

鼻咽癌免疫检查点抑制剂治疗及相关不良反应研究进展

李镜光¹, 瞿申红²

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年7月2日; 录用日期: 2025年7月29日; 发布日期: 2025年8月6日

摘要

鼻咽癌是一种与EB病毒感染密切相关的上皮恶性肿瘤, 在中国南方地区高发。尽管现代精准放疗技术显著改善了局部晚期患者的预后, 但局部复发和远处转移仍是影响患者长期生存的主要因素。近年来, 以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂在鼻咽癌治疗中展现出显著疗效, 为鼻咽癌患者提供了新的治疗选择。然而, 这类治疗引发的免疫治疗相关不良反应涉及多器官系统损害, 从常见的皮肤、内分泌及消化系统反应, 到罕见但可能致命的心肌炎、肺炎等, 均需引起临床关注。本文综述了鼻咽癌免疫检查点抑制剂治疗的研究进展及相关不良反应管理策略, 以期鼻咽癌免疫治疗实践提供参考。

关键词

鼻咽癌, 免疫检查点抑制剂, PD-1/PD-L1, CTLA-4, 免疫治疗相关不良反应

Research Advances in Immune Checkpoint Inhibitor Therapy and Associated Adverse Effects for Nasopharyngeal Carcinoma

Jingguang Li¹, Shenhong Qu²

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, The Peoples Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi

Received: Jul. 2nd, 2025; accepted: Jul. 29th, 2025; published: Aug. 6th, 2025

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma (NPC), an epithelial malignancy strongly associated with Epstein-Barr

文章引用: 李镜光, 瞿申红. 鼻咽癌免疫检查点抑制剂治疗及相关不良反应研究进展[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2025, 13(3): 259-264. DOI: 10.12677/acrem.2025.133037

virus (EBV) infection, is highly prevalent in southern China. Although modern precision radiotherapy has significantly improved outcomes for locally advanced patients, local recurrence and distant metastasis remain major challenges to long-term survival. In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs), particularly PD-1/PD-L1 inhibitors, have demonstrated remarkable efficacy in NPC treatment, offering new therapeutic options. However, these therapies also trigger a spectrum of immune-related adverse events (irAEs), ranging from common cutaneous, endocrine, and gastrointestinal reactions to rare yet potentially fatal conditions such as myocarditis and pneumonitis, which require careful clinical attention. This review summarizes the latest advances in ICI therapy for NPC and discusses evidence-based strategies for managing irAEs, aiming to offer guidance for optimizing clinical practice.

Keywords

Nasopharyngeal Carcinoma, Immune Checkpoint Inhibitors, PD-1/PD-L1, CTLA-4, Immune-Related Adverse Events

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鼻咽癌(Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)是好发于咽隐窝的恶性肿瘤,在全球分布不均,尤以中国南方、东南亚及北非等地区高发。根据全球癌症统计数据,每年约有13万新发病例,其中70%集中在中国[1]。由于鼻咽部解剖位置隐蔽,早期患者常无特异症状,因此超过70%的患者初诊即为局部晚期。基于同步放化疗的综合治疗是目前局部晚期鼻咽癌的标准治疗方案,大部分患者都能拥有一个较好的预后,但约10%~20%的患者仍会因复发或远处转移出现疾病进展[2]。对于复发或转移性鼻咽癌患者,传统挽救性治疗包括化疗、放疗、手术治疗,但这些治疗疗效有限,同时可能伴随着一些严重的并发症,影响患者生活质量,很难取得令人满意的结果[3][4]。因此,亟需新型治疗策略以改善NPC患者的预后同时减少与治疗相关的并发症和不良事件。

近年来,免疫治疗作为肿瘤治疗领域的重要突破,为鼻咽癌患者带来了新的治疗希望。鼻咽癌独特的免疫微环境特点,如EB病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)感染导致的病毒抗原表达、较高的免疫细胞浸润以及PD-L1高表达等,使其成为免疫治疗的理想靶点[5]。本文将综述鼻咽癌免疫治疗的最新研究进展及临床应用情况。

2. 鼻咽癌的免疫微环境特点

鼻咽癌的免疫微环境呈现出独特的复杂性和多样性,主要特征为大量免疫细胞浸润与免疫抑制因素并存。鼻咽癌与EB病毒感染密切相关,在鼻咽癌高发区域约95%的非角化型鼻咽癌组织中可检测到EBV[6]。EBV感染导致鼻咽癌细胞表达多种病毒抗原,包括潜伏膜蛋白(LMP1, LMP2)、EB病毒核抗原(EBNA1)等潜伏期蛋白[7],这些抗原作为异源性新抗原可被机体的免疫监视系统有效识别,通过抗原提呈机制诱导免疫细胞抗肿瘤活性,随后活化的免疫细胞定向迁移至肿瘤部位,肿瘤组织中常见有显著的CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞、NK细胞等免疫细胞浸润,形成鼻咽癌特征性的“炎性背景”[8]。

然而,鼻咽癌肿瘤微环境中也富含调节性T细胞(Tregs)、骨髓源性抑制细胞(MDSCs)和M2型巨噬细胞等免疫抑制性细胞亚群[9]。此外,在鼻咽癌组织中PD-L1的过表达以及多种免疫检查点分子如细胞

毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域 3(TIM3)等的活化, 共同构建了复杂的免疫抑制网络, 导致 T 细胞耗竭继而发生免疫逃逸[10]-[12]。鼻咽癌独特的免疫微环境使得免疫治疗成为可能, 尤其是针对各免疫检查点的靶向药物在鼻咽癌免疫治疗中展现出显著潜力。

3. 免疫检查点抑制剂治疗

免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)是当前肿瘤免疫治疗领域的研究热点。在鼻咽癌中, 已被广泛研究的免疫检查点包括 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4。作用于这些靶点的 ICIs 能有效抑制免疫抑制信号与相应配体的结合, 从而有效切断原本抑制性的免疫信号传导途径[13]。

3.1. PD-1/PD-L1 抑制剂

鼻咽癌组织中普遍存在 PD-L1 高表达现象, 同时 EB 病毒感染所诱导的微环境改变可进一步促进 PD-L1 表达。当 PD-1/PD-L1 通路被激活时, 肿瘤浸润 T 细胞的效应功能受到显著抑制, 包括细胞增殖能力下降、细胞因子分泌减少和细胞毒性活性削弱。针对该通路的 ICIs (如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等)能特异性结合 PD-1 或 PD-L1, 阻断它们之间的相互作用, 从而解除 T 细胞的耗竭状态, 重新激活其识别和杀伤肿瘤细胞的能力[14]。近年来多项关键临床试验证实了 PD-1/PD-L1 抑制剂在鼻咽癌中的显著疗效。

KEYNOTE-028 研究首次评估了帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性复发或转移性鼻咽癌中的疗效, 27 例含铂化疗失败后复发或转移性鼻咽癌患者接受帕博利珠单抗治疗, 中位随访 20 个月期间, 客观缓解率(ORR)为 25.9%, 中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)分别为 6.5 个月和 16.5 个月[15]。随后, KEYNOTE-122 研究是一项国际多中心 III 期随机对照临床研究, 比较了帕博利珠单抗与化疗(卡培他滨、吉西他滨或多西他赛化疗)在复发或转移性鼻咽癌患者中的疗效。研究纳入 233 例患者(帕博利珠单抗组 117 例, 化疗组 116 例), 中位随访 45.1 个月后发现, 帕博利珠单抗组的中位总生存期(OS)为 17.2 个月(95% CI 11.7~22.9), 化疗组为 15.3 个月(95% CI 10.9~18.1), 同时帕博利珠单抗组的 3-5 级治疗相关不良事件发生率显著低于化疗组(10.3% vs. 43.8%), 显示出更好的安全性[16]。

JUPITER-02 [17]研究是一项里程碑式的国际多中心、随机、双盲 III 期临床试验, 该研究纳入了来自中国大陆、台湾和新加坡等鼻咽癌高发地区的 289 名复发转移鼻咽癌患者。结果显示, 卡瑞利珠单抗联合吉西他滨-顺铂方案与单纯化疗相比, 将患者的中位无进展生存期显著延长了 13.2 个月(21.4 个月 vs 8.2 个月, HR = 0.52, 95% CI: 0.37~0.73)。

CAPTAIN-1st [18]研究进一步验证了免疫联合化疗的价值, 该研究评估了卡瑞利珠单抗联合吉西他滨-顺铂对比安慰剂联合化疗在复发转移鼻咽癌一线治疗中的效果。研究结果显示卡瑞利珠单抗组的中位无进展生存期达 9.7 个月(95% CI: 8.3~11.4), 而安慰剂组仅为 6.9 个月(95% CI: 5.9~7.3), 疾病进展风险降低了 46% (HR = 0.54, 95% CI: 0.39~0.76, P = 0.0002)。RATIONALE-309 [19]研究中的替雷利珠单抗也展示了类似的治疗优势, 不仅显著改善了患者的无进展生存期, 基因表达谱分析还发现活化树突状细胞信号与治疗获益相关, 为未来个体化治疗提供了理论基础。

3.2. CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 作为 T 细胞表面的另一关键免疫抑制分子, 主要在 T 细胞活化的初始阶段发挥作用。它与 CD80/CD86 (B7-1/B7-2)结合的亲和力远高于共刺激分子 CD28, 从而竞争性阻断 T 细胞获得有效活化所需的第二信号。在鼻咽癌微环境中, CTLA-4 高表达不仅直接抑制效应 T 细胞的功能, 还能增强调节性 T 细胞的免疫抑制活性[20]。针对 CTLA-4 的 ICIs(如伊匹木单抗、替西木单抗)通过阻断这一分子与其配体的结合, 能在 T 细胞启动阶段就打破免疫耐受状态, 促进 T 细胞克隆扩增和功能获得。

经过多年临床实践, CTLA-4 抑制剂的研究方向日益明确: CTLA-4 抑制剂与 PD-1 或 PD-L1 的联合

疗法可能具有最广泛的应用前景。卡度尼利单抗是一种由 Akeso 公司开发的 PD-1/CTLA-4 双特异性抗体, 于 2022 年 6 月 29 日获得国家药品监督管理局的批准, 用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗[21]。

COMPASSION-06 [22]研究评估了卡度尼利单抗在既往接受过一线铂类化疗和二线单药或联合化疗失败、免疫治疗无效的复发或转移性鼻咽癌患者中的疗效和安全性。该研究纳入 23 例铂类化疗和二次治疗失败且未接受过免疫治疗的患者, 结果显示总体客观缓解率(ORR)为 26.1%, 其中 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 亚组的 ORR 达 44.4%(而 PD-L1 $< 50\%$ 组为 14.3%), EBV-DNA < 4000 IU/ml 亚组 ORR 为 40.0%(高 EBV-DNA 组为 15.4%)。中位无进展生存期(PFS) 3.7 个月, 12 个月总生存率 79.7%。安全性方面仅 8.3% 患者出现 ≥ 3 级治疗相关不良事件, 证实其疗效显著且安全性可控。研究为多线治疗后的复发转移鼻咽癌患者提供了一种疗效可观且安全性可控的挽救性治疗选择。

4. 免疫治疗相关不良反应

ICIs 通过阻断抑制性信号(如 PD-1/PD-L1, CTLA-4 等)激活 T 细胞, 增强抗肿瘤免疫反应。然而, 这些检查点在正常生理条件下维持自身免疫耐受性和限制过度免疫反应的功能也同时被抑制, 导致免疫系统过度激活, 攻击正常组织细胞, 出现免疫治疗相关不良反应(Immune-Related Adverse Events, irAEs) [23]。

irAEs 可影响人体多个重要器官和系统, L. Khoja [24]的研究检索了 Medline、EMBASE 和 COCHRANE 数据库, 以确定 2003 年至 2015 年 11 月期间 ICIs 的前瞻性单药治疗试验, 共纳入了 48 项临床试验(共 6938 例患者)评估免疫治疗的安全性。结果显示所有 ICIs 中最常报告的 irAEs 为: 内分泌系统异常(甲状腺功能紊乱如甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进, 其次是垂体和肾上腺功能障碍)、消化系统反应(腹泻、结肠炎和恶心)、肺部(肺炎)、皮肤(皮疹、瘙痒和白癜风)以及肌肉骨骼系统(关节痛和肌痛)。全身性症状如疲劳、发热和食欲不振也较为常见。

虽然大多数 irAEs 为轻中度, 但部分患者可发生危及生命的严重并发症。心肌炎虽发生率仅 0.5%~1%, 但致死率高达 40%~50%, 可导致严重心律失常、心脏骤停及心源性休克[25]。肝炎或肝功能衰竭、肺炎和免疫抑制相关的肺部感染、重症结肠炎导致的肠穿孔和暴发性 1 型糖尿病(糖尿病酮症酸中毒)也构成潜在致命风险[26]-[28]。

不同类型的 ICIs 可能引发不同的 irAEs。抗 CTLA-4 药物似乎更容易导致结肠炎和垂体炎, 而抗 PD-1/PD-L1 药物则更常引起甲状腺功能异常和肺炎[24]。联合免疫疗法更增加了 irAEs 的发生率和严重程度。此外, irAEs 的出现时间也存在规律性, 某些反应如皮肤毒性往往较早出现, 而内分泌系统异常可能在治疗数月后才显现。

临床管理 irAEs 需要跨学科协作, 早期识别症状, 根据严重程度分级处理, 必要时暂停免疫治疗并使用糖皮质激素等免疫抑制剂, 以控制过度活跃的免疫反应。对于 CTCAE 1-2 级轻中度 irAEs, 若不影响患者日常生活质量, 可采取对症支持治疗而无需调整免疫检查点抑制剂剂量。然而, 对于持续存在的 2 级 irAEs, 除对症处理外, 应考虑暂停免疫治疗直至不良反应恢复至 1 级或基线水平。对于出现 3~4 级重度 irAEs 的患者, 建议立即永久性终止免疫检查点抑制剂治疗, 并应在实施任何侵入性诊断或治疗干预前, 组织多学科会诊评估。针对确认为免疫介导的不良反应, 持续存在的 2 级或更高级别 irAEs 通常需系统性地糖皮质激素治疗干预, 具体剂量方案和给药持续时间应根据不同器官系统受累情况及临床表现严重程度个体化制定[29]。随着免疫检查点抑制剂应用范围的扩大, 深入理解这些不良反应的发生机制和管理策略变得尤为重要。

5. 结论

免疫检查点抑制剂治疗已成为鼻咽癌尤其是复发转移性鼻咽癌治疗的重要突破。目前研究表明, PD-

1/PD-L1 抑制剂无论作为单药还是联合化疗方案, 均显著改善了晚期鼻咽癌患者的生存预后, 其中 PD-1 抑制剂联合化疗已成为复发转移性鼻咽癌一线治疗的标准选择[30]。

随着对鼻咽癌免疫微环境认识的深入以及新型免疫治疗药物的不断涌现, 免疫检查点抑制剂治疗将为鼻咽癌患者带来更长远的生存利益。然而, 随着治疗经验的积累, 疗效异质性、免疫耐药机制及长期安全管理已成为亟待解决的核心问题。期待未来通过多学科协作和转化医学研究, 进一步优化鼻咽癌免疫治疗策略, 提高患者生存质量和长期预后。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Lee, A.W.M., Ng, W.T., Chan, J.Y.W., Corry, J., Mäkitie, A., Mendenhall, W.M., *et al.* (2019) Management of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, **79**, Article ID: 101890. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101890>
- [3] Xu, T., Tang, J., Gu, M., Liu, L., Wei, W. and Yang, H. (2013) Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Clinical Dilemma and Challenge. *Current Oncology*, **20**, 406-419. <https://doi.org/10.3747/co.20.1456>
- [4] Lee, A.W.M., Ma, B.B.Y., Ng, W.T. and Chan, A.T.C. (2015) Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3356-3364. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.60.9347>
- [5] Wong, K.C.W., Hui, E.P., Lo, K., Lam, W.K.J., Johnson, D., Li, L., *et al.* (2021) Nasopharyngeal Carcinoma: An Evolving Paradigm. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 679-695. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00524-x>
- [6] Chen, Y., Chan, A.T.C., Le, Q., Blanchard, P., Sun, Y. and Ma, J. (2019) Nasopharyngeal Carcinoma. *The Lancet*, **394**, 64-80. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30956-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30956-0)
- [7] Tsao, S.W., Tsang, C.M. and Lo, K.W. (2017) Epstein-Barr Virus Infection and Nasopharyngeal Carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **372**, Article ID: 20160270. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0270>
- [8] Jin, S., Li, R., Chen, M., Yu, C., Tang, L., Liu, Y., *et al.* (2020) Single-Cell Transcriptomic Analysis Defines the Interplay between Tumor Cells, Viral Infection, and the Microenvironment in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cell Research*, **30**, 950-965. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00402-8>
- [9] Liu, Y., He, S., Wang, X., Peng, W., Chen, Q., Chi, D., *et al.* (2021) Tumour Heterogeneity and Intercellular Networks of Nasopharyngeal Carcinoma at Single Cell Resolution. *Nature Communications*, **12**, Article No. 741. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21043-4>
- [10] Wang, J., Luo, Y., Bi, P., Lu, J., Wang, F., Liu, X., *et al.* (2020) Mechanisms of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 Favor Tregs Accumulation in Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Medicine*, **9**, 5598-5608. <https://doi.org/10.1002/cam4.3213>
- [11] Kaidar-Person, O., Gil, Z. and Billan, S. (2018) Precision Medicine in Head and Neck Cancer. *Drug Resistance Updates*, **40**, 13-16. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2018.09.001>
- [12] Xiao, Y., Qing, J., Li, B., Chen, L., Nong, S., Yang, W., *et al.* (2020) Tim-3 Participates in the Invasion and Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma via SMAD7/SMAD2/SNAIL1 Axis-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 1993-2006. <https://doi.org/10.2147/ott.s237222>
- [13] Tang, Q., Chen, Y., Li, X., Long, S., Shi, Y., Yu, Y., *et al.* (2022) The Role of PD-1/PD-L1 and Application of Immune-Checkpoint Inhibitors in Human Cancers. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 964442. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.964442>
- [14] Johnson, D. and Ma, B.B.Y. (2021) Targeting the PD-1/PD-L1 Interaction in Nasopharyngeal Carcinoma. *Oral Oncology*, **113**, Article ID: 105127. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105127>
- [15] Hsu, C., Lee, S., Ejadi, S., Even, C., Cohen, R.B., Le Tourneau, C., *et al.* (2017) Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 4050-4056. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.3675>
- [16] Chan, A.T.C., Lee, V.H.F., Hong, R., Ahn, M., Chong, W.Q., Kim, S., *et al.* (2023) Pembrolizumab Monotherapy versus Chemotherapy in Platinum-Pretreated, Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer (KEYNOTE-122): An Open-Label, Randomized, Phase III Trial. *Annals of Oncology*, **34**, 251-261. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.007>
- [17] Mai, H., Chen, Q., Chen, D., Hu, C., Yang, K., Wen, J., *et al.* (2023) Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or

- Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **330**, 1961-1970. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181>
- [18] Yang, Y., Qu, S., Li, J., Hu, C., Xu, M., Li, W., *et al.* (2021) Camrelizumab versus Placebo in Combination with Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (CAPTAIN-1st): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1162-1174. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00302-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00302-8)
- [19] Yang, Y., Pan, J., Wang, H., Zhao, Y., Qu, S., Chen, N., *et al.* (2023) Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer: A Multicenter Phase 3 Trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell*, **41**, 1061-1072.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.014>
- [20] Hosseini, A., Gharibi, T., Marofi, F., Babaloo, Z. and Baradaran, B. (2020) CTLA-4: From Mechanism to Autoimmune Therapy. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106221. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106221>
- [21] Keam, S.J. (2022) Cadonilimab: First Approval. *Drugs*, **82**, 1333-1339. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01761-9>
- [22] Chen, Q., Guo, S., Luo, Y., Qu, S., Wu, D., Chen, X., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Cadonilimab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (COMPASSION-06): A Phase II Multicenter Study. *Oral Oncology*, **151**, Article ID: 106723. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106723>
- [23] Blum, S.M., Rouhani, S.J. and Sullivan, R.J. (2023) Effects of Immune-Related Adverse Events (IRAEs) and Their Treatment on Antitumor Immune Responses. *Immunological Reviews*, **318**, 167-178. <https://doi.org/10.1111/imr.13262>
- [24] Khoja, L., Day, D., Wei-Wu Chen, T., Siu, L.L. and Hansen, A.R. (2017) Tumour- and Class-Specific Patterns of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Annals of Oncology*, **28**, 2377-2385. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx286>
- [25] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., Nohria, A., Reynolds, K.L., Heinzerling, L.M., *et al.* (2018) Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
- [26] Wang, D.Y., Salem, J., Cohen, J.V., Chandra, S., Menzer, C., Ye, F., *et al.* (2018) Fatal Toxic Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncology*, **4**, 1721-1728. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
- [27] Naidoo, J., Wang, X., Woo, K.M., Iyriboz, T., Halpenny, D., Cunningham, J., *et al.* (2017) Pneumonitis in Patients Treated with Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 709-717. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.2005>
- [28] Stamatouli, A.M., Quandt, Z., Perdigoto, A.L., Clark, P.L., Kluger, H., Weiss, S.A., *et al.* (2018) Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced with Checkpoint Inhibitors. *Diabetes*, **67**, 1471-1480. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0002>
- [29] Boutros, C., Tarhini, A., Routier, E., Lambotte, O., Ladurie, F.L., Carbonnel, F., *et al.* (2016) Safety Profiles of Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Antibodies Alone and in Combination. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, 473-486. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.58>
- [30] Tang, L., Chen, Y., Chen, C., Chen, M., Chen, N., Chen, X., *et al.* (2021) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Communications*, **41**, 1195-1227. <https://doi.org/10.1002/cac2.12218>