这通常被认为是活化 T 细胞的“旁观者效应”^[15]。具体表现为患者机体经 PD-1 治疗时其体内细胞毒性 T 淋巴细胞功能的关键负向调节因子会被去除,随即针对肿瘤抗原发生特异性反应,肿瘤细胞于免疫应答效应中出现炎症反应和死亡,在这一过程中机体其他器官同样会出现相似炎症反应,表现为器官功能受损或临床指标异常^[16]。

本研究结果提示,若机体发生免疫相关不良事件,则有可能是提示为更加良好的免疫治疗疗效及生存获益,患者发生轻度免疫相关不良事件应当优先考虑为患者继续进行应用 PD-1 抑制剂,从而获得持久疗效,在持续治疗过程中应当严格管理治疗相关的不良事件,确保患者在治疗过程中最大程度提高治疗效果并获得更佳生存获益;若患者经治疗免疫相关不良事件 ≥ 3 级则需考虑为患者暂缓或永久停用免疫治疗药物。有报道显示,超过一半的转移性肾细胞癌患者

因免疫相关不良事件而停药期间,其病情在至少 6 个月时间内得到持续控制^[17]。因此部分患者因免疫相关不良事件停药后一段时间内仍会取得病情有效控制,使得 PFS 延长;但部分患者治疗过程中出现严重免疫相关不良事件,不仅治疗会中断或停止,其重要器官如心肝肺等受其影响可能会发生不可逆的功能损害,通常不会获得 OS 延长。

本次回顾性研究仍有一定局限性,可能存在临床资料上的选择、信息偏倚,没有被记录的轻度或短暂的免疫相关不良事件可能会对研究结果产生一定影响;且未深入研究患者不同肿瘤部位及治疗药物类型、剂量所导致的不同免疫相关不良事件发生率;另外对患者的跟踪随访时间有限,没有准确记录所有患者的总生存时间。

综上所述,恶性肿瘤患者接受 PD-1 治疗的效果及安全性较高,PD-1 治疗期间发生的免疫相关不良事件与临床治疗效果及预后有一定关联性,发生免疫相关不良事件患者的治疗效果及预后情况更好,更利于预后。PD-1 治疗期间免疫相关不良事件的发生有可能成为预测恶性肿瘤患者临床治疗效果及预后情况的标志物。

参考文献

- Zhao Z, Tang Y, Zhu HJ, et al. Progress in immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Clinical Medication Journal*, 2022, 20(6): 1-6.
赵喆,唐彦,朱惠娟,等.免疫检查点抑制剂引发的免疫相关不良反应研究进展[J].*临床药物治疗杂志*, 2022, 20(6): 1-6.
- Tang H, Guan M, Sun Z, et al. Predictive biomarkers of immune-related adverse events induced by checkpoint inhibitors in malignancies [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2020, 42(6): 825-830.
唐辉,管梅,孙昭,等.肿瘤免疫检查点抑制剂致免疫相关不良反应的预测标志物[J].*中国医学科学院学报*, 2020, 42(6): 825-830.
- Zhang SP. Study on the correlation between immune-related adverse events caused by PD-1/PD-L1 inhibitor treatment and the curative effect of advanced tumor patients [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2022.
张书培. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗所致免疫相关不良事件与晚期肿瘤患者疗效相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.
- Wang T. Progress in the prediction of the efficacy of PD-1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Hainan Medical Journal*, 2020, 31(13): 1737-1740.
王婷. 非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 免疫治疗疗效预测研究进展[J].*海南医学*, 2020, 31(13): 1737-1740.
- Xu S, Liu YL. Observation and nursing care of immune-related adverse reactions in patients with malignant tumor treated with programmed death receptor 1 antibody (PD-1) [J]. *Journal of Nurses Training*, 2018, 33(4): 355-356.
徐莎,刘亚莉.程序死亡受体 1 抗体(PD-1)治疗恶性肿瘤患者中免疫相关不良反应的观察与护理[J].*护士进修杂志*, 2018, 33(4): 355-356.
- Li L, Lou AQ, Yu JX. Data analysis of the risks of pneumonia/pneumonitis induced by PD-1/PD-L1 inhibitors based upon FAERS database [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2021, 41(13): 1288-1292.
- 李铃,娄安琦,余俊先.基于美国 FAERS 的 PD-1/PD-L1 抑制剂导致肺炎的数据分析[J].*中国医院药学杂志*, 2021, 41(13): 1288-1292.
- Zhang TT, Zhang LY, Guo RX. Nursing care of immune-related adverse events in patients with gastrointestinal cancer treated with PD-1 inhibitor [J]. *Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version)*, 2019, 5(1): 111-114.
张婷婷,张丽燕,国仁秀. PD-1 抑制剂治疗消化道肿瘤中免疫相关不良事件的护理[J].*肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(1): 111-114.
- He JJ, Yang XJ, Fan WJ. Analysis of immune-related adverse events caused by transcatheter arterial infusion of PD-1 monoclonal antibody in patients with malignant tumors [J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2022, 31(2): 171-175.
何晶晶,杨欣静,范卫君.经导管动脉灌注 PD-1 单抗治疗恶性肿瘤所致免疫相关不良反应[J].*介入放射学杂志*, 2022, 31(2): 171-175.
- Dupont R, Bérard E, Puisset F, et al. The prognostic impact of immune-related adverse events during anti-PD1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer: A real-life retrospective study [J]. *Oncology*, 2020, 9(1): 1682383.
- Ishihara H, Takagi T, Kondo T, et al. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab [J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(6): 355.e21-355.355.e29.
- Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: Characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 886-894.
- Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: A secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(4): 519-527.
- Schweizer C, Schubert P, Rutzner S, et al. Prospective evaluation of the prognostic value of immune-related adverse events in patients with non-melanoma solid tumour treated with PD-1/PD-L1 inhibitors alone and in combination with radiotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 140: 55-62.
- Rogado J, Sánchez-Torres JM, Romero-Laorden N, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 109: 21-27.
- Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: Long-term outcomes from a multi-institutional analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(2): 479-485.
- Zhang SP, Yang L, Gu KS. Prognostic value of immune-related adverse events in patients with advanced tumors treated with PD-1/PD-L1 inhibitors [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2022, 27(2): 109-116.
张书培,杨磊,顾康生. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期肿瘤患者免疫相关不良事件的预后价值[J].*临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2): 109-116.
- Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, et al. Durable clinical benefit in metastatic renal cell carcinoma patients who discontinue PD-1/PD-L1 therapy for immune-related adverse events [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(4): 402-408.

(收稿日期:2022-10-11)