

· 论著 ·

免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的发生及处理： 一项单中心真实世界研究



扫描二维码
查看原文

常俊佩¹, 陈露², 吴通³, 赵晓丽², 段方方², 刘丹娜³, 孔天东^{2*}

【摘要】 背景 免疫治疗相关性内分泌不良反应较为常见, 若不及时处理常导致严重后果, 但既往文献报道的该不良反应发生率差异较大, 且无标准处理流程。**目的** 探讨免疫检查点抑制剂 (ICIs) 导致的内分泌不良反应在真实世界中的发生情况及处理流程。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 3 月在郑州市第三人民医院使用 ICIs 治疗的 204 例实体瘤患者的临床资料, 观察 ICIs 治疗期间发生的内分泌系统不良反应, 并根据不良反应分级标准进行规范管理。**结果** 204 例实体瘤患者中男 139 例、女 65 例, 中位年龄 65.4 (8.0, 88.4) 岁。实体瘤种类以非小细胞肺癌为主 (43.1%), 治疗药物以信迪利单抗为主 (47.1%), 治疗模式以免疫联合靶向药物为主 (57.4%)。12 例患者出现 ICIs 相关内分泌不良反应, 其中 9 例 (4.4%) 为甲状腺功能减退 (1 例 I 级, 7 例 II 级, 1 例 III 级), 中位发生时间为自第 1 次免疫药物治疗后 7 (6, 10) 周; 1 例 (0.5%) 甲状腺功能亢进 (I 级), 自免疫治疗后 9 周发生; 1 例 (0.5%) 1 型糖尿病 (IV 级), 自免疫治疗后 6 周发生; 1 例 (0.5%) 肾上腺皮质功能减退 (III 级), 自免疫治疗后 7 周发生。12 例 ICIs 相关内分泌不良反应患者按分级管理流程及时给予处理, 症状均好转或恢复正常, 后续均继续给予 ICIs 治疗。**结论** ICIs 使用过程中, 内分泌系统不良反应发生风险相对较高, 尤其是甲状腺功能异常, 需要治疗期间定期检测内分泌指标, 及时处理并不会影响后续 ICIs 治疗。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 药物相关性副作用和不良反应; 甲状腺功能减退症; 甲状腺功能亢进症; 糖尿病, 1 型; 肾上腺功能减退; 程序性死亡受体 1; 程序性死亡配体 1; 免疫相关不良反应

【中图分类号】 R 979.5 R 595.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0855

常俊佩, 陈露, 吴通, 等. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的发生及处理: 一项单中心真实世界研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (17): 2095-2101. [www.chinagp.net]

CHANG J P, CHEN L, WU T, et al. Occurrence and treatment of endocrinologic adverse reactions associated with immune checkpoint inhibitors: a single-center real-world study [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (17): 2095-2101.

Occurrence and Treatment of Endocrinologic Adverse Reactions Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: a Single-center Real-world Study CHANG Junpei¹, CHEN Lu², WU Tong³, ZHAO Xiaoli², DUAN Fangfang², LIU Danna³, KONG Tiandong^{2*}

1.Department of Endocrinology, Cancer Hospital of Henan University/the Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

2.Department of Medical Oncology, Cancer Hospital of Henan University/the Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

3.Department of Pharmacy, Cancer Hospital of Henan University/the Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, China

*Corresponding author: KONG Tiandong, Chief physician; E-mail: kongtiandong@126.com

【Abstract】 **Background** Immunotherapy-related endocrine adverse reactions are relatively common, which often lead to serious outcomes if not treated in time. However, the incidence of immunotherapy-related endocrine adverse reactions varies widely in previous literature reports without standard processing. **Objective** To investigate the occurrence and treatment process of endocrinologic adverse reactions caused by immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the real world. **Methods** The clinical data of 204 patients with solid tumors treated with ICIs at the Third People's Hospital of Zhengzhou from January 2019

基金项目: 河南省科技厅科技攻关计划 (172102310215)

1.450000 河南省郑州市, 河南大学肿瘤医院 郑州市第三人民医院内分泌科 2.450000 河南省郑州市, 河南大学肿瘤医院 郑州市第三人民医院肿瘤内科 3.450000 河南省郑州市, 河南大学肿瘤医院 郑州市第三人民医院药学部

*通信作者: 孔天东, 主任医师; E-mail: kongtiandong@126.com

本文数字出版日期: 2023-02-02

to March 2022 was retrospectively analyzed, the endocrinologic adverse reactions occurred their treatment were observed and standardized management was conducted according to the adverse reactions grading. **Results** A total of 204 patients with solid tumors were included, involving 139 male patients and 65 female patients, with a median age of 65.4 (8.0, 88.4) years. The types of solid tumor were predominantly non-small cell lung cancer (43.1%), the treatment drugs were mainly sindilizumab (47.1%), and the treatment patterns were predominantly immunotherapy combined with targeted agents (57.4%). 12 patients developed ICIs-related endocrinologic adverse reactions, including 9 cases (4.4%) of hypothyroidism (1 case of grade I, 7 cases of grade II, 1 case of grade III) with the median onset time of 7 (6, 10) weeks after the treatment of immunological drugs, 1 case (0.5%) of hyperthyroidism (grade I) occurred 9 weeks after the immunotherapy, 1 case (0.5%) of type 1 diabetes (grade IV) occurred 6 weeks after auto-immunotherapy, 1 case (0.5%) of adrenal dysfunction (grade III) occurred 7 weeks after immunotherapy. All the 12 patients with endocrinologic adverse reactions were treated in time according to the hierarchical management process, and all their symptoms were improved or returned to normal, and continued to be treated with ICIs. **Conclusion** The risk of endocrinologic adverse reactions in the endocrine system is relatively high during the use of ICIs, especially abnormal thyroid function, which requires regular detection of endocrine indicators during treatment, timely intervention will not affect the subsequent treatment of ICIs.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitors; Drug-related side effects and adverse reactions; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Diabetes mellitus, type 1; Adrenal insufficiency; Programmed death receptor 1; Programmed death ligand-1; Immune-related adverse events

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 是近年来恶性肿瘤治疗领域最重要的进步, 极大改变了肿瘤的治疗策略。ICIs 主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 单抗、程序性死亡受体 1 (PD-1) 单抗和程序性死亡配体 1 (PD-L1) 单抗三大类^[1], 主要通过阻断表达免疫检查点的肿瘤细胞与免疫细胞之间的作用, 从而阻断肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用^[2]。目前 ICIs 在多种实体瘤中获批了适应证^[3-7]。

随着 ICIs 上市时间的延长以及使用患者的增多, 发现其对各系统均可能产生影响, 导致免疫相关性不良反应 (irAEs)^[8]。irAEs 与化疗产生的毒副作用不同, 其通常需要及时发现和及时处理, 否则易导致严重不良事件。而内分泌系统 irAEs 则较为常见, 主要包括甲状腺功能异常 (甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺炎等)、垂体功能障碍 (中枢性甲状腺功能减退、中枢性肾上腺功能减退、低促性腺激素引起的性腺功能减退等); 而原发性肾上腺功能减退、高钙血症、1 型糖尿病和甲状旁腺功能减退等则比较罕见^[9-10]。截至目前, CTLA-4 单抗国内仅有一种产品上市, 为百时美施贵宝公司的伊匹木单抗; PD-L1 单抗已上市的有 3 种, 阿特珠单抗、度伐利尤单抗和恩沃利单抗; 而 PD-1 单抗国内上市较多, 包括帕博利珠单抗和纳武利尤单抗、信迪利单抗等。虽然上市品种及厂家较多, 但内分泌系统 irAEs 的发病机制相同, 均为自身反应性 T 细胞、自身抗体和细胞因子等多种途径共同导致^[11], 而内分泌腺体血供丰富, 能增加上述机制的敏感性, 从而成为较常受累的靶点之一^[12]。基于既往随机对照试验 (RCT) 研究的 ICIs 相关内分泌不良反应文献报道差异较大, 为 1%~20%^[13-18], 且有些不良反应不易确诊, 但后果严重。为了观察真实

世界中 ICIs 相关内分泌不良反应的发生情况及处理措施和流程, 本研究回顾性分析了郑州市第三人民医院近 3 年进行 ICIs 治疗的患者免疫相关内分泌不良反应的发生及处理, 为临床提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 3 月在郑州市第三人民医院使用 ICIs 治疗的 204 例实体瘤患者的临床资料。纳入标准: (1) 均有明确的组织学或细胞学结果; (2) 病例资料完整或可电话 (微信) 随访到; (3) 免疫治疗前均无内分泌系统疾病 (包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、糖尿病、垂体炎等); (4) 基线血常规、肝肾功能、甲状腺功能、血糖水平均在参考范围内; (5) 首次免疫治疗前无副瘤综合征; (6) 至少行 1 周期免疫治疗。本研究已通过郑州市第三人民医院伦理委员会批准 (2022-06-013-A05)。

1.2 体力状况评估 本研究采用美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 制订的简化活动状态评分表 (PS) 评价患者体力状况^[19]。将肿瘤患者活动状态分为 0~5 分, 0 分: 活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异; 1 分: 能自由走动及从事轻体力活动, 但不能从事较重的体力活动; 2 分: 能自由走动及生活自理, 但已丧失工作能力, 日间不少于一半时间可以起床活动; 3 分: 生活仅能部分自理, 日间一半以上时间卧床或坐轮椅; 4 分: 卧床不起, 生活不能自理; 5 分: 死亡。

1.3 ICIs 相关内分泌不良反应的诊断及分级标准 ICIs 相关内分泌不良反应包括甲状腺功能异常 (甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺炎等)、急性垂体炎 (可导致垂体功能减退)、原发性肾上腺皮质功能减退、1 型糖尿病、甲状旁腺功能亢进和甲状旁腺功能减

退等^[8-9]。不良反应诊断及分级标准依据美国国家癌症研究所(NCI)建立的不良事件通用评价标准(CTCAE 5.0)^[20]和中国临床肿瘤学会(CSCO)发布的《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南-2021》^[21]。ICIs相关内分泌不良反应分级标准见表1。

1.3.1 甲状腺功能亢进 甲状腺功能亢进由体内甲状腺激素水平过高所致^[22]。ICIs治疗期间,如果出现无法解释的心悸、出汗、进食增多,体质量减少等症状,血清游离甲状腺素(FT_4)或总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)升高,合并促甲状腺激素(TSH)正常或降低可确诊;同时需要完善基线检查包括:TSH、 FT_4 、 TT_3 和总甲状腺素(TTs)^[21-22]。

1.3.2 甲状腺功能减退 甲状腺功能减退因甲状腺产生甲状腺激素过少所致^[22]。ICIs治疗期间,如果出现无法解释的乏力、体质量增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁等,合并TSH增高、 FT_4 降低可确诊;同时需要完善基线检查包括:TSH、 FT_4 、 TT_3 和 TTs ^[21-22]。

1.3.3 垂体炎 ICIs治疗期间,如果患者出现无法解释的持续头痛、视觉障碍,需立即评估是否合并垂体炎^[21]。颅脑磁共振成像(MRI),主要表现为垂体肿胀或增大、垂体柄增厚、鞍区上凸或腺体信号不均匀强化等;同时需要完善基线检查,包括促肾上腺皮质激素(ACTH)、TSH、 FT_4 、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、 TTs 、促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、睾酮、泌乳素等^[22]。

1.3.4 1型糖尿病 1型糖尿病又称自身免疫性糖尿病,是由自身反应性T细胞介导的胰腺 β 细胞破坏引起的。表现为多尿、多饮、体质量减轻、恶心或呕吐的发生,血糖升高,部分人以酮症酸中毒就诊^[22]。如果患者既往无糖尿病病史,在ICIs治疗期间,出现前述症状,

且空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,则可确诊。

1.3.5 原发性肾上腺皮质功能减退 在ICIs治疗期间,如果患者出现无法解释的虚弱、疲乏、厌食、恶心、腹泻或肌肉关节痛等症状,则考虑原发性肾上腺皮质功能减退可能,进一步检查皮质醇、ACTH等可确诊。

1.3.6 甲状旁腺功能减退 甲状旁腺激素(PTH)分泌减少和/或效应不足所致的一组临床症候群,常表现为肌肉痉挛、手足搐搦的反复发作,Trousseau征和Chvostek征阳性^[22]。在ICIs治疗期间,如果患者出现无法解释的上述症状,则考虑甲状旁腺功能减退可能,进一步检查若血清PTH下降、血钙下降、血磷上升则可确诊。

1.3.7 甲状旁腺功能亢进 甲状旁腺功能亢进指PTH产生过多,可导致高钙血症^[22]。患者在ICIs治疗期间出现高钙血症相关临床表现,排除骨转移引起,同时血清PTH升高,血钙升高可确诊。

1.4 随访 随访截至2022-03-01,以门诊复查或住院的形式随访相关实验室检查指标及影像学检查,随访率100%。

1.5 统计学方法 本研究采用Excel表统计各项指标,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以相对数表示。

2 结果

2.1 临床病理特征 204例实体瘤患者中男139例、女65例,中位年龄65.4(8.0, 88.4)岁。PS评分以1分为主(46.1%);实体瘤种类以非小细胞肺癌为主(43.1%);治疗药物以信迪利单抗为主(47.1%),其次为卡瑞利珠单抗(42.6%)。治疗模式:单药使用20例(9.8%),免疫联合化疗67例(32.8%),免疫联合靶向药物117例(57.4%);靶向药物均为抗血管生成药物,包括安罗替尼、仑伐替尼、贝伐珠单抗、阿昔替尼等,见表2。

2.2 ICIs相关内分泌不良反应发生情况 在204例患者用药过程中,共12例患者出现ICIs相关内分泌不良反应。其中9例(4.4%)为甲状腺功能减退(1例I级,7例II级,1例III级),1例(0.5%)为甲状腺功能亢进(I级),1例(0.5%)为1型糖尿病(IV级),1例(0.5%)为肾上腺皮质功能减退(III级)。9例甲状腺功能减退均与PD-1单抗使用有关,包括联合化疗3例,联合靶向药物4例,单药使用2例,中位发生时间为自第1次免疫药物治疗后7(6, 10)周;甲状腺功能亢进为PD-1单抗单药使用,发生时间为自免疫治疗后9周;1型糖尿病为PD-1单抗联合化疗,发生时间为自免疫治疗后6周;肾上腺皮质功能减退为PD-1单抗联合靶向药物,发生时间为自免疫治疗后7周,见表3。

表1 ICIs相关内分泌不良反应分级标准

Table 1 Grading criteria for ICIs-related endocrinologic adverse reactions

不良事件	I级(G1)	II级(G2)	III级(G3)	IV级(G4)
甲状腺功能亢进	N	M+ 甲状腺抑制治疗	S	D
甲状腺功能减退	N	M+ 甲状腺素替代治疗	S	D
垂体炎	N	M+ 轻微、局灶性或非侵入性治疗	S	D
原发性肾上腺皮质功能减退	N	M	S	D
甲状旁腺功能减退	N	M	S	D
甲状旁腺功能亢进	N	M	—	—
1型糖尿病	空腹血糖 <8.9 mmol/L	空腹血糖 8.9-13.9 mmol/L	空腹血糖 14.0-27.8 mmol/L, 需住院治疗	空腹血糖 >27.8 mmol/L, 危及生命

注: N表示无症状,仅为临床诊断所见,无需治疗; M表示中度症状,需要治疗; S表示严重症状,需住院治疗; D表示危及生命,需紧急住院治疗; —表示无此项

2.3 ICI_s 相关内分泌不良反应症状及处理措施 9 例甲状腺功能减退患者主要症状为：疲乏、食欲减退、恶心、活动减少等。所有甲状腺功能减退患者经过补充甲状腺激素替代治疗后，症状均有不同程度改善，FT₃、FT₄ 均恢复正常，不影响后续继续使用 ICI_s 治疗。1 例甲状腺功能亢进患者无明显症状，未给予抗甲状腺药物，继续后续 ICI_s 治疗。

11 号患者（ICI_s 相关 1 型糖尿病），女，67 岁，于 2021-09-22 确诊左肺小细胞肺癌肝转移、多发椎体转移、脑转移广泛期，初始给予依托泊苷+顺铂（EP）+安

罗替尼+派安普利单抗治疗，2 周期后（第 6 周）达部分缓解（PR）。于首次免疫治疗第 6 周出现无诱因恶心、呕吐、乏力、间断意识不清等症状，经完善检查，空腹血糖 31.50 mmol/L（参考范围：3.89~6.11 mmol/L），尿酮体 3+，糖化血红蛋白 6.3%（4.0%~6.0%），抗胰岛素抗体（AIA）、胰岛细胞抗体（ICA）、谷氨酸脱羧酶抗体（GAD antibody）均阴性。患者既往无糖尿病病史，经多学科会诊，确诊为 ICI_s 相关糖尿病酮症酸中毒（DKA）。在内分泌科医生指导下，规律使用胰岛素及对症处理后症状好转。目前降糖药为 30R 胰岛素，继续原方案及免疫治疗药物，病情稳定。

12 号患者（ICI_s 相关肾上腺皮质功能减退），男，62 岁，于 2020 年 7 月确诊左肺鳞癌晚期，驱动基因阴性，经放疗化疗后给予度伐利尤单抗维持治疗 3 周期后（第 7 周）出现疲乏明显、倦怠、无力、心律失常，进一步检查甲状腺功能正常，晨起皮质醇为 0.866 μg/dl、下午皮质醇为 0.627 μg/dl（参考范围：7~9 μg/dl），经多学科会诊，诊断为继发性肾上腺皮质功能减退症，排除其他因素，与 ICI_s 相关。给予泼尼松+美托洛尔纠正后缓解，后续继续使用 ICI_s。

2.4 ICI_s 相关内分泌不良反应处理流程 ICI_s 治疗期间，如果出现了相应内分泌系统或器官症状表现，需要引起重视，进一步评估是否是 ICI_s 相关性不良反应，因其初始症状并无特异性，尤其是垂体炎、肾上腺功能减退等很难早期确诊，必要时要及时进行多学科会诊，并由内分泌科医生参与。其详细的评估及处理流程见图 1。

3 讨论

近年来，ICI_s 已成为治疗肿瘤的重要手段。免疫检查点是表达于 T 淋巴细胞表面的小分子，在维持免疫稳

表 2 204 例患者临床病理特征 [n (%)]

Table 2 Clinicopathological features of 204 patients

临床特征	构成比	临床特征	构成比
性别		PD-L1 水平	
男	139 (68.1)	≥ 1%	38 (18.6)
女	65 (31.9)	<1%	55 (27.0)
PS 评分		未测	111 (54.4)
0 分	59 (28.9)	治疗药物	
1 分	94 (46.1)	信迪利单抗	96 (47.1)
2 分	51 (25.0)	卡瑞利珠单抗	87 (42.6)
实体瘤种类		替雷利珠单抗	12 (5.9)
非小细胞肺癌	88 (43.1)	派安普利单抗	5 (2.4)
肝癌	19 (9.3)	帕博利珠单抗	2 (1.0)
小细胞肺癌	14 (6.9)	度伐利尤单抗	2 (1.0)
食管癌	16 (7.9)	治疗模式	
肾癌	9 (4.4)	单药	20 (9.8)
尿路上皮癌	8 (3.9)	免疫联合化疗	67 (32.8)
大肠癌	18 (8.8)	免疫联合靶向药物	117 (57.4)
其他	32 (15.7)		

注：PS= 活动状态评分表，PD-L1= 程序性死亡配体 1

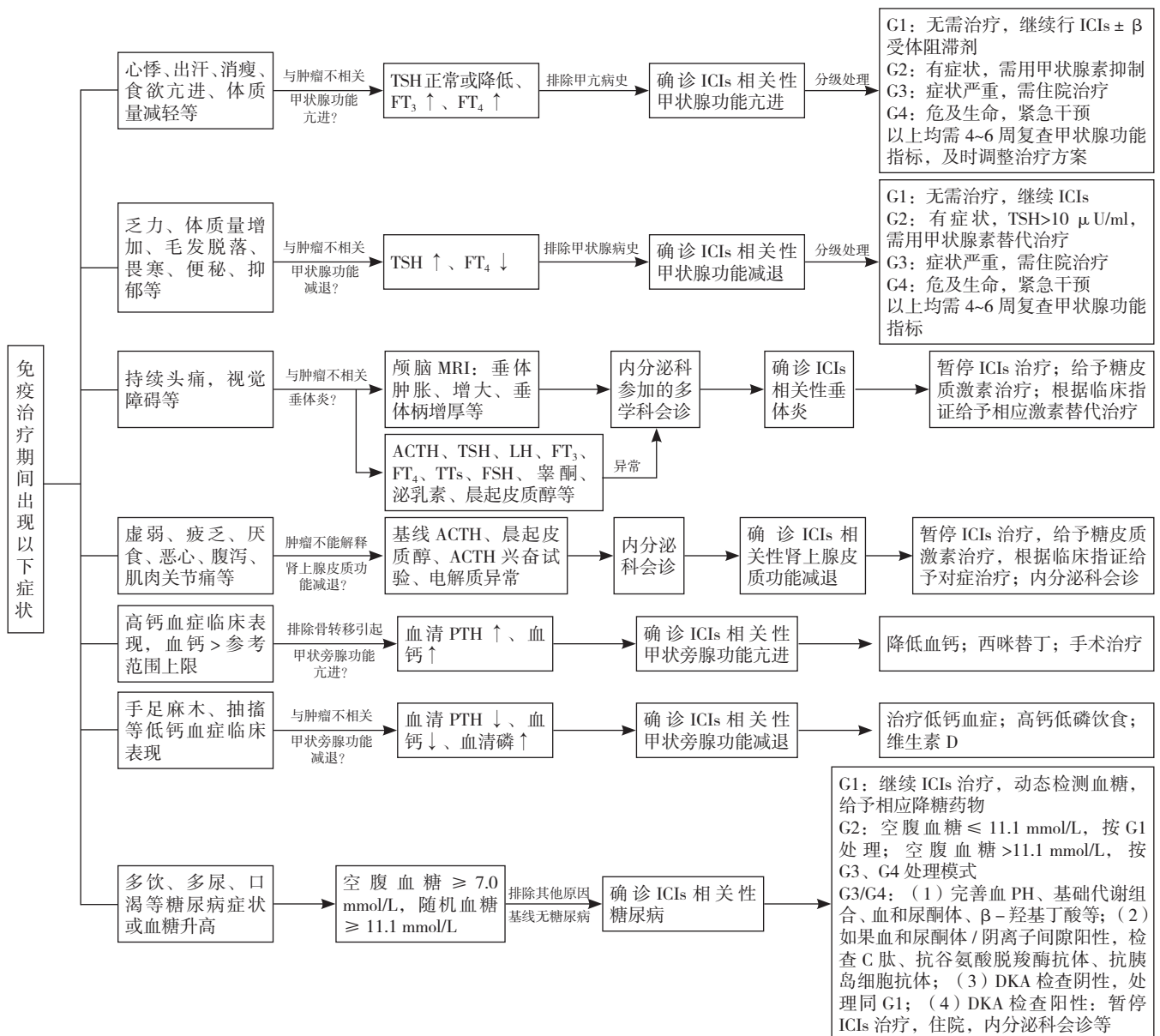
表 3 12 例 ICI_s 相关内分泌不良反应患者临床资料

Table 3 Clinical Information of the 12 cases of ICI_s-related endocrinologic adverse reactions

患者编号	不良反应	年龄 (岁)	性别	肿瘤诊断	不良反分级	免疫治疗方案	不良反应发生时间 (周)	不良反应治疗措施	不良反应治疗效果	与免疫治疗相关性	是否继续免疫治疗
1	甲状腺功能减退	71	男	肺癌	II 级	卡瑞利珠单抗+化疗	15	补充甲状腺素片	好转	相关	是
2	甲状腺功能减退	62	男	肺癌	II 级	卡瑞利珠单抗+靶向	7	补充甲状腺素片	好转	相关	是
3	甲状腺功能减退	77	女	肺癌	I 级	卡瑞利珠单抗	10	补充甲状腺素片	好转	相关	是
4	甲状腺功能减退	67	女	宫颈癌	II 级	卡瑞利珠单抗+靶向	13	补充甲状腺素片	好转	相关	是
5	甲状腺功能减退	67	女	肺癌	II 级	卡瑞利珠单抗+化疗	6	补充甲状腺素片	好转	相关	是
6	甲状腺功能减退	69	男	肝癌	II 级	信迪利单抗+靶向	8	补充甲状腺素片	好转	相关	是
7	甲状腺功能减退	65	女	肺癌	II 级	信迪利单抗+靶向	7	补充甲状腺素片	好转	相关	是
8	甲状腺功能减退	76	女	肺癌	II 级	信迪利单抗	3	补充甲状腺素片	好转	相关	是
9	甲状腺功能减退	61	男	肺癌	III 级	帕博利珠单抗+化疗	6	补充甲状腺素片	好转	相关	是
10	甲状腺功能亢进	55	女	肺癌	I 级	卡瑞利珠单抗	9	无明显不适，未予处理	稳定	相关	是
11	1 型糖尿病	67	女	肺癌	IV 级	派安普利单抗+化疗	6	胰岛素对症治疗	好转	相关	是
12	肾上腺皮质功能减退	62	男	肺癌	III 级	度伐利尤单抗	7	糖皮质激素替代+美托洛尔	好转	相关	是

态和自我耐受以及调节免疫反应的持续时间和幅度方面发挥着重要作用^[23]。ICIs 是针对免疫检查点开发的抑制性药物，能阻断免疫检查点，激活 T 细胞功能来杀灭肿瘤细胞^[24]。然而，ICIs 由于其作用机制，在控制肿瘤生长的同时，还能改变免疫耐受，增加自身抗原介导的不良反应发生^[25]。这些不良反应被称为 irAEs。除皮肤和消化系统外，内分泌系统也是容易受影响的系统之一。内分泌系统 irAEs 包括垂体炎、甲状腺功能障碍、甲状旁腺功能障碍、1 型糖尿病和原发性肾上腺皮质功能减退等^[26]。如果不能及时发现和治疗，内分泌系统 irAEs 可能会危及生命。

一项大型荟萃分析显示 ICIs 相关甲状腺功能减退的预测发生率为 6.6%，而甲状腺功能亢进为 2.9%，甲状腺功能减退发生率明显高于甲状腺功能亢进^[26]。既往研究显示双免（PD-1+ 伊匹木单抗）联合使用导致的甲状腺功能紊乱发生率（13.2%）明显高于单药方案^[15, 26]，而单药 PD-1 单抗、PD-L1 单抗以及伊匹木单抗之间甲状腺功能紊乱发生率相似，为 3%~9%，无明显差异^[27]。本研究回顾了 ICIs 相关内分泌不良反应的发生情况，结果显示最常见的不良反应为甲状腺功能异常，共 10 例，总发生率为 4.9%。其中甲状腺功能减退占比最高，为 9 例，总发生率为 4.4%；甲状腺



注: ICIs= 免疫检查点抑制剂, MRI= 磁共振成像, ACTH= 促肾上腺皮质激素, TSH= 促甲状腺激素, FT₄= 游离甲状腺素, FT₃= 游离三碘甲状腺原氨酸, TTs= 总甲状腺素, LH= 促黄体生成素, FSH= 促卵泡激素, PTH= 甲状旁腺激素, DKA= 糖尿病酮症酸中毒; G1 表示 I 级不良事件, G2 表示 II 级不良事件, G3 表示 III 级不良事件, G4 表示 IV 级不良事件

图 1 ICIs 相关内分泌不良反应处理流程图

Figure 1 Management flow chart of ICIs-related endocrinologic adverse reactions

功能亢进仅 1 例 (0.5%)，与上述研究相似。本研究结果显示，ICIs 相关甲状腺功能紊乱包括联合化疗 3 例，联合靶向药物 4 例，单药使用 3 例，由于发生率太低，相互之间并未观察到明显差异。本研究还观察到甲状腺功能异常的患者多为 I ~ II 级，在充分补充甲状腺素或调整甲状腺激素水平后，不影响后续 ICIs 治疗。

本研究还发现个别患者出现少见的 ICIs 相关内分泌不良反应，包括 1 型糖尿病、肾上腺皮质功能减退各 1 例 (0.5%)。ICIs 相关糖尿病很少见，缺乏大规模队列研究，多为个案报道，目前回顾性分析显示 ICIs 相关糖尿病发生率为 0.9%~1.9%^[28-29]。几乎所有的 ICIs 相关糖尿病与 PD-1 单抗相关^[30]，CTLA-4 引起仅有 2 例报道^[31]，其中位发生时间为药物治疗后 13~504 d，以前 6 个月最易发生^[32]。本研究 1 例患者 PD-1 单抗治疗后第 6 周 (2 周期后) 开始出现严重的 DKA 后急诊入院，与既往文献报道 76% 的 ICIs 相关糖尿病会出现 DKA 或以 DKA 为主要表现的结论一致^[28, 33]。ICIs 相关糖尿病多为永久性，不能通过使用糖皮质激素逆转破坏的胰岛细胞^[34]，因此不建议使用糖皮质激素^[35]，大多数患者需要终身使用胰岛素替代治疗。至于积极治疗后好转的情况下，是否能重启免疫治疗，目前尚有争议^[36]。本研究该例患者为肿瘤晚期，经多学科评估后，认为在胰岛素支持下再发生 DKA 风险不大，免疫治疗仍能受益，后重启免疫治疗至今，未再发生严重 irAEs，目前肿瘤稳定。

ICIs 相关肾上腺皮质功能减退是罕见的 irAEs，目前报道的发生率为 0.8%~2.0%^[37]，是药物诱发自身免疫性肾上腺炎导致。由于发病率很低及随访时间短，尚无明确高危因素及流行病学特征。ICIs 单药治疗可能发生在几个月后，联合治疗可能提前出现^[38]。本例患者为使用 PD-1 单抗联合靶向药物治疗后 7 周出现 III 级肾上腺皮质功能减退，经糖皮质激素替代治疗后皮质醇正常，继续给予 ICIs 治疗。

综上，本研究回顾了 ICIs 相关内分泌不良反应的发生情况及治疗过程，并结合文献总结了各不良反应的处理流程，为临床提供参考。ICIs 相关内分泌不良反应发生率很低，难以进行大规模的队列研究，尤其是糖尿病、肾上腺皮质功能减退等文献来源多为个案报道。但随着 ICIs 类药物在肿瘤治疗中的大量广泛使用，ICIs 相关内分泌不良反应需要肿瘤科医生、内分泌科医生以及临床药师的广泛参与，而随着临床和研究数据的不断累积，对 ICIs 相关内分泌不良反应的处理和管理流程也会不断优化。

作者贡献：常俊佩负责文章撰写；陈露、赵晓丽、段方方负责收集临床资料；吴通负责统计学指导；刘丹娜负责药学指导；孔天东负责肿瘤相关问题指导及研究

协调，并对论文负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MARIN-ACEVEDO J A, KIMBROUGH E O, LOU Y Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1): 45. DOI: 10.1186/s13045-021-01056-8.
- [2] 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.
- [3] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (26): 2517-2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- [4] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (17): 1627-1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [5] CARBONE D P, GANDARA D R, ANTONIA S J, et al. Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (7): 974-984. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000551.
- [6] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (9): 1182-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- [7] CIMINO-MATHEWS A, THOMPSON E, TAUBE J M, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2016, 47 (1): 52-63. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.09.003.
- [8] GEISLER A N, PHILLIPS G S, BARRIOS D M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83 (5): 1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.
- [9] ELIA G, FERRARI S M, GALDIERO M R, et al. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34 (1): 101370. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101370.
- [10] CHANG L S, BARROSO-SOUSA R, TOLANEY S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (1): 17-65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
- [11] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70 (2): 86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [12] JOSHI M N, WHITELAW B C, PALOMAR M T, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85 (3): 331-339. DOI: 10.1111/cen.13063.
- [13] CORSELLO S M, BARNABEI A, MARCHETTI P,

- et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (4): 1361-1375. DOI: 10.1210/jc.2012-4075.
- [14] TORINO F, BARNABEI A, PARAGLIOLA R M, et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169 (6): R153-164. DOI: 10.1530/EJE-13-0434.
- [15] BARROSO-SOUSA R, OTT P A, HODI F S, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management [J]. *Cancer*, 2018, 124 (6): 1111-1121. DOI: 10.1002/encr.31200.
- [16] ILLOUZ F, DRUID, CARON P, et al. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79 (5): 555-561. DOI: 10.1016/j.ando.2018.07.007.
- [17] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, et al. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (4): 195-207. DOI: 10.1038/nrendo.2016.205.
- [18] SZNOL M, POSTOW M A, DAVIES M J, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 58: 70-76. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002.
- [19] YOUNG J, BADGERY-PARKER T, DOBBINS T, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 49 (2): 258-264. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2014.06.006.
- [20] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112 (1): 90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
- [21] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南-2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [22] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [23] BRAHMER J R, LACCHETTI C, THOMPSON J A. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary [J]. *J Oncol Pract*, 2018, 14 (4): 247-249. DOI: 10.1200/JOP.18.00005.
- [24] DONG M, YU T, ZHANG Z Z, et al. ICIs-related cardiotoxicity in different types of cancer [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9 (7): 203. DOI: 10.3390/jcdd9070203.
- [25] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv264-266. DOI: 10.1093/annonc/mdy162.
- [26] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (2): 173-182. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- [27] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (5): 522-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
- [28] STAMATOULI A M, QUANDT Z, PERDIGOTO A L, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (8): 1471-1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
- [29] TSANG V H M, MCGRATH R T, CLIFTON-BLIGH R J, et al. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (11): 5499-5506. DOI: 10.1210/jc.2019-00423.
- [30] BAI X F, LIN X H, ZHENG K N, et al. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase [J]. *Endocrine*, 2020, 69 (3): 670-681. DOI: 10.1007/s12020-020-02355-9.
- [31] WRIGHT J J, SALEM J E, JOHNSON D B, et al. Increased reporting of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (12): e150-151. DOI: 10.2337/dc18-1465.
- [32] AKTURK H K, KAHRAMANGIL D, SARWAL A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabet Med*, 2019, 36 (9): 1075-1081. DOI: 10.1111/dme.14050.
- [33] CLOTMAN K, JANSSENS K, SPECENIER P, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (9): 3144-3154. DOI: 10.1210/jc.2018-00728.
- [34] ALEKSOVA J, LAU P K, SOLDATOS G, et al. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma [J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: bcr20161217454. DOI: 10.1136/bcr-2016-217454.
- [35] DEL RIVERO J, CORDES L M, KLUBO-GWIEZDZINSKA J, et al. Endocrine-related adverse events related to immune checkpoint inhibitors: proposed algorithms for management [J]. *Oncologist*, 2020, 25 (4): 290-300. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0470.
- [36] 赵静, 苏春霞. 《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读: 对比 NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南 [J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35 (1): 11-15. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.002.
- [37] DE FILETTE J, ANDREESCU C E, COOLS F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Horm Metab*, 2019, 51 (3): 145-156. DOI: 10.1055/a-0843-3366.
- [38] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识 (2020) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (1): 1-16. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475.

(收稿日期: 2022-10-31; 修回日期: 2023-01-14)

(本文编辑: 康艳辉)