引用本文:朱方,赵慧慧,蒋文,等.卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌致内分泌系统不良反应临床观察[J].安徽医药,2023,27(9):1904-1908.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.047.**

◇药物警戒◇

卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌致内分泌系统不良反应临床观察

朱方,赵慧慧,蒋文,朱传东

作者单位:南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院,南京市肿瘤医院)肿瘤科,江苏 南京 210003

通信作者:朱传东,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向为肿瘤临床及放疗增敏等,Email:zswx2002@163.com

摘要: **目的** 探讨程序性死亡受体(PD-1)抑制剂卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌过程中内分泌系统的免疫相关不良反应(irAEs)的临床情况。**方法** 回顾性分析2019年1月1日至2021年12月31日南京市第二医院收治的共86例接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期非小细胞肺癌病人,观察治疗期间发生的内分泌系统不良反应,包括甲状腺功能减退症(甲减)、甲状腺功能亢进症(甲亢)、垂体炎、1型糖尿病、甲状旁腺功能亢进症(甲旁亢)或甲状旁腺功能减退症(甲旁减)等。**结果** 86例病人中,17例(19.8%)发生内分泌系统irAEs,其中甲减11例(1~2级10例,3级1例),甲亢2例(1级),甲状腺炎1例(1级),1型糖尿病1例(3级),垂体炎1例(2级),甲旁亢1例(3级),甲旁减0例,未见4级及以上内分泌系统不良反应。发生内分泌系统不良反应的中位时间为首次卡瑞利珠单抗治疗后13.1周。2级及以下irAEs病人经对应治疗后均可以继续接受卡瑞利珠单抗治疗,3级irAEs病人后续根据具体情况可考虑停用卡瑞利珠单抗。**结论** 在使用卡瑞利珠单抗过程中,发生内分泌系统irAEs风险相对较高,其中尤以甲状腺功能障碍发生率较高;但定期监测、及时治疗是安全可控的。

关键词: 癌,非小细胞肺; 药物相关性副作用和不良反应; 程序性死亡受体-1; 卡瑞利珠单抗; 免疫相关不良反应

Clinical observation of endocrine system adverse reactions related to camrelizumab treatment for advanced non-small cell lung cancer

ZHU Fang,ZHAO Huihui,JIANG Wen,ZHU Chuandong

Author Affiliation:Department of Medical Oncology, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Nanjing Second Hospital, Nanjing Cancer Hospital), Nanjing, Jiangsu 210003, *China*

Abstract: **Objective** To explore the clinical situation of immune-related adverse reactions (irAEs) in the endocrine system during the treatment of advanced non-small cell lung cancer with the programmed death receptor (PD-1) inhibitor camrelizumab.**Methods** A total of 86 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received camrelizumab treatment from January 1, 2019 to December 31, 2021, at Nanjing Second Hospital were retrospectively analyzed. The adverse reactions of the endocrine system, including hypothyroidism (hypothyroidism), hyperthyroidism (hyperthyroidism), pituitary gland inflammation, type 1 diabetes mellitus, hyperparathyroidism (hyperparathyroidism), or hypoparathyroidism (hypoparathyroidism), occurring during the treatment period were observed.**Results** Among 86 patients, endocrine system irAEs occurred in 17 cases (19.8%), including 11 cases of hypothyroidism (10 cases of grade 1-2 and 1 case of grade 3), 2 cases of hyperthyroidism (grade 1), 1 case of thyroiditis (grade 1), 1 case of type 1 diabetes mellitus (grade 3), 1 case of pituitary inflammation (grade 2), 1 case of hyperparathyroidism (grade 3), and 0 cases of hypoparathyroidism. No grade 4 or above endocrine system adverse reactions were observed. The median time to occurrence of endocrine system adverse reactions was 13.1 weeks after the first camrelizumab treatment; patients with grade 2 and lower irAEs can continue to receive camrelizumab after corresponding treatment; patients with grade 3 irAEs can be considered for subsequent discontinuation of camrelizumab on a case-by-case basis.**Conclusion** Endocrine system irAEs are at relatively high risk during the use of camrelizumab, with a particularly high incidence of thyroid dysfunction, but regular monitoring and timely treatment are safe and controllable.

Key words: Carcinoma, non-small-cell lung; Drug-related side effects and adverse reactions; Programmed death receptor-1; Camrelizumab; Immune-related adverse reactions

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)通过阻断存在于免疫细胞和肿瘤细胞上

的T细胞功能的负调控因子来拮抗肿瘤活性,包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)、程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性死亡受体配体1(PD-L1)抗体[1-2]。其中CTLA-4抑制剂以伊匹单抗(ipilimumab)为代表,是一种抗CTLA-4的单克隆抗体,PD-1抑制剂是通过阻断PD-1来调节T细胞活化的IgG4抗体,包括进口的帕博利珠单抗(pembrolizumab)和纳武利尤单抗(nivolumab)、合资的信迪利单抗、国产的卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗。其中卡瑞利珠单抗自2018年12月获批上市后及2020年12月进入肺癌医保目录后,在临床的可及性大大提高,获得了临床的广泛应用。PD-L1抑制剂是针对PD-L1的抗体,以阿特珠单抗(atezolizumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)和阿维单抗(avelummab)为代表。免疫治疗是这10年抗肿瘤治疗领域最重要的进步,在恶性黑色素瘤、淋巴瘤、非小细胞肺癌、肝癌、三阴乳腺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤中导致了持久的肿瘤应答[3-9]。

然而,随着ICIs在临床的广泛应用,其针对免疫系统可引发涉及多器官的免疫相关不良反应(immune-related adverse events,irAEs),也越来越被临床关注和重视。irAEs是由于T细胞激活增加而导致的与使用ICIs相关的独特且潜在威胁生命的毒性。irAEs与传统化疗的不良反应截然不同,包括自身免疫性的皮疹、肠炎、肝炎、甲状腺炎、肺炎、心肌炎等,大约5%~10%的病人会出现严重的irAEs,如果发现不及时或者处理不到位,甚至可能发生致命性事故,所以不容忽视,其诊断、分级和处理也给临床医生带来了新的课题[10-11]。其中以内分泌系统相关不良反应包括垂体炎、甲状腺功能减退症(甲减)或亢进症(甲亢)、甲状腺炎、性腺功能减退和1型糖尿病的发生率最高,据报道达到5%~20%[12-19],对病人的生活质量及预后影响较大。为了观察ICIs对肿瘤病人内分泌系统相关的不良反应,本研究回顾性分析了本治疗中心近3年进行卡瑞利珠单抗治疗的晚期肺癌病人管理及预后,为临床医生提供用药参考及提醒。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年1月1日至2021年12月31日于南京市第二医院接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期非小细胞肺癌病人,共86例,所有病人均经病理组织学明确诊断,其中有3例既往亚临床甲减和1例为类风湿性关节炎接受了卡瑞利珠单抗治疗,也纳入本研究,其余既往无内分泌系统基础疾病,排除合并副瘤综合征的病人。具体临床特征见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。所有病人治疗前均签署免疫治疗知情同意书,免疫治疗至少2周期。所有病人共经历482周期免疫治疗,人均5.6个周期,其中因不良反应无法耐受终止治疗3例。每周期前均例行检查甲状腺功能(甲功)、血糖、甲状旁腺素、性激素。

表1 接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期非小细胞肺癌86例临床病理特征

临床病理特征	例数	百分比/%
性别		
男性	63	73.25
女性	23	26.74
年龄		
<60岁	21	24.42
≥60岁	65	75.58
ECOG评分		
0分	59	68.60
1分	27	31.40
病理类型		
腺癌	56	65.12
鳞癌	30	34.88
PD-L1表达		
<1%	30	34.88
1%~50%	35	40.70
>50%	21	24.42

注:ECOG为美国东部肿瘤协作组体能状况评分,PD-L1为程序性死亡受体配体1。

1.2 治疗方法 卡瑞利珠单抗:200 mg,静脉滴注,每3周1次;联合放疗、化疗、靶向或抗血管治疗。用药时监测生命体征,定期监测血常规、肝肾功能电解质、血糖、甲功、PTH、性激素。

1.3 内分泌系统irAEs的评估标准 不良反应评估依据2017年美国卫生及公共服务部常见不良反应评价标准(CTCAE)5.0版[20]。1级:轻度,无症状或轻微,仅为临床或诊断所见,无需治疗。2级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗,与年龄相当的工具性日常生活活动受限。3级:严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命,致残,自理性日常生活活动受限。4级:危及生命,需要紧急治疗。5级:与不良反应相关的死亡。

1.3.1 *甲功* 甲亢:血清游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)高于正常值(FT4正常值:12.0~22.0 pmol/L;TT3正常值:1.6~3.0 nmol/L),促甲状腺素(TSH)低于正常值(0.27~4.20 mIU/L)。甲减:TSH高于正常值,FT4低于正常值。

1.3.2 *垂体炎* 一种或多种垂体激素(TSH或促肾上腺皮质激素)缺乏症加上磁共振成像(MRI)异常,或两种或多种垂体激素缺乏症并出现头痛、视力改

变、恶心呕吐、腹痛腹泻、头晕、低血压、低血糖或低钠血症。

1.3.3 *1型糖尿病* 又称自身免疫性糖尿病，表现为多尿、多饮、体质量减轻、恶心或呕吐的发生，血糖升高，抗体检测包括谷氨酸脱羧酶、抗胰岛素抗体、抗胰岛细胞A、C肽和胰岛素。

1.3.4 *甲状旁腺功能* 甲状旁腺功能减退症（甲旁减）：指甲状旁腺激素（PTH）分泌减少和（或）效应不足所致的一组临床综合征，血PTH水平明显降低或不成比例的正常，可诊断。甲状旁腺功能亢进症（甲旁亢）：指甲状腺产生过多的PTH导致的异常，可引起高钙血症（血钙>2.60 mmol/L）。

1.4 随访 截至2021年12月31日，以门诊复查或住院的形式随访相关实验室指标，中位随访时间为12.7个月，随访率100%。如有接受免疫治疗不满2周期、或因病情进展侵犯内分泌腺体者排除出本研究。

1.5 统计学方法 使用SPSS 28.0软件进行统计学分析，分类变量使用频数（百分比）[例（%）]的形式表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法比较组间差异，以P<0.05作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺相关不良反应 在86例病人用药过程中，共14例（16.3%）病人出现甲功异常，包括甲减11例（12.8%），甲亢2例（2.3%），甲状腺炎1例（1.2%）。其中基线正常组新发甲减8例（9.3%），包括1级5例（5.8%），2级3例（3.5%），中位时间为12.0周，在3例基线内分泌疾病病人中有2例为亚临床甲减发展为2级甲减1例和3级甲减1例，1例类风湿关节炎病人出现2级甲减，中位发生时间为10.7周。所有2级和3级甲减病人均及时给予左甲状腺素替代治疗，2级病人在甲功恢复至1级或亚临床甲减后继续PD-1治疗，3级病人则更换治疗方案，停用卡瑞利珠单抗。2例（2.4%）甲亢病人为1级，无需特殊治疗。甲状腺炎病人1例（1.2%），甲功正常，无需特殊治疗。

2.2 垂体不良反应 病人中有1例（1.2%）老年男性，接受卡瑞利珠单抗治疗8周后出现乳房发育，性激素提示泌乳素：121 μg/L，头颅MRI提示垂体较前稍增大，考虑诊断垂体炎。予溴隐亭口服后泌乳素逐渐降至正常。病人后续继续卡瑞利珠单抗免疫治疗。

2.3 糖尿病 另外有1例（1.2%）老年男性病人，既往无糖尿病病史和家族史，身体质量指数：17.3 kg/m^2，在距首次卡瑞利珠单抗治疗20周后出现烦渴、多饮多尿，消瘦，纳差，空腹血糖19.1 mmol/L，餐后血糖>33.3 mmol/L，尿酮体3+++，糖化血红蛋白：8.2%，血气分析：pH：7.31，碱剩余：-6 mmol/L，碳酸氢根：19 mmol/L，C肽（空腹）：0.47 μg/L，胰岛素（空腹）：1.6 pmol/L，抗胰岛素抗体AIA、胰岛细胞抗体ICA、谷氨酸脱羧酶抗体均阴性。请内分泌科会诊：综合病人病史、症状及实验室检查，诊断符合1型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒。后予补液、胰岛素皮下持续泵入，血糖稳定后予胰岛素每日多次皮下注射。后续免疫治疗停用。

研究中有1例（1.2%）病人出现高钙血症（3.25 mmol/L），血磷：0.57 mmol/L，碱性磷酸酶：155.3 U/L，25羟维生素D：19.9 μg/L，PTH：17.1 pmol/L，排除溶骨性骨转移，考虑甲旁亢所致高钙血症，因病人预计生存期<3月，与病人沟通后表示不考虑外科手术治疗，予水化、伊班膦酸等对症处理后好转，后续免疫治疗停用。

2.4 内分泌系统irAEs与PD-L1的关系 在86例病人包含既往有内分泌系统基础疾病的4例病人中，统计内分泌系统不良反应发生或加重与PD-L1的关系，PD-L1表达<1%、1%~50%、>50%三组中内分泌系统不良反应发生或加重的比例分别为5/30（16.7%）、6/35（17.1%）、4/21（19.0%），三组间差异无统计学意义（χ^2=0.05，P=0.974）。

2.5 内分泌系统irAEs发生时间 内分泌不良反应发生的中位时间为首次卡瑞利珠单抗治疗后13.1周，共有3例（3.5%）病人因无法耐受内分泌系统不良反应而停药。

2.6 内分泌系统irAEs与联合用药的关系 卡瑞利珠单抗单药与联合化疗、靶向肿瘤、抗血管等用药出现内分泌系统不良反应的发生率相比，差异无统计学意义（P=0.800），见表2。

3 讨论

本研究中，我们回顾性分析了ICIs中以卡瑞利珠单抗为代表治疗晚期非小细胞肺癌中的内分泌系统irAEs。在PD-1抑制剂治疗过程中，我们会常规监测甲功、血糖、肝肾功能、电解质等指标，为及时监测内分泌系统不良反应提供直接的依据。通过统计分析，我们发现86例病人中，共14例（16.3%）病人出现甲功异常，包括甲减11例（12.8%），甲亢2例（2.3%），甲状腺炎1例（1.2%）。其中基线正常组新发甲减8例（9.3%），包括1级5例（5.8%），2级3例（3.5%），中位时间为12.0周，在3例基线内分泌疾病病人中有2例为亚临床甲减发展为2级甲减，1例类风湿关节炎病人出现2级甲减，可以看出，在基线甲功正常的病人人群中，甲状腺相关不良反应发病率与文献报道相符[21-22]，基本可控，

表2 卡瑞利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌86例致内分泌系统免疫相关不良反应与联合用药的关系/例(%)

药物组合	例数	甲状腺功能减退症	甲状腺功能亢进症	甲状腺炎	1型糖尿病	垂体炎	甲状旁腺功能亢进症
无	25	2(8.00)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AP	21	2(9.52)	1(4.76)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.76)
TP	19	2(10.53)	0(0)	1(5.26)	1(5.26)	0(0)	0(0)
Bez	12	1(8.33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
AP+Bez	9	2(22.22)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

注:AP为培美曲塞+顺铂,TP为紫杉醇+顺铂,Bez为贝伐珠单抗。

对PD-1治疗的疗程影响不大。而在基线存在内分泌系统疾病的病人有更高的患病风险,因此,在免疫治疗过程中监测甲功很有必要,尤其对基线甲功异常的病人,更应密切关注。当发生1~2级甲减后予积极甲状腺激素替代治疗,预后良好,不建议中断或停用免疫治疗,当发生3级甲减或甲亢后,需充分权衡利弊,必要时停用免疫治疗[13,19,23-24]。

在本研究中,还见到少见的内分泌系统不良反应,包括垂体炎、1型糖尿病、甲旁亢,各有1例(1.2%)。垂体炎病人经溴隐亭治疗后泌乳素恢复,继续卡瑞利珠单抗免疫治疗;1型糖尿病病人经调节血糖、补液等治疗后血糖稳定,恢复免疫治疗,1例甲旁亢病人出现高钙血症,予以水化、伊班膦酸等对症处理后好转,考虑病人预计生存期短,后续停用免疫治疗。

PD-L1表达不同组之间内分泌系统不良反应的发生率不同,<1%组、1%~50%组、>50%组分别为16.7%、17.1%、19.0%,差异无统计学意义,但PD-L1>50%表达组发生率更高,而PD-L1高表达往往提示免疫治疗获益可能更大,不良反应与疗效之间的关系有待进一步观察。此外,研究中发现,在PD-1联合用药组内分泌系统不良反应发生率更高。

文献报道irAEs中甲状腺相关不良反应的中位时间为92 d,糖尿病的发生时间为116 d[13],本研究中在接受卡瑞利珠单抗免疫治疗后发生irAEs的中位时间为首次卡瑞利珠单抗治疗后13.1周,与文献报道时间相近,提醒临床医生在免疫治疗过程中须密切监测病人相关指标,尤其在发生的中位时间注意评估及及时处理。

ICIs治疗导致内分泌系统不良反应的发生率在5%~20%,但机制尚不清楚,仍在研究中。文献报道1型糖尿病的发生率为0.9%[25],虽发生率较低,但往往合并糖尿病酮症酸中毒等可能危及生命的并发症,所以临床医生在免疫治疗过程中应注意监测,对相关严重并发症保持警惕。NCCN《免疫治疗相关毒性的管理指南2021版》指南指出1级irAEs可以继续ICIs治疗。2~3级需积极治疗并权衡利弊后可在irAEs降至1级后重启免疫治疗。4级应避免再次使用免疫治疗[26]。越来越多的临床共识指出积极的激素替代等治疗可以有效改善病人的甲功,起始剂量为每天0.8~1.6 μg/kg,对于老年病人和心功能不全的病人,则建议起始剂量为25~50 μg/d,并缓慢调整剂量[27-28]。

内分泌系统的irAEs在PD-1联合用药期间[25]更常见。相关研究提示使用CTLA-4抑制剂治疗期间发生垂体炎的风险增加,而PD-1/PD-L1抑制剂治疗期间更容易出现甲功异常,发生率在6%~20%[12-13]。与单药接受PD-1抑制剂治疗的病人相比,接受PD-1抑制剂联合化疗或抗血管治疗等综合治疗的病人更易出现甲功障碍[14],极少部分联合用药病人会出现1型糖尿病、中枢性尿崩症或甲旁减[13,16-17,26]。本研究中,单药与联合用药出现内分泌系统不良反应差异无统计学意义,可能与样本量及研究方法相关。

综上所述,在卡瑞利珠单抗治疗过程中,内分泌系统irAEs中以甲状腺相关不良反应较常见,及时的左甲状腺素替代治疗可恢复,但对少见的1型糖尿病、垂体炎、甲旁亢等,因易并发严重并发症,临床医生亦应保持警惕。

参考文献

[1] LISOVSKA N. Multilevel mechanism of immune checkpoint inhibitor action in solid tumors: history, present issues and future development[J]. Oncol Lett, 2022,23(6):190.

[2] LIPSON EJ, FORDE PM, HAMMERS HJ, et al. Antagonists of PD-1 and PD-L1 in cancer treatment[J]. Semin Oncol, 2015,42(4):587-600.

[3] WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J].N Engl J Med,2017,377(14):1345-1356.

[4] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2017,376(11):1015-1026.

[5] ANSELL SM, LESOKHIN AM, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin′s lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015,372(4):311-319.

[6] 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.

[7] CARBONE DP, GANDARA DR, ANTONIA SJ, 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.

[8] CIMINO-MATHEWS A, THOMPSON E, TAUBE JM, 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.

[9] OVERMAN MJ, MCDERMOTT R, LEACH JL, 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.

[10] OSTA BEL, HU F, SADEK R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017,119:1-12.

[11] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. J Immunother Cancer, 2017,5(1):95.

[12] WRIGHT JJ, POWERS AC, JOHNSON DB. Endocrine toxicities of immune. checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(7):389-399.

[13] GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ E, RODRÍGUEZ-ABREU D; SPANISH GROUP FOR CANCER IMMUNO-BIOTHERAPY GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events[J].Oncologist, 2016,21(7):804-816.

[14] 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.

[15] ILLOUZ F, DRUI D, PCARON, et al. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy [J]. Ann Endocrinol (Paris) 2018,79(5):555-561.

[16] 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.

[17] 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.

[18] STAMATOULI AM, QUANDT Z, PERDIGOTO AL, et al. Collateral damage: insulin dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. Diabetes, 2018,67(8):1471-1480.

[19] BERTRAND A, KOSTINE M, BARNETCHE T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta analysis [J]. BMC Med, 2015, 13:211.

[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.

[21] BARROSO-SOUSA R, OTT PA, HODI FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: practical recommendations for diagnosis and clinical management[J]. Cancer, 2018,124(6):1111-1121.

[22] JOSHI MN, WHITELAW BC, PALOMAR MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016,85(3): 331-339.

[23] BRAHMER JR, LACCHETTI C, THOMPSON JA. 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.

[24] DADU R, ZOBNIW C, DIAB A. Managing adverse events with immune checkpoint agents[J]. Cancer J,2016,22(2):121-129.

[25] CLOTMAN K, JANSSENS K, SPECENIER P, et al. Programmed cell death-1 (PD-1) inhibitor induced type 1 diabetes mellitus: mini-review[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (9):3144-3154.

[26] 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 oncology practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2018,36(17): 1714-1768.

[27] FLESERIU M, HASHIM IA, KARAVITAKI N, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline[J].J Clin Endocrinol Metab, 2016,101 (11):3888-3921.

[28] 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.

(收稿日期:2022-04-25,修回日期:2022-06-12)