

免疫治疗在中国已展开临床应用已经有3年多，在最初的阶段，大家更多的是关注免疫治疗是否对患者有效，有哪些适应证可以使用免疫治疗。但随着时间的推移，和不良反应的出现，大家开始关注免疫治疗的安全性和毒性反应的管理。对于患者来讲疗效与安全性是同等重要的，医生能够逐步认识到这点，是一个可喜的变化，表明我国医生对免疫治疗的理解和把握更加全面和成熟。

免疫治疗：掌握“保效”与“保命”的分界线

▲解放军第960医院 王宝成

按分类标准进行毒性管理

免疫检查点抑制剂(ICI)引起的毒性反应，几乎可以发生在每一个组织和器官，而且程度各不相同。但从原则上分析，可以分为常见与少见毒性反应，轻度、中毒及严重毒性反应，可逆与不可逆的毒性反应等。这样的“粗线条”分类、分级，便于临床医生把握毒性反应的处理方向，处理好“保效”与“保命”的分界线。



扫一扫
关联阅读全文

对于具体的毒性反应分级，指南中有详细的标准。总体而言，轻度的、可逆的毒性反应，比如皮肤、消化道、肝功能、内分泌、骨关节肌肉组织等，一般无需停止治疗或短暂停止治疗，并以糖皮质激素等药物处理即可恢复，而且等恢复后还可以重启免疫治疗。这种情况占绝大多数。此时的原则应当是“保效”；而对于虽然少见，但毒性严重，甚至致命的反应，比如心血管、神经系统等，就要格外谨慎和重视。根据临床发生的案例，指南推荐即使是二级的严重毒性反应，要求立即停止免疫治疗，三级及以上则要求永久停用，禁止重启。这也就体现了“保命”的理念。当然，这种严重、不可逆的毒性反应，发生率很低，仅有在1%左右。

开展MDT团队应对不良反应

值得关注的毒性反应大体有两种情况。一种是虽然严重程度低，但发生率较高的反应。比如有些种类的PD-1单抗，引起的“反应性皮肤毛细血管增生症”发生率很高(70%)，虽然绝大多数是轻度或中度的，而且至今尚未出现致命性的病例，但临床上处理不好，可能会引起出血、感染等，给患者造成痛苦和不便。另一种就是严重的不可逆的毒性反应。这类毒性反应发生迅速，需及时识别并果断处理。停用ICI及冲击剂量的糖皮质激素往往不能奏效，需要进行多种免疫抑制剂的合理应用及多学科综合诊治。

新指南增加了“常用免疫抑制剂的用法、用量和适应症”这一附录。三级医院展开抗肿

瘤免疫治疗，应当组建和培训处理相关毒性反应的MDT团队，最大程度地保护患者。这部分也是指南更新的重要内容。

此外，指南对附录中的毒性反应控制后的免疫治疗重启部分，也做了修改和强调，值得各位关注。



王宝成 教授

指南要点更新

此次CSCO《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021)》更新，汇集了CSCO免疫治疗专委会和药物安全管理专委会的几十位专家共同修订的。在旧指南的基础上，对十五个章节及三个附录进行了修改，新增了“胰腺毒性”一章。其中对“心脏毒性”等发生率虽低，但严重程度高且不可逆的毒性反应着重进行了修订和补充。内容涵盖特殊人群筛查与基线检查、皮肤毒性、反应性皮肤毛细血管增生症、肝脏毒性、胃肠毒性、胰腺毒性、肺毒性、类风湿性/骨骼肌毒性、输注反应、神经毒性、血液毒性、肾脏毒性、心脏毒性、眼毒性、毒性监测等。

免疫治疗不良反应处理的现状与困境

▲山东第一医科大学附属第一医院 王俊

免疫治疗目前指的是免疫检查点抑制剂治疗。通过恢复机体免疫平衡来发挥自身抗肿瘤作用。与化疗比较，免疫治疗改善了患者总生存，是目前最有前景的治疗手段。然而，免疫治疗的药物仍然具有毒性是目前免疫治疗临床应用过程中急切需要注意的问题。

免疫治疗毒性管理的问题现状

免疫治疗药物上市快，同类产品多 国外有六款PD-1/PD-L1抑制剂，国内八款PD-1/PD-L1抑制剂上市；未上市的国产同类产品更多，有超过20种国产PD-1/PD-L1抑制剂正在进行I-III期临床试验；国内适应症逐渐增多。

免疫治疗适应人群在不断扩大 虽然免疫治疗的有效患者仅15%，但临床治疗过程中适应症的患者近20%~43%，这主要得益于联合治疗的广泛使用。

指南/共识的发展比较滞后 虽然现在有多部指南发布，例如ESMO指南、ASCO指南、SITC共识、NCCN指南及CSCO指南，但仍有一些问题尚未解决。

免疫治疗的困境

治疗前的特殊人群筛查 特殊人群不仅仅是风险人群，包

括：(1)既往有特定病史的人群，例如自身免疫性疾病；(2)既往有特殊处理的人群，例如器官移植患者、联合免疫治疗患者、重启免疫治疗患者、根治性放疗患者等；(3)有特殊状况的人群，例如老年患者等；(4)存在风险因子的人群。

毒性的鉴别 毒性的鉴别因涉及的器官不同，管理有所不同。肺毒性需要与多种情况相鉴别，有时候肺毒性需要考与合并感染、获得性感染相鉴别。心脏毒性需要考虑既往基础性疾病的影响，注意与亚急性心肌损伤相鉴别。

重症及难治性毒性管理的困境 目前没有重症及难治性毒性管理的明确定义。

免疫抑制剂应用 虽然大部分患者初始使用糖皮质激素有效，但大多数患者会发展为抵抗，这时候需要及时更换或补充免疫抑制剂，免疫抑制剂的个体化使用，包括用药指征、



王俊 教授

类型、时机、剂量、联合用药和浓度监测等是免疫治疗毒性管理非常重要的一环。

毒性机制和干预研究 免疫治疗的毒性发生机制和疗效机制相似，但不完全相同。同一个受累器官，组织病理学表型可能有差异；中枢神经系统毒性可能分为淋巴细胞浸润，或者抗体介导型，或无菌性炎症；皮肤相关不良反应，比如斑状丘疹淋巴浸润丰富、苔藓样/牛皮癣表现出混合浸润的特点、而大疱性反应是有抗体介导的。

毒性管理的多学科合作 毒性涉及的器官多，情况多变，因此多学科合作非常重要。各单位要及时建立院内或区域性的多学科毒性管理小组，及时、高效、持续识别和处理免疫治疗导致的毒性，尤其是重症毒性、难治性毒性和多器官毒性。

罕见不良反应及处理对策

▲中山大学附属肿瘤防治中心 黄岩

ICI好似一把“双刃剑”，为患者带来临床获益的同时也有可能发生免疫相关不良事件(irAE)。其中皮肤、肝脏以及胃肠相关irAE最为常见。除了这些常见irAE外，还存在一些发生率较低的不良反应，如心脏毒性、血液毒性以及肾脏毒性等。

心脏毒性 虽然心脏毒性较为罕见，但一旦发生极其严重，可危及生命，有研究表明PD-1与CTLA-4抑制剂双免疫联合模式的严重心脏毒性发生率高于PD-1抑制剂单药治疗。

血液毒性 血液毒性在接受ICI治疗患者中发病率极低，不到1%，但表现多样。

肾脏毒性 ICI治疗较少发生肾脏毒性，临床上所观察到的主要为肾衰竭、肾炎等。PD-1抑制剂引起的肾损伤通常迟发，大约在3~10个月。

神经毒性 免疫相关神经系统毒性包括重症肌无力、格林-巴利综合征、无菌性脑膜炎、脑炎及横断性脊髓炎等，一般发生于用药后1~74周。

眼毒性 眼部irAE发生率比较低，主要表现为视线模糊、外周溃疡性角膜炎及葡萄膜炎等。在接受ICI治疗的患者中，有1%的患者

出现以葡萄膜炎为主的眼部irAE。

目前研究表明，不同ICI引发的irAE发病率与种类不尽相同，其中CTLA-4抑制剂的irAE发生率和严重程度更高，尤其在皮肤、胃肠道、肝脏、内分泌相关的irAE。

预防：作为医者需要熟知irAE的毒性谱，提前告知患者常见irAE症状，做到医患双向预防。

评估：在免疫治疗过程中进行时常监测，定期随访，做到医患处于信息互通。

检查：出现不良反应后判断是否与免疫药物的使用相关，并确认irAE分级。

治疗：判断是否停药以及确定治疗方式，大多数irAE可以通过暂停给药同时激素治疗得到控制。

监测：待irAE症状消退后判断是否重启免疫，并保持随访，确认是否发生irAE复发。