



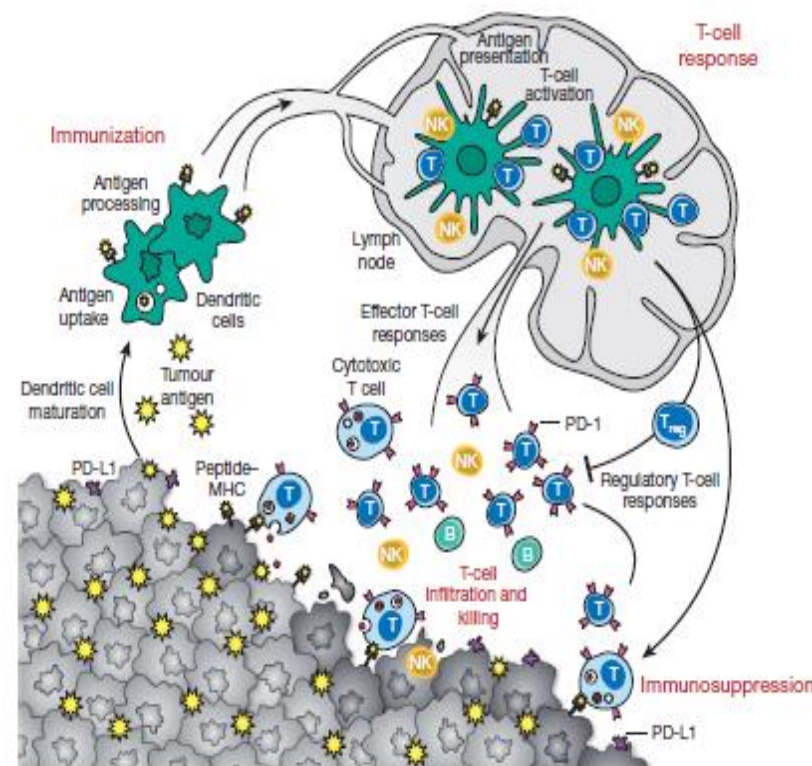
中山大學
腫瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

肿瘤免疫检查点抑制剂 不良反应及其护理管理策略

邹本燕

免疫检查点单抗 被认为是迄今为止最成功的肿瘤免疫疗法

- 免疫疗法作为一种非常有效的新兴的癌症治疗方法被临床广泛接受，**免疫检查点抑制剂**被认为是迄今为止最成功的免疫疗法。¹
- 近年来，FDA陆续批准了多个免疫检查点抑制剂的临床适应症，主要包括**PD-1/PD-L1 抑制剂**和**CTLA-4 抑制剂**。²



抗肿瘤免疫的产生和调节

1. Beavis PA, et al. Cancer Immunol Res. 2018 Sep;6(9):1069-1081.

2. Postow MA, et al. N Engl J Med 2018; 378:158-168

主要内容

1.肿瘤免疫治疗的机制

2.免疫相关不良反应机制及特征

3.免疫相关不良反应的护理策略

主要内容

1.肿瘤免疫治疗的机制

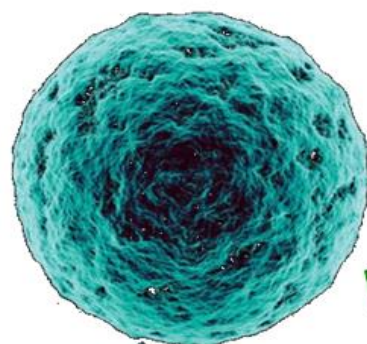
2.免疫相关不良反应机制及特征

3.免疫相关不良反应的护理策略

肿瘤免疫治疗的机制

化疗和靶向治疗

肿瘤细胞



作用靶点

主要以肿瘤细胞为靶点
大多通过直接杀伤肿瘤细胞起效



大多数肿瘤可产生抗药性，导致这些药物仅在短期内有抗肿瘤效应，治疗获益有限。

肿瘤免疫治疗



肿瘤细胞

T细胞

作用靶点

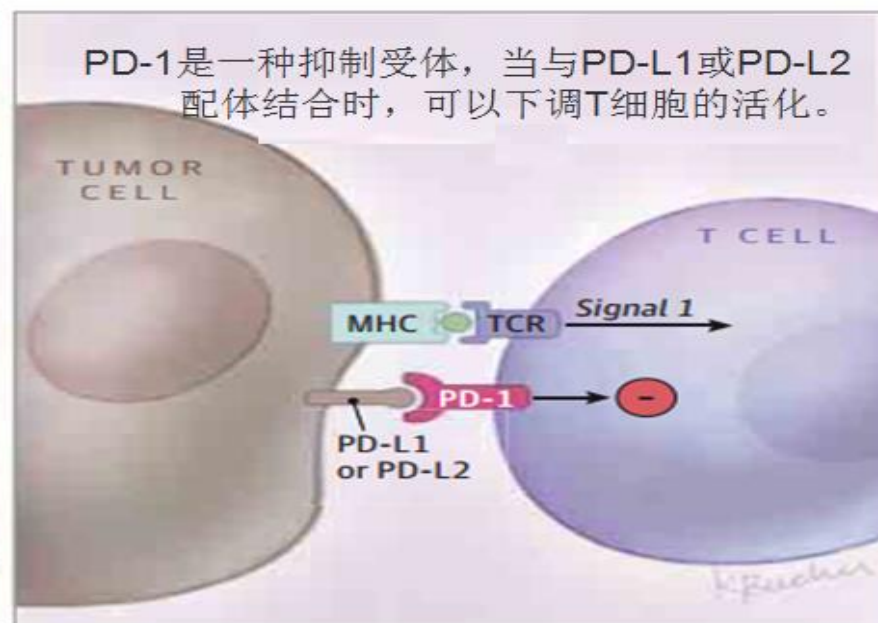
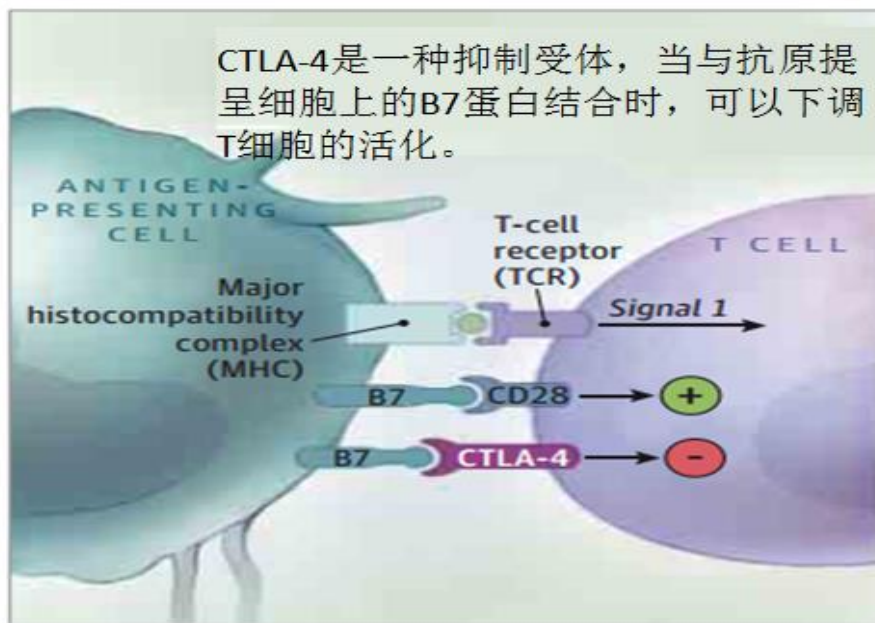
以免疫细胞为靶点
通过增强抗肿瘤免疫反应起效



可带来长期的持续的临床获益

不同免疫检查点抑制剂之间，作用时间和位点不同

CTLA-4抑制剂与PD-1/PD-L1抑制剂的作用时间和位点并不相同



主要内容

1.肿瘤免疫治疗的机制

2.免疫相关不良反应机制及特征

3.免疫相关不良反应的护理策略

免疫相关不良反应(irAEs) 的机制

免疫相关不良反应(irAEs):

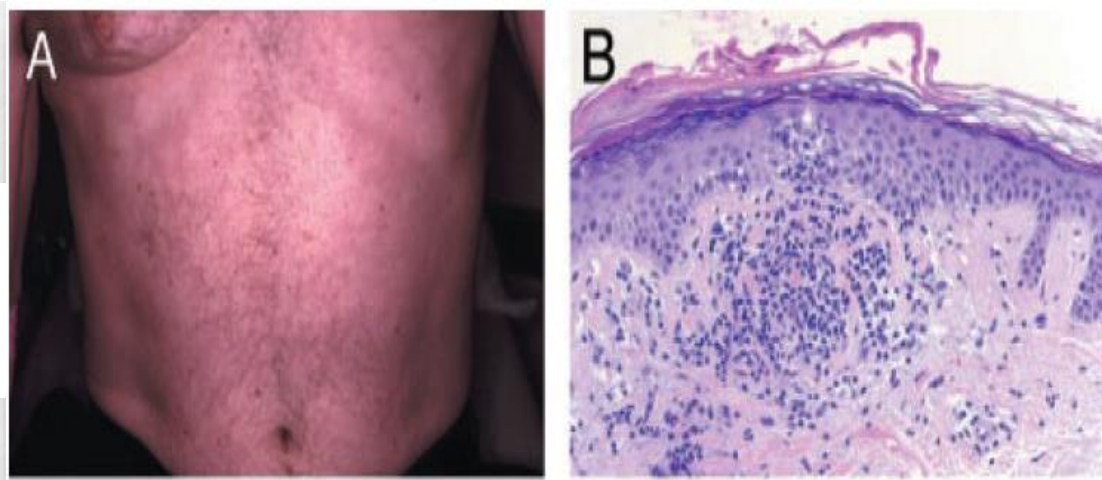
通过靶向CTLA-4和PD-1及其配体PD-L1的免疫检查点阻断剂使用,产生了一系列因T细胞组织浸润而导致的独特的毒性反应。¹⁻²

- 正常生理过程中,CTLA4和PD1/PD-L1是限制免疫细胞在正常组织炎症过程中的活性以及抑制自身免疫。³
- 小鼠敲除CTLA4基因后,会出现淋巴细胞增殖和弥漫性淋巴结肿大。在这些小鼠从未出现人群中常见的irAE反应,如结肠炎、肝炎和内分泌病等。⁴⁻⁵
- 有临床报道,受损皮肤和内脏的免疫组化显示CD4 和CD8 T 细胞浸润,并且高度激活的效应细胞与AE发生有相关性。⁶

活化的T细胞攻击正常组织
炎症性细胞因子的增加
自身抗体的增加

皮疹活检:

可见T细胞从血管逐步浸润入真皮浅层进而延伸到表皮



irAEs: immune-related adverse events

免疫相关不良反应的特征

irAEs与化疗不良反应存在本质不同

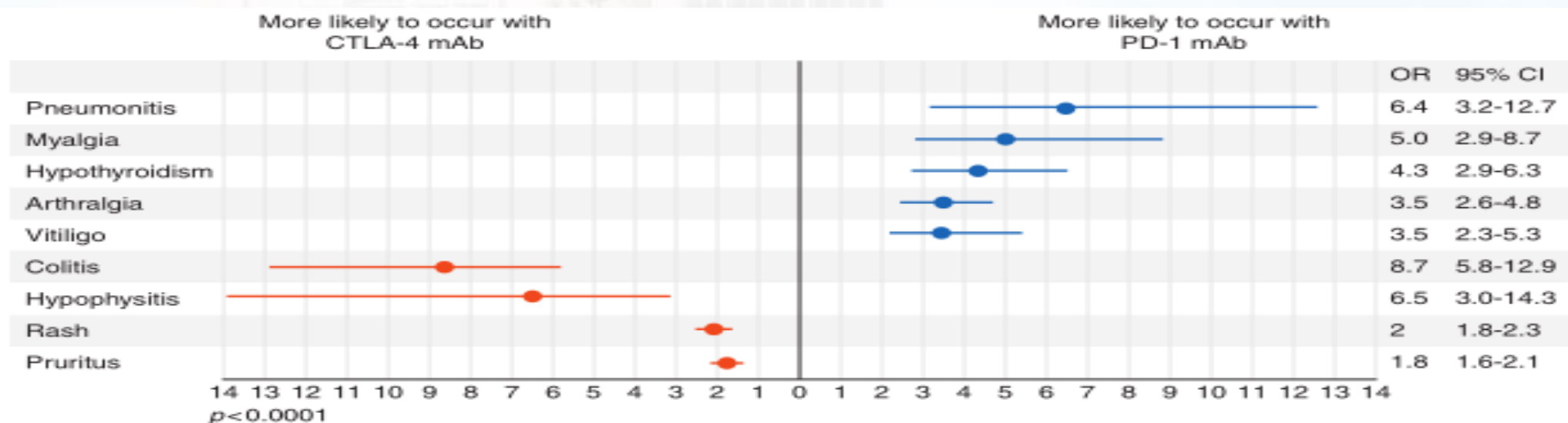
	发生机制	发生模式	处理方式
化疗相关不良反应	机制尚不明确，通常为非特异性的，而在某些情况下，是特异的	- 呈剂量依赖和周期依赖；化疗周期越多，毒性越严重且越频繁； - 呈相加或协同性：联合多种不同化疗药物，毒性越严重	通常在停药后可恢复
免疫相关不良反应 (irAEs)	与药物作用机制有关，激活的免疫系统不仅作用于肿瘤，还作用于身体其他组织	呈剂量依赖性，但非周期依赖性：在治疗1或2周期时，就可能出现毒性反应	可能需要停药，并治疗毒性

免疫检查点单抗临床使用过程中发现的不良反应

皮肤反应（皮疹、皮肤瘙痒）
胃肠道反应（腹泻、结肠炎）
肝酶升高（谷丙、谷草转氨酶）
甲状腺功能减退
疲乏
毛细血管瘤
中性粒细胞降低
蛋白尿
输液反应
重症肌无力
肺炎
口腔炎
心肌炎
眼结膜炎



不同检查点抑制剂 免疫相关不良反应毒性谱不同



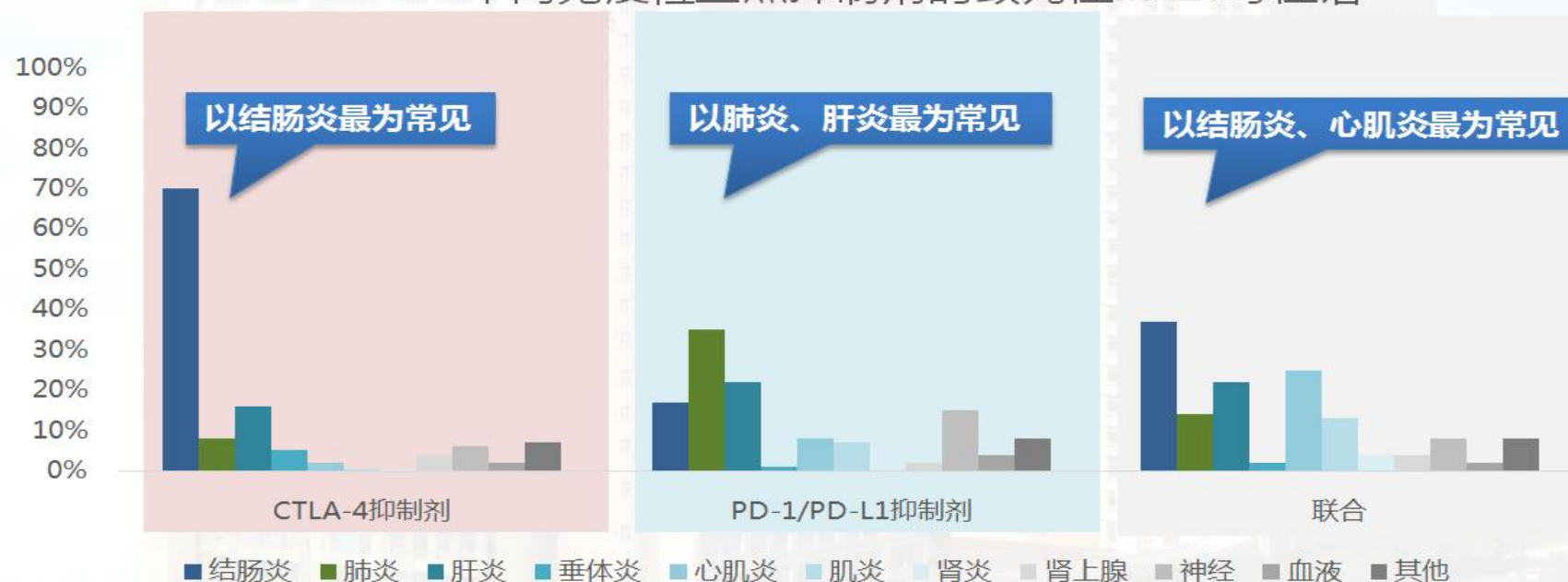
CTLA-4抑制剂: 各个级别的肠炎、垂体炎和皮疹更常见

PD-1抑制剂: 肺炎、甲减、关节痛 白癜风更常见

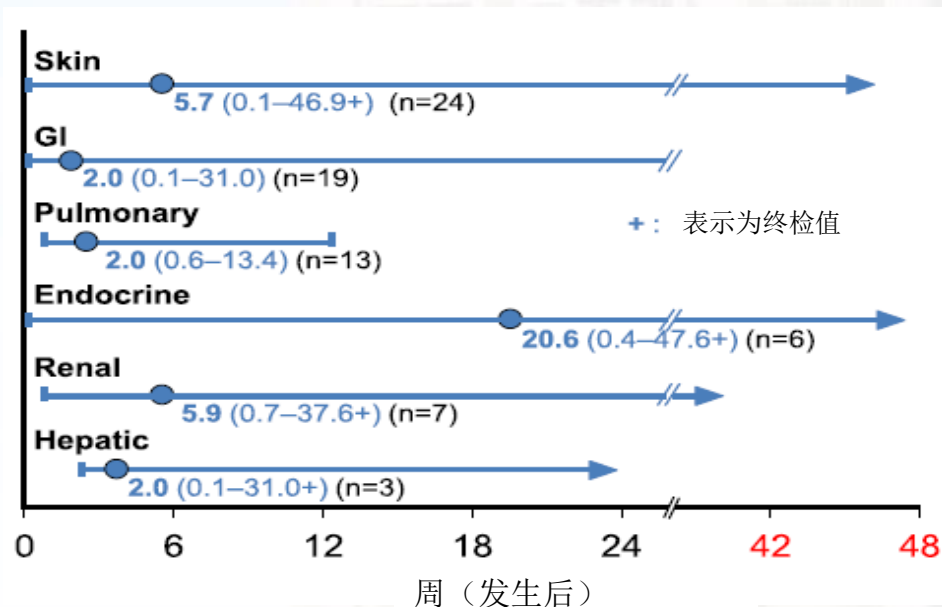
不同检查点抑制剂 致死性免疫相关不良反应毒性谱不同

一项回顾性研究，对WHO药物警戒数据库进行回顾，包括了7个学术中心超过1600万例药物不良反应记录，评估已发表的PD-1/PD-L1和CTLA-4抑制剂或联合治疗中致死性irAE的发生率及毒性谱

不同免疫检查点抑制剂的致死性irAEs毒性谱



免疫相关不良反应 在不同系统的缓解时间不同



CA209017/-063
sq NSCLC ●
3 mg/kg q2w

CA209037/-066
Melanoma ●
3 mg/kg q2w

P001/-002
Melanoma ■
all regimen

Skin	83%	46%	73%
GI	83%	91%	94%
Pulmonary	100%	50%	65%
Endocrine	50%	44%	12-79% *
Renal	71%	61%	100%
Hepatic	67%	46%	75%

*范围：由12%（甲状腺功能减退）至79%（甲状腺功能亢进）

Nivolumab的不良反应：

胃肠和肝脏毒性缓解时间较快，内分泌事件需要的缓解时间较长

主要内容

1.肿瘤免疫治疗的机制

2.免疫相关不良反应机制及特征

3.免疫相关不良反应的护理策略

首个国际irAE临床实践指南



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



Welcome to the **EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY**,
the leading European professional organisation for medical oncology.

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

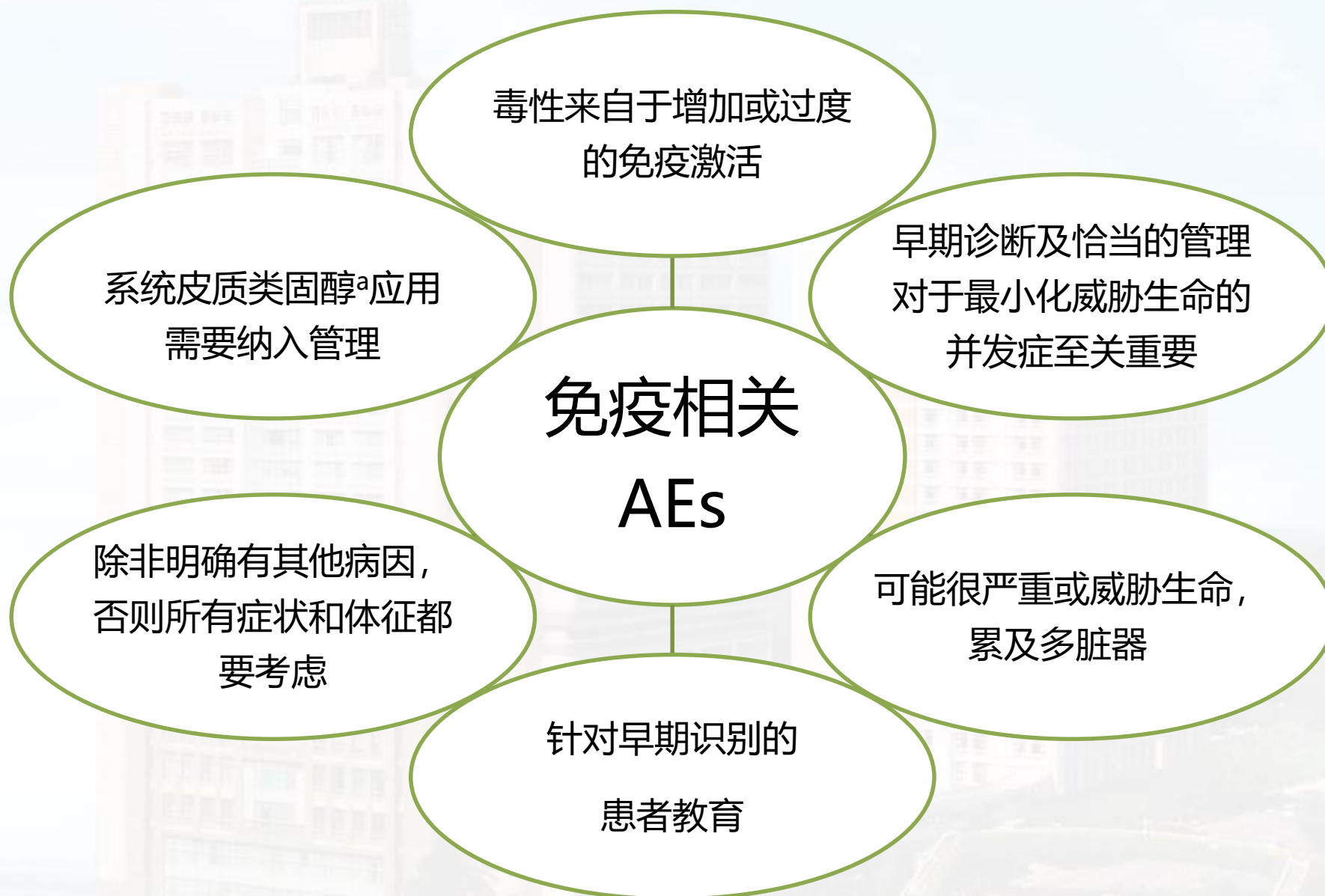
J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbonnel², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

¹Netherlands Cancer Institute, Division of Medical Oncology, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Gastroenterology, Kremlin Bicêtre Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ³Department of Medicine, Dermatology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France; ⁴Department of Pathology, Aberdeen University Medical School & Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK; ⁵Oncology Department, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; ⁶Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ⁷Department of Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg, Germany

^{*}Correspondence to: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland. E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

[†]Approved by the ESMO Guidelines Committee: May 2017.

免疫相关不良反应(irAEs)处理原则

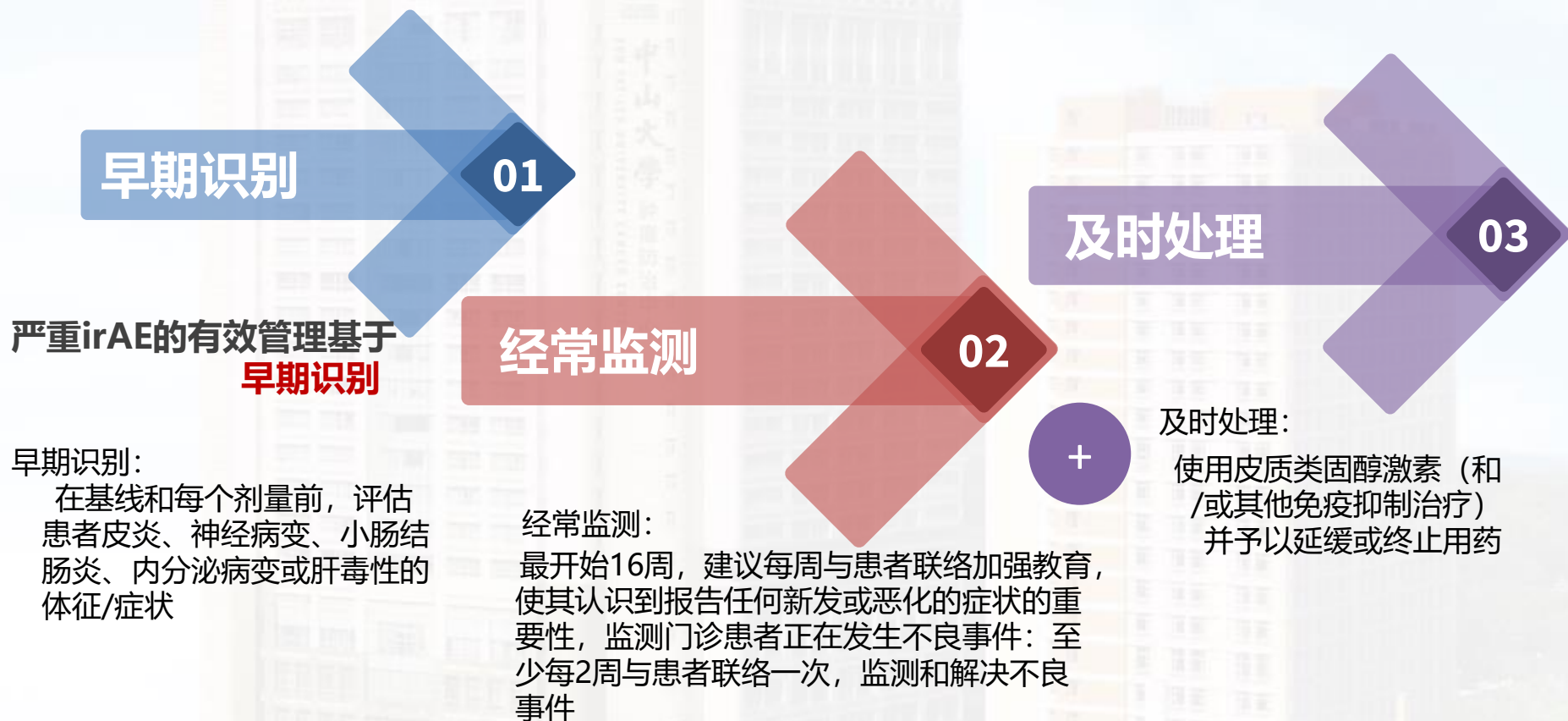


免疫相关不良事件的管理—总体原则

严重等级	管理	继续使用研究药物？
轻度	延缓用药	当不良事件得到解决，达到 ≤ 1 级或基线等级时，恢复给药
中度 - 重度	给予皮质类固醇激素 $\pm$ 免疫抑制剂（抗TNF、环磷酰胺等）	永久停药 (在某些情况下延缓用药)

irAE早期诊断及适当管理对I-O治疗至关重要

提高警觉是关键！



免疫抑制剂治疗基线检查

- 体格检查：

实验室检查：

外周血：血象、血生化

甲状腺功能：T3、T4、TSH

肾上腺-垂体功能：清晨8点皮质

尿常规：蛋白尿、肾小管功能等

病毒检测：HIV、HBV、HCV等

自身免疫性抗体：ANA、TPO自抗等

如果条件允许，基线可以贮存一部分血清或血浆，当出现有生物标记物的毒性反应时进行回顾性分析

特别提示：

如患者基线时伴有特殊病史、症状或伴随疾病，也必须在开始免疫治疗前进行相应评估

影像学检查：

胸部X线片

强烈建议行胸部增强CT薄层扫描

其他的检查可以由医生根据患者的病史、症状自行增加

患者教育在irAE早期识别和管理中十分重要：

- 告知患者，如果健康状况与基线相比有任何变化，无论是多么细微的变化或看起来没有意义的变化，都可能是irAE的表现，应立即向医务人员报告

与患者沟通，避免患者因担心irAE造成治疗中止而瞒报不良反应

- 某些患者可能担心报告毒性会导致治疗中止，因而“自欺欺人”地不愿报告治疗期间的不良反应或病情变化
- 应鼓励患者坦诚交流，告知他们及时报告与处理会增加继续接受IO治疗的可能性，并更可能保障他们的人身安全，让他们感到放心

告知患者irAE可能出现的时间范围，确保治疗开始后坚持随访并保持警惕

- irAE可能发生于治疗开始后的任何时候，甚至是几个月后
- 在这个时间段内，应强调获取基线和随访检查结果从而识别和诊断irAE的重要性

告知特殊人群有关他们的特别注意事项

- 应告知育龄妇女避孕，因为有可能引起胚胎-胎儿毒性

让患者更加了解irAE，为患者提供有关irAE的教育资源和财务资源

- 帮助患者了解有关irAE治疗的教育资源和财务资源（包括医疗保险覆盖范围），以及如何获取这些资源

PD-1抑制剂常见irAE的管理细则

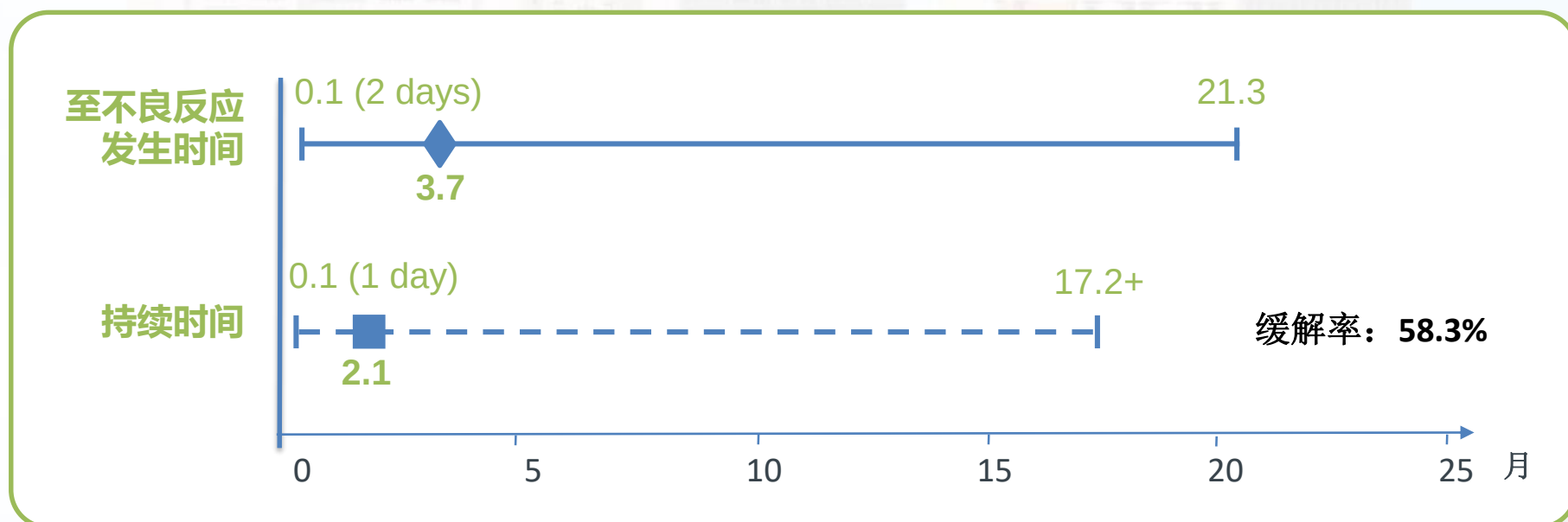
事件	常见症状	管理与指导
食欲不振	食欲减退	监测体重；询问患者食欲和饮食情况；必要时调整饮食。预计标准剂量暂停和终止用药 ^a 。
便秘，腹痛	排便次数少；排便困难；腹痛	增加液体、纤维摄入，使用泻药；考虑适当检查，评估有无肠梗阻。预计3或4级事件（便秘，需要人工帮助排便，剧烈腹痛，或危及生命的后果）需要标准剂量暂停和终止用药 ^a 。
胚胎-胎儿毒性	-	告诉育龄妇女对胎儿的风险，建议ICI治疗期间和治疗结束后4-5个月内采取避孕措施。如果治疗期间怀疑自己怀孕，应立即通知主治医生。
脑炎	头痛；发热；疲倦；意识模糊；记忆问题；嗜睡；幻觉；抽搐；颈项强直	对于新发作的（2或3级）中到重度症状，要排除感染原因或其他原因，咨询神经科医生，进行脑部MRI和腰穿。对于新发作（3或4级）中到重度神经系统症状，暂停使用ICI；对于免疫介导性脑炎，应永久停用ICI。
疲倦	感觉累；没有精力	询问患者精力状况，评价可能造成疲倦的因素，包括感染、疾病进展、血液学异常和生化异常；提供标准的支持治疗。预计标准剂量暂停和终止治疗 ^a 。
输液反应	寒战，发抖；瘙痒；面部潮红，呼吸困难；低血压；发热	如果发生轻到中度症状（1或2级），暂停输液或减慢输液速度，监测患者，直到恢复；如果发生重度到危及生命的症状（3或4级），终止使用ICI，处理过敏反应，并监测患者；对于3级（重度）或4级（危及生命）症状，停止输液，永久停用ICI。
恶心和呕吐	呕吐，恶心，左上腹或右上腹疼痛	提示肝脏毒性；检查肝功能、脂肪酶和淀粉酶；提供标准的支持治疗。预计标准剂量暂停和终止治疗 ^a 。
上呼吸道感染	咳嗽；流涕；咽喉疼痛；呼吸困难	提供标准的支持治疗；预计标准剂量暂停和终止治疗 ^a 。

^a ICI：免疫检查点抑制剂。

PD-1抑制剂免疫相关不良反应：肺炎

n=3830

	1级	2级	3级	4级	5级	致停药不良事件	所有
发生率	-	1.5%	1.0%	0.2%	0.1%	1.6%	3.6%



PD-1抑制剂免疫相关不良反应： 肺炎监测和管理

如果存在以下情况，需及时报告²：

- 新出现的咳嗽或者咳嗽加重
- 胸痛
- 呼吸短促



如果怀疑肺炎¹：

- 进行影像学评估

免疫相关肺炎管理措施¹：

- **≥2级不良反应：**
 - 激素治疗（初始剂量：强的松1-2mg/kg/d，或等效激素，随后逐渐减量）
 - 暂停PD-1抑制剂治疗
- **≥3级或复发的2级不良反应：**
 - 永久停用



护理策略：注意症状变化
监测生命体征和血氧饱和度
指导肺康复

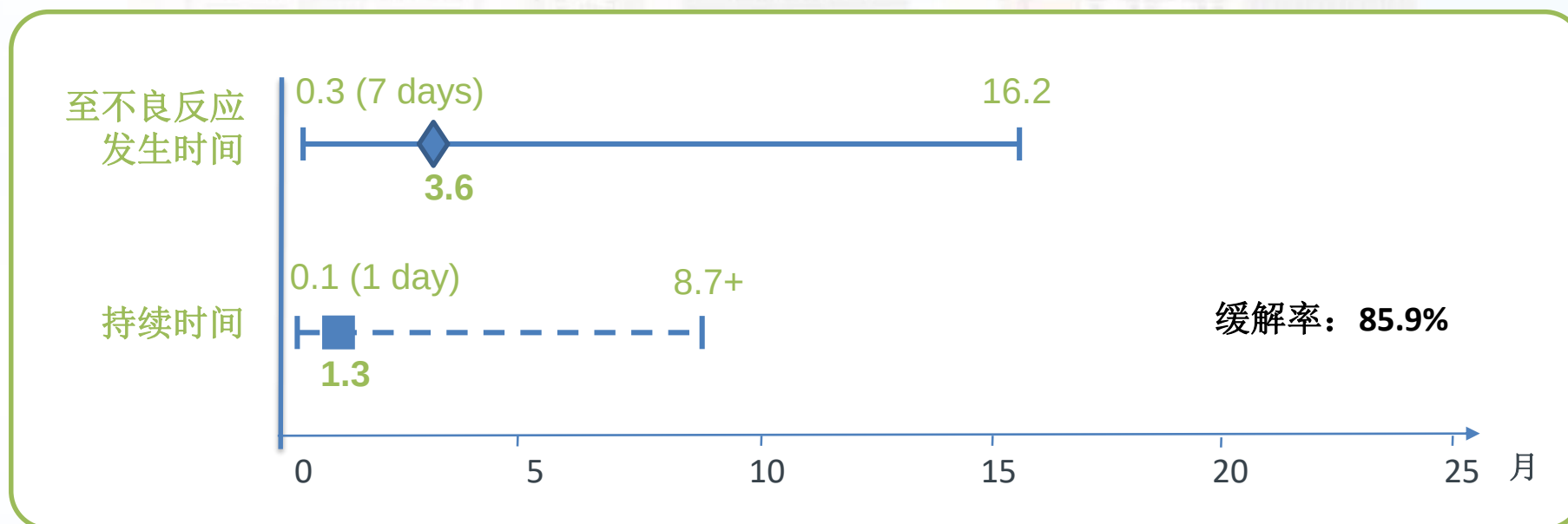
1. 帕博利珠单抗注射液说明书

2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s013lbl.pdf

PD-1抑制剂免疫相关不良反应：结肠炎

n=3830

	1级	2级	3级	4级	5级	致停药不良事件	所有
发生率	-	0.4%	1.1%	<0.1%	-	0.5%	1.9%



PD-1抑制剂免疫相关不良反应： 结肠炎监测与管理

如果存在以下情况，需及时报告²：

- 有腹泻
- 或严重腹痛
- **危险信号³：**
 - 胃肠道功能改变；食欲下降
 - 腹胀，恶心
 - 排便更频繁；大便性状从稀便改为水样便
 - 腹痛
 - 发热



免疫相关结肠炎管理措施¹：

- **≥2级不良反应：**
 - 激素治疗（初始剂量：强的松1-2mg/kg/d，或等效激素，随后逐渐减量）
- **2级或3级不良反应：**
 - 暂停使用
- **4级不良反应**
 - 永久停用



护理原则

- 与基线评估比较；记录排便频率并分级。
- 早期发现并评价患者症状
- 对症状分级，确定护理水平和需要的干预。
- 如果怀疑结肠炎症状，应进行实验室检查并到诊室就诊，早期干预

管理总体策略：

排除感染、非感染和疾病相关病因

1. 帕博利珠单抗注射液说明书

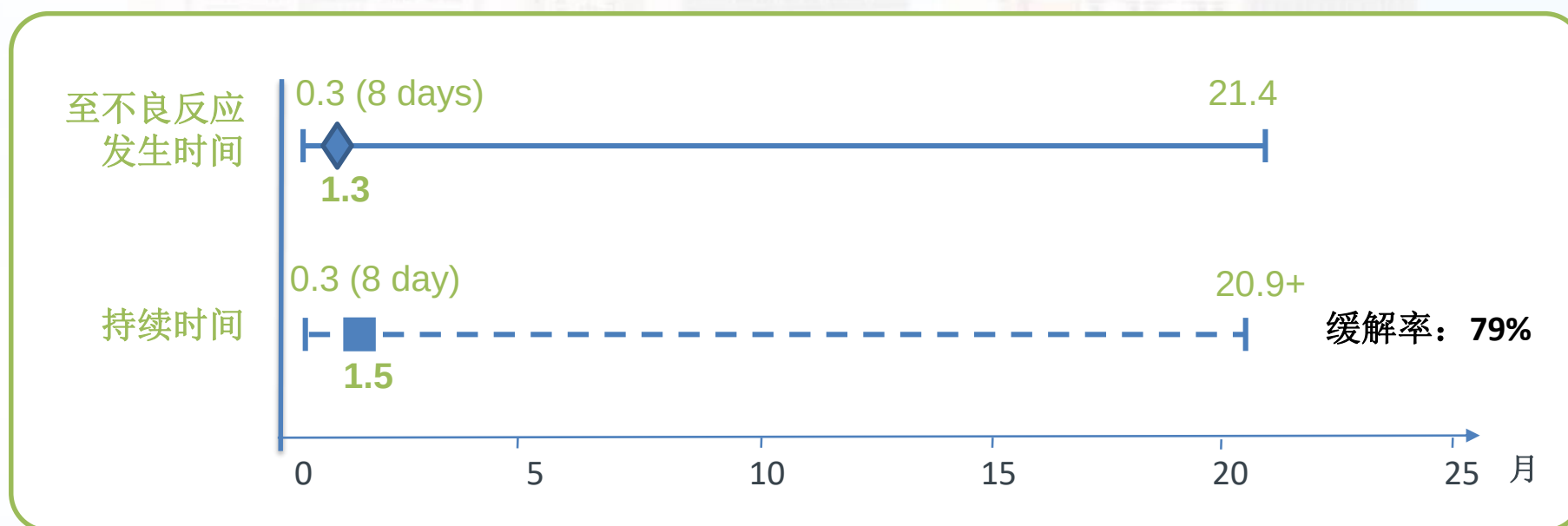
2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s013lbl.pdf

3. Suzanne McGettigan. Clinical Journal of Oncology Nursing 2017; 21(4 suppl): 43-51.

PD-1抑制剂免疫相关不良反应：肝炎

n=3830

	1级	2级	3级	4级	5级	致停药不良事件	所有
发生率	-	0.1%	0.4%	<0.1%	-	0.2%	0.6%



PD-1抑制剂免疫相关不良反应： 肝炎监测与管理

如果存在以下情况，需及时报告²：

- 黄疸
- 严重恶心或呕吐
- 或容易擦伤或出血



免疫相关肝炎管理措施¹：

- **2级不良反应：**
 - 激素治疗（初始剂量：泼尼松0.5-1mg/kg/d，或等效激素，随后逐渐减量）
- **≥3级不良反应：**
 - 激素治疗（初始剂量：泼尼松1-2mg/kg/d，或等效激素，随后逐渐
- **根据肝酶严重程度：**
 - 暂停或永久停药



护理策略：

注意卧床休息，饮食指导（伴有肝性脑病的，限制蛋白摄入），监测肝功能、监测肝炎病毒DNA拷贝数，使用护肝药等

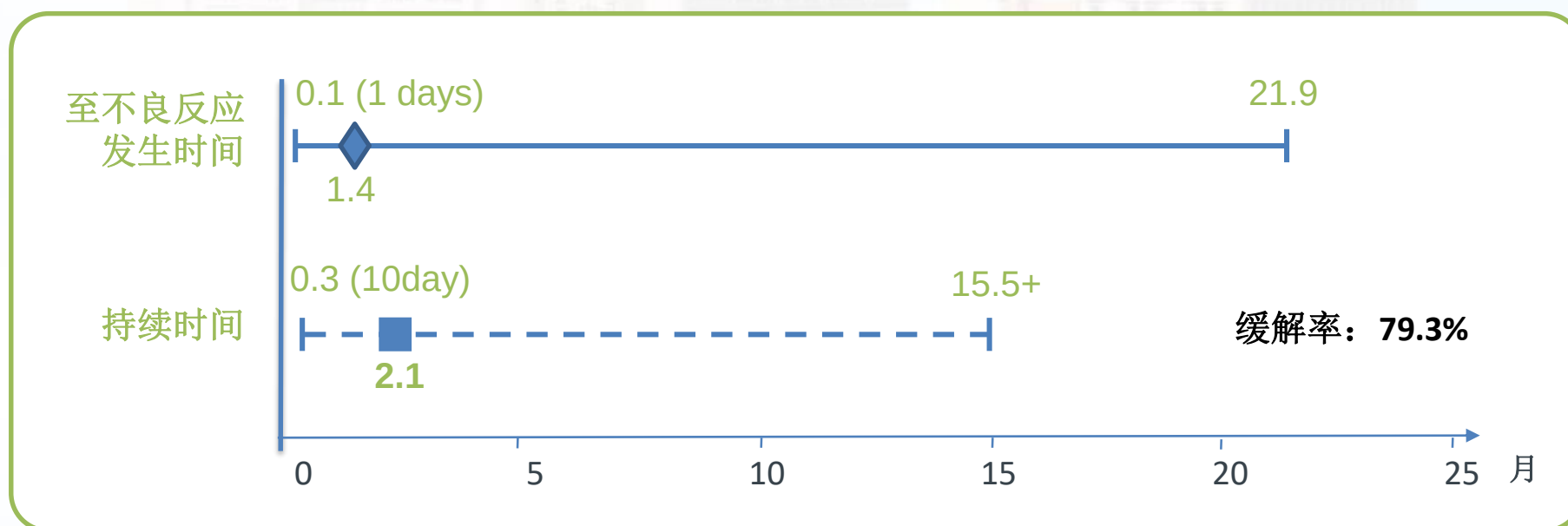
1. 帕博利珠单抗注射液说明书

2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s013lbl.pdf

PD-1抑制剂免疫相关不良反应：甲亢

n=3830

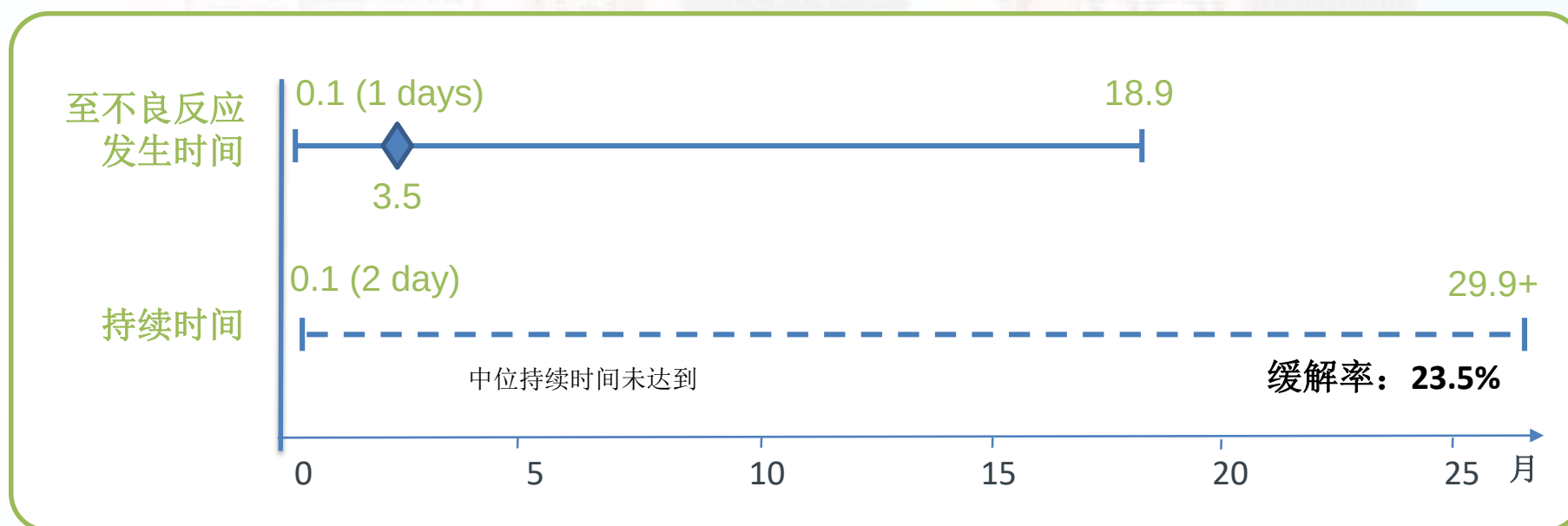
	1级	2级	3级	4级	5级	致停药不良事件	所有
发生率	-	0.8%	0.1%	-	-	0.1%	3.5%



PD-1抑制剂免疫相关不良反应：甲减

n=3830

	1级	2级	3级	4级	5级	致停药不良事件	所有
发生率	-	6.6%	0.1%	-	-	<0.1%	9%



PD-1抑制剂免疫相关不良反应： 甲亢、甲减监测与管理

如果存在以下情况，需及时报告²：

- 出现甲亢或甲减的症状和体征



**护理策略：观察症状变化
指导患者依从用药**

监测¹：

- 监测患者甲状腺功能（起始治疗、治疗期间、根据临床评估需要）
- 需注意甲状腺疾病的临床症状和体征

免疫相关甲状腺疾病管理措施¹：

- 根据临床指征：
 - 甲减可使用激素替代治疗，无需中断替代治疗，或使用皮质类固醇。可以对症处理甲状腺功能亢进
- 发生≥3级甲亢：
 - 暂停使用，直至恢复至≤1级，3级或4级甲亢改善至2级或更低，如需要可考虑在皮质类固醇剂量降低后继续使用



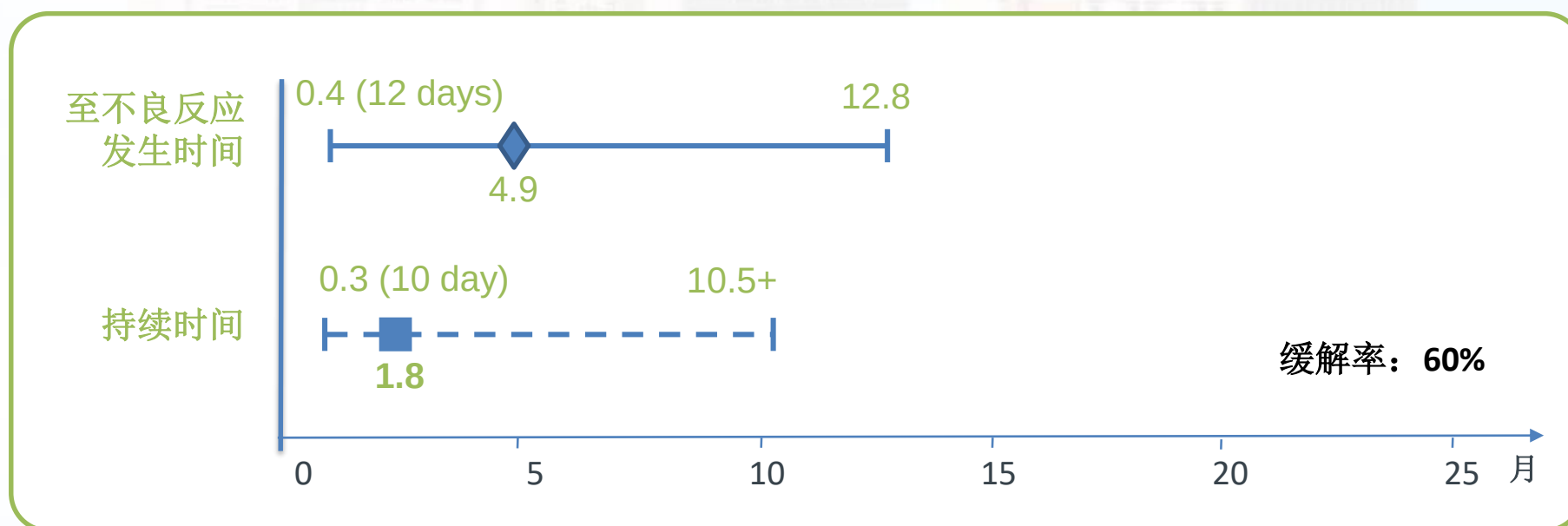
1. 帕博利珠单抗注射液说明书

2. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s013lbl.pdf

PD-1抑制剂免疫相关不良反应：肾炎

n=3830

	1级	2级	3级	4级	5级	致停药不良事件	所有
发生率	-	0.1%	0.3%	<0.1	-	0.2%	0.4%



PD-1抑制剂免疫相关不良反应： 肾炎监测与管理

如果存在以下情况，需及时报告²：

- 出现肾炎的症状和体征



护理策略：

观察尿液（量、性质）、尿蛋白、血压、
浮肿等症状变化

监测¹：

- 监测患者肾功能变化

免疫相关甲状腺疾病管理措施¹：

- **≥2级不良反应：**
 - 激素治疗（初始剂量：泼尼松1-2mg/kg/d，或等效激素，随后逐渐减量）
- **2级不良反应：**
 - 暂停PD-1抑制剂治疗
- **3级或4级不良反应（威胁生命的）：**
 - 永久停用



特殊人群irAEs的管理

i. 有自身免疫疾病史的患者

- 837例有基础自身免疫疾病的患者使用PD-1/PDL-1抑制剂

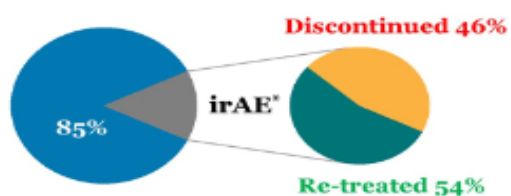
	N=837 (%)
甲状腺异常	250 (30%)
银屑病	145 (17%)
白癜风	79 (9%)
1型糖尿病	42 (5%)
类风湿性关节炎	34 (4%)
雷诺综合症	30 (4%)
慢性胃炎	20 (2%)
结节病	18 (2%)

	患者比例
所有 irAEs	17%
G3-4 irAEs	4%
需要系统性激素治疗的 irAEs	6%
潜在的自身免疫性疾病加重	9%
潜在的自身免疫性疾病加重 发生G3-4不良反应	3%

管理建议:

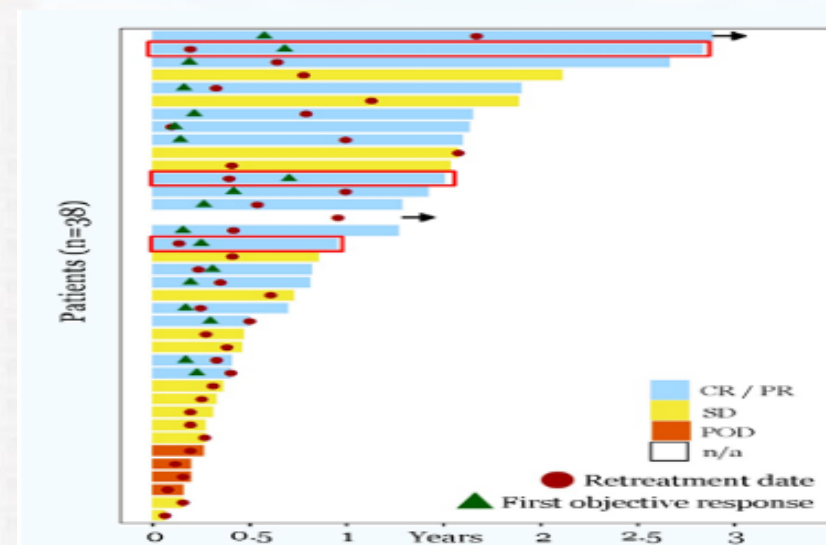
- 需密切关注有基础免疫病患者免疫治疗的风险
- 应警惕小部分患者应用ICIs治疗后原有自身免疫疾病恶化的情况，但如患者仅有器官特异性的自身免疫性反应且治疗后疾病可控（如仅有白癜风或激素替代治疗可控的内分泌器官功能不全），可根据个体化的风险获益来决定治疗选择。一旦此类患者接受ICIs治疗，则必须接受更紧密的监测。

ii. 既往曾出现irAEs的患者再次治疗



共482例NSCLC患者接受I-O治疗，15%患者出现irAE而导致治疗延迟或停药，其中38例患者再次接受治疗。

	Same irAE No. (%)	New irAE No. (%)
Total	9 (24)	10 (26)
Grades of the recurrent irAE		
Grade 1 and 2	3 (33)	8 (80)
Grade 3 and 4	6 (67)	2 (20)
Corticosteroid used:		
Oral	6 (67)	4 (40)
Intravenous	2 (22)	2 (20)
Steroid taper > 4 weeks	5 (62)	5 (50)
Anti-TNF	0 (0)	2 (20)
Grade of irAE following treatment:		
Resolved/improved, Grades 0 and 1	8 (89)	8 (80)
Stabilized, Grade 2	1 (11)	0 (0)
Did not improve; deaths related to irAE	0 (0)	2 (20) Pneumonitis Colitis



- 再次使用免疫检查点抑制剂，应答有限
- 只有3位患者再次免疫检查点抑制剂出现应答，只占再次使用免疫检查点抑制剂总患者的8% (3/38)

- irAEs导致停药后再次使用PD-(L)1抑制剂导致半数患者再次出现相同或新的irAEs，大多数患者再次出现相同或新的irAEs能较好控制

管理建议：
 曾出现irAEs的患者再次接受ICIs治疗时应紧密监测

总结

免疫检查点单抗与化疗、靶向治疗的机制不同，导致的不良反应谱不同

irAES大部分是可逆的，并可很好控制

早期识别和早期检测是irAE管理的关键，特殊人群的管理需要谨慎

护理人员加强与IO治疗患者教育、沟通，对irAE进行监测

对不同类型irAE，进行综合性评估、治疗、护理



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

THANK YOU!

Sun Yat-sen University Cancer Center

創新 | 敬業 | 友愛 | 誠實

