

MRI 评价恶性肿瘤免疫检查点抑制剂腹部 免疫相关不良反应中国专家共识



中华医学会放射学分会分子影像学组, 中华医学会放射学分会磁共振学组, 中华医学会放射学分会腹部学组, 《磁共振成像》编委会

*通信作者 孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院放射科, 沈阳 110004), E-mail: sunhongzan@126.com; 居胜红(东南大学附属中大医院放射科, 南京 210009), E-mail: jsh@seu.edu.cn

中图分类号 R445.2; R73 文献标识码 A DOI 10.12015/issn.1674-8034.2024.12.004

本文引用格式 中华医学会放射学分会分子影像学组, 中华医学会放射学分会磁共振学组, 中华医学会放射学分会腹部学组, 等. MRI 评价恶性肿瘤免疫检查点抑制剂腹部免疫相关不良反应中国专家共识[J]. 磁共振成像, 2024, 15(12): 28-37.

[摘要] 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的问世, 为恶性肿瘤的免疫治疗开辟了新纪元。尽管如此, 伴随而来的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 却成为了治疗过程中的一大挑战。其中, 腹部是 irAE 最常见的发生部位, 腹部 irAE 也是最常导致免疫治疗中止的原因。MRI 在检测和评估腹部 irAEs 中扮演着关键角色。因此, 早期通过 MRI 对腹部 irAEs 进行诊断和评估至关重要。然而, 国内目前缺乏针对 ICIs 引起的腹部 irAEs 在 MRI 检查及诊断中的规范化共识。为此, 中华医学会放射学分会分子影像学组、腹部学组、磁共振学组及《磁共振成像》编委会致力于制订针对 ICIs 引起的腹部 irAEs 在 MRI 扫描方案、诊断报告等方面的共识。本委员会在借鉴文献、专家经验和委员会成员内部讨论的基础上, 最终达成此共识。本共识旨在规范 MRI 在肿瘤免疫治疗中的应用, 优化腹部 irAEs 的评估, 为临床提供坚实的影像学依据。

[关键词] 磁共振成像; 免疫检查点抑制剂; 腹部免疫相关不良反应; 临床应用; 专家共识

Chinese expert consensus on the evaluation of abdominal immune-related adverse reactions in malignant tumors treated with immune checkpoint inhibitors by MRI

Molecular Imaging Group of Chinese Society of Radiology of Chinese Medical Association, MRI Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Abdominal Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging

*Correspondence to SUN H Z (Department of Radiology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China), E-mail: sunhongzan@126.com; JU S H (Department of Radiology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China), E-mail: jsh@seu.edu.cn

Received 1 Oct 2024, Accepted 10 Dec 2024; DOI 10.12015/issn.1674-8034.2024.12.004

ACKNOWLEDGMENTS National Natural Science Foundation of China (No. 82220108007, 92359304, 82330060, 92059202).

Cite this article as Molecular Imaging Group of Chinese Society of Radiology of Chinese Medical Association, MRI Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Abdominal Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, et al. Chinese expert consensus on the evaluation of abdominal immune-related adverse reactions in malignant tumors treated with immune checkpoint inhibitors by MRI[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2024, 15(12): 28-37.

Abstract The advent of Immune checkpoint inhibitors (ICIs) has heralded a new era in the immunotherapy of malignant tumors. Despite this, the accompanying immune-related adverse events (irAEs) have become a major challenge in the treatment process. Among them, the abdomen is the most common site for irAEs to occur, and abdominal irAEs are also the most common reason for the discontinuation of immunotherapy. MRI plays a key role in detecting and evaluating abdominal irAEs. Therefore, early diagnosis and assessment of abdominal irAEs through MRI is crucial. However, there is currently a lack of standardized consensus on MRI examination and diagnosis of abdominal irAEs caused by ICIs in China. To this end, the Molecular Imaging Group, Abdominal Group, and Magnetic Resonance Group of the Radiology Branch of the Chinese Medical Association, as well as the Editorial Board of Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging are committed to formulating a consensus on MRI scanning protocols and diagnostic reporting for abdominal irAEs caused by ICIs. This committee has reached this consensus based on literature, expert experience, and internal discussions among committee members. The consensus aims to standardize the application of MRI in tumor immunotherapy, optimize the assessment of abdominal irAEs, and provide a solid imaging basis for clinical practice.

Key words magnetic resonance imaging; immune checkpoint inhibitors; abdominal immune-related adverse events; clinical application; expert consensus

0 引言

近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 如程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋

白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 抑制剂等作为新型免疫治疗手段已经显著改善恶性肿瘤患者的临床疗效, 延长了患者的生存期^[1]。自 2011 年以来, 国内外已有超过 10 种 ICIs 陆续获得上市批准^[2], 近一半的实体瘤患者符合 ICIs 治

收稿日期 2024-10-01 接受日期 2024-12-10

基金项目 国家自然科学基金项目 (编号: 82220108007、92359304、82330060、92059202)

疗的适应证^[3]。然而,随之而来的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)不仅极大地影响了临床治疗策略的制订,也在一定程度上限制了ICIs的临床应用^[4-7]。其中,腹部是irAEs最常见的发生部位之一,发生率约为14%~18%。腹部相关irAEs按其发生率由高到低依次为:肠炎/结肠炎、肝炎、急性肾损伤、胆管炎、胰腺炎等。这些irAEs可能在治疗期间或停药后数月甚至数年出现,其中发病的中位时间为2.1个月。约67%的患者在治疗期间会经历腹部相关irAEs,而33%的患者会在停药后发生(中位停药时间为3.03个月)^[8]。

因此,在管理接受ICIs治疗的恶性肿瘤患者时,腹部irAEs的诊断至关重要。临床信息的综合评估以及现有影像设备的合理选择,共同构成了腹部irAEs诊断策略的基础。影像学检查不仅对于评估治疗反应至关重要,而且在及时诊断irAEs方面发挥着不可替代的作用。在众多影像检查方法中,MRI以其83%的检出率位居首位,计算机断层扫描(computed tomography, CT)以79%的检出率紧随其后,¹⁸F-FDG-正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)/CT的检出率为74%,而超声检查的检出率为70%^[9]。这一数据表明,MRI在检测腹部irAEs方面具有较高的敏感性。基于上述认识,国内专家在经过多次深入讨论,并结合个人临床经验和参考文献的基础上,就ICIs引起的腹部irAEs的MRI扫描方案和诊断报告标准达成了共识。制订这一共识的目的是为规范和指导MRI在肿瘤免疫治疗中的应用,从而更有效地评估腹部irAEs,并为患者的治疗和管理提供可靠的影像学支持。

1 共识制订策略

本专家共识已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)成功注册,注册编号为PREPARE-2024CN 580。为确保共识质量与效率,共识专家组成员经充分讨论,制订了详细的共识撰写工作计划。该计划涵盖了共识的整体框架构建、具体任务分工、初稿撰写的时间规划、修改意见的征集与整合流程以及共识会议的具体安排。专家们按照既定计划,分阶段、有序推进共识的撰写工作,确保最终成果的准确性与实用性(图1)。

为了确保本专家共识的科学性和权威性,共识专家组在多个数据库进行了广泛的文献检索。如国际数据库PubMed和Web of Science,国内数据库中国知网和万方数据知识服务平台。检索时间范围从数据库建立至2024年6月,以获取最新和最相关的研究成果。纳入的文献标准包括:指南、荟萃分析、系统评价和原始研究论文;排除的文献标准包括:评述、会议纪要、病例报告和非中英文文献。在证据评估方面,共识

采用了2011版牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM)的证据分级和推荐标准。根据这一标准,纳入的研究证据被分为五个等级(表1),并且根据证据的等级,推荐强度被相应地分为A、B、C、D四个级别(表2)。

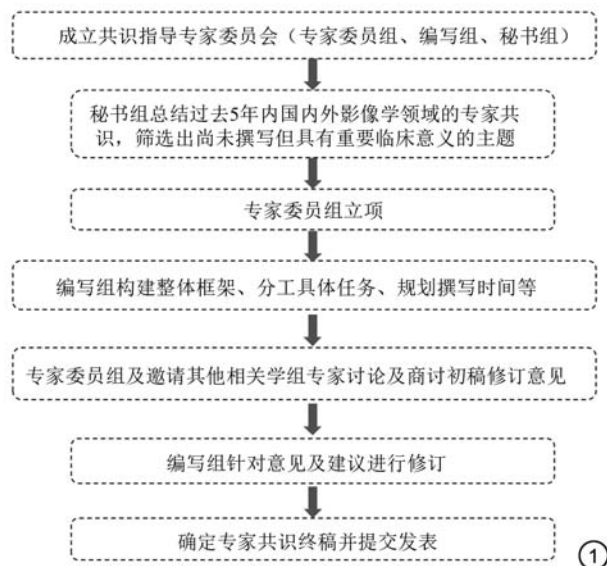


图1 共识撰写流程图。

Fig. 1 Consensus writing process flowchart.

表1 共识证据等级的定义

Tab. 1 Definition of levels of evidence in this consensus

证据等级	描述
1a	随机对照试验的系统评价
1b	结果可信区间小的随机对照试验
1c	显示“全或无效应”的任何证据
2	队列研究
3	病例对照研究
4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

表2 共识推荐强度定义

Tab. 2 Definition of the strength of recommendations in this consensus

推荐强度分级	描述
A	推荐,证据极有效(证据等级为1级)
B	可推荐,证据有效(证据等级为2级和3级),可能会在未来出现更高质量的新证据而发生改变
C	证据在一定条件下有效(证据等级为4级),应谨慎应用研究结果
D	证据的有效性具有局限性(证据等级为5级),只在较窄的范围内有效

2 肝炎

irAEs相关肝炎,特指在抗癌免疫治疗过程中,由免疫治疗药物,如ICIs引发的一种肝脏相关的副作用。ICIs通过解除癌细胞对免疫细胞抑制,促进免疫系统攻击癌细胞。然而,这一过程也可能导致健康肝脏组织受到免疫系统的非特异性攻击,从而引发免疫介导的肝脏损伤^[10]。不同类型的ICIs导致肝炎的发生率不

同,其中抗PD-1/PD-L1相关肝炎发生率为0.7%~1.8%,抗CTLA-4相关肝炎发生率为3%~9%,抗PD-1/PD-L1联合抗CTLA-4相关肝炎的发病率为25%~30%^[11],irAEs相关肝炎总致死率约3%。irAEs肝炎的前期临床表现不明显,部分患者伴有发热、疲乏、食欲下降等非特异性症状,疾病进展期出现皮肤巩膜黄染、茶色尿等,严重者可出现肝损伤、肝衰竭,甚至死亡。

2.1 检查方法

(1)实验室检查:血清转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶等指标上升。(2)病理学检查:常见的病理特征是小叶性肝炎伴坏死,呈点状或汇合状。抗PD-1/PD-L1相关肝炎病理还表现为小叶和门静脉周围活动的异质性肝损伤,抗CTLA-4相关肝炎还表现为肝窦组织细胞增多症、纤维蛋白沉积和中央静脉内皮炎。(3)影像检查:超声检查表现为肝实质弥漫性回声信号减弱,门静脉分支回声信号增强,常伴有胆囊壁增厚或水肿。CT检查呈弥漫性肝密度减低,增强后呈不均匀强化。

2.2 磁共振检查方案

癌症患者ICIs治疗期间,尤其是开始治疗后4周左右出现上述发热、疲劳或消化道症状时,应警惕irAEs相关肝炎的发生,完善腹部MRI检查^[12]。对患者进行呼吸训练。仰卧位,头部先进。推荐场强 ≥ 1.5 T MRI扫描仪,采用腹部相控阵表面线圈或体线圈作为射频发射和接收线圈,进行呼吸门控扫描,确保肝脏位于扫描线圈正中。MRI增强扫描前,患者禁食6~8 h。

MRI平扫序列包括:(1)T1加权像(T1-weighted imaging, T1WI)双回波屏气采集序列;(2)轴面呼吸触发快速自旋回波T2加权像脂肪抑制(T2-weighted imaging with fat suppression, T2WI-FS)序列;(3)冠状面单次激发快速自旋回波T2WI屏气采集序列;(4)扩散加权成像(diffused weighted imaging, DWI)序列($b=600\sim 800$ s/mm²)。MRI增强扫描推荐使用轴面快速梯度回波三维T1WI动态容积屏气序列。推荐扫描层厚T1WI为3~4 mm,T2WI

和DWI为4~6 mm;层间隔 <1.5 mm;FOV(300~400) mm $\times$ (300~400) mm;矩阵 $\geq 256\times 224$ 。增强扫描以1.5~2.0 mL/s的流率注射常规剂量(0.1 mmol/kg)钆对比剂,采集时间参考:动脉期30~35 s,门静脉期60~90 s,平衡期 >3 min。(证据等级:5;推荐强度:C)。

2.3 磁共振检查报告要点

irAEs相关肝炎的MRI表现不具有特征性,涉及的影像表现总结如下。(1)肝脏形态及信号改变:表现为肝脏体积增大,T2WI肝脏呈实质弥漫性高信号(图2A)。(2)门静脉周围水肿、肝周水肿:T2WI门静脉周围间隙增宽,门脉周围高信号环,形成“轨道征”。增强扫描T1WI为低信号环(图2B)。(3)胆囊壁水肿:T2WI胆囊壁增厚并呈明显高信号。(4)肝门淋巴结肿大:淋巴结肿大,弥散受限(图2C~2D)。(5)炎性假瘤:病灶边界不清,可出现于长期接受ICIs治疗患者。(6)严重的IrAEs患者可出现肝脏炎性坏死表现:弥漫斑片状T2WI高信号,增强扫描呈网格状强化。(证据等级:3;推荐强度:C)。

2.4 格式化模板

格式化报告模板见图3。(证据等级:5;推荐强度:D)。

检查方法:肝脏MRI平扫+增强

MRI表现:

肝脏体积增大,表面光滑/表面欠光滑,左右叶比例适中。肝实质T1/T2信号有/无弥漫不均匀性/局限性(依次描述)呈稍低/低、等、稍高/高信号,增强后强化特征(低/高/延迟强化)。肝内胆管轻度扩张/肝内外胆管未见扩张。胆囊体积增大,胆囊壁增厚,胆囊腔内未见异常信号影/胆囊不大。肝门区门脉间隙增宽,呈“轨道征”,门脉周围可见T2稍高信号斑片影,增强扫描T1为低信号环/门静脉主干及左、右支,下腔静脉,肝静脉未见明确异常。有/无肝门区淋巴结增大。脾脏体积增大,实质内未见异常信号影/脾脏不大。胰腺形态及信号未见异常。

MRI诊断:

肝实质弥漫性不均质改变,结合患者抗肿瘤治疗病史,考虑ICIs-相关肝炎

③

图3 格式化报告模板。ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 3 Format template for report. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

2.5 鉴别诊断

irAEs相关肝炎的影像诊断为排除性诊断,诊断前须进行全面的肝功能、感染性和免疫性指标筛查,

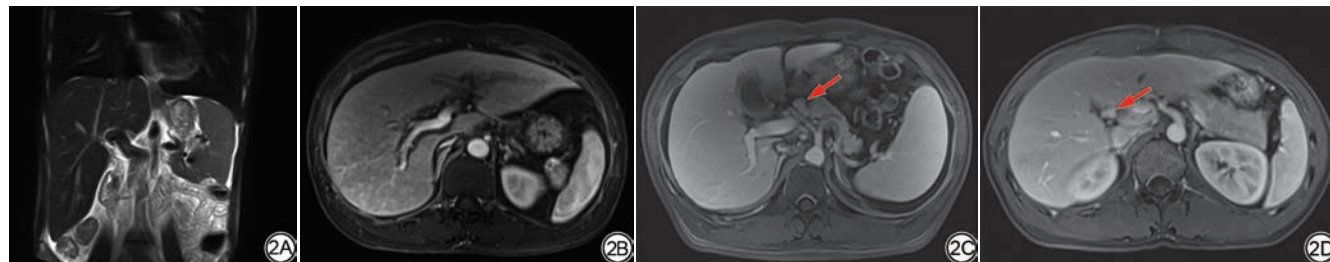


图2 女,62岁,结合患者抗肿瘤治疗病史,考虑ICIs-相关肝炎。实验室检查显示转氨酶升高,ALT=156 U/L,AST=89 U/L。2A:T2WI MRI图像显示肝脏体积增大,下缘齐髂棘上缘;2B:T1WI增强MRI显示右侧肝内门静脉间隙增大,呈“轨道征”;2C~2D:T1WI增强MRI显示肝门区肿大淋巴结(箭)。ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 2 Female, 62-year-old, given the patient's history of anti-tumor therapy, ICI-related hepatitis is considered. Laboratory examination show ALT=156 U/L, AST=89 U/L. 2A: T2-weighted MRI images show hepatomegaly, with the lower margin at the level of the iliac crest; 2B: T1-weighted contrast-enhanced MRI reveals enlargement of the right intrahepatic portal vein space, demonstrating the "railroad track sign"; 2C~2D: T1-weighted contrast-enhanced MRI shows enlarged lymph nodes in the hepatic hilum (arrow). ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ICIs: immune checkpoint inhibitors.

与病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病、脂肪性肝病、原发性肝细胞癌、新发肝转移癌、肝豆状核变性等相鉴别。若肿瘤患者有明确免疫治疗病史且已排除其他病因,应高度怀疑免疫治疗相关的肝毒性。

3 胆管炎

免疫相关胆管炎(immune-mediated cholangitis, IMC)是罕见的irAEs,可由PD-1抑制剂引发,表现为硬化性胆管炎,主要表现为胆管形态改变,如树状修剪和念珠状外观^[13]。IMC分为“小胆管型”,病变位于肝内小胆管中,以及“大胆管型”,病变位于肝内胆管和肝外胆管中^[14]。大胆管型IMC发病率约为0.05%~0.7%,小胆管型发病率仍不明确^[15-17]。这两种IMC对治疗的反应并没有显著差异^[18]。腹痛是最常见的症状,其次是发烧和黄疸。经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)引导下活检有助于确定诊断。皮质类固醇是治疗的基础,但类固醇给药的反应率较低,约为11.5%^[19-20]。大多数患者对包括类固醇在内的免疫抑制疗法表现出抗性,且预后不良。

3.1 检查方法

IMC的诊断依赖于实验室指标、影像学和组织学检查,其中组织学活检是金标准。实验室检测显示胆酶(如碱性磷酸酶和γ-谷氨酰转肽酶)相对于肝酶如丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶显著升高,有助于辅助诊断^[14]。IMC常见的影像学检查包括PET/CT^[21-22],超声^[23],CT及MRI^[24]。其中,MRI具有最强的临床价值。MRI表现为肝内胆管扩张和胆管壁增强,晚期病例可见胆管呈“修剪树”外观^[25]。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和ERCP能够提供胆道树的概览,并敏感地评估胆管系统的形态变化,如管腔扩张、狭窄和不规则。

3.2 磁共振检查方案

IMC的发病时间范围为ICIs治疗后的第8天至2年^[26-27]。其中,中位时长大约为11~22周^[19],在治疗1~3周以后,如果出现上腹痛、发热、黄疸等症状应警惕IMC,及时行MRI相关检查。MRI扫描方案建议

在irAEs相关肝炎的MRI方案基础上增加MRCP^[21]。MRCP包括2D-MRCP和3D-MRCP,在1.5 T和3.0 T MRI设备上均可完成。建议参考磁共振胆管成像扫描技术及MRCP临床应用专家共识^[28]。(证据等级:3;推荐强度:C)。

3.3 磁共振检查报告要点

IMC的影像学特征如下。(1)胆管形态异常:表现为非梗阻性扩张,或呈现节段性/弥漫性的胆管管腔狭窄(图4);(2)胆管壁改变:胆管壁呈现增厚以及不规则的形态;(3)毗邻组织受累:相邻结构出现改变,具体表现为胆囊水肿、胆囊壁增厚和格林森鞘水肿。对于小胆管型IMC,其影像学表现通常缺乏特异性或典型性。因此,其诊断更多依赖于后续的病理科检查^[29]。报告书写时需注意重点关注肝内外胆管的受累范围、管腔及管壁的改变、强化情况以及邻近结构改变。(证据等级:3;推荐强度:C)。

3.4 格式化模板

格式化报告模板见图5。(证据等级:5;推荐强度:D)。

检查方法:肝脏MRI平扫+增强+MRCP

MRI表现:

肝脏大小形态未见异常,表面光滑,左右叶比例适中,肝内外胆管管壁节段性/弥漫性增厚,管腔狭窄/扩张,增强后强化特征(低/高/延迟强化);胆囊水肿、胆囊壁增厚,增强后强化特征(低/高/延迟强化);有/无格林森鞘水肿。门静脉主干及左、右支,下腔静脉,肝静脉未见明确异常。脾脏不大。胰腺形态及信号未见异常。

MRCP:肝内外胆管节段性/弥漫性狭窄/扩张;有/无胆囊水肿;胰管未见明显扩张。

MRI诊断:

肝内外胆管管壁节段性/弥漫性增厚、强化,管腔狭窄/扩张;胆囊水肿、胆囊壁增厚、强化;有/无格林森鞘水肿;结合临床,符合ICIs-相关胆管炎、胆囊炎。

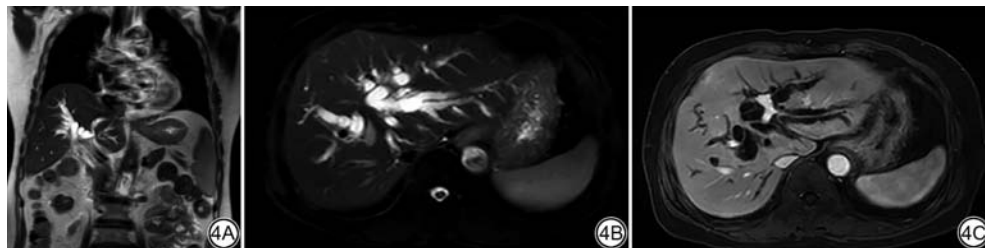
⑤

图5 格式化报告模板。MRCP:磁共振胰胆管造影;ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 5 Format template for report. MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography; ICIs: immune checkpoint inhibitors.

3.5 鉴别诊断

IMC需要与其他引起肝内胆汁淤积和肝外胆道梗阻的病因仔细区分,例如自身免疫性胆管炎(包括原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎和IgG4相关胆管炎)、恶性肿瘤、感染以及其他药物引



常强化灶。ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 4 Female, 60-year-old, clinical findings are consistent with ICI-related cholangitis. Laboratory results show ALT at 82 U/L, AlkP at 222 U/L, GGT at 532 U/L, BilT at 60.3 $\mu\text{mol/L}$, and dBilD at 48.8 $\mu\text{mol/L}$. 4A-4B: T2-weighted MRI images demonstrate marked intrahepatic bile duct dilation, presenting a tree-like pattern; 4C: T1-weighted enhanced MRI reveals no abnormal enhancement within the dilated bile ducts or any other abnormal enhancement foci within the liver. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

图4 女,60岁,结合临床,符合ICIs-相关胆管炎。实验室检查显示丙氨酸氨基转移酶(ALT=82 U/L)升高;碱性磷酸酶(AIkP=222 U/L)升高;γ-谷氨酰转肽酶(GGT=532 U/L)升高;总胆红素(BilT=60.3 $\mu\text{mol/L}$)升高;结合胆红素(BilD=48.8 $\mu\text{mol/L}$)升高。4A~4B:T2WI MRI图像显示肝内胆管明显扩张,呈树状;4C:T1WI增强MRI显示扩张胆管未见异常强化,肝内未见其他异

起的胆道损伤^[30]。通常,基于既往病史、生化检查和影像学检查结果以及免疫学标记物(包括抗核抗体、抗线粒体抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体和IgG4)的阴性结果,可以排除自身免疫性胆管炎^[30]。此外,将IMC与恶性疾病化疗或靶向治疗引起的胆道损伤区分开来更为困难。大部分IMC患者存在其他引起生化异常的原因,如肝脏原发疾病进展和败血症^[31]。值得注意的是,胆管周围浸润型胆管癌和转移瘤沿着胆管生长,其影像学表现与IMC相似^[32]。胆管周围浸润型肿瘤的MRI表现为受累胆管的不规则狭窄,可能伴有管壁增厚和近端胆管扩张。在关注IMC对类固醇反应不佳时,应重新审查影像学结果并进行活检,以尽可能排除浸润性癌症^[33]。此外,也有报道称紫杉烷类药物和贝伐单抗可能诱发硬化性胆管炎,其生化指标和影像学表现类似大胆管型IMC^[34]。

4 胰腺炎

在临床实践中,ICIs相关胰腺irAEs包括胰腺炎、高血糖、血淀粉酶/脂肪酶升高、胰腺外分泌功能不全等。在ICIs治疗期间,血淀粉酶/脂肪酶升高是常见现象,但其干扰因素多、意义不明确。因此,在无相关临床症状及影像学征象时,通常无需积极治疗^[35]。ICIs相关胰腺炎的发生率较低,接受ICIs治疗的患者中,全级别胰腺炎和 ≥ 3 级胰腺炎的发生率分别为0.93%和0.68%^[36]。一旦诊断ICIs相关胰腺炎,根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南,应根据疾病严重程度进行积极干预^[37]。ICIs相关胰腺炎的临床表现类似典型急性胰腺炎,包括腹痛(最常见)、背痛、恶心呕吐、腹泻、发热等。

4.1 检查方法

根据NCCN指南,当出现潜在临床症状时,应进行实验室检查和腹部影像学检查^[37]。在早期,ICIs相关胰腺炎可能仅有影像学改变^[38]。因此,影像学评估对于ICIs相关胰腺炎的诊断至关重要。ICIs相关胰腺炎的影像学特征可分为两种类型:一种类似急性

间质性胰腺炎,另一种类似2型自身免疫性胰腺炎,渗出较轻,无实质坏死或假性囊肿。在MRI上,ICIs相关胰腺炎与局灶性自身免疫性胰腺炎的表现相似,包括弥散受限、延迟强化、主胰管节段性狭窄等^[39]。对于疑似ICIs相关胰腺炎的患者,NCCN指南推荐腹部增强CT作为首选检查,但也有报道显示增强CT在ICIs相关胰腺炎的诊断方面具有限制,敏感度仅为17%^[40]。相较于CT,MRI的软组织对比度更高,能够清晰显示主胰管微小形态变化和胰腺实质内多处病变,这使得MRI在早期检测和评估胰腺及周围炎症方面具有优势^[41-43]。此外,MRI功能序列(如DWI)在评估自身免疫性胰腺炎炎症活性方面具有优势^[44],因此,MRI对于早期发现和治疗ICIs相关胰腺炎及跟踪随访具有潜在优势。

4.2 磁共振检查方案

当患者在ICIs治疗期间出现腹痛、恶心、呕吐等消化道症状时,推荐进行腹部MRI检查。MRI扫描部位需涵盖上腹部,采集序列至少包括T1WI脂肪抑制序列(轴位)、T2WI序列(冠状位及轴位)、DWI序列(轴位);建议采集MRCP及增强T1WI序列。在进行图像采集前,需禁食水4~6 h,并对患者进行适当的呼吸训练,以提高图像质量。推荐扫描参数如下:

(1) 平扫

①T1WI:轴位扫描,FOV 380 mm×380 mm,层厚3 mm,其中T1WI-FS序列对于识别胰腺疾病十分关键;②T2WI:冠状位及轴位扫描,FOV 300 mm×300 mm,层厚4 mm,其中非脂肪抑制的T2WI轴位序列对于识别胰腺疾病十分必要;③DWI:FOV、扫描层厚等参数建议与T2WI保持一致,低b值推荐采用0~100 s/mm²,高b值推荐采用800~1200 s/mm²。

(2) 增强T1WI

注射钆对比剂后行轴位扫描,层厚不超过3 mm,建议采用团注追踪法,基于对比剂到达腹主动脉的时间,采集动脉晚期(+5 s)、门脉期(+35 s)、平衡期(+100 s)及延迟期(+5 min)。

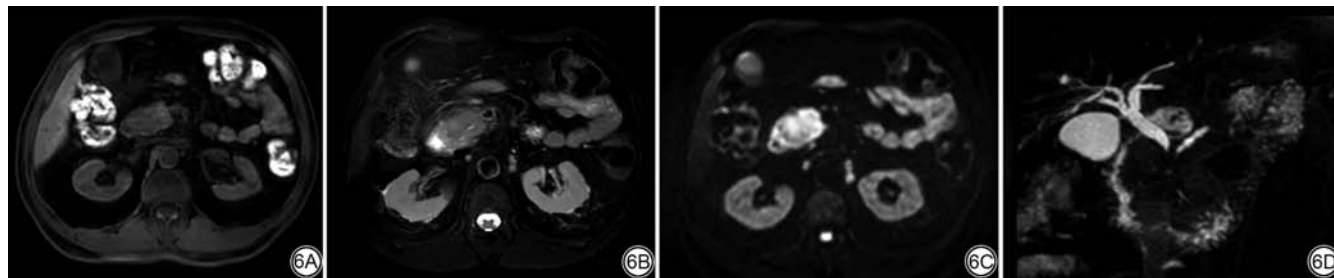


图6 男,62岁,结合临床,ICIs相关胰腺炎改变。6A:胰头局限性增大,边缘略欠清,T1WI-FS呈稍低信号;6B:T2WI呈稍高信号,胰周脂肪间隙稍欠清;6C:DWI呈高信号;6D:胰头部主胰管明显狭窄,胰颈部主胰管增宽,胰体、尾部主胰管显示欠清。ICIs:免疫检查点抑制剂;FS:脂肪抑制;DWI:扩散加权成像。
Fig. 6 Male, 62-year-old, clinical findings suggest ICI-related pancreatitis patient with ICI-related pancreatitis. 6A: The pancreatic head shows localized enlargement with slightly indistinct margins, presenting as mildly hypointense on T1WI-FS; 6B: On T2WI, it appears slightly hyperintense with slightly blurred peripancreatic fat spaces; 6C: DWI demonstrates hyperintensity; 6D: The main pancreatic duct at the pancreatic head is significantly narrowed, while the main pancreatic duct in the pancreatic body and tail appears indistinct. ICIs: immune checkpoint inhibitors; FS: fat suppression; DWI: diffused weighted imaging.

(3) MRCP

2D-MRCP 及 3D-MRCP 均可, 在 1.5 T 及 3.0 T MRI 设备上均可完成。具体可参照 MRCP 成像扫描技术及临床应用专家共识^[28]。

(证据等级:5; 推荐强度:C)。

4.3 磁共振检查报告要点

在进行 MRI 报告时, 放射科医师需重点关注并汇报胰腺形态异常、胰腺实质信号改变模式(重点观察 T1WI-FS、DWI)、胰胆管形态、胰周改变情况, 当观察到类似急性间质性胰腺炎或自身免疫性胰腺炎的特征性影像学表现时, 需考虑诊断 ICIs 相关胰腺炎。MRI 表现为胰腺弥漫性、局限性或多灶性肿大, T1WI 脂肪抑制上呈中低信号, T2WI 呈稍高信号, 增强呈延迟强化, 并可见弥散受限、主胰管节段性狭窄等(图 6)。(证据等级:3; 推荐强度:C)。

4.4 格式化模板

格式化报告模板见图 7。(证据等级:5; 推荐强度:D)。

检查方法: 胰腺 MRI 平扫+增强

MRI 表现:

胰腺弥漫性增大(胰头/颈/体/尾部)局限性增大, 边缘欠清/不清, T1WI/T1WI-FS/T2WI(依次描述)呈稍低/低、等、稍高/高信号, 增强后强化特征(低/高/延迟强化)。有/无胰腺坏死(若有则描述部位、范围、信号及强化特征); 有/无胰周改变(肾脏筋膜及腹膜无/有增厚、强化; 胰周脂肪间隙清晰/欠清/不清; 有/无胰周脂肪坏死, 是否合并出血; 有/无胰周积液, 若有, 描述积液部位、量、信号是否均匀); 有/无局部并发症[包括胰腺/胰周积液(有/无急性胰周液体积聚、急性坏死性积聚、假性囊肿、包裹性坏死)、积液合并感染、胰管中断综合征、血管并发症(静脉血栓形成/胰源性门静脉高压/假性动脉瘤)]; 有/无器官并发症(如脂肪肝、胆囊结石、脾梗死、肠痿、胸腔积液、腹壁皮下水肿等)。

MRI 诊断:

胰腺肿胀、信号异常, 呈类间质水肿性/自身免疫性胰腺炎改变, 结合临床, 符合 ICIs 相关胰腺炎改变。

⑦

图 7 格式化报告模板。FS: 脂肪抑制; ICIs: 免疫检查点抑制剂。

Fig. 7 Format template for report. FS: fat saturation; ICIs: immune checkpoint inhibitors.

4.5 鉴别诊断

当观察到类似急性间质性胰腺炎或自身免疫性胰腺炎的特征性影像学表现时, 应考虑 ICIs 相关胰腺炎的鉴别诊断; 在排除其他急性胰腺炎的潜在病因, 如胆结石、酒精、高甘油三酯血症和其他药物应用后^[47], 需考虑诊断 ICIs 相关胰腺炎。

5 急性肾损伤

免疫检查点抑制剂相关急性肾损伤(immune checkpoint inhibitor-associated AKI, ICPI-AKI)的发生率为 2%~5%^[48]。最常见的组织病理学表现是急性肾小管间质性肾炎, 其次是急性肾小管损伤和各种类型的肾小球肾炎^[49]。ICPI-AKI 患者中位年龄为 63 岁, 中位发病时间为 129 天, 男性偏多。最常见的合并疾病为高血压、血脂异常和慢性肾病。与非 ICPI-AKI 患者相比, ICPI-AKI 患者的 AKI 分期可能

更高, 持续时间更长, 肾脏完全恢复的可能性更小。ICPI-AKI 患者的总生存率常优于非 ICPI-AKI 和无 AKI 组患者^[48]。患者死亡率与肿瘤状态高度相关, 绝大多数死亡的患者疾病出现进展。在进展期肿瘤患者中, AKI 与死亡率增加无关。在治疗缓解的患者中, ICPI-AKI 本身与死亡风险的增加无关, 非 ICPI-AKI 与死亡风险增加相关^[48]。因此, 明确 AKI 病因和区分 AKI 亚型具有重要临床价值。

5.1 检查方法

临床上目前仍缺乏有效用于区分 AKI 病因的临床和常规化验指标, 且疑似 ICPI-AKI 的诊断可能导致过早停用免疫治疗。肾活检可为免疫治疗的使用和预后提供帮助, 但由于对手术并发症的顾虑以及经验性类固醇药物治疗的使用, 肾活检常较少进行。MRI 在肾脏病变的评估中具有优势, 尤其是功能 MRI 技术可无创揭示肾实质早期病理改变, 在 ICPI-AKI 的诊断和评价方面具有较大潜力, 但目前多处于研究和探索阶段。

5.2 磁共振检查方案

ICPI-AKI 通常有明确的免疫用药史, 用药后出现少尿、无尿等临床症状后可行肾脏 MRI 检查。肾脏 MRI 的扫描需先获得轴位、冠状位和矢状位的定位图, 推荐选择冠状位作为主定位像, 扫描范围包含整个肾脏。常规扫描序列包含冠状位快速自旋回波(fast spin echo, FSE)-T2WI, 横断位 FSE-T2WI 脂肪抑制, 2D 或 3D 轴位梯度回波(gradient echo, GE)-T1WI 同反相位, 轴位 T1WI 脂肪抑制序列(蒙片), 轴位 DWI, 3D 轴位 GE-T1WI 对比增强序列(包括皮质期 20~30 s、皮髓交界期 30~50 s、实质期 50~60 s 及排泄期 3~5 min)以及冠状位 T1WI 对比增强序列(可选择实质期、排泄期)。

具体技术参数如下: 二维扫描序列层厚 3.0~5.0 mm, 层间距≤层厚×20%, FOV (300~400) mm×(300~400) mm, 矩阵≥288×160。三维扫描序列层厚 2.0~3.0 mm, 无间隔扫描, FOV (300~400) mm×(300~400) mm, 矩阵≥256×160。静脉注射钆对比剂(钆双胺、钆特酸葡胺、钆喷酸葡胺、钆贝葡胺等), 剂量为 0.1 mmol/kg, 注射速率 2~3 mL/s。采用 carebolus 智能监测自动触发采集肾皮质期图像, 注射对比剂后 80~90 s 为髓质期图像, 排泄期 2~3 min。(证据等级:3; 推荐强度:C)。

5.3 磁共振检查报告要点

单侧或者双侧肾脏受累, 最常累及肾实质, 其次为肾盂受累, 肾周受累少见。当累及肾实质时, 主要可见以下四种表现形式:(1)外周皮质的小结节状改变;(2)楔形损害;(3)孤立的大肿块;(4)肾实质的弥漫斑片状受损。T1WI 等或低信号, T2WI 稍低信号, 增强呈轻度强化。累及肾盂时, 常表现为肾盂壁弥漫性增厚, 病变可向输尿管延伸, 肾盂内壁较光滑,

增强后呈持续性、渐进性强化或延迟强化。(证据等级:3;推荐强度:C)。

5.4 格式化模板

格式化报告模板见图8。(证据等级:5;推荐强度:D)。

检查方法:肾脏MRI平扫+增强
MRI表现:
单侧/双侧,局灶性/弥漫性肾脏体积正常/增大,边缘欠清/不清, T1WI/T2WI(依次描述)呈稍低/低、等、稍高/高信号,增强后强化特征(低/高/延迟强化),有/无累及肾实质/肾盂肾盏,肾脏周围有/无异常信号。腹膜后有/无肿大淋巴结。腹腔有/无积液。余脏器有/无异常信号灶。
MRI诊断:
单侧/双侧肾脏局灶性/弥漫性增大伴楔形/结节状/肿块状/弥漫异常信号,结合临床,符合ICIs-相关急性肾损伤。

⑧

图8 格式化报告模板。ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 8 Format template for report. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

5.5 鉴别诊断

主要需与肾脏淋巴瘤进行鉴别。肾淋巴瘤:肾脏外形多正常或弥漫增大,病灶呈单发、多发或融合状及弥漫状,占位效应常不显著。T1WI呈等、低信号,T2WI呈稍低信号,DWI高信号,ADC低信号,增强后轻度强化。此外,淋巴瘤患者肾功能下降,但可不出现临床症状。

6 肠炎

在ICIs引起的irAEs中,ICIs相关胃肠道毒性,按解剖分为上消化道和下消化道改变,后者报道较多,以ICIs腹泻和ICIs结肠炎为最常见。ICIs腹泻是水样便且排便次数超过基线水平。ICIs结肠炎则是包括腹痛、黏液便、血便及发热,两者在临床上部分重叠,术语经常换用,部分研究也称之为ICIs小肠结肠炎、免疫介导性结肠炎(immunemediated colitis, IMC)或免疫介导性腹泻和结肠炎(immune-mediated diarrhea and colitis, IMDC)。ICIs结肠炎患者的症状,通常在ICIs治疗开始后的几周至几个月内发生,在治疗开始后极早(即最初几日内)或极晚(即几年)出现概率较低。

ICIs结肠炎的总发病率为1%~25%,与具体所用的ICIs药物、剂量及ICIs联用情况而异^[8,49]。接受CTLA-4抑制剂治疗的患者结肠炎发生率为3%~15.5%,接受抗PD-1/L1抑制剂治疗的患者为0.7%~2.6%,联合治疗患者为0.7%~12.8%^[50]。治疗时CTLA-4剂量越高,发生结肠炎的风险越大^[51-52]。CTLA-4抑制剂比PD-1/PD-L1抑制剂更晚导致ICIs结肠炎发生,但两者的联合可能导致ICIs结肠炎发病率提前。CTLA-4抑制剂的中位发病时间为6至7周,PD-1/PD-L1抑制剂的中位发病时间为1周至2年,联合治疗的中位发病时间为7周(范围为0至51周)。与ICIs结肠炎的风险和严重程度相关的其他因素包括恶性肿瘤的类型^[53]、肠道微生物组的组成^[54],以及是

否补充维生素D^[55]。ICIs结肠炎的致死率较低,但如果未及时诊断和治疗,患者可能会出现脱水、电解质紊乱和肠穿孔,后者可以导致严重的腹膜炎并需要紧急手术干预。

6.1 检查方法

正在接受ICIs治疗的患者,出现前述消化道症状后几日内及时评估明确,排除感染性结肠炎后(血液实验室检查、粪便检查),即可考虑临床诊断,内镜及组织活检则可以确诊。扫描时机建议生命体征相对稳定,临床出现症状且内镜检查前,或者内镜检查结束肠腔气体吸收后(肠镜检查结束24小时以上)。临床高度怀疑穿孔或中毒性巨结肠时,明确诊断时可采用增强CT优先筛查、诊断和鉴别诊断,或者至少采用平扫CT排除穿孔急诊等情况,当有碘对比剂过敏或肾功能不全时,MRI用于补充诊断选择。临床诊断明确,监测治疗改变或特殊人群,例如青少年、育龄期妇女等推荐采用MRI,1.5T和3T均可以。

6.2 磁共振检查方案

目前MRI检查方案,可参考炎症性肠病患者的管理和技术推荐进行MRE扫描^[56-57],同时基于扫描仪器可及性、临床需求、患者耐受性进行方案的适度调整。特别是伴有消化道出血时,可减少或免除肠道充盈准备的要求,合并肾功能不全时,优先采用非增强序列组合,减少对比剂使用。当患者患有青光眼、颅高压、眼底出血、前列腺肥大等相关药物禁忌证时,不要求使用肠蠕动抑制剂,其他情况尽量建议使用或遵医嘱。

扫描部位:参照炎症性肠病的范围,至少包含小肠、结肠,包含胃、十二指肠等可充分评估,可拓展包含直肠下段。采用大范围、大视野线圈覆盖,分段多次采集。

推荐检查序列及参数:鉴于肿瘤患者多有肝功能受损风险,尽量采用非增强序列组合,根据患者耐受程度适当充盈。(1)不压脂肪轴位和冠位FSE-T2WI(或其他快速序列);(2)不压脂肪轴位和冠位稳态自由进动梯度回波GRE-T1WI;(3)压脂肪轴位FSE-T2WI;(4)压脂肪冠位和轴位快速GRE-T1WI;(5)轴位DWI,b值建议800 s/mm²及以上;T1WI建议采用3D采集,冠位和轴位推荐最大层厚为3 mm;T2WI冠位和轴位推荐最大层厚为5 mm。总扫描时间建议小于30 min为宜。(证据等级:3;推荐强度:C)。

6.3 磁共振检查报告要点

诊断通常根据明确用药病史,出现ICIs腹泻/结肠炎症状时,需根据临床及实验室检查排除感染引起的结肠炎。其MRI诊断主要观察,消化道有无相应的肠道准备,观察结肠全程及扫描视野内所有消化道改变,全消化道肠壁明显增厚肿胀发生的部位、范围,T2WI及DWI信号改变范围及周围炎性改变,同时评价肿瘤及治疗后改变。有多次随访资料时,

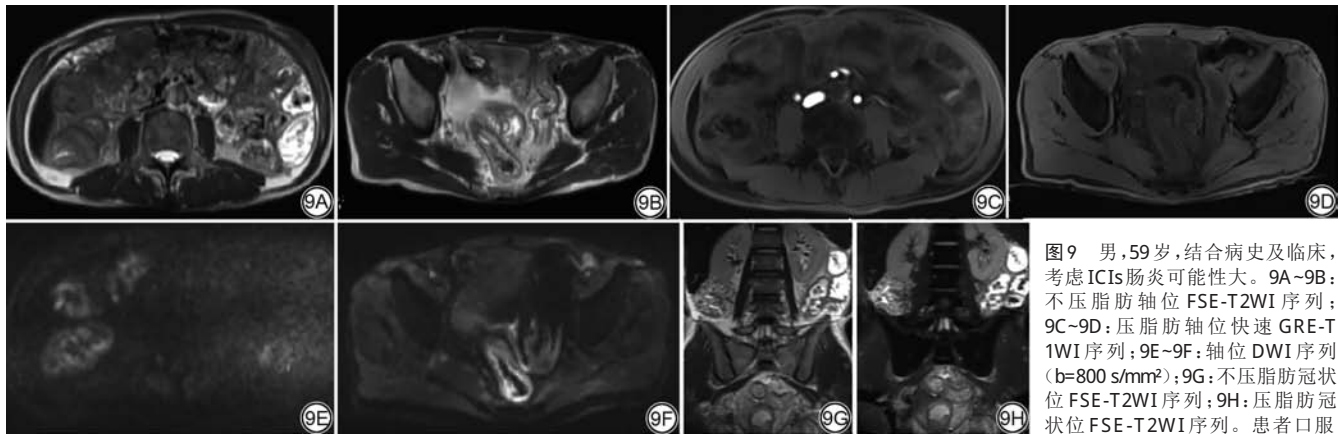


图9 男,59岁,结合病史及临床,考虑ICIs肠炎可能性大。9A~9B: 不压脂肪轴位FSE-T2WI序列; 9C~9D: 压脂肪轴位快速GRE-T1WI序列; 9E~9F: 轴位DWI序列($b=800\text{ s/mm}^2$); 9G: 不压脂肪冠状位FSE-T2WI序列; 9H: 压脂肪冠状位FSE-T2WI序列。患者口服

2.5%甘露醇溶液1000 mL,胃肠道充盈良好。胃肠道多发肠壁增厚,累及空肠、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠及直肠,病变呈连续性分布,最严重处位于结肠。增厚的肠壁呈等T1稍长T2信号,高b值DWI上呈稍高信号,肠黏膜未见明显深大溃疡,肠腔未见明显狭窄、扩张、积气、积液。受累肠段周围脂肪间隙模糊,系膜水肿。无明显肠周积液。周围或肠系膜根部无增大淋巴结。无肠系膜血管扩张,未见黏膜下脂肪沉积/肠系膜异常爬行脂肪。ICIs:免疫检查点抑制剂;FSE:快速自旋回波;GRE:梯度回波序列;DWI:扩散加权成像。

Fig. 9 Male, 59-year-old, based on the clinical history and findings, ICI-related colitis is highly suspected. 9A-9B: Axial FSE-T2WI sequence without fat suppression; 9C-9D: Axial fast GRE-T1WI sequence with fat suppression; 9E-9F: Axial DWI sequence ($b=800\text{ s/mm}^2$); 9G: Coronal FSE-T2WI sequence without fat suppression; 9H: Coronal FSE-T2WI sequence with fat suppression. The patient ingested 1000 mL of 2.5% mannitol solution, achieving good gastrointestinal distension. Multiple thickened bowel walls are observed, involving the jejunum, ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid colon, and rectum. The lesions are distributed continuously, with the most severe involvement in the colorectal region. The thickened bowel walls exhibited isointense T1 signals, slightly hyperintense T2 signals, and mildly hyperintense signals on high b-value DWI. No obvious deep ulcers are seen in the intestinal mucosa, and there is no significant luminal narrowing, dilation, pneumatosis, or fluid accumulation. ICIs: immune checkpoint inhibitors; FSE: fast spin echo; GRE: gradient echo; DWI: diffused weighted imaging.

对比前后肠道肿胀发生的部位、范围的变化,厘清是肿瘤相关改变,还是ICIs相关irAEs(图9)。(证据等级:3;推荐强度:C)。

6.4 格式化模板

格式化报告模板见图10。(证据等级:5;推荐强度:D)。

检查方法:肠管MR平扫+DWI

MRI表现:

患者口服×××溶液(等渗溶液)1000~1500 mL,胃肠道充盈良好/一般/较差(消化道出血患者,视患者病情程度,在临床指导下可酌情免除肠道充盈准备,检查顺序避免在肠镜后24小时内完成检查,避开肠腔气体干扰)。

胃肠道多发肠壁增厚,部分黏膜明显增厚。肠黏膜可见/未见深大溃疡,有/无邻近肠段水肿、浆膜尚光整/毛糙。病变累及胃/十二指肠/空肠/回肠/回盲部/升结肠/横结肠/降结肠/乙状结肠/直肠,病变呈连续/节段性分布,病变最严重处位于×××,受累肠段长约×××,增厚的肠壁呈×××T1×××T2信号,压脂肪序列上呈×××T1×××T2信号,高b值DWI上呈×××信号,肠黏膜可见/未见深大溃疡,受累/邻近肠段肠腔无/轻/中/重度狭窄、扩张、积气、积液。有/无邻近肠段水肿、肠周积液,周围脂肪间隙清晰/模糊,周围或肠系膜根部有/无增大或增多的淋巴结,较大者短径××mm,其内信号均匀/不均匀。有/无肠系膜血管扩张,可见/未见黏膜下脂肪沉积/肠系膜异常爬行脂肪。

对比×××(时间)前片受累肠道范围、肠壁增厚、肠腔扩张、积气、积液程度增大/减轻/无明显变化)。原发肿瘤位于×××,呈×××T1×××T2信号,压脂肪序列上呈×××T1×××T2信号,高b值DWI上呈×××信号,对比×××(时间)前片明显增大/退缩/无明显变化,扫描范围内可见/未见可疑转移灶/淋巴结。所及范围内其余器官形态、大小、信号未见异常。

MRI诊断:

胃肠道多发肠壁及黏膜增厚伴×××,结合病史及临床,考虑ICIs肠炎可能性大。

⑩

图10 格式化报告模板。DWI:扩散加权成像;ICIs:免疫检查点抑制剂。
Fig. 10 Format template for report. DWI: diffusion weighted imaging; ICIs: immune checkpoint inhibitors.

6.5 鉴别诊断

鉴别诊断与病史及药物使用情况密切相关,同时需与血管炎性胃肠道改变,例如腹型紫癜、嗜酸性

胃肠炎等需要鉴别,需要结合临床病史、用药情况等综合全面评估。部分疾病影像表现多变,可引起类似IBD影像改变,或既往合并IBD患者,需要结合内镜下黏膜活检,结合免疫细胞浸润差异进行鉴别或对比既往系列资料厘清影像改变的背后机制。

7 总结

MRI在腹部相关irAEs的成像中,对于不同部位的价值和临床意义各有不同。对于irAEs肝炎,MRI为主要的排除性检查。MR扫描及MRCP则为诊断irAEs相关胆管炎和胰腺炎的最佳检查方法。功能MRI技术在诊断和评估ICPi-AKI方面展现出巨大潜力,能够无创地反映肾实质的早期病理变化,尽管目前这一领域还处于研究和探索阶段。在irAEs相关的肠炎或结肠炎疾病中,虽然CTE是评估肠道状况的常用方法,但MRE提供了更高的软组织对比度,且无电离辐射。MRE可以从多方位和多序列辅助了解整个肠管的受累情况。然而,MRE和CTE的敏感性均存在不足,且MRE检查需要提前进行胃肠道准备并注射盐酸消旋山莨菪碱,对患者配合度的要求较高。此外,MRE的空间分辨率和时间分辨率不如CT,且对于消化道出血、颅高压、青光眼、眼底出血、前列腺肥大等患者不适用,这些因素限制了MRE在irAEs相关肠炎或结肠炎中的应用。

综上所述,本共识认为,结合MRI检查、临床症状和实验室检查数据,能够帮助临床医生早期发现腹部irAEs,并制订针对性的治疗计划,从而改善我国ICIs肿瘤治疗的安全性。

执笔者:(按姓名汉语拼音排序,排名不分先

后):雷晶(中国医学科学院北京协和医学院)、李丹(中山大学附属第五医院)、李海明(复旦大学附属肿瘤医院)、沈亚琪(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院)、孙少凯(天津医科大学医学影像学院)、王良(首都医科大学附属北京友谊医院)、王星皓(首都医科大学附属北京友谊医院)、徐臣(中国医科大学附属盛京医院)、薛华丹(中国医学科学院北京协和医院)、张晓磊(汕头大学医学院第二附属医院)

编写指导委员会临床专家组成员:刘福国(中国医科大学附属第一医院药物临床试验 1 期中心)

编写指导委员会影像专家组成员(按姓名汉语拼音排序,排名不分先后):常娣(东南大学附属中大医院)、陈伟(昆明医科大学第一附属医院)、郇发宝(四川大学华西医院)、龚明福(陆军军医大学第二附属医院)、郭伟圣(广州医科大学)、何泳蓝(中国医学科学院北京协和医院)、洪楠(北京大学人民医院)、黄薇园(海南医科大学附属海南医院)、纪铁凤(吉林大学第一医院)、贾琳(新疆医科大学第一附属医院)、居胜红(东南大学附属中大医院)、雷晶(中国医学科学院北京协和医学院)、李丹(中山大学附属第五医院)、李海明(复旦大学附属肿瘤医院)、李伟华(深圳市第二人民医院/深圳大学第一附属医院)、李祥林(滨州医学院)、李勇刚(苏州大学附属第一医院)、刘刚(厦门大学公共卫生学院)、刘莹(空军军医大学西京医院)、麦筱莉(南京鼓楼医院)、牛晨(西安交通大学第一附属医院)、余德君(福建医科大学附属第一医院)、沈亚琪(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、史河水(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院)、孙继红(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、孙少凯(天津医科大学医学影像学院)、唐作华(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、王冠(中国医科大学附属第一医院)、王悍(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、王良(首都医科大学附属北京友谊医院)、王守巨(南京医科大学第一附属医院)、王锡明(山东第一医科大学附属省立医院)、王锡臻(山东第二医科大学附属第一医院)、王一帆(宁夏医科大学总医院)、魏鼎泰(宁德师范学院附属宁德市医院)、温志波(南方医科大学珠江医院)、吴敏(四川大学华西医院)、吴仁华(汕头大学医学院第二附属医院)、谢金兵(东南大学医学院)、许乙凯(南方医科大学南方医院)、颜林枫(空军军医大学唐都医院)、燕桂新(新疆兵团第六师医院)、于德新(山东大学齐鲁医院)、袁正(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、张家文(复旦大学附属华山医院)、张建(上海大学附属全景医学影像诊断中心)、张瑞平(山西省人民医院)、张晓磊(汕头大学医学院第二附属医院)、张雪君(天津医科大学医学技术学院)、赵建洪(兰州大学第二医院)、赵小虎(复旦大学附属上海市第五人

民医院)、朱海涛(北京大学肿瘤医院)

作者利益冲突声明:所有参与本共识制订的人员均声明无利益冲突。

作者贡献声明:孙洪赞、居胜红设计本研究的方案,对稿件重要内容进行了修改;雷晶、李丹、李海明、沈亚琪、孙洪赞、孙少凯、王良、王星皓、徐臣、薛华丹、张晓磊起草和撰写稿件,收集分析本研究文献;孙洪赞、居胜红获得了国家自然科学基金资助;全体作者都同意发表最后的修改稿,同意对本研究的所有方面负责,确保本研究的准确性和诚信。

参考文献[References]

- [1] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
- [2] TWOMEY J D, ZHANG B L. Cancer immunotherapy update: FDA-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics[J/OL]. AAPPS J, 2021, 23(2): 39 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677681/>. DOI: 10.1208/s12248-021-00574-0.
- [3] HASLAM A, GILL J, PRASAD V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for immune checkpoint inhibitor drugs[J/OL]. JAMA Netw Open, 2020, 3(3): e200423 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150268/>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0423.
- [4] BAXI S, YANG A N, GENNARELLI R L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis[J/OL]. BMJ, 2018, 360: k793 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540345/>. DOI: 10.1136/bmj.k793.
- [5] KHOJA L, DAY D, WEI-WU CHEN T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2377-2385. DOI: 10.1093/annonc/mdx286.
- [6] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J/OL]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 38 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382051/>. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [7] ALESSANDRINO F, SAHU S, NISHINO M, et al. Frequency and imaging features of abdominal immune-related adverse events in metastatic lung cancer patients treated with PD-1 inhibitor[J]. Abdom Radiol, 2019, 44(5): 1917-1927. DOI: 10.1007/s00261-019-01935-2.
- [8] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [9] BERZ A M, BOUGHADAD S, VIETTI-VIOLI N, et al. Imaging assessment of toxicity related to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. Front Immunol, 2023, 14: 1133207 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911692/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1133207.
- [10] CUNNINGHAM M, GUPTA R, BUTLER M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management[J]. Hepatology, 2024, 79(1): 198-212. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000045.
- [11] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(12): 1217-1238. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- [12] SANGRO B, CHAN S L, MEYER T, et al. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 320-341. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.021.
- [13] OGAWA K, KAMIMURA K, TERA S. Antiprogrammed cell death-1 immunotherapy-related secondary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2019, 69(2): 914-916. DOI: 10.1002/hep.30189.
- [14] PI B R, WANG J, TONG Y F, et al. Immune-related cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review of clinical features and management[J/OL]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(15 Suppl 1): e858-e867 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34482313/>. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002280.
- [15] KASHIMA J, OKUMA Y, SHIMIZUGUCHI R, et al. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(1): 61-65. DOI: 10.1007/s00262-017-2062-3.
- [16] MIZUNO K, ITO T, ISHIGAMI M, et al. Real world data of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(6): 653-661. DOI: 10.1007/s00535-020-01677-9.
- [17] CHEUNG V, GUPTA T, PAYNE M, et al. Immunotherapy-related hepatitis:

- real-world experience from a tertiary centre[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2019, 10(4): 364-371. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101146.
- [18] OKAMOTO K, HIJIOKA S, NAGASHIO Y, et al. Immune-related adverse event-associated sclerosing cholangitis due to immune checkpoint inhibitors: imaging findings and treatments[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2024, 54(8): 887-894. DOI: 10.1093/jcco/hyae060.
 - [19] ONOYAMA T, TAKEDA Y, YAMASHITA T, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(3): 353-365. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.353.
 - [20] GOSANGI B, MCINTOSH L, KERALIYA A, et al. Imaging features of toxicities associated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Eur J Radiol Open*, 2022, 9: 100434 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35967881/>. DOI: 10.1016/j.ejro.2022.100434.
 - [21] ANDERSON M A, KURRA V, BRADLEY W, et al. Abdominal immune-related adverse events: detection on ultrasonography, CT, MRI and 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J/OL]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1118): 20200663 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33112648/>. DOI: 10.1259/bjr.20200663.
 - [22] MEKKI A, DERCLE L, LICHTENSTEIN P, et al. Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-programmed cell death 1[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 96: 91-104. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.006.
 - [23] CHU D, ADLER D G. Malignant biliary tract obstruction: evaluation and therapy[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(9): 1033-1044. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0075.
 - [24] KATABATHINA V S, DASYAM A K, DASYAM N, et al. Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization[J]. *Radiographics*, 2014, 34(3): 565-586. DOI: 10.1148/rg.343125211.
 - [25] TAKINAMI M, ONO A, MORIGUCHI M, et al. Pembrolizumab-related sclerosing cholangitis manifested by a pruned-tree appearance of the bile ducts[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(4): 666-667. DOI: 10.1093/jcco/hyaa201.
 - [26] DOHERTY G J, DUCKWORTH A M, DAVIES S E, et al. Severe steroid-resistant anti-PD1 T-cell checkpoint inhibitor-induced hepatotoxicity driven by biliary injury[J/OL]. *ESMO Open*, 2017, 2(4): e000268 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29081991/>. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000268.
 - [27] WILLIAMS H, AITCHISON R. Pembrolizumab-induced autoimmune haemolytic anaemia and cholangitis[J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(12): e232505 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811095/>. DOI: 10.1136/bcr-2019-232505.
 - [28] 中华医学会放射学分会腹部学组. 磁共振胰胆管成像扫描技术及临床应用中国专家共识[J]. *磁共振成像*, 2023, 14(4): 1-5, 21. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2023.04.001.
 - [29] Abdominal Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association. Chinese expert consensus of scanning protocol and clinical application of magnetic resonance cholangiopancreatography[J]. *Chin J Magn Reson Imag*, 2023, 14(4): 1-5, 21. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2023.04.001.
 - [29] 侯昱丞, 赵洪强, 董草儿, 等. 免疫检查点抑制剂相关胆管炎的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2): 463-468. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.034.
 - [30] HOU Y C, ZHAO H Q, DONG C E, et al. Research advances in immune checkpoint inhibitor-related cholangitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(2): 463-468. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.034.
 - [30] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(2): 237-267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
 - [31] COHEN J V, DOUGAN M, ZUBIRI L, et al. Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(2): 426-437. DOI: 10.1038/s41379-020-00653-1.
 - [32] LIM J H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(3): 819-827. DOI: 10.2214/ajr.181.3.1810819.
 - [33] MOON S G, HAN J K, KIM T K, et al. Biliary obstruction in metastatic disease: thin-section helical CT findings[J]. *Abdom Imaging*, 2003, 28(1): 45-52. DOI: 10.1007/s00261-001-0191-8.
 - [34] VON FIGURA G, STEPHANI J, WAGNER M, et al. Secondary sclerosing cholangitis after chemotherapy with bevacizumab and paclitaxel[J/OL]. *Endoscopy*, 2009, 41(Suppl 2): E153-E154 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19544276/>. DOI: 10.1055/s-0029-1214707.
 - [35] MICHOT J M, RAGOU P, CARBONNEL F, et al. Significance of immune-related lipase increase induced by anti-programmed death-1 or death ligand-1 antibodies: a brief communication[J]. *J Immunother*, 2018, 41(2): 84-85. DOI: 10.1097/JCI.0000000000000202.
 - [36] ZHAO Z, ZHANG W K, PANG L B, et al. Pancreatic adverse events of immune checkpoint inhibitors therapy for solid cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1166299 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37359551/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1166299.
 - [37] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0012.
 - [38] ABU-SBEIH H, TANG T L, LU Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 31 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728076/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0502-7.
 - [39] NAKANO R, SHIOMI H, FUJIWARA A, et al. Clinical characteristics of ICI-related pancreatitis and cholangitis including radiographic and endoscopic findings[J/OL]. *Healthcare*, 2022, 10(5): 763 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35627900/>. DOI: 10.3390/healthcare10050763.
 - [40] TAN B, CHEN M J, GUO Q, et al. Clinical-radiological characteristics and intestinal microbiota in patients with pancreatic immune-related adverse events[J]. *Thorax Cancer*, 2021, 12(12): 1814-1823. DOI: 10.1111/1759-7714.13990.
 - [41] HELLER M T, HARISINGHANI M, NEITLICH J D, et al. Managing incidental findings on abdominal and pelvic CT and MRI, part 3: white paper of the ACR Incidental Findings Committee II on splenic and nodal findings[J]. *J Am Coll Radiol*, 2013, 10(11): 833-839. DOI: 10.1016/j.jacr.2013.05.020.
 - [42] BUSIREDDY K K, ALOBAIDY M, RAMALHO M, et al. Pancreatitis-imaging approach[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(3): 252-270. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.252.
 - [43] NEGRELLI R, MANFREDI R, PEDRINOLLA B, et al. Pancreatic duct abnormalities in focal autoimmune pancreatitis: MR/MRCP imaging findings[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(2): 359-367. DOI: 10.1007/s00330-014-3371-y.
 - [44] LEE S, KIM J H, KIM S Y, et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI in differentiating non-diffuse-type autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(12): 5267-5274. DOI: 10.1007/s00330-018-5565-1.
 - [45] SHI W, TAN B, LI Y, et al. The diagnosis of immune-related pancreatitis disguised as multifocal lesions on MRI by endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy: a case report[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 933595 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36177047/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.933595.
 - [46] ZHU L, ZHANG W, JIN Z Y, et al. DWI of autoimmune pancreatitis: is it an imaging biomarker for disease activity? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(5): 1240-1246. DOI: 10.2214/AJR.20.23368.
 - [47] ROGERS B B, CUDDAHY T, ZAWISLAK C. Management of acute pancreatitis associated with checkpoint inhibitors[J]. *J Adv Pract Oncol*, 2020, 11(1): 49-62. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.1.3.
 - [48] LUMLERTGUL N, VASSALLO P, TYDEMAN F, et al. Acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a retrospective real-world study[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2023, 191: 112967 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37499561/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.112967.
 - [49] BECK K E, BLANSFIELD J A, TRAN K Q, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15): 2283-2289. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5716.
 - [50] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
 - [51] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
 - [52] WEBER J S, KÄHLER K C, HAUSCHILD A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2691-2697. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6750.
 - [53] WANG Y H, ABU-SBEIH H, MAO E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 37 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747688/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0346-6.
 - [54] CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 2012 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368458/>. DOI: 10.1093/annonc/mdz224.
 - [55] GROVER S, DOUGAN M, TYAN K, et al. Vitamin D intake is associated with decreased risk of immune checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. *Cancer*, 2020, 126(16): 3758-3767. DOI: 10.1002/cncr.32966.
 - [56] BRUINING D H, ZIMMERMANN E M, LOFTUS E V, et al. Consensus recommendations for evaluation, interpretation, and utilization of computed tomography and magnetic resonance enterography in patients with small bowel Crohn's disease[J]. *Radiology*, 2018, 286(3): 776-799. DOI: 10.1148/radiol.2018171737.
 - [57] ZHOU Z L, HU D Y, SHEN Y Q. An interpretation of the first joint statement (2017) of ESGAR and ESPR regarding the technique performance of small bowel and colon imaging[J]. *Radiol Pract*, 2018, 33(8): 773-779. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.08.001.
 - [57] 周紫玲, 胡道予, 沈亚琪. 对 ESGAR 和 ESPR 肠道成像检查技术首次联合声明(2017)的解读[J]. *放射学实践*, 2018, 33(8): 773-779. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.08.001.