

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.004

· 专家论坛 ·

《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》解读

王俊(山东第一医科大学 第一附属医院 肿瘤中心, 山东 济南 250031)



王俊 医学博士、主任医师、博士生导师, 山东第一医科大学第一附属医院肿瘤内科副主任、山东省肺癌研究所副所长, 美国MD安德森癌症中心高级访问学者, 国家自然科学基金通信评审专家, 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会副主任委员兼秘书长, CSCO患者教育专家委员会副主任委员; 原济南军区优秀人才津贴获得者, 原济南军区“学习成才先进个人”、“十大杰出青年”, 《精准医学杂志》、*Front Immunol*等多种杂志的编委。主要研究方向为实体瘤免疫治疗、肺癌耐药和逆转机制、肺癌转移机制和拮抗措施, 擅长晚期肿瘤尤其是肺癌的系统免疫治疗, 肿瘤重症患者的内科处理, 免疫相关毒性的管理, 肺癌、乳腺癌、消化道系统肿瘤等综合的治疗。以第一作者或/和通信作者身份发表SCI论文50余篇。主编/编译学术专著3部, 《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》等多部指南或共识的主要执笔人。先后承担国家自然科学基金3项、山东省自然科学基金2项, 获全军、省级科技进步二等奖/医疗成果奖3项。

[摘要] 以免疫检查点抑制剂(ICI)为主的免疫治疗已经成为实体瘤治疗的主要手段, 广谱且有效, 但随之产生的毒性, 或称为免疫相关不良反应(irAE), 越来越成为免疫治疗的障碍。目前多部指南或共识对irAE的诊断、分级、治疗和监测提出了原则性和针对性的指导意见。考虑到irAE的管理往往涉及多学科问题, 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会、CSCO抗肿瘤药物安全管理专家委员会组织专家撰写了《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》并顺利发表。作为执笔人, 现对共识内容进行初步解读。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 毒性; 免疫相关不良反应; 多学科诊疗协作组; 共识

[中图分类号] R392.1; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)11-0985-04

Interpretation of Chinese consensus on the construction of multidisciplinary team for management of immune checkpoint inhibitor-related toxicity

WANG Jun (Tumor Center, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250031, Shandong, China)

[Abstract] Immunotherapy, based on immune checkpoint inhibitors (ICIs), has become the mainstay of treatment for solid tumors, with broad spectrum and definitive efficacy; however, the subsequent immune-related toxicity, namely immune-related adverse event (irAE), has increasingly become an obstacle to immunotherapy. At present, several guidelines or consensus have provided principled and specific guidance on the diagnosis, classification, treatment, and monitoring of irAE. Considering the management of irAE often involves multiple disciplines, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) immunotherapy committee, Antitumor Drug Safety Management Committee organized a panel of clinical experts and published “Chinese Consensus on the Construction of Multidisciplinary Team for Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicity”. As the author of the consensus, I hereby make a preliminary interpretation of the content of the consensus.

[Key words] immune checkpoint inhibitor (ICI); toxicity; immune-related adverse event (irAE); multidisciplinary team(MDT); consensus
[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(11): 985-988. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.004]

由中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)免疫治疗专家委员会、CSCO抗肿瘤药物安全管理专家委员会组织撰写的《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》(简称《共识》)已发表在临床肿瘤学杂志(2022年第27卷第2期)^[1]。共识发表后,反

响热烈。这是全球首部有关免疫检查点抑制剂毒性

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No.81572875);山东省自然科学基金面上项目(No.ZR202102190539);CSCO领航肿瘤研究基金项目(No.Y-2019AZMS-0440);CSCO默沙东肿瘤研究基金项目(No.Y-MSD2020-0350);吴阶平医学研究基金项目(No.320.6750.2020-12-16)

多学科诊疗协作组(multidisciplinary team,MDT)建设的专家共识。作为执笔人,现对《共识》内容进行初步解读。

1 建设irAE MDT的必要性

目前,免疫治疗主要指的是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)治疗,包括PD-1/PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂。免疫治疗已经成为实体瘤治疗的主要手段,广谱且有效,但随之产生毒性,或称为免疫相关不良反应(immune-related adverse event,irAE),越来越成为免疫治疗的障碍。近年来,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology,ESMO)、美国肿瘤免疫治疗协会(Society for Immunotherapy of Cancer,SITC)、美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)和美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)等组织先后发布了针对irAE诊断、分级、治疗、监测相关的共识或指南^[2-4]。CSCO免疫治疗专家委员会也于2019年首次发布了《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》,并每2年更新一次^[5]。其他专业也针对irAE这一广泛性和难点性问题,发布了相关共识,如《免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识》^[6]。这些指南或共识根据irAE的类别和严重程度,提出了原则性和针对性的临床指导意见,也强调了多学科会诊和转诊的重要性。

然而,已经有了这些irAE管理的指南或共识,为什么还要组织和发表irAE MDT建设这一共识呢?笔者有以下几点考虑:(1)免疫治疗的毒性发生率较高,12%~14%的毒性为3~4级,0.3%~1.3%的毒性具有致命性,来势凶险,尤其是神经毒性、心脏毒性、肺毒性等^[7]。(2)irAE从机制和临床表现上不同于化疗药物、靶向药物导致的毒性,有时毒性难以预测,缺乏有效的预测标志物^[8]。(3)毒性可影响全身任何组织和器官,不像其他药物影响的靶器官比较固定。对个体而言,毒性可发生于多系统、多器官。考虑到患者因毒性就诊科室的多样性,毒性常常需要多学科来解决,学科范围涵盖抗肿瘤治疗相关和非相关的多个学科,这一点与常规开展的、以抗肿瘤治疗为目的的MDT不一样。(4)毒性发生的时间跨度较长,irAE在用药后的任何时间都可以发生,甚至在停止免疫治疗后和毒性暂时缓解后也可再次发生,这与免疫反应的记忆性和延迟性有关,也提示毒性管理的全程性、持续性特点^[9]。(5)ICI的使用范围正在加速扩展,目前国家药品监督管理局(NMPA)已批准了10多种

ICI,覆盖了10多种肿瘤类型,适应证40多个。免疫治疗的广谱性使得接近一半的实体瘤患者可以接受这种治疗方式。虽然CSCO免疫治疗专家委员会以及其他学会发布了多部ICI毒性管理指南,但涉及MDT的指南或共识仍属空白。尤其是国外顶尖肿瘤中心已针对irAE MDT的任务进行了探索,就MDT管理的标准化和流程化提出了切实可行的建议^[10-13]。例如,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)和严重免疫治疗不良反应服务(severe immunotherapy complications service,SIC)的概念。约翰霍普金斯大学医学院也对irAE的管理进行了调研,并推荐了MDT应用的相关场景和资料模板。所以,发表irAE MDT建设的共识在内容和时机上都非常有必要。

2 关于irAE MDT的筹备

irAE MDT的筹备是MDT建设中非常重要的内容。其中,协作组成员包括主席、核心成员及协调员。主席和协调员建议来自MDT发起学科,主席由科室主任或组长兼任,而其他成员来自不同学科,包括消化内科、心内科、神经内科、血液内科、风湿免疫科、影像科等。MDT发起学科及相关人员在MDT筹备过程中的重要性不言而喻,他们需要联系每个学科的成员,积极准备材料,沟通协调。每次MDT的核心成员并不固定,具体人员安排取决于患者的毒性类型,单一毒性涉及学科少,复合型毒性涉及学科多,因此核心成员数量随之增加。需要注意的是,肿瘤科收治的irAE患者较多,因此一般情况下建议肿瘤科作为MDT的发起学科。协调员则由发起学科的专业人员来承担。

纳入irAE MDT诊疗的病例具有一定的选择性。高风险人群、毒性诊断不明人群、极少见irAE、毒性反复的患者、3级以上的重症患者和拟重启免疫治疗的患者是MDT诊疗的候选人群。糖皮质激素抵抗的患者也是MDT诊疗适用人群^[14]。irAE的管理是全程化的,因此irAE MDT诊疗也需要全程化,治疗前、治疗后、治疗间断期均可开展。比如,一位心肌损伤、骨骼肌损伤和重症肌无力的患者,拟进行MDT诊疗,需邀请心血管内科、神经内科、病理科、影像科、肝病科人员参与。MDT诊疗需要固定的场地,可采取线上线下相结合,工作形式多样,多数是院内形式,但院际、区域性MDT诊疗更适合在专科医院开展。如果门诊的irAE患者数量足够多,也可以开设irAE MDT门诊。

MDT的资料准备要尽量全面,包括病史、影像学

检查、实验室检查等。尤其是患者的合并症、特殊临床状况、合并用药史等需要交代清楚。如果患者在外院针对irAE进行了处理,处理的细节和转归都需要交代。由于一些检验、检查涉及多学科,在启动MDT之前,发起MDT的科室应该在会议开始前就完成一部分检查检验工作。

3 关于irAE MDT诊疗的执行

MDT诊疗的执行包括流程、决策要点、随访和继续教育。与常规的肿瘤治疗MDT类似,irAE MDT流程应该从MDT发起开始至MDT诊疗记录结束。但实际操作过程中会多次对内容进行补充,或再次举行MDT诊疗,因此决策是动态的。决策要点就是通过MDT讨论对irAE作出诊断、检查、治疗干预方面的建议,同时对患者的下一步治疗模式和预后作出预判,例如患者是否需要转科或转院。随访也非常重要,如果一个患者已从发起科室转至其他科室,也建议跟踪随访,因为患者只能住院在某一个科室,但处理总是需要多学科来协作。此外,建议在开展irAE MDT诊疗的过程中贯穿继续教育,对象包括相关科室医护人员、进修生、规培生和研究生等。这些人员有较少的机会接触抗肿瘤治疗和irAE,但有必要对它们加深了解。

4 关于irAE MDT的运行管理和质量评价

irAE MDT的运行管理和质量需要达到一定的要求,这体现在流程、文件材料的标准化建设上,建议制定一套适合本单位的标准流程,这类类似于药物临床试验的SOP文件。在整个质量控制过程中,发现问题,责任到人,及时改进,从而保证MDT诊疗的质量。irAE诊疗的疗效评价也非常关键,包括评价患者的irAE是否解除或降级,患者是否再次因irAE入院,患者激素和二线免疫抑制剂使用率是否下降,患者是否能继续ICI或其他抗肿瘤治疗,患者的生存时间是否延长等。最近,麻省总医院研究人员分析了SIC服务启动前后(2017年10月开始)对irAE管理的结局影响。结果显示,SIC服务启动后,与SIC服务启动前比较,因irAE再入院率(14.8% vs 25.9%;OR:0.46;95%CI 0.22~0.95;P=0.036)和入院时间(6 d vs 7 d;95%CI -16.03~-0.14;P=0.046)显著缩短,但糖皮质激素的使用、二线免疫抑制剂的使用、免疫治疗停用、住院患者死亡率等指标,未发现显著异^[13]。因此,irAE MDT的建设对改善发生irAE患者的预后是有帮助的,也建议以irAE MDT的建设作为单位医疗、质控评价的重要参数,这不仅反映出医院的整体救治水平,也反映医院的多学科协作诊疗的能力。

5 结 语

当然,《共识》仍存在一些不足。首先,参与执笔的专家以肿瘤相关专业居多,缺少肿瘤非相关领域的专家;其次,细节方面仍需要改进,例如关于irAE诊断,MDT如何执行?对于重启免疫治疗,MDT如何执行?同时性、多器官irAE管理,MDT如何执行?再次,MDT的决策文件缺少可应用的模版。将来,《共识》的更新应邀请更多非肿瘤领域专家参与,例如眼科、耳鼻喉科、危重症医学科、护理,甚至医疗职能部门;MDT应该根据不同的irAE来分层、细化。

总之,免疫治疗改变了肿瘤患者的治疗策略和预后,但irAE不可避免的相伴而生,给临床工作带来了新的挑战。MDT模式借助跨学科的力量,以循证医学和指南/共识为依据,结合各专业的经验,提高了患者的临床获益。本《共识》阐述了irAE MDT的组织架构和职责、工作形式、标准流程、评估方法等核心内容,旨在增加医护人员对irAE MDT的认识度,对irAE MDT构建提供方向性指引,提高国内irAE多学科高效管理水平,增强医生对irAE处理的快捷、高效和合作能力,最终能改善患者的预后和生活质量。相信在本《共识》的指引下,各单位irAE MDT诊疗均能顺利展开,肿瘤免疫治疗的综合临床水平得到显著提高。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/>. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [3] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, *et al.* Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387-405. DOI: 10.6004/jncn.2019.0013.
- [4] 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.
- [5] 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(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M].2022版.北京:人民卫生出版社,2021.
- [6] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组.免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2021,37(1):1-16. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-

- 20200627-00475.
- [7] ZHU S C, FU Y, ZHU B, *et al.* Pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitors: from clinical data to translational investigation[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1785[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33042827/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.01785.
- [8] XU Y, FU Y, ZHU B, *et al.* Predictive biomarkers of immune checkpoint inhibitors-related toxicities[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2023[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123120/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.02023.
- [9] PARAKH S, CEBON J, KLEIN O. Delayed autoimmune toxicity occurring several months after cessation of anti-PD-1 therapy[J]. *Oncologist*, 2018, 23(7): 849-851. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0531.
- [10] 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/jncn.2018.7268.
- [11] PRABHSIMRANJOT S, OSAMA A S, AMANDA B, *et al.* Multidisciplinary team management for high grade immune-related adverse events (irAEs): A single center experience[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 15_suppl: e15076-e15076[2022-08-10]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15076. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15076.
- [12] LONDOÑO M C, REIG M, GROUP R M. Multidisciplinary clinical approach to cancer patients with immune-related adverse events induced by checkpoint inhibitors[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3446[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228219/>. DOI:10.3390/cancers12113446.
- [13] ZUBIRI L, MOLINA G E, MOORADIAN M J, *et al.* Effect of a multidisciplinary Severe Immunotherapy Complications Service on outcomes for patients receiving immune checkpoint inhibitor therapy for cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e002886[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34544895/>. DOI:10.1136/jitc-2021-002886.
- [14] BALAJI A, HSU M, LIN C T, *et al.* Steroid-refractory PD-(L)1 pneumonitis: incidence, clinical features, treatment, and outcomes [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001731[2022-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33414264/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001731.

[收稿日期] 2022-10-19

[修回日期] 2022-11-08

[本文编辑] 向正华,沈志超