

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.003

· 专家论坛 ·

免疫检查点抑制剂所致广谱毒性及其危重症的多学科联合应对

许辉茹^{1,2}, 张俊萍^{1,2} [1. 山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院)暨山西医科大学第三医院 肿瘤中心 胸部肿瘤科, 山西 太原 030032; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院 肿瘤中心, 湖北 武汉 430030]



张俊萍 山西白求恩医院主任医师、硕士生导师, 医院肿瘤中心副主任、胸部肿瘤科主任;《中国肿瘤生物治疗杂志》、《肿瘤研究与临床》编委。担任中华医学免疫学会首届学术委员会副主任委员, 中国临床肿瘤学会(CSCO)理事、免疫治疗专委会常委, 中国医药生物技术协会理事及其医药生物技术临床应用专委会常委, 中国医药教育协会胸部肿瘤专委会常委, 中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专委会常委, 中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员, 中国抗癌协会化疗专委会委员, 中国老年学会精准医学常委, 中国研究型医院协会肿瘤MDT专委会常委, 山西省抗癌协会肿瘤转移防治专委会主委、省医学会微生物免疫专委会副主委等。长期致力于肺癌、食管癌及肾癌等多种实体瘤综合治疗的临床研究, 擅长免疫和靶向个体化治疗, 共发表学术论文50余篇, 其中SCI论文5篇;先后主持5项省部级科研项目, 3次获得省科技进步奖, 拥有发明专利2项。



许辉茹 山西白求恩医院在读博士、副主任医师, 担任第二届中国研究型医院协会生物治疗学专业委员会委员、山西省医学会微生物与免疫学专业委员会委员、山西省抗癌协会肺癌专业委员会青年委员会委员、山西省抗癌协会肿瘤转移防治专业委员会青年委员会委员、山西省生物工程学会干细胞及生物免疫治疗专业委员会委员、山西省抗癌协会胃癌专业委员会青年委员会委员。在本院肿瘤中心胸部肿瘤科工作10余年, 主攻胸部肿瘤, 如肺癌、食管癌、恶性胸膜间皮瘤等的放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗。以第一作者及通信作者身份发表SCI论文2篇、国家级论文7篇, 主编学术专著1部、参编学术专著2部, 参与科室的多项肿瘤相关的基础及临床研究。

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICI)作为新型免疫治疗手段, 是继化疗、靶向治疗、抗血管生成治疗后又一新兴的抗肿瘤治疗方式, 已经为恶性肿瘤患者带来了显著的生存获益。但其产生的免疫相关不良反应(irAE)的总体发生率达79%~82%, irAE极大地影响了临床治疗决策, 且在一定程度上限制了其临床应用和患者持续获益。几乎患者的所有器官系统都可能受到irAE的影响, 其广谱性、特殊性、复杂性和多样性极大地增大了临床诊治的难度。充分认识和早期识别重度irAE对于避免发生危重症毒性相关的死亡尤为重要, 危重症irAE特别需要多学科诊疗协作组(MDT)的联合应对。对诊断不明的、病情危重的、治疗效果欠佳的irAE, 或者毒性缓解后是否重启免疫治疗的患者均需要规范化、标准化的MDT诊疗, 故建立以患者为中心的irAE-MDT模式, 以循证医学和相关指南/共识为依据, 救治危重疑难irAE, 将使肿瘤患者从免疫治疗中获益最大化。

【关键词】 肿瘤; 免疫检测点抑制剂; 免疫相关不良反应; 多学科诊疗协作组; 广谱毒性; 危重症

【中图分类号】 R392.1; R730.51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2022)11-0978-07

Multidisciplinary management on broad-spectrum toxicity and severe toxicity caused by immune checkpoint inhibitors

XU Huiru^{1,2}, ZHANG Junping^{1,2} (1. Department of Chest Oncology, Tumor Center, Bethune Hospital of Shanxi [Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences] & the Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, Shanxi, China; 2. Tumor Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China)

【Abstract】 As a new type of immunotherapy, immune checkpoint inhibitors (ICIs) is another emerging anti-tumor treatment modality after chemotherapy, targeted therapy, and anti-angiogenic therapy, and has brought significant survival benefits to patients with malignant tumors. However, the overall incidence of immune-related adverse events (irAEs) is 79%-82%, and irAEs greatly affect

【基金项目】 山西省科技厅科研基金(No.201901D111421)

【作者简介】 许辉茹(1986—), 女, 博士生, 副主任医师, 主要从事肺癌、食管癌等胸部肿瘤的内科综合治疗, E-mail: xuhuirumabol@126.com

【通信作者】 张俊萍, E-mail: 13994204099@163.com

clinical treatment decisions and to some extent limit their clinical application and sustained patient benefit. Almost all organ systems can be affected by irAEs, and their universality, specificity, complexity, and diversity lead to great difficulty in diagnosis and treatment. Adequate recognition and early identification of severe irAEs is particularly important to avoid critical toxicity-related deaths, and therefore critical irAEs require treatment by a multidisciplinary team (MDT). Patients with irAEs of unknown diagnosis, critical condition, poor treatment effect, or whether to restart immunotherapy after toxic remission need standardized and standardized MDT treatment. Therefore, establishing a patient-centered irAEs-MDT model to address critical and difficult irAEs based on evidence-based medicine and guideline consensus will maximize the benefits of immunotherapy for oncology patients.

[Key words] tumor, immune checkpoint inhibitor (ICI); immune-related adverse event (irAE); multidisciplinary team (MDT); broad-spectrum toxicity; severe toxicity

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(11): 978-984. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.003]

近年来,以程序性死亡蛋白-1/程序性死亡配体-1 (programmed death-1/programmed death ligand-1, PD-1/PD-L1) 抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 治疗是继化疗、靶向治疗、抗血管生成治疗后又一新兴的抗肿瘤治疗方式。ICI 治疗已成为泛肿瘤的主流治疗方式,近一半的实体瘤患者有 ICI 治疗的适应证^[1-2];其抗肿瘤的机制是 PD-1/PD-L1 抗体或 CTLA-4 抗体和靶点特异性结合后阻断肿瘤免疫耐受、激活淋巴细胞,从而杀伤肿瘤细胞。然而,激活的免疫系统也会累及正常组织和器官,并引起相关的毒性反应,ICI 相关毒性称为免疫相关不良反应 (immune-related adverse event, irAE)。irAE 是以免疫损伤为基础的一大类免疫治疗反应,过度的免疫反应可能是由 ICI 去除免疫耐受、激活低水平反应 T 细胞和巨噬细胞介导的毒性或激活 B 细胞产生的抗体所驱动。irAE 的总体发生率为 79%~82%,全身的器官和组织皆有受累可能^[3]。irAE 所致损伤的广谱性和发生时间不确定性、重症 irAE 的复杂性和多样性,尤其目前的少见或罕见 irAE 的诊断标准依据相对不足,给临床工作带来了巨大挑战,极大地影响了临床治疗决策,在一定程度上限制了 ICI 的临床应用和患者持续获益^[4]。因此,亟待需要建设多学科协作 (multidisciplinary team, MDT) 诊疗来应对。本文就 irAE 的广谱毒性、危重症毒性及创建 MDT 诊疗模式等问题进行逐一讨论。

1 irAE 的广谱毒性特点及诊治原则

1.1 irAE 损伤系统器官的广谱性

研究数据^[5]显示,ICI 产生 irAE 的总体发生率为 79%~82%,其中 12%~14% 的毒性为 3~4 级,0.3%~1.3% 的毒性具有致命性。几乎所有的器官系统都可能受到 irAE 的影响,包括皮肤、胃肠道系统、肺、内分泌系统和心血管系统,以及骨髓、肾、骨骼、肌肉、脑及垂体等。最常受累的包括皮肤 (发生率为 34%~45%)、消

化系统 (13%~32%)、肝 (4%~8%)、内分泌系统 (7%~8%) 和肺 (3%~5%)^[6]。此外,ICI 还会导致肌肉骨骼的不良反应症状,如关节痛、背痛、骨骼痛和肌痛等症状,对患者生活质量和免疫治疗的长期耐受产生很大负面影响。

1.2 irAE 发生时间的不确定性

irAE 可以在治疗中和治疗结束后的很长时间内发生。有研究^[7]提出,从开始用药 30 min 到治疗结束后 23.7 个月间的任意时间点均有可能发生 irAE,发生的中位时间是治疗开始后的 2~16 周内,启动治疗的前 4 周发生 irAE 的风险比之后高 3 倍^[7]。每个系统出现受累的时间不同,如 PD-1 抗体治疗的患者中皮肤毒性出现较早 (中位时间约 5 周),而肾毒性则延迟出现 (中位时间约 15 周)^[8]。

1.3 ICI 及其与其他疗法联合所致 irAE 的多样性

不同种类 ICI、不同治疗剂量或不同联合疗法,导致不同的 irAE 毒性谱。一项 Meta 分析^[9]显示,CTLA-4 抑制剂引起 irAE 的发生率为 53.8%,高于 PD-1 抗体的 26.5% 和 PD-L1 抗体的 17.1%;毒性相关病死率分别为 CTLA-4 抗体 1.08%、PD-1 抗体/PD-L1 抗体加 CTLA-4 抗体 1.23%、PD-1 抗体 0.36%、PD-L1 抗体 0.38%。结肠炎、垂体炎、皮疹和皮肤瘙痒更常见于 CTLA-4 抗体治疗,而免疫性肺炎、甲状腺功能减退、肌肉关节痛和白癜风等在 PD-1 抗体治疗中更为常见^[6]。据报道^[9],因 irAE 所导致的停药率,PD-1 抗体为 3%~12%,CTLA-4 抗体为 3%~25%。

1.4 不同瘤种中 irAE 的多变性

不同的肿瘤免疫微环境不同,可能驱动组织学特异性的 irAE 模式不同。例如,皮炎和关节炎在黑色素瘤患者中比肾细胞癌患者常见,胃肠道毒性和皮肤白癜风在黑色素瘤患者中更常见,而免疫性肺炎和呼吸困难在非小细胞肺癌和肾癌中发生率高于黑色素瘤患者^[6]。

1.5 irAE 的诊治原则

目前欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO)^[10]、美国国立综合癌症

网络(Natioanl Comprehensive Cancer Network, NCCN)^[11]、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinic Oncology, CSCO)^[12]及中国医师协会^[13]等组织先后发布了对irAE进行监测、分级、治疗全程管理的相关共识或指南,irAE管理环节要做到预防、评估、检查、治疗、监测等五位一体化。irAE的严重程度参照《不良事件通用术语标准》V4.03版进行1~5级的分级(1级=轻度,2级=中度,3级=重度,4级=危及生命,5级=毒性相关死亡)。针对不同级别的irAE,处理原则不同:1级应密切监测患者毒性变化。2级应暂时中断ICI治疗,当症状和/或实验室检查值降至1级以下时恢复ICI治疗;如果症状持续超过1周,则应开始使用糖皮质激素[泼尼松0.5~1 mg/(kg·d⁻¹)]治疗。对于3级和4级,应给予高剂量糖皮质激素[泼尼松1~2 mg/(kg·d⁻¹)]治疗;当症状消退至1级或以下时,糖皮质激素应在4~6周内缓慢减量;若高剂量激素治疗3~5 d症状改善不明显,则需考虑二线治疗,常用药物主要为针对T细胞免疫的抑制剂,包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、抗人胸腺细胞免疫球蛋白和他克莫司,另外免疫球蛋白、血浆置换、新型生物制剂(如英夫利昔单抗、托珠单抗、阿龙单抗、阿巴西普单抗等)也可有效治疗irAE。对于发生3级不良反应的皮肤毒性和内分泌毒性患者,病情恢复后可重启免疫再挑战治疗;对于4级毒性,除激素替代治疗能控制的内分泌毒性外,其余均应永久停用ICI。

尽管有上述irAE处理原则,但是对于患者众多组织器官irAE的不同辅助检查和精准诊断、精准分级、激素应用恰当且要避免机会性感染等并发症,还有20%的irAE患者对常规激素治疗无效甚至大剂量激素也不敏感而需要应用新型生物制剂,后者药物剂量窗较窄也会带来新的不良反应等众多问题,肿瘤科医生难以全面妥帖管理,NCCN及CSCO指南推荐2级以上毒性要请相关专科专家会诊,即多学科联合的MDT应对^[14]。

2 重症irAE的致命性及其诊治原则

少数严重3级及以上的irAE发病隐匿但来势迅猛,多以危急重症就诊,致死性强,认识和早期识别这些急性免疫治疗毒性反应对于避免发生危重症毒性相关死亡至关重要。ICI相关心肌炎、肺炎、肝炎、结肠炎、神经毒性、重症皮肤炎是主要的致死性反应。与PD-1抗体相比,CTLA-4抗体更常发生3/4级irAE(31% vs 10%)^[6]。不同ICI,引发的重度irAE致死率不同:PD-1抗体为0.36%、PD-L1抗体为0.38%、CTLA-4抗体为1.08%,而PD-1抗体/PD-L1抗体联合

CTLA-4抗体为1.23%^[15]。

2.1 免疫性肺炎

ICI相关性肺炎(immune checkpoint inhibitor-related pneumoniti, ICI-P)即免疫性肺炎,既往国外临床试验认为它是一种少见但有致命威胁的严重不良反应,但在中国临床实践中ICI-P是常见且有致命威胁的毒性反应;中国真实世界研究中的ICI-P发生率远高于全球临床研究报道的3%~5%,可高达13%~19%^[16],占PD-1/PD-L1抑制剂相关病死的35%^[15]。ICI-P中位发病时间多在用药后2~3个月内。不同瘤种的发生率不同,非小细胞肺癌、肾细胞癌较恶性黑色素瘤更易发生。合并慢性阻塞性肺疾病与肺纤维化病史、同时接受ICI与EGFR-TKI联合治疗、肺部放疗史等情况与ICI-P发生风险增加有关^[17]。ICI-P的临床表现主要包括呼吸困难(53%)、咳嗽(35%)、发热(12%)或胸痛(7%),约1/3无症状而仅有影像学异常。影像学可表现为机化性肺炎、磨玻璃样肺炎、间质性肺炎、过敏性肺炎等,需与肺部感染、癌性淋巴管炎、肿瘤进展、弥漫性肺泡出血等疾病鉴别。支气管肺泡灌洗液检查显示以淋巴细胞增多为主,可出现CD4⁺/CD8⁺T细胞比例倒置。相关的病理学改变包括CD8⁺T细胞浸润、间质性肺炎、结节样肉芽肿反应及弥漫性肺泡损伤等。早期使用糖皮质激素是目前主要的治疗手段,对于3~4级ICI-P,若在激素使用48 h内症状无缓解,需要考虑联合免疫抑制剂治疗,包括TNF- α 抑制剂(英夫利昔单抗)或吗替麦考酚酯或免疫球蛋白治疗。症状缓解后激素应遵循缓慢减量的原则,需要持续用药4周以上以预防irAE复发。大部分患者可缓解或治愈,但仍有10%~17%的患者最终死亡^[15]。

2.2 免疫性心肌炎

免疫性心肌炎发病相对少见,发生率约在0.06%~1.14%,多在首次给药后30 d左右发生^[18]。81%的心肌炎发生在用药后3个月内,其病死率高达39.7%~50.0%,位居所有irAE的第一位^[19]。中位发生年龄65岁,有糖尿病、心血管疾病者为潜在高危人群。临床上可出现从无症状到乏力、心悸、胸痛、气短,甚至心力衰竭、心包炎、心包积液、心源性休克等一系列症状。实验室检测可见肌钙蛋白、心肌酶、N-末端脑钠肽前体升高。90%的免疫性心肌炎出现心电图异常,包括ST-T改变、QT间期延长、异常Q波、房室传导阻滞、心律失常等。不到50%的免疫性心肌炎患者出现左室射血分数下降,可出现节段性室壁运动异常、室壁增厚等。心脏MRI主要表现为心肌充血水肿,呈现出T2高信号,出现晚期钆强化的比例不足50%。心内膜心肌活检可见心肌细胞变性坏死,大

量CD4⁺和CD8⁺T细胞浸润,存在一定程度的纤维化,传导系统可受累^[20]。免疫性心肌炎需要与急性冠脉综合征、肺栓塞、原发性心血管疾病加重、感染性心肌炎等进行鉴别。早期诊断重在主动监测策略,包括用药前基线评估和用药后监测。确诊为重症心肌炎的患者应尽早接受甲泼尼龙冲击剂量500~1 000 mg/d的治疗,连续3~5 d;若24 h内无效则需联合使用其他免疫抑制药物如丙种球蛋白、抗胸腺球蛋白、英夫利昔单抗、吗替麦考酚酯等,但对于中重度心力衰竭患者禁用大剂量(5 mg/kg)英夫利昔单抗。

2.3 免疫性肝炎

由ICI引发的免疫性肝炎分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型等三种类型。最常出现在首次用药后8~12周,总体发生率为0.7%~16.0%,其中3~4级发生率为0.6%~11.0%,高剂量CTLA-4抑制剂使用中更常见^[21]。免疫性肝炎一般无特征性的临床表现,有时伴有发热、疲乏、食欲下降、早饱等非特异性症状,若胆红素升高可有皮肤巩膜黄染、茶色尿等。血液检查常见ALT和/或AST升高,伴或不伴胆红素升高。影像学上轻度肝炎大多显正常,中重度可见肝肿大、门脉周围水肿、门脉周围淋巴结肿大等非特异性表现。建议对诊断不明的和≥3级免疫性肝炎的进行肝活检,病理学表现以活动性小叶性肝炎为主,伴轻微门脉和中央静脉内皮炎,可见CD3⁺、CD8⁺T细胞浸润,少数合并胆管损伤。需要与活动性病毒性肝炎和其他疾病导致的肝损伤、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、肝肿瘤进展、胆道梗阻等进行鉴别。肝细胞型通常对糖皮质激素治疗有效,预后较好,较少发生肝衰竭和死亡;若激素疗效不佳时加用吗替麦考酚酯,还可换用低剂量他克莫司,大多数患者在1~3月恢复基线状态。胆汁淤积型对激素不敏感居多,预后相对较差,需要及早进行血浆置换等更积极的治疗。因英夫利昔单抗有引起肝功能衰竭的潜在风险,故不推荐使用^[22]。

2.4 免疫性神经毒性

免疫性神经毒性在接受CTLA-4抑制剂治疗患者中的发生率为3.8%,接受PD-1抑制剂治疗的患者为6.1%,两者联合治疗者为12.0%。其中3~4级神经毒性发生率低于1.0%,其中位发生时间约为6周^[23]。神经性irAE可累及中枢和周围神经,种类多样,其中致死率高的有脑炎、重症肌无力和格林巴利综合征。免疫性脑炎症状包括头痛、意识障碍、精神错乱、记忆力下降、癫痫等。重症肌无力症状以部分/全身骨骼肌无力为主要表现,包括上睑下垂、复视、肢体乏力、呼吸困难等,59.0%的患者乙酰胆碱受体抗体阳性。格林巴利综合征临床上表现为感觉异常、运动

障碍、腱反射减弱、吞咽困难等,脑脊液检查可见蛋白与细胞分离,肌电图提示多发性周围神经脱髓鞘病变。鉴别诊断需排除其他病因导致的中枢和周围神经系统疾病,如肿瘤进展或中枢神经系统转移、副肿瘤综合征、严重感染和糖尿病并发的神经病变,或维生素B12缺乏症等。应详细询问病史,做全面神经系统检查及脑MRI,脑脊液检查包括自身免疫性脑炎相关抗体6项(NMDAR、AMPA1、AMPA2、LGI1、GABAB、CASPR2抗体)及副肿瘤综合征相关抗体14项(Hu、Yo、Ri、CV2、titin、recoverin、PKCγ、GAD65、Zic4、Tr、SOX1、Ma2、Mal、amphiphysin抗体),甚至需进行活检以明确诊断^[16]。治疗方面停用ICI,首选激素治疗,初始治疗无效者可采用免疫球蛋白或血浆置换^[11],并予溴化吡啶斯的明对症处理。脑炎的病死率高达16.7%^[24],重症肌无力病死率为10.2%~47.0%^[25]。

2.5 免疫性结肠炎

CTLA-4抑制剂比PD-1/PD-L1抑制剂引发免疫性结肠炎的总发生率(9.1% vs 1.3%)及重症发生率(6.8% vs 0.9%)高,两者联合应用时总体及重症发生率分别达13.6%和9.4%^[26]。用药当周至数月甚至治疗结束后均可发生。患者基线肠道菌群类型可预测伊匹木单抗引发的免疫相关肠炎。基线为厚壁菌群的患者比大肠杆菌的患者更容易发生腹泻,客观反应率也更高^[26]。免疫性结肠炎临床表现主要为腹泻,可伴腹痛、便血、发热等。大部分患者病变累及乙状结肠和直肠,内镜下表现为黏膜充血、糜烂溃疡、血管形态异常。需进行肠道细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原学检测以排除其他感染。免疫性结肠炎1级患者可观察或予止泻处理;2级患者需暂停ICI,予以泼尼松1 mg/(kg·d⁻¹),若48 h内无效则增至2 mg/(kg·d⁻¹),同时联合用生物制剂;3级和4级患者一般需永久停药,无需等待肠镜检查即可给予甲泼尼龙2 mg/(kg·d⁻¹)治疗,如48 h内无效可联用英夫利昔单抗或维多珠单抗。3~4级免疫性结肠炎需加强补液支持及预防继发感染等治疗,40%~60%的患者应用激素后病情可缓解。

2.6 严重皮肤毒性

严重皮肤不良反应(severe cutaneous adverse event, SCAE)包括Stevens-Johnson综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)、药物超敏综合征等,一般认为ICI引发SCAE发生率低于其他原因所致的皮肤不良反应。但北京协和医院皮肤科近3年收治的TEN中与ICI相关的占54%,远远高于其他原因引起者,如非类固醇抗炎药占9%、抗生素类占28%,且其致死率极高(近50%)。从ICI开始治疗到SCAE发生的时间

从1~20周不等。SCAE最初可能表现为瘙痒性黄斑或丘疹,后快速发展为危及生命的SCAE,其临床症状如水疱形成、Nikolsky征、黏膜溃疡、发热或皮肤疼痛等。皮肤活检显示,全层表皮坏死、炎性浸润极少。免疫组化检测显示,在表皮连接处的淋巴细胞和角质形成细胞上PD-L1表达增加。虽然PD-L1通常在皮肤中检测不到,但使用抗PD-1治疗会增加角质形成细胞中PD-L1的表达,导致激活CD8⁺T细胞靶向角质细胞造成其凋亡。SCAE的处理包括住院、停止ICI治疗、静脉注射糖皮质激素和环孢霉素,另外应加强补液、预防感染、促进表皮修复等对症与支持治疗措施。SJS的病死率为10%,SJS-TEN两病重叠的病死率为30%,TEN的病死率约为50%^[27]。

重症irAE多数是对常规激素无效甚至大剂量激素都不敏感,来势凶猛,往往伴随多器官损伤,发病机制复杂,前期应用药物因果关系判断困难,病死率极高。目前最佳治疗方案不明确,但尽早有效阻断重症irAE的进展是改善患者预后的关键,因此更需要MDT尽早参与积极应对。

3 MDT是应对危重疑难症irAE的最佳模式

3.1 建设MDT势在必行

随着ICI作为抗肿瘤药物在中国被纳入医保,已有大量肿瘤患者从中获益,但irAE的出现导致了肿瘤患者非预期病死率增加,缩短了患者的生存时间^[12,28]。由于irAE毒性发生于多系统、多器官;毒性发生时间跨度较长且无确定规律,在ICI用药后的任何时候都可以发生,甚至在停药后或毒性缓解后再次发生;其临床表现具有多样性、多变性、特殊性和复杂性;更是由于危重症irAE有强烈的致命性,尤其是心、肺和神经毒性来势凶险,如免疫性心肌炎的病死率高达39.7%。可见,接受ICI治疗的肿瘤患者仅单独由肿瘤医生管理的模式已经不再适用,虽然患者的癌症可能仍在控制之中,但各种irAE已经影响患者生活质量甚至威胁生命^[29]。此外,慢性irAE(定义为ICI停药后持续至12周的irAE)发生率为43.2%,这些慢性irAE的患者更需要长期的MDT管理来改善患者症状及生活质量,所以MDT的建设与发展势在必行^[30-31]。

3.2 重在落实irAE-MDT相关的中国专家共识

针对irAE诊疗的MDT模式国内外已进行了很多探索,美国布列根和妇女医院及麻省总医院率先在美国建立了irAE-MDT,并提出了免疫治疗毒性管理团队(immunotherapy toxicity team, ITOX)的概念^[29]。在实践中,对一些少见的irAE,如免疫性结肠炎合并艰难梭菌感染^[32]、多浆膜炎合并水肿^[33]、溃疡

性角膜炎致角膜穿孔^[34]等,只有通过MDT模式诊治才能使这些危重病患者得到积极有效的治疗和良好转归。

中国的肿瘤治疗工作从来都是与时俱进,始终处在专业发展的前沿。2022年2月,由CSCO免疫治疗专委会、CSCO抗肿瘤药物安全管理专委会撰写制定的《免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识》正式发表^[35],成为全球首部有关ICI相关毒性MDT的专家共识。MDT管理的标准化和流程化有如下规范:(1)MDT组成成员:一般要求由肿瘤科室的有丰富ICI使用与irAE诊疗经验且具有较好的组织、协调、沟通和争议处理能力的主任医师担任主席,根据免疫毒性涉及器官划分的不同亚专科的MDT成员参与,MDT成员应由相应专科的副主任医师及以上职称人员担任,应当具备团队精神,能够及时掌握本领域irAE的最新进展和诊疗指南,能够对合并本专业irAE病例的诊治方面发表充分独到的意见;(2)MDT病例选择:irAE诊断不明的、病情危重的、治疗效果欠佳的或者毒性缓解后决定是否重启免疫治疗的患者,尤其是既往病史复杂,存在自身免疫性疾病、慢性感染者和高龄、器官移植、妊娠期等特殊人群发生irAE者;(3)其他的规范:主要有MDT的组织架构和职责、工作形式、标准流程、跟踪随访、评估方法等内容^[36]。另外,长三角肺癌协作组专家委员会青委会联合国内外多学科专家也制定了《肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎多学科中国专家诊疗共识》(2022版),对于免疫性肺炎MDT诊疗也形成了中国专家共识^[37]。上述中国专家共识的制定,为中国肿瘤防治临床中irAE的预防和治疗,不仅指明了明确的方向,而且提供了具体的执行方案和精细的实施方法,必将有力地推动中国肿瘤免疫治疗事业的快速发展。所以,贯彻落实好中国专家共识是防治ICI相关irAE的重要策略。

笔者单位自2018年应用ICI以来,irAE-MDT工作在不断完善与健全,2020年5月建立了山西省首家irAE监测中心,对本院急诊irAE患者实施MDT诊治,同时也接收省内无相应条件医院的疑难重症irAE患者开展救治,经过MDT诊治与管理,所有接收的患者临床转归良好。近两年作者单位先后获得“CAPTRA-LUNG免疫全程管理联盟”和“中国肿瘤免疫治疗不良反应管理MDT协作单位”授牌。另外,与天津肿瘤医院任秀宝教授MDT团队合作,回顾性总结分析了真实世界中接受ICI治疗的1546例恶性肿瘤患者资料,建立了ICI单药治疗非小细胞肺癌患者发生irAE的预测模型^[38-39]。

4 结语

以ICI为主要代表的免疫治疗已经成为肿瘤治疗的重要手段,但随之出现的irAE给临床工作带来了巨大挑战。irAE多谱毒性及临床上表现的不确定性、多变性和复杂性,以及疑难重症irAE的凶险致命性,迫切需要来自不同专科的医学专家(即MDT团队)参与应对,通过规范化、标准化的MDT运作模式,最大限度地改善irAE患者的预后和提高患者的生存质量。多部中国专家共识的不断问世,是中国肿瘤免疫治疗临床工作的及时雨,这些共识对各种irAE的诊断、分级、治疗和监测,以及MDT的建设和运作提出了符合中国国情的原则性和针对性指导性意见,提高了国内对irAE多学科高效管理水平,增强了肿瘤医生处理临床问题的高效、快捷工作水平和多学科间合作能力,最终必将有力地推动中国肿瘤免疫治疗事业的顺利发展,有效地提高ICI治疗肿瘤的疗效,更好地改善肿瘤患者的生活质量和预后。

[参考文献]

- [1] HASLAM A, GILL J, PRASAD V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for immune checkpoint inhibitor drugs[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(3): e200423 [2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150268/>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0423.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂临床应用指南-2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [3] TWOMEY J D, ZHANG B L. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics[J/OL]. *AAPS J*, 2021, 23(2): 39[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677681/>. DOI:10.1208/s12248-021-00574-0.
- [4] ZHANG B C, SONG Y X, FU Y, *et al*. Current status of the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors: a questionnaire survey of oncologists in China[J/OL]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 86[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005140/>. DOI: 10.1186/s12885-020-6583-3.
- [5] BOUTROS C, TARHINI A, ROUTIER E, *et al*. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8): 473-486. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.58.
- [6] 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.
- [7] 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[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382051/>. DOI:10.1038/s41572-020-0160-6.
- [8] WEBER J S, HODI F S, WOLCHOK J D, *et al*. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7): 785-792. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
- [9] OSTA B E, HU F, SADEK R, *et al*. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 119: 1-12[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065979/>. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.09.002.
- [10] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J/OL]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4): iv119-iv142[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/>. DOI:10.1093/annonc/mdx225.
- [11] 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.
- [12] 中国临床肿瘤学会(CSCO)指南工作委员会. CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M]. 2021: 1-140.
- [13] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 免疫检查点抑制剂相关毒性防治与管理建议[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(24): 1811-1832. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211221-02842.
- [14] CHHABRA N, KENNEDY J. A review of cancer immunotherapy toxicity: immune checkpoint inhibitors[J]. *J Med Toxicol*, 2021, 17 (4): 411-424. DOI:10.1007/s13181-021-00833-8.
- [15] 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.
- [16] SURESH K, VOONG K R, SHANKAR B, *et al*. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12): 1930-1939. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.2035.
- [17] CHO J Y, KIM J, LEE J S, *et al*. Characteristics, incidence, and risk factors of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 150-156[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429014/>. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.09.015.
- [18] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, *et al*. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- [19] SALEM J E, MANOUCHEHRI A, MOEY M, *et al*. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1579-1589. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
- [20] 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.
- [21] PEERAPHATDIT T B, WANG J, ODENWALD M A, *et al*. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation[J]. *Hepatology*, 2020, 72 (1): 315-329. DOI:10.1002/hep.31227.
- [22] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, *et al*. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI:10.6004/jncn.2020.0012.

- [23] CUZZUBBO S, JAVERI F, TISSIER M, *et al.* Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.
- [24] FAN S Y, REN H T, ZHAO L, *et al.* Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(6): 291-298. DOI:10.1111/ajco.13375.
- [25] PUWANANT A, ISFORT M, LACOMIS D, *et al.* Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition [J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(2): 127-133. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.11.012.
- [26] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, *et al.* Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1368-1379. DOI:10.1093/annonc/mdx108.
- [27] CHEN C B, WU M Y, NG C Y, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1259-1273 [2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844705/>. DOI: 10.2147/CMAR.S163391.
- [28] JOHNSON D B, NEBHAN C A, MOSLEHI J J, *et al.* Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4): 254-267. DOI: 10.1038/s41571-022-00600-w.
- [29] NAIDOO J, ZHANG J J, LIPSON E J, *et al.* A multidisciplinary toxicity team for cancer immunotherapy-related adverse events[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(6): 712-720. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7268.
- [30] PATRINELY J R Jr, JOHNSON R, LAWLESS A R, *et al.* Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 744-748. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0051.
- [31] WEBER J S, POSTOW M, LAO C D, *et al.* Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents[J]. *Oncologist*, 2016, 21(10): 1230-1240. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0055.
- [32] OKURA Y, KOBAYASHI K, YAMADA Y, *et al.* A case of refractory immune checkpoint inhibitor-induced colitis with *Clostridioides difficile* infection[J/OL]. *DEN Open*, 2022, 3(1): e176[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36262219/>. DOI:10.1002/deo2.176.
- [33] ZIEROLD S, AKCETIN L S, GRESSER E, *et al.* Checkpoint-inhibitor induced polyserositis with edema[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(12): 3087-3092. DOI: 10.1007/s00262-022-03211-7.
- [34] ASCHAUER J, DONNER R, LAMMER J, *et al.* Bilateral corneal perforation in Ipilimumab/Nivolumab - associated peripheral ulcerative keratitis[J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 28: 101686[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36072439/>. DOI:10.1016/j.ajoc.2022.101686.
- [35] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2): 158-164. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2022.02.012.
- [36] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会. 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(5): 442-454.
- [37] WANG W, WANG Q, XU C, *et al.* Chinese expert consensus on the multidisciplinary management of pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitor[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(23): 3420-3430. DOI:10.1111/1759-7714.14693.
- [38] XU H R, FENG H J, ZHANG W H, *et al.* Prediction of immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors based on clinical and hematological markers: real-world evidence[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2022, 416(1): 113157[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427598>. DOI:10.1016/j.yexcr.2022.113157.
- [39] 许辉茹, 冯慧晶, 任秀宝, 等. 恶性肿瘤患者基于临床和血液学标记物的免疫检查点抑制剂相关不良事件预测模型的建立[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(12): 596-606. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211708.

[收稿日期] 2022-11-29

[修回日期] 2022-12-05

[本文编辑] 向正华, 沈志超