

· 综述 ·

免疫检查点抑制剂相关内分泌疾病诊治研究进展

崔雯锦 陈国芳 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院内分泌科 210028

通信作者: 陈国芳, Email: chenguofang9801@126.com

【摘要】 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 作为新型抗肿瘤药物, 能显著提高晚期癌症的生存率。随着 ICIs 的广泛应用, 其所诱发的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 也越发多见, 涉及多个器官, 常见受累内分泌腺体包括甲状腺和垂体, 其次为肾上腺、胰腺和甲状旁腺。irAEs 影响各腺体功能。尽管内分泌系统不是常见的受累器官, 但因症状不典型或比较轻微, 易被误诊、忽视, 可能会影响患者的生活质量、肿瘤治疗进展, 甚至发生内分泌危象。目前, 国外已发表相关指南, 国内亟需肿瘤科与内分泌科医师共同完善 ICIs 诱导的内分泌相关疾病诊治指南, 指导临床改善晚期肿瘤患者的药物不良反应。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 免疫相关不良事件; 内分泌腺体; 腺体功能紊乱

基金项目: 国家自然科学基金 (81800756); 江苏省第十六批“六大人才高峰”项目 (WSN-035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200331-03086

Progress in the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitors related endocrine diseases

Cui Wenjin, Chen Guofang, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Chen Guofang, Email: chenguofang9801@126.com

【Abstract】 As new antitumor drugs, immune checkpoint inhibitors (ICIs) can significantly improve the survival rate of some advanced cancers. With the wide application of ICIs, immune-related adverse events (irAEs) induced by ICIs are more common, including a wide range of organs. Common affected endocrine glands including the thyroid gland and pituitary gland, while adrenal glands, pancreas and parathyroid glands are relatively rare. IrAEs affect the function of each gland. Although endocrine system is not a common target, it is easily to be misdiagnosed and neglected because of atypical or mild symptoms, which may affect patients' quality of life, tumor treatment progress, and even induce endocrine crisis if without treatment in time. It is necessary for domestic oncologist and endocrinologists to work together to improve the guidelines of endocrine-related diseases induced by ICIs, which help reduce adverse drug reactions.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitors; Immune-related adverse events; Endocrine glands; Endocrine dysfunction

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81800756); The 16th Batch of “Six Talent Peaks” Project in Jiangsu Province (WSN-035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200331-03086

近年来, 免疫治疗在肿瘤领域取得重要进展。随着免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的广泛应用, 其诱发的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 逐渐受到重视。内分泌系统常见的受累靶点为垂体、甲状腺, 其次为肾上腺、胰腺及甲状旁腺^[1]。与 ICIs 相关的内分泌系统 irAEs 及其发生机制正处于探索阶段。

2018 年, 美国制定 ICIs 相关内分泌不良事件管理指南^[2]; 2019 年, 日本内分泌协会发布关于 ICIs 引起的内分泌器官 irAEs 的处理指南^[1]; 同年 7 月, 李佳蓉等^[3]发表关于《内分泌学与肿瘤学医师须知: 免疫检查点抑制剂致内分泌腺体损伤》, 详细介绍了 ICIs 相关的内分泌不良事件, 但未涉及甲状旁腺。本文旨在为国内临床医生就 ICIs 引发的内分泌相

关疾病的发病特点、发生机制及诊断治疗进展进行介绍,以减少临床漏诊、误诊和治疗延误。

1 ICI 及内分泌 irAEs 概述

ICIs 是一种单克隆抗体,通过阻断细胞表面抑制 T 细胞活化的免疫检查点而发挥作用。免疫检查点可通过与细胞表面相应配体结合抑制免疫反应过度^[4]。然而,这些抑制信号也可在肿瘤细胞表面表达,使 T 细胞不能正常识别,无法发挥免疫监视作用和清除肿瘤细胞,产生免疫耐受^[5]。ICIs 通过阻断这些抑制 T 细胞活化的分子,恢复并促进效应 T 细胞特异性识别和杀伤肿瘤细胞的功能,增强全身系统性抗肿瘤免疫反应^[4]。目前应用于临床的 ICIs 主要分为 3 大类:细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制剂,代表药物有易普利单抗抗体 (Ipilimumab) 等;程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂,代表药物有尼沃单抗抗体 (Nivolumab) 和培布珠单抗抗体 (Pembrolizumab) 等;PD-1 配体 (programmed cell death protein-1 ligand, PD-L1) 抑制剂,代表药物有阿特珠单抗抗体 (Atezolizumab)、阿伟鲁单抗抗体 (Avelumab) 和德瓦鲁单抗抗体 (Durvalumab)^[1]。

免疫反应的过度激活诱导免疫细胞浸润正常组织,产生不同于传统放化疗的自身免疫毒性,损伤相应器官^[6-7]。内分泌功能紊乱是 ICIs 相关内分泌腺体受损最常见的结果,包括甲状腺功能紊乱 (thyroid dysfunction, TD)、垂体功能减退、原发性肾上腺功能减退 (primary adrenal insufficiency, PAI)、糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 和甲状旁腺功能减退 (简称甲旁减)^[1]。按照美国国家癌症研究所最新颁布的《不良事件通用术语标准》(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 标准,将 irAEs 严重程度分为 5 级:1 级 (无症状,需临床观察)、2 级 (有症状,需药物治疗,限制日常生活)、3 级 (严重症状,自我照顾受限,需住院)、4 级 (危及生命,需紧急干预) 和 5 级 (死亡)^[6]。关于内分泌腺体出现 irAEs 后能否继续使用 ICIs,美国指南推荐:垂体功能减退和 PAI 一旦确诊,均建议停用 ICIs。而 TD 与 DM 取决于 CTCAE 分级,若 CTCAE ≤ 1 级,可在监测腺体功能的同时继续使用,若患者伴随一些神经、血液和心脏的毒性表现,需立即停用;CTCAE ≥ 2 级,应考虑停止 ICIs 治疗。所有内分泌不良事件经对症治疗和激素替代治疗后,患者病情稳定,CTCAE ≤ 1 级,可以

重新使用 ICIs,但对于甲旁减,并未提及^[2]。

2 ICIs 诱发内分泌腺体受损——腺体功能异常

2.1 甲状腺炎和甲状腺功能紊乱 ICIs 引起的甲状腺损伤多表现为无痛性甲状腺炎和 TD^[6]。TD 主要包括甲状腺毒症和甲状腺功能减退 (简称甲减)。TD 在多数情况下表现为甲减,也可表现为短暂性甲状腺毒症,多因甲状腺炎破坏细胞,导致甲状腺激素一过性释放增加,而甲状腺本身功能亢进 (Graves 病) 仅见个案报道^[6]。2018 年,Barroso-Sousa 等^[8]发表的一项关于 ICIs 相关内分泌疾病发病率的荟萃分析显示,甲减发病率为 6.6%,甲状腺毒症发病率为 2.9%。单药治疗时,PD-1 抑制剂较 CTLA-4 抑制剂更易引发 TD (10.2% 比 5.5%),两类药物联用,TD 发病率明显升高 (21.1%)^[8]。ICIs 相关甲状腺毒症发生的中位时间为 47 d (14 ~ 447 d)。甲减发病时间较晚 (其中包括甲状腺毒症发展为甲减),中位时间为 70 d (27 ~ 475 d)。联合治疗后,甲状腺毒症和甲减发生的中位时间分别缩短至 21 d (7 ~ 64 d) 和 63 d (24 ~ 141 d)^[9]。

甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 与甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 可能在 ICIs 相关 TD 中发挥作用。48 例 PD-1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中,10 例 (19.6%) 出现 TD,其中 80% TD 患者 TgAb 和 (或) TPOAb 阳性;其余 38 例无 TD 患者中,抗体阳性率占 8%^[10]。Torimoto 等^[11]采用流式细胞术对 1 例 ICIs 治疗后出现甲减的 63 岁男性肺癌患者进行滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cells, Tfh) 水平测定,发现治疗 2 周后 Tfh 水平从基线时的 0.9% 增加至 3.1%,同时,患者 TPOAb 和 TgAb 在基线阳性的水平上均进一步升高。已证实 Tfh 水平与 TPOAb/TgAb 血清浓度呈正相关,PD-1 抑制剂可抑制 Tfh 细胞内 PD-1 信号,促进 Tfh 细胞增殖,升高相关抗体水平,诱发免疫性甲状腺损伤^[12]。Maekura 等^[13]研究基线 TPOAb 和 TgAb 水平对预测 ICIs 相关甲减的作用,纳入 53 例 NSCLC 患者中 5 例出现 ICIs 相关甲减,在基线 TPOAb 和 TgAb 均为阳性的 9 例患者中有 4 例出现 ICIs 相关甲减。基线 TPOAb 和 TgAb 均为阳性的患者与基线 TPOAb 和 TgAb 单阳性或阴性的患者相比,ICIs 相关甲减发病率更高 (44.4% 比 2.3%),占甲减患者的 80%。TgAb 与 TPOAb 阳性可能是 ICIs 相关 TD 的危险因素。

多数 ICIs 相关 TD 的严重程度分级为 1~2 级, 患者没有或表现为轻中度症状, 如体重下降、心悸、乏力等, 严重症状如甲状腺危象、黏液性水肿和昏迷比较少见。关于 ICIs 相关甲状腺损伤的诊断, 一般通过实验室检测促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 和甲状腺素水平来确诊。甲减是 ICIs 相关 TD 的常见类型, 但需要排除肾上腺功能不全。此外, 注意区分原发性甲减 (高 TSH) 与 ICIs 相关垂体炎引起的中枢性甲减 (低 TSH)。中枢性甲减需要对垂体炎和垂体前叶功能做进一步评估, 行垂体磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查, 监测垂体前叶分泌的相关激素水平, 排除肾上腺、性腺功能紊乱^[6]。对于甲状腺毒症, TgAb、TPOAb 和促甲状腺激素受体抗体 (thyrotrophin receptor antibody, TRAb)、摄碘率的测定以及甲状腺超声等辅助检查有助于进一步确定病因^[3]。

TD 在 ICIs 相关内分泌 irAEs 中的发病率较高, 如果及时发现和处理, 大多数可控。其治疗应根据 TD 类型和严重程度而定。美国临床肿瘤学会与日本内分泌协会对 ICIs 诱发甲状腺损伤的临床管理提出建议, ICIs 导致的甲状腺毒症, 若心动过速、焦虑等症状明显, 推荐服用 β 受体阻断剂 (普萘洛尔 30 mg/d) 改善症状; 如果确定 Graves 病, 考虑抗甲状腺药物治疗^[1-2]。ICIs 相关甲状腺毒症有自限性, 后续可发展为甲状腺功能正常或甲减 (约 80% 发展为甲减), 从甲状腺毒症开始到出现甲减的中位时间为 42 d (14~169 d)^[9], 建议动态监测 TSH 和甲状腺素水平 (每 2~3 周), 一旦发展为甲减, 需要左甲状腺素 (L-Thyroxine, L-T₄) 替代治疗^[2]。日本指南推荐, L-T₄ 起始剂量为 25~50 μ g/d (老年人或心脏病患者调整为 12.5 μ g/d), 并根据血清 TSH 水平调整剂量, 部分患者治疗后甲状腺功能可恢复正常^[1, 14]。关于中枢性甲减, 日本内分泌协会建议在补充甲状腺素的同时, 要注意改善垂体功能减退 (中枢性肾上腺功能不全应补充糖皮质激素), 如果同时出现促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 与 TSH 缺乏, 为防止肾上腺危象, 在开始 L-T₄ 替代前必须补充氢化可的松 5~7 d^[1]。关于 ICIs 的使用, 美国指南表明: TD 严重程度分级 CTCAE \leq 1 级, 可在每 4~6 周监测甲状腺功能的同时继续使用 ICIs; CTCAE \geq 2 级, 考虑停用 ICIs, 经对症治疗和随访观察, 甲状腺毒症患者症状缓解后可以继续 ICIs 治疗, 甲减患者评估 CTCAE \leq 1 级 (TSH <

10 mIU/L 且无临床症状), 可再次启动 ICIs^[2]。

2.2 垂体炎和垂体功能减退 ICIs 相关垂体炎多发生在黑色素瘤患者 CTLA-4 抑制剂治疗后, 可诱发垂体前叶功能障碍, 导致一种或多种激素缺乏, 如 ACTH、TSH 和卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 等^[6]。单药治疗中, CTLA-4 抑制剂比 PD-1 抑制剂更容易引发垂体炎 (3.2% 比 0.4%); 同 ICIs 致甲状腺损伤一致, PD-1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂会增加垂体损伤风险 (6.4%)^[8]。垂体炎发生率与药物剂量呈正相关, 男性发病率更高 (男: 女 = 4: 1)^[6, 9]。垂体炎相关症状出现在 ICIs 治疗开始后第 6~12 周, 平均诊断时间是治疗开始后的第 9 周^[7]。

ICIs 相关垂体炎的确切发病机制尚不清楚。目前认为 CTLA-4 抑制剂可以诱发对垂体前叶的 2 型超敏反应, 激活抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用和补体途径, 诱导垂体自身免疫反应, 影响垂体功能。Iwama 等^[15]通过反复给小鼠注射 CTLA-4 抑制剂, 建立抗 CTLA-4 抗体相关垂体炎的小鼠模型。利用双免疫荧光法检测 CTLA-4 抑制剂注射后补体 (C3、C3d 和 C4d) 在小鼠垂体的沉积情况, 发现三者在催乳素分泌细胞和 (或) TSH 分泌细胞有不同程度的沉积。此外, 研究者评估了 20 例晚期黑色素瘤或前列腺癌患者 (其中 7 例诊断为垂体炎) 在注射易普利单抗前后产生细胞特异性抗体的发生率, 发现 7 例垂体炎患者血清均存在识别 TSH、FSH 和 ACTH 分泌细胞的自身抗体。

ICIs 诱发垂体损伤的临床表现多不典型且比较轻微, 可出现精神症状 (乏力、头晕)、胃肠道症状 (恶心、食欲下降)、性欲减退、体重减轻等, 常被认为与肿瘤相关而导致漏诊。ICIs 相关垂体炎, 垂体一般轻度增大, 因此, 由肿块引起的压迫症状 (如因垂体增大而侵犯视交叉造成视野缺损) 很少见。病变很少累及垂体后叶, 故尿崩症少见。80% 以上患者实验室检查会出现垂体-肾上腺轴、垂体-甲状腺轴和 (或) 垂体-性腺轴功能减退^[6, 10]。对于垂体功能的评估应在服用类固醇激素之前。如果高度怀疑肾上腺功能不全 (新发疲劳或头痛、恶心、呕吐、腹痛或腹泻、发烧、头晕、直立性低血压、低血糖或低钠血症), 在确诊前可以考虑类固醇激素对症处理; 如果患者有严重的肾上腺功能减退症状或肾上腺危象, 应立即静脉给予氢化可的松^[16]。影像学检查是 ICIs 相关垂体炎的敏感指标, 可早于临床确诊垂体

炎数周,通常表现为垂体轻中度增大、垂体柄增厚、对比增强可呈均匀或不均匀,但需要排除肿瘤转移至垂体的病变。因此,建议接受 ICI 治疗的患者动态监测垂体 MRI,可辅助预测垂体功能减退的发生。然而,ICIs 相关垂体炎的影像学表现比较短暂,可能在临床确诊时影像症状已经消失^[17]。因此,若患者垂体影像学表现正常,并不能排除 ICI 相关垂体炎的可能,诊断应以临床症状和实验室检查为依据^[6]。

对于 ICI 相关垂体炎的管理,美国临床肿瘤学会认为,一旦确诊,暂停 ICI 并开始进行相应的激素替代治疗直至患者病情稳定,包括补充生理剂量的氢化可的松和甲状腺激素,对于无禁忌证且有需求的患者,可进行性激素替代治疗^[2],注意定期监测激素水平评估疗效。若 ACTH 和 TSH 同时缺乏,治疗同中枢性甲减。如果出现严重头痛、视力改变或肾上腺危象等严重症状甚至危及生命,需要立即住院治疗,急性期给予大剂量皮质类固醇:强的松 1~2 mg/(kg·d)口服(或同等剂量甲强龙静脉使用),联合其他对症支持治疗,至少 1~2 周后激素逐渐减量^[2]。多数研究表明,ICIs 相关垂体炎长期影响垂体功能,甲状腺轴与性腺轴功能经治疗后有可能恢复,但肾上腺功能减退通常不可逆转,可能需要终生激素替代治疗^[7, 14]。

2.3 胰腺炎和糖尿病 ICI 相关胰腺损伤较甲状腺和垂体受损少见,DM 发病率约 0.2%,且主要见于 PD-1 抑制剂治疗^[8]。从开始 ICI 治疗到出现相关 DM 的发病时间从 1 周到 12 个月不等^[18]。ICI 相关 DM 虽然发病率低,但因其快速引起高血糖和内分泌性胰岛素缺乏,如果没有及时发现和采取胰岛素治疗,发生糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)的风险高,可能危及生命。ICI 相关 DM 需要与暴发性 1 型糖尿病鉴别,两者均表现为高血糖伴内分泌性胰岛素缺乏,但后者通常检测不到糖尿病抗体,在 ICI 相关 DM 的患者中,糖尿病抗体阳性患者占 50%^[6]。

自身免疫反应在 ICI 相关 DM 中可能发挥作用。以非肥胖型糖尿病小鼠为例,胰岛 β 细胞表面表达 PD-L1 信号,抗 PD-1 或 PD-L1 抗体通过抑制 PD-1/PD-L1 信号通路,导致 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖,诱导自身免疫应答,增加自身反应性 T 淋巴细胞浸润和破坏胰腺的倾向,加速非肥胖型糖尿病小鼠的发病进程^[14]。Godwin 等^[19]报道 1 例 34 岁女性 NSCLC 患者,在接受 2 次 PD-1 抑制剂(每次

170 mg,间隔 2 周)治疗后,突然出现高血糖和 DKA,通过监测治疗前后血液中的糖尿病抗体,发现治疗前谷氨酸脱羧酶抗体 65、酪氨酸磷酸酶胰岛 2 抗体和锌转运体 8 抗体阳性,治疗后血清胰岛素抗体转为阳性。研究者认为,ICI 相关 DM 患者很可能在 ICI 治疗前就处于自身免疫性 DM 发展的“临床前”阶段,PD-1 抑制剂加速了先前存在的自身免疫进程。糖尿病抗体的存在可能是 ICI 相关 DM 的危险因素。此外,遗传因素可能发挥作用,有研究发现,存在特定人类白细胞抗原基因多态性的个体在 ICI 治疗中患 DM 的风险更高^[14]。

ICI 相关 DM 患者往往急性起病,短时间内出现高血糖(如多饮、多尿和体重减轻)或 DKA(如恶心、呕吐、昏迷)症状。关于 ICI 相关 DM 的诊断,主要依据症状和血糖监测;糖化血红蛋白的升高程度可能与高血糖不相匹配,不是确诊和评估病情的主要依据;血糖偏高、血清 C 肽值偏低、糖尿病抗体阳性可以帮助确诊。胰腺影像学检查可以表现为弥漫性胰腺炎,也可表现为正常或不显著改变,没有明确的诊断价值^[6]。

鉴于 ICI 相关 DM 发病特点,在每次肿瘤治疗周期前后需评估血糖水平,之后每 3~6 周监测一次血糖。患者及家属应熟悉高血糖和 DKA 表现,如果出现上述症状或血糖升高,立即至内分泌科就诊。一旦确诊,必须采取胰岛素治疗预防 DKA,同时对患者进行饮食和生活方式指导。不同于其他腺体,美国指南提出,ICI 相关 DM 的 CTCAE 分级应基于空腹血糖数值切点来划分:正常参考值上限至 160 mg/dl(8.9 mmol/L)为 1 级,160~250 mg/dl(8.9~13.9 mmol/L)为 2 级,250~500 mg/dl(13.9~27.8 mmol/L)为 3 级,>500 mg/dl(27.8 mmol/L)为 4 级。ICI 相关 DM 患者,CTCAE \leq 1 级,可在临床随访监测血糖的情况下继续 ICI 治疗,CTCAE \geq 2 级考虑暂停 ICI 直至血糖得到控制,CTCAE \geq 3 级或者出现 DKA,应立即住院治疗,可参考相关 DKA 管理指南。待血糖恢复至 1 级或正常范围可继续 ICI 治疗^[2]。

2.4 肾上腺炎和原发性肾上腺功能减退 ICI 相关 PAI 是继 DM 之后的另一个少见不良反应,发生率约 0.7%,联合治疗后发生率增加至 4.2%^[8]。但实际 ICI 相关 PAI 的发生率却很难估计,因为多数临床研究未能严格区分肾上腺功能减退的原因,ICI 相关垂体炎引发的中枢性肾上腺功能减退也包

含其中^[6]。PAI 的发病时间间隔与药物种类有关,最短为用药后 2 个月,最长 10 个月^[20]。ICIs 相关 PAI 的发病机制并不明确,可能是药物诱发自身免疫性肾上腺炎的结果^[3]。在 1 例发生 PD-1 抑制剂相关 PAI 的患者中,发现抗肾上腺皮质抗体水平升高^[21]。肾上腺自身抗体是否参与 ICIs 相关 PAI 的发生尚不清楚^[3]。

对于 ICIs 相关 PAI 的诊断需结合临床症状和实验室检查。肾上腺功能减退的症状呈非特异性,包括疲劳、体位性头晕、直立性低血压、厌食、体重减轻等,严重时可引发肾上腺危象^[6]。ICIs 相关 PAI 的患者,糖皮质激素与盐皮质激素均分泌不足,清晨空腹皮质醇水平偏低,ACTH 升高,且皮质醇对 ACTH 兴奋试验的反应不足;醛固酮水平较低,血浆肾素水平升高;在电解质方面,常表现为低钠血症和高钾血症^[6]。ICIs 相关的肾上腺炎的影像学诊断基于¹⁸F-脱氧葡萄糖-正电子发射断层显像(¹⁸FDG-PET/CT)扫描,可表现为两侧肾上腺增大、边界相对光滑、双侧肾上腺¹⁸FDG 的摄取增加^[6]。在 ICIs 治疗和恶性肿瘤的前提下,患者肾上腺功能减退的原因包括多种可能性,鉴别诊断十分重要。若因 ICIs 治疗引起,注意区分原发性和继发性,继发性肾上腺功能减退可由 ICIs 相关垂体炎或肿瘤转移至垂体引起,生化检查提示 ACTH 不高、醛固酮和肾素分泌几乎无影响^[3]。PAI 除了与 ICIs 治疗相关,还可能因为肿瘤双侧肾上腺转移、双侧肾上腺出血等,导致肾上腺皮质破坏和功能受损,影像学检查有助于鉴别诱发 PAI 的病因^[6]。

关于 PAI 的治疗,可参考欧洲内分泌学会临床指南小组委员会制定的 PAI 管理指南。皮质醇缺乏的患者,一般口服氢化可的松模拟生理昼夜节律,平均皮质醇生成率为每天 5~8 mg/m²,相当于成人口服 15~25 mg/d 氢化可的松;对于确诊醛固酮缺乏症的患者,氟氢可的松可以改善体位性低血压,防止低钠血症和高钾血症,起始剂量为:成人 50~100 μg/d,并且不限制盐摄入量。当患者处在盐流失增加的情况下,如高温或高强度运动,药量需要在原有基础上临时增加 50%~100% 或者增加盐的摄入^[22]。美国临床肿瘤学会也给出了相关建议,在 ICIs 相关 PAI 确诊后需停用 ICIs,依据 CTCAE 分级制定具体肾上腺激素替代治疗方案:1 级,口服氢化可的松(上午 10~20 mg,下午 5~10 mg),部分患者同时补充氟氢可的松 0.1 mg/d;2 级,口服氢化可的

松(上午 20~30 mg,下午 10~20 mg),5~10 d 后逐渐改为维持剂量(同 CTCAE 1 级);3~4 级,氢化可的松 100 mg 静脉给药,7~14 d 后逐渐改为维持剂量^[2]。ICIs 相关 PAI 一般需要长期补充肾上腺激素^[7]。

2.5 甲状旁腺炎和甲状旁腺功能减退 迄今为止,ICIs 相关甲旁减病例罕见,患者通常因急性低钙血症就诊。可见于单药 PD-1 抑制剂或联合 CTLA-4 抑制剂治疗,通常在药物启动后 1~4 个月内出现甲旁减^[23-24]。关于 ICIs 相关甲旁减的发病机制尚不明确。在 1 例晚期小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者中,PD-1 抑制剂治疗 2 个月后,患者出现甲旁减,检测其血清抗体仅发现钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR)抗体阳性,在排除自身免疫性多内分泌腺综合征后,认为这是 1 例与 ICIs 治疗相关的甲旁减,可能与用药后引起的自身免疫性甲状旁腺炎有关。正常情况下,甲状旁腺表达的 CaSR 在血钙偏低时,会刺激甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌;而 CaSR 抗体不但影响受体敏感性,还可以抑制 PTH 分泌^[24]。

ICIs 相关甲旁减,可以根据临床表现和实验室检查来诊断。患者多表现为神经肌肉症状,出现全身肌无力、四肢麻木或手足抽搐、共济失调、手足感觉异常等症状^[23-24]。实验室检查可表现为血清钙、PTH、25-羟维生素 D 水平偏低,注意排除与低镁血症相关的低钙血症;心电图可能存在异常;影像学检查多提示正常,无诊断意义^[1]。对于急性低钙血症,可静脉注射葡萄糖酸钙(8.5% 葡萄糖酸钙,10~20 min 内 10~20 ml,然后以 2~4 ml/h 速度滴注),快速纠正低钙血症,若血镁偏低,可同时补充硫酸镁,情况稳定后改为口服碳酸钙和骨化三醇维持治疗。尽管血清钙和镁可以纠正并维持正常,但血清 PTH 水平仍持续偏低^[24]。对于 ICIs 相关甲旁减患者能否继续使用 ICIs,仅日本内分泌学会指出,应停止 ICIs 治疗直至情况稳定,但未具体阐明^[1]。鉴于病例数较少,笔者认为可参考其他 ICIs 相关内分泌 irAEs 的管理指南。CTCAE ≤ 1 级,可在监测甲状旁腺功能的同时继续 ICIs 治疗;CTCAE ≥ 2 级,应考虑暂停 ICIs,进行对症治疗。若患者出现急性低钙血症,需立即住院治疗,纠正电解质紊乱。待患者病情稳定,CTCAE ≤ 1 级,可以重新启动 ICIs 治疗。注意在治疗前后定期监测血清电解质水平。

ICIs 诱发内分泌免疫相关不良事件的临床特点及诊治管理总结如表 1。

表 1 ICI 诱发内分泌免疫相关不良事件临床特点及诊治管理

不良事件	ICIs 种类	临床特点	辅助检查	严重程度分级	监测治疗管理
甲状腺毒症	PD-1 抑制剂 CTLA-4 抑制剂 PD-L1 抑制剂	—发病率 2.9% —发病中位时间 47 d —多见于 PD-1 抑制剂 —严重程度 1~2 级 —无或轻度体重下降、心悸等	—TSH 抑制, FT ₄ 正常或升高 —TgAb、TPOAb、TRAb —摄碘率和甲状腺超声	1 级 无或轻微症状	—继续 ICI, 确诊前 4~6 周监测甲功; 确诊后 2~3 周监测, 鉴别持续性甲亢或进展为甲减
				2 级 有症状, 限制日常生活	—停 ICI 至症状缓解 —β 阻滞剂 —持续性甲亢 (>6 周), 怀疑 Graves 病, 考虑 ATD
				3~4 级 严重症状, 危及生命	—停 ICI 至恢复到 1 级以下 —β 阻滞剂 —住院, 补液支持, 强的松 1~2 mg/(kg·d), 1~2 周逐渐减量, ATD 治疗
甲状腺功能减退	PD-1 抑制剂 CTLA-4 抑制剂 PD-L1 抑制剂	—发病率 6.6% —发病中位时间 70 d —多见于 PD-1 抑制剂 —严重程度 1~2 级 —无或轻度乏力、体重增加等	原发性甲减 —TSH 升高, FT ₄ 正常或偏低 —中枢性甲减 —TSH 降低, FT ₄ 正常或偏低 —评估垂体前叶功能、垂体 MRI 检查	1 级 TSH <10 mIU/L, 无症状	—继续 ICI, 4~6 周监测甲功 (中枢性甲减治疗参照垂体炎)
				2 级 TSH 持续 >10 mIU/L, 有症状, 限制日常生活	—停 ICI 至症状缓解 —L-T ₄ 25~50 μg/d (老人或心脏病患者 12.5 μg/d)
				3~4 级 严重症状, 危及生命	—停 ICI 至恢复到 1 级以下 —住院, 排除肾上腺功能不全, 静脉联合口服补充 L-T ₄ —稳定后治疗同 2 级
垂体功能减退	PD-1 抑制剂 CTLA-4 抑制剂 PD-L1 抑制剂	—发病中位时间 6~12 周 —多见于 CTLA-4 抑制剂 —轻度精神症状、胃肠道症状、性欲减退、体重减轻等 —甲状腺轴与性腺轴功能有可能恢复, 肾上腺机能减退不可逆转 —病变很少累及垂体后叶, 尿崩症少见	肾上腺轴、甲状腺轴和 (或) 性腺轴功能减退 —低 ACTH、低 F —TSH 低或正常、低 FT ₄ —低 T、E ₂ 、LH、FSH —动态监测垂体 MRI	1 级 无或轻微症状	—停 ICI 至激素水平稳定 —补充生理剂量氢化可的松, 甲状腺激素、性激素 —ACTH 与 TSH 同时缺乏, 开始 L-T ₄ 替代前补充氢化可的松 5~7 d
				2 级 有症状, 限制日常生活	—停 ICI 至激素水平稳定, 症状缓解 —治疗同 1 级, 内分泌随诊
				3~4 级 严重症状, 危及生命	—停 ICI 至恢复到 1 级以下 —住院, 急性期: 强的松 1~2 mg/(kg·d) 口服, 1~2 周后逐渐减量 —稳定后治疗同 1 级, 内分泌随诊
糖尿病	PD-1 抑制剂 PD-L1 抑制剂	—发病率约 0.2% —发病中位时间 1 周~12 个月 —多见于 PD-1 抑制剂 —快速高血糖和胰岛素缺乏, DKA 风险高 —短时间内出现多饮、多尿和体重减轻或呕吐、昏迷症状 —糖尿病抗体阳性患者占 50%	—血、尿中葡萄糖增加 —血清 C 肽水平降低 —尿中酮体水平升高 —HbA1c 正常或轻度升高 —糖尿病抗体阳性	1 级 FBG 正常参考值上限 ~8.9 mmol/L	—继续 ICI, 监测血糖 —新发 T2DM 开始药物治疗 —筛查 T1DM —饮食和生活方式指导
				2 级 FBG 8.9~13.9 mmol/L	—停 ICI 至血糖控制 —T2DM 增加胰岛素治疗 —T1DM 给予胰岛素治疗 —内分泌随诊
				3~4 级 FBG 13.9~27.8 mmol/L 为 3 级, >27.8 mmol/L 为 4 级	—停 ICI 至恢复到 1 级以下 —住院, 内分泌急会诊 —立即启动胰岛素治疗 —评估有无 DKA 及严重程度, 参考相关 DKA 管理指南
原发性肾上腺功能减退	PD-1 抑制剂 CTLA-4 抑制剂	—发生率约 0.7% —发病中位时间 2~10 个月 —肾上腺皮质抗体水平可能升高 —疲劳、体位性头晕、直立性低血压、厌食、体重减轻等 —需要长期补充肾上腺激素	—空腹 F 水平偏低, ACTH 升高 —F 对 ACTH 兴奋试验反应不足 —醛固酮水平较低, 肾素水平升高 —电解质紊乱, 低钠高钾 — ¹⁸ F-DG-PET/CT: 两侧肾上腺增大, 边界相对光滑, ¹⁸ F-DG 摄取增加	1 级 无或轻微症状	—停 ICI 至激素水平稳定 —氢化可的松 (上午 10~20 mg, 下午 5~10 mg), 部分患者同时补充氟氢可的松 0.1 mg/d
				2 级 有症状, 限制日常生活	—停 ICI 直至激素水平稳定, 症状缓解 —氢化可的松 (上午 20~30 mg, 下午 10~20 mg), 5~10 d 后逐渐改为维持剂量 (同 1 级)
				3~4 级 严重症状, 危及生命	—停 ICI 至恢复到 1 级以下 —住院, 补液支持 —氢化可的松 100 mg 静脉给药, 7~14 d 逐渐改为维持剂量 (同 1 级)

续表

不良事件	ICIs 种类	临床特点	辅助检查	严重程度分级	监测治疗管理
甲状旁腺功能减退	PD-1 抑制剂 CTLA-4 抑制剂	—急性低钙血症:全身肌无力、腹部疼痛、四肢麻木或手足抽搐;出现共济失调、手足感觉异常 —发病时间 1~4 个月 —CaSR 抗体可能阳性	—血清钙、镁、PTH、25(OH)D 水平偏低 —心电图可能存在异常	1 级 无或轻微症状	—继续 ICIs, 监测甲状旁腺功能和电解质水平
				2 级 有症状, 限制日常生活	—停 ICIs 至症状缓解 —急性低钙血症: 静脉葡萄糖酸钙 —血镁偏低, 补充硫酸镁 —稳定后改为碳酸钙和骨化三醇维持补钙
				3~4 级 严重症状, 危及生命	—停 ICIs 至恢复到 1 级以下 —住院, 补液支持, 纠正电解质紊乱, 治疗同 2 级

注: ICIs, 免疫检查点抑制剂; CTLA-4, 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4; PD-1, 程序性细胞死亡蛋白-1; PD-L1, PD-1 配体; TSH, 促甲状腺激素; FT₄, 血清游离甲状腺素; TgAb, 甲状腺球蛋白抗体; TPOAb, 甲状腺过氧化物酶抗体; TRAb, 促甲状腺激素受体抗体; ATD, 抗甲状腺药物; ACTH, 促肾上腺皮质激素; F, 皮质醇; L-T₄, 左甲状腺素; T, 睾酮; E₂, 雌二醇; LH, 黄体生成素; FSH, 卵泡刺激素; DM, 糖尿病; T1DM, 1 型糖尿病; T2DM, 2 型糖尿病; DKA, 酮症酸中毒; HbA_{1c}, 糖化血红蛋白; FBC, 空腹血糖; ¹⁸FDG-PET/CT, ¹⁸F-脱氧葡萄糖-正电子发射断层显像; PTH, 甲状旁腺激素; 25(OH)D, 25 羟维生素 D; CaSR, 血清钙敏感受体

3 ICIs 相关内分泌不良事件可作为患者疗效的积极预测因素

研究发现, ICIs 诱发的内分泌 irAEs 预示着患者对 ICIs 治疗有更高的应答, 治疗效果与预后更佳。Osorio 等^[10] 评估 48 例晚期 NSCLC 患者 PD-1 抑制剂治疗后, TD 的发生与无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总体生存期的关系, 结果发现, 发生 TD 患者总生存时间要明显长于无 TD 患者 (40 个月比 14 个月), PFS 虽然在统计学上没有显著差异, 但仍明显长于无 TD 患者 (8 个月比 2 个月)。Faje 等^[17] 研究了 154 例马萨诸塞州总医院 2008 年 3 月至 2013 年 12 月期间用 CTLA-4 抑制剂治疗的转移性黑色素瘤患者垂体炎的发生与总体生存期的关系。17 例患者 (11%) 诊断为 ICIs 相关垂体炎, 其中位生存期为 19.4 个月, 而未发生垂体炎患者的中位生存期为 8.8 个月。2016 年, Faje^[25] 再次对同家医院 228 例接受 CTLA-4 抑制剂治疗的黑色素瘤患者进行评估, 这种显著的生存期差异仍然存在 (21.4 个月比 9.7 个月, $P=0.008$)。Teraoka 等^[26] 对 2016 年 1 月至 12 月间接受 PD-1 抑制剂治疗的 43 例晚期 NSCLC 患者的预后与 irAEs 之间的关系进行了前瞻性队列研究, 发现治疗开始 2~6 周后出现 irAEs 的患者较未出现者的 PFS 明显延长 (6.4 个月比 1.5 个月)。在 ICIs 治疗过程中, irAEs 的发生可能是预测治疗反应的积极因素, 自我免疫耐受程度降低到能触发 irAEs 时, 免疫系统识别和破坏肿瘤细胞的能力也相应增强^[10]。但具体机制尚不清楚, 需要进一步研究。

4 结语

内分泌系统作为新型抗肿瘤药物 ICIs 受累靶

点之一, 可表现为多个腺体功能受损, 但往往因症状缺乏特异性而漏诊、误诊。肿瘤科与内分泌科医生应掌握 ICIs 相关内分泌疾病的识别和处理, 治疗全程均予患者及时且最新的内分泌相关不良反应的教育。对于接受 ICIs 治疗的肿瘤患者, 是否常规筛查内分泌腺体功能, 美国指南建议, 应在治疗开始后每 4~6 周检测一次 TSH 和 FT₄ 水平, 同时, 对有症状的患者进行评估, 筛查是否存在 ICIs 相关甲状腺功能紊乱; 此外, 在 ICIs 治疗早期阶段 (前 3 个月), 每个治疗周期前后常规监测血糖, 随后可以延长至每 3~6 周监测 1 次, 以早期发现、及时应对^[3]。因甲状腺与垂体均是最常受累的内分泌腺体, 笔者认为可以考虑在每个治疗周期前后常规评估两腺体功能; 或在 ICIs 治疗前根据药物种类针对性评估可能受损的腺体功能、用药后根据不同腺体的发病特点建议患者是否以及何时复查。鉴于目前对于 ICIs 相关内分泌不良事件只能做到临床预防, 进一步明确容易出现 ICIs 相关内分泌免疫不良反应的人群特点, 将有助于临床精准筛查高危人群, 减少漏诊、误诊。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Arima H, Iwama S, Inaba H, et al. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors; clinical guidelines of the Japan Endocrine Society [J]. Endocr J, 2019, 66 (7): 581-586. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0163.
- [2] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy; American Society of Clinical Oncol-

- ogy Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [3] 李佳蓉,关海霞. 内分泌学与肿瘤学医师须知:免疫检查点抑制剂致内分泌腺体损伤[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(7):548-553. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.07.002.
- [4] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 139-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [5] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673.
- [6] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
- [7] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, 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.
- [8] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, 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.
- [9] Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint inhibition therapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(12): 1133-1140. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0208.
- [10] Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 583-589. DOI:10.1093/annonc/mdw640.
- [11] Torimoto K, Okada Y, Nakayama S, et al. Anti-PD-1 antibody therapy induces Hashimoto's disease with an increase in peripheral blood follicular helper T cells [J]. *Thyroid*, 2017, 27(10): 1335-1336. DOI:10.1089/thy.2017.0062.
- [12] 方晨,郭鹤鸣,黄韵,等. 警惕肿瘤免疫治疗的内分泌系统不良反应[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2019, 39(5): 327-331, 336. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.010.
- [13] Maekura T, Naito M, Tahara M, et al. Predictive factors of nivolumab-induced hypothyroidism in patients with non-small cell lung cancer [J]. *In Vivo*, 2017, 31(5): 1035-1039. DOI: 10.21873/invivo.11166.
- [14] Dudzińska M, Szczyrek M, Wojas-Krawczyk K, et al. Endocrine adverse events of nivolumab in non-small cell lung cancer patients-literature review [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2314. DOI:10.3390/cancers12082314.
- [15] Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(230): 230r-245r. DOI:10.1126/scitranslmed.3008002.
- [16] Del RJ, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska 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.
- [17] Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 4078-4085. DOI:10.1210/jc.2014-2306.
- [18] Hughes J, Vudattu N, Szol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): e55-e57. DOI:10.2337/dc14-2349.
- [19] Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, et al. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5:40. DOI:10.1186/s40425-017-0245-2.
- [20] Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, et al. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5): 539-544. DOI: 10.1016/j.ando.2018.07.002.
- [21] Paeppegae AC, Lheure C, Ratour C, et al. Polyendocrinopathy resulting from pembrolizumab in a patient with a malignant melanoma [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(6): 646-649. DOI: 10.1210/js.2017-00170.
- [22] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(2): 364-389. DOI:10.1210/jc.2015-1710.
- [23] Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, et al. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(7): 1035-1039. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.02.048.
- [24] Piranavan P, Li Y, Brown E, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypoparathyroidism associated with calcium-sensing receptor-activating autoantibodies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2): 550-556. DOI:10.1210/jc.2018-01151.
- [25] Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights [J]. *Pituitary*, 2016, 19(1): 82-92. DOI:10.1007/s11102-015-0671-4.
- [26] Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, et al. Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: a prospective cohort study [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12): 1798-1805. DOI:10.1016/j.jtho.2017.08.022.

(收稿日期:2020-03-31)

(本文编辑:乔玲)