



DOI : 10.12151/JMCM.2023.02-04

中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识 (2023年版)

《中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识（2023年版）》编写组

【摘要】 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）通过激活人体对癌细胞的免疫反应，彻底改变了多种癌症的治疗策略，包括多种消化道肿瘤。然而，ICI导致的不良反应累及多器官和系统，威胁抗肿瘤疗效带来的生存获益。《中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识（2023年版）》聚焦于消化道肿瘤，针对消化道肿瘤不同免疫联合治疗模式相关不良反应以及消化道肿瘤常见免疫相关不良事件的临床诊疗提供管理建议。

【关键词】 免疫检查点抑制剂；免疫相关不良事件；消化道肿瘤；免疫联合治疗

Consensus on immune-related adverse events of gastrointestinal tumor in China (2023 edition)

Compilation group of consensus on immune-related adverse events of gastrointestinal tumor in China (2023 edition)

Corresponding author: Liu Tianshu, E-mail: liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn; Shen Lin, E-mail: linshenpku@163.com

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitor (ICI) have revolutionized the treatment strategies for various cancers, including gastrointestinal system tumor, by activating the immune response to cancer cells. However, the adverse events caused by ICI involve multiple organs, threatening the survival benefits against anti-tumor efficacy. *Consensus on immune related adverse events of gastrointestinal tumor in China (2023 edition)* management recommendations for the clinical diagnosis and treatment of adverse events related to different combined immunotherapy of gastrointestinal tumor and common immune-related adverse events in gastrointestinal tumor.

【Keywords】 Immune checkpoint inhibitor; Immune-related adverse events; Gastrointestinal tumor; Combined immunotherapy

1 消化道肿瘤免疫治疗概述

1.1 概述 消化道肿瘤是我国和全球发病率最高的恶性肿瘤之一，2022年发布的最新中国癌症注册中心流行病学数据显示，我国结直肠癌、胃癌和食管癌的新发病例数分别位列全部癌症新发病例数的第2、3、6位^[1]。大多数消化道肿瘤患者确诊时已处于晚期，化疗和放疗是晚期患者的传统治疗方法，可适当延长患者的生存期，而分子靶向药物的出现进一步延长了部分患者的生存期。近年来，免疫治疗迅速发展成为一种有效的抗肿瘤方法，也是消化道肿瘤未来的主要方向之一。

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）是目前被批准的最主要的免疫疗法，包括针对程序性死亡蛋白-1（programmed death protein-1, PD-1）（如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗和信迪利单抗等）和程序性死亡蛋白配体-1（programmed death

ligand-1, PD-L1）（如阿替利珠单抗、avelumab、恩沃利单抗等），以及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4）（如伊匹木单抗）的抗体。虽然消化道肿瘤不是ICI首批获批的瘤种，但近2～3年，ICI开始在消化道肿瘤中崭露头角。

在食管癌中，基于全球多中心、III期临床研究KEYNOTE-181的结果，帕博利珠单抗率先在我国获批用于表达PD-L1[联合阳性评分（combined positive score, CPS）≥ 10]的、既往一线全身治疗失败的、局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma, ESCC）的治疗^[2]。另外3项III期研究ESCORT、ATTRACTION-3以及RATIONALE 302也分别证实了卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、替雷利珠单抗单药在二线治疗ESCC中的价值^[3-5]。2020年欧洲肿瘤内科学会（European Society of Medical Oncology, ESMO）年会报道的KEYNOTE-590研究

结果显示, 帕博利珠单抗联合化疗较单纯化疗一线用于晚期食管癌可显著改善患者生存获益^[6]。帕博利珠单抗成为第一个在我国获批上市用于一线治疗食管癌的ICI。随后JUPITER-06、ORIENT-15、CheckMate-648、ESCORT-1st研究结果也再次证明了PD-1抑制剂联合标准化疗一线治疗晚期食管癌可以带来额外生存获益^[7-10]。

另外, 在胃癌中, CheckMate-649研究结果显示, 纳武利尤单抗联合化疗较单纯化疗一线用于人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阴性晚期胃或胃食管交界处癌可显著改善患者生存获益^[11]。免疫治疗联合化疗在一线治疗中国晚期胃癌患者中的价值于ORIENT-16、KEYNOTE-859、RATIONALE 305研究中也得到证实^[12-14]。KEYNOTE-062研究发现帕博利珠单抗单药一线治疗HER-2阴性、PD-L1 CPS ≥ 1 的胃癌患者的疗效不劣于标准化疗^[15]。KEYNOTE-811研究结果则显示, 帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗较曲妥珠单抗联合化疗一线用于HER-2阳性晚期胃或胃食管交界处癌也可显著提高患者客观缓解率 (objective response rate, ORR), 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 获批用于HER-2阳性晚期胃或胃食管交界处癌的一线治疗^[16]。另外, 基于ATTRACTION-2研究的结果, 纳武利尤单抗也已获批用于治疗既往接受过2种或2种以上全身性治疗方案的晚期或复发性胃或胃食管交界处腺癌^[17]。

在肠癌中, KEYNOTE-164和CheckMate-142研究证明了帕博利珠单抗、纳武利尤单抗单药或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在晚期微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 结直肠癌后线治疗中出色的疗效^[18-19]。KEYNOTE-177研究结果显示, 帕博利珠单抗单药一线用于MSI-H晚期结直肠癌患者的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 时间显著优于标准化疗方案^[20]。我国已批准帕博利珠单抗用于MSI-H RAS和BRAF野生型晚期结直肠癌的一线治疗。

未来随着免疫治疗在消化道肿瘤中的临床应用愈发广泛, 临床试验的开展越来越多, 联合各种药物, 如抗血管生成药物也越来越多, 由此引发的

免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 愈发引起关注, 考虑到其独特的毒性特征, 临床医生应充分了解irAEs的相关特点, 并熟悉如何诊断和管理irAEs。

1.2 消化道肿瘤irAEs的发生机制 ICI介导的irAEs的确切病理生理机制目前尚不清楚。转化研究提供了一些证据, 认为irAEs可能是由自身免疫性T细胞、自身抗体和/或促炎细胞因子[例如白介素-17 (interleukin-17, IL-17)]的某个组合引起的^[21]。其中一种可能机制认为肿瘤细胞和健康组织中均存在相同的特异性抗原, T细胞的活化可直接作用于靶器官。此外, 其他正常组织中的炎症也可能是T细胞活化下游效应的炎性细胞因子水平升高所致。另外, ICI产生的抗体与正常组织中表达的靶点 (例如垂体中的CTLA表达) 直接结合可能导致补体介导的炎症。免疫治疗或许会增加已存在的自身反应性抗体水平而导致一些相关不良事件。

早发性与迟发性irAEs可能是由截然不同的机制引起的, 尚待阐明。典型的早发性、普通的irAEs似乎涉及全身性上皮炎症, 因此可见到皮疹、结肠炎和肺炎。这些irAEs通常涉及到将中性粒细胞募集到正常组织中。迟发性irAEs一般不太常见, 包括神经系统事件和垂体炎等, 这些往往是更局限的器官特异性反应^[22]。

1.3 消化道肿瘤irAEs的发生率 总体上, 报道的与单药ICI治疗相关的任何级别的irAEs的发生率在不同药物和试验之间变化很大 (15% ~ 90%)。单药治疗中需要暂停或停止ICI治疗的重度irAEs发生率为0.5% ~ 13.0%。在纳武利尤单抗/伊匹木单抗联合治疗汇总试验数据的分析中发现, 43%的患者由于irAEs而停止联合治疗, 其中胃肠道事件是最常报道的停药原因。irAEs一般具有多样性、滞后性和不可预测性。多样性即大多的人体器官均可能被irAEs影响; 滞后性是指大多数irAEs不会立即发生, 而是发生在治疗的几周或十几周之后, 其发生时间与irAEs类型和免疫治疗类型相关; 不可预测性是指irAEs可能发生在整个治疗期的任何时间, 因此尽早诊断并进行治疗非常重要。irAEs的类型似乎并不特异于肿瘤类型, 但目前比较的结果有待谨慎解释, 仍有一些数据提示在接受相同ICI治疗

的不同肿瘤的不同个体间特定的irAEs仍存在差异，这提示在一些肿瘤中，不同器官的免疫微环境可驱动特异性irAEs模式^[23]。

1.4 消化道肿瘤irAEs作为治疗应答的生物标志物 尽管irAEs发生的确切病理生理机制仍不清楚，但irAEs在某种程度上可能意味着免疫系统的激活。irAEs能否预测ICI的抗肿瘤应答目前仍存争议，值得进一步研究。一项回顾性队列分析考察irAEs对消化道肿瘤ICI治疗应答的影响，结果显示，发生irAEs的患者较未发生irAEs的患者的中位PFS时间和总生存（overall survival, OS）时间均显著延长[PFS时间：未达到（not reached, NR）：3.9个月， $HR = 0.13$, $95\%CI: 0.05 \sim 0.30$, $P < 0.001$ ；OS时间：NR：7.4个月， $HR = 0.11$, $95\%CI: 0.03 \sim 0.36$, $P < 0.001$]。在发生irAEs的患者中，不同irAEs程度、管理和开始时间对PFS和OS结果的影响差异均无统计学意义^[24]。另外一项回顾性研究观察了纳武利尤单抗治疗晚期胃癌患者中irAEs的发生与疗效的关系，相似的，结果显示发生irAEs的患者较未发生irAEs的患者PFS和OS均更优^[25]。值得注意的是，以上均为回顾性研究，结果有待进一步证实。

1.5 消化道肿瘤irAEs的多学科管理 免疫治疗是把“双刃剑”，在兼顾疗效的同时，irAEs的管理也非常关键。临床医生在临床实践中面对irAEs要注意5个关键步骤：预防、评估、检测、治疗和监测。即临床医生提前预防，了解irAEs的毒性谱、识别免疫相关风险因素，在治疗前给予患者充分的检查，并在治疗期间与停药后进行随访，做到动态监测、及时发现。若患者发生了irAEs，临床医生应正确评估irAEs的严重程度，根据irAEs等级给予患者个体化治疗，并动态监测患者irAEs恢复情况以及能否继续进行免疫治疗。即早期感知、早期监测、早期干预。irAEs涉及全身各个系统、多个器官，可能不是一个孤立器官的不良反应，可能同时多个脏器受累，也可能是先后不同脏器受累。虽然严重的irAEs发生率低，但危害性很大，尤其一些少见的心肌毒性、嗜血综合征等，任何一个专科都无法单独解决，因此组建一支高水平的多学科团队是解决irAEs的关键。多学科团队为患者提供独立的医疗

意见和专业的医疗服务，遵循患者获益的原则，在规范实践的同时共同合作研究，促进跨学科的互动，建立有效的团队合作，旨在确保患者得到最佳的治疗和支持。

2 消化道肿瘤不同联合治疗模式相关不良反应的管理

2.1 免疫治疗联合免疫治疗 目前在消化道肿瘤中，基于CheckMate-142研究，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的双免疫联合治疗已获批的适应证为经治的MSI-H或错配修复缺陷（deficient mismatch repair, dMMR）的转移性结直肠癌^[19]。此外，这种组合方式在胃癌、食管癌中的一线治疗结果也已发表。基于CheckMate-648研究，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗可用于CPS ≥ 1 的晚期ESCC患者^[9]，而该双免疫联合治疗方案也同样获得MSI-H晚期胃癌人群的III级推荐^[26]。另有不同的组合，例如特瑞普利单抗联合瑞戈非尼或度伐利尤单抗联合tremelimumab在微卫星稳定（microsatellite stable, MSS）转移性结直肠癌后线治疗中也有相关探索。初步研究结果显示，与双免疫联合治疗在其他瘤种中应用一致的结果，联合治疗相关irAEs发生率高于单药PD-1抑制剂或PD-1抑制剂联合化疗。但irAEs多为1~2级，且基本可控，未见特殊类型的新发irAEs，也未观察到治疗相关死亡率的增加^[9,27]。双免疫联合治疗的不良反应主要集中在皮肤、消化道、肝脏及内分泌系统，临床表现与所涉及各系统、各器官的自身免疫性疾病类似。

推荐管理意见：双免疫联合治疗相关不良反应的诊断和治疗与ICI单药治疗一致。然而有证据显示双免疫联合治疗的药物剂量或联合方式的调整可以预防irAEs的发生，降低重症irAEs的发生率。借鉴非小细胞肺癌CheckMate-227研究^[28]与恶性间皮瘤CheckMate-743研究^[29]数据显示，将伊匹木单抗剂量从每3周1~3 mg/kg降至每6周1 mg/kg，双免疫组所有治疗相关不良反应发生率较化疗组更低，而3~4级治疗相关性不良反应则与化疗组相当。因此，双免疫联合治疗相关不良反应的管理需在保证有效性的同时探索剂量调整或治疗周期的改变。

2.2 免疫治疗联合化疗 现有临床试验大部分都在探索ICI联合不同治疗策略，其中化疗为最常见的

组合,如食管癌KEYNOTE-590研究^[6]、ESCORT-1st研究^[10]等,胃癌CheckMate-649研究等^[11]。基于此类研究的阳性结果,免疫治疗联合化疗的治疗策略也已在食管癌、胃癌一线治疗中获批。这些初步研究结果显示,免疫治疗联合化疗的不良反应发生率并不明显高于单纯化疗,免疫联合化疗组G3以上治疗相关不良反应发生率为59%~72%,单纯化疗组为44%~68%,其中以中性粒细胞减少、乏力、贫血、恶心、腹泻最常见^[6,10-11]。在KEYNOTE-590研究中,免疫联合化疗组患者irAEs和输注反应发生率为26%,单纯化疗组为12%,以甲状腺功能异常(减退/亢进)和肺炎最常见。G3以上irAEs和输注反应发生率在免疫联合化疗组和单纯化疗组分别为7%和2%,整体可控^[6]。ESCORT-1st研究报道的irAEs发生率略高,卡瑞利珠单抗联合化疗组为84.6%,单纯化疗组为33%,以反应性皮肤毛细血管增生症最常见,大部分为1~2级,甲状腺功能异常(减退/亢进)、垂体炎、瘙痒、皮疹和肺炎发生率亦较高。但整体以G1/G2为主,G3以上irAEs发生率分别为9.4%和5.1%^[10]。同样的,CheckMate 649研究推测PD-1抑制剂导致的irAEs大部分为G1/G2,G3及以上irAEs发生率在5%以下^[11]。因此,整体上,免疫治疗联合化疗较单纯化疗并无特殊的不良反应报道,发生率和严重程度以及疾病谱方面比较差异均无统计学意义,且整体可控。

推荐管理意见:整体上,消化道肿瘤免疫治疗联合化疗不良反应的管理与单纯免疫治疗或其他瘤种irAEs相似,但因大部分消化道肿瘤患者一般状况稍差,对不良反应的应激性可能会更加复杂,康复时间更长。因此,早发现、早诊断和早治疗最为重要。因不良反应疾病谱范围大,建议有条件的医院成立多学科讨论组。

与单纯免疫治疗相比,免疫治疗联合化疗不良反应的难点在于鉴别诊断,需要主治医生具备扎实的临床功底和丰富的免疫治疗经验来判断该不良反应是免疫药物所致还是化疗药物所致,亦或是肿瘤进展等其他原因所致。一般来说,化疗药物所致的不良反应主要包括骨髓抑制、消化道症状等,常规对症处理可逐步恢复。一些特殊的不良反应如肾上腺垂体功能减退,可能更倾向于ICI所致。

在治疗上,一般建议停用临床考虑最相关药物,对症处理。如无明显好转,有条件者,建议尽量完善活检,根据病理结果判断是否与免疫治疗更相关,及时加用激素及其他免疫抑制剂等治疗。

2.3 免疫治疗联合放疗/放化疗 目前免疫治疗联合放疗/放化疗治疗消化道肿瘤仍处于积极探索阶段,尚无大型III期临床研究数据报道,安全性相关数据有限,但一些I、II期研究可提供部分信息。总体来讲,免疫治疗联合放疗/放化疗毒性整体可控。在食管癌中,II期PALACE-1研究报道了术前新辅助放化疗和帕博利珠单抗治疗局部晚期ESCC患者的毒性可耐受,最常见的治疗相关不良事件为中性粒细胞减少(50.0%),术后食管瘘发生率为6.0%,术后胸腔内出血发生率为6.0%^[30]。但放化疗+双免疫治疗的免疫学毒性值得关注。一项多中心研究评估纳武利尤单抗或纳武利尤单抗联合relatlimab(抗LAG3抗体)联合放化疗治疗II/III期食管/胃食管交界处癌的安全性,发现放化疗联合纳武利尤单抗耐受性良好,25%(4/16)的患者报告3级不良事件;而放化疗联合纳武利尤单抗和relatlimab治疗组66%的患者(6/9)出现≥3级免疫相关毒性,包括心包炎(2/9,22%)和肾上腺功能不全(2/9,22%)^[31]。因此,术前放化疗联合纳武利尤单抗是安全的,由于免疫相关毒性增强,新辅助PD-1抑制剂/抗LAG3抗体双免疫治疗联合放化疗具有挑战性^[31]。在直肠癌中,放化疗+纳武利尤单抗序贯手术治疗局部晚期直肠癌的I/II期Voltage研究,队列A-1纳入37例MSS患者,队列A-2纳入5例MSI-H患者,观察到2例患者发生严重irAEs,均已完全恢复并接受手术治疗,未观察到治疗相关死亡^[32]。

免疫治疗存在发生irAEs的风险,包括可能危及生命的肺炎。放疗引起的肺损伤包括肺炎和肺纤维化,是上消化道肿瘤放疗常见的剂量限制性毒性之一。因此,放疗联合免疫治疗可能会增加这种不良反应的发生率和严重程度。放疗相关的肺炎与肺部受到的高剂量辐射有关,因此在结合两种治疗方法时,应特别注意这种毒性的发生率。在有更好的工具之前,评估肺炎的解剖位置和时机通常对指导归因最有帮助。在早期发现时,放射性肺炎通常局限于放疗区域,免疫相关性肺炎更有弥漫性;而对

于时机,放射性肺炎通常发生于放疗后2~9个月,免疫相关性肺炎通常发生在0~19个月^[33]。此外,既往经验提示不良事件发生率与放疗和ICI的治疗时机(序贯、间隔、同步)有关,应引起重视,加强进一步研究。

推荐管理意见:现有证据显示放疗与免疫治疗总体安全性可接受,但对于上消化道肿瘤的胸部照射需关注肺炎的发生,并注意区分放射性肺炎与免疫相关性肺炎,从而采取不同的措施,尤其是对于既往已发生irAEs的患者,有报道行胸部放疗时放射性肺炎的发生率明显升高,临床上需要重视。在食管癌中,放疗与免疫治疗联合使用时需特别关注食管炎和食管瘘,注意鉴别放射性食管炎、免疫性食管炎以及肿瘤自身快速退缩导致的食管瘘,尤其是当同步放化疗与免疫治疗同时使用时。

2.4 免疫治疗联合抗血管生成治疗 ICI联合抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)疗法已成为晚期肾癌和肝癌患者的一线治疗方案^[34-36],在消化道肿瘤(如结肠癌、胃癌和食管癌)的治疗效果也仍在进一步探索中^[37-39]。联合应用时伴随诸多不良反应,心血管毒性成为这种联合治疗尤其被关注的不良反应^[39-42]。ICI相关性心肌炎是一种罕见的,但可能致命的并发症^[41,43]。研究显示,ICI相关性心肌炎的发病率为0.1%~1.1%,但致死率可达40%^[41,44-45]。目前,由于对ICI相关性心肌炎的认识还存在一定程度的不足,其实际发生率很有可能更高。由于药物之间的相互作用和毒性叠加,ICI联合抗VEGF治疗可能会导致药物性心肌炎发病率的增高和严重程度的增加。一项回顾性研究纳入48例免疫相关性心肌炎患者,接受ICI治疗的患者心肌炎发生率为0.82%,接受ICI联合抗VEGF治疗的患者心肌炎发生率为1.25%^[40]。心肌炎的发生率与癌种无明显相关性。此外,抗VEGF治疗也会引发心肌病和左心室功能障碍^[46-47]。同时,一些VEGF抑制剂会增加血栓形成和冠状动脉缺血的发生风险^[48]。此外,抗血管生成的靶向药物可引起甲状腺功能减退、腹泻、肝功能损害、皮疹,这些不良反应与ICI也有重叠,临床上鉴别存在一定困难。

推荐管理意见:目前的大型临床研究证据显示免疫治疗联合抗血管生成治疗的总体安全性可接

受,未提示新发的不良反应。但考虑到免疫治疗和抗血管生成治疗的药物之间存在相互作用和毒性叠加,联合应用可能会导致药物相关性不良反应发生率的增高和严重程度的增加。应当特别关注药物相关心血管毒性、肾毒性以及肝脏毒性。密切监测患者的相关实验室检查结果,尤其是对于既往经过多线治疗的患者,更容易发生药物相关性不良事件。同时,应注意鉴别肿瘤本身引起的脏器损伤和联合治疗引起的脏器毒性,并进行针对性治疗。

2.5 免疫治疗联合抗HER-2治疗 目前在消化道肿瘤中,ICI联合靶向治疗的临床研究也在进行中。其中大型III期临床研究包括KEYNOTE-811研究探索PD-1抑制剂联合曲妥珠单抗在HER-2阳性转移性胃癌患者一线治疗中的作用^[16]。目前,该研究发表中期结果显示,免疫联合靶向治疗组irAEs和输注反应发生率为34%,靶向治疗组为21%,以输液反应、肺炎和肠炎最常见。免疫联合靶向治疗组和靶向治疗组G3及以上irAEs和输注反应发生率分别为3%和1%,整体可控。

推荐管理意见:目前的临床研究证据显示免疫治疗联合抗HER-2治疗未提示新发的不良反应,总体安全性可控。但考虑到曲妥珠单抗可能引起心功能不全,需注意区分免疫相关心脏毒性或靶向药物相关心脏毒性,从而采取不同的治疗措施。现有的数据均来源于小样本的临床研究,仍需更多大型III期研究结果以支持当下结论。对于既往已存在心功能不全或心律失常的患者,应密切评估其心功能,充分评估后考虑免疫治疗联合靶向药物的治疗用药。

3 消化道肿瘤常见免疫相关不良事件的管理

3.1 消化系统毒性

3.1.1 肝脏毒性 与腹泻/结肠炎相比,虽然免疫相关肝脏毒性发生率较低,但在极少数情况下可能是严重甚至是致命的irAEs。ICI相关肝脏毒性可发生于ICI首次使用后任意时间,中位发生时间通常为首次治疗开始后5~6周,但也可在数月后发生^[49-51]。由于不同研究报道的免疫相关肝炎出现时间不大相同,因此不可仅通过出现时间来鉴别是否为免疫相关肝炎。

3.1.1.1 临床表现 ICI相关肝脏毒性最常见的表

现为无症状性谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, GPT) 和/或谷草转氨酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT) 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、恶心、呕吐、食欲下降、早饱、易出血等非特异性症状, 胆红素升高时可出现皮肤巩膜黄染、茶色尿等^[49]。

3.1.1.2 诊断 ICI相关肝损伤的诊断是排除性诊断。所有接受ICI治疗的患者均应在每个治疗周期前检测血清转氨酶和胆红素, 并对ICI相关肝脏毒性的症状和体征进行评估。若发生肝功能血清生化检查异常, 需要排除肝脏肿瘤进展、其他药物引起的肝功能损伤、酒精性肝炎、自身免疫性肝炎、病毒性肝炎活动等其他肝损伤病因。

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, 计算机断层扫描 (computed tomography, 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肿大等。肝脏超声可见门静脉周围回声增强, 伴或不伴有胆囊壁水肿。病理学主要表现为活动性小叶性肝炎和不同部位的静脉周围炎浸润; 其次为胆管损伤的表现。有时需与自身免疫性肝炎相鉴别。

3.1.1.3 鉴别诊断 需与自身免疫性肝炎、药物性肝炎、病毒性肝炎或肝脏肿瘤进展等相鉴别。通过影像学检查排除其他血栓栓塞和流出道梗阻性病因。通常可以根据不同的组织学和影像学特征来区分, 可考虑使用肝活检辅助鉴别诊断较为严重的肝炎反应。最常报道小叶性肝炎与自身免疫性肝炎难以区分。多数病例为全小叶性肝炎, 但炎症可能局限于3区。

3.1.1.4 处理 在多数ICI引发的肝脏毒性研究中, 糖皮质激素是最常见的治疗方法。肝炎通常在适当的治疗后4~6周内即可消退, 但若仍未消退, 则应重新考虑其他原因, 并在必要时再次行诊断和鉴别诊断的相关检查。诊疗流程见图1。

3.1.1.5 随访 根据通用不良事件术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 分级对免疫相关肝炎患者进行随访。对于转氨酶或总胆红素水平轻度 (1级) 升高的患者, 如果没有相

关的临床症状, 可继续免疫治疗, 但需定期监测肝功能直至恢复正常。一旦恶化或出现发热、乏力等表现, 应重新进行分级和治疗。对于转氨酶或总胆红素水平中度 (2级) 升高的患者, 需停用ICI, 并每周检测2次血清转氨酶和总胆红素水平; 转氨酶或总胆红素水平中度 (2级) 升高持续超过1~2周, 在排除其他致病因素后, 需使用类固醇皮质激素治疗, 剂量为1 mg/(kg·d) 甲泼尼龙或其他等效药物。一旦改善, 类固醇皮质激素逐渐减量后可继续使用ICI。如果使用类固醇皮质激素后情况恶化或未见改善, 增加类固醇皮质激素剂量为2 mg/(kg·d) 甲泼尼龙或其他等效药物, 并永久停用ICI。

3.1.1.6 预防 对于有乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和/或丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染的患者, 需要关注病毒性肝炎背景下的ICI相关肝脏毒性管理。目前认为, 肿瘤合并病毒性肝炎 (HBV或HCV) 患者使用ICI, 在全程管理病毒性肝炎的前提下, ICI相关肝脏毒性可控, 疗效与未感染者无显著差异。对于合并HBV感染的患者, 需在HBV DNA < 2000 U/ml后再开始ICI治疗。即使HBV DNA定量不高, 如果乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) (+) 和/或乙型肝炎核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb) (+), 也推荐在首次ICI使用前开始给予抗病毒治疗 (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和肝功能。对于合并HCV感染者, 由于直接抗病毒药物 (direct antiviral agents, DAAs) 对肿瘤发生发展的影响尚无定论, 干扰素等抗病毒药物与ICI的作用机制是否相互影响未知。目前认为, 合并HCV感染的肿瘤患者, 无需在ICI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。

3.1.1.7 其他参考意见 ICI治疗后出现肝功能异常的原因很多, 免疫治疗相关肝脏毒性的诊断是排除性诊断, 即需排除其他导致肝损伤的因素后方可诊断是否为免疫相关肝炎。目前对于ICI相关肝炎的分级诊断标准除在不同的指南、专家共识中有差异外, 仅用CTCAE进行irAEs的严重性分级, 可能导致免疫相关肝炎严重程度被低估。应同时参考肝功能Child-Pugh分级 (肝性脑病、腹水、血清胆红素、

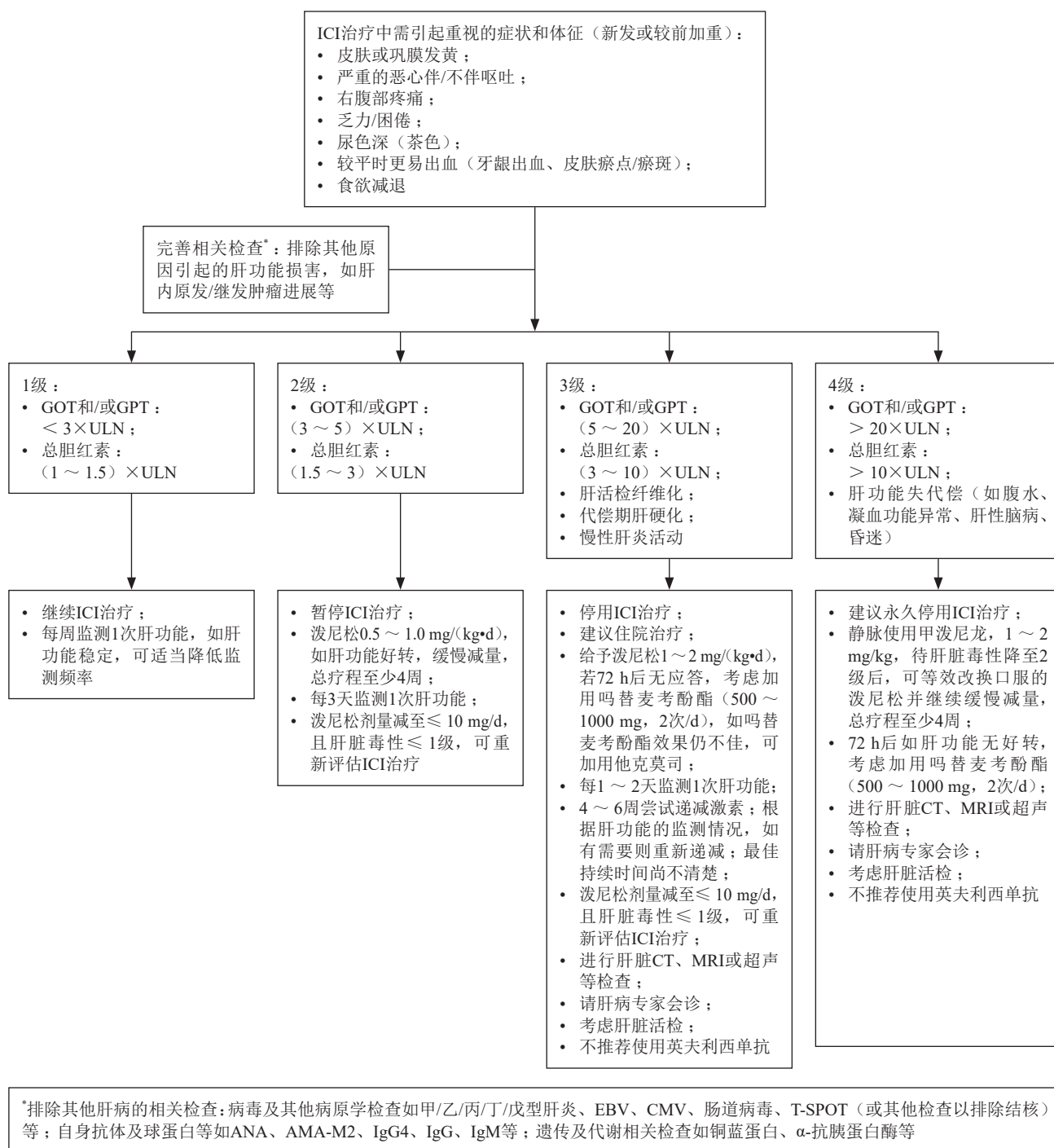


图1 ICI相关肝脏毒性的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；GOT为谷草转氨酶；GPT为谷丙转氨酶；ULN为正常值上限；CT为计算机断层扫描；MRI为磁共振成像；EBV为EB病毒；CMV为巨细胞病毒；T-SPOT为结核杆菌斑点试验；ANA为抗核抗体；AMA-M2为抗线粒体抗体；IgG4为免疫球蛋白G亚型4；IgG为免疫球蛋白G；IgM为免疫球蛋白M。

血清白蛋白浓度及凝血酶原时间)，在评估免疫相关肝炎时应作为重要参考指标。1级免疫相关肝炎患者可继续进行ICI治疗，但需每周监测肝功能。2级及以上免疫相关肝炎患者一般采用一线糖皮质激素治疗，二线治疗依然推荐较为宽泛的靶向T淋巴细胞、B淋巴细胞、细胞因子和自身抗体的药物，

但由于缺乏依据免疫组织病理学进行的分层治疗选择，其临床应用性不高。对于3、4级免疫相关肝炎患者，如果糖皮质激素治疗48~72 h irAEs无明显改善，或者减量即导致症状复发，此时可考虑增加免疫抑制剂（如吗替麦考酚酯等，但不推荐英夫利西单抗，因为英夫利西单抗有致肝细胞毒性及肝衰

竭的潜在风险)治疗,这类患者一般建议永久停用ICI。在临床实践中,对于免疫相关肝炎,尤其3级以上的患者,早期静脉输注丙种球蛋白也有助于改善预后。多数免疫相关肝炎患者经过治疗,能够逆转免疫治疗引起的肝损伤,预后良好。但对于存在肝硬化的患者,目前其免疫相关肝炎的预后状况还不清楚,针对此类患者应谨慎治疗,并做好多学科会诊以及病情的密切监控。一项关于严重免疫相关肝炎缓解后重新接受免疫治疗的小样本研究提示,在发生严重免疫相关肝炎后,即使使用相同的ICI,也有65%的患者未再出现肝损伤^[51]。因此,对于严重免疫相关肝炎缓解后是否再次使用ICI治疗,需审慎地评估风险与获益。

3.1.2 胃肠毒性 免疫相关性胃肠毒性是ICI治疗的第二常见不良反应,通常表现为腹泻或结肠炎,其中腹泻发生率高于结肠炎,症状通常在开始治疗后6~8周内出现^[52]。免疫相关性胃肠毒性是CTLA-4抑制剂治疗中最常报道且最严重的irAEs之一,是导致CTLA-4抑制剂停药最常见的原因,在CTLA-4抑制剂输注的任意时间内均可发生。免疫相关性胃肠毒性在PD-1抑制剂中较少发生。非甾体抗炎药的使用会增加CTLA-4抑制剂导致的小肠结肠炎发生风险。

3.1.2.1 临床表现 临床表现为腹泻或结肠炎。结肠炎症状可能表现为腹痛伴腹泻、便血,黏液便以及发热。口腔溃疡、肛门病变(瘘管、脓肿、裂伤)和肠外表现(如关节痛、内分泌失调、皮肤疾病、肝炎、肾炎、心包炎和胰腺炎)可能与CTLA-4抑制剂引起的小肠结肠炎有关。如果出现发热和/或粪便中有血,应排除感染和其他胃肠道出血原因,包括消化性溃疡病等。

3.1.2.2 诊断 确诊ICI相关胃肠毒性主要先进行血常规和粪便实验室检查,包括有无贫血、血清C反应蛋白升高和血清白蛋白水平下降。同时需排除其他引起腹泻的原因,如感染性和炎症性疾病。在开始英夫利西单抗治疗前需要行人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、结核病以及甲型、乙型和丙型肝炎等检测。

结肠镜检查是评估结肠炎程度最准确的方法。内镜检查结果可以是正常黏膜或黏膜炎症,炎症范

围可从轻度红斑到严重的炎症(黏膜质脆或溃疡)。病理组织学特征通常是固有层中明显混合的炎性细胞浸润,包括中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和嗜酸性粒细胞,炎性部位趋于弥漫。小肠结肠炎应通过乙状结肠镜或结肠镜活检来确认,病变通常为红斑、糜烂和溃疡。结肠病变通常是广泛的,乙状结肠和直肠受累多见,可观察到斑片状的不连续内镜病变。

ICI诱发的结肠炎计算机断层扫描(computed tomography, CT)表现包括肠系膜血管充血、肠壁增厚和充满液体的结肠扩张。在正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)-CT扫描中,观察到结肠壁弥漫性增厚,结肠炎的分布多见于降结肠。

3.1.2.3 鉴别诊断 主要鉴别诊断为胃肠道感染、肿瘤本身以及其他治疗药物引起的相应症状,尤其是目前免疫治疗联合其他抗肿瘤药物比较多,需要鉴别诊断如化疗药物引起的腹泻。对于严重腹泻患者应行肠道致病菌和艰难梭菌毒素的粪便分析。炎症标志物和粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)可表明是否为炎症性腹泻。组织学图像通常不同于在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中观察到的图像,多表现为急性结肠炎(中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润),弥漫性或局灶性隐窝性脓肿。首次输注ICI后可能出现短暂性腹泻,但非免疫介导性,应加以区分。

3.1.2.4 处理 诊疗流程见图2。

3.1.2.5 随访 腹泻、结肠炎最常见于CTLA-4抑制剂单药治疗及与PD-1抑制剂的联合治疗。发生率从单一CTLA-4抑制剂治疗的30%(任何级别)到CTLA-4抑制剂联合PD-1抑制剂治疗的约50%(任何级别)不等。值得注意的是,这种性质的胃肠道不良反应在单独PD-1抑制剂治疗中并不常见,其中不足20%的患者出现腹泻、结肠炎^[53]。症状表现从大便次数的轻微增加、腹泻,到脱水甚至需要住院治疗。仔细评估患者的排便习惯对于早期发现和干预胃肠毒性至关重要^[54]。临床医生应同时评估患者排便次数和粪便的黏稠度,临床重要提示信息包括便血、黏液便、发热、腹痛和/或脱水迹象(低血压、虚脱)。大多数1级腹泻患者(排大便次数每

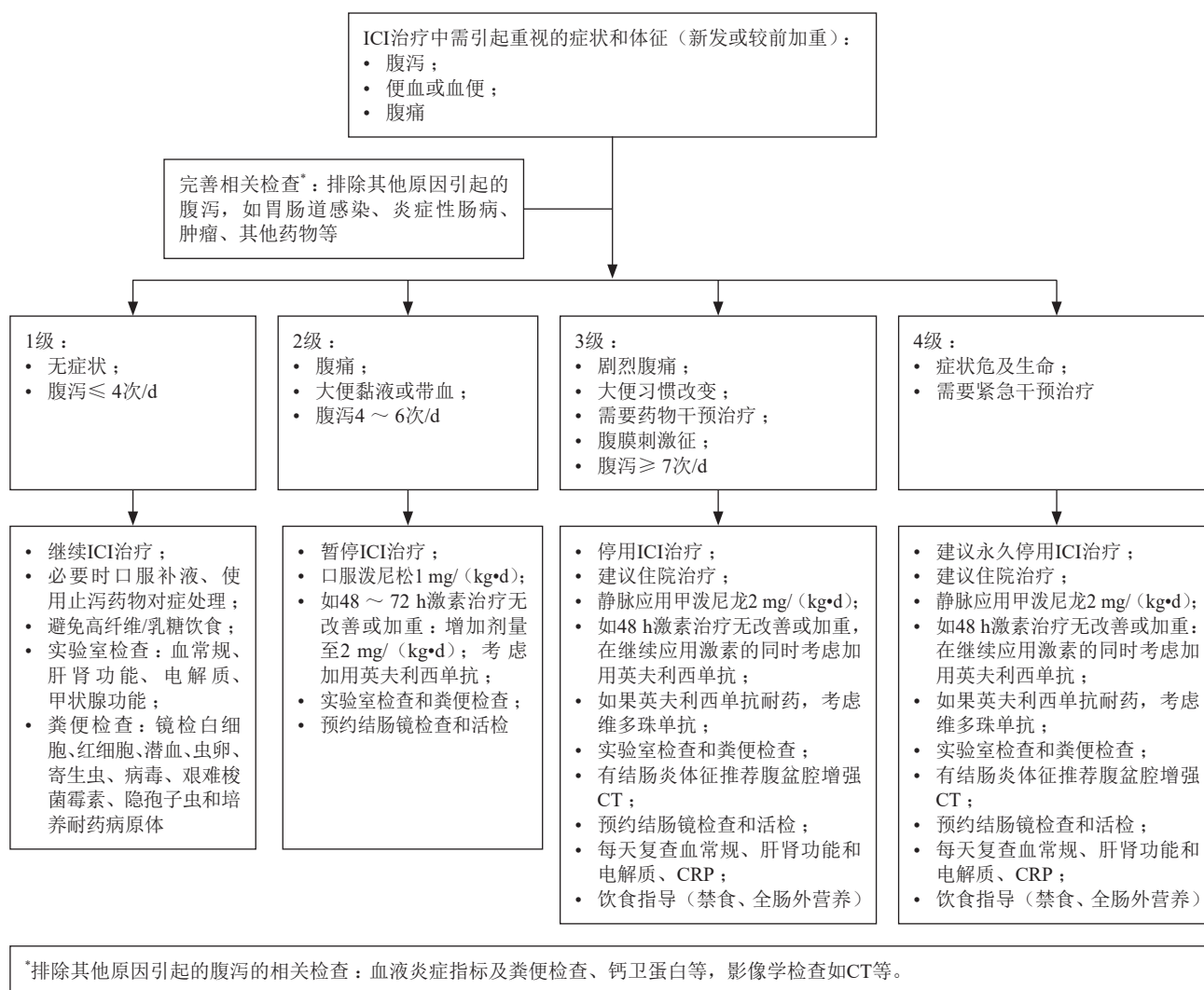


图2 ICI相关胃肠毒性的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；CT为计算机断层扫描；CRP为C反应蛋白。

24小时增加不超过4次）可采用保守方法治疗，其中包括清淡低纤维饮食，增加液体量，同时密切监测粪便量有无增加。对于使用糖皮质激素治疗有效的ICI相关肠炎，中度患者应在2~4周内逐渐减停，重度患者调整为口服后在4~8周内减停，并监测血糖，补充维生素D和钙，以降低感染、骨质疏松等激素相关不良事件的发生风险。

3.1.2.6 预防 根据现有研究，CTLA-4抑制剂的胃肠道不良反应发生风险远高于PD-1/PD-L1抑制剂，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。而PD-1/PD-L1抑制剂的胃肠道不良反应发生的中位时间为用药后3个月。以上两类药物的联合使用会增加胃肠道不良反应的发生风险，并导致发生时间提前。

临床上为了降低治疗风险，保证治疗顺利进行，

筛选出发生严重免疫相关胃肠道不良反应的高危人群，有效预防胃肠道不良反应是临床医生首要关注的问题。目前尚无准确的免疫相关胃肠道不良反应发生风险的预测因子及有效预防手段。

伴IBD的患者使用ICI，约有40%的患者病情复发，大多数复发患者需要类固醇皮质激素治疗或停用ICI。这提示伴IBD患者使用ICI治疗时，需密切关注疾病复发风险，并及时联想到irAEs的可能性，尽早停用ICI并给予激素干预。

3.1.2.7 其他参考意见 消化道是irAEs的常见受累部位，对于出现腹泻和结肠炎的ICI治疗患者，应通过血常规、电解质、肝肾功能等血液学检查评估一般情况，并完善粪便病原学检查除外感染。轻度ICI相关结肠炎患者的症状可通过对症治疗缓解，对于持续不缓解的患者给予口服糖皮质激素具有良

好效果。症状严重者需要静脉应用甲泼尼龙，症状缓解后可改为口服并逐渐减量。如果糖皮质激素治疗48~72 h ICI相关肠炎无明显改善，或者减量即导致症状复发，此时可考虑增加免疫抑制剂。研究建议使用英夫利西单抗治疗严重、难治ICI相关结肠炎。大多数患者仅需英夫利西单抗单次给药即可改善irAEs。但是，部分患者需要2周后再接受第二剂药物治疗。英夫利西单抗适用于激素治疗无效的患者，通常剂量为5 mg/kg，由于存在加重感染和导致心力衰竭的风险，应在使用前完善相关检查除外穿孔、结核、严重感染及心功能不全等因素。

维多珠单抗是一种针对整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的单克隆抗体，可抑制T淋巴细胞向发炎的胃肠黏膜迁移，可代替英夫利西单抗用于治疗免疫性结肠炎。理论上，维多珠单抗的优势在于免疫抑制仅限于胃肠道，而不会产生全身性免疫抑制。维多珠单抗作为选择性肠道整合素抑制剂，相对于英夫利西单抗的全身影响以及对潜伏性结核再激活的风险更小，但起效较慢^[55-56]。

3.1.3 胰腺毒性 胰腺毒性包括无症状性血淀粉酶、脂肪酶升高和急性胰腺炎。荟萃分析结果显示ICI导致的胰腺损伤比较少见，发生率为2%~3%^[57-58]，多数表现为无症状的脂肪酶升高，通常与其他irAEs相关，尤其是小肠结肠炎（33%）和肝炎（21%）^[59]。ICI联合治疗或CTLA-4抑制剂治疗的免疫相关胰腺损伤发生率高于其他单药ICI治疗^[57]。少数患者可能会出现长期的损伤，包括慢性胰腺炎、1型糖尿病、胰腺外分泌功能不全等。无症状性血淀粉酶、脂肪酶升高无需特殊处理，亦无需在ICI首次用药前进行基线检查；如存在影像学[CT或磁共振胰胆管成像（magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP）]胰腺炎的表现，即按急性胰腺炎进行处理。总体而言，1级急性胰腺炎无需特殊处理，2级及以上胰腺毒性给予甲泼尼龙或泼尼松治疗，2级胰腺毒性可在毒性恢复后重启ICI治疗，3级及以上胰腺炎则建议永久停用ICI。

3.1.3.1 临床表现 ICI相关胰腺炎的症状通常以上腹痛为主，可放射至背部，约50%的患者会出现放射至胸部或侧腹的疼痛，伴随恶心、呕吐、发热和腹泻等症状。体格检查结果可能包括皮肤巩膜黄

染、腹部压痛、腹胀、肠鸣音减弱等。此外，重症患者可能会出现低血压、呼吸急促、低氧血症、心动过速。

3.1.3.2 诊断 ICI相关胰腺炎的诊断是排除性诊断。鉴别诊断包括胰腺转移性肿瘤和其他原因所致胰腺损伤，例如酒精、高甘油三酯血症、胆道结石、自身免疫性胰腺炎、胰腺实质肿瘤病变、ICI以外的药物等引起的胰腺炎。鉴别诊断基于病史、血液生化检查和影像学检查（超声、CT、MRI，必要时包括内镜下胰腺穿刺活检）结果。急性胰腺炎的诊断标准包括以下3项：①上腹部持续性疼痛；②血清淀粉酶和/或脂肪酶浓度高于3倍正常值上限；③腹部影像学检查结果显示符合急性胰腺炎影像学改变。上述3项标准中符合2项即可诊断为急性胰腺炎。血清淀粉酶和/或脂肪酶水平升高可能没有症状或影像学异常。因此，2020年版美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南不建议在基线或ICI治疗期间对胰腺酶水平进行常规监测。但是，ICI相关胰腺毒性在发生其他不良事件的患者中更为常见^[59]。因此，建议在非胰腺相关irAEs的患者中常规监测淀粉酶和脂肪酶水平以及腹部成像[超声、CT、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等]。

ICI相关胰腺炎的影像学诊断可以进行超声、CT或MRI等检查，CT主要表现为急性胰周积液、胰腺水肿、胰腺弥漫性扩大伴不均匀增强等。在PET/CT上可以看到胰腺中高水平的氟脱氧葡萄糖摄取。值得注意的是，与未出现症状的患者相比，有临床症状的ICI相关胰腺炎患者中影像学异常更多见^[59]。

3.1.3.3 鉴别诊断 临床常见的急腹症多见腹痛症状，血清淀粉酶和脂肪酶水平也可能有所升高，常混淆或延误急性胰腺炎的诊断，需要与ICI相关胰腺炎进行鉴别的疾病包括急性胆囊炎、胆总管结石、消化性溃疡疾病、消化道穿孔、急性肠系膜缺血、肠梗阻、心肌梗死及糖尿病酮症酸中毒等。

3.1.3.4 处理 ICI相关胰腺炎的治疗，特别是伴有多种并发症的胰腺炎的治疗是涉及外科、消化内科、急诊科、重症医学科、感染科、介入科、营养科、康复科等多个学科的复杂问题，应采用多学科协作诊治的模式。诊疗流程见图3。

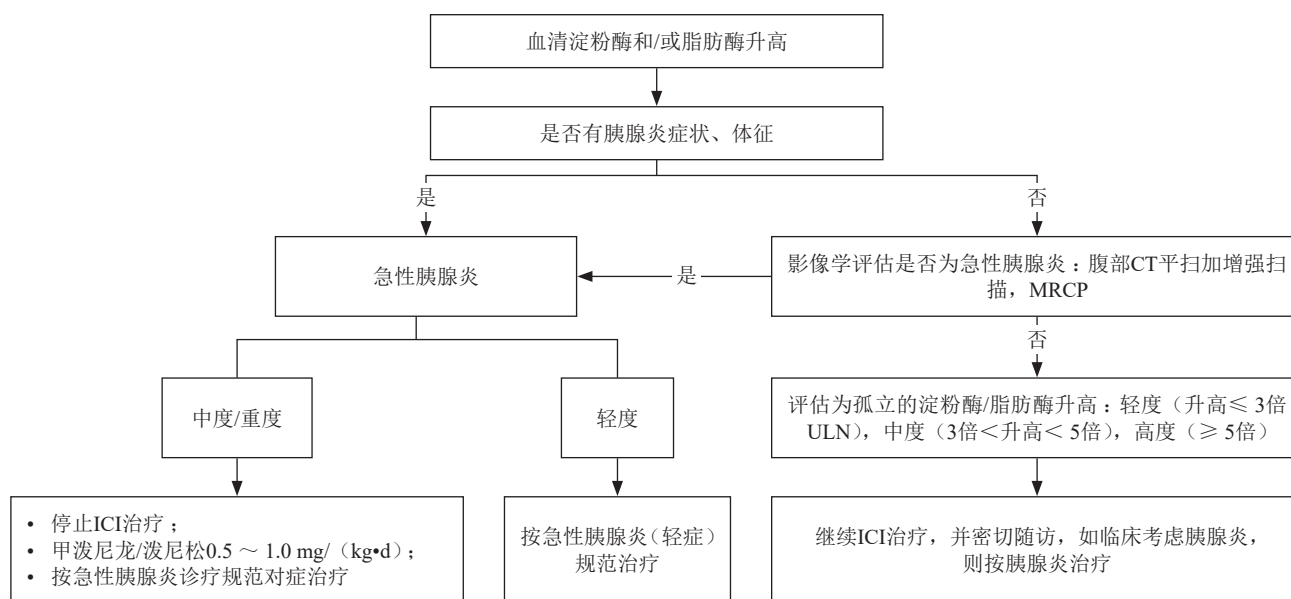


图3 ICI相关胰腺毒性的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；CT为计算机断层扫描；MRCP为磁共振胰胆管成像；ULN为正常值上限。

3.1.3.5 随访 Abu-Sbeih等^[59]的研究显示，在ICI相关胰腺毒性的长期随访中发生慢性胰腺炎3例（4%）、糖尿病6例（7%），吸烟史（ $OR = 4.35$, $95\%CI: 1.06 \sim 17.81$, $P = 0.041$ ）和高脂血症（ $OR = 6.15$, $95\%CI: 1.24 \sim 30.55$, $P = 0.026$ ）与ICI相关胰腺毒性远期不良结局风险增加相关。因此，急性胰腺炎患者康复后均需进行规律随访，每6个月对胰腺功能进行评估，并注意是否出现远期并发症及其病因。

3.1.3.6 预防 尽管与ICI相关的胰腺炎发生率低，且无充分证据支持需要频繁监测胰酶（脂肪酶和淀粉酶），但临床医生仍需警惕免疫治疗相关的胰腺炎风险，并注意ICI治疗的患者急性胰腺炎的风险增加不仅与ICI相关，还与其他药物、胆结石、酒精和高甘油三酯血症等潜在原因相关。病因治疗是预防急性胰腺炎反复发作的主要手段。胆囊切除术有助于预防胆源性胰腺炎反复发作；对高甘油三酯血症患者，如通过低脂饮食和减重后血脂仍控制不佳，则需口服降脂药物治疗；戒酒是酒精性急性胰腺炎的重要治疗方式，即便是入院后短期戒酒对预防酒精性急性胰腺炎反复发作亦有作用。

3.2 内分泌毒性 ICI治疗内分泌不良事件是最常见的irAEs之一。两种最常见的内分泌irAEs包括甲状腺损伤（甲状腺功能异常）和垂体损伤（垂体炎）。其他内分泌疾病，如1型糖尿病、原发性肾上腺皮质功能不全、原发性性腺功能减退、原发性甲状旁腺

功能减退等也有报道，但比较少见。CheckMate-649、ATTRACTION-4和CheckMate-577研究显示，任意级别内分泌毒性发生率分别为11.4%、17.0%和14.0%^[11,60-61]。

3.2.1 甲状腺功能异常 甲状腺功能异常是ICI治疗的常见内分泌不良反应之一。由于ICI用药前会常规监测甲状腺功能，一般可在无任何症状的情况下发现各种甲状腺功能异常，主要包括甲状腺毒症、甲状腺功能减退。KEYNOTE-164、KEYNOTE-177和KEYNOTE-158研究显示，任意级别甲状腺功能减退的发生率分别为11.4%、21.0%（ ≥ 1 次既往治疗）和12.0%^[18,20,62]，均位居内分泌不良反应第一。

3.2.1.1 甲状腺毒症 各临床试验中，使用ICI治疗出现甲状腺毒症的患者为0.4% ~ 14.0%。甲状腺毒症最常见的原因是免疫介导的甲状腺炎，而Graves病非常罕见。甲状腺功能减退的患者30% ~ 40%前期表现为甲状腺毒症。

（1）临床表现：常无症状，也可能会伴有体重减轻、心悸、不耐热、震颤、焦虑、腹泻及其他代谢亢进症状，如果患者服用 β 受体阻滞剂，这些症状可能会被掩盖。

（2）诊断：游离甲状腺素（free thyroxine, FT4）升高、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT3）升高或正常，促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）降低。

（3）鉴别诊断：通常情况下，患者无症状（无

痛性甲状腺炎), 常规实验室检测显示FT4或FT3升高/正常, TSH降低。主要在开始用药后的2~6周, 但在整个用药周期, 甚至停药后均可出现。如怀疑为甲状腺炎, 为了排除甲状腺中毒的其他原因(如Graves病), 可以进行其他检查, 包括促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)或促甲状腺激素受体刺激性抗体(thyroid stimulating hormone receptor-stimulating antibody, TSAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)等, 以及可行甲状腺B超、甲状腺摄碘率、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 甲状腺扫描。

(4) 处理 诊疗流程见图4。

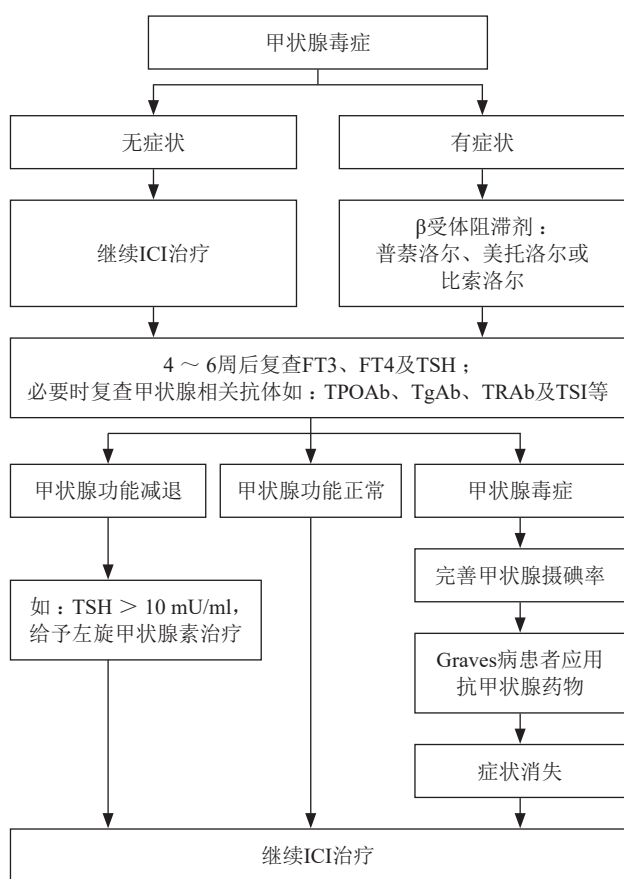


图4 ICI相关甲状腺毒症的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；FT3为游离三碘甲状腺原氨酸；FT4为游离甲状腺素；TSH为促甲状腺激素；TPOAb为甲状腺过氧化物酶抗体；TgAb为抗甲状腺球蛋白抗体；TRAb为促甲状腺激素受体抗体；TSI为促甲状腺激素受体刺激性抗体；Graves病为弥漫性毒性甲状腺肿。

(5) 随访：ICI相关甲状腺损伤发生的时间跨度非常大(用药后1周至停药后2~3年均可发生)，患者可无特异性症状，部分病例可由甲状腺毒症向甲状腺功能减退转变，因此需定期规律复查。①既

往无甲状腺疾病的患者，推荐首次治疗前与每次治疗前均需监测甲状腺功能，至少持续5~6个治疗周期。治疗中，如患者出现甲状腺功能紊乱症状则立即监测甲状腺功能。②有基础甲状腺疾病的患者，建议在治疗开始的首月即开始持续每周期监测甲状腺功能。③治疗后出现甲状腺功能减退的患者，推荐治疗后4~6周监测甲状腺功能，后期依据甲状腺功能调整随访时间，约半数患者需终身治疗和随访。

3.2.1.2 甲状腺功能减退

(1) 临床表现：原发性甲状腺功能减退的临床表现具有非特异性和多样性。大多数患者无症状，甲状腺功能减退常由常规实验室检查确诊。①甲状腺功能减退的症状包括体重增加、皮肤干燥、疲劳、不耐寒、便秘、嗜睡和女性月经异常等。②体格检查时可能会出现心动过缓、高血压(特别是舒张压)、皮肤干燥、下肢黏液性水肿和腱反射延迟。

(2) 诊断：原发性甲状腺功能减退的实验室检查表现为TSH升高、FT4和/或FT3降低。若TSH不升或降低，血清FT4和/或FT3水平降低，需考虑垂体损伤可能。由于这些患者中的大多数是由先前甲状腺炎引起的甲状腺功能减退，甲状腺检查可能出现短暂的TSH和FT4均降低，这是TSH恢复滞后所致，因此在恢复阶段应仔细解读检查结果，动态随访。

(3) 鉴别诊断：发现甲状腺功能减退后，需考虑检查甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、TPOAb和TRAb以协助病因鉴别。

(4) 处理：诊疗流程见图5。

(5) 随访：同甲状腺毒症。

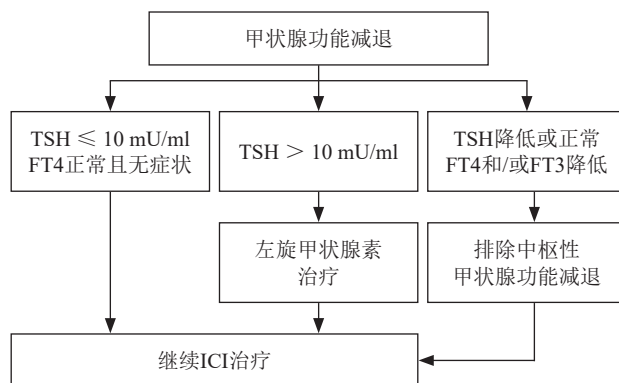


图5 ICI相关甲状腺功能减退的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；TSH为甲状腺激素；FT4为游离甲状腺素；FT3为游离三碘甲状腺原氨酸。

3.2.2 垂体炎 多见于伊匹木单抗,从开始使用伊匹木单抗到确诊垂体炎的中位时间为8~9周,或在使用第三剂伊匹木单抗后。

3.2.2.1 临床表现 症状具有非特异性,头痛和疲劳最常见,发生率分别为85%和65%。视力变化不常见,55%的患者有低钠血症。当常规甲状腺功能监测显示TSH不升或降低,血清FT4和/或FT3水平降低的迹象时需考虑中枢性甲状腺功能减退可能,需要进一步检查。

3.2.2.2 诊断 最常见的激素缺乏症是垂体性甲状腺功能减退(86%~100%),其次是低促性腺激素性性腺功能减退(85%~100%)和继发性肾上腺功能不全(50%~73%)。生长激素缺乏和催乳素异常者少见。罕见垂体后叶受累,常为多轴受累,半数患者可同时存在垂体-甲状腺、垂体-肾上腺以及垂体-性腺轴受累。50%以上的患者可能出现催乳素降低,但也有催乳素升高的报道。生长激素缺乏少见,但28%~46%的患者中可能存在胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)降低。目前仅报道了1例与PD-L1抑制剂(avelumab)相关的中枢性尿崩症^[63]。

80%~90%的患者可有MRI异常,主要为与基线对比垂体高度增加,但这些表现有时非常轻微,如不与基线扫描比较,则不易发现。其他MRI异常包括垂体柄增厚(70%)、垂体向上膨隆(48%)和腺垂体异常不均匀强化(37%)。几乎所有垂体增大的病例在2个月左右随访复查垂体MRI时均可恢复基线水平^[64]。

目前尚无确诊垂体炎的严格标准。根据既往的回顾性数据和临床经验,推荐垂体炎的诊断标准包括:①≥1个垂体激素缺乏[TSH或促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)缺乏]并伴有MRI异常;②出现头痛或其他症状时,≥2个垂体激素缺乏(TSH或ACTH缺乏);③许多垂体炎病例中都有报道中枢性性腺功能减退。但由于性腺激素对急性起病的变化敏感,因此诊断标准中不包含低促性腺激素性性腺功能减退。CheckMate-649、ATTRACTION-4和CheckMate-577等研究均采用该诊断标准并取得较好的结果^[11,60-61]。

3.2.2.3 鉴别诊断 患者可能会有不同的主诉,出

现头痛和视力障碍需要立即评估并与脑转移瘤、软脑膜疾病、脑血管疾病等相鉴别。

3.2.2.4 处理 诊疗流程见图6。

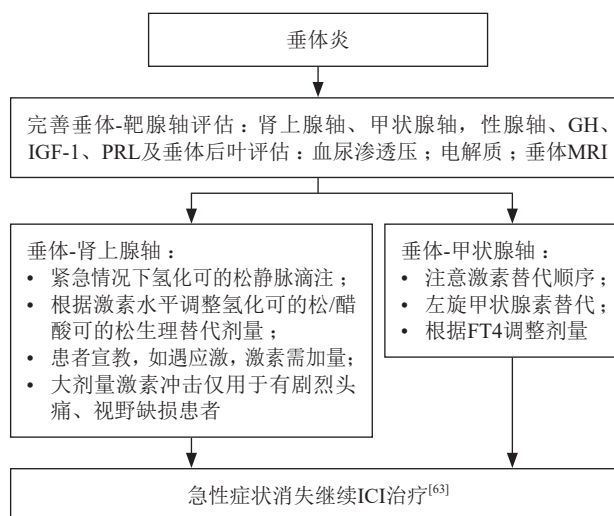


图6 ICI相关垂体炎的诊疗流程

注: ICI为免疫检查点抑制剂; GH为生长激素; IGF-1为胰岛素样生长因子-1; PRL为催乳素; FT4为游离甲状腺素; MRI为磁共振成像。

3.2.2.5 随访 若发生垂体炎,处理过程中需要进行下述检查。①垂体靶腺轴激素测定:包括垂体-甲状腺轴(TSH、FT4、FT3),垂体-肾上腺轴(建议停用氢化可的松24 h后测ACTH、皮质醇),垂体-性腺轴(睾酮/雌二醇、FSH、促黄体生成素),生长激素、IGF-1及催乳素。此外,生化检查如血电解质、血尿渗透压及尿比重亦需同步检查。前半年可每月复查1次,后半年可每3个月复查1次,此后至少每2年复查1次。②建议每3个月复查1次垂体MRI,以排除原发肿瘤的垂体转移,同时评估垂体炎进展情况。

3.2.3 血糖异常-糖尿病 临床上,ICI相关糖尿病可能影响既往有或无糖尿病的患者。ICI相关糖尿病与免疫介导的胰腺β细胞破坏有关。患者可能出现急性和新发糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)、新发高血糖或已有糖尿病基础上的血糖控制恶化。ICI相关糖尿病发生于药物使用后1周到5个月不等,甚至更长时间,表现为1型糖尿病或2型糖尿病均有可能。

3.2.3.1 临床表现 轻度血糖升高往往无临床表现,在随访过程中被发现。但急性高血糖或DKA常伴有头晕乏力、恶心、食欲下降,严重者出现呕吐或昏迷。

3.2.3.2 诊断 ①起病后患者胰岛素和C肽水平常快速下降甚至低至无法检出。②常见抗谷氨酸脱羧酶（glutamic acid decarboxylase, GAD）、抗胰岛素、抗胰岛细胞抗体（islet cell antibody, ICA）或抗锌转运体抗体阳性。③大多数患者需要长期胰岛素治疗和随访。

3.2.3.3 鉴别诊断 糖尿病自身抗体[GAD、ICA、胰岛素自身抗体（insulin autoimmune antibodies, IAA）等]、胰岛素及C肽水平的检测，以区分1型糖尿病和2型糖尿病。

3.2.3.4 处理 诊疗流程见图7。

3.2.3.5 随访 ①每3个月监测1次糖化血红蛋白。②重视低血糖：每次就诊时应询问症状性和无症状性低血糖，对于无症状性低血糖或出现过1次或多次严重低血糖的患者，应重新评估其治疗方案。③重视糖尿病教育：定期对患者及其家属进行预防DKA的健康教育，包括监测血糖、及时调整胰岛素剂量的重要性。④慢性并发症评估：定期评估糖尿病微血管及大血管并发症。⑤因存在停用ICI后出现内分泌腺体损伤的报道，停用ICI后仍应定期随访监测。

3.2.4 原发性肾上腺功能不全 较为罕见，是药物诱发自身免疫性肾上腺炎所致，常在用药后数月出

现，临床表现与垂体炎类似。

3.2.4.1 临床表现 患者会出现疲劳和非特异性症状，如低血压、脱水和电解质异常。

3.2.4.2 诊断 监测早晨皮质醇、ACTH辅助诊断：8：00血皮质醇 > 500 nmol/L（18 μ g/dl）可排除肾上腺皮质功能减退；非紧急情况下，8：00血皮质醇 < 138 nmol/L（5 μ g/dl）和血浆ACTH升高，可证实诊断；若血皮质醇为138 ~ 500 nmol/L（5 ~ 18 μ g/dl），则应进行ACTH兴奋试验以筛查潜在的肾上腺皮质功能减退。

3.2.4.3 鉴别诊断 激素检测有助于区分原发性肾上腺功能不全（ACTH高，皮质醇低）和继发性肾上腺功能不全（ACTH低或正常，皮质醇低）。

3.2.4.4 处理 诊疗流程见图8。

3.2.4.5 随访 建议长期随访。每2 ~ 3周复查皮质醇、ACTH及血电解质，此后每6 ~ 8周复查。必要时定期随访促黄体生成素、FSH、睾酮/雌二醇及进行影像学检查等。因存在停用ICI后出现内分泌腺体损伤的报道，停用ICI后仍应定期随访监测。

3.3 皮肤毒性 皮肤irAEs是与CTLA-4抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂相关的一系列皮肤黏膜损害。CTLA-4抑制剂或PD-1/PD-L1抑制剂导致的皮肤irAEs的临床表现可能有所区别。

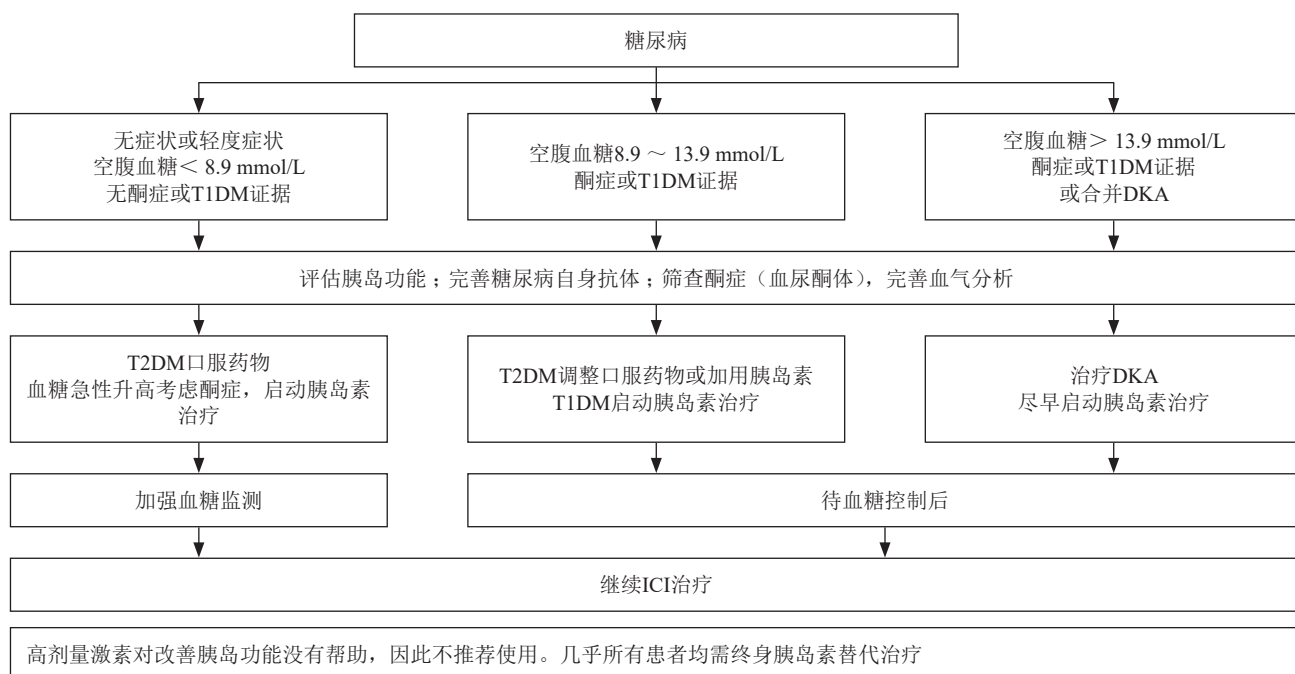


图7 ICI相关糖尿病的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；T1DM为1型糖尿病；DKA为糖尿病酮症酸中毒；T2DM为2型糖尿病。

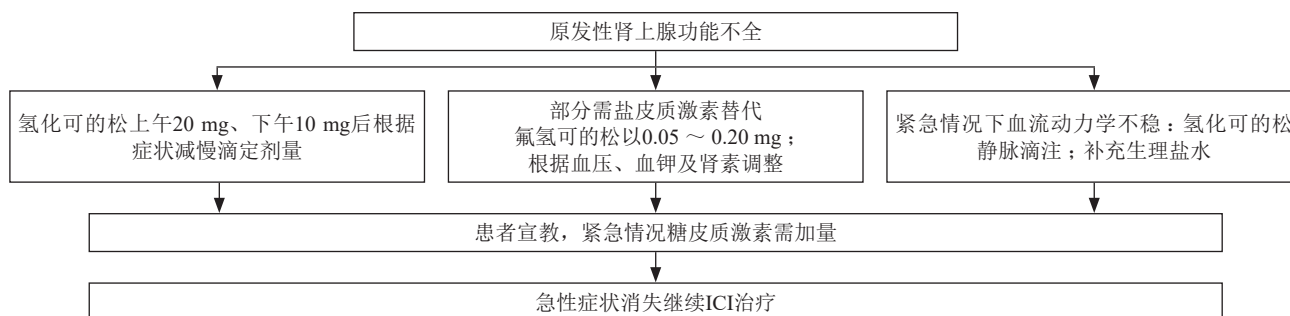


图8 ICI相关肾上腺功能不全的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂。

多项大型消化道肿瘤的III期研究(ATTRACTION-3、ATTRACTION-4、CHECKMATE-577、ESCORT和KEYNOTE-590研究)显示,皮肤irAEs发生率为12%~79%,3级及以上irAEs发生率为1.3%~3.3%;在其中3项研究中以皮肤irAEs居药物不良反应首位^[3-4,10,59-60]。接受CTLA-4抑制剂治疗的患者更常发生皮肤irAEs,发生率为44%~59%;接受PD-1抑制剂治疗的患者皮肤irAEs发生率为34%~42%;接受PD-L1抑制剂治疗的患者皮肤irAEs发生率约为20%;接受CTLA-4抑制剂联合PD-1抑制剂治疗的患者皮肤irAEs发生率高达59%~72%^[65-66]。消化道肿瘤III期临床试验报道的严重皮肤irAEs(严重程度≥3级及以上)发生率均<5%^[4,60-61],但有研究报道少数ICI导致的皮肤irAEs表现为具有致死性的大疱性皮肤病^[65,67]。

3.3.1 斑丘疹 斑丘疹是ICI所致皮疹的主要类型。接受CTLA-4抑制剂治疗的患者中有14%~26%的患者发生斑丘疹;接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者中有10.0%~21.5%的患者发生斑丘疹;双免疫

联合治疗的患者斑丘疹发生率达28%~55%^[65,68]。

3.3.1.1 临床表现 通常表现为红斑和/或丘疹,散在或融合,有或无鳞屑或瘙痒;主要分布于躯干和四肢,面部少见。

3.3.1.2 诊断 需要完善皮肤(包括黏膜)检查,排除其他致病因素。若出现斑丘疹/皮疹类表现,需要询问患者有无过敏性皮肤疾病病史。

3.3.1.3 鉴别诊断 ①相关病史和体格检查。②排除其他病因,如感染、其他药物的使用、与其他全身性疾病或患者原发性皮肤疾病相关的皮肤状况。③必要时进行实验室检查,包括血细胞计数、肝脏和肾脏检查。④如怀疑为自身免疫性疾病(如红斑狼疮或皮炎)应进行血清学检查,如皮疹呈散在分布或表现出光敏性,应筛查抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、SS-A/Anti-Ro和SS-B/Anti-La。如考虑其他自身免疫性疾病,可以进一步扩大血清学检查或其他相关的实验室检查。⑤必要时进行皮肤活检或影像学检查(如皮肤CT)。

3.3.1.4 处理 诊疗流程见图9。

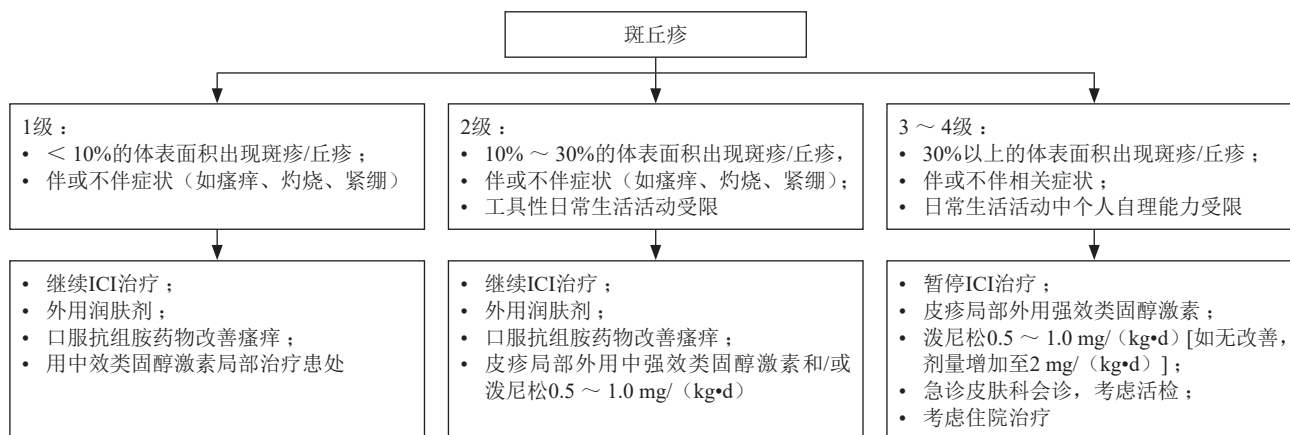


图9 ICI相关斑丘疹的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂。

3.3.1.5 随访 建议定期至皮肤科随访。研究报道，斑丘疹平均发病时间在ICI使用后的5.6周^[69]。因此，在ICI使用后6周左右需重点观察有无相关皮损，必要时建议患者至皮肤科进行常规体检。

3.3.1.6 预防 使用ICI期间尽量减少皮肤刺激，如日晒、搔抓等，加强皮肤护理，使用润肤剂。

3.3.2 瘙痒 CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂常引起瘙痒症状。其中接受伊匹木单抗治疗的患者瘙痒发生率为24%~36%，接受PD-1抑制剂治疗的患者瘙痒发生率为14%~21%，联合治疗的患者瘙痒发生率为33%~47%^[65]。严重瘙痒(严重度分级≥3级)的发生率通常<3%^[70]。瘙痒可单独发生，也可伴皮疹发生，可在开始免疫治疗后数周内或数月或数年后发生。

3.3.2.1 临床表现 表现为不同程度的瘙痒感。

3.3.2.2 诊断 由于皮肤毒性的发生率高，应对每例接受免疫治疗的患者进行免疫相关性皮肤病病史询问和全面检查。建议对皮肤黏膜进行详细检查，确定皮肤病变程度和类型，以排除其他病因引起的皮肤问题。

3.3.2.3 鉴别诊断 对于反复发作且常规治疗无效的患者，应进行基本的实验室评估，包括全血计数、肾功能和肝功能评估，皮肤病理活检和直接免疫荧光检测可用于排除大疱性类天疱疮的早期阶段^[71]。

3.3.2.4 处理 诊疗流程见图10。

3.3.2.5 随访 发病时间不定，可发生于使用ICI

后的任意时间，建议用药期间定期至皮肤科或变态反应(过敏和免疫)科随访。

3.3.2.6 预防 用药期间尽量减少皮肤刺激，如日晒、搔抓等，加强皮肤保湿。

3.3.3 大疱性皮炎

3.3.3.1 临床表现 临床表现为皮肤红斑、水疱、大疱或糜烂。报道的最常见的irAEs是大疱性类天疱疮。

3.3.3.2 诊断 ①皮肤活检；②对于自身免疫/irAEs相关的大疱性疾病，可以考虑进行以下血清学检查：大疱性类天疱疮抗体、桥粒芯蛋白1,3(天疱疮)抗体、其他抗皮肤成分抗体以及直接与间接免疫荧光检测。

3.3.3.3 鉴别诊断 ①体格检查。②排除其他病因，如感染、其他药物的作用或与其他系统性疾病相关的皮肤状况，如有必要进行相关实验室检查，包括血细胞计数、肝功能和肾功能检查；考虑血清抗体检测以排除大疱性类天疱疮，或在皮肤科医生指导下，将患者血清进行间接免疫荧光检测，以排除其他自身免疫性大疱病；非感染性或由其他原因导致的水疱(如单纯疱疹、带状疱疹、大疱性脓疱疮、虫咬性大疱、摩擦或压力水疱)转诊至皮肤科。③进行皮肤活检和直接免疫荧光检测对皮损及其周围皮肤进行评估。

3.3.3.4 处理 诊疗流程见图11。

3.3.3.5 随访 大疱性皮疹的潜伏期可长至用药后

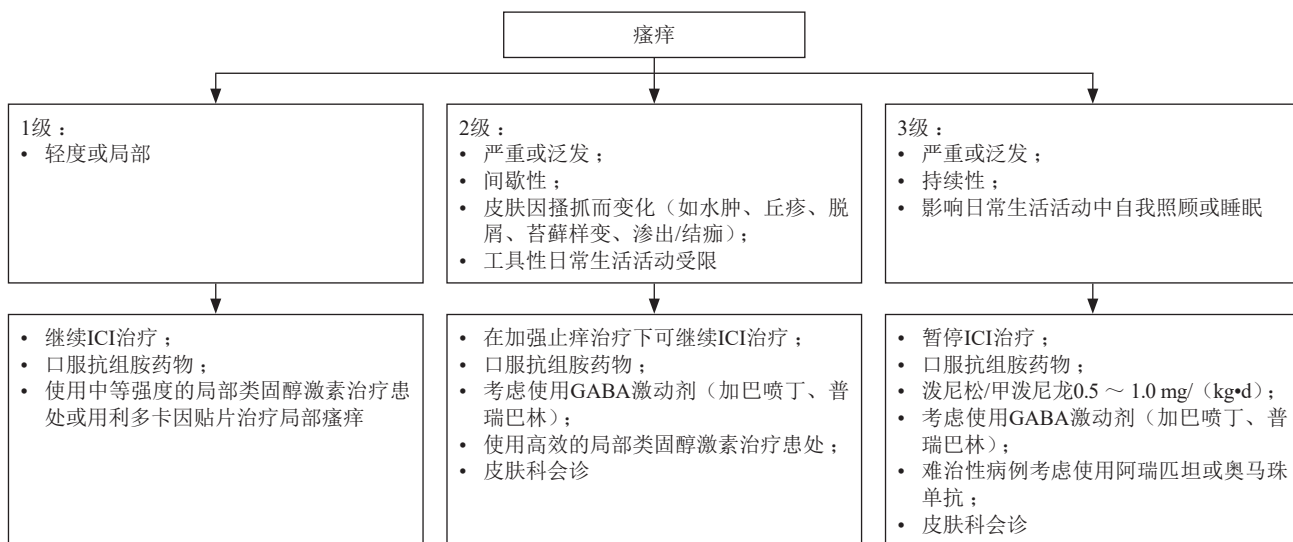


图10 ICI相关瘙痒的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；GABA为γ-氨基丁酸。

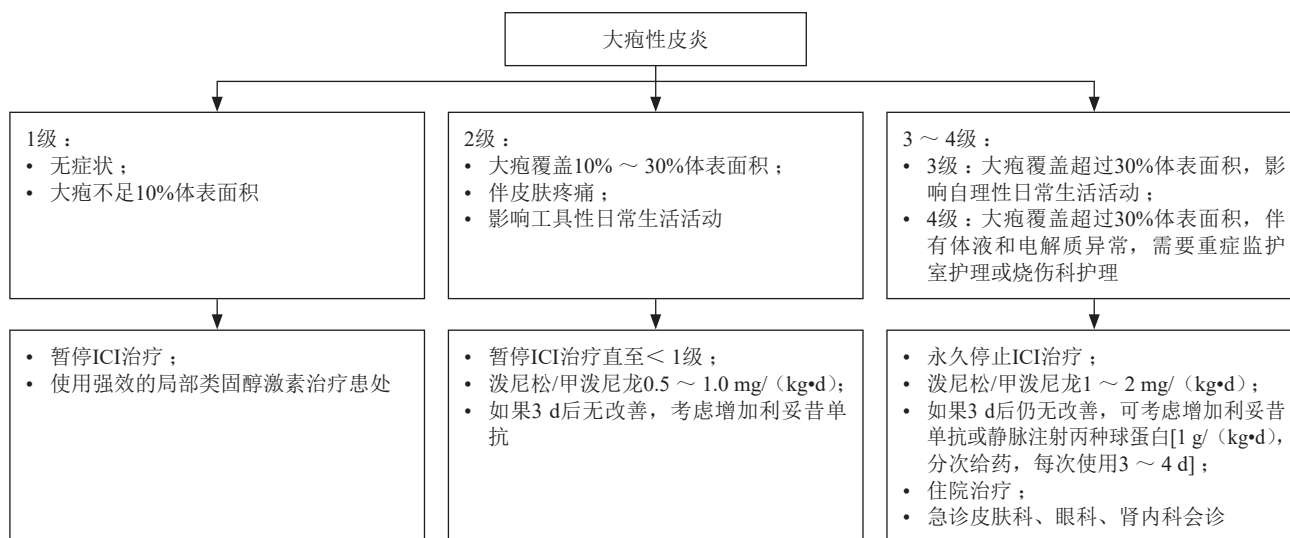


图11 ICI相关大疱性皮炎的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂。

的20个月^[72]，因此，使用ICI过程中需密切关注患者的皮疹情况。

3.3.3.6 预防 用药前指导患者进行合理的护肤和防晒，向医护人员、患者及其家属普及可能出现的皮肤症状以及应对措施。

3.3.4 重症皮肤毒性Stevens-Johnson综合征/中毒性表皮坏死松解症/伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹 大多数皮肤irAEs为低级别且易于治疗，但使用ICI治疗的患者也可能出现危及生命的重症药疹，包括剥脱性皮炎、Stevens-Johnson综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）、中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）和伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹（drug rash with eosinophilia and systemic symptom, DRESS）。

3.3.4.1 临床表现 临床表现为皮肤和黏膜的结构或功能严重损害，可以合并系统内脏器官的累及。

3.3.4.2 诊断 ①全身皮肤检查，包括所有黏膜以及完整的系统检查。②排除其他病因，如感染、其他药物的作用或与其他全身性疾病有关的皮肤状况。③实验室检查，包括CBC鉴别试验、肝脏和肾脏功能测试、尿检以及血液检查；如果患者发热（尤其体温高于38.5℃），应考虑血培养。④皮肤活检可评估表皮全层坏死，鉴别SJS/TEN，以及其他可能的病因，如副肿瘤性天疱疮或其他自身免疫性大疱性皮肤病或由于其他药物反应导致的表皮坏死，如急性泛发性发疹性脓疱病。

3.3.4.3 鉴别诊断 包括生命体征和全面皮肤检查，特别是评估所有皮肤表面和黏膜（眼睛、鼻、口咽、生殖器和肛周区域）。评估淋巴结病、面部或远端肿胀（可能是药物诱导的过敏综合征/药物反应与DRESS的征兆）。除“暗色红斑片”外，还应检查触诊时会感到疼痛的脓疱、水疱或糜烂。评估Nikolsky阳性指征：将戴手套的手指切向置于红斑皮肤上，并平行于皮肤表面施加摩擦，如果表皮分离或脱落，显示表皮与真皮附着不良，为Nikolsky阳性。这种情况一般出现在一些自身免疫性疾病（如天疱疮）和SJS/TEN患者中。

3.3.4.4 处理 诊疗流程见图12。

3.3.4.5 随访 研究报道，SJS/TEN的潜伏期可长达140 d^[73]。因此，在使用ICI的过程中建议患者至皮肤科定期随访，如发生SJS/TEN需尽早停药并及时治疗。

3.3.4.6 预防 用药前指导患者进行合理的护肤和防晒，尽量减少使用容易导致严重皮肤反应的合并药物，向医护人员、患者及其家属普及可能出现的皮肤症状以及应对措施。

3.4 呼吸系统毒性 在消化道肿瘤的多项研究中，常见呼吸系统不良反应有ICI相关性肺炎（checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP）、免疫相关性肺结节病等，总发生率为3%~7%，其中3~4级CIP发生率为1%~2%。

3.4.1 CIP CIP是由ICI引起的临床、影像和病理

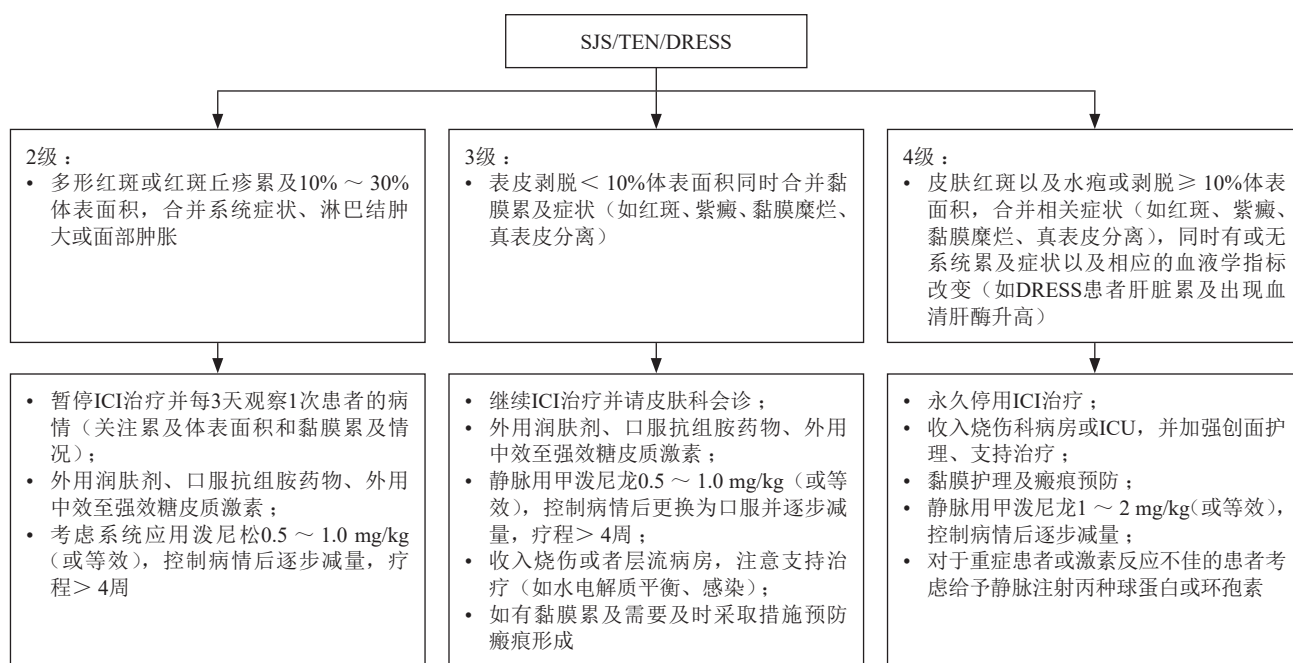


图12 ICI相关重症皮肤毒性SJS/TEN/DRESS的诊疗流程

注: ICI为免疫检查点抑制剂; SJS为Stevens-Johnson综合征; TEN为中毒性表皮坏死松解症; DRESS为伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹; ICU为重症监护病房。

表现多样的肺损伤, 是免疫治疗相关死亡的独立危险因素, 少数患者短期内可出现疾病迅速恶化甚至危及生命, 也是消化道肿瘤较为常见的irAEs, 需引起临床医生的关注与重视。

KEYNOTE-164和KEYNOTE-177研究显示, 任意级别肺炎发生率分别为5.0%和4.0%, 发生率均为位居第3的irAEs^[18,20]; ESCORT研究显示, 最常见的irAEs中, 肺炎发生率为7.0%^[3]。而在食管癌同步放化疗联合免疫治疗的小样本PALACE-01研究中, 围手术期肺炎发生率高达20%^[29]。

多篇文献报道CIP的中位发病时间为用药后2~3个月, 发病时间从第1次使用ICI后数小时至24个月不等^[74-76], 也可发生于停止ICI治疗后。老年患者可能会延后2~3个月, 而且恢复期也延长。有研究显示严重CIP一般发生于免疫治疗开始后的100~200 d内^[77], 临床医生应在使用ICI治疗前6个月内提高警惕。但鉴于irAEs可发生于治疗过程的任何时间, 因此全程做好严密的随访和监测至关重要。有胸部放疗史、吸烟、肺间质病变者更易发生CIP。

3.4.1.1 临床和影像学表现 CIP缺乏典型的临床症状和影像学表现。常见的临床症状依次为呼吸困难、咳嗽、发热、胸痛, 偶尔会发生缺氧且会快速

恶化以致呼吸衰竭, 但是约1/3的患者可无任何症状, 仅有影像学异常^[78]。约50%以上的CIP患者可同时或先后合并其他脏器系统的irAEs。

CIP影像学表现多样, 可表现为双肺散在或弥漫性磨玻璃样阴影、结节样或斑片状实变影、小叶间隔增厚、网格影、牵拉性支气管扩张和纤维条索影、胸腔积液等; 少部分患者肺部阴影可此起彼伏呈游走性表现。随着CIP的不同转归, 影像学异常改变可完全吸收好转或残留以纤维条索实变影、支气管扩张或肺气肿等肺结构性破坏的影像学改变。有报道CIP表现为机化性肺炎型(19%)、磨玻璃结节(37%)、间质病变型(22%)和超敏反应型(7%)^[79]。

3.4.1.2 诊断与鉴别诊断 CIP尚无统一的诊断标准, 临床诊断主要结合ICI用药史和排他性诊断。

有ICI治疗史、胸部CT新增肺部阴影且除外以下情况可诊断CIP: ①消化道肿瘤的肺内转移播散或癌性淋巴管炎; ②肺部感染(无论是初始感染还是考虑CIP激素等免疫抑制治疗后的继发性感染); ③肺栓塞; ④心源性肺水肿; ⑤放射性肺炎; ⑥其他原因引起的肺间质性疾病等。

有ICI治疗史的患者出现新发的呼吸系统症状(咳嗽、喘息、呼吸困难等)时应重视并谨慎评估, 首选胸部CT影像学检查。

用于鉴别诊断的实验室检查和辅助检查包括：C反应蛋白、降钙素原、D-二聚体、心肌和肌酶指标、病原体培养或相关病原体血清学检查，必要时可经皮肺活检或经支气管镜肺活检和冲洗。

确诊CIP后需对CIP进行严重程度分级和预后判断。常规行氧饱和度监测并随访、动脉血气分析并

随访，可耐受下监测肺通气和弥散功能。

3.4.1.3 处理 建议CIP患者暂缓ICI治疗。即使为无症状1级CIP患者也需在数周内密切随访症状、体征和胸部CT影像学表现，明确无进展时才考虑暂时继续免疫治疗，治疗过程中仍需密切监测^[80]。诊疗流程见图13。

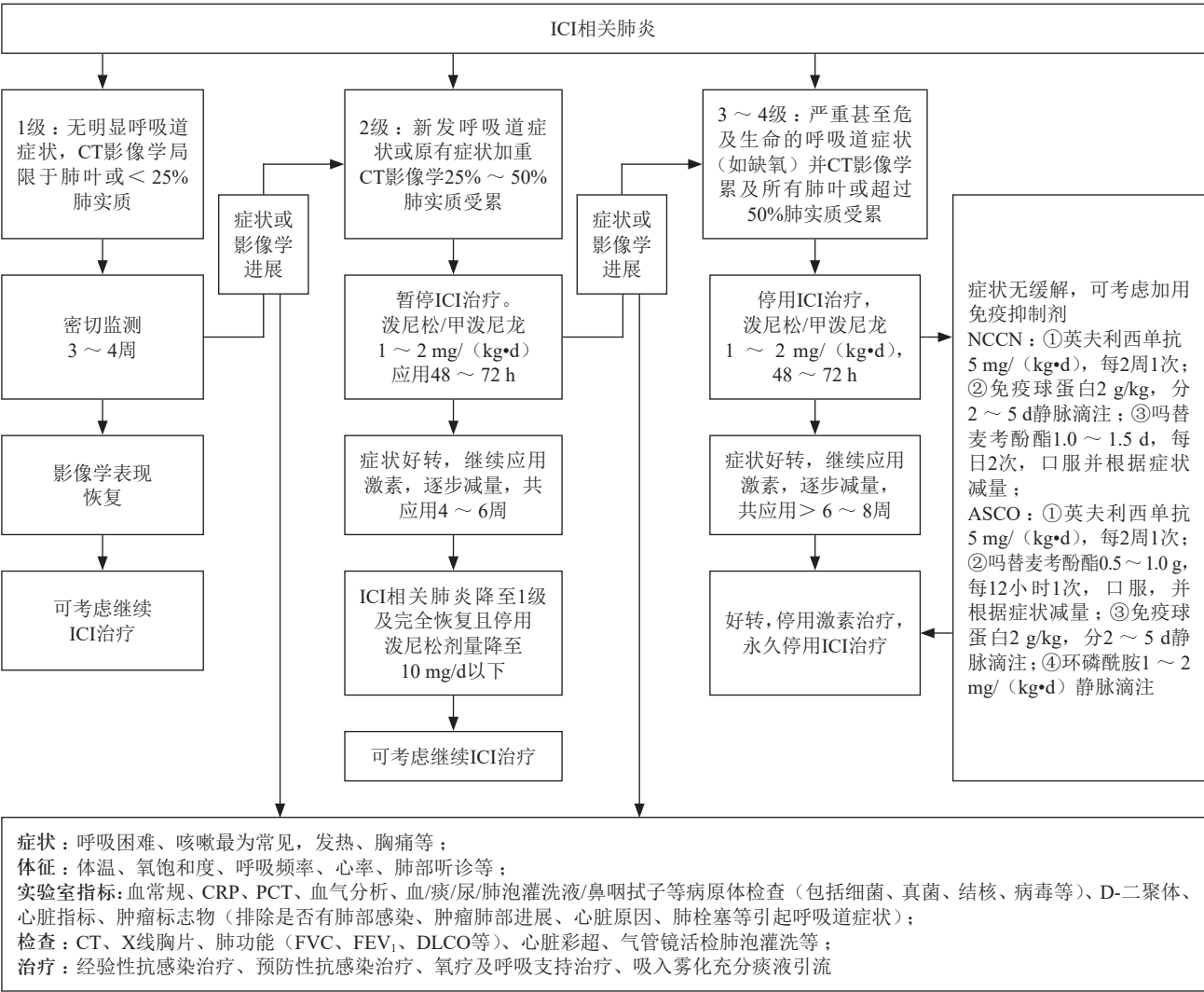


图13 ICI相关肺炎的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；NCCN为美国国家综合癌症网络；ASCO为美国临床肿瘤学会；CT为计算机断层扫描；CRP为C反应蛋白；PCT为降钙素原；FVC为用力肺活量；FEV₁第1秒用力呼气容积；DLCO为肺一氧化碳弥散量。

3.4.1.4 随访 1级CIP治愈后可合理进行免疫治疗再挑战并密切随访；2级CIP治疗后降至0~1级者应充分权衡利弊，再决定是否继续进行免疫治疗；3~4级CIP永久停用ICI。

再次使用ICI时需密切监测不良反应，如再次发生CIP，建议永久停用ICI。

对于≥4周使用超过20 mg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。

所有接受类固醇激素治疗的2~4级CIP患者也应接受质子泵抑制剂治疗以预防胃肠道反应。

3.4.2 肺结节病 免疫相关性肺结节病，即肉芽肿反应，常见肺内小结节、多发淋巴结肿大。

3.4.2.1 临床表现 临床表现多样且具有个体特异性，常见咳嗽、气短、乏力、胸痛或无症状。影像学表现为肺门或纵隔淋巴结肿大、肺内多发小结节等改变，可与消化道肿瘤转移至肺部类似。

3.4.2.2 诊断 通过超声支气管镜、细针抽吸或经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。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ICI治疗，特别是广泛期的结节病（分期 ≥ 2 期，根据Scadding分期，0期：双肺正常；I期：双肺门淋巴结肿大；II期：双肺门淋巴结肿大伴肺内浸润影；III期：仅有肺内浸润影；IV期：肺纤维化）^[81]、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：①进

行性加重的影像学改变；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。

3.4.2.3 鉴别诊断 影像学表现为纵隔淋巴结肿大、肺密度不均匀等改变，可能在与疾病进展鉴别诊断上存在困难。

3.4.2.4 处理 截至目前，未有关于ICI引发的肺结节病管理的研究。目前的建议仅基于临床经验和病例报道。诊疗流程见图14。

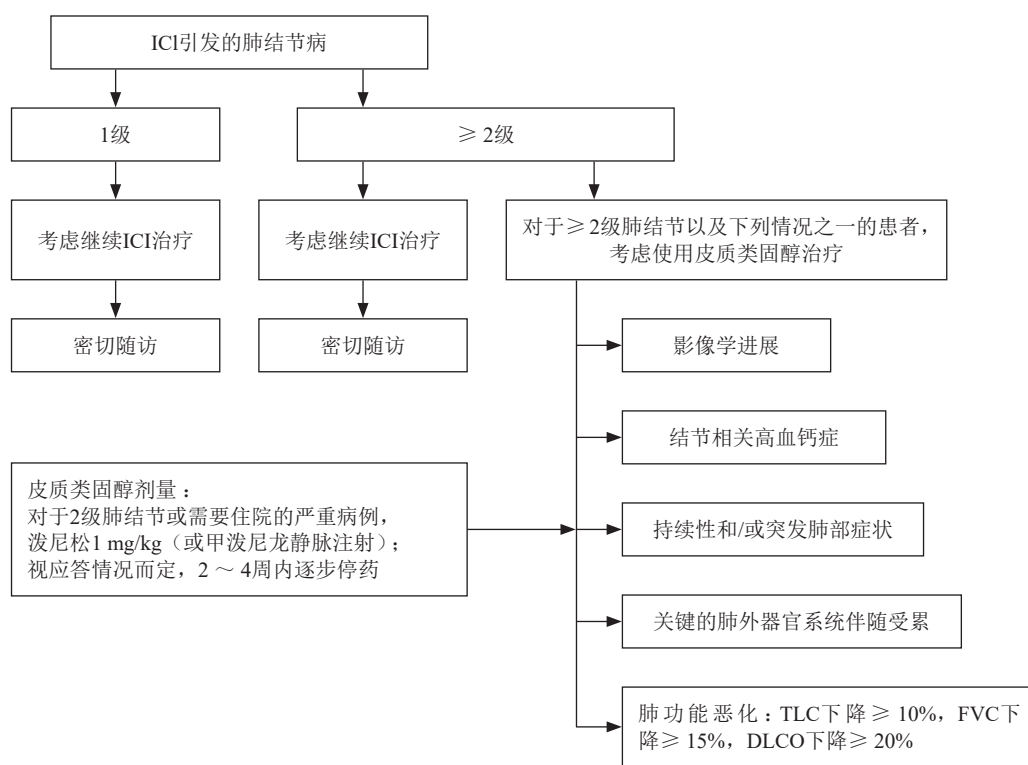


图14 ICI相关肺结节病的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；TLC为肺总容量；FVC为用力肺活量；DLCO为肺一氧化碳弥散量。

3.4.2.5 随访 经激素治疗后缓解的肺结节病患者的复发率较高，且大多数患者在激素停用后2～6个月即出现复发。因此，推荐肺结节病患者在治疗初期时4～6周随访1次，经治疗好转后每3～6个月复查1次；停药后每6个月复查1次，至少持续3年。3年后可适当延长随访问隔。但对于有重要肺外脏器（心脏、中枢神经等）受累的患者，建议长期随访。

4 消化道肿瘤其他免疫相关不良事件的管理

4.1 类风湿性关节炎 类风湿性关节炎是一种以炎性滑膜炎为主的系统性疾病，其特征是手、足小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎症，常伴有血清类风湿因子、环瓜氨酸肽抗体阳性，可导致关节畸形及功能丧失，可伴有关节外器官受累。

4.1.1 临床表现 主要包括关节疼痛、肿胀、压痛、炎性症状（关节僵硬，活动或加热可改善）。

4.1.2 诊断 尽管可以通过常规X线或其他影像学技术如MRI，发现结构改变来区分类风湿性关节炎和其他关节炎，但关节损伤很少在疾病早期阶段表现出来，更多是随着病程延长持续累积。早期干预可改善临床预后，减少和避免关节损伤、伤残。

类风湿性关节炎的诊断依据病史、体格检查、实验室检查，其分类标准如1987年美国风湿病学会

诊断标准和2010年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会类风湿性关节炎分类标准可作为诊断的辅助手段。

4.1.3 鉴别诊断 最常见的鉴别诊断包括其他原因导致的关节痛，如退行性关节疾病或骨关节炎，以及软组织风湿性疾病，如肩袖肌腱炎、晶体性关节炎（痛风和假性囊肿）和感染性关节炎。

4.1.4 处理 诊疗流程见图15。

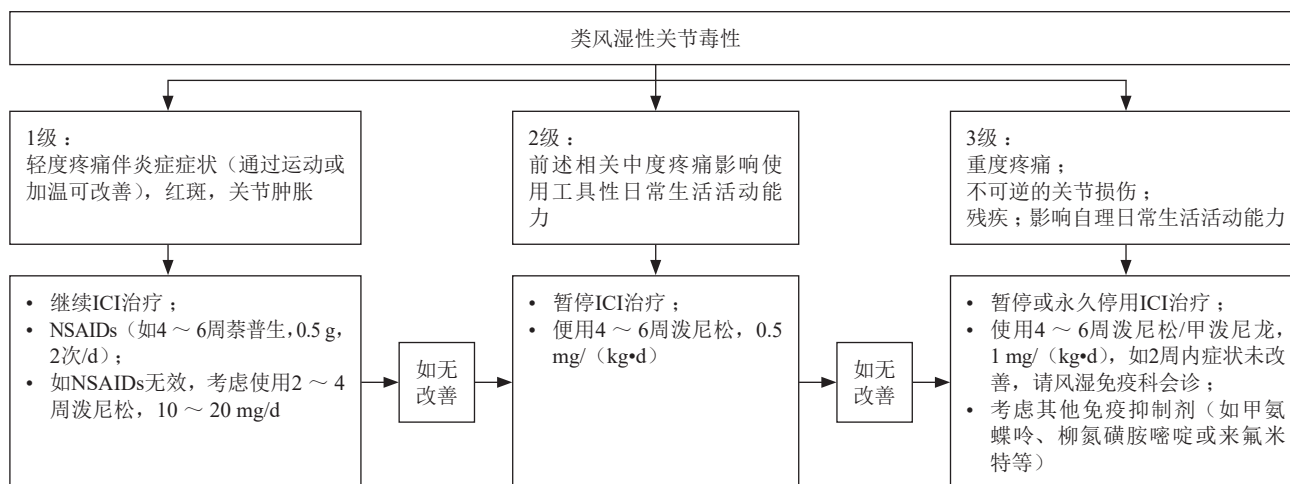


图15 ICI相关类风湿性关节炎毒性的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；NSAIDs为非甾体抗炎药。

4.2 神经系统毒性 据报道，接受CTLA-4抑制剂治疗的患者神经毒性发生率为3.8%，接受PD-1抑制剂治疗的患者神经毒性发生率为6.1%，接受CTLA-4抑制剂联合PD-1抑制剂治疗的患者神经毒性发生率为12%。发病时间为6～13周。神经毒性包括多发性神经病变、面部神经麻痹、脱髓鞘、重症肌无力、急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、后部可逆性脑白质病、横贯脊髓炎、肠神经病变、脑炎和无菌性脑膜炎。

4.2.1 临床表现 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%。有这些症状的患者通常出现在开始治疗的6周内（2～12周）。

4.2.2 诊断 常规需要检查血清肌酸激酶和肌钙蛋白水平。肌肉活检标本的肌内膜和肌膜周区域经常被巨噬细胞密集浸润，并有CD8⁺、CD4⁺和CD20⁺免疫细胞聚集。神经肌电图和肌肉活检样本的检查也是区分重症肌无力和坏死性肌炎的有用方法。脑炎和/或无菌性脑膜炎患者会有中枢神经系统症状，如癫痫、精神错乱、共济失调甚至失忆，应进行广

泛的诊断检查，以排除感染性、代谢性和/或毒性并发症、副肿瘤现象以及中枢神经转移的可能性。脑脊液检查可显示多克隆淋巴细胞增多和蛋白质浓度升高。脑部MRI通常无明显异常。

4.2.3 鉴别诊断 由于症状非特异性、临床表现差异性和鉴别诊断繁多。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，脑部MRI、脑脊液检查，如有必要可行活检明确诊断。建议尽早咨询神经科医生。

4.2.4 处理 诊疗流程见图16。

4.3 骨骼肌毒性 肌炎是罕见的ICI治疗并发症，有时可致命。肌炎主要见于接受PD-1抑制剂单药或联合治疗的患者。

4.3.1 临床表现 患者主诉无力，偶有肌痛，难以将手臂举过头顶，难以站立和行走；严重时，可能会出现吞咽困难、声音嘶哑和呼吸困难的症状。

4.3.2 诊断 临床医生应确认在接受ICI治疗后开

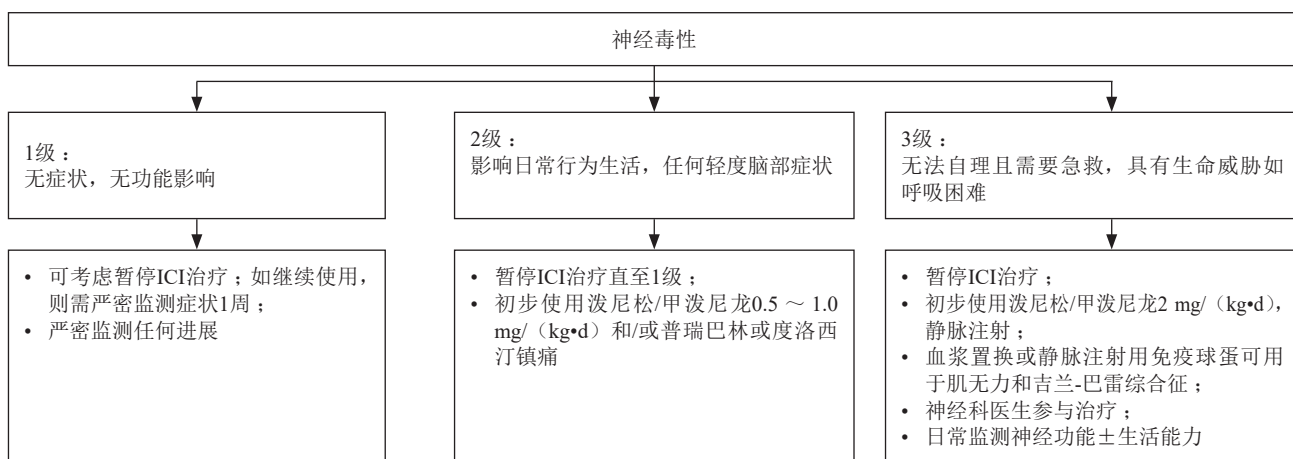


图16 ICI相关神经毒性的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂。

始出现症状，并排除任何具有相似症状的既往风湿病，如肿瘤相关性肌炎。

4.3.3 鉴别诊断 鉴别诊断包括肌无力的其他原因，如肌肉营养不良、药物性肌病（如既往使用他汀类药物或皮质类固醇）、神经综合征和激素紊乱，如甲状腺功能减退或肾上腺功能不全。表现为肌痛者，则主要与纤维肌痛、风湿性多肌痛等其他引起肌痛的疾病进行鉴别。

4.3.4 处理 诊疗流程见图17。

4.4 输注反应 与ICI相关的输注反应大多轻微，可伴有低热、寒战、头痛或恶心。在其他所有ICI中，发生严重或高级别输注反应的患者不足1%。其余ICI的任何级别输注反应发生率，阿替利珠单抗为1.3%、度伐利尤单抗为2.2%、PD-1抑制剂＜10%、

伊匹木单抗单药治疗不足1%。

4.4.1 临床表现 输注反应的症状可有发热、发冷、寒战，荨麻疹/瘙痒，血管性水肿，潮红，头痛，高血压或低血压，和/或气短、咳嗽或哮喘。还可能出现低氧血症、头晕/晕厥、出汗、关节痛或肌痛。

4.4.2 处理 对于可能出现输注反应的患者，进行体格检查、监测生命体征和脉搏血氧饱和度，并在患者出现胸痛或持续性心动过速时进行心电图检查。

1级输注反应可以不必中断输液，或下调输液速度或暂停直至症状消失，然后在耐受的情况下恢复输注，同时在后续输注时使用对乙酰氨基酚、法莫替丁和苯海拉明等进行预处理。2级反应考虑暂停输注，使用NSAIDs、抗组胺药物、阿片类药物

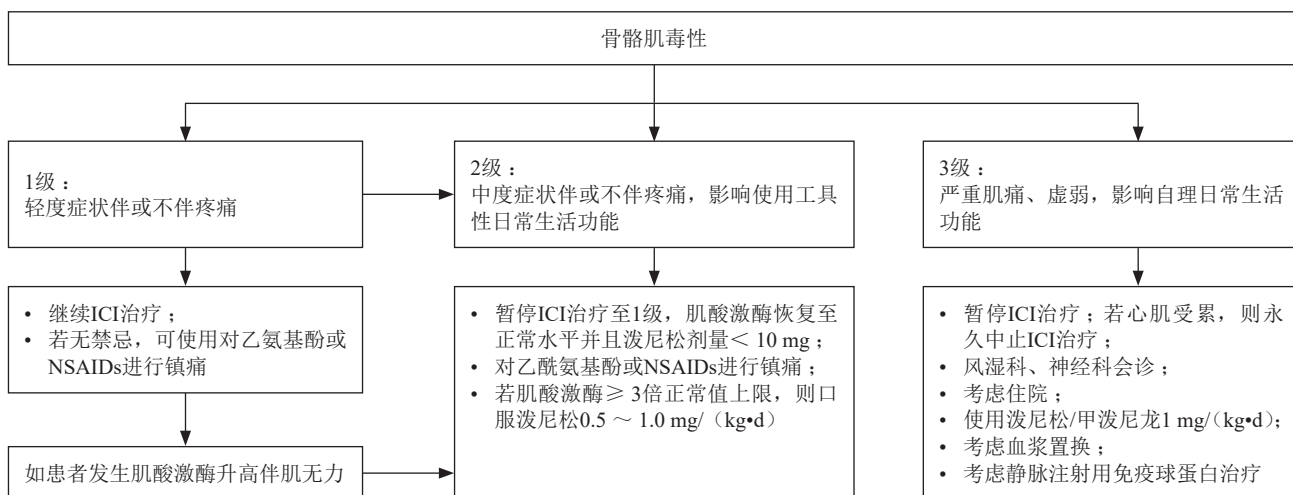


图17 ICI相关骨骼肌毒性的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；NSAIDs为非甾体抗炎药。

和皮质类固醇对症处理，并考虑在后续输注时使用对乙酰氨基酚、法莫替丁和苯海拉明进行预处理。3 ~ 4级输注反应需永久停用ICI，并予以对症处理，同时请过敏相关的专科会诊。

临床医生应参考每种免疫治疗药物的处方信息，以获得有关预防输注反应的用药前建议。但通常不建议在ICI治疗前使用糖皮质激素来预防输注反应。诊疗流程见图18。

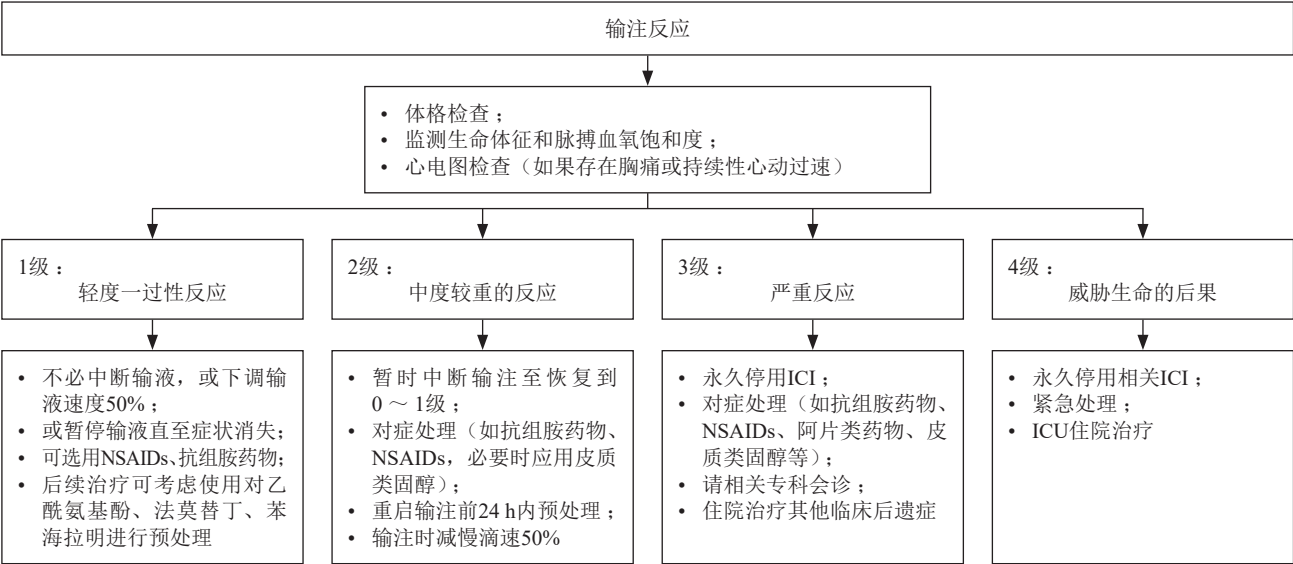


图18 ICI相关输注反应的诊疗流程

注：NSAIDs为非甾体抗炎药；ICI为免疫检查点抑制剂；ICU为重症监护病房。

4.5 肾脏毒性 ICI的肾脏毒性主要表现为急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）。1.0% ~ 1.7%的患者使用ICI单药治疗后出现血肌酐升高，3 ~ 4级的比例为0.2% ~ 0.8%，而不同ICI联合治疗的患者有4.9% ~ 5.1%出现血肌酐升高，3 ~ 4级的比例为1.7% ~ 2.2%。

与其他药物不同，ICI导致的AKI往往发生在启动药物治疗后较长时间。PD-1抑制剂引起的肾损伤往往在治疗启动后的3 ~ 10个月出现，CTLA-4抑制剂相关的肾损伤出现更早，一般发生在治疗启动后的2 ~ 3个月。与其他irAEs报道一样，联合使用CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂时，更易发生肾脏毒性。

4.5.1 临床表现 发生AKI的患者中只有约15%出现少尿或高血压，大部分患者无临床表现，因此，对于接受ICI治疗的患者密切监测血肌酐非常重要，否则容易漏诊。

4.5.2 诊断和鉴别诊断 根据2012年改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）发布的指南^[82]，AKI定义为：①48 h内血肌酐上升 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/L)；

②已知或推测7 d之内发生的肾损伤，血肌酐上升至 $\geq$ 基础值的1.5倍；③尿量 < 0.5 ml/ (kg·h)，持续6 h。满足以上三者之一，即可诊断。结合血肌酐上升幅度及尿量情况，将AKI分为3期，见表1。

大部分ICI导致的AKI肾脏病理表现为急性间质性肾炎，肾间质可见大量淋巴细胞、少量浆细胞和嗜酸性粒细胞浸润，与其他药物导致的急性间质性肾炎并无明显区别。除急性间质性肾炎外，急性肾小管坏死也不少见。此外，也有ICI引起肾小球病变的报道，此类患者除血肌酐升高外，往往合并不同程度尿检异常甚至肾病综合征。ICI治疗患者肾小球病变表现多样，包括微小病变、IgA肾病、膜性肾病、淀粉样变性、狼疮性肾炎等。此外，肉芽肿性多血管炎、血栓性微血管病等也有报道。

4.5.3 处理 由于急性间质性肾炎是ICI所致AKI的主要病理类型，因此糖皮质激素是首选治疗药物。通常口服泼尼松0.5 ~ 1.0 mg/ (kg·d)并根据临床反应缓慢停药，如未改善或肾功能仍进一步恶化，口服应升级为静脉注射，剂量为1 ~ 2 mg/ (kg·d)。3级或4级肾脏毒性患者依据美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）指

表1 AKI分期标准^[82]

分期	血肌酐标准	尿量标准
1期	血肌酐达基础值的1.5~1.9倍或上升 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/L)	< 0.5 ml/(kg·h), 6~12 h
2期	血肌酐达基础值的2.0~2.9倍	< 0.5 ml/(kg·h), ≥ 12 h
3期	血肌酐达基础值的3倍, 或升至 ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/L); (或) 开始肾脏替代治疗; (或) 年龄 < 18 岁者, eGFR降至 < 35 ml/(min $\cdot 1.73$ m ²)	< 0.3 ml/(kg·h), ≥ 24 h; (或) 无尿 ≥ 12 h

注: AKI为急性肾损伤; eGFR为估算肾小球滤过率。

南需要高剂量皮质类固醇初始治疗[泼尼松/甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)]。糖皮质激素治疗需要逐渐减量后停药, 持续时间通常超过4~6周, 少数患者在糖皮质激素减量期间发生ICI相关肾损伤复发, 此时应加用免疫抑制剂治疗。在临床上, 可根据AKI的程度决定下一步治疗策略。免疫相关肾脏毒性的诊疗流程见图19。

4.6 心脏毒性 心肌炎是所有irAEs中发病率低, 但病死率最高的疾病。心肌炎一般在ICI应用的较早期即可出现, 2项国外注册研究显示心脏毒性中位发生时间分别为首次用药后34 d和27 d。心肌炎在ICI联合用药、既往有基础心血管疾病、自身免疫性疾病、糖尿病、肥胖以及80岁以上患者中更易发生。目前消化道肿瘤ICI治疗相关心脏毒性的

临床经验来自更为广泛肿瘤谱ICI治疗中的心脏毒性报道。

4.6.1 临床表现 由ICI相关心脏毒性表现形式中最常见为心肌炎, 具体临床表现缺乏特异性, 如乏力、胸闷、心悸、气促和浮肿, 多数无明显胸痛, 部分患者无明显症状, 另一部分则可在数日内进展为心源性休克、心搏骤停甚至死亡。此外还可表现为心律失常、血管炎和心包炎。

4.6.2 诊断和鉴别诊断 ICI相关心肌炎, 由于症状、体征、实验室检查和辅助检查不具有特异性, 而心肌活检在实际临床实践中开展难度较大, 因此诊断较为困难, 为排他性诊断, 需仔细鉴别排除其他临床情况后确定。常用检查包括心电图、心肌标志物、超声心动图检查。心脏MRI检查可见T₂加权

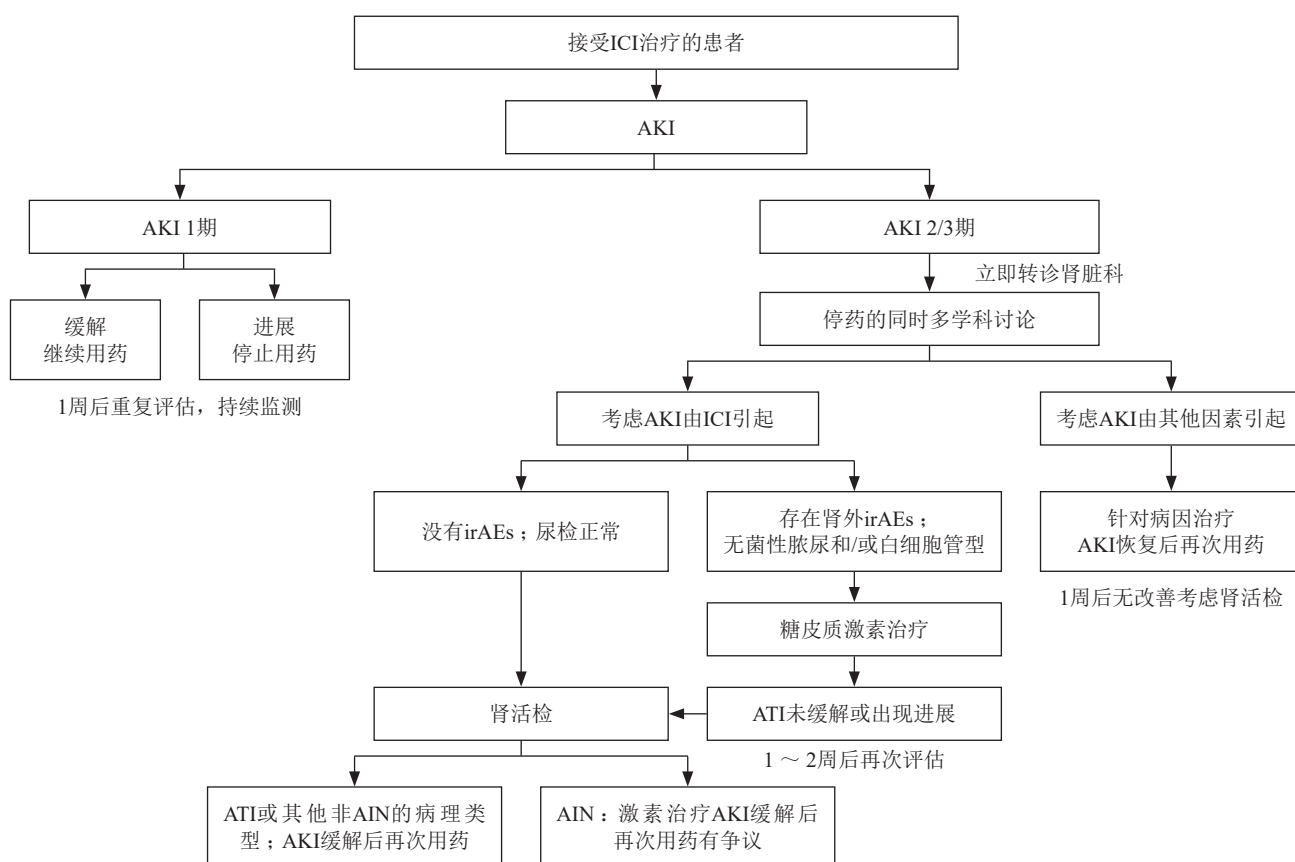


图19 ICI相关肾脏毒性的诊疗流程

注: ICI为免疫检查点抑制剂; AKI为急性肾损伤; irAEs为免疫相关不良事件; ATI为肾小管损伤; AIN为急性间质性肾炎。

短时间反转恢复序列局部信号增高以及延迟强化。心内膜活检可见CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞和CD68⁺巨噬细胞浸润。此外ICI相关心脏毒性患者可能同时出现其他系统的irAEs，如免疫性肌炎、内分泌系统受累、肠炎、肺炎、神经炎、皮肤损伤等，需同时加以检查识别。

国内学者提出目前诊断标准：①接受ICI治疗史；②心肌标志物肌钙蛋白I或肌钙蛋白T和B型利钠肽或氨基末端脑利钠肽前体升高（排除其他原因）；③胸痛、心悸、气短、浮肿等症状和体征；④超声心动图提示左心室扩张、形态异常、室壁运动异常、收缩功能障碍等；⑤心肌活检证实T淋

巴细胞浸润；⑥伴或不伴有其他脏器免疫性损伤。符合以上第1条和第2条即可疑诊ICI诱发的心肌炎，如合并第5条可确定诊断。需注意ICI相关心脏毒性为排他性诊断，应谨慎鉴别诊断。

4.6.3 处理 ICI相关心脏毒性的患者，从年龄、原发肿瘤分期、体能分级、基础心血管疾病状况、抗肿瘤药物致心脏毒性的严重程度及合并症等来看，具有广泛异质性特点，因此多部权威指南均推荐根据心肌炎分级进行相应处理。具体ICI心肌炎的分级标准和相应处理见图20。对于重症患者，建议早期用药、大剂量激素用药、一线联合用药。诊疗流程见图20。

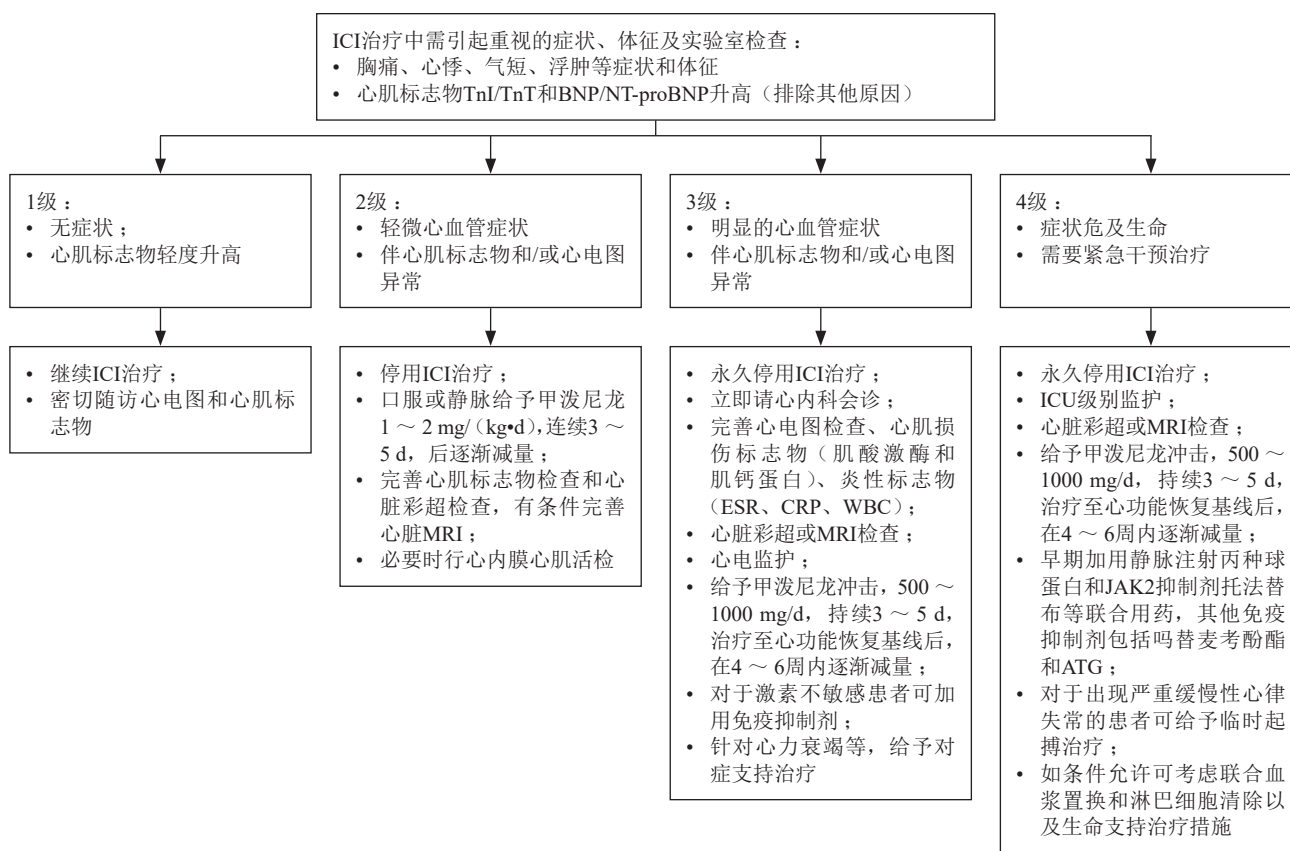


图20 ICI相关心脏毒性的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂；TnI为肌钙蛋白I；TnT为肌钙蛋白T；BNP/NT-proBNP为B型利钠肽或氨基末端脑利钠肽前体；MRI为磁共振成像；ESR为红细胞沉降率血沉；CRP为C反应蛋白；WBC为白细胞计数；ICU为重症监护病房；ATG为抗胸腺细胞球蛋白。

4.6.4 随访和监测 对于ICI心肌损伤，建议治疗全周期管理，包括治疗前评估和治疗中全程监测。治疗前对患者全面体检，系统回顾疾病史、个人史和家族史。对于既往存在心血管疾病患者需要心血管内科协助评估和规范管理。对于存在自身免疫性疾病的肿瘤患者，先优化免疫抑制方案，目标是维

持泼尼松日剂量<10 mg。这类患者在治疗过程中需要更严密的监测策略。对于4周内发生急性冠脉综合征、急性失代偿性心力衰竭或慢性心力衰竭心功能IV级、急性肺栓塞等视为ICI治疗暂时性禁忌证。此外应对患者进行药物不良反应教育，利于早期自我识别相关症状。开始治疗前应完成病史采集

和体检、心电图、超声心动图和生物标志物（心肌肌钙蛋白、利钠肽、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、D-二聚体等）的基线采集。

治疗中对患者进行定期随访，监测内容包括症状体征、心电图、心肌标志物，如有异常，及时复查超声心动图。建议第1次复查在给药后7 d，不论双周或三周方案，治疗开始后的前18周，每个周期给药前需进行1次随访，监测内容同前。对于出现irAEs G1的亚临床心肌损伤的患者，应每周随访1次，直至心肌肌钙蛋白水平恢复到基线保持稳定，无新发心电图和影像学异常，可将监测频率降低到每个治疗周期前1次。对于给予激素减量治疗的患者，每周随访1次，随访内容包括症状体征、心电图和心肌标志物，警惕激素减量过程中irAEs急剧恶化。激素停用后3个月内，至少每2~3周随访1次。

G1心肌炎在心肌肌钙蛋白恢复至基线水平后，可以重启ICI治疗。G2心肌炎在未彻底治愈前均不推荐重启ICI治疗。治愈后，如患者无其他替代治疗方案，确需重启ICI治疗，可以经心血管内科医生和肿瘤科医生及患者共同讨论后决定，建议既往ICI联合治疗者改为单药治疗。G3以上心肌炎不建议重启ICI治疗。此外，如重启治疗再次出现ICI相关心肌炎则必须永久停用。

4.7 眼毒性 消化道肿瘤免疫治疗引起的免疫相关性眼毒性以葡萄膜炎（前葡萄膜炎较后葡萄膜炎和全葡萄膜炎更常见）较为常见，但发生率较低，截至目前，仅在KEYNOTE-059中发现帕博利珠单抗任意级别的葡萄膜炎发生率为0.4%^[83]。

4.7.1 临床表现 葡萄膜炎临床表现为视物模糊/扭曲、眼前暗点、色觉改变、畏光、触痛/疼痛、眼睑肿胀和眼球突出，葡萄膜炎可能伴有眼红。

4.7.2 诊断和鉴别诊断 葡萄膜炎诊断需在眼科医生指导下进行评估，包括每只眼睛的视力检查，色觉检查，红光反射检查，瞳孔的大小、形状和反应性检查，眼睛前部检查，眼底检查；此外需要排除既往的活动性葡萄膜炎，或需要全身免疫抑制或持续局部治疗的复发性葡萄膜炎。前葡萄膜炎的炎症主要局限于虹膜和角膜之间的眼前段，即虹膜睫状体炎，通过仔细的裂隙灯检查可以确诊。前葡萄膜炎会迅速导致眼红、疼痛、畏光和视力下降。如果炎症长期未得到控制，虹膜可能黏附在晶状体囊膜上，导致瞳孔不规则，并可影响眼内房水的正常流动从而导致眼压升高。后葡萄膜炎由玻璃体腔、视网膜或脉络膜发炎引起，症状可能包括飞蚊症和闪光，视力有不同程度的下降。与前葡萄膜炎（虹膜睫状体炎）不同，后葡萄膜炎早期可能无眼红、眼痛，从而可能延误诊断和治疗。后葡萄膜炎或全葡萄膜炎的全面评估包括仔细的散瞳检查，或者进一步行眼部超声检查、荧光素血管造影和光学相干断层扫描（optical coherence tomography, OCT）等检查。聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）等实验室检查可用于鉴别排除感染性或其他类型的葡萄膜炎。

4.7.3 处理 诊疗流程见图21。

4.8 血液学毒性 ICI相关血液学毒性的真实发生率尚不清楚，但与皮肤、胃肠和内分泌毒性相比，

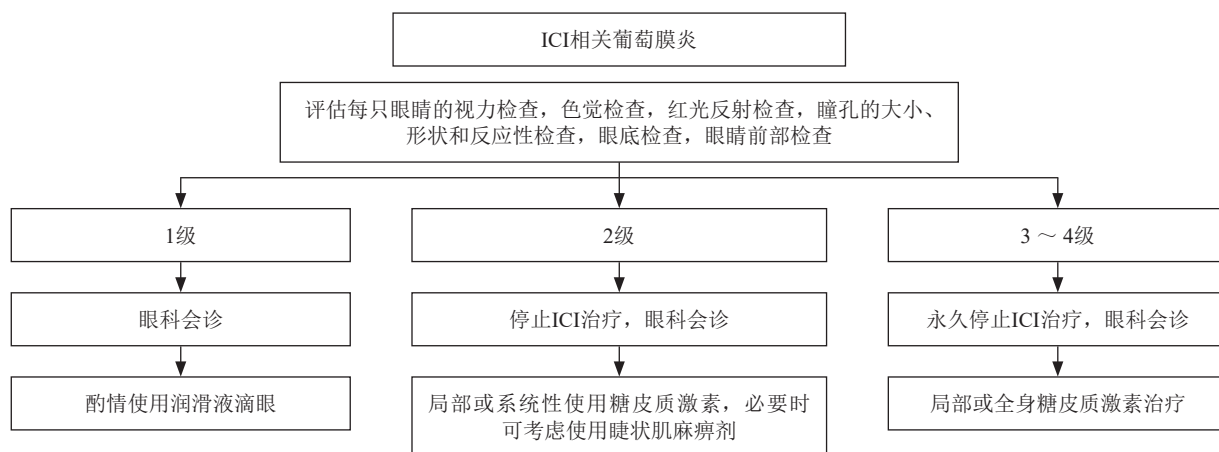


图21 ICI相关葡萄膜炎的诊疗流程

注：ICI为免疫检查点抑制剂。

其发生率相对较低。KEYNOTE-181^[2]、ESCORT^[3]、KNEYNOTE-177^[20]等研究显示, ICI单药贫血发生率为8%~23%, 其中3~4级占比1%~5%; 白细胞减少症发生率约为1%; 中性粒细胞减少症发生率约为1%, 其中卡瑞利珠单抗导致的白细胞减少症发生率为8%, 中性粒细胞减少症发生率为4%。由于肿瘤及其并发症、其他抗肿瘤治疗均可导致血细胞减少, 因此在诊断免疫相关血液学毒性时应排除这些因素。

4.8.1 自身免疫性溶血性贫血

4.8.1.1 临床表现 常见虚弱、苍白、体力差、胸闷、心慌、黄疸、尿色深、发热和心脏杂音。

4.8.1.2 诊断 主要通过血常规、网织红细胞计数、外周血涂片、尿常规、粪常规、乳酸脱氢酶、直接和间接胆红素、叶酸、维生素B₁₂、铁蛋白、血清铁、触珠蛋白、Coombs试验, 骨髓检查, 并排除药物、感染和其他原因等导致的溶血性贫血。

4.8.1.3 鉴别诊断 鉴别诊断包括纯红细胞再生障碍性贫血和出血。对于贫血, 应对常见原因进行评估, 如消化道出血、肿瘤相关慢性病性贫血或化疗药物导致的骨髓抑制; 如不能确定贫血的原因, 可通过骨髓检查排除纯红细胞再生障碍性贫血。

4.8.1.4 处理 1级毒性可以继续ICI治疗, 同时密切随访; 2级毒性需暂停或永久停用ICI治疗, 并使用0.5~1.0 mg/(kg·d) 泼尼松; 3级毒性需永久停用ICI治疗, 并使用1~2 mg/(kg·d) 甲泼尼龙, 还可输注红细胞纠正贫血, 使非心脏病患者血红蛋白达到70~80 g/L, 可根据患者情况确定是否请血液科会诊; 4级毒性需要永久停用ICI治疗, 同时请血液科会诊; 予以泼尼松1~2 mg/(kg·d), 如无效或恶化, 给予免疫抑制剂, 如利妥昔单抗、静脉注射丙种球蛋白、环孢素和吗替麦考酚酯等。

4.8.2 免疫性血小板减少症

4.8.2.1 临床表现 临床表现为出血, 容易瘀伤。瘀点、紫癜、瘀斑、皮肤黏膜紫癜和血小板减少。白细胞和红细胞也可能会减少。

4.8.2.2 诊断 建议检测血常规、外周血涂片、骨髓象、自身抗体、血小板抗体、病毒或细菌检测、营养学评估等来进行诊断。此外, 关注自身免疫性家族史或自身免疫性疾病个人史, 并注意淋巴细

胞减少, 如氟达拉滨、抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulins, ATG)、皮质类固醇、细胞毒性治疗病史的患者。

4.8.2.3 鉴别诊断 包括弥散性血管内凝血、肝素诱导的血小板减少、微血管病性贫血、血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症综合征、药物诱发的血栓性微血管病。

4.8.2.4 处理 对于1级毒性可继续ICI治疗, 并密切临床随访和实验室检查。2级毒性则需要暂停ICI治疗, 密切随访及治疗, 如果恢复到1级可继续ICI治疗; 治疗则给予泼尼松0.5~2.0 mg/(kg·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, 可以联用静脉免疫球蛋白。3~4级毒性需暂停ICI治疗, 密切随访及治疗, 如恢复到1级可继续治疗; 予以泼尼松1~2 mg/(kg·d) 口服, 如无缓解或恶化, 继续使用泼尼松, 并联合静脉免疫球蛋白; 严重者应用利妥昔单抗、促血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA), 同时请血液科会诊。

4.8.3 获得性血友病

4.8.3.1 临床表现 在外科手术、创伤性操作后, 或严重者自发出现出血, 如血肿、广泛的瘀斑、胃肠道出血、血尿等。

4.8.3.2 诊断 建议监测血常规和凝血功能, 后者包括凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白原; PT、APTT纠正实验、凝血因子活性分析、Bethesda凝血因子抑制物测定。

4.8.3.3 鉴别诊断 需考虑凝血因子XI或IX缺乏、遗传性因子VIII缺乏、血管性血友病等。

4.8.3.4 处理 针对1级反应 (凝血因子活性5%~40%即0.05~0.40 U/ml), 需暂停ICI治疗且仅在考虑风险和获益后, 再与患者讨论恢复治疗, 治疗上予以泼尼松0.5~1.0 mg/(kg·d), 并根据需要提供血制品支持治疗; 对于2级毒性 (凝血因子活性1%~5%即0.01~0.05 U/ml), 先暂停ICI治疗且仅在考虑风险和获益后, 与患者讨论恢复ICI治疗; 可考虑用凝血因子替代治疗, 在出血发作期间, 应提供凝血因子支持治疗; 同时考虑泼尼松1 mg/(kg·d) 士

利妥昔单抗（每周375 mg/m²，连续4周）和/或环磷酰胺1～2 mg/（kg·d）；泼尼松和环磷酰胺应至少服用5周；对于3～4级毒性（凝血因子活性＜1%即＜0.01 U/ml），应永久停止ICI治疗，并根据Bethesda法检测抑制物的表达水平选择凝血因子替代治疗；同时予以泼尼松1～2 mg/（kg·d）±利妥昔单抗（每周375 mg/m²，连续4周）和/或环磷酰胺1～2 mg/（kg·d）；如病情恶化或无好转，可加环孢霉素或其他免疫抑制剂治疗。

4.8.4 再生障碍性贫血

4.8.4.1 临床表现 临床表现包括贫血、出血、感染，血常规提示全血细胞减少，骨髓造血功能减退。

4.8.4.2 诊断 详细了解病史，完善血常规、网织红细胞计数、骨髓象、肝肾功能、铁代谢、维生素B₁₂、叶酸水平；骨髓检查，并排除药物、辐射、毒素、病毒感染等继发性因素。

4.8.4.3 鉴别诊断 需要考虑骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、肿瘤骨髓转移、病毒感染和药物不良反应。

4.8.4.4 处理 暂停ICI治疗，1级毒性需密切随访，并予以造血生长因子治疗，根据指南合理进行输血支持治疗；2级毒性可考虑加用免疫抑制剂，必要时给予环孢菌素和ATG治疗；3～4级毒性请血液科会诊强化免疫抑制剂治疗，有条件者可考虑干细胞移植；对难治性患者给予TPO-RA支持治疗。

5 特殊关注问题

5.1 免疫相关多脏器功能损伤的管理 相较免疫相关的单器官不良反应已广泛报道，目前临床证据对多器官irAEs知之甚少，其特征多表现为同一患者的多器官系统受累，这可能是由于对此类irAEs认识不足和缺乏报道。一项纳入623例非小细胞肺癌的多中心回顾性研究显示，多器官irAEs的发生率为9.3%。在接受PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗的患者中最常见的多器官irAEs模式为肺炎和甲状腺炎（*n* = 7, 14%）、肝炎和甲状腺炎（*n* = 5, 10%）、皮炎和肺炎（*n* = 5, 10%）。良好的体能状况和较长的ICI持续治疗时间是多器官irAEs发展的独立风险因素。而多变量回归分析提示，与未发生irAEs的患者相比，1个器官irAEs和多系统irAEs的患者OS和PFS均明显改善^[84]。而在另一项纳入4项

非小细胞肺癌临床研究的阿替利珠单抗单药治疗组患者的数据进行事后汇总不良反应的分析研究表明，共1548例患者中，84例（5.4%）患者有多器官irAEs，具体而言，影响2、3和4个器官的irAEs发生率分别为4.50%、0.80%和0.06%。受影响的主要器官是皮肤、肺、肝和甲状腺，垂体腺较少见。此外，该研究同样发现多系统irAEs的发展与OS率改善相关，提示多器官irAE的致死率并未升高^[85]。

然而，尽管临床上免疫相关性心肌炎合并肌炎的发生率较低，但致死率极高。在一项纳入了60例免疫相关性心肌炎伴肌炎/重症肌无力患者的荟萃分析研究中发现，这些患者即使在初始治疗中采用高剂量激素和免疫抑制剂的联合应用，其致死率仍高达60%^[86]。提示临床上急需进行前瞻性研究，以了解诊断和管理这些患者的最佳方法，同时探索相关生物标志物以预测这类严重irAEs的发生和预后。针对多器官irAEs的治疗仍多采用激素治疗，通常以合并受累器官中推荐激素剂量较大者为使用原则。

推荐管理意见：目前的临床研究证据显示免疫治疗导致的多器官irAEs致死率并未升高，总体安全性可控。然而临床上认为一般发生多器官irAEs的患者程度更为严重，多采用大剂量激素，当激素使用未见好转时应尽快加用其他免疫抑制剂以控制不良反应。尤其当出现合并免疫相关性心肌炎的多器官irAEs，应尽早选用大剂量激素同时合并免疫抑制剂的使用。多学科团队的管理在多器官损伤中的作用尤为重要。

5.2 肿瘤化疗激素预处理问题 多项研究显示接受免疫治疗的肿瘤患者基线或早期使用激素大于10 mg/d，其预后会更差^[87-88]。使用激素的原因包括脑转移、骨转移所致疼痛等。进一步研究发现，如患者使用激素的原因并非肿瘤相关的疾病（如自身免疫性疾病），与未使用激素的患者相比，PFS和OS等预后差异均无统计学意义，说明激素未影响肿瘤免疫治疗效果。因此，导致肿瘤患者免疫治疗预后更差的原因是肿瘤自身原因引起的合并症，而不是激素。一项研究表明，激素用量＞50 mg/d对预后才有影响^[89]，也佐证了这一点，常规化疗预处理无需如此大剂量的激素。

2项重要III期研究KEYNOTE-189^[90]和KEYNOTE-407^[91]证明使用PD-1抑制剂前常规预处理剂量的激素,不影响患者的获益,其中KEYNOTE-407研究是免疫治疗联合紫杉醇方案。但结合临床实际,可尽量减少激素用量。

推荐管理意见:①对于ICI单药,不建议使用激素。②对于ICI联合铂类或氟尿嘧啶类药物,可不使用激素,可以联用NK-1抑制剂止吐,异丙嗪注射药抗过敏。③对于ICI联合紫杉类药物,联用白蛋白紫杉醇可不使用激素预处理,如为紫杉醇、多西他赛,可以降低激素使用量,如地塞米松10 mg或5 mg预处理。

5.3 ICI治疗期间的抗感染治疗 多项研究表明接受ICI治疗的患者,如果暴露抗生素,会降低免疫治疗效果^[92-93]。一项纳入249例晚期肿瘤患者接受ICI治疗的研究中,69例患者在免疫治疗前2个月内或治疗后1个月进行抗生素治疗。结果表明,与未服用抗生素相比,服用抗生素并接受免疫治疗组患者的中位PFS(mPFS)时间缩短0.6个月(4.1个月:3.5个月, $P=0.017$),中位OS(mOS)时间缩短9.1个月(20.6个月:11.5个月, $P<0.001$)^[94]。

对于发生irAEs需要大剂量或长期使用激素/免疫抑制剂的患者,是否需要行抗生素预防机会性感染目前尚无定论,研究较少。一项纳入112例ICI治疗患者接受剂量 ≥ 20 mg/d、时间超过4周的激素治疗,约20%的患者发生感染,其中7%(8例)为机会性感染,13%(14例)为非机会性感染。在预防性使用抗生素方面,13%(14例)的患者予以预防性使用复方磺胺甲噁唑预防卡式肺孢子菌肺炎,有6例(43%)发生感染^[95]。预防性使用抗生素对免疫治疗是否有影响暂无文献报道。

推荐管理意见:①如果在治疗过程中,明确出现了细菌感染,且症状明显,建议使用抗生素。②参考临床经验,对于使用剂量较大激素或免疫抑制剂使用时间超过2周,建议酌情预防性使用抗生素,如复方磺胺甲噁唑。

5.4 免疫治疗期间乙型病毒性肝炎管理 已有较多研究表明,HBV感染人群罹患恶性肿瘤后接受ICI治疗不仅有效,而且安全。同时,ICI不影响抗病毒药物对病毒的控制。但在接受ICI治疗前或同

时,HBV患者必须接受有效的抗病毒治疗。研究表明,当患者接受PD-1抑制剂治疗时,HBV的病毒再激活率很高。一项研究纳入了114例接受PD-1抑制剂治疗的HBsAg阳性患者,其再激活率为17%;当患者同时接受抗病毒治疗时,HBV的再激活率降至1.2%^[96]。另一项需要考虑的因素是患者发生irAEs时,用大剂量皮质类固醇治疗的患者有中度HBV再激活风险,尤其是对于治疗时间超过4周或皮质类固醇与抗肿瘤坏死因子药物联合治疗的患者。

推荐管理意见:①对于HBsAg阳性或HBsAg阴性,抗HBc阳性且可检测到HBV DNA的HBV感染患者,应在开始肿瘤免疫治疗前接受核苷酸类似物治疗。②对隐匿性HBV感染(HBsAg阴性,抗HBc阳性,可检测到HBV DNA的患者)等再激活风险较低的患者,在肿瘤免疫治疗前,建议接受核苷酸类似物抗病毒预防,如恩替卡韦、替诺福韦二吡呋酯等,并应定期检测ALT、HBsAg和HBV DNA水平。③对于血浆HBsAg阴性且HBV DNA检测不出,但抗HBc阳性的患者,则在肿瘤免疫治疗期间应每6个月检测1次ALT、HBsAg和HBV DNA。如果在免疫治疗期间ALT升高,应立即检测HBsAg和HBV DNA。

5.5 免疫治疗期间结核病的管理 对于既往有结核病病史的患者,ICI应用导致结核复燃发生比例低于2%,但是其临床和影像学检查十分隐匿,严重者可以出现播散性结核病的发生,甚至危及生命。

推荐管理意见:对于既往有结核病病史的患者,治疗期间定期监测症状、结核杆菌斑点试验及影像学,对于确诊结核感染者则需停止ICI治疗,并实施规范的抗结核治疗直至临床痊愈。

5.6 特殊人群ICI应用 自身免疫病、器官移植、透析等特殊人群罹患肿瘤可以接受免疫治疗,但需包括临床免疫学家和肿瘤学家等组成的多学科团队参与制订诊疗策略以降低伴随疾病的并发症发生风险。

5.6.1 自身免疫病 一些回顾性研究显示20%~40%的自身免疫病合并肿瘤患者在使用ICI后原有自身免疫病会加重,但是可控^[97-99]。一些个案报道显示对于活动性自身免疫病患者,在ICI应用前2~4周,将非特异性免疫抑制剂(如糖皮质激素)转换成特异性免疫抑制剂(如英夫利西单抗、托珠

单抗等)以降低系统性T细胞抑制,则不仅抗肿瘤疗效良好,其自身免疫病活动的概率也会明显降低^[100-102]。

推荐管理意见:①对于控制自身免疫病的糖皮质激素剂量 ≤ 10 mg/d的患者,使用ICI期间,需严密监测自身免疫病的发作。②对于活动性自身免疫病患者是否该使用免疫治疗应个体化考虑。可酌情考虑将糖皮质激素等非特异性免疫抑制剂转换成英夫利西单抗、托珠单抗等特异性免疫抑制剂治疗2~4后再考虑ICI治疗。③需包括经验丰富的临床免疫学家和肿瘤学家等组成的多学科诊疗团队全程管理。

5.6.2 移植 ICI可破坏免疫耐受。接受实体器官移植或造血干细胞移植的肿瘤患者在接受ICI治疗后,容易出现同种异体移植排斥反应、移植物抗宿主反应或irAEs。研究显示,37%~41%的移植患者应用ICI后出现异体移植排斥反应,80%的病例导致移植物失效,患者死亡率高达38%~45%^[103-105]。肝移植受者较其他器官受者更常见排斥反应,PD-1/PD-L1抑制剂较CTLA-4抑制剂更易出现排异反应。目前没有任何临床因素可以预测移植物排斥的风险,也尚无很好地预防移植物排斥的策略。

推荐管理意见:多学科讨论,若因病情必须接受ICI治疗,建议在ICI治疗前做好评估,并充分知情。一旦发生移植排斥反应,建议使用大剂量激素或其他免疫抑制剂治疗。

5.6.3 透析 小样本研究显示,透析患者使用ICI的疗效和安全性与非透析患者类似。一项纳入近年来发表的透析患者使用ICI治疗后安全性和疗效的分析显示,98例透析患者中,33例患者发生G1~G2 irAEs,以血液学毒性、皮肤毒性和消化系统毒性为主;15例发生G3~G4 irAEs。30%的患者可观察到肿瘤应答,28%的患者肿瘤稳定^[106]。

推荐管理意见:透析患者无需调整ICI剂量。全程管理可参考非透析患者。

5.7 个体化诊治药物分类 个体化诊治是肿瘤患者治疗的重要原则,根据纳入和排除标准严谨的大型临床研究得到的药物应用适应证,在临床复杂、多变的情况下,需要根据患者具体情况确定治疗策略。药物分类如下。

(1) 糖皮质激素:为irAEs的基石药物。抗炎作用快速、强烈。最常用的制剂为泼尼松或甲泼尼龙。一般G2 irAEs激素剂量 $0.5 \sim 1.0$ mg/(kg·d),G3~G4 $1 \sim 2$ mg/(kg·d),但严重的心肌炎和神经系统irAEs建议500~1000 mg/d开始冲击,起效后缓慢减量,常规换成口服后7~10 d减1片,4~8周减停。但对于肾上腺功能减退的患者,建议醋酸可的松,维持剂量通常为上午8点25 mg,下午4点12.5 mg,终身服用,有应激情况时剂量加倍。长期使用糖皮质激素的患者应注意感染、消化性溃疡、撤药反跳、高糖血症等不良反应。临床应用时需掌握适应证和药物剂量,同时监测其不良反应。

(2) 免疫抑制剂:常用的有吗替麦考酚酯等,主要用于肝脏irAEs。

(3) 生物制剂:主要针对参与免疫炎症反应的重要致炎因子,如针对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的英夫利西单抗,针对白介素-6 (interleukin-6, IL-6)的托珠单抗,针对IL-17的司库奇尤单抗,抑制JAK通路的托法替布等。

(4) NSAIDs:此类药物主要用于关节痛、肌痛等,以选择性COX-2抑制剂为主,包括塞来昔布、依托考昔。

(5) 其他:静脉注射免疫球蛋白、血浆置换、血浆免疫吸附,以及免疫调节药如羟氯喹等。

irAEs属于风湿免疫系统的一种疾病还是完全独立于风湿免疫疾病外的另一种全新的疾病目前尚无定论,但irAEs的药物治​​疗多参考风湿免疫系统疾病的治疗原则。药物的选择和疗效,尤其糖皮质激素以外的其他药物,多以病例报道和小样本研究为主,缺乏大型临床试验,证据等级较弱。

6 结语

免疫治疗为消化道肿瘤的治疗带来了划时代的进展。随着ICI药物陆续获批消化道肿瘤适应证,更多的消化道肿瘤患者在临床中将使用免疫治疗。本共识基于重要研究数据,阐明了消化道肿瘤免疫治疗中irAEs的发生率、发病机制和生物标志物。结合消化道肿瘤多模式治疗的特点,聚焦双免疫治疗、免疫治疗+化疗、免疫治疗+放(化)疗、免疫+靶向治疗的安全性。基于循证医学证据,并汇集多个亚专科和消化道肿瘤领域专家的临床经验,针对

消化系统毒性、内分泌毒性、皮肤毒性、呼吸系统毒性、其他irAEs以及特殊关注问题等方面提出意见和建议,供临床医生作为用药参考。irAEs涉及全身系统,需要不同专科医生共同协作和决策诊断与治疗。新的免疫治疗药物和治疗方式仍在继续探索,对于irAEs的管理还需积累更多经验。随着新的循证医学证据不断出现,本共识仍有待不断更新和补充。

致谢

感谢《中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识(2023年版)》编写组所有专家对本共识的大力支持;感谢默沙东公司医学部对本共识提供的文献检索和整理工作。

《中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识(2023年版)》编写组

组长

刘天舒 复旦大学附属中山医院肿瘤内科

副组长

余一祎 复旦大学附属中山医院肿瘤内科

特别顾问

沈琳 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科

共识执笔专家组(以姓氏拼音为序)

艾罗燕 复旦大学附属中山医院肿瘤内科

丁宁 复旦大学附属中山医院呼吸科

杜世锁 复旦大学附属中山医院放疗科

胡洁 复旦大学附属中山医院呼吸科

林瑾仪 复旦大学附属中山医院心脏内科

刘青 复旦大学附属中山医院肿瘤内科

骆肖群 复旦大学附属华山医院皮肤科

王伟光 复旦大学附属中山医院血液科

吴薇 复旦大学附属中山医院药剂科

袁源智 复旦大学附属中山医院眼科

张宁萍 复旦大学附属中山医院消化内科

章晓燕 复旦大学附属中山医院肾病科

赵琳 复旦大学附属中山医院内分泌科

共识顾问专家组(以姓氏拼音为序)

邓艳红 中山大学附属第六医院肿瘤内科

纪立农 北京大学人民医院内分泌科

李玥 中国医学科学院北京协和医院消化内科

李恩孝 西安交通大学第一附属医院肿瘤内科

刘宝瑞 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤内科

邱萌 四川大学华西医院腹部肿瘤科

孙建方 中国医学科学院皮肤病医院皮肤科

王峰 中山大学肿瘤防治中心内科

王汉萍 中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科

徐农 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤内科

徐建明 中国人民解放军总医院第一医学中心肿瘤内科

袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科

张小田 北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科

张艳桥 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科

周爱萍 中国医学科学院肿瘤医院内科

参考文献

- [1] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1):1-9.
- [2] KOJIMA T, SHAH M A, MURO K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(35):4138-4148.
- [3] 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[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6):832-842.
- [4] KATO K, CHO B C, TAKAHASHI M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(11):1506-1517.
- [5] SHEN L, KATO K, KIM K B, et al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl):4012.
- [6] SUN J M, SHEN L, SHAH M A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet, 2021, 398(10302):759-771.
- [7] WANG Z X, CUI C, YAO J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial[J]. Cancer Cell, 2022, 40(3):277-288.e3.

- [8] LU Z, WANG J, SHU Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2022, 377:e068714.
- [9] DOKI Y, AJANI J A, KATO K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5):449-462.
- [10] LUO H, LU J, BAI Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(10):916-925.
- [11] JANJIGIAN Y Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294):27-40.
- [12] XU J, JIANG H, PAN Y, et al. Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32:S1331.
- [13] Merck Announces Phase 3 KEYNOTE-859 Trial Met Primary Endpoint of Overall Survival in Patients With HER2-Negative Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma[OL]. (2022-11-22)[2023-03-03]. <https://www.merck.com/news/merck-announces-phase-3-keynote-859-trial-met-primary-endpoint-of-overall-survival-in-patients-with-her2-negative-gastric-or-gastroesophageal-junction-gej-adenocarcinoma/>.
- [14] MOEHLER M H, KATO K, ARKENAU H T, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl):286.
- [15] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10):1571-1580.
- [16] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, YAÑEZ P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890):727-730.
- [17] KANG Y K, BOKU N, SATOH T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111):2461-2471.
- [18] LE D T, KIM T W, VAN CUTSEM E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1):11-19.
- [19] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):1182-1191.
- [20] DIAZ LA J R, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(5):659-670.
- [21] WEINMANN S C, PISETSKY D S. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(Suppl 7):vii59-vii67.
- [22] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9):563-580.
- [23] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):38.
- [24] DAS S, CIOMBOR K K, HARALDSDOTTIR S, et al. Immune-Related Adverse Events and Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Patients with Gastrointestinal Cancer with Food and Drug Administration-Approved Indications for Immunotherapy[J]. *Oncologist*, 2020, 25(8):669-679.
- [25] MASUDA K, SHOJI H, NAGASHIMA K, et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):974.
- [26] SHITARA K, AJANI J A, MOEHLER M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer[J]. *Nature*, 2022, 603(7903):942-948.
- [27] LENZ H J, LONARDI S, ZAGONEL V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl):4040.
- [28] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2020-2031.
- [29] BAAS P, SCHERPEREEL A, NOWAK A K, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272):375-386.
- [30] LI C, ZHAO S, ZHENG Y, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1)[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144:232-241.
- [31] KELLY R J, ZAIDI A H, CANZONIERO J V, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3 antibody) plus chemoradiotherapy in stage II/III esophageal/gastroesophageal junction (E/GEJ) carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl):321.

- [32] YOSHINO T, BANDO H, TSUKADA Y, et al. Voltage: Investigator-initiated clinical trial of nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl):3606.
- [33] BANG A, SCHOENFELD J D. Immunotherapy and radiotherapy for metastatic cancers[J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(3): 312-325.
- [34] MOTZER R, ALEKSEEV B, RHA S Y, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14):1289-1300.
- [35] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894-1905.
- [36] CHOUERI T K, LARKIN J, OYA M, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4):451-460.
- [37] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase 1b Trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18):2053-2061.
- [38] XU J, 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2):515-523.
- [39] YI M, JIAO D, QIN S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):60.
- [40] 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[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157:10-20.
- [41] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1749-1755.
- [42] FORCE T, KRAUSE D S, VAN ETEN R A. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(5):332-344.
- [43] BONACA M P, OLENCHOCK B A, SALEM J E, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):80-91.
- [44] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):1721-1728.
- [45] MAHMOOD S S, FRADLEY M G, COHEN J V, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16):1755-1764.
- [46] HERRMANN J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(8):474-502.
- [47] SHAH R R, MORGANROTH J. Update on Cardiovascular Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors: With a Special Focus on QT Interval, Left Ventricular Dysfunction and Overall Risk/Benefit[J]. *Drug Saf*, 2015, 38(8):693-710.
- [48] ZHANG L, ZLOTOFF D A, AWADALLA M, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis[J]. *Circulation*, 2020, 141(24):2031-2034.
- [49] SUZMAN D L, PELOSOF L, ROSENBERG A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents[J]. *Liver Int*, 2018, 38(6):976-987.
- [50] DE MARTIN E, MICHOT J M, PAPOUIN B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1181-1190.
- [51] PEERAPHATDIT T B, WANG J, ODENWALD M A, et al. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation[J]. *Hepatology*, 2020, 72(1):315-329.
- [52] RIVEIRO-BARCIELA M, BARREIRA-DÍAZ A, CALLEJO-PÉREZ A, et al. Retreatment With Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a Prospective Multicenter Study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(3):732-740.
- [53] NIELSEN D L, JUHL C B, CHEN I M, et al. Immune checkpoint Inhibitor-Induced diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109:102440.
- [54] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3):230-241.
- [55] BERGQVIST V, HERTEVIG E, GEDEON P, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(5): 581-592.
- [56] ABU-SBEIH H, ALI F S, ALSAADI D, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):142.
- [57] GEORGE J, BAJAJ D, SANKARAMANGALAM K, et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(4):587-594.
- [58] ZHANG T, WANG Y, SHI C, et al. Pancreatic injury following immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:955701.
- [59] ABU-SBEIH H, TANG T, LU Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):31.
- [60] KANG Y K, CHEN L T, RYU M H, et al. Nivolumab plus

- chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 234-247.
- [61] KELLY R J, AJANI J A, KUZDZAL J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13):1191-1203.
- [62] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1353-1365.
- [63] ZHAO C, TELLA S H, DEL RIVERO J, et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2):365-369.
- [64] 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]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):95.
- [65] SIBAUD V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3):345-361.
- [66] COLLINS L K, CHAPMAN M S, CARTER J B, et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Probl Cancer*, 2017, 41(2):125-128.
- [67] PENG Y, YU Q, ZHANG X, et al. Toxic epidermal necrolysis during camrelizumab treatment for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Contact Dermatitis*, 2022, 86(5):417-419.
- [68] ARNAUD-COFFIN P, MAILLET D, GAN H K, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(3): 639-648.
- [69] FREEMAN-KELLER M, KIM Y, CRONIN H, et al. Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 886-894.
- [70] BELUM V R, BENHURI B, POSTOW M A, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60:12-25.
- [70] MALVIYA N, TATTERSALL I W, LEVENTHAL J, et al. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors[J]. *Clin Dermatol*, 2020, 38(6):660-678.
- [72] SIEGEL J, TOTONCHY M, DAMSKY W, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(6):1081-1088.
- [73] CHEN C B, WU M Y, NG C Y, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:1259-1273.
- [74] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700050.
- [75] FRIEDMAN C F, PROVERBS-SINGH T A, POSTOW M A. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10):1346-1353.
- [76] SURESH K, VOONG K R, SHANKAR B, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12):1930-1939.
- [77] VOONG K R, HAZELL S, HU C, et al. MA 09.08 Receipt of Chest Radiation and Immune-Related Pneumonitis in Patients with NSCLC Treated with Anti-PD-1/PD-L1[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12:S1837.
- [78] VANSTEENKISTE J, NAIDOO J, FINN C F, et al. PACIFIC subgroup analysis: pneumonitis in stage III, unresectable NSCLC patients treated with durvalumab vs. placebo after CRT[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10):S370-S371.
- [79] NAIDOO J, WANG X, WOO K M, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7):709-717.
- [80] SCHNEIDER B J, NAIDOO J, SANTOMASSO B D, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36):4073-4126.
- [81] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会. 中国肺结节病诊断和治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(9): 685-693.
- [82] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-c184.
- [83] FUCHS C S, DOI T, JANG R W, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5):e180013.
- [84] SHANKAR B, ZHANG J, NAQASH A R, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12):1952-1956.
- [85] KICHENADASSE G, MINERS J O, MANGONI A A, et al. Multiorgan Immune-Related Adverse Events During Treatment With Atezolizumab[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(9):1191-1199.
- [86] PATHAK R, KATEL A, MASSARELLI E, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases[J]. *Oncologist*, 2021, 26(12):1052-1061.
- [87] ARBOUR K C, MEZQUITA L, LONG N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-

- Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2872-2878.
- [88] SCOTT S C, PENNELL N A. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11):1771-1775.
- [89] KARTOLO A, DELUCE J, HOLSTEAD R, et al. Impact of Baseline Corticosteroids on Immunotherapy Efficacy in Patients With Advanced Melanoma[J]. *J Immunother*, 2021, 44(4):167-174.
- [90] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078-2092.
- [91] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2040-2051.
- [92] CHALABI M, CARDONA A, NAGARKAR D R, et al. Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4):525-531.
- [93] PINATO D J, HOWLETT S, OTTAVIANI D, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12):1774-1778.
- [94] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371):91-97.
- [95] SHAH N J, COOK M R, WU T, et al. The Risk of Opportunistic Infections and the Role of Antibiotic Prophylaxis in Patients on Checkpoint Inhibitors Requiring Steroids[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(7):800-807.e1.
- [96] ZHANG X, ZHOU Y, CHEN C, et al. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):322.
- [97] JOHNSON D B, SULLIVAN R J, OTT P A, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(2):234-240.
- [98] MENZIES A M, JOHNSON D B, RAMANUJAM S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2):368-376.
- [99] LEONARDI G C, GAINOR J F, ALTAN M, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19):1905-1912.
- [100] FROHNE C C, LLANO E M, PERKOVIC A, et al. Complete response of metastatic melanoma in a patient with Crohn's disease simultaneously receiving anti- α 4 β 7 and anti-PD1 antibodies[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):1.
- [101] UEMURA M, TRINH V A, HAYMAKER C, et al. Selective inhibition of autoimmune exacerbation while preserving the anti-tumor clinical benefit using IL-6 blockade in a patient with advanced melanoma and Crohn's disease: a case report[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):81.
- [102] HAANEN J, ERNSTOFF M S, WANG Y, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):724-744.
- [103] ABDEL-WAHAB N, SAFA H, ABUDAYYEH A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):106.
- [104] FISHER J, ZEITOUNI N, FAN W, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients: A patient-centered systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(6):1490-1500.
- [105] D'IZARNY-GARGAS T, DURRBACH A, ZAIDAN M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(9):2457-2465.
- [106] KITCHLU A, JHAVERI K D, SPRANGERS B, et al. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(9):2012-2022.

收稿日期：2023-01-17

引用本文：消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识工作组. 中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识（2023年版）[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9 (2): 26-60.