免疫检查点抑制剂不良反应监测和处理

中山大学肿瘤防治中心

王 峰

2019-3-4

SYSUCC SINCE 1964
中山大學 肿瘤防治中心 SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

现场调查

- 我对免疫检查点抑制剂的不良反应管理非常有信心
- A 是
- B 否

SYSUCC SINCE 1964
中山大學 肿瘤防治中心 SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

主要内容

- 免疫相关不良反应概述
- irAE的常见形式和特点
- irAE的评估和管理原则
- 临床实践中的相关问题

主要内容

- 免疫相关不良反应概述
- irAE的常见形式和特点
- irAE的评估和管理原则
- 临床实践中的相关问题

免疫检查点抑制剂（I-O）不同于传统的肿瘤治疗方法

传统治疗 直接杀伤肿瘤细胞

免疫治疗 通过利用机体自身的免疫系统杀伤肿瘤

PD-1: 程序性死亡分子1
PD-L1: 程序性死亡配体1
CTLA-4: 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4

目前应用最广泛的 I-O 治疗手段是免疫检查点抑制剂
包括 CTLA-4 和 PD-1/L1 抑制剂，都通过活化 T 细胞实现抗肿瘤作用

Borghaei et al, Eur J Pharmacol 2009, 625: 41

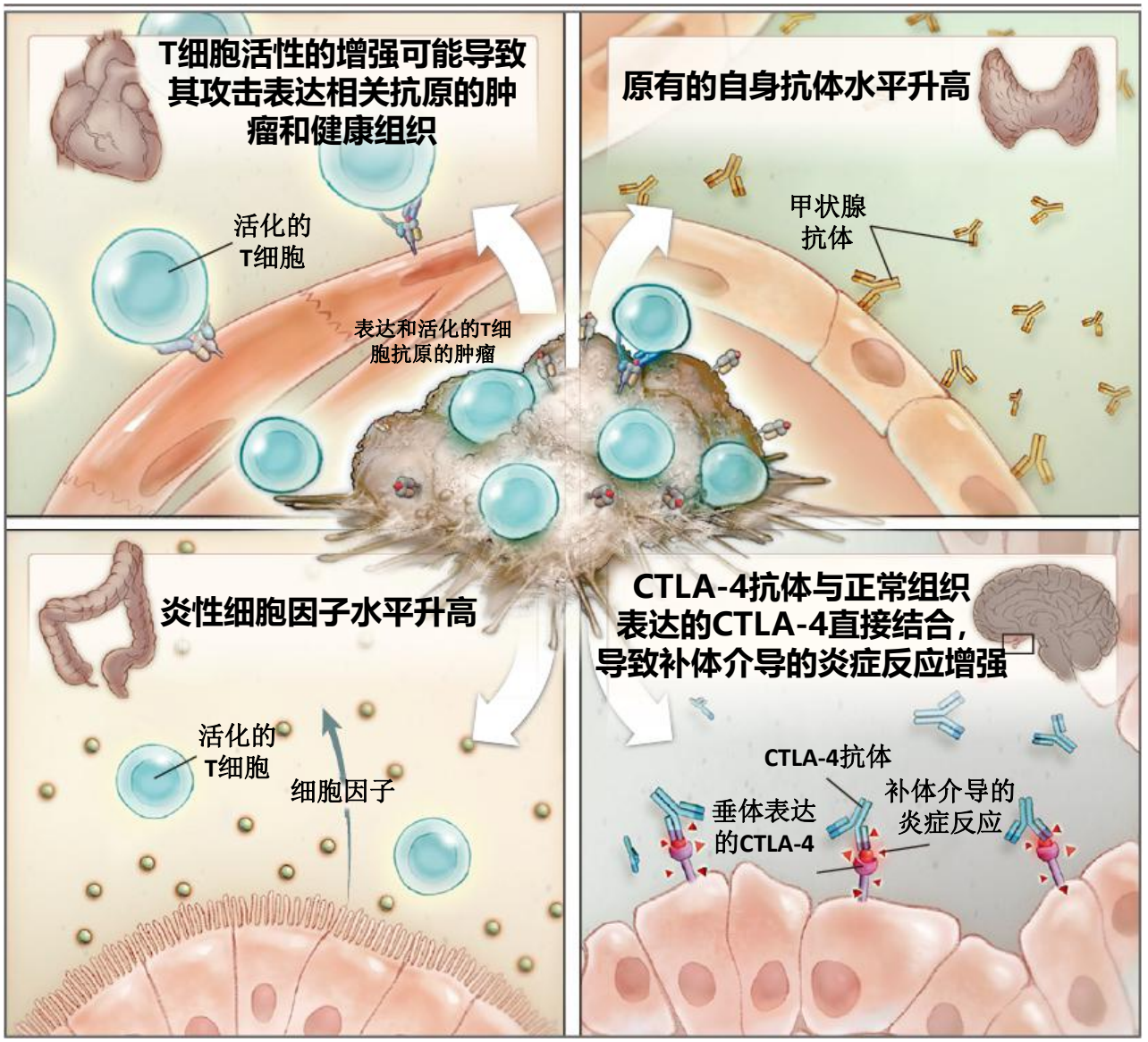
免疫相关不良反应(irAEs)的定义及特征

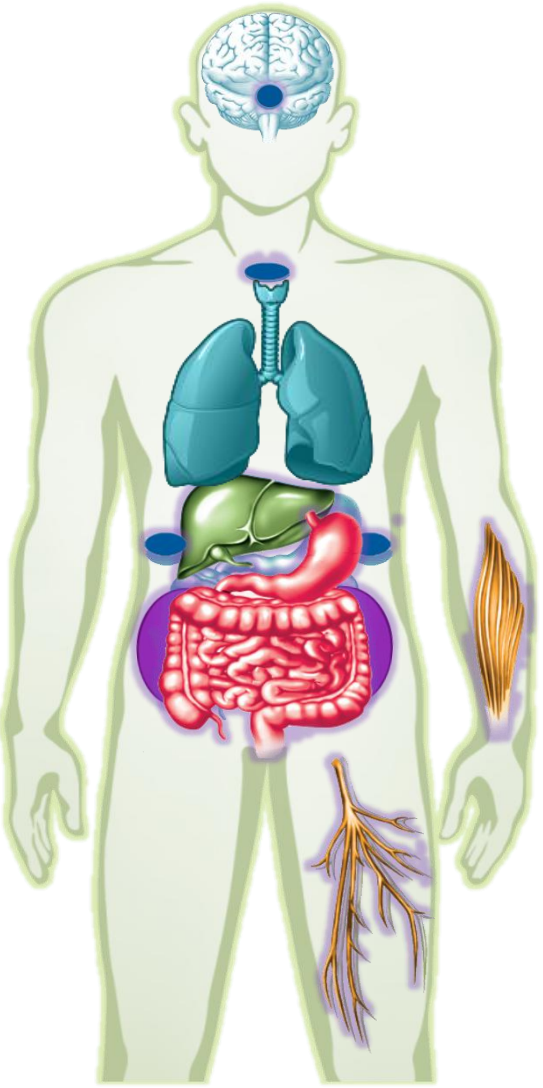
定义1

免疫抑制剂阻断T细胞负性调控信号解除免疫抑制，增强T细胞抗肿瘤效应的同时，也可能异常增强自身正常的免疫反应，导致免疫耐受失衡，累积到正常组织时表现出自身免疫样的炎症反应，称为免疫相关的不良反应（immune-related adverse events, irAEs）。

免疫相关不良反应特征		化疗不良反应特征
以脏器表现为主导	主导不同	以时间顺序为主导
最主要的毒性集中在跟免疫相关的器官上，比如，肠道、皮肤、甲状腺和肝脏，肝脏是免疫细胞蛋白的生产地，容易受到攻击。		**急性期：**化疗早期的细胞毒作用，主要是作用在代谢最活跃的细胞，如黏膜细胞，患者会出现不愿意喝水、消化道黏膜损伤、腹泻或食欲不振等； **亚急性期：**血液毒性，骨髓抑制，红白细胞降低等； **后期：**神经毒性，约六个月左右出现。
耐受性好， 严重不良反应发生率低，10%	耐受性不同	耐受性差， 严重不良反应发生率高55%
Ⅲ-Ⅳ度免疫相关的毒性的发生比例是明显低于化疗所带来的毒性。		几乎大部分患者都会发生跟化疗药物相关的毒性，只是在程度上有区别。化疗毒性特别关注Ⅲ-Ⅳ度的毒性。

irAE的发生机制: 免疫系统的激活





Postow MA et al, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2);158-168

PD-1抗体常见免疫相关不良反应的毒性谱及发生率

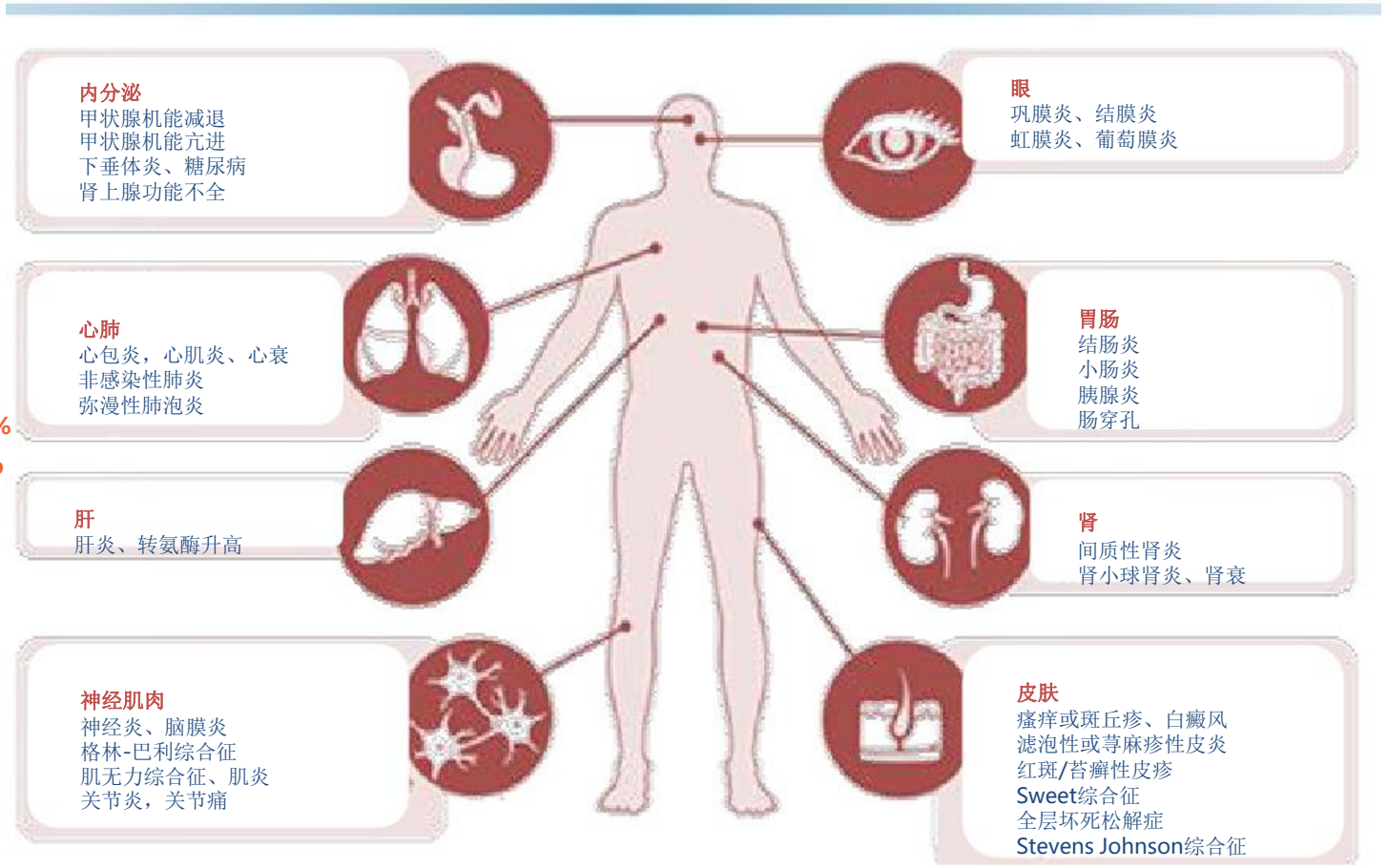
内分泌毒性
全部等级毒性 10%

肺炎
全部等级毒性3%
3-4级毒性1%

心肌炎
全部等级毒性0.06%
5级毒性＜0.01%

肝炎
全部等级毒性3%
3-4级毒性1%

神经毒性
全部等级毒性3%
3-4级毒性1%



眼毒性
全部等级毒性1%

胃肠毒性
全部等级毒性2%
3-4级毒性1%

皮肤毒性
全部等级毒性17%
3-4级毒性2%

Remon J , et al. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(Suppl 13):S1516.
Wang DY, et al. Cancer J. 2018 Jan/Feb;24(1):36-40.

总体发生率：各级60-80%；3-4级10-20%

针对irAE需要采取不同的管理办法

化疗

针对：快速分裂的细胞，包括肿瘤和正常细胞

不良事件
治疗的非特异性导致不良事件多样化

I-O 治疗

针对：免疫系统

不良事件
免疫系统激活导致的独特的不良事件

靶向治疗

针对：驱动肿瘤生长的特异性分子

不良事件
反应靶向治疗的特性

治疗方式不同，不良事件谱不同

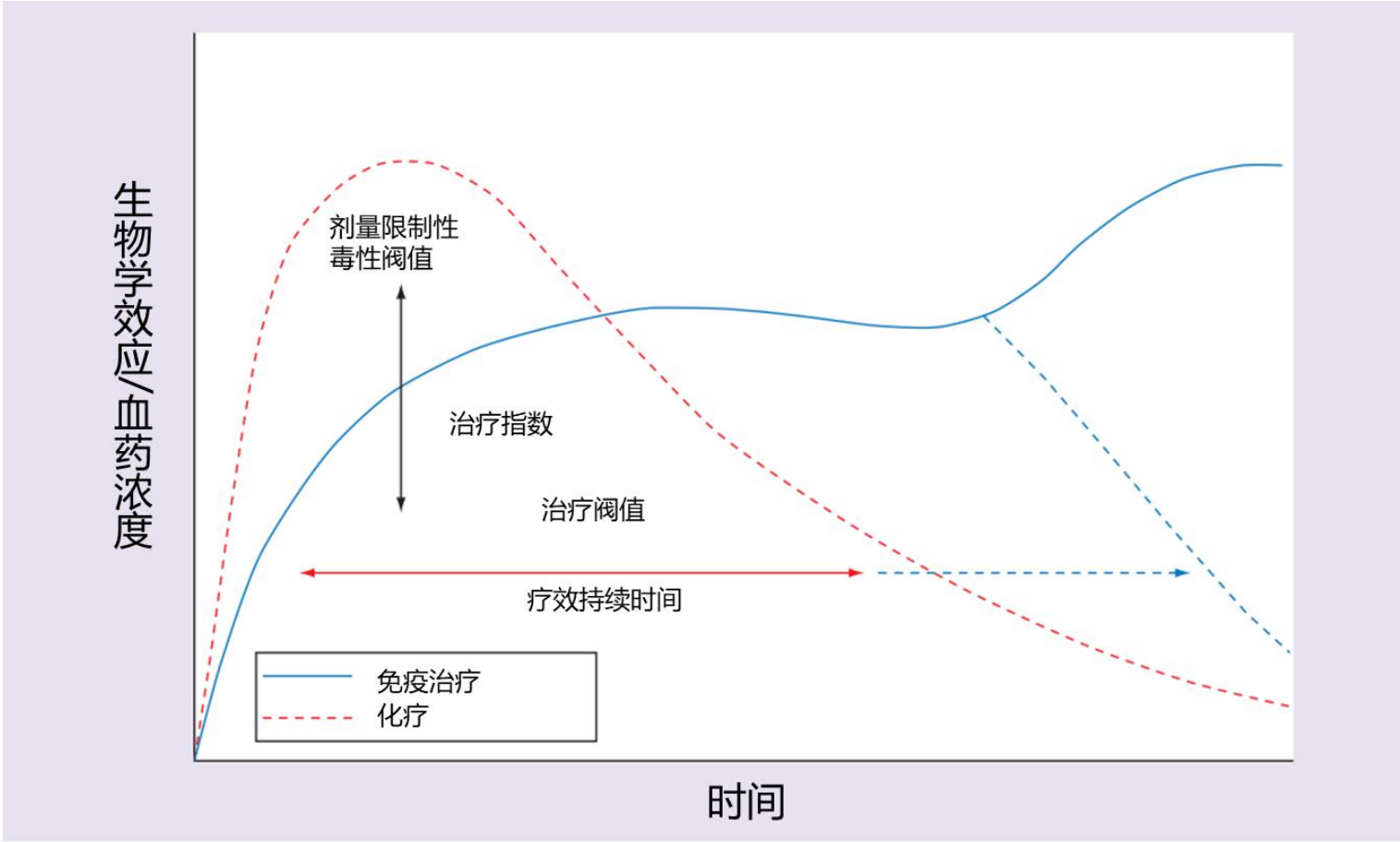
irAE可能与其它治疗导致的不良事件表现相似
如:皮疹/瘙痒, 腹泻, 乏力, 内分泌疾病等

但是这些不良事件有不同的病因学

因此，针对irAE需要采取不同的处理方法

Louis Fehrenbacher,et al. Lancet 2016; 387: 1837–46

免疫治疗与化疗的药代/药效动力学不同



Ernstoff, M., et al. Future Oncology, 2017;153(11):1162-1165.

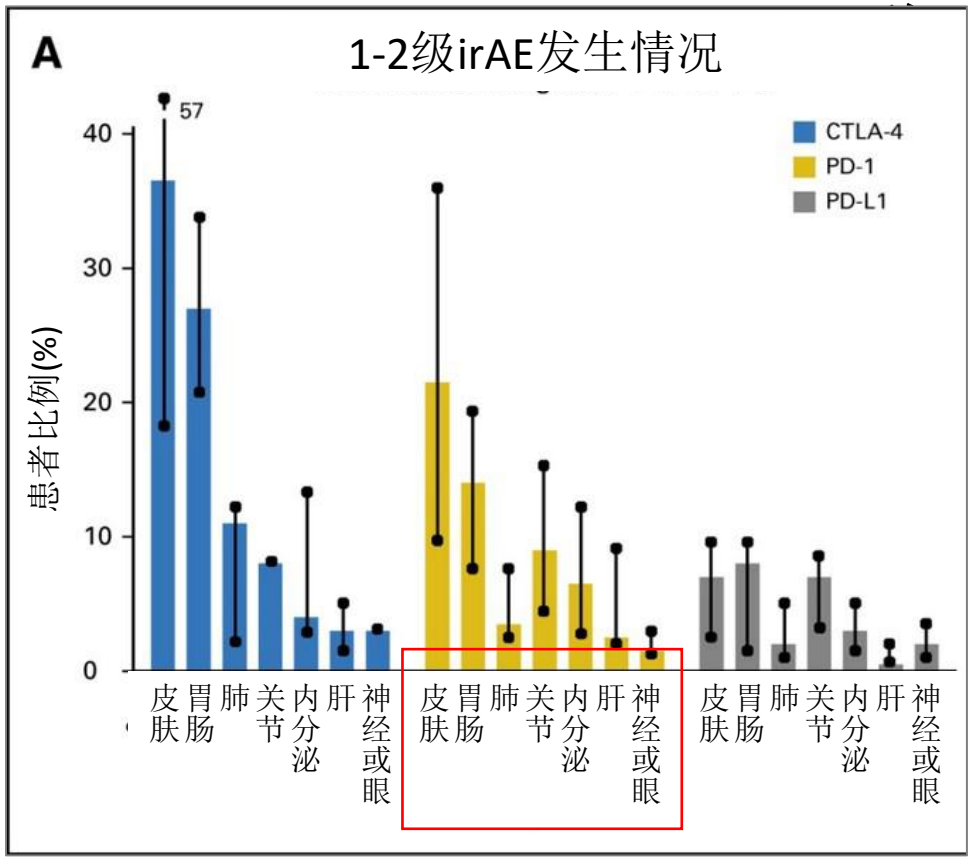
主要内容

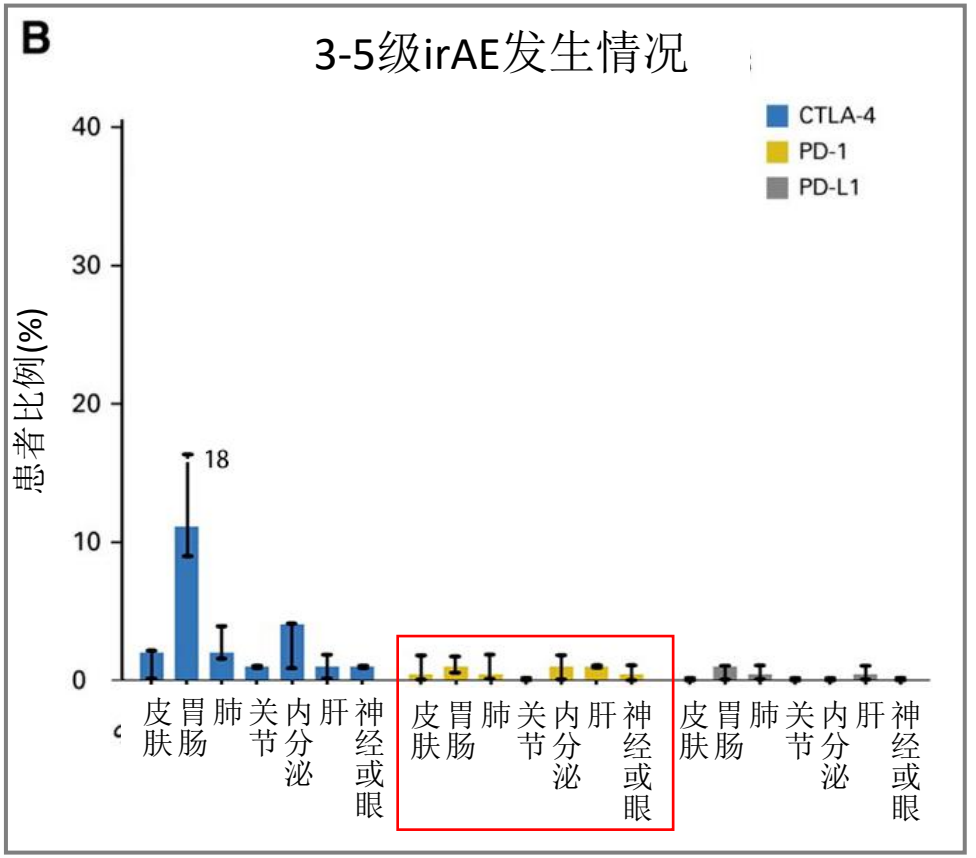
- 免疫相关不良反应概述
- irAE的常见形式和特点
- irAE的评估和管理原则
- 临床实践中的相关问题

irAE多为轻度(1-2级)

- irAE多为1-2级
- 主要见于皮肤、胃肠道、内分泌、呼吸、神经系统、肌肉关节等
- 有可能发生罕见但致命的irAE，如神经系统病变和心肌炎

免疫检查点抑制剂单药治疗过程中的irAE发生率情况 (所有瘤





Brahmer JR,et al.J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768.

免疫相关致死性毒性发生率低

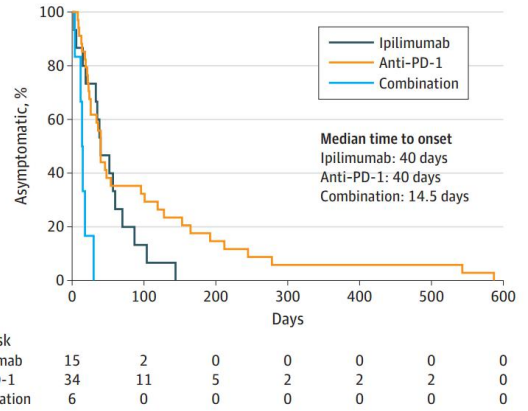
Table 1. Spectrum of Fatal Immune-Related Adverse Events in Vigilyze

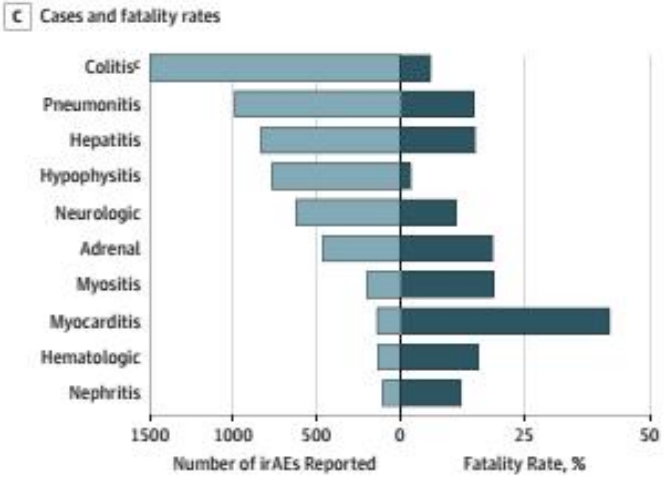
Variable	No. (%) Ipilimumab (n = 193)	Anti-PD-1/PD-L1 (n = 333)	Combination (n = 87)	*P* Value
Types of cancer[a]				<.001
Melanoma	136 (96)	50 (18)	49 (66)	
Lung cancer	0	152 (54)	17 (23)	
Other	5 (4)	78 (28)	8 (11)	
Type of fatal irAE				
Colitis	135 (70)	58 (17)	32 (37)	<.001
Pneumonitis	15 (8)	115 (35)	12 (14)	<.001
Hepatitis	31 (16)	74 (22)	19 (22)	.23
Hypophysitis	10 (5)	3 (1)	2 (2)	.01
Cardiac	3 (2)	27 (8)	22 (25)	<.001
Myositis	1 (0.5)	22 (7)	11 (13)	<.001
Nephritis	1 (0.5)	7 (2)	3 (4)	.19
Adrenal	8 (4)	6 (2)	3 (4)	.26
Neurologic	11 (6)	50 (15)	7 (8)	.003
Hematologic	3 (2)	14 (4)	2 (2)	.22
Other (skin, thyroid, diabetes, other gastrointestinal)	13 (7)	24 (8)	7 (8)	.93

- WHO数据库：毒性致死率0.3-1.3%
- CTLA-4抗体：肠炎，肝炎
- PD-1/PD-L1抗体：肺炎，肝炎、肠炎/神经系统
- 双抗：肠炎，心肌炎，肝炎，肺炎
- 多在早期发生，中位发生时间：联合治疗(14.5d)＜单药（40d）
- 心肌炎死亡率最高(39.7%)

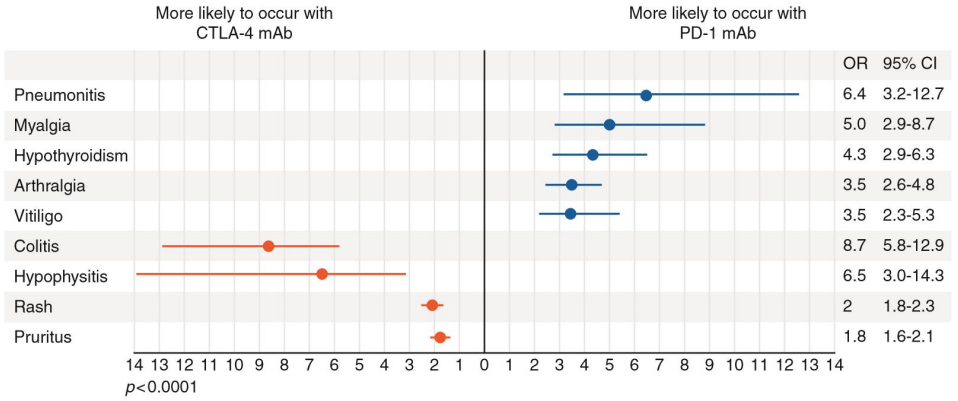
JAMA Oncol. 2018 Sep 13.

Figure 2. Time to Symptom Onset of Fatal Toxic Effects by ICI Regimen





CTLA-4 Vs PD-1/PD-L1：表现形式相同，发生率有差异



Checkmate 067

Event	Nivolumab alone (N=313)		Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)		Ipilimumab alone (N=311)	
	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4	Total	Grade 3 or 4
	no. of patients with event (%)					
Any adverse event	311 (99.4)	136 (43.5)	312 (99.7)	215 (68.7)	308 (99.0)	173 (55.6)
Treatment-related adverse event[‡]	257 (82.1)	51 (16.3)	299 (95.5)	172 (55.0)	268 (86.2)	85 (27.3)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	24 (7.7)	16 (5.1)	114 (36.4)	92 (29.4)	46 (14.8)	41 (13.2)

Meta分析

	PD-1 Inhibitors N = 3284	PD-L1 Inhibitors N = 2460	*P*
Overall AEs, %	64	66	.8
Grade 3-5 AEs, %	13	21	.15
Fatigue of any grade, %	19	21	.4
Diarrhea of any grade, %	9	12	.4
Rash of any grade, %	9	7	.8
IRAEs, %	16	11	.07
Grade 3-5 IRAEs, %	3	5	.4
Hypothyroidism of any grade, %	6.7	4.2	.07
Pneumonitis of any grade, %	4	2	.01
Colitis of any grade, %	1.7	1	.4
Overall response rate, %	19	18.6	.17

- 阻断CTLA-4：AEs常为多器官自身免疫性疾病；肠炎，垂体炎，皮疹及瘙痒更常见
- 阻断PD-1：AEs多为器官特异性自身免疫病；肺炎、甲减、白癜风、关节痛更常见

1.J Immunother Cancer 2017 11;5 (1): 95
2 .N Engl J Med. 2015 July 02; 373(1): 23–34
3. Rathi N.et al. Cancer 2018 Jan; 124(2):271-277

- 毒副反应发生率：CTLA-4+PD-1＞CTLA-4＞PD-1＞PD-L1

irAEs发生率与ICIs剂量的关系

	Ipilimumab 10mg/Kg(n=364）		Ipilimumab 3mg/Kg(n=362)	
	Grade1-2	Grade3-4	Grade1-2	Grade3-4
治疗相关毒性	162(45%)	124(34%)	162(45%)	66(18%)
腹泻	99 (27%)	37(10%)	63 (17%)	21 (6%)
结肠炎	16 (4%)	19(5%)	10 (3%)	9 (2%)
ALT升高		12（3%）		2（1%）
甲减		10（3%）		7（2%）
治疗相关死亡		4（1%）		2（<1%）

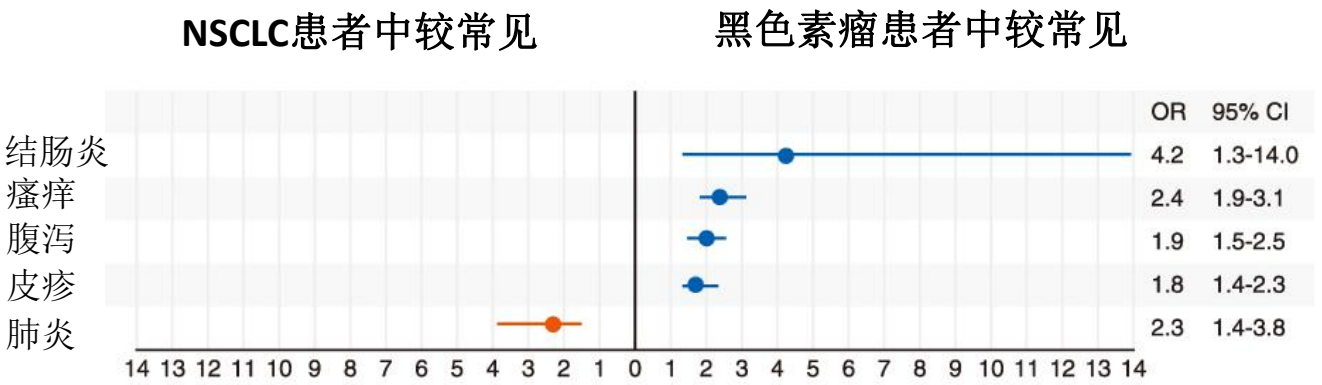
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=339)		Pembrolizumab 10 mg/kg (n=343)		Docetaxel (n=309)	
	Any grade	Grade 3–5	Any grade	Grade 3–5	Any grade	Grade 3–5
Related to treatment*						
Any	215 (63%)	43 (13%)	226 (66%)	55 (16%)	251 (81%)	109 (35%)
Occurring in ≥10% of patients in any group						
Decreased appetite	46 (14%)	3 (1%)	33 (10%)	1 (<1%)	49 (16%)	3 (1%)
Fatigue	46 (14%)	4 (1%)	49 (14%)	6 (2%)	76 (25%)	11 (4%)
Nausea	37 (11%)	1 (<1%)	31 (9%)	2 (1%)	45 (15%)	1 (<1%)
Rash	29 (9%)	1 (<1%)	44 (13%)	1 (<1%)	14 (5%)	0 (0%)
Diarrhoea	24 (7%)	2 (1%)	22 (6%)	0 (0%)	56 (18%)	7 (2%)

➢ **CTLA-4抗体剂量越高，毒性越大；PD-1抗体剂量与毒性之间相关性不明显**

1.Lancet Oncol. 2017 May;18(5):611-622
2. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50

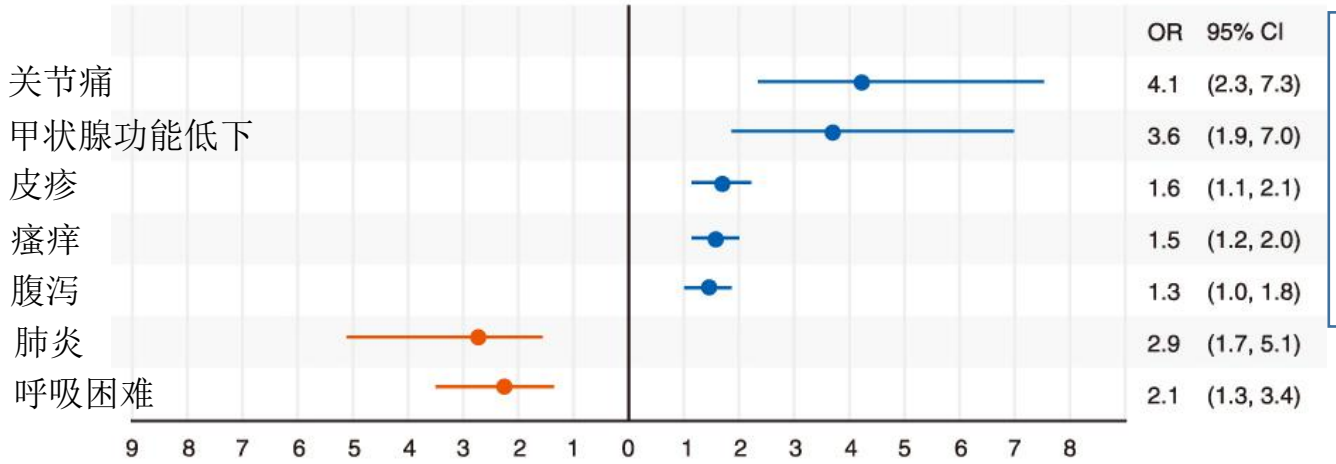
不同瘤种的irAE谱可能存在差异

- 对48项研究进行汇总分析，对比免疫检查点抑制剂用于三大瘤种的不良事件发生率，包括黑色素瘤(n=2048)、非小细胞肺癌(n=1030) 和肾癌(n=573)



与NSCLC患者相比:

黑色素瘤患者更易发生皮肤和消化道的 irAE，而少见肺部 irAE



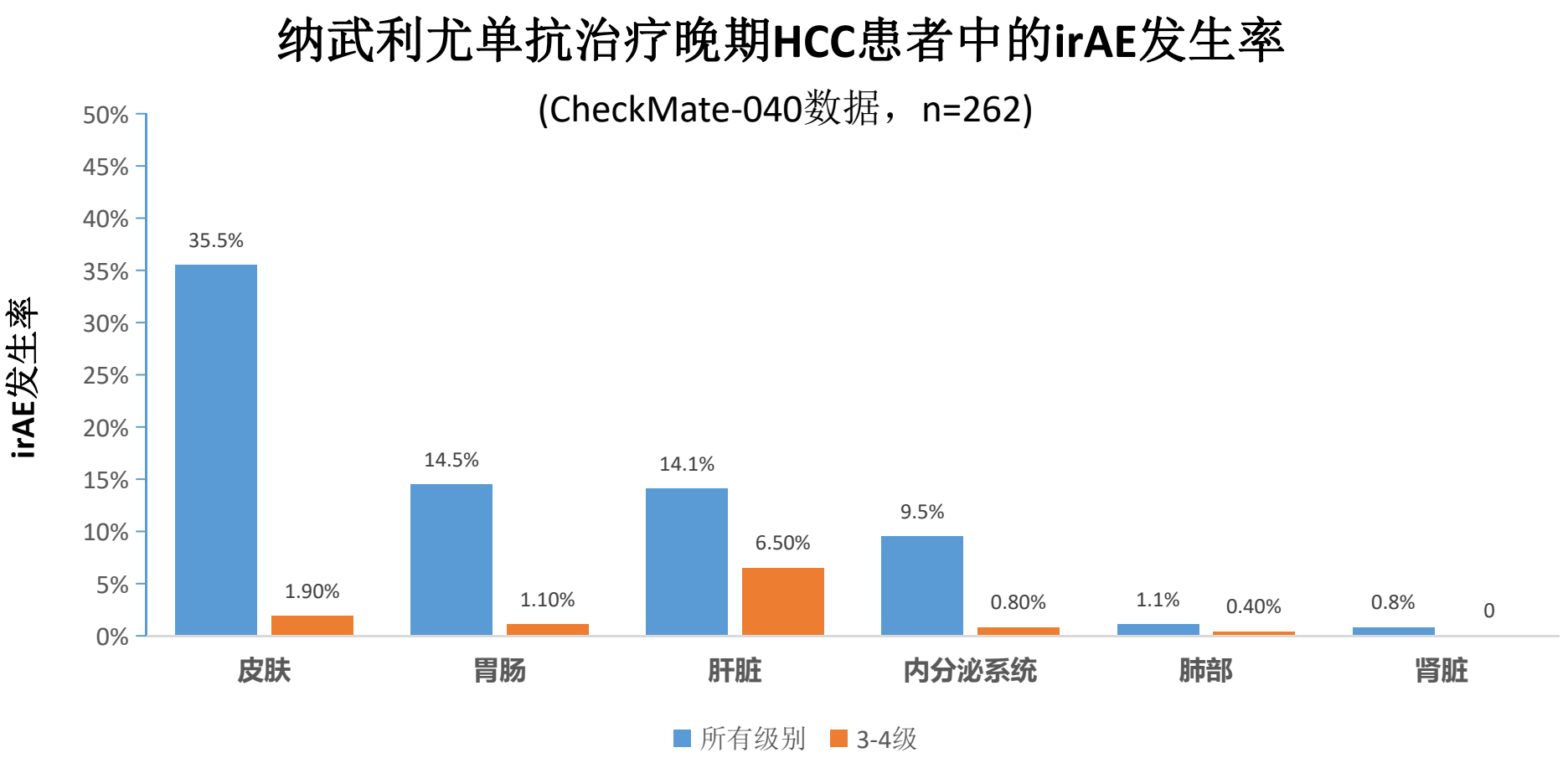
与肾癌患者相比:

黑色素瘤患者更易发生关节和肌肉的 irAE，而少见肺的 irAE

Khoja L et al, Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2377-2385.

不同瘤种的irAE谱 晚期肝细胞癌

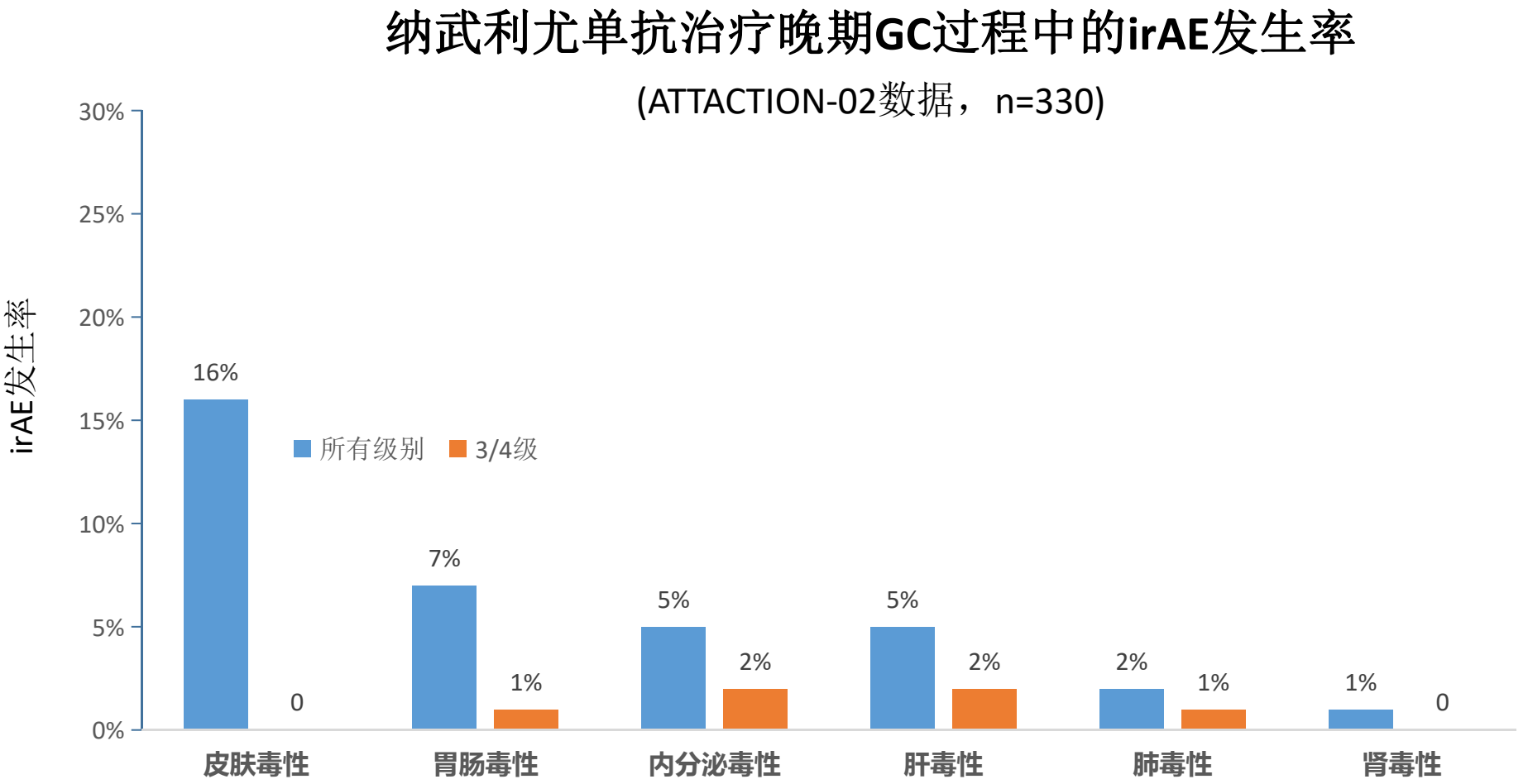
- 多数为1/2级
- 3/4级特别关注的sTRAE (irAE): AST升高(5.3%)、ALT升高(3.4%)以及腹泻(1.1%)



Presented at the Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress; May 17-20, 2018; Washington, DC, USA

不同瘤种的irAE谱 晚期胃癌

- 大多数irAE为1/2级
- 发生率≥1%的3/4级irAE: 内分泌毒性(2%)、肝毒性(2%)和胃肠毒性(1%)



Boku N, et al. 2018ESMO

特瑞普利单抗 晚期胃癌

	Toripalimab monotherapy (n=58)		Toripalimab-XELOX combination (n=18)	
	TRAE	**Grade ≥3**	**TRAE**	**Grade ≥3**
Any	45 (77.6)	13 (22.4)	17 (94.4)	7 (38.9)
Serious adverse events	12 (20.7)	9 (15.5)	0	0
Led to discontinuation	4 (6.9)	4 (6.9)	4 (22.2)	3 (16.7)
Most common adverse events				
Anemia	7 (12.1)	2 (3.4)	5 (27.8)	0 (0)
Hypothyroidism	7 (12.1)	0	0	0
Pruritus	6 (10.3)	0	4 (22.2)	0
AST increased	6 (10.3)	1 (1.7)	6 (33.3)	0
Fatigue	6 (10.3)	0	3 (16.7)	0
Rash	5 (8.6)	0	4 (22.2)	0
Proteinuria	5 (8.6)	0	4 (22.2)	0
ALT increased	5 (8.6)	1 (1.7)	3 (16.7)	0
Leukopenia	5 (8.6)	0	7 (38.9)	0
Thrombocytopenia	4 (6.9)	1 (1.7)	4 (22.2)	4 (22.2)
Blood bilirubin increased	3 (5.2)	0	0	0
Decreased appetite	3 (5.2)	0	5 (27.8)	0
Diarrhea	3 (5.2)	0	5 (27.8)	0
Interstitial lung disease	3 (5.2)	2 (3.4)	0	0
Nausea	3 (5.2)	0	9 (50.0)	0
Fever	3 (5.2)	0	2 (11.1)	0
Vomiting	3 (5.2)	0	7 (38.9)	0
Neutropenia	1 (1.7)	0	7 (38.9)	3 (16.7)
Hands and feet numbness	0	0	5 (27.8)	0
Amylase increase	1 (1.7)	0	4 (22.2)	0
Abdominal pain	1 (1.7)	0	3 (16.7)	0
Constipation	0	0	3 (16.7)	0
Weight loss	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)
Dizziness	1 (1.7)	0	2 (11.1)	0
Immune-related adverse events				
Hypothyroidism	7 (12.1)	0	0	0
Pruritus	6 (10.3)	0	4 (22.2)	0
Thrombocytopenia	4 (6.9)	1 (1.7)	4 (22.2)	4 (22.2)
Interstitial lung disease	3 (5.2)	2 (3.4)	0	0

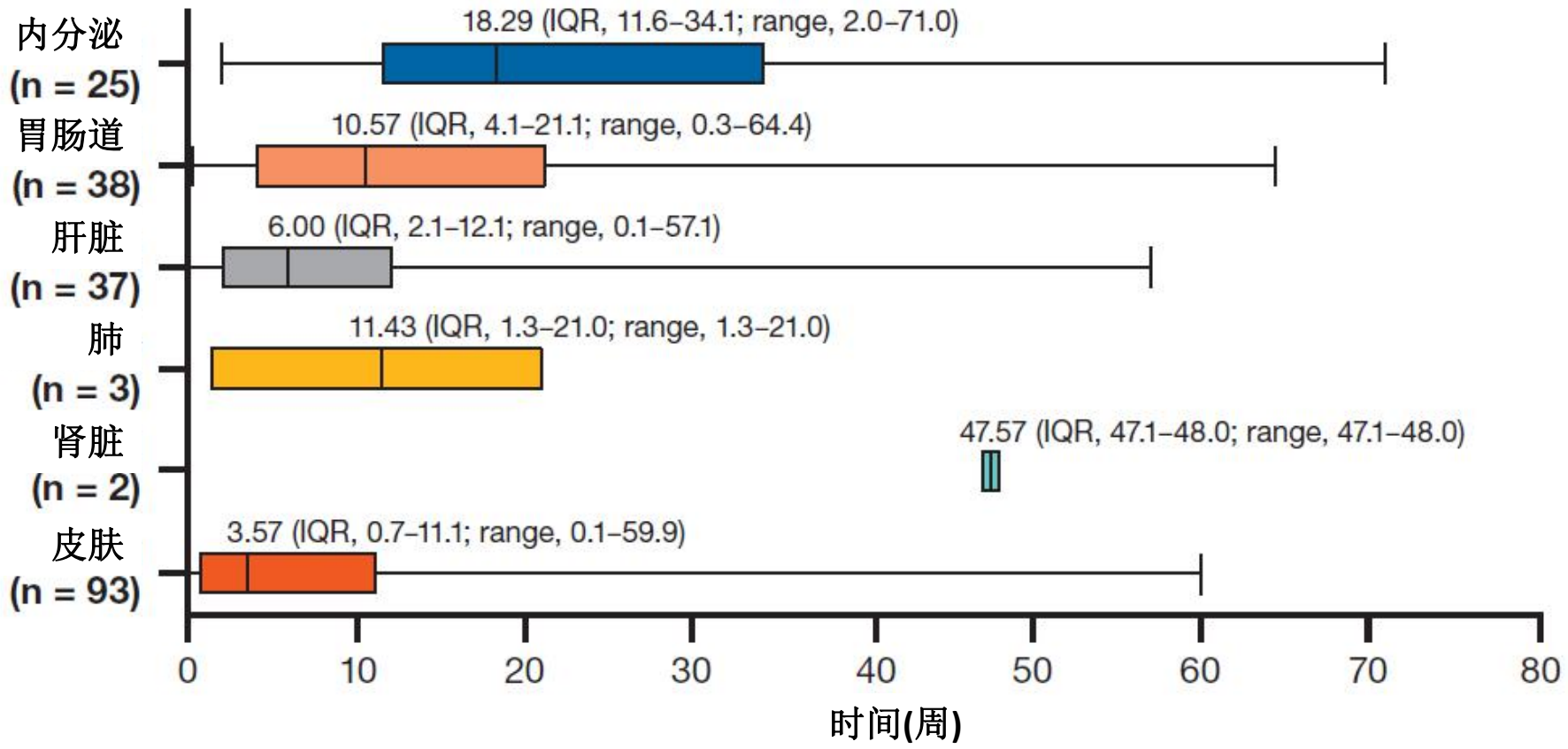
Wang F,…Xu RH. Annals of Oncol, 2019

不同组织器官的irAE发生时间 晚期肝细胞癌

- irAE至发生时间的中位值范围为: 3.6-47.6周

纳武利尤单抗治疗晚期HCC患者中的irAE发生时间

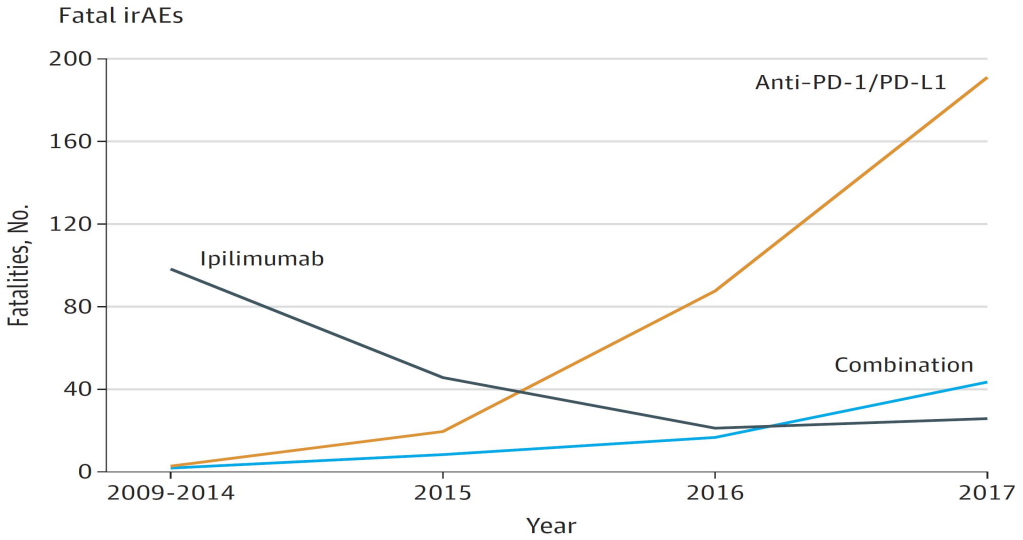
(CheckMate-040数据，n=262)

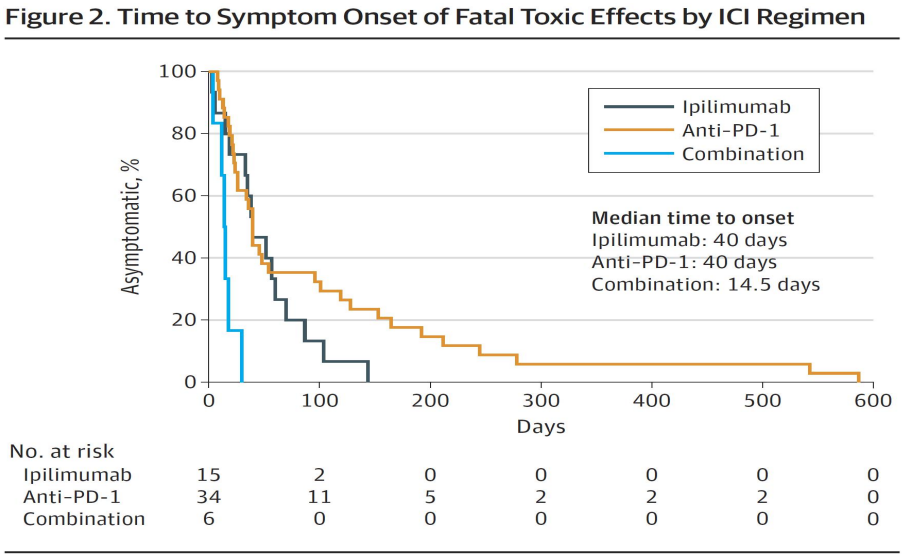


Presented at the Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress; May 17–20, 2018; Washington, DC, USA

免疫治疗引起的致命不良反应

- 药物警戒数据库Vigilyze显示，从2009-2018年1月发生了613例免疫检查点抑制剂引起的致命不良反应
- 致死性irAE发生时间早，产生症状至死亡1-2个月，发生越早，症状越重

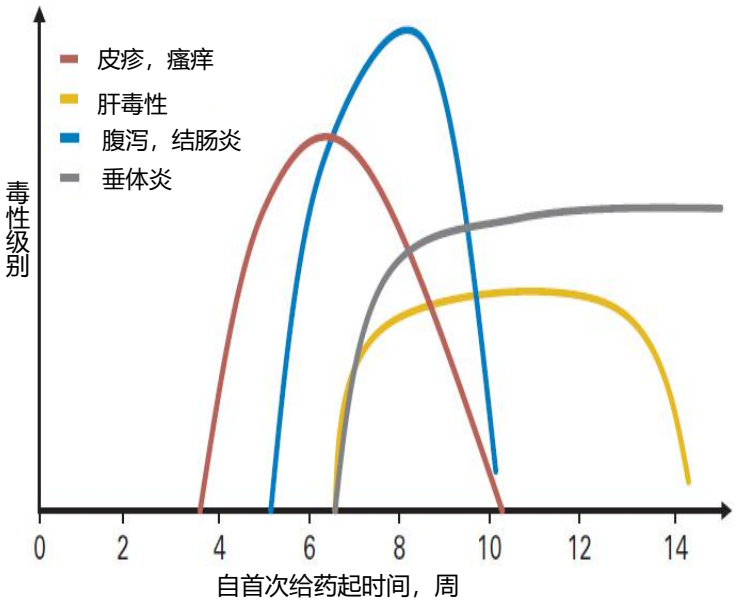




JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923

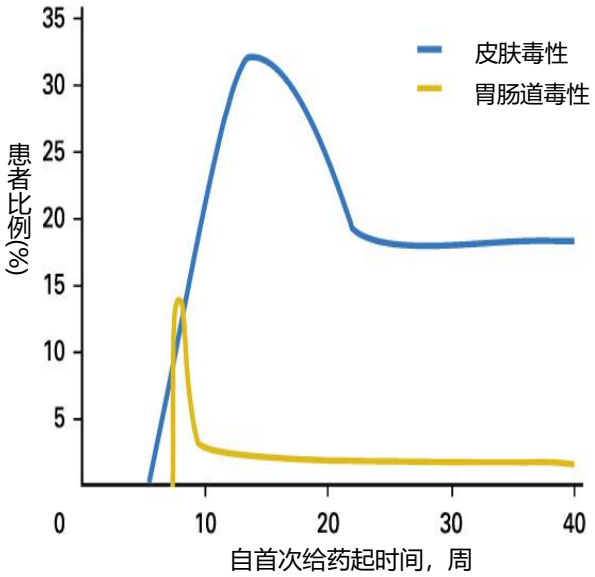
多数irAE是可逆的

Ipilimumab
(325例黑色素瘤患者汇总分析)[1-2]

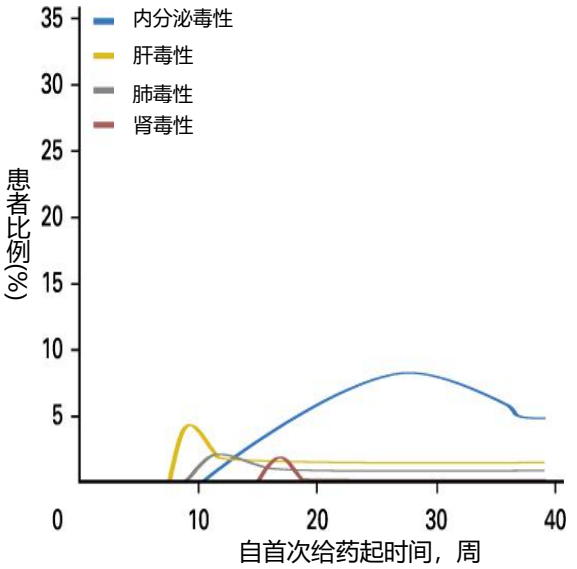


纳武利尤单抗
(576例黑色素瘤患者汇总分析)[3]

≥10%的AE发生率



＜10%的AE发生率



- 皮肤毒性通常用药后2-3周开始出现[2]
- 胃肠道和肝脏毒性通常用药后6-7周左右出现[2]
- 内分泌毒性通常用药后平均9周出现[2]

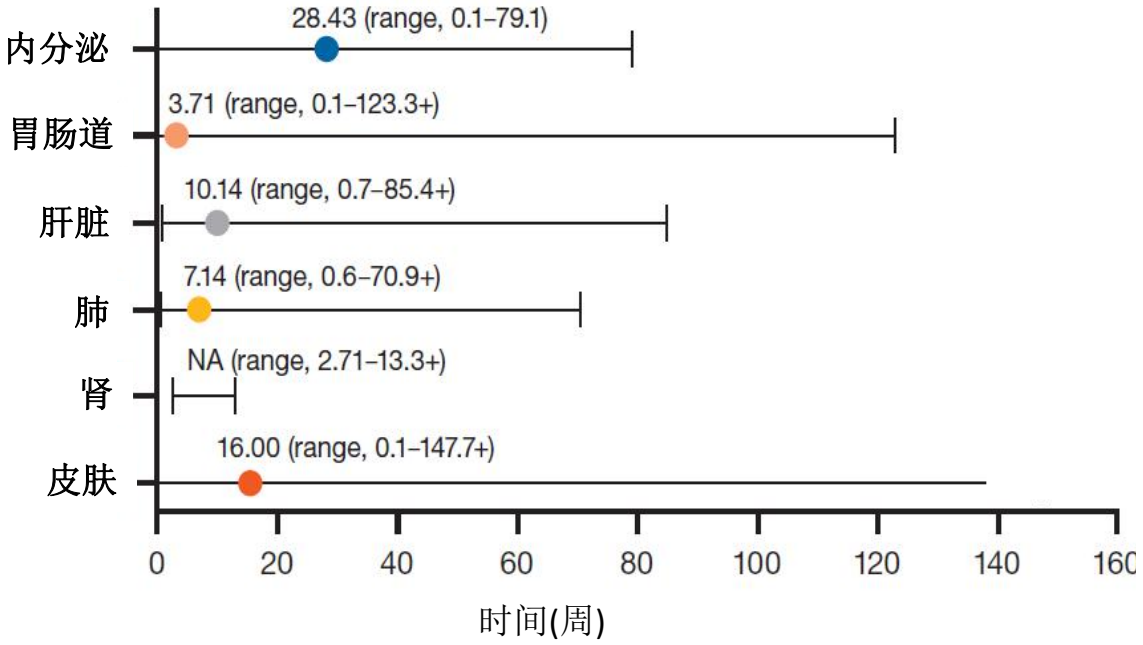
- 曲线的峰值代表发生该AE的患者比例[3]
- 曲线的尾巴代表该AE未被解决患者的比例[3]

1. Haanen JBAG et al, Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4);iv119-iv142
2. Weber JS et al, J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2691-7
3. Weber JS et al, J Clin Oncol. 2017 Mar;35(7):785-792.
4. Postow MA et al, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158-168.

多数irAE是可逆的 晚期肝细胞癌

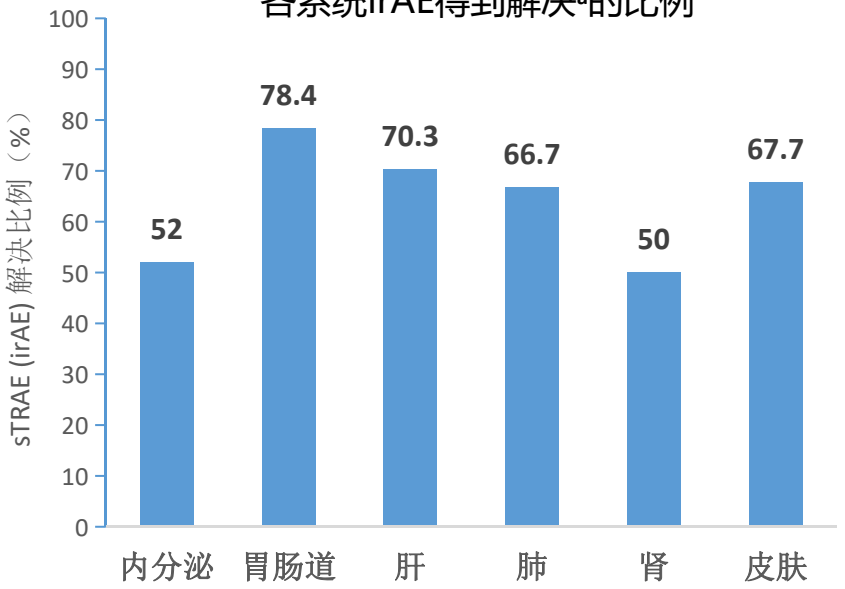
- CheckMate-040研究中，68%的irAE得到了解决[a]

irAE中位至解决时间: 3.7-28.4周



68%的irAE得到完全解决或改善为基线级别

各系统irAE得到解决[a]的比例



[a]：解决的定义为，完全解决或改善为基线级别

Presented at the Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress; May 17–20, 2018; Washington, DC, USA

主要内容

- 免疫相关不良反应概述
- irAE的常见形式和特点
- **irAE的评估和管理原则**
- 临床实践中的相关问题

免疫相关不良事件的判断

- irAE 在任何时间都可发生，应**全程监测**
- irAE为**排除性诊断**，在不存在其他致病病因（例如感染或疾病进展）的情况下，所有炎症相关事件如肺炎，皮炎，肝炎，心肌炎，小肠结肠炎，和内分泌疾病等的体征或症状均需要考虑是免疫相关的可能性
- irAE为**回顾性诊断**，若怀疑为免疫相关性炎性反应，若皮质类固醇/激素替代治疗有效，符合免疫相关不良反应的特征

国际国内指南和共识指导irAE的临床管理

NCCN[1]

NCCN Guidelines Version 1.2019
Management of Immunotherapy-Related Toxicities

ESMO[2]

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

SITC[3]

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES Open Access

CrossMark

Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus

ASCO[4]

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ASCO SPECIAL ARTICLE

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

CSCO[5]

《免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》

1. NCCN Guideline v1 2019.Management of immunotherapy-related toxicities.
2. Haanen JBAG et al, Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142
3. Puzanov I et al, J Immunother Cancer. 2017 Nov 21;5(1);95
4. Brahmer JR et al, J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17);1714-1768.
5. . CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南. 2019

不同指南关于irAE处理的总原则一致

大多数irAE通过暂停给药±皮质类固醇激素可得到控制

CTCAE*严重程度分级[2]	患者护理级别	激素	其他免疫抑制剂	免疫治疗及后续应用
1	非卧床	不推荐	不推荐	继续
2	非卧床	局部激素或全身激素治疗 口服0.5-1mg/kg/d	不推荐	暂时停用**
3	住院治疗	全身激素治疗口服或静脉 1-2mg/kg/d	在激素治疗3-5天后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	停用，基于患者的风险/获益比讨论是否恢复免疫治疗
4	住院治疗 考虑ICU	全身激素治疗，静脉注射甲基强的松龙1-2mg/kg/d，连续3天，后逐渐减量至1mg/kg/d	在激素治疗3-5天后症状未能缓解的患者可考虑在专科医生指导下使用	永久停用

- 糖皮质激素通常是首选的免疫抑制剂，可用于减少过度的炎症反应[1]
- 如果糖皮质激素初始治疗无效，需使用其他免疫抑制剂[1]

*CTCAE(common terminology criteria for adverse events): AE常用标准术语

* *如仅表现为皮肤或内分泌症状，免疫治疗可继续

1.Haanen JBAG et al, Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142
2. Michot JM et al, Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-148.

处理原则-分级处理，激素为主，对症为辅，其他免疫抑制剂为补充

- **处理措施**

①对症支持治疗，保全器官功能

②停止ICIs治疗(暂缓或者永久停药)

③糖皮质激素治疗 **(早期、足量、足疗程)**

④大剂量糖皮质激素治疗2-3天症状无缓解，考虑加用其他免疫抑制剂

其他免疫抑制剂的使用参考相应系统/器官自身免疫疾病的治疗: TNF-a抗体(5mg/kg，由于潜在肝毒性，不推荐用于免疫相关性肝损伤)，麦考酚酸吗乙酯，ATG（心肌炎），大剂量丙球，血浆置换等

⑤ 激素替代治疗

- **大多数免疫相关不良反应事件可以通过暂停给药±皮质类固醇激素得到缓解，并可逆转，内分泌异常可能需要终身激素替代**

长期大剂量糖皮质激素副作用的管理

- 诱发或加重感染：抗生素
- 应激性溃疡：制酸药
- 水盐代谢紊乱（高血糖、高血压、水钠潴留）
- 骨质疏松、压缩性骨折：补充钙剂及VitD
- 神经精神异常
- 青光眼、白内障
- 医源性肾上腺皮质功能不全

地塞米松 0.75:强的松 5:甲强龙 4

地塞米松 0.75mg=强的松 5mg=甲强龙 4mg=氢化考的松 20mg

对于irAE管理的细节存在细微差异

- 如，免疫相关性肝炎的处理: ESMO指南[1]与SITC指南[2]的差异

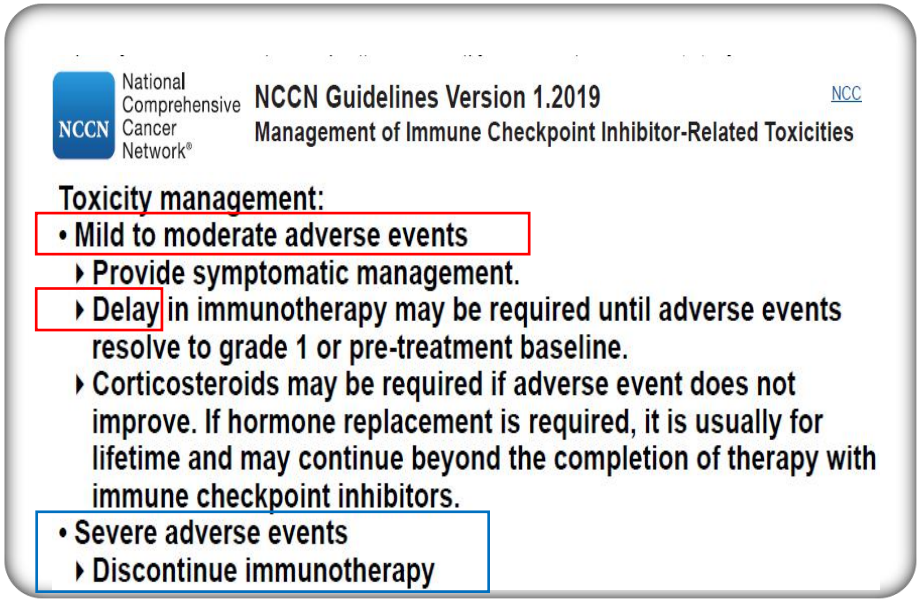
1级: ASL/ALT>1-3×ULN	2级: ASL/ALT>3-5×ULN	3级: AST/ALT 5-20×ULN 4级: ASL/ALT>20×ULN	激素减量时间
• 继续治疗 • 1周后复查AST/ALT	• 暂停治疗 • **每周2次复查AST/ALT，若升高:** – ESMO[1]: 强的松1mg/kg/d – SITC[2]: 0.5-1 mg/kg/d • 强的松减量至< 10 mg/d 时，重新给予免疫治疗	• 中断治疗 • ESMO[1]: 3级, 强的松1-2 mg/kg/d; 4级, 甲基强的松龙 IV, 2mg/kg/d • SITC[2]: 强的松1-2 mg/kg/d • 如果未改善，加用麦考酚酸酯 • EMSO[1]: 可考虑他克莫司/ATG；3级个体化判断是否再进行免疫治疗	• 3/4级≥4周 • ESMO[1]: 2级≥2周 • SITC[2]: 2级>1个月

1. Haanen JBAG et al, Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142.
2. Puzanov I et al, J Immunother Cancer. 2017 Nov 21;5(1);95

irAE的管理中I-O可延迟或停用，不减量

2019年v1版NCCN irAE管理指南

未推荐减量使用


National Comprehensive Cancer Network®
NCCN Guidelines Version 1.2019
Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities
NCC

Toxicity management:

- Mild to moderate adverse events
  - Provide symptomatic management.
  - Delay in immunotherapy may be required until adverse events resolve to grade 1 or pre-treatment baseline.
  - Corticosteroids may be required if adverse event does not improve. If hormone replacement is required, it is usually for lifetime and may continue beyond the completion of therapy with immune checkpoint inhibitors.
- Severe adverse events
  - Discontinue immunotherapy

- 发生轻中度 irAE 时，irAE 经处理后降至1级或治疗前基线之前，**延迟使用**免疫治疗
- 发生严重 irAE 时，**停止**免疫治疗

PD-1抑制剂产品说明书

未推荐减量使用

纳武利尤单抗 FDA 说明书[2]

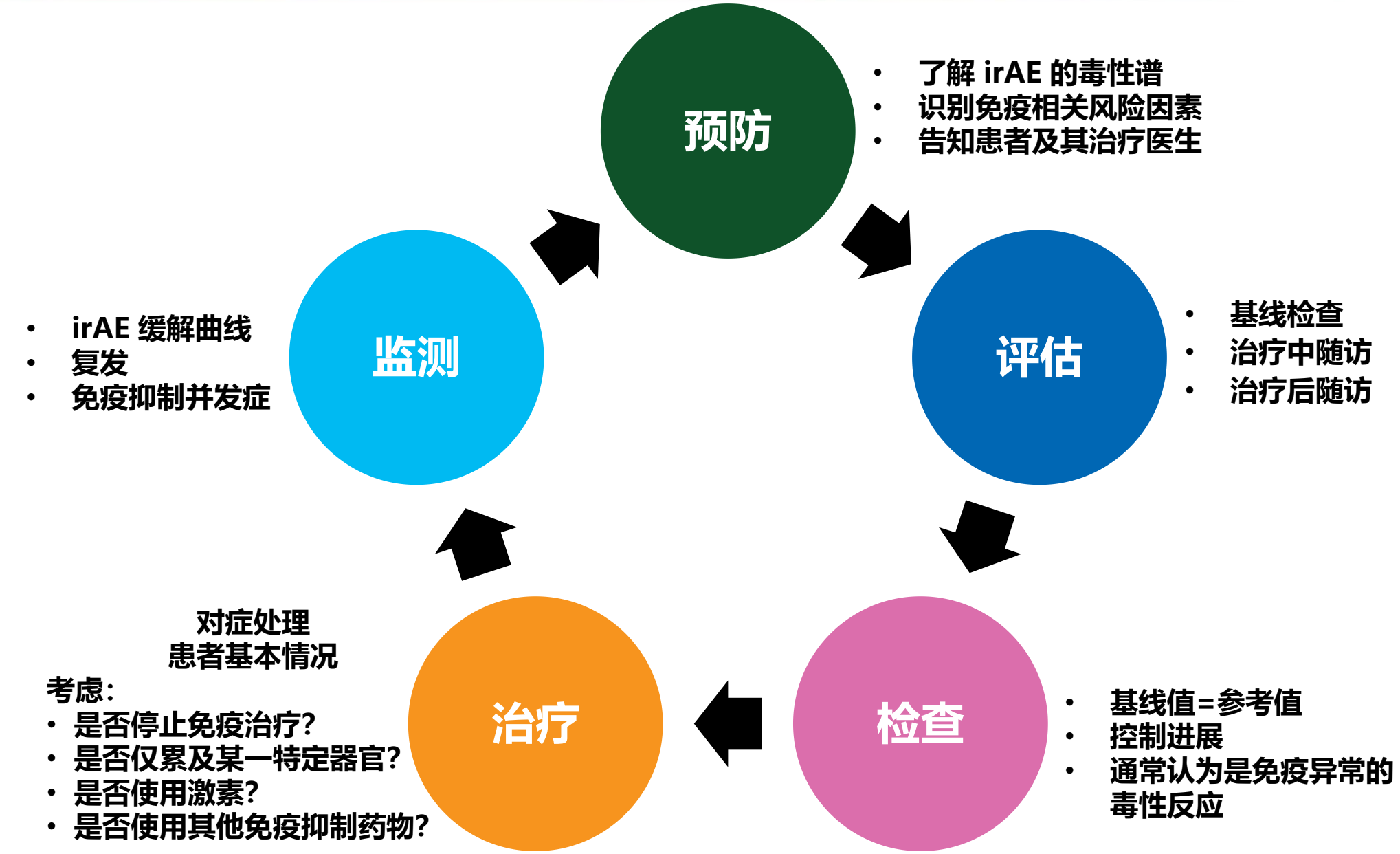
- 发生甲状腺功能低下或者甲状腺功能亢进时，**建议不需要对纳武利尤单抗进行剂量调整**
- 在轻微和中等的输液反应发生时，中断或者放缓输液速度；在严重或者威胁生命的输液反应发生时，停止纳武利尤单抗的使用。其中纳武利尤单抗导致的严重的输液反应发生率报道为少于1%
- 2.10 剂量更改部分的表1: 根据不同级别不同的irAE的情况建议了**暂停和永久停药**的情况

帕博利珠单抗 FDA 说明书[3]

- 2.11剂量更改部分: 根据不同级别不同的 irAE情况建议了**暂停和永久停药**的情况

1. NCCN Guideline v1 2019.Management of immunotherapy-related toxicities.
2. 纳武利尤单抗 FDA说明书(版本：2018月4月)
3. 帕博利珠单抗 FDA说明书(版本：2018年6月)

irAE管理的5大支柱



1. Champiat S. et al. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74.

免疫治疗基线检查

- **体格检查**
  - 体力状况
  - 体重、身高、体重指数
  - 心率、血压
  - 全身症状，例如虚弱或食欲减退需要进行评估，因治疗中可能程度有所变化
  - 特别关注已有症状：肠动力学，呼吸困难和咳嗽，皮疹，恶心，头痛，运动或感觉神经病变的体征以及关节痛等
  - 确认发热或近期感染病史
  - 基线心电图
  - 现有治疗
- **实验室检查**
  - 全血常规
  - 血清电解质：Na,K，碱储备，钙，磷，尿酸，评估肾小球滤过率的尿素氮和肌酐
  - 血糖
  - 总胆红素，AST，ALT，GGT，PAL
  - 白蛋白，CRP
  - TSH，T4
  - 早8点皮质醇及ACTH
  - LH，FSH，睾酮，雌二醇
  - 尿蛋白：晨尿，尽早检测
  - 尿沉渣
  - 如有之前暴露史要检查TST或结核菌定量
  - 病毒：HIV，HCV和HBV血清学检查
  - 抗体：ANA，TPO Ab，Tg Ab
- **影像学检查**
  - 推荐X线胸片作为基线检查
  - 常规治疗前胸部CT扫描（平扫或加强）作为基线对照，当发生肺部毒性时进行比较

根据患者基线时特殊病史、症状或伴随疾病，在开始免疫治疗前进行其他评估也是必须的

早期识别，经常监测，恰当处理

- **严重免疫相关不良事件的有效管理基于:**
  - **早期识别:** 在基线和每个剂量前，评估患者的小肠结肠炎、皮炎、神经病变、内分泌病变或肝毒性的体征/症状
- **经常的监测:**
  - 最开始的16周，建议**每周**与患者联络，加强对患者教育，使其认识到报告任何新发或恶化的症状的重要性
  - 监测门诊患者正在发生的不良事件: 最少每两周与患者联络，监测和解决不良事件
- **使用皮质类固醇激素** (和/或其他免疫抑制治疗) 并予以延缓或终止免疫治疗

1. Champiat S. et al. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74.

主要内容

- 免疫相关不良反应概述
- irAE的常见形式和特点
- irAE的评估和管理原则
- **临床实践中的相关问题**

不同ICIs的副反应有无差别?

- 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
- 系统综述和荟萃分析可以给到一定提示

- **Atezolizumab**：具有最高的致甲低、恶心、呕吐的风险
- **Nivolumab**：毒性谱较窄较温和，而致甲亢和甲低风险稍高
- **Pembrolizumab**：主要导致关节痛、肺炎、肝脏毒性
- **Ipilimumab**：主要体现在皮肤瘙痒、结肠炎、肾脏毒性
- **Tremelimumab**：可导致严重的皮肤、消化系统、内分泌系统不良事件
- **Camrelizumab**：CCEP

BMJ. 2018 Nov 8;363:k4226. doi: 10.1136/bmj.k4226;
SQ Qin, et al. 2018 ESMO

免疫治疗在合并乙肝和丙肝病毒感染患者中的安全性

- 纳武利尤单抗在HBV感染和HCV感染患者中的AE发生情况与未感染者无明显差异
- 绝大多数的ALT和AST升高是可逆的

CheckMate-040: 纳武利尤单抗治疗索拉非尼经治的HCC患者，剂量扩展阶段

n (%)	HCV感染 (n = 30)		HBV感染 (n = 43)		未感染 (n = 72)	
	任何级别	3/4级	任何级别	3/4级	任何级别	3/4级
所有治疗相关AE(TRAE)	**25 (83)**	**9 (30)**	**30 (70)**	**4 (9)**	**53 (74)**	**11 (15)**
TRAEs (≥ 5%)[a]						
乏力	6 (20)	1 (3)	5 (12)	0	24 (33)	2 (3)
瘙痒	8 (27)	1 (3)	9 (21)	0	10 (14)	0
皮疹	6 (20)	0	6 (14)	0	11 (15)	1 (1)
腹泻	5 (17)	0	4 (9)	1 (2)	11 (15)	1 (1)
恶心	3 (10)	0	1 (2)	0	8 (11)	0
口干	1 (3)	0	2 (5)	0	5 (7)	0
食欲下降	2 (7)	1 (3)	3 (7)	0	3 (4)	0
实验室TRAEs (≥ 5%)[a]						
ALT升高	2 (7)	1 (3)	2 (5)	0	6 (8)	2 (3)
AST升高	2 (7)	2 (7)	1 (2)	0	5 (7)	2 (3)
血胆红素升高[b]	1 (3)	0	0	0	2 (3)	0
血小板计数降低	2 (7)	2 (7)	6 (14)	2 (5)	0	0

[a] 在所有患者中发生率≥ 5%(N = 145), 所有级别; [b] 血胆红素升高的发生率在所有患者中< 5%

免疫治疗在肝功能较差患者中的安全性

- 纳武利尤单抗在肝功能Child-Pugh B级与Child-Pugh A级患者的TRAE发生情况相当

CheckMate-040: 肝功能Child-Pugh B级患者队列 vs 肝功能Child-Pugh A级患者队列的安全性结果

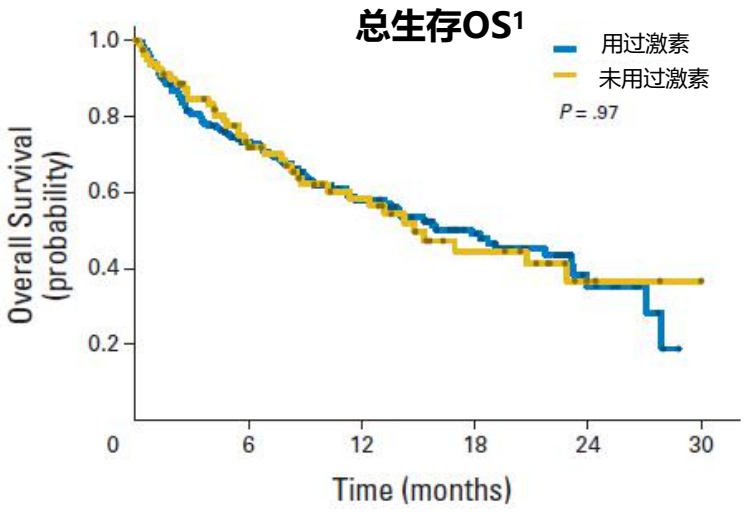
N(%)	Child-Pugh B[a]		Child-Pugh A[b]	
	N=49		N=262	
	所有级别	3-4级	所有级别	3-4级
所有TRAE	25 (51.0)	12 (24.5)	206 (78.6)	59 (22.5)
皮肤与皮下组织疾病 瘙痒	11 (22.4) 6 (12.2)	2 (4.1) 0	103 (39.3) 56 (21.4)	6 (2.3) 1 (0.4)
系统疾病 哮喘	7 (14.3) 3 (6.1)	0 0	84 (32.1) 5 (1.9)	4 (1.5) 0
研究者评价	6 (12.2)	4 (8.2)	74 (28.2)	37 (14.1)
血液和淋巴系统疾病	5 (10.2)	1 (2.0)	23 (8.8)	6 (2.3)
胃肠疾病	4 (8.2)	2 (4.1)	91 (34.7)	7 (2.7)
代谢和营养疾病	4 (8.2)	1 (2.0)	39 (14.9)	7 (2.7)
神经系统疾病	3 (6.1)	0	22 (8.4)	0
肝胆疾病	3 (6.1)	3 (6.1)	7 (2.7)	1 (0.4)
感染性疾病	2 (4.1)	0	5 (1.9)	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病	2 (4.1)	0	30 (11.5)	1 (0.4)
内分泌疾病	1 (2.0)	0	17 (6.5)	1 (0.4)
眼部疾病	1 (2.0)	0	5 (1.9)	0

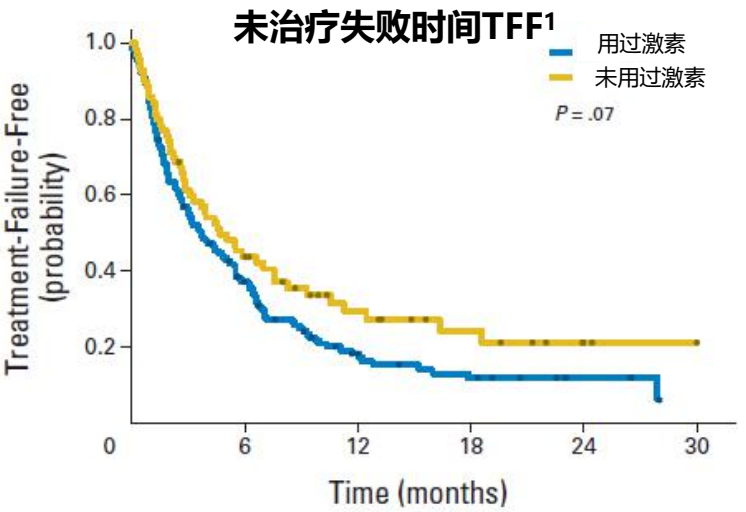
a 包括Child-Pugh B级队列中发生率≥5%的各个器官/系统出现的所有级别不良事件
b 数据来自CheckMate 040研究的队列1和队列2，其中几乎所有患者均为肝功能Child-Pugh A级

Masatoshi Kudo,presented on 2018 AASLD.

治疗中接受激素处理irAE似乎不影响疗效

- 回顾性汇总分析显示(298例接受免疫治疗的黑色素瘤患者): 用过激素和未用过激素的患者OS和TFF没有显著性差异[1-2]





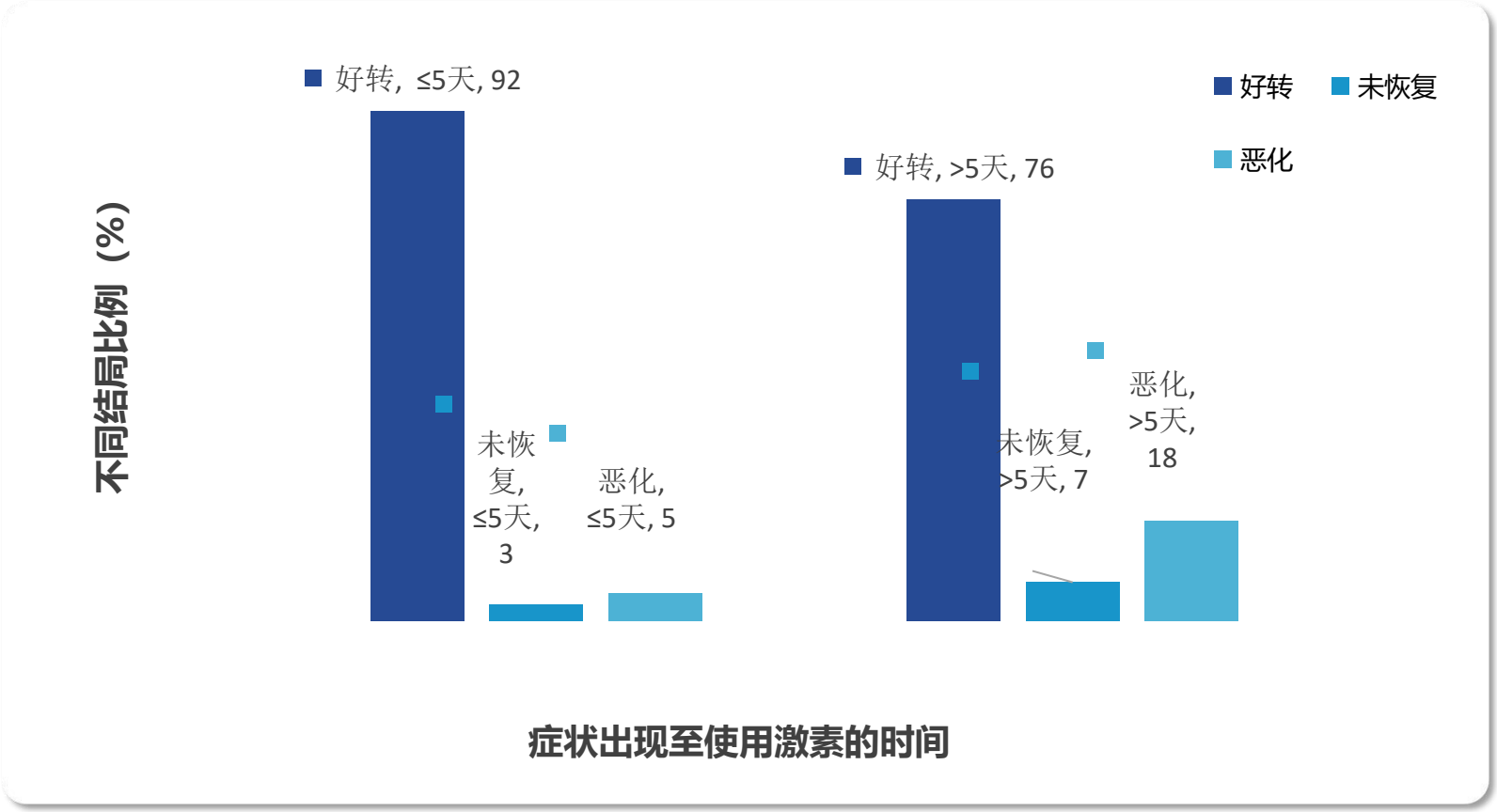
- 2017年国际肺癌大会回顾性研究(非小细胞肺癌研究)[3]: 接受激素治疗和未接受激素治疗患者的mTTF没有统计学差异(p=0.4155)

患者种类	n	mTTF (中位至治疗失败时间)，天	有效率
可评估患者	122	169	18%
发生irAE的患者(%)	30(25%)	497	32%
由于irAE接受全身激素治疗的患者(%)	11(9%)	502	27%

1. Horvat TZ et al, J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3193-8
2. Postow MA et al, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158-168
3. Neil J Shah et al, WCLC 2017

出现irAEs延迟使用激素会影响部分处理效果

早期激素干预性治疗可改善irAEs的预后



初始剂量：

2级：泼尼松0.5-1mg/kg/天或等效药物

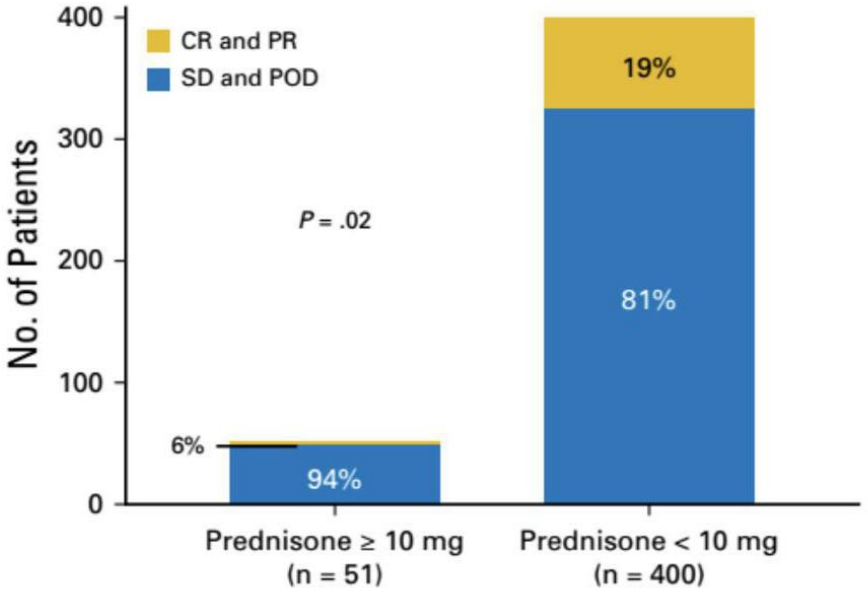
3/4级：泼尼松1-2mg/kg/天或等效药物

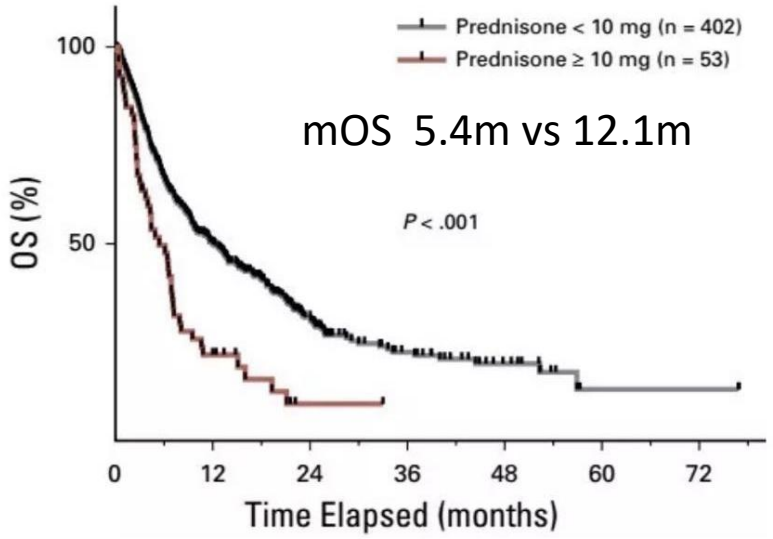
CSCO指南：使用糖皮质激素要及时，延迟使用（>5 天）会影响部分ICIs相关毒性的最终处理效果，例如腹泻 / 结肠炎。

O’ Day S, et al. ASCO 2011. Poster 8554. CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南. 2019

免疫治疗前30天内≥10mg泼尼松当量的激素可能影响疗效

- 一项研究纳入640例接受PD-(L)1单抗单药治疗的非小细胞肺癌患者，MSKCC队列(n=455) 数据表明，在开始免疫治疗前30天内接受≥ 10 mg 泼尼松当量激素治疗患者的疗效不及接受激素＜ 10 mg 泼尼松当量患者





糖皮质激素对患者生存期的影响

POD: 疾病进展

J Clin Oncol. 2018 Oct 1;36(28):2872-2878.

irAE与免疫检查点抑制剂疗效的相关性: 存在争议

- 普遍的共识是，irAE的发生**并非是**免疫检查点获益的必须条件:
  - 一些研究显示，发生irAE的患者免疫治疗反应率较高，但这些发现并没有被普遍证实[1]
  - 一项大型回顾性分析显示，Ipilimumab治疗患者中，发生irAE与未发生者的治疗结果无明显差异[1]
  - 在黑色素瘤患者中，白癜风可能与疗效密切相关[1]

	患者例数	治疗方案	疗效数据	与irAE的相关性数据
Downey (2007)[2]	**139** 来自2项黑色素瘤临床研究	Ipilimumab 3-9 mg/kg + gp100 vaccine	ORR 17% mPFS 2.9 个月 mOS 15.7 个月	**ORR： 26% vs. 2%** [任意 irAE (86) vs. 无irAE (53)]
Ascierto (2014)[3]	**855** 来自意大利黑色素瘤EAP研究	Ipilimumab 3 mg/kg	ORR 13% mPFS 3.7 个月 mOS 7.2 个月	**ORR： 15% vs. 12%** [任意irAE (278) vs. 无irAE (555)]
Freeman-Keller (2016)[4]	**148** 来自2项黑色素瘤临床研究	纳武利尤单抗 1-10 mg/kg + peptide 疫苗	NA	**OS** 皮疹(67/81)： HR **0.42** (0.24-0.74) 白癜风(19/ 129)： HR **0.18** (0.04-0.94)
Weber JS (2017)[5]	**576** 来自4项黑色素瘤临床研究	纳武利尤单抗 3 mg/kg Q2W	ORR 31.4% mPFS 4.7个 月	**ORR： 48.6% vs. 17.8%** [任意 TRAE (255) vs. 无TRAE (321)] **ORR： 29.8% vs. 31.8%** [系统性 IM (114) vs. 无IM (462)]

1. Postow MA et al, N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2);158-168
2. Downey SG, et al. Clin Cancer Res 2007; 13: 6681-9.
3. Ascierto PA, et al. J Transl Med 2014; 12: 116.
4. Freeman-Keller M, et al. Clin Cancr Res 2016; 22: 886-94.
5. Weber JS, et al. J Clin Oncol 2017; 35: 785-92

出现irAE后有多少患者需要免疫调节剂(IMM)治疗?

- CheckMate-040研究:
  - 纳武利尤单抗治疗后发生 irAE 的肝癌患者，大部分使用的 IMM 是皮质类固醇激素
  - 使用 IMM 后，大部分胃肠道和肝脏的 irAE 能够得到解决

sTRAE	使用 IMM 的患者n/n (%)	使用 IMM 后 sTRAE (irAE) 得到解决的患者，n/n (%)
内分泌 (n=25) 皮质类固醇激素	3/25 (12.0) 3/25 (12.0)	2/3 (66.7)
胃肠道 (n=38) 皮质类固醇激素	6/38 (**15.8**) 6/38 (15.8)	5/6 (**83.3**)
肝 (n=37) 皮质类固醇激素 麦考酚酸MMF	7/37 (**18.9**) 7/37 (18.9) 1/37 (2.7)	7/7 (**100**)
肺 (n=3) 皮质类固醇激素	2/3 (66.7) 2/3 (66.7)	½ (50.0)
肾 (n=2)	0	NA
皮肤 (n=93) 皮质类固醇激素 环孢素	41/93 (44.1) 4/93 (4.3) 1/93 (1.1)	27/38 (71.1)

*解决定义为完全解决或改善至基线水平。NA：不适用

Presented at the Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress; May 17–20, 2018; Washington, DC, USA

irAE缓解后再次使用免疫治疗的安全性: 仍可控

- CheckMate-040研究中，由于sTRAE (irAE) 暂停使用纳武利尤单抗后重新开始治疗的情况:
  - 30例由于sTRAE (irAE) 暂停用药的患者中，有22例重新开始用药
  - 22例重新开始用药的患者中，13例 (59.1%) 再次发生了同样的 sTRAE (irAE)
  - 绝大多数 (84.6%) 复发的 sTRAE (irAE) 为1-2级

sTRAEs	发生sTRAE暂停用药后重新开始治疗的患者，n	重新开始治疗的患者中发生的sTRAE	
		所有级别 n(%)	3-4级 n(%)
内分泌毒性	2	1(4.5)	0
胃肠道毒性	6	4(18.2)	0
肝毒性	11	5(22.7)	2(9.1)
肺毒性	0	-	-
肾脏毒性	1	1(4.5)	0
皮肤毒性	3	2(9.1)	0

Presented at the Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress; May 17–20, 2018; Washington, DC, USA

既往曾出现irAE的患者再次使用I-O治疗的总体原则

2019年v1版NCCN irAE管理指南推荐内容

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2019
Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities

NCC

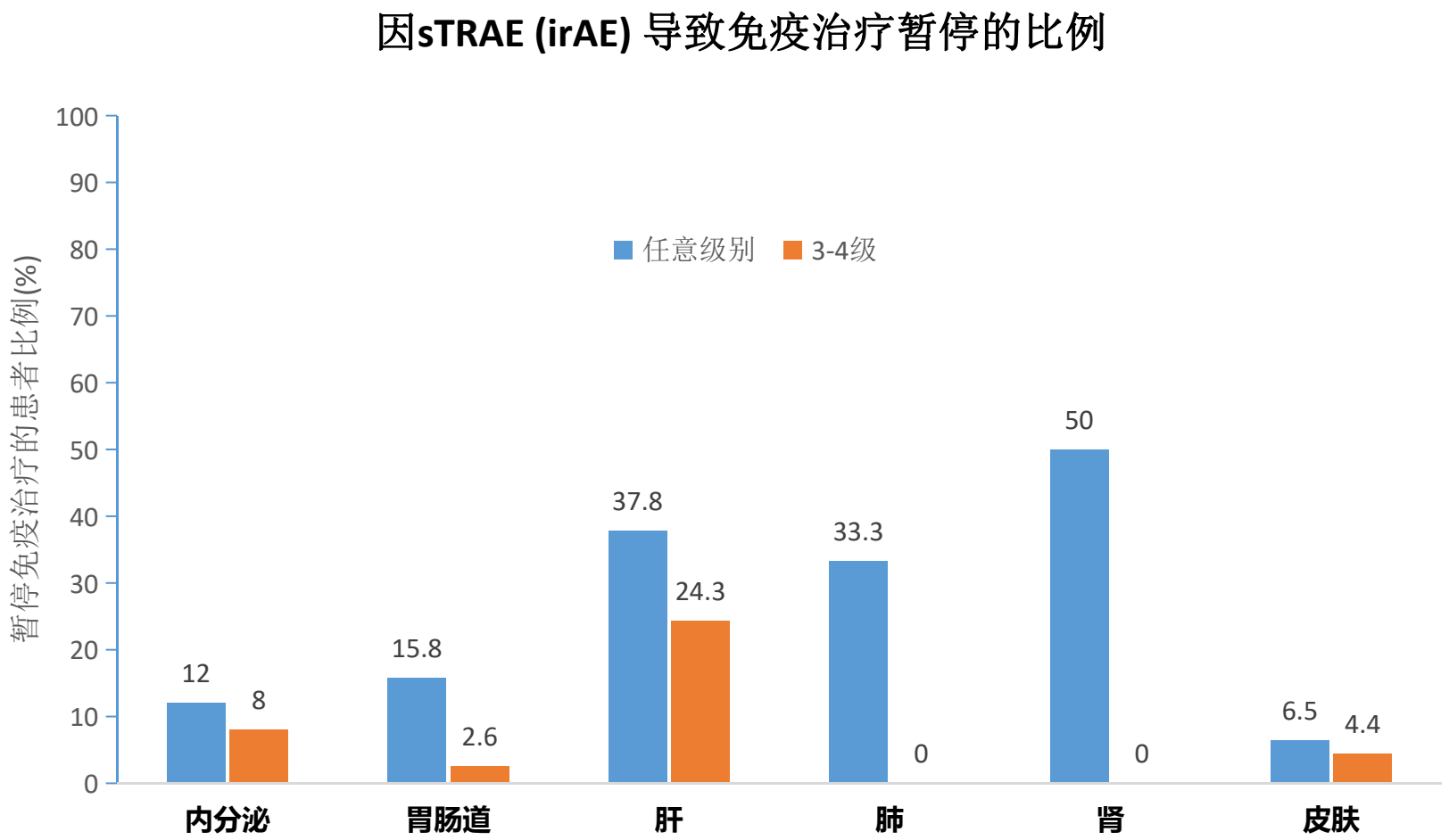
总体原则

- 在**出现较重irAE后**再次使用免疫治疗需十分谨慎，**密切监测相关器官irAE的再次发生**
  - ✓ **如果再次发生irAE，需要永久停药**
  - ✓ 再次使用免疫治疗前需评估患者的肿瘤状态。如达到客观缓解(CR或PR)，考虑到再次毒性反应风险，不建议再次使用免疫治疗。再次治疗前与患者沟通风险/获益
- 由一类免疫治疗引起的严重irAE需要永久停止同种类型的免疫治疗，中度irAE也需要谨慎。例如患者因使用含伊匹木单抗方案引起的3/4级irAE，在早期毒性反应解决后可考虑使用PD-1/PD-L1抑制剂类单药治疗
- 除了一些特殊情况以外，**2级irAE在毒性恢复到≤1级时，可考虑重新开始免疫治疗**
- 因为irAE而暂停治疗的，建议在咨询相关专科疾病专家后重新开始治疗

1. NCCN Guideline v1 2019.Management of immunotherapy-related toxicities.

在发生irAE的患者中，有多少会因irAE导致暂停用药?

- CheckMate-040研究中，纳武利尤单抗在肝癌中导致暂停用药的最常见的irAE包括: **肝毒性** (37.8%)，**肾脏毒性** (50%)，**肺毒性** (33.3%)



Presented at the Oncology Nursing Society (ONS) 43rd Annual Congress; May 17–20, 2018; Washington, DC, USA

病例分享：免疫相关性肝炎

- 男，47岁， 胃中低分化腺癌，

  肝转移，左锁骨上、右膈脚、腹腔内和腹膜后淋巴结转移

  HBV血清学：HBsAg(-)、 HBsAb(+)、HBcAb (+)

  肝功能：ALT 、AST 以及其他指标均正常

- 抗肿瘤治疗：PD-1 200mg IV+XELOX治疗
  - C1D22: 实验室检查提示AST/ALT3级升高，其他指标无明显异常；
  - 无明显临床症状与体征
  - 除外了肝转移进展、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎及其他肝脏疾病
  - 考虑与PD-1可能有关，与XELOX相关的可能性较小。

病例分享：免疫相关性肝炎

- 诊断：免疫相关性肝炎4级
- 治疗：

  C1D22-C1D35：甲强龙 1-1.5mg/kg/日 IV

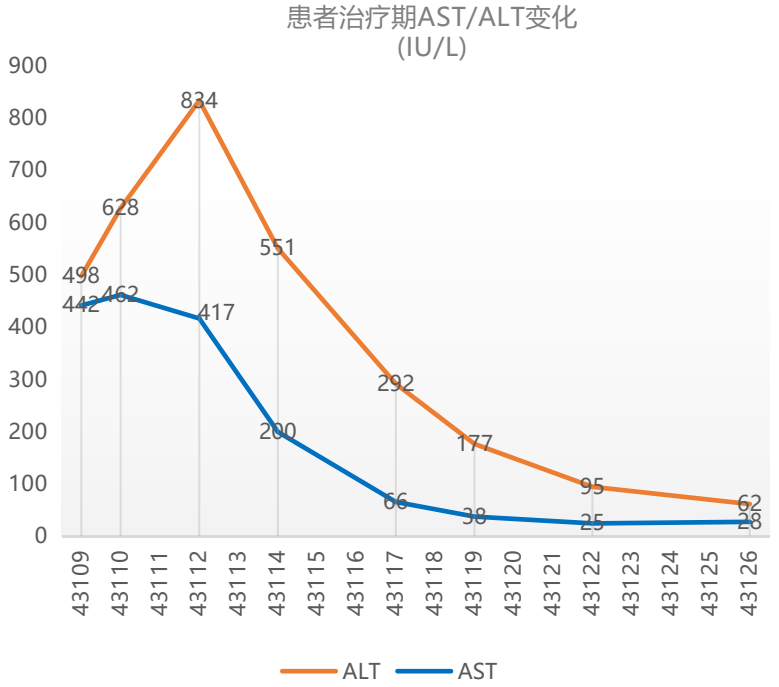
  C1D36-C1D38：甲强龙0.5 mg/kg/日 IV

  C1D39-C1D73：泼尼松片 30mg/日

  逐渐减量至5mg/日 口服
- 转归：

  C1D35：复查ALT/AST降至0-1级，

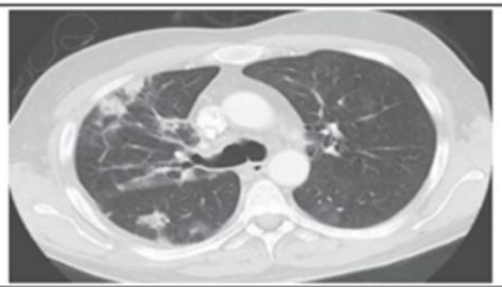
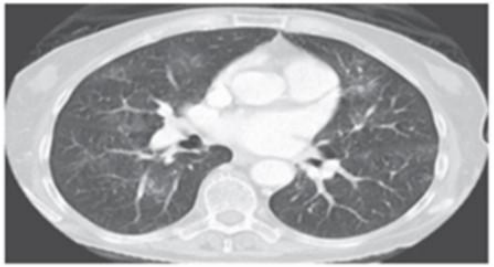
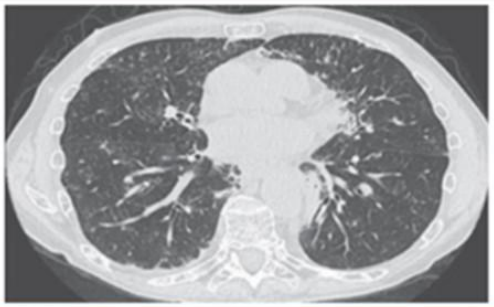
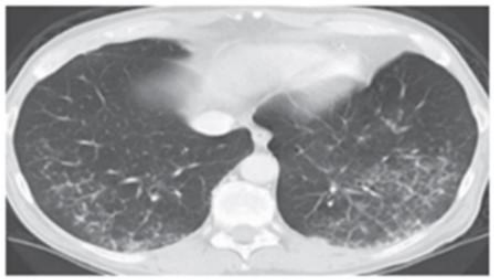
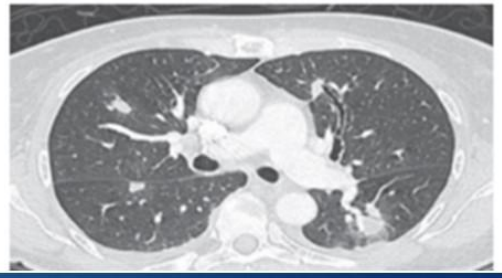
  C1D38：继续给予化疗



Case #1: 78yo man with cough, DOE, and new radiographic findings on anti-PD1 therapy:

- Viral DFA swab and sputum gram stain are negative
- Bronchoscopy offered but declined
- CT guided biopsy RLL demonstrates organizing pneumonia
- Multi-disciplinary case discussion is convened

Radiographic presentations of ICI-related pulmonary toxicity are diverse and nonspecific:

Radiologic Subtypes	Representative Image
Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)	
Ground glass opacities (n = 10, 37%)	
Interstitial (n = 6, 22%)	
Hypersensitivity (n = 2, 7%)	
Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)	

Naidoo J. *J Clin Oncol*. 2017

Case #1: 78yo man with cough, DOE, and new radiographic findings on anti-PD1 therapy:

- **Immunotherapy held**
- **1mg/kg oral prednisone initiated, tapered over 6 weeks**
- **Prompt clinical improvement**

总 结

- 免疫检查点抑制剂独特的作用机制，导致AE谱不同，因此处理原则也不同
- irAE以1-2级为主，3-4级发生率低
- 大多数irAE可以通过**暂停给药±皮质类固醇激素**得以控制
- irAE处理的核心原则为: 早期预防、早期诊断、并给予恰当管理
- irAE恢复后重新开始免疫治疗，需要密切监测irAE的再次发生

SYSUCC
SINCE 1964

中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

Thank you!

Sun Yat-sen University Cancer Center