



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.14

文章编号: 2095-1264(2024)06-0747-06

中晚期原发性肝细胞癌 ICI 相关不良反应风险预测模型的构建与验证^{*}

宋发祥, 郭社民, 王 静

(濮阳市药品不良反应监测中心, 河南 濮阳, 457000)

摘要: **目的** 探究中晚期原发性肝细胞癌(HCC)患者接受免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗后相关不良反应(irAE)的发生情况,建立风险预测模型并验证。**方法** 回顾性分析2018年6月至2023年6月接受ICIs治疗的186例中晚期HCC患者的临床资料,根据患者是否发生irAE分为irAE组与对照组。采用单因素分析和多因素Logistic回归分析筛选发生irAE的独立影响因素,并构建风险预测模型。采用Bootstrap内部验证法和受试者工作特征(ROC)曲线及其曲线下面积进行验证。**结果** 共71例接受ICIs治疗的中晚期HCC患者发生irAE,对两组行单因素和Logistic回归多因素分析显示年龄、Child-Pugh评分、临床分期、预后营养指数(PNI)、免疫炎症指数(SII)及治疗方案是患者发生irAE的独立影响因素。据此构建的irAE风险预测列线图模型,平均绝对误差为0.02。ROC曲线分析显示,该模型的曲线下面积(AUC)为0.891(95% CI: 0.845~0.937),最佳截断值为280,敏感度为83.10%,特异度为80.87%。**结论** 年龄、Child-Pugh评分、临床分期、PNI、SII及治疗方案是HCC患者接受ICIs治疗后发生irAE的独立影响因素,据此构建的列线图模型能有效预测中晚期HCC患者irAE的发生风险,具有较高的临床价值。

关键词: 肝细胞癌;免疫检查点抑制剂;免疫治疗相关不良反应;危险因素;列线图;预测模型

中图分类号: R735.7;R969.3 **文献标识码:** A

Construction and verification of risk prediction model for ICIs-related adverse events of advanced primary hepatocellular carcinoma^{*}

SONG Faxiang, GUO Shemin, WANG Jing

(Drug Adverse Reaction Monitoring Center of Puyang City, Puyang, 457000, Henan, China)

Abstract: Objective To explore the incidence of immune checkpoint inhibitors (ICIs)-related adverse events (irAEs) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC), and to develop and validate a risk prediction model. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 186 HCC patients treated with ICIs between June 2018 and June 2023. The patients were divided into the irAE group and the control group based on whether they experienced an irAE. Logistic regression was employed to identify independent factors influencing the occurrence of irAEs in patients with advanced HCC and to construct a risk prediction model. Furthermore, the model was validated using the Bootstrap internal validation method and the area under the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** A total of 71 patients with advanced HCC who received ICIs developed irAEs. Univariate and multivariate Logistic regression analysis of the two groups revealed that age, Child-Pugh score, clinical stage, prognostic nutritional index (PNI), systemic immune inflammation index (SII), and treatment regimen were independent factors influencing the occurrence of irAEs in patients. Based on these findings, a nomogram model for predicting the risk of irAEs was constructed, with a mean absolute error of 0.02. The performance of this model was evaluated using ROC, resulting in an area under the curve (AUC) of 0.891 (95% CI: 0.845-0.937). The optimal cut-off value was 280, with a sensitivity of 83.10% and a specificity of 80.87%. **Conclusion** Age,

^{*}基金项目:河南省卫生计生委科研课题(20221600)。

作者简介:宋发祥,男,主管药师,研究方向为药品检验及不良反应监测。

Child-Pugh score, clinical stage, PNI, SII, and treatment regimen were independent factors influencing the occurrence of irAEs in HCC patients after ICIs treatment. The nomogram model constructed based on these factors could effectively predict the risk of irAEs in patients with advanced HCC, demonstrating significant clinical value.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Immune checkpoint inhibitor; Immune-related adverse reaction; Risk factor; Alignment chart; Prediction model

0 前言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)由于初期症状不明显,患者确诊时往往已是中晚期,治疗挑战大,致死率高,严重影响患者生活质量^[1]。随着肝癌治疗的不断进步,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为中晚期肝癌患者的治疗带来新希望,成为恶性肿瘤治疗的新热点。既往研究报道,程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂(如纳武利尤单抗)和程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂(如阿替利珠单抗)等 ICIs 在肝癌治疗中取得了较好应用,治疗前景广阔。然而,这些药物也容易引发免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)^[2-3]。irAE 的发生常涉及全身系统,影响广泛,不仅阻碍患者的后续治疗,还会降低预后,甚至导致死亡。常见 irAE 包括严重皮肤病变、肝炎、甲状腺炎、肺炎和脑炎等^[4]。因此,尽管 ICIs 在肿瘤治疗中疗效显著,但其引发的 irAE 需要临床医师高度重视。通过预防、早期识别,并提前对患者进行分级处理和病例管理,可确保患者在接受有效治疗的同时,将风险降到最低^[5-7]。综上,探索中晚期 HCC 患者接受 ICIs 治疗时发生 irAE 的预测方案对优化治疗方案至关重要。本研究纳入了接受 ICIs 住院治疗的 186 例中晚期 HCC 患者,观察 4 个疗程内 irAE 的发生情况,筛选出发生 irAE 的独立危险因素,并建立列线图预测模型,旨在为 HCC 患者 ICIs 治疗方案的优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2018 年 6 月至 2023 年 6 月接受 ICIs 治疗的 186 例中晚期 HCC 患者的临床资料,根据患者是否发生 irAE 分为 irAE 组与对照组。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范》(2017 版)中晚期 HCC 诊断标准^[8];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)接受以下任一种治疗方案:单 ICIs(single)、ICIs 联合化疗(chemotherapy, CT)、ICIs 联合放疗(radiation therapy, RT)、

ICIs 联合靶向治疗(targeted therapy, TT,包括抗血管药物)、ICIs+化疗+放疗(RT+CT),ICIs 包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂、PD-1 抑制剂及 PD-L1/L2 抑制剂;(4)CNLC 分期为 II b、III a、III b;(5)住院患者。排除标准:(1)临床资料缺失;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)预计生存期 < 6 个月;(4)合并免疫相关性疾病;(5)Child-Pugh 评分 > 10 分。

1.2 irAE 评估及 Child-Pugh 评分

根据《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021)》^[9]界定:(1)不良症状发生在接受 ICIs 治疗后 3 个月内且治疗前无类似症状;(2)排除 ICIs 治疗外的其他明显诱因;(3)停用 ICIs 或采用糖皮质激素等免疫抑制剂治疗后,不良反应症状可得到改善。irAE 按程度由轻至重可分为 G1~G5:G1 为轻度毒性,无需住院处理;G2 为中度症状,患者日常活动受限,需暂停免疫治疗;G3 症状显著,但不危及生命,需住院治疗;G4 为危及生命的毒性,常需永久停用免疫治疗;G5 为导致患者死亡的 irAE。

Child-Pugh 肝功能评分是临床上常用于评估肝硬化患者肝脏储备功能的分级系统,包括肝性脑病、腹水、凝血酶原时间、总胆红素和血清白蛋白。每项指标根据病情的严重程度被赋予 1、2、3 分,总分越高表示肝脏储备功能越差。为了更细致地探讨肝功能对 irAE 发生的影响,本研究将其分为 5~6 分、7~8 分、9~10 分 3 个层次。

1.3 资料收集

统计所有患者的临床资料,包括性别、年龄、肿瘤直径、身体质量指数(body mass index, BMI)、肝功能评分、基础疾病、临床分期、病因、ICIs 种类、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)、血小板/淋巴细胞比值(platelet / lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil / lymphocyte, NLR)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)及治疗方案等。为排除复杂治疗方案的干扰,本研究仅筛选临床常用治疗方案,即在对症治疗基础上接受单 ICIs、ICIs+CT、ICIs+RT、ICIs+TT、

ICIs+CT+RT 中的一种系统治疗方案。所有患者均接受住院治疗,血清学检查在入院前清晨空腹时进行。入院接受 ICIs 治疗后,观察患者在 4 个疗程中是否发生 irAE,4 周为 1 个疗程。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。计量资料以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,对 irAE 组与对照组患者的基线资料行单因素分析,并对其中 $P<0.05$ 的数据采用多因素 Logistic 回归分析确定 irAE 发生的独立影响因素。采用 R 语言(4.4)应用相关程序包构建列线图预测模型,并采用 Bootstrap 法进行内部验证校准曲线和受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价模型效果,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 irAE 发生情况

186 例中晚期 HCC 患者接受 ICIs 治疗后,共 71 例发生 irAE,纳入 irAE 组。其中,G1 患者 21 例,G2 患者 37 例,G3 患者 13 例。G1 及 G2 患者经对症治疗或糖皮质激素等免疫治疗后均好转。G3 患者中,3 例永久停用 ICIs 治疗,10 例更换治疗方案后 irAE 得到控制。本研究未发生 G4/G5 程度的 irAE。irAE 累及系统中,内分泌系统 29 例、皮肤及皮下组织相关 21 例、心血管系统 10 例、其他 11 例。

2.2 基线资料比较

对两组患者的病例资料进行比较,结果显示 irAE 组与对照组在性别、年龄、Child-Pugh 评分、临床分期、PNI、PLR、SII 及治疗方案方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。

表 1 两组患者基线资料单因素分析

Tab. 1 Univariate analysis of the baseline data of patients in the two groups

因素		irAE 组(n=71)	对照组(n=115)	t/χ^2	P
性别	男	52	56	4.315	0.038
	女	19	59		
年龄($\bar{x}\pm s$) / 岁		59.55±14.36	45.45±12.83	5.520	0.000
肿瘤直径($\bar{x}\pm s$) / cm		7.62±2.84	7.95±2.96	0.531	0.782
BMI($\bar{x}\pm s$) / (kg·m ⁻²)		20.47±2.54	19.97±2.76	0.975	0.332
Child-Pugh 评分	5~6	10	46	4.863	0.027
	7~8	37	62		
	9~10	24	7		
高血压	是	17	35	0.765	1.243
	否	54	80		
糖尿病	是	18	12	2.165	0.099
	否	53	103		
临床分期	II a	11	42	4.028	0.031
	III a	30	48		
	III b	30	25		
病因	乙肝	45	77	0.864	0.963
	丙肝	15	28		
	其他	11	10		
ICIs 种类	CTLA-4 抑制剂	25	43	0.847	1.032
	PD-1 抑制剂	24	36		
	PD-L1/L2 抑制剂	22	36		
PNI($\bar{x}\pm s$)		46.32±5.44	39.86±6.75	5.710	0.000
PLR($\bar{x}\pm s$)		441.96±287.64	620.96±255.63	3.509	0.001
NLR($\bar{x}\pm s$)		9.27±4.32	10.36±6.01	1.040	0.300
CEA($\bar{x}\pm s$) / (ng·mL ⁻¹)		2.31±1.11	2.54±1.23	0.947	0.886
SII($\bar{x}\pm s$)		684.36±277.99	896.47±243.51	4.166	0.000
治疗方案	single	7	16	6.062	0.014
	ICIs+CT	10	16		
	ICIs+RT	11	21		
	ICIs+TT	13	49		
	ICIs+RT+CT	30	13		

2.3 多因素 Logistic 回归分析

根据 irAE 组与对照组患者的病例资料比较结果,对患者的性别、年龄、Child-Pugh 评分、临床分期、PNI、PLR、SII 及治疗方案行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄、Child-Pugh 评分、临床分期、PNI、SII 及治疗方案是患者发生 irAE 的独立影响因素(表 2-表 3)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析赋值表

Tab. 2 Assignment table for multivariate Logistic regression analysis

指标	赋值
性别	女=0;男=1
Child-Pugh 评分	A=0;B=1;C=2
临床分期	II 期=0; III 期=1; IV 期=2
治疗方案	TT=0;RT=1;CT=2;CT+RT=3

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 3 Results of multivariate Logistic regression analysis

影响因素	回归系数	标准误	P	OR(95% CI)
性别	0.863	0.423	0.327	1.586(0.731~1.947)
年龄	1.241	0.487	0.000	2.731(1.284~5.968)
Child-Pugh 评分	0.688	0.756	0.012	1.698(1.042~2.165)
临床分期	0.842	0.663	0.001	1.943(1.056~3.987)
PNI	0.941	0.785	0.001	2.765(1.043~5.211)
PLR	-0.876	0.581	0.096	1.387(0.567~3.864)
SII	-1.068	0.536	0.000	0.753(0.096~0.987)
治疗方案	0.889	0.689	0.001	1.781(1.127~3.755)

2.4 中晚期 HCC 接受 ICIs 治疗后发生 irAE 的列线图模型的建立

基于多因素 Logistic 回归分析的结果,本研究对纳入 irAE 的 6 项独立影响因素,构建中晚期 HCC 患者接受 ICIs 治疗后发生 irAE 的风险预测模型,并采用 R 软件绘制模型列线图。不同的年龄、Child-Pugh 评分、临床分期、PNI、SII 及治疗方案对应不同分值,各分值相加即为总得分,总得分与 irAE 发生风险概率相对应(图 1)。

2.5 irAE 预测模型的验证

采用 Bootstrap 法对 irAE 风险模型进行内部验证,平均绝对误差为 0.02,预测值和实测值基本一致,预测曲线与校准曲线拟合较好,表明模型具有较好的拟合度(图 2)。采用 ROC 曲线评价预测模型

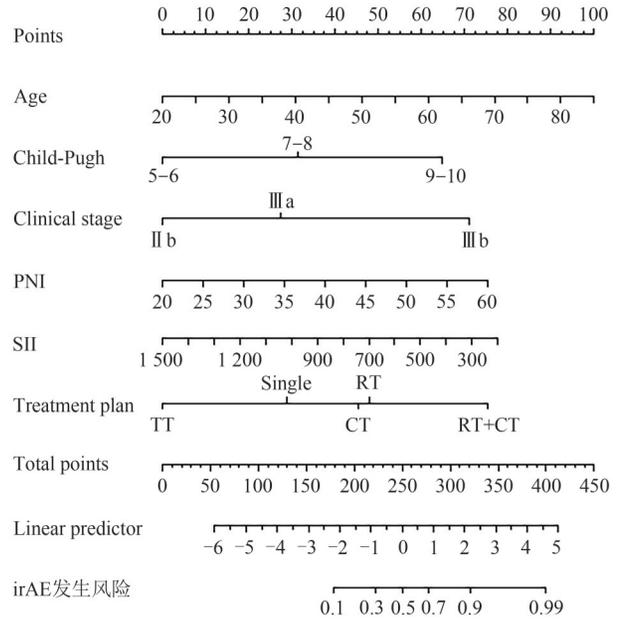


图 1 irAE 风险预测模型

Fig. 1 Risk prediction model for irAE

效果,结果显示曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.891(95% CI:0.845~0.937),最佳截断值下敏感度为 83.10%,特异度为 80.87%,表明该模型区分度和精准度较好(图 2-图 3)。

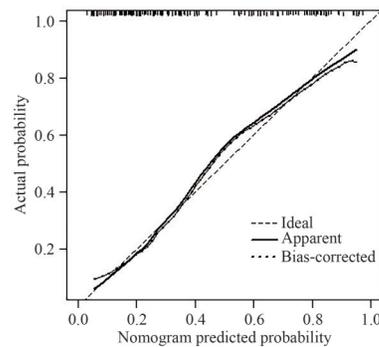


图 2 irAE 风险预测模型校准曲线

Fig. 2 Calibration curve of the risk prediction model for irAE

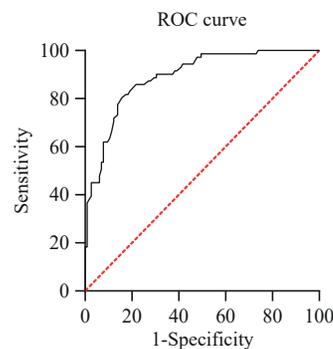


图 3 irAE 风险预测模型 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve of the risk prediction model for irAE

3 讨论

ICIs 对 HCC 的作用机制主要通过阻断免疫检查点分子与其配体的结合及相互作用,抑制其介导的免疫耐受,进而避免免疫检查点分子促进肿瘤细胞增殖。此外,ICIs 还能增强免疫细胞活性,尤其是 T 细胞的抗肿瘤活性,进而借助 T 细胞对肿瘤细胞的识别和攻击能力的恢复,促进机体对肿瘤细胞的免疫清除^[10-11]。由此可知,ICIs 对肿瘤的治疗作用与机体免疫系统的运作密切相关,因此患者在应用 ICIs 治疗时,免疫系统紊乱也是常见不良反应。ICIs 引起的 irAE 通常涉及皮肤、呼吸系统、消化系统、内分泌系统、神经系统、泌尿系统等多个器官或系统^[12]。根据严重程度不同,irAE 由轻到重可分为 G1~G5 共 5 个级别。对于各级的治疗方案通常为:G1 级可以继续免疫治疗辅以局部治疗,G2 级可能需要调整免疫治疗剂量或暂时中断治疗,G3 级及以上通常需要暂停免疫治疗并采取紧急干预^[13-14]。

既往研究^[15-16]显示,ICIs 治疗过程中患者 irAE 暴露的中位时间多在 50 d 左右。为了排除复杂因素的干预,本研究对接受 ICIs 治疗 4 个疗程(共 120 d)的 186 例患者进行观察。在发生 irAE 的 71 例患者中,G1 患者 21 例、G2 患者 37 例、G3 患者 13 例。G1 及 G2 患者经对症治疗或糖皮质激素等免疫治疗后均好转。G3 患者中,3 例永久停用 ICIs 治疗,10 例更换治疗方案后 irAE 得到控制。本研究未曾发生 G4/G5 程度的 irAE。irAE 累及系统中,内分泌系统 29 例、皮肤及皮下组织相关 21 例、心血管系统 10 例、其他 11 例。

为确定患者发生 irAE 的危险因素,进而有效预测 ICIs 治疗过程中 irAE 的发生,本研究通过单因素和多因素 Logistic 回归分析,确定了 irAE 发生的危险因素,并据此构建了风险预测模型的列线图。单因素分析显示,irAE 组与对照组在性别、年龄、Child-Pugh 评分、临床分期、PNI、PLR、SII 及治疗方案方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步行多因素分析确定年龄、Child-Pugh 评分、临床分期、PNI、SII 及治疗方案是患者发生 irAE 的独立影响因素。推测其原因包括:(1)年龄较大的患者可能由于免疫系统功能下降,对 ICIs 治疗的反应更为敏感,从而增加了 irAEs 的风险;(2)肝功能异常可能导致肝脏代谢和解毒能力降低,增加了药物在体内的积累,进而提高了 irAEs 的发生率。ICIs 可引起

肝损害,且肝功能不全的患者在接受 ICIs 治疗时,肝毒性发生率和严重程度可能更高。(3)肝癌分期较晚的患者,由于肿瘤负荷较大、免疫系统功能受损,更容易发生 irAE^[17-18]。Child-Pugh 标准分级可分为 A(5~6 分)、B(7~9 分)、C(10~15 分),对于部分 C 类患者采用免疫治疗或可有效延长其存活期,故本研究进行了更细致的分级(5~6 分、7~8 分、9~10 分)。PNI 是评估患者营养状况的指标,PNI 高可能与免疫系统功能异常有关,患者在免疫功能过度活跃时接受 ICIs 治疗可能更易发生 irAE。SII 结合了中性粒细胞、淋巴细胞和血小板 3 个参数,是一个反映全身性炎症和免疫应答的指标,SII 升高也标志着机体免疫功能异常或过度活跃。CT 和 RT 对免疫系统造成损伤,引发免疫微环境改变,与 ICIs 联合使用虽能增强 ICIs 疗效,但也提高了机体对 irAE 的易感性。此外,CT、RT 引起的血液学毒性、胃肠道反应易与免疫紊乱叠加,增加 irAE 的发生风险^[19]。ICIs 联合 TT 则具有较高的安全性,可能因靶向药物与 ICIs 间的相互作用改变了药物的代谢、分布和排泄,进而降低了 ICIs 的毒副作用。此外,两者协同增效导致的 ICIs 剂量减少也是原因之一。

Logistic 回归分析是一种用于研究二项分类变量与影响因素关系的回归分析模型,简单易懂,便于实现,适合临床模型的构建和验证。通过列线图对其进行图形化说明,使模型结果更加直观易懂,便于计算和临床应用^[20-21]。本研究纳入了 irAE 的 6 项独立影响因素,构建了中晚期 HCC 患者接受 ICIs 治疗后发生 irAE 的风险预测模型,并采用 R 软件绘制模型列线图。该模型由危险因素、赋分制和对应线段构成,简单直接,利于临床采用。如 1 名 60 岁肝功能分期为 B、临床 III 期、PNI 水平 40、SII 水平 700、接受 ICIs 联合 RT 治疗的患者,通过模型可便捷地得出其风险总分为 263,对应的 irAE 发生风险约为 50%。此外,本研究采用 Bootstrap 法对 irAE 风险模型进行了内部验证,平均绝对误差为 0.02,预测值和实测值基本一致,预测曲线与校准曲线拟合良好,表明模型具有较好的拟合度。采用 ROC 曲线评价预测模型效果,结果显示 AUC 为 0.891(95% CI: 0.845~0.937),最佳截断值为 280,敏感度为 83.10%,特异度为 80.87%,表明该模型具有良好的区分度和精准度。

综上所述,年龄、Child-Pugh 评分、临床分期、PNI、SII 及治疗方案是中晚期 HCC 患者接受 ICIs 治

疗后发生 irAE 的独立影响因素。据此构建的列线图模型能有效预测中晚期 HCC 患者 irAE 的发生风险,具有较高的临床价值。

参考文献

- [1] 杨翼帆, 陈子德, 陈晓明. 2021 年肝细胞癌重要临床研究进展回顾[J]. 循证医学, 2022, 22(1): 56-58. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2022.01.014.
- [2] 郑晓娟, 王兴元. 免疫检查点抑制剂治疗实体瘤导致甲状腺 irAE 的真实世界的回顾性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 8(15): 2821-2825.
- [3] 张东, 王鹏. 关注免疫检查点抑制剂发生 irAE 后免疫治疗再挑战[J]. 中华保健医学杂志, 2024, 26(2): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2024.02.001.
- [4] 罗银冰, 毛德文, 谢燕恂, 等. 肝细胞癌的免疫检查点抑制剂和中医药治疗研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(4): 376-380.
- [5] GUIDON A C, BURTON L B, CHWALISZ B K, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7): e002890. DOI: 10.1136/jitc-2021-002890.
- [6] COZMA A, SPORIS N D, LAZAR A L, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10948. DOI: 10.3390/ijms231810948.
- [7] 周静文, 何明基, 练辉, 等. 免疫检查点抑制剂 PD-1 免疫相关不良反应的临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(1): 29-33. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2021.01.008.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [9] 赵静, 苏春霞. 《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读: 对比 NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 11-15. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.002.
- [10] 邓梓粟, 侯平. 免疫检查点抑制剂引起的心血管动脉粥样硬化事件及中西医防治策略[J]. 中国医药指南, 2024, 22(9): 47-51. DOI: 10.15912/j.issn.1671-8194.2024.09.014.
- [11] 张爱萍, 陈珏. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的发病机制及临床诊治进展[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(6): 133-138. DOI: 10.7619/jcmp.20232951.
- [12] 中华医学会皮肤性病学会, 中国医师协会皮肤科医师分会, 中国老年医学学会皮肤医学分会. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治中国专家共识(2024版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(20): 1790-1803. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240112-00091.

- [13] 常俊佩, 陈露, 吴通, 等. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的发生及处理: 一项单中心真实世界研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(17): 2095-2101. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0855.
- [14] SULLIVAN R J, WEBER J S. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(7): 495-508. DOI: 10.1038/s41573-021-00259-5.
- [15] ZHAO Q, ZHANG J W, XU L Y, et al. Safety and efficacy of the rechallenge of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer: a systemic review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 730320. DOI: 10.3389/fimmu.2021.730320.
- [16] 袁鑫, 王颖彦, 陈雯. 我国免疫检查点抑制剂致甲状腺相关不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(9): 1062-1068. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.09.09.
- [17] 张静, 陈雪琴, 马胜林. 免疫检查点抑制剂相关不良反应预测的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(10): 789-794. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2023.106.20.
- [18] 陈亚文, 高云鹤, 乔治. 免疫检查点抑制剂治疗胃癌相关不良反应的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2024, 51(1): 54-60. DOI: 10.3760/cma.j.cn115396-20231204-00155.
- [19] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [20] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.
- [21] WRIGHT J J, POWERS A C, JOHNSON D B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(7): 389-399. DOI: 10.1038/s41574-021-00484-3.
- [22] QUACH H T, JOHNSON D B, LEBOEUF N R, et al. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors [J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 85(4): 956-966. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.09.054.

校稿: 刘颖 于静

本文引用格式: 宋发祥, 郭社民, 王静. 中晚期原发性肝细胞癌 ICIs 相关不良反应风险预测模型的构建与验证[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(6): 747-752. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.14.

Cite this article as: SONG Faxiang, GUO Shemin, WANG Jing. Construction and verification of risk prediction model for ICIs-related adverse events of advanced primary hepatocellular carcinoma [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(6): 747-752. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.14.