肿瘤免疫检查点抑制剂与相关内分泌疾病

## [原文](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629093/)

(2017). “Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies.” Nat Rev Endocrinol 13(4): 195-207.

## Key points

1. 癌症免疫疗法的出现彻底改变了癌症治疗，但与严重的免疫相关不良反应（IRAEs）有关。
2. CTLA4靶向免疫治疗与对垂体炎和原发性甲状腺功能障碍的易感性增加有关。
3. PD1靶向免疫疗法与原发性甲状腺功能障碍和1型糖尿病有关。
4. CTLA4和PD1联合治疗甲状腺功能减退的发生率升高，并且可能与CTLA4抗体单药治疗的垂体炎发生率相当。
5. IRAE可能与肿瘤免疫治疗的临床反应改善有关，但需要进一步的研究来评估这种可能的效果。

### 缩写词及药名

CTLA4: cytotoxic Tlymphocyte antigen 4

PD1: programmed cell death 1

CTLA4阻滞剂：ipilimumab (伊匹单抗)，tremelimumab (曲美母单抗)

PD1阻滞剂：nivolumab (纳武单抗、欧狄沃)，pembrolizumab (派姆单抗)

PDL1阻滞剂：atezolizumab (阿特珠单抗), durvalumab (德瓦鲁单抗)

# 背景

对人类免疫系统的认识增加和免疫调节技术的出现带来了癌症治疗的新时代，利用人类自身生物学机理治疗癌症的想法是肿瘤学的一个革命性领域。为了确保免疫系统在与外来抗原反应时不会对宿主造成伤害，人类已经进化出免疫检查点蛋白和机制以快速停止免疫反应。然而，在患癌症的情况下，恶性肿瘤细胞已经进化出许多机制来逃避人体免疫系统，包括通过这种免疫检查点限制免疫应答的能力。新的癌症疗法利用了关于免疫调节和免疫系统检查点所积累的知识，如细胞毒性T淋巴细胞抗原4（CTLA4）和程序性细胞死亡1（PD1）途径。

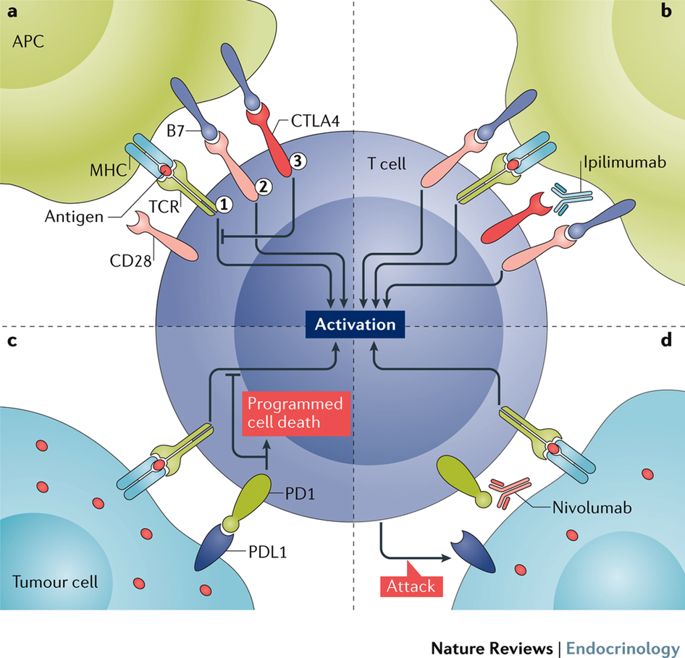


图1. a. CTLA4与B7共激活配体的正常结合。免疫初级激活起始于T细胞受体(TCR)结合了抗原提呈细胞(APC)表面提呈抗原的主要组织相容性复合体(MHC)。(1).次级激活信号起始于CD28受体与APC表面的B7结合。(2).T细胞表面的CTLA4受体作为免疫检查点，通过与CD28竞争性结合B7抑制T细胞活化,抑制次级激活信号。(3).b.ipilimumab是一个CTLA4抗体，通过与CTLA4受体结合间接增加T细胞活性。恢复B7与CD28结合的次级激活信号。c.肿瘤细胞通过模仿带有抑制性配体PDL1的APC躲避T细胞识别，并使T细胞失活。d.nivolumab抑制PD1或者PDL1，使T细胞可以识别肿瘤细胞。

在静息T细胞中，CTLA4位于细胞内，但在T细胞活化后很快易位至细胞膜表面。在主动免疫应答中，T细胞表面的CD28结合到抗原提呈细胞表面的B7共激活配体，提供次级信号使T细胞成熟。CTLA4和B7有较高的亲和力，与CD28竞争性结合B7，进一步抑制了T细胞活性，该过程抑制了使T细胞活化的次级信号并使T细胞不能处在一个免疫反应状态（图1）。CTLA4单克隆抗体如伊匹单抗已经在癌症治疗中显示有效，这些抗体与CTLA4结合，使其不能与CD28竞争结合B7，进而恢复CD28与B7的结合，提高T细胞活性。CD28介导的下游MAPK信号通路激活，诱导[激活子蛋白1复合体](https://wenku.baidu.com/view/770fdb2abd64783e09122bb5.html)（AP-1）形成，结合T细胞受体介导的活化T细胞核因子信号，AP-1复合体诱导IL-2细胞因子，调控T细胞成熟过程。当CTLA4被抑制后，活化的T细胞增殖并处于持续活化状态，增强了靶向肿瘤细胞表面的肿瘤抗原的能力。

PD1是一个免疫细胞特异的表面受体，其配体PDL1和PDL2存在于抗原提呈细胞和肿瘤细胞上。PD1与配体结合后，增加细胞凋亡，减弱T细胞受体信号使其无反应，最终导致T细胞耗竭（图1）。一些肿瘤细胞表面PDL1表达增加，导致T细胞活性受抑制以利于肿瘤细胞本身生存。PD1单抗可以抑制该通路，上调免疫反应，抑制肿瘤生长（图1）。

抑制这些免疫检查点在小鼠模型和临床试验中表现出免疫介导的抗肿瘤活性。具体而言，抑制CTLA4和PD1途径使肿瘤特异性T细胞扩增。然而，免疫疗法也导致免疫相关的不良事件（IRAE），其范围从轻微到致命，取决于器官系统和严重程度。虽然内分泌病不是最常见的IRAE报告，但它们可能特别严重，因此在免疫治疗剂治疗期间必须仔细监测。

检查点抑制剂治疗中观察到的两种主要内分泌疾病包括垂体炎（通常与CTLA4抗体一起出现）和原发性甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退（见于针对PD1，PDL1和CTLA4的抗体）。确切机制尚不清楚;。然而，目前正在小鼠模型中评估可能的病理生理学。CTLA4和PD1单克隆抗体针对不同的机制， CTLA4参与初始T细胞失活，PD1靶向免疫应答的调节阶段，这可能部分地解释了两种疗法之间IRAE的差异。

有趣的是，整体患者存活率与IRAE的发病率和严重程度之间似乎存在相关性。这种趋势可能是由于患者监测时间较长以及症状持续时间延长而导致的偏倚。但是，这种相关性也可能是自身免疫非特异性免疫系统过度活跃导致抗肿瘤效力增加的结果。经历了IRAE（包括内分泌IRAE）的患者癌症特异性死亡率降低也支持了这一观点。 随着免疫治疗在临床的广泛应用，了解患者群体中IRAE的流行，检测和管理是重要的。

在本综述中，我们关注与四种免疫治疗剂相关的内分泌病，因为它们拥有最大量的安全性数据：ipilimumab（CTLA4），tremelimumab（CTLA4），nivolumab（PD1）和pembrolizumab（PD1）。 我们还简要讨论阻断PDL1的抗体，这些抗体在临床开发中具有通常类似于PD1阻断抗体的毒性。

# CTLA4单抗

Ipilimumab（也称为MDX-010）首次显示在转移性黑色素瘤患者的两个不同III期试验中有效并且随后被FDA批准用于治疗不可切除或转移性黑素瘤。Termelimumab（最初被称为CP- 675206）通过与ipilimumab类似的机制阻断CTLA4。

据报道，ipilimumab的副作用包括皮炎，小肠结肠炎，肝炎和葡萄膜炎，其中一些已被归类为严重的3-4级效应，主要是结肠炎或肝炎。内分泌病是特别令人感兴趣的，因为它们在一般人群中被认为是罕见的，特发性自身免疫性垂体炎仅在每900万个体中有一个出现。 垂体功能障碍是与ipilimumab相关的最常报告的内分泌病（平均9.1％;表1）。其他报道的内分泌病包括原发性甲状腺功能减退症，原发性甲状腺功能亢进和原发性肾上腺功能不全。

[表1. Endocrine IRAEs in patients treated with ipilimumab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629093/table/T1/?report=objectonly)

## 垂体炎

据报道，CTLA4抗体治疗相关的垂体炎在0.4％至17％之间变化。这种广泛的发病率与激素监测、药物剂量的差异以及抗CTLA4相关性垂体炎的识别率提高有关，初始研究中报道的发病率较低。两份报告专门研究ipilimumab治疗期间抗CTLA4相关的垂体炎和其他内分泌功能障碍，报道垂体炎发生率在8-13％，ipilimumab联合PD1单克隆抗体nivolumab的发病率为8.5-9％。在我们对临床试验和回顾性综述的分析中，我们发现垂体炎的总体发生率在9.1％（2,017例中有184例；表1）。继发性肾上腺皮质功能不全、继发性甲状腺功能减退症和继发性性腺机能减退的发生率分别为6.1％、7.6％和7.5％。重要的是，我们仅包括明确病因的肾上腺功能不全和甲状腺机能减退。总体而言，许多研究缺乏特定的内分泌数据，因此需要进行深入的激素研究。

抗CTLA4相关性垂体炎的发生率与接受的治疗剂量相关，尽管有关此发现的报告存在冲突。此外，其他研究者报告，3mg/kg与10mg/kg队列中垂体炎发生率没有显著性差异。 一些研究者认为累积治疗效果可能会影响治疗开始后发生垂体炎的时间，因为许多患者在第一次给药后约11周才出现症状。发生垂体炎症状的时间 在CTLA4抗体治疗开始后6至12周，但患者可以早在第4周晚在第16周出现。

CTLA4抗体治疗相关的垂体炎可能在男性中比在女性中更常见。 在一份报告中，男女性中抗CTLA4相关性垂体炎的患病率分别为15.6％和3.6％（P = 0.02; OR 4.73（95％CI 1.27-30.79））。这一发现与特发性自身免疫性垂体炎相反：女性更常见（男性与女性比例为1：3）。这一现象被认为是这些试验中黑色素瘤男性患病率较多的结果。在年龄方面，一项研究报告ipilimumab诱导的垂体炎显著出现在老年人群（平均年龄68.2±2.4岁 vs 59.9±1.0岁; P = 0.005）

头痛，疲劳和/或肌肉无力似乎是抗CTLA4治疗相关的垂体炎最常见的症状（在89％确诊的垂体炎中）。但是，这些症状是非特异性的并且可能被认为是与癌症相关的一般症状。恶心，厌食，体重减轻，视力改变，精神状态改变，温度不耐受和关节痛也有报道，但不太常见（10.5-21.1％）。低水平的钠（范围113至134 mEq / l）也见于CTLA4相关性垂体炎患者中，一些研究报告47-56％的患者患有低钠血症，尽管并未在所有研究中报告。CTLA4单抗相关垂体炎的病态表现主要和继发性肾上腺功能不全有关，不处理的话有时可能是致命的，肾上腺危象症状包括低血压、脱水和电解质失衡，需要及时处理。而这些症状在糖皮质激素治疗几天之内就能很快改善。

促肾上腺皮质激素（ACTH）和/或TSH缺乏是抗CTLA4相关性垂体炎中描述的最常见的垂体激素异常。这些垂体前叶激素缺乏比尿崩症或垂体后叶激素缺乏更常见， CTLA4相关性尿崩症仅一例报道。低促性性腺功能减退也有报道，不过可能和其他严重疾病如败血症引起的性腺功能减退混淆。IGF1水平也可能降低，但生长激素轴较少被评估，因为活动性恶性肿瘤患者接受了生长激素替代治疗。催乳素有升高也有降低。

CTLA4相关的垂体炎相关的肾上腺功能不全通常是永久性的，这些患者在发生这种并发症后通常需要终生的类固醇替代。 可能会出现继发性甲状腺功能减退症的恢复，但据报道其频率从6％到64％不等。性腺轴恢复率在11％至57％。甲状腺功能亢进症和促性腺激素功能的初步评估对于接受癌症治疗的癌症患者来说很复杂，可能出现甲状腺和性腺实验室检查结果与垂体功能减退症中的结果相似。 此外，从疾病中恢复可使这些激素水平正常化（例如，病态甲状腺功能正常综合症/疾病引起的性腺功能减退症）。因此，确定甲状腺或性腺激素缺乏症的恢复是由于垂体炎症的改善还是因为本身病情改善是困难的。

垂体腺的轻度至中度弥漫性增大，造影剂给药后均匀或异质增强，通常见于CTLA4相关性垂体炎患者的鞍区MRI上。垂体柄可能变厚，虽然不常见，垂体增大可能出现占位效应。在一项MRI数据的回顾性研究中，相关的垂体增大发生在垂体炎的临床诊断之前，在垂体功能减退的生化检查异常前平均一周。垂体大小在4-12周后减小并慢慢萎缩。然而，MRI检查正常并不能排除垂体炎并且治疗应该基于临床表现和垂体激素水平。

### 机制

CTLA4单抗介导的内分泌疾病机制尚不清楚。在一项研究中，ipilimumab治疗的7个病人中全部找到针对垂体的自身抗体，而在另一个没有发生垂体异常的13人的伊匹单抗治疗队列中，没有找到这种抗体。除了垂体自身抗体，TSH抗体也在7个病人中都有找到，其他抗内分泌细胞抗体也有（抗分泌FSH细胞的抗体5人，抗分泌ACTH细胞的抗体3人）。

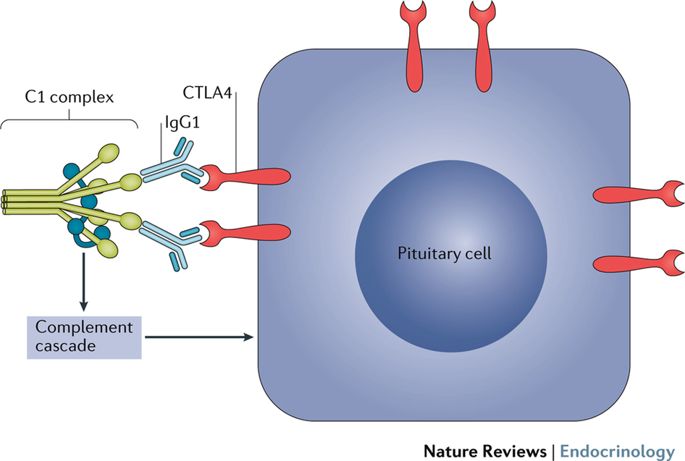


图2. 垂体组织表达的异常CTLA4蛋白结合到CTLA4自身抗体或伊匹单抗被认为导致经典补体通路激活。

研究人员认为，垂体炎是由针对垂体腺产生的抗体免疫的补体激活引起的。具体而言，对垂体细胞上表达的异位CTLA4蛋白的II型超敏反应被认为导致垂体损伤（图2） 。有趣的是，在ipilimumab中使用PD1和/或PDL1 IgG4抗体而不是IgG1治疗的患者很少发生垂体损伤。因此研究人员猜想，激活经典补体途径的IgG1可能是抗CTLA4相关性垂体炎的可能机制。为了支持这一假设，与tremelimumab（IgG2b; 1.3％;表1和2）相比，接受ipilimumab（IgG1）的患者中发生的垂体炎显著升高（9.1％）。然而，根据我们对文献的回顾，tremelimumab（n = 773）在临床上没有像ipilimumab那样稳健评估（n = 2,938），并且IRAE发生率的直接比较可能无法明确了解它们的毒性。

[表2. Endocrine IRAE in patients treated with tremelimumab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629093/table/T2/?report=objectonly)

### 监测和管理

应告知患者抗CTLA4相关性垂体炎的症状，可以在治疗和临床随访中进行。在抗CTLA4治疗中，建议进行基线和随访甲状腺功能检查。然而，根据我们的经验，筛查继发性肾上腺皮质功能不全通常不是常规监测的一个组成部分。鉴于肾上腺功能不全可能危及生命，并且CTLA4抗体治疗患者的垂体炎发生率相对较高，应考虑在基线和治疗期间进行早晨ACTH和皮质醇水平的常规监测。接受CTLA4治疗时，考虑到抗CTLA4相关的垂体炎在治疗过程早期发生，这些检查可以在前6个月每月进行。如果检查结果正常且患者无症状，则可在接下来的6-12个月内每3个月进行一次检测，然后在接下来的2年内每6个月检测一次。当患者出现垂体炎症或垂体功能减退症的症状或体征时，应及时评估这些并发症，包括早晨ACTH，皮质醇，TSH和游离T4的水平。如果清晨检查不可行，或者需要进行紧急评估，可以在一天中的任何时间进行抽样。非常低的随机皮质醇和ACTH水平可能有助于诊断继发性肾上腺皮质功能不全。在垂体损伤的急性期，肾上腺可能对ACTH刺激有反应，因为肾上腺尚未因长期缺乏ACTH刺激而萎缩。因此，cosyntropin刺激试验在诊断早期继发性肾上腺皮质功能不全中无效。在患有垂体炎或垂体功能低下的患者中，还应评估促性腺激素和性激素。在继发性性腺机能减退的患者中，可以测量催乳素水平。

高剂量类固醇可用于那些患有严重疾病的患者，这些患者可能出现垂体炎或垂体功能低下、明显的低钠血症、严重的头痛、视力异常或显著的垂体肿大。糖皮质激素可以慢慢减小垂体和减轻症状。然而，在一项回顾性研究中，高剂量类固醇似乎没有逆转垂体功能减退症，研究者认为应该治疗继发性激素异常，而不是垂体功能减退。与此相反，在一些特发性淋巴细胞性垂体炎患者中，垂体功能可以自己恢复或者大剂量皮质醇治疗后恢复。低剂量糖皮质激素（如15mg-25mg分剂量氢化可的松或等剂量的泼尼松）可以减轻疲乏、头痛和肾上腺功能不全。在免疫治疗药物临床试验中，当病人需要少剂量的皮质醇时，也可以用这个方案，因为大剂量的皮质醇可能是部分研究的排除标准。所幸的是，CTLA4免疫疗法的抗肿瘤作用并不受糖皮质激素治疗垂体炎的影响。

左甲状腺素可以用于治疗继发性甲减，但是应先处理糖皮质激素不全以避免肾上腺危象。中枢性甲减或肾上腺功能不全的患者往往需要长期激素替代治疗。低钠血症一般是短期的，可以在肾上腺和甲状腺激素替代治疗后改善。睾酮可以用于低促性性腺功能减退，但是应该遵照指南。雌激素可以用于绝经前继发性性腺功能不全的女性。

## 原发性甲状腺功能不全

区分甲状腺功能异常来源于甲状腺腺体本身还是继发于垂体炎或垂体功能不全对于治疗很重要。TSH升高伴低至正常FT4或FT3见于原发性甲减，低至正常水平的TSH伴低FT4说明是继发于垂体的甲减。然而，在急性病患者中检查T3水平可能不准确。一些学者报道诊断原发性甲状腺功能不全的最好的指标是TSH水平。在甲状腺炎中，原发性甲减（高TSH和/或低FT4）前可能有一过性甲亢（低TSH，高FT4和/或FT3）。除非甲状腺功能不全是亚临床性的仅实验室检查异常，甲减可以通过症状如疲劳、肌肉无力、怕冷和心率慢被识别。

在ipilimumab临床试验中，继发性甲减发生率在7.6%（4.3%-11.0%），原发性甲减在5.6%（5.2%-5.9%）（表1）。但有些试验中没有提供甲减的详细的病因、诊断指标和治疗的信息。报道不能明确的甲减发生率在1.5%-8.8%之间（表1）。8.8％的高发生率可能突出这一事实，即该研究纳入了手术后无放射线检测的黑素瘤且接受高剂量（10 mg / kg）ipilimumab 的患者。用ipilimumab治疗后治疗后出现原发性甲减的时间没有完全清楚。在一项回顾性研究中，154例患者在ipilimumab治疗前基线TSH正常，2例在治疗期间发生短暂性甲状腺毒症，接着是原发性甲状腺功能减退症，6例在治疗期间或治疗结束后TSH水平升高。但是缺少甲状腺自身抗体和超声检查数据。

在使用ipilimumab的临床试验的回顾性研究中，确定了9例（没有联用PD1阻滞剂）的原发性甲状腺功能减退症。在这些患者中，甲状腺功能减退症的发生范围从早的5个月到晚的3年，但甲状腺自身抗体数据没有呈现。 最常见的症状是疲劳，甲状腺激素替代可以改善。三名患者在接受ipilimumab治疗时也出现甲状腺炎。一项回顾性研究很好地描述了亚临床原发性甲状腺功能减退症的患病率，该研究纳入了ipilimumab治疗的137名患者，其中TSH和游离T4的水平在基线和随访期间进行了评估。 在这些患者中，6例（4％）发展为亚临床甲状腺功能减退症，定义为TSH水平在5和10 mIU / ml之间，游离T4水平正常。另外还报告了来自意大利的27例患者中另外2例ipilimumab诱发的甲状腺功能减退症。其中一名患者从甲状腺炎转为甲状腺功能减退症，需要激素替代治疗。

在一些病例报告中已经描述了自身免疫性甲状腺炎和Grave’s眼病。例如，三名接受ipilimumab治疗的患者（其中两例合用bevacizumab）患有自身免疫性甲状腺炎。一名51岁女性接受ipilimumab单药治疗，最初出现眶周肿胀和疼痛。甲功检查TSH及FT4正常，TPOAb升高（662 IU/ml）和TGA升高（148.5 IU/ml）。甲状腺触诊正常但是CT扫描证实了Grave‘s眼病伴眼外肌肿胀。一名在接受ipilimumab和bevacizumab联合治疗的患者中，出现手抖、甲状腺功能亢进伴TPOAb和TGA增高，诊断为自身免疫性甲状腺炎。第三名女性患者接受ipilimumab和bevacizumab治疗，并在治疗期间出现无痛性甲状腺炎。她最初表现为心动过速，没有甲状腺肿或颈部压痛，TSH水平低（0.06 mIU / ml），FT4在正常高水平。在Grave眼病的另一份报告中，一名51岁女性在ipilimumab治疗后出现眼外肌肿胀和疼痛，MRI显示潜在的Grave眼病和TSH刺激受体，抗微粒体和抗甲状腺球蛋白抗体水平升高，TSH水平和游离T4水平正常。临床医生应该能够区分甲状腺功能障碍的病因，以便正确管理IRAE。

### 机制

在一些报道中，CTLA4的多态性已被证明可导致更高的自身免疫性疾病发病率，例如Grave病和桥本甲状腺炎。如，在一个研究中，在某SNP（JO33）上有GG等位基因的患者中，75%发生了不良自身免疫反应，如青少年发病的糖尿病，而有AA或AG等位基因的患者中发生率都为33%。但在其他一些研究中，并没有观察到这种关系。在一个评估49A>G SNP的荟萃分析中，在中国总人群中这种多态性和增加的Grave‘s眼病易感性相关，而在单个病人中这种关系没有被证实。

### 监测和管理

关于监测接受免疫治疗的患者原发性甲状腺功能减退症的明确建议未见报道。 在我们的建议中，监测患者的甲状腺功能减退症状，如疲劳，体重增加和冷不耐受，是很重要的。 除初始免疫治疗前的基线甲状腺功能检查（TFT：如血清TSH和游离T4）外，应在治疗期间测量随后的TFT。 当患者注意到甲状腺功能障碍的任何迹象时，应测量TFT。 如果记录到甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症的证据，也可以测量甲状腺自身抗体。应使用左旋甲状腺素激素替代疗法治疗原发性甲状腺功能减退症，而亚临床患者（TSH<10且FT4正常）可以随访。在严重的甲状腺毒症进展为甲减之前，给症状严重的患者使用皮质激素应该谨慎，可以用β受体阻滞剂处理甲状腺毒症症状如手抖和心动过速。甲状腺炎伴轻度甲亢症状患者可以随访症状进展及发生永久性甲减过程。

放射性碘摄取可用于区分Grave病与甲状腺炎。具体而言，碘的摄取增加与Grave病相一致，而低摄取与甲状腺炎一致。但是，鉴于癌症患者经常使用碘化CT造影剂，放射性碘摄取可能不是一个非常敏感的测试，因为甲状腺会被碘饱和导致摄取低，无论甲状腺功能亢进的病因如何。此外，高水平的血清TSH受体抗体和眼病的存在可以提示Grave’s病而不是甲状腺炎。

## 肾上腺炎

尽管非常罕见，与ipilimumab治疗相关的肾上腺炎和随后的肾上腺功能不全也有报道。一个基线肾上腺大小正常的患者在ipilimumab治疗后双侧肾上腺增大伴垂体炎。皮质醇和醛固酮浓度在cosyntropin刺激后没有反应，说明原发性肾上腺皮质功能不全，肾上腺大小在6周内恢复到正常大小。在一个79岁的转移性黑色素瘤患者中，伊匹单抗治疗3个月后观察到对称的、光滑增大的、高代谢的肾上腺。该患者在基线时肾上腺大小正常，在治疗结束8个月以后的随访中肾上腺大小和代谢活性正常。该患者在治疗4个月肾上腺增大第一次被发现的时候皮质醇水平也增高，在8个月的时候恢复正常。ACTH水平未知。当患者出现肾上腺增大时，通过检测ACTH和皮质醇水平或者cosyntropin兴奋实验来评估肾上腺功能以排除原发性肾上腺功能不全很重要。

# PD1抗体

Pembrolizumab和nivolumab（以前分别称为MK-3476和MDX-1106）被FDA批准用于治疗已经用ipilimumab治疗不能切除或转移性黑色素瘤和疾病进展的患者。 两种抗体均抑制PD1与其配体之间的相互作用，增强对癌细胞的免疫应答，并且对非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌和霍奇金淋巴瘤有效。PD1抗体垂体炎发生率不像ipilimumab那么高，仅在≤1%患者中出现。

[表3. Endocrine IRAEs with PD1 and PDL1 antibodies](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629093/table/T3/?report=objectonly)

## 原发性甲状腺功能障碍

一些研究者报道，用PD1抗体治疗的患者中有39.0％和54.2％经历了免疫相关的不良事件。在这些患者中，4.7-6.0％的患者根据不良事件的常用术语标准有3级或4级内分泌不良事件。在我们的文献综述中，最常报告的PD1抗体治疗的内分泌不良事件是甲状腺功能减退症，发病率为160例/2573例（约5.9％;表3）。甲状腺功能亢进症见于1.0-4.7％的患者中（平均3.3%，71/2153人）。由于在这些临床试验中没有讨论这些患者的具体临床表现，实验室检查结果和随后的甲状腺功能障碍管理，我们无法确定这些患者的确切病因。在我们审查的试验中没有指出发生甲状腺异常的时间。然而，据报道原发性甲状腺功能减退症在PD1抗体治疗后的5个月至3年之间存在，但这些数据包括ipilimumab-nivolumab联合试验。在10例nivolumab相关性甲状腺炎的报道中，患者在起始治疗后~3-8周时出现甲功异常。其中6例在短暂的甲状腺毒性阶段中被发现。所有患者均不存在TSH受体抗体，但有4个人促甲状腺激素结合抑制性免疫球蛋白和/或TPO抗体阳性，TSH水平低和游离T4和T3升高，临床表现包括起始PD1抗体治疗3-6周后乏力和心悸。这些患者均出现甲状腺功能减退症，需要进行甲状腺激素替代治疗。在10例中的其余4例中，在初始nivolumab治疗后约6-8周发现甲状腺功能减退症没有甲状腺毒症阶段，其中3名患者的血清中也抗甲状腺球蛋白阳性，两个TPOAb阳性。这一发现表明，虽然两个甲状腺功能减退症都有共同的疾病过程，甲状腺功能减退症但没有甲状腺毒症的患者可能有甲状腺毒性阶段的亚临床表现未被发现。

在另一份报告中，对接受nivolumab治疗的患者的两种可能的亚临床自身免疫性甲状腺功能障碍病例进行了详细描述。两例均报告甲状腺超声检查结果与桥本氏甲状腺炎一致，抗甲状腺球蛋白和TPO抗体水平升高。 其中一名患者在第二次给予nivolumab后出现恶化的原发性甲状腺功能减退症，而另一名患者在第二次给予抗PD1治疗之前立即出现原发性甲状腺功能亢进。 不幸的是，后一位患者的随访时间有限，因此该患者的甲状腺最终状态尚不清楚。

一名55岁的女性在第二次nivolumab治疗3周后出现呼吸困难，焦虑，腹泻和心悸，报告为无痛性甲状腺炎。 TSH水平检测不到，游离T4水平（2.06 ng / dl）和T3水平（554.2 pg / dl）高。甲状腺自身抗体检测显示患者TPO抗体水平正常，甲状腺刺激免疫球蛋白正常，甲状腺球蛋白抗体升高 ，说明存在甲状腺自身免疫。超声检查（通常不是甲状腺炎的诊断检查且在轻度病例中可能看起来正常）在甲状腺内显示正常的血管系统和密度。该患者在用β受体阻滞剂治疗并停用免疫疗法后恢复甲状腺功能正常状态，但值得注意的是，如上所述，甲状腺毒症仍可发展为甲状腺功能减退状态。鉴于这一发现，nivolumab诱导的甲状腺功能减退可能是甲状腺炎的后遗症。

### 机制

nivolumab诱导的甲状腺功能障碍的机制尚不清楚。 在PD1抗体治疗后出现无痛性甲状腺炎和甲状腺功能减退症的病例中，10例患者中有8例抗甲状腺球蛋白和抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性，并且促甲状腺激素结合抑制性免疫球蛋白均为阴性。虽未证实， 研究人员猜想某些个体PD1基因的多态性变异可能使其患内分泌功能障碍的风险增加。未来的研究需要了解PD1抗体对甲状腺组织的影响机制。

### 管理

当面临患者出现短暂的甲状腺毒症时，医生应迅速采取行动，确保为患者带来最佳预后。 β受体阻滞剂的支持疗法有助于缓解肾上腺素能症状和甲状腺功能亢进的症状，如果出现严重症状，可以暂停免疫治疗。鉴于碘对比增强成像在癌症患者中的使用频率，放射性碘摄取可能不准确。在甲状腺炎的甲状腺毒性阶段，TSH预计会随着游离T4或T3水平的升高而降低。 免疫测定法检测TPO和甲状腺球蛋白抗体水平可用于了解甲状腺炎的自身免疫病因。某些TSH受体抗体，如促甲状腺素刺激免疫球蛋白，可用于区分桥本氏甲状腺炎和Grave病，以便于正确管理疾病。

如果甲状腺炎处于甲状腺毒性阶段，应监测患者的症状、体征和实验室检查、以及甲状腺功能减退的进展。应该使用左旋甲状腺素激素替代治疗明显的甲状腺功能减退症。对于尚未出现IRAE的患者，应监测患者的甲状腺功能。尽管在接受抗PD1治疗的患者中没有确定的监测甲状腺功能障碍的时间表，但建议在随访期间密切观察甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退的症状。我们进一步建议在接受抗PD1治疗的患者中监测甲功。鉴于原发性甲状腺功能障碍最早可在治疗后3周内出现，最迟3年出现，因此应在治疗的前6个月每月监测甲功。如同接受CTLA4免疫治疗的患者，我们建议对于那些接受PD1抗体的患者，如果甲状腺功能正常且患者无症状，可以每3个月进行一次测试，持续6-12个月，然后每6个月测试一次，持续2年和3年。当患者出现甲状腺功能障碍的症状或体征时，应及时评估抗PD1诱导的甲状腺功能障碍，特别是考虑到疲劳是接受PD1阻滞的患者中最常见的总体不良事件。

## 高血糖

尽管罕见，PD1途径阻断可导致糖尿病。有8例出现PD1引起的T1DM，外加1例出现在抗PDL1治疗中。9个患者中有7个以DKA为首发症状，另外2例严重高血糖。总体来说，在nivolumab治疗患者中，5例出现T1DM标志GAD65抗体合并DKA，3例出现DKA或GAD65阳性。

虽然接受PD1免疫治疗的患者T1DM发病的机制尚不清楚，但有人认为与T细胞调节功能有关。具体而言，发现5名患者中有3名患有T1DM特异性自身抗体（GAD65），40％表现出对T1DM抗原的CD8 + T细胞应答的上调。

虽然PD1免疫治疗相关的T1DM患者应该用胰岛素治疗，但是没有建立筛查指南来检测这些患者的T1DM。鉴于与DKA和高血糖相关的发病率，管理接受抗PD1治疗的患者的临床医生应该仔细监测患者是否血糖水平升高。

# PDL1抗体

PDL1抗体相关的内分泌性IRAE也应该用激素替代治疗，并在适当时重新免疫治疗。机制上，编码PDL1或PD1的基因中的多态性可能增加对自身免疫疾病的易感性。在PDL1抗体MDX-1105的I期临床试验中，207例患者队列中有39％发生不良事件，仅有10人（5%）在3级以上。6人（3%）发生甲减，2人（1%）发生肾上腺功能不全，2人（1%）发生自身免疫性甲状腺炎。在这些研究中，未报告临床表现或实验室检查结果以确定甲状腺功能减退是否继发于甲状腺炎，也无法判断肾上腺功能不全的病因。与MDX-1105试验相比，atezolizumab和durvalumab的I期试验也有较高的IRAE发生率。具体而言，atezolizumab队列中70例患者中有6例报告甲状腺功能减退（9％），durvalumab队列中有10例（10.1％）报告甲状腺功能减退。durvalumab队列中甲减发生率高可能部分由于联用了tremelimumab，但是atezolizumab为何有较高发生率的甲减不得而知。而临床和生化表现没有报道，使得分析甲减的病因更加困难。

当比较PDL1和PD1抗体治疗的不良反应时，总体不良事件发生率（PD1为41％，PDL1为30％）和内分泌相关不良事件率（PD1和PDL1均为4％）相当。然而，甲状腺功能减退症是在PDL1队列中有4.3％报告， PD1队列中为5.9％。PDL1队列患者甲状腺炎报告罕见（~1％），仅限于PD1队列的个案报告，这个结果可能是由于患者被错误地分类为甲减而不是甲状腺炎。而实际上甲状腺炎的发生率可能比报道中的要高。

除了与活化的T细胞上的PD1受体的相互作用外，PDL1还结合CD80，这可以解释对PDL1和PD1抑制剂的副反应的差异。 具体而言，PDL1抗体会影响PDL1与CD80和PD1受体的相互作用，而PD1的阻断将抑制其与PDL1和PDL2（与PDL1相关的B7家族配体的亚型）的相互作用。 PD1和PDL1蛋白的配体 - 受体相互作用可能解释了内分泌相关不良反应发生率的差异。

# 联合治疗

[表4. Endocrine IRAEs with PD1–CTLA4 combination therapy](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629093/table/T4/)

CTLA4阻滞剂和PD1阻滞剂联合治疗在一些临床前模型和临床试验中都有探究。在本综述中，联合治疗后甲减的发生率在13.9%（64/462），垂体炎8.0%（37/462）（表4）。在一个ipilimumab和nivolumab的联合治疗的一期临床试验中，原发性甲减发生率为13%（6/45），甲状腺炎9%（4/45），垂体炎9%（4/45）。这说明两药叠加会增加IRAE发生。53%的两药联用队列出现3-4级副反应，序贯治疗18%，仅用伊匹单抗20%，仅用nivolumab 15%。在一个联合用药的2期临床试验中，副反应发生率（61%）比单用伊匹单抗（11%）要高。联合用药组中，3-4级副反应发生率在54%，单药治疗组24%。垂体炎12%（单药组中7%），甲减16%（单药组中15%）。另一个三期临床试验中，联合用药组3-4级副反应发生率在55%，nivolumab单药组16.3%，伊匹单抗组27.3%。在使用一种以上免疫抑制剂的患者中，我们建议评估甲状腺、垂体、肾上腺功能以及有无高血糖，联合用药的叠加副作用应该进一步被评估。

# 副反应和治疗效果的关系

免疫治疗的临床效果与是否发生IRAE是相关的。在一个研究中，14人中对CTLA4与IL-2联合用药有效的3人都有3-4级IRAE。另外两个同期的对3/4期黑色素瘤的患者ipilimumab治疗临床试验中，无复发生存期与IRAE之间存在显著的相关性。ipilimumab治疗后，有发生垂体炎的患者中位生存期为19.4个月，而没有的患者中位生存期为8.8个月（p=0.05）。但也有人认为这个分析存在偏倚，因为那些在试验期间存活时间不够长的人未能被长期观察IRAE。必须进一步分析IRAE与临床结果之间的关系，以了解此类现象的益处（如果有的话）。

# 结论

过去十年中，对肿瘤的免疫应答的深入了解使临床免疫治疗飞速发展。尽管免疫治疗没有传统疗法的副作用，但是出现了少见但是比较严重IRAE。在临床试验中，靶向CTLA4免疫治疗患者更倾向于发生垂体炎，靶向PD1治疗则主要和原发性甲状腺功能异常以及罕见的1型糖尿病相关。尽管目前关于内分泌性IRAE的了解使我们可以用激素替代治疗有效对症处理，仍需要研究进一步明确其临床特征和副反应发生的时间，以及免疫治疗导致内分泌病的机制。

# 补充

CTLA4和PD1是活化的T淋巴细胞表面的抑制性受体，被结合后抑制T淋巴细胞功能（前者激活使幼稚T淋巴细胞不能成熟，后者激活使活化的T淋巴细胞不杀伤肿瘤细胞）使肿瘤细胞逃脱机体的免疫清除（免疫检查点）。现有的肿瘤免疫抑制剂是针对这两个受体的抗体，部分恢复T淋巴细胞的功能。

[什么是免疫检查点抑制剂](http://baijiahao.baidu.com/s?id=1584187975573518660&wfr=spider&for=pc)

[免疫检查点抑制剂的耐药困境和展望](http://www.360doc.com/content/18/0718/18/50540690_771468951.shtml)