

# 免疫治疗免疫相关不良反应 的处理

**2020-09-06**

# 目录

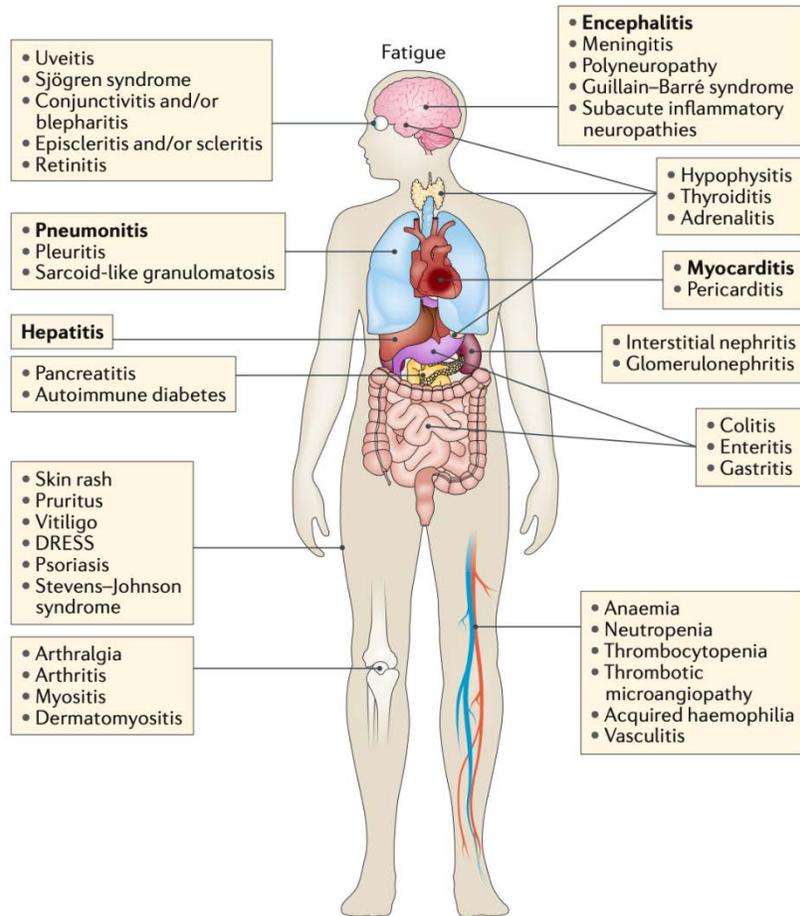
01

免疫相关不良反应的发生机制及特点

02

免疫相关不良反应的处理原则

# 免疫相关不良反应 (Immune-Related Adverse Events, irAEs)



## 什么是 irAEs ?

**免疫检查点抑制剂 (ICIs)** 阻断T细胞负性调控信号，解除免疫抑制，增强T细胞抗肿瘤效应的同时，也可能异常增强自身正常的免疫反应，导致免疫耐受失衡累及到正常组织时发生的不良反应，称为irAEs

## irAEs可发生于全身各个器官

- **几乎可以影响全身各个器官**
- **常见的irAEs**：皮疹、结肠炎、垂体炎、甲状腺炎、关节炎、葡萄膜炎、贫血等
- **危及生命的irAEs**：心肌炎、肺炎、脑炎和肝炎

# 目录



免疫相关不良反应的发生机制及特点

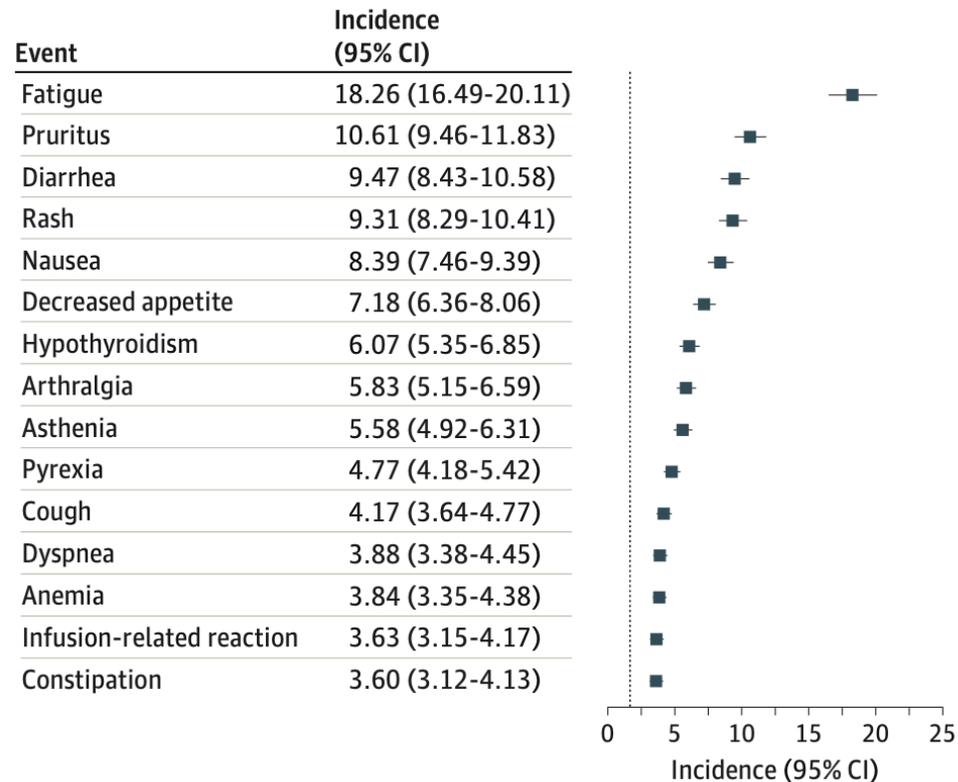


**常见免疫相关不良反应的处理**

# 常见irAEs：皮肤毒性、胃肠道毒性、内分泌系统毒性

## PD-(L)1抑制剂所致不良反应

(一项纳入20128例患者的荟萃分析)



## CTLA-4抑制剂所致不良反应

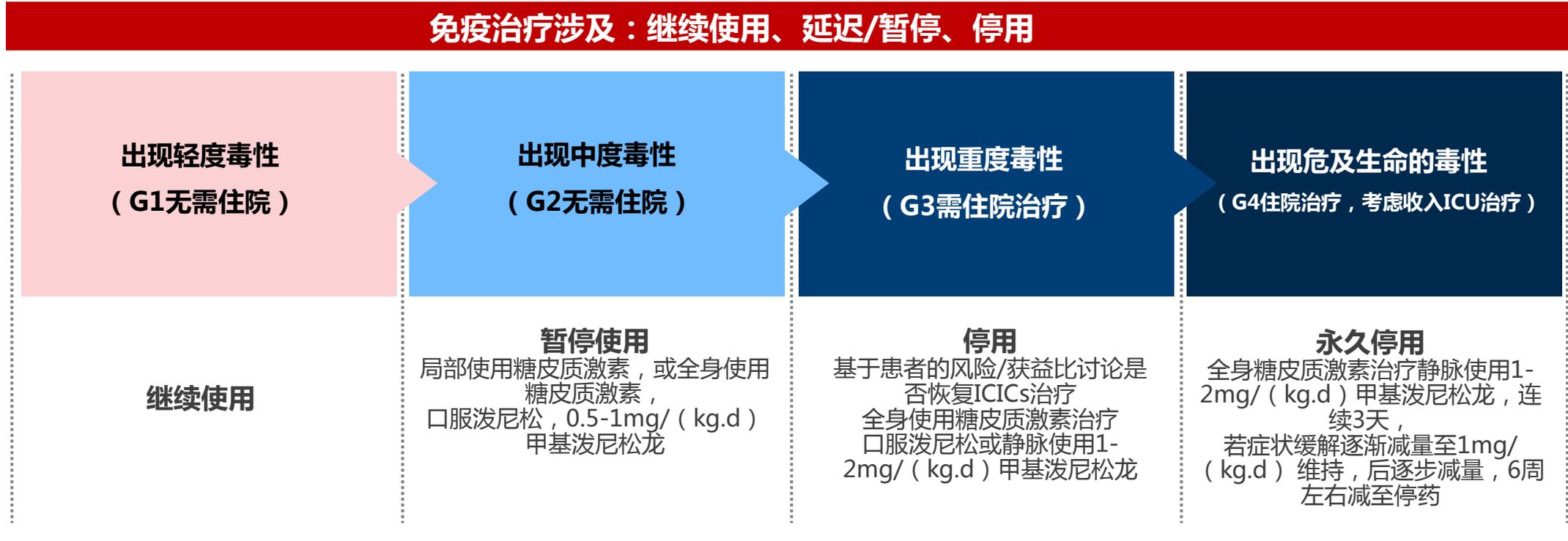
(一项纳入1265例患者的荟萃分析)

- 最常见的靶器官：
  - 皮肤：44%**
  - 胃肠道：35%**
- **内分泌系统：6%**
- 肝脏：5%
- 神经、肌肉骨骼系统、血液、眼睛：很少涉及
- 3级及以上：
  - 胃肠道：11%
  - 皮肤、内分泌系统、肝脏：不到5%

# 随着ICIs的广泛应用，irAEs管理指南/共识陆续发表

<b>NCCN</b>	 <p>NCCN National Comprehensive Cancer Network®</p>	<p>NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY</p> <p><b>Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019</b></p>
<b>ESMO</b>	 <p>ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE</p>	<p>Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup></p> <p><sup>†</sup>Approved by the ESMO Guidelines Committee: May 2017.</p>
<b>SITC</b>	 <p>SOCIETY FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER sitc Cancer Immunotherapy CONNECT</p>	<p>Position article and guidelines   <a href="#">Open Access</a>   Published: 21 November 2017</p> <p><b>Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group</b></p>
<b>ASCO</b>	 <p>ASCO® AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY</p>	<p>Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline</p> <p>© 2018 American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive Cancer Network</p>
<b>CSCO</b>	 <p>CSCO®</p>	<p>中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2019</p>

# irAEs的一般处理原则



# 皮肤毒性(斑丘疹/皮疹)的处理

◆ 是最常见的不良事件，发生率高：

- ◆ 通常**发生在治疗的早期**，治疗后几天或几周后都有可能出现
- ◆ 多数可以通过适当的干预而**不会影响ICIs的继续使用**

分级	描述	I级推荐	II级推荐	III级推荐
G1	斑疹 / 丘疹区域 <10% 全身体表面积(BSA)，伴或不伴症状(例如: 瘙痒、灼痛或紧绷)	继续 ICIs 治疗 局部使用润肤剂 口服抗组胺药物 使用中等强度的糖皮质激素(局部外用)		必要时进行血常规、肝肾功能检查
G2	斑疹 / 丘疹区域占 10%~ 30% 全身 BSA，伴或不伴症状(例如:瘙痒、灼痛或紧绷);日常使用工具受限	局部使用润肤剂 口服抗组胺药 使用强效的糖皮质激素外用和 / 或泼尼松，0.5~1mg/(kg·d)	考虑暂停 ICIs 治疗	必要时进行血常规、肝肾功能检查 考虑转诊至皮肤科 并行皮肤活组织 检查
G3	斑疹 / 丘疹区域 >30% 全身 BSA，伴或不伴症状(例:红斑、紫癜或 表皮脱落)，日常生活自理受限	暂停 ICIs 治疗 使用强效的糖皮质激素外用，泼尼松，0.5~1mg/(kg·d) (如无改善，剂量可增加至 2mg/(kg·d))	考虑住院治疗 请皮肤科 急会诊 皮肤组织活检	必要时进行血常规、肝肾功能检查

# 皮肤毛细血管增生症

中国临床肿瘤学会 (CSCO)

免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南

2019

分级 <sup>a~c</sup>	描述	管理建议
G1	单个或多个结节，最大径 < 10 mm， 伴或不伴有破裂出血	继续ICIs治疗 针对出血的患者，予以局部处理防治感染
G2	单个或多个结节，最大径 > 10 mm， 伴或不伴有破裂出血	继续ICIs治疗 根据病情需要，考虑局部治疗，如激光或外科切除 针对出血的患者，予以局部处理防治感染
G3	多个结节，伴有感染	暂停ICIs治疗，直至毒性降至1级 根据病情需要，考虑局部治疗，如激光或外科切除 伴有局部感染的患者，行抗感染治疗

- 由于CTCAE\_4.03缺乏针对RCCEP的分级标准，此分级参考了皮肤和皮下组织疾病的分级标准。
- 导致RCCEP最常见的药物是PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗；所有报道的RCCEP都是G1~G2，绝大部是G1(>80%)；大部分RCCEP出现在ICIs治疗的第一个周期内(73.1%)。
- 到目前为止，尚无ICIs治疗导致4-5级RCCEP的报道。

# 胃肠毒性(腹泻/结肠炎)的处理

◆ 是最常见的不良事件之一，发生率：

纳武利尤单抗：13%

帕博利珠单抗：12%

**卡瑞利珠单抗：0.9%**

◆ 出现腹痛、腹泻，要警惕免疫相关性胃肠毒性的可能性

分级	描述	I级推荐	II级推荐	III级推荐
G1	无症状;只需临床或诊断性观察(1级腹泻 ≤ 4次/日)	化验检查:血常规、肝肾功能、电解质、甲状腺功能 粪便检查:镜检白细胞、虫卵、寄生虫、培养、病毒、艰难梭菌毒素、隐孢子虫和培养耐药病原体 可继续 ICIs 治疗 必要时口服补液、使用止泻药物对症处理 避免高纤维 / 乳糖饮食		
G2	腹痛;大便黏液或带血(2级腹泻频率 4~6次/日)	化验检查和粪便检查同上 有结肠炎体征行胃肠 X 线检查 预约结肠镜检查和活检 暂停 ICIs 治疗 无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗 口服泼尼松, 1mg/(kg·d) 如 48~72小时激素治疗无改善或加重:增加剂量 至 2mg/(kg·d);考虑加用英夫利西单抗		
G3~G4	G3:剧烈腹痛;大便习惯改变;需要药物干预治疗;腹膜刺激征(3级腹泻频率 ≥ 7次/日) G4:症状危及生命;需要紧急干预治疗	化验检查和粪便检查同上 有结肠炎体征推荐腹盆腔增强 CT 预约结肠镜检查和活检 每天复查血常规、肝功能和电解质、CRP 饮食指导(禁食、流食、全肠外营养); G3 暂停 ICIs 治疗;G4 永久停用 ICIs 治疗 静脉甲基泼尼松龙 2mg/(kg·d) 无需等待结肠镜检查即可开始激素治疗 如 48 小时激素治疗无改善或加重,在继续应用激素的同时考虑加用英夫利西单抗 如果英夫利西单抗耐药,考虑维多珠单抗		

# 内分泌系统毒性的处理

- ◆ 考虑**甲状腺功能减退**：出现无法解释的乏力、体重增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁和其他症状
- ◆ 考虑**甲状腺功能亢进**：出现无法解释的心悸、出汗、进食和便次增多和体重减少
- ◆ 考虑**垂体炎**：出现无法解释的持续头痛和/或视觉障碍

分级	描述	I级推荐	II级推荐	III级推荐
<b>甲状腺功能减退</b>				
G1	无症状:只需临床或诊断性检查;无需治疗	继续 ICIs 治疗	监测TSH及游离T4，每4~6周1次 如确诊为中枢性甲状腺功能减退，参照垂体炎治疗	
G2	有症状:需要行甲状腺 激素替代疗法;日常使用工具受限	继续 ICIs 治疗 TSH 升高(>10μIU/ml)，补充甲状腺素	监测 TSH 及 游离 T4，每 4~6 周 1 次 请内分泌科会诊 如确诊为中枢性甲状腺功能减退，参照垂体炎治疗	
G3	严重症状:个人自理能力受限;需要住院治疗			
G4	危及生命;需要紧急干预			
<b>甲状腺功能亢进</b>				
G1	无症状:只需临床或诊断性观察;暂无需治疗	继续 ICIs 治疗，如果有症状，普萘洛尔、美替洛尔或者阿替洛尔口服缓解症状 4~6 周后复查 TFTs:如果 已经缓解，不需要进一步治疗;如果 TSH 仍然低于正常 值，游离 T4/ 总 T3 升高，建议行 4 小时或 24 小时摄碘 率以明确是否有甲状腺 机能亢进或毒性弥漫性甲状腺肿 (Graves 病)等	甲状腺功能亢进通 常会发展为甲状腺 功能减退，检测血 清 TSH 水平，如 果 TSH>10μIU/ml，则开始补充甲状 腺素	
G2	有症状:需要行甲状腺 激素抑制治疗;影响使 用工具性日常生活活动			
G3	严重症状:个人自理能力受限;需要住院治疗			
G4	危及生命;需要紧急干预			
<b>垂体炎</b>		暂停 ICIs 治疗，直至急性症状缓解 如果伴有临床症状，可予甲基泼尼松龙/泼尼松，1~2mg /(kg·d) 根据临床 指征给予相应激素替代治疗	请内分泌科会诊	激素治疗 期间重视患者 宣教，感染、 创伤等知识

内分泌毒性 (续表)

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
垂体炎 <sup>f</sup>		<p>暂停 ICI<sub>s</sub> 治疗, 直至急性症状缓解</p> <p>如果伴有临床症状, 可予甲基泼尼松龙 / 泼尼松, 1~2mg/ (kg · d)</p> <p>根据临床指征给予相应激素替代治疗</p>	请内分泌科会诊	激素治疗期间重视患者宣教, 感染、创伤等知识
原发性肾上腺功能减退 <sup>g</sup>		<p>暂停 ICI<sub>s</sub> 治疗</p> <p>在给予其他激素替代治疗之前, 首先给予皮质类固醇以避免肾上腺危象</p> <p>类固醇替代治疗: 氢化可的松, 20mg am, 10mg pm, 然后根据症状缓慢滴定给药剂量; 或泼尼松初始剂量 7.5mg</p>	<p>请内分泌科会诊</p> <p>动态评估血皮质醇、生化 (包含电解质)、血清肾素水平</p>	激素治疗期间, 应重视向患者宣教感染、创伤等知识

内分泌毒性 (续表)

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
	原发性肾上腺功能减退 <sup>6</sup>	<p>或 10mg, 然后酌情减少至 5mg, 1 次 / 日和氟氢可的松以 0.1mg 的剂量开始给药, 隔日 1 次; 然后根据血压、症状、下肢水肿和实验室检查结果进行增量或减量</p> <p>如果血流动力学不稳定, 住院治疗, 并开始给予高剂量 / 应激剂量的类固醇</p> <p>症状严重 (低血压) 的患者可能需要大量补液 (例如: 生理盐水的量通常需要 &gt;2L)</p>		

内分泌毒性 (续表)

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
高血糖 (首选空腹血糖) <sup>b</sup>				
G1	空腹血糖 <8.9mmol/L	新发高血糖 <11.1mmol/L 和 / 或 2 型糖尿病病史且不伴糖尿病酮症酸中毒 (DKA), 建议: 继续 ICIs 治疗, 治疗期间应动态监测血糖, 调整饮食和生活方式, 按相应指南给予药物治疗	如果患者有症状和 / 或血糖持续无法控制, 考虑请内分泌科会诊	
G2	空腹血糖 8.9~13.9mmol/L	新发空腹血糖 >11.1mmol/L 或随机血糖 >13.9mmol/L 或 2 型糖尿病病史伴空腹 / 随机血糖 >13.9mmol/L, 建议: (1) 完善血 pH、基础代谢组合检查、尿或血浆酮体、β-羟基丁酸等		

内分泌毒性 (续表)

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	空腹血糖 13.9~27.8mmol/L, 需要 住院治疗	(2) 如果尿或血酮体 / 阴离子间隙阳性, 查 C-肽、抗谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD)、抗胰岛细胞抗体; (3) DKA 检查阴性, 处理同“新发高血糖症 <11.1mmol/L”		
G4	空腹血糖 > 27.8mmol/L; 危及生命	(4) DKA 检查阳性: 暂停 ICI 治疗, 住院治疗, 请内分泌科会诊, 并按机构指南行 DKA 管理, 在住院治疗团队和 / 或内分泌专家的指导下使用胰岛素		

上述证据级别全部为 2A 类证据

# 肝脏毒性的处理

- ◆ 主要表现：**谷丙转氨酶(ALT)和/或谷草转氨酶(AST)升高**，伴或不伴有胆红素升高
- ◆ 发生时间：ICIs首次用药后 8~12 周
- ◆ **鉴别诊断**：应排除活动性病毒性肝炎、其他疾病导致的肝脏损伤(如脂肪肝、酒精肝等)、其他药物导致的肝损伤等
- ◆ **肝癌合并病毒性肝炎的患者**：**可以安全使用ICIs**，在首次ICIs使用前开始抗病毒治疗，定期监测HBV-DNA和HBV表面抗原和抗体

分级	描述	I级推荐	II级推荐	III级推荐
G1	AST 或 ALT <3 倍正常值上限(ULN) 总胆红素 <1.5 倍 ULN	继续 ICIs 治疗	每周监测1次肝功能 如肝功能稳定，适当减少监测频率	
G2	AST 或 ALT 3~5 倍 ULN 总胆红素 1.5~3 倍 ULN	暂停 ICIs 治疗 0.5~1mg/kg 泼尼松口服，如肝功能好转，缓慢减量，总疗程至少 4 周 泼尼松剂量减至 ≤ 10mg/ 日，且肝脏毒性 ≤ 1 级，可重新 ICIs 治疗	每 3 天检测 1 次肝功能	可选择肝 脏活检
G3	AST 或 ALT 5~20 倍 ULN 总胆红素 3~10 倍 ULN	G4: 建议永久停用 ICIs 治疗 静脉使用甲基泼尼松龙，1~2mg/kg，待肝脏毒性降至2级后，可等效改换口服的泼尼松并继续缓慢减量，总疗程至少4周 3 天后如肝功能无好转，考虑加用麦考酚酯(500~1000mg，2 次 / 日) 不推荐使用英夫利西单抗	G3:建议停用 ICIs 泼尼松剂量减至 ≤ 10mg/ 日，且肝脏毒性 ≤ 1 级，可重新 ICIs 治疗 每 1~2 天检测 1 次肝功能 如麦考酚酯效果仍不佳，可选加用他克莫司 请肝病专家会诊 进行肝脏CT或超声检查 考虑肝脏活检	
G4	AST 或 ALT >20 倍 ULN 总胆红素 >10 倍 ULN			

# 肺毒性(肺炎)的处理

- ◆ 发生率：**小于 5% (卡瑞利珠单抗 3.6%)**
- ◆ 发生时间：相对较晚，**中位发生时间 2.8个月**
- ◆ 主要症状：**呼吸困难(53%)、咳嗽(35%)、发热(12%)、胸痛(7%)**
- ◆ 超过 85% 的患者可以通过停药和免疫抑制治疗得到缓解或治愈
- ◆ **高危人群**：接受EGFR-TKI联合ICIs治疗的驱动基因敏感突变阳性的NSCLC患者；存在COPD、肺纤维化、肺部活动性感染的患者

分级	描述	I级推荐	II级推荐	III级推荐
G1	无症状;局限于单个肺叶或 <25%的肺实质	基线检查: 胸部 CT、血氧饱和度、血常规、肝肾功能、电解质、TFTs、ESR、肺功能 考虑在 3~4 周后复查胸部 CT 及肺功能 如影像学好转, 密切随访并恢复 治疗 如影像学进展, 升级治疗方案, 暂停 ICIs 治疗 如影像学无改变, 考虑继续治疗 并密切随访直至出现新的症状	酌情痰检排除病原体感染 每 2~3 天进行自我 症状监测, 复查 血 氧饱和度 每周复诊, 跟踪症 状变 化、胸部体检、重复血氧饱和度及 胸部 CT	
G2	出现新的症状 / 或症状恶化, 包括: 呼吸短促、咳嗽、胸痛、发 热和缺氧;涉及 多个肺叶且 达到 25%~50% 的 肺 实 质, 影响日 常 生 活, 需 使 用 药 物 干 预 治 疗	行胸部高分辨率 CT, 血常规、肝 肾功能、电解质、肺功能分析 暂停 ICIs 治 疗, 直至降至 ≤ G1 静滴甲基泼尼松龙, 1~2mg(/ kg·d), 治疗 48~72 小时 后, 若症状改善, 激素在 4~6 周内按照每周 5~10mg 逐步减量;若症状无改 善, 按G3~G4反应治疗;如不能完全排除感染, 需考虑加用经验性抗感染治疗 3~4 周后复查胸部 CT 临床症状和影像学缓解至 ≤ G1, 免疫药物可在评估后 使用	行鼻拭子、痰培养 及药敏、血培养 及 药敏、尿培养及药敏等检查排除 病原体感染 每3天监测一次: 病史和体格检查、 血氧饱和度(静止和活动状态下) 每周 复查胸部 CT、血液检查、肺功能	酌情行支气 管镜或支气 管镜 肺泡灌 洗, 不典型 病变部 位考 虑活 检
G3	严重的新发症 状, 累及所有 肺叶或 >50% 肺 实 质, 个人 自理能力受限, 需吸氧, 需 住院治疗	行胸部高分辨率 CT, 血常规、肝 肾功能、电解质、肺功能分析 永久停用 ICIs 治疗, 住院治疗 如果尚未完全排除感染, 需经验 性抗感染治疗;必要时 请呼吸科 或感染科会诊 静脉滴注甲基泼尼松龙, 2mg/ (kg·d), 酌 情 行 肺 通 气 治 疗; 激 素 治 疗 48 小时 后, 若临床症状 改善, 继续治疗至症状改善至 ≤ G1, 然后在 4~6 周内逐步减 量;若无明显改善, 可 考虑接受 英夫利昔单抗(5mg/kg) 静脉滴 注, 或吗啡麦考酚, 1g/ 次, 2 次 / 日, 或静脉注射免疫球蛋白	行鼻拭子、痰培养、血培养、尿培养 等检查排除病原体感染	行支气管 镜 或支气 管镜 肺泡 灌洗, 不 典型病 变部 位考 虑活 检
G4	危及生命的呼吸困难、急性 呼吸窘迫综合征(ARDS), 需 要插管等紧急干预措施			

# 如何区分免疫相关性肺炎和放射性肺炎

免疫相关性肺炎的临床通常表现为呼吸困难，但1/3患者无任何临床症状

	免疫相关性肺炎特征 <sup>1</sup>	放射性肺炎特征 <sup>2</sup>
发生时间	免疫相关性肺炎可能在任何时间发生，但是与其他irAEs相比，肺炎发生的时间相对较晚，中位发生时间在2.8个月左右	急性放射性肺炎出现在放疗开始后的第1-3个月
临床表现	呼吸困难（53%）、咳嗽（35%）、发热（12%）或胸痛（7%），偶尔会发生缺氧且会快速恶化以致呼吸衰竭 <b>但是约1/3患者无任何症状，仅有影像学异常</b>	早期症状为低热、干咳、胸闷；较严重者有高热、呼吸困难、胸部疼痛、湿啰音或摩擦音 少数患者还有痰出血或咯血、急性呼吸窘迫，甚至肺源性心脏病导致死亡。
影像学表现	<ul style="list-style-type: none"><li>影像学上多见磨玻璃结节影或斑片结节浸润影，主要位于两肺下叶为主，其次为中叶，上叶最少见；有别于分子靶向药物所致的弥漫肺炎表现</li><li>免疫相关性肺炎的影像学可表现各异，可表现为隐源性机化性肺炎、磨玻璃样肺炎、间质性肺炎、过敏性肺炎和其他非特异性肺炎</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>照射部位密度较高的毛玻璃样的阴影，似有许多片状和网状的阴影，边缘尚清晰</li><li>少数伴有隔角粘连或有少量胸水</li><li>慢性期出现纤维索条影或局部胸膜肥厚等</li></ul>

1. CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》2019  
2. 中国医药指南. 2012; 10(31): 72-74

# 心脏毒性的处理

- ◆ **发生率：不超过 1%**
- ◆ 症状：可能为非特异性的，如胸痛、呼吸急促、肺水肿等
- ◆ **高风险人群**：心血管病史、呼吸困难症状、基线心脏彩超检查发现异常
- ◆ **对基线检查结果异常或疑似患者**：推荐行 ECG 和心梗标志物检测
- ◆ **一旦确诊为心肌炎，立即大剂量糖皮质激素治疗**
- ◆ 最近有研究表明，**存在高级别和低级别两种形式，前者病情进展迅速**，且CD3+、CD8+淋巴细胞、CD68+巨噬细胞数量更高，肌钙蛋白水平更高

分级	描述	I级推荐	II级推荐	III级推荐
G1	轻度一过性反应，不必中断输液，不必干预	治疗前推荐检查ECG和检测BNP、心梗标志物(肌酸激酶和肌钙蛋白)轻度异常者 治疗期间密切随访		
G2	治疗或者中断输液，对症处置(如抗组胺药、NSAIDs、麻醉药或静脉输液等); 24小时内预防性用药	请心内科积极处置基础疾病(心衰、房颤等) 主动控制心脏疾病分析按因素(包括高血压、高血脂、吸烟和糖尿病等)		
G3	延迟性(如不必快速对症进行处置，或暂时停止输液);初始处理后症状再发;住院治疗处理后症状未能完全缓解	立即请心内科会诊，完善ECG 检查、心肌损伤标志物 (肌酸激酶和肌钙蛋白)、炎性标志物 (ESR、CRP、WBC) 心脏彩超或 MRI 检查 心电监护 永久停用 ICIs 给予甲基泼尼松龙冲击，1g/ 日，持续 3~5 天，治疗至心功能恢复基线后，在 4~6 周内逐渐减量	评估其他原因: 病毒滴度、超声心动图、症状严重时行活检	
G4	威胁生命的后果;需要紧急处理	永久停用 ICIs，立即请心内科会诊 完善 ECG 检查、心肌损伤标志物 (肌酸激酶和肌钙蛋白)、炎性标志物 (ESR、CRP、WBC) 心脏彩超或 MRI 检查, 心电监护 永久停用 ICIs 给予甲基泼尼松龙冲击，1g/ 日，持续 3~5 天，治疗至心功能恢复基线后，在 4~6 周内逐渐减量 针对心衰等，给予对症支持治疗	激素治疗 24 小时无改善，考虑加用 ATG/ 英夫利西单抗	

## 类风湿性 / 骨骼肌毒性

### 类风湿性关节炎<sup>a-c</sup>

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度疼痛伴炎症症状 (通过运动或加温可改善), 红斑, 关节肿胀	继续 ICI <sub>s</sub> NSAIDs (如 4~6 周萘普生, 0.5g, 2 次/日) 如果 NSAIDs 无效, 考虑使用 2~4 周泼尼松, 10~20mg/日; 如果症状没有改善, 升级为 2 级管理治疗	考虑受损关节腔内给予糖皮质激素, 主要取决于受损关节的位置和数目	
G2	中度疼痛伴炎症改变, 红斑, 关节肿胀; 影响使用工具性日常生活活动能力 (ADL)	暂停 ICI <sub>s</sub> 使用 4~6 周泼尼松, 0.5mg/(kg·d) <sup>d</sup> , 如果症状没有改善, 升级为 3 级管理治疗 如果 4 周后症状没有改善, 推荐请内分泌科会诊 <sup>d</sup>	评估是否有炎症性关节炎, 是否需要关节腔内注射治疗和检查早期骨损伤情况	

类风湿性关节炎（续表）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	重度伴有炎症表现的剧痛，皮肤红疹或关节肿胀；不可逆的关节损伤；残疾；自理 ADL 受限	暂停或永久停用 ICIs 使用 4~6 周泼尼松， $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})^{\text{d}}$ 如果 2 周内症状没有改善，请内分泌科会诊* 考虑其他免疫抑制药物 <sup>f</sup> （如甲氨蝶呤、柳氮磺胺嘧啶或来氟米特等）	对糖皮质激素和抗炎治疗效果不佳的顽固性或重度的关节炎，考虑使用托珠单抗或英夫利西单抗	

## 肌炎或肌痛

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度症状伴或不伴疼痛	<p>继续 ICI<sub>s</sub></p> <p>全面评估患者肌力</p> <p>监测肌酸激酶、醛缩酶、转氨酶 (AST、ALT) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 等</p> <p>如果肌酸激酶水平升高并伴有肌力减弱, 可给予糖皮质激素治疗</p> <p>排除相关禁忌证后, 可给予对乙酰氨基酚或 NSAID<sub>s</sub> 止痛治疗</p>		
G2	中度症状伴或不伴疼痛, 影响使用工具性 ADL	<p>暂停 ICI<sub>s</sub> 直至相关症状得到控制, 肌酸激酶恢复至正常水平并且泼尼松剂量 &lt;10mg</p> <p>排除相关禁忌证后, 可给予 NSAID<sub>s</sub> 止痛治疗</p> <p>如果肌酸激酶 <math>\geq 3</math> 倍正常值上限, 按照 0.5~1mg/(kg·d) 泼尼松 (或等效剂量其他药物) 给予治疗<sup>d</sup></p>		

### 肌炎或肌痛（续表）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	重度症状伴或不伴疼痛，影响自理 ADL	暂停 ICI 直至 G1 考虑收住入院 请内分泌科或神经内科会诊 <sup>a</sup> 使用 1mg/（kg·d）甲基泼尼松龙（或等效剂量其他药物） <sup>a, f</sup>	考虑静脉免疫球蛋白治疗 考虑血浆置换	

上述证据级别全部为 2A 类证据

## 输注反应<sup>0-1</sup>

分级	描述	I级推荐	II级推荐	III级推荐
G1	轻度一过性反应	不必中断输液，或下调输液速度	暂停输液，直至问题解决 自行选用 NSAIDs、抗组胺药物、糖皮质激素等 后续治疗考虑增加预处理步骤	
G2	较重的反应	中断输液，予以对症处理（如抗组胺药、NSAIDs） 24小时内预防性用药		
G3	延迟性（如不必快速对症进行处置，或暂时停止输液） 初始处理后症状再发 住院治疗处理后遗症	永久停用 ICI 予以对症处理，同时请过敏相关的专科会诊		
G4	威胁生命的后果	永久停用 ICI，需要紧急处理		

上述证据级别全部为 2A 类证据

## 【注释】

- a. ICI 输注反应可能表现出一些固定的症状，如发热、僵硬、瘙痒、低血压、呼吸困难、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速，也包括需要紧急处理的过敏反应。在接受 Avelumab（推荐治疗前给予对乙酰氨基酚和抗组胺药物预处理）治疗的患者中，输注反应（所有级别）的发生率为 25%；而接受其他 ICI 治疗时，输注反应的发生率低于 10%<sup>[16, 71]</sup>。Ipilimumab 似乎具有较好的耐受性。在接受苯海拉明和 / 或糖皮质激素预处理的患者中<sup>[7]</sup>，输注时间超过 30 分钟（标准时间为 90 分钟），Ipilimumab 引起的输注反应发生率 <6%，严重的、危及生命的输注反应仅发生于 2% 的患者。
- b. 免疫联合治疗可能增加输注反应的复杂性。在 KEYNOTE-407 研究中，帕博利珠单抗（Pembrolizumab）联合化疗组和化疗组 3-4 级输注反应的发生率分别为 2.4% 和 0.6%<sup>[72]</sup>。
- c. 对轻微或中度的输注反应需要对症治疗、减慢输液速度或暂停输液。对再次发生的输注反应也需要考虑永久停药。对严重的、危及生命的输注反应推荐参考各种输注反应指南迅速处理。对 3 或 4 级输注反应患者建议永久停药。

## 免疫性血小板减少症<sup>e</sup>

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	血小板计数正常下限 ~ $75 \times 10^9/L$	继续 ICIs，并密切临床随访和实验室检查		
G2	血小板计数 $75 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$	暂停 ICIs，密切随访及治疗，如果恢复到 1 级可继续治疗 给予泼尼松， $0.5 \sim 2 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，口服，持续 2~4 周，然后在 4~6 周内逐渐减量	如果需要快速升高血小板，免疫球蛋白可以和糖皮质激素一起应用	

免疫性血小板减少症（续表）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	血小板计数 $50 \times 10^9/L \sim 25 \times 10^9/L$	暂停 ICIs，密切随访及治疗，如果恢复到 1 级可继续治疗	利妥昔单抗、血小板生成素受体激动剂	
G4	血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$	血液科会诊 泼尼松， $1 \sim 2 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，口服，如果无缓解或者恶化，继续使用泼尼松，并联合静脉输注免疫球蛋白， $1 \text{g}/\text{kg}$ ，并根据需要重复使用		

上述证据级别全部为 2A 类证据

# 其他少见毒性管理

- **神经毒性**：1、重症肌无力（MG） 2、格林 - 巴利综合征 3、无菌性脑膜炎 4、脑炎
- 5、横断性脊髓炎
- **血液毒性**：1、自身免疫性溶血性贫血 2、再生障碍性贫血 3、免疫性血小板减少症
- 4、获得性血友病
- **眼毒性**：1、葡萄膜炎 2、巩膜炎
- **肾脏毒性**
- **心脏毒性**

监测项目 <sup>a-d</sup>	I 级推荐 <sup>e</sup>	II 级推荐	III 级推荐
一般情况	在每次随访时均应进行临床症状及不良事件症状的评估，包括体格检查（含神经系统检查）、排便习惯等 <sup>g</sup> 。根据异常结果，给予相应处理。		
影像学检查	在 ICI 治疗期间，每 4~6 周复查胸、腹、盆腔 CT 等。根据异常结果，给予相应处理。	根部症状及体征，不定期行特定部位的 CT 检查。	每半年至 1 年，复查脑 MRI、全身骨扫描。
一般血液学检查	在 ICI 治疗期间，每 2~3 周复查 1 次，然后每 6~12 周复查 1 次或根据指征复查血常规、生化全套等。根据异常结果，给予相应处理。	如有指征，不定期对 HbA <sub>1c</sub> 、HBsAg、HBsAb、HBcAb、HCVAb、CMV 抗体、T-spot 检测、HIV 抗体、HIV 抗原（p24）等进行监测 <sup>f</sup> 。	如有指征，不定期行 HBV-DNA、HCV-RNA 检查。

毒性监测 (续表)

监测项目 <sup>a-d</sup>	I 级推荐 <sup>e</sup>	II 级推荐	III 级推荐
皮肤、黏膜 <sup>e</sup>	每次查房均行皮肤、黏膜检查，尤其针对具有自身免疫性皮肤病史的患者 及时记录病变的类型和程度 根据异常结果，给予相应处理	监测受累的 BSA 和病变类型，摄影记录	如有指征，行皮肤活检
胰腺	如果无症状，无需常规监测	若有症状，及时行血、尿淀粉酶以及胰腺影像学检查 根据异常结果，给予相应处理	
甲状腺 <sup>b</sup>	在 ICI 治疗期间，每 4~6 周复查一次 TFTs，然后根据症状，每 12 周复查一次 根据异常结果，给予相应处理	如果 TSH 高，不定期查 TPOAb 如果 TSH 低，不定期查 TRAb	

毒性监测（续表）

监测项目 <sup>a-d</sup>	I级推荐 <sup>e</sup>	II级推荐	III级推荐
肾上腺、垂体 <sup>b</sup>	在 ICI <sub>s</sub> 治疗期间，每 2~3 周复查早晨 8 点的血浆皮质醇、ACTH 以及 TFT <sub>s</sub> ，然后每 6~12 周随访 根据异常结果，给予相应处理	必要时，不定期复查 LH、FSH、睾酮等	
肺 <sup>c, i</sup>	在 ICI <sub>s</sub> 治疗期间，每 4~6 周复查静息或活动时血氧饱和度，以及常规肺部影像学检查 根据异常结果，给予相应处理	既往有肺部疾病（如 COPD、NSIP、结节病或肺纤维化等）的患者，不定期行肺功能和 6MWT	必要时可以考虑肺部活检
心血管 <sup>j</sup>	在 ICI <sub>s</sub> 治疗期间，每 2~4 周复查 ECG、心肌酶谱等 根据异常结果，给予相应处理	不定期复查心梗标志物（如肌钙蛋白 I 或 T 等）、BNP 或 pro-BNP	必要时复查 24 小时动态 ECG
类风湿性 / 骨骼肌 <sup>k</sup>	如果无症状，无需常规监测	对先前存在疾病的患者，不定期行关节检查 / 功能评估	

## 附录 2 免疫检查点抑制剂的毒性特征

毒性发生率 <sup>a-h</sup> [105-112]		
治疗方法	总体毒性中位发生率及范围 (%)	G3 以上毒性中位发生率及范围 (%)
CTLA-4 抑制剂 <sup>a</sup>	90.5 (60-96)	38.8 (10-42)
PD-1 抑制剂 <sup>b</sup>	75.7 (58-82)	17.6 (7-20)
PD-L1 抑制剂 <sup>k</sup>	66.6 (66-84)	15.7 (5-17)
CTLA-4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂 <sup>l</sup>	94.2 (75-95)	57.7 (19-59)
ICIs 联合化疗 <sup>e</sup>	84.5 (69-99.8)	43.7 (22.9-73.2)
毒性发生时间 <sup>f</sup>		
毒性	中位发生时间 (周)	最晚发生时间 (周)
皮肤	4-7	155
胃肠道	3-6	145
肝脏	5-18	145
内分泌	8-12	165
肺	15-31	85
神经系统	11-13	121
肾脏	7-11	21

# 总结

- ✓ 不同免疫检查点抑制剂的irAEs发生率及毒性谱不同
- ✓ 大部分irAEs可控可逆，致死性irAEs较为罕见，参考指南进行规范的不良反应管理有助于为免疫治疗保驾护航
- ✓ irAEs的发生与免疫治疗的疗效存在正相关，有待更多研究验证，未来可能用于预测免疫治疗的疗效

**THANKS**