



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 2023

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)
**MANAGEMENT OF IMMUNE CHECKPOINT
INHIBITOR-RELATED TOXICITY**

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社
·北京·

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 徐瑞华 李 进

副组长 (以姓氏汉语拼音为序)

程 颖	樊 嘉	郭 军	赫 捷	江泽飞
梁 军	梁后杰	马 军	秦叔達	王 洁
吴令英	吴一龙	殷咏梅	于金明	朱 军

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

2023

组 长 秦叔逵 王宝成

副 组 长 (以姓氏汉语拼音为序)

郭 军 李 进 梁 军 罗荣城 马 军 邱文生
王 俊 叶定伟 张 力 朱 波 朱 军

秘 书 组 王 俊 薛俊丽

专家组成员 (以姓氏汉语拼音为序) (* 为执笔人)

段建春 * 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科
方文峰 * 中山大学肿瘤防治中心内科
郭 军 北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科
郭 晔 同济大学附属东方医院肿瘤科
李 进 同济大学附属东方医院肿瘤科
李梦侠 * 中国人民解放军陆军特色医学中心肿瘤科

- 梁 军 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科
刘秀峰 * 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
罗荣城 南方医科大学中西医结合医院肿瘤中心
马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
彭 智 * 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科
秦叔達 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区全军肿瘤中心
邱文生 青岛大学附属医院肿瘤内科
曲秀娟 * 中国医科大学附属第一医院肿瘤内科
斯 璐 * 北京大学肿瘤医院肾癌黑色素瘤内科
苏春霞 * 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科
孙建国 * 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院（新桥医院）肿瘤科
王 锋 * 中国人民解放军东部战区总医院全军肿瘤中心肿瘤内科
王 洁 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科
王 俊 * 山东第一医科大学第一附属医院肿瘤内科

王宝成 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院肿瘤科
薛俊丽^{*} 同济大学附属东方医院肿瘤科
杨云鹏^{*} 中山大学肿瘤防治中心内科
叶定伟 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科
张 力 中山大学肿瘤防治中心内科
张小田^{*} 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科
章必成^{*} 武汉大学人民医院肿瘤中心
周彩存 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科
朱 波 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院（新桥医院）
肿瘤科
朱 军 北京大学肿瘤医院淋巴肿瘤内科

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见肿瘤的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合于发展中国家，以及地区差异性显著的国家和地区。中国是幅员辽阔、地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见根据循证医学证据和专家共识度形成证据类别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据类别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据类别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据类别不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，以便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵反馈意见，并将在指南更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

目录

CSCO 诊疗指南证据类别	• 1
CSCO 诊疗指南推荐等级	• 2
CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023 更新要点	• 3
一、特殊人群筛查与基线检查	• 11
二、毒性管理	• 25
毒性分级管理原则	• 26
常见毒性管理	• 31
皮肤毒性	• 31
反应性皮肤毛细血管增生症 (RCCEP)	• 39
内分泌毒性	• 42
肝脏毒性	• 51
胃肠毒性 (腹泻 / 结肠炎)	• 60
胰腺毒性	• 66
肺毒性 (肺炎)	• 72
骨关节与肌毒性	• 83
输注反应	• 92

目录

少见毒性管理	• 96
神经毒性	• 96
血液毒性	• 106
肾脏毒性	• 120
心血管毒性	• 124
眼毒性	• 136
耳毒性	• 142
膀胱毒性	• 146
三、毒性监测	• 151
四、附录	• 159
附录 1 重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性管理建议	• 160
附录 2 免疫检查点抑制剂的毒性特征	• 165
附录 3 常用免疫抑制剂的用法、初始剂量和适应证	• 170
附录 4 基于症状的毒性早期识别	• 178
附录 5 重症及难治性毒性的管理措施	• 185

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 meta 分析、大型随机对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
1B	高	严谨的 meta 分析、大型随机对照研究	基本一致共识 (支持意见 $60\% \sim < 80\%$)
2A	稍低	一般质量的 meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
2B	稍低	一般质量的 meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识 (支持意见 $60\% \sim < 80\%$)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识，且争议大 (支持意见 $< 60\%$)

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 CSCO 指南将 1A 类证据，以及部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据，作为 I 级推荐。具体为：适应证明确、可及性好、肿瘤治疗价值稳定，纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的诊治措施
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 CSCO 指南将 1B 类证据，以及部分在中国可及性欠佳，但专家共识度较高的 2A 类证据，作为 II 级推荐。具体为：国内外随机对照研究，提供高级别证据，但可及性差或者效价比不高；对于临床获益明显但价格较贵的措施，考虑患者可能获益，也可作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和 3 类证据 对于某些临幊上习惯使用，或有探索价值的诊治措施，虽然循证医学证据相对不足，但专家组意见认为可以接受的，作为 III 级推荐

CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023

更新要点

一、特殊人群筛查与基线检查

特殊人群筛查：

增加“结核感染患者”和“主要脏器功能不全”作为特殊人群。

增加“其他人群”。

删除“驱动基因突变阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）患者”作为特殊人群。

二、毒性分级管理原则

针对糖皮质激素应用导致的短期（急性）和长期 AE 风险和预防措施，增加了注释。

皮肤毒性

斑丘疹，将“血常规”改为“嗜酸性粒细胞计数、外周血涂片”，G3~4 “糖皮质激素抵抗可考虑英夫利西单抗、托珠单抗治疗”。

瘙痒，G2 增加“考虑加巴喷丁类似物（加巴喷丁、普瑞巴林）；对难治性病例，考虑窄带 UVB 光疗”。

大疱性皮炎，G2 增加“如果 3 天后仍无改善，考虑加用利妥昔单抗”，G3~4 增加“考虑使用 IVIG [1g/ (kg · d)，按说明书分次给药，持续给药 3~4 天]”。

新增注释 j。

内分泌毒性

垂体炎，增加“如果出现急性严重症状并担心垂体占位效应”“症状消失后迅速减至生理替代剂量”，增加“针对继发性肾上腺功能不全或中枢性甲减，应给予类固醇 / 甲状腺素替代治疗”。

肝脏毒性

G3 II 级推荐删除“可换用他克莫司”，改为“应考虑联合免疫抑制治疗，如托珠单抗、他克莫司、硫唑嘌呤、环孢素或抗胸腺细胞球蛋白等”。

注释 a：调整肝脏毒性英文名称为“ICI-induced immune related hepatotoxicity”，后续注释中 IMH 均调整为“肝毒性”。

注释 b：调整肝毒性的分型为“肝细胞型（hepatitis）、胆管类型（cholangitis）和混合型（mixed）”，胆管类型的变现。

注释 f：更新。

注释 g：增加胆管类型表现“胆管类型在磁共振水成像（MRCP）及 CT 上的表现常见为胆管壁增厚、胆管扩张或狭窄”。

胃肠毒性

G2 以上的患者，补充了维多珠单抗使用的推荐。

胰腺毒性

无症状性淀粉酶 / 脂肪酶升高 II 级推荐中的“排除其他原因引起的淀粉酶 / 脂肪酶升高，如炎性肠病、肠易激综合征、肠梗阻、胃轻瘫、恶心 / 呕吐或糖尿病等”调整为 I 级推荐。

急性胰腺炎 G1 I 级推荐补充“密切监测急性胰腺炎症状”“若淀粉酶 / 脂肪酶 >3 倍 ULN，或

CT 持续阳性，考虑暂停 ICIs”“请消化内科会诊或转至专科诊治”。

急性胰腺炎 G2、G3~4 I 级推荐补充“请消化内科会诊或转至专科诊治”。

补充新的注释 c：免疫相关性胰腺毒性是一种排除性诊断，鉴别诊断包括胰腺转移、其他原因所致的胰腺损伤（如酒精、高甘油三酯血症、胆管结石或胆泥淤积、自身免疫性胰腺炎、胰腺肿瘤或其他药物所致的损伤等）。

补充新的注释 g：急性胰腺炎的评估包括是否有急性胰腺炎症状，上腹部增强 CT；若临床可疑而 CT 无阳性发现，行 MRCP；排除其他原因所致的胰腺炎（如酒精性、胆源性等因素）。

肺毒性

G4 I 级推荐中增加“托珠单抗（8mg/kg，在 14 天后可重复给药）”。

骨关节与肌毒性

炎性关节炎（IA）：增加 G1 I 级推荐评估内容“详细询问类风湿病史及骨关节体格检查，以及脊柱检查”“行 X 线或其他影像检查，排除转移或评估关节受损情况”“生化检查：症状持续患者检测抗核抗体（ANA）、类风湿因子（RF）、抗环瓜氨酸肽（CCP）、ESR 和 CRP 等，若考虑反应性关节炎或影响脊柱，检测 HLA-B27”。

肌炎：增加 G1 I 级推荐检查内容“全面体格检查和实验室检查”，治疗内容“如果肌酸激酶和 / 或醛缩酶水平升高并伴有肌力减弱，可给予泼尼松 0.5mg/（kg · d）起始剂量”。增加 G2 I 级推荐检查内容“详细询问病史及体格检查，血液学检查，肌电图，关节受累可行 MRI”。G2 II 级推荐增加“CK 恢复正常或肌炎临床症状缓解后再考虑重启 ICIs；CK 恢复正常或肌炎临床症状缓解后再考虑重启 ICIs”。

输注反应

部分注释内容稍作修改。

神经毒性

重症肌无力：

G2 I 级推荐中增加“对于 MGFA 1~2 的患者，当症状完全消失且激素减量至停药后可考虑恢复用药。由于患者病情可能出现迅速恶化，强烈建议住院治疗”。

吉兰 - 巴雷综合征：

G2~G4 I 级推荐中增加“对于特发性 GBS 一般不推荐用糖皮质激素，但对于免疫治疗相关的 GBS，可尝试使用甲泼尼龙起始量为 2~4mg/ (kg · d)，根据病情调整剂量”。

增加“周围神经病变”分级推荐内容。

增加“自主神经病变”分级推荐内容。

无菌性脑膜炎：

G1 和 G2 I 级推荐中增加“恢复用药须向患者说明风险及获益”。

G1 和 G2 II 级推荐中增加“在获得 CSF 检测结果前可考虑经验性使用抗病毒治疗（如静脉输注阿昔洛韦）和抗菌治疗”。

G3-G4 I 级推荐“永久停止 ICIs”调整为“暂停 ICIs”。

G4 I 级推荐中增加“考虑住院治疗”。

横断性脊髓炎：改为“脱髓鞘病变（包括多发性硬化、横断性脊髓炎、ADEM、ON 和 NMO）”。

血液毒性

新增“获得性 TTP 分级管理推荐”。

新增“溶血性尿毒症综合征（HUG）分级管理推荐”。

肾脏毒性

G1 I 级推荐调整“寻找可能的原因（如近期静脉造影、用药情况或尿路感染等）”。

G2 I 级推荐增加“泼尼松在 4 周后逐渐减量，当减量至 $\leq 10\text{mg/d}$ ，可考虑恢复 ICIs；如果 1 周后病情恶化或无改善，则增加至 $1\sim2\text{mg/(kg \cdot d)}$ 泼尼松，并永久停用 ICIs”。

G3 I 级推荐调整“如果降至 G1，在 4 周后逐渐减量；若使用激 3~5 天后仍 $>G2$ ，可考虑加用：硫唑嘌呤 / 环磷酰胺 / 环孢霉素 / 英夫利西单抗 / 霉酚酸酯”。

G4 I 级推荐调整“如果降至 G1，在 4 周后逐渐减量；若使用激 2~3 天后仍 $>G3$ ，可考虑加用：硫唑嘌呤 / 环磷酰胺 / 环孢霉素 / 英夫利西单抗 / 霉酚酸酯”。

心血管毒性

“心脏毒性”改为“心血管毒性”。

增加“静脉血栓栓塞症（VTE）”分级管理推荐。

眼毒性

葡萄膜炎：

G2 I 级推荐调整“局部或系统性使用糖皮质激、睫状肌麻痹剂等药物等，恢复至 G1 后可继续 ICIs 治疗，允许在恢复至 G1 后继续局部使用糖皮质激素治疗”。

G3 II 级推荐新增“对于全身糖皮质激素治疗效果不佳的患者，可考虑使用甲氨蝶呤进行治疗”。

巩膜炎：
G2 I 级推荐调整“使用糖皮质激、睫状肌麻痹剂等药物”“恢复至 G1 后可继续 ICIs 治疗，允许在恢复至 G1 后继续局部使用糖皮质激素治疗”。

耳毒性

新增分级管理推荐。

膀胱毒性

新增分级管理推荐。

三、毒性监测

一般情况：新增 II 级推荐“任何新出现的自身免疫 / 器官特异性疾病、内分泌疾病或感染性疾病（如新型冠状病毒感染）等”。

一般血液学检查：新增 III 级推荐“糖升高者，定期复查 HbA1c”。

皮肤、黏膜：新增 III 级推荐“必要时转科治疗”。

胰腺：新增 III 级推荐“必要时请专科会诊，甚至考虑转科”。

甲状腺：新增 III 级推荐“必要时请专科会诊”。

肾上腺、垂体：调整 II 级推荐“必要时，不定期复查 LH、FSH、睾酮（男）和雌二醇（女）等”。

心血管：调整 I 级推荐“损伤标志物、肌酸磷酸激酶、肌红蛋白、ALT/AST、心脏彩超等”“如确诊为免疫相关心肌炎，建议心脏 MRI，增加检验频次”。

类风湿性 / 骨骼肌：III 级推荐新增“必要时请专科会诊，甚至考虑转科”。

四、附录

附录 1 重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性

肺部：增加“或同时使用糖皮质激素（泼尼松 $\leq 10\text{mg}$ 或等效剂量），可以重启 ICIs 治疗”。

肾脏：调整“（泼尼松 $\leq 10\text{mg}$ 或等效剂量）的情况下，可以重启 ICIs 治疗”；增加“重新开始免疫治疗后，每 2~3 周或更频繁地根据临床指示监测肌酐。如果肌酐保持稳定，可以考虑肌酐检查间隔时间变长”“对于缓解的 G3 肾脏毒性，如果有临床指征，至少在停用 ICIs 治疗 2 个月后，可以考虑重启”。

神经系统：调整“G2~4 重度肌无力者，永不重启 ICIs 治疗”。

附录 3 常用免疫抑制剂的用法、用量和适应证

增加局部皮质醇的使用描述。

调整英夫利西单抗的使用“ 5mg/kg , 2 周后可重复使用第二个剂量”。

增加 IL-6 抑制剂托珠单抗的使用描述。

新增附录 4 基于症状的毒性早期识别

新增附录 5 重症及难治性毒性管理

一、特殊人群筛查与基线检查

特殊人群筛查

特殊人群 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
自身免疫性疾病患者 ^b	可使用免疫检查点抑制剂(ICIs)		
乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)携带者 ^c	可使用 ICIs		
结核感染患者 ^d	可使用 ICIs		
接受造血干细胞或器官移植的患者 ^e			某些情况下可考虑使用 ICIs
妊娠期患者 ^f	不推荐使用 ICIs		
主要脏器功能不全及 PS 评分 ≥ 2 的患者 ^g		谨慎使用 ICIs	
老年患者 ^h	可使用 ICIs		
艾滋病病毒(HIV)携带者 ⁱ		某些情况下可考虑使用 ICIs	
免疫接种的患者 ^j	可使用 ICIs		
其他人群 ^k			

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）相关的毒性包括免疫相关的不良事件（immune-related adverse effects, irAEs）和输注反应，也包括可能发生的脱靶反应。由于某些特殊人群存在潜在的 ICIs 相关毒性或其他非预期毒性风险，针对这部分人群，临床医师必须在治疗前与患者及其家属充分沟通，权衡利弊，告知潜在的毒性风险，谨慎选择 ICIs 治疗^[1]。总体而言，由于注册研究往往排除了这部分特殊患者，导致 ICIs 在这些患者中的疗效及安全性缺乏高级别循证医学证据。目前证据多基于回顾性或小样本量研究。尽管如此，随着免疫治疗的不断普及，这部分患者也存在接受 ICIs 治疗的巨大需求。CSCO 免疫治疗专家委员会依据已公布的 ICIs 临床试验数据、上市后的真实世界数据和用药经验，参考国内外有关文献，制定了《免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识》，具有较好的参考价值^[2]。同时，特殊人群更容易发生重症、难治性 irAEs，需要多学科管理，是 irAEs 管理的重点和难点^[3-4]。
- b 自身免疫性疾病患者是 ICIs 治疗的潜在获益人群。然而，有自身免疫性疾病病史或正在接受治疗的患者，有可能在接受 ICIs 治疗后出现自身免疫性疾病症状恶化，或出现新的免疫相关症状，有时会危及生命（例如重症肌无力）。与程序性死亡受体 -1 (programmed death protein 1, PD-1) 和程序性死亡受体配体 -1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 抑制剂比较，细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂导致自身免疫性疾病恶化的发生率更高，且症状更加严重。但综合目前数据，60%~90% 的自身免疫性疾病患者在 ICIs 治疗后并没有出现自身免疫性疾病症状或仅出现轻度加重，无须停止 ICIs 或启动糖皮质

激素治疗；即使出现了 irAEs 或 / 和自身免疫性疾病症状加剧，大部分患者的症状能够得到较好的处理。在给予 ICIs 治疗之前，需做好评估，并充分知情。需要注意的是，如果患者是神经系统自身免疫性疾病，或者自身免疫性疾病为中重度，或处于活动期且免疫抑制剂不能控制，或需要高剂量免疫抑制剂控制症状，则不推荐使用 ICIs。在患者启动 ICIs 治疗之前，尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围 (<10mg/d)。在接受 ICIs 治疗期间，需要密切监测 irAEs 或 / 和自身免疫疾病是否加剧^[2]。

- c 有病毒性肝炎病史的患者是 ICIs 治疗的潜在人群。感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 或丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的肝癌患者也可以安全使用 ICIs，且疗效与未感染患者相当。在卡瑞利珠单抗治疗晚期肝癌的Ⅱ期研究中，纳入的 HBV 阳性患者占 83.9%，3~4 级治疗相关的毒性发生率为 19.4%^[5]。在 CheckMate 040 研究中，HBV 或 HCV 阳性的肝癌患者接受纳武利尤单抗治疗，总体肝脏毒性发生率为 31.6% (37/117)，中位发生时间为 6 周，70% 的患者经过处理后肝脏毒性缓解，中位缓解时间为 10.1 周；3~4 级肝脏毒性发生率为 14.5% (17/117)，中位发生时间为 2.1 周，88% 的患者经过处理后肝脏毒性缓解，中位缓解时间为 8 周^[6]。
- d 临床医师应意识到在免疫治疗期间可能出现结核继发感染和复燃。韩国一项包括 6 335 例 NSCLC 患者的调查研究结果显示，在 899 例接受 ICIs 治疗的患者中，有 15 例结核感染患者；多因素分析显示，ICIs 并非结核发生的危险因素，既往的结核病史、高龄以及糖皮质激素的应用可能导致结核的发生或复燃，应考虑进行结核感染 T 细胞斑点试验或结核菌素皮肤试验，在治疗过程中也应定期复查^[7]。总体来讲，ICIs 应用过程中发生结核感染的概率不高。出现疑似结

核感染的，建议进行结核感染 T 细胞斑点试验；对于已发生活动性结核感染者，需要暂停 ICIs 治疗，同时严格按照指南 / 共识进行抗结核治疗直至临床痊愈。

- e 接受造血干细胞或器官移植的患者也是 ICIs 治疗的潜在人群，特别是之前没有出现过移植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD）的患者，但除外需高剂量免疫抑制剂控制病情的患者^[1]。既往接受过实体器官移植，且发生移植物排斥时有可行替代治疗方案的患者，可能是 ICIs 治疗的潜在人群（无移植排斥的证据且处于免疫抑制的维持治疗阶段）；先前接受过异基因干细胞移植者可能也是 ICIs 治疗的适应人群。然而，有报道显示，接受 ICIs 治疗会导致 GVHD 或移植器官衰竭，因此在启动 ICIs 治疗前，需要非常谨慎，充分和患者及负责移植的医师讨论这些风险^[8]。
- f 妊娠母体对胎儿是天然免疫耐受的，胎盘表达的 PD-L1 参与其中，因此妊娠期女性患者如果接受 ICIs 治疗，可导致流产、早产和胎儿死亡，不推荐孕妇使用。不过，已经有妊娠期恶性黑色素瘤患者接受联合 ICIs 治疗后顺利分娩早产儿的案例报道^[9-11]。如果必须使用，应由产科、儿科 / 新生儿和肿瘤科医生组成多学科团队，共同参与孕妇肿瘤患者的治疗，旨在促进安全分娩、降低经胎盘转移概率，并在产后及时对母亲进行系统治疗，密切随访新生儿。
- g 主要器官功能障碍不是免疫治疗的绝对禁忌，轻中度、器官功能稳定的患者是免疫治疗的潜在人群。临床医师应谨慎权衡疗效获益和治疗风险，做到治疗前全面评估及充分知情、治疗中密切监测、出现 irAEs 时及时处理。对于 PS ≥ 2 分患者，因其通常为老年、伴有其他合并症或器官功能障碍等，具有高度异质性和复杂性。PS=2 分患者或许是 ICIs 治疗的潜在获益人群，但尚无高级别循证医学证据支持，建议结合患者治疗目标，权衡利弊，谨慎使用；对 PS ≥ 3 分者，

不推荐给予 ICIs 治疗^[2]。

- h 关于老年患者接受 ICIs 治疗的安全性及疗效，现有研究结果并非完全一致。大部分 ICIs 临床试验对年龄未作明确限制，参加临床试验的老年患者（≥65 岁）占总人群的 35%~50%，年龄多为 65~75 岁；但更高年龄（≥75 岁）的患者入组数据缺乏。在 CheckMate 171 研究中，279 名年龄 ≥ 70 岁的患者接受纳武利尤单抗治疗，3~4 级治疗相关的不良事件发生率为 3.9%，并未见明显升高^[12]。但值得注意的是，2021 年更新的美国 FDA 不良事件报告系统显示，与接受 ICIs 单药治疗或联合治疗的 18~64 岁的患者相比，65 岁以上患者发生 irAEs 的概率增加^[13]。疗效方面，一项纳入 4 项Ⅲ期临床试验、2 192 例 NSCLC 患者的 meta 分析显示，PD-1 抑制剂（帕博利珠单抗或纳武利尤单抗）显著延长了年轻组（<65 岁）和老年组（≥65 岁）患者的 OS；但在 ≥ 75 岁的患者中，与化疗相比，免疫治疗组没有观察到显著延长的 OS^[14]。因此，老年肿瘤患者（65~75 岁）接受 ICIs 的有效性和安全性与年轻患者相当，但超过 75 岁的老年患者需要谨慎评估。
- i 有 HIV 感染病史的患者可能是 ICIs 治疗的潜在人群。目前，仅有关于 HIV 阳性患者接受 ICIs 治疗的个案或小样本数据报道。回顾性研究显示，ICIs 会激活 CD4⁺ 或 CD8⁺T 细胞，但并不影响病毒 DNA 复制或增加病毒感染率，3~4 级治疗相关的毒性发生率为 7%。值得注意的是，ICIs 会增加 Castleman 疾病和 Kaposi 肉瘤相关疱疹引起的炎性细胞因子综合征的风险^[15]。
- j 对于肿瘤患者，需根据病情程度、治疗阶段与治疗手段等综合因素来决定是否可以接种疫苗。建议在放化疗期间、围术期、疾病进展期或晚期恶病质等情况时，不予接种疫苗。在疾病稳定期，可以接受疫苗接种（包括新型冠状病毒疫苗）。对于接受 PD-1 单抗治疗者，接种疫苗对于 irAEs

影响不显著；但对于接受双免治疗（纳武利尤单抗联合伊匹木单抗）者，有增加 irAEs 的风险。反之，ICIs 治疗并不影响，甚至可能提高疫苗接种的病毒保护效应，几乎不影响疫苗接种的安全性^[2, 16-17]。

- k 除上述情况外，临幊上还存在其他特殊人群。如胸腺瘤患者，发生威胁生命 irAEs 的风险极高，在使用 ICIs 治疗时必须特别谨慎，通常情况下，胸腺瘤患者不推荐使用 ICIs；同时使用抗生素和糖皮质激素可能会降低 ICIs 疗效。质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPIs）具有潜在影响 ICIs 疗效的机制，但是现有临床研究结论存在差异，未来需要大样本、多中心临幊研究进一步验证。儿童及青少年淋巴瘤患者是 ICIs 治疗的潜在获益人群，其他实体肿瘤效果不佳，安全性与成人相似，但需密切随访内分泌毒性给儿童患者带来的生长发育、青春期，甚至生育能力影响及由此引发的心理健康等问题^[2]。

参考文献

-
- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicity. Version 1. 2022. [2023-03-01]. <https://www.nccn.org>.
 - [2] 中国临幊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. 临幊肿瘤学杂志, 2022, 27 (5): 442-454.
 - [3] 中国临幊肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临幊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. 临幊肿瘤学杂志, 2022, 27 (2): 158-164.

- [4] 关雅萍 , 王俊 . 肿瘤免疫治疗毒性管理难点 . 实用肿瘤杂志 , 2022, 37 (6): 490-494.
- [5] QIN SK, REN ZG, MENG ZQ, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2020, 21 (4): 571-580.
- [6] EL-KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet, 2017, 389 (10088): 2492-2502.
- [7] KIM HW, KIM JS, LEE SH, et al. Incidence of tuberculosis in advanced lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A nationwide population-based cohort study. Lung Cancer, 2021, 158: 107-114.
- [8] KITTAI AS, OLDHAM H, CETNAR J, et al. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. J Immunother, 2017, 40 (7): 277-281.
- [9] MENZER C, BEEDGEN B, ROM J, et al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. Eur J cancer, 2018, 104: 239-242.
- [10] BUROTT M, GORMAZ JG, SAMTANI S, et al. Viable Pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. Semin Oncol, 2018, 45 (3): 164-169.
- [11] HASSEL JC, HEINZERLING L, ABERLE J, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. Cancer Treat Rev, 2017, 57: 36-49.
- [12] POPAT S, ARDIZZONI A, CIULEANU T. Nivolumab in previously treated pts with metastatic squamous NSCLC: Results of a European single-arm, phase 2 trial (CheckMate 171) including pts aged 70 years and with poor performance status. Ann Oncol, 2017, 28 (suppl_5): v460-v496.
- [13] CHEN C, WU B, ZHANG C, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. Int Immunopharmacol, 2021, 95: 107498.

- [14] WU Y, JU Q, QIAN B, et al. The effectiveness of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients of different ages. *Oncotarget*, 2017, 9 (8): 7942-7948.
- [15] TIO M, RAI R, EZEOKO OM, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *Eur J cancer*, 2018, 104: 137-144.
- [16] WIJN DH, GROENEVELD GH, VOLLAARD AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J cancer*, 2018, 104: 182-187.
- [17] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会 , 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会 . 新型冠状病毒肺炎疫情期间实体肿瘤患者防护和诊治管理相关问题中国专家共识 (2022 版). 中华肿瘤杂志 , 2022, 44 (10): 1083-1090.

基线检查

检查项目 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一般情况	<ul style="list-style-type: none"> • 体格检查（包括神经系统检查） • 全面询问患者的自身免疫性疾病、内分泌疾病、肺纤维化及感染性疾病（HBV、HCV、结核、新型冠状病毒或 HIV 等）病史 • 吸烟史、家族史、妊娠状况、既往接受抗肿瘤治疗的情况和基线用药情况 • 排便习惯（频率、形状） 	特定肿瘤类型的基因突变状态（如 NSCLC） ^b	
影像学检查 ^c	胸、腹和盆腔电子计算机断层扫描（CT）检查	特定部位的 CT 检查	脑磁共振（MRI）、全身骨扫描

基线检查（续）

检查项目 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
一般血液学检查	<ul style="list-style-type: none"> • 血常规 • 生化（包括血糖、血脂等） • 尿常规 • 感染性疾病筛查：HBsAg、HBsAb、HBcAb, HCVAb, HIV 抗体和 HIV 抗原（p24）等^{d, e} 	<ul style="list-style-type: none"> • 巨细胞病毒（CMV）抗体，T 细胞斑点（T-Spot）检测 • 如果血糖升高，行糖化血红蛋白（HbA1c）检测 • 既往有肺部疾病，如慢性阻塞性肺疾病（COPD）、间质性肺病的患者，建议检测 C 反应蛋白（CRP）、炎症因子 	HBV-DNA、HCV-RNA 检测
皮肤、黏膜	皮肤、黏膜检查，尤其针对有自身免疫性皮肤病史的患者		
胰腺	不需要行基线检查	若有症状，监测血、尿淀粉酶，并行胰腺影像学检查	
甲状腺 ^f	甲状腺功能检测（TFTs），包括促甲状腺激素（TSH）、游离甲状腺素（T ₃ 和 T ₄ ）等	<ul style="list-style-type: none"> • 如果 TSH 高，查抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb） • 如果 TSH 低，查促甲状腺激素受体抗体（TRAb） 	

基线检查（续）

检查项目 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
肾上腺、垂体 ^g	<ul style="list-style-type: none"> • 肾上腺：早晨8点血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素（ACTH）等 • 垂体：TFTs 	其他：黄体生成素（LH）、卵泡刺激素（FSH）和睾酮等	
肺	<ul style="list-style-type: none"> • 静息或活动时血氧饱和度 • 常规胸部影像学检查 	既往有肺部疾病〔如慢性阻塞性肺疾病（COPD）、间质性肺病、结节病或肺纤维化等〕的患者，行肺功能检查和6分钟步行试验（6MWT）	
心血管	<ul style="list-style-type: none"> • 心肌酶谱 • 心电图（ECG） • 心脏彩超（射血分数） 	心肌梗死标志物（如肌钙蛋白I或T等）、脑钠肽（BNP）或氨基末端B型脑钠肽前体（pro-BNP）	24小时动态ECG检查
类风湿性 / 骨骼肌		对既往有相关疾病的患者，酌情行关节检查 / 功能评估	根据临床情况，考虑C反应蛋白（CRP）、血沉（ESR）或肌酸磷酸激酶（CPK）

注：上述证据类别全部为2A类。

【注释】

- a 在开始 ICIs 治疗之前，医师必须评估患者发生毒性的易感性，并进行 irAEs 相关的患者教育^[1-2]。
- b 对于表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 等驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者，联合靶向药物酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 和 ICIs 会增加毒性风险^[1, 3-5]。
- c 基线的影像学检查对于判断甲状腺、垂体和肺等器官的毒性非常有帮助。有报道显示，影像学检查可及时发现 74% 的 irAEs^[6]。
- d 使用肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制剂 (如英夫利西单抗) 来处理 irAEs 可能增加 HBV 再激活的风险，因此在使用 TNF- α 抑制剂之前应检查 HBV 和 HCV 复制情况^[1]。
- e 使用 TNF- α 抑制剂可能增加结核 (tuberculosis, TB) 活动的风险，因此在使用 TNF- α 抑制剂之前应筛查潜伏性 / 活动性 TB^[1]。
- f 基线甲状腺、垂体和肾上腺功能检查十分重要，可以协助医师通过检测值的变化来判断是否发生了内分泌毒性^[1]。
- g 在治疗过程中，血常规、生化检查应在每次治疗之前（或至少每 4 周）进行；甲状腺、肾上腺、垂体功能应每 3~6 周进行一次。治疗结束后，在随访过程中应每 6~12 周对上述指标进行复查。

参考文献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of immunotherapy-related toxicity. Version 1. 2022. [2023-03-01]. <https://www.nccn.org>.
- [2] BRAHMER JR, ABU-SBEIH H, ASCIERTO PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (6): e002435.
- [3] AHN MJ, YANG J, YU H, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase I b trial. *J Thorac Oncol*, 2016, 11: S115.
- [4] AHN MJ, SUN JM, LEE SH, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug*, 2017, 16 (4): 465-469.
- [5] SPIGEL DR, REYNOLDS C, WATERHOUSE D, et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation-positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (5): 682-688.
- [6] MEKKI A, DERCLE L, LICHTENSTEIN P, et al. Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-programmed cell death 1. *Eur J cancer*, 2018, 96: 91-104.

二、毒性管理

毒性分级管理原则

分级 ^{a, b}	住院级别	糖皮质激素 ^{c-i}	其他免疫抑制剂 ^j	ICIs 治疗
G1	无须住院	不推荐	不推荐	继续使用
G2	无须住院	局部使用糖皮质激素 ^k , 或全身使用糖皮质激素, 口服泼尼松, 0.5~1mg/(kg·d)	不推荐	暂停使用 ^l
G3	住院治疗	全身糖皮质激素治疗, 口服泼尼松或静脉使用1~2mg/(kg·d)甲泼尼龙, 后逐步减量	对糖皮质激素治疗2~5天后症状未能缓解的患者, 可考虑在专科医师指导下使用	停用, 基于患者的风险/获益比讨论是否恢复ICIs治疗
G4	住院治疗, 考虑收入重症 加强护理 病房(ICU) 治疗	全身糖皮质激素治疗, 静脉使用甲泼尼龙, 1~2mg/(kg·d), 连续3天, 若症状缓解逐渐减量至1mg/(kg·d)维持, 后逐步减量, 4~6周停药 ^m	对糖皮质激素治疗2~5天后症状未能缓解的患者, 可考虑在专科医师指导下使用	永久停用

【注释】

- a 在开始治疗前，所有患者都应该被告知 ICIs 治疗潜在的毒性。在出现毒性时，患者应该及时向治疗团队（医护人员）报告可疑症状，并及时就诊，在急诊、门诊或住院接受评估、检查、诊断，以便医护人员及时采取措施来防止毒性的进一步恶化。目前，随着 ICIs 的普及，肿瘤专业的医护人员认识和处理毒性的经验在逐渐提高；但小部分患者可能会在非专业机构输注药物，因此也有必要提高急诊医师、社区医师对毒性的认识。
- b 临床处理毒性是按照分级原则进行的。美国国立卫生研究院癌症研究所制定的《常见不良反应术语评定标准（CTCAE_5.0）》对不良反应的术语和严重程度进行了分级。然而使用 CTCAE 来分级毒性存在一定的局限性，有时会低估或高估毒性出现的概率和严重程度^[1]。本指南将毒性分为五个级别：G1，轻度毒性；G2，中度毒性；G3，重度毒性；G4，危及生命的毒性；G5，与毒性相关的死亡；基本对应于 CTCAE_5.0 的不良反应分级^[2]。
- c 毒性管理在很大程度上依赖于使用糖皮质激素。糖皮质激素是最常用的免疫抑制剂。临幊上应该根据毒性分级、毒性对生命威胁的严重程度来判断是否使用糖皮质激素，包括剂量和剂型（详见毒性管理各论）。如对于瘙痒等对生命威胁不大的毒性，G2 时也可暂不使用糖皮质激素，在 G3 时才使用 0.5~1mg/（kg·d）的泼尼松。而对于心肌炎等对生命产生严重威胁的毒性，则强调激素的足量使用。使用糖皮质激素要及时，延迟使用（>5 天）会影响部分 ICIs 相关毒性的最终处理效果，例如腹泻 / 结肠炎^[3]。为防止毒性复发，糖皮质激素减量应逐步进行（>4 周，有时需要 6~8 周或更长时间），特别是在治疗免疫相关性肺炎和肝炎之时。

- d 尽管缺乏前瞻性的数据，但回顾性研究结果显示，在 irAEs 发生后使用糖皮质激素等免疫抑制剂并不会降低 ICIs 的疗效^[2]。值得注意的是，虽然目前缺乏确切的临床证据，但长期、较高剂量糖皮质激素仍可对治疗有负性影响^[4]。通常，不建议在 ICIs 治疗前使用糖皮质激素来预防输注反应。
- e 使用糖皮质激素会产生短期（急性）和长期 AEs 风险。短期 AEs 包括感染、失眠、焦虑、糖尿病或葡萄糖耐受不良、高血压和皮肤变化等。长期使用糖皮质激素可能会增加机会性感染的风险。建议使用糖皮质激素（泼尼松>20mg/d，持续≥4 周）的患者，针对性予以预防卡氏肺孢子菌肺炎的措施。对更长时间使用糖皮质激素（泼尼松>20mg/d，持续≥6 周）的患者，还要考虑使用抗真菌药物来预防真菌性肺炎（如氟康唑）。对于既往存在带状疱疹感染的患者，需警惕其再次激活，必要时行预防性抗病毒治疗^[2, 5-8]。
- f 使用糖皮质激素产生的长期 AEs 包括骨质流失（骨质减少和骨质疏松）、骨折、白内障或青光眼、肌病、肾上腺功能不全、精神障碍、胃溃疡或十二指肠溃疡等。使用糖皮质激素的患者，如果正在使用非甾体抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）或抗凝药物，推荐同时使用质子泵抑制剂或 H2 受体阻滞剂治疗^[2, 5-8]。
- g 为降低糖皮质激素导致的骨质流失，推荐口服补充维生素 D₃ 和钙，以及可行的负重活动。使用糖皮质激素超过 3 个月的患者推荐使用骨保护剂，如果既往存在骨质疏松症病史，则常规使用。对骨质疏松症或有骨质疏松风险但预期生存期长的患者推荐骨密度测试^[2, 5-8]。
- h 长期使用激素也会增加上消化道出血、溃疡的风险，尤其有肝硬化、上消化道出血或溃疡病史的患者，建议充分了解这些患者的风险，提前处理，并密切监测病情。

- i 需要注意的是，甲状腺功能减退和其他内分泌毒性（如糖尿病），不需要糖皮质激素治疗，但推荐替代性激素治疗^[2, 5-8]。
- j 在糖皮质激素无效的情况下可以考虑使用其他免疫抑制剂，包括 TNF-α 抑制剂（如英夫利西单抗）、麦考酚酯、他克莫司及生物性免疫制剂如抗胸腺细胞球蛋白（anti-human thymocyte globulin, ATG）等^[2, 5-8]。需要注意的是，上述免疫抑制剂也有相应的不良反应（详见附录 3），推荐在专科医师的指导下使用。
- k 皮疹时推荐局部短期使用强效糖皮质激素，而不是长期使用弱效糖皮质激素^[2, 5-8]。
- l 如仅表现为皮肤或内分泌症状，可继续 ICIs 治疗^[2, 5-8]。
- m 毒性的类型、严重程度、糖皮质激素初始剂量、患者对治疗的反应均影响糖皮质激素减逐渐量（Steroid-taper）的总时长。糖皮质激素逐渐减量应该缓慢，总时间一般 4~6 周。逐渐减量过程中要密切观察临床变化，减量过快会导致 irAEs 加重或出现新的症状。基本上，口服泼尼松每 3~7 天减量 10mg。

参考文献

-
- [1] SPAIN L, DIEM S, LARKIN J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60.
 - [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of immunotherapy-related toxicity. Version 1. 2022. [2023-03-01]. <https://www.nccn.org>.

- [3] O'DAY S, WEBER JS, WOLCHOK JD, et al. Effectiveness of treatment guidance on diarrhea and colitis across ipilimumab studies. *J Clin Oncol*, 2011, 15_suppl (2011): 8554.
- [4] FAJE AT, LAWRENCE D, FLAHERTY K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*, 2018, 124 (18): 3706-3714.
- [5] BRAHMER JR, ABU-SBEIH H, ASCIERTO PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (6): e002435.
- [6] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018, 378 (2): 158-168.
- [7] SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (36): 4073-4126.
- [8] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022, 33 (12): 1217-1238.

常见毒性管理

皮肤毒性^{a-g}

分级	描述	I 级推荐 ^h	II 级推荐	III 级推荐
斑丘疹 / 皮疹 ⁱ				
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)	<ul style="list-style-type: none">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)		必要时进行嗜酸性粒细胞计数、外周血涂片、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	<ul style="list-style-type: none">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	<ul style="list-style-type: none">必要时进行嗜酸性粒细胞计数、外周血涂片、肝肾功能检查考虑转诊至皮肤科并行皮肤活组织检查

毒性管理

皮肤毒性 (续)

分级	描述	I 级推荐 ^h	II 级推荐	III 级推荐
G3~4	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	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICI s 治疗 使用强效的糖皮质激素外用, 泼尼松, $0.5\sim1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [如无改善, 剂量可增加至 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})e$ 糖皮质激素抵抗时可考虑英夫利西单抗、托珠单抗治疗 	<ul style="list-style-type: none"> 考虑住院治疗 请皮肤科急会诊 皮肤组织活检 	必要时进行嗜酸性粒细胞计数、外周血涂片、肝肾功能检查
瘙痒 ⁱ				
G1	轻微或局限	<ul style="list-style-type: none"> 继续 ICI s 治疗 口服抗组胺药 使用中效的糖皮质激素外用 		必要时进行血常规、肝肾功能检查

皮肤毒性（续）

分级	描述	I 级推荐 h	II 级推荐	III 级推荐
G2	强烈或广泛；间歇性；抓挠致皮肤受损（如：水肿、丘疹、脱屑、苔癣化、渗出 / 结痂）；日常使用工具受限	<ul style="list-style-type: none"> 在加强止痒治疗下可继续 ICIs 治疗 使用强效的糖皮质激素外用 口服抗组胺药 考虑加巴喷丁类似物（加巴喷丁、普瑞巴林） 对难治性病例，考虑窄带 UVB 光疗 	请皮肤科会诊，考虑转诊至皮肤科	必要时进行血常规、肝肾功能检查
G3	强烈或广泛；持续性；日常生活自理明显受限或影响睡眠	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs 治疗 泼尼松 / 甲泼尼龙，$0.5\sim1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服抗组胺药 考虑加巴喷丁类似物（加巴喷丁、普瑞巴林） 	<ul style="list-style-type: none"> 皮肤科急会诊 查血清 IgE 和组胺 难治性瘙痒可考虑给予阿瑞吡坦、度普利尤单抗、奥马珠单抗或窄带 UVB 光疗（如血 IgE 水平升高） 	<ul style="list-style-type: none"> 必要时进行血常规、肝肾功能检查 必要时取活检

皮肤毒性(续)

分级	描述	I 级推荐 ^h	II 级推荐	III 级推荐
大疱性皮炎 /Stevens-Johnson 综合征 (SJS) / 中毒性表皮坏死松解症 (TEN) ⁱ				
G1	无症状，水疱区域<10% 全身 BSA	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICI 治疗 使用强效糖皮质激素 外用 	<ul style="list-style-type: none"> 皮肤科急会诊 血常规、肝肾功能、电解质、C 反应蛋白 (CRP) 检查 	
G2	水疱覆盖 BSA 占 10%~30% 伴疼痛；日常使用工具受限	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICI 治疗，直至毒性<1 级 泼尼松 / 甲泼尼龙，$0.5\sim1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 如果 3 天后仍无改善，考虑加用利妥昔单抗 	皮肤科急会诊	

皮肤毒性(续)

分级	描述	I 级推荐 h	II 级推荐	III 级推荐
G3	<ul style="list-style-type: none"> 水疱覆盖 BSA >30%; 日常生活自理明显受限 SJS 或者 TEN 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ICIs 治疗 泼尼松 / 甲泼尼龙, 1~2mg/(kg · d) 		必要时皮肤活检
G4	<ul style="list-style-type: none"> 水疱覆盖 BSA >30%; 合并水、电解质紊乱 致死性 SJS 或者 TEN 	<ul style="list-style-type: none"> 考虑使用免疫球蛋白 (IVIG) [1g/(kg · d), 按说明书分次给药, 持续给药 3~4 天] 需要住院治疗, 有指征入住 ICU 监护或烧伤病房 请皮肤科、眼科、泌尿科急会诊 血常规、肝肾功能、电解质、CRP、补体等相关炎性因子检查 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 皮肤不良事件是 CTLA-4 和 PD-1 抑制剂导致的最常见的不良事件，包括皮疹、瘙痒和白癜风，但白癜风最常见于恶性黑色素瘤患者^[1-4]。
- b 从现有临床研究结果看，在接受伊匹木单抗治疗的患者中皮疹发生率约 43%~45%^[5-6]，在接受纳武利尤单抗和帕博利珠单抗患者中发生率约为 34%~40%^[4, 6]，但 3~4 级皮疹少见。CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 抑制剂治疗时，皮疹发生率显著升高^[7]。瘙痒症状在伊匹木单抗、PD-1 抑制剂和联合使用时的发生率分别为 25%~35%、13%~20% 和 33%，3~4 级发生率<2.5%^[1, 7-8]。白癜风在 PD-1 抑制剂联合伊匹木单抗使用时的总体发生率约为 8%^[9-10]。
- c 重症皮肤 irAEs 包括 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症（Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, SJS/TEN）、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹（drug rash or reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）^[2-3]。
- d 国内学者报道了 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗单药治疗导致的反应性皮肤毛细血管增生症（reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP）的情况，发生率为 66.8%，形态学表现大致可分为“红痣型”“珍珠型”“桑椹型”“斑片型”和“瘤样型”5 种，以“红痣型”和“珍珠型”最为多见^[11]。卡瑞利珠单抗联合化疗或阿帕替尼能够降低 RCCEP 发生率^[12]。
- e 皮肤毒性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，也可能延迟至治疗数月后。白癜风最常见于恶性黑色素瘤患者，可能是由于正常黑色素细胞和肿瘤共有抗原 /T 细胞克隆^[2, 9]。其他皮肤不良事件尚无特殊报道的高危人群。
- f 部分研究认为，皮肤 irAEs 预示 PD-1 抑制剂治疗可能有效；白癜风的发生通常提示恶性黑色素

瘤患者可能从 PD-1 抑制剂中获益^[8-9]。但除了恶性黑色素瘤以外，皮肤毒性与 ICIs 治疗其他实体瘤的疗效之间的关系尚不明确。

- g 多数皮肤毒性可以通过适当的干预而不影响 ICIs 的继续使用，但这需要临床医师早期发现并及时干预。这将有利于改善整个疾病诊治的结局。如果发生 4 级皮肤毒性，如 SJS/TEN 或 DRESS 综合征，应该永久终止使用 ICIs^[9]。
- h 使用泼尼松治疗，应直至症状改善至毒性等级 ≤ 1 级，并 4~6 周内逐步减量。对于 ≥ 4 周使用超过 20mg 泼尼松龙或等效剂量药物的患者，应考虑使用抗生素预防肺孢子菌肺炎。长期使用糖皮质激素时，需补充钙剂和维生素 D。使用糖皮质激素治疗时，还要注意使用质子泵抑制剂预防胃肠道反应。
- i 皮肤毒性的诊断需要完善皮肤（包括黏膜）检查，排除其他致病因素。另外，若出现斑丘疹 / 皮疹类表现，需要询问有无过敏性皮肤疾病史。
- j 度普利尤单抗（dupilumab，IL-4 抑制剂）可用于难治性瘙痒。

参考文献

-
- [1] 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 Immunother Cancer, 2017, 5 (1): 95.
 - [2] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint

- blockade. *N Engl J Med*, 2018, 378 (2): 158-168.
- [3] BRAHMER JR, LACCHETTI C, SCHNEIDER BJ, 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 Clin Oncol*, 2018, 36 (17): 1714-1768.
 - [4] HAANEN J, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4): iv119-iv142.
 - [5] HODI FS, O'DAY SJ, MCDERMOTT DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, 363 (8): 711-723.
 - [6] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 372 (26): 2521-2532.
 - [7] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 373 (1): 23-34.
 - [8] WEBER JS, HODI FS, WOLCHOK JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: A pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clinl Oncol*, 2017, 35 (7): 785-792.
 - [9] HOFMANN L, FORSCHNER A, LOQUAI C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 190-209.
 - [10] HUA C, BOUSSEMArt L, MATEUS C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 2016, 152 (1): 45-51.
 - [11] WANG F, QIN S, SUN X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: Data derived from a multicenter phase 2 trial. *J Hematol Oncol*. 2020, 13 (1): 47.
 - [12] QIN SK, REN ZG, MENG ZQ, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 2020, 21 (4): 571-580.

反应性皮肤毛细血管增生症 (RCCEP)^{a-d}

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	单个或多个皮肤和 / 或黏膜结节，最大结节直径 ≤ 10mm，伴或不伴局部破溃出血	<ul style="list-style-type: none"> 继续 ICIs 治疗 易摩擦部位可用纱布或创可贴保护，避免出血 局部破溃出血者可采用局部压迫止血治疗 		
G2	单个或多个皮肤和 / 或黏膜结节，最大结节直径 >10mm，伴或不伴局部破溃出血	<ul style="list-style-type: none"> 继续 ICIs 治疗 易摩擦部位可用纱布或创可贴保护，避免出血；局部破溃出血者可采用创可贴、压迫止血，或采取局部治疗措施，如激光或外科切除等；宜加强皮肤消毒，预防破溃处发生感染 		
G3	皮肤和 / 或黏膜结节呈泛发性，可并发感染，严重者可能需要住院治疗	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs 治疗，待恢复至 ≤ 1 级后恢复给药 易摩擦部位可用纱布或创可贴保护，避免出血 局部破溃出血者可采用创可贴、压迫止血治疗，或采取局部治疗措施，如激光止血或外科切除等 并发感染者给予抗感染治疗 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。RCCEP, reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, 反应性皮肤毛细血管增生症。

【注释】

- a 由于 NCI CTCAE 缺乏针对 RCCEP 的分级标准，上述分级参考了皮肤和皮下组织疾病的分级标准。迄今为止，尚无 ICIs 治疗导致 4/5 级 RCCEP 的报道^[1-2]。
- b RCCEP 在应用某些 PD-1 抑制剂（纳武利尤和帕博利珠单抗）治疗恶性肿瘤时已有报道，但发生率较低（2.4%）^[3]，而应用卡瑞利珠单抗时常见，后者单药应用的发生率为 78.8%（834/1 059）；在临幊上 RCCEP 大多为 G1~2，其中 G1 为 71.1%~82.2%，G3 仅为 0~4.8%；大部分 RCCEP 出现在 ICIs 首次用药后的 2~4 周。卡瑞利珠单抗联合抗血管生成药物阿帕替尼时，RCCEP 的发生率降为 15.6%^[1]。
- c RCCEP 主要发生在颜面部和躯干的体表皮肤，大致可分为“红痣型”“珍珠型”“桑椹型”“斑片型”“瘤样型”，其中以“红痣型”“珍珠型”最为多见，病理组织学检查表现为皮肤真皮层的毛细血管内皮增生^[4]。RCCEP 往往具有自限性，大多在首次用药后 3~4 个月时便不再增大，停用 ICIs 后 1~2 个月可自行萎缩、消退或坏死脱落。极少数患者可出现在口腔、鼻腔或眼睑黏膜，迄今未见发生于呼吸道和消化道黏膜以及引起内脏出血的报道^[1]。
- d RCCEP 可以作为预测卡瑞利珠单抗单药疗效的临床指标^[4-5]。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会 , 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会 . 卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生症临床诊治专家共识 . 临床肿瘤学杂志 , 2020, 25 (9): 840-848.
- [2] 注射用卡瑞利珠单抗说明书 . (2021-12-08).[2023-01-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-result.html>.
- [3] HWANG SJ, CARLOS G, WAKADE D, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. J Am Acad Dermatol, 2016, 74 (3): 455-461.
- [4] WANG F, QIN S, SUN X, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: Data derived from a multicenter phase 2 trial. J Hematol Oncol, 2020, 13 (1): 47-56.
- [5] HUANG J, XU J, CHEN Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol, 2020, 21 (6): 832-842.

内分泌毒性^{a-c}

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
甲状腺功能减退 ^d				
G1	无症状：只需临床或诊断性检查；无须治疗	继续 ICIs 治疗	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 继续 ICIs 治疗 TSH 升高 (>10IU/ml)，补充甲状腺素 	<ul style="list-style-type: none"> 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			

内分泌毒性(续)

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
甲状腺功能亢进^e				
G1	无症状：只需临床或诊断性观察；暂无须治疗	<ul style="list-style-type: none"> 继续 ICIs 治疗，如果有症状，普萘洛尔、美托洛尔或者阿替洛尔口服缓解症状 	ICIs 相关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 > 10IU/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	<ul style="list-style-type: none"> 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，建议行摄碘率以明确是否有甲状腺功能亢进 		
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			
垂体炎^f		<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs 治疗，直至急性症状缓解 如果出现急性严重症状并担心垂体占位效应，可予以甲泼尼龙/泼尼松，1~2mg/(kg·d) 症状消失后迅速减至生理替代剂量 	<ul style="list-style-type: none"> 请内分泌科会诊 针对继发性肾上腺功能不全或中枢性甲状腺功能减退，应给予皮质类固醇 / 甲状腺素替代治疗 	激素治疗期间重视向患者宣教感染、创伤等知识

毒性管理

内分泌毒性（续）

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 ^g	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停 ICIs 治疗 • 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 • 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 或 10mg，然后酌情减少至 5mg，1 次 /d；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 • 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 • 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 >2L） 	<ul style="list-style-type: none"> • 请内分泌科会诊 • 动态评估血皮质醇、生化（包含电解质）、血清肾素水平 	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）

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） ^h				
G1	空腹血糖 < 8.9mmol/L			
G2	空腹血糖 8.9~13.9mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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；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； 	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	

毒性管理

内分泌毒性(续)

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	③ DKA 检查阴性, 处理同 “新发高血糖 <11.1mmol/L”; ④ DKA 检查阳性: 暂停 ICIs 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		
G4	空腹血糖>27.8mmol/L; 危及生命			

注: 上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a ICIs 相关内分泌毒性包括甲状腺功能异常(主要是甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和甲状腺炎等)和急性垂体炎(导致垂体功能减低, 包括中枢性甲状腺功能减退、中枢性肾上腺功能不足和低促性腺激素引起的性腺功能减退症等)。也有关于其他免疫相关内分泌疾病的报道, 但少有发生, 包括原发性肾上腺功能减退、1型糖尿病、高钙血症和甲状旁腺功能减退等。这些并发症的报道的数据不一, 可能与非特异性的首发症状及临床表现不同有关^[1-5]。ICIs 引起的甲状腺功能异常很少超过 2 级, 通过及时检查以及对症或替代治疗, 极少引起致死性甲状腺危象。垂体炎

是伊匹木单抗导致的常见内分泌毒性，但如果沒有及时发现或者尽早干预，可能导致致死性的严重后果。另外，从目前临床研究看，1型糖尿病以及原发性肾上腺皮质功能减退并不多见，但通过临床医师密切观察及对症处理，通常可以鉴别并及早干预。

- b PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗时，甲状腺功能紊乱发生率为 5%~10%（与肿瘤类型无关），垂体炎发生率很低（约 0.4%），而原发性肾上腺皮质功能减退以及 1 型糖尿病发生率更低，分别为 0.7% 和 0.2%^[4-5]。伊匹木单抗治疗时甲状腺功能紊乱的发生率为 1%~5%，垂体炎的发生率高于 PD-1 抑制剂，约 3.2%^[5-8]，伊匹木单抗联合 PD-1 抑制剂治疗甲状腺功能异常的发生率增加至 20%，垂体炎的发生率增加至 6.4%，而原发性肾上腺皮质功能减退同样增加至 4.2%^[1, 9-10]。总体来说，免疫联合治疗所致内分泌毒性显著高于单药治疗。
- c 各种 ICIs 相关的内分泌毒性时间跨度较大，但通常出现较慢。PD-1 抑制剂单药相关内分泌毒性出现的时间通常发生在第 10~24 周，而伊匹木单抗治疗相关内分泌毒性，如垂体炎，最早可能出现在第 7~8 周，但联合治疗内分泌毒性显著提前，平均发生在第 12 周左右^[1-3, 11]。
- d ICIs 治疗期间，如果患者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，需要考虑甲状腺功能减退可能；如血清诊断发现 TSH 增高、游离 T₄ 降低则可确诊。诊断甲状腺功能减退需完善以下基线检查：促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）、FT₄、FT₃ 和总甲状腺素；如怀疑中枢性甲状腺功能减退，进一步查血卵泡刺激激素（follicle-stimulating hormone, FSH）、晨起皮质醇、黄体生成素（luteinizing hormone, LH）和肾上腺硫酸脱氢表雄酮等；女性加查雌二醇，男性加查睾酮；如确诊为中枢性甲状腺功能减退还需要加查垂体 MRI^[2, 4-5, 11-12]。

- e ICI治疗期间，如果患者出现无法解释的心悸、出汗、进食和便次增多和体重减少，需要考虑甲状腺功能亢进可能；如血清发现游离T₄或总T₃升高，合并TSH正常或降低则可确诊。甲状腺功能亢进也可以继发于甲状腺炎或Graves'病。如果患者同时服用β-受体阻滞剂，这些症状有可能被掩盖，因此应注意详细询问病史。诊断甲状腺功能亢进需完善以下基线检查：TSH、FT₄、FT₃和TTs；基线值异常不影响治疗；如果不确定，则请内分泌科会诊；如TSH降低，游离T₄/总T₃升高，考虑检查甲状腺素过氧化物酶抗体（anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb）和促甲状腺素受体抗体（thyrotropin receptor antibody, TRAb）^[2, 4-5, 11-12]。
- f ICI治疗期间，如果患者出现无法解释的持续头痛和/或视觉障碍，需要立即评估是否合并垂体炎，但注意鉴别脑转移瘤、软脑膜疾病和脑血管疾病等。脑部MRI主要表现为脑垂体肿胀或增大。确诊的垂体功能减退患者多数脑MRI检查一般有异常表现，如垂体柄增厚、鞍区上凸或腺体信号不均匀强化等。诊断垂体炎需完善以下基线检查：促肾上腺皮质激素（adreno cortico tropic hormone, ACTH）、TSH、FT₄、FT₃、TTs、LH、FSH、睾酮、泌乳素和晨起皮质醇等^[2, 4-5, 11-12]。
- g 诊断原发肾上腺功能减退需完善以下基线检查：血液电解质、ACTH和晨起皮质醇等。
- h 继发的1型糖尿病患者，常规有典型的多尿、口渴、体重下降、恶心和/或呕吐等症状，应注意排除是否合并酮症酸中毒。如有血糖升高，应检查糖化血红蛋白，必要时可请内分泌科会诊^[2, 4-5, 11-12]。

参考文献

- [1] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018, 378 (2): 158-168.
- [2] BRAHMER JR, LACCHETTI C, SCHNEIDER BJ, 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 Clin Oncol*, 2018, 36 (17): 1714-1768.
- [3] HAANEN J, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4): iv119-iv142.
- [4] BARROSO-SOUZA R, BARRY WT, GARRIDO-CASTRO AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (2): 173-182.
- [5] CHANG LS, BARROSO-SOUZA R, TOLANEY SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev*, 2019, 40 (1): v17-v65.
- [6] HODI FS, O'DAY SJ, MCDERMOTT DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, 363 (8): 711-723.
- [7] WOLCHOK JD, NEYNS B, LINETTE G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (2): 155-164.
- [8] EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *The N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1845-1855.

- [9] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 372 (26): 2521-2532.
- [10] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 373 (1): 23-34.
- [11] 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 Immunother Cancer*, 2017, 5 (1): 95.
- [12] CUKIER P, SANTINI FC, SCARANTI M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24 (12): T331-T347.

肝脏毒性^a

分级	描述 ^b	I 级推荐 ^c	II 级推荐	III 级推荐
G1	<ul style="list-style-type: none">• AST 或 ALT < 3 倍正常值上限 (ULN)• 总胆红素 < 1.5 倍 ULN	继续 ICIs 治疗	<ul style="list-style-type: none">• 每周监测 1 次肝功能• 如肝功能稳定，适当减少监测频率	
G2	<ul style="list-style-type: none">• AST 或 ALT 3~5 倍 ULN• 总胆红素 1.5~3 倍 ULN	<ul style="list-style-type: none">• 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/d，且肝脏毒性 ≤ 1 级，可重新 ICIs 治疗^d	每 3 天检测 1 次肝功能	可选择进行肝脏活检 ^e

肝脏毒性(续)

分级	描述 ^b	I 级推荐 ^c	II 级推荐	III 级推荐
G3	<ul style="list-style-type: none"> • AST 或 ALT 5~20 倍 ULN • 总胆红素 3~10 倍 ULN 	<ul style="list-style-type: none"> • G4：建议永久停用 ICI 治疗 • 静脉使用甲泼尼龙，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 	<ul style="list-style-type: none"> • G3：建议停用 ICI 泼尼松剂量减至 ≤ 10mg/d，且肝脏毒性 ≤ 1 级，可考虑重新 ICI 治疗 	
G4	<ul style="list-style-type: none"> • AST 或 ALT >20 倍 ULN • 总胆红素 >10 倍 ULN 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 天后如肝功能无好转，考虑加用麦考酚酯（500~1 000mg，2 次 /d） • 不推荐使用英夫利西单抗^f • 考虑住院治疗 	<ul style="list-style-type: none"> • 每 1~2 天检测 1 次肝功能 • 如麦考酚酯效果仍不佳，应考虑联合免疫抑制治疗，如托珠单抗、他克莫司、硫唑嘌呤、环孢素或 ATG 等 • 请肝病专家会诊 • 进行肝脏 CT、MRCP 或超声检查^g • 考虑肝脏活检 	

注：上述证据级别全部为 2A 类证据。

【注释】

- a ICIs 相关肝脏毒性 (ICI-induced immune related hepatotoxicity, IRH, ICIH, 以下简称肝毒性) 主要表现为丙氨酸转氨酶 (ALT) 和 / 或天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高, 伴或不伴有胆红素升高。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, 胆红素升高时可出现皮肤巩膜黄染、茶色尿等。症状也可来自同时发生的其他脏器毒性, 如结肠炎、甲状腺炎或肺炎等。
- b 肝毒性可发生于首次使用 ICI 后任意时间, 最常出现在首次用药后 8~12 周。接受 CTLA-4 抑制剂 (联合或不联合 PD-1 抑制剂) 的患者出现肝毒性的时间相对更早。肝毒性的发生率差异很大, 从 0.7%~16% 不等, 取决于 ICI 的种类、剂量以及是否联合治疗。任何级别的肝毒性的发生率在 PD-1 抑制剂中最低 (0.7%~2.1%), 在 PD-L1 抑制剂和标准剂量 CTLA-4 抑制剂中居中 (0.9%~12%), 在 CTLA-4/PD-1 抑制剂联合治疗 (13%) 和高剂量 CTLA-4 抑制剂 (16%) 治疗中最高; 3/4 级肝毒性的总发生率为 0.6%~11%, 高剂量 CTLA-4 抑制剂更常见^[1]。ICI 与 TKI 相比 ICI 单药或联合贝伐珠单抗发生肝损伤的概率和严重程度可能增加^[2-3]。

在接受 ICI 治疗的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者与其他实体肿瘤相比, ALT/AST 升高的发生率较高, 但归因于 ICI 相关的肝毒性的比例相似^[4]。在一项非 HCC 患者的中国人群 meta 分析中^[5], 使用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗或信迪利单抗治疗后, 任何级别的肝毒性的发生率为 7.4%~14.0%, 其中 ICI 单药发生率为 6.9%~13.1%, 联合治疗为 12.2%~37.8%。李淑姿等^[6]回顾性总结了在 112 例 ICI 单药

或联合治疗的患者中，各级别 IMH 的发生率为 26.8%，3~5 级肝毒性的发生率为 7.14%。在国人 PD-1 抑制剂单药（卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗和帕博利珠单抗等）治疗晚期 HCC 的临床研究中，肝毒性的发生率为 1.3%~22%^[7-10]。

ICIs 相关性肝毒性主要分肝细胞型（hepatitis）、胆管类型（cholangitis）和混合型（mixed）三种类型，其中肝细胞型大约占一半。胆管类型及混合型由于其对类固醇治疗不敏感、预后相对较差，近年来越来越被人们所重视^[11-16]。胆管类型肝毒性通常出现碱性磷酸酶（ALP）和谷氨酰转肽酶（GGT）的升高。相比于 CTLA-4 抑制剂，PD-1/PD-L1 抑制剂更容易发生胆管炎。

肝毒性的诊断需排除活动性病毒性肝炎（HBV、HCV、CMV 等）、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、自身免疫性肝炎、肝脏原发肿瘤或肝转移瘤进展、各种原因引起的胆道梗阻等。

初次 ICIs 治疗前应全面评估肝脏功能，了解排查有无基础肝脏疾病，包括病毒性肝炎、脂肪肝、酒精肝、自身免疫性肝炎等，不建议在肝移植后进行 ICIs 治疗。如果基线存在肝转移，可在相当于 2 级肝脏毒性以内的肝功能水平进行 ICIs 治疗；当发生肝毒性，ALT/AST 升高超过基线 50%，并持续 1 周以上，建议永久停止 ICIs 治疗^[17]。

- c 治疗应首先需减少或停用其他可能引起肝脏损伤的药物。肝细胞型预后相对较好，通常对类固醇治疗有效，较少发生肝衰竭和死亡。大多数患者在 1~3 个月恢复至基线肝功能状态^[18-19]。胆管类型和混合型预后相对较差，对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗不敏感^[20-21]。

HCC 合并病毒性肝炎（携带 HBV 或 HCV）的患者使用 ICIs，在全程管理病毒性肝炎的前提下，ICIs 相关肝脏毒性可控，疗效与未感染者无显著差别^[6, 22-23]。故 HBV/HCV 感染者可以

安全使用 ICIs。对于合并 HBV 感染的患者，需在 HBV-DNA 低于 2 000IU/ml 后再开始 ICIs 治疗（临床试验中常常要求低于 500IU/ml）。即使 HBV-DNA 定量不高，如果 HBsAg (+) 和 / 或 HBcAb (+)，也推荐在首次 ICIs 使用前给予抗病毒治疗（推荐核苷类似物，如恩替卡韦或替诺福韦酯），并定期监测 HBV-DNA 和 HBV 表面抗原和抗体；对于合并 HCV 感染者，无须在 ICIs 治疗的同时接受 DAAs 或干扰素抗病毒治疗，但仍需定期监测 HCV-RNA 水平。

- d G2 肝毒性的患者好转后再次启用 ICIs 治疗，大多数不再反复。G3 及以上肝损伤患者，再次启用 ICIs 治疗发生严重肝脏损伤的概率增加。G3 肝毒性后是否再次启用 ICIs 治疗，需由 MDT 团队讨论后决定，G4 肝毒性则永久停用 ICIs 治疗。CTLA-4 抑制剂（单药或联合 PD-1/PD-L1 抑制剂）治疗后发生肝毒性者，选择 PD-1 抑制剂再次出现肝毒性的风险较低^[24]。未完全停止类固醇治疗的患者再次启用 ICIs 治疗相对完全停用者再次发生肝毒性的风险高^[25]。
- e 建议对诊断不明和 ≥ G3 的 ICIs 相关性肝毒性患者进行肝活检，特别在胆管类型，用于了解肝损伤的特征和严重程度，同时排除其他原因引起的肝功能异常。肝细胞型病理学常见为活动性小叶性肝炎和不同部位的静脉周围炎症浸润，肉芽肿性肝炎更常见于 CTLA-4 抑制剂治疗后^[26-27]。胆管类型可见不同表现的胆管损伤，甚至胆管缺失，免疫组化可见肝胆中间表型，此类肝损伤对类固醇及免疫抑制剂治疗多不敏感，预后较差^[20-21]。
- f 类固醇激素难治性肝毒性加用麦考酚酯。在有经验的中心，可积极尝试包括他克莫司、脉冲式类固醇冲击、托珠单抗、ATG 或血浆置换等^[2, 28-33]。英夫利西单抗因其自身潜在的肝毒性，虽有案例报道对肝毒性有效，仍建议在肝毒性患者中谨慎考虑^[34]。胆管类型可联合熊去氧胆酸（UDCA）治疗^[2]，并且，可在初始糖皮质激素治疗的同时联合免疫抑制剂，以增强缓解率。

g 影像学表现取决于肝脏毒性的严重程度，一般情况下大多表现正常。在严重肝损伤的患者中，CT 显示类似于其他常见病因引起的急性肝炎表现，即轻度肝肿大、肝实质减弱、门脉周围水肿和门脉周围淋巴结病等。肝脏超声可见门静脉周围回声，伴或不伴有胆囊壁水肿^[35-36]。胆管炎型在磁共振水成像（MRCP）及 CT 上的表现常见的胆管壁增厚、胆管扩张或狭窄^[13-14]。

参考文献

- [1] PEERAPHATDIT TB, WANG J, ODENWALD MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology*, 2020, 72 (1): 315-329.
- [2] MARTIN ED, MICHOT JM, ROSMORDUC O, et al. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune check point inhibitors. *JHEP Rep*, 2020, 2 (6): 100170.
- [3] 李淑姿, 高小平, 陈倩琪, 等. 恶性肿瘤患者免疫治疗相关肝不良事件的影响因素. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42 (1): 50-54.
- [4] FU J, LI WZ, MCGRATH NA, et al. Immune checkpoint inhibitor associated hepatotoxicity in primary liver cancer versus other cancers: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*, 2021, 11: 650292.
- [5] LI L, LI G, RAO B, et al. Landscape of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in Chinese population. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 15567.
- [6] 章琼燕, 纪元, 陈伶俐, 等. 免疫检查点抑制剂治疗后肝功能异常的组织病理学分析. *中华病理学杂志*, 2020, 049 (004): 329-335.
- [7] QIN SK, REN ZG, MENG ZQ, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2020, 126 (14): 3131-3138.

- noma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (4): 571-580.
- [8] QIN SK, CHEN ZD, FANG WJ, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma: Phase 3 KEYNOTE-394 study. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (4 suppl): 383.
 - [9] QIN S, KUDO M, MAYER T, et al. Final analysis of RATIONALE-301: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. ESMO 2022: Abstract LBA36.
 - [10] DUCREUX M, ABOU-ALFA GK, REN Z, et al. Results from a global Phase 2 study of tislelizumab, an investigational PD-1 antibody, in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 2021, 32 (3 suppl): s217.
 - [11] CUNNINGHAM M, GUPTA R, BUTLER M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: Pathogenesis and management. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2023.[2023-03-01]. <http://doi.org/10.1097/HEP.000000000000045>.
 - [12] COUKOS A, VIONNET J, OBEID M, et al. Systematic comparison with autoimmune liver disease identifies specific histological features of immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (10): e005635.
 - [13] TAKINAMI M, ONO A, KAWABATA T, MAMESAYA N, et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. *Invest New Drugs*, 2021, 39 (6): 1716-1723.
 - [14] ITO T, ISHIGAMI M, YAMAMOTO T, et al. Clinical course of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in patients with advanced malignancies. *Hepato Int*, 2021, 15 (5): 1278-1287.
 - [15] BRAHMER JR, ABU-SBEIH H, ASCIERTO PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (6): e002435.
 - [16] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022, 33 (12): 1217-1238.

- [17] 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 Immunother Cancer*, 2017, 5 (1): 95.
- [18] HAANEN J, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4): iv119-iv142.
- [19] HUFFMAN BM, KOTTSCHADE LA, KAMATH PS, et al. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41 (8): 760-765.
- [20] KAWAKAMI H, TANIZAKI J, TANAKA K, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*, 2017, 35 (4): 529-536.
- [21] DOHERTY GJ, DUCKWORTH AM, DAVIES SE, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury. *Esmo Open*, 2017, 2 (4): e000268.
- [22] EL-KHOUERY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*, 2017, 389 (10088): 2492-2502.
- [23] ZHU AX, FINN RS, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (7): 940-952.
- [24] CHEUNG V, GUPTA T, PAYNE M, et al. Immunotherapy-related hepatitis: Real-world experience from a tertiary centre. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10 (4): 364-371.
- [25] POLLACK MH, BETOF A, DEARDEN H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*, 2017, 29 (1): 250-255.
- [26] MARTIN ED, MICHOT JM, PAPOUIN B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J of Hepatol*, 2018, 68 (6): 1181-1190.

- [27] KLEINER DE, BERMAN D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Digest Dis Sci*, 2012, 57 (8): 2233-2240.
- [28] XING H, WANG Y, QU B, et al. The Current status of steroid-refractory immune-checkpoint-inhibitor-related hepatotoxicity. *Transl Oncol*, 2023, 28: 101619.
- [29] 橋口 正史, 玉井 努, 中澤 潤一, 他. 肝不全への進展が危惧されステロイドパルス療法を行った免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の1例, 日本消化器病学会雑誌, 2021, 118 (2): 175-182.
- [30] MOI L, BOUCHAAB H, MEDEROS N, et al. Personalized cytokine-directed therapy with tocilizumab for refractory immune checkpoint inhibitor-related cholangiohepatitis. *J Thorac Oncol*, 2021, 16: 318-326.
- [31] RIVEIRO-BARCIELA M, MUÑOZ-COUSELO E, FERNANDEZ-SOJO J, et al. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies ?. *J Hepatol*, 2019, 70 (3): 564-566.
- [32] MOTOMURA D, BAETZ T, GRIN A, Et al. Severe refractory checkpoint inhibitor-related hepatitis reversed with anti-thymocyte globulin and n-acetylcysteine. *Heptology*, 2020, 72 (6): 2235-2238.
- [33] LI X, JI L, LI X, et al. Application of artificial liver in immune-related liver injury induced by immune checkpoint inhibitor: Case reports and review of the literature. *Front Immunol*, 2022, 13: 1001823.
- [34] ARAUJO DV, MUNIZ TP, YANG A, et al. Real world outcomes and hepatotoxicity of infliximab in the treatment of steroid-refractory immune-related adverse events. *Curr Oncol*, 2021, 28 (3): 2173-2179.
- [35] REYNOLDS K, THOMAS M, DOUGAN M. Diagnosis and management of hepatitis in patients on checkpoint blockade. *Oncologist*, 2018, 23 (9): 991-997.
- [36] KIM KW, RAMAIYA NH, KRAJEWSKI KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: Imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs*, 2013, 31 (4): 1071-1077.

胃肠毒性（腹泻 / 结肠炎）^a

分级	描述 ^{b-d}	I 级推荐 ^{e,f}	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/d）	<ul style="list-style-type: none">• 实验室检查：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，以排除感染• 一般可继续 ICIs 治疗，或者暂停 ICIs 治疗，如症状未加重继续 ICIs 治疗• 密切随访• 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	症状持续时间较长的患者考虑结肠镜检查和活检	

胃肠毒性（腹泻 / 结肠炎）（续）

分级	描述 ^{b-d}	I 级推荐 ^{e,f}	II 级推荐	III 级推荐
G2	腹痛；粪便黏液或带血（2 级腹泻频率 4~6 次/d）	<ul style="list-style-type: none"> • 实验室检查和粪便检查同上，以排除感染 • 有结肠炎体征行胃肠 X 线检查 • 急诊结肠镜检查和活检 • 暂停 ICIs 治疗 • 补液、使用止泻药物对症处理 • 无须等待结肠镜检查即可开始激素治疗 • 口服泼尼松 1mg/(kg·d)，4~6 周 • 如 48~72 小时激素治疗无改善或加重：增加剂量至 2mg/(kg·d)；根据肠镜检查结果考虑加用英夫利西单抗或维多珠单抗（使用单抗时，糖皮质激素使用时间可缩短） • 如果降低至 G1，糖皮质激素减量已完成，肠镜检查和组织学检查炎症明显消退（也可检查粪钙卫蛋白），可考虑重启 ICIs 		

毒性管理

胃肠毒性（腹泻 / 结肠炎）（续）

分级	描述 ^{b-d}	I 级推荐 ^{e,f}	II 级推荐	III 级推荐
G3~G4	<ul style="list-style-type: none"> • G3：剧烈腹痛；排便习惯改变；需要药物干预治疗；腹膜刺激征（3级腹泻频率≥ 7次/d） • G4：症状危及生命；需要紧急干预治疗 	<ul style="list-style-type: none"> • 实验室检查和粪便检查同上，以排除感染 • 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、肝肾功能和电解质、CRP • 饮食指导（禁食、流食、全肠外营养） • G3 暂停 ICI 治疗；G4 永久停用 ICI 治疗 • 补液、使用止泻药物对症处理 • 静脉甲泼尼龙 $2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ • 无须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尽早加用英夫利西单抗或维多珠单抗（使用单抗时，糖皮质激素使用时间可缩短） 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 胃肠毒性包括结肠炎、胃炎、小肠结肠炎，主要为结肠炎，是 ICIs 治疗最常见的毒性之一，G3~4 级免疫相关胃肠道毒性是导致 ICIs 治疗中断的常见原因^[1]。ICIs 导致的结肠炎发生率为 8%~27%，CTLA-4 抑制剂导致的胃肠道毒性发生风险远远高于 PD-1/PD-L1 抑制剂，最高可达到 54%，并且可发生于治疗过程中的任意时间，甚至治疗结束后数月，需要特别引起重视。PD-1/PD-L1 抑制剂的胃肠道毒性发生的中位时间为用药后 6~8 周。以上两类药物的联合使用会显著提高胃肠道毒性的发生风险，并且导致发生时间提前^[2-3]。
- b 大多数患者病变累及乙状结肠和直肠，上消化道改变罕见，内镜下多表现为黏膜红斑、糜烂、溃疡形成。临床主要表现为腹泻，还可发生腹痛、恶心、粪便带血和黏液、发热等症状，少部分患者还可表现为口腔溃疡、肛门病变（肛瘘、脓肿、肛裂）及关节疼痛、内分泌紊乱、皮肤病变等肠外表现。
- c 发生腹痛、腹泻等症状的患者要警惕免疫相关性胃肠道毒性的可能。对于严重腹泻或持续的 2 级及以上的腹泻患者推荐弯结肠镜或结肠镜检查以进一步明确诊断。ICIs 治疗引起的胃肠道毒性组织学图像通常不同于炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）的表现。大多数病例表现为急性结肠炎（中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润），或者是弥漫性或局灶性片状隐窝脓肿。也有病例表现为慢性 IBD 特征，例如肉芽肿、基底部浆细胞增多和片状病变（萎缩、扭曲、分枝和发芽）。上消化道症状（吞咽困难和上腹痛）和内镜下病变（食管溃疡、胃炎和十二指肠炎）也有报道。大约有一半的 CTLA-4 抑制剂介导的小肠结肠炎患者伴有胃部和十二指肠的慢性、轻度、

- 片状炎症（腺窝扭曲、局灶性和异质性绒毛缩短、固有层嗜酸性和单核炎症细胞增多）^[4]。
- d 已有一些研究探索了生物标志物在诊断胃肠毒性中的作用。如钙卫蛋白（Calprotectin）^[5]和乳铁蛋白（Lactoferrin）^[6]，可作为肠炎诊断和监测治疗疗效的指标，但在诊断上仍需要进一步研究确证。
 - e 消化系统恶性肿瘤患者使用 ICIs 治疗应考虑原发病引起的消化道症状，胃肠道毒性的治疗原则尚需在临床实践中进一步探索完善。
 - f 大部分 ICIs 治疗引起的胃肠毒性均能够得到很好控制。胃肠毒性与 ICIs 治疗抗肿瘤预后的相关性也有报道。一些研究发现伊匹木单抗介导的小肠结肠炎和肿瘤退缩或总生存相关。在一项剂量递增研究中，CTLA-4 抑制剂治疗剂量越大，用药时间越长，G3~4 毒性发生率可能越高，但抗肿瘤的有效率并未相应提升；也有研究提示胃肠毒性与 ICIs 治疗的疗效无关。对于胃肠毒性后再次使用 ICIs 需要根据具体情况平衡风险，原则上 G2~3 暂停，毒性缓解后可以考虑再次尝试；G4 永久停用^[7]。

参考文献

-
- [1] KIM KW, RAMAIYA NH, KRAJEWSKI KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: Imaging and clinicopathologic findings. Invest New Drugs, 2013, 31 (4): 1071-1077.
 - [2] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med, 2015, 373 (1): 23-34.

- [3] TANG SQ, TANG LL, MAO YP, et al. The pattern of time to onset and resolution of immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors in cancer: A pooled analysis of 23 clinical trials and 8, 436 patients. *Cancer Res Treat*, 2021, 53 (2): 339-354.
- [4] PRIEUR-KLOTZ C, DIOR M, DAMOTTE D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: Diagnosis and management. *Target Oncol*, 2017, 12 (3): 301-308.
- [5] MONTALTO M, GALLO A, SANTORO L, et al. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17 (12): 1569-1582.
- [6] VERMEIRE S, VAN ASSCHE G, RUTGEERTS P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys ? . *Gut*, 2006, 55 (3): 426-431.
- [7] WANG Y, ABU-SBEIH H, MAO E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: Retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 37.

胰腺毒性^{a-c}

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
无症状性淀粉酶 / 脂肪酶升高 ^d				
G1	<ul style="list-style-type: none">无急性胰腺炎相关症状淀粉酶 ≤ 3 倍正常上限 (ULN) 和 / 或脂肪酶 ≤ 3 倍 ULN	<p>评估：</p> <ul style="list-style-type: none">有无急性胰腺炎（包括临床症状评估、胰腺薄层增强 CT 扫描、胰腺 MRCP 扫描^e）排除其他原因引起的淀粉酶 / 脂肪酶升高，如炎性肠病、肠易激综合征、肠梗阻、胃轻瘫、恶心 / 呕吐、糖尿病等 <p>治疗：</p> <ul style="list-style-type: none">无急性胰腺炎证据，继续免疫治疗有急性胰腺炎证据，按照胰腺炎诊治原则处理		

胰腺毒性（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G2	<ul style="list-style-type: none"> • 无急性胰腺炎相关症状 • 淀粉酶升高 3~5 倍 ULN 和 / 或 • 脂肪酶升高 3~5 倍 ULN 	<p>评估：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有无急性胰腺炎（包括临床症状评估，持续性中重度淀粉酶和 / 或脂肪酶升高，需行胰腺薄层增强 CT 扫描或胰腺 MRCP 扫描） • 排除诊断同 G1 <p>治疗：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 无急性胰腺炎证据，继续免疫治疗 • 有急性胰腺炎证据，按照胰腺炎诊治原则处理 		
G3~4	<ul style="list-style-type: none"> • 无急性胰腺炎相关症状 • 淀粉酶 >5 倍 ULN 和 / 或 • 脂肪酶 >5 倍 ULN 	同 G2		静脉补液 水化 ^f

毒性管理

胰腺毒性（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
急性胰腺炎 ^g				
G1	出现下列症状 / 体征之一： • 淀粉酶 / 脂肪酶 >3 倍 ULN； • 临床表现考虑胰腺炎； • CT 影像学结果提示有胰腺炎	<ul style="list-style-type: none"> 按照无症状性淀粉酶 / 脂肪酶升高处理，同时密切监测急性胰腺炎症状 静脉补液水化 若淀粉酶 / 脂肪酶 >3 倍 ULN，或 CT 持续阳性，考虑暂停 ICI 请消化内科会诊或转至专科诊治 		
G2	出现下列症状 / 体征中的两种： • 淀粉酶 / 脂肪酶 >3 倍 ULN • 临床表现考虑胰腺炎； • CT 影像学结果提示有胰腺炎	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICI 治疗 泼尼松 / 甲泼尼龙 0.5~1mg/ (kg · d)^h 可考虑联合吗替麦考酚酯治疗 静脉补液水化 请消化内科会诊或转至专科诊治 		

胰腺毒性（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3~4	<ul style="list-style-type: none"> • 淀粉酶 / 脂肪酶升高 • 影像学诊断急性胰腺炎 • 严重的腹痛、恶心 / 呕吐 • 血流动力学不稳定 	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停用 ICIs 治疗 • 泼尼松 / 甲泼尼龙, 1~2mg/ (kg · d) ^h • 可考虑联合吗替麦考酚酯治疗 • 静脉补液水化 • 请消化内科 /ICU 会诊, 转至专科诊治 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 免疫相关的胰腺毒性发病率不高（发生率：CTLA-4 单抗，0.9%~3%；PD-1 单抗，0.5%~1.6%；PD-1 联合 CTLA-4 单抗，1.2%~2.1%）^[1-2]。症状从急性胰腺炎到慢性胰腺炎均可发生^[3]。免疫相关性无症状淀粉酶 / 脂肪酶升高发生率较急性胰腺炎高（发生率：PD-1 单抗，淀粉酶升高 14%，脂肪酶升高 8%；PD-1 单抗联合 CTLA-4 单抗，淀粉酶升高 4%，脂肪酶升高 2%）。免疫相关性胰腺毒性常伴发其他 irAEs，尤其是小肠结肠炎（33%）和肝炎（21%）^[4]。
- b 对于免疫相关的胰腺毒性目前仍存在一定争议，包括淀粉酶 / 脂肪酶是否作为常规检测指标，无急性胰腺炎相关表现的 G3~4 的淀粉酶 / 脂肪酶升高是否作为新型免疫检查点抑制剂的剂量限制性毒性等。淀粉酶 / 脂肪酶升高尚有其他多种原因，如器官衰竭、肠梗阻、糖尿病酮症酸中毒等。

因此，目前多数文献认为若临床无明显的急性胰腺炎的可疑症状，常规可不做淀粉酶、脂肪酶检测^[5]。

- c 免疫相关性胰腺毒性是一种排除性诊断，鉴别诊断包括胰腺转移、其他原因所致的胰腺损伤（如酒精、高甘油三酯血症、胆管结石或胆泥淤积、自身免疫性胰腺炎、胰腺肿瘤、其他药物所致的损伤等）。
- d 淀粉酶升高的程度与急性胰腺炎的严重程度无关，但淀粉酶升高确系增加急性胰腺炎风险^[6]。
- e 典型的胰腺炎影像学表现包括但不限于以下情形：胰腺坏死；胰周炎性改变；前哨肠袢征（十二指肠、空肠充气扩张）；结肠截断征（结肠脾区扩张）；左侧腰大肌影消失；腹水；腹部无气等^[7]。
- f MD Anderson 一项针对 5 762 例患者的回顾性分析发现，大剂量水化有利于改变患者的长期转归（ $OR=0.21$, 95% CI 0.06~0.79, $P=0.022$ ）。因此，建议对 G3 及以上淀粉酶升高患者，采用大剂量水化，尤其是 48 小时内使用^[4]。生长抑素在淀粉酶 / 脂肪酶升高或急性胰腺炎中的应用，目前尚无文献报道。
- g 急性胰腺炎的评估包括是否有急性胰腺炎症状，上腹部增强 CT；若临床可疑而 CT 无阳性发现，行 MRCP；排除其他原因所致的胰腺炎（如酒精性、胆源性等因素）。
- h 临床症状缓解后，糖皮质激素需在 2~4 周内逐步减量。糖皮质激素停药后，仍需监测胰腺炎复发情况^[8]。

参考文献

- [1] RIBAS A, KEFFORD R, MARSHALL MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *Clin Oncol*, 2013, 31 (5): 616-622.
- [2] EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (5): 522-530.
- [3] HOFMANN L, FORSCHNER A, LOQUAI C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 190-209.
- [4] BRAHMER JR, LACCHETTI C, SCHNEIDER BJ, 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 Clin Oncol*, 2018, 36 (17): 1714-1768.
- [5] ISMAIL OZ, BHAYANA V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis ? . *Clin Biochem*, 2017, 50 (18): 1275-1280.
- [6] BANKS PA, BOLLEN TL, Dervenis C. Acute Pancreatitis Classification Working, Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013, 62 (1): 102-111.
- [7] ABU-SBEIH H, TANG T, LU Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury. *J Immunother Cancer*, 2019, 7 (1): 31.
- [8] HSU C, MARSHALL JL, HE AR. Workup and management of immune-mediated hepatobiliary pancreatic toxicities that develop during immune checkpoint inhibitor treatment. *Oncologist*, 2020, 25 (2): 105-111.

肺毒性（肺炎）^{a-f}

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	<ul style="list-style-type: none">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 ICI 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	<ul style="list-style-type: none">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	

肺毒性（肺炎）（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
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，需要使用药物干预治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ICI 治疗，直至降至 ≤ G1 • 静滴甲泼尼龙 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^e • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 3~7 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 	<p>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</p>

肺毒性（肺炎）（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
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	<ul style="list-style-type: none"> 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 静脉滴注甲泼尼龙 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，可考虑接受托珠单抗 (8mg/kg，在 14 天后可重复给药)，或英夫利西单抗 (5mg/kg) 静脉滴注 (在 14 天后可重复给药)，或吗啡麦考酚，1~1.5g/ 次，2 次/d，或静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)^e 	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			

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 免疫相关性肺炎是一种罕见但有致命威胁的严重不良事件，在PD-1/PD-L1抑制剂相关死亡事件中占35%^[1]。临床研究的数据显示，接受PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗的患者，肺炎发生率小于5%，3级以上的肺炎发生率为0~1.5%^[2-6]。与PD-L1抑制剂相比，接受PD-1抑制剂单药治疗的患者免疫相关性肺炎的发生率更高^[7-9]，PD-1抑制剂与PD-L1抑制剂导致所有级别的肺炎发生率分别为3.6%和1.3%，重症肺炎发生率为1.1%和0.4%^[4, 8]，与PD-1/PD-L1抑制剂相比，接受CTLA-4抑制剂单药治疗的患者免疫相关性肺炎发生率较低，1%左右^[10-12]。但PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂免疫相关性肺炎的发生率较PD-1/PD-L1更高^[13]。与恶性黑色素瘤患者相比，NSCLC、肾癌患者更易发生免疫相关性肺炎^[4]。值得注意的是，最近的研究提示在真实世界中，免疫相关性肺炎的发生率似乎更高（19%）^[14]。另外，还有约2%的患者可能发展为慢性免疫相关性肺炎，这些患者可能需要更长时间的免疫抑制剂治疗^[15]。总之，对于接受免疫检查点抑制剂的患者，应在治疗开始时定期提供患者教育，以期早期发现，早期干预。
- b 免疫相关性肺炎可能发生在治疗的任何阶段，其中位发生时间在2.8个月左右^[5]，与其他irAEs相比，肺炎发生的时间相对较晚，而联合治疗的患者肺炎发病时间较早，NSCLC发生肺炎的起始时间要早于恶性黑色素瘤^[16]。
- c 免疫相关性肺炎的高危人群：①接受EGFR-TKI联合ICIs治疗的驱动基因敏感突变阳性的NSCLC患者^[17-18]；②先前存在慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）、肺

纤维化、鳞癌、既往接受过胸部放疗、接受联合治疗的患者等，或目前存在肺部活动性感染的患者^[14, 19-21]；③接受 ICIs 治疗前外周血嗜酸性粒细胞绝对数（absolute eosinophil count, AEC）较高的患者^[22]。

- d 免疫相关性肺炎的临床症状主要包括呼吸困难（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，但是约 1/3 患者无任何症状，仅有影像学异常^[5]。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，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，需与肺部感染、肿瘤淋巴管扩散、肿瘤肺部进展及弥漫性肺泡出血相鉴别^[2-3, 23-24]。当影像学特点比较符合肺炎表现时，通常不建议行活检。经气管镜活检可能对于肿瘤播散引起的淋巴管炎或感染有鉴别作用。如实施再活检，需评估是否会取得特异性的诊断或能改变治疗策略。目前并无特异性的病理诊断确定是否为免疫相关肺炎。
- e 在所有肺炎病例中，72% 的患者为 1~2 级。与甲状腺炎和肝炎等自限性免疫反应不同，大部分的免疫相关性肺炎需要激素或免疫抑制剂的治疗^[14]。在大多数免疫治疗相关性肺炎的病例中，糖皮质激素仍然是目前主要的治疗手段，早期使用糖皮质激素干预是免疫相关毒性综合管理的关键目标。糖皮质激素应遵循缓慢减量的原则，需要 4 周以上（有时 6~8 周或更长）以预防 irAE 复发。对于 ≥4 周使用超过 20mg 泼尼松或等效剂量药物的患者，应考虑使用抗生素预防肺孢子菌肺炎。对于持续 6~8 周或更长时间使用超过 20mg 泼尼松或等效剂量药物的患者，可以考虑预防真菌感染。长期使用糖皮质激素时，还有发生骨质疏松的风险，应补充钙剂和维生

素 D。使用糖皮质激素治疗时，还要注意使用质子泵抑制剂预防胃肠道反应。对于 G3~4 疾病相关性肺炎的患者，若在激素初始治疗 48 小时内症状无缓解，则需要考虑联合免疫抑制剂治疗，包括托珠单抗或英夫利西单抗或麦考酚酯或 IVIG 治疗。多项回顾性研究与系列病例报道显示，大部分激素不敏感型 irAEs 患者能够从托珠单抗治疗中获益^[25-27]；此外，一项干预性临床试验的数据表明，托珠单抗在未使用激素干预的免疫相关性结肠炎、免疫相关性关节炎中也表现出良好的临床疗效和可控的安全性^[28]，临床获益率达 84%，5 例（25%）发生 3~4 级治疗相关 AEs，但都是可控制和可逆的，包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、结肠炎伴溃疡以及变态反应。在考虑使用 TNF- α 抑制剂治疗前，应行 T-Spot 试验排除结核、还需检测乙肝、丙肝病毒，并在治疗期间和治疗后几个月监测 HBV/HCV。但需要注意的是，免疫抑制剂用于治疗 irAEs 的疗效与安全性还需进一步明确。在一项回顾性研究中，在 65 例发生免疫相关性肺炎的患者中，有 12 例（18.5%）为激素不敏感型^[29]。糖皮质激素治疗失败后，7 例接受了 IVIG，2 例接受了英夫利西单抗治疗，3 例接受 IVIG 联合英夫利西单抗治疗。其中，接受英夫利西单抗治疗的 5 例患者均死于免疫相关性肺炎或感染并发症，而接受 IVIG 治疗的患者有 3 例（3/7, 42.9%）死于免疫相关性肺炎或感染并发症。另外一项回顾性研究分析了 TNF- α 抑制剂（n=20）或麦考酚酯（n=6）用于治疗激素不敏感型（n=12, 46%）与激素抵抗型（n=14, 54%）免疫相关性肺炎患者的疗效^[30]。10 例患者（10/26, 38%）得到持续改善，其中 3 例肺炎达到完全缓解（2 例是激素不敏感型，接受了英夫利西单抗联合麦考酚酯治疗，1 例是激素抵抗型，接受麦考酚酯单药治疗）。6 例患者（6/26, 23%）死于免疫相关性肺炎，3 例（3/26, 12%）死于感染并发症。近期一项 2 期研究正在评估英夫利西单抗或 IVIG 治疗用于激素不敏感型免疫相关

性肺炎的疗效 (NCT04438382)。另外一项评估托珠单抗治疗激素依赖性 irAEs 的Ⅱ期研究也正在进行中 (NCT04375228)，期待这些研究结果能够为免疫相关性肺炎患者提供更多的治疗选择。

- f 免疫相关的肺结节病，即肉瘤样肉芽肿反应，包括胸膜下小结节、纵隔淋巴结肿大以及胸腔积液，也与 ICIs 治疗相关，临床表现多样且具有个体特异性，通常包括咳嗽、哮喘、乏力、胸痛或完全无症状^[31-34]。影像学表现为纵隔淋巴结肿大、肺密度不均匀等改变，与疾病进展类似。通过超声支气管内镜、细针抽吸或经显微气管镜肺活检发现明确的上皮样非干酪性肉芽肿，有助于诊断^[35]。此外，确诊肺结节病需要排除感染和其他相关诊断，部分结节病也可能只有肺外病变。一旦肺结节病诊断成立，需进行眼部检查和基线心电图分析，以除外其他器官受累。同时，须立即暂停 ICIs 治疗，特别是广泛期的结节病 (分期 ≥ 2 期)、累及重要的肺外器官 (眼、心肌、神经系统和肾脏) 或结节病引起的高钙血症。如存在以下情况，需考虑对免疫相关性结节病进行治疗^[36]：①进行性的影像学改变；②持续和 / 或加重的肺部症状；③肺功能恶化，包括肺总量下降 $\geq 10\%$ ，用力肺活量下降 $\geq 15\%$ ，一氧化碳弥散功能下降 $\geq 20\%$ ；④同时累及其他肺外器官；⑤结节病相关性高钙血症。目前有关免疫相关性肺结节病的研究相对较少，多见于个案报道，因此有必要进一步探索该病的处理策略。

参考文献

- [1] WANG DY, SALEM JE, COHEN JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (12): 1721-1728.
- [2] NAIDOO J, PAGE DB, LI BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*, 2015, 26 (12): 2375-2391.
- [3] NISHINO M, GIOBBIE-HURDER A, HATABU H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (12): 1607-1616.
- [4] KHUNGER M, RAKSHIT S, PASUPULETI V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of trials. *Chest*, 2017, 152 (2): 271-281.
- [5] NAIDOO J, WANG X, WOO KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (7): 709-717.
- [6] SEARS CR, PEIKERTT, POSSICK JD, et al. Knowledge gaps and research priorities in immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: An official american thoracic society research statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (6): e31-e43.
- [7] BAXI S, YANG A, GENNARELLI RL, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2018, 360: k793.
- [8] PILLAI RN, BEHERA M, OWONIKOKO TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibi-

- tors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*, 2018, 124 (2): 271-277.
- [9] PEROL M. Multidisciplinary approach of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: A key to address knowledge and management gaps. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (8): 1261-1264.
 - [10] CHUZI S, TAVORA F, CRUZ M, et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res*, 2017, 9: 207-213.
 - [11] KHOJA L, DAY D, WEI-WU CHEN T, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Ann Oncol*, 2017, 28 (10): 2377-2385.
 - [12] CHAN KK and BASS AR. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ*, 2020, 369: m736.
 - [13] NAIDOO J, LONG G and HELLMANN M. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (22): 2590.
 - [14] SURESH K, VOONG KR, SHANKAR B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: Incidence and risk factors. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (12): 1930-1939.
 - [15] NAIDOO J, COTTRELL TR, LIPSON EJ. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (1): e000840.
 - [16] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*, 2017, 50 (2): 1700050.
 - [17] AHN, MJ YJ, YU H, et al. 136O: osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase I b trial. *J Thorac Oncol*, 2016, 11: S115.
 - [18] OSHIMA Y, TANIMOTO T, YUJI K, et al. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (8): 1112-1115.
 - [19] 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. *Lung Cancer*, 2018, 125: 150-156.
- [20] YAMAGUCHI T, SHIMIZU J, HASEGAWA T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Lung Cancer*, 2018, 125: 212-217.
 - [21] ZHANG M, FAN Y, NIE L, et al. Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and preexisting interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2022, 161 (6): 1675-1686.
 - [22] CHU X, ZHAO J, ZHOU J, et al. Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer*, 2020, 150: 76-82.
 - [23] NISHINO M, RAMAIYA N H, AWAD M M, et al. PD-1 Inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: Radiographic patterns and clinical course. *Clinical Cancer Research*, 2016, 22 (24): 6051-6060.
 - [24] HWANG WL, NIEMIERKO A, HWANG KL, et al. Clinical outcomes in patients with metastatic lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors and thoracic radiotherapy. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (2): 253-255.
 - [25] MOI L, BOUCHAAB H, MEDEROS N, et al. Personalized cytokine-directed therapy with tocilizumab for refractory immune checkpoint inhibitor-related cholangiohepatitis. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (2): 318-326.
 - [26] CAMPOCHIARO C, FARINA N, TOMELLERI A, et al. Tocilizumab for the treatment of immune-related adverse events: A systematic literature review and a multicentre case series. *Eur J Intern Med*, 2021, 93: 87-94.
 - [27] DOMS J, PRIOR J O, PETERS S, et al. Tocilizumab for refractory severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Ann Oncol*, 2020, 31 (9): 1273-1275.
 - [28] HOLMSTROEM RB, NIELSEN OH, JACOBSEN S, et al. COLAR: Open-label clinical study of IL-6 blockade with tocilizumab for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced colitis and arthritis. *J Immunother Canc*

cer, 2022, 10 (9): e005111.

- [29] BALAJI A, HSU M, LIN TC, et al. Steroid-refractory PD-(L) 1 pneumonitis: Incidence, clinical features, treatment, and outcomes. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (1): e001731.
- [30] BEATTIE J, RIZVI H, FUENTES P, et al. Success and failure of additional immune modulators in steroid-refractory/resistant pneumonitis related to immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (2): e001884.
- [31] KIM KW, RAMAIYA NH, KRAJEWSKI KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: Imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs*, 2013, 31 (4): 1071-1077.
- [32] TIRUMANI SH, RAMAIYA NH, KERALIYA A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3 (10): 1185-1192.
- [33] AL-DLIW M, MEGRI M, SHAHOUB I, et al. Pembrolizumab reactivates pulmonary granulomatosis. *Respir Med Case Rep*, 2017, 22: 126-129.
- [34] NOGUCHI S, KAWACHI H, YOSHIDA H, et al. Sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab treatment in a lung cancer patient. *Case Rep Oncol*, 2018, 11 (2): 562-566.
- [35] LAINEZ S, TISSOT C, COTTIER M, et al. EBUS-TBNA can distinguish sarcoid-like side effect of nivolumab treatment from tumor progression in non-small cell lung cancer. *Respiration*, 2017, 94 (6): 518-521.
- [36] MENZER C, BEEDGEN B, ROM J, et al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur J Cancer*, 2018, 104: 239-242.

骨关节与肌毒性^{a-c}

炎性关节炎 (IA)^d

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	<p>评估:</p> <ul style="list-style-type: none">详细询问类风湿病史及骨关节体格检查, 以及脊柱检查行 X 线或其他影像检查, 排除转移或评估关节受损情况生化检查: 症状持续患者检测抗核抗体 (ANA)、类风湿因子 (RF)、抗环瓜氨酸肽 (CCP)、ESR、CRP, 若考虑反应性关节炎或影响脊柱, 检测 HLA-B27 <p>治疗:</p> <ul style="list-style-type: none">继续 ICIs镇痛: 对乙酰氨基酚或 / 和 NSAIDs。如果 NSAIDs 无效, 考虑使用小剂量泼尼松, 10~20mg/d × 4 周^e。如果症状无改善, 升级为 2 级管理治疗	根据受累关节的部位和数目, 考虑关节内局部使用类固醇激素	

IA. inflammatory arthritis, 炎性关节炎。

毒性管理

炎性关节炎（IA）（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G2	中度疼痛伴炎症改变，红斑，关节肿胀；影响工具性使用的日常生活活动能力（ADL）	<p>评估：</p> <ul style="list-style-type: none"> 病史、体格检查及实验室检查同上 临床症状明显的关节炎患者建议行 B 超或者联合关节磁共振检查 <p>治疗：</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs 增加镇痛药或增加 NSAIDs 剂量 使用泼尼松 $0.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$，或甲泼尼松 $10\sim 20\text{mg}/\text{d}$（或等效剂量）4~6 周^e 若用药 4 周，症状没有改善，升级为 3 级管理治疗 若有关节肿胀或症状持续 ≥ 4 周，建议尽早请风湿科专家会诊^g 	根据受累关节的部位和数目，考虑关节内局部使用类固醇激素，检查早期骨损伤情况	
G3~4	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	<ul style="list-style-type: none"> 检查：同 G2 暂停或永久停用 ICIs^h 使用泼尼松或甲泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 4\sim 6$ 周^e 如果 2 周内症状无改善，考虑使用 NMARD^f 请风湿科会诊^g 		

肌炎ⁱ

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度无力，伴或不伴疼痛	<p>检查：</p> <ul style="list-style-type: none">全面体格检查和实验室检查^j <p>治疗：</p> <ul style="list-style-type: none">继续 ICIs如果肌酸激酶和 / 或醛缩酶水平升高并伴有肌力减弱，可给予泼尼松 0.5mg/ (kg · d) 起始剂量有指征，排除相关禁忌证后，可给予对乙酰氨基酚或 NSAIDs 镇痛治疗暂停他汀类药物		

肌炎（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G2	<p>中度无力，伴或不伴疼痛，影响年龄相当的使用工具性ADL</p> <p>检查：</p> <ul style="list-style-type: none"> 详细询问病史及体格检查，血液学检查，肌电图，关节受累可行MRI <p>治疗：</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停ICIs直至相关症状控制，肌酸激酶恢复至正常水平且泼尼松剂量<10mg，若症状加重，按照G3处理排除相关禁忌证后，可给予NSAIDs镇痛治疗 如果肌酸激酶≥3倍ULN，按照0.5~1mg/(kg·d)泼尼松（或等效剂量其他药物）给予治疗^d 请风湿科或神经科会诊 		<p>对于出现G2症状或客观指标异常（如酶谱升高、肌电图异常、肌肉MRI或活检异常）的患者，可考虑永久停用ICIs。CK恢复正常或肌炎临床症状缓解后再考虑重启ICIs</p>	

肌炎（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3~4	重度无力，伴或不伴疼痛，影响自理性 ADL	<p>检查：同 G2</p> <p>治疗：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 暂停 ICIs 直至停用免疫治疗后恢复至 G1，若有心肌受损，需永久停用 ICIs • 症状严重考虑收住入院 • 请风湿科或神经内科会诊^g • 使用 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 甲泼尼龙（或等效剂量其他药物）^f • 若出现严重症状，如严重无力致活动受限、心脏、呼吸、吞咽受累，需考虑 $1\sim2\text{mg}/\text{kg}$ 甲泼尼松静推或大剂量弹丸式注射 	<ul style="list-style-type: none"> • 考虑静脉 IVIG 治疗 • 经风湿科或神经科医师会诊后，症状严重或急性患者考虑血浆置换 	

注：上述证据类别全部为 2A 类。

肌痛^k

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度僵硬、疼痛	<p>检查:</p> <ul style="list-style-type: none"> 详细询问类风湿病史，进行关节和皮肤检查，完成血液检查^l <p>治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> 继续 ICIs 有指征，排除相关禁忌证后，可给予对乙酰氨基酚或 NSAIDs 镇痛治疗 	少数患者并发巨细胞动脉炎 (GCA)，检查是否有颞动脉炎(如头痛、视力障碍、颌跛行)，出现相关症状需请眼科急会诊，以行动脉活检，避免永久性失明	
G2	中度僵硬、疼痛，影响年龄相当的使用工具性ADL	<p>检查:</p> <ul style="list-style-type: none"> 详细询问类风湿病史，进行关节和皮肤检查，完成血液检查^l <p>治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs 直至症状控制^e，泼尼松用量小于 10mg；若症状加重，按照 G3 处理 泼尼松 20mg/d 或等效剂量，症状改善后逐步减量^c 4 周后症状无改善，按照 G3 处理 请风湿科专家会诊 		

肌痛（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3-4	重度僵硬、疼痛，影响自理性 ADL	<p>检查：同 G2</p> <p>治疗：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 暂停 ICIs 直至停用免疫治疗后恢复至 G1 • 请风湿科专家会诊 • 泼尼松 40mg/d 或甲泼尼松 1~2mg/kg 或等效剂量，若症状无改善或需更大剂量糖皮质激素，需考虑其他免疫抑制剂治疗（甲氨蝶呤、托珠单抗^f） • 症状严重需收治入院 • 对症镇痛 	<ul style="list-style-type: none"> • 考虑静脉 IVIG 治疗 • 考虑血浆置换 	

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 关节痛和肌痛在使用 ICIs 过程中比较多见，临床研究报道发病率可高达 40%^[1-2]，关节痛发生率为 1%~43%，肌痛为 2%~20%^[2]。对患者的生活质量影响较大。临床医生需根据患者新增的关节疼痛判断是否有炎性关节炎。最多见的是骨关节 / 肌肉类风湿样改变，如关节炎、肌炎、肌痛等。PD-1/PD-L1 单抗、CTLA-4 单抗均可出现此类不良反应，更多见于 PD-1/PD-L1 单抗及联合免疫治疗，大小关节均可累及^[1]，在开始 ICIs 治疗的任何时间段都可能发生。

- b 目前在各类分级中，肌肉骨骼症状（如关节炎和肌炎引起的）很难描述。由于大部分肿瘤患者本身都存在肌肉骨骼相关的症状和主诉^[3-4]，肿瘤患者诊断为类风湿性 / 肌肉骨骼毒性诊断较困难。
- c 类风湿性 / 骨骼肌毒性的临床表现主要包括：关节疼痛、肿胀；晨起活动不灵 / 晨僵持续约 30~60 分钟；NSAIDs 或糖皮质激素可改善相关症状。近期有文献报道了炎症性关节炎的诊断流程^[3]。
- d 在接受 ICIs 治疗的患者中，关节痛发生率约 15%，但炎症性关节炎的发生率，特别是中度以下关节炎的发生率未见系统性的报道^[1]。
- e 用药至症状改善至 ≤ G1 后，逐渐减量 4~6 周。
- f 若 6~8 周后糖皮质激素剂量不能减少到 10mg/d，则考虑使用缓解疾病的抗风湿性药物（DMARD）。合成 DMARD 包括甲氨蝶呤、来氟米特、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶，单独或联合应用；生物 DMARD 包括抗细胞因子治疗，如 TNF-α 或 IL-6 拮抗剂。IL-6 抑制剂托珠单抗可引起极为罕见的肠穿孔，因此对于并发免疫相关结肠炎或消化道转移的患者需慎用或禁用。在使用 DMARD 之前，需检测 HBV、HCV 病毒，隐匿或者活动性结核，对于持续用药>1 年的患者，建议每年进行一次上述检测，直至治疗结束。
- g 建议所有中度症状以上的炎症性关节炎患者转风湿科治疗。如果患者症状持续时间>6 周或每日泼尼松剂量>20mg（或等效其他药物），且无法在 4 周内减量至<10mg/d，也建议转风湿科或神经科就诊^[3]。
- h 若恢复到 ≤ 1 级，在咨询风湿科医师的前提下，可考虑重启 ICIs。
- i ICIs 引起的肌炎较为少见，但严重情况下会危及生命。PD-1/PD-L1 单抗（1%）较 CTLA-4（<1%）

- 更为多见^[2]。患者可表现为无力，自近端肢体开始，站立、上臂抬举、活动受限，严重时可有肌痛。肌炎可有爆发性坏死情况，包括横纹肌溶解累及心肌而危及生命，需紧急救治^[5]。
- j 包括详细询问类风湿病史、神经性疾病史，体格检查包括肌力评估、皮肤检查以明确是否存在皮肌炎。肌炎患者肌肉无力比疼痛更具典型性。血液检查包括评估炎症指标 ESR、CRP，CK、醛缩酶、AST、ALT、LDH 也可能升高。肌钙蛋白升高往往有心肌受累，需进一步行心电图或心肌 MRI 检查。自身抗体阳性需考虑是否存在重症肌无力。若诊断不明确，可行肌电图、MRI 等检查，或者肌活检。
 - k 肌痛可表现为近端肢体或远端肢体疼痛，伴随严重乏力^[6]。患者可表现为关节痛而无典型的滑膜炎改变，或 B 超或 MRI 仅表现为少量肩关节渗出^[6]。
 - l 血液检查包括 ANA、RF、抗 CCP、炎症指标（ESR 和 CRP）、CK 等以鉴别肌炎。

参考文献

- [1] SUAREZ-ALMAZOR ME, KIM ST, ABDEL-WAHAB N, et al. Review: Immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69 (4): 687-699.
- [2] CAPPELLI LC, GUTIERREZ AK, BINGHAM CO 3rd, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69 (11): 1751-1763.
- [3] NAIDOO J, CAPPELLI LC, FORDE PM, et al. Inflammatory arthritis: A newly recognized adverse event of immune

checkpoint blockade. Oncologist, 2017, 22 (6): 627-630.

- [4] WOODWORTH T, FURST DE, ALTEN R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II : The rheumatology common toxicity criteria v. 2. 0. J Rheumatol, 2007, 34 (6): 1401-1414.
- [5] JOHNSON DB, BALKO JM, COMPTON ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. N Engl J Med, 2016, 375 (18): 1749-1755.
- [6] BELKHIR R, BUREL SL, DUNOGEANT L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. Ann Rheum Dis, 2017, 76 (10): 1747-1750.

输注反应^{a-c}

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 50%	<ul style="list-style-type: none">• 暂停输液，直至问题解决• 可选用 NSAIDs、抗组胺药物、糖皮质激素等对症处理• 后续治疗考虑增加预处理步骤	

输注反应 (续)

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G2	较重的反应	<ul style="list-style-type: none"> 中断输液至恢复到 G0~1 对症处理（如抗组胺药、NSAIDs） 重启输注前 24 小时内进行预处理 输注时减慢滴速 50% 	必要时应用糖皮质激素	
G3	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ICIs 对症处理 请过敏相关专科会诊 		
G4	威胁生命的后果	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ICIs 紧急处理 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a ICIs 输注反应相关的症状通常表现为低热、畏寒、头痛或恶心，高级别反应可包括心动过速、血压不稳定、低氧血症、胸痛、咳嗽、呼吸短促、喘息、潮红、出汗、荨麻疹或瘙痒炎、血管性水肿、晕厥前期或晕厥。在接受阿维鲁单抗（avelumab）治疗的患者中，98.6% 的输注反应发生于前 4 次输注时，其中 3 级以上不良反应发生率为 2.7%，因此，前 4 次治疗前推荐给予对乙酰氨基酚和抗组胺药物进行预处理；而接受其他 ICIs 治疗时，输注反应的发生率低于 10%^[1-2]。伊匹木单抗似乎具有较好的耐受性。在接受苯海拉明和 / 或糖皮质类激素预处理的患者中^[3]，输注时间超过 30 分钟（标准时间为 90 分钟）的患者中，伊匹木单抗引起的输注反应发生率 <6%，严重的、危及生命的输注反应率 <2%^[3]。
- 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%^[4]。
- c 对轻微或中度的输注反应，减慢输液速度或暂停输液，或给予对症治疗即可控制。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，对再次发生输注反应者也需要考虑永久停药。

参考文献

[1] 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 Immunother Cancer, 2017, 5 (1): 95.

- [2] WEBER JS, KUDCHADKAR RR, YU B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or-naïve melanoma. J Clin Oncol, 2013, 31 (34): 4311-4318.
- [3] BUROTT M, GORMAZ JG, SAMTANI S, et al. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. Semin Oncol, 2018, 45 (3): 164-169.
- [4] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, TAFRESHI A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2018, 379 (21): 2040-2051.

少见毒性管理

神经毒性^a

重症肌无力 (MG)^b

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1 ^c	无			
G2	MG 严重程度评分 1~2 级，症状影响日常生活活动	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICIs，对于 MGFA 1~2 的患者，当症状完全消失且激素减量至停药后可考虑恢复用药由于患者病情可能出现迅速恶化，强烈建议住院治疗吡斯的明，30mg/ 次，3 次 /d，可逐渐将剂量增加到 120mg/ 次，4 次 /d可以给予泼尼松，1~1.5mg/(kg·d)，口服，但剂量不超过 100mg/d^d		

重症肌无力（MG）（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3~G4	MG 严重程度 评分 3-4 级， 生活不能自理， 日常生活需要帮助 并可能危及生命	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止 ICIs • 住院治疗可能需要 ICU 水平的监护，并请神经科会诊 • 甲泼尼龙起始量为 $1\sim2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$，根据病情调整剂量 • 避免使用可能加重肌无力的药物^e 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG $0.4\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或者血浆置换，连续 5 天 • 如果血浆置换或静脉输注免疫球蛋白无效考虑加用利妥昔单抗 ($375\text{mg}/\text{m}^2$ 每周 1 次 \times 4 周或 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 每 2 周 1 次 \times 2 周) • 注意肺功能、神经系统症状 	

注：上述证据类别全部为 2A 类。

吉兰 - 巴雷综合征 (GBS)^f

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1 ^f	无			
G2	中度，影响工具性 ADL	<ul style="list-style-type: none">永久停止 ICIs住院治疗，ICU 级别监护，密切监测神经系统症状和呼吸功能请神经内科会诊IVIG 0.4g/ (kg · d)，或者血浆置换，连续 5 天	甲泼尼龙 1g/d，连续 5 天，在随后 4-6 周内逐渐减量，与 IVIG 或血浆置换联合应用	
G3	重度，自我护理能力受限，需要帮助			
G4	危及生命，需要紧急治疗	<ul style="list-style-type: none">对于特发性 GBS 一般不推荐用糖皮质激素，但对于免疫治疗相关的 GBS，可尝试使用甲泼尼龙起始量为 2~4mg/ (kg · d)，根据病情调整剂量对疼痛患者，给予非阿片类药物治疗疼痛		

注：上述证据类别全部为 2A 类。GBS. Guillain-Barré syndrome，吉兰 - 巴雷综合征。

周围神经病变

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度，无症状和功能障碍	暂停 ICIs 并监测症状至少 1 周，当继续使用 ICIs，须密切监测症状变化		
G2	中度，影响患者 ADL	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停 ICIs，当症状缓解至 $\leq G1$ 时，可考虑恢复用药。 • 密切观察，当进展时使用泼尼松 $0.5\sim1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 	使用加巴喷丁、普瑞巴林或度洛西汀镇痛	
G3~4	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助，严重者可能是 GBS，应按此进行处理	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止 ICIs • 住院治疗 • 请神经内科会诊 • 甲泼尼龙 $2\sim4\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$，并按照 GBS 进行处理 		

自主神经病变

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度，无症状和功能障碍	暂停 ICIs 并监测症状至少 1 周，当继续使用 ICIs，须密切监测症状变化		
G2	中度，影响患者 ADL	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICIs，当症状缓解至 $\leq G1$ 时，可考虑恢复用药。密切观察，当进展时使用泼尼松 $0.5\sim1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$请神经内科会诊		
G3~4	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助	<ul style="list-style-type: none">永久停止 ICIs住院治疗请神经内科会诊甲泼尼龙 1g/d，连用 3 天，然后口服类固醇		

无菌性脑膜炎^h

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度，无脑神经症状，不影响患者工具性 ADL	暂停 ICI，恢复用药须向患者说明风险及获益 可密切观察而不使用类固醇		
G2	中度，影响患者工具性 ADL	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICI，恢复用药须向患者说明风险及获益泼尼松 0.5~1mg/ (kg · d) 或甲泼尼龙 1mg/ (kg · d)，根据病情调整剂量神经内科会诊	在获得脑脊液 (CSF) 检测结果前可考虑经验性使用抗病毒治疗（如静脉输注阿昔洛韦）和抗菌治疗	
G3	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICI泼尼松 0.5~1mg/ (kg · d) 或甲泼尼龙 1mg/ (kg · d)，根据病情调整剂量		
G4	危及生命，需要紧急治疗	<ul style="list-style-type: none">考虑住院治疗神经内科会诊		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

脑炎ⁱ

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度，无脑神经症状，不影响患者工具性 ADL	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICIs，恢复用药须向患者说明风险及获益甲泼尼龙，1~2mg/ (kg · d)，根据病情调整剂量	考虑静脉输注阿昔洛韦直至获得病原体聚合酶链反应(PCR)结果报告	
G2	中度，影响患者工具性 ADL			
G3	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICIs，恢复用药须向患者说明风险及获益神经内科会诊甲泼尼龙，1~2mg/ (kg · d)，根据病情调整剂量		
G4	危及生命，需要紧急治疗	<ul style="list-style-type: none">如果症状严重或者出现寡克隆带，给予甲泼尼龙，1g/d，连续3~5天，同时给予 IVIG，0.4g/ (kg · d) 或者血浆置换，连续5天如果病情进展或出现自身免疫性脑病，给予利妥西单抗		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

脱髓鞘病变（包括多发性硬化、横断性脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、
视神经炎和神经脊髓炎）^j

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	轻度，无脑神经症状，不影响患者工具性 ADL	可继续使用 ICIs，除非出现症状无法改善或恶化		
G2	中度，影响患者工具性 ADL	<ul style="list-style-type: none"> • 停止 ICIs • 神经内科会诊 • 排除感染后开始泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$，并在 1 个月后逐渐减量 		
G3	重度，生活不能自理，日常生活需要帮助	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止 ICIs • 请神内科会诊 • 使用非阿片类药物（如普瑞巴林、加巴喷丁或度洛西汀）治疗神经性疼痛 • 给予高剂量甲泼尼龙冲击治疗，$1\text{g}/\text{d}$ 	若 3 天后症状无改善或持续恶化，考虑静脉输注 IVIG 或进行血浆置换	
G4	危及生命，需要紧急治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停止 ICIs • 请神内科会诊 • ICU 级别住院护理 • 给予高剂量甲泼尼龙冲击治疗，$1\text{g}/\text{d}$ 	若 3 天后症状无改善或持续恶化，考虑静脉输注 IVIG 或进行血浆置换	

注：上述证据类别全部为 2A 类。

毒性管理

【注释】

- a 免疫相关性神经系统毒性并不常见，接受抗CTLA-4抑制剂治疗的患者发生率为3.8%，接受PD-1抑制剂治疗的患者为6.1%，接受二者联合治疗的患者为12%。大多数免疫相关性神经系统毒性为1~2级非特异性症状，3~4级及以上免疫相关性神经系统毒性发生率低于1%，中位发生时间6周^[1-2]。诊断免疫相关性神经系统毒性需要排除其他病因导致的中枢和周围神经系统症状，如肿瘤进展、中枢神经系统转移、感染、糖尿病神经病变或维生素B₁₂缺乏等，因此需要详细询问病史、全面神经系统检测，脑磁共振、脑脊液检查，如有必要可行活检明确诊断。患者发生免疫相关性神经系统毒性时，建议尽早请神经内科会诊，必要时转科治疗。
- b 诊断重症肌无力，建议行全面的神经系统检查，包括：乙酰胆碱受体抗体及抗肌肉特异性激酶抗体、ESR、CRP、肌酸激酶、醛缩酶、肌钙蛋白检测，肺功能评估，肌电图重复神经电刺激和神经传导检查，脑和/或脊髓MRI检查^[3-4]。
- c 免疫相关性重症肌无力分级从2级开始，没有1级。
- d 既往关于重症肌无力处理的相关文献中提到40%~50%患者使用激素特别是大剂量激素可能诱发肌无力危象。
- e 可能导致重症肌无力恶化的药物包括β受体拮抗剂、含镁离子药物、喹诺酮类、氨基糖苷类及大环内酯类抗生素等。
- f 诊断吉兰-巴雷综合征，建议行脑脊液检查、脊髓MRI检查、神经电生理检查、肺功能检查、格林-巴利分型抗体检查（如CQ1b）等^[5]。

- g 免疫相关性吉兰 - 巴雷综合征分级从 2 级开始，没有 1 级。
- h 诊断无菌性脑膜炎，建议行脑脊液常规、细菌培养、病毒 PCR 检查（排除细菌、病毒性脑炎）等，以及脑 MRI、血皮质醇、ACTH 等检查（排除脑转移、垂体、肾上腺功能异常）^[6]。
- i 诊断自身免疫性脑炎，建议行脑脊液常规、细胞学、革兰氏染色、细菌培养、单纯疱疹病毒及其他病毒 PCR 检测、寡克隆带检查，脑 MRI 检查，血常规、ESR、CRP、甲状腺功能、甲状腺球蛋白、抗中性粒细胞胞浆抗体、病毒血清学等检查（排除细菌、病毒性脑炎及无菌性脑膜炎）^[7]。
- j 诊断横断性脊髓炎，建议行头颅和脊髓 MRI 检查，脑脊液常规、细胞学、病毒 PCR 检测、寡克隆带、神经抗原检测，血液维生素 B₁₂、HIV、TSH、抗 RO/La 抗体、抗水通道蛋白 -4 IgG 等检查^[8]。

参考文献

- [1] CUZZUBBO S, JAVERI F, TISSIER M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. Eur J Cancer, 2017, 73: 1-8.
- [2] SPAIN L, WALLS G, JULVE M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: A single centre experience and review of the literature. Ann Oncol, 2017, 28 (2): 377-385.
- [3] SHIRAI T, SANO T, KAMIO F, et al. Acetylcholine receptor binding antibody-associated myasthenia gravis and rhabdomyolysis induced by nivolumab in a patient with melanoma. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46 (1): 86-88.
- [4] JOHNSON DB, SARANGA-PERRY V, LAVIN PJ, et al. Myasthenia gravis induced by ipilimumab in patients with

metastatic melanoma. J Clin Oncol, 2015, 33 (33): e122-e124.

- [5] WILGENHOF S, NEYNS B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. Ann Oncol, 2011, 22 (4): 991-993.
- [6] STEIN MK, SUMMERS BB, WONG CA, et al. Meningoencephalitis following ipilimumab administration in metastatic melanoma. Am J Med Sci, 2015, 350 (6): 512-513.
- [7] WILLIAMS TJ, BENAVIDES DR, PATRICE KA, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. JAMA Neurol, 2016, 73 (8): 928-933.
- [8] O'KANE GM, LYONS TG, COLLERAN GC, et al. Late-onset paraplegia after complete response to two cycles of ipilimumab for metastatic melanoma. Oncol Res Treat, 2014, 37 (12): 757-760.

血液毒性^{a-d}

溶血性贫血^e

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	Hb 正常下限 ~ 100g/L	继续 ICIs, 同时密切随访		
G2	Hb 100~80g/L	<ul style="list-style-type: none">• 暂停或者永久停用 ICIs• 使用 0.5~1mg/ (kg · d) 泼尼松		

溶血性贫血（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	Hb < 80g/L； 考虑输血	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停用 ICIs • 泼尼松, 1~2mg/ (kg · d) 	<ul style="list-style-type: none"> • 考虑住院治疗 • 输注红细胞纠正贫血，使非心脏病患者 Hb 达到 70~80g/L • 根据患者情况确定是否请血液科会诊 	补充叶酸, 1mg/d
G4	危及生命，需 要紧急治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停用 ICIs • 住院治疗 • 请血液科会诊 • 泼尼松, 1~2mg/ (kg · d), 如果 无效或恶化，给予免疫抑制剂， 如利妥昔单抗、IVIG、 环孢素、吗替麦考酚酯、 英夫利西单抗或 ATG 等 	输注红细胞纠正贫血	

注：上述证据类别全部为 2A 类。

毒性管理

再生障碍性贫血^{f, g}

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	中性粒细胞计数 $>0.5 \times 10^9/L$, 骨髓增生程度 $<\text{正常 } 25\%$, 外周血小板计数 $>20 \times 10^9/L$, 网织红细胞计数 $>20 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs, 密切随访 造血生长因子治疗 根据指南进行输血^d 		
G2	骨髓增生程度 $<\text{正常 } 25\%$, 中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$, 外周血小板计数 $<20 \times 10^9/L$, 网织红细胞计数 $<20 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs, 每天密切随访, 造血生长因子治疗 ATG+ 环孢素 输血支持治疗 	HLA 分型和骨髓移植评估	
G3~G4	骨髓增生程度 $<\text{正常 } 25\%$, 中性粒细胞计数 $<0.2 \times 10^9/L$, 外周血小板计数 $<20 \times 10^9/L$, 网织红细胞计数 $<20 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs, 每天密切随访 血液科会诊 造血生长因子治疗 ATG+ 环孢素 环磷酰胺治疗 输血 	对难治性患者给予艾曲波帕和支持治疗	

注：上述证据类别全部为 2A 类。

免疫性血小板减少症^h

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 ~ $75 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 继续 ICIs，并密切临床随访和实验室检查 可同步使用常规升血小板药物，如重组人血小板生成素 		
G2	血小板计数 $75 \times 10^9/L \sim$ $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs，密切随访及治疗，如果恢复到 I 级可继续治疗 常规升血小板药物无效，给予泼尼松，$0.5\sim2mg/(kg \cdot d)$，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，IVIG 可以和糖皮质激素一起应用	
G3	血小板计数 $50 \times 10^9/L \sim$ $25 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICIs，密切随访及治疗，如果恢复到 I 级可继续治疗 血液科会诊 	血小板生成素受体激动剂 (TPO-RA)、利妥昔单抗	
G4	血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> 常规升血小板药物无效，给予泼尼松，$1\sim2mg/(kg \cdot d)$，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，$1g/kg$，并根据需要重复使用 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

毒性管理

获得性血友病ⁱ

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	凝血因子活性 5%~40% 及 0.05~0.4IU/ml	<ul style="list-style-type: none">暂停使用 ICIs, 严密评估风险和获益后决定能否重新使用给予 0.5~1mg/(kg·d) 泼尼松输血支持治疗如有出血, 请血液科会诊		
G2	凝血因子活性 1%~5% 及 0.01~0.05IU/ml	<ul style="list-style-type: none">暂停使用 ICIs, 严密评估风险和获益后决定能否重新使用血液科会诊根据 Bethesda 法检测抑制物的表达水平选择凝血因子替代治疗给予 1mg/(kg·d) 泼尼松 ± 利妥昔单抗 (375mg/kg, 每周, 共 4 周) ± 1~2mg/(kg·d) 环磷酰胺输血支持治疗		

获得性血友病 (续)

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3~G4	凝血因子活性<1% 及<0.01IU/ml	<ul style="list-style-type: none">永久停止使用 ICIs血液科会诊根据 Bethesda 法检测抑制物的表达水平选择凝血因子替代治疗给予 1mg/(kg·d) 泼尼松 ± 利妥昔单抗 ± 1~2mg/(kg·d)环磷酰胺输血如果继续恶化，给予环孢素或免疫抑制剂治疗		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

获得性血栓性血小板减少性紫癜（TTP）^j

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	有红细胞破坏的证据（分裂细胞增多症），但无贫血、肾功能不全或血小板减少	<ul style="list-style-type: none">暂停使用 ICIs，权衡风险和获益后决定是否恢复使用 ICIs给予泼尼松 0.5~1mg/ (kg · d)		
G2	有红细胞破坏的证据（分裂细胞增多症），但无临床症状，有 G2 贫血和血小板减少			

TTP, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, 获得性血栓性血小板减少性紫癜。

获得性血栓性血小板减少性紫癜（TTP）（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	实验室检查发现具有临床后果的证据（G3 血小板减少、贫血和肾功能不全）	<ul style="list-style-type: none"> 暂停使用 ICIs，权衡风险和获益后决定是否恢复使用 ICIs 在血液科的配合下，启动血浆置换（PEX），进一步的 PEX 取决于临床进展 静脉注射甲泼尼龙，1g/d，连续 3 天，第一次给药通常在第一次 PEX 后立即进行，对血小板计数有反应的患者停止 PEX 		
G4	有威胁生命的后果（如中枢神经系统出血、血栓形成或栓塞或肾衰竭）	<ul style="list-style-type: none"> 可使用利妥昔单抗治疗 如果 ADAMTS13 活性水平为 10IU/dL 或为正常值 10%，或 ADAMTS13 IgG 升高，可考虑使用卡培拉珠单抗 如果停止 PEX 后 3~5 天内没有恶化，则在 2~3 周内逐渐减量糖皮质激素，完成利妥昔单抗、卡培拉珠单抗治疗 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

毒性管理

溶血性尿毒症综合征 (HUG)^k

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1~2	无贫血临床后果和Ⅱ级血小板减少症的红细胞破坏(血细胞增多症)的证据	<ul style="list-style-type: none">继续使用 ICI s, 密切随访和实验室评估支持性治疗		
G3	具有临床后果的实验室检查结果(如肾功能不全和瘀点)	<ul style="list-style-type: none">永久停用 ICI s血液科会诊使用依库珠单抗(抗 C5 抗体), 900mg, 1 次 / 周, 连用 4 周, 第 5 周使用 1 200mg, 此后 1 200mg, 每 2 周 1 次		
G4	威胁生命的后果(如中枢神经系统血栓形成或栓塞或肾衰竭)			

毒性管理

注: 上述证据类别全部为 2A 类。HUG, hemolytic uremic syndrome, 溶血性尿毒症综合征。

【注释】

- a 免疫相关的血液毒性并不多见，包括溶血性贫血、再生障碍性贫血、免疫性血小板减少（ITP）、获得性血友病 A、获得性血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、溶血性尿毒症综合征（HUG）、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（LHL）、淋巴细胞减少症、中性粒细胞减少症等。其中，溶血性贫血和 ITP 最常见。免疫相关的血液毒性症状多样，其中溶血性贫血可表现为虚弱、皮肤苍白、黄疸、尿色深、发热和心脏杂音。再生障碍性贫血症状包括疲劳、呼吸急促、心率加快或不规则、脸色苍白、不明原因或容易瘀伤、出血、皮疹、头晕、头痛和发热。ITP 可表现为容易或过度瘀伤、瘀斑（常见于小腿）、牙龈或鼻出血、血尿或便血。获得性血友病 A 可引起皮下出血和 / 或肌肉、消化道、泌尿生殖系统和腹膜后出血^[1]。
- b 免疫相关的血液毒性总体发生率不高，低于 1%；既往发生过免疫相关的血液毒性的患者重启免疫治疗会增加毒性发生的概率，达到 43%。大多数免疫相关的血液毒性是 2 级以下，少部分毒性包括溶血性贫血、再生障碍性贫血、ITP 等，可能危及生命^[2]。CheckMate 078 研究显示，在纳武利尤单抗相关血液系统毒性中贫血发生率大约 4%，白细胞减少发生率约 3%，中性粒细胞减少发生率大约 2%，而 3~4 级的毒性均小于 1%^[3]。卡瑞利珠单抗的Ⅰ期临床研究显示，贫血发生率为 11%，其中 3~4 级 2%；白细胞减少症为 12%，血小板减少症为 1%，无 3~4 级 irAEs^[4]。一项 meta 分析报告显示，任何级别和 3~5 级贫血发生率分别为 9.8% 和 5%^[5]。
- c 免疫相关的血液毒性发生的中位时间为 5.7 周，但也可能发生在 1~84 周，甚至延迟发生的情况。此外，免疫相关的血液毒性早期不易识别，肿瘤本身及其并发症可导致血细胞减少；免疫治疗

与化疗、靶向治疗、放疗联合应用时，增加了免疫相关的血液毒性鉴别诊断的困难和复杂性，因此在诊断时应排除这些因素^[1]。

- d 怀疑发生免疫相关的血液毒性时，应该暂停免疫治疗，及时邀请血液内科会诊、行骨髓活检或细胞学分析，这对于协助诊断非常重要。治疗方面，糖皮质激素可作为一线药物，其他包括IVIG，必要时进行成份输血、生长因子支持。出现 HLH 时，可以使用抗 IL-6R 抗体治疗^[6]。当出现激素或 IVIG 抵抗时，可应用 TPO-RA 治疗，例如艾曲泊帕、海曲泊帕和阿伐曲泊帕。
- e 诊断免疫性溶血性贫血，建议行血常规、网织红细胞计数、大小便常规、外周血涂片、LDH、直接和间接胆红素、叶酸、维生素 B₁₂、铁蛋白、血清铁、珠蛋白、骨髓象、Coombs 试验，阵发性夜间血红蛋白尿筛查，并排除药物、昆虫、蛇咬伤、细菌、病毒感染等导致的溶血性贫血^[7]。与原发性免疫性溶血性贫血相比，免疫相关的溶血性贫血抗球蛋白试验（或 Coombs 试验）阴性率较高，达到 40%^[8]。
- f 免疫治疗导致的再生障碍性贫血已有报道，包括致死性病例^[9]。诊断再生障碍性贫血，建议行血常规、网织红细胞、骨髓象、维生素 B₁₂、叶酸、铁蛋白、血清铁、肝肾功能、病毒等检查，并排除药物、辐射、毒素、病毒感染等导致的再生障碍性贫血^[10]。
- g 在治疗再生障碍性贫血的过程中，所有的血液制品应接受照射和过滤。
- h 免疫治疗导致的血小板降低已经有报道，包括致死性病例^[11]。部分患者可能在停止免疫治疗后才出现，表现出延迟性特征^[12]。诊断免疫性血小板减少症，建议检测血常规、骨髓象、自身抗体、血小板抗体、病毒或细菌检测等，同时需排除肿瘤、药物、其他自身免疫性疾病、病毒感染引起的血小板减少症、再生障碍性贫血等疾病。诊断免疫性血小板减少症比较困难，参考《(CSCO)

肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南》，可同步、短期使用常规升血小板药物，如重组人血小板生成素^[13]。

- i 诊断获得性血友病，建议检测血常规、纤维蛋白原、PT、APTT、APTT 纠正实验、凝血因子定量、Bethesda 凝血因子抑制物测定，并采用 MRI、CT 或超声对出血进行定位、定量和连续监测。
- j 诊断获得性 TTP，需要对病情进行全面评估，包括 ICIs 在内的药物暴露史（CTX、西罗莫司、他克莫司、奥司马林、抗生素和奎宁等），进行外周涂片查血吸虫细胞，ADAMTS13 活性水平和抑制物测定，完善 LDH、结合珠蛋白（haptoglobin）、网织红细胞计数、胆红素和尿常规分析，完善凝血功能检查（凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间和纤维蛋白原等），完善血型和抗体检查，以及直接抗人球蛋白试验，巨细胞病毒血清学检查，必要时考虑脑部 CT 或 MRI、超声心动图、心电图检查^[14-16]。
- k 诊断 HUS，需要对病情进行全面评估，询问病史和体格检查，特别是高危药物暴露史，例如导致导致溶血的常见药物（他克莫司、环孢素和西罗莫司）；询问高血压和心脏疾病史。血涂片可见裂片红细胞是诊断的关键。建议完善肌酐、ADAMTS13（排除 TTP）、同型半胱氨酸或 MMA 检测。C3、C4 和 CH50（疑似家族性的补体抑制性抗体）评估网状细胞计数和 MCV。评估病毒感染，包括 EBV、CMV 和 HHV6。检测叶酸和维生素 B₁₂；胰酶水平检测；评估引起腹泻的原因、志贺氏菌和大肠杆菌 0157；进行直接抗体测试（Coombs 试验）、结合珠蛋白、LDH 和其他贫血病因分析^[17]。

参考文献

- [1] DAVIS EJ, SALEM JE, YOUNG A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Oncologist*, 2019, 24: 584-588.
- [2] DELANOVY N, MICHOT J-M, COMONT T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: A descriptive observational study. *Lancet Haematol*, 2019, 6: e48-e57.
- [3] WU Y, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (5): 867-875.
- [4] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: Results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (10): 1338-1350.
- [5] PETRELLI F, ARDITO R, BORGONOVO K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2018, 103: 7-16.
- [6] OZDEMIR BC, LATIFYAN S, PERREAU M, et al. Cytokine-directed therapy with tocilizumab for immune checkpoint inhibitor-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Oncol*, 2020, 31: 1775-1778.
- [7] PALLA AR, KENNEDY D, MOSHARRAF H, et al. Autoimmune hemolytic anemia as a complication of nivolumab therapy. *Case Rep Oncol*, 2016, 9 (3): 691-697.
- [8] LEAF RK, FERRERI C, RANGACHARI D, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune checkpoint inhibitors. *Am J Hematol*, 2019, 94: 563-574.
- [9] NAIR R, GHEITH S, NAIR SG. Immunotherapy-associated hemolytic anemia with pure red-cell aplasia. *N Engl J*

- Med, 2016, 374 (11): 1096-1097.
- [10] MEYERS DE, HILL WF, SUO A, et al. Aplastic anemia secondary to nivolumab and ipilimumab in a patient with metastatic melanoma: A case report. Exp Hematol Oncol, 2018, 7: 6.
 - [11] LIU X, LIANG X, LIANG J, et al. Immune thrombocytopenia induced by immune checkpoint inhibitors in solid cancer: Case report and literature review. Front Oncol, 2020, 10: 530478.
 - [12] FU S, WANG T, XU F. Delayed immune thrombocytopenia after discontinuation of nivolumab therapy: A case report and literature review. J Oncol Pharm Pract, 2021, 1078155220981155.
 - [13] 中国临床肿瘤学会 . 肿瘤治疗所致血小板减少症诊疗指南 (2022 版). 北京 : 人民卫生出版社 . 2022.
 - [14] ZHENG XL, VESELY SK, CATALAND SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost, 2020, 18: 2486-2495.
 - [15] SAYANI FA, ABRAMS CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2015, 125: 3860-3867.
 - [16] JOLY BS, COPPO P, VEYRADIER A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2017, 129: 2836-2846.
 - [17] NASIR A, PATEL N, PRABAKARAN S, et al. Hemolytic uremic syndrome with severe neurologic complications in an adult. Fed Pract, 2019, 36: S36-S41.

肾脏毒性^a

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	<ul style="list-style-type: none">无症状或轻度症状仅有临床观察或诊断所见肌酐水平增长>0.3mg/dl^a肌酐 1.5~2 倍 ULN	<ul style="list-style-type: none">考虑暂停 ICIs，寻找可能的原因（如近期静脉造影、用药情况或尿路感染等）每 3~7 天复查肌酐和尿蛋白检查并停用肾毒性相关药物（PPIs 或 NSAIDs）不需要干预		
G2	<ul style="list-style-type: none">中度症状影响工具性 ADL肌酐 2~3 倍 ULN	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICIs每 3~7 天复查肌酐和尿蛋白请肾内科会诊^c，考虑肾活检排除其他原因所致肾衰，给予泼尼松 0.5~1mg/(kg·d)^d且最大剂量<60~80mg/d，如果降至 G1，泼尼松在 4 周后逐渐减量，当减量至≤10mg/d，可考虑恢复 ICIs；如果 1 周后病情恶化或无改善，则增加至 1~2mg/(kg·d) 泼尼松，并永久停用 ICIs		

肾脏毒性（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	<ul style="list-style-type: none"> 重症或临床症状明显，不会立即危及生命、致残 影响个人 ADL 肌酐>3 倍 ULN 或> 4.0mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ICI 需要住院治疗或延长住院时间 每 24 小时监测肌酐和尿蛋白 请肾内科会诊^c，考虑肾活检 泼尼松 / 甲泼尼龙，1~2mg/(kg·d)^d 如果降至 G1，在 4 周后逐渐减量；若使用糖皮质激素 3~5 天后仍>G2，可考虑加用：硫唑嘌呤 / 环磷酰胺 / 环孢霉素 / 英夫利西单抗 / 霉酚酸酯 	对于短时间恢复至 G0~1 者，可选择性恢复 ICI 使用	
G4	危及生命 肌酐>6 倍 ULN	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ICI 需要紧急干预 每 24 小时监测肌酐和尿蛋白 请肾内科会诊^c，考虑肾活检 泼尼松 / 甲泼尼龙 1~2mg/(kg·d)^d 如果降至 G1，在 4 周后逐渐减量；若使用糖皮质激素 2~3 天后仍>G3，可考虑加用：硫唑嘌呤 / 环磷酰胺 / 环孢霉素 / 英夫利西单抗 / 霉酚酸酯 	建议透析	

注：上述证据类别全部为 2A 类。

毒性管理

【注释】

- a 在所有接受 ICIs 治疗的患者中，急性肾损伤的发病率约为 17%（血清肌酐增加 >1.5 倍 ULN）^[1]，但与 ICIs 治疗直接相关的急性肾损伤的发病率约 2.2%（单药治疗）~5.0%（联合伊匹木单抗 / 纳武利尤单抗）^[1,4]。同样，伊匹木单抗和纳武利尤单抗的序贯疗法也使肾脏毒性的发生率增加到 5.1%，其中 2.2% 出现 3~4 级肾炎^[5]。另外，帕博利珠单抗联合化疗可能也会引起肾脏毒性的发生率增加（5.2% vs. 0.5%）。肾毒性发生的中位时间为 3~4 个月^[6]，CTLA-4 抑制剂相关的肾损伤出现时间更早，一般发生在 ICIs 治疗后的 2~3 个月。值得关注的是，ICIs 治疗相关急性肾损伤患者中，40%~87% 的患者曾患或伴随肾外免疫相关不良反应，如皮疹、甲状腺炎、结肠炎等^[1,3,7]。
- b 在每次使用 ICIs 之前，都应检测血清电解质和血尿素氮，并且通过停用肾脏毒性药物、排除感染和尿路梗阻以及纠正低血容量来达到早期控制肾功能不全的目的。当发生严重的肾功能不全时应停用 ICIs 并考虑给予系统性糖皮质激素治疗。发生严重肾功能不全时应咨询肾内科。当鉴别诊断困难时，肾活检也可辅助诊断。
- c 当患者肌酐持续升高（2~3 级）、肌酐升高 ≥ 3 倍 ULN、或有任何肾衰相关的代谢表现时，均应转至肾脏病专科治疗。
- d 用药至症状改善至 ≤ 1 级后，糖皮质激素应在 4~6 周内逐渐减量，持续 8~12 周，取决于患者对免疫抑制的反应和 / 或随着类固醇逐渐减少而降低复发。ICIs 半衰期长（帕博利珠单抗半衰期达 27.3 天）以及在停药后可能会持续数月的独特免疫反应，因此可能需要延长免疫抑制治疗的时间^[8]。

参考文献

- [1] SEETHAPATHY H, ZHAO S, CHUTE DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14 (12): 1692-1700.
- [2] MERAZ-MUÑOZ A, AMIR E, NG P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (1): e000467.
- [3] CORTAZAR FB, KIBBELAAR ZA, GLEZERMAN IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31 (2): 435-446.
- [4] MANOHAR S, KOMPOTIATIS P, THONGPRAYOON C, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: Meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34 (1): 108-117.
- [5] MURAKAMI N, MOTWANI S, RIELLA LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41 (2): 100-110.
- [6] GUPTA S, CORTAZAR FB, RIELLA LV, et al. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*, 2020, 1: 130-140.
- [7] MANOHAR S, ALBRIGHT RC, JR. Interstitial nephritis in immune checkpoint inhibitor therapy. *Kidney Int*, 2019, 96 (1): 252.
- [8] PERAZELLA MA, SHIRALI AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: What do we know and what should we do ? . *Kidney Int*, 2020, 97 (1): 62-74.

心血管毒性^a

心肌炎^{b, c}

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1 (亚临床心肌损伤)	仅有心脏损伤生物标志物 ^d 升高，无心血管症状、心电图（ECG）、超声心动图（UCG）改变	<ul style="list-style-type: none">主动监测策略^e心血管专科 / 肿瘤心脏病团队会诊完善心脏损伤生物标志物、脑钠肽（BNP 或 NT-proBNP）、D-二聚体、炎性标志物（红细胞沉降率、C 反应蛋白、白细胞计数）、病毒效价、ECG^f、UCG^g 等检查，有条件行心脏磁共振（CMR）检查^h如果心脏损伤生物标志物轻度异常且保持稳定，可以继续 ICIs 治疗；如果心脏损伤生物标志物进行性升高，应暂缓 ICIs 治疗	<ul style="list-style-type: none">若无症状性心肌炎ⁱ 诊断成立，立即给予甲泼尼龙治疗 [初始剂量 1~4mg/(kg·d)]，持续 3~5d，后逐渐减量，心脏损伤生物标志物恢复基线水平后继续激素治疗 2~4 周如果心脏损伤生物标志物恢复至基线水平，全面评估收益 / 风险比后，可以继续 ICIs 治疗，但是需要加强监测	

心肌炎（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G2	轻微心血管症状，伴心脏损伤生物标志物和/或 ECG 异常	<ul style="list-style-type: none"> • 立即停用 ICI • 卧床休息 • 心血管专科 / 肿瘤心脏病团队会诊 • 心电监护 • 完善心脏损伤生物标志物、脑钠肽、ECG、UCG 检查，有条件行 CMR 检查，必要时进行心内膜心肌活检 • 立即给予甲泼尼龙 [初始剂量 1~4mg/(kg·d)]，连续 3~5 天，后逐渐减量，恢复基线水平后继续激素治疗 2~4 周 	<ul style="list-style-type: none"> • 如果对糖皮质激素治疗不敏感，酌情加予其他免疫抑制剂 • 恢复基线水平后，酌情慎重再次使用 ICI 	

心肌炎（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	休息或轻微活动后症状明显，心脏生物标志物明显异常，ECG 和 / 或 UCG 明显异常	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停用 ICIs • 卧床休息 • 多学科团队（心血管科、危重症医学科等）会诊 	糖皮质激素治疗 24 小时无改善，应该加予其他免疫抑制剂 ± 血浆置换等措施 ± 生命支持	
G4	症状严重，血流动力学不稳定，危及生命，需紧急治疗	<ul style="list-style-type: none"> • ICU 级别监护 • 完善心脏损伤生物标志物、脑钠肽、ECG、UCG、CMR 检查，必要时行心内膜心肌活检 • 立即给予甲泼尼龙冲击治疗^k，500~1 000mg/d，持续 3~5 天，后逐渐减量，待心功能恢复基线水平后，继续激素治疗 4 周左右 • 心律失常患者，应给予抗心律失常治疗，必要时安装心脏起搏器 • 对于危重症患者，应及时给予循环、呼吸功能支持 		

静脉血栓栓塞症 (VTE)¹⁻⁰

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	静脉血栓形成 (如浅表静脉血栓)	<ul style="list-style-type: none">继续 ICIs 治疗热敷临床监测		
G2	静脉血栓形成 (如无并发症的深静脉血栓形成), 需要医疗干预	<ul style="list-style-type: none">继续 ICIs 治疗参考静脉血栓管理相关临床指南进行管理, 并且请心血管专科或其他相关专科医师会诊或者咨询初始抗凝治疗药物: 低分子肝素 (LMWH)、维生素 K 拮抗剂 (VKA)、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依多沙班。长期抗凝治疗药物: LMWH、依多沙班、利伐沙班或阿哌沙班, 使用至少 6 个月, 其疗效优于 VKA静脉注射肝素是初始使用的, 可接受替代品, 也可以长期口服抗凝剂		

VTE. venous thromboembolism, 静脉血栓栓塞症。

毒性管理

静脉血栓栓塞症（VTE）（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	静脉血栓形成（例如无并发症的 PTE），需要紧急医疗干预	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICI 治疗，在评估风险 / 收益后可重新使用 ICI 参照 G2 使用抗凝药物 		
G4	危及生命的后果；血流动力学或神经功能不稳定性；器官损伤；肢端坏死	<ul style="list-style-type: none"> 暂停 ICI 治疗，在评估风险 / 收益后可重新使用 参考静脉血栓管理相关临床指南并在心脏病学专家指导下收治和管理患者 呼吸和血流动力学支持 参照 G2 使用抗凝药物，根据症状采取进一步治疗措施 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

a ICI 相关心血管毒性可以具有多种临床表现，如心肌炎、心包炎、心律失常、心室功能下降、血管炎、静脉血栓栓塞、心脏瓣膜炎和肺动脉高压等，临幊上容易漏诊或误诊，其发生率和危害往往被低估。在一项队列研究中，672 例接受 ICI 治疗的肿瘤患者，经过 13 个月的中位随

访，主要心血管事件（急性冠脉综合征、心力衰竭、脑卒中和短暂性脑缺血发作）的发生率高达 10.3%^[1]。另一项研究显示，ICIs 治疗可能会加速动脉粥样硬化，导致癌症幸存者心血管事件（心肌梗死、冠状动脉血运重建和缺血性卒中）风险增加 3 倍^[2]。在一项真实世界研究中，2 647 例患者接受 ICIs 治疗，共 89 例患者（3.4%）发生心血管事件，心肌炎最常见，约占 37.1%（33/89），其次为快速性心律失常、非炎症性左心室功能障碍和心包炎^[3]。

- b ICIs 相关心肌炎是一种少见的 irAEs，但是病死率高达 39.7%~50%^[4-6]，位居所有 irAEs 的第一位。美国 8 家中心的调查研究显示心肌炎的发生率为 1.14%^[7]，国内 12 家三甲医院的调查研究显示心肌炎的发生率为 1.05%^[8]，但其真实发生率可能被低估。PD-1、PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂的心肌炎发生率分别为 0.5%、2.4% 和 3.3%^[7]，与 PD-1 抑制剂相比，PD-L1 抑制剂与新发心脏并发症风险和全因死亡率的降低^[8]，PD-1 或 PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂联合治疗时发生率增加，症状出现更早、更严重和病死率更高^[6]。国外报道心肌炎中位发生时间为 ICIs 用药后 27 天，中位发生年龄 65（±15）岁，81% 的心肌炎发生在用药后 3 个月内^[7]。国人心肌炎的中位发生时间为 ICIs 用药后 38 天（2~420 天），中位发生年龄 65 岁（36~80 岁），81.2% 发生在 ICIs 用药的第 1~2 次^[9]。
- c 心肌炎在临幊上可表现为无症状、轻微症状、明显症状或暴发性心肌炎^[10]。初始症状多为非特异性，如乏力、心悸和气短等。重症心肌炎往往伴发其他 irAEs 如肌炎（乏力、眼睑下垂等）、呼吸功能障碍、肝功能异常、甲状腺功能异常等。典型心肌炎临幊综合征包括心悸、胸痛、急性或慢性心力衰竭及心包炎、心包积液等一系列表现。需要与急性冠状动脉综合征、肺栓塞、原发心血管疾病加重、肿瘤进展及其并发症、其他抗肿瘤治疗相关心血管并发症、其他原因所

致的心肌炎等相鉴别。

- d 心脏损伤相关生物标志物的升高，往往早于临床症状的发生，与病情的严重程度呈正相关，主要包括肌钙蛋白（cTn I 或 cTn T）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、肌红蛋白（Mb）和肌酸肌酶（CK），其中 cTn 的特异性最高，阳性率约 90%，常合并 Mb、CK-MB、CK、AST 和脑钠肽^[11]等升高，cTn、NT-proBNP 越高，病死风险越大^[12]。
- e Mahmood 等^[7]提出的传统诊断路径即观察到新发心血管症状，通过进一步检查、会诊，进而诊断为心肌炎。主动监测策略包括用药前基线评估和用药后监测^[13]。基线评估包括收集基础病史、临床表现、体格检查，完善心脏损伤生物标志物、脑钠肽、D-二聚体、ECG 和 UCG 等检查。用药 3 个月内密切随访患者症状体征变化，首剂治疗后 7 天内复查心脏损伤生物标志物，若与基线相似，随后 ICIs 每次用药前查心脏损伤生物标志物、ECG 等。3 个月后每次用药前监测症状体征、ECG，有可疑指征时查心脏损伤生物标志物、UCG 等。在一项前瞻性的单中心研究^[14]中，共 933 例患者接受 PD-1/PD-L1 抑制剂单药或联合治疗，按传统路径心肌炎的诊断率仅为 0.17% (1/580)，而采取主动监测策略心肌炎的诊断率达到 2.83% (10/353)。
- f 约 90% 有症状性心肌炎出现 ECG 异常，可以表现为各种类型的心律失常（窦性心动过速、心房颤动、房性或室性期前收缩、室上性心动过速、窦性停搏、房室传导阻滞、室内传导延迟或束支传导阻滞、室性心动过速或心室颤动、心脏停搏等），可以出现 QT 间期延长、ST 段抬高或 T 波倒置、R 波幅度减低、异常 Q 波、低电压，但相对特异性表现为房室传导阻滞^[7]。
- g 不到 50% 的心肌炎患者出现左室射血分数（LVEF）下降，可能出现节段室壁运动异常、弥漫性左室收缩功能减退、心腔扩大或室壁增厚等改变^[7]。无论 LVEF 是否正常，心肌炎患者整体纵

向应变明显下降^[15]。

- h CMR 敏感性欠佳，心肌炎患者出现心肌晚期钆增强的比例不足 50%，低于其他原因所致的心肌炎^[16]。如果 CMR 不可用，建议使用⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT 或¹⁸F-FDG PET/CT 协助评估心肌炎症^[17]。
- i 与暴发性心肌炎或有明显症状的心肌炎相比，无症状性心肌炎的死亡率明显下降^[18]，因此，早期诊断无症状性心肌炎至关重要，目前无症状性心肌炎的定义：ICIs 用药后 Mb、CK-MB、CK 超过正常值上限 2.5 倍，同时肌钙蛋白明显高于基线水平，但无任何心血管症状、ECG 或 UCG 改变，并且排除了其他原因导致的酶谱升高^[19]。
- j 心内膜心肌活检是确诊心肌炎的金标准，镜下可见有大量 T 淋巴细胞浸润，存在一定程度的纤维化，心脏传导系统也可受累^[20-21]，炎症浸润程度可用于心肌炎区分危险度^[22]，但由于受累心肌多为斑片状散在分布，故敏感性较低，且为侵人性损伤，一般不推荐作为一线检查。
- k 确诊为重症心肌炎的患者，应该尽早接受冲击剂量甲泼尼龙 500~1 000mg/d，连续 3~5 天，24 小时无效需联合使用其他免疫抑制药物包括 IVIG、ATG、英夫利西单抗和吗替麦考酚酯等^[23]；应该注意的是，对中~重度心力衰竭患者禁用大剂量 (>5mg/kg) 英夫利西单抗。冲击剂量激素应用过程中，要注意防治药物本身的不良反应如消化道溃疡、高血糖、高血压以及低钙血症等，并警惕继发感染。
- l 静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是由多因素导致的静脉系统血栓栓塞事件，包括深静脉血栓形成 (deep venous thromboembolism, DVT) 和肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE)。回顾性研究^[24-28]显示，ICIs 治疗后肿瘤患者的静脉血栓栓塞症 (VTE)

参考文献

- [1] LAENENS D, YU Y, SANTENS B, et al. Incidence of cardiovascular events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (29): 3430-3438.

- [2] DROBNI ZD, ALVI RM, TARON J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation*, 2020, 142 (24): 2299-2311.
- [3] ANDRES MS, RAMALINGAM S, ROSEN SD, et al. The spectrum of cardiovascular complications related to immune-checkpoint inhibitor treatment: Including myocarditis and the new entity of non inflammatory left ventricular dysfunction. *Cardiooncology*, 2022, 8 (1): 21.
- [4] SALEM JE, MANOUCHERI A, MOEY M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: An observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (12): 1579-1589.
- [5] WANG DY, SALEM JE, COHEN JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (12): 1721-1728.
- [6] MOSLEHI JJ, SALEM JE, SOSMAN JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*, 2018, 391 (10124): 933.
- [7] MAHMOOD SS, FRADLEY MG, COHEN JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (16): 1755-1764.
- [8] ZHOU J, LEE S, LAKHANI I, et al. Adverse cardiovascular complications following prescription of programmed cell death 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitors: A propensity-score matched cohort study with competing risk analysis. *Cardiooncology*, 2022, 8 (1): 5.
- [9] WANG F, QIN S, LOU F, et al. Retrospective analysis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis from 12 cancer centers in China. *J Clin Oncol*, 2020, 38: e15130.
- [10] BONACA MP, OLENCHOCK BA, SALEM JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: Proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation*, 2019, 140 (2): 80-91.
- [11] ESCUDIER M, CAUTELA J, MALISSEN N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation*, 2017, 136 (21): 2085-2087.

- [12] WANG F, SUN X, QIN S, et al. A retrospective study of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in a single center in China. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9 (2): 16.
- [13] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学学会，中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组，中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会，等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版). *中国肿瘤临床*, 2020, 47 (20): 1027-1038.
- [14] 王锋, 秦叔达, 华海清, 等. 主动监测策略对比传统路径诊断免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的前瞻性、单中心研究. *临床肿瘤学杂志*, 2022, annual meeting of CSCO: abstract 82.
- [15] AWADALLA M, MAHMOOD SS, GROARKE JD, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (5): 467-478.
- [16] ZHANG L, AWADALLA M, MAHMOOD SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*, 2020, 41 (18): 1733-1743.
- [17] BOUGHADAD S, LATIFYAN S, FENWICK C, et al. ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (10): e003594.
- [18] LIU Q, YU Y, LIN J, et al. Treatment strategy for myocarditis in patients using immune checkpoint inhibitors or combined anti-vascular endothelial growth factor therapy by clinical severity. *Eur J Cancer*, 2021, 157: 10-20.
- [19] WANG F, QIN S. Progress in diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity. *J Cancer Immunol*, 2020, 2 (3): 96-102.
- [20] KOELZER VH, ROTHSCHILD SI, ZIHLER D, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors—an autopsy study. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 13.
- [21] JOHNSON DB, BALKO JM, COMPTON ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2016, 375 (18): 1749-1755.
- [22] PALASKAS NL, SEGURA A, LELENWA L, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spec-

- trum of disease through endomyocardial biopsy. Eur J Heart Fail, 2021, 23 (10): 1725-1735.
- [23] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of immunotherapy-related toxicity. Version 1. 2022. [2023-03-01]. <https://www.nccn.org>.
 - [24] NICHETTI F, LIGORIO F, ZATTARIN E, et al. Is There an interplay between immune checkpoint inhibitors, thromboprophylactic treatments and thromboembolic events?: Mechanisms and impact in non-small cell lung cancer patients. Cancers (Basel), 2019, 12 (1): 67.
 - [25] ANDO Y, HAYASHI T, SUGIMOTO R, et al. Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. Invest New Drugs, 2020, 38 (4): 1200-1206.
 - [26] ROOPKUMAR J, SWAIDANI S, KIM AS, et al. Increased incidence of venous thromboembolism with cancer immunotherapy. Med (NY), 2021, 2 (4): 423-434.
 - [27] SUSSMAN TA, LI H, HOBBES B, et al. Incidence of thromboembolism in patients with melanoma on immune checkpoint inhibitor therapy and its adverse association with survival. J Immunother Cancer, 2021, 9 (1): e001719.
 - [28] MOIK F, CHAN WE, WIEDEMANN S, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. Blood, 2021, 137 (12): 1669-1678.
 - [29] GOEL A, KHORANA A, KARTIKA T, et al. Assessing the risk of thromboembolism in cancer patients receiving immunotherapy. Eur J Haematol, 2022, 108 (4): 271-277.
 - [30] DAXINI A, CRONIN K, SREIH AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. Clin Rheumatol, 2018, 37 (9): 2579-2584.
 - [31] CARRIER M, ABOU-NASSAR K, MALLICK R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med, 2019, 380 (8): 711-719.
 - [32] SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol, 2021, 39 (36): 4073-4126.

眼毒性

葡萄膜炎^{a-c}

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	• 无症状； • 仅作临床或 诊断观察	• 继续 ICIs • 一周内请眼科会诊 • 酌情使用润滑液滴眼		
G2	前葡萄膜炎， 提示医疗干预 ^b	• 暂停 ICIs • 在开始葡萄膜炎治疗之前请眼 科会诊 • 配合眼科医师，局部或系统性 使用糖皮质激素、睫状肌麻痹 剂等药物等 • 恢复至 G1 后可继续 ICIs 治疗， 允许在恢复至 G1 后继续局部使 用糖皮质激素治疗		

葡萄膜炎（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	后葡萄膜炎或全葡萄膜炎	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ICIs 开始激素治疗前请眼科会诊，根据建议使用局部或全身糖皮质激素治疗 	<ul style="list-style-type: none"> 对于全身糖皮质激素治疗效果不佳的患者，可考虑使用甲氨蝶呤进行治疗^d。 恢复到 G0~1 后 4~6 周，根据发病的严重程度、前期对 ICIs 治疗的获益以及对糖皮质激素治疗的反应，谨慎选择少部分患者恢复 ICIs 治疗 	
G4	患侧眼睛视力 <0.1 或失明	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ICIs 开始任何治疗前请眼科会诊，在指导下使用局部或全身糖皮质激素治疗 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

巩膜炎^e

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	<ul style="list-style-type: none">无症状的仅作临床或诊断性的观察	<ul style="list-style-type: none">继续 ICIs；一周内请眼科会诊酌情使用润滑液滴眼		
G2	有症状的，日常活动受限，视力>0.5 ^b	<ul style="list-style-type: none">暂停 ICIs在开始巩膜炎治疗之前请眼科会诊配合眼科医师，局部或系统性使用糖皮质激素、睫状肌麻痹剂等药物恢复至 G1 后可继续 ICIs 治疗，允许在恢复至 G1 后继续局部使用糖皮质激素治疗		

巩膜炎（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	有症状的，日常活动受限，视力<0.5	<ul style="list-style-type: none">永久停用 ICIs开始激素治疗前请眼科会诊，根据建议使用局部或全身糖皮质激素治疗	恢复到 G0~1 后 4~6 周，根据发病的严重程度、前期对 ICIs 治疗的获益以及对糖皮质激素治疗的反应，谨慎选择少部分患者恢复 ICIs 治疗	
G4	患侧眼睛视力<0.1 或失明	<ul style="list-style-type: none">永久停用 ICIs治疗前请眼科会诊，在指导下使用局部或全身糖皮质激素治疗、睫状肌麻痹剂等药物等		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 最常见的免疫相关性眼毒性是葡萄膜炎（前葡萄膜炎较后葡萄膜炎和全葡萄膜炎更常见），但发生率低于 1%^[1-2]。在进行眼部检查之前开始糖皮质激素治疗可能因感染导致视力状况恶化，可能影响眼科医师诊断的准确性并影响严重程度分级。
- b 应警惕患者初次出现的视力模糊、飞蚊症、闪光、色觉改变、红眼症、畏光火光敏感、视物扭曲、视野改变、盲点、眼球柔软或动眼疼痛、眼睑水肿或突出或复视。
- c 对于泛葡萄膜炎，如果大剂量糖皮质激素疗效不佳，可考虑加用英夫利西单抗等免疫抑制剂治疗。
- d 可考虑使用英夫利西单抗、IVIG 等用于严重的或对标准治疗无效的患者^[3-4]。
- e 有关于 ICIs 治疗引起眼眶炎、巩膜外层炎、眼睑炎、视神经水肿、溃疡性结膜炎及伴有黄斑部浆液性视网膜剥脱的 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征的报道^[5-7]。

参考文献

-
- [1] VILLADOLID J, AMIN A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: Update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4 (5): 560-575.
 - [2] BRICOUT M, PETRE A, AMINI-ADLE M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome complicating pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother*, 2017, 40 (2): 77-82.
 - [3] PASADHIKA S, ROSENBAUM JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious

uveitis. *Biologics*, 2014, 8: 67-81.

- [4] DOCTOR P, SULTAN A, SYED S, et al. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94 (5): 579-583.
- [5] MATSUO T, YAMASAKI O. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like posterior uveitis in the course of nivolumab (anti-PD-1 antibody), interposed by vemurafenib (BRAF inhibitor), for metastatic cutaneous malignant melanoma. *Clin Case Rep*, 2017, 5 (5): 694-700.
- [6] KIRATLI H, MOCAN MC, İRKEÇ M. In vivo confocal microscopy in differentiating ipilimumab-induced anterior uveitis from metastatic uveal melanoma. *Case Rep Ophthalmol*, 2016, 7 (3): 126-131.
- [7] PAPAVASILEIOU E, PRASAD S, FREITAG SK, et al. Ipilimumab-induced ocular and orbital inflammation ?: A case series and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24 (2): 140-146.

耳毒性^a

分级	描述 ^b	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	仅有耳鸣、耳闷胀感，听力正常或WHO听力损失分级为轻度		<ul style="list-style-type: none">继续 ICIs 治疗请耳鼻喉科会诊，明确诊断、鉴别诊断并完善听力检查^c定期进行听力检查评估动态变化	
G2	WHO听力损失分级为中度至中重度		<ul style="list-style-type: none">权衡利弊，医患共同决定是否停用ICIs治疗^d在开始激素治疗之前请耳鼻喉科医师会诊，配合耳鼻喉科医师，局部或系统性使用糖皮质激素^e定期进行听力检查评估动态变化	

耳毒性（续）

分级	描述 ^b	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	WHO 听力损失分级为重度		<ul style="list-style-type: none"> • 暂停 ICIs 治疗 • 请耳鼻喉科医师会诊，根据建议使用局部或全身糖皮质激素治疗，如果 2 周内症状没有改善，考虑其他免疫抑制药物^e • 使用助听器^f • 定期进行听力检查评估动态变化 	恢复到 G0~1 后 4~6 周，根据发病的严重程度、前期对 ICIs 治疗的获益以及对糖皮质激素治疗的反应，谨慎选择部分患者恢复 ICIs 治疗
G4	WHO 听力损失分级为极重度或单侧聋 / 全聋		<ul style="list-style-type: none"> • 永久停用 ICIs • 开始任何治疗前请耳鼻喉科医师会诊，在指导下使用局部或全身糖皮质激素治疗，如果 2 周内症状没有改善，考虑其他免疫抑制药物^e • 使用助听器^f • 定期进行听力检查评估动态变化 	请耳鼻喉科医师会诊，转诊至专科诊治

注：上述证据类别全部为 3 类。

毒性管理

【注释】

- a ICIs 相关耳毒性非常罕见，在美国 FDA 不良事件报告系统 2014 年—2019 年 ICIs 治疗相关耳毒性记录共 284 条，仅占总的 ICIs 相关不良反应的千分之二^[1]。其常见症状包括听力损失、耳鸣、耳闷胀感或眩晕，常为双侧对称性发生，多与其他器官的 ICI 治疗相关毒性合并发生，偶见单独出现^[2-3]。当前有记载的 ICIs 相关耳毒性多发生于黑色素瘤患者（17/21, 80.9%）^[2-9]，其他瘤种罕见报道，其发病机制尚不明确，可能与活化的 T 细胞识别内耳黑素细胞上的类似抗原，随后产生交叉反应性自身免疫反应有关^[3, 9]。
- b ICIs 相关耳毒性分级主要依据客观听力检测，由耳鼻喉科专科医师进行检查，分级标准参照 2021 年版世界卫生组织听力损失分级标准。
- c ICIs 相关耳毒性常表现为感音神经性听力损失，如有条件应在使用 ICIs 之前进行基线听力检查，发生可疑耳毒性症状时应由耳鼻喉专科医生进行专科检查排除其他致病因素，如中耳炎等，并完善颅脑磁共振以排除颅内肿瘤进展，定期进行听力检查评估听力损失严重程度及其动态变化^[2]。
- d 目前有记载的病例报道提示发生 ICIs 治疗相关耳毒性的患者肿瘤治疗的效果良好，45%（9/20）的患者达到 CR，40%（8/20）的患者取得 PR^[2-9]。应当权衡听力损失对生活质量的影响及 ICIs 治疗获益和肿瘤进展风险，与患者共同协商决定是否停用 ICIs 治疗。
- e 糖皮质激素治疗对 ICIs 相关耳毒性具有良好疗效，应尽量在耳毒性发生的 2 周内启用，推荐泼尼松 1mg/（kg·d）口服至少 1 周，并在 4~6 周内逐渐减量^[2-3]。对于存在口服禁忌的患者，如

控制不良的糖尿病、消化性溃疡或精神病患者等，可考虑由耳鼻喉科专科医师进行每周2次地塞米松（24mg/ml）鼓室内注射，共4~6次^[9]。对于2周内症状未改善的患者，推荐尝试其他免疫抑制药物如英夫利西单抗^[2, 5]。

f 对经免疫抑制治疗后听力损失不能完全恢复、影响生活质量的患者，推荐使用助听器辅助^[2-3]。

参考文献

- [1] HU F, YE X, ZHAI Y, et al. Ear and labyrinth toxicities induced by immune checkpoint inhibitors: A disproportionality analysis from 2014 to 2019. *Immunotherapy*, 2020, 12 (7): 531-540.
- [2] PAGE JC, GIDLEY PW, NADER ME. Audiovestibular toxicity secondary to immunotherapy: Case series and literature review. *J Immunother Precis Oncol*, 2022, 5 (1): 2-6.
- [3] ROSNER S, AGRAWAL Y, SUN DQ, et al. Immune-mediated ototoxicity associated with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e001675.
- [4] BOUTROS C, PERES E, ROUTIER E, et al. Severe ototoxicity associated with immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced melanoma. *Eur J Cancer*, 2022, 173: 204-206.
- [5] CHOI JS, CHEN M, MCQUADE JL, et al. Recurrent audiovestibular dysfunction and associated neurological immune-related adverse events in a melanoma patient treated with nivolumab and ipilimumab. *Head Neck*, 2020, 42 (11): E35-E42.
- [6] TAMPIO AJF, DHANIREDDY S, SIVAPIRAGASAM A, NICHOLAS BD. Bilateral sensorineural hearing loss associated with nivolumab therapy for stage IV malignant melanoma. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100 (3_suppl): 286S-291S.

- [7] LEMASSON J, CUZZUBBO S, DOUCET L, et al. Cochleovestibular toxicity induced by immune checkpoint inhibition: A case series. Eur J Cancer, 2019, 117: 116-118.
- [8] KOCH EAT, NICKEL FT, HEINZERLING L, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced bilateral vestibulopathy. J Immunother, 2021, 44 (3): 114-117.
- [9] ZIBELMAN M, POLLAK N, OLSZANSKI AJ. Autoimmune inner ear disease in a melanoma patient treated with pembrolizumab. J Immunother Cancer, 2016, 4: 8.

膀胱毒性^{a-e}

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G1	<ul style="list-style-type: none"> • 无症状或轻度症状 • 仅作临床或诊断观察 	<ul style="list-style-type: none"> • 继续 ICIs • 请泌尿外科会诊 		
G2	<ul style="list-style-type: none"> • 中度症状 • 影响工具性日常生活活动 	<ul style="list-style-type: none"> • 暂停 ICIs • 请泌尿外科会诊, 考虑膀胱镜检查 • 排除感染和肿瘤所致膀胱炎后, 考虑给予糖皮质激素治疗 	恢复至 G0~1 后, 根据发病的严重程度、前期对 ICIs 治疗的获益以及对糖皮质激素治疗的反应, 谨慎选择患者恢复 ICIs 治疗	

膀胱毒性（续）

分级	描述	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
G3	<ul style="list-style-type: none"> • 重度症状 • 需要静脉输注药物和住院 	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停用 ICIs • 需要住院治疗或延长住院时间 • 请泌尿外科会诊，考虑膀胱镜检查 • 给予糖皮质激素治疗 • 若糖皮质激素治疗不敏感，可考虑加用英夫利西单抗等免疫抑制剂治疗 		
G4	危及生命	<ul style="list-style-type: none"> • 永久停用 ICIs • 需要紧急治疗 • 请泌尿外科会诊，考虑膀胱镜检查 • 给予糖皮质激素治疗 • 若糖皮质激素治疗不敏感，可考虑加用英夫利西单抗等免疫抑制剂治疗 		

注：上述证据类别全部为 2A 类。

毒性管理

【注释】

- a 免疫相关性膀胱毒性少见，常见临床表现包括尿路刺激症状（尿急、尿频和尿痛）、血尿、排尿困难、夜尿增多、尿失禁等，部分可能伴随腹泻症状。目前报道的大部分免疫相关性膀胱炎发生在用药3~7周期后，也有用药长达77周期后发生免疫相关性膀胱炎^[1-13]。
- b 目前尚无诊断免疫相关性膀胱炎的标准。出现泌尿系统症状时，完善尿常规、尿培养、尿液细胞学检查，排除感染和肿瘤后，需尽早考虑免疫相关性膀胱炎的可能，尽早给予激素治疗可能对控制病情进展和减少激素总用量有所帮助。
- c 膀胱镜下活检可以辅助免疫相关性膀胱炎的诊断，免疫相关性膀胱炎膀胱镜下主要表现为膀胱黏膜糜烂和发红，病理结果显示尿路上皮细胞有淋巴细胞浸润，部分强表达PD-1或PD-L1^[1-14]。膀胱活检术中膀胱扩张可能对患者泌尿系统症状的缓解有一定积极作用^[5]。
- d 如果糖皮质激素疗效不佳，可考虑加用英夫利西单抗等免疫抑制剂治疗^[6]。
- e 中药治疗可能对缓解患者泌尿系统症状有一定作用^[4]。

参考文献

-
- 毒性管理
- [1] UEKI Y, MATSUKI M, KUBO T, et al. Non-bacterial cystitis with increased expression of programmed death-ligand 1 in the urothelium: An unusual immune-related adverse event during treatment with pembrolizumab for lung adenocarcinoma. IJU Case Rep, 2020, 3 (6): 266-269.
 - [2] SCHNEIDER S, ALEZRA E, YACOUB M, et al. Aseptic cystitis induced by nivolumab and ipilimumab combination

- for metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2021, 31 (5): 487-489.
- [3] OBAYASHI A, HAMADA-NISHIMOTO M, FUJIMOTO Y, et al. Non-bacterial cystitis with increased expression of programmed cell death ligand 1 in the urothelium: An unusual immune-related adverse event after atezolizumab administration for metastatic breast cancer. *Cureus*, 2022, 14 (5): e25486.
 - [4] WANG Z, ZHU L, HUANG Y, et al. Successful treatment of immune-related cystitis by Chai-Ling-Tang (Sairei-To) in a gastric carcinoma patient: Case report and literature review. *Explore (NY)*, 2022, 4: S1550-8307 (22) 00042-8.
 - [5] YAJIMA S, NAKANISHI Y, MATSUMOTO S, et al. Improvement of urinary symptoms after bladder biopsy: A case of pathologically proven allergy-related cystitis during administration of nivolumab. *IJU Case Rep*, 2021, 4 (4): 213-215.
 - [6] FUKUNAGA H, SUMII K, KAWAMURA S, et al. A case of steroid-resistant cystitis as an immune-related adverse event during treatment with nivolumab for lung cancer, which was successfully treated with infliximab. *IJU Case Rep*, 2022, 5 (6): 521-523.
 - [7] OZAKI K, TAKAHASHI H, MURAKAMI Y, et al. A case of cystitis after administration of nivolumab. *Int Cancer Conf J*, 2017, 6 (4): 164-166.
 - [8] SHIMATANI K, YOSHIMOTO T, DOI Y, et al. Two cases of nonbacterial cystitis associated with nivolumab, the antiprogrammed-death-receptor-1 inhibitor. *Urol Case Rep*, 2018, 17: 97-99.
 - [9] HUSSEINIA K E, LAFOESTEA H, MANSUET-LUPO A, et al. A case of severe interstitial cystitis associated with pembrolizumab. *Curr Prob Cancer*, 2021, 4: 100101.
 - [10] ZHU S, BIAN L, LV J, et al. A case report of non-bacterial cystitis caused by immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*, 2021, 12: 788629.
 - [11] ZHU L, WANG Z, STEBBING J, et al. Immunotherapy-related cystitis: Case report and review of the literature. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 4321-4328.

- [12] TU L, YE Y, TANG X, et al. Case report: A case of sintilimab-induced cystitis/ureteritis and review of sintilimab-related adverse events. *Front Oncol*, 2021, 11: 757069.
- [13] HE X, TU R, ZENG S, et al. Non-bacterial cystitis secondary to pembrolizumab: A case report and review of the literature. *Curr Probl Cancer*, 2022, 46 (4): 100863.

三、毒性监测

毒性监测

监测项目 ^{a-d}	I 级推荐 ^c	II 级推荐	III 级推荐
一般情况	<ul style="list-style-type: none">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^e根据异常结果，给予相应处理	任何新出现的自身免疫 / 器官特异性疾病、内分泌疾病或感染性疾病（如新型冠状病毒感染）等	
影像学检查	<ul style="list-style-type: none">在 ICIs 治疗前进行基线检查；治疗期间，每 4~6 周复查胸、腹、盆腔 CT 等根据异常结果，给予相应处理如确诊为免疫相关肺炎，建议近期增加检查频次如确诊为免疫相关心肌炎，建议心脏 MRI	根据症状及体征，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

毒性监测

毒性监测（续）

监测项目 ^{a-d}	I 级推荐 ^c	II 级推荐	III 级推荐
一般血液学检查	<ul style="list-style-type: none"> 在 ICLs 治疗前进行基线检查；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 HbA1c, HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCVAb, CMV 抗体, T-spot 检测, HIV 抗体, HIV 抗原 (p24) 等进行监测 ^f	如有指征，不定期行 HBV-DNA, HCV-RNA 检查；血糖升高者，定期复查 HbA1c
皮肤、黏膜 ^g	<ul style="list-style-type: none"> 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；必要时转科治疗
胰腺	<ul style="list-style-type: none"> 如果无症状，无须常规监测 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	必要时请专科会诊，甚至考虑转科

毒性监测

毒性监测（续）

监测项目 ^{a-d}	I 级推荐 ^c	II 级推荐	III 级推荐
甲状腺 ^h	<ul style="list-style-type: none">在 ICI s 治疗前进行基线检查；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	<ul style="list-style-type: none">如果 TSH 高，不定期查 TPOAb如果 TSH 低，不定期查 TRAb	必要时请专科会诊
肾上腺、垂体 ^h	<ul style="list-style-type: none">在 ICI s 治疗前进行基线检查；治疗期间，每 2~3 周复查早晨 8 点的血浆皮质醇、ACTH 以及 TFTs，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（男）和雌二醇（女）等	

毒性监测

毒性监测（续）

监测项目 ^{a-d}	I 级推荐 ^c	II 级推荐	III 级推荐
肺 ^g	<ul style="list-style-type: none"> 在 ICIs 治疗前进行基线检查；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；如确诊为免疫相关肺炎，建议近期增加检查频次 	既往有肺部疾病（如 COPD、NSIP、结节病、肺纤维化和新型冠状病毒肺炎等）的患者，不定期行肺功能检查和 6MWT	必要时可以考虑纤维支气管镜检查（含肺泡灌洗）或肺部活检；必要时请专科会诊，甚至考虑转科
心血管	<ul style="list-style-type: none"> 在 ICIs 治疗前进行基线检查；治疗期间，每 2~4 周复查 ECG、心肌损伤标志物、肌酸磷酸激酶、肌红蛋白、ALT/AST、心脏彩超等 根据异常结果，给予相应处理；如确诊为免疫相关心肌炎，建议心脏 MRI，增加检验频次 	不定期复查心肌损伤标志物（如肌钙蛋白 I 或 T 等）、BNP 或 pro-BNP	必要时复查 24 小时动态 ECG；必要时请专科会诊，甚至考虑转科

毒性监测

毒性监测（续）

监测项目 ^{a-d}	I 级推荐 ^c	II 级推荐	III 级推荐
类风湿性 / 骨骼肌	如果无症状，无须常规监测	对先前存在疾病的患者，不定期行关节检查 / 功能评估	根据临床情况，检查 CRP、ESR 和肌酸磷酸激酶等；必要时请专科会诊，甚至考虑转科

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 在 ICIs 单药或联合治疗的过程中，监测毒性与评价疗效同样重要。联合治疗时需提高监测的频率，包括生化检测和影像学检查等。
- b 毒性监测包括治疗前监测、治疗中监测和治疗后随访。其中，治疗中监测是指在患者接受 ICIs 治疗期间，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现毒性。治疗后随访是指 ICIs 治疗结束后的一段时间内，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现一些延迟出现的毒性。
- c 由于部分毒性出现时间较晚，甚至在 ICIs 治疗结束后才出现，因此治疗后对上述检查、检验项

目进行随访也非常重要。尤其是肾功能、甲状腺功能、垂体功能等指标。目前认为，患者在 ICIs 治疗结束后，应至少监测症状及血液学指标 1 年。

- d 对于接受糖皮质激素和 TNF- α 抑制剂治疗毒性的患者，需要进行密切监测和随访，以评估其反应。
- e 腹泻或 / 和结肠炎可在终止 ICIs 治疗的数月后出现，临床表现类似于 IBD^[1]，而且结肠炎也可能发展成为 IBD^[2]，因此对这类患者应该进行长期随访。
- f 在使用 TNF- α 抑制剂治疗期间和治疗后数月，应对 HBV/HCV 携带者进行监测。
- g 免疫相关性肺炎或皮肤毒性也会延迟出现，甚至在 ICIs 治疗结束后才发生，因此长期专科随访非常有必要^[3-4]。
- h 出现甲状腺功能减退或垂体炎的患者大多需要长期接受激素替代治疗，因此对这些患者需要进行长期监测和随访。

参考文献

- [1] CRAMER P, BRESALIER RS. Gastrointestinal and hepatic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19 (1): 3.
- [2] CHEN JH, PEZHOUH MK, LAUWERS GY, et al. Histopathologic features of colitis due to immunotherapy with anti-PD-1 antibodies. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41 (5): 643-654.
- [3] MARTHEY L, MATEUS C, MUSSINI C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies

induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2016, 10 (4): 395-401.

- [4] WANG LL, PATEL G, CHIESA-FUXENCH ZC, et al. Timing of onset of adverse cutaneous reactions associated with programmed cell death protein 1 inhibitor therapy. *JAMA dermatol*, 2018, 154 (9): 1057-1061.

四、附录

附录 1 重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性管理建议^{a-d}

发生器官	管理建议
皮肤	<ul style="list-style-type: none">斑丘疹和 / 或瘙痒，或 RCCEP 等症状，待症状消退至 G1 后，可以重启 ICI s 治疗出现严重或危及生命的大疱性疾病 (G3~4)，包括 SJS 或 TEN 等，永不考虑重启 ICI s 治疗
胃肠道	<ul style="list-style-type: none">PD-1/PD-L1 抑制剂导致的 G2~3 结肠炎，在症状消退至 ≤ G1 时，可以重启 ICI s 治疗在一些罕见的、患者不能完全递减停用糖皮质激素的情况下，当患者仍在每日使用泼尼松 ≤ 10mg (或等效剂量) 时，可以考虑重启 ICI s 治疗；但是建议在重启治疗的同时，使用维多利珠单抗因为 CTLA-4 抑制剂导致的中度或危及生命的胃肠道毒性，永不考虑重启 ICI s 治疗
肝脏	<ul style="list-style-type: none">表现为转氨酶升高不伴胆红素升高的 G2 肝脏毒性，可在 ALT/AST 恢复至基础水平且每日使用的糖皮质激素（如有使用）已经递减至泼尼松 ≤ 10mg (或等效剂量) 时，可以重启 ICI s 治疗对于 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂联合使用出现的 G3 肝脏毒性，在重启免疫治疗时仅推荐使用 PD-1/PD-L1 抑制剂出现严重或危及生命的 G4 肝炎，永不考虑重启 ICI s 治疗

重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性管理建议（续）

发生器官	管理建议
胰腺	<ul style="list-style-type: none">有症状的 G2 胰腺炎，如果已经没有胰腺炎的临床或影像学证据，且淀粉酶、脂肪酶恢复正常，可以重启 ICI s 治疗出现严重或危及生命的胰腺炎（G3~4），永不考虑重启 ICI s 治疗
甲状腺	<ul style="list-style-type: none">甲状腺功能减退者无须停药甲状腺功能亢进者在症状及甲功改善之后，可以重启 ICI s 治疗
肾上腺	原发性肾上腺功能不全，在接受激素替代治疗后，可以重启 ICI s 治疗
垂体	<ul style="list-style-type: none">垂体炎伴垂体肿大症状，在激素治疗后症状消失时，可以重启 ICI s 治疗表现为 TSH/ACTH 和 / 或促性腺激素缺乏但不存在症状的垂体肿大的垂体炎，在替代性内分泌治疗的同时，可以继续 ICI s 治疗
内分泌 (其他)	1 型糖尿病伴酮症酸中毒者，在酸中毒得以纠正且血糖恢复稳定后，可以重启 ICI s 治疗
肺部	<ul style="list-style-type: none">进行性的 G1 肺炎，如果有改善的影像学证据，可以重启 ICI s 治疗一旦 G2 肺炎已消退至 ≤ G1 且已经停用糖皮质激素，或同时使用糖皮质激素（泼尼松 ≤ 10mg 或等效剂量），可以重启 ICI s 治疗出现严重或危及生命的肺炎（G3~4），永不考虑重启 ICI s 治疗

附录

重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性管理建议（续）

发生器官	管理建议
肾脏	<ul style="list-style-type: none">• G1~2 肾脏毒性事件已消退至 $\leq G1$，如果肌酐稳定，在不用或同时使用糖皮质激素（泼尼松 $\leq 10\text{mg}$ 或等效剂量）的情况下，可以重启 ICI s 治疗• 重新开始免疫治疗后，每 2~3 周或更频繁地根据临床指示监测肌酐。如果肌酐保持稳定，可以考虑肌酐检查间隔时间变长• 对于缓解的 G3 肾脏毒性，如果有临床指征，至少在停用 ICI s 治疗 2 个月后，可以考虑重启• 出现重度蛋白尿（G4），永不考虑重启 ICI s 治疗
眼	<ul style="list-style-type: none">• G2 眼毒性事件已消退至 $\leq G1$，在请眼科会诊后，可以重启 ICI s 治疗• 出现重度葡萄膜炎或巩膜外层炎（G3~4），永不考虑重启 ICI s 治疗
神经系统	<ul style="list-style-type: none">• G2~4 重度肌无力者，永不考虑重启 ICI s 治疗• G1~2 周围神经病变已消退至 $\leq G1$，或患者孤立的疼痛感觉神经病变控制良好，可以重启 ICI s 治疗• 轻中度无菌性脑膜炎在症状全部消退时，可以重启 ICI s 治疗• 任何级别的吉兰 - 巴雷综合征或横贯性脊髓炎，永不考虑重启 ICI s 治疗• 出现 G2~4 脑炎，永不考虑重启 ICI s 治疗

重启免疫检查点抑制剂治疗所致毒性管理建议（续）

发生器官	管理建议
心血管	<ul style="list-style-type: none">• G1 心肌炎在症状消退后，可以重启 ICI 治疗• 出现 G2~4 心肌炎，永不考虑重启 ICI 治疗
关节 / 骨骼肌	<ul style="list-style-type: none">• 中重度炎症性关节炎，在症状控制后，可以重启 ICI 治疗• 发生显著影响日常生活或生活质量的重度炎症性关节炎，永不考虑重启 ICI 治疗

注：上述证据类别全部为 2A 类。

【注释】

- a 回顾性研究显示，14% 接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者因出现 irAEs 而中断治疗，其中 56% 的患者经处理后重启 ICI 治疗^[1]。由于 ICI 治疗的最佳持续时间并不确定，所以在 irAEs 缓解后何时重启 ICI 治疗尚无一致性建议。患者的肿瘤应答状态是决定是否重启 ICI 治疗的重要因素。因 irAEs 中断 ICI 治疗并不影响整体疗效，但还需要前瞻性研究数据支持；如果初始 ICI 治疗已经取得客观缓解（完全或部分缓解），这种疗效将会持续，重启 ICI 治疗似无必要；如果机体对 ICI 治疗尚无应答或者应答不充分，在 irAEs 控制之后应该尽快重启 ICI 治疗^[1-2]。此外，尚需考虑患者既往发生 irAEs 的严重程度、器官和替代 ICI 治疗的可行性。
- b 因 irAEs 中断 ICI 治疗后重启 ICI 治疗，必须小心谨慎。重启 ICI 治疗之后，需要严密监测原

附录

irAEs 再次出现。如果 irAEs 再次出现，应永久终止使用该类 ICIs 治疗药物^[3]。如果既往出现过重度或威胁生命的 irAEs，尤其是 G3~4 心脏、肺和神经毒性，必须永久停止此类 ICIs 治疗。在某些 irAEs 完全控制之后，重启 ICIs 治疗时应尽量选择不同类型的 ICIs 治疗药物（如将 CTLA-4 抑制剂改为 PD-1/PD-L1 抑制剂）^[4]。除少数情况外，当 G2 irAEs 经处理之后降为 ≤ G1 时，即可考虑重启 ICIs 治疗。在此情况下，极少数患者不能完全停止服用糖皮质激素，只要泼尼松每日使用剂量 ≤ 10mg（或等效剂量）且同时没有使用其他免疫抑制剂，即可开始重启 ICIs 治疗^[5]。

- c 针对不同器官的 irAEs 重启 ICIs 治疗注意事项有所不同，包括重启指征的把握，故在重启 ICIs 治疗之前，应酌情邀请专科会诊。
- d 有研究表明，在重启 ICIs 治疗之后，接近一半的患者会再次出现 irAEs，其中 18%~26% 的 irAEs 在既往出现过（包括肝炎、胰腺炎、肺炎、肾炎等，而重复出现结肠炎的可能性较小），21%~23% 的 irAEs 则为新发^[1, 6-7]。对再次发生的 irAEs 其处理原则同前。

附录 2 免疫检查点抑制剂的毒性特征

治疗方法	毒性发生率 ^{a-h}	
	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 ⁱ	90.5 (60~96)	38.8 (10~42)
PD-1 抑制剂 ^j	75.7 (58~82)	17.6 (7~20)
PD-L1 抑制剂 ^k	66.6 (66~84)	15.7 (5~17)
CTLA-4 抑制剂联合	94.2 (75~95)	57.7 (19~59)
PD-1/PD-L1 抑制剂 ^l		
ICIs 联合化疗 ^m	84.5 (69~99.8)	43.7 (22.9~73.2)
毒性	毒性发生时间 ^l	
	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

【注释】

- a ICI相关的毒性的发生机制至今尚未完全明确，可能与免疫检查点通路在维持人体免疫稳态中的作用被破坏相关。CTLA-4 通过与 B7 相互作用，主要在免疫应答的早期阶段抑制 T 细胞的活性^[8]，而 PD-1 则主要与 PD-L1 等相互作用，在免疫应答的较晚阶段抑制肿瘤组织中 T 细胞的活性^[9]。因此，抑制 CTLA-4 与 PD-1 虽然均可导致 T 细胞的活性提高，在攻击肿瘤细胞的同时对正常组织也造成损伤，导致 irAEs 的发生，但由于 CTLA-4 在免疫应答的早期阶段即起重要的作用，对其抑制导致的毒性可能更加严重^[10-11]，同时，CTLA-4 抑制剂引起的毒性具有剂量相关性。除了 T 细胞对正常组织的损伤外，体液免疫、细胞因子的异常可能也在毒性的发生中起了作用^[12-14]。最后，CTLA-4 抑制剂还可以与正常组织表达的 CTLA-4 直接结合，增强补体介导的炎症，从而导致 irAEs 的发生。如正常垂体细胞可以表达 CTLA-4，CTLA-4 抑制剂与其直接结合，导致垂体炎^[15]。
- b ICI相关的毒性可累及全身所有器官和组织。其中，皮肤、结肠、内分泌器官、肝脏和肺毒性更加常见，而神经系统和心血管系统毒性则较为罕见。
- c CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂常见的毒性类型有所区别。接受 CTLA-4 抑制剂治疗的患者更容易出现结肠炎、垂体炎及皮疹，而接受 PD-1 抑制剂治疗的患者更易出现肺炎、甲状腺炎^[16]。不同的 PD-1/PD-L1 抑制剂毒性谱也存在区别，纳武利尤单抗更常见导致内分泌毒性，帕博利珠单抗所致关节炎、肺炎及肝脏毒性更常见，而 PD-L1 单抗阿替利珠单抗引起甲状腺功能减退、恶心、呕吐的风险更容易^[17]。国产 PD-1 单抗卡瑞利珠单抗则容易引起 RCCEP^[18-22]。

- d 不同瘤种患者常见的毒性类型也不尽相同。如与 NSCLC 相比，恶性黑色素瘤患者的胃肠道毒性和皮肤毒性更为常见，而肺炎相对较少^[16]。
- e ICIs 治疗总体安全，但仍有少部分患者因为毒性导致死亡（CTLA-4 抑制剂：1.08%；PD-1 抑制剂：0.36%；PD-L1 抑制剂：0.38%）。CTLA-4 抑制剂导致的死亡多由于结肠炎引起（70%），而 PD-1 抑制剂 /PD-L1 抑制剂导致的死亡则常见于肺炎（35%）、肝炎（22%）及神经毒性（15%）^[23]。CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂联合使用时毒性增加，死亡率可达 1.23%，其中最常见的死亡原因为结肠炎（37%）和心肌炎（25%）^[23]。同时，从发生时间来讲，致死性 irAE 的中位发生时间在 CTLA-4 抑制剂为 40 天，PD-1 抑制剂 /PD-L1 抑制剂为 40 天，而联合组则显著提前至 14 天。值得注意的是，心脏毒性如心肌炎，虽然发生率低〔（纳武利尤单抗单药：0.06%；纳武利尤单抗联合伊匹木单抗：0.27%），其他 PD-1/PD-L1 抑制剂也可能引起心脏相关毒性〕，但一旦发生，其死亡率高达 50%^[24]。
- f ICIs 治疗与放疗联合，总体安全性可控。PACIFIC 研究显示，局部晚期 NSCLC 同期放化疗之后使用度伐利尤单抗来巩固治疗，总体 3~4 度毒性为 29.9%，与安慰剂类似（26.1%），最常见的为肺炎，发生率为 3.4%，也与安慰剂类似（2.6%）^[25]。值得注意的是，当 ICIs 治疗与放疗联合时，不同种族发生肺炎的风险可能不同。如 PACIFIC 研究的亚组分析发现，亚洲患者与非亚洲患者相比，亚洲患者接受度伐利尤单抗产生肺炎的风险显著提高（ $OR=5.40$ ；95% CI 3.16~9.43）^[26]。KEYNOTE-799 研究显示，在放疗前使用帕博利珠单抗联合化疗进行诱导，总体 3~5 级毒性在鳞癌组为 64.3%，非鳞癌组为 41.1%，其中肺炎发生率在鳞癌组为 8%，非鳞癌组为 5.5%^[27]。
- g ICIs 联合化疗中的 ICIs 包括伊匹木单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗。

- h ICIs 治疗与抗血管生成治疗联合，总体安全性可控。IMbrave150 研究显示，晚期不可切除的肝细胞癌患者使用阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗一线治疗的患者总体 3~4 级毒性为 56.5%，与对照组（索拉非尼）类似（55.1%），导致停药的比例为 15.5%，索拉非尼组为 10.3%。常见不良反应包括高血压（29.8% 任意级别 /15.2% 3~4 级）、疲乏（20.4% 任意级别 /20.4% 3~4 级）和蛋白尿（20.1% 任意级别 /3.0% 3~4 级）^[28]。在对 42 项使用帕博利珠单抗联合仑伐替尼的临床研究回顾性分析中发现，3 级及以上毒性发生率为 68.0%，而帕博利珠单抗单药治疗组为 17.7%，仑伐替尼单药组为 68.8%。常见不良反应包括高血压（20%~61.1%），疲乏（12%~59.1%），腹泻（9%~51.9%），甲状腺功能减退（25%~47%）和蛋白尿（8%~17%）^[29]。RESCUE 研究显示使用阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗一线或二线治疗肝细胞癌患者，3 级及以上毒性发生率为 77.4%，最常见不良反应为高血压（72.6% 任意级别 /34.2% 3~4 级）^[30]。一项 Ib/ II 期研究显示阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗非小细胞肺癌经治患者，3 级及以上毒性发生率为 69.5%，最常见不良反应为高血压（57.1% 任意级别 /18.1% 3~5 级）^[30]。JAVELIN Renal 101 研究中使用 Avelumab 联合阿昔替尼一线治疗肾细胞癌患者 3~4 级毒性发生率为 71.2%，发生最多的为高血压（25.6%）。KEYNOTE 426 研究中，使用帕博利珠单抗联合阿昔替尼一线治疗肾细胞癌的患者中 3~4 级毒性发生率为 75.8%，发生最多的为高血压（22.1%）。在特瑞普利单抗联合阿昔替尼一线治疗黏膜黑色素瘤的患者中，3~4 级毒性发生率为 39.4%，发生最多的为高血压（9.1%）、蛋白尿（9.1%）和中性粒细胞减少（9.1%）。
- i 在发生时间上，ICIs 相关的毒性可以在接受治疗后的任何时间发生，但通常在 1~6 个月内发生，胃肠道及皮肤毒性往往最早出现^[31]。临幊上还需引起警惕的是，ICIs 相关的毒性甚至可以在终

止治疗后出现。

- j CTLA-4 抑制剂包括：伊匹木单抗和曲美木单抗（其中总体毒性中位发生率伊匹木单抗：85%，曲美木单抗：96%；3 级以上毒性：伊匹木单抗：25.4%，曲美木单抗：52.3%）。
- k PD-1 抑制剂包括纳武利尤单抗和帕博利珠单抗，其中纳武利尤单抗总体毒性中位发生率：74.3%，帕博利珠单抗：77.1%；3 级以上毒性，纳武利尤单抗为 14.4%，帕博利珠单抗为 20.8%。
- l PD-L1 抑制剂包括阿替利珠单抗和度伐利尤单抗。
- m CTLA-4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂包括伊匹木单抗联合纳武利尤单抗，其中伊匹木单抗及纳武利尤单抗在不同瘤种中剂量可变。纳武利尤单抗 3mg/kg 每 2 周 1 次 + 伊匹木单抗 1mg/kg 每 6 周 1 次已被证实在多个瘤种的一线治疗中安全且耐受。CheckMate 227 研究显示：伊匹木单抗联合纳武利尤单抗任意级别的治疗相关不良反应为 77%，3~4 级发生率为 33%，均低于化疗组。最常见的首次免疫相关不良反应为皮肤毒性（34%）和内分泌毒性（23.8%）^[32]。CheckMate 9LA 研究显示纳武利尤单抗 3mg/kg 每 2 周 1 次 + 伊匹木单抗 1mg/kg 每 6 周 1 次 +2 个周期化疗 3~4 级治疗相关不良反应发生率为 47%。大部分常见的任何级别 TRAEs ($\geq 15\%$) 是恶心，贫血，乏力，腹泻^[33]。

附录3 常用免疫抑制剂的用法、初始剂量和适应证

药物类别 a-f, l-n	药物	用法	初始剂量	适应证
全身皮质类固醇	泼尼松	口服 / 静脉输注	0.5~1mg/(kg·d)	除甲状腺功能减退症和其他内分泌 irAEs 可用激素补充治疗外的大多数免疫治疗相关 irAEs 的主要治疗
	甲泼尼龙	静脉输注	1~2mg/(kg·d)	
	地塞米松	静脉输注	1~20mg	
局部皮质类固醇	氢化可的松	局部	1%, 2.5%	皮肤 irAEs (低强度)
	地奈德	局部	0.05%	
	戊酸倍他米松	局部	0.1%	皮肤 irAEs (中等强度)
	曲安奈德	局部	0.1%	
	氟轻松	局部	0.05%	皮肤 irAEs (高强度)
	二丙酸倍他米松	局部	0.05%	皮肤 irAEs (最高强度)
	氯倍他索	局部	0.05%	

附录

常用免疫抑制剂的用法、初始剂量和适应证（续）

药物类别 a-f, l-n	药物	用法	初始剂量	适应证
抗 TNF- α 药物 g-i	英夫利西单抗	静脉输注	5mg/kg, 2 周后可重复使用第二个剂量	48~72 小时内对类固醇无反应的严重 irAE 患者，免疫相关性结肠炎和炎性关节炎方面特别有效，避免用于免疫相关性肝炎患者
	依那西普	皮下注射	25mg 每周 2 次（间隔 72~96 小时）或 50mg 每周 1 次	
	阿达木单抗	皮下注射	每隔 1 周 40mg	
α -4 β -7 整联蛋白抑制剂	维多利珠单抗	静脉输注	300mg/ 次	免疫相关性结肠炎和伴随的肝炎
IL-6 抑制剂	托珠单抗	静脉输注	8mg/kg, 每 4 周 1 次	重症或激素难治性 irAEs
含霉酚酸酯的药物 j	吗替麦考酚酯	口服	0.5~1g b.i.d.	G3~4 的血液毒性
丙种球蛋白 k	静脉注射 IVIG	静脉输注	0.4g/ (kg · d)	在初始大剂量糖皮质激素疗效有限或无效后作为神经性 irAEs 的二线或合并治疗

附录

【注释】

- a 对于特定的 irAEs，如甲状腺功能减退症和其他内分泌 irAEs，可用激素补充治疗，而不需要皮质类固醇治疗。
- b 在免疫治疗过程中，允许使用灭活疫苗或死疫苗。由于活疫苗的使用尚不明确，因此不推荐在 ICIs 治疗期间使用。
- c 皮质类固醇是大多数高级别 irAEs 的主要和初始治疗，目前尚无证据显示使用皮质类固醇治疗 irAEs 可降低 ICIs 的抗肿瘤疗效。
- d 考虑到在预防情况下可能会降低 ICIs 治疗的有效性，在单独使用 ICIs 或联合没有既往输注反应的化疗药物时，不推荐常规使用皮质类固醇预处理。
- e 对于神经系统、心脏或 3、4 级 irAEs，应给予较高剂量的类固醇（如甲泼尼龙或泼尼松 1~2mg/(kg·d)）。
- f 对于在 48~72 小时内对类固醇无响应的严重 irAEs 患者，可以考虑在早期（72 小时内）开始抗 TNF- α 治疗（如英夫利西单抗 5mg/kg）。可能需要追加给予抗 TNF- α 治疗，并应在初次给予英夫利西单抗及其生物类似药后 2 周和 6 周给药。
- g 抗 TNF- α 药物（如英夫利西单抗及其生物类似药）在治疗免疫相关性结肠炎和炎性关节炎方面特别有效。
- h 英夫利西单抗有乙型 / 丙型肝炎病毒和结核病再激活的风险，在使用前应检测乙肝 / 丙肝病毒、潜伏 / 活动性结核病。

- i 抗 TNF- α 药物应避免用于免疫相关性肝炎患者，可使用维多利珠单抗来治疗免疫相关性结肠炎和伴随的肝炎。
- j 含霉酚酸酯的药物包括霉酚酸（MPA）或霉酚酸酯（MMF，MPA 的前药），现有证据支持该类药物用于治疗糖皮质激素无响应的严重 irAEs 患者，包括累及肝、肾、胰腺和眼的 irAEs。
- k 血浆置换和 IVIG 的指征通常是在初始大剂量糖皮质激素疗效有限或无效后作为神经性 irAEs 的二线或合并治疗。
- l 作为后线免疫抑制治疗，但较少使用的药物包括利妥昔单抗、他克莫司、托珠单抗、环孢菌素、环磷酰胺、甲氨蝶呤和抗风湿药（如柳氮磺胺吡啶、来氟米特）。
- m 接受免疫抑制剂治疗患者的支持治疗：长期全身性糖皮质激素需考虑预防高血糖、胃炎、机会性细菌或真菌感染，以及骨质疏松症。对于高血糖，推荐血糖监测及对症处理；对于胃炎，在类固醇治疗期间可给予 H2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂；对于机会感染，考虑预防性抗菌和抗真菌药物。在接受相当于泼尼松 $\geq 20\text{mg/d}$ 、 ≥ 4 周的患者中，应考虑预防肺囊虫肺炎（PJP），对于接受相当于泼尼松 $\geq 20\text{mg/d}$ 、 ≥ 6 周的患者，可以使用磺胺甲唑预防肺孢子虫肺炎。考虑预防带状疱疹再激活。对于骨质疏松，考虑补充维生素 D 和钙剂。
- n 糖皮质激素逐渐减量：可能需要更长时间（4 周以上，有时 6~8 周或更长）以预防 irAEs 复发，特别是肺炎和肝炎。建议根据受累器官的缓解情况及炎性标志物的变化逐渐调整剂量。

参考文献

- [1] SANTINI FC, RIZVI H, PLODKOWSKI AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6 (9): 1093-1099.
- [2] BRAHMER JR, LACCHETTI C, SCHNEIDER BJ, 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 Clin Oncol*, 2018, 36 (17): 1714-1768.
- [3] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373 (17): 1627-1639.
- [4] MENZIES AM, JOHNSON DB, RAMANUJAM S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017, 28 (2): 368-376.
- [5] CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Ann Oncol*, 2016, 27 (4): 559-574.
- [6] POLLACK MH, BETOF A, DEARDEN H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*, 2018, 29 (1): 250-255.
- [7] DANLOS FX, VOISIN AL, DYEVRE V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer*, 2018, 91: 21-29.
- [8] KRUMMEL MF, ALLISON JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *N Engl J Med*, 1996, 334 (6): 2533-2540.

- [9] BOUSSIOTIS VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*, 2016, 375 (18): 1767-1778.
- [10] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 372 (26): 2521-2532.
- [11] LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015, 373 (1): 23-34.
- [12] OSORIO JC, NI A, CHAFT JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2017, 28 (3): 583-589.
- [13] HARBOUR SN, MAYNARD CL, ZINDL CL, et al. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (22): 7061-7066.
- [14] CALLAHAN MK, YANG A, TANDON S, et al. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (15_suppl): 2505.
- [15] IWAMA S, DE REMIGIS A, CALLAHAN MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sc Transl Med*, 2014, 6 (230): 230-245.
- [16] KHOJA L, DAY D, WEI-WU CHEN T, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Ann Oncol*, 2017, 28 (10): 2377-2385.
- [17] XU C, CHEN YP, DU XJ. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2018, 363: k4226.
- [18] QIN S, REN Z, MENG Z, et al. A randomized multicentered phase 2 study to evaluate SHR-1210 (PD-1 antibody) in subjects with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who failed or were intolerant to prior systemic treatment. *ESMO*. 2018.
- [19] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cispl-

- tin for nasopharyngeal carcinoma: Results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (10): 1338-1350.
- [20] XU JM, ZHANG Y, JIA R, et al. Anti-PD-1 antibody sHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric or esophagogastric junction cancer: An open-label, dose escalation and expansion study. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (2): 515-523.
- [21] MO H, HUANG J, XU J, et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: A dose-escalation, phase 1 study. *Br J Cancer*, 2018, 119 (5): 538-545.
- [22] HUANG J, XU B, MO H, et al. Safety, activity, and biomarkers of SHR-1210, an anti-PD-1 antibody, for patients with advanced esophageal carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (6): 1296-1304.
- [23] WANG DY, SALEM JE, COHEN JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*, 2018, 24 (6): 1296-1304.
- [24] LYON AR, YOUSAF N, BATTISTI NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (9): e447-e458.
- [25] ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 377 (20): 1919-1929.
- [26] VANSTEENKISTE J, NAIDOO J, FAIVRE-FINN C, et al. PACIFIC subgroup analysis: Pneumonitis in stage III, unresectable NSCLC patients treated with durvalumab versus placebo after chemoradiotherapy. *WCLC 2018*. MA05. 02.
- [27] JABBOUR SK, LEE KH, FROST N, et al. Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus platinum doublet chemotherapy and radiotherapy as first-line therapy for unresectable, locally advanced stage III NSCLC: KEYNOTE-799. *J Clin Oncol*, 38 (15_suppl): 9008.
- [28] FINN RS, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N*

Engl J Med, 2020, 382 (20): 1894-1905.

- [29] MO DC, LUO PH, HUANG SX, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib versus pembrolizumab and lenvatinib monotherapies in cancers: A systematic review. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107281.
- [30] XU J, SHEN J, GU S, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (rescue): A nonrandomized, open-label, phase ii trial. Clin Cancer Res, 2021, 27 (4): 1003-1011.
- [31] EIGENTLER TK, HASSEL JC, BERKING C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev, 2016, 45: 7-18.
- [32] HELLMANN MD, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2019, 381 (21): 2020-2031.
- [33] PAZ-ARES L, CIULEANU TE, COBO M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): An international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021, 22 (2): 198-211.

附录 4 基于症状的毒性早期识别

需警惕的病症	症状	可能的意义
皮肤毒性	瘙痒、皮疹、丘疹、皮炎、大疱等	瘙痒或皮疹等严重的皮肤 irAEs 可能是其他 irAEs 的早期预警：在抗 PD- (L) 1/CTLA-4 治疗中，有 ICI s 引起的皮肤损害患者更容易发生其他 irAEs，比如胃结肠炎和其他胃肠道 irAE；出现 ICI s 相关银屑病的患者更容易产生内分泌毒性 ^[1]
糖尿病	血糖升高、C 肽浓度下降 ^[2] 、口干、乏力、尿频、呕吐、腹痛、皮肤干燥、心率加快、呼吸中有水果气味等	在发生 ICI s 相关糖尿病时需警惕其他内分泌器官的 irAE，如急性胰腺炎、胰腺外分泌障碍、垂体炎、结肠炎等 ^[2]
心肌炎	心悸、胸痛、慢性或急性心力衰竭 ^[3] ；肌肉疼痛、无力 ^[4]	出现肌肉酸痛等肌炎症状时应尽快筛查心肌炎 ^[4-5] 。大多数的心肌炎病例有肌钙蛋白、NT-proBNP 的升高、心电图的改变。有时 ICI s 相关心肌炎的早期症状不典型，一例经病理确诊的心肌炎早期临床表现仅为无明确病因的顽固恶心 ^[6]

基于症状的毒性早期识别（续）

需警惕的病症	症状	可能的意义
垂体炎	头痛、谵妄、乏力、寒战、畏寒 ^[7]	头痛可能是内分泌或神经系统 irAEs 的非特异性症状 ^[7] 。患者出现乏力时应排查甲状腺、垂体、肾上腺等内分泌系统 ^[8-9] 。急性发作的头痛、畏光、恶心呕吐、疲劳、肌无力、低血压等可能与垂体炎有关
甲状腺炎	心动过速、震颤、焦虑、严重的疲惫	甲状腺炎的大多数患者症状不明显，少部分可能有心动过速、震颤、焦虑、大而软的甲状腺等。而甲状腺功能减退的患者通常由实验室检验识别，少数有乏力
结肠炎	排便次数增加、腹泻	监测不良反应时，排便次数需与基线比较 ^[10-11] 。ICIs 相关结肠炎可通过症状诊断 ^[12] ，水样便、痉挛、腹痛、黏液便、血便、发热、夜间排便等可能与 ICIs 相关结肠炎有关，诊断时仍需排查感染和其他胃肠道出血原因（包括消化性溃疡病所致出血）
肺炎	呼吸急促、干咳或无症状的低氧血症，也可表现为发热、胸痛	ICIs 相关肺炎患者中，吸烟、伴有肺部基础疾病者可能预后更差 ^[13]

附录

基于症状的毒性早期识别（续）

需警惕的病症	症状	可能的意义
肝炎	发热、黄疸、右侧腹痛、尿色深、易出现瘀伤等	虽然 ICI 相关肝炎通常在常规的转氨酶（AST 或 ALT）监测中被发现，但更严重的患者可能出现发热、黄疸、右侧腹痛、尿色深、易出现瘀伤等症状 ^[14]
肌肉与关节毒性	肌肉无力、肌肉疼痛、站立或步行后的疲劳、绊倒或跌落；关节疼痛、肿胀、晨僵、局部皮温升高；乏力、肌肉或 / 和关节疼痛；头痛、头皮压痛、咀嚼时咀嚼肌疼痛	肌炎是较早出现、可能危及生命的 irAEs 之一 ^[15-16] 。常见症状有肌肉无力、肌肉疼痛、站立或步行后的疲劳、绊倒或跌倒等肌炎症状，关节疼痛、肿胀、晨僵、局部皮温升高等关节炎症状，风湿性多肌痛可表现为乏力、肌肉或 / 和关节疼痛（尤其是臀部、肩部）；巨细胞动脉炎可表现为视觉症状、头痛、头皮压痛、咀嚼时咀嚼肌疼痛导致咀嚼暂停（jaw claudication）等 ^[11]

基于症状的毒性早期识别（续）

需警惕的 病症	症状	可能的意义
神经系统 毒性	头痛、畏光、颈部僵硬，肌无力，视物模糊、光过敏、气短等	无菌性脑膜炎可表现为头痛、畏光和颈部僵硬，通常无发热；无菌性脑膜炎通常精神状态正常，而脑炎则通常表现为意识模糊、行为改变、头痛、癫痫发作、短期记忆丧失、意识水平下降、局灶性无力和言语异常。戈林 - 巴利综合征通常表现为进行性、对称性的上行性肌无力伴深部腱反射消失或减弱。重症肌无力早期可表现为视物模糊、光过敏、四肢肌肉乏力、气短 ^[17] ，典型表现为由近端发展至远端的进行性或波动性肌无力，可有延髓受累。周围神经病变通常表现为不对称或对称的感觉运动缺陷。也可以发生横贯性脊髓炎（急性、亚急性无力或双侧感觉改变，常伴有深部腱反射增强） ^[11] 。发生重度肌无力时应警惕心肌炎 ^[17-18] 。脊髓性神经炎引起的胃肠道麻痹可能发展为暴发性重度肠梗阻

附录

基于症状的毒性早期识别（续）

需警惕的 病症	症状	可能的意义
眼毒性	视力模糊或扭曲、新发飞蚊症、眼睛发痒、盲点、色觉改变、畏光、压痛或疼痛、眼睑肿胀和眼球突出等	

参考文献

-
- [1] THOMPSON LL, KRASNOW NA, CHANG MS, et al. Patterns of cutaneous and noncutaneous immune-related adverse events among patients with advanced cancer. *JAMA Dermatol*, 2021, 157 (5): 577-582.
 - [2] TSANG VHM, MCGRATH RT, CLIFTON-BLIGH RJ, et al. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (11): 5499-5506.
 - [3] BONACA MP, OLENCHOCK BA, SALEM JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: Proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation*, 2019, 140 (2): 80-91.
 - [4] YIN B, XIAO J, WANG X, et al. Myocarditis and myositis/myasthenia gravis overlap syndrome induced by immune checkpoint inhibitor followed by esophageal hiatal hernia: A case report and review of the literature. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 950801.

- [5] MOSLEHI J, LICHTMAN AH, SHARPE AH, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: Manifestations and mechanisms. *J Clin Invest*, 2021, 131 (5): e145186.
- [6] NORWOOD TG, WESTBROOK BC, JOHNSON DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*, 2017, 5 (1): 91.
- [7] GUIDON AC, BURTON LB, CHWALISZ BK, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (7): e002890.
- [8] ZHOU X, YAO Z, 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. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (9): 1265-1274.
- [9] NAIDOO J, PAGE DB, LI BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*, 2015, 26 (12): 2375-2391.
- [10] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022, 33 (12): 1217-1238.
- [11] THOMPSON JA, SCHNEIDER BJ, BRAHMER J, et al. NCCN Guidelines insights: Management of immunotherapy-related toxicities, version 1. 2020. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (3): 230-241.
- [12] WEBER JS, DUMMER R, DE PRIL V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*, 2013, 119 (9): 1675-1682.
- [13] NAIDOO J, WANG X, WOO KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017, 35 (7): 709-717.
- [14] REMASH D, PRINCE DS, MCKENZIE C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (32): 5376-5391.

- [15] MOSLEHI JJ, SALEM JE, SOSMAN JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet, 2018, 391 (10124): 933.
- [16] ALLENBACH Y, ANQUETIL C, MANOUCHEHRI A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. Autoimmun Rev, 2020, 19 (8): 102586.
- [17] JOHNSON DB, SARANGA-PERRY V, LAVIN PJ, et al. Myasthenia gravis induced by ipilimumab in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol, 2015, 33 (33): e122-e124.
- [18] HU JR, FLORIDO R, LIPSON EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. Cardiovasc Res, 2019, 115 (5): 854-868.

附录 5 重症及难治性毒性的管理措施

器官 ^{a, b}	主要表现	管理措施
皮肤毒性	大疱性皮炎、SJS/TEN、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹 (DRESS)、银屑病或血管炎伴紫癜性皮疹等	<ul style="list-style-type: none">• 硫唑嘌呤、麦考酚酯、甲氨蝶呤、四环素类抗生素、达普松或烟酰胺可以作为激素替代药物或联合使用药物• 急性期严重银屑病，可以考虑使用英夫利西单抗、IL-1 阻断剂、IL-23、IL-17 或 IL-12 单抗，合并关节疼痛时可考虑使用激素• 皮肤血管炎、大疱性皮炎，可考虑使用利妥昔单抗• 请皮肤科会诊
内分泌毒性	甲状腺毒症（包括甲亢危象和甲减导致的黏液性水肿昏迷）、肾上腺危象、高血糖并发酮症酸中毒或垂体炎等	<ul style="list-style-type: none">• 一般不使用激素，而是采用激素替代或胰岛素治疗• 对于出现垂体、甲状腺急性炎症和肾上腺危象患者，可考虑使用激素• 甲亢危象患者，可酌情使用 β 受体拮抗剂• 高血糖并发酮症酸中毒，需给予降糖、纠正水及电解质紊乱等治疗• 出现肾上腺危象时，除了大量补液、补充糖皮质激素外，还要根据病情需要考虑补充盐皮质激素• 请内分泌科会诊

附录

重症及难治性毒性的管理措施（续）

器官 ^{a, b}	主要表现	管理措施
肝脏毒性	胆管类型和混合型肝毒性	<ul style="list-style-type: none"> • 肝炎推荐激素、麦考酚酯和他克莫司相继或联合使用，观察窗口期为2~3天 • 丙球、血浆置换或ATG可作为激素无效时的推荐，一般不推荐英夫利西单抗（个别时候可考虑小剂量使用） • 可考虑使用托珠单抗、利妥昔单抗、硫唑嘌呤或环孢素等 • 胆管炎可加用去氧熊胆酸 • 请消化内科或感染科会诊
胃肠毒性	结肠炎、回肠炎、小肠炎或胃炎等	<ul style="list-style-type: none"> • 结肠炎无须等待肠镜即可开始使用激素，如48小时激素无效考虑加用英夫利西单抗，也可一线选择英夫利西单抗联合激素；如果仍无效，可考虑维多珠单抗、麦考酚酯等 • 对于长期使用激素效差的难治性腹泻/结肠炎需尽快肠镜，并排除如CMV和难辨梭杆菌等继发感染 • 对于难治性腹泻/结肠炎，尤其英夫利西单抗疗效不佳时，可以尝试使用环孢霉素、那他珠单抗、IL-1抑制剂、IL-17单抗、IL-23单抗或IL-2单抗 • 不推荐依那西普、托珠单抗用于治疗结肠炎 • 请消化内科会诊

重症及难治性毒性的管理措施（续）

器官 ^{a, b}	主要表现	管理措施
胰腺毒性	急性胰腺炎、无症状性淀粉酶 / 脂肪酶升高	<ul style="list-style-type: none"> 激素联合麦考酚酯 静脉补液、水化、生长抑素和抗炎等 请消化内科会诊
肺毒性	间质性肺病、肺泡炎、机化性肺炎、肺炎、肺纤维化或肺出血等	<ul style="list-style-type: none"> 经验性使用抗生素，静脉使用激素，治疗 2 天无好转加用麦考酚酯或环磷酰胺等 可以考虑加用丙球、托珠单抗等 尽快完成支气管镜检查，并对肺泡灌洗液行 NGS 检测 谨慎推荐英夫利西单抗用于治疗肺炎 请呼吸科会诊
骨关节与肌肉毒性	类风湿性关节炎、肌炎或肌痛等	<ul style="list-style-type: none"> 关节炎可考虑使用羟氯喹、甲氨蝶呤、来安米特或柳氮磺吡啶等 还可考虑使用英夫利西单抗、托珠单抗、IL-1 抑制剂、IL-17 单抗、IL-12 单抗、IL-23 单抗或 Janus 激酶抑制剂等 必要时考虑丙球或血浆置换 请风湿科会诊

附录

重症及难治性毒性的管理措施（续）

器官 ^{a, b}	主要表现	管理措施
神经毒性	重症肌无力、吉兰 - 巴雷综合征、脑炎、无菌性脑膜炎或亚急性和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经炎等	<ul style="list-style-type: none"> • 大剂量甲泼尼龙（1g/d，3~5天）联合丙球，或大剂量甲泼尼龙联合血浆置换 • 亚急性和慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经炎、重症肌无力、脑炎和无菌性脑膜炎等，可考虑使用 IL-1 受体抑制剂、托珠单抗、利妥昔单抗或那他珠单抗等 • 请神经内科会诊
血液毒性	再生障碍性贫血、溶血性贫血、粒细胞减少、血小板减少、嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症或获得性血友病等	<ul style="list-style-type: none"> • 激素联合丙球，或激素联合血浆置换，还可考虑使用利妥昔单抗、环孢素和麦考酚酯等 • 再生障碍性贫血可考虑 ATG、环孢素或环磷酰胺等，可加用造血生长因子 • 血小板减少症可以加用血小板生成素、血小板生成素受体激动剂（如艾曲波帕）等，还可考虑使用大剂量激素 • 免疫相关噬血细胞综合征可以考虑使用托珠单抗 • 请血液科会诊

附录

重症及难治性毒性的管理措施（续）

器官 ^{a, b}	主要表现	管理措施
肾脏毒性	急性肾损伤、肾小球肾炎或肾功衰竭等	<ul style="list-style-type: none"> 激素联合麦考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素或英夫利西单抗等 必要时考虑透析 请肾内科会诊
心血管毒性	心肌炎、心包炎、心律失常、心力衰竭、大动脉炎、免疫相关性急性冠脉综合征或免疫相关性心肌梗死等	<ul style="list-style-type: none"> 完善心电图、心肌标志物、炎性标志物、心脏彩超和 / 或心肌增强 MRI 检查，心电监护 大剂量甲泼尼龙，之后逐步减量；24 小时无改善时可加用 ATG、英夫利西单抗（但中 ~ 重度心衰者禁用）、麦考酚酯或他克莫司等 加用丙球或血浆置换 尝试使用 IL-1 受体抑制剂、托珠单抗、CD52 单抗（阿仑单抗）或 CTLA-4 激动剂（阿巴西普）等 必要时行心脏起搏器植入 心包炎可考虑使用秋水仙碱 请心内科会诊，转 ICU 或 CCU
眼毒性	结膜炎、巩膜炎或葡萄膜炎等	葡萄膜炎可考虑使用激素联合麦考酚酯

附录

【注释】

- a 关于重症及难治性 irAEs，目前没有确定的定义。轻度 irAEs 和大部分 G3~4 irAEs 经过早期糖皮质激素治疗后可控制良好，部分患者可再次接受 ICI 治疗，但仍有一小部分 irAEs 临床表现严重（危重型 irAEs）或不能通过激素有效控制（难治性 irAEs），后续可能因 irAEs 未控、激素继发的不良反应或原发肿瘤进展等原因危及生命。此外，小部分 irAEs 可能同时发生于多个脏器（复合 / 多重 / 多部位 / 多脏器 irAEs）。这三种情况比较特殊，都可能导致患者死亡，是临床治疗的难点，均可纳入重症及难治性 irAEs 进行多学科管理^[1-5]。
- b 目前尚未明确导致重症及难治性 irAEs 的高危因素，及预测其发生的生物标志物^[1-5]。可能的高危因素：EGFR 敏感突变患者 TKI 耐药后的免疫治疗、胸腺肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植、双免疫治疗或高剂量或频次的 CTLA-4 单抗治疗等。
- c 重症及难治性 irAEs 管理总体原则^[1-12]：①首先推荐住院治疗和 MDT 管理，暂时或永久停止 ICI 治疗。②首选激素治疗；当出现激素抵抗或无效时，可以选择激素加量、免疫调节剂（如丙球）、其他免疫抑制剂（包括部分化疗药物、新型抗体类药物和小分子药物等）和血浆置换等措施。③在部分情况下，如严重的心脏毒性、神经毒性、血小板减少症或复合 / 多重毒性，可以考虑使用大剂量激素；然而，要避免反复使用，也要关注由此可能导致的血糖升高、机会性感染和溃疡形成等问题。④针对重症及难治性 irAEs，尤其是影响心脏、肺、肝脏、结肠和神经肌肉系统的 irAEs，推荐进行病理学检测和机制研究，以便针对性地选择新型治疗药物；但这种措施实施难度很大，在更多的情况下，推荐降阶梯治疗，即在一一线时选择联合使用不同作用机制的药物，

之后根据症状缓解及毒性分级下调等情况，逐步对药物进行减量或减少种类。

参考文献

- [1] RAMOS-CASALS M, BRAHMER JR, CALLAHAN MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 (1): 38.
- [2] SULLIVAN RJ, WEBER JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: Mechanisms and mitigation strategies. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21 (7): 495-508.
- [3] DOUGAN M, LUOMA AM, DOUGAN SK, et al. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell*, 2021, 184 (6): 1575-1588.
- [4] 关雅萍 , 王俊 . 肿瘤免疫治疗毒性管理难点 . *实用肿瘤杂志* , 2022, 37 (6): 490-494.
- [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 . *临床肿瘤学杂志* , 2022, 27 (2): 158-164.
- [6] 中华医学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). *中华内分泌代谢杂志* , 2021, 37 (1): 1-16.
- [7] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会 , 中华医学心血管病学分会肿瘤心脏病学学组 , 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会 , 等 . 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识 (2020 版). *中国肿瘤临床* , 2020, 47 (20): 1027-1038.
- [8] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022, 33 (12): 1217-1238.
- [9] SCHNEIDER BJ, NAIDOO J, SANTOMASSO BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients

treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol, 2021, 39 (36): 4073-4126.

- [10] Management of immunotherapy-related toxicities. NCCN 2022 V1.
- [11] BRAHMER JR, ABU-SBEIH H, ASCIERTO PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse. J Immunother Cancer, 2021, 9 (6): e002435.
- [12] 王汉萍, 宋鹏, 斯晓燕, 等. 危重及难治性免疫检查点抑制剂相关毒性反应诊治建议及探索. 中国肺癌杂志, 2019, 22 (10): 605-614.