

CSCO 首发免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 我国免疫毒性管理结束无指南时代

▲ CSCO 免疫治疗专家委员会 王宝成 王俊 章必成

《CSCO 免疫检查点抑制剂（ICIs）相关的毒性管理指南》（以下简称《ICIs 毒性指南》）是继 ESMO、SITC、NCCN 和 ASCO 四大国际组织发布 ICIs 毒性管理共识 / 指南后发布的全球第五个指南，更是中国首部关于 ICIs 治疗的临床管理指南，填补了中国免疫治疗没有指南的空白，同时该指南也是首部针对泛瘤种编写的 CSCO 指南。在目前免疫治疗大热的当下，该指南的发布具有重要临床意义。



扫一扫
关注医师报肿瘤频道



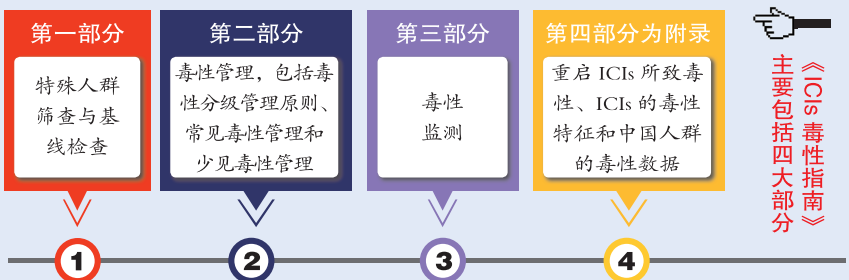
在 2018 年 11 月 30 日召开的定稿会上，CSCO 副理事长秦叔逵教授指出，《专家共识》不具备足够的指导意义，建议改成制订 ICIs 毒性指南

制订背景

自 2011 年首个 ICIs 伊匹木单抗上市以来，已经有多个 ICIs 获批治疗十多种类型的恶性肿瘤。2018 年，包括两款进口的程序性死亡分子-1（PD-1）抑制剂（纳武利尤单抗、帕博利珠单抗）和两款国产的 PD-1 抑制剂（特瑞普利单抗、信迪利单抗）先后在中国获批治疗晚期恶性肿瘤，中国正式开启肿瘤免疫治疗时代。然而，随着接受免疫治疗的患者群不断扩大，在进行 ICIs 治疗的

过程中，免疫相关的不良反应（irAEs）逐渐显现。虽然在总体上与化疗相比，ICIs 引起的不良反应轻微，但其产生的机制独特，涉及全身多个器官和组织，常常延迟发生，有时还难以预料，甚至危及生命。为此，2018 年 9 月，CSCO 免疫治疗专家委员会和抗肿瘤药物安全管理专家委员会决定组织专家撰写《ICIs 相关的不良反应管理中国专家共识》，以帮助中国临床医生全面地认识、

管理和监测 irAEs，更安全地使用 ICIs。然而，在同年 2018 年 11 月 30 日召开的定稿会上，CSCO 副理事长秦叔逵教授指出，专家共识不具备足够的指导意义，建议改成制订《ICIs 毒性指南》。与会专家一致同意秦叔逵教授的倡议，遂依据 CSCO 其他指南的格式，将专家共识改写成《ICIs 毒性指南》。经过近四个月的艰苦劳动，4 月 26 日，《ICIs 毒性指南》得以面世。



核心要点一

聚焦 10 类特殊人群

基于中国人口基数以及罹患恶性肿瘤的人口众多，该指南在第一部分首先聚焦了特殊人群的免疫治疗问题，主要包括 10 类特殊人群：自身免疫性疾病患者、乙型肝炎病毒（HBV）/ 丙型肝炎病毒（HCV）携带者、接受造血干细

胞或器官移植的患者、妊娠期患者、更换 ICIs 治疗的患者、驱动基因突变阳性的非小细胞肺癌（NSCLC）患者、一般状况较差的患者、老年患者、艾滋病病毒（HIV）携带者和免疫接种的患者。然后，该指南明确提出在开始

ICIs 治疗之前，医生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，同时，对患者进行基线检查，包括：一般状况、影像学检查、一般血液学检查、皮肤及粘膜、胰腺、甲状腺、肾上腺及垂体等等。

核心要点二

提出新的毒性管理原则

指南将毒性分为 G1-5 级，明确指出：毒性管理在很大程度上依赖于使用糖皮质激素；临床上应该根据毒性分级来判断是否使用糖皮质激素，以及使用激素的剂量和剂型。然后，分别介绍了常见毒性管理，包括皮肤毒性、皮肤毛

细血管增生症（CCEP）、内分泌毒性、肝脏毒性、胃肠毒性、肺毒性、类风湿性 / 骨骼肌毒性、输注反应等和少见毒性（包括神经毒性、血液毒性、肾脏毒性、心脏毒性和眼毒性等）管理的原则和建议。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。该指南第三部分指出，毒性监测包括治疗中监测和治疗后随访；分别针对第一部分的基线检查中的各项指标给出了监测建议；联合治疗时需提高监测频率，包括生化检测和影像学检查等。

《ICIs 毒性指南》的九大特点

《ICIs 毒性指南》是中国免疫治疗专家在参考国外共识 / 指南的基础上，结合中国 ICIs 的实际情况编写而成，充分考虑了进口或国产 ICIs 在中国获批数量较少、适应症过窄的实际，具有中国特色。与 CSCO 制订的其它指南针对某一种具体瘤种的诊断和治疗不同，该指南聚焦于适用于 ICIs 治疗的泛瘤种，且不针对某一个具体的药物，而是基于目前国内外可及的各种 ICIs。其主要特点如下：

第一，首次提出了免疫治疗相关毒性全程管理的 4 阶梯概念。即在治疗前进行筛查和检查、在治疗中鉴别毒副反应、确诊为毒副反应后进行分级管理和在毒副反应得到控制后重启免疫治疗。

第二，首次对 ICIs 相关的毒性做了定义。ICIs 相关的毒性包括 irAEs 和输注反应，也包括可能发生的脱靶反应。

第三，对特殊人群使用 ICIs 的毒性风险做了说明。由于某些特殊人群存在潜在的 ICIs 相关毒性或其他非预期的毒性风险，所以针对这部分人群，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，谨慎选择治疗。基于中国国情，该指南将此部分设置在了第一部分。

第四，首次纳入了

皮肤 CCEP 的管理建议。由于 CTCAE_4.03 缺乏针对 CCEP 的分级标准，该指南对 CCEP 的分级参考了皮肤和皮下组织疾病分级标准。Camrelizumab 导致 CCEP 可分为 5 型，以“红痣型”和“珍珠型”最为多见；所有报道的 CCEP 都是 G1~G2，绝大部是 G1。

第五，对激素使用给出了一整套建议。针对现阶段激素治疗 irAEs 不足或过度的临床应用现状，该指南对使用时机、基线使用、对疗效的影响、减量方法、加用免疫抑制剂和长期使用带来的副作用等问题进行了完整的阐述。

第六，解决了国外共识 / 指南部分内容不完全一致的问题。主要包括肝毒性、肺毒性和胃肠道毒性。CSCO 结合中国国情，给出了中国方案，

有望为进口和国产 ICIs 在临床上安全使用和超适应症使用保驾护航。

第七，对重启免疫治疗需要注意的事项做了特别说明。包括：已经对免疫治疗发生响应的患者可以不再重启免疫治疗；irAEs 导致停药后再次使用 ICIs 导致半数患者再次出现相同或新的 irAEs，大部分患者能够恢复；首次 irAEs 如果需要住院，再次使用时更容易发生 irAEs；等等。

第八，归纳了国内外可及的 ICIs 的毒性特征。由于在不同研究之间无法直接比较几个 PD-1/PD-L1 抑制剂安全性的差别，该指南基于各个临床研究、系统综述和荟萃分析，提出 ICIs 的毒性特征由大到小的顺序为：免疫联合免疫 > CTLA-4 抑制剂 > 免疫联合化疗 > PD-1 抑制剂 > PD-L1 抑制剂。

第九，加入了 PD-1/PD-L1 抑制剂的中国人毒性数据。针对中国人群的 irAEs 报道较少，已报道的数据来源于进口和国产 ICIs 小样本、回顾性的研究，并不能完全反应中国人群的毒性特征，但总体而言中国人群使用 ICIs 安全性良好。

