

专家共识

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002758

免疫检查点抑制剂主要内分泌不良反应 急症处理中国专家共识

中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会, 重庆市生物医药技术学会肿瘤内分泌专业委员会,
重庆市中西医结合学会肿瘤内分泌专业委员会

摘要】免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICPIs) 是新兴的抗肿瘤药物, 内分泌不良反应是其较为常见的药物不良反应, 主要累及多个内分泌腺如甲状腺、垂体、肾上腺和胰腺等, 导致内分泌功能紊乱。其急症如不能在早期得到正确的鉴别和防治, 可能会危及生命。国内外虽已推出相关指南/共识多部, 但国内尚无针对 ICPIs 导致内分泌不良反应急症的诊治流程和共识。为规范和提高相关科室临床诊治水平, 本共识回顾分析了多项国内外专家共识和临床研究, 综合肿瘤学、内分泌学和护理学专家意见后制订本共识。

关键词】免疫检查点抑制剂; 内分泌不良反应; 急症

【中图分类号】R588.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-25

Chinese expert consensus on immune checkpoint inhibitors induced emergency management of endocrine adverse reactions

Onco-endocrinology Committee of Chinese Anti-Cancer Association,
Onco-endocrinology Committee of Chongqing Association of Biomedical Technology,
Onco-endocrinology Committee of Chongqing Association of Integrative Medicine

【Abstract】Immune checkpoint inhibitors (ICPIs) are emerging anti-tumor drugs, with endocrine adverse reactions as its most common adverse drug reactions, and mainly involves multiple endocrine glands, such as glands of thyroid, pituitary, adrenal and pancreas, leading to endocrine dysfunction. If its emergencies can not be correctly identified and prevented in the early stage, it may be life-threatening. Although a number of relevant guidelines/consensuses have been published at home and abroad, there is no consensus on the diagnosis and treatment process of endocrine adverse reactions caused by ICPIs in China. In order to standardize and improve the clinical diagnosis and treatment level of relevant departments, we have reviewed and analyzed a number of domestic and international expert consensuses and clinical studies, and formulated this consensus based on integration of the opinions of oncology, endocrinology and nursing experts.

【Key words】immune checkpoint inhibitor; endocrine adverse reaction; emergency

1 免疫检查点抑制剂导致内分泌不良反应概述

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICPIs) 是通过特异性地阻断免疫抑制分子, 靶向 T 细胞调控途径, 增

通信作者: 周琦, Email: qizhou9128@163.com。

基金项目: 国家科技部重大专项资助项目 (编号: 2016YFC1303702);
重庆市科技局科研机构绩效激励引导专项面上资助项目
(编号: cstc2019jxjl130006); 重庆市科技局与卫健委联合中
医药技术创新与应用发展资助项目 (编号: 2020ZY013540)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20210308.1536.002.html>
(2021-03-10)

强抗肿瘤免疫应答, 抑制免疫逃逸, 诱导肿瘤细胞死亡, 从而达到抗肿瘤的目的。目前 ICPIs 主要包括细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 抑制剂 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 inhibitor, CTLA-4 inhibitor)、程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂 (programmed death-1 inhibitor, PD-1 inhibitor) 及其配体 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1 inhibitor)。免疫治疗可显著改善许多肿瘤的预后^[1-3]。目前, 免疫治疗可以单靶点、双靶点或免疫治疗+化疗或放疗, 免疫治疗的应用受到极大重视, 并往前线治疗推移, 其治疗效果为晚期和复发性恶性肿瘤治疗带来获益, 也受到免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 的限制, 特别是在联合治疗过程中。

ICPis 治疗可导致过度活化的免疫细胞对正常细胞产生不适当的自身免疫,导致相应器官或组织产生免疫不良反应。ICPis 治疗涉及多个系统,主要有消化道、皮肤或内分泌腺体等器官和组织。以内分泌器官为例,其内分泌腺体中含有丰富的血管,可能通过增加自身免疫细胞活化、自身抗体水平升高和细胞因子等多种途径,触发自身免疫反应。内分泌腺体免疫相关不良反应主要涉及垂体、甲状腺、胰腺、肾上腺,引起相应的功能紊乱,如果得不到正确的识别和治疗,可能会危及生命^[4-12]。本指南旨在规范指导肿瘤 ICPis 治疗的患者出现急症不良反应的早期管理和护理。

依据常见不良反应事件评价标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 对 ICPis 引起的内分泌不良反应急症分级,1 级或 2 级可自行恢复,无须停止 ICPis,对症处理即可,3 级或 4 级不良反应则需暂时停止或永久停止 ICPis 使用。持续低剂量糖皮质激素治疗是当前主要措施^[4-13]。由 ICPis 引起的内分泌不良反应并非化疗、放疗或靶向治疗等其他抗肿瘤疗法的禁忌,且无证据证明提前使用糖皮质激素可预防 ICPis 引起内分泌不良反应。

本共识包含:对接受 ICPis 治疗早期不良反应内分泌功能评估 (前 24 h) (CTCAE 3~4 级);对临床特征符合内分泌不良反应 (CTCAE 1~2 级) 的轻度至中度不适患者进行适当治疗;其他重要的因素包括垂体炎、肾上腺皮质功能不全及糖皮质激素治疗。见表 1。

2 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良事件”急症诊治建议

2.1 ICPis 治疗甲状腺功能障碍

2.1.1 流行病学与发病机制 甲状腺损伤是 ICPis 治疗中最常见的内分泌 irAEs 之一,尤其是 PD-1 抑制剂类,这可能与甲状腺表达更多的 PD-1 受体有关。ICPis 相关的甲状腺损伤通常在用药后几周至几个月内发生,ICPis 相关甲状腺功能障碍的发生率为 6%~20%^[13-15]。其中,抗 PD-1 抗体治疗导致的甲状腺功能紊乱最为常见,联合用药发生率较单药治疗更高。就甲状腺功能紊乱而言,发病时间主要在 ICPis 给药后 2~6 周,甲状腺功能减退多于甲状腺功能亢进^[16]。

2.1.2 急症诊断

2.1.2.1 主要临床表现 大多数 ICPis 引起的甲状腺损伤无

症状或症状较轻。引起甲状腺功能减退可表现为疲劳、厌食、便秘、心动过缓或体质量增加等;引起甲状腺毒症,则表现为心悸、出汗、怕热、腹泻、震颤、消瘦或疲劳等;一些患者也可表现为短暂的甲状腺毒症期 2~12 周后转为甲减,与甲状腺炎的自然病程相似。部分存在基础甲状腺疾病患者,用药后可出现不同程度的病情加重。

2.1.2.2 辅助检查检验 ICPis 引起甲状腺毒症或甲减,其血清促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 和 (或) 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 水平变化与原发甲状腺功能亢进或减退一致。而 ICPis 引起甲状腺炎时,其激素水平类似于桥本甲状腺炎,可出现高或低甲状腺素血症或正常的甲状腺激素水平,也可仅表现为甲状腺相关抗体滴度不同程度升高^[17-18]。甲状腺超声可见甲状腺弥漫性肿大,甲状腺内部血流量减少,内部回声低;甲状腺同位素扫描表现为摄取减少,提示破坏性甲状腺炎;FDG-PET-CT 可出现甲状腺 FDG 摄取率增加。

2.1.2.3 甲状腺急症及危象的判断 目前暂无确切的诊断标准。免疫治疗过程中出现以下情况需考虑:①ICPis 相关甲状腺功能减退:无法解释的乏力、体质量增加、畏寒、抑郁等症状,若血清 TSH 升高,FT4 降低则确诊。②ICPis 相关甲状腺毒症:无法解释的心悸、出汗、手抖、进食和排便次数增加、体质量减轻等;若血清 TSH 降低,FT4 升高则确诊。③ICPis 相关甲亢及危象:若患者免疫治疗过程中短期内急性出现心动过速、心律失常、充血性心衰、低血压、高热、情绪激动、谵妄、精神病、昏迷、恶心、呕吐、腹泻和肝衰竭。等症体征时则需警惕甲亢危象。而短时间内出现患者神志改变如嗜睡、昏睡、神志模糊不清、昏迷,合并低体温、心动过缓、全身黏液性水肿等体征时则需警惕甲减危象。出现上述情况,需同时检测过氧化物酶抗体 (peroxidase antibody, TPOAb) 和促甲状腺受体抗体 (thyroid stimulating receptor antibody, TRAb) 以鉴别 Graves 病,注意鉴别中枢性甲减、甲状腺素抵抗综合征及甲状腺功能正常病态综合征。通常需到内分泌科就诊,是否停药,建议肿瘤与内分泌专家多学科会诊 (multidisciplinary consultation, MDT) 决定。

2.1.3 甲状腺急症治疗

2.1.3.1 甲状腺急症处理原则和控制目标 根据患者的临床症状及甲功情况,评估 irAEs 的等级,1~2 级可以继续抗肿

表 1 不同 irAEs 分级的推荐处理方法

CTCAE 分级	门诊/住院	糖皮质激素	免疫抑制剂	免疫治疗
1	门诊	不推荐	不推荐	继续
2	门诊	外用/口服甲泼尼龙 0.5~1 mg/ (kg·d)	不推荐	暂停 (皮肤反应和内分泌毒性可以继续用药)
3	住院	口服/静脉,甲泼尼龙 1~2 mg/ (kg·d), 3 d 后减量至 1 mg/ (kg·d)	激素治疗 3~5 d 后无缓解,建议咨询专业内科医师	停药,能否再次使用需充分考虑获益/风险比
4	住院/ICU	静脉,甲泼尼龙 1~2 mg/ (kg·d), 3 d 后减量至 1 mg/ (kg·d)	激素治疗 3~5 d 后无缓解,建议咨询专业内科医师	永久停药

瘤治疗,3~4 级可暂停 ICPis 治疗^[9]。但在不良反应急性期或危象时均建议停止免疫治疗和其余抗肿瘤治疗,甲亢危象或水肿黏液危象时按以下措施进行处理。

(1)甲亢危象:①快速抑制 TT3、TT4 合成:首选丙硫氧嘧啶,首剂 600 mg,口服或由胃灌入,以后丙硫氧嘧啶 200 mg,每日 3 次;如无丙硫氧嘧啶亦可用甲硫咪唑相应剂量,待危象消除后改用常规剂量。②阻止甲状腺激素释放:用碘/碘化钾,首剂 30~60 滴,以后 5~10 滴,每 8 h 滴 1 次,口服或由胃管灌入,或碘化钠 0.5~1.0 g 加于 5%葡萄糖盐水 500 mL 中,缓慢静脉滴注 12~24 h,视病情好转后逐渐减全,危象消除即可停用。③降低周围组织对甲状腺激素反应:应用肾上腺素能阻滞药普萘洛尔。若无心功能不全,40~80 mg,每 6~8 h 口服 1 次。同时密切注意心率、血压变化。一旦危象解除改用常规剂量。④糖皮质激素:可用氢化可的松 100 mg 或相应剂量的泼尼松加入 5%葡萄糖盐水 500 mL 中静脉滴注,每天可用 2~3 次。危象解除后可停用或改用小剂量口服,维持数日。⑤多种血液净化治疗措施如血液滤过、血液灌流、血浆置换和免疫吸附等可应用于甲亢危象的急性期处理。⑥抗感染、监护各重要器官功能和防治各种并发症。⑦支持和对症治疗:a.吸氧:视病情需要给氧;b.镇静药;c.物理降温;d.纠正水电解质紊乱。

(2)甲减黏液性水肿危象:①通气支持,积极处理低体温:保持呼吸道通畅,维持主动呼吸和充足的循环。积极保温,但不能用电热毯、热水袋等加热的方法。②甲状腺激素替代治疗:药物治疗最佳途径是静脉给药,开始应当给予静脉注射甲状腺激素替代治疗。可先静脉注射左甲状腺素 200~400 μg 作为负荷剂量,继之每天静脉注射左甲状腺素 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$,至患者临床表现改善后改为口服给药。如无左甲状腺素注射剂,可将左甲状腺素片剂磨碎后胃管鼻饲。有条件时可静脉注射左旋三碘甲状腺原氨酸,但避免左旋三碘甲状腺原氨酸

剂量过高。可以予左旋三碘甲状腺原氨酸 5~20 μg 负荷剂量静脉注射,随后维持剂量为每 8 h 静脉注射 2.5~10 μg ,对于年幼或老年患者以及有冠脉疾病或心律失常病史的患者则采用较低的剂量。治疗可以持续到患者明显恢复(恢复意识和临床指标改善)。③低钠血症:低钠血症是严重甲减常见的电解质异常,对低钠血症患者补液需要判断血容量情况并注意钠平衡。当血钠<120 mmol/L,或低钠患者癫痫发作时,需要补充少量高渗盐水(3%NaCl,50~100 mL),同时注意利尿。④糖皮质激素治疗:甲减患者常常合并肾上腺不足,而甲状腺激素治疗又会增加皮质醇清除而加剧肾上腺功能不足,所以通常需要同时补充糖皮质激素,可用氢化可的松 200~400 mg/d 静滴,然后缓慢减量,好转后可减量直至停药。⑤对症治疗:伴发呼吸衰竭、低血压和贫血采取相应的抢救治疗措施。

2.1.3.2 慢性期过渡治疗 ①对于无临床症状的甲功异常患者,仅对临床症状和激素进行监测,暂无须治疗;对于有症状的甲状腺毒症,建议无禁忌证的情况下,使用 β 受体阻滞剂。如确诊为 Graves 病,根据指南进行抗甲状腺药物治疗。②甲状腺功能减退症有临床症状或 TSH>10 mIU/L 应接受治疗,TSH 在 5~10 mIU/L 的应考虑临床症状和 TPO 抗体情况。左旋甲状腺素的推荐剂量为 1~1.6 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,起始剂量为 25~50 $\mu\text{g}/\text{d}$ (老年人或心脏病患者为 12.5 $\mu\text{g}/\text{d}$),调整剂量的方式与其他甲状腺功能减退症患者相同。③甲状腺炎所致的甲状腺毒症缓解后可继之出现甲减,部分患者甲功可能恢复正常。在 ICPis 治疗期间,如起用甲状腺素替代,应检测 TSH 水平并调整左甲状腺素应用剂量,ICPis 治疗结束后,可停用左甲状腺素,但是仍需要密切监测临床症状及 TSH。首次使用 ICPis (抗 CTLA-4、抗 PD-1 或抗 PD-L1) 治疗后,出现的甲状腺功能障碍不是使用其他 ICPis 的禁忌证^[20]。④大剂量糖皮质激素并非常规,仅应用于严重病例,疗效并不确切(图1)。

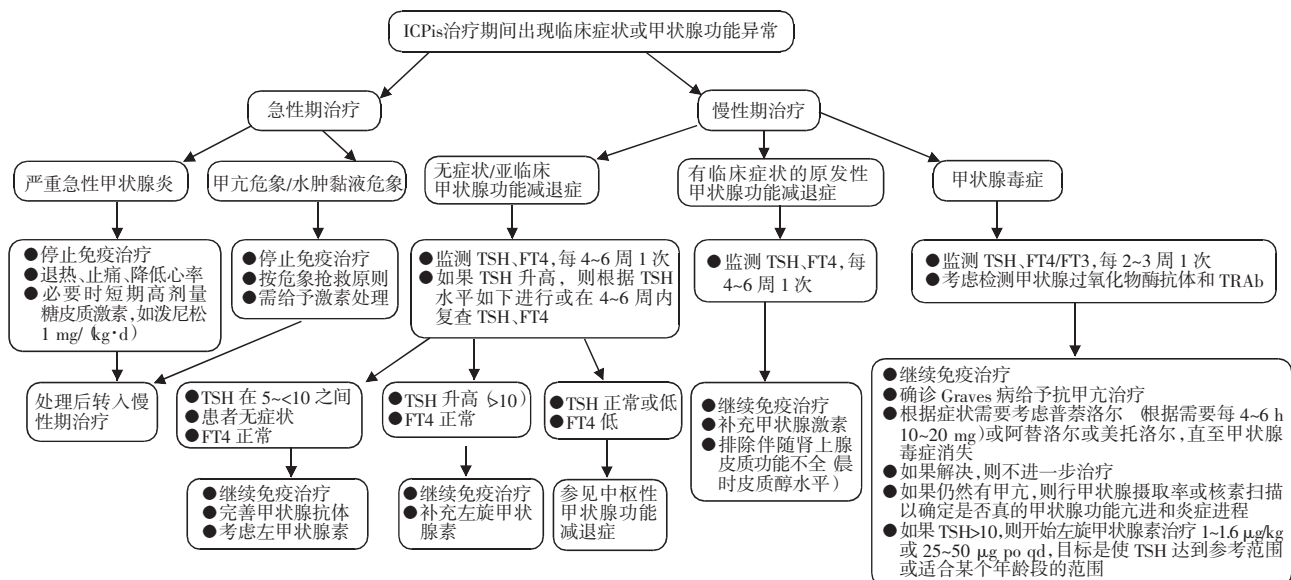


图1 ICPis 治疗导致甲状腺功能紊乱急性期治疗及慢性期过渡流程

2.1.4 护理措施

2.1.4.1 甲状腺功能亢进的护理 ①病情观察:注意患者的病情观察和记录,包括营养评估:甲亢患者基础代谢率增高,容易消化不良性腹泻伴消瘦;其他症状包括活动无耐力、情绪焦虑;自我形象紊乱(甲状腺肿大、突眼等症状);若病情加重,立即与医生联系^[21]。应考虑甲亢危象的可能。②避免各种刺激:保持病室安静,避免强光和噪声刺激。注意休息。③饮食护理:首先要求低碘饮食;给予高热量、高蛋白、高维生素饮食,注意补充失去的水分,忌饮浓茶、咖啡等兴奋性饮料,禁食刺激性食物。④症状护理:保持皮肤清洁舒适。腹泻较重者,注意保护肛周皮肤,保持清洁、干燥。有突眼者,应加强眼部护理。

2.1.4.2 甲状腺功能减退的护理 ①病情观察:甲亢患者基础代谢率降低,容易出现便秘、体温过低;其他症状包括体重增加、精神不佳、神智恍惚、动作缓慢;若病情加重,注意预防水肿黏液危象,立即与医生联系。②基础护理:保持室温 22~23℃,注意保暖,避免受凉;预防便秘,注意皮肤防护。③饮食护理:给予高热量、高蛋白、高维生素饮食,低脂、低钠。④心理护理:注意语速,加强患者沟通。

2.1.5 随访及预后 建议在首次使用抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 治疗前行基线 TSH 和 FT4 检测,同时在治疗开始后的前 6 个月至少每个月检测 1 次。如果结果正常,且患者无任何症状,可在治疗的第 6~12 个月每季度进行 1 次检查,此后则可每 6 个月进行 1 次检查(或直到治疗后 6 个月)。如果发现任何甲状腺功能障碍迹象,则应进行甲状腺功能检查。甲状腺炎引起的以甲状腺毒症为初表现的患者,其临床和生化异常可在 2~4 周内消失^[22]。甲状腺毒症患者应至少每 2~3 周进行 1 次甲状腺功能检查(thyroid function test, TFTs),以

监测其进展为甲状腺功能减退(图 2)。

ICPis 相关的甲状腺炎所致的甲状腺毒症通常是一过性的,必要时可以使用 β 受体阻滞剂缓解症状。对于原发性甲状腺功能减退症(高 TSH,低 FT4),可使用左旋甲状腺素治疗,并每 4~6 周调量以使甲状腺功能检查正常^[21-22]。如果患者无症状,且 TSH 小于 10 mIU/L、FT4 正常,可暂不使用甲状腺激素替代治疗,但需要密切随访。对于与垂体炎/垂体功能障碍相关的继发性甲状腺功能减退者(低 FT4 伴低或低-正常 TSH),继发性肾上腺功能不全治疗需先于左旋甲状腺素治疗,以防止引发肾上腺危象^[23]。

2.2 垂体炎

2.2.1 流行病学与发病机制 垂体炎可表现为激素缺陷或肿瘤占位。它是一种免疫介导的垂体炎症,通常累及垂体前叶,常导致一个或多个垂体内分泌轴的永久性功能减退^[22-23],如伴继发性肾上腺功能不全和继发性甲状腺功能减退,因此,快速诊断至关重要^[2-6]。对于同时缺乏促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和 TSH 的患者,应在甲状腺激素替代治疗之前或同时开始糖皮质激素替代治疗,以防引发肾上腺危象。

ICPis 相关垂体炎在 CTLA-4 抑制剂治疗的患者中更为常见,其中约 10% 的患者发生垂体炎^[1-7]。在单独使用抗 PD-1 (0.4%)或抗 PDL-1 (<0.1%)治疗的患者中较少出现垂体炎^[8-9]。此外,ICPis 相关垂体炎可发生在开始免疫检查点抑制治疗后第 1 个周期至治疗后 19 个月,中位发病时间为第 9 周(即第 3 周期治疗期间)^[3-4]。

发生免疫相关垂体炎的患者与没有发生的患者相比,在肿瘤治疗中表现出更好的临床结局^[10]。这种相关性可能是由于代表非特异性、机体免疫系统过度激活的自身免疫反应提

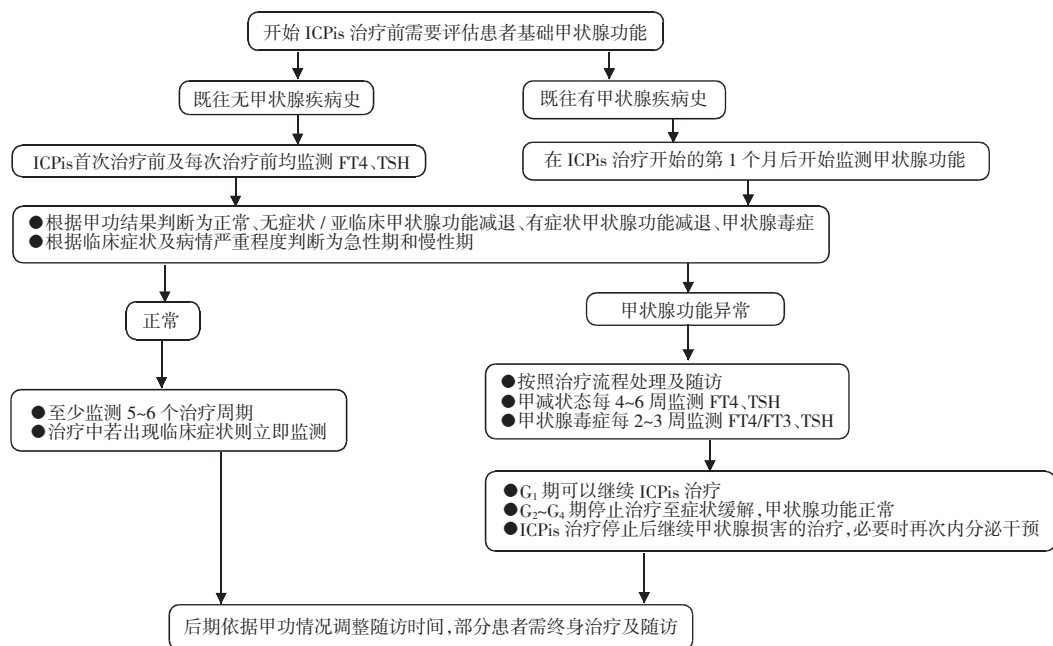


图 2 ICPis 治疗相关甲状腺功能异常急症的管理及随访流程

高了机体抗肿瘤效应所致。

CTLA-4 介导的垂体炎发生与 II 型和 IV 型超敏反应相关^[11],其中一部分原因可能是与抗体结合的 CTLA-4 受体直接在垂体表达,从而导致补体激活和炎症级联反应同时合并直接 T 细胞介导的细胞毒性反应^[12]。在出现这种类型的免疫相关毒副反应表现的患者中检测到了垂体的自身抗体。

2.2.2 诊断

2.2.2.1 临床表现 垂体炎通常表现为头痛和 (或)乏力,但是也可能出现一系列肿瘤患者常常合并的非特异性症状,如恶心、腹泻、肌无力、身体不适和纳差。由于临床症状无特异性,因此,临床很容易忽视,需警惕,视觉异常较为少见^[13]。

2.2.2.2 激素水平 ICPis 相关垂体炎在诊断时常有多种激素缺乏,包括 TSH、促性腺激素、ACTH 等,而生长激素 (growth hormone, GH) 缺乏或催乳素异常者少见;部分患者可能合并低钠血症。所有怀疑有 ICPis 相关垂体炎的患者均需完成垂体及靶腺激素的测定,包括甲状腺功能、肾上腺皮质功能、性激素、GH、类胰岛素生长因子及泌乳素^[24-25]。此外,电解质、血渗透压及尿渗透压也需要检测。

2.2.2.3 影像学检查 垂体磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是最敏感的影像学检查方法^[26]。建议在急性期行垂体 MRI 检查。部分患者可以看到垂体体积中度增大,可伴垂体柄增粗。垂体炎的早期 MRI 图像可以表现为轻微改变,因此, MRI 正常并不排除诊断。

2.2.2.4 诊断标准 建议参考普通垂体炎标准:垂体激素缺乏 ≥ 1 种 (一般应有 TSH 或 ACTH 缺乏)可能存在 MRI 异常;或垂体激素缺乏 ≥ 2 种 (一般应有 TSH 或 ACTH 缺乏)以及有头痛和其他症状。如果 MRI 有垂体炎表现,但无垂体功能减退证据,需密切监测激素水平。垂体炎在无手术指征时,不建议活检。垂体炎一般是慢性起病,若患者出现迅速的精神改变、恶心、呕吐、低钠血症、直立性低血压、发热、低血糖等,应警惕垂体炎急性期改变及垂体危象。

2.2.3 垂体炎急性期改变及危象治疗

2.2.3.1 处理原则 对于严重的 ICPis 相关垂体炎 (3 级或 4 级),急性期应暂停 ICPis 类药物,通过适当的糖皮质激素替代治疗,在患者症状改善并稳定后,即可重新开始 ICPis 治疗^[2]。

2.2.3.2 治疗时机和控制目标 目前还没有任何随机对照试验检验与免疫相关的下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 毒性的管理,尤其没有研究考虑在这些报告中糖皮质激素的最佳剂量。仍然采用起始治疗时使用高剂量的类固醇 (每天静脉注射 1~2 mg/kg 甲基强的松龙)以期减少长期替代的需要。然而,目前几乎没有证据支持这种方法。因此,生理剂量的糖皮质激素治疗逐渐成为针对这类患者的比较公认的治疗方法^[11-2,9-10,14]。临床稳定的患者可开始口服氢化可的松 20/10/10 mg)^[2]。

ICPis 相关垂体炎导致甲状腺和性腺激素的缺乏在诊断时十分常见,但通常部分可逆,所以甲状腺和性腺激素的替

代治疗时间上晚于皮质醇激素的补充,可以在密切随访和监测的情况下再决定是否启动。对于中枢性甲减拟开始左甲状腺素补充治疗之前,要进行肾上腺皮质激素缺乏的评估。如果无法进行评估,应在开始甲状腺激素补充治疗之前,经验性给予糖皮质激素治疗,直到可以准确评估肾上腺皮质激素缺乏的程度。甲状腺激素的长期补充剂量,应根据临床情况、年龄、FT4 水平来调整左甲状腺素剂量。

2.2.3.3 垂体炎急性期治疗 在 ICPis 诱导的垂体炎的急性期,对于严重的垂体炎患者,应立即静脉注射 50~100 mg 氢化可的松,每 6 h 静脉注射 50 mg,持续 24 h (图 3)。有研究显示,接受低剂量糖皮质激素治疗的患者在治疗失败的时间和总体生存率方面的临床结果都得到了改善。此外,这组患者与接受高剂量糖皮质激素治疗的患者具有相似的症状发生率和垂体炎影像分辨率^[10]。尽管如此,高剂量糖皮质激素仍可用于罕见表现为免疫相关垂体炎伴视野缺损、脑神经麻痹、显著垂体增大、严重头痛、危重症或显著低钠血症的患者^[11-2,14]。

2.2.3.4 慢性期过渡治疗 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),监测临床症状及血糖、血压、血钠水平综合评估调整糖皮质激素剂量。应个体化评估糖皮质激素补充方案,以减少过量治疗导致的骨质疏松风险。对于有骨折风险的患者评估是否存在椎体骨折。TSH 或促性腺激素缺乏常在几个月内恢复,无须常规补充,只需要随访监测[TSH 为每月 1 次,卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 为 3 个月 1 次],视具体情况而言是否需要替代治疗。治疗流程如图 3 所示。

2.2.4 护理措施

2.2.4.1 慢性垂体功能减退的护理 ①病情观察:注意观察患者有无畏寒、皮肤干糙、苍白少汗、黏液性水肿;有无疲乏、虚弱、体质量减轻、脉搏细弱、血压偏低、低血糖发作;或者有女性闭经、男性性功能减退等。若病情加重,密切观察是否疑似垂体危象,立即与医生联系。②一般护理:注意休息,避免过度劳累与情绪激动。保持身心健康,注意生活规律。③饮食护理:给予高热量、高蛋白、高维生素饮食,提供钾钠平衡饮食,避免过多饮水。④心理护理:解除患者焦虑情绪,保持良好的心态。⑤健康教育:教育患者按时服用各种药物,告知任意停用激素危险性,并避免任意增减剂量^[27]。学会自我监测药物的不良反应。教育患者预防发生意外,避免长途旅行,外出时携带识别卡,以备发生意外时紧急处理。

2.2.4.2 垂体危象的观察及护理 密切观察生命体征及有无低血糖、低血压的症状,随时评估患者的意识状态。加强疾病护理,保持呼吸道通畅,予吸氧。建立静脉通路,并随时补充水分,保证激素类药的准确使用。高热者降温,低温者注意保暖。

2.2.5 随访 ICPis 相关垂体炎导致的垂体功能减退各条激素轴恢复情况和预后不同,一般来说甲状腺素轴和性激素轴

较容易恢复,而肾上腺轴则难以恢复,且多为永久性^[28-30]。而且新的激素缺乏可能在后期出现,因此长期随访激素水平很有必要。

接受免疫治疗的患者治疗期间出现 ICPis 诱导的垂体炎者,长期规律内分泌专科随访和定期复诊可动态观察垂体靶腺轴变化,有利于及时评估治疗效果,若有必要,将可再次启动治疗。随访项目主要是各垂体靶腺轴激素测定,包括甲状腺功能、肾上腺功能、性激素水平、生长激素、类胰岛素生长因子-1 和泌乳素。此外,电解质、血渗透压及尿渗透压需检查^[31]。前半年可每月复查 1 次,后半年可每 3 个月进行复查,此后至少每 2 年 1 次复查。建议在 3 个月时复查垂体 MRI

(图 4)。

3 ICPis 治疗相关肾上腺功能不全

3.1 流行病学与发病机制

ICPis 相关肾上腺功能不全 (primary adrenal insufficiency, PAI) 是较罕见的内分泌 irAEs, 发生率仅为 0.8%~2.0%^[32], 尚无明确的高危风险因素。已经证实的可诱导 PAI 的 ICPis 包括伊匹单抗、帕姆单抗和纳武单抗^[33-35]。其潜在的病理生理机制尚不清楚。有研究发现 2 例患者检测到抗肾上腺抗体。一些研究报道了肾上腺炎症的形态学表现。PET-CT 扫描显示

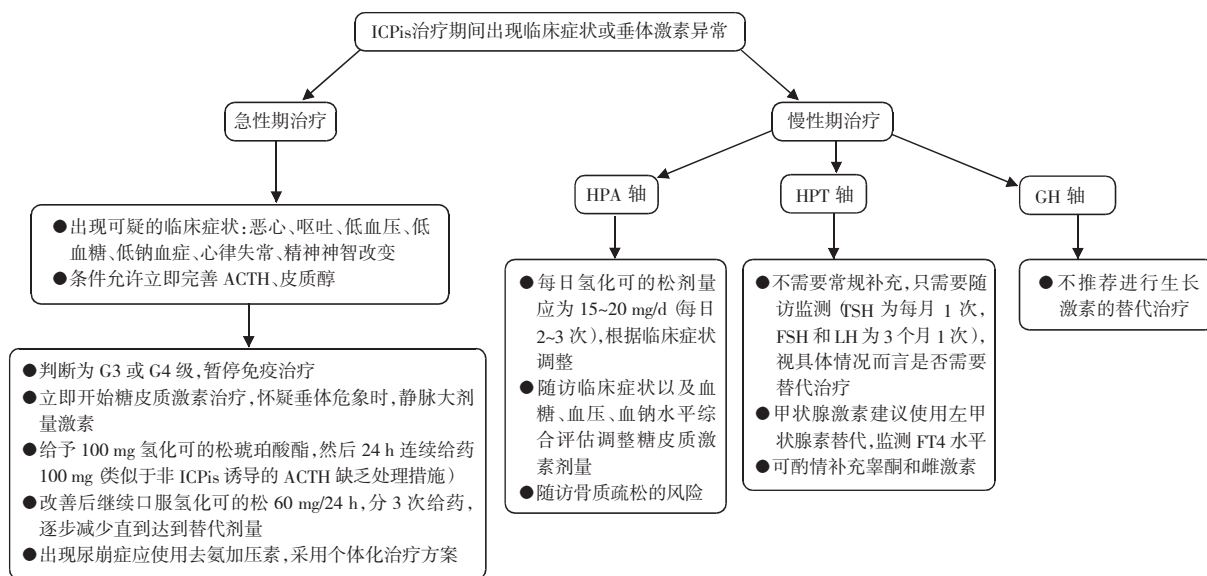


图 3 ICPis 治疗导致垂体炎急性期治疗及慢性期过渡流程

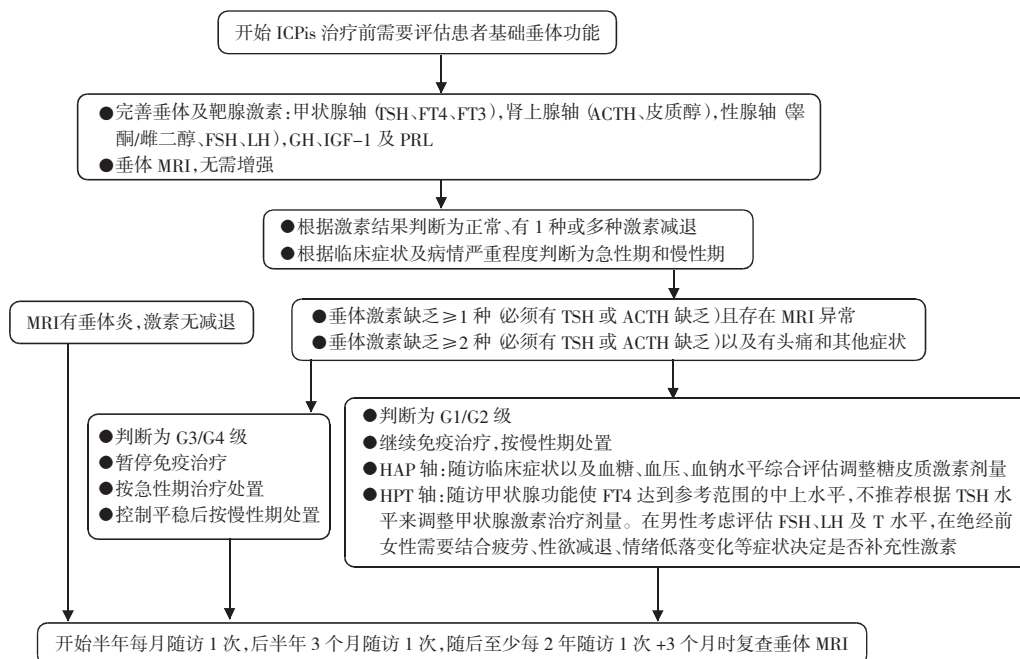


图 4 ICPis 治疗相关垂体损伤急症的管理及随访流程

肾上腺均表现为高代谢状态,与肾上腺自身免疫破坏相一致。ICPis 相关 PAI 的临床表现常与垂体炎类似,严重者可发生肾上腺危象。

3.2 诊断

3.2.1 急症临床表现 典型的肾上腺功能不全的急性期表现或亚急性期表现:全身乏力、疲劳、脱水、发热、低血压、消化系统症状(厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等)、精神症状(冷漠、焦虑、抑郁等)、皮肤色素沉着、体质量下降、低钠血症、高钾血症、低血糖等。PAI 严重者可发生肾上腺危象,表现为低血压休克、脱水、意识障碍、腹痛、呕吐、发热等^[19,36-37]。部分患者也可能仅仅出现低钠血症。

3.2.2 激素水平 非紧急情况下,8:00 血浆皮质醇 <138 nmol/L (5 μ g/dL)和血浆 ACTH 升高,可证实 PAI 的诊断。如果 8:00 皮质醇在 $138\sim500$ nmol/L ($5\sim18$ μ g/dL),则应进行 ACTH 激发试验,作为诊断“隐藏”的肾上腺功能不全第二诊断标准。如果测试过程中皮质醇水平 <500 nmol/L (18 μ g/dL),则可证实肾上腺功能不全。可伴有肾素活性增高。

3.2.3 其他检查 肾上腺皮质功能不全的原发性或继发性病因可通过测定 ACTH 来确定。对于 PAI,应进行抗 21-羟化酶抗体的检测,以检查自身免疫的可能性。如果之前的影像学检查结果超过 3 个月(作为肿瘤随访的一部分),应进行肾上腺 CT 检查,以寻找提示肾上腺炎或肾上腺萎缩的肾上腺形态学变化,并排除对双侧肾上腺转移的鉴别诊断或肺结核所导致的肾上腺结核。

3.2.4 诊断标准 诊断 ICPis 相关的 PAI 主要是根据血清皮质醇水平降低和 ACTH 水平正常或升高,同时 ACTH 刺激试验中皮质醇的反应降低,而 ACTH 仍保留对促肾上腺皮质激素释放激素刺激的反应。另外,需通过抗 21-羟化酶抗体、

肾上腺 CT 等辅助检查排除其他病因的 PAI。若患者病情变化,紧急治疗肾上腺危象的同时通过检测清晨 8:00 空腹血皮质醇和 ACTH 加以鉴别,当血皮质醇降低,ACTH 升高,诊断为原发性肾上腺功能减退症;若血皮质醇和 ACTH 均降低,则诊断为继发性肾上腺皮质功能减退症。

3.3 治疗

3.3.1 处理原则与治疗时机 在急性 PAI 情况下,应紧急启动患者护理。尽管完全的恢复很难,但必须对患者和肿瘤学家都进行关于调整氢化可的松剂量和注射氢化可的松琥珀酸酯的教育。手术前或任何应激剂量的激素治疗前应咨询内分泌科医师。

3.3.2 急性期处理和慢性期过渡治疗 在 ICPis 患者发生急性肾上腺功能不全的情况下,建议静脉注射(或肌肉注射或皮下注射)100 mg 氢化可的松琥珀酸酯,然后开始连续输注 100 mg 氢化可的松半琥珀酸酯超过 24 h。治疗急性肾上腺皮质功能不全与 ICPis 无关。当临床和生化参数改善时,应继续口服 60 mg/24 h 氢化可的松。在没有急性症状的情况下,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 μ g,由内分泌学专家进行调整。在急性肾上腺功能不全的情况下,ICPis 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,ICPis 可以以正常剂量重新进行(图 5)。

PAI 的慢性期治疗与艾迪生病的推荐治疗相同。包括氢化可的松(大致 20~30 mg,每天服用 2 次或 3 次)和氟化可的松(平均剂量为 100 μ g/d)。在已知 PAI 患者中进行 ICPis 治疗,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

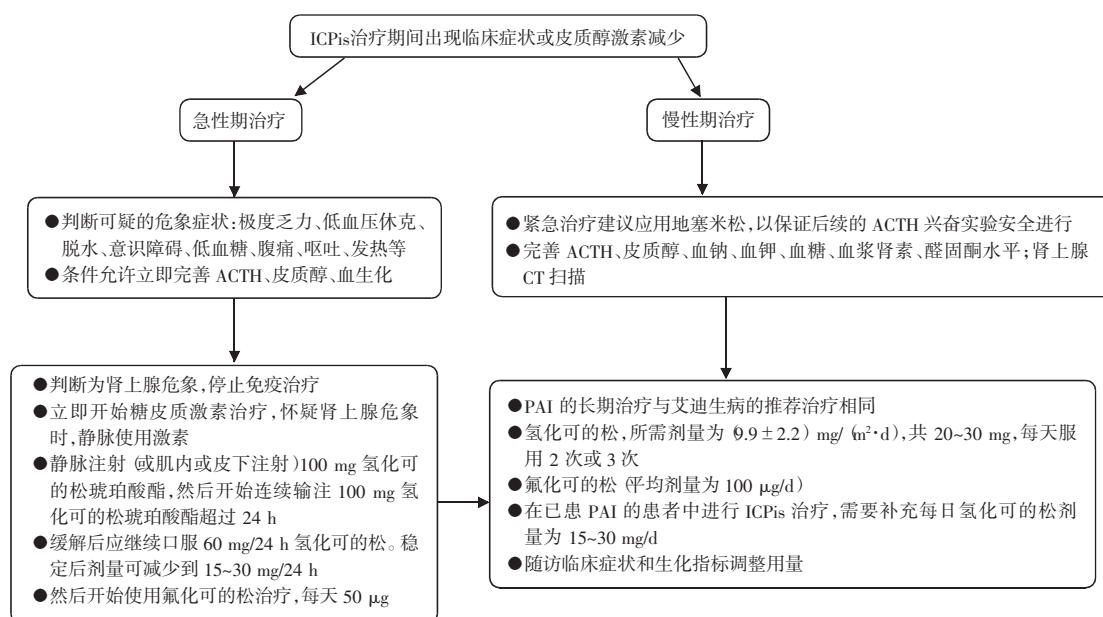


图 5 ICPis 治疗导致肾上腺功能不全急性期治疗及慢性期过渡流程

浆肾素进行调节。患者应由内分泌学家进行随访,并应提供旨在预防急性发作的教育。同样,在急症的情况下,应将调整氢化可的松剂量的方式与肿瘤学专家进行沟通^[38]。

3.4 护理措施

3.4.1 慢性肾上腺功能减退的护理 ①病情观察:有无低血糖、低血压的症状,注意有无脱水、虚脱、厌食、呕吐、精神不振、嗜睡乃至昏迷等症状。若病情加重,疑似肾上腺危象,立即与医生联系。②一般护理:提供安静、安全舒适、光线柔和的环境,避免过度劳累与情绪激动。③饮食护理:给予高蛋白、高热量、高维生素的营养饮食,纠正水电解质紊乱,增加机体抵抗力。④心理护理:解除患者焦虑情绪,保持良好的心态。⑤健康教育:同垂体功能减退。

3.4.2 肾上腺危象的观察及护理 密切观察生命体征,随访血压、血糖。加强疾病护理,保持呼吸道通畅,予吸氧。建立静脉通路,保证激素类药的准确使用。高热者降温,低温者注意保暖。注意加强心理护理,缓解焦虑情绪。

3.5 随访

临床上 ICPis 相关性 PAI 的不良反应较为罕见,及时诊治预后较好,但未及时救治的 PAI 可能是永久性的,需长期激素替代治疗。ICPis 相关性 PAI 患者在接受激素替代治疗使病情稳定后,可以考虑重启 ICPis 治疗 (图 6)。

4 ICPis 治疗相关胰腺损伤 (糖尿病)

4.1 流行病学与发病机制

抗 PD-1/PD-L1 治疗后胰岛素依赖型糖尿病并不常见 (约 0.9% 的发生率)^[23-24],通常表现为明显的高血糖、酮症酸中毒和低 C 肽水平。根据最近的 1 项分析,糖尿病酮症酸中毒或明显的高血糖可在治疗开始后 1 周至 12 个月出现,中位时间为治疗后 8.5 周,中位血糖为 530 mg/dL^[25]。DKA 或高血糖的症状和体征包括多尿、多饮、视力模糊和身体不适。在

ICPis 治疗过程中,血糖测量通常作为标准的实验室检查,应注意血糖变化趋势的监测。酮症酸中毒的积极处理和个性化胰岛素方案是必要的。CTLA-4 单克隆抗体相关性胰岛素依赖型糖尿病更为罕见,文献报道仅有少数病例^[23,26-27]。如无其他禁忌证,胰岛素治疗控制血糖平稳后则可重新进行 ICPis 治疗^[2]。

4.2 诊断

4.2.1 急症临床表现 ICPis 相关糖尿病的患者可出现多饮、烦渴、多尿、体质量减轻等高血糖症状,严重者可出现乏力、恶心、呕吐、腹痛、皮肤干燥、呼吸急促、呼吸有“烂苹果”味、昏睡、惊厥或昏迷等糖尿病酮症酸中毒症状^[19]。与其他内分泌毒性不同的是患者多急性起病,可在短时间内出现以上高血糖或糖尿病酮症酸中毒症状。如患者出现以上表现需及时就诊并考虑出现 ICPis 相关糖尿病。

4.2.2 辅助检查 患者胰岛素及 C 肽水平快速下降至正常值的 1/3 以下。糖化血红蛋白水平可正常、轻度升高或升高明显;约一半的患者胰岛自身抗体可呈阳性^[39];胰腺影像学检查常无特异性改变。酮症酸中毒患者血及尿中可出现酮体增多、动脉血 pH 值下降、白细胞升高等。

4.2.3 急症诊断与分型 使用 ICPis 前已有糖尿病的患者用药后若出现血糖快速升高的症状或酮症倾向则需加强对血糖的监测并完善以下检查:重新评估胰岛功能、糖尿病胰岛自身抗体、糖化血红蛋白、血 pH、尿或血浆酮体等。若使用 ICPis 前血糖正常,而用药后发现静脉血糖满足以下之一时可诊断为糖尿病:①典型糖尿病症状 (高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体质量下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现) 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L;③葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。目前 ICPis 相关糖尿病分型尚不明确,一般患者的胰岛素和 C 肽水平均较低;糖尿病胰岛自身抗体可存在于一半的患者中,且 GAD 抗体可持续阳性。

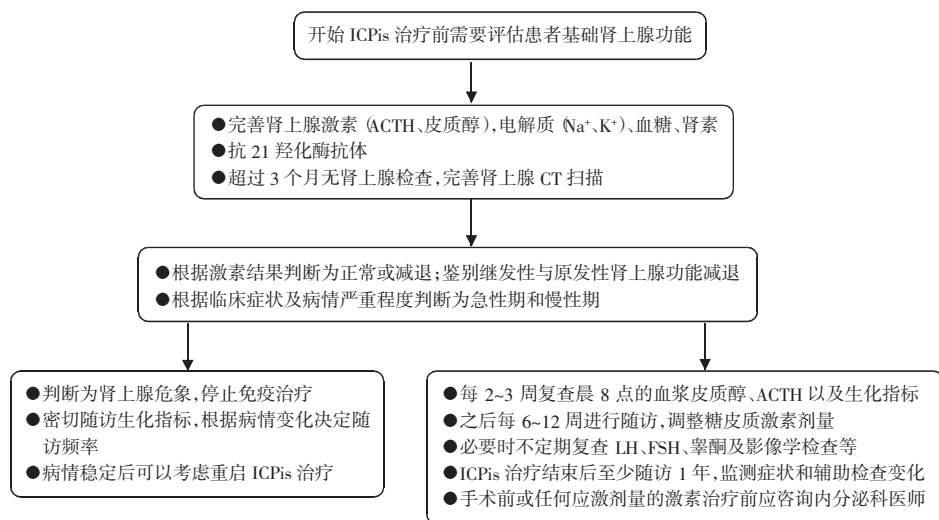


图 6 ICPis 治疗相关肾上腺损伤的管理及随访流程

4.3 治疗

4.3.1 处理原则 给予患者饮食和生活方式改变以及血糖监测的指导。所有患者均建议使用多次胰岛素注射治疗,在糖尿病难以分型时也建议胰岛素治疗。不同于其他内分泌相关毒性,不推荐给 ICPis 相关糖尿病患者使用糖皮质激素。如果患者因为其他不良反应需要使用高剂量糖皮质激素治疗,需加强监测其血糖水平。糖尿病并不是继续使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗的禁忌,患者可以在开始胰岛素治疗和糖尿病治疗的同时接受 ICPis 治疗,在糖尿病病情较重的患者中 ICPis 治疗可能需要延迟,待病情有所缓解后继续使用。

4.3.2 控制目标 建议实行个体化的血糖控制目标。具体可参考 2017 年《中国住院患者血糖管理专家共识》^[4]。

4.3.3 急性期治疗 既往有糖尿病病史的患者用药后若出现血糖快速升高的症状或酮症倾向,立即暂停免疫治疗,需加强对血糖的监测,必要时记录 24 h 出入量,并完善糖化血红蛋白、血 pH、电解质、尿或血浆酮体等检查,明确高血糖危象 (DKA 或高渗综合征) 后按糖尿病急性并发症原则给予治疗及处理,待病情缓解后重新评估胰岛功能、糖尿病胰岛自身抗体;既往口服降糖方案需终止,调整为胰岛素治疗方案。既往没有糖尿病病史的患者用药之后若出现典型的高血糖症状,应立即监测血糖,若血糖过高或有酮症倾向,应按上述同样原则处理 (图 7)。

4.3.4 慢性期过渡治疗 急性高血糖状态控制良好后转为慢性期治疗,可以考虑启动 ICPis 治疗,糖尿病的治疗主要方式为胰岛素注射治疗及对症支持治疗,同时血糖监测及健康教育也非常重要 (图 7)。

4.4 护理措施

4.4.1 糖尿病的长期护理 ①一般护理:叮嘱患者避免过度疲劳,如果出现任何症状加重或感觉不适,应适当休息。②饮

食护理:严格饮食管理,给予糖尿病饮食,观察降糖药的副作用,及时处理低血糖。③运动指导:指导患者进行运动疗法,注意运动安全,运动时足部的保护等。④健康指导:向患者及家属讲解糖尿病知识,教授院外自我血糖监测方法,提高依从性。引导患者生活规律,戒烟酒,保持情绪稳定,外出随身携带识别卡^[4]。交待患者赴医院定期复查和体检。告诉患者如出现任何症状加重或特殊不适,及时就医。

4.4.2 高血糖危象的护理 ①密切观察病情:注意血糖监测,及时发现低血糖,每 1~2 h 监测血糖、尿糖和尿酮体等;控制胰岛素输入的速度,避免引起脑水肿、低血糖等症状。并加强巡视,注意询问有无心慌、头晕、冷汗等低血糖的症状出现,及早发现及早处理。迅速建立静脉通路,双管补液,其中必须用一条静脉通道专门输入胰岛素以便于控制剂量。评估意识变化及有无头痛、喷射状呕吐等颅内压增高的表现。②饮食护理:给予高热量、高蛋白、高维生素、易消化的流质或半流质食物。鼓励患者多喝水,每日 2 500~3 000 mL,以补充高热消耗的大量水分,并促进毒素和代谢产物的排出。③其他护理:观察体温,一般每日测体温 4 次,高热时应每 4 h 测量 1 次。加强口腔护理,保持口腔清洁。加强皮肤护理,及时更换汗湿衣物,保持皮肤清洁干燥,对于长期持续高热卧床者,要注意防止褥疮发生^[4]。

4.5 随访

4.5.1 预后及临床转归 开始使用 ICPis 时就需要测定患者血糖,每次复诊都需要再次测量血糖。由于 ICPis 相关糖尿病通常是永久性的,需要注意对既往没有糖尿病的患者进行心理疏导,并且免疫治疗停止后应继续糖尿病的治疗和随访,并需预防糖尿病的并发症。

4.5.2 随访时间及项目 每 3 个月监测糖化血红蛋白;每年评估 1 次胰岛功能,直至连续 2 次空腹 C 肽小于 3.33 pmol/L;

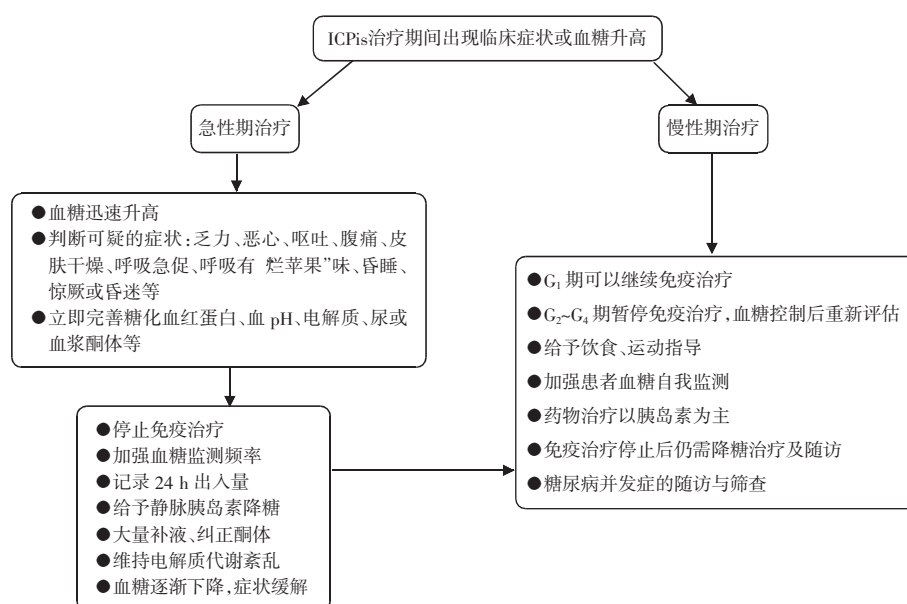


图 7 ICPis 治疗导致糖尿病急性期治疗及慢性期过渡流程

每年检测 1 次胰岛自身抗体;有低血糖风险的患者在每次就诊时应该询问症状性和无症状性低血糖,对于无症状低血糖或出现过 1 次或多次严重低血糖的患者,应该重新评估其治疗方案;每年均需对患者及其家属进行预防 DKA 健康教育的强化。每年评估 1 次糖尿病微血管及大血管并发症;随访期间应加强患者自身管理并对患者提供专业的糖尿病教育。如出现血糖控制不佳、应激状态(如感染等)、严重并发症或正在接受可能导致血糖波动的治疗时均需再次至内分泌科就

诊(图 8)。

ICPis 治疗导致患者危及生命的垂体-肾上腺轴不良反应急性期处理如图 9 所示。

5 健康教育与医患沟通

接受 ICPis 治疗的肿瘤患者需要接受教育,通常由高年资肿瘤专科医生和专科护理人员与患者及家属沟通,对新出

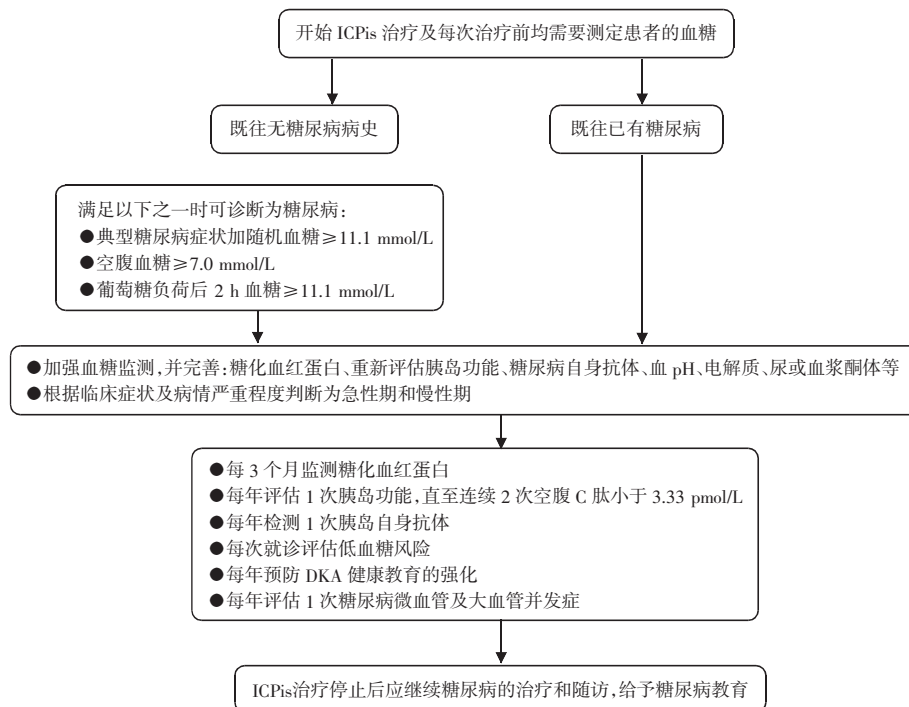


图 8 ICPis 治疗导致糖尿病的管理及随访流程

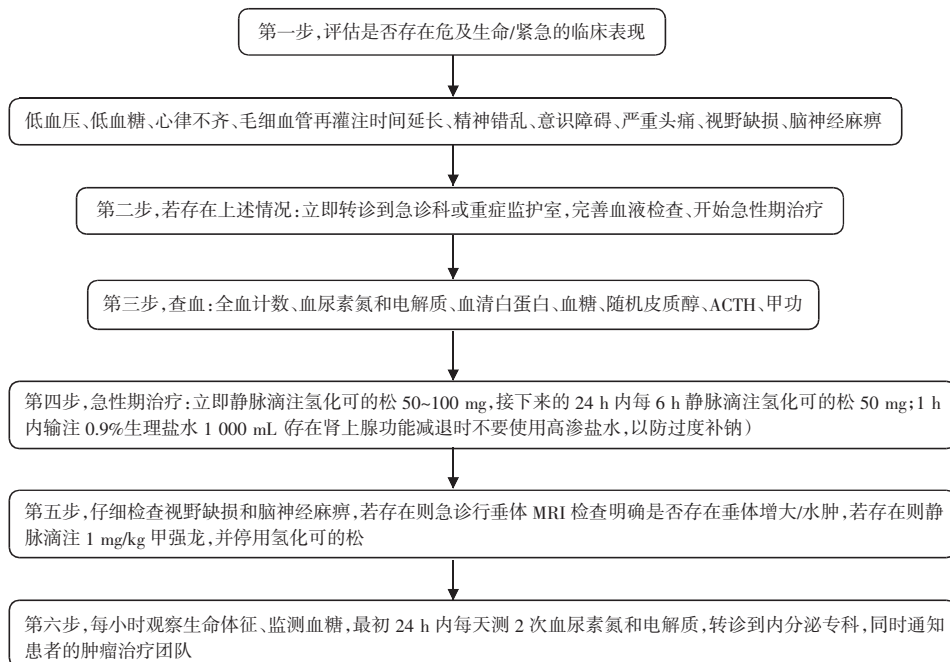


图 9 危及生命的垂体-肾上腺轴不良反应患者急性期处理总则

现的 irAEs 进行早期、及时的识别,并进行及时的管理以减轻任何潜在的远期影响^[28-29]。在肿瘤免疫治疗时代,高年资肿瘤专科医生和专科护理人员及患者家属均需接受针对 irAEs 的护理培训,为越来越多接受免疫治疗的患者提供最佳治疗和更专业的护理。

与传统化疗的方式不同,免疫治疗作为肿瘤的主要治疗手段,明显改变了肿瘤护理的模式。这不仅表现在针对免疫治疗本身出现的不良反应,还通常混杂着放化疗常见不良反应,如造血系统和消化道不良反应等。因此,在接受免疫治疗的肿瘤患者中,能准确理解最新的健康教育对患者和家属了解并配合针对其治疗、护理计划和潜在并发症至关重要。

在癌症治疗中,良好的沟通很有必要。治疗过程中涉及多方面人员,他们必须与患者沟通有关诊断和复杂治疗过程中可能出现的对生活造成的改变。在沟通这些信息时,患者和家属往往不知所措,可能无法掌握这些信息的复杂性,也不能问合适的问题。良好的医疗沟通是一种通过学习获得的技能,在肿瘤学中有相关资源可以帮助学习这种技能。临床上已发表多项有效沟通的指南,目的是改善医患关系以及提高患者、医生和家庭的满意度^[30]。关键的沟通技巧包括试探患者对自身疾病的认识,参与促进信任和合作的行为,及时并根据患者的喜好和价值观提供相应的信息^[29]。

一些学术组织开发了一些工具包,用于指导肿瘤医疗保健专业人员及早发现不良事件,应学习报告哪些症状和在哪里/跟谁沟通这些不良事件。该工具包可在国家统计局网站 (<https://www.ons.org/toolkits/recognize-itreportit>) 下载。

总之,ICPis 的内分泌不良反应急症处理需要由肿瘤专科医生、内分泌专科医生和其他有培训经历的医学护理人员共同参与诊治方案的讨论和制定,实现肿瘤治疗的全程管理。

执笔专家:吴永忠、吴绮楠、蒲丹岚、邹冬玲、陈兵、王丹波、蔡建良、王树森、向阳、杨刚毅、陈洁

通信作者:周琦

参与撰写和讨论本共识的专家(按姓氏拼音排序):

蔡红兵(武汉大学附属中南医院)、蔡建良(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、陈兵(陆军军医大学第一附属医院)、陈宏(南方医科大学珠江医院)、陈洁(中山医科大学第一附属医院)、程庆丰(重庆医科大学附属第一医院)、邓武权(重庆大学附属中心医院)、韩睿(昆明医科大学第一附属医院)、蒋娟(重庆大学附属肿瘤医院)、雷小添(陆军军医大学第一附属医院)、冷蔚玲(陆军军医大学第一附属医院)、李乃适(中国医学科学院北京协和医院)、李强(深圳大学总医院)、李艳娇(山西医科大学第二附属医院)、李因涛(山东省肿瘤医院)、梁勇前(南方医科大学附属顺德医院)、廖鑫(遵义医科大学附属医院)、隆敏(陆军军医大学第二附属医院)、娄阁(哈尔滨医科大学肿瘤医院)、鹿斌(复旦大学附属华山医院)、刘芳荣(重庆大学附属肿瘤医院)、蒲丹岚(重庆大学附属肿瘤医院)、谭惠文(四川大学华西医院)、田建卿(厦门大学附属弘爱医院)、万沁(西南医科大

学附属医院)、王丹波(辽宁省肿瘤医院)、王树森(中山大学附属肿瘤医院)、王莉(河南省肿瘤医院)、向阳(中国医学科学院北京协和医院)、徐书杭(江苏省中西医结合医院)、吴绮楠(重庆大学附属肿瘤医院)、吴永忠(重庆大学附属肿瘤医院)、杨刚毅(重庆医科大学附属第二医院)、杨雁(华中科技大学附属同济医院)、于常华(深圳大学总医院)、赵健洁(陆军特色医学中心)、邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院)、张师前(山东大学附属齐鲁医院)、周广举(川北医学院附属医院)、周琦(重庆大学附属肿瘤医院)

参 考 文 献

- [1] Haanen JG, Carbone 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-iv266.
- [2] Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma[J]. Ann Transl Med, 2016, 4 (14): 272.
- [3] Khagi Y, Kurzrock R, Patel SP. Next generation predictive biomarkers for immune checkpoint inhibition[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36 (1): 179-190.
- [4] 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): R153-R164.
- [5] Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Autoimmune endocrine dysfunctions associated with cancer immunotherapies[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (10): 2560.
- [6] 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.
- [7] Min L, Ibrahim N. Ipilimumab-induced autoimmune adrenalitis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1 (8): e15.
- [8] 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): e518-e519.
- [9] Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: clinical behavior and therapeutic approach[J]. Eur J Intern Med, 2018, 47: 6-13.
- [10] Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (5): 1738-1741.
- [11] Gaudy C, Clévy C, Monestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38 (11): e182-e183.
- [12] Hughes J, Vudattu N, Sznol M, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD1 immunotherapy[J]. Diabetes Care, 2015, 38 (4): e55-e57.
- [13] Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of melanoma:

facts and hopes[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (17):5191–5201.

[14] Osanto S, van der Hulle T. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults following prior vascular endothelial growth factor targeted therapy: clinical trial evidence and experience[J]. Ther Adv Urol, 2018, 10 (3):109–123.

[15] Grimaldi AM, Marincola FM, Ascierto PA. Single versus combination immunotherapy drug treatment in melanoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16 (4):433–441.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:14.

Guidelines of Chinese society of clinical oncology (CSCO): management of immune checkpoint inhibitor-related toxicity[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019:14.

[20] Stephen Hodi F, 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.

[21] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26 (10):1343–1421.

[22] 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):173–180.

[23] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolane SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. Endocr Rev, 2019, 40 (1):17–65.

[24] Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181 (3):R107–R118.

[25] Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, 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.

[26] Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review[J]. Clin Endocrinol, 2016, 85 (3):331–339.

[27] Arlt W, Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients[J]. Endocr Connect, 2016, 5 (5):G1–G3.

[28] 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.

[29] Pearce SHS, Gan EH, Napier C. Management of endocrine disease: residual adrenal function in Addison's disease[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184 (2):R61–R67.

[30] Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (5):1715–1744.

[31] 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.

[32] de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Horm Metab Res, 2019, 51 (3):145–156.

[33] 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.

[34] 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.

[35] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372 (21):2006–2017.

[36] Anderson B, Morganstein DL. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy: clinical challenges[J]. Endocr Connect, 2021, 10 (5):R116–R124.

[37] 段炼, 王林杰, 斯晓燕, 等. 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的临床诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22 (10):649–652.

Duan L, Wang LJ, Si XY, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune-related adverse events of endocrine system related to immune checkpoint inhibitors[J]. Chin J Lung Cancer, 2019, 22 (10):649–652.

[38] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency[J]. Lancet, 2021, 397 (10274):613–629.

Duan L, Wang LJ, Si XY, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune-related adverse events of endocrine system related to immune checkpoint inhibitors[J]. Chin J Lung Cancer, 2019, 22 (10):649–652.

[39] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. Diabetes, 2018, 67 (8):1471–1480.

[40] 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (1):1–10.

Consensus of inpatients' blood sugar management experts in China[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2017, 33 (1):1–10.

[41] 中华医学会糖尿病分会. 中国糖尿病护理及教育指南[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2009:109.

Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diabetes care and education in China[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2009:109.

(责任编辑:唐秋姗)