

## 肿瘤内分泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001963

## 法国内分泌协会关于免疫治疗的内分泌副反应指导意见解读

吴绮楠

(重庆大学附属肿瘤医院内分泌肾脏病科, 重庆 400030)

**【摘要】**由于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICPI)在临床上使用频率增高及适应证不断扩展,对于内分泌及肿瘤医师来说,应该知道如何去诊断和治疗 ICPI 内分泌方面的副反应。鉴于此,法国内分泌学会起草了关于免疫治疗相关内分泌副反应的指导意见。该指导意见介绍了关于 ICPI 内分泌副反应的研究进展,并就 ICPI 导致内分泌副反应的筛查、管理、监控方法提出共识意见。本文就该指导意见作一解读。

**【关键词】**免疫治疗;免疫检查点抑制剂;内分泌副反应

**【中图分类号】**R392.6

**【文献标志码】**B

**【收稿日期】**2018-12-26

## Interpretation of French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy

Wu Qinan

(Endocrinology and Nephrology Department, Chongqing University Cancer Hospital)

**【Abstract】**The wildly use of immunological checkpoint inhibitors (ICPI) in clinical practice and the indications expanding make endocrinologists and oncologists focused on the diagnose and treat the endocrine side effects of ICPI. The French Society of Endocrinology drafted guidance on Immunotherapy-related endocrine side effects. The guidance introduced research on endocrine side effects of ICPI, and provided consensus on the screening, management and monitoring of endocrine side effects which caused by ICPI. Here we provide an interpretation of this guidance.

**【Key words】**immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; endocrine side effects

**作者介绍:**吴绮楠,博士、主任医师、副教授,重庆大学附属肿瘤医院内分泌肾内科主任。中国抗癌协会肿瘤内分泌专委会常委,中国研究型医院学会糖尿病专委会委员,中华医学会内分泌学会免疫内分泌学组委员,中国微循环学会转化医学专委会青年委员,重庆市医学会糖尿病专委会委员,骨质疏松与骨矿盐疾病专委会委员,重庆市医学会急危重症内分泌代谢病学组副组长,糖尿病足学组委员,儿科学专委会内分泌遗传代谢学组委员,重庆市中西医结合学会糖尿病专委会委员,重庆市中西医结合学会络病专委会委员, *Annals of Translational Medicine* 和 *Traditional Medicine Research* 中青年编委,多家 SCI 和中文核心期刊客座编辑和审稿专家。主持重庆市科技局、中华医学会等各级课题 10 项;以第一作者和通讯作者在 SCI 期刊发表论文 14 篇,在国内核心期刊上发表论文 30 余篇;副主编专著 1 部,参编 4 部;获全军医疗成果二等奖、重庆名医专家榜-仁医风范奖、第三军医大学优秀博士生称号、青年人才津贴、总后勤部个人三等功。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81370885);西南医院军事医学科技创新计划一般资助项目(编号:SWH2017YBXM-12)。

**优先出版:**<http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190110.1325.004.html> (2019-01-10)

近年来,随着新技术、新药物的发展,肿瘤的治疗和管理模式发生了巨大的变化。尤其是对于肿瘤细胞免疫应答机制的理解并提出了免疫治疗的概念,进而根据肿瘤细胞免疫应答信号靶点推出了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICPI),包括 PD1、PD-L1 和 CTLA-4。许多临床试验证明,ICPI 在很多肿瘤如黑色素瘤和小细胞肺癌等中均发现有有效的抗肿瘤作用,这使得 ICPI 使用更加普遍<sup>[1]</sup>。但在安全性方面,ICPI 也可能引起很多副反应,包括有引起内分泌副反应的风险,因此 ICPI 必须严格监控<sup>[2]</sup>。然而目前为止没有学会制定关于 ICPI 引起的内分泌疾病或糖尿病管理方面的指导意见。在 2017 年 10 月至 2018 年 4 月,法国内分泌学会总共召开了 3 次会议,通过 PubMed 搜索关键词“ICPI、CTLA-4、PD-1、PD-L1、糖尿病、垂体炎、甲状腺炎、肾上腺功能不全”对 1999 至 2018 期间进行文献回顾,总结了最近关于 ICPI 诱导的内分泌副反应的诊断及治疗工作研究进展,制定了《法国内分泌协会关于免疫治疗副反应的指导意见》。该指导意见得到了 40 个内分泌学及肿瘤学专家的一致认可,并在法

国内分泌研讨会上公布。

人体免疫系统可保护人体免受有害物质的侵害。其主要有 2 种免疫方式:①体液免疫,由 B 细胞识别并破坏外来物质;②细胞免疫,由 T 细胞识别并破坏异常细胞,包括肿瘤细胞。正常情况下,免疫系统可以破坏肿瘤细胞,当然,肿瘤细胞也会通过修饰或影响这些路径(CTLA-4、PD-1、PD-L1),避免 T 细胞活化,诱导肿瘤细胞产生免疫耐受。因此,免疫检查点在维持免疫稳态和预防自身免疫方面起着关键作用。参与免疫调节的蛋白被称为免疫检查点蛋白。针对这些蛋白,研究人员开发了免疫检查点抑制剂,目前最广泛研究的免疫检查点抑制剂是抗 CTLA-4、PD-1 和抗 PD-L1 的单克隆抗体。它们可靶向 T 细胞调控途径以增强抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤的免疫逃逸,重新激活免疫应答,诱导肿瘤细胞死亡,恢复免疫系统功能。与传统治疗方式相比,肿瘤免疫治疗可以使肿瘤细胞成为靶细胞,使其余细胞免受伤害<sup>[3-4]</sup>。

但是,ICPI 也能影响多种器官,产生轻到中度的副反应,其确切机制尚不完全清楚。例如,对于 CTLA-4 抗体,抑制 CTLA-4 可诱导自身免疫系统的损害,导致 T 淋巴细胞调节因子活性丧失,减少自身免疫耐受性;同时,也可能增加现有的抗体水平,进而引起免疫副反应。此外,还可以导致释放新的自身抗原,针对自身抗原产生直接的细胞毒性,使自身细胞成为了 T 淋巴细胞的目标,增加免疫反应<sup>[5-6]</sup>。如垂体和甲状腺中丰富的血管可能使得它们更容易与活化的 T 淋巴细胞接触,从而触发自身免疫反应;同时,CTLA-4 在垂体表达较多,PD-1/PD-L1 在甲状腺表达丰富,因此,垂体和甲状腺功能障碍通常在免疫检查点抑制剂副反应中最常见<sup>[7-8]</sup>。

当然,内分泌副反应也和 ICPI 的疗效有关,例如在伊匹单抗治疗黑色素瘤期间,出现垂体炎副反应通常意味着抗肿瘤作用会更好。下一步应该通过研究药物副反应的发生机制,以便于更好地理解 ICPI 并提供更准确的预测因素<sup>[9]</sup>。

## 1 免疫检查点抑制治疗所致内分泌副反应的监测和诊断

对于本身没有内分泌疾病的 ICPI 治疗者来说,比较容易发生垂体炎和甲状腺功能障碍,而发生肾上腺皮质功能障碍和糖尿病的可能性较小。所以,在 ICPI 治疗前,应常规检测静脉血糖(仅限于应用抗-PD-1/PD-L1 的患者)、血钠、TSH、FT4、清晨的血浆皮质醇(缺乏皮质类激素时)、LH、FSH、男性睾酮,绝经后的女性应检测 FSH,绝经前未补充雌激素的女性可根据性激素的周期特点抽血。若清晨皮质醇<50 nmol/L,应加测 ACTH。由于前 6 个月发生副反应的概率更大,所以这个时期比较关键,每次就诊时均需要检测这些指标,并需要密切监视,多询问患者是否有这方面的症状体征。6 个月以后,概率会大大下降,只需要每 2 次就诊时检测以上指标即可。在整个 ICPI 治疗过程中,要求肿瘤学专家和内分泌专家

均应对患者可能出现的内分泌副反应的症状体征熟谙于心。

通常来说,ICPI 副反应的分级是依据美国国家癌症研究所 2009 年颁布的 CTCAE(常见不良反应事件评价标准)分为 5 个等级(1=轻,2=中,3=重,4=生命危险,5=中毒死亡)<sup>[10]</sup>。出现第 2 等级副反应时,就需要停止治疗,当症状/化验指标异常消退后可继续。如果症状持续超过 1 周,应开始使用甲强龙治疗(0.5~1.0 mg/kg)。有 3、4 级副反应的情况下,建议停止药物治疗,并使用更大剂量的甲强龙(1~2 mg/kg)。对于 4 级副反应,则不应继续治疗<sup>[11]</sup>。

但内分泌副反应很少会达到 3 或 4 级。因此,通常情况下只需要进行一些必要的替代治疗,并不需要停止 ICPI。仅仅只有在严重并发症的情况下,ICPI 需暂时停止。当然,由 ICPI 引起的内分泌副反应也不是使用其他抗肿瘤疗法的禁忌。目前也没有证据认为使用高剂量糖皮质激素治疗可预防 ICPI 引起内分泌副反应<sup>[12]</sup>。当然,在为接受 ICPI 的患者开具处方时,需要明确治疗抗体的组分。如果治疗抗体可能包含鼠基因序列,需检测噬异性抗体的存在,如果为阳性,则需要中和该抗体<sup>[13]</sup>。

## 2 免疫检查点抑制治疗所致甲状腺功能障碍的诊治意见解读

ICPI 治疗过程中最常见的内分泌副反应当属甲状腺功能异常,主要表现为无症状的甲状腺炎,其中甲状腺激素升高发生率为 3%~16%,甲状腺功能减退为 6%~13%,与 ICPI 选用的药物以及药物之间治疗的顺序有关。如果把轻度或亚临床甲状腺功能异常计算在内,发生率可达 50%(分别是甲状腺激素升高占 22%,甲状腺功能减退占 28%)。也可有较少典型的甲状腺功能亢进自发地变为甲状腺功能减退或从一开始就存在甲状腺功能减退<sup>[14]</sup>。此外,一些用伊比利莫单抗和尼伐单抗治疗的病人有甲状腺相关性眼病而无甲状腺肿大。甲状腺炎的发生机制与 T 淋巴细胞的细胞毒性有关。也有研究显示 NK 细胞在抗-PD-1 治疗过程中增加甲状腺炎的发病概率。由于血中 T 淋巴细胞 CTLA-4 表达低下,在抗 CTLA-4 中甲状腺炎的发生率较低<sup>[15-16]</sup>。

来自最近的 38 个随机试验的 1 项荟萃分析显示,甲状腺炎在联合应用抗-CTLA-4 和/抗-PD-1 治疗过程中的发生风险高于单一药物治疗,而在抗-PD-1 治疗过程中发生的甲状腺炎的风险也高于抗-CTLA-4,这与肿瘤的类型无关。这种风险只在抗-CTLA-4 治疗(尤其>10 mg/kg)的情况下呈现剂量依赖性<sup>[17-20]</sup>。

ICPI 治疗期间的甲状腺功能依据血浆甲状腺激素的浓度测定进行判断,甲状腺功能亢进的严重性主要依据其临床症状和 FT4 的升高水平来判断,而甲状腺功能减退的严重性主要依据临床症状和 TSH 升高水平评估。由于 ICPI 治疗过程中的甲状腺功能障碍按照常见不良反应事件评价标准分级通常只能评为 1 级或 2 级(只有不到 1%的病例为严重甲

状腺功能不全,达到 3 级或 4 级),甲状腺危象或粘液性水肿危象很少报道。因此,甲状腺功能障碍通常不是 ICPI 治疗的禁忌<sup>[19]</sup>。

在诊断和治疗方面,内分泌科专家和肿瘤学专家之间需要协商并达成一致意见,甲状腺功能亢进的患者可检测促甲状腺素受体抗体 (TRab),甲状腺彩超和甲状腺核素显像,以及与 Graves 病鉴别,有心动过速症状的情况下,若无禁忌可考虑使用  $\beta$  受体阻滞剂,表现为甲亢危象的患者可考虑使用皮质类固醇治疗。甲状腺功能亢进通常是暂时的,会向甲状腺功能减退方向发展。在表现为甲状腺功能减退且 TSH $>10$  mIU/L 的患者,抗 TPO 抗体升高表示可以开始左旋甲状腺素替代治疗,而 TSH 浓度 $>10$  mIU/L 则可以直接开始左旋甲状腺素替代治疗,左旋甲状腺素可从初始计量 1~1.6  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  开始,并根据年龄、并发症和患者的生存预后进行调整,剂量的调整方式与其他甲状腺功能减退的病人相同。在甲状腺功能减退的情况下,恢复正常的甲状腺功能是不可能的,但无法预测。建议在整个 ICPI 治疗期间进行甲状腺素替代治疗,并每 3 个月测定 1 次 TSH。在持续的监控临床症状和 TSH 的基础上,在 ICPI 治疗后期有可能停用左旋甲状腺素。首次 ICPI 治疗 (抗-CTLA-4、抗-PD-1 或抗-PD-L1) 后出现甲状腺功能减退不是使用其他不同 ICPI 的禁忌<sup>[20]</sup>。

### 3 免疫检查点抑制治疗所致垂体炎的诊治意见解读

ICPI 诱发的垂体炎常见于 60 岁以上的男性,比女性风险高 2~5 倍。其流行程度取决于单药治疗或联合治疗 (4%~20% 发生于单用依匹单抗,8% 发生于联合使用依匹单抗/尼珠单抗,0.6% 发生于单用尼珠单抗,0.7% 发生于单用帕姆单抗)<sup>[21]</sup>。垂体炎发生的时间因 ICPI 的不同而不同:在联合治疗期间可以较早发生 (平均 30 d),在抗-CTLA-4 治疗期间一般是 2~3 个月,在抗-PD-1/PD-L1 治疗期间是 3~5 个月。其病理生理学机制尚不完全清楚。在小鼠垂体炎模型中,重复注射抗-CTLA-4 后,垂体组织中可发现淋巴细胞浸润,血液中也发现抗垂体的抗体<sup>[23]</sup>,也有学者认为抗垂体抗体是继发于抗-CTLA-4 治疗的垂体炎患者,抗-CTLA-4 可通过结合垂体细胞上的 CTLA-4 抗原引起垂体毒性<sup>[9,24]</sup>。伊匹单抗与垂体前叶细胞直接结合可激活抗体依赖细胞介导的细胞毒作用<sup>[25-26]</sup>。

在诊断方面,ICPI 诱导的垂体炎临床症状通常不典型,最常见的是头痛和乏力,偶有视力问题或多尿-烦渴综合征。在抗-CTLA-4 联合抗-PD-1/PD-L1 治疗中症状更为显著。常伴有多种激素缺乏,其中 TSH 减少 (86%~100%),促性腺激素减少 (85%~100%),ACTH 减少 (50%~73%)。47%~50% 的病例可能伴有低钠血症,尿崩症少见<sup>[23,27]</sup>。垂体 MRI 是最敏感的影像学诊断检查,垂体体积呈中度 (30%~100%) 增大, MRI 还可排除其他病理 (转移、感染性病理、中风、垂体腺瘤、类似病理等)。由于在没有手术指征的情况下,一般不会对垂

体组织进行解剖学病理分析,垂体炎的诊断一般是临床诊断。对于疑似垂体炎,建议进行以下检查:血电解质、FT4、皮质醇节律和 ACTH,同时也需要检测其他激素,如 TSH,用口服避孕药的绝经前妇女测定 LH、FSH 和雌二醇;绝经后妇女测定 FSH,男性测定 LH、FSH 及睾酮总量、泌乳素。如果 MRI 异常提示垂体炎,但无垂体功能减退,建议监测清晨 8 点皮质醇水平 (1 个月内每周 1 次,然后每月 1 次),因为垂体功能减退可能在后续阶段出现,同时,也需要监测一些临床症状如多尿、烦渴等<sup>[28]</sup>。

在 ICPI 诱导的垂体炎的急性期,大剂量糖皮质激素治疗既没有有效性也无有害影响,因此不建议使用<sup>[29]</sup>。只有在出现常规止痛药无效的头痛和/或在视觉障碍的情况下可建议使用。如果 ICPI 治疗患者怀疑可能有急性 ACTH 缺乏,应立即进行随机血浆皮质醇测定,并应立即通过静脉、肌内或皮下注射给予 100 mg 氢化可的松琥珀酸酯,然后 24 h 连续给药 100 mg (类似于非 ICPI 诱导的 ACTH 缺乏处理措施)。临床症状和生化指标改善后,治疗上应继续口服氢化可的松 60 mg/24 h,分 3 次给药,逐步减少直到达到替代剂量。用 ICPI 治疗肿瘤的慢性 ACTH 缺乏的患者中,每日氢化可的松剂量应为 15~20 mg/d (每日 2~3 次),根据临床症状调整。TSH 或促性腺激素缺乏常在几个月内恢复,因此并不需要常规补充,只需要随访监测 (TSH 为每月 1 次,FSH 和 LH 为 3 个月 1 次),视具体情况而言是否需要替代治疗。尿崩症患者应进行系统治疗,考虑到肿瘤学背景,不考虑行生长激素替代治疗。垂体炎不是 ICPI 的禁忌证,ICPI 在急性期可以暂缓。继发于首次使用 ICPI (抗 CTLA-4、抗 PD-1 或抗 PD-L1) 的垂体炎不是使用其他 ICPI 的禁忌。垂体病史不是 ICPI 治疗禁忌,只是在治疗过程肿瘤可能需要调整替代治疗方案<sup>[23,27]</sup>。

在随访方面,有可能在后期出现新的激素缺乏,其中 86%~100% 的患者存在 ACTH 缺乏,13%~36% 的患者存在促性腺激素缺乏,促甲状腺激素及促性腺激素的恢复一般在 10~15 周后发生,73% 的病例垂体形态学改变,因此,应在诊断后 3 个月复查垂体 MRI,评估垂体炎症进展情况。对于有垂体炎的患者,建议监测临床症状和激素水平,最初 6 个月应每月复查 1 次,后续的 6 个月应每 3 个月进行 1 次专家咨询,此后每 2 年 1 次。此外,激素轴的功能是可以恢复的,在后面的随访中可考虑停止替代治疗。患者需要由内分泌学家随访,确保他们接受有关治疗方面的教育,尤其在应激状况下需增加剂量 (如感染或创伤) 或终生替代治疗。而在急性医疗事件中如何调整氢化可的松的剂量也需要告知肿瘤医师<sup>[28-29]</sup>。

### 4 免疫检查点抑制治疗所致肾上腺功能障碍的诊治意见解读

研究显示,单用一种免疫检查点抑制剂治疗的情况下原发性肾上腺功能不足 (primary adrenocortical insufficiency, PAI) 的发病率低于 1%,而联合治疗时 PAI 的发病率为 4%~



8%<sup>[27,30-31]</sup>。但这方面的研究太少,迄今为止,只有 6 例患者在 PAI 方面得到了充分的验证。相反,ACTH 的缺乏发生得更频繁。已经证实的可诱导 PAI 的免疫检查点抑制剂包括伊匹单抗、帕姆单抗和纳武单抗,其病理生理机制尚不清楚<sup>[32-34]</sup>。在 2 例患者中检测到抗肾上腺抗体,有一例病人出现了肾上腺萎缩,有报道了肾上腺炎症的形态学表现,PET-CT 扫描显示肾上腺表现为高代谢状态。这些特征与肾上腺自身免疫破坏相一致<sup>[35-37]</sup>。

在诊断方面,免疫检查点抑制剂诱导的 PAI 可能出现无典型的急性期临床征象(如乏力、体质量减轻、脱水、低血压、发热、腹痛、恶心、呕吐、腹泻、肌肉疼痛和抽搐等),有些患者也可能仅仅出现低钠血症。其出现的时间可从 2.5 个月到 5 个月,这取决于所使用的药物,也可在免疫检查点抑制剂撤出后出现,如单用帕姆单抗<sup>[38-39]</sup>。因此,如果怀疑 ICPI 治疗的患者有急性肾上腺功能不全,建议立即进行血浆皮质醇和即时的 ACTH 测定,且在不等试验结果的情况下开始补充氢化可的松。血浆皮质醇 $>500$  nmol/L 可排除肾上腺功能不全的诊断(当然,不同的试剂盒可能有不同的阈值)。在非紧急情况下,清晨 8 点血浆皮质醇 $<138$  nmol/L ( $5 \mu\text{g/dL}$ )和血浆 ACTH 升高,可证实 PAI 的诊断。如果皮质醇为  $138\sim 500$  nmol/L ( $5\sim 18 \mu\text{g/dL}$ ),则应进行激发试验,如 Synacthen  $250 \mu\text{g}$  激发试验,作为诊断“隐藏”的 PAI 第二诊断标准。如果测试过程中皮质醇水平 $<500$  nmol/L ( $18 \mu\text{g/dL}$ ),则可证实 PAI。在 ICPI 治疗的患者已诊断 PAI 的情况下,需要检测抗 21-羟化酶抗体的存在以排除自身免疫的可能性。既往影像学检查时间已超过 3 个月的患者,需要进行肾上腺 CT 扫描,以排除其他病因(肾上腺转移、感染、双侧肾上腺坏死性出血或肉芽肿)。

在治疗方面,发生急性 PAI 的情况下,可以静脉注射(或肌肉或皮下注射)100 mg 氢化可的松琥珀酸酯,然后开始连续输注 100 mg 氢化可的松琥珀酸酯超过 24 h。治疗急性肾上腺皮质功能不全与 ICPI 无关。当临床症状和电解质指标改善时,应继续口服 60 mg/24 h 氢化可的松。稳定后剂量可减少到 15~30 mg/24 h。然后开始使用氟化可的松治疗,每天 50  $\mu\text{g}$ ,由内分泌专家进行调整。在急性肾上腺功能不全的情况下,ICPI 可以停止,但并非明确的禁忌。当正确给予氢化可的松进行替代治疗,且患者临床和生化学(血电解质)稳定,ICPI 可以以正常剂量重新进行。PAI 的长期治疗与 Addison 病的推荐治疗相同。包括氢化可的松[所需剂量为  $(9.9 \pm 2.2)$  mg/( $\text{m}^2 \cdot \text{d}$ ),因此,总共 20~30 mg,每天服用 2 或 3 次]和氟化可的松(平均剂量为 100  $\mu\text{g/d}$ )。在已患 PAI 的患者中进行 ICPI 治疗,需要补充每日氢化可的松剂量为 15~30 mg/d,根据临床和生化参数以及患者的一般状态进行调整。这个剂量的替代治疗不会达到免疫抑制的效果。氟化可的松的补充可根据血压、血钾和血浆肾素进行调节。患者应由内分泌学家进行随访,并提供旨在预防急性发作的治疗性教育。同样,在急性事件的情况下,应与肿瘤学家进行沟通调整氢化可的

松剂量的方式<sup>[40]</sup>。

随访方面,由于 ICPI 所致的 PAI 罕见,在 ICPI 之前或期间不推荐对 PAI 进行常规的筛查,除非是发现有 PAI 的临床情况。PAI 有可能是永久性的,目前研究很少,最大随访期为 1 年,所以还需要更大和更长期的研究<sup>[39]</sup>。

## 5 免疫检查点抑制治疗所致糖尿病的诊治意见解读

有几项临床试验报道了免疫检查点抑制剂诱导糖尿病的总体发病率为 0.4%<sup>[27]</sup>。也有研究报告 2 960 例免疫检查点抑制剂治疗患者中有 0.9% 的人患糖尿病,以上都是报道用抗 PD-1/PD-L1 治疗的患者可诱导糖尿病,用抗 CTLA-4 治疗的患者尚无报道<sup>[41]</sup>。就病理生理学方面来说,PD-L1 在胰岛细胞中表达,PD-1/PD-L1 相互作用可通过抑制自身反应性 T 淋巴细胞的活化而发挥避免自身免疫性糖尿病的发生。在 1 型糖尿病 NOD 小鼠中发现,给予 PD-1 抑制剂促进了自身免疫性糖尿病发展<sup>[42]</sup>。注射抗 PD-1 或抗 PD-L1 导致 NOD 小鼠发生糖尿病,出现于抗体给药后几天。在同样的研究中,没有小鼠因给予抗 CTLA-4 抗体而发生糖尿病<sup>[43]</sup>。对这些小鼠的胰腺组织学分析显示,用抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体治疗的 NOD 小鼠出现大量的破坏性胰岛炎,而年龄与之匹配的对照小鼠仅显示胰岛轻微炎症,且没有显示糖尿病的出现和抗胰岛素自身抗体存在相关性<sup>[43]</sup>。部分临床前和临床数据表明特定细菌与免疫疗法的效果相关,因此,也有学者认为肠道菌群紊乱也是一个危险因素<sup>[44-46]</sup>。

在诊断方面,ICPI 治疗过程中出现典型胰岛素缺乏症状如多尿、多饮、体质量减轻或疲劳。诊断标准仍然是高血糖。最严重的形式可能会出现暴发性糖尿病,临床表现与酮症酸中毒有关。在近期最大的研究中(27 例患者),酮症酸中毒发生率报告为 57%,42% 的患者存在胰腺炎的可能,平均血糖为 6.53 g/L,平均 HbA1c 为 7.95%,C 肽非常低。胰腺外分泌功能如何尚无研究,最近发现 1 例由抗 PD-1 治疗诱发的糖尿病中同时出现双激素缺乏(胰岛素和胰高血糖素)和胰腺外分泌功能不足(粪便弹性蛋白酶无症状减少)<sup>[42]</sup>。糖尿病被确诊一般是在用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂开始治疗平均 20 周后,最迟的病例出现在治疗后 54 个月。自身免疫抗体存在于一半的患者中,并且在这些抗 GAD 抗体中持续发现。值得注意的是,在目前最大的研究中发现,HLA-DR4 存在于 76% 免疫检查点抑制剂诱导的糖尿病患者中。因此,在用抗 PD-1 或抗 PD-L1 治疗的患者中,出现多尿-烦渴综合征、体质量减轻或酮症酸中毒的临床情况时应立即检测血糖。HbA1c 的测定应在病理性高血糖的情况下进行。首先,应进行抗 GAD 抗体的检测,如果没有,应进行抗 IA2 和抗 ZnT8 抗体的检测。出现暴发性糖尿病的临床表现时也应进行胰腺脂肪酶检测。诊断标准中没有提到胰腺的影像学表现。同时,对需要抗 PD-1 或 PD-L1 治疗的患者进行糖尿病(烦渴多尿综合征、

体质量减轻)或酮症酸中毒(呕吐、消化不良)症状方面的教育也是非常重要的。虽然没有研究在糖尿病患者中启动免疫检查点抑制剂治疗,但还是建议在 ICPI 治疗开始后加强对血糖的监测,尤其是对在用抗 PD-1 或抗 PD-L1 治疗的糖尿病患者中,不推荐对使用抗 CTLA-4 单独治疗的患者进行血糖监测<sup>[23]</sup>。

在治疗方面,所有患者均建议使用多次胰岛素注射治疗。糖尿病并不是继续使用抗 PD-1 或 PD-L1 治疗的禁忌,患者可以在开始胰岛素治疗和糖尿病治疗的同时接受免疫检查点抑制剂治疗。在糖尿病较重的患者中免疫检查点抑制剂治疗可能需要延迟几天等症状有所缓解后继续使用。使用抗 PD-1 或 PD-L1 进行免疫检查点抑制剂治疗可导致糖尿病合并严重胰岛素缺乏暴发性症状的出现,应立即开始多次注射胰岛素治疗作为一线治疗措施,以及进行患者管理和提供专业的糖尿病教育和服务,维持 HbA1c<8%,不推荐其他的治疗方法<sup>[47]</sup>。由于 ICPI 诱发糖尿病通常是永久性的,所以 ICPI 治疗停止后应继续糖尿病的治疗和随访。

## 6 总结与展望

总之,目前有限的证据证明,在 ICPI 治疗期间出现内分泌副反应的概率较低,与所用的药物有关,也与是否联合用药有关。由于大多数副反应程度并不严重,通常不需要停止 ICPI 治疗,仅仅在出现急性重型反应的情况下才需要考虑暂停 ICPI。但是,指南强调内分泌学家和肿瘤学家需要共同参与患者管理,并应对患者进行相关方面的教育以让他们认识到内分泌副反应的风险,同时也需要培训参与制定治疗方案的肿瘤学家,有助于引导他们对此类问题进行早期识别和诊断。这 2 个基本步骤贯穿于治疗的开始和药物调整过程。在任何情况下,是否需要停止 ICPI 治疗必须由参与治疗患者的医学专家共同讨论决定。

## 参 考 文 献

- [1] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(S4): 119-142.
- [2] Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(7): G1-7.
- [3] Bour-Jordan H, Esensten JH, Martinez-Llordella M, et al. Intrinsic and extrinsic control of peripheral T-cell tolerance by costimulatory molecules of the CD28/B7 family[J]. *Immunol Rev*, 2011, 241(1): 180-205.
- [4] Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 539-573.
- [5] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(2): 371-381.
- [6] Postow MA, Hellmann MD. Adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1165.
- [7] McElnea E, Ní Mhéalóid A, Moran S, et al. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving Ipilimumab[J]. *Orbit*, 2014, 33(6): 424-427.
- [8] Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis secondary to cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade: insights into pathogenesis from an autopsy series[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(12): 3225-3235.
- [9] Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights[J]. *Pituitary*, 2016, 19(1): 82-92.
- [10] Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): 1361-1375.
- [11] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 559-574.
- [12] Lahlou N, Raverot V. Expert opinions on endocrine toxicity induced by new anticancer therapies: Precautions to be taken in performing and interpreting hormonal assays under immunotherapy[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5): 550-554.
- [13] Marabelle A, Gray J. Tumor-targeted and immune-targeted monoclonal antibodies: going from passive to active immunotherapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(8): 1317-1325.
- [14] de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4431-4439.
- [15] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2770-2780.
- [16] 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.
- [17] Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 722-730.
- [18] Mansouri A, Moraes FY, Zadeh G. Nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2177-2178.
- [19] Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1558-1568.
- [20] Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Standard-dose pem-

- brolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1202-1210.
- [21] Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 51-64.
- [22] Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, 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): 153-164.
- [23] Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(2): 175-182.
- [24] 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): 230ra45.
- [25] Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, et al. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(19): 6140-6145.
- [26] Briet C, Albarel F, Kuhn E, et al. Expert opinion on pituitary complications in immunotherapy[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5): 562-568.
- [27] 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.
- [28] Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2): 195-204.
- [29] Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 749-755.
- [30] 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.
- [31] Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T331-347.
- [32] Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 599-610.
- [33] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [34] Postow MA, Chesney J, Paylick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2006-2017.
- [35] Hescot S, Haissaguerre M, Pautier P, et al. Immunotherapy-induced Addison's disease: a rare, persistent and potentially lethal side-effect[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 97: 57-58.
- [36] Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, et al. Ipilimumab-induced adrenalitis: a possible pitfall in 18F-FDG-PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(11): 518-519.
- [37] Haissaguerre M, Hescot S, Bertherat J, et al. Expert opinions on adrenal complications in immunotherapy[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5): 539-544.
- [38] Paegegaey 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.
- [39] Trainer H, Hulse P, Higham CE, et al. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016, 2016: 16-108.
- [40] Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, et al. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2017, 78(6): 525-534.
- [41] Sznol M, Postow MA, Davies MJ, 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.
- [42] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1471-1480.
- [43] Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(1): 63-69.
- [44] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [45] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [46] Smati S, Buffier P, Bouillet B, et al. Expert opinion on immunotherapy induced diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* [J]. 2018, 79(5): 545-549.
- [47] Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. Endocrine side-effects of new anticancer therapies: overall monitoring and conclusions[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5): 591-595.

(责任编辑:唐秋姗)