

· 专题论著 ·



林国乐，中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院基本外科结直肠专业组主任医师，教授，博士研究生导师。主要研究方向为结直肠外科，尤其是结直肠肿瘤的临床与基础研究。临床上主要从事腹腔镜和开腹结直肠手术、低位直肠癌保肛手术、直肠癌新辅助治疗、经肛门内镜显微手术、痔上直肠黏膜环切钉合术、炎症性肠病的外科治疗、肠梗阻的诊治等研究。中华医学会外科学分会胃肠外科学组委员，中国抗癌协会大肠癌专业委员会常务委员及经肛门内镜显微手术学组副组长，中国医师协会外科医师分会肛肠外科医师委员会委员、结直肠外科医师委员会中青年副主任委员，北京癌症防治学会直肠癌新辅助治疗专业委员会主任委员，中国抗癌协会结直肠肿瘤整合康复专业委员会委员。《中华胃肠外科杂志》、《中国现代手术学杂志》编委，《中

华消化外科杂志》《中华结直肠疾病电子杂志》通讯编委，《中华临床医师杂志（电子版）》《中国全科医学》审稿专家。主编著作《肛刚好》，参与编写著作《经肛门内镜微创手术》《经肛微创手术（TAMIS）和经肛全直肠系膜切除术（taTME）》《肛肠外科学》《外科学普通外科分册（规培教材）》《医之心》《协和医生说》等10部。

局部进展期直肠癌新辅助免疫治疗免疫相关不良反应的临床管理及分析

安 杨，王晨童，邱小原，周皎琳，林国乐

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院基本外科，北京 100730

[摘要] **背景和目的：**目前，新辅助免疫治疗能够显著提升局部进展期直肠癌（locally advanced rectal cancer, LARC）新辅助治疗效果，但免疫相关不良反应（immune-related adverse events, irAEs）的临床管理尚缺乏充分证据。本研究拟探讨直肠癌新辅助免疫治疗中irAEs的发生特征、临床管理策略及转归，为优化irAEs监测与干预提供依据。**方法：**回顾性分析2022年7月—2024年6月于中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院接受新辅助免疫治疗并出现irAEs的LARC患者的临床资料。记录irAEs类型、分级、发生时间、治疗措施及转归。所有患者均接受至少6个月的定期随访。本研究经中国医学科学院北京协和医院审批通过（伦理批件号：I-24PJ0024）。采用描述性统计总结irAEs的发生规律与治疗应对措施。**结果：**本研究共纳入30例患者，累计发生41例次irAEs，其中78%（32/41）为1~2级轻度不良反应，22%（9/41）为3~4级严重不良反应，5例（16.7%）因严重不良反应永久停药。内分泌系统不良反应最为常见（36.6%，15/41），以表现为甲状腺功能亢进到减退的动态演变为主，75%需甲状腺激素替代治疗，另有1例迟发性肾上腺皮质功能减退经糖皮质激素（glucocorticoid, GC）治疗后缓解。肝脏毒性（19.5%，8/41）中62.5%为3级损伤，37.5%需GC干预，2例术后辅助化疗期间复发。3例发生重症肌炎并伴发无症状心肌损伤，表现为肌酸激酶显著升高和心肌生物标志物同步变化，均需大剂量GC冲击联合免疫球蛋白或免疫抑制剂治疗，恢复周期2~4个月。9例发生皮肤反应，以局部治疗为主。2例发生胃肠道反应，其中1例为3级腹泻接受GC治疗。总体GC使用率为31.7%（13/41），76.9%用于3级以上irAEs管理。**结论：**LARC新辅助免疫治

基金项目：中央高水平医院临床科研专项项目（2022-PUMCH-C-005）。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：I-24PJ0024。

知情同意：有。

引用本文：安 杨，王晨童，邱小原，等. 局部进展期直肠癌新辅助免疫治疗免疫相关不良反应的临床管理及分析 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(7): 665-671.

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-005).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: I-24PJ0024.

Informed consent: available.

Cite this article: AN Y, WANG C T, QIU X Y, et al. Clinical management and analysis of immune-related adverse events in neoadjuvant immunotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. China Oncol, 2025, 35(7): 665-671.

疗irAEs以轻中度为主, 经过对症支持治疗可改善; 但仍有部分患者发生3~4级严重不良反应, 需多学科综合管理。GC使用集中于3级以上irAEs, 其中重症肌炎及心脏受累虽罕见但需强化免疫抑制治疗。少数患者辅助化疗阶段出现irAEs复发, 提示早期识别、分级治疗 and 全治疗周期管理的必要性。

[关键词] 局部进展期直肠癌; 新辅助免疫治疗; 免疫相关不良反应; 糖皮质激素; 多学科综合管理

中图分类号: R735.3+7 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.07.005

Clinical management and analysis of immune-related adverse events in neoadjuvant immunotherapy for locally advanced rectal cancer AN Yang, WANG Chentong, QIU Xiaoyuan, ZHOU Jiaolin, LIN Guole (Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Correspondence to: LIN Guole E-mail: linguole@126.com

[Abstract] **Background and Purpose:** Neoadjuvant immunotherapy currently significantly enhances treatment efficacy for locally advanced rectal cancer (LARC); However, clinical management of immune-related adverse events (irAEs) lacks robust evidence. This study aimed to investigate the characteristics, clinical management strategies, and outcomes of irAEs during neoadjuvant immunotherapy for rectal cancer, providing a basis for optimizing irAEs monitoring and intervention. **Methods:** We retrospectively analyzed clinical data from LARC patients who developed irAEs after receiving neoadjuvant immunotherapy at Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, between July 2022 and June 2024. Types of irAEs, severity, time of onset, management strategies, and outcomes were recorded. All patients underwent regular follow-up for at least 6 months. This study has been approved by Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (ethical approval number: I-24PJ0024). Descriptive statistics were used to summarize irAEs patterns and management approaches. **Results:** A total of 41 irAE episodes occurred among the 30 patients. Mild irAEs (Grade 1-2) accounted for 78.0% (32/41), while severe irAEs (Grade 3-4) constituted 22.0% (9/41). Five patients (16.7%) permanently discontinued treatment due to severe toxicity. Endocrine toxicities were most frequent (36.6%, 15/41), primarily characterized by progression from hyperthyroidism to hypothyroidism; 75.0% required thyroid hormone replacement therapy. One case of delayed-onset adrenal insufficiency was alleviated with glucocorticoid (GC) therapy. Among hepatotoxicities (19.5%, 8/41), 62.5% were Grade 3 injury, and 37.5% required GC intervention; two patients experienced recurrence during adjuvant chemotherapy. Three cases of severe myositis occurred, accompanied by asymptomatic myocardial injury (evidenced by markedly elevated creatine kinase and concurrent changes in cardiac biomarkers), all requiring high-dose GC pulse therapy combined with intravenous immunoglobulin or immunosuppressants (recovery period: 2-4 months). Nine dermatological reactions were managed with topical therapy. Two gastrointestinal events occurred, including one Grade 3 diarrhea treated with GCs. The overall GC usage rate was 31.7% (13/41), with 76.9% administered for Grade ≥ 3 irAEs. **Conclusion:** irAEs during neoadjuvant immunotherapy for LARC are predominantly mild-to-moderate and manageable with supportive care. However, some patients develop severe (Grade 3-4) irAEs requiring multidisciplinary management. GC usage is concentrated in higher-grade irAEs, with severe myositis and cardiac involvement necessitating intensive immunosuppressive therapy despite their rarity. Recurrence of irAEs during adjuvant chemotherapy in a minority of patients underscores the necessity for early recognition, graded intervention, and comprehensive management throughout the entire treatment cycle.

[Key words] Locally advanced rectal cancer; Neoadjuvant immunotherapy; Immune-related adverse events; Glucocorticoids; Multidisciplinary management

新辅助放化疗序贯根治性手术是微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 中低位局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 的标准治疗, 病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率为15%~29%。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 等免疫治疗, 在结直肠癌等实体瘤中实现了持续且显著的肿瘤缓解。新辅助治疗研究^[1]显示, 放化疗联合免疫治疗在MSS LARC患者中的pCR率为23%~52%, 显著优于传统治疗。与此同时, 免

疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 的发生增加了治疗相关损害的风险^[2]。irAEs的临床表现和治疗区别于传统放化疗相关不良反应, 为irAEs的识别和处理带来挑战。目前, 关于直肠癌新辅助免疫治疗irAEs的临床治疗的相关数据仍十分有限。因此本研究回顾性收集在中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院接受新辅助免疫治疗的LARC患者, 针对出现irAEs后的治疗及转归进行分析, 为直肠癌新辅助免疫治疗irAEs的临床诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2022年7月—2024年6月于中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院接受新辅助免疫治疗的LARC患者的临床资料。纳入标准：① 年龄18~75周岁；② 经组织病理学检查确诊为直肠腺癌；③ 肿瘤下缘距肛缘 ≤ 12 cm，临床分期为cT3-4N0M0期或cTanyN+M0期；④ 接受 ≥ 1 个周期新辅助免疫治疗；⑤ 无活动性自身免疫性疾病史（包括但不限于系统性红斑狼疮、系统性血管炎、皮炎、甲亢、未稳定控制的甲减及溃疡性结肠炎等）；⑥ 治疗期间出现irAEs。排除标准：① 合并多原发结直肠癌；② 近5年内罹患其他恶性肿瘤，已根治的基底细胞癌、宫颈原位癌、局限性前列腺癌术后、乳腺导管原位癌切除术后除外；③ 治疗前4周内接受过免疫抑制剂或全身糖皮质激素（glucocorticoid, GC）治疗（泼尼松当量 > 10 mg/d）；④ 既往有器官/骨髓移植史；⑤ 研究者判定存在其他影响研究评估的禁忌证。本研究经北京协和医院伦理委员会审批通过（伦理批件号：I-24PJ0024），所有患者在接受新辅助治疗前均已签署书面泛知情同意书，明确授权其脱敏医疗数据可用于未来医学研究。

1.2 数据收集

通过中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院构建的irAEs专病登记数据库采集以下信息：基线检查化验结果，新辅助治疗方案，irAEs发生时间、临床表现、器官系统累及、分级、治疗方案和转归，术后辅助治疗反应、迟发性irAEs。

1.3 评价标准

新辅助免疫治疗期间的irAEs定义：首次治

疗至手术期间发生的免疫治疗相关的不良反应，经多学科讨论判定与免疫治疗相关。首次治疗后3个月以上或更晚时间发生的irAEs定义为迟发性irAEs^[3]。患者出现irAEs停止免疫治疗后，重新启用相同或同类免疫治疗后，相同器官系统的irAE再次出现的现象定义为irAEs复发^[4]。irAEs分级和实验室指标异常程度评价，采用不良反应常用术语标准（common terminology criteria for adverse event, CTCAE）5.0版分级系统：1级为轻度，无症状或轻微症状；2级为中度，需干预；3~4级为重度，有住院治疗指征；5级为致死性不良反应。

1.4 随访

术后2年内每3个月随访1次，之后每半年随访1次，所有患者均接受至少6个月的随访观察，通过病历系统、门诊就诊及电话随访，获取治疗及相关转归情况。本研究末次随访时间为2025年3月1日，中位随访时间为21.7（9.0~32.9）个月。

1.5 统计学处理

连续变量经Shapiro-Wilk正态性检验评估分布特征，符合正态分布（ $P \geq 0.10$ ）者以 $\bar{x} \pm s$ 描述，非正态分布者以M（Q1, Q3）表示；分类变量以 n （%）表示。正态分布连续变量采用独立样本 t 检验，非正态分布变量采用Mann-Whitney U 检验；分类变量比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用SPSS 26.0统计软件数据对数据进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者纳入情况

共纳入30例患者，患者纳入和排除流程图见图1。其中男性20例（67%），女性10例

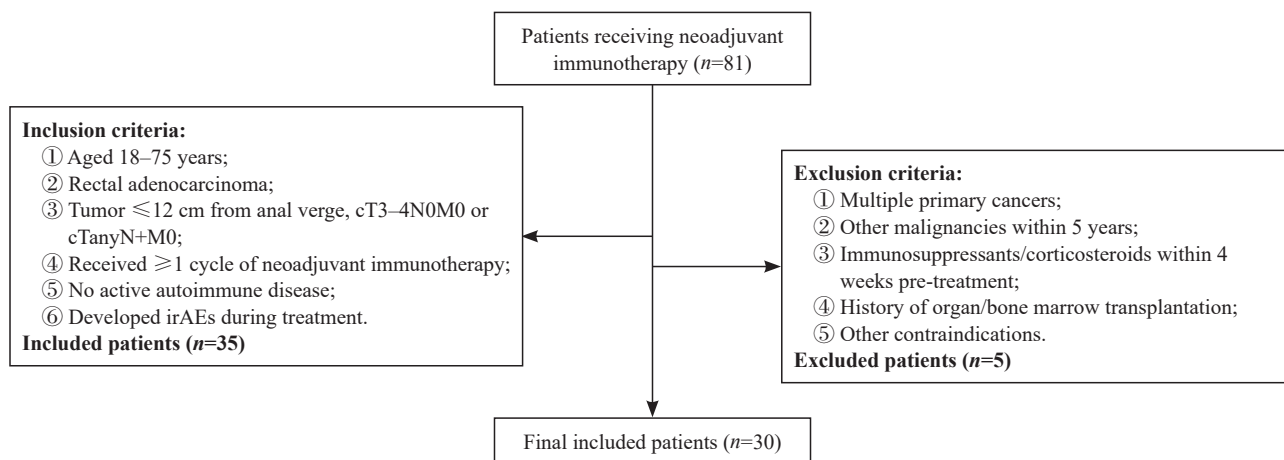


图1 患者纳入和排除流程图

Fig. 1 Patient inclusion and exclusion flow chart

(33%), 中位年龄为60(39~75)岁。cT分期: cT1期1例(3%), cT2期1例(3%), cT3期22例(74%), cT4期6例(20%); cN分期: cN1期8例(27%), cN2期22例(73%); cTNM分期均为Ⅲ期。4例患者为高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR), 26例为MSS/错配修复完整(mismatch repair proficient, pMMR), 患者的基线特征详见表1。

表1 患者的基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of patients

Characteristic	Case (n=30)
Gender	
Male	20 (67)
Female	10 (33)
Age/year median (range)	60 (39-75)
cT stage	
cT1	1 (3)
cT2	1 (3)
cT3	22 (74)
cT4	6 (20)
cN stage	
cN1	8 (27)
cN2	22 (73)
MMR	
dMMR	4 (13)
pMMR	26 (87)
Differentiation	
Well-moderate	28 (94)
Poor	1 (3)
Mucinous	1 (3)
Treatment	
Neoadjuvant radiochemotherapy and immunotherapy	26 (87)
Neoadjuvant immunotherapy	4 (13)
CEA > 5 ng/mL	
Yes	10 (33)
No	20 (67)
CA19-9 > 37 U/mL	
Yes	2 (6)
No	28 (94)

2.2 新辅助免疫治疗

30例患者中, 2例MSI-H/dMMR型患者接受新辅助免疫治疗(替雷利珠单抗200 mg静脉输注, 每3周1次), 分别完成15和9个疗程, 治疗后评估为临床完全缓解(clinical complete response, cCR), 进入“等待观察”, 未行根治性手术。28例采用新辅助放疗联合免疫治疗: 长程放疗(总剂量45~50 Gy, 分25次照射, 每周5次), 同步卡培他滨增敏(每天1 650 mg/m², 放疗日口服), 并联合替雷利珠单抗(200 mg静脉输注, 每3周1次)。22例(78.6%)完成3个疗程免疫治疗, 6例(21.4%)仅完成2个疗程免疫治疗, 其中1例为MSI-H/dMMR。所有联合治疗组患者均接受根治性手术。

2.3 IrAEs的发生情况

30例患者共计发生41例次irAEs, 23例(76%)发生1例次, 4例(13%)发生2例次, 3例(10%)发生3例次。按照CTCAE 5.0版分级系统: 1级irAEs发生19例次(46.3%), 2级13例次(31.7%), 3级8例次(19.5%), 4级1例次(2.4%)。5例(16.7%)因irAEs永久停止免疫治疗。IrAEs的具体发生情况如下:

(1) 内分泌相关irAEs发生15例次, 包括甲状腺功能减退(甲减)、甲状腺功能亢进(甲亢)和肾上腺皮质功能减低。4例患者发生甲减, 中位发生时间为48(20~106) d, 2例表现为甲亢, 分别于首次免疫治疗后20和66 d出现。8例在治疗后平均19(14~41) d发生甲亢, 而后在平均59(36~92) d后转变为甲减。另有1例发生迟发性肾上腺皮质功能减退, 在首次治疗后343 d出现, 促肾上腺皮质激素水平下降。

(2) 皮肤相关irAEs发生9例次, 包括皮疹、斑丘疹、瘙痒等, 中位发生时间为17(9~41) d。

(3) 肝脏相关irAEs发生8例次, 中位发生时间为27(12~52) d。2例发生1级胆红素升高, 1例发生2级转氨酶升高, 5例发生3级肝损伤, 其中1例仅表现为转氨酶升高, 4例患者同时出现胆红素和转氨酶升高。

(4) 骨关节与肌肉相关irAEs发生4例次, 中位发生时间27(22~34) d, 3例表现为肌炎。

(5) 心脏相关irAEs发生3例次, 3例患者均合并肌炎。

(6) 胃肠道相关irAEs发生2例次, 分别于首次免疫治疗后20和14 d发生。

2.4 IrAEs的治疗

针对出现irAEs的患者，治疗前进行严重程度分级，经由多学科讨论共同制订治疗方案，具体包括：

(1) 内分泌相关irAEs：4例甲减患者中，3例表现为亚临床甲减或轻微甲减，未经治疗自行好转，1例接受左甲状腺素补充治疗后好转。2例甲亢患者中，1例接受 β 受体阻滞剂治疗，1例为亚临床甲亢，未予特殊治疗。8例患者呈现甲亢到甲减的动态变化：在甲亢阶段，仅有1人接受 β 受体阻滞剂治疗，在甲减阶段，8例均接受左旋甲状腺素治疗。总体上，12例甲减患者中，有9例（75%）进行左旋甲状腺素治疗。另有1例迟发性肾上腺皮质功能减退患者，经醋酸可的松40 mg口服（每天2次）治疗后好转。

(2) 皮肤相关irAEs：1例表现为躯干四肢对称分布红斑、丘疹，瘙痒明显，接受口服西替利嗪联合外用卤米松治疗，其余8例接受硼锌糊等局部外用药物后好转。

(3) 肝脏相关irAEs：3例发生1~2级irAEs，经口服肝保护剂对症治疗好转。5例发生3级肝损伤，其中3例接受GC治疗：1例新辅助放化疗阶段出现2级转氨酶升高，新辅助免疫治疗后出现3级胆红素、转氨酶升高，接受甲泼尼80 mg静脉滴注（每天1次 \times 2 d），增量至160 mg静脉滴注（每天1次 \times 4 d），联合吗替麦考酚酯治疗。2例出现术后辅助化疗阶段irAEs复发：1例新辅助免疫治疗后出现3级胆红素、转氨酶升高，经甲泼尼160 mg静脉滴注（每天1次 \times 4 d）序贯口服GC治疗1个月后缓解，术后卡培他滨单药辅助治疗15 d后复发（3级转氨酶升高，2级胆红素升高），口服GC治疗后好转。1例新辅助免疫治疗阶段出现3级转氨酶升高，保肝治疗后好转，术后进行XELOX（奥沙利铂+卡培他滨）方案辅助化疗20 d后复发（3级胆红素、转氨酶升高），经甲泼尼100 mg静脉滴注（每天1次 \times 3 d）序贯口服GC治疗。

(4) 骨关节与肌肉相关irAEs：3例出现肌炎，1例为4级irAEs，肌酸激酶显著升高至正常值上限16倍，经右侧股四头肌活检确诊，初始治疗方案：甲泼尼160 mg静脉滴注（每天1次）+静脉注射免疫球蛋白20 g（每天1次 \times 5 d）；因肌力改善欠佳，加用甲氨蝶呤10 mg口服（每周1次）+他克莫司1 mg口服（每天2次），后患者症状改

善，小剂量口服GC联合甲氨蝶呤维持治疗约4个月。2例出现3级肌炎，1例接受甲泼尼160 mg静脉滴注（每天1次）+静脉注射免疫球蛋白10 g（每天1次 \times 6 d）+嗅吡斯的明60 mg口服（每天2次）等治疗；另1例接受甲泼尼1 g静脉滴注（每天1次 \times 3 d），托珠单抗400 mg静脉滴注（每天1次）+静脉注射免疫球蛋白20 g（每天1次 \times 5 d），后2例均小剂量GC维持治疗约2个月。另有1例发生2级irAEs，间断接受托珠单抗、复方倍他米松治疗后症状改善。

(5) 心脏相关irAEs：3例均合并肌炎，心肌纤维是全身肌炎累及的靶器官之一，表现为肌钙蛋白1级升高，与肌酸激酶变化趋势基本一致，经由大剂量GC静脉冲击、免疫抑制等治疗后降至正常水平。

(6) 胃肠道相关irAEs：1例为3级腹泻，排便多时每天20余次，呈水样便，予口服GC治疗；1例表现为1级恶心、呕吐，对症治疗后好转。

3 讨 论

尽管新辅助免疫治疗能提高LARC患者的新辅助治疗效果，但是易发生irAEs，既往研究^[5]显示，单药免疫治疗irAEs的发生率为15%~90%。irAEs对比传统放化疗相关不良反应在受累器官和临床表现上显著不同，增加了治疗相关风险和治疗管理难度。本研究团队前期开展了一项全国多中心回顾性研究^[6]总结分析了141例次直肠癌免疫新辅助治疗irAEs的特征，但并未对治疗管理及转归进行详细分析，irAEs的规范治疗是应对不良反应、降低治疗相关损害的核心问题。本研究针对中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院irAEs的临床管理，回顾性分析了30例接受新辅助免疫治疗并出现irAEs的LARC患者的治疗情况，主要涉及6个器官或系统：内分泌系统、皮肤、肝脏、骨关节与肌肉、心脏和胃肠道。

与ICI相关的内分泌功能异常以甲状腺功能异常最为多见，表现为甲亢和甲减，多数最终进展为甲减^[7-8]。据研究^[9-10]报道，直肠癌新辅助免疫治疗中，甲减的发生率约为8.6%。本研究中，共计12例患者最终表现为甲减，其中9例（75%）进行左旋甲状腺素补充治疗。皮肤相关不良反应通常表现为非特异性的斑丘疹、瘙痒^[11]。有研究^[10]指出，直肠癌新辅助免疫治

疗相关严重皮肤不良反应较为罕见, 治疗方面以局部对症处理为主, 包括口服抗组胺药物或局部外用GC治疗。肝脏相关不良反应在irAEs中相对常见, 其中3~4级不良反应占5%^[9-10]。对于3级以上的患者指南推荐停用ICI治疗, 必要时予静脉GC治疗^[12]。本研究的8例肝脏相关irAEs中, 3例接受GC联合免疫抑制剂治疗, 通常在对症保肝治疗效果欠佳时启动GC治疗。骨关节及肌肉相关的irAEs中, 肌炎是第二常见的类风湿性不良反应^[13], 常急性起病, 11.3%的患者合并心肌受累^[14], 本研究中, 共计3例患者出现肌炎, 均合并心肌受累, 表现为受累广泛的肌力减弱, 急性起病, 进展迅速。接受GC冲击、免疫球蛋白等治疗后患者均转归良好。既往研究^[15]显示, 直肠癌新辅助免疫治疗中, 胃肠道不良反应的发生率约23.5%, 本研究仅报告2例, 其中1例患者接受口服GC治疗。目前, irAEs的分级管理主要依据CTCAE, 美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)、美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 均发表了相应的治疗管理指南^[12, 16-17], 1级患者通常无需治疗, 2级需暂停治疗至症状改善, 部分需要考虑使用GC治疗, 发生3~4级不良反应时, 需接受GC治疗, 治疗3~5 d改善不明显时, 需考虑免疫抑制剂等二线治疗方案。

多项研究^[4, 18-19]指出, 对于既往已发生irAEs的患者, 再次接受ICI治疗可能会使irAEs复发或加重。本研究观察到2例肝损伤患者, 在新辅助免疫治疗阶段出现肝功能相关的irAEs, 在术后辅助化疗阶段再次出现肝功能显著异常, 经GC治疗后好转, 值得注意的是, 该2例患者术后辅助化疗阶段并未采用免疫治疗, 因其并未进行肝脏活组织病理学检查, 非免疫治疗后转氨酶、胆红素升高可能为延迟发生的irAEs。有研究^[20-21]表明, 部分患者在治疗后的2年内仍有可能发生irAEs, 同时亦无法完全除外化疗所致肝损伤, 提示在irAEs发生后, 使用潜在肝损药物, 有再次导致肝损伤的风险。2例患者的临床表现与新辅助治疗阶段irAEs相近, 虽并不符合重新启用免疫治疗的定义条件, 但经多学科团队讨论分析, 仍考虑为irAEs复发, 且予GC治疗后患者好转。目前免疫治疗停药后接受普通化疗导致irAEs复发的病例鲜有报道, 多数研究聚焦于

免疫治疗再挑战或联合治疗中的复发风险, 新辅助治疗背景下, 辅助治疗阶段irAEs复发的临床特征和治疗仍有待进一步研究。

本研究为一小样本的回顾性研究, 仅涵盖部分器官系统受累的irAEs, 受限于资料记录的完整性, 可能存在缺失或记录偏移。且目前尚无统一的irAEs治疗指南, 临床实践中所采用的治疗方法依赖于多学科团队的多维度讨论分析, 导致治疗方案异质性显著, 具有较强的个体化特征, 有待进一步扩大样本量, 开展多中心治疗相关研究, 以进一步形成标准化治疗方案。此外小样本量及单中心设计制约了统计效力, 对罕见严重irAEs难以充分分析, 可能影响结论的外推性, 随访周期偏短, 可能遗漏长期治疗相关后遗症。

综上所述, 本研究通过对单中心30例接受新辅助免疫治疗出现irAEs的LARC患者及其治疗进行分析。本组病例中irAEs主要累及内分泌系统、皮肤、肝脏、骨关节与肌肉、心肌及胃肠道, 1~2级不良反应经对症干预可有效地缓解症状, 且不影响免疫治疗连续性, 而3~4级患者经由多学科团队讨论后多采用GC治疗, 甚至联用免疫抑制剂治疗。所有irAEs经规范管理后均得到控制, 尽管本研究为单中心回顾性分析, 样本量有限, 但为临床优化irAEs管理路径提供了实践依据, 未来需扩大样本量并延长随访时间以进一步验证。

第一作者:

安杨 (ORCID: 0000-0001-6225-3028), 博士, 住院医师。

通信作者:

林国乐 (ORCID: 0000-0001-6225-3028), 博士, 主任医师, E-mail: linguole@126.com。

作者贡献声明:

安杨: 收集分析数据, 起草并修改论文; 王晨童: 收集分析数据; 邱小原: 起草并修改论文; 周皎琳: 设计研究方案和论文框架, 指导论文修改; 林国乐: 提出研究的基本框架, 明确研究方向, 审核论文。

[参 考 文 献]

- [1] PANG K, YANG Y, ZHAO P F, et al. Adding immune checkpoint blockade to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2022, 109(11): 1178-1179.
- [2] ESFAHANI K, ELKRIEF A, CALABRESE C, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(8): 504-515.
- [3] LERNER A, LEE A X, YAN H, et al. A multicentric, retrospective, real-world study on immune-related adverse

- events in patients with advanced non-small cell lung cancers treated with pembrolizumab monotherapy [J] . *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2024, 36(3): 193-199.
- [4] DOLLADILLE C, EDERHY S, SASSIER M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer [J] . *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-871.
- [5] WANG Y C, ZHOU S H, YANG F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis [J] . *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1008-1019.
- [6] 邱小原, 孙丽婷, 王晨童, 等. 直肠癌新辅助免疫治疗相关不良反应分析: 一项全国多中心回顾性研究 [J] . *中国实用外科杂志*, 2024, 44(7): 787-792.
- QIU X Y, SUN L T, WANG C T, et al. Adverse events of neoadjuvant immunotherapy for rectal cancer: a nationwide multicenter retrospective study [J] . *Chin J Pract Surg*, 2024, 44(7): 787-792.
- [7] PASCHOU S A, STEFANAKI K, PSALTOPOULOU T, et al. How we treat endocrine complications of immune checkpoint inhibitors [J] . *ESMO Open*, 2021, 6(1): 100011.
- [8] CHANG L S, BARROSO-SOUSA R, TOLANEY S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints [J] . *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65.
- [9] RAHMA O E, YOTHERS G, HONG T S, et al. Use of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1225-1230.
- [10] BANDO H, TSUKADA Y, INAMORI K, et al. Preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1136-1146.
- [11] NAIDOO J, PAGE D B, LI B T, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies [J] . *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2375-2391.
- [12] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(12): 1217-1238.
- [13] CANO-CRUZ L G, BARRERA-VARGAS A, MATEOS-SORIA A, et al. Rheumatological adverse events of cancer therapy with immune checkpoint inhibitors [J] . *Arch Med Res*, 2022, 53(2): 113-121.
- [14] NGUY\U1EC5N T, MARIA A T J, LADHARI C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors: what about myositis? An analysis of the WHO's adverse drug reactions database [J] . *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(2): e32.
- [15] KRÖNER P T, MODY K, FARRAYE F A. Immune checkpoint inhibitor-related luminal GI adverse events [J] . *Gastrointest Endosc*, 2019, 90(6): 881-892.
- [16] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines[®] insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2024 [J] . *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(9): 582-592.
- [17] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768.
- [18] CREE I A, BOOTON R, CANE P, et al. PD-L1 testing for lung cancer in the UK: recognizing the challenges for implementation [J] . *Histopathology*, 2016, 69(2): 177-186.
- [19] SIMONAGGIO A, MICHOT J M, VOISIN A L, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer [J] . *JAMA Oncol*, 2019, 5(9): 1310-1317.
- [20] SAITO Y, TAKEKUMA Y, ASAHINA H, et al. Significantly delayed development of polyarthritis with active tenosynovitis after possible temporary neutropenic immune-related adverse events caused by atezolizumab treatment: a novel case report [J] . *Case Rep Oncol Med*, 2024, 2024: 1566299.
- [21] KITANO M, HONDA T, HIKITA E, et al. Delayed immune-related adverse events in long-responders of immunotherapy: a single-center experience [J] . *Asia Pac J Clin Oncol*, Aug 2024, 20(4):463-471.

(收稿日期: 2025-05-30 修回日期: 2025-07-18)

(责任编辑: 李广涛)