

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)06-0129-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.06.029



替雷利珠单抗免疫相关不良事件研究进展*

卢少欢, 李 杨, 蒙光义[△]

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院, 广西 玉林 537000)

摘要:目的 为临床安全使用替雷利珠单抗提供参考。方法 检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库及 PubMed, Embase, Web of Science 等数据库(检索时限自建库起至 2023 年 4 月 30 日), 对替雷利珠单抗安全性的相关临床研究、上市后不良反应的个案报道等 30 多篇文献进行系统整理, 总结替雷利珠单抗免疫相关不良事件(irAE)的发生特点。结果 不同的临床试验中, 替雷利珠单抗 irAE 总发生率为 22.2%~76.7%; 其中 ≥3 级 irAE 的发生率为 7.0%~36.7%。替雷利珠单抗相关 irAE 常发生于皮肤系统、内分泌系统、消化系统、泌尿系统、呼吸系统、心血管系统, 临床表现为皮疹, 甲状腺功能异常、高血糖, 腹泻, 肾功能损伤, 肺炎, 心肌病等。基于目前的临床观察及相关研究, 替雷利珠单抗 irAE 程度大多轻微, 未导致治疗中断。结论 irAE 发生情况显示, 替雷利珠单抗用于临床恶性肿瘤的抗肿瘤治疗有一定安全性, 但作为新上市的药物, 临床应用时间短, 经验相对不足, 建议临床医师严格把握适应证, 做好用药监护, 以确保用药安全。

关键词: 替雷利珠单抗; 免疫相关不良事件; 恶性肿瘤; 药品不良反应; 安全性评价

Research Progress of Tislelizumab - Induced Immune - Related Adverse Events

LU Shaohuan, LI Yang, MENG Guangyi

(The First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi, China 537000)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of tislelizumab in clinical practice. **Methods** More than 30 literature such as clinical studies on the safety of tislelizumab and case reports of adverse reactions after its marketing in the CNKI, VIP, WanFang, CBM, PubMed, Embase, Web of Science and others from the inception of these databases to April 30, 2023 were searched to systematically summarize the characteristics of tislelizumab - induced immune - related adverse events (irAEs). **Results** In different clinical trials, the total incidence of tislelizumab - induced irAEs was in the range of 22.2% to 76.7%, with the incidence of irAEs ≥ grade three in the range of 7.0% to 36.7%. Tislelizumab - induced irAEs commonly occurred in the skin system, endocrine system, digestive system, urinary system, respiratory system, cardiovascular system, and clinical manifestations included rash, thyroid dysfunction, hyperglycemia, diarrhea, renal function damage, pneumonia, cardiomyopathy and so on. The current clinical observations and related studies showed that the tislelizumab - induced irAEs were mostly mild and did not lead to treatment interruption. **Conclusion** The occurrence of irAEs indicates that tislelizumab has a certain safety in the clinical application for malignant tumor treatment. However, as a newly marketed drug, the clinical application time of tislelizumab is short, and clinical physicians have limited experience in its application. It is suggested that clinical physicians should pay more attention to the indication control and medication monitoring to ensure the medication safety.

Key words: tislelizumab; immune - related adverse event; malignant tumor; adverse drug reaction; safety evaluation

恶性肿瘤在全球大部分国家的疾病死亡率中排名前 2 位, 而我国恶性肿瘤发病率和死亡率在全球均排第 1 位^[1]。传统的手术治疗、放射治疗(简称放疗)和化学药物治疗(简称化疗)对人体正常组织损伤较大, 而免疫治疗可通过激发人体自身免疫系统杀死恶性肿瘤。替雷利珠单抗属新型肿瘤免疫治疗药物, 为程序性死亡受体 1(PD-1)抑制剂, 可通过抑制 PD-1 与程序性死亡配体 1(PD-L1)的结合, 激活 T 淋巴细胞, 利用人体自身的免疫系统产生持续的抗肿瘤效应。一般认为

肿瘤免疫治疗安全性较高, 但免疫相关不良事件(irAE)也时有发生^[2]。PD-1/PD-L1 抑制剂引起 irAE 的机制为, T 淋巴细胞活性减弱导致细胞因子产生增多, 以及 B 淋巴细胞介导下产生了自身免疫抗体^[3]。这种炎症反应和免疫过度激活的状态可发生在特定器官, 损害该器官的功能与结构, 也可能由于细胞因子的释放而引发全身非特异性症状。替雷利珠单抗现广泛用于临床抗肿瘤治疗, 在关注其有效性的同时, 也需重视其安全性。在此, 通过检索中国知网、维普、万方、中国生物

* 基金项目: 白求恩·索药药学科能力建设项目 [YLSY-ZH-KY-202208(035)]; 广西药学会医院药学科研项目 [GXYYH1-202209]。

第一作者: 卢少欢, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) yslushaohuan@126.com。

[△] 通信作者: 蒙光义, 男, 硕士, 主任药师, 研究方向为医院药事管理、临床药学, (电子信箱) gxmu-mgy@163.com。

医学文献数据库及PubMed, Embase, Web of Science等数据库(检索时限自建库起至2023年4月30日)总结了替雷利珠单抗抗恶性肿瘤治疗中irAE发生情况,以为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床试验中的安全性概况

1.1 irAE 总体发生情况

替雷利珠单抗在临床试验中的irAE发生率为22.2%~76.7%^[4-12](见表1,表中ESCC为食管鳞状细胞癌,G/GEJ为胃/胃食管交界处,nsq-NSCLC为非鳞状非小细胞肺癌,rrHL为复发性/难治性典型霍奇金淋巴瘤,RCT为随机对照试验),多为1级或2级^[5,7],未导致治疗中断^[13]。常见irAE多累及皮肤及其相关系统(如皮疹^[10]),呼吸系统(如肺炎^[6-7]),内分泌系统(如甲状腺功能减退^[7,10-11]或亢进^[11],高血糖^[13]),消化系统(如免疫相关性肝损伤^[5]、转氨酶升高^[9]、腹泻^[10])。其他潜在可累及系统还包括泌尿系统(如肾损伤^[12]),心血管系统(如免疫相关性心肌病^[6]),肌肉骨骼系统(如骨关节炎^[12])等。

1.2 ≥3级 irAE 发生情况

临床试验中替雷利珠单抗≥3级irAE发生率为7.0%~36.7%^[4,9,11,14]。其中XU等^[4]、SHEN等^[9]、SONG等^[14]、YE等^[11]的研究中分别为36.7%,11%,11.4%,7%。

关于常见≥3级irAE的发生谱,不同的研究有所不同。SHEN等^[9]、WANG等^[6]、FRIEDLANDER等^[5]的研究中较常见的分别为γ-谷氨酰转氨酶水平升高($n=12$,4%),天门冬氨酸氨基转移酶水平升高($n=8$,3.0%);免疫介导性肝炎($n=2$,3.7%),免疫介导性肌炎($n=1$,1.9%),横纹肌溶解($n=1$,1.9%),心肌病($n=1$,1.9%);贫血($n=6$,12.0%)。

2 个案报道

2.1 皮肤系统

替雷利珠单抗皮肤系统irAE主要临床表现为皮炎、结节性红斑、瘙痒、皮疹、银屑病、白癜风等^[12,14]。不

同研究中,皮疹或其他皮肤irAE发生率分别为14.6%^[8],17.2%^[10],8.6%^[15],多为轻度、中度不良反应,少数研究^[14]中发生了3级皮肤irAE。但替雷利珠单抗皮肤及其系统irAE的个案报道均为重型,可能有轻度、中度皮肤irAE发生未受到关注。个案报道中具体的临床表现有中毒性表皮坏死松解症^[16-17]、大疱性表皮松解症^[18]、剥脱性皮炎^[19]、疱疹性天疱疮^[20]、类天疱疮扁平苔藓^[21]。上述报道中患者的年龄为55~83岁,男女性别比例1:1,其中肺癌5例,宫颈癌1例。皮肤及其系统irAE的发生时间在使用替雷利珠单抗第10天至6个周期(约18周)不等。上述严重皮肤irAE个案,在静脉使用或口服激素和/或免疫球蛋白、抗组胺药物、外用激素后皮疹均好转或治愈。部分个案因为激素减量过早出现症状反弹,但经激素加量等处理后最终好转。

2.2 内分泌系统

甲状腺功能障碍是替雷利珠单抗最常见的内分泌系统irAE^[12-14],严重程度为1级或2级^[12];个别研究提及高血糖也是替雷利珠单抗内分泌系统irAE之一^[13]。与上述研究结论不同,真实世界中替雷利珠单抗内分泌系统irAE个案报道均为肾上腺皮质功能减退症,共4例^[22-24],其中肺癌、胃腺癌各2例。4例患者中,1例之前用过EP方案(依托泊苷+顺铂)和EC(依托泊苷+卡铂)方案,后用替雷利珠单抗7个疗程^[22],3例明确为替雷利珠联合化疗的治疗方案^[23-24]。上述报道中,患者年龄58~68岁,均为男性,主要临床表现为疲劳、乏力、纳差、恶心、精神恍惚、食欲减退、体质量减少。肾上腺皮质功能减退症发生时间在6~13个疗程,处理方案均为暂停替雷利珠单抗的治疗,静脉加用糖皮质激素(氢化可的松^[22]或甲泼尼龙^[23]),其中2例患者加用左旋甲状腺素治疗^[24]。以上个案患者肾上腺皮质功能减退的症状均改善,好转后均再次使用含替雷利珠单抗的治疗方案。

表1 替雷利珠单抗在临床试验中的irAE发生情况
Tab.1 Incidence of irAEs in clinical trials of tislelizumab

作者	年份	样本量	研究类型	癌种	用药情况(联合或单用)	irAE发生率(%)
XU等 ^[4]	2020	30	Ⅱ期单臂、RCT	晚期/转移性ESCC或G/GEJ腺癌	联合化疗和培美曲塞	76.7
FRIEDLANDER等 ^[5]	2019	49	多中心、开放标签、Ⅰa/Ⅰb期	晚期实体瘤	联合帕米帕利	47.0
WANG等 ^[6]	2020	54	Ⅱ期单臂	晚期肺癌	联合化疗	25.9
LU等 ^[7]	2021	222	RCT、Ⅲa/Ⅲb期	nsq-NSCLC	联合化疗	25.7
YAN等 ^[8]	2022	45	Ⅱ期单臂	食管癌	联合化疗	22.2
SHEN等 ^[9]	2020	300	Ⅰ/Ⅱ期、开放标签、非对照	晚期实体瘤	单用	57.0
SONG等 ^[12]	2020	70	Ⅱ期单臂	rrHL	单用	38.6
DESAI等 ^[10]	2020	451	Ⅰa/Ⅰb期	实体瘤	单用	35.0
YE等 ^[11]	2020	106	Ⅱ期单臂	晚期/转移性尿路上皮癌	单用	27.0

2.3 消化系统

替雷利珠单抗消化系统 irAE 主要为免疫性肠炎, 真实世界中有 3 例个案报道^[25-27]。其中 1 例明确不良反应分级为 3 级^[26], 1 例虽未明确提及分级, 但描述腹泻频率为每天 20~30 次^[27], 亦可认为达到严重的级别。3 例患者年龄分别为 51 岁、61 岁、73 岁, 均为男性肺癌患者, 临床表现均为腹痛、腹泻, 解水样便。3 例个案均为替雷利珠单抗联合化疗过程中出现不良反应, 发生时间分别为使用替雷利珠单抗后 3~4 个月^[25]、最后 1 次给药 2 周后^[26]、替雷利珠单抗治疗 4 周期后^[27]。3 例个案中 1 例静脉使用激素后好转^[25]; 1 例^[26]使用激素后好转, 但由于合并巨细胞病毒感染且不排除艰难梭菌所致肠炎, 腹泻反复发作, 后加服万古霉素及更昔洛韦后腹泻症状好转; 另 1 例^[27]为激素难治型免疫相关性肠炎, 患者对糖皮质激素治疗反应欠佳, 改用阿达木单抗后, 肠炎症状改善。

2.4 泌尿系统

目前真实世界中的替雷利珠单抗泌尿系统 irAE 个案报道共 2 例^[28-29], 肿瘤类型分别为膀胱尿路上皮癌和肺癌。其中 1 例使用替雷利珠单抗治疗 2 个周期出现免疫相关性肾损伤^[28], 另 1 例在使用替雷利珠单抗联合化疗 4 个周期, 替雷利珠单抗单药维持治疗 11 个周期后出现肾病综合征^[29]。2 例患者年龄分别为 78 岁和 74 岁, 均为男性, 前者不良反应主要表现为肌酐水平升高, 而后者主要表现为疲劳和双下肢慢性轻度水肿、出现蛋白尿等。前者使用激素后肾功能指标恢复正常^[28]; 后者主要使用激素, 但在治疗开始时曾给予 1 次利妥昔单抗, 随后以激素治疗 2 个月后尿蛋白和血清白蛋白恢复到预期值^[29]。

2.5 呼吸系统

在真实世界中替雷利珠单抗呼吸系统 irAE 个案报道共 4 例, 均为免疫相关性肺炎^[30-33]。原患肿瘤类型, 肺癌 3 例, 膀胱癌 1 例, 年龄 48~69 岁, 均为男性。其中 2 例明确不良反应分级分别为 2 级和 4 级, 另外 2 例未提及分级。免疫相关性肺炎发生时间为使用替雷利珠单抗后 1.5~4.5 个月。4 例中有 3 例在替雷利珠单抗联合化疗过程中发生, 1 例在替雷利珠单抗维持治疗时发生。出现上述不良反应后, 予暂停替雷利珠单抗, 3 例予激素治疗, 1 例在激素治疗期间给予 2 次英夫利昔单抗, 不良反应均减轻。

2.6 心血管系统及多脏器

在真实世界中替雷利珠单抗心血管系统 irAE 个案表现为免疫性心肌炎^[34-35]、血管血栓形成^[36]及合并心肌炎的多脏器损伤^[37-38]。患者年龄分别为 66 岁^[36-37]、71 岁^[34-38]。1 例心肌炎患者无症状, 仅有实验室检查异常如肌酸激酶同工酶、肌红蛋白水平升高^[34], 2 例症状表现为胸闷^[37]、身体虚弱、咳嗽不断、肌痛^[38], 另外 2 例症

状不详^[35-36]。所患癌种分别为肺癌、胸腺癌、胃癌、输尿管尿路上皮癌。DENG 等^[38]报道的心肌炎合并多脏器多功能损伤, 患者在替雷利珠单抗治疗第 1 天的下午和晚上即开始有临床表现, 不良反应发生时间最短; 其余报道发生时间分别是治疗第 14 天^[34]、治疗第 20 天^[37], 以及治疗 1 个周期后^[35]。临床转归方面, 患者多在激素治疗及对症治疗好转, 其中 1 例在院治疗时免疫性心肌炎症状无明显改善, 选择放弃治疗^[35]。

3 结语

替雷利珠单抗的 irAE 程度多较轻, 未导致治疗中断, 临床试验和个案报道常见 irAE 的发生系统相似, 临床症状相似。常见的 irAE 发生系统包括皮肤系统、呼吸系统、内分泌系统、消化系统、泌尿系统、心血管系统, 临床表现有皮疹、肺炎、甲状腺功能异常、高血糖、肝功能损伤、腹泻、肾功能损伤、心肌病等。替雷利珠单抗临床试验中的 irAE 发生情况不完全一致, 体现在总 irAE 的发生率不同及常见的 ≥ 3 级 irAE 的发生谱不同。可能与肿瘤的类型、联合用药情况、并发疾病、患者个体差异等因素相关, 但其发生的规律和特征尚未完全明确, 需进行更广泛、更深入的安全性研究。

替雷利珠单抗作为新上市的国产新型抗肿瘤药物, 临床应用时间较短, 经验相对不足。建议临床医师严格根据适应证用药, 并密切关注用药安全性, 做好用药监护, 保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 唐浩淳, 夏铮铮, 左靖, 等. 肿瘤患者免疫检查点抑制药用药安全性的回顾性研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(5): 315-318.
- [3] 林恒, 谢强. PD-1 抑制剂一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(6): 436-440.
- [4] XU J, BAI Y, XU N, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric / Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(17): 4542-4550.
- [5] FRIEDLANDER M, MENIAWY T, MARKMAN B, et al. Pamiparib in combination with tislelizumab in patients with advanced solid tumours: results from the dose-escalation stage of a multicentre, open-label, phase 1a/b trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(9): 1306-1315.
- [6] WANG Z, ZHAO J, MA Z, et al. A Phase 2 Study of Tislelizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Lung Cancer in Chinese Patients [J]. Lung Cancer, 2020, 147: 259-268.
- [7] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy

- as First - Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304) : A Randomized Phase 3 Trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1512 - 1522.
- [8] YAN X, DUAN H, NI Y, et al. Tislelizumab combined with chemotherapy as neoadjuvant therapy for surgically resectable esophageal cancer: A prospective, single - arm, phase II study (TD - NICE) [J]. *Int J Surg*, 2022, 103: 106680.
- [9] SHEN L, GUO J, ZHANG Q, et al. Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open - label, non - comparative, phase 1 / 2 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000437.
- [10] DESAI J, DEVA S, LEE JS, et al. Phase IA / IB study of single - agent tislelizumab, an investigational anti - PD - 1 antibody, in solid tumors [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000453.
- [11] YE D, LIU J, ZHOU A, et al. Tislelizumab in Asian patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1): 305 - 313.
- [12] SONG Y, GAO Q, ZHANG H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti - PD - 1, tislelizumab: results of a phase 2, single - arm, multicenter study[J]. *Leukemia*, 2020, 34(2): 533 - 542.
- [13] WANG J, LU S, YU X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First - line Treatment for Advanced Squamous Non - Small - Cell Lung Cancer : A Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 709 - 717.
- [14] SONG Y, GAO Q, ZHANG H, et al. Tislelizumab for Relapsed / Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: 3 - Year Follow - up and Correlative Biomarker Analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1147 - 1156.
- [15] ZHU W, GENG Q, PENG H, et al. Efficacy and Safety of Low - Dose Nab - Paclitaxel Plus Tislelizumab in Elderly Patients With Previously Treated Metastatic Non - Small Cell Lung Cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 802467.
- [16] 邓爱清, 殷晓芹, 朱秋燕, 等. 替雷利珠单抗相关中毒性表皮坏死松解症 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(19): 2039 - 2040.
- [17] 程明霞, 陈叶珊, 赵迎超, 等. 替雷利珠单抗致中毒性表皮坏死松解型药疹 1 例[J]. *医药导报*, 2022, 41(4): 581 - 583.
- [18] 刘宏尉, 杨嘉永, 颜志文. 替雷利珠单抗致大疱性表皮松解症[J]. *海峡药学*, 2022, 34(6): 149 - 151.
- [19] 李世洋, 童建波, 曹先伟, 等. 替雷利珠单抗致剥脱性皮炎 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(7): 765 - 766.
- [20] ZHANG Y, ZHANG M, XIE J, et al. Pemphigus Herpetiformis - Type Drug Reaction Caused by Programmed Cell Death Protein - 1 Inhibitor Treatment [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021, 14: 1125 - 1129.
- [21] KERKEMEYER K, LAI F, MAR A. Lichen planus pemphigoides during therapy with tislelizumab and sitravatinib in a patient with metastatic lung cancer [J]. *Australas J Dermatol*, 2020, 61(2): 180 - 182.
- [22] 龙玉成, 周 飞, 杨兆军, 等. 替雷利珠单抗致继发性肾上腺皮质功能减退症 1 例[J]. *中日友好医院学报*, 2021, 35(6): 374.
- [23] 谢静怡, 罗智杰, 罗丽霞, 等. 替雷利珠单抗致肾上腺皮质功能减退症 1 例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(10): 638 - 640.
- [24] BAEK JH. Adrenal insufficiency development during chemotherapy plus anti - programmed death receptor - 1 monoclonal antibody (tislelizumab) therapy in patients with advanced gastric cancer: case series[J]. *J Yeungnam Med Sci*, 2022, 39(1): 62 - 66.
- [25] 郑 君, 曾 涌, 罗芝英, 等. 1 例肺癌患者使用替雷利珠单抗致免疫相关性肠炎的病例分析[J]. *中南药学*, 2022, 20(3): 717 - 718.
- [26] NI J, ZHANG X, ZHANG L. Opportunistic bowel infection after corticosteroid dosage tapering in a stage IV lung cancer patient with tislelizumab - related colitis [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(6): 1699 - 1702.
- [27] CHEN N, QIAN MJ, ZHANG RH, et al. Tislelizumab - related enteritis successfully treated with adalimumab: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(28): 10186 - 10192.
- [28] 王丽丽, 魏业东, 尹 月, 等. 替雷利珠单抗致免疫相关性肾损伤病例分析 1 例[J]. *首都食品与医药*, 2021, 28(17): 50 - 52.
- [29] CHEN M, ZHANG L, ZHONG W, et al. Case Report: THSD7A - Positive Membranous Nephropathy Caused by Tislelizumab in a Lung Cancer Patient[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 619147.
- [30] 张丽娜, 方 薇, 李 娜, 等. 替雷利珠单抗致免疫相关性肺炎 1 例[J]. *中国药师*, 2022, 25(9): 1616 - 1618.
- [31] 马 超, 向 兰, 杨青斌, 等. 替雷利珠单抗致免疫性肺炎 1 例[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(22): 182 - 185.
- [32] CHEN Z, HE J. Infliximab in the treatment of tislelizumab - induced steroid - refractory immune checkpoint inhibitor - related pneumonia: case report and literature review [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(9): 3309 - 3314.
- [33] CHENG Y, WANG XM, HU Q, et al. Imaging Mass Cytometry Analysis of immune Checkpoint Inhibitor - Related Pneumonitis: A Case Report[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 899971.
- [34] TU L, LIU J, LI Z, et al. Early detection and management of immune - related myocarditis: Experience from a case with advanced squamous cell lung carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 131: 5 - 8.
- [35] LIU S, MA G, WANG H, et al. Severe cardiotoxicity in 2 patients with thymoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(46): e31873.
- [36] FU C, WANG G, YANG W. Vascular Thrombosis and Anti - PD - 1 Therapy: A Series of Cases [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 8849 - 8853.
- [37] HU X, WEI Y, SHUAI X. Case Report: Glucocorticoid Effect Observation in a Ureteral Urothelial Cancer Patient With ICI - Associated Myocarditis and Multiple Organ Injuries [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 799077.
- [38] DENG C, YANG M, JIANG H, et al. Immune - Related Multiple - Organs Injuries Following ICI Treatment With Tislelizumab in an Advanced Non - Small Cell Lung Cancer Patient: A Case Report[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 664809.

(收稿日期: 2023 - 05 - 05; 修回日期: 2023 - 09 - 26)