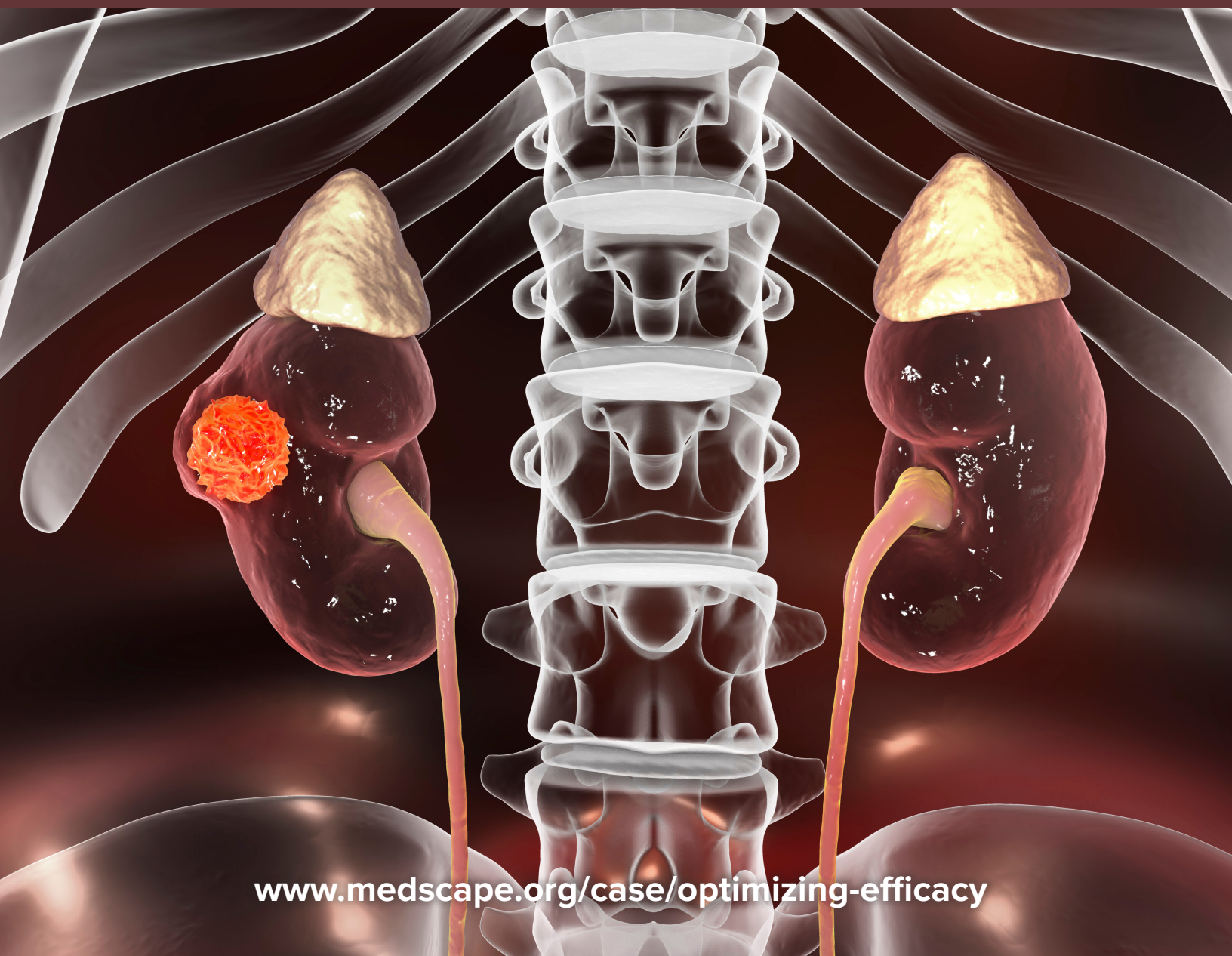


最大程度降低免疫介导不良 反应的影响并最大程度提高 疗效：肾脏毒副作用 CME

本次活动教育由来自 AstraZeneca Pharmaceuticals LP 的独立教育基金支持。



目标观众

本次活动的目标观众为肾病科医生、血液科/肿瘤科医生和护士。

目标声明

本次活动的目标是提高临床医生识别和管理与免疫检查点抑制剂（ICI）治疗相关的肾脏毒副作用的能力。

学习目标

完成本次活动后，参与者将：

- 增加以下相关知识：
 - 由免疫检查点抑制剂治疗引起的累及肾脏的免疫介导不良反应的临床试验数据
 - 类固醇对癌症患者免疫检查点抑制剂的疗效所产生的影响的真实世界证据
- 提高以下方面的能力：
 - 为接受免疫检查点抑制剂的患者确定治疗策略，以最大限度地改善临床结局
 - 管理与免疫检查点抑制剂相关的、不同严重程度的累及肾脏的免疫介导不良反应
- 对以下方面的能力更有信心：
 - 就可能会影响患者肾脏的免疫介导不良反应，为患者提供咨询和教育

免责声明

本文档仅用于教学目的。阅读本文档内容并不会获得继续医学教育（CME）学分。欲参与本次活动，请访问 www.medscape.org/case/optimizing-efficacy

如有关于本次活动内容方面的问题，请发送电子邮件给本次教育活动的提供方：CME@medscape.net。

若需技术支持，请联系 CME@medscape.net

以上介绍的教育活动可能涉及基于病例的模拟场景。在这些场景中描述的患者都是虚构的，与任何实际的患者没有关联，也不应推断存在此种关联。

这里给出的材料并不一定代表 Medscape, LLC 或者那些在 medscape.org 网站上支持教育立项的公司的观点。这些材料可能讨论尚未获得美国食品药品监督管理局批准的治疗性产品以及已获批产品的超说明书使用。使用任何被讨论的治疗性产品前，请咨询合格的医疗保健专业人员。阅读这些材料的医疗保健专业人员在治疗患者或者使用本教育活动中描述的任何治疗前，应当确认所有的信息和数据。

Medscape Education © 2019 Medscape, LLC

专家组成员与披露信息

专家组成员



Anushree C. Shirali, 医学博士

副教授

Smilow-YNHH VHL 卓越中心顾问医生

Hamden 透析医学主任

康涅狄格州纽黑文

披露：Anushree C. Shirali, 医学博士，已披露没有相关财务关系。

SD/编辑/作家信息和披露声明

Davecia R. Cameron, 硕士

Medscape, LLC 医学教育主任

披露：Davecia R. Cameron, 硕士，已披露没有相关财务关系。

Tristin Abair, 科研博士

医学作家, Medscape, LLC

披露：Tristin Abair, 科研博士，已披露没有相关财务关系。

CME/CE 评阅人

Hazel Dennison, 护理博士、注册护士、家庭执业护师、医疗质量认证专家、认证护士教育家

认证与合规部副主管, Medscape, LLC

披露：Hazel Dennison, 护理博士、注册护士、家庭执业护师、医疗质量认证专家、认证护士教育家，已披露没有相关财务关系。

同行评议员

本次活动已经得到同行评审，审查人员已披露没有相关财务关系。

免疫治疗和累及肾脏的免疫介导不良反应的影响

应用靶向程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)、程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 或细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 的免疫检查点抑制剂 (ICI) 的免疫疗法显著改善了多种类型肿瘤的临床结局，包括黑素瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC) 和肾细胞癌 (RCC)。目前，估计美国有 600,000 名患者符合免疫检查点抑制剂治疗的条件，随着这些药物被批准用于更多的肿瘤类型，并用于患有多种合并症的患者（包括实体器官移植受者），预计这些药物的使用将会增加。因此，越来越多的患者可能会因免疫介导不良反应 (imAEs) 到各种临床诊所和医院就诊，包括肾脏毒副作用。过去认为，累及肾脏的免疫介导不良反应较为罕见，最初的报告表明它们发生在 <5% 的患者中，但是最近的研究表明，它们可能影响 9.9% 至 29% 的患者。^[1-4] 累及肾脏的免疫介导不良反应可能被低估，因为它们难以被识别并且可能被归因于其他病因。尽管肾脏毒副作用很少致命，但及时诊断对于保护患者的肾功能和确保免疫检查点抑制剂治疗的最大获益至关重要。

病例 1：患者病史和临床表现

Martin 是一名 65 岁的男性，有高血压、2 型糖尿病、良性前列腺增生、基底细胞癌病史，曾接受多次切除术治疗基底细胞癌。他应用的药物包括，每日一次 25 mg 的氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、每日一次 10 mg 的赖诺普利 (lisinopril)、每晚 0.4 mg 的坦索罗辛 (tamsulosin)、每日两次 1000 mg 的二甲双胍 (metformin)、每日一次 40 mg 的泮托拉唑 (pantoprazole) 和每日一次 81 mg 的阿司匹林 (aspirin)。他到皮肤科医生处进行半年一次的皮肤检查，体检中发现，他的右上背部有一个非典型的痣，直径为 2.0 mm，且边界不规则。皮肤科医生为他实施了痣切除活检和前哨淋巴结活检。组织病理学分析显示，他患有黑素瘤伴淋巴扩散。胸部、腹部和骨盆的计算机断层 (CT) 扫描显示，他的双肺存在多个结节。突变分析显示，肿瘤为 BRAF 野生型。Martin 同意每 3 周联合应用伊匹单抗 (ipilimumab, 1 mg/kg) 和纳武单抗 (nivolumab, 3 mg/kg) 治疗转移性黑素瘤。

问题 1：当肿瘤科医生就累及肾脏的免疫介导不良反应向 Martin 提供教育时，以下哪一项是最适宜的陈述？

答案选择：

- 治疗开始后的头 4 周发生肾脏毒副作用的风险最高
- 基线肾病患者具有最高的肾脏毒副作用发生风险
- 在每个治疗周期检查肾功能，以确保早期诊断出累及肾脏的免疫介导不良反应
- 发生肾外免疫介导不良反应后很少发生肾脏免疫介导不良反应

正确答案：在每个治疗周期检查肾功能，以确保早期诊断出累及肾脏的免疫介导不良反应。应在开始免疫检查点抑制剂治疗前测量基线肌酐水平，并在每个治疗周期进行监测，以确保对累及肾脏的免疫介导不良反应做出早期诊断。肾脏毒副作用可发生在开始免疫治疗后的任何时间。在病例报告中，发病时间从 3 周到超过 8 个月不等，大多数病例的中位发病时间为约 3 个月。目前的证据并未提示患有基线肾病的患者具有更高的肾脏毒副作用发生风险，但他们可能更难以从这些毒副作用中恢复，并且更有可能进展为终末期肾病。累及肾脏的免疫介导不良反应可以单独发生，但更常见的是继发于肾外免疫介导不良反应。

问题 2：对于可能影响肾脏的免疫介导不良反应，您现在为患者提供咨询和教育有多大的信心？

(选择排列为 1 [不自信] 到 5 [非常自信])

答案选择：

- 1 - 不自信
- 2 - 有点自信
- 3 - 中等自信
- 4 - 比较自信
- 5 - 非常自信

肾脏毒副作用概述和患者咨询

文献已记载了多种免疫检查点抑制剂相关性肾脏毒副作用；然而，最常见的是急性肾小管间质性肾炎（AIN）。^[2,3] 该毒副作用在一项单中心研究中首次报道，其中 6 名患者在接受伊匹单抗、纳武单抗或派姆单抗（pembrolizumab）时经活检证实发生了急性肾小管间质性肾炎。^[5] 在一项多机构研究中，13 例急性肾损伤（AKI）病例中有 12 例经病理学评估证实病因为急性肾小管间质性肾炎。^[6] 在另一项单机构研究中观察到类似的发现，16 例急性肾损伤病例中有 14 例为急性肾小管间质性肾炎。^[2] 在这些急性肾小管间质性肾炎病例中，其中的一些患者还使用了与急性肾小管间质性肾炎相关的其他药物，如质子泵抑制剂或非甾体类抗炎药（NSAID）。在一些病例中，急性肾损伤与肾小球病相关，包括寡免疫肾小球肾炎（n=3）、免疫球蛋白 A 肾病（n=2）、膜性肾小球肾炎（n=1）、C3 肾小球肾炎（n=1）、局灶性节段性肾小球硬化（n=1）、淀粉样蛋白 A 淀粉样变性（n=1）。^[2] 据报道，开始免疫检查点抑制剂治疗后到发生肾脏免疫介导不良反应的时间，对于伊匹单抗约为 6 至 12 周，对于 PD-1 抑制剂为 3 至 12 个月，尽管这些不良反应可在免疫治疗开始后的任何时间发生（范围为 3 周到 > 8 个月）。^[3,7]

累及肾脏的免疫介导不良反应可以单独发生，但更常见的是发生于肾外免疫介导不良反应之后。^[5,6] 先前存在慢性肾病（CKD）的患者发生肾脏免疫介导不良反应的风险似乎并未增加，原因可能是这些不良反应为免疫介导性，而免疫检查点抑制剂治疗并不被认为具有直接的肾脏毒性。^[1] 此外，这些药物不经肾脏清除，因此先前存在的慢性肾病对这些药物的半衰期没有影响。^[8] 与其他大多数免疫介导不良反应一样，与单药治疗相比，免疫检查点抑制剂联合治疗时发生肾脏免疫介导不良反应的风险最高（分别为 2.0% 和 4.9%）。^[3] 高级别肾脏毒副作用似乎并不常见；对 3695 名接受免疫检查点抑制剂治疗的患者进行的汇总分析显示，在 <1.0 % 的患者中观察到 3 级或 4 级毒副作用。^[6] 尽管高级别不良反应似乎很罕见，并且报告的死亡人数很少，但及时识别累及肾脏的免疫介导不良反应以确保实施适当的干预并防止发生永久性肾功能衰竭仍然非常重要。

医疗服务人员（HCP）可以在患者开始免疫治疗之前采取几个重要步骤，来降低免疫介导不良反应的发生风险，并确保及早发现任何的免疫介导不良反应，包括持续进行医疗记录、保持更新及完整性；在开始免疫检查点抑制剂治疗之前进行全面的病史和体格检查；以及就免疫介导不良反应为患者及其家人进行教育（表 1）。^[3,9] 就累及肾脏的免疫介导不良反应而言，医生必须仔细评估患者的药物清单，以确定是否存在潜在的肾毒性药物，并尽可能暂停这些药物的使用。当与患者就免疫介导不良反应进行沟通时，患者及其家属应该认识到，他们是患者治疗（包括及时诊断免疫介导不良反应）的重要合作伙伴，如果他们有任何疑问或者怀疑患者发生了免疫介导不良反应，他们应该毫不犹豫地坦诚地与肿瘤科沟通。一些患者可能害怕报告免疫介导不良反应，因为他们担心他们必须停止治疗，这种情况尤其容易发生在后续的治疗线数中，当患者的治疗选择已用尽或有限时。在许多情况下，患者可以停止治疗而不会影响治疗结局，向患者做出解释可以让患者安心。

表 1. 在免疫检查点抑制剂治疗前采取的可降低累及肾脏和其他免疫介导不良反应发生风险的重要步骤^[3,9]

病历 • 对患者的医疗、社会和家族史进行全面的审查，并将发现的情况仔细记录在患者的病历中 □ 特别注意： ▶ 疾病/症状：自身免疫性疾病、合并症、传染病史、睡眠障碍、原先存在的肾病症状和体征（如疲劳、恶心、味觉障碍、全身无力） ▶ 药物/补充剂的使用：处方药、非处方药、维生素、矿物质、草药补充剂 ▶ 生活方式因素：吸烟史、饮酒、非法毒品的使用
患者的全面健康检查 • 根据癌症指南（如 NCCN、ASCO®、SITC、ESMO）进行全面的基线检查，包括肌酐、估算肾小球滤过率和蛋白尿
患者教育 • 为患者提供列有他们所应用的免疫检查点抑制剂、潜在的免疫介导不良反应和肿瘤科团队联系电话的钱包卡 □ 可建议他们在手机上保留一张钱包卡照片 • 就免疫介导不良反应为患者提供咨询，确保他们了解以下内容： □ 免疫介导不良反应可累及任何器官或组织，包括肾脏 □ 免疫介导不良反应可在治疗期间和治疗后 ≥ 1 年发生，因此即使在完成治疗后也需要保持警惕 □ 免疫介导不良反应可包括无症状性不良反应到危及生命的不良反应，甚至看似轻微的症状或体征（如头痛、肌肉痛）也可能非常重要，不应该被忽视 □ 出现以下症状或体征时应立即报告： ▶ 腹胀、排便模式变化、体重减轻或其他胃肠道症状 ▶ 肌肉无力或疼痛、关节疼痛或其他神经肌肉症状 ▶ 头痛、发热、视力变化、眼痛、严重疲劳、情绪变化或其他眼部或神经症状 ▶ 呼吸短促、咳嗽、胸痛或其他呼吸或心血管症状 ▶ 皮疹或其他皮肤变化 □ 需要对免疫介导不良反应保持高度警惕的自身免疫性疾病和合并症病史 □ 应尽快向肿瘤科报告住院、其他临床医生提供的治疗以及药物或补充剂的变化 □ 在接受任何免疫接种或疫苗接种之前，必须获得肿瘤科的同意

ASCO® = 美国临床肿瘤学会；ESMO = 欧洲肿瘤内科学会；GI = 胃肠道；NCCN = 美国国家综合癌症网络；OTC = 非处方药；SITC = 癌症免疫疗法协会。

病例 1（续）

Martin 的基线检查未见异常，肾功能正常，肌酐水平为 0.9 mg/dL。他可以接受治疗，并能很好地耐受前两个周期的治疗。当他来到诊所进行第 3 个周期的治疗时，他的肿瘤科医生注意到，他的肌酐水平已升高到 1.3 mg/dL。

问题 3： Martin 患有几级的急性肾损伤？

答案选择：

- 未患有急性肾损伤，他的肌酐水平正常
- 1 级急性肾损伤
- 2 级急性肾损伤
- 3 级急性肾损伤

正确答案： 1 级急性肾损伤。虽然 Martin 的肌酐水平接近正常值上限（1.2 mg/dL），但他的血清肌酐水平从基线增加了 ≥ 0.3 mg/dL，表明患有 1 级急性肾损伤。

急性肾损伤的分级

血清肌酐水平升高或进行性升高均可表明存在累及肾脏的免疫介导不良反应（表 2）。^[3,9] 但是，临床医生应该记住，严重的肾损伤可发生在患者的基线血清肌酐水平显著升高之前，并且即使增加值在 <1.5 倍的正常上限范围内仍可能具有临床意义。^[1,9] 此外，肌酐水平位于正常范围内（0.6-1.2 mg/dL）不一定能够排除肾脏毒副作用的存在。例如，一名肌肉量低的患者具有较低的 0.6 mg/dL 基线肌酐水平，当肌酐水平加倍升高至 1.2 mg/dL 时仍可记录为肌酐水平正常，但此时患者符合 1 级或 2 级急性肾损伤标准。^[1] 因此，临床医生应确保在每个治疗周期开始时测量患者的肌酐水平，并将该水平与之前治疗周期和基线时的水平进行比较。

表 2. 急性肾损伤的分级^[3,9]

分级/严重性	表现
1 级（轻度）	• 肌酐水平升高 ≥ 0.3 mg/dL • 肌酐水平高于基线的 1.5 到 2 倍
2 级（中度）	• 肌酐水平高于基线的 2 到 3 倍
3 级（重度）	• 肌酐水平高于基线 > 3 倍 • 肌酐水平 > 4.0 mg/dL
4 级（危及生命）	• 肌酐水平高于基线 > 6 倍

病例 1（续）

除了由上呼吸道感染引起的进食减少之外，Martin 没有其他的症状。他的血压为 110/72 mm Hg，他的脉搏是每分钟 100 次，体检未见显著异常。暂停他的氢氯噻嗪和免疫治疗，并给他应用 500 mL 的生理盐水。当他 2 天后返回到医院时，他的血压为 124/80 mm Hg，实验室检查显示，他的肌酐水平为 1.0 mg/dL，接近基线水平。重新为他开始免疫治疗。一个月后，Martin 进行了再次分期 CT 扫描，结果显示，肺结节几乎完全消退，他继续进行免疫治疗。然而，当他准备进行第 10 个周期的免疫治疗时，实验室检查表明，他的肌酐水平已升高到 2.0 mg/dL。回顾他过去几个治疗周期的实验室结果时发现，他的肌酐水平每个治疗周期约增加 0.3 mg/dL。暂停了他的免疫治疗，并为他应用 1 L 的生理盐水。2 天后重复进行的实验室检查显示，他的肌酐水平没有变化。

问题 4： 除暂停免疫治疗外，您管理 Martin 的 2 级急性肾损伤的下一步诊治方法是什么？

答案选择：

- 每 3 至 7 天监测肌酐和尿蛋白
- 开始每天应用 1 到 2 mg/kg 的强的松
- 转诊到肾病科并在必要时进行肾活检
- 开始应用免疫调节剂，如英夫利昔单抗（infliximab）

正确答案：

转诊到肾病科并在必要时进行肾活检。尽管应该监测他的肌酐和尿蛋白水平，但由于 Martin 正在应用多种可影响肾功能的药物，因此非常重要是要将他转诊到肾病科并在必要时进行肾活检。很难明确是免疫疗法还是其他药物导致急性肾损伤的发生，肾病科转诊可对此做出鉴别。只应在排除其他病因后才开始使用类固醇，从 0.5 mg/kg 至 1.0 mg/kg 的剂量开始，如果 2 级急性肾损伤持续 > 1 周，则将剂量增加至 1 mg/kg 至 2.0 mg/kg。如果类固醇治疗对急性肾小管间质性肾炎导致的急性肾损伤无效，可以考虑加用其他免疫调节剂，例如霉酚酸酯（MMF）或英夫利昔单抗，但这些治疗决策最好在与肾病科医生协商后进行。

肾活检的作用以及 1 级和 2 级急性肾损伤的一般管理

对于发生急性肾损伤的患者，成功的管理取决于确定肾脏并发症的根本原因。临床医生应进行全面的药物审查，包括使用的任何补剂，并考虑限制或停止任何具有潜在肾毒性的药物（如 NSAID、氢氯噻嗪）的使用，这可能最好与肾病科医生协商后实施，特别是对于应用多种药物治疗多发合并症的患者。NCCN 和 ASCO® 指南建议，对任何 ≥ 2 级肾损伤的患者进行肾病科会诊。^[3,9] 有免疫治疗经验的肾病科医生可决定是否应该进行肾活检，这对于肾脏不良反应可能存在多种潜在病因的患者的诊断特别有帮助。^[1]

经皮肾活检被认为是评估急性肾损伤和其他肾脏疾病的重要工具，且通常是一种安全的方法。^[10] 最常见的并发症是出血，大多数病例为轻微的出血。^[10] 在一项包括 34 项研究的系统回顾和荟萃分析中，9474 例患者使用实时超声引导的自动活检设备进行了自体肾活检，肉眼血尿发生率为 3.5%，需要输血的大出血发生率为 0.9%。^[11] 红细胞输血的风险在以下患者中增高：应用 14 号针头高于较小号的针头（2.1% 相比于 0.5%； $P = 0.009$ ），平均血清肌酐水平 ≥ 2.0 mg/dL 的患者的发生率较高（2.1% 相比于 0.4%； $P = 0.02$ ），女性患者的发生率较高（1.9% 相比于 0.6%； $P = 0.03$ ），以及因急性肾损伤进行活检患者的发生率较高（1.1% 相比于 0.04%； $P < 0.001$ ）。在 40 岁或以上的患者和收缩压 ≥ 130 mm Hg 的患者中也观察到较高的输血率，但这些发现没有达到统计学意义。^[11] 虽然这些数据并非专门针对癌症人群，但这些风险因素中至少有 2 项适用于大多数疑似发生肾脏免疫介导不良反应的患者：因急性肾损伤进行活检和血清肌酐升高 ≥ 2.0 mg/dL。此外，癌症患者的出血风险可能会增加，并且必须仔细权衡肾活检的风险和获益。对于血清肌酐升高的患者，使用去氨加压素可抵消尿毒症血小板的功能障碍性凝血。最后，肾活检可能是一些患者的禁忌症，例如仅有一个功能性肾脏的患者、发生病态肥胖的患者以及不能暂停抗凝剂或抗血小板药物治疗的那些患者。^[1]

对于血清肌酐水平迅速升高的患者，必须立即进行干预治疗，以防止发生不可逆的肾损害。因此，如果进行性急性肾损伤病例不能及时进行活检（例如，不能推迟应用抗凝剂 7-10 天以防止出血风险），可考虑经验性使用强的松进行治疗。^[1] 对于 2 级急性肾损伤患者，理想情况下，在排除其他病因后，建议每日使用 0.5 mg/kg 至 1.0 mg/kg 的强的松。如果 2 级急性肾损伤持续 > 7 天，则应开始每日应用 1 mg/kg 的强的松/甲基强的松龙。在症状缓解至 ≤ 1 级之前应继续进行类固醇治疗，然后在 4 至 6 周内递减剂量直至停药。在此期间应暂停免疫治疗，每隔 3 至 7 天评估一次肌酐和尿蛋白。^[3] 对于 1 级急性肾损伤患者，临床医生可以考虑在他们调查可能病因时暂停免疫治疗。他们还应该继续每 3 至 7 天监测肌酐和尿蛋白，以确保早期发现任何的上升趋势。^[3] 即便是肌酐升高值在 < 1.5 倍的正常上限范围内仍可能具有临床意义。^[9]

病例 1（续）

在 Martin 的肾病科预约会诊中，尿液分析和尿沉渣试验未见异常。随后进行了肾活检，证实患有急性肾小管间质性肾炎。讨论了使用类固醇来治疗 Martin 的免疫治疗相关性急性肾小管间质性肾炎。Martin 的女儿陪同他进行肿瘤科预约会诊，她即将获得药理学博士学位，她询问，类固醇是否可能影响免疫疗法的疗效，因为它们是免疫抑制剂。

问题 5： 根据目前可获得的数据，此时同时应用皮质类固醇将如何影响 Martin 的免疫检查点抑制剂治疗的疗效？

答案选择：

- 显著降低肿瘤反应，但不降低生存期
- 显著降低肿瘤反应和生存期
- 轻度提高肿瘤反应
- 数据尚无定论

正确答案： 数据尚无定论。关于皮质类固醇对免疫检查点抑制剂有效性的影响，数据还没有定论。目前还没有检查两者关系的前瞻性研究，但现有的数据表明，皮质类固醇的给药时机可能很重要。回顾性分析和系统回顾主要表明，免疫检查点抑制剂的治疗获益与在疗程后期应用免疫抑制治疗（IST）管理免疫介导不良反应之间不存在关联。然而，一些回顾性研究表明，在第一次免疫检查点抑制剂治疗之前不久或之后不久使用皮质类固醇可能对患者的预后产生负面影响。

皮质类固醇和抗生素对免疫检查点抑制剂治疗反应的影响

患者发生免疫介导不良反应时，应使用皮质类固醇来抑制免疫检查点抑制剂对淋巴细胞的激活；因此，有人担心皮质类固醇的使用可能会影响免疫治疗的疗效。有限的证据表明，类固醇使用与开始免疫检查点抑制剂治疗的时间可能具有相关性。^[12] 一些研究表明，在开始应用第一剂免疫检查点抑制剂之前不久或之后不久使用皮质类固醇可抑制患者对免疫疗法的反应，而其他研究表明，在疗程后期使用皮质类固醇（通常用于治疗免疫介导不良反应）不太可能影响治疗反应（表 3）。^[12-17] 由于缺乏有关皮质类固醇使用类型和剂量的信息，从这些配伍使用皮质类固醇和免疫检查点抑制剂的研究中得出的结论有局限性。此外，这些研究中的患者患有非小细胞肺癌或黑色素瘤；因此，结果可能不适用于所有癌症类型或甚至不适用于治疗某特定癌症类型的所有免疫检查点抑制剂。无论如何，在获得更多数据之前，在开始抗-PD-1 或抗-PD-L1 阻断治疗时避免使用皮质类固醇可能是明智的选择。

表 3. 调查皮质类固醇使用与免疫检查点抑制剂疗效之间的关系的回顾性研究^[12-17]

研究（数据）	癌症	免疫检查点抑制剂	免疫抑制治疗的时间 （相对于开始使用免疫检查点抑制剂的时间）	结论
Arbour 2018 （真实世界研究）	非小细胞肺癌	PD-1/PD-L1	基线免疫抑制治疗 （n = 90） 无/低剂量免疫抑制治疗 （n = 550）	与无/低剂量免疫抑制治疗组相比，基线免疫抑制治疗具有较差的无进展生存期（ $P = 0.03$ ）和总生存期（ $P < 0.001$ ）
Fucà 2019 （真实世界研究）	非小细胞肺癌	大多数应用 PD-1/ PD-L1	早期免疫抑制治疗 （n = 35）* 对照（n = 116）†	早期应用免疫抑制治疗的队列具有较差的疾病控制率（ $P = 0.006$ ）、无进展生存期（ $P = 0.003$ ）和总生存期（ $P < 0.001$ ）
Horvat 2015 （真实世界研究）	黑色素瘤	伊匹单抗 （CTLA-4）	使用免疫抑制疗法治疗免疫相关不良反应（n = 103） 无免疫抑制治疗（n = 195）	免疫抑制治疗对客观缓解率（ORR）或肿瘤治疗失败时间（TTF）无影响
Leighl 2015 （临床试验）	非小细胞肺癌	派姆单抗 （Pembrolizumab） （PD-1）	使用免疫抑制疗法治疗免疫相关不良反应（n = 30）	免疫抑制治疗对客观缓解率、疾病控制率（DCR）、无进展生存期或总生存期无影响
Scott 2018 （真实世界研究）	非小细胞肺癌	纳武单抗（PD-1）	早期应用免疫抑制治疗（≤ 30 天；n = 25） 无免疫抑制治疗（n = 144）	与无免疫抑制治疗队列相比，早期应用免疫抑制治疗的队列的总生存期较短（ $P = 0.006$ ）并且免疫检查点抑制剂的使用疗程较少（ $P = 0.002$ ）
Weber 2017 （临床试验）	黑色素瘤	纳武单抗（PD-1）	使用免疫抑制疗法治疗免疫相关不良反应（n = 114） 无免疫抑制治疗（n = 462）	免疫抑制治疗对客观缓解率无影响

DCR = 疾病控制率；irAE = 免疫相关的不良反应；ORR = 客观缓解率；OS = 总生存期；PFS = 无进展生存期；TTF = 治疗失败时间。

*早期进行免疫抑制治疗的队列包括 19 名在基线时使用免疫抑制治疗的患者和 16 名在开始免疫检查点抑制剂治疗后 28 天内使用免疫抑制治疗的患者（16 人中有 4 人用来治疗免疫相关不良反应）。^[12]

†对照队列中包括 48 例在开始应用免疫检查点抑制剂 > 28 天后才使用皮质类固醇的患者和 68 例未使用类固醇的患者。^[12]

还有一些证据表明，较高剂量的糖皮质激素可能对发生免疫介导不良反应的患者的总生存期和治疗失败时间产生负面影响。^[118] 在一项对 98 例发生伊匹单抗诱导性垂体炎的黑素瘤患者进行的研究中，与接受较高剂量糖皮质激素治疗的患者相比，接受较低剂量糖皮质激素治疗的患者总生存期和治疗失败时间显著延长（HR，0.24）。^[18] 较低剂量组未达到中值总生存期和治疗失败时间，而较高剂量组分别为 23.3 和 14.5 个月。^[18] 尚不清楚其他免疫介导不良反应（包括肾脏毒副作用）是否会观察到类似的结果，但研究结果强调了谨慎使用类固醇并权衡每位患者和每种免疫介导不良反应的获益和风险的重要性。

抗生素是另一类在应用于免疫检查点抑制剂治疗的患者时可能需要保持警惕的药物，因为已知这类药物会改变参与免疫治疗反应的肠道微生物组。^[19] 这与皮质类固醇和免疫检查点抑制剂治疗的关系尚未明确一样，目前还没有前瞻性研究来确定抗生素对免疫检查点抑制剂疗效的影响；然而，最近的几项回顾性研究表明，在免疫检查点抑制剂治疗前不久或治疗早期应用抗生素会对临床结局产生负面影响（表 4）。^[19-22] 一些证据还表明，增加抗生素的使用，包括更长的治疗时间和更多的疗程，可能会对临床结局产生更大的负面影响。^[19] 配伍使用抗生素和免疫检查点抑制剂的研究与类固醇研究存在相同的局限性，包括仅限于某些癌症类型和免疫检查点抑制剂治疗。目前还不清楚，某些种类的抗生素是否会比其他种类的抗生素对临床结局产生更大的影响。

应告知患者皮质类固醇和抗生素治疗的获益和风险；但大多数人可以放心，使用这些药物治疗他们的免疫介导不良反应不太可能会降低他们对免疫检查点抑制剂治疗的反应。此外，抗生素可能需要用于治疗严重和危及生命的感染，绝不应因担心降低免疫检查点抑制剂的疗效而暂停使用。然而，我们需要进一步的研究，以更好地明确与皮质类固醇、抗生素和其他可能会影响免疫系统的药物相关的风险，以及如何改善需要这些药物的患者的治疗结局。

表 4. 调查抗生素使用与免疫检查点抑制剂疗效之间的关系的回顾性研究^[19-22]

研究	癌症	免疫检查点抑制剂 (ICI) 和抗生素 (ATB)	应用抗生素 (ATB) 的时间 (相对于开始使用免疫检查点抑制剂 (ICI) 的时间) 和患者队列	结论和发现
Pinato 2019	非小细胞肺癌、黑素瘤和其他组织分型	大多数应用抗 PD-1/PD-L1 青霉素	应用 ICI 前 ≤30 天应用过 ATB 相比于应用 ICI 前 ≤7 天应用过 ATB (同时应用) 非小细胞肺癌 (n = 119) 黑素瘤 (n = 38) 其他组织分型 (n = 39) 应用 ICI 前进行 ATB 治疗的患者总数 (n = 28) 同时应用 ATB 的患者总数 (n = 68)	开始 ICI 之前应用 ATB 具有较差的总生存期 (但同时应用 ATB 则不影响) <u>之前应用 ATB 相比于不应用 ATB</u> 非小细胞肺癌: 总生存期 2.5 个月相比于 26 个月 ($P < 0.001$) 黑素瘤: 总生存期 3.9 个月相比于 14 个月 ($P < 0.001$) 其他组织分型: 总生存期 1.1 个月相比于 11 个月 ($P < 0.001$)
Derosa 2018	非小细胞肺癌和肾细胞癌	抗 PD-1/PD-L1 单药治疗或联合治疗 主要是 β-内酰胺或喹诺酮	开始 ICI 治疗后 ≤30 天内应用 ATB 总患者数 (N = 360) 经 ATB 治疗的肾细胞癌患者 (n = 16) 未经 ATB 治疗的肾细胞癌患者 (n = 105) 经 ATB 治疗的非小细胞肺癌患者 (n = 48) 未经 ATB 治疗的非小细胞肺癌患者 (n = 191)	应用 ATB 治疗的患者的总生存期差于无 ATB 治疗的患者 非小细胞肺癌: 总生存期 7.9 个月相比于 24.6 个月 (HR, 4.4; 95% CI, 2.6, 7.7; $P < 0.01$) 肾细胞癌: 总生存期 17.3 个月相比于 30.6 个月 (HR, 3.5; 95% CI, 1.1, 10.8; $P = 0.03$).
Huemer 2018	非小细胞肺癌	抗 PD-1/PD-L1 (纳武单抗或派姆单抗) 大多为青霉素、氟喹诺酮和碳青霉烯类抗生素	开始应用 ICI ≤1 个月内应用 ATB 或开始应用 ICI 1 个月后应用 ATB 非小细胞肺癌患者总数 (N = 30) 经 ATB 治疗的患者 (n = 11)	应用 ATB 治疗的患者的总生存期差于无 ATB 治疗的患者 ATB 组总生存期为 7.5 个月相比于无 ATB 组的 15.1 个月 (HR, 0.31; 95% CI, 0.02, 0.78; $P = 0.026$)
Tinsley 2018	非小细胞肺癌、肾细胞癌、黑素瘤	免疫检查点抑制剂未报道 多数为 β-内酰胺和大环内酯类抗生素	开始 ICI 治疗前 ≤2 个星期应用 ATB 或开始 ICI 治疗后 6 个星期应用 ATB 总患者 (N = 303) 黑素瘤 (n = 201) 非小细胞肺癌 (n = 56) 肾细胞癌 (n = 46) 不同肿瘤类型的 ATB 治疗患者 (N = 94)	使用 ATB 是较差的无进展生存期和总生存期的独立预测因子 ATB 累积使用 (使用 >10 天, 多个并行或连续疗程) 与较差的无进展生存期和总生存期相关联, 与临床因素无关 <u>ABT 治疗相比于无 ATB 治疗</u> 无进展生存期 97 天相比于 178 天 ($P = 0.049$) 总生存期 317 天相比于 651 天 ($P = 0.001$) <u>累积 ATB 使用</u> 无进展生存期为 87 天 (95% CI, 83, 122; $P = 0.0093$) 总生存期为 193 天 (95% CI, 96, 355; $P = 0.00021$)

ATB = 抗生素

病例 1（续）

Martin 开始每天应用 100 mg 的强的松进行治疗，肌酐水平在 7 天内改善至 1.2 mg/dL，之后在 1 个月内对类固醇进行剂量递减直至停药。在此期间，他的肌酐水平保持稳定。虽然影像学检查显示，他一直保持良好的治疗反应，但 Martin 表示担心他的癌症没有得到积极治疗，并询问他是否可以恢复纳武单抗-伊匹单抗治疗。

问题 6：根据目前的指南和 Martin 的肌酐水平历史，您是否会建议此时再次应用免疫治疗？

答案选择：

- 只有当在他的肌酐水平恢复到 0.9 mg/dL 的基线水平时才可再次应用
- 可以，他的肌酐水平正常并且 < 1.5 倍的基线水平
- 可以，但仅限于纳武单抗单药治疗
- 不可以，重复发生肾脏毒副作用的风险过高，因为这是他发生的第二次肾脏不良反应

正确答案：可以，他的肌酐水平正常并且 < 1.5 倍的基线水平。发生 1 级或 2 级肾脏免疫介导不良反应的患者可以在急性肾损伤缓解至 ≤ 1 级时恢复免疫治疗，特别是在他们的肌酐水平迅速恢复正常。严重急性肾损伤（3 级或 4 级）患者通常需要永久停药；但即使在这种情况下，一些发生肾脏免疫介导不良反应的患者仍可能继续进行免疫检查点抑制剂治疗，特别是在他们已经用尽了他们的治疗选择时。对于之前发生过严重肾脏毒副作用的患者，当使用联合免疫检查点抑制剂治疗时，有时会停用毒性较大的药物（即伊匹单抗）以降低免疫介导不良反应复发的风险。

再次应用免疫检查点抑制剂

NCCN 指南建议，可在 1 级或 2 级肾脏毒副作用缓解至 ≤ 1 级后恢复免疫检查点抑制剂治疗，如果肌酐稳定，则在考虑恢复免疫检查点抑制剂治疗时配伍使用类固醇。^[3] 他们还建议，严重（3 级或 4 级）蛋白尿的病例应永久停药；但如果没有其他治疗选择，这种情况下的一些患者可继续接受免疫检查点抑制剂治疗。做出是否重新进行免疫治疗的决定时，可考虑免疫检查点抑制剂治疗是作为辅助治疗还是姑息性治疗，在辅助治疗中停药的阈值通常较低。^[1]

就发生重度免疫介导不良反应后再次应用免疫检查点抑制剂的安全性而言，相关的临床试验前瞻性数据有限，因为试验方案通常需要在此类事件后永久停用免疫检查点抑制剂治疗。^[23] 由于抗-CTLA-4 药物可导致比抗 PD-1 和抗 PD-L1 药物更严重的免疫介导不良反应，因此对于发生重度甚至是某些发生中度免疫介导不良反应的病例，通常建议永久停用免疫检查点抑制剂联合用药方案中的抗 CTLA-4 成分。^[3] 一项调查该治疗方法的回顾性研究表明，在联合治疗后发生需要免疫抑制治疗的重度免疫介导不良反应后，许多患者可以安全地再次进行抗 PD-1 治疗；但是，这些患者复发或新发免疫介导不良反应的风险增加。^[24] 与在疗程晚期（≥ 3 个月）发生初始免疫介导不良反应的患者相比，在疗程早期（< 3 个月）发生初始免疫介导的患者在再次治疗时更可能复发或新发免疫介导不良反应（分别为 20% 和 67%； $P = 0.0079$ ）。再次用药的患者均未发生累及肾脏的免疫介导不良反应；因此，相比于其他的严重免疫介导不良反应患者，该患者群体的再次用药风险尚未明确。再次进行免疫检查点抑制剂治疗的病例报告显示出不同的治疗结局。在一个病例系列中，2 名患者在激素治疗急性肾损伤好转后再次接受免疫检查点抑制剂治疗，并未发生复发性急性肾损伤。^[6] 相比之下，在一项病例研究中，患者在不使用类固醇的情况下肾功能初步恢复，之后再次接受 PD-1 抑制剂治疗，但 2 个月后发生了严重的复发性急性肾损伤。^[5]

已鉴定出几个风险因素，这些因素可使发生肾脏免疫介导不良反应的患者在再次用药时发生永久性肾功能衰竭的风险增加，包括肌酐水平未正常化或正常化缓慢（> 30 天），以及基线时存在晚期肾病。^[1] 此外，在考虑再次应用任何的免疫检查点抑制剂时，必须仔细权衡每位患者的获益和风险，包括考虑其他可用的治疗方案、是否有潜在的自身免疫性疾病或肾脏疾病可使再次用药的风险增加、患者已接受多少疗程的治疗以及治疗反应如何。目前的数据表明，对治疗表现出良好初始反应的患者可能不需要再次用药，因为他们的治疗反应似乎是持久性的。^[25]

发生肾脏免疫介导不良反应后再次用药时，应与了解肾脏疾病及其治疗的肾内科医生合作进行。^[1] 患者还应该了解，肾脏毒副作用复发或发生其他严重的免疫介导不良反应的风险可能会增加，并且需要更加谨慎的临床监测并对异常体征或症状保持高度警觉。虽然肾脏毒副作用通常是实验室发现，但疲劳、恶心、味觉障碍和全身无力等非特异性症状与急性肾损伤相关。在开始再次用药之前，肿瘤科医生和肾内科医生还应测定新的基线肌酐水平，并应在开始再次用药后的前几个月每周监测肌酐和尿蛋白水平，以确保早期发现任何高于新基线水平的肌酐升高。任何高于新基线水平 1.5 倍的肌酐升高都需要及时进行干预，包括暂停免疫检查点抑制剂治疗和重新开始使用类固醇，以降低永久性肾损伤的发生风险。^[1]

病例 1 总结

Martin 重新开始纳武单抗-伊匹单抗治疗，没有发生进一步的肾脏毒副作用。在此期间他暂停了质子泵抑制剂的应用。继续对他进行密切监测。

病例 2：患者病史和临床表现

Romana 是一名 55 岁的女性，有高血压和常染色体显性多囊肾病史，需要进行血液透析治疗。她从堂兄的妻子那里接受了一项活体、无亲缘关系的肾移植术，没有出现任何术后并发症。她的最低肌酐水平稳定在 1.4 mg/dL。她的维持免疫抑制方案包括每日一次 5 mg 的氨氯地平（amlodipine）、每日一次 5 mg 的强的松、每日两次 750 mg 的霉酚酸酯（MMF）以及每日两次 3 mg 的他克莫司（tacrolimus）。

移植术后五年，Romana 发生了急性发作的肉眼血尿，并将其转诊至泌尿科。她接受了膀胱镜检查。膀胱内检查显示，在膀胱三角区上部存在 3 厘米的带蒂肿块，并延伸至肌层。她接受了膀胱切除术，并通过回肠膀胱术形成新膀胱。她的淋巴结存在转移性病灶，CT 扫描显示，盆腔存在 5 个可能与转移相关的病灶。她的肌酐水平为 2.0 mg/dL，与前两年的水平相同。Romana 被转到肿瘤科，在这期间讨论了她的治疗方案。

问题 7： 在开始癌症治疗之前，是否有必要暂停 Romana 所有的免疫抑制治疗？

答案选择：

- 不需要，她可以继续接受所有的免疫抑制治疗
- 不需要，但应该停用 MMF 并降低他克莫司的剂量
- 不需要，只需要暂停氨氯地平和强的松
- 需要，应暂停所有的免疫抑制治疗

正确答案： 不需要，但应该停用 MMF 并降低他克莫司的剂量。对于大多数移植受者，尤其是肾功能良好的肾移植受者，应在开始癌症治疗之前修改免疫抑制治疗方案。通常需要停用 MMF 并降低他克莫司剂量，以平衡癌症治疗的需要及维持同种异体移植植物正常的需要。

平衡免疫抑制与癌症治疗

肾移植受者需要维持免疫抑制治疗以防止发生急性排斥和同种异体移植肾脏失功。维持免疫抑制的最佳治疗方案尚未确定，用药组合因患者而异；然而，这些用药组合通常使用具有不同作用机制的药剂，目标是最大程度提高治疗方案的总体疗效，同时降低与每类药物相关的风险。这些组合中最常用的药物包括糖皮质激素、抗代谢药（例如硫唑嘌呤 [azathioprine]、MMF、肠溶霉酚酸钠 [mycophenolate sodium]）、钙调神经磷酸酶抑制剂（例如环孢菌素 A [cyclosporin A]、他克莫司 [tacrolimus]）、mTOR 抑制剂（如依维莫司 [everolimus]、西罗莫司 [sirolimus]）和选择性 T 细胞共刺激阻断剂贝拉西普（belatacept）。^[26] 大多数患者使用三联用药，包括钙调神经磷酸酶抑制剂、抗代谢药和皮质类固醇；但在极少数情况下，一些患者仅接受单药治疗，如强的松。^[26]

尽管终身维持治疗对于预防同种异体移植失败是必要的，但这些药物的应用可能会增加移植受者罹患癌症的风险，其风险是年龄、性别和种族相匹配的一般人群的 2 至 4 倍。^[27] 尤其是，在移植受者中普遍存在的癌症（如皮肤癌、移植后淋巴组织增殖性疾病 [PTLD]、卡波西肉瘤 [KS]、肺癌、肝癌、肾癌）和/或具有病毒性疾病被认为是由免疫抑制剂引起或因之加剧。^[28] 以下证据支持这一观点：单独减少免疫抑制可控制或消除某些肾移植受者的某些恶性肿瘤。^[27,28] 在一项针对 KS 患者（N = 12）的回顾性单机构研究中，降低免疫抑制剂剂量或停用免疫抑制剂可使所有患者的完全缓解（包括内脏受累的患者），而无需外科手术、化疗或放疗。^[29] 在随访期间（46 ± 19 个月），2 名患者因慢性排斥反应导致移植失败，1 名患者在服用泼尼松和硫唑嘌呤时出现 KS 复发，但其余患者均无发生该疾病，移植功能正常，平均肌酐水平为 1.4 ± 0.5 mg/dL。^[29]

在大多数移植受者中，单独减少或停用免疫抑制剂不太可能是治疗癌症的充分干预措施；但是，减少免疫抑制维持治疗是大多数移植受者的癌症管理的关键组成部分，据认为，这样可有助于患者的免疫系统控制恶性肿瘤，同时仍然能够防止发生同种异体移植失败。^[27] 用于修改免疫抑制的具体方案尚未完全确定，并且修改的程度将取决于患者的疾病程度、癌症类型、当前维持方案和移植失败的风险。修改方案可能包括停用药物、降低剂量或完全更换药物。鉴于决策的复杂性和患者可能面临危险的严重性，应与移植肾内科医生密切合作，调整免疫抑制维持治疗。

病例 2（续）

Romana 停用了 MMF，他克莫司剂量减至每天两次，每次 2 mg。讨论了癌症治疗方案，鉴于患者潜在的慢性肾脏疾病 (CKD)，对铂类化疗有些顾虑，因此决定开始每 3 周应用 200 mg 的派姆单抗 (pembrolizumab) 进行免疫治疗。一周后，她报告说，回肠膀胱的尿量减少。实验室检查显示，她的肌酐水平从 2.0 mg/dL 的治疗前基线水平上升至 2.8 mg/dL。

问题 8： 以下哪一项是最合理的下一步诊治方法？

答案选择：

- 继续免疫检查点抑制剂治疗并密切监测肌酐水平
- 开始经验性治疗急性排斥反应
- 开始经验性治疗急性肾小管间质性肾炎
- 转诊进行肾脏超声检查以排除肾积水和肾病

正确答案： 转诊进行肾脏超声检查以排除肾积水和肾病。应转诊 Romana 进行肾超声检查以排除肾积水，该病症可见于某些因输尿管回肠吻合术导致结合处狭窄的患者。阻塞也常见于肾移植受者，因为供体输尿管被切除并附着在受者的膀胱上，因此有可能在吻合处形成瘢痕并出现狭窄。虽然进行免疫检查点抑制剂治疗时可能发生急性肾小管间质性肾炎，但是 1 周对于发生急性肾小管间质性肾炎而言时间过短。虽然有可能发生急性排斥，但不应凭经验治疗。

排除肾积水：肾移植受者发生急性肾损伤的另一个病因

大多数累及肾脏的免疫介导不良反应发生于疗程后期，通常发生于开始免疫检查点抑制剂治疗后 ≥ 3 个月；因此，开始免疫检查点抑制剂治疗后早期发生的肾脏毒副作用疑似为非免疫检查点抑制剂相关性病因导致。其中的一个病症是肾积水，因尿潴留而出现一个或两个肾脏肿胀。虽然肾积水可累及任何患者，包括没有肾病的患者，但它是肾移植患者中最常见的泌尿系统并发症，在所有移植受者中的发生率高达 10.2%。^[30]

由于肾积水的表现与急性排斥相似，两者都会导致肌酐水平升高，因此区分这两种病症非常重要，特别是它们需要采取截然不同的干预措施。最明确的诊断和治疗工具是应用顺行性肾盂造影及经皮放置肾造瘘管；然而，该干预措施具有侵入性，并且与显著的风险相关，包括出血、感染以及较为罕见的对邻近器官的意外伤害。^[30,31] 此外，当怀疑肾积水时可选择进行肾脏超声，这是一种非侵入性且广泛应用的诊断方式。^[30] 肾积水通常由并发症引起，例如输尿管狭窄或移植输尿管的压迫。对于移植后数月或数年的患者，应怀疑输尿管狭窄是潜在的病因，因为这通常是移植的晚期并发症。

病例 2（续）

将 Romana 转诊到肾病科。肾脏超声显示，同种异体移植肾脏发生肾积水，并且因输尿管回肠接合处严重狭窄放置了输尿管支架。两天后，她的肌酐水平改善至 2.1 mg/dL。她继续进行免疫治疗，3 个月后 CT 扫描显示，除 1 个骨盆转移灶之外，所有转移灶均消退。她的病情继续保持稳定，常规实验室检测显示，肌酐水平稳定；然而，在开始第 12 个治疗周期之前，她致电肿瘤科办公室，报告发生有低热以及同种异体移植肾脏处存在压痛。她的肌酐水平为 4.2 mg/dL。尿液分析显示不存在白细胞，培养结果为阴性。非造影剂增强 CT 扫描显示，同种异体移植肾脏无肾积水或肾周渗漏。存在单一的骨盆转移灶，与之前的成像相比大小稳定。

问题 9：以下哪一项是最合理的下一步诊治方法？

答案选择：

- 对同种异体移植肾脏进行活检
- 开始应用类固醇治疗急性肾小管间质性肾炎
- 强化免疫抑制以治疗急性排斥反应
- 转诊进行透析，以治疗急性排斥反应

正确答案：对同种异体移植肾脏进行活检。由于已经排除了肾积水和尿路感染，因此应对 Romana 的同种异体移植肾脏进行活检以确定她的急性肾损伤是由急性排斥反应还是由免疫检查点抑制剂相关的并发症（如急性肾小管间质性肾炎）导致。虽然急性肾小管间质性肾炎和急性排斥都需要皮质类固醇治疗，但它们在如何处理进一步的免疫抑制措施方面有所不同。因此，确定急性肾损伤的原因至关重要，这能为她提供最佳的机会，以维持同种异体移植正常以及继续免疫治疗。将她转诊进行透析还为时过早。

免疫检查点抑制剂治疗患者的同种异体移植肾脏活检和同种异体移植排斥反应

对移植的肾脏进行活检通常是在怀疑发生急性或慢性肾移植排斥反应或急性肾损伤病因不明时进行。当血清肌酐水平存在高于基线水平的趋势而不仅仅是单次的升高时，需要怀疑急性排斥反应的发生；但一些临床医生建议，应对血清肌酐升高 $\geq 25\%$ 基线水平的任何移植受者进行活检。^[32] 除血清肌酐水平升高外，一些患者可出现伴随症状，包括发热、水肿、尿量减少、疲劳以及移植部位的疼痛或压痛，这会进一步加大对同种异体移植排斥反应的怀疑。然而，这些症状很少见。还可以观察到与肾小球肾炎无关的蛋白尿。

虽然某些临床结果显示疑似发生了肾同种异体移植失败，但是同种异体移植活检对于确定诊断是必要的，因为多种病因可以导致急性肾损伤，只能通过活检与同种异体移植排斥反应进行鉴别。^[28] 此外，对于并非由急性或慢性排斥引起的急性肾损伤，使用额外的免疫抑制药物治疗可能是有害的。其中一个此类病因是 BK 多瘤病毒（BKV），可通过降低免疫抑制进行治疗。^[28] BKV 肾病是发生于肾移植患者的另一个主要问题，它与 50% 的病例中的移植失败相关，进一步强调了在开始治疗前做出正确诊断的必要性。^[33] 此外，改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcome）指南建议，除非活检会显著延迟治疗，否则应在治疗疑似的排斥反应之前进行活检。^[28]

对于接受免疫治疗的移植受者，同种异体移植排斥反应是一个令人担心问题，并且由于其脱靶炎症效应和免疫介导不良反应，在这些患者中使用免疫检查点抑制剂治疗受到限制。此外，与自身免疫性疾病患者一样，器官移植受者被排除在临床试验之外，因此免疫检查点抑制剂治疗在这一人群中的安全性和有效性尚不明确。在一份包括 39 例免疫检查点抑制剂治疗的移植受者（23 例肾脏、11 例肝脏、5 例心脏）的 2019 年系统回顾和机构经验报告中，41% 的患者报告发生了同种异体移植排斥反应（11 例肾脏 [48%]、4 例肝脏 [36%]、1 例心脏 [20%]）。^[34] 尽管通常认为接受抗 PD-1 治疗患者的发生排斥反应的风险高于抗-CTLA-4 药物治疗的患者，^[3] 但该回顾显示，应用这些药物时的排斥反应发生率类似（40% 相比于 36%）；但抗-PD-1 组中的 6 名患者之前已接受了伊匹单抗（ipilimumab）治疗，因此抗-PD-1 组中可能存在两种类别免疫检查点抑制剂的双重组合效应。发生肾移植排斥的中位时间是开始免疫检查点抑制剂后 21 天（95% CI, 19.3, 22.8 天）。总体而言，在 40% 的发生同种异体移植排斥反应的患者中观察到肿瘤的治疗反应，而在未发生同种异体移植排斥反应患者中，出现肿瘤治疗反应的比率为 52%。^[34]

目前尚不清楚，免疫检查点抑制剂治疗是否直接导致同种异体移植排斥，或者是否由降低免疫抑制或其他因素导致。同样，目前还不清楚哪些患者可能更易于发生同种异体移植排斥反应。尽管接受免疫检查点抑制剂治疗的患者发生同种异体移植排斥的风险增加，但在接受移植的患者中，它仍然是一种很有前途的抗癌策略，并且不应因担心同种异体移植排斥反应而放弃免疫治疗，因为其他癌症治疗并非没有风险并且其中的很多疗法具有肾脏毒副作用。NCCN 指南建议，如果存在可为实体器官移植患者在发生移植排斥反应时应用的可行的替代治疗方案，这些患者就可能适合应用免疫治疗，特别是在不存在移植排斥反应的预先证据且他们处于维持免疫抑制治疗的情况下。^[3]但在治疗前，应与患者讨论急性排斥反应的发生风险。

病例 2（续）

对 Romana 的同种异体移植肾脏实施了活检，结果显示为急性细胞排斥反应（Banff III 级 T 细胞介导的排斥反应 [TCMR]）。

问题 10：以下哪一项是最合理的下一步诊治方法？

答案选择：

- 开始静脉应用（IV）甲泼尼龙（solumedrol）
- 重新开始 MMF 治疗
- 开始应用抗 T 细胞抗体
- 永久停用免疫检查点抑制剂治疗并转诊进行透析

正确答案：开始静脉应用（IV）甲泼尼龙。最常用的针对急性细胞排斥反应的一线治疗是皮质类固醇治疗，通常经静脉应用甲泼尼龙。目前还不应永久停用免疫检查点抑制剂治疗并进行透析，原因是在一些患者中已经观察到高剂量皮质类固醇具有治疗反应，在接受同种异体移植失败之前应尝试应用。MMF 用于维持免疫抑制治疗，并不用于治疗急性排斥反应。在严重的类固醇难治性急性肾移植排斥反应病例中，可考虑使用抗 T 细胞抗体。然而，应首先尝试经静脉应用皮质类固醇，并且 T 细胞耗竭抗体可能会干扰抗癌免疫。

管理免疫检查点抑制剂治疗患者的急性细胞排斥反应

对于如何管理接受免疫检查点抑制剂治疗的患者的急性细胞排斥反应，目前还没有明确的指南。一般而言，使这些患者的同种异体移植维持正常的策略应遵循一般的急性排斥指南，最常用的一线治疗策略是静脉应用甲泼尼龙，剂量为每天 250 至 500 mg，持续 3 天。^[28]虽然大多数未患癌症的移植受者对高剂量皮质类固醇有治疗反应，^[28]尚不清楚在免疫检查点抑制剂治疗的个体中是否也是如此。在一项对 39 例免疫检查点抑制剂治疗的移植受者进行的小型研究中，尽管采用了大剂量皮质类固醇积极治疗，16 例（81%）同种异体移植失败病例中有 13 例出现移植失败。^[34]其中一些患者还接受了透析（n = 11）和/或通过加用西罗莫司、他克莫司、MMF 或静脉用免疫球蛋白（n = 5）进行强化免疫抑制治疗。但是，研究者还观察到免疫介导不良反应与之前 3 期研究报告中的不良反应类似（主要见于未发生排斥反应的患者队列中），研究者因此推测，移植受者中的风险可能由同种异体免疫和急性同种异体移植排斥导致，而不是由免疫检查点抑制剂治疗诱导的免疫介导不良反应导致。他们还指出，他们的发现可能表明，介导发生免疫介导不良反应和介导发生同种异体移植免疫反应的免疫机制可能存在差异。^[34]

已报道的有助于治疗无癌症患者抗体介导的排斥反应的其他策略包括血浆置换、静脉用免疫球蛋白、抗 CD20 抗体和抗 T 细胞抗体，后者据报道可延长大剂量皮质激素难治性或发生后续排斥的受者的移植物的存活率。^[28] 鉴于癌症和同种异体移植排斥患者所面临的治疗决策的复杂性，多学科治疗方法至关重要。理想情况下，由肾病科医生、肿瘤科医生和任何其他的相关专科医生（例如，Romana 病例中的泌尿科医生）组成的多学科肿瘤团队开会并讨论患者的病例，以提出最佳方案，以平衡保持移植物正常的目标和继续进行癌症治疗。然后将与患者讨论这些治疗选择，患者将决定如何继续治疗，并理解每种选择的风险和潜在获益。

病例 2 总结

Romana 应用 500 mg 的甲泼尼龙治疗 3 天；但是，在接下来的几天里，她的血清肌酐继续升高至 6 mg/dL。此时，由她的肿瘤科医生、移植肾病科医生和泌尿科医生组成的多学科团队与她讨论了可能的治疗选择，包括加强免疫抑制以保护她的同种异体移植物。她决定放弃任何维持移植物功能的策略，以便继续抗癌治疗。继续为她使用派姆单抗，同时应用与之前相同剂量的他克莫司和泼尼松。她进展为终末期肾病，并开始血液透析治疗。

缩写

AIN = 急性肾小管间质肾炎

AKI = 急性肾损伤

ASCO® = 美国临床肿瘤学会

ATB = 抗生素

BKV = BK 多瘤病毒

CI = 置信区间

CKD = 慢性肾病

CT = 电子计算机断层扫描

CTLA-4 = 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4

DCR = 疾病控制率

ESMO = 欧洲医学肿瘤学会

GI = 胃肠

HCP = 医疗服务人员

HR = 风险比

ICI = 免疫检查点抑制剂

imAE = 免疫介导的不良反应

irAE = 免疫相关不良反应

IST = 免疫抑制治疗

IV = 静脉内

KS = 卡波西肉瘤

MMF = 霉酚酸酯

NCCN = 美国国家综合癌症网络

NSAID = 非甾体类抗炎药

NSCLC = 非小细胞肺癌

ORR = 客观缓解率

OS = 总生存期

OTC = 非处方

PD-1 = 程序性细胞死亡蛋白-1

PD-L1 = 程序性细胞死亡配体 1

PFS = 无进展生存期

PTLD = 移植术后淋巴增殖性疾病

RCC = 肾细胞癌

SITC = 美国癌症免疫治疗协会

TCMR = T 细胞介导的排斥反应

TTF = 肿瘤治疗失败时间

参考文献

1. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *The Oncologist*. 2019;24:1-8.
2. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7:2.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Management of immunotherapy-related toxicities, v. 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf. Updated April 8, 2019. Accessed July 15, 2019.
4. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2017;45:160-169.
5. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:287-291.
6. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90:638-647.
7. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:936-942.
8. Centanni M, Moes DJAR, Troconiz IF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:835-857.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Clin Oncol*. 2018;36:247-249.
10. Visconti L, Cernaro V, Ricciardi CA, et al. Renal biopsy: still a landmark for the nephrologist. *World J Nephrol*. 2016;5:321-327.
11. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:62-73.
12. Fucà G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2019;4:e000457.
13. Arbour KC, Mezquita L, Long N, 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 Clin Oncol*. 2018;36:2872-2878.
14. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33:3193-3198.
15. Leighl N, Gandhi L, Hellmann M. Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. *J Thorac Oncol*. 2015;10:S233.
16. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1771-1775.
17. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:785-792.
18. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124:3706-3714.
19. Tinsley N, Zhou C, Villa S, et al. Cumulative antibiotic use and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:3010.
20. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Antibiotic treatment prior to immune checkpoint inhibitor therapy as a tumor-agnostic predictive correlate of response in routine clinical practice. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 8):147.
21. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:1437-1444.

22. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9:16512-16520.
23. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
24. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):9012.
25. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:180.
26. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, et al. Immunosuppression after renal transplantation. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2019;1-6. <https://doi.org/10.1007/s12254-019-0507-4>.
27. Doshi MD. Chapter 16: Cancer in Solid Organ Transplantation. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter16.pdf>. Published 2016. Accessed July 22, 2019.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(suppl 3):S1-155.
29. Duman S, Töz H, Aşçi G, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:892-896.
30. Nadri QJ, Nabi Z. Nonobstructive hydronephrosis of a kidney transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:1140-1142.
31. Berger PM, Diamond JR. Ureteral obstruction as a complication of renal transplantation: a review. *J Nephrol*. 1998;11:20-23.
32. Ahmad I. Biopsy of the transplanted kidney. *Semin Intervent Radiol*. 2004;21:275-281.
33. Dao M, Péciaux A, Bessede T, et al. BK virus-associated collecting duct carcinoma of the renal allograft in a kidney-pancreas allograft recipient. *Oncotarget*. 2018;9:15157-15163.
34. 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 Immunother Cancer*. 2019;7:106.