

# PD-1单克隆抗体治疗实体器官移植术后恶性肿瘤的系统评价

宾阳阳 李杰群 李强 周政俊 周依 陈广顺 齐海智 司中洲

**【摘要】** 目的 探讨实体器官移植（SOT）术后使用程序性细胞死亡受体-1（PD-1）单克隆抗体（单抗）治疗恶性肿瘤的有效性和安全性。方法 检索7个数据库中的相关文献。收集54例SOT受者术后使用PD-1单抗治疗恶性肿瘤的案例，对使用PD-1单抗的SOT受者的临床效果及排斥反应情况进行分析。结果 共纳入符合标准的文献32篇，共54例SOT受者。其中男43例，女11例，年龄为14~79岁。包括29例肾移植受者、19例肝移植受者、6例心脏移植受者。SOT受者使用的PD-1单抗药物类型包括28例使用派姆单抗、26例使用纳武单抗。PD-1单抗治疗SOT受者术后恶性肿瘤的总体缓解率为32%（17/54），疾病进展率44%（24/54），病死率为36%（19/54）。PD-1单抗治疗SOT受者术后恶性肿瘤后，排斥反应发生率为39%（21/54）。排斥反应与PD-1单抗药物类型无明显相关性（ $P>0.05$ ）。结论 PD-1单抗能有效治疗SOT受者术后恶性肿瘤，治疗过程中可引发排斥反应，但排斥反应并不是导致受者死亡的最常见原因。

**【关键词】** 肿瘤免疫；程序性细胞死亡受体-1（PD-1）；实体器官移植；恶性肿瘤；文献分析；免疫检查点抑制剂

**【中图分类号】** R617, R730.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2020）03-0011-07

## Systematic evaluation on PD-1 monoclonal antibody in the treatment of malignant tumor after solid organ transplantation

Bin Yangyang, Li Jiequn, Li Qiang, Zhou Zhengjun, Zhou Yi, Chen Guangshun, Qi Haizhi, Si Zhongzhou. Department of General Surgery and Transplantation, Xiangya Second Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Si Zhongzhou, Email: sizhongzhou@csu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the efficacy and safety of programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody on the treatment of malignant tumor after solid organ transplantation (SOT). **Methods** The relevant literatures in 7 databases were searched. The data on 54 cases of recipients with malignant tumors treated with PD-1 monoclonal antibody after SOT were collected, and the clinical effects and rejection of SOT recipients treated with PD-1 monoclonal antibody were analyzed. **Results** Total 32 acceptable articles including 54 SOT recipients were incorporated, including 43 males and 11 females aged 14-79 years old. There are 29 renal transplant recipients, 19 liver transplant recipients and 6 heart transplant recipients. The types of PD-1 monoclonal antibody agent used by SOT recipients included pembrolizumab for 28 patients and nivolumab for 26 patients. The overall remission rate, disease progression rate and fatality rate of PD-1 monoclonal antibody for postoperative malignant tumors of SOT recipients were 32% (17/54), 44% (24/54) and 36% (19/54), respectively. After treatment with PD-1 monoclonal antibody for postoperative malignant tumors of SOT recipients, the incidence of rejection was 39% (21/54), indicating no significant correlation between rejection and type of PD-1 monoclonal antibody ( $P>0.05$ ). **Conclusions** PD-1 monoclonal antibody can effectively treat postoperative

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.011

基金项目：国家自然科学基金（81102241）；湖南省自然科学基金（2018JJ2561）

作者单位：410013 长沙，中南大学湘雅二医院普外移植科

作者简介：宾阳阳，女，1994年生，硕士，住院医师，研究方向为器官移植和普通外科，Email: byy123@csu.edu.cn

通信作者：司中洲，男，1970年生，博士，副主任医师，研究方向为器官移植和普通外科，Email: sizhongzhou@csu.edu.cn

malignant tumors of SOT recipients, and may induce rejection during the treatment. But rejection is not the most common cause for death of recipients.

**【Key words】** Tumor immunity; Programmed cell death protein-1(PD-1); Solid organ transplantation; Malignant tumor; Literature analysis; Immune checkpoint inhibitor

目前恶性肿瘤免疫治疗的研究取得了显著进展<sup>[1]</sup>,免疫检查点抑制剂被认为是肿瘤免疫治疗中最有前景的治疗方式之一。程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)是在免疫反应中T细胞表面表达的免疫检查点抑制剂,是CD28/细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4)免疫球蛋白超家族成员的I型跨膜糖蛋白<sup>[2-3]</sup>。以PD-1为靶点的PD-1单克隆抗体(单抗),是肿瘤免疫治疗领域最有前途的药物之一,其代表药派姆单抗(pembrolizumab)和纳武单抗(nivolumab)已被美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗多种恶性肿瘤<sup>[4]</sup>。然而,使用PD-1单抗治疗实体器官移植(solid organ transplantation, SOT)术后复发及新发恶性肿瘤仍有争议<sup>[5]</sup>。本研究中,我们检索相关文献,系统回顾了SOT受者使用PD-1单抗治疗术后新发及复发恶性肿瘤的案例,评估SOT术后使用PD-1单抗治疗恶性肿瘤的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

检索万方数据、中国知网、维普资讯、Web of Science、PubMed、ScienceDirect、Cochrane Library共7个数据库中的相关文献,检索SOT术后受者使用PD-1单抗的研究。检索时间截止至2019年9月10日。中文检索词为“免疫疗法”、“检查点抑制剂”、“PD-1抑制剂”、“派姆单抗 移植”、“纳武单抗 移植”,英文检索词为“Immunotherapy”、“PD-1 inhibitor”、“Immune checkpoint inhibitor”、“Nivolumab AND transplant”、“Pembrolizumab AND transplant”。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)任何论著、病例研究或病例系列报道中受者均使用PD-1单抗;(2)PD-1单抗必须在SOT术后用于治疗新发及复发恶性肿瘤;(3)提供受者PD-1单抗药物种类、免疫治疗和恶性肿瘤相关治疗后移植物的具体信息。

排除标准:(1)内容重复的文献、综述或Meta分析类文章;(2)使用PD-1单抗前受者已发生移植物功能衰竭。

### 1.3 数据提取

纳入文献提取的数据包括:年龄、性别、移植术、移植适应证、恶性肿瘤类型、PD-1单抗类型、使用PD-1单抗前是否应用其他抗肿瘤治疗、使用PD-1单抗时免疫抑制方案、是否发生排斥反应、临床效果。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)v1.1<sup>[6]</sup>,将临床效果分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)、不可评价(not evaluated, NE)。对使用单抗的SOT受者的临床效果及排斥反应情况进行分析。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计数资料以率表示,比较采用Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

按照纳入与排除标准,最终共纳入符合标准的文献32篇,包括1篇中文文献和31篇英文文献<sup>[7-38]</sup>,共54例SOT受者。其中男43例,女11例,年龄为14~79岁;包括29例肾移植受者、19例肝移植受者、6例心脏移植受者。SOT受者术后罹患肿瘤类型包括27例恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)、12例肝细胞癌(肝癌)、7例皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC)、3例非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)、1例肺表皮样癌、1例默克尔细胞癌、1例尿路上皮癌、1例十二指肠腺癌、1例MM合并cSCC。SOT受者使用的PD-1单抗药物类型包括28例使用派姆单抗、26例使用纳武单抗(表1)。

### 2.2 临床疗效

PD-1单抗治疗SOT受者术后恶性肿瘤的总体缓解率为32%(17/54),疾病进展率44%(24/54),

表 1 纳入文献的基本信息

Table 1 Basic information of the included literatures

例序	年龄 (岁)	性别	移植 物	移植适应证	恶性肿瘤 类型	PD-1 单抗 类型	其他抗 肿瘤治疗	免疫抑制方案	排斥 反应	临床 效果	结局
1 <sup>[7]</sup>	48	男	肝	原发性肝癌	肝癌	派姆单抗	否	FK506 <sup>①</sup> +SRL <sup>②</sup>	否	NE	存活
2 <sup>[8]</sup>	70	男	肝	原发性肝癌	肝癌	派姆单抗	是	FK506	否	PD	死亡
3 <sup>[9]</sup>	57	男	肝	原发性肝癌	肝癌	派姆单抗	是	SRL+FK506+泼尼松	否	CR	存活
4 <sup>[10]</sup>	35	男	肝	胆道闭锁	MM	派姆单抗	是	FK506	否	CR	存活
5 <sup>[11]</sup>	63	女	肝	- <sup>④</sup>	MM	派姆单抗	否	环孢素	是	NE	死亡
6 <sup>[12]</sup>	46	女	肝	药物中毒	MM	派姆单抗	否	SRL	是	PD	死亡
7 <sup>[13]</sup>	62	女	肝	原发性肝癌	MM	派姆单抗	是	SRL+MMF <sup>③</sup>	否	PR	存活
8 <sup>[14]</sup>	55	男	肝	原发性肝癌	MM	派姆单抗	否	依维莫司+MMF	否	CR	存活
9 <sup>[14]</sup>	63	男	肝	胆管细胞癌	MM	派姆单抗	否	泼尼松+MMF	是	NE	存活
10 <sup>[14]</sup>	57	男	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	FK506	否	PD	未知
11 <sup>[14]</sup>	56	男	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	MMF+SRL	否	PD	未知
12 <sup>[14]</sup>	35	女	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	FK506	否	PD	未知
13 <sup>[14]</sup>	64	男	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	FK506	否	NE	未知
14 <sup>[14]</sup>	68	男	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	SRL	是	PD	死亡
15 <sup>[15]</sup>	53	女	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	依维莫司+MMF	是	NE	死亡
16 <sup>[16]</sup>	20	男	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	SRL	是	NE	死亡
17 <sup>[16]</sup>	14	男	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	FK506	是	NE	死亡
18 <sup>[17]</sup>	41	男	肝	原发性肝癌	肝癌	纳武单抗	是	FK506	否	PD	存活
19 <sup>[18]</sup>	54	男	肝	肝硬化	NSCLC	纳武单抗	是	泼尼松+FK506+依维莫司	否	PD	死亡
20 <sup>[19]</sup>	75	男	心	缺血性心肌病	MM	派姆单抗	是	FK506	否	PD	存活
21 <sup>[20]</sup>	62	男	心	-	MM	派姆单抗	是	FK506	否	PD	死亡
22 <sup>[20]</sup>	67	男	心	缺血性心肌病	MM	派姆单抗	是	FK506+MMF	否	PD	死亡
23 <sup>[12]</sup>	73	男	心	扩张型心肌病	MM	派姆单抗	否	FK506	否	PD	存活
24 <sup>[21]</sup>	49	男	心	扩张型心肌病	cSCC	纳武单抗	是	泼尼松+FK506+SRL	是	NE	死亡
25 <sup>[22]</sup>	72	女	心	风湿性心脏病	NSCLC	纳武单抗	是	MMF+环孢素	否	SD	存活
26 <sup>[23]</sup>	61	男	肾	终末期肾病	尿路上皮癌	派姆单抗	是	MMF+FK506	否	PR	存活
27 <sup>[24]</sup>	58	男	肾	移植肾排斥	MM	派姆单抗	是	环孢素	否	PD	死亡
28 <sup>[25]</sup>	63	男	肾	肾硬化	cSCC	派姆单抗	是	SRL+泼尼松	否	CR	存活
29 <sup>[26]</sup>	57	女	肾	-	cSCC	派姆单抗	是	泼尼松	是	PR	存活
30 <sup>[27]</sup>	58	男	肾	终末期肾病	MM	派姆单抗	否	硫唑嘌呤+依维莫司	是	PD	死亡
31 <sup>[28]</sup>	68	男	肾	多囊肾	MM+cSCC	派姆单抗	是	泼尼松	是	NE	存活
32 <sup>[12]</sup>	60	男	肾	高血压肾病	MM	派姆单抗	否	泼尼松	是	PD	死亡
33 <sup>[12]</sup>	72	男	肾	多囊肾	MM	派姆单抗	否	泼尼松+环孢素+MMF	是	NE	存活
34 <sup>[12]</sup>	71	男	肾	糖尿病肾病	MM	派姆单抗	否	泼尼松+SRL	否	PD	死亡
35 <sup>[12]</sup>	66	男	肾	肾细胞癌	MM	派姆单抗	否	泼尼松+SRL+FK506	否	PD	死亡
36 <sup>[12]</sup>	61	男	肾	IgA 肾病	cSCC	派姆单抗	否	泼尼松+FK506	否	PR	存活

续表

例序	年龄 (岁)	性别	移植 物	移植适应证	恶性肿瘤 类型	PD-1 单抗 类型	其他抗 肿瘤治疗	免疫抑制方案	排斥 反应	临床 效果	结局
37 <sup>[11]</sup>	65	男	肾	-	MM	派姆单抗	是	泼尼松+MMF+依维莫司	否	PD	存活
38 <sup>[11]</sup>	70	男	肾	-	MM	派姆单抗	否	FK506+泼尼松	否	PD	存活
39 <sup>[11]</sup>	75	男	肾	-	MM	派姆单抗	否	泼尼松	否	PR	存活
40 <sup>[11]</sup>	65	男	肾	-	MM	派姆单抗	否	泼尼松+MMF+FK506	否	PD	存活
41 <sup>[11]</sup>	48	男	肾	-	MM	纳武单抗	否	泼尼松+FK506	是	PR	存活
42 <sup>[12]</sup>	79	男	肾	终末期肾病	MM	纳武单抗	否	泼尼松+环孢素	否	PR	存活
43 <sup>[22]</sup>	69	女	肾	局灶性节段性 肾小球硬化	cSCC	纳武单抗	是	SRL+泼尼松	否	PR	存活
44 <sup>[24]</sup>	60	女	肾	多囊肾	MM	纳武单抗	是	泼尼松龙+MMF	否	PD	死亡
45 <sup>[29]</sup>	64	男	肾	终末期肾病	肺表皮样癌	纳武单抗	是	FK506+MMF	是	PD	存活
46 <sup>[30]</sup>	48	男	肾	IgA 肾病	MM	纳武单抗	是	泼尼松龙	是	PR	存活
47 <sup>[31]</sup>	71	女	肾	多囊肾	默克尔细胞癌	纳武单抗	是	泼尼松	否	CR	存活
48 <sup>[32]</sup>	63	女	肾	慢性肾功能 衰竭	MM	纳武单抗	是	泼尼松	是	PR	存活
49 <sup>[33]</sup>	72	男	肾	糖尿病肾病	cSCC	纳武单抗	是	停用	是	PR	死亡
50 <sup>[34]</sup>	77	男	肾	糖尿病肾病	MM	纳武单抗	是	泼尼松+FK506	否	PD	存活
51 <sup>[35]</sup>	50	男	肾	多囊肾	cSCC	纳武单抗	是	SRL+泼尼松	是	CR	存活
52 <sup>[36]</sup>	73	男	肾	-	MM	纳武单抗	否	依维莫司	是	PD	死亡
53 <sup>[37]</sup>	74	男	肾	终末期肾病	NSCLC	纳武单抗	否	环孢素+泼尼松	是	NE	存活
54 <sup>[38]</sup>	70	男	肾	肾细胞癌	十二指肠腺癌	纳武单抗	是	泼尼松+SRL	否	SD	存活

注：①FK506为他克莫司。

②SRL为西罗莫司。

③MMF为吗替麦考酚酯。

④-为资料不齐。

病死率为36% (19/54)。

17例缓解的SOT受者中肿瘤类型包括8例MM、6例cSCC、1例默克尔细胞癌、1例肝癌以及1例尿路上皮癌。19例SOT受者的死亡原因包括9例PD、7例排斥反应、1例潜在心脏病、2例NE原因。

### 2.3 排斥反应情况

PD-1单抗治疗SOT受者术后恶性肿瘤后，排斥反应发生率为39% (21/54)。21例排斥反应的SOT受者中包括13例肾移植受者、7例肝移植受者、1例心脏移植受者。

因排斥反应死亡的SOT受者共7例，其中4例为使用纳武单抗的肝移植受者、1例为使用派姆单抗的肝移植受者、2例为使用派姆单抗的肾移植受者。

28例使用派姆单抗的SOT受者中有8例产生排

斥反应，26例使用纳武单抗的SOT受者中有13例产生排斥反应。根据Fisher精确检验显示，排斥反应与PD-1单抗药物类型无明显相关性 ( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

SOT受者需要密切监测移植物功能，使用免疫抑制剂防止移植物产生排斥反应造成移植物功能衰竭。PD-1单抗与免疫抑制剂的作用相反，其主要用于增强T细胞的免疫应答，在人和小鼠的试验中，PD-1已被证明在移植耐受和免疫排斥反应的反调节中均起到十分重要的作用<sup>[39-41]</sup>。目前，关于PD-1单抗是否适用于SOT受者仍有争论<sup>[7-9]</sup>。本文所有检索文献多为病例报告，无随机对照研究，资料同质性差，缺乏大样本数据，无法进一步行分析研究，仅作系统评价。

本研究中,多数 SOT 受者的死亡与移植物功能衰竭无关。19 例受者死于疾病进展,该现象可能与下列因素有关:(1)多数病例中,肿瘤免疫治疗并不是提供给 SOT 受者的一线治疗,而是作为一种“挽救性”治疗。SOT 受者疾病进入晚期而很难逆转,最终疾病进展导致死亡。(2)多数 SOT 受者使用 PD-1 单抗治疗时,同时服用免疫抑制剂,免疫抑制剂在减弱 T 细胞免疫应答功能的同时,也降低了 PD-1 单抗的疗效,造成疾病进展。

在本研究数据中,疾病缓解的 SOT 受者肿瘤类型中,皮肤恶性肿瘤的占 88% (15/17),因此 PD-1 单抗更适合用于治疗 SOT 受者术后的皮肤恶性肿瘤。文献指出在免疫检查点抑制剂中,与 PD-1 单抗比较,抗 CTLA-4 单抗具有更低的移植物排斥风险<sup>[42]</sup>,更适合作为 SOT 受者术后恶性黑色素瘤的一线治疗。也有研究表明,PD-1 单抗较 CTLA-4 单抗对晚期黑色素瘤的治疗具有更好的抗肿瘤效果和更长的生存期<sup>[43-44]</sup>。本研究结果显示大多数 SOT 受者死于疾病进展而不是免疫排斥反应,在治疗 SOT 术后恶性肿瘤时,更应注重对肿瘤治疗的有效性。Abdel-Wahab 等<sup>[12]</sup>也提出了 SOT 术后黑色素瘤受者的治疗应使用具有最佳抗癌效果的 PD-1 单抗,而不是 CTLA-4 单抗。

本研究中的 54 例 SOT 受者,有 21 例受者在接受肿瘤免疫治疗时发生了排斥反应,其中肾移植受者的排斥反应发生率最高。有 7 例受者死于排斥反应,其中 5 例为肝移植受者。对于肝移植受者来说,一旦发生排斥反应,其可能面临移植物功能丧失而继发死亡。尽管肾移植受者排斥反应发生率高,但受者在发生排斥反应后可使用血液透析等肾脏替代治疗来维持生命。

综上所述,PD-1 单抗能有效治疗 SOT 受者术后恶性肿瘤,治疗过程中可引发排斥反应,但排斥反应并不是导致受者死亡的最常见原因。

#### 参考文献:

- [1] YANG Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9):3335-3337. DOI: 10.1172/JCI83871.
- [2] GUNTURI A, MCDERMOTT DF. Potential of new therapies like anti-PD1 in kidney cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(1):137-146. DOI: 10.1007/s11864-013-0268-y.
- [3] BACHY E, COIFFIER B. Anti-PD1 antibody: a new approach to treatment of lymphomas[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1):7-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70587-4.
- [4] 全诗翠,胡佳,刘畅,等.免疫靶点 PD-1/PD-L1 的研究现状与应用进展[J]. *实用医学杂志*, 2018,34(14):2283-2286. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.14.001.
- QUAN SC, HU J, LIU C, et al. Research status and application progress of immunotarget PD-1/PD-L1[J]. *J Pract Med*, 2018,34(14):2283-2286. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.14.001.
- [5] MAGGIORE U, PASCUAL J. The bad and the good news on cancer immunotherapy: implications for organ transplant recipients[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2016, 23(5):312-316. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.08.002.
- [6] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [7] 汪国营,唐晖,张英才,等.程序性死亡受体(PD)-1 单克隆抗体治疗肝癌肝移植术后复发诱发急性免疫性肝炎:附 1 例报告[J]. *器官移植*, 2016,7(1):44-47. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.008.
- WANG GY, TANG H, ZHANG YC, et al. Programmed death receptor(PD)-1 monoclonal antibody-induced acute immune hepatitis in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation:a case report[J]. *Organ Transplant*, 2016,7(1):44-47. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2016.01.008.
- [8] VARKARIS A, LEWIS DW, NUGENT FW. Preserved liver transplant after PD-1 pathway inhibitor for hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(12):1895-1896. DOI: 10.1038/ajg.2017.387.
- [9] RAMMOHAN A, REDDY MS, FAROUK M, et al. Pembrolizumab for metastatic hepatocellular carcinoma following live donor liver transplantation: the silver bullet? [J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):1166-1168. DOI: 10.1002/hep.29575.
- [10] SCHVARTSMAN G, PEREZ K, SOOD G, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in a liver transplant recipient with melanoma[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(5):361-362. DOI: 10.7326/L17-0187.
- [11] TIO M, RAI R, EZEKE OM, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 104:137-144. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.017.
- [12] 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]. *J Immunother*

- Cancer, 2019, 7(1):106. DOI: 10.1186/s40425-019-0585-1.
- [13] KUO JC, LILLY LB, HOGG D. Immune checkpoint inhibitor therapy in a liver transplant recipient with a rare subtype of melanoma: a case report and literature review[J]. *Melanoma Res*, 2018, 28(1):61-64. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000410.
- [14] DELEON TT, SALOMAO MA, AQEL BA, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: the Mayo Clinic experience[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(6):1054-1062. DOI: 10.21037/jgo.2018.07.05.
- [15] GASSMANN D, WEILER S, MERTENS JC, et al. Liver allograft failure after nivolumab treatment—a case report with systematic literature research[J]. *Transplant Direct*, 2018, 4(8):e376. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000814.
- [16] FRIEND BD, VENICK RS, MCDIARMID SV, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12). DOI: 10.1002/pbc.26682.
- [17] DE TONI EN, GERBES AL. Tapering of immunosuppression and sustained treatment with nivolumab in a liver transplant recipient[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6):1631-1633. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.063.
- [18] BIONDANI P, DE MARTIN E, SAMUEL D. Safety of an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor in a liver transplant recipient[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1):286-287. DOI: 10.1093/annonc/mdx548.
- [19] QIN R, SALAMA AK. Report of ipilimumab in a heart transplant patient with metastatic melanoma on tacrolimus[J]. *Melanoma Manag*, 2015, 2(4):311-314. DOI: 10.2217/mmt.15.27.
- [20] GRANT MJ, DEVITO N, SALAMA AKS. Checkpoint inhibitor use in two heart transplant patients with metastatic melanoma and review of high-risk populations[J]. *Melanoma Manag*, 2018, 5(4):MMT10. DOI: 10.2217/mmt-2018-0004.
- [21] OWONIKOKO TK, KUMAR M, YANG S, et al. Cardiac allograft rejection as a complication of PD-1 checkpoint blockade for cancer immunotherapy: a case report[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(1):45-50. DOI: 10.1007/s00262-016-1918-2.
- [22] KITTAI AS, OLDHAM H, CETNAR J, et al. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients[J]. *J Immunother*, 2017, 40(7):277-281. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000180.
- [23] WU CK, JUANG GD, LAI HC. Tumor regression and preservation of graft function after combination with anti-PD-1 immunotherapy without immunosuppressant titration[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11):2895-2896. DOI: 10.1093/annonc/mdx409.
- [24] WINKLER JK, GUTZMER R, BENDER C, et al. Safe administration of an anti-PD-1 antibody to kidney-transplant patients: 2 clinical cases and review of the literature[J]. *J Immunother*, 2017, 40(9):341-344. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000188.
- [25] SADAAT M, JANG S. Complete tumor response to pembrolizumab and allograft preservation in renal allograft recipient on immunosuppressive therapy[J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14(3):198-199. DOI: 10.1200/JOP.2017.027326.
- [26] LIPSON EJ, BAGNASCO SM, MOORE J JR, et al. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(9):896-898. DOI: 10.1056/NEJMc1509268.
- [27] KWATRA V, KARANTH NV, PRIYADARSHANA K, et al. Pembrolizumab for metastatic melanoma in a renal allograft recipient with subsequent graft rejection and treatment response failure: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2017, 11(1):73. DOI: 10.1186/s13256-017-1229-z.
- [28] ALHAMAD T, VENKATACHALAM K, LINETTE GP, et al. Checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients and the potential risk of rejection[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(4):1332-1333. DOI: 10.1111/ajt.13711.
- [29] TAMAIN M, GARROUSTE C, AGUILERA D, et al. Mixed acute kidney allograft rejection after an antiprogrammed cell death protein 1 antibody treatment for lung epidermoid carcinoma[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(11):1247-1248. DOI: 10.1111/tri.12834.
- [30] SPAIN L, HIGGINS R, GOPALAKRISHNAN K, et al. Acute renal allograft rejection after immune checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6):1135-1137. DOI: 10.1093/annonc/mdw130.
- [31] SINGH P, VISGER VON J, PROSEK J, et al. Preserved renal allograft function and successful treatment of metastatic merkel cell cancer post nivolumab therapy[J]. *Transplantation*, 2019, 103(2):e52-e53. DOI: 10.1097/TP.0000000000002502.
- [32] ONG M, IBRAHIM AM, BOURASSA-BLANCHETTE S, et al. Antitumor activity of nivolumab on hemodialysis after renal allograft rejection[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4:64.
- [33] MILLER DM, FAULKNER-JONES BE, STONE JR, et al. Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade[J]. *JAAD Case Rep*, 2017, 3(5):412-415. DOI:

- 10.1016/j.jcdr.2017.06.005.
- [34] HERZ S, HÖFER T, PAPAPANAGIOTOU M, et al. Checkpoint inhibitors in chronic kidney failure and an organ transplant recipient[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 67:66-72. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.026.
- [35] GOLDMAN JW, ABDALLA B, MENDENHALL MA, et al. PD 1 checkpoint inhibition in solid organ transplants: 2 sides of a coin - case report[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1):210. DOI: 10.1186/s12882-018-1003-5.
- [36] DELTOMBE C, GARANDEAU C, RENAUDIN K, et al. Severe allograft rejection and autoimmune hemolytic anemia after anti-PD1 therapy in a kidney transplanted patient[J]. *Transplantation*, 2017, 101(9):e291. DOI: 10.1097/TP.0000000000001861.
- [37] BOILS CL, ALJADIR DN, CANTAFIO AW. Use of the PD-1 pathway inhibitor nivolumab in a renal transplant patient with malignancy[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(8):2496-2497. DOI: 10.1111/ajt.13786.
- [38] BARNETT R, BARTA VS, JHAVERI KD. Preserved renal-allograft function and the PD-1 pathway inhibitor nivolumab[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2):191-192. DOI: 10.1056/NEJMc1614298.
- [39] SHI XL, MANCHAM S, HANSEN BE, et al. Counter-regulation of rejection activity against human liver grafts by donor PD-L1 and recipient PD-1 interaction[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1274-1282. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.034.
- [40] TANAKA K, ALBIN MJ, YUAN X, et al. PDL1 is required for peripheral transplantation tolerance and protection from chronic allograft rejection[J]. *J Immunol*, 2007, 179(8):5204-5210.
- [41] THANGAVELU G, MURPHY KM, YAGITA H, et al. The role of co-inhibitory signals in spontaneous tolerance of weakly mismatched transplants[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(8):918-924. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.01.007.
- [42] AGUIRRE LE, GUZMAN ME, LOPES G, et al. Immune checkpoint inhibitors and the risk of allograft rejection: a comprehensive analysis on an emerging issue[J]. *Oncologist*, 2019, 24(3):394-401. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0195.
- [43] HODI FS, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11):1480-1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [44] SCHACHTER J, RIBAS A, LONG GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10105):1853-1862. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- (收稿日期: 2020-02-17)  
(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)

(上接 373 页 from page 373)

- [23] DE HAAN JE, HOORN EJ, DE GEUS HRH. Acute kidney injury after liver transplantation: recent insights and future perspectives[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017,31(2):161-169. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.03.004.
- [24] 庄焱, 谢青. 肝衰竭并发急性肾损伤热点研究新进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018,34(9):1836-1841. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.004.
- ZHUANG Y, XIE Q. Advances in research hotspots in liver failure complicated by acute kidney injury[J]. *J Clin Hepatol*, 2018,34(9):1836-1841. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.09.004.
- [25] 王俊贤, 张素敏, 杨小兵. 新型急性肾损伤生物标记物预测急性肾损伤发展及预后的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2017,33(15):2598-2600. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.15.045.
- WANG JX, ZHANG SM, YANG XB. Research progress of novel acute renal injury biomarkers for predicting the development and prognosis of acute renal injury[J]. *J Pract Med*, 2017,33(15):2598-2600. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.15.045.
- (收稿日期: 2020-01-13)  
(本文编辑: 王维莘 吴秋玲)