

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.002

· 专家论坛 ·

## 免疫检查点抑制剂治疗黑色素瘤相关不良反应及其管理策略

杨玥, 斯璐, 郭军(北京大学临床肿瘤学院 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤研究所黑色素瘤与肉瘤内科暨恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)



**郭军** 医学博士、教授、主任医师、博士生导师, 现任北京肿瘤医院黑色素瘤与肉瘤内科暨泌尿肿瘤内科主任, 兼任中国临床肿瘤学会(CSCO)副理事长、秘书长, 国家癌症中心肿瘤质控中心黑色素瘤专委会主任委员, CSCO黑色素瘤专委会主任委员, CSCO免疫治疗、肾癌、尿路上皮癌、前列腺癌专委会副主任委员, CFDA国家药品注册评审专家, 国家卫生健康委员会合理用药专家委员会委员(抗肿瘤用药专业组); 2021年当选国际黑色素瘤协会(MWS)副主席, 2022年担任欧洲肿瘤年会(ESMO)黑色素瘤与皮肤肿瘤分会会场主席, 是该分会会场首个当选的非欧洲籍主席。入选教育部“新世纪优秀人才支持计划”、北京市“十百千”卫生优秀人才, 北京市医院管理局“登峰”人才计划。作为第一完成人, 获得省部级科技进步二等奖2项、三等奖2项。主持国家级、省部级科研项目10余项, 以第一或通信作者身份在 *J Clin Oncol*, *Nat Commun* 等国际期刊发表学术论文160余篇, 累计影响因子500余分, 引用次数2 000余次。作为组长参编卫健委《黑色素瘤诊疗规范》、《中国肿瘤整合诊治指南》黑色素瘤分册、《CSCO黑色素瘤诊疗指南》。牵头黑色素瘤CFDA注册临床研究57项, 并促成多个黑色素瘤新药国内获批上市。开创了黏膜黑色素瘤的国际分期标准、辅助治疗及晚期一线联合治疗方案, 上述成果被多个国际及国内指南采纳, 开启了中国黑色素瘤的精准治疗时代。



**斯璐** 医学博士、教授、主任医师、博士生导师, 现任北京大学肿瘤医院黑色素瘤及肉瘤内科副主任, 入选教育部新世纪优秀人才、北京市科技新星、北京市优秀青年拔尖人才。兼任亚洲黑色素瘤联盟学术秘书, 中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤专家委员会副主任委员, 国家癌症中心国家肿瘤质控中心黑色素瘤质控专家委员会副主任委员, CSCO脑转移专委会副主任委员, 北京医学奖励基金会脑转移瘤专委会副主任委员, CSCO免疫治疗专委会常委, CSCO肉瘤专委会委员。主持国家级科研基金课题3项、省部级科研基金课题5项和多项国际国内多中心临床研究。以第一或通信作者身份在知名杂志发表SCI论文20余篇, 包括 *J Clin Oncol*, *Clin Cancer Res*, *Eur J Cancer*, *Br J Dermatol* 和 *JAAD* 等; 作为执笔人参与编写由人民卫生出版社出版的《CSCO黑色素瘤诊疗指南》。曾两次在全球ASCO会议上做口头报告。

**[摘要]** 近年来, 免疫检查点抑制剂(ICIs)在黑色素瘤治疗中取得了显著的成效, 但是T细胞功能的活化也引起了一系列免疫相关不良反应(irAE)。不同于传统化疗的不良不良反应, irAE有着独特的临床表现和处理要求。虽然irAE的发生和管理逐渐得到临床医生的重视, 但一些常见irAE的发生机制、临床表现、诊断和鉴别及其综合监测管理仍需进一步总结和归纳, 以便提高临床医生工作水平和临床试验设计质量。而且不同irAE的发生机制、糖皮质激素的治疗影响、原有自身免疫疾病患者的治疗风险等问题仍存在争议。本文阐述ICI治疗黑色素瘤引起的irAE相关临床表现特点和诊疗管理措施, 旨在对irAE管理策略和研究方向提出具有指导意义的意见。

**[关键词]** 黑色素瘤; 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良反应; 糖皮质激素治疗

**[中图分类号]** R739.5; R730.51; R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-0971-07

## Immune-related adverse events and management strategies of immune checkpoint inhibitor in the treatment of melanoma

YANG Yue, SI Lu, GUO Jun (Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research [Ministry of Education/Beijing], Department of Melanoma and Sarcoma Oncology, Cancer Hospital & Institute Peking University, Beijing 100142, China)

**[Abstract]** In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have made remarkable achievements in the treatment of melanoma.

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 81972562; No. 81972566)

**[作者简介]** 杨玥(1994—), 博士, 住院医师, 主要从事黑色素瘤和肉瘤的临床研究, E-mail: 18813118068@163.com

**[通信作者]** 郭军, E-mail: guoj307@126.com

However, the activation of T cells also causes a series of immune-related adverse events (irAEs). Different from traditional chemotherapy, irAEs have a unique manifestation and need unique treatment. Although clinicians gradually attach importance to the incidence and management of irAEs, the mechanism, presentations, diagnosis and monitoring of some irAEs still need to be further summarized to guide clinical practice and clinical trials. However, the mechanism of different irAEs, the influence of steroid therapy, and the risk of patients with autoimmune diseases receiving ICIs are still controversial. This review provided an overview of the presentation, diagnosis, and treatment of irAEs to inspire management strategies and research interests.

**[Key words]** melanoma; immune checkpoint inhibitor (ICI); immune-related adverse event (irAE); glucocorticoid treatment

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(11): 971-977. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.002]

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)通过促进T细胞功能的信号级联反应实现免疫激活和肿瘤组织损伤,在肿瘤治疗,尤其是黑色素瘤治疗中取得了显著的成效<sup>[1-2]</sup>。虽然新的潜在的免疫检查点仍在不断地探索中,但目前较为成熟的应用主要集中在抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)。多种ICI药物经美国食品药品监督管理局批准已用于黑色素瘤早期和晚期治疗,明显提高了患者生存期<sup>[3-4]</sup>,但是人们在肿瘤治疗中越来越多地发现与ICI使用相关的毒性,称为免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)<sup>[5]</sup>。不同于传统化疗不良反应,irAE有着独特的表现和处理方式,而且随着免疫治疗的不断推广,irAE的发生和管理越来越受到临床医生的重视,如何正确识别和干预irAE已成为ICI在黑色素瘤治疗中应用的关键一环。

## 1 irAE整体特点

irAE被定义为临床医生认为的具有免疫学性质的任何不良反应,并根据病历中的临床描述、临床试验数据和/或美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)第4版《不良事件通用术语标准》(Common Terminology Criteria for Adverse Events)进行分级<sup>[6]</sup>。任何级别的irAE并不少见,单药总体发生率约为15%~90%<sup>[7]</sup>,且不同种类的单药irAE的发生率有着一定的差异。抗CTLA-4单药治疗的irAE总体发生率约为75%,而抗PD-1/PD-L1单药治疗的irAE发生率为66%<sup>[8-10]</sup>。抗PD-1单抗安全性一般优于伊匹木单抗<sup>[11]</sup>。ICI联合治疗也会进一步增加irAE发生率,2018年公布的CheckMate067试验数据显示伊匹木单抗联合抗PD-1单抗的3~4级irAE发生率高达59%<sup>[12]</sup>。为了提高有效率,ICI联合化疗、靶向治疗等方案正在不断探索中。多项研究显示不同联合方案产生的irAE谱也并不相同,一项抗PD-1单抗联合抗血管生成药物阿昔替尼治疗晚期黏膜型

黑色素瘤的试验结果显示消化道毒性最为常见<sup>[13]</sup>,而伊匹木单抗联合达卡巴嗪则表现出了明显的肝毒性<sup>[14]</sup>。因此,在临床试验设计和真实世界研究的应用中,临床医师需格外警惕不同类型不良反应的发生并进行积极干预。

不同类型、不同ICI引起的irAE发生时间和类型也有着各自的独特性。irAE通常在治疗早期即可出现,主要发生时间为治疗开始后的4个月内<sup>[15]</sup>,且在治疗的前4周中irAE的风险比4周到治疗结束的风险高出3倍<sup>[16]</sup>。irAE发生时间和受累器官相关,最早期出现的主要为皮肤毒性,急性肾损伤可出现在26周左右,而一些irAE可能在治疗后很多年才出现<sup>[1,17-18]</sup>。这提示,在ICI治疗中,包括结束后随访的各个时间段均应注意irAE的发生。不同ICI的irAE谱也不相同,一项纳入32 441例患者的回顾性分析结果<sup>[19]</sup>显示,抗PD-1和抗PD-L1单抗irAE发生率类似,主要表现为内分泌毒性、肝毒性、肺毒性等;伊匹木单抗则以消化道毒性、皮肤瘙痒、垂体炎更为常见,肺毒性的风险明显低于抗PD-1/PD-L1单抗,这可能与不同ICI作用机制相关。既往研究<sup>[20-21]</sup>提出,CTLA-4和PD-1抑制剂可促进T细胞增殖活化,降低Treg细胞功能,并可能增强体液免疫来非特异性激活免疫通路。CTLA-4是一种细胞内蛋白,在T细胞受体参与和通过CD28的共刺激信号后,CTLA-4转位到细胞表面与关键共刺激分子(CD80/CD86)结合,在免疫应答的最初阶段抑制T细胞增殖和激活,而PD-1通过抑制下游信号分子来抑制抗肿瘤细胞毒性T细胞反应<sup>[22]</sup>。

尽管报道的ICI引起的irAE大多数为1~2级,但治疗相关的死亡事件并不罕见,占总体irAE的19.12%<sup>[19]</sup>。致死性不良反应通常发生在治疗开始后早期,中位时间一般在抗PD-1单抗、伊匹木单抗、联合治疗开始后的第40天、第40天和第14.5天,抗PD-1单抗和抗PD-L1单抗的irAE致死谱相近,但抗PD-L1单抗引起的肺毒性致死率更高,而伊匹木单抗单药治疗的胃肠道毒性死亡率最高,接近50%<sup>[19,23]</sup>。这些研究强调了要早期识别和管理irAE,及时改善生存结局,改善预后和减少死亡率。



## 2 irAE主要类型

### 2.1 皮肤毒性

在接受CTLA-4或PD-1/PD-L1抑制剂治疗的黑色素瘤患者中,皮肤毒性是最常见的irAE之一<sup>[24-25]</sup>,分别占50%和30%~40%<sup>[26-27]</sup>。白癜风是黑色素瘤特有的一种皮肤受累的irAE,发生率约为8%<sup>[27]</sup>。TEULINGS等<sup>[28]</sup>曾报道过白癜风的出现与PFS及OS呈正相关。此外,常见的表现还有皮疹、瘙痒、苔藓样皮炎、湿疹和大疱性疾病等,一般发生在伊匹木单抗治疗后的2~3周或抗PD-1单抗治疗后的5周左右,由于症状通常较轻,并且在2至3个月内症状会自行缓解,因此不一定需要中断或停用ICI<sup>[29-30]</sup>。但2%~10%的患者可出现严重的irAE,如Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症、药物超敏综合征(DRESS综合征)等<sup>[31-32]</sup>,虽然发生率低,但若不及时干预,甚至有死亡风险。而对于这些病例,ICI应永久停止使用,患者应更换治疗方案。

皮肤irAE一般通过体格检查来进行判断,必要时可进行皮肤活检以明确诊断。虽然皮肤毒性在ICI治疗中较为常见且一般为1~2级,但早发现早治疗仍是需要临床医生关注的重要问题。

### 2.2 消化系统毒性

腹泻和/或结肠炎是ICI常见的irAE之一,其中使用CTLA-4抑制剂的发生率更高<sup>[33]</sup>。腹泻被认为是由潜在的结肠炎症引起的,而结肠炎患者还可表现为发热、便血、腹痛等,但是一般这两种irAE被单独报道<sup>[34]</sup>。一项纳入1 296例黑色素瘤患者的III期临床试验报道,接受纳武利尤单抗(抗PD-1抑制剂)、伊匹木单抗、纳武利尤联合伊匹木单抗患者腹泻发生率分别为21%、34%、45%,结肠炎发生率分别为2%、11%、13%<sup>[35]</sup>。另有研究团队<sup>[36]</sup>的报道也证实了ICI联合治疗会增加腹泻/结肠炎风险。结肠炎的诊断相对较复杂,需鉴别胃肠道感染、肿瘤转移等情况。对于轻度结肠炎,可进行经验性的药物治疗而不行肠镜治疗。而对于严重的结肠炎,可通过结肠镜协助诊断和治疗。ICI诱导的结肠炎组织病理学表现为固有层增厚、中性粒细胞上皮内浸润、隐窝结构变形、隐窝脓肿和显著的细胞凋亡,这与其他结肠炎病理有实质性重叠<sup>[37-38]</sup>,也使得鉴别诊断变得困难。因此,临床医生需充分利用内镜活检,结合影像学检查,进行早诊断早治疗。

对于轻度腹泻/结肠炎,可予对症的补液、止泻治疗。出现持续2级或更高级别的患者,除外感染、肿瘤等因素后,应停止使用ICI,并予1~2 mg/(kg·d<sup>1</sup>)的糖皮质激素<sup>[39]</sup>。对于更加严重的irAE,可加用英

夫利昔单抗<sup>[32,40]</sup>。近年来,一些新兴的单抗,如vedolizumab,其对一线和二线免疫抑制治疗未能解决的严重结肠炎有着一定的作用<sup>[41]</sup>。

肝毒性也是ICI常见的消化系统irAE。既往研究<sup>[17]</sup>显示,抗PD-1/PD-L1、抗CTLA-4、抗PD-1联合抗CTLA-4单抗的肝炎发生率分别为1%~6%、1%~25%、17%~22%,但ICI引起的肝炎在严重irAE病例中的比例较高,占有免疫治疗相关死亡的16%。且免疫介导的肝炎发生率与伊匹木单抗的剂量呈正相关,标准剂量(3 mg/kg)治疗患者的肝炎发生率为3%~5%,而高剂量(10 mg/kg)治疗患者的肝炎发生率为15%~16%<sup>[8,42]</sup>。但由PD-1和PD-L1抑制剂继发的irAE发生率与剂量无明显相关性。同时,ICI与化疗或靶向治疗联合方案在提高黑色素瘤有效率时,肝脏毒性也可能会增加<sup>[43]</sup>。肝炎一般在开始ICI治疗后2~3周开始出现<sup>[44]</sup>,主要表现为用药常规检查中的无症状性转氨酶升高,在一些病例中也可见胆红素升高,这反映了损伤时间延长或病情加重可能,严重的患者可出现发热、黄疸、茶色尿等<sup>[45]</sup>。因此在ICI应用过程中,定期进行肝功能检测尤为重,这可以为早期肝炎识别提供帮助和依据。发现肝功能异常的患者,还需与病毒性肝炎、肿瘤转移、其他药物和酒精性肝炎进行鉴别。既往一项对70例接受PD-1抑制剂治疗后肝损伤患者的研究结果<sup>[46]</sup>指出,临床医生确定的60%肝损伤原因是肝转移进展或胆道梗阻。这提示对ICI治疗后出现的肝炎,要灵活采用实验室检查和影像学检查,明确病因后再行治疗。

对于2级肝毒性的患者,应停用ICI。如果没有明显改善,可给予糖皮质激素治疗,一些激素治疗无效的患者,可考虑使用霉酚酸酯,但不能使用英夫利昔单抗,因其本身具有肝毒性<sup>[32]</sup>。

### 2.3 内分泌毒性

内分泌毒性是与ICI治疗相关的最常见的irAE之一。与ICI相关的内分泌疾病包括甲状腺疾病、垂体炎、原发性肾上腺功能不全、胰岛素依赖性糖尿病、原发性甲状旁腺功能减退症、获得性全身性脂肪营养不良症和自身免疫性多腺体综合征,其中相对常见的是甲状腺疾病和垂体炎<sup>[47]</sup>。虽然一些报道指出,某些内分泌irAE的存在与癌症患者临床结局的显著改善相关<sup>[48]</sup>,但在临床上,这些irAE如不及时诊断和治疗,也可能危及生命。所以,了解内分泌相关irAE特点并及时处理相关并发症在黑色素瘤患者ICI治疗中有着重要意义。

垂体炎通常见于接受CTLA-4抑制剂或其联合方案的患者,其中单抗CTLA-4抑制剂发生率约为4.5%,抗CTLA-4联合抗PD-1单抗发生率约为7.7%<sup>[49]</sup>。垂

体炎主要发生在接受单药CTLA-4抑制剂治疗后9周而免疫联合治疗后时间更早<sup>[50]</sup>。它的临床表现不具有特异性,患者主诉可为乏力、纳差等,较轻的症状可能被忽视或归因于潜在的肿瘤疾病,所以需要临床医生高度重视患者一般情况。而一些患者可出现垂体增大,进而表现出头痛或视野缺损<sup>[51]</sup>。垂体炎主要可引起甲状腺、肾上腺轴功能障碍,严重者可继发肾上腺危象,危及生命。对于垂体炎患者,激素测试结果对诊断和治疗至关重要。大多数患者都有多种激素缺乏,通常影响促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素和促性腺激素的分泌,但也可能存在单独的垂体前叶激素缺乏。同时垂体核磁检查可表现出垂体柄增厚、垂体增大和异质性强化<sup>[17]</sup>。对于一些垂体存在巨大占位的患者,可考虑行外科手术改善症状。垂体炎治疗一般为激素替代治疗。ICI诱导的垂体炎继发的肾上腺功能不全通常是永久性的,需要终生激素替代治疗,而甲状腺功能减退和性腺功能减退的恢复率分别为6%~64%和11%~57%<sup>[47, 52]</sup>。

甲状腺是另一大容易受累的内分泌腺,在接受抗PD-1/PD-L1治疗的黑色素瘤患者中更为常见。抗CTLA-4、PD-1/PD-L1、抗PD-1联合抗CTLA-4单抗引起的甲状腺疾病发生率分别为7%、19%和28%<sup>[53]</sup>。最常见的甲状腺功能障碍是甲状腺功能减退,其次是甲状腺毒症(或甲状腺功能亢进)<sup>[49]</sup>。其可能的原因是一些无症状、轻度或短暂甲状腺毒性未被检测到。它们的主要发生时间是开始治疗后4~6周<sup>[54]</sup>。由于其发生率高,因此建议于基线时和ICI治疗期间规律地监测促甲状腺激素和游离甲状腺素。甲状腺功能减退患者一般采用甲状腺激素替代治疗。甲状腺炎应在甲状腺毒性阶段采用保守治疗,而症状性甲状腺功能亢进可用 $\beta$ 受体阻滞剂进行对症治疗<sup>[55]</sup>。

#### 2.4 其他irAE

免疫相关性肺炎、心肌炎等在临床治疗中虽然发生率不高<sup>[17]</sup>,但临床应用中也偶有发生。免疫相关性肺炎在黑色素瘤患者中较为罕见,接受抗PD-1/PD-L1单抗治疗患者的发生率为1%~5%,抗PD-1联合CTLA-4抑制剂治疗的患者发生率为10%,其中1%~2%为3~4级<sup>[56-57]</sup>。患者的临床表现可为咳嗽、咳痰、胸闷,部分影像学检查发现的患者也可无症状,发病严重程度变异性较大。免疫相关性肺炎的发病时间从开始治疗后第9天到19.2个月不等,中位发病时间为2.8个月<sup>[57]</sup>。在临床实践中,免疫相关性肺炎和感染较难鉴别,指南建议可同时应用抗生素和免疫抑制剂<sup>[32]</sup>,必要时应用支气管镜检查加以鉴别。ICI的心脏毒性发生率尚不明确,一项包含20 594例患者的研究报道抗PD-1单抗、抗PD-1联合抗CTLA-4单抗治

疗中严重心肌炎发生率分别为0.06%和0.27%<sup>[58]</sup>。心脏毒性不仅包括心肌炎,一些患者还表现为心包炎、心律失常和心力衰竭等<sup>[34]</sup>。由于心肌炎可迅速危及生命,怀疑心肌炎患者应尽快住院采用糖皮质激素治疗,停用ICI<sup>[32]</sup>。ICI在黑色素瘤中的心脏毒性相关文献并不多,未来需要就ICI引发的心肌损伤相关标志物阈值、治疗进展等进行后续探索。

此外,临床医生也需重视ICI引起的风湿病、神经系统毒性等,密切关注患者相关主诉,如肢体活动障碍、感觉异常、关节肿痛等,在早期及时干预,避免其进一步发展,逆转相应器官功能损伤,延长生存时间。

### 3 irAE管理策略

由于人们现在对irAE的了解还不够充足,接受ICI治疗的患者irAE管理相对困难。对于临床医生,需要细心鉴别患者irAE原因,对irAE争取做到早诊断、早干预,避免其发展成3~4级或影响ICI治疗。同时在应用过程中需对患者进行宣教,使其能够更准确和及时向医生反映相关症状。

irAE的监测对于其管理策略尤为重要。在患者接受ICI治疗前,建议留取相关实验室检查数据作为参考基线,如血常规、肝肾功能、甲状腺功能等。对于一些重点人群,需更加关注检测相关的项目和增加检测频率。既往研究结果<sup>[59]</sup>认为,易患irAE的最常见危险因素之一是无症状的自身抗体谱阳性,存在潜在自身免疫性病的患者接受ICI治疗后发展为自身免疫性疾病的风险增加,因此应更密切地随访。对于已合并自身免疫疾病的黑色素瘤患者,接受ICI治疗后irAE发生风险似乎并没有提高。一项在55例接受了ICI的合并自身免疫疾病的黑色素瘤患者中的研究<sup>[60]</sup>显示,67%患者出现了不相关的irAE;相似的结果在MENZIES等<sup>[61]</sup>的报道中得到了证实。另一项纳入了7 088例患者的回顾性分析报道了接受了抗CTLA-4、抗PD-1、抗CTLA-4联合抗PD-1抗体治疗的合并自身免疫疾病患者的3级或以上irAE的发生率分别为30%、17%、44%,而无自身免疫疾病患者irAE发生率分别为30%、13%、48%<sup>[10]</sup>。同时这些报道都指出了合并自身免疫疾病患者可出现原有自身免疫疾病复发或活动,使其中断治疗更为频繁,而生存率无显著差异。但目前ICI在患有自身免疫疾病的黑色素瘤患者中应用更为谨慎,中国的相对数据不足,仍需进一步归纳和总结。

ICI治疗主要根据CTCAE 4.0版的规则对irAE进行分级管理。出现1级irAE的患者通常不需要治疗,在大多数情况下,ICI可以在密切监测下继续使用;出现2级irAE的患者应停止ICI直到反应减轻,



如果停止ICI治疗后irAE持续存在或程度无明显改善,可以考虑使用糖皮质激素;出现3级或4级irAE的患者应首先接受糖皮质激素治疗,停用ICI。对于发生3级irAE的某些皮肤毒性或内分泌毒性的患者,病情恢复后可考虑重新开始ICI治疗;对于4级irAE,除激素替代治疗的内分泌疾病外,需永久停用ICI<sup>[36,62]</sup>。对于使用糖皮质激素治疗irAE对患者生存情况的影响,目前说法并不统一。一项纳入947例患者的研究表明,早期大剂量糖皮质激素使用与irAE发病后降低的PFS和OS相关<sup>[6]</sup>。另一项纳入了776例患者的研究也证实了接受糖皮质激素治疗的患者相对预后较差<sup>[63]</sup>。而一项对298例黑色素瘤患者的研究认为,接受和未接受糖皮质激素治疗的患者OS和治疗失败时间无显著差异<sup>[64]</sup>。因此,对于激素对irAE治疗的影响仍需进一步探究。在临床实践中,由于ICI引起的irAE临床表现多种多样,免疫治疗方案也相对复杂且涉及不同领域专业知识,因此多学科诊疗协作组(multidisciplinary team,MDT)是irAE管理中重要的一环。不同学科专家利用本学科相关知识,通过共同讨论的方式,及早识别受累器官并为患者制定个性化诊疗方案,可有效地避免irAE进展和减少死亡风险。快速建立高效MDT途径管理,是临床医师应用ICI治疗黑色素瘤的重要内容之一。

#### 4 结 语

随着“免疫时代”的到来,ICI在提高黑色素瘤效率和延长生存期的同时,也带来了不同于传统化疗的不良反应。尽管,大部分irAE程度较轻,无需治疗或仅对症治疗即可,但是严重的irAE不仅会使ICI治疗停止,甚至会导致死亡事件发生。在监测和治疗irAE方面,很多研究还在积极探索中,但尚无明确结论,这对临床医生提出了巨大的挑战。对irAE积极管理,尽可能地提高患者的生存率和生活质量,将会推动ICI治疗的继续发展和推广。

#### [参 考 文 献]

- [1] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002-1014. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01206-X.
- [2] WILLSMORE Z N, COUMBE B G T, CRESCIOLI S, *et al*. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: treatment of melanoma and immune mechanisms of action[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(3): 544-556. DOI:10.1002/eji.202048747.
- [3] GHISONI E, WICKY A, BOUCHAAB H, *et al*. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: an overlooked aspect in immunotherapy[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2021, 149: 153-164[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865201/>. DOI:10.1016/j.ejca.2021.03.010.
- [4] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, *et al*. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 127-137. DOI:10.1200/JCO.21.02229.
- [5] ELLITHI M, ELNAIR R, CHANG G V, *et al*. Toxicities of immune checkpoint inhibitors: itis-ending adverse reactions and more[J/OL]. *Cureus*, 2020, 12(2): e6935[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190487/>. DOI:10.7759/cureus.6935.
- [6] BAI X, HU J N, WARNER A B, *et al*. Early use of high-dose glucocorticoid for the management of irAE is associated with poorer survival in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1 monotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(21): 5993-6000. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-1283.
- [7] 白日兰, 崔久嵬. 免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应——新探索、新挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(5): 419-430. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.001.
- [8] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/NEJMoa1003466.
- [9] ZHOU X X, YAO Z R, BAI H, *et al*. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1265-1274. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00333-8.
- [10] XU H, TAN P, ZHENG X N, *et al*. Immune-related adverse events following administration of anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 drugs: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2215-2234[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308633/>. DOI: 10.2147/DDDT.S196316.
- [11] CHANG C Y, PARK H, MALONE D C, *et al*. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events in patients with advanced melanoma: a systematic review and network meta-analysis[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(3): e201611[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211869/>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1611.
- [12] HODI F S, 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.
- [13] SHENG X N, YAN X Q, CHI Z H, *et al*. Axitinib in combination with toripalimab, a humanized immunoglobulin G4 monoclonal antibody against programmed cell death-1, in patients with metastatic mucosal melanoma: an open-label phase I B trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2987-2999. DOI:10.1200/JCO.19.00210.
- [14] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, *et al*. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- [15] OWEN C N, BAI X, QUAH T, *et al*. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(7): 917-925. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.03.204.

- [16] KANJANAPAN Y, DAY D, BUTLER M O, *et al*. Delayed immune-related adverse events in assessment for dose-limiting toxicity in early phase immunotherapy trials[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2019, 107: 1-7[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529898/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.017.
- [17] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, *et al*. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382051/>. DOI:10.1038/s41572-020-0160-6.
- [18] NAKAKO S, NAKASHIMA Y, OKAMURA H, *et al*. Delayed immune-related neutropenia with hepatitis by pembrolizumab[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(2): 101-105. DOI: 10.2217/imt-2021-0131.
- [19] CHEN C, WU B, ZHANG C Y, *et al*. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: an updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107498[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725634/>. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107498.
- [20] KHOJA L, DAY D, CHEN T W W, *et al*. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385. DOI:10.1093/annonc/mdx286.
- [21] THOMPSON L L, KRASNOW N A, CHANG M S, *et al*. Patterns of cutaneous and noncutaneous immune-related adverse events among patients with advanced cancer[J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(5): 577-582. DOI:10.1001/jamadermatol.2021.0326.
- [22] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [23] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, *et al*. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [24] HOLSTEAD R G, KARTOLO B A, HOPMAN W M, *et al*. Impact of the development of immune related adverse events in metastatic melanoma treated with PD-1 inhibitors[J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(3): 258-263. DOI:10.1097/CMR.0000000000000736.
- [25] MOLINA G E, ZUBIRI L, COHEN J V, *et al*. Temporal trends and outcomes among patients admitted for immune-related adverse events: a single-center retrospective cohort study from 2011 to 2018 [J]. *Oncologist*, 2021, 26(6): 514-522. DOI:10.1002/onco.13740.
- [26] KUMAR V, CHAUDHARY N, GARG M, *et al*. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 49[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228726/>. DOI:10.3389/fphar.2017.00049.
- [27] BELUM V R, BENHURI B, POSTOW M A, *et al*. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 12-25[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043866/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.010.
- [28] TEULINGS H E, LIMPENS J, JANSEN S N, *et al*. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III - IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7): 773-781. DOI:10.1200/JCO.2014.57.4756.
- [29] WEBER J S, KÄHLER K C, HAUSCHILD A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2691-2697. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
- [30] SOSA A, LOPEZ CADENA E, SIMON OLIVE C, *et al*. Clinical assessment of immune-related adverse events[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758835918764628[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29623110/>. DOI:10.1177/1758835918764628.
- [31] SIBAUD V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3): 345-361. DOI:10.1007/s40257-017-0336-3.
- [32] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, *et al*. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162153/>. DOI:10.1186/s40425-017-0300-z.
- [33] TANG L S, WANG J L, LIN N, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis: from mechanism to management[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 800879[2022-08-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992611/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.800879.
- [34] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of immune-mediated adverse events in melanoma[J]. *Oncol Ther*, 2019, 7(2): 101-120. DOI:10.1007/s40487-019-0096-8.
- [35] TRAN A N, WANG M, HUNDT M, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated diarrhea and colitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Immunother*, 2021, 44(8): 325-334. DOI:10.1097/CJI.0000000000000383.
- [36] 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. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [37] KARAMCHANDANI D M, CHETTY R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(8): 665-671. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205143.
- [38] SHIVAJI U N, JEFFERY L, GUI X Y, *et al*. Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management[J/OL]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819884196[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723355/>. DOI:10.1177/1756284819884196.
- [39] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, *et al*. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073-4126. DOI:10.1200/JCO.21.01440.
- [40] HASHASH J G, FRANCIS F F, FARRAYE F A. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2021, 17(8): 358-366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602898/>.
- [41] BERGQVIST V, HERTERVIG E, GEDEON P, *et al*. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(5): 581-592. DOI:10.1007/

- s00262-017-1962-6.
- [42] WEBER J, THOMPSON J A, HAMID O, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17): 5591-5598. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1024.
- [43] WU C E, YANG C K, PENG M T, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for advanced melanoma: experience at a single institution in Taiwan[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 905[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582554/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00905.
- [44] SUZMAN D L, PELOSOF L, ROSENBERG A, *et al.* Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents [J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 976-987. DOI:10.1111/liv.13746.
- [45] REMASH D, PRINCE D S, MCKENZIE C, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(32): 5376-5391. DOI: 10.3748/wjg.v27.i32.5376.
- [46] TSUNG I, DOLAN R, LAO C D, *et al.* Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(7): 800-808. DOI:10.1111/apt.15413.
- [47] STELMACHOWSKA-BANAŚ M, CZAJKA-ORANIEC I. Management of endocrine immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: an updated review[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(10): R207-R228. DOI:10.1530/EC-20-0342.
- [48] FAN Y, XIE W H, HUANG H, *et al.* Association of immune related adverse events with efficacy of immune checkpoint inhibitors and overall survival in cancers: a systemic review and meta-analysis [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 633032[2022-08-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33912454/>. DOI:10.3389/fonc.2021.633032.
- [49] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, *et al.* Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173-182. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- [50] TSOLI M, KALTSAS G, ANGELOUSI A, *et al.* Managing ipilimumab-induced hypophysitis: challenges and current therapeutic strategies[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9551-9561[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061641/>. DOI:10.2147/CMAR.S224791.
- [51] KOTWAL A. Hypophysitis from immune checkpoint inhibitors: challenges in diagnosis and management[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(4): 427-434. DOI: 10.1097/MED.0000000000000652.
- [52] GIROTRA M, HANSEN A, FAROOKI A, *et al.* The Current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management[J/OL]. *JNCI Cancer Spectr*, 2018, 2(3): pky021[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057972/>. DOI:10.1093/jncics/pky021.
- [53] DE FILETTE J, ANDREESCU C E, COOLS F, *et al.* A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3): 145-156. DOI:10.1055/a-0843-3366.
- [54] MUIR C A, MENZIES A M, CLIFTON-BLIGH R, *et al.* Thyroid toxicity following immune checkpoint inhibitor treatment in advanced cancer[J]. *Thyroid*, 2020, 30(10): 1458-1469. DOI: 10.1089/thy.2020.0032.
- [55] KROIB M, SCHILLING B, DEUTSCHBEIN T. Endocrine side effects of cancer immunotherapy[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145(24): 1736-1741. DOI:10.1055/a-1140-2920.
- [56] NAIDOO J, COTTRELL T R, LIPSON E J, *et al.* Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000840[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554618/>. DOI:10.1136/jitc-2020-000840.
- [57] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, *et al.* Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 709-717. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
- [58] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- [59] ZHAO Z, WANG X F, BAO X Q, *et al.* Autoimmune polyendocrine syndrome induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(6): 1527-1540. DOI:10.1007/s00262-020-02699-1.
- [60] VAN DER KOOIJ M K, SUIJKERBUIJK K P M, AARTS M J B, *et al.* Safety and efficacy of checkpoint inhibition in patients with melanoma and preexisting autoimmune disease: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): 641-648. DOI:10.7326/M20-3419.
- [61] MENZIES A M, JOHNSON D B, RAMANUJAM S, *et al.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 368-376. DOI:10.1093/annonc/mdw443.
- [62] HAANEN J, ERNSTOFF M S, WANG Y, *et al.* Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6): 724-744. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.285.
- [63] PETRELLI F, SIGNORELLI D, GHIDINI M, *et al.* Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(3): 546[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120803/>. DOI:10.3390/cancers12030546.
- [64] HORVAT T Z, ADEL N G, DANG T O, *et al.* Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial Sloan Kettering cancer center [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(28): 3193-3198. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8448.

[收稿日期] 2022-10-20

[修回日期] 2022-10-30

[本文编辑] 向正华, 沈志超