

· 标准 · 方案 · 指南 Standard / Protocol / Guideline ·

抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗肉瘤药物安全管理共识

抗癌协会骨肿瘤与骨转移瘤专业委员会

DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2023.05.010 中图分类号: R738.1

Consensus on the safety management of anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors in combination with immune checkpoint inhibitors for sarcoma treatment Chinese Anti-Cancer Association (CACA) Musculoskeletal Tumor and Metastatic Bone Tumor Society

【Abstract】 For the treatment of bone and soft tissue sarcoma, anti-angiogenesis tyrosine kinase inhibitors (AA-TKIs) in combination with immune checkpoint inhibitor (ICIs) has seemed to prolong progression-free survival, overcome the secondary drug resistance and improve objective response rates than single AA-TKIs. Thus this combination has been applied to clinical practice more frequently. Nevertheless, more toxicities have also emerged from the combination therapy, which starves for better surveillance, prevention, and management. In November 2021, the members of the Chinese Sarcoma Study Group conducted a thorough discussion on this issue and reached a consensus based on literature review, discussion of clinical cases as well as voting by ballot, focusing on the prophylaxis and treatment of common Adverse Events (AEs) that may occur during the combination use of AA-TKIs and ICIs. This article aims to improve our understanding and provide recommendations for prophylaxis and treatment of AEs during combination therapy so as to improve quality of life (QoL) and achieve optimal outcomes.

【Key words】 Protein-tyrosine kinases; Immune checkpoint inhibitors; Angiogenesis inhibitors; Biomarkers, pharmacological

【关键词】 蛋白酪氨酸激酶类; 免疫检查点抑制剂; 血管生成抑制剂; 生物学标记, 药理学

抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂 (anti-angiogenesis tyrosine kinase inhibitors, AA-TKIs) 目前认为是骨与软组织肉瘤的一线或者二线治疗^[1-4], 并且随着各种临床试验的开展, 进一步被用于新辅助治疗或者是联合治疗。另外, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在部分经筛选的肉瘤患者中也有一定疗效, 尤其是腺泡状软组织肉瘤、多形性未分化肉瘤等^[5-9], 整体上来说, 使用 AA-TKIs 联合 ICI 在部分不可切除的进展期肉瘤对比单药 AA-TKIs, 可延长无进展生存期^[2-3,5], 诱导更多的客观缓解率^[1]。而对初治局部晚期、不可切除的肉瘤来说, AA-TKIs 联合 ICI 可能通过缩瘤、降期, 使得原本不可切除的肉瘤变为可切除^[10]。但是, AA-TKIs 联合 ICI 也增加了药物的毒副作用, 使得剂量限制性毒性进一步增加, 如何合理地联合用药, 以及如何有效地监测、预防及处理药物不良反应成为亟待解决的问题^[1-2]。经中国抗癌协会骨肿瘤与骨转移瘤专业委员会及中国骨肿瘤研究协作组成员, 通过系统的文献回顾、临床病历讨论以及投票表决的方式, 完成编撰了本共识, 旨在联合用药的过程中有效规避药物不良事件, 改善患者生活质量, 以期避免治疗中

断, 延长生存期。

一、联合用药的毒副作用原因的判定

在处理 AA-TKIs 联合 ICIs 治疗的毒副作用过程中, 判断毒副作用与每一个药物的相关性是第一位需解决的问题。表格中罗列了肉瘤群体中已发表的单药 AA-TKIs 对比该单药 AA-TKI 联合 ICI 的研究 (表 1)。其中由于联合用药时 AA-TKIs 的剂量不完全等同于单药的使用剂量, 毒副作用发生率和严重程度可能会受 AA-TKIs 剂量调整的影响。另外, 联合用药延长了患者在组的用药时间, 因此 AA-TKIs 的用药时间长于单药组, 使得部分晚期不良反应发生率提高 (如蛋白尿), 而这些反应的发生并不是因为联合了 ICIs 而出现的。

毒副作用的原因判定可以遵循以下几条原则: (1) 时间序贯原则: 一般来讲, AA-TKIs 的毒副作用出现较早 (数天至数周, 比如早期出现高血压、药物性皮疹、手足综合征等), 而 ICIs 毒副作用 (immune-related adverse event, irAE) 出现较晚 (中位出现时间可达数日至数月, 比如免疫性肺炎、免疫性肝炎等), 因此短期出现的不良反应优先考虑与 AA-TKIs 相关; (2) 单药毒副作用谱区分原则:

AA-TKIs 的毒副作用一般是组织器官缺血造成细胞坏死, 相应细胞功能受损而产生; 而 ICIs 的毒副作用则是自身免疫性反应攻击相应的组织器官而导致的。两者的毒副作用谱有差别。根据相关临床试验总结的药物毒副作用谱, 基本可以判断手足综合征、高血压、口腔黏膜溃疡、伤口并发症等主要为 AA-TKIs 导致的局部组织器官缺血引起的毒副作用, 而免疫性肺炎、I 型糖尿病、结节病、类风湿性关节炎、葡萄膜炎等主要为 ICIs 导致的自身免疫性损伤所致。以皮肤反应为例, 在 AA-TKIs 治疗后的皮肤毒性多以手足综合征为主, 而免疫性皮炎多以斑丘疹、瘙痒为主要表现; (3) 病程发展判断原则: 比如 ICIs 导致自身免疫性甲状腺炎常表现为一过性激素释放入血导致的甲状腺毒症, 进而在数周内演变为甲状腺功能减退, 而 AA-TKIs 导致的甲状腺功能减退一般不经过甲状腺毒症的过程; (4) 暂停药物判断原则: 基于以上原则仍然难以判断时 (如腹痛腹泻、肝炎), 可以先暂停其中一个药物的治疗, 一般推荐暂停 AA-TKIs (比较立竿见影) 4~6 个半衰期, 若某项毒副作用明显缓解, 那么可以判定主要原因为 AA-TKIs。反之, 则为 ICIs 的毒副作用。如果仍然难以判断, 暂停靶向药物 4~6 个半衰期和免疫治疗 1 个周期, 某项不良反应明显缓解, 此后先给予靶向药物, 通过观察不良反应是否再次出现来判定不良反应与哪项药物关系密切。

二、CTCAE 不良反应分级 (版本 5.0)

CTCAE (不良事件通用术语评价标准) 最先用于肿瘤

临床试验不良事件报告, 针对每个不良事件进行严重程度级别划分。最初设计最重要的目的是为了更细致地了解剂量和不良反应之间的关系, 其将不良事件 (adverse events, AE) 的严重程度进行归类, 现在广泛使用的是 5.0 版^[11], 由肿瘤治疗评估机构 (cancer therapy evaluation program, CTEP) 发布, 自 2018 年 4 月 1 日生效。CTCAE 在基于一定的基本原则对每个 AE 的严重程度 (1~5 级) 作了特定的临床描述 (表 2), 一般 3 级以上需要减量或暂停用药, 但是先暂停 AA-TKIs 还是先暂停 ICIs 需基于上述判断原则, 下文具体分类中, 将逐步对现在药物联合治疗中的毒副作用进行细致分析。现根据目前已发表的、有对照结果的临床试验数据结果将 AA-TKIs 联合 ICIs 治疗较常见的不良反应进行分类和总结。

三、证据水平

本共识充分应用当前可靠的临床研究证据, 结合专家临床经验达成共识, 证据类别包含证据水平及专家共识程度 (表 3)^[12]。

四、用药前的基线检查

基线值作为临床评价的起点, 应尽量接近治疗期, 所有的患者都要进行基线值的测定, 尽量包含表 4 推荐的各项检查项目。虽然某些 AA-TKIs 联合 ICIs 会有毒副作用的叠加, 例如皮肤毒性、内分泌系统的毒性、肝毒性等, 这两类药物彼此的毒性反应谱和发生率有差别, 因此在基线期应尽量完善能覆盖两类药物毒性反应谱的检查, 以保

表 1 AA-TKIs 联合 ICIs 治疗肉瘤的临床试验汇总

Tab.1 Summary of studies on sarcoma using combination therapy of AA-TKIs and ICIs

靶向药物	药物组合	年份	分期	针对人群	例数	中位有效治疗时间 (月)	主要终点	ORR
阿帕替尼	阿帕替尼 750 mg qd	2019	II 期	骨肉瘤	37	4.50 (3.47~6.27)	4 m PFS 56.7%	43.24%
	阿帕替尼 500 mg qd + 卡瑞丽珠单抗 200 mg q2w	2020	II 期	骨肉瘤	43	6.20 (4.00~6.90)	6 m PFS 50.9%	20.9%
阿西替尼	阿西替尼 5 mg bid	2018	II 期	孤立性纤维瘤	17	5.10 (2.50~14.80)	ORR 54% (Choi)	5.9% (RECIST)
	阿西替尼 2.4 mg / m ² / dose bid	2018	I 期	儿童实体瘤	16	NA	安全性	NA
	帕博利珠单抗 200 mg q3w	2017	II 期	肉瘤	84	4.50	ORR 18% (软组织来源) ORR 5% (骨来源)	
阿西替尼	阿西替尼 5 mg bid + 帕博利珠单抗 200 mg q3w	2017	II 期	肉瘤	36	4.70 (3.00~9.40)	3 m PFS 65.6% 6 m PFS 46.9%	25%
	安罗替尼 12 mg qd 14 天 / 7 天	2018	II 期	软组织肉瘤	166	5.60	PRF 12 w 68%	13%
安罗替尼	安罗替尼 12 mg qd 14 天 / 7 天	2021	III 期	滑膜肉瘤	52	2.89 (2.73~6.87)	4 m PFS 48.1%	NA
	安罗替尼 12 mg qd 14 天 / 7 天 + TQB2450 (PD-L1 单抗) 1200 mg q3w	2021	I b 期	软组织肉瘤	30	9.60	ORR 36.7%	

表 2 CTCAE 不良事件的分级、描述及住院推荐

Tab.2 Adverse events by CTCAE and recommendation of admission to hospital

分级	分度	住院推荐	描述
1 级	轻度	无须住院	无症状或者轻微; 仅为临床或诊断所见, 无须治疗
2 级	中度	无须住院	需要较小、局部或非侵入性的治疗; 与年龄相当的工具性日常生活活动受限 ^a
3 级	严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命	住院治疗	导致住院或者延长住院时间; 致残; 自理性生活活动受限 ^b
4 级	危及生命	住院治疗, 必要时收入重症监护病房 (ICU)	需要紧急治疗
5 级	与不良反应相关的死亡		无法处理

注: 并非所有不良事件均包含所有等级, 所以有些不良事件可供选择的级别不到五个。^a工具性日常生活活动指做饭、购买衣物、使用电话、理财等; ^b自理性日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等, 并未卧床不起

证在后期出现时进行详尽的对比。此外,针对特殊人群,在开启治疗前需慎重选择药物并进行筛查(表 5)。

经临床医师的判断,若某一毒副反应大概率与联合治疗中的某一种药物相关,而与另一种基本无关,可借鉴单药的毒副作用管理指南:“抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂治疗骨与软组织肉瘤的药物安全管理共识”、“SITC 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理专家共识”、“2021CSCO 免疫检查点抑制剂毒性管理指南”。其中,在判断毒副

作用可能由 ICIs 引起后,使用类固醇激素抑制免疫反应的进一步加重,是治疗此类毒副反应的关键。本共识采用了美国肿瘤免疫治疗学会 (The Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) 多学科的毒性管理工作组^[13] 免疫相关不良反应事件使用类固醇激素管理的基本建议(表 6)。

五、联合用药的毒副作用谱

通过文献检索 PUBMED, MEDLINE, OVID, ScienceDirect, Elsevier 等数据库、搜索美国临床肿瘤学会

表 3 专家共识证据类别

Tab.3 Level of evidence and category of recommendation

证据类别	水平	来源	专家共识度	推荐程度
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识(支持意见 $\geq 80\%$)	I 级推荐
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识,但争议小(支持意见 60%~80%)	II 级推荐
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	一致共识(支持意见 $\geq 80\%$)	I 级推荐
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例-对照研究	基本一致共识,但争议小(支持意见 60%~80%)	II 级推荐
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识,且争议大(支持意见 $< 60\%$)	III 级推荐

表 4 抗血管生成的靶向药联合免疫检查点抑制剂治疗前基线检查项目

Tab.4 Baseline examination before combination therapy of AA-TKIs and ICIs

项目分类	推荐检查项目
病史情况	全面询问病史: 1. 自身免疫性疾病(类型及控制情况、用药情况) 2. 感染性疾病(感染部位及控制情况) 3. 高血压病史(基础血压水平及用药后控制情况以及用药情况) 4. 心脏病史(慢性心功能不全及心梗、心肌缺血病史) 5. 血栓及抗凝史、脑梗及脑出血史 6. 器官特异性疾病病史(甲状腺或甲减) 7. 既往手术史,是否存在未愈合的伤口 8. 既往接受其它抗肿瘤治疗情况和基线用药情况 9. 肠道功能的基线评估(如肠蠕动能力、便秘情况),记录排便习惯 10. 消化道溃疡病史 11. 药物过敏史,既往使用 AA-TKIs 或 ICIs 的不良反应史 12. 肺部特殊疾病,如肺纤维化、结核、新型冠状肺炎 13. 全面的体格检查
影像学检查	1. 胸部电子计算机断层扫描(CT) 检查 2. 原发骨病灶或骨转移灶的局部 CT 和(或) MRI 检查 3. 必要时头颅 MRI(包含垂体)、全身骨扫描或 PET/CT 检查
实验室检查	1. 血常规、生化(包括肝、肾功能和电解质、血蛋白)及凝血功能 2. 尿常规(若尿蛋白呈阳性,建议复查 24 h 尿蛋白定量) 3. 便常规(含潜血试验) 4. 血糖及血脂水平(若有糖尿病,须进行糖化血红蛋白测定) 5. 早晨 8 点皮质醇水平和 ACTH 水平 6. 感染性疾病筛查,HBsAg, HBsAb, HBcAb, HCAb, CMV 抗体、T-spot 检测、HIV 抗体,如上述某一抗体阳性,须进一步行病毒定量检测 7. 甲状腺功能水平,包括促甲状腺激素、游离甲状腺素(T_3 和 T_4) 8. 肾上腺、垂体:早晨 8 点血浆皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH) 等;必要时完善黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH) 和睾酮等 9. 若有自身免疫性疾病史或怀疑有自身免疫性疾病,根据临床情况,考虑 CRP、血沉(ESR)、肌酸磷酸激酶(CPK) 检查和(或)自身免疫性抗体检查 10. 既往有肺部疾病[如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、间质性肺病的患者,建议检测 C 反应蛋白(CRP)、炎症因子]
特殊系统检查	
口腔	牙齿检查,避免潜在感染灶或者龋齿的存在
皮肤、黏膜	1. 皮肤、口腔及肛周黏膜的检查,记录病变的类型和程度 2. 肛周瘘口及肛周脓肿必要时先进行治疗
心血管系统	1. 心电图和心脏彩超 2. 心肌酶谱和脑钠肽 3. 心电图(必要时行 24 h 动态心电图) 4. 每天 2 次血压监测(必要时行 24 h 动态血压监测)
肺	对既往有肺部特殊疾病的患者,进行肺功能检查
胰腺	不需要基线检查,若有症状,监测血、尿淀粉酶并行胰腺影像学检查
类风湿性/骨骼肌	不需要基线检查,若有症状或既往有相关疾病,根据临床需要进行关节检查/功能评估,可考虑 CRP、ESR、CPK 等监测

表 5 特殊人群筛查

Tab.5 Baseline examination for special patients

特殊人群 ^a	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
自身免疫性疾病患者 ^b		谨慎使用 AA-TKIs	某些情况下可考虑使用 ICIs
乙型肝炎病毒 (HBV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 携带者 ^c	使用 AA-TKIs 和 ICIs		
妊娠期患者 ^d	不推荐使用 AA-TKIs 或 ICIs		
PS 评分 ≥ 2 分的患者 ^e		谨慎使用 AA-TKIs 或 ICIs	
老年患者 ^f	可使用 AA-TKIs 和 ICIs		
免疫接种的患者 ^g	可使用 AA-TKIs 和 ICIs		
高血压的患者 ^h	可使用 ICIs	谨慎使用 AA-TKIs	

注: ^aAA-TKIs 和 ICIs 均为全身系统性用药, AE 谱广泛。由于某些特殊人群存在潜在的两药相关毒性或其它非预期的毒性风险, 所以针对这部分人群, 临床医师必须在治疗前与患者及其家属充分沟通, 权衡利弊, 告知潜在的毒性风险, 谨慎选择 AA-TKIs 联合 ICIs 的治疗; ^b自身免疫性疾病患者是 AA-TKIs 联合 ICIs 治疗的潜在人群。然而, 有自身免疫性疾病史或正在接受原发疾病治疗的患者, 有可能在接受 ICIs 治疗后出现原发病症恶化或出现新的免疫相关症状, 有时会危及生命 (例如重症肌无力)。与 PD-1 或 PD-L1 抑制剂相比, CTLA-4 抑制剂导致基础的自身免疫性疾病恶化的发生率更高, 且症状更加严重。针对这部分患者, 开启 ICIs 治疗时需要密切监测, 风湿免疫专科协助评估风险。在开启 ICIs 治疗前, 尽量把泼尼松的剂量降低到目标范围 (< 10 mg / 天)。此外, 自身免疫性神经系统疾病患者或者危及生命的自身免疫性疾病的患者, 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 ICIs 治疗。^c有病毒性感染病史的患者是 AA-TKIs 联合 ICIs 治疗的潜在人群。借鉴肝癌患者联合治疗的数据, 感染 HBV 或 HCV 的肝癌患者也可以安全使用 ICIs, 且疗效与未感染患者相当。^d妊娠母体对胎儿是天然免疫耐受的, 胎盘表达的 PD-L1 参与其中, 因此妊娠期女性患者如接受 ICIs 治疗, 有可能会打破免疫耐受, 导致流产、死胎、新生儿死亡的风险增加。另外, AA-TKIs 并无妊娠患者的用药安全性数据, 原理上 AA-TKIs 可减少胎盘血供, 可能会增加流产、死胎、胎儿畸形、新生儿死亡的风险。^e考虑到一般状况较差 (ECOG 体力状况评分 ≥ 2 分) 的患者使用 ICIs 和 AA-TKIs 的获益都有限, 因此建议谨慎使用两药的联合治疗。^f目前大部分临床试验对两药使用的年龄并未做明确上限的限制, 但考虑 CLTA-4 抑制剂有较高的 3~4 级毒性, 建议老年患者谨慎选择 CLTA-4 抑制剂的联合治疗。另一方面, 老年患者常伴随既往高血压等基础疾病, 在初始 AA-TKIs 的用量上应慎重选择。^g在 AA-TKIs 和 ICIs 联合治疗的过程中, 允许使用灭活或灭活制剂的疫苗, 但不建议在联合治疗期间接种活疫苗。^hAA-TKIs 在阻断新生血管的过程中, 早期可能会导致高血压的发生。对于既往已有明确高血压的患者, 应在血压控制良好的基础上, 谨慎选择 AA-TKIs 的使用剂量。ICIs 对血压的影响不大

表 6 免疫相关不良反应事件使用类固醇激素管理基本建议

Tab.6 General suggestions on the use of steroids in the management of immune related adverse events

免疫相关不良反应分级 (CTCAE / 同等)	激素治疗	补充说明
1	· 无反应时无须使用激素	· 继续免疫治疗
2	· 如果出现症状, 患者可以口服泼尼松 0.5~1.0 mg / kg / 天 · 如果需要静脉给药, 甲泼尼龙起始量 0.5~1.0 mg / kg / 天 · 如果症状在 2~3 天没有改善, 增加激素至 2 mg / kg / 天 · 一旦症状改善 ≤ 1 级 AE, 开始 4~6 星期激素维持治疗	· 使用激素时, 继续免疫治疗 · 症状一旦缓解 ≤ 1 级并停止激素治疗时, 继续免疫治疗 · 使用质子泵抑制剂预防胃肠道反应
3	· 泼尼松起始量 1~2 mg / kg / 天 (或等剂量的甲泼尼龙) · 如果 2~3 天内, 症状没有改善, 增加 / 更改免疫抑制剂 · 一旦症状改善 ≤ 1 级 AE, 开始 4~6 星期激素维持治疗 · 必要时给予支持治疗	· 暂停免疫治疗; 如果 4~6 周症状仍没有改善, 停止免疫疗法 · 考虑静脉使用激素 · 使用质子泵抑制剂预防胃肠道反应 · 如果免疫抑制治疗超过 3 周, 增加卡氏肺囊虫肺炎预防治疗 (> 30 mg 泼尼松 / 等效剂量 / 天)
4	· 泼尼松起始量 1~2 mg / kg / 天 (或等剂量的甲泼尼龙) · 如果 2~3 天内, 症状没有改善, 增加 / 更改免疫抑制剂, 如英夫利昔单抗 · 必要时给予支持治疗护理	· 终止免疫疗法 · 持续静脉激素治疗 · 使用质子泵抑制剂预防胃肠道反应 · 如果免疫抑制治疗超过 3 周, 增加卡氏肺囊虫肺炎预防治疗 (> 30 mg 泼尼松 / 等效剂量 / 天)

年会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 及欧洲临床肿瘤学会年会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 等的口头发言或者壁报内容进行整理, 筛选有配对单药 AA-TKIs 及 AA-TKIs 联合 ICIs 的肉瘤相关研究进行总结 (表 1), 对其毒副作用数据进行全面整理, 以便发现联合用药后毒副作用谱的变化。

整体上来说, 在 AA-TKIs 联合 ICIs 的过程中, 与单药 AA-TKIs 相比, 自身免疫性反应攻击相应的组织器官而导致的不良反应增加, 这与预期是一致的。一方面, 无论缺血损伤还是免疫性损伤都是属于全身无器官特异性的损伤; 另一方面, 2 种药物均为长期连续性药物暴露, 持续时间较长, 不像化疗有明显的抑制期和恢复期。因此在毒副作用的处理上, 判断与单药的相关性尤为重要。根据上述的时间序贯原则、单药毒副作用谱区分原则、病程发展判断原则, 大部分 AE 可以判断, 在难以判断时, 可根据暂停药物判断原则进行尝试。笔者对联合治疗中有叠

加效应的或者整体发生比例较高的毒副作用给予综合处理意见。

由于肉瘤相关研究不多, 从风险控制角度, 笔者在编写过程中同时借鉴了其它 AA-TKIs 联合 ICIs 的研究, 如肾癌中的研究 CheckMate016^[14]、肝癌中的 RESCUE 研究^[15]等, 以获得更多的安全性信息。在联用过程中, 不同种类的 AA-TKIs 和 ICIs 表现出不同的安全性数据。根据 CheckMate016 研究, Nivolumab 联合 sunitinib 或 pazopanib 明显提高肝毒性, 无法安全进入 2 期研究^[14]; 而根据 CheckMate9ER 研究, 同样的 Nivolumab 联合 cabozantinib 后表现出良好的安全性和有效性^[16]。同为 ICIs, CTLA-4 抑制剂发生腹泻、垂体功能减低等 AE 的高风险高于 PD-1 / PD-L1 抑制剂^[17], 而后者发生甲状腺炎的 AE 风险高于前者^[18]。另外, 不同种类 ICIs 引起 AE 的发生时间也不同, 比如肾损伤一般在开始 PD-1 / PD-L1 抑制剂治疗后的 3~10 个月出现, 然而 CTLA-4 抗体相关的肾损伤出现时间更

早,一般发生在免疫治疗后的 2~3 个月^[19]。

六、常见不良反应及处理建议

(一) 皮肤

从临床表现和流行病学来看,两种药物导致的皮肤毒性大部分从表现形式上即可区分:手足综合征(手足红斑)是 AA-TKIs 最为常见的皮肤毒性^[3,20](可高达 48%),同时有报道出现皮肤毛发色素缺失;而斑丘疹、瘙痒、反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP)是 ICIs 的常见不良反应,可发生毛发色素沉着的现象^[21]。使用 PD-1 / PD-L1 抑制剂的患者出现所有级别皮肤反应的发生率是 30%~40%,使用 ipilimumab 的患者接近 50%。一项系统性综述报道,13%~20% 使用 pembrolizumab 或者 nivolumab 的患者会出现皮疹或瘙痒^[22]。从时间上讲,无论是 AA-TKIs 还是 ICIs 导致的皮肤毒性,通常都发生在开始治疗后几天或几周,部分也可能延迟至治疗后几个月。从发生时间上难以区分。AA-TKIs 导致的手足综合征与药物种类、药物使用剂量有明显相关,而大多数皮肤 irAEs 是低级别的、可控的,少数可能危及生命的剥脱性的皮肤反应,如 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症(SJS/TEN)、伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)也有报道。严重的皮肤毒性可见于 ICI 联合 AA-TKIs 治疗。临幊上出现任何疑似严重皮肤毒性的患者都应该立即专科就诊。如果发生 4 级皮肤毒性, SJS / TEN 或 DRESS 综合征, 应该永久中止使用免疫治疗,若病情需要,在恢复后可选用皮肤毒性较弱的 AA-TKIs 尝试再次挑战。

由于两种药物导致的皮肤毒性发生率均较高,且不同药物导致的皮肤毒性表现不一致,危害差别较大(如非特异性斑丘疹非常常见,但危害不大),提示完全使用 CTCAE 来对皮肤异常进行分类存在局限性。皮肤毒性的管理原则针对的是不同的皮肤异常特征,应该尽可能分类管理(瘙痒、斑丘疹、手足综合征)。针对手足综合征处理原则包括一般生活护理、特殊用药以及局部外用治疗^[3,20],在国内的各类靶向药的处理过程中,可极大地缓解症状,改善患者的生活质量。疑似 SJS / TEN、表现为表

皮坏死、剥脱的严重黏膜皮肤反应患者应立即住院治疗,并在皮肤科医师指导下行全身免疫抑制治疗。药物处理原则见表 7。

(二) 胃肠道

1. 腹痛 / 腹泻: 腹痛 / 腹泻是 AA-TKIs 和 ICIs 治疗过程中都非常常见毒副作用之一。AA-TKIs 可导致肠道黏膜的缺血缺氧,导致上皮细胞坏死,腹泻发生^[23];另一方面,动物实验证明 AA-TKIs 可降低胰腺中的酶原颗粒,且降低胰腺毛细血管的密度,削弱胰腺的外分泌功能,影响脂质代谢过程,导致脂肪泻^[24]。对于 AA-TKIs 导致的腹泻,主要以饮食调整为主,减少纤维素的摄入,避免辛辣刺激和油腻饮食,增加香蕉、大米、土豆泥的比例^[25],成熟的氧化苹果也可减少大便次数^[26]。在药物方面,可以选择在口服 AA-TKIs 前半个小时给予口服洛哌丁胺(增加肠道水分重吸收)^[27],虽无直接证据,必要时可借鉴化疗导致药物性腹泻的治疗措施,使用布地奈德(减少肠道黏膜的炎症反应)^[28-29]或奥曲肽(降低肠道功能)^[30]。经验上讲,对于餐后或餐中出现胃肠道运动过强乃至腹泻的患者,可适当补充胰酶(每天 5 次,每次 25 000 U 胰酶)。此外抗胆碱能类的药物,例如颠茄片、盐酸消旋山莨菪碱等,均有助于缓解腹泻/腹痛的发生。

在 ICIs 治疗后,腹泻往往是自身免疫性结肠炎的好发症状,一般发生在平均 ICIs 治疗后 3 次,也可能发生在紧随第 1 次治疗后。腹泻和(或)结肠炎可在中止免疫治疗后的数月后出现,临床表现类似于慢性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[31-32]。当患者出现腹泻合并腹痛、直肠出血、黏液便和发热症状,临幊医师应警惕结肠炎的发生。当免疫性结肠炎发生时,肠镜是评估结肠炎范围和程度最准确的检查方法,部分患者应该推荐肠镜检查。近期有数据表明,肠镜下发现的溃疡提示激素治疗抵抗^[33]。对于 2 级以上的腹泻,在排除感染因素后推荐给予全身免疫抑制治疗,按照先后顺序,首先使用糖皮质激素,若激素无效,可加用英孚利昔单抗或维多珠单抗^[31-32]。临幊上须考虑行肠镜检查,须注意的是,某些类型的结肠炎内镜所见为正常,但组织学表现为显著的

表 7 皮肤毒性的基本建议

Tab.7 Recommendations for adverse events of skin

表 7.1 斑丘疹 / 皮疹

分级	描述	推荐处理原则(推荐级别)
1 级	斑丘疹 / 皮疹覆盖 < 10% BSA, 伴 / 不伴有症状(如瘙痒, 发热, 紧缩感)	1. 口服抗组胺药物。西替利嗪 10 mg 每日(I 级推荐) 2. 局部类固醇激素治疗: 含有糖皮质激素的乳膏(卤米松、布地奈德、氢化可的松软膏)面部或全身使用(I 级推荐)
2 级	斑丘疹 / 皮疹覆盖 10%~30% BSA, 伴 / 不伴有症状(如瘙痒, 发热, 紧缩感); 影响使用工具性日常生活活动	1. 口服抗组胺药物。西替利嗪 10 mg 每日(I 级推荐) 2. 局部类固醇激素治疗: 含有糖皮质激素的乳膏(卤米松、布地奈德、氢化可的松软膏)面部或全身使用(I 级推荐)
3 级	斑丘疹 / 皮疹覆盖 > 30% BSA, 伴 / 不伴相关症状; 个人自理能力受限	1. 在上述治疗的基础上,暂停 AA-TKIs 和 ICIs(I 级推荐) 2. 排除全身过敏反应: 全血分类计数, 生化全套(III 级推荐) 3. 全身类固醇激素治疗: 泼尼松 0.5~1.0 mg/kg/天(或等效剂量的甲泼尼龙)(I 级推荐) 4. 至皮疹反应 ≤ 2 级, 可重启 AA-TKIs 治疗, 若未再次出现 3 级皮肤毒性, 可尝试 ICIs 的治疗。若再次出现 3 级皮肤毒性, 永久停用 ICIs 治疗(II 级推荐)

注: 上述证据类别全部为 2A 类

表 7.2 瘙痒

分级	描述	推荐处理原则
1 级	轻度或局部的；局部干预表现	1. 口服抗组胺药物。西替利嗪 10 mg 每日 (I 级推荐) 2. 局部类固醇激素治疗：含有糖皮质激素的乳膏 (卤米松、布地奈德、氢化可的松软膏) 面部或全身使用 (I 级推荐)
2 级	强烈或广泛；断断续续；抓后皮肤改变 (如水肿、丘疹、表皮脱落、苔藓样硬化，渗出 / 结痂)；口服药物干预有效；影响使用工具性日常生活活动	1. 在上述治疗的基础上，建议皮肤科就诊 (II 级推荐) 2. 加上口服全身类固醇激素治疗：泼尼松 0.5 ~ 1.0 mg / kg / 天 (或等效剂量的甲泼尼龙) 至少 2 周，逐渐停药 (I 级推荐)
3 级	强烈或广泛；持续的；个人自理能力受限或嗜睡；口服激素或免疫抑制治疗	1. 暂停 ICLs 和 AA-TKIs 治疗 (I 级推荐) 2. 皮肤科就诊 (II 级推荐) 3. GABA 激动剂 (普瑞巴林，加巴喷丁 100 ~ 300 mg tid) (I 级推荐) 4. 口服激素：泼尼松 0.5 ~ 1.0 mg / kg / 天 (或等效剂量的甲泼尼龙) 至少 2 周逐渐停药 (I 级推荐) 5. 直至瘙痒 ≤ 2 级，可重启 AA-TKIs 治疗，若未再次出现 3 级皮肤毒性，可尝试 ICLs 的治疗。若再次出现 3 级皮肤毒性，永久停用 ICLs 治疗 (II 级推荐)

注：上述证据类别全部为 2A 类

表 7.3 反应性皮肤毛细血管增生症 (RCCEP)

分级	描述	推荐处理原则 (推荐级别)
1 级	单个或多个结节，最大径 ≤ 10 mm，伴或不伴破溃出血	1. 继续 AA-TKIs 和 ICLs 治疗 (I 级推荐) 2. 易摩擦部位可用纱布保护，避免出血 (I 级推荐) 3. 破溃出血者可采用局部压迫止血治疗 (I 级推荐)
2 级	单个或多个结节，最大径 > 10 mm，伴或不伴有破溃出血	1. 继续 AA-TKIs 和 ICLs 治疗 (I 级推荐) 2. 在上述治疗基础上，可采取局部措施，如激光或外科切除等，避免破溃处感染 (I 级推荐)
3 级	呈泛发性，可并发感染，可能需要住院治疗	1. 继续 AA-TKIs 治疗，暂停 ICLs 治疗，待恢复至 ≤ 1 级后恢复 ICLs 给药 (I 级推荐) 2. 对症治疗措施同上述 (I 级推荐) 3. 并发感染者，给予抗感染治疗 (I 级推荐)

注：上述证据类别全部为 2A 类

表 7.4 手足综合征

分级	描述	推荐处理原则 (推荐级别)
1 级	无痛性轻微皮肤改变或皮炎 (如红斑，水肿或过度角化)	1. 保持手足温暖，加强皮肤护理，保持皮肤清洁，避免继发感染，避免压力或摩擦，可使用润肤膏保持湿润 (III 级推荐) 2. 局部外喷重组人碱性成纤维细胞生长因子或者手足平 2 号，以减轻微红肿 (III 级推荐) 3. 口服复合维生素 B 制剂预防皲裂 (III 级推荐)
2 级	痛性皮肤改变 (如剥落，水泡，出血，皲裂，水肿，过度角化)；影响工具性日常生活活动	1. 不停止 ICLs，AA-TKIs 酌情减量 (I 级推荐) 2. 上述的基础上，局部使用含尿素和皮质类固醇成分的乳液或润滑剂，破损处局部使用抗生素软膏预防感染 (III 级推荐) 3. 大的皮肤改变及破溃，可使用马应龙痔疮膏皮肤外敷 (保鲜膜包裹)，使用中成药制剂泡手脚，疼痛严重者可采用丁卡因膏外敷 (III 级推荐)
3 级	重度皮肤改变 (剥落，水泡，出血，皲裂，水肿，角化过度)，伴疼痛；影响自理性日常生活活动	1. 上述的基础上，暂停 ICLs 和 AA-TKIs 治疗 (I 级推荐) 2. 静脉使用抗生素预防感染 (III 级推荐) 3. 直至手足综合征 ≤ 2 级，可重启 ICLs 治疗，若未再次出现 3 级皮肤毒性，可尝试降低剂量的 AA-TKIs 治疗。若再次出现 3 级皮肤毒性，永久停用 AA-TKIs 治疗 (III 级推荐)

注：手足综合征定义：手掌和脚底出现发红，明显不适，肿胀和麻刺感。上述证据类别全部为 2A 类

炎性特征。因此，黏膜活检和组织学分析是必需的。此外，用免疫组织化学染色来排除 CMV 感染也非常重要。研究显示，免疫性结肠炎也有可能发展为慢性炎症性肠病 (IBD)^[32]，这类患者应长期随访。

在两种药物合用过程中，腹泻往往伴随腹痛，须首先鉴别感染性腹泻与药物相关性腹泻，手段包括粪便常规、粪便培养、全身感染指标监测等。若判断排除了感染，考虑为药物性腹泻，一般推荐患者记录腹泻日记，查看每日饮食中哪些成分可能导致自己腹泻 / 腹痛加重，平时注意避免。在鉴定腹泻与哪种药物相关时，首先可以从表现形式上区分：AA-TKIs 造成的腹泻往往表现为餐中或餐后即刻出现的腹泻，以大便不成形、水样便为主；而 ICLs 导致的腹泻与进餐的时间相关性不强，且往往伴有黏液脓血便。若单纯从表现形式上难以鉴别，在疾病允许的情况下

可首先尝试改变饮食习惯，停用 AA-TKIs，若 4 ~ 6 个周期后仍无明显改善，则考虑与 ICLs 相关性更强。处理原则见表 8.1。

2. 肛周疾病：建议在使用药物组合前，先处理潜在或者已经存在的肛周疾患，避免在用药过程中加重，进而导致治疗的中断，反而诱发肿瘤的加速进展。2 级及以下的毒副作用发生后，中草药的局部治疗可以有效地改善症状，促进愈合，联合维生素^[34]。若症状严重则建议停药，于专科医院进行对症处理。处理原则见表 8.2。

3. 齿痛 / 牙周病：建议在毒副作用出现前先进行处理。当急性炎症发生时，需要暂停药物，同时进行局部治疗与全身治疗，包括漱口、局部消炎填塞、口服抗生素等^[35-37]，待毒副作用恢复到 2 级以下时，再恢复用药，但是需警惕毒副作用可能反复出现。处理原则见表 8.3。

表 8 腹痛 / 腹泻的基本建议

Tab.8 Recommendations for adverse effect of gastrointestinal disorders

表 8.1 腹痛 / 腹泻

分级	描述	推荐处理原则(推荐级别)
1 级	轻度疼痛或无症状；与基线相比，大便次数增加每天 < 4 次	1. 记录腹泻日记，寻找腹泻与进食和时间的关系(Ⅰ级推荐) 2. 主要以饮食调整为主，减少纤维素的摄入，避免辛辣刺激和油腻饮食，增加香蕉、大米、土豆泥的比例(Ⅰ级推荐)
2 级	中度疼痛，借助于工具的日常生活活动受限；与基线相比，大便次数增加每天 4~6 次；或大便黏液增多或带血	1. 消化科就诊，并开始粪便常规、粪便培养、全身感染指标监测(Ⅰ级推荐) 2. 若腹泻与进餐时间明确相关，便潜血阴性、无黏液，可继续 ICI 和 AA-TKIs，并在上述基础上加服蒙脱石散或洛哌丁胺片，加用胰酶制剂(Ⅰ级推荐) 3. 若腹泻与进餐无关，大便次数增多的同时有便潜血阳性，伴有黏液，暂停 ICI 和 AA-TKIs，必要时肠镜检查明确有无炎症性结肠炎。若调整饮食并停止 AA-TKIs 4~6 个半衰期后腹泻无明显缓解，立即使用泼尼松 1 mg / kg / 天(或等效剂量的甲泼尼龙)(Ⅰ级推荐) a) 如果 48 h 内症状没有改善，增加泼尼松 2 mg / kg / 天(或等效剂量的甲泼尼龙) b) 如果患者症状改善，首先尝试恢复 AA-TKIs 的治疗，激素治疗超过 4~6 周逐渐停药 c) 当激素减量为 ≤ 10 mg / 天，患者无明显症状(分级 ≤ 1)时，恢复 ICI 治疗 d) 若恢复 ICI 治疗时再次出现结肠炎，若分级 ≤ 2，暂时停止 ICI 治疗；若分级 ≥ 3，则永久停止 ICI 治疗
3 级及 4 级	重度疼痛，自理性日常生活活动受限；与基线相比，大便次数增加每天 ≥ 7 次或伴有腹膜刺激征，需要紧急干预并住院治疗	1. 在上述基础上，暂停 AA-TKIs 和 ICI(Ⅰ级推荐) 2. 必要时禁食，胃肠减压，止吐和抑酸处理(Ⅰ级推荐) 3. 若腹泻与进餐无关，大便次数增多的同时有便潜血阳性，伴有黏液，按照上述激素治疗 3 天没有改善，考虑其它抗炎药物，如英夫利昔单抗 5 mg / kg，2 周后如果需要再次治疗可再次给药。也可使用维多珠单抗(Ⅰ级推荐)
4 级	1. 首先鉴别感染性腹泻与药物相关性腹泻，鉴别方法包括有无不洁饮食史，粪便常规、粪便培养、全身感染指标监测等 2. 若表现为餐中或餐后即刻出现的腹泻，以大便不成形、水样便为主，无黏液脓血便，考虑与 AA-TKIs 更相关，治疗以洛哌丁胺等为主，待降至 ≤ 2 级，可优先重启 ICI 治疗，后期可尝试降低剂量使用 AA-TKIs 并加用胰酶制剂；若与进餐无时间相关性，伴随黏液脓血便，考虑与 ICI 更相关，可暂缓洛哌丁胺等止泻药，积极介入糖皮质激素的治疗，待降至 ≤ 2 级，可优先重启 AA-TKIs 的治疗，后期谨慎评估后使用 ICI 3. 英夫利昔单抗一般 1~3 天内起效，但有些患者是在 2 周后的 2 次使用时获益。在使用英夫利昔单抗后，应长期口服泼尼松并逐渐停药 4. 在个案报道中，使用维多珠单抗成功治疗激素依赖的免疫相关结肠炎	

注：上述证据类别全部为 2A 类

表 8.2 肛周疾病(肛裂 / 肛瘘 / 肛门出血 / 肛门黏膜炎)

分级	描述	推荐处理原则
1 级	无症状	观察，无需处理，注意排便习惯的改善(Ⅰ级推荐)
2 级	有症状但不需要介入性治疗，借助于工具的日常生活活动受限	1. 妥善护理，生活饮食调节(Ⅰ级推荐) 2. 外喷维生素 B12 溶液，口服复合维生素片(Ⅰ级推荐) 3. 局部使用马应龙痔疮膏和手足平等(Ⅰ级推荐) 4. 如疼痛症状严重，在上述的基础上，丁卡因膏及栓外用(Ⅰ级推荐)
3 级	强烈或广泛；持续的；个人自理能力受限或嗜睡；口服激素或免疫抑制治疗	1. 暂停 ICI 和 AA-TKIs 治疗，肛肠科医师会诊，明确有无手术适应证(Ⅰ级推荐) 2. 待症状缓解到 2 级以下后恢复 ICI，降低剂量使用 AA-TKIs(Ⅰ级推荐)

注：肛裂定义：疾病特征为肛门表面撕裂；肛瘘定义：肛管开口处与肛门周围皮肤相通所形成的异常通道；肛门出血定义：肛门出现出血；肛门黏膜炎定义：疾病特征为肛门黏膜溃疡或炎症。上述证据类别全部为 2A 类

4. 口腔黏膜炎 / 口腔痛：常见于 AA-TKIs 造成的口腔黏膜缺血坏死，在有明显黏膜损伤时容易判断，但有部分患者可在没有任何口腔黏膜炎的情况出现口腔痛，进食任何食物都出现辛辣的错觉。而 ICI 导致该现象的并不多见。这可能与 AA-TKIs 导致的外周神经炎有关，必要时可能需要使用局部麻醉药物来改善进食障碍，避免进一步的营养不良和体重下降的发生。口腔黏膜炎 / 口腔痛的情况可以首先调整饮食方式，并通过有效的局部麻醉药和生长因子喷雾、口服维生素得到缓解^[34-35]。处理原则见表 8.4。

5. 恶心 / 呕吐：在两药组合中发生率均不高。AA-TKIs 引起的恶心 / 呕吐与铂类等化疗药物相比较轻，总体发生率为 14%~28%，3/4 级不良事件报道在 5% 以下。ICI 导致的恶心、呕吐发生率 < 5%。对于发生恶心的患者，避免食用刺激性食物，避免巧克力、咖啡因、酒精和尼古丁等食物。可以记录一个恶心 / 呕吐的食物日记，避免可能引起患者恶心 / 呕吐的食物和药物。对于 2 级及以上患者，可使用抗 5-HT3 受体拮抗剂类药物止吐，但须注意监测心电图，以免药物相互作用导致 QTc 间期的延长。肉瘤

患者往往经历过大剂量高致吐性化疗，对于药物的恶心 / 呕吐心理因素较强，此时可选用适当的镇静止吐药物，如劳拉西泮等。处理原则见表 8.5。

(三) 内分泌

包括急性垂体炎、甲状腺功能异常、肾上腺功能异常、I 型糖尿病等，其中甲状腺功能减退(简称甲减)是两药均较为常见的毒副作用，除此之外，其它内分泌毒性可见于 ICI 治疗过程中，而单纯 AA-TKIs 治疗中鲜有报道，故一旦出现，首先考虑与 ICI 相关^[38]。在启动联合治疗前，所有患者均须检测甲状腺功能(甲状腺刺激激素[TSH]和游离 T4)、晨起肾上腺功能(促肾上腺皮质激素[ATCH]和皮质醇)以及血糖情况(葡萄糖和糖化血红蛋白[HbA1c])。如果患者首次出现血糖升高，则要进行血或尿酮体检测。每次免疫治疗前，应重复 TSH 和游离 T4 检测，同时对照基线水平，监测血糖变化。此外，推荐对晨起 ATCH 和皮质醇水平进行监测(每个月 1 次，连续 6 个月；之后每 3 个月 1 次，连续 6 个月；最后每 6 个月

(未完下期待续)