非小细胞肺癌围手术期免疫治疗
相关不良反应管理的临床诊疗建议

倪军  黄淼  张力  吴楠  梁军  刘谦  王洁  吴一龙  许扬  李单青  杨跃  李少雷  梁乃新  鲁方亮
吕超  吕玮  斯晓燕  谭锋维  刘德若  刘宏旭  王长利  杨帆  杨跃  张兰军  支修益  钟文昭  管宇宙
郭沛海  何春霞  李少雷  李玥  姜涛  李单青  李鹤成  廖永德  刘阳  刘俊  刘德若  刘宏旭  刘伦旭
王洁  高树庚  胡坚  姜涛  李单青  李鹤成  廖永德  刘阳  刘俊  刘德若  刘宏旭  刘伦旭  王洁  吴一龙
张奉春  张抒扬  陈椿  陈军  方文涛  高树庚  胡坚  姜涛  李单青  李鹤成  廖永德  刘俊  刘德若  刘宏旭
刘俊  刘德若  刘宏旭  刘建阳  刘伦旭  王洁  吴一龙  张奉春  张抒扬  陈椿  陈军  方文涛  高树庚
胡坚  姜涛  李单青  李鹤成  廖永德  刘俊  刘德若  刘宏旭  刘伦旭  王洁  吴一龙  张奉春  张抒扬

【摘要】背景与目的肺癌围手术期治疗(术前新辅助治疗及术后辅助治疗)作为手术的重要辅助手段，已成为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)全程管理中越来越重要的环节。近年来，小规模临床研究发现免疫新辅助治疗主要病理缓解率明显提升，甚至达到完全病理缓解，有望成为NSCLC治疗的重要组成部分。然而，免疫新辅助治疗带来疗效和生存获益，同时，其相关严重不良反应(延误手术、丧失手术机会、死亡等)备受关注。本诊疗建议目的是针对免疫检查点抑制剂相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)形成适合国内医疗现状的诊疗方案。

方法本文由胸外科专家、肿瘤学专家、胸内科专家以及irAE相关科室专家(消化内科、呼吸内科、心血管内科、感染内科、血液内科、内分泌科、风湿免疫科、神经内科、皮肤科和急诊科)共同完成本诊疗意见的制定工作。专家充分参考irAE指南、胸外科公开发表的大型临床研究数据以及国内医生的临床实战经验和公开发表个案，多学科反复讨论，形成针对围手术期免疫治疗相关不良反应的诊疗建议。

结果本诊疗意见涵盖irAE相关的预防、评估、检查、治疗和监测全过程，以便全面、有效的指导临床工作。

结论围手术期irAE管理是肺癌免疫围手术期治疗的重要组成部分，随着免疫围手术期治疗的不断发展，未来需要更多的研究，以优化围手术irAE的诊疗。

【关键词】肺肿瘤；围手术期免疫治疗；免疫相关不良事件；诊疗建议

Clinical Recommendations for Perioperative Immunotherapymduced Adverse Events in Patients with Non-small Cell Lung Cancer
Jun Ni1, Miao HUANG2, Li ZHANG, Nan WU, Chunxue BAI, Liang'an CHEN, Jun LIANG, Qian LIU, Jie WANG, Yilong WU, Fengchun ZHANG, Shuyang ZHANG, Chun CHEN, Wentao FANG, Shugeng GAO, Jian HU, Tao JIANG, Shanqing LI, Hecheng LI, Yongde LIAO, Yang LI, Deruo LIU, Huijuan ZHU, Junling ZHUANG

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.06

倪军和黄淼为共同第一作者

作者单位:100730 北京, 中国医学科学院北京协和医院(倪军,张力,张奉春,张抒扬,李单青,李少雷,李玥,梁乃新,吕超,吕玮,斯晓燕,王汉萍,王江山,杨华夏,朱惠娟,庄俊玲,卓明磊); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊)

100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊)

100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊); 200032 上海, 复旦大学呼吸病研究所(白春霞); 100142 北京, 北京大学肿瘤医院(黄淼,吴楠,杨跃,李少雷,鲁方亮,吕超,阎石,卓明磊)
Abstract

Background and objective Perioperative treatment has become an increasingly important aspect of the management of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Small-scale clinical studies performed in recent years have shown improvements in the major pathological remission rate after neoadjuvant therapy, suggesting that it will soon become an important part of NSCLC treatment. Nevertheless, neoadjuvant immunotherapy may be accompanied by serious adverse reactions that lead to delay or cancelation of surgery, additional illness, and even death, and have therefore attracted much attention. The purpose of the clinical recommendations is to form a diagnosis and treatment plan suitable for the current domestic medical situation for the immune-related adverse event (irAE).

Methods This recommendation is composed of experts in thoracic surgery, oncologists, thoracic medicine and irAE related departments (gastroenterology, respirology, cardiology, infectious medicine, hematology, endocrinology, rheumatology, neurology, dermatology, emergency section) to jointly complete the formulation. Experts make full reference to the irAE guidelines, large-scale clinical research data published by thoracic surgery, and the clinical experience of domestic doctors and publicly published cases, and repeated discussions in multiple disciplines to form this recommendation for perioperative irAE. Results This clinical recommendation covers the whole process of prevention, evaluation, examination, treatment and monitoring related to irAE, so as to guide the clinical work comprehensively and effectively.

Conclusion Perioperative irAE management is an important part of immune perioperative treatment of lung cancer. With the continuous development of immune perioperative treatment, more research is needed in the future to optimize the diagnosis and treatment of perioperative irAE.

Keywords Lung neoplasms; Perioperative immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor related adverse events; Clinical recommendation

This clinical recommendation covers the whole process of prevention, evaluation, examination, treatment and monitoring related to irAE, so as to guide the clinical work comprehensively and effectively.

Conclusion Perioperative irAE management is an important part of immune perioperative treatment of lung cancer. With the continuous development of immune perioperative treatment, more research is needed in the future to optimize the diagnosis and treatment of perioperative irAE.

Keywords Lung neoplasms; Perioperative immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor related adverse events; Clinical recommendation

2015年以来以程序性死亡因子-1（programmed cell death-1, PD-1）单抗，程序性死亡因子-1配体（programmed cell death ligand-1, PD-L1）单抗为代表的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）在晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）治疗中的数据不断公布[1-3]，陆续在多个国家和/or地区获批二线、后线及一线治疗的适应证，开启了NSCLC免疫治疗时代。2017年PACIFIC研究[4]的结果表明，将免疫治疗进一步前移，应用于不可
切除III期NSCLC患者化放同步治疗后的维持治疗, 取得了较传统放化疗更优的生存, 成为III期不可切除NSCLC的标准治疗模式, 改变了临床实践。为了提高局部进展期患者治愈率和延长患者的无病生存期 (disease free survival, DFS), 围手术期免疫治疗的临床研究正在陆续开展。切除NSCLC中新辅助免疫治疗杀伤肿瘤同时, 能够触发机体释放更多肿瘤抗原激活T细胞, 同时活化T细胞通过血管和淋巴管达到微病灶, 引发更大范围的抗肿瘤免疫反应, 从而达到降期、提高R0切除率、控制微卫星灶、提高总生存期 (overall survival, OS) 率等新辅助治疗目标。新辅助的治疗模式包括免疫单药、双免疫治疗、化疗联合/序贯免疫治疗、放化疗联合免疫治疗，结果陆续发表; 术后辅助治疗的II期/III期临床研究也正在进行中, 结果尚未知晓。其中, NADIM、SAKK 16/14等围手术期化疗联合免疫治疗的II期研究[6,7]表明, 化疗联合免疫治疗在早期/局部晚期NSCLC患者新辅助治疗期间达到的效果主要表现在，主要病理缓解 (major pathologic response, MPR) 率可达60%-85%, 病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率可达18.2%-71.4%。并且, NSCLC新辅助治疗的pCR和MPR与OS显著的相关性[8,9]，可以预见免疫围手术期治疗模式未来将有良好的应用前景。

然而, 在临床获益的同时, 却也避免不了免疫治疗相关不良反应的发生机制尚不十分明确, 一些主要的潜在机制包括T细胞对抗存在于肿瘤和正常组织上的抗原的活性增强; 已存在的自身免疫抗体; 炎症细胞因子水平增高; 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 抗体与表达CTLA-4抗体的正常组织直接结合的成分介导的免疫反应增强[13]。然而, 激活的免疫系统也可能会攻击人体正常的器官系统, 引起一系列的irAE, 常见的irAE包括皮肤毒性、内分泌毒性、肝脏毒性、胃肠道毒性、肺毒性、骨骼肌肉毒性、输液反应, 少见的irAE包括神经毒性、血液毒性、肾脏毒性、心脏毒性、眼毒性等。基于免疫检查点抑制剂的独特作用机制, irAE的发生率、严重程度及不良反应类型也有别于传统的化疗。据文献[14]报道, 在接受免疫治疗患者中, 任何级别和≥3级不良事件 (adverse event, AE) 的发生率显著低于单纯化疗 (任何级别AE: 65.8% vs 85.2%, OR=0.35; ≥3级AE: 16.5% vs 41.1%, OR=0.26), 且因AE中断治疗的比例 (6.4% vs 10.8%, OR=0.55, 95%CI: 0.39-0.78) 以及因治疗相关AE死亡的比例 (0.87% vs 1.28%, OR=0.67, 95%CI: 0.46-0.98) 也均较低。另外, 在免疫治疗中, 最常见的irAE是腹泻, 甲氨蝶呤功能减退, 天冬氨酸氨基转移酶转移酶升高、白癜风、丙氨酸氨基转移酶升高、肺炎、腹泻、结肠炎等; irAE通常出现在治疗后的数周至数月之间, 持续时间较长, 且可贯穿整个治疗过程, 甚至在治疗结束后出现。围手术期免疫治疗目前已有II/III期临床研究正在积极探索, 包括CheckMate 816、KEYNOTE-671、IMpower133、AEGEAN等。在大部分既往II/III期研究的主要终点中, 新辅助免疫治疗的MPR为19%-45%, 双免疫联合MPR为33%, 免疫联合化疗MPR高达85%。虽然从前期的II/III期临床研究中看到了围手术期免疫治疗的获益潜力, 但同时也观察到了一些问题, 从各项研究公布
的数据[6-18]中可以看到有一部分患者因不良反应或其他原因导致手术时机延误，手术方式转换，手术效果降低，住院时间延长。患者的经济负担增加，严重者可导致围手术期并发症发生率和病死率的上升。因此，对于接受围手术期免疫治疗的肺癌患者，irAE的精细化管理需要早期识别和应用免疫抑制剂/或免疫调节剂及时干预。因此，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）、美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）等权威指南均指出，预防、评估、检查、治疗和监测五个环节在irAE管理的整体过程中必不可少。

1.1 irAE预防

1.1.1 特殊人群的免疫治疗

免疫治疗在可手术期NSCLC的应用目前处于探索之中，尚需更高级别循证医学证据支持。虽然已完成的研究结果令人振奋，但这些研究纳入病例数量有限，表现的高疾病控制率需要未来大型临床研究的结果进一步证实。因此，在临床实践过程中，需充分评估患者的可能获益与潜在风险，尤其在合并自身免疫性疾病、有器官功能障碍、器官抑制等特殊人群中，应用免疫治疗应当更加谨慎，需充分评估围手术期免疫治疗的安全性和手术本身的安全性。①存在自身免疫性疾病患者：ICls治疗可导致基础疾病复发或严重活动[19,20]，也可诱发新发irAE出现[21]。因此，建议对于这部分人群的免疫抑制情况由专科医生进行密切监测；在启动免疫治疗之前，尽量把泼尼松的剂量控制在<10 mg/d或其等效剂量。自身免疫性神经系统疾病患者或危及生命的自身免疫性疾病患者，尤其是免疫抑制药物不能控制或需要大剂量免疫抑制药物控制病情的患者，不适合免疫治疗；②接受过器官移植或造血干细胞移植患者：接受免疫治疗会导致移植物抗宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）或移植器官衰竭，其中肾移植患者GVHD发病率约为50%，肝移植患者为44%，心脏移植患者为25%[22]。因此在启动免疫治疗前，需要和患者及移植外科医师充分讨论；既往接受过实体器官移植，且发生移植物排斥时有可行替代治疗方案的患者，可能是免疫治疗的适应症（无移植排斥的证据，且处于免疫抑制的维持治疗阶段）；③慢性病毒感染：如ICls与慢性病毒感染间相互作用尚不清楚，因此临床试验中排除了乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）慢性病毒感染患者。目前认为，ICls治疗HBV、HCV感染的肝细胞癌患者，安全性和疗效与无感染患者相当[23]。对于HIV感染患者非ICls治疗禁忌症，不良事件发生率与疗效相当[24]，少数个案报道[25]认为HIV感染患者CD4+T淋巴细胞明显下降，免疫系统缺陷，ICls治疗难以起效并可能诱发免疫重建炎症综合征。

1.1.2 围手术期患者的选择

免疫检查点抑制剂（PD-1/L1或CTLA-4单抗等）已证实可用于治疗局部晚期或转移性NSCLC，针对可手术期NSCLC的辅助/新辅助免疫治疗的临床试验正在开展当中（表1，表2）。NCCN指南中对于完全切除（R0）的NSCLC，推荐IIa期-IIIa期的患者进行术后辅助治疗（化疗、放疗或靶向治疗），Ia期NSCLC明确不建议辅助化疗，而IIb期合并有高危因素的肺癌，可考虑进行新辅助化疗，但缺乏高级别证据的支持。目前正在进行的术后辅助免疫治疗的临床试验，也正在基于指南的推荐，主要是纳入完全切除的Ib期-IIIa期NSCLC（表3）。对于不完全切除（R1或R2）的IIb期之后的NSCLC，若不考虑二次手术，也可以考虑在术后辅助治疗之后，进行免疫维持治疗。由于ICls在辅助阶段的应用仍未写入指南，目前仍不是常规治疗，根据各地医政管理的要求，需要在病例中完善必要的文书告知工作，并在药学部和医务处进行超适应症备案。注册临床研究入组的患者可以按照研究的入组筛选流程进行。

1.2 irAE评估与检查

免疫治疗前的评估与常规筛查是irAE管理中最重要的一部分，有助于我们筛选出特殊人群，早期识别和干预。在开始ICls治疗之前，需要和患者及移植外科医师充分讨论；既往接受过实体器官移植，且发生移植物排斥时有可行替代治疗方案的患者，可能是免疫治疗的适应症（无移植排斥的证据，且处于免疫抑制的维持治疗阶段）；③慢性病毒感染：如ICls与慢性病毒感染间相互作用尚不清楚，因此临床试验中排除了乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）慢性病毒感染患者。目前认为，ICls治疗HBV、HCV感染的肝细胞癌患者，安全性和疗效与无感染患者相当[23]。对于HIV感染患者非ICls治疗禁忌症，不良事件发生率与疗效相当[24]，少数个案报道[25]认为HIV感染患者CD4+T淋巴细胞明显下降，免疫系统缺陷，ICls治疗难以起效并可能诱发免疫重建炎症综合征。
表 1 新辅助免疫联合或不联合化疗治疗可切除NSCLC的I期/II期临床试验汇总
Tab 1 Summary of phase I/II clinical trials of neoadjuvant immunization combined with or without chemotherapy for resectable NSCLC

| 研究名称 | 研究人群 | 治疗方案 | 例数 | 组织学类型 | EGFR | ALK | PD-L1 | 主要结果 |
|----------|----------|----------|------|-------------|------|------|--------|----------|
| CheckMate 159[24] | I-IIa | Nivolumab×2→S | 22 | 鳞癌, 非鳞癌 | / | / | / | MPR: 45%; pCR: 15% |
| LCMC3[16] | Ib-IIa | Atezolizumab×2→S→Atezolizumab×1 y | 101 | 鳞癌, 非鳞癌 | WT | WT | +/- | MPR: 19%; pCR: 5% |
| NADIM[27] | Ila | Nivolumab+CT×3→S→Nivolumab×1 y | 46 | 鳞癌, 非鳞癌 | WT | WT | +/- | MPR: 80%; pCR: 75% |
| NEOSTAR[28] | I-IIla | Nivolumab+CT×3→S→Nivolumab×1 y | 44 | 鳞癌, 非鳞癌 | / | / | / | MPR: 17% vs 33% (ITT); pCR: 9% vs 29% (ITT) |
| NCT03366766[29] | I-IIa | Nivolumab+CT×3→S | 13 | 鳞癌, 非鳞癌 | WT | WT | +/- | MPR: 85%; pCR: 38% |
| SAKK 16/14[17] | Ila | CT×3→Durvalumab×2→S→Durvalumab×1 y | 68 | 鳞癌, 非鳞癌 | WT | WT | +/- | MPR: 60%; pCR: 18.2% |
| ChiCTR-OIC-17013726[31] | I-IIlb | Sintilimab×2→S→Sintilimab±CT/CT±RT | 40 | 鳞癌, 非鳞癌 | / | / | / | MPR: 40.5%; pCR: 16.2% |
| NCT02716038[30] | I-IIla | Atezolizumab+CT×4→S | 39 | 鳞癌, 非鳞癌 | / | / | +/- | MPR: 57%; pCR: 33% |

CT: 化疗; MPR: 主要病理缓解; pCR: 病理完全缓解; S: 手术; ITT: 意向治疗人群; WT: 野生型; EGFR: 表皮生长因子受体; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; PD-L1: 程序性死亡因子-1; NSCLC: 非小细胞肺癌

表 2 正在进行的可切除NSCLC新辅助免疫联合化疗的III期临床试验汇总
Tab 2 Summary of phase III clinical trials of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in resectable NSCLC

| 研究名称 | 研究人群 | 治疗方案 | 例数 | 组织学类型 | EGFR | ALK | PD-L1 | 预计完成时间 |
|----------|----------|----------|------|-------------|------|------|--------|--------------|
| IMpower030 (NCT03456063) | II-IIIb | CT+Atezolizumab/Placebo×4→S→Atezolizumab/Placebo×1 y | 374 | 鳞癌, 非鳞癌 | WT | WT | +/- | 2025年3月 |
| AEGEAN (NCT03800134) | Ila-IIlb | CT+Durvalumab/Placebo×3→S→Durvalumab/Placebo×1 y | 300 | 鳞癌, 非鳞癌 | WT/m | WT/m | +/- | 2024年1月 |
| KEYNOTE-671 (NCT03425643) | II-IIIb | CT+Pembrolizumab/Placebo×4→S→Pembrolizumab/Placebo×1 y | 786 | 鳞癌, 非鳞癌 | / | / | +/- | 2026年6月 |
| CheckMate 77T (NCT04025879) | Ila-IIlb | CT+Nivolumab/Placebo→S→Nivolumab/Placebo×1 y | 452 | 鳞癌, 非鳞癌 | WT | WT | +/- | 2024年9月 |
| CheckMate 816 (NCT02998528) | Ila-IIla | CT+Nivolumab×3→S vs CT×3→S | 350 | 鳞癌, 非鳞癌 | / | / | +/- | 2023年5月 |

m: 突变

1.2.2 术后评估 ①评估患者神志、呼吸及循环状态；②评估伤口愈合情况；③评估引流管通畅情况；④评估有无排痰困难、皮下气肿、肺内啰音、呼吸音不对称、心律失常等手术并发症；⑤术后评估血常规、血生化、凝血，并根据患者术后情况增加必要的检验检查项目。

1.2.3 常规评估 ①询问患者有无新发症状或原有症状加重，详尽且细致的全身体格检查，评估身高、体重、体力评分 [美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology...
表3 正在进行的可切除NSCLC术后辅助免疫治疗的III期临床试验汇总
Tab 3 Summary of phase III clinical trials of adjuvant immunotherapy after resectable NSCLC

| 研究名称       | 研究人群 | 治疗方案                           | 例数 | 组织学类型 | EGFR | ALK | PD-L1 | 预计完成时间 |
|----------------|----------|-----------------------------------|------|-------------|------|-----|-------|--------------|
| IMpower010     | Ib-Illa  | CT×4 →Atezolizumab/Placebo×1 y    | 1,280| 鳞癌,非鳞癌 | /    | /   | +/-   | 2027年12月   |
| ALCHEMIST-nivo/ANVIL | Ib-Illa | Nivolumab/Observation×1 y±CT/RT | 903  | 鳞癌,非鳞癌 | WT   | WT  | +/-   | 2024年7月    |
| PEARLS/KEYNOTE-091 | Ib/II-Illa | Pembrolizumab/Placebo×1 y±CT | 1,177| 鳞癌,非鳞癌 | /    | /   | +/-   | 2024年2月    |
| ADJUVANT BR.31  | Ib-Illa  | Durvalumab/Placebo×1 y            | 1,360| 鳞癌,非鳞癌 | /    | /   | +/-   | 2024年1月    |
| ALCHEMIST Chemo-IO | Ib-Illa | CT×4 vs CT×4+Pembrolizumab×1 y    | 1,263| 鳞癌,非鳞癌 | WT   | WT  | +/-   | 2024年12月   |

RT: 放疗

表4 基线评估
Tab 4 Baseline assessment

| 检查项目          | I级推荐 | II级推荐 | III级推荐           |
|--------------------|---------|----------|---------------------|
| 临床评估*         |         |          |                     |
| • 体格检查         |         |          |                     |
| • 自身免疫疾病或器官特异性疾病、内分泌疾病或感染性疾病 |         |          |                     |
| • 神经系统评估     |         |          |                     |
| • 排便习惯         |         |          |                     |
| • 吸烟史、家族史、妊娠状况 |         |          |                     |
| • 基线用药情况     |         |          |                     |
| 影像学评估*       |         |          |                     |
| • 胸部、腹部（盆腔）增强CT |         |          |                     |
| • 全身PET/CT       |         |          |                     |
| • 根据临床指征进行头颅MRI、全身骨扫描 |         |          |                     |
| 一般血液学检验c   |         |          |                     |
| • 血常规         |         |          |                     |
| • 血生化         |         |          |                     |
| • 凝血           |         |          |                     |
| • 心肌酶         |         |          |                     |
| • 尿常规         |         |          |                     |
| • 便常规         |         |          |                     |
| • 血糖升高者完善尿酮体、糖化血红蛋白、胰岛素、C肽 |         |          |                     |
| • 根据全身情况完善IAA、ICA、GAD-Ab |         |          |                     |
| 病毒学检验       |         |          |                     |
| • 乙肝五项       |         |          |                     |
| • HIV-Ab, TP-Ab   |         |          |                     |
| • CMV-DNA        |         |          |                     |
| • EBV-DNA        |         |          |                     |
| • 新型冠状病毒抗体（IgM+IgG） |         |          |                     |
| 自身抗体d         |         |          |                     |
| • 抗核抗体谱     |         |          |                     |
| • 抗中性粒细胞胞浆抗体谱 |         |          |                     |
| • 类风湿相关抗体 |         |          |                     |
| • 抗乙酰胆碱酯酶抗体 |         |          |                     |
| • 抗Hu/Yo/RI抗体（血+脑脊液）（针对小细胞肺癌患者） |         |          |                     |
| 皮肤              |         |          |                     |
| • 若出现新发皮肤病变或原有皮肤病变加重，需检查皮肤和黏膜（结膜、口腔黏膜、鼻黏膜、肛周黏膜等） |         |          |                     |
### 表 4 基线评估 (续表)

Tab 4 Baseline assessment (continued)

| 检查项目 | I级推荐 | II级推荐 | III级推荐 |
|---|---|---|---|
| 胰腺 | 血淀粉酶、脂肪酶 | 若有症状，考虑腹部增强CT（胰腺薄扫）或MRCP | |
| 甲状腺 | 甲状腺功能检测：TSH、fT4、fT3 | 若基线甲状腺异常，检查TT3、TT4、fT3、fT4、TPO、TgAb、TRAb | |
| 肾上腺/垂体 | F（晨起首选，8 am），ACTH（8 am） | 若基线检查异常，完善性激素六项（LH、FSH、T、P、E2、PRL、IGF-1） | 垂体MRI |
| 肺 | 血氧饱和度（静息和活动） | 术前常规行肺功能检查，高危患者行动脉血气分析检查 | 推荐行6分钟步行试验 |
| 心血管 | 心电图检查 | 心脏彩超 | 对于基线异常或有症状患者，定期监测，根据需要与心内科会诊进行个体化随访 |
| 骨骼肌肉 | 根据需要进行关节检查/功能评估 | 根据病情，考虑CRP、ESR、CK、肌酶谱、抗核抗体谱、类风湿因子、抗环瓜氨酸多肽抗体检查 | 风湿免疫科会诊 |
| 神经系统 | 根据需要进行神经系统检查/功能评估 | 根据需要与神经内科会诊进行个体化评估、随访 | |

*: 需要详细了解患者的症状、诊疗经过、治疗相关不良反应，既往史（特别是自身免疫性疾病、免疫缺陷性疾病、结核病、病毒性肝炎、器官移植等）、过敏史、家族史（特别是自身免疫性疾病或免疫缺陷性相关家族史）；询问是否具有免疫系统疾病相关的症状和体征，包括脱发、光过敏、蝶形红斑、盘状红斑、猖獗龋齿、反复发作的口腔溃疡和（或）外阴溃疡、葡萄膜炎、眼干、口干、关节痛、关节肿胀、炎性腰背痛、肌痛、肌无力、肌痛性肌炎等；影像学检查：胸腹部增强CT、头部增强MRI、全身骨显像，评估原发灶情况及有无远处转移；推荐行全身PET/CT进行分期；**: 血常规、血生化（AST、ALT、ALP、GGT、TBil、DBil、TP、Alb）；凝血（PT、APTT、Fib、INR、D-dimer）；心肌酶（肌酸激酶、CK、CK-MB、cTnI、BNP/NT-proBNP）；尿常规（尿蛋白、红细胞）；便常规（潜血、红细胞、白细胞）；炎症指标：CRP、ESR、白介素-6、白介素-8、白介素-10、肿瘤坏死因子-α、铁蛋白；*：自身抗体：ANA、抗ds-DNA、抗RNP、抗SSA、抗SSB、抗Scl-70、抗Jo-1、AMA-M2；抗中性粒细胞胞浆抗体；抗环瓜氨酸多肽抗体、抗核周因子、抗角蛋白抗体、类风湿因子；e：内分泌相关指标：TSH、FT3、FT4、A-Tg、A-TPO；ACTH（8 am）、F（8 am）；FSH、LH、T、E2、P、PRL、IGF-1、GH。

PET/CT：正电子发射计算机断层显像；MRI：核磁共振；CT：电子计算机断层扫描；IAA：胰岛素自身抗体；ICA：胰岛细胞抗体；GAD-Ab：谷氨酸脱羧酶抗体；HIV-Ab：人类缺陷病毒抗体；TP：梅毒螺旋体抗体；CMV-DNA：巨细胞病毒核酸；EBV-DNA：EB病毒核酸；TSH：促甲状腺激素；FT4：游离甲状腺素；FT3：游离三碘甲状原氨酸；TT4：总甲状腺素；TT3：总三碘甲状原氨酸；TPO：抗甲状腺微粒体抗体；TgAb：抗甲状腺球蛋白抗体；TRAb：促甲状腺素受体抗体；F：血皮质醇；ACTH：促肾上腺皮质激素；LH：促卵泡刺激素；T：睾酮；P：孕酮；E2：雌二醇；PRL：催乳素；IGF-1：胰岛素样生长因子；CRP：C反应蛋白；ESR：血沉；CPK：肌酸磷酸激酶；AST：谷草转氨酶；ALT：谷丙转氨酶；ALP：血清碱性磷酸酶；GGT：γ-谷氨酰转肽酶；PT：凝血酶原时间；APPT：活化部分凝血活酶时间；Fib：纤维蛋白原；D-dimer：D-二聚体；CK：肌酸激酶；CMK-BB：肌酸激酶同工酶；CtnI：心肌肌钙蛋白；BNP：B型钠尿肽；NT-proBNP：脑钠肽前体；AMA-M2：抗核抗体抗体M2亚型。
效仍有待大型I期临床试验的结果。另外，PD-1/L1抑制剂+CTLA-4抑制剂的双免疫治疗，尚需大样本研究证实其在围手术期治疗中的安全性。关于新辅助免疫治疗的最佳疗程目前尚无结论，当前的临床研究大多经验性地选择在术前进行2-4个周期的新辅助治疗。

目前关于NSCLC围手术期免疫治疗的III期临床研究，更热衷于在术前完成3-4个周期的化疗联合免疫新辅助治疗，术后进行免疫单药联合/不联合化疗的辅助治疗。对于术前未经治疗，直接手术的Ib期-IIIa期NSCLC来说，目前的III期临床研究很少采用化疗联合免疫的辅助治疗的方案，而更倾向于采用序贯治疗，比如IMpower010和ALCHEMIST研究，均设计了标准术后辅助化疗4个周期之后序贯免疫单药维持治疗组。然而考虑到围手术期化疗对术后5年生存率的改善仅有5%，效果甚微，因此ANVIL、PEARLS、BR.31这三项研究，均将术后辅助化疗设计为可选项，而免疫单药维持治疗的时间均设计为1年。

总而言之，围手术期免疫治疗的方案选择，暂无高级别的循证医学证据支持。前期结果表明，新辅助免疫联合化疗取得了较好的病理缓解率，但高MPR率/pCR率能否转化为生存获益，尚需等待III期临床试验的研究结果证实。而对于术后辅助治疗来说，生存指标是最为重要的评价标准，而目前的术后辅助研究大多需2024年以后才能完成，在得到结论之前，无论是化疗联合ICIs、化疗序贯ICI，或是单独/双药ICI，都值得尝试和探索。

1.4 围手术期irAE

1.4.1 术前irAE  新辅助免疫治疗多在2个-4个周期完成，一些小样本的II期临床研究，重点探索了免疫治疗对于外科手术的影响。LCMC3研究[28]初步汇报了101例早期可切除NSCLC患者，术前2个周期Atezolizumab之后，3级-4级不良反应发生率为29%，主要为疲劳、发热、食欲减退、转氨酶升高、恶心、关节痛、流感样症状、腹泻、肺炎、贫血等，但患者总体耐受良好，未出现手术延迟。NEOSTAR研究[28]评估了Nivolumab单药对比Nivolumab联合Ipilimumab双药免疫新辅助治疗，两组之间不良反应发生率无显著差异，3级-5级不良反应的发生率为23%和37%。但目前新辅助免疫治疗几乎均为I期/II期小样本探索性研究，随访时间较短，数据不完整，对于新辅助免疫治疗相关irAE无法窥其全貌，仍需待更多大规模、前瞻性、长期随访研究结果披露。既往的经验和数据告诉我们，在晚期肿瘤患者中，多种irAE类型均有出现的可能，影响患者预后；而对于可手术的肺癌患者，围手术期irAE也必然会对其后续治疗产生深远影响。因此，良好而规范的围术期免疫不良反应管理，不仅能够保证整体治疗方案的顺利实施，也会对患者临床结局的改善起到积极正向的作用，广大的肺癌从业临床医生应给予足够的重视。

2 irAE治疗

2.1 irAE分级 免疫检查点抑制剂对T细胞功能的激活会导致一系列炎症性不良事件的发生，对其进行确切的病理生理学机制尚未完全了解，目前认为irAE可能通过自身反应性T细胞，自身抗体和细胞因子等多种途径产生。irAE涉及全身多个系统及器官，具体分级根据受累靶器官不同而有所差异。一般而言，1-2级不良反应无需住院治疗，患者无症状或症状轻微；3级不良反应需住院治疗，患者出现显著症状或症状持续加重；4级不良反应需考虑收入重症监护病房治疗。患者出现威胁生命的症状或体征（表5）。

2.2 一般原则 ①坚持以“预防、评估、检查、治疗、监测”作
表 5 irAE分级
Tab 5 irAE classification

| 所属器官或系统 | 疾病名称 | 分级 |
|----------------|----------|------|
| 注射反应       |          |      |
|                |          | G1:  | 轻度暂时性反应，无需暂停注射，无需特殊治疗 |
|                |          | G2:  | 暂停输液，立即给与系统性治疗（抗组胺药物、NSAIDs、阿片类药物、静脉补液），药物治疗≤24 h |
|                |          | G3:  | 初始治疗后症状延长或反复发作（治疗后症状五显著改善或暂停输液后症状仍反复）住院治疗；需要其他医疗干预措施 |
|                |          | G4:  | 威胁生命，需要紧急干预 |
|                |          | G5:  | 死亡 |
|                |          |      |
|                |          | G1:  | T≥38°C，无低血压，无低氧血症 |
|                |          | G2:  | T≥38°C，低血压（无需血管活性药物），和/或低氧血症（鼻导管≤6 L/min） |
|                |          | G3:  | T≥38°C，低血压，需1种血管活性药物，和/或低氧血症（高流量），面罩、Venturi面罩 |
|                |          | G4:  | T≥38°C，低血压，需多种血管活性药物，和/或低氧血症（有创或无创机械通气） |
|                |          |      |
|                |          | G1:  | 皮损<10%体表面积，无症状 |
|                |          | G2:  | 皮损在10%-30%BSA之间，有或无（瘙痒/灼热/紧绷） |
|                |          | G3-G4: | 皮损>30%，有或无（瘙痒/灼热/紧绷） |
|                |          |      |
|                |          | G1:  | 皮疹<10%体表面积，无症状 |
|                |          | G2:  | 皮疹在10%-30%BSA之间，有或无（瘙痒/灼热/紧绷） |
|                |          | G3-G4: | 皮疹>30%，有或无（瘙痒/灼热/紧绷） |
|                |          |      |
|                |          | G1:  | 皮疹<10%体表面积，无症状 |
|                |          | G2:  | 皮疹在10%-30%BSA之间，有或无（瘙痒/灼热/紧绷） |
|                |          | G3-G4: | 皮疹>30%，有或无（瘙痒/灼热/紧绷） |
|                |          |      |
|                |          | G1:  | 单个最大直径≤10 mm，伴或不伴破溃出血 |
|                |          | G2:  | 单个最大直径>10 mm，伴或不伴破溃出血 |
|                |          | G3:  | 呈泛发性，可以并发皮肤感染，可能需要住院治疗 |
|                |          | G4:  | 多发和泛发，威胁生命 |
|                |          | G5:  | 死亡 |
|                |          |      |
|                |          | G1:  | 无症状；病变局限于一叶肺或病变范围<25%的肺实质 |
|                |          | G2:  | 出现新的呼吸道症状或原有症状加重，包括气短/咳嗽/胸痛/发热，以及所需吸氧条件升高 |
|                |          | G3:  | 症状严重，病变累及所有肺叶或>50%肺实质，日常活动受限 |
|                |          | G4:  | 急及生命的呼吸损害 |

为免疫检查点抑制剂安全管理的重要原则，做到早期发现、准确诊断、精准治疗；②鼓励与特定疾病的专科医生密切协商；复杂病例或多系统irAE可能需要转诊至三级医疗机构进行诊治，对可疑重症irAE需争分夺秒，避免延误最佳治疗时机；③出现≥2级irAE应暂停ICIs治疗，若症状或/和实验室检查降至1级及以下可恢复治疗；若症状持续
### 表 5 irAE分类（续表）
Tab 5 irAE classification (continued)

| 所属器官或系统 | 疾病名称 | 分级 |
|----------------|---------|------|
| **消化系统** | 腹泻 | G 1: 小于4次, G 2: 4次-6次, G 3-G4: >6次, 结肠炎症状, 血红蛋白不正常, 缺血性肠病, 穿孔, 毛细血管出血 |
| | 结肠炎 | G 1: 没有关于4次/d, G 2: >4次/d, 轻度结肠炎, G 3-G4: >6次/d, 结肠炎症状, 血红蛋白不稳定, 缺血性肠病, 穿孔, 毛细血管出血 |
| | | 疼痛, ESR正常 |
| | | G 2: >6次/d, 轻度结肠炎, ESR异常 |
| | | G 3-G4: >6次/d, 结肠炎症状, 血红蛋白不稳定, 缺血性肠病, 穿孔, 毛细血管出血 |
| | | 伴重度肠绞痛, 全身中毒症状 (T≥37.5°C, HR≥90 bpm, HGB<10.5 g), ESR≥30 mm/h, 体重迅速下降 |
| | 转氨酶升高 | G 1: <3 ULN, G 2: 3-5 ULN, G 3: >5-20 ULN, G 4: >20 ULN |
| | 高胆红素血症 | 转氨酶>3 ULN, 胆红素>1.5 ULN |
| | 高淀粉酶血症 | 转氨酶>3 ULN, 胆红素>1.5 ULN |
| | 心肌炎 | G 1: AMY≤3 ULN+LIP≤3 ULN, G 2: AMY/LIP 3-5 ULN, G 3-G4: AMY/LIP>5 ULN |
| | 心肌病 | G 1: 非特异性心肌病, 心脏标志物检测值或心电图异常 |
| | 心律失常 | G 1: 非特异性心律失常, 心脏标志物检测值或心电图异常 |
| | 心肌缺血 | G 1: 非特异性心肌缺血, 心脏标志物检测值或心电图异常 |
| **内分泌系统** | 亚临床甲减 | TSH升高 (4 mIU/L-10 mIU/L), 游离T4正常 |
| | | TSH升高 (>10 mIU/L), 游离T4正常 |
| | | TSH正常或降低, 游离T4降低, 考虑中枢性甲减 |
| | 甲亢 | G 1: TSH<10 mIU/L, 无症状, 只需临床或诊断性观察, 无需治疗 |
| | | G 2: 甲亢, TSH>10 mIU/L, 有症状, 使用药物性症状治疗并观察活动 |
| | | G 3: 病情严重, 需要住院治疗 |
| | 甲状腺功能减退症 | G 1: TSH<10 mIU/L, 无症状, 只需临床或诊断性观察, 无需治疗 |
| | | G 2: 甲减, TSH>10 mIU/L, 有症状, 使用药物性症状治疗并观察活动 |
| | | G 3: 病情严重, 需要住院治疗 |
| | | G 4: 危及生命, 需要紧急干预处理 |
| 神经系统 | 重症肌无力 | G 1: 无症状, 任何涉及颅内神经病变均为G2 |
| | | G 2: 限制ADL节律, G 3-G4: 限制自理能力, 限制行走, 任何程度的吞咽困难, 面部无力, 呼吸机无力或快速进展性症状限制行走或呼吸 |
| | 格林巴利综合征 | G 1: 非特异性格林巴利综合征, G 2: 限制ADL评分 |
| | 周围神经病 | G 3-G4: 限制自理能力, 限制行走, 任何程度的吞咽困难, 面部无力, 呼吸机无力或快速进展性症状限制行走或呼吸 |
| | 多发性硬化症 | G 1: 多发性硬化, G 2: 限制ADL评分 |
| | 视神经炎 | G 3-G4: 限制自理能力, 限制行走, 任何程度的吞咽困难, 面部无力, 呼吸机无力或快速进展性症状限制行走或呼吸 |
| | | G 4: 危及生命, 需要紧急干预处理 |
| | 横断性脊髓炎 | G 1: 非特异性横断性脊髓炎, G 2: 限制ADL评分 |
| | | G 3-G4: 限制自理能力, 限制行走, 任何程度的吞咽困难, 面部无力, 呼吸机无力或快速进展性症状限制行走或呼吸 |
| | | G 4: 危及生命, 需要紧急干预处理 |
| | 面神经麻痹 | G 1: 非特异性面神经麻痹, G 2: 限制ADL评分 |
| | | G 3-G4: 限制自理能力, 限制行走, 任何程度的吞咽困难, 面部无力, 呼吸机无力或快速进展性症状限制行走或呼吸 |
| | | G 4: 危及生命, 需要紧急干预处理 |
表 5 irAE 分级（续表）

| 所属器官或系统 | 疾病名称 | 分级 |
|----------------|---------|------|
| 风湿免疫系统 | 炎性关节炎 | 1. G1: 轻度疼痛, 伴有炎症、红斑或关节肿胀 |
| | | 2. G2: 中度疼痛伴炎症、红斑或关节肿胀的迹象, 影响使用工具性日常生活活动 |
| | | 3-4. G3-G4: 伴有炎症、红斑或关节肿胀迹象的剧烈疼痛; 皮肤或皮肤粘膜损伤; 个人自理能力受限 |
| | 肌炎 | 1. G1: 轻度症状伴或不伴疼痛 |
| | | 2. G2: 中度症状伴或不伴疼痛, 影响使用工具性日常生活活动 |
| | | 3-4. G3-G4: 严重症状伴或不伴疼痛, 个人自理能力受限 |
| | 风湿性多肌痛 | 轻度: 轻度疼痛和/或僵硬, 日常生活活动不受限 |
| | | 中/重度: 影响工具性日常生活活动或自理能力的疼痛和/或僵硬 |
| | 巨细胞动脉炎 | 视力改变、头痛、头皮压痛、下颌跛行 |
| 血液系统 | 自身免疫性溶血性贫血 | 1. G1: Hgb<LLN-100 g/L |
| | | 2. G2: Hgb<100 g/L-80 g/L |
| | | 3. G3: Hgb<80 g/L |
| | | 4. G4: 危及生命, 需要紧急干预治疗 |
| | 免疫性血小板减少 | 1. G1: 血小板<100/μL |
| | | 2. G2: 血小板<75/μL |
| | | 3. G3: 血小板<50/μL |
| | | 4. G4: 血小板<25/μL |
| | AA | 中度AA: ①骨髓细胞增生程度<30%; ②无严重全血细胞减少; ③三系血液成分中至少两系低于正常 |
| | | SAA: ①骨髓细胞增生程度<25%; ②骨髓细胞中性粒细胞计数<40,000/μL; 中性粒细胞<500/μL; PLT<20,000/μL |
| | | 极重度AA: 符合SAA标准且ANC<200/μL |
| 肾脏 | 肾炎 | 1. G1: 肌酐>0.3 mg/dL; 肌酐升高至1.5倍-2倍基线水平 |
| | | 2. G2: 肌酐水平升高至2倍-3倍基线水平 |
| | | 3. G3: 肌酐水平>4.0 mg/dL; 肌酐升高至>3倍基线水平 |
| | | 4. G4: 威胁生命; 需要替代治疗 |
| 眼 | 葡萄膜炎 | 1. G1: 症状轻微 |
| | | 2. G2: 前葡萄膜炎 |
| | | 3. G3: 后葡萄膜炎或全葡萄膜炎 |
| | | 4. G4: 视力20/200（法律意义上失明）
| Vogt-Koyanagi-Harada综合征样变 | 1. G1: 症状轻微 |
| | | 2. G2: 视力20/40或更好 |
| | | 3. G3: 视力弱于20/40 |
| | | 4. G4: 视力20/200（法律意义上失明） |

BSA: 牛血清白蛋白; NSAIDs: 非甾体类抗炎药; SJS: Stevens-Johnson综合征; TEN: 中毒性表皮坏死松解症; DRESS: 药疹伴嗜酸粒细胞增多和系统症 状; ADL: 日常生活活动; LLN: 正常值下限; AA: 再生障碍贫血; T: 体温; HR: 心率; HGB: 血红蛋白; ESR: 红细胞沉降率

>1周, 应开始糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 治疗; ④出现3级-4级irAE患者, 应给与GC治疗。症状逐步恢复至1级及以下后开始减量, 总体疗程一般维持在4周-6周; ⑤对于出现4级irAE（非替代治疗可控制的内分泌irAE）患者, 需永久停用ICIs治疗; 对于≥2级irAE持续6周以上、GC无法在12周内减量至泼尼松10 mg以下的患者也许考虑永久停用ICIs治疗;

⑥若静脉GC≥3 d (72 h) 症状无改善患者, 应考虑免疫调节剂或其他方案治疗; ⑦在ICIs治疗过程中, 允许使用灭活或灭活制剂的疫苗, 但不建议在ICIs治疗期间接种活疫苗。

2.3 预防原则 ①在大剂量GC (1 mg/kg/d-2 mg/kg/d), 尤其是冲击量GC期间或者合并消化道出血高危因素的患者,
考虑加用质子泵抑制剂或H2受体阻滞剂；②对于泼尼松≥20 mg/d，持续4周或4周以上者，需考虑预防卡氏肺孢子虫肺炎；对更长时间使用GC（泼尼松≥20 mg/d，持续6周-8周以上）的患者，可考虑使用抗真菌药物预防真菌感染；③长期使用GC的患者有发生骨质疏松症的风险，推荐口服补充维生素D和钙剂，并监测骨代谢指标，必要时考虑加用抗骨质疏松药物治疗；④长期使用GC的患者有发生骨质疏松症的风险，推荐口服补充维生素D和钙剂，并监测骨代谢指标，必要时考虑加用抗骨质疏松药物治疗。

2.4 GC使用原则
GC是由肾上腺皮质分泌的甾体类激素，对机体的发育、生长、代谢以及免疫功能等方面起着重要调节作用，具有抗炎、抗过敏、抗休克、免疫调节等功能。通常认为，GC通过经典的基因组效应（转录机制）发挥作用，即脂溶性GC可以自由或经转运蛋白透过细胞膜进入细胞内，与胞浆内糖皮质激素受体α结合，导致胞浆内糖皮质激素受体α构象改变，与热休克蛋白90（heat shock protein 90, HSP90）等分子伴侣解离。解离后的分子伴侣与靶基因特异序列激素反应原件（glucocorticoid response elements, GRE）或负性糖皮质激素反应原件（negative glucocorticoid response elements, nGRE）相结合，影响细胞核的转录和翻译过程，上调免疫蛋白的合成，下调炎症介质的释放，从而完成抗炎、免疫调节。因基因转录和蛋白质合成需要一定的时间，因此经典的基因组效应需要数小时或数天产生显著临床作用。

IGIV来自正常人血浆，是一类由二硫键连接四条肽链组成的结构对称的具有抗体活性的球蛋白，其中两条长链称为重链（heavy chain, H链），两条短链称为轻链（light chain, L链）；重链分为μ（IgM）、γ（IgG）、α（IgA）、δ（IgD）、ε（IgE），轻链分为κ型和λ型。IGIV通过抑制致病性自身抗体的产生、抑制补体产生、抑制Fc受体、下调致病性细胞因子和黏附分子、抑制T细胞功能等多种机制，达到免疫调节作用，被广泛用于各种重症irAE的治疗，包括格林巴利综合征、重症肌无力、大疱性皮疹、SJS/TEN、DRESS、血小板减少等抗体介导或伴炎症反应的irAE。

初次应用，总剂量为2 g/kg，可3 d-5 d内分次给予。目前临床多采用400 mg/kg/d，连用3 d-5 d为1个疗程，若疾病复发，可重复此疗程。IGIV需缓慢静脉输注，开始为1 mL/min，最快不超过3 mL/min；应单独应用，不应和其他药品混合滴注；药品开启后，应一次性输注完毕，不得分次或给予第二人输注。IGIV是一种相对安全的治疗药物，副作用发生率为1%，常见副作用包括头痛、脊背疼痛、恶心、呕吐、腹泻、面部潮红、发热、寒战、呼吸急促、胸闷、高血压、低血压及皮疹。不良反应多为暂时性，通常发生在第一次或第二次输注后，且与静滴速度过快、使用不同厂家制剂相关。减慢输注速度反应可减轻，极少情况下需在输注前30 min给与小剂量GC或抗组胺药物。因IGIV中含有少量IgA，先天性IgA缺乏症患者易出现过敏反应，需严格慎用/禁用。

2.6 其他治疗药物/方法
对于围手术期患者，长期中等剂量及以上剂量GC可能增加感染或延迟愈合，经多学科讨论后，对于重症irAE可早期采用多种手段联合治疗。

2.6.1 肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）抑制剂
①48 h-72 h内对GC治疗无反应的重症irAE，可早期（72 h内）开始TNF-α抑制剂治疗（如英夫利昔单抗5 mg/kg；阿达木单抗、依那西普也有个案报道）；②需要对接受GC和英夫利昔单抗治疗的患者进行密切监测和随访，以评估疗效。根据需要可考虑2周、6周后重复给药；③英夫利昔单抗有再次激活乙型肝炎病毒的潜在风险，因此在开始TNF抑制剂治疗前需要检测乙型和丙型肝炎病毒，且对于HBV/HCV携带者需要在治疗期间和治疗结束后数月动态监测；④英夫利昔单抗有激活结核病（tuberculosis, TB）的风险。在开始TNF抑制剂治疗前需检测潜伏性/活动性TB；在紧急情况下需要给予抗TNF-α抑制剂治疗时，无需等待TB的检测结果。

2.6.2 白细胞介素6受体（interleukin-6 receptor, IL-6R）抑制剂
①48 h-72 h内对GC治疗无反应的严重irAE患者，评估存
表6 激素种类及其药代动力学特征

| 剂量       | 等效剂量 | 长效激素（作用时间36-54h） | 中效激素（作用时间18-36h） | 短效激素（作用时间8-12h） |
|------------|----------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 基因组效应 | 非基因组效应 |
| 带他可松   | 氢化可的松 | 泼尼松 | 泼尼松龙 | 甲基泼尼松龙 | 地塞米松 | 倍他米松 |
| 25 mg      | 20 mg    | 5 mg       | 5 mg       | 4 mg       | 0.75 mg   | 0.6 mg    |
| ≤37.5 mg   | ≤30 mg   | ≤7.5 mg    | ≤7.5 mg    | ≤6 mg      | ≤1.125 mg | ≤0.9 mg   |
| 37.5 mg-150 mg | 30 mg-120 mg | 7.5 mg-30 mg | 7.5 mg-30 mg | 6 mg-24 mg | 1.125 mg-6 mg | 0.9 mg-3.6 mg |
| 150 mg-500 mg | 120 mg-400 mg | 30 mg-100 mg | 30 mg-100 mg | 24 mg-80 mg | 6 mg-15 mg | 3.6 mg-12 mg |
| >500 mg    | >400 mg  | >100 mg    | >100 mg    | >80 mg     | >15 mg    | >12 mg    |
| ≥250 mg    | ≥250 mg  | >200 mg    | >37.5 mg   | +++        | +         | +         |
| 在炎症状态后, 可早期（72h内）开始IL-6R抑制剂治疗（如托珠单抗4 mg/kg-8 mg/kg）; 根据需要可考虑8h后重复应用, 24h不可超过3次; ②慢性或复发性感染患者需慎用, 对于存在结核感染、侵袭性真菌感染、细菌感染、病毒感染和机会性感染患者, 需在使用托珠单抗前进行充分抗感染治疗; 应用过程中密切监测患者血液学指标, 肝肾功能。

2.6.3 抗CD20（cluster of differentiation 20）单抗 ①CD20是一种由MS4A1基因编码位于B淋巴细胞表面的跨膜磷脂蛋白。CD20作为B细胞的表面抗原, 可标记B细胞到成熟B细胞阶段, 在造血干细胞、祖细胞及成熟浆细胞表面不表达; ②以CD20为靶点的单克隆抗体杀伤肿瘤机制主要包括: ①抗体依赖的细胞毒作用（antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC）、补体依赖的细胞毒作用（complement dependent cytotoxicity, CDC）以及单克隆抗体与CD20分子结合引起的直接效应, 包括抑制细胞生长、改变细胞周期以及凋亡; ③目前NCCN指南推荐利妥昔单抗用于治疗GC耐药大疱性皮炎、难治性神经损害（重症肌无力、无菌性脑膜炎、脑炎）; ④用法: 1)大疱性皮炎: 利妥昔单抗1,000 mg, Q2w, 4 wk→500 mg, 12月/次或18月/次; 2)神经损害: 利妥昔单抗375 mg/m², Qw, 4 wk或500 mg/m², Q2w, 4 wk。
| irAE | NCCN (2020.V1) | ESMO (2017) | SITC (2017) | ASCO (2018) | CSCO (2019) |
|------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 注射反应 | 2级-4级 | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d (或等效剂量) | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d |
| 皮肤毒性 2级 | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d |
| 3级-4级 | 皮肤：Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | 大疱性皮炎：Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | MP 0.5 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
|  | SJS/TEN：Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |  |  |  |
| 肺毒性 2级 | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d | MP 1 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 3级-4级 | MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | MP 2 mg/kg/d | MP 2 mg/kg/d |
| 胃肠道毒性 (腹泻/结肠炎) 2级 | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 3级-4级 | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d |
| 肝毒性 2级 | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d |
| 3级-4级 | 3级：胆红素/INR/白蛋白正常 MP 1 mg/kg/d；胆红素升高/INR升高/白蛋白下降 MP 2 mg/kg/d | 4级：pred 2 mg/kg/d | 4级：pred 2 mg/kg/d | 4级：pred 2 mg/kg/d |
| 心脏毒性 | / | / | / | / | / |
| 3级-4级 | MP 1 g/d, 3 d-5 d | MP 1 g/d | MP 1 g/d, 3 d-5 d | MP 1 g/d, 3 d-5 d | MP 1 g/d, 3 d-5 d |
| 眼炎 1级 | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | / | / | HCT 15 mg/d-30 mg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 2级 | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | HCT 10 mg/m² | Pred 20 mg/24小时HCT 30 mg/d-50 mg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d |
| 3级-4级 | MP 1 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 关节炎 2级 | Pred 0.5 mg/kg/d | Pred 10 mg-20 mg | Pred = 10 mg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d |
| 3级-4级 | Pred 0.5 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d |
| irAE       | 级别 | NCCN (2020.V1) | ESMO (2017) | SITC (2017) | ASCO (2018) | CSCO (2019) |
|-----------|------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 神经毒性 | 2级  | MG: pred 20 mg/d | GBS: MP 1 g/d, 5 d | 预期: pred 0.5 mg/kg/d | MG: pred 1 mg/kg/d-1.5 mg/kg/d | MG: pred 1 mg/kg/d-1.5 mg/kg/d |
|           |      | GBS: MP 1 g/d, 5 d | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | GBS: 甲基泼尼松2 mg/kg/d-4 mg/kg/d |
|           |      | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | GBS: 甲基泼尼松2 mg/kg/d-4 mg/kg/d |
|           |      | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | 预期: pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | GBS: 甲基泼尼松2 mg/kg/d-4 mg/kg/d |
| 神经毒性 | 3级-4级 | MG: MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | GBS: MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
|           |      | GBS: MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | GBS: 甲基泼尼松2 mg/kg/d-4 mg/kg/d |
|           |      | 无菌性脑膜炎: pred 1 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | GBS: 甲基泼尼松2 mg/kg/d-4 mg/kg/d |
|           |      | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | GBS: 甲基泼尼松2 mg/kg/d-4 mg/kg/d |
| 神经毒性 | 3级-4级 | 肾炎: MP 1 g/d, 3 d-5 d | 横断性脊髓炎: MP 2 mg/kg/d | 预期: pred 1 g/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 神经毒性 | 3级-4级 | 肾炎: MP 1 g/d, 3 d-5 d | 横断性脊髓炎: MP 2 mg/kg/d | 预期: pred 1 g/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 预期: pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 贫血      | 2级  | Pred 0.5 mg/kg/d | /           | /           | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d-1 mg/kg/d |
| 贫血      | 3级-4级 | /               | /           | /           | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 血小板减少 | 2级  | Pred 0.5 mg/kg/d | /           | /           | Pred 1 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d |
| 血小板减少 | 3级-4级 | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | /           | /           | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 肾毒性    | 2级  | Pred 0.5 mg/kg/d | /           | /           | Pred 0.5 mg/kg/d | Pred 0.5 mg/kg/d |
| 肾毒性    | 3级-4级 | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | /           | /           | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | Pred 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d |
| 眼毒性    | 3级-4级 | 全身糖皮质激素（眼科专科意见） | 全身及局部糖皮质激素（眼科专科意见） | MP 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d | 全身及局部糖皮质激素（眼科专科意见） | 全身及局部糖皮质激素（眼科专科意见） |

NCCN: 美国国立综合癌症网络; ESMO: 欧洲肿瘤内科学会; SITC: 美国肿瘤免疫治疗学会; ASCO: 美国临床肿瘤学会; CSCO: 中国临床肿瘤学会; AIHA: 自身免疫性溶血性贫血; AA: 再生障碍性贫血; MG: 重症肌无力; GBS: 格林巴利综合征; pred: 泼尼松; MP: 甲基泼尼松龙; HCT: 氢化可的松
对大多数疾病都并非病因性治疗，只是比药物更迅速、更有效的降低致病因子的浓度，终止由此导致的损害，使疾病得以暂时性缓解；③目前NCCN指南推荐用于重症肌无力、格林巴利综合征、免疫性脑炎、横断性脊髓炎等神经系统疾病，通常作为二线治疗方案。现对于重症或进展迅速的神经系统irAE的治疗成功率参差不齐；④由于体外循环容量过大或回输液胶体渗透压偏低等在体外循环开始1 h之内可能出现低血压；因血液置换过程需应用肝素抗凝，体外循环30 min后可能出现穿刺部位渗血、血肿、消化道出血等；体外循环时肝素用量不足或血流不畅、中断或血流量过小或高龄患者，体外循环过程中可能出现血浆分离及管路阻塞等；对肝素、鱼精蛋白过敏患者禁用。目前irAE治疗中涉及的还包括环磷酰胺、甲氨蝶呤、柳氮磺胺吡啶、来氟米特、艾曲波帕等药物，但多为个案报道，尚未形成共识或诊疗意见，临床治疗过程中对于部分难治性irAE经多学科讨论后给予个体化治疗。

3 irAE监测

一旦开启ICIs治疗，需全程考虑irAE可能性，包括治疗中症状及检查检验结果的动态管理、治疗后长时间随访，irAE治疗期间疗效并并发症。

3.1 ICIs治疗中监测 在ICIs治疗过程中，需要定期对机体功能状态和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现毒性（表4）。

3.2 ICIs治疗后监测 是指ICIs治疗结束一段时间内，定期或不定期对机体功能状态和脏器功能进行检测，从而发现一些迟发性毒性。部分毒性出现时间较长，尤其是肾功能、垂体功能，目前认为患者在ICIs治疗结束后，至少监测随访1年。

3.3 GC及免疫调节剂治疗后监测 是指因irAE应用GC或免疫调节剂治疗后，定期对irAE症状、体征及异常检查检验进行评估和检测，同时包括对GC或免疫调节剂相关副作用及机会性感染的监测。

建议至少每72 h对患者相关irAE症状、体征及检查检验指标进行评估，重新分级，调整治疗方案及决策。对于重症及危重症患者，评估间隔应进一步缩小，24 h或48 h。

应用GC患者，副作用发生危险与GC剂量及疗程呈正相关，低剂量短时间GC副作用风险明显减低。患者第一次使用GC后，即可出现神经精神症状。3 d左右出现水钠潴留、电解质紊乱、心率增快、血压升高等情况，1周内出现血糖升高，3周或更长时间出现机会性感染，8周或更长时间出现真菌感染、骨质疏松等。12周以上可出现Cushing综合征、肾上腺皮质功能抑制等内分泌疾病。使用GC和（或）免疫调节剂期间，严密监测新发感染或潜伏感染的激活（表8）。

4 危重及难治性irAE的管理

尽管轻度irAE（1级-2级）和大部分3级-4级的irAE经过早期GC的治疗后可控制良好，但仍有一小部分irAE临床表现严重或不能通过类固醇有效控制，导致危重或难治类型，患者后续可能因irAE未控制、类固醇使用继发的不良反应或原发肿瘤进展等原因危及生命。2018年发表在JAMA Oncology期刊上的一篇综述针对致死性irAE的发生情况进行了分析和总结[32]，研究共筛选了31,059例免疫相关不良事件报告，其中613例为致死性irAE。不同治疗药物的致死性irAE的发生类型不同，其中接受Ipilimumab单药治疗的患者中，最常见的致死性irAE为结肠炎/腹泻（70%），而接受抗PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗的患者中最常见的为肺炎（35%），其次为肝炎（22%）、神经系统毒性（15%），其他还包括皮肤病等（8%）。另外，免疫联合治疗常见的致死性irAE是结肠炎（37%）和心肌炎（25%）。在所有致死性irAE中，心肌炎的致死率最高（39.7%）。因此，针对这些危重及难治性irAE的相关研究进展进行了总结，以期为临床专家提供参考依据。

4.1 免疫相关性肺炎 近年来，随着免疫治疗适应症的扩大，更多复杂方案的使用，使得免疫相关性肺炎的发生率有所增加，且致死率也逐渐升高。Moey等[33]对VigIbase数据库和全球药品安全性病例报告（individual case safety report, ICSR）数据库中致死性免疫相关肺炎的发生情况进行了汇总显示，2010-2014年期间致死性免疫相关肺炎的发生率为1例/月，而在2017年-2018年期间已经升高至10例/月，免疫相关肺炎发生的中位时间为2.1个月，且致死性肺炎的发生时间较非致死性肺炎要更早（平均24 d vs 53 d；P<0.0001）。因此，临床上需重点关注，早期识别，给予及时干预。

对于3级及以上肺炎，推荐收入重症加强护理病房（intensive care unit, ICU）治疗，行支气管镜和支气管肺泡灌洗以评价肺部情况，对不典型病例可考虑进行CT扫描。对于经验性使用广谱抗生素，予以大剂量静脉类固醇激素治疗[如（甲基）泼尼松龙1 mg/kg/d-4 mg/kg/d]或等效药物，根据患者症状及影像改善情况，逐步减量。10%-15%
患者对激素治疗可能不敏感，建议对皮质类固醇治疗2 d无好转的患者加用免疫抑制剂治疗，可选择英夫利西单抗、霉酚酸酯或环磷酰胺。 指南均建议GC减量应该非常缓慢谨慎，4周-8周逐渐减停。 建议可静脉注射免疫球蛋白，建议ICU的支持，支气管镜检查指导治疗应该成为常规，可以纠正经验治疗的偏差[34]。

4.2 免疫相关性心脏毒性已报道的不良反应包括心肌病变（心肌炎为主）、心包疾病、心律失常、急性冠脉综合征和瓣膜病变等。心脏不良事件具有高致死性，其中心肌炎的致死率高达39.7%-50%，心包疾病的致死率可达21%[35]。 治疗前应进行详细心血管相关基线检查（表4），发生严重心脏毒性需立即请心内科会诊，完善心电图检查、心肌损伤标志物（肌酸激酶和肌钙蛋白）、炎性标志物（红细胞沉降率、C反应蛋白、白细胞等）、甲状腺功能，并动态观察心电图、心肌损伤标志物（肌酸激酶和肌钙蛋白）的变化，完成心脏彩超和（或）心肌增强MRI检查。如明确有心肌损害，

### 表 8 临床诊断和治疗建议

| 感染                | 临床常用检查检验                                                                 |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 细菌感染           | 血常规、炎症指标（ESR、CRP、PCT）；痰原DNA-NGS；外周血；呼吸感染病原DNA-NGS；影像学。脊髓CT
|                     | 根据院内高发及经验性抗感染，后可根据药敏结果选择抗生素。                      |
| 结核分枝杆菌/非结核分枝杆菌 | PPD试验；外周血：TB/Ab，T-Spot.TB；痰/气管镜吸取物；气管镜灌洗液：真菌涂片、病原DNA-NGS；影像学。
|                     | 结核菌素免疫试验，后根据菌种选择用药。                                       |
| 真菌感染           | 外周血：血常规/G试验/GM试验/血培养；痰/气管镜吸取物：真菌涂片、真菌培养、病原DNA-NGS；影像学。
|                     | 经验性抗真菌治疗，后根据菌种选择用药。                                       |
| HBV/HCV感染        | 乙肝五项、HBV-DNA；HCV-Ab，HCV-RNA；肝功能。                                    |
|                     | 结合感染科专科意见，抗病毒治疗。                                               |
| HIV感染            | HIV-Ab，HIV-RNA，T细胞亚群。                                                    |
|                     | 结合感染科专科意见，抗病毒治疗。                                               |
| CMV感染            | 外周血：CMV-DNA，巨细胞病毒抗体（CMVpp65）；影像学。
|                     | 更昔洛韦*：静脉，5 mg/kg，Q12h*14 d→Qd*7 d（肌酐清除率<60 mL/min/kg）。
|                     | 脲甲酸钠*：静脉，60 mg/kg，Q8h*14 d→90 mg/kg，Qd*7 d（肌酐清除率正常）。
| 卡氏肺孢子虫感染  | 外周血：白细胞（淋巴细胞绝对值）；G试验、LDH；呼吸道分泌物：六胺银染色、PCP-DNA、病原DNA-NGS；影像学。
|                     | 复方磺胺甲恶唑*（SMZ 75 mg/kg/d+TMP 15 mg/kg/d）；2周-3周；重症患者建议加用GC 40 mg Q12h*5 d→40 mg Qd*5 d→20 mg Qd*11 d（磺胺过敏患者慎用）。

*临床常用药物及剂量，需结合患者感染灶、肝肾功能情况及专科意见，酌情进行调整。 ESR：血沉；CRP：C反应蛋白；PCT：降钙素原；DNA-NGS：脱氧核糖核苷酸-二代测序；PPD：结核菌素试验；TB/Ab：结核分枝杆菌抗体；T-Spot.TB：结核感染T细胞斑点试验；LDH：乳酸脱氢酶；GC：糖皮质激素

www.lungca.org
应给予患者持续心电监护, 停用 ICIs。如考虑为重症心肌炎, 应立即给予甲基泼尼松龙冲击, 1 g/d, 持续 3-5 d, NCCN/美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)/CSCO 指南均推荐治疗至心功能恢复基线后, 在 4 周-6 周内逐渐减量。激素治疗 24 h 无改善时考虑加用免疫球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG)、IL-6R 抑制剂, 英夫利昔单抗 (但应注意的是, 英夫利昔单抗与心力衰竭有关, 对中-重度心力衰竭患者禁用大剂量英夫利昔单抗) 等。如有出现心包炎, 在大剂量 GC 治疗的基础上, 应警惕心包填塞。严重心脏相关毒性反应在给予免疫抑制治疗的同时, 需严密心电监护、维持电解质平衡、调整容量负荷, 及时调整抗心力衰竭或抗心律失常的药物和器械治疗也尤为重要[34]。

4.3 免疫相关性神经系统不良反应
免疫相关神经系统的发生率大约为 3.8%-12%, 其中 CTLA-4 联合 PD-1 治疗的发生率最高。与心脏毒性类似, 严重神经系统的发生率并不高 (1% 以下), 但其致死率可达 15%。严重的神经毒性及基本的处理原则包括: ①格兰巴雷综合症 (Gran Barre syndrome, GBS): 2 级症状即需永久停止 ICIs, 住院或入住 ICU 监护病房, 密切监测神经系统症状和呼吸功能, 请神内科会诊。可以使用免疫球蛋白, 0.4 g/kg/d 进行治疗, 或者采用血浆置换, 连续 5 d。对疼痛患者, 给予非阿片类药物治疗疼痛; ②重症肌无力: 3 级以上需要永久停止 ICIs, 住院治疗, 甲基泼尼松龙起始量为 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d (根据病情调整剂量)。同时应避免使用可能加重肌无力的药物 (如 β-受体阻滞剂、含镁离子药物、喹诺酮类、氨基糖苷类及大环内酯类抗生素等)。治疗效果不佳时免疫球蛋白 0.4 g/kg/d 或血浆置换, 连续 5 d。治疗过程中需要密切注意肺功能、神经系统症状变化; ③无菌性脑膜炎: 3 级以上需永久停止 ICIs, 住院治疗。在脑脊液结果明确以前, 考虑静脉注射无环鸟苷直至获得聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 结果, 或静脉给予阿昔洛韦抗病毒治疗。除外细菌和病毒感染, 密切监控而不使用 GC。如果出现中重度症状, 试验性应用甲基泼尼松龙 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d 治疗脑炎。如诊断明确甲基泼尼松龙 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d, 如果症状严重或者出现颅内压升高, 给予甲基泼尼松龙, 1 g/d, 连续 3-5 d, 即 GC 增量。同时给予免疫球蛋白, 0.4 g/kg/d, 连续 5 d; ④横断性脊髓炎: 永久停止 ICIs, 请神经内科会诊, 给予甲基泼尼松龙 2 mg/kg/d。根据病情, 可给予冲击剂量甲基泼尼松龙 1 g/d, 连续 3-5 d, 免疫球蛋白 0.4 g/kg/d, 连续 5 d, 或者血浆置换[34]。

4.4 免疫相关性皮肤不良反应
根据现有指南/共识, 危重型皮疹定义为大疱性皮炎、Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 即中毒性表皮坏死松解症 (SJS/toxic epidermal necrolysis, SJS/TEN) 和伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹 (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), 多为 3 级-4 级毒性, 并可同时出现。治疗策略包括永久停用 ICIs, 泼尼松/甲基泼尼松龙 1 mg/kg/d-2 mg/kg/d, 需要住院治疗。

在真实世界中, 血管炎伴紫癜性皮疹等均可呈危重和难治性, 因此鼓励患者一旦出现症状即进行报告。治疗除考虑泼尼松外, 硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、四环素类抗生素 (四环素、多西环素、米诺环素等)、达普松和烟酰胺可作为有效的类固醇替代药物。对于急性期严重银屑病, 可考虑应用抗 TNF-α、IL-1 阻断剂、抗 IL-23 和抗 IL-12 单抗。皮肤血管炎推荐使用抗 CD20 单抗[34]。

4.5 免疫相关性消化系统不良反应
重和难治性消化系统毒性包括肝脏毒性、胰腺毒性 (急性胰腺炎)、胃肠道毒性 (腹泻/结肠炎), 此外, 也有关于食道炎、胃炎、十二指肠炎和小肠炎、胆管炎及胰管炎的个案报道。肝脏毒性: 通常表现为无症状性免疫相关肝炎, 表现为谷丙转氨酶或谷草转氨酶升高, 合并或不合并胆红素升高, 大部分患者伴有发热。总体的治疗原则是, 静脉使用 GC、霉酚酸酯和他克莫司或专科医师指导下治疗。若肝酶及症状好转, 可考虑 GC 逐步减量; 若观察 2 d-3 d, 疗效不佳时, ATG 作为 GC 无效时的推荐治疗, 不推荐英夫利昔单抗 (大多以风险过大提出警戒)。建议永久停用免疫治疗。在同一类 ICIs 中不提倡换用, 在不同类 ICI 中可以慎重考虑。此外, 已有应用 IL-6 单抗、抗 CD20、抗 TNF-a 单抗成功的案例, 最佳治疗尚有待进一步探索。

胰腺毒性 (急性胰腺炎): 治疗建议 GC 及专科治疗, 疗效差可考虑霉酚酸酯。由于目前报道的病例数少, 治疗经验不足, GC 和霉酚酸酯以外的治疗尚无明确推荐, 但根据 irAE 的发病机理, 特异性免疫抑制治疗值得进一步探索。

胃肠毒性: 胃肠毒性主要表现为腹泻/结肠炎, 一般发生在平均 3 次治疗之后, 也可能发生在紧随第一次治疗之后或免疫治疗中止后的数月, 临床表现类似于慢性炎症性肠病。接受免疫联合治疗的患者中, 3 级-4 级腹泻发生的风险要高于单药治疗。建议对于初发初治、临床典型的 3 级-4 级腹泻, 无需等待肠镜检查即可开始 GC。如 48 h GC 无效, 可考虑加用英夫利昔单抗; 如果仍无效, 可考虑 α4β7 整合素拮抗剂维多珠单抗, 少有建议霉酚酸酯。欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 指南不排斥止泻药应用, 其他指南未作建议。对于
长期使用GC效差的难治性腹泻，建议需要尽快进行肠镜检查，首先排除感染，抗TNF-α单抗效果不佳时还可以尝试使用IL-6R抑制剂，IL-1抑制剂、IL-17单抗、IL-23单抗及IL-12单抗。必要时需外科手术引流术和穿孔修复术[34]。

参考文献
1. Guo SX, Jian Y, Chen YL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for resectable stage III non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Sci Rep, 2016, 6(1): 34388. doi: 10.1038/srep34388
2. Watanabe SI, Nakagawa K, Suzuki K, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for stage III non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol, 2017, 47(12): 1112-1118. doi: 10.1093/jjco/hyx147
3. Rolfo C, Caglevic C, Santarpia M, et al. Immunotherapy in NSCLC: A promising and revolutionary weapon. Adv Exp Med Biol, 2017, 995: 97-125. doi: 10.1007/978-3-319-53156-4_5
4. Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937
5. Yi C, He Y, Xia H, et al. Review and perspective on adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in NSCLC. Onco Targets Ther, 2019, 12: 7329-7336. doi: 10.2147/ott.S183211
6. Provenco M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase II multicenter exploratory study.Final data of patients who underwent surgical assessment. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 8509. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8509
7. Rothschild S, Zippelius A, Eboulet EI, et al. SAKK 16/14: Anti-PD-L1 antibody durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer (NSCLC): A multicenter single-arm phase II trial. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 9016. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9016
8. Schreiner G, Gavryuchenkova S, Dudek W. Pathologic complete response after induction therapy-the role of surgery in stage IIIA/B locally advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Dis, 2018, 10(5): 2795-2803. doi: 10.21037/jtd.2018.05.68
9. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet, 2014, 383(9928): 1561-1571. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
10. Pignon JP, Trbiödét H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3552-3559. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9303
11. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005
12. Wang D, Salem J, Cohen J, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923
13. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481
14. Magee D, Hird A, Klaassen Z, et al. Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol, 2020, 31(1): 50-60. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.008
15. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 1008-1019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393
16. Lee J, Chaft J, Nicholas A, et al. P2.04-88 Surgical outcomes of a multicenter phase II trial of neoadjuvant atezolizumab in resectable stages Ib-IIb NSCLC: Update on LCMC3 clinical trial. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): S744. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.1593
17. Sepesi B, Cascone T, William W, et al. OA13.06 Surgical outcomes following neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in non-small cell lung cancer - NEOSTAR study. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): S241-S242. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.481
18. Gao S, Li N, Gao S, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (sintilimab) in NSCLC. J Thorac Oncol, 2020, 15(5): 816-826. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.017
19. Meoradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience. Semin Arthritis Rheum, 2019, 48(6): 1127-1132. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.012
20. Mitchell EL, Lau PKK, Khoo C, et al. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series. Eur J Cancer, 2018, 105: 88-102. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.027
21. Richter MD, Pinkston O, Kottschade LA, et al. Brief report: cancer immunotherapy in patients with preexisting rheumatic disease: The Mayo Clinic Experience. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(3): 356-360. doi: 10.1002/art.40397
22. Noha AW, Ala A, Mohsin S, et al. Allo-immunity and graft rejection after checkpoint inhibitor therapy (CPI) in solid organ transplant (SOT) recipients. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 3082. doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3082
23. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2
24. Ostos-Garcia L, Faig J, Leonardi GC, et al. Brief report: cancer immunotherapy in patients with hepatitis C and/or HIV. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015: 737389. doi: 10.1155/2015/737389
Forde P, Chaffe J, Smith K, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med, 2018, 378(21): 1976-1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078

Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. OA01.05 Phase II study of neoadjuvant chemo/immunotherapy for resectable stages IIIA non-small cell lung cancer - Nadim study. J Thorac Oncol, 2018, 13(10): S130. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.236

Cascone T, William WN, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 8504. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8504

Zinner R, Axelrod R, Solomides CC, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) plus cisplatin (C)/pemetrexed (P) or cisplatin/gemcitabine (G) in resectable NSCLC: J of Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 9051. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9051

Bott M, Yang S, Park B, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 158(1): 269-276. doi: 10.1016/j.jtcvs2018.11.124

Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol, 4(12): 1721-1728. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923

Moey MA, Gougis PA, Goldschmidt VA, et al. Increased reporting of fatal pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors: a WHO pharmacovigilance database analysis. Eur Respir J, 2020, 55(6): 2000038. doi: 10.1183/13993003.00038-2020

Wang HP, Song P, Si XY, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for the pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors: a WHO pharmacovigilance database analysis. Eur Respir J, 2020, 55(6): 2000038. doi: 10.1183/13993003.00038-2020

Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9

Cite this article as: Ni J, Huang M, Zhang L, et al. Clinical Recommendations for Perioperative Immunotheapy-induced Adverse Events in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2021, 24(3): 141-160. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.06

单位 姓名
组长 中国医学科学院北京协和医院 张力
组长 北京大学肿瘤医院 吴楠
特邀顾问专家 复旦大学肿瘤研究所 白春学
特邀顾问专家 中国人民解放军总医院 陈良安
特邀顾问专家 北京大学国际医院 梁军
特邀顾问专家 中国医学科学院肿瘤医院 刘谦
特邀顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 张抒扬
顾问专家 福建医科大学附属协和医院 陈春
顾问专家 天津医科大学总医院 陈军
顾问专家 上海市胸科医院 方文涛
顾问专家 中国医学科学院肿瘤医院 高光庆
顾问专家 浙江大学医学院附属第一医院 吴明
顾问专家 空军军医大学第二附属医院 杨涛
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 李少雷
顾问专家 上海交通大学医学院附属瑞金医院 李晓成
顾问专家 华中科技大学同济医学院附属协和医院 姜永德
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 刘勇
顾问专家 中日友好医院 刘德若
顾问专家 中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 刘旭
顾问专家 吉林省肿瘤医院 刘建阳
顾问专家 四川大学华西医院 刘利军
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 王孟昭
顾问专家 中国医学科学院肿瘤医院 高福
顾问专家 北京大学人民医院 梁超
顾问专家 北京大学肿瘤医院 刘乐军
顾问专家 中山大学附属肿瘤医院 张兰军
顾问专家 郑州大学第一附属医院 肖辉
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 肖辉
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 陈先锋
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 王鹏
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 李少雷
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 翟书林
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 丁梦瑶
顾问专家 北京大学人民医院 欧阳新
顾问专家 北京大学肿瘤医院 鲁光亮
顾问专家 北京大学肿瘤医院 李明
顾问专家 北京大学肿瘤医院 李少雷
顾问专家 北京大学肿瘤医院 刘利军
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 吕朝
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 吕伟
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 斯培春
顾问专家 中国医学科学院肿瘤医院 郭锦锋
顾问专家 中国医学科学院肿瘤医院 郭建波
顾问专家 中国医学科学院肿瘤医院 田春雷
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 王华玉
顾问专家 北京大学肿瘤医院 王江
顾问专家 北京大学肿瘤医院 姜永德
顾问专家 中国医学科学院北京协和医院 姜永德
执笔专家 中国医学科学院肿瘤医院 刘谦
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 刘旭
执笔专家 北京大学肿瘤医院 刘旭
执笔专家 北京大学肿瘤医院 刘利军
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 王孟昭
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 王德若
执笔专家 中日友好医院 刘德若
执笔专家 中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 刘旭
执笔专家 吉林省肿瘤医院 刘建阳
执笔专家 四川大学华西医院 刘利军
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 王孟昭
执笔专家 中国医学科学院肿瘤医院 高福
执笔专家 北京大学人民医院 梁超
执笔专家 北京大学肿瘤医院 刘乐军
执笔专家 中山大学附属肿瘤医院 张兰军
执笔专家 郑州大学第一附属医院 肖辉
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 肖辉
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 陈先锋
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 王鹏
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 李少雷
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 翟书林
执笔专家 中国医学科学院北京协和医院 丁梦瑶
执笔专家 北京大学人民医院 欧阳新
执笔专家 北京大学肿瘤医院 鲁光亮
执笔专家 北京大学肿瘤医院 李明
执笔专家 北京大学肿瘤医院 李少雷
执笔专家 北京大学肿瘤医院 丁梦瑶