

· 实践与交流 ·

信迪利单抗致免疫性肠炎引发肠道大出血1例



孟保伟^{1#}, 吴才志^{2#}, 马永明³, 常瑞同¹, 杨小刚¹, 田华山¹, 武志强¹, 尹蕊¹, 朱自江¹

1. 甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院胸外科 (兰州 730000)
2. 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)
3. 甘肃中医药大学第一临床医学院 (兰州 730000)

【摘要】 1例68岁非小细胞肺鳞癌患者接受6周期信迪利单抗联合化疗后, 予信迪利单抗200 mg, ivd单药治疗出现严重腹泻、腹痛、便血等不适, 彩超及肠镜表明肠道广泛充血炎症, 病理活检综合考虑为急性免疫性肠炎。暂停免疫治疗, 给予足量糖皮质激素及对症治疗, 2 d后患者腹泻、便血好转, 6 d后症状缓解恢复正常。经评估, 该患者免疫性肠炎不良反应与信迪利单抗的关联性为很可能有关。本文通过对信迪利单抗致免疫相关性肠炎的病例进行文献复习, 阐述如何在临床中运用实验室检查、肠镜等检测其病理改变并结合临床腹泻、便血等表现进行诊断鉴别, 参考指南分级进行及时处理, 并根据本病例加以讨论, 以期提高临床医师相关场景下的识别和处理能力。

【关键词】 信迪利单抗; 非小细胞肺癌; 免疫性肠炎; 肠道出血; 药品不良反应

A case of intestinal hemorrhage caused by immune enteritis due to sintilimab

MENG Baowei^{1#}, WU Caizhi^{2#}, MA Yongming³, CHANG Ruitong¹, YANG Xiaogang¹, TIAN Huashan¹, WU Zhiqiang¹, YIN Rui¹, ZHU Zijiang¹

1. Department of Thoracic Surgery, Gansu Maternal and Child Health Hospital/Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730000, China
2. First Clinical Medical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
3. First Clinical Medical School of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

[#]Co-first authors: MENG Baowei and WU Caizhi

Corresponding author: ZHU Zijiang, Email: zhuzijiang2008@163.com

【Abstract】 A 68-year-old patient with non-small cell lung squamous carcinoma who received 6 cycles of sintilimab combination chemotherapy and sintilimab 200 mg, ivd, monotherapy developed severe diarrhea, abdominal pain, blood in the stool and other discomforts, and ultrasound and colonoscopy demonstrated extensive congestion and inflammation in the intestinal tract, and the pathologic biopsy was comprehensively considered to be an acute immune enteritis. Immunotherapy was suspended, adequate glucocorticoids and symptomatic treatment were given, and the patient's diarrhea and blood in stool improved after 2 days, and the symptoms were relieved and returned to normal after 6 days. The association between the patient's immune enteritis and sintilimab was assessed as probably relevant. This article reviews the literature on the case of immune-associated enteritis caused by sintilimab,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202308020

[#] 共同第一作者

通信作者: 朱自江, 博士, 主任医师, Email: zhuzijiang2008@163.com

describes how to use experimental methods and enteroscopy to detect the pathological changes in the clinic, and combines them with the clinical manifestations of diarrhea and blood in the stools to make the diagnosis and differentiation, and then refers to the guideline grading for timely management, and discusses the case to improve the clinicians' ability to recognize and deal with the relevant scenarios.

【Keywords】 Sintilimab; Non-small cell lung cancer; Immune enteritis; Intestinal bleeding; Adverse drug reactions

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占当前肺癌患者总数的 85% 左右^[1]。因其显著的临床疗效, 免疫疗法一直是 NSCLC 一线治疗的标准首选治疗方法^[2]。信迪利单抗为国内首个免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs), 其作为一种重组的全人源免疫球蛋白 G4 (IgG4) 型抗程序性死亡受体-1 (programmed cell death 1, PD-1) 单克隆抗体, 已被证实对包括肺癌在内的多种恶性肿瘤均具有良好的疗效^[3]。虽然其耐受性通常优于化疗药物, 但由于其在增强机体免疫应答同时, 会非特异性地激活免疫系统, 导致免疫相关不良反应 (immune-related adverse effects, irAEs) 的发生概率增加, 文献^[4-8]报道多见皮肤免疫或毒性不良事件 (瘙痒和红斑丘疹)、肺炎和免疫相关的一般性肠炎, 而导致重度的免疫性结肠炎较罕见。

本文报告 1 例信迪利单抗治疗 NSCLC 发生罕见免疫性肠炎并导致肠道大出血的病例, 分析不良反应发生原因及诊断处理措施, 以期为提高临床医师相关场景下的识别和处理能力提供参考。本研究已获得患者知情同意。

1 病例资料

1.1 病例基本信息

患者, 男, 68 岁, 既往有胆囊炎、胆囊结石病史, 吸烟史 20 年, 否认结核、肝炎、疟疾等传染病及传染病密切接触者, 否认“高血压、糖尿病、心脏病”等病史, 无手术、外伤史, 否认药物过敏史。2021 年 7 月 22 日在甘肃省妇幼保健院 / 甘肃省中心医院体检发现右肺下叶占位性病变, 胸部 CT 示: 右肺下叶背段结节, 局部可见毛刺, 结合临床多考虑肺癌。排除禁忌证后于局麻下行 CT 引导下经皮肺穿刺活检取组织涂片, 结果: 少量异型细胞, 倾向于

NSCLC; 病理及免疫组化结果示: 鳞状细胞癌。EGFR 基因检测: 未发现突变; ALK (VENTANA D5F3): (-)。7 月 26 日收治入院, 入院诊断: ①右肺下叶背段恶性肿瘤 (鳞状细胞癌, cT1cN2aM0, IIIB 期, 体力状况评分为 0 分); ②慢性阻塞性肺疾病。

1.2 诊疗过程

根据患者病情给予 DP 方案联合免疫抗肿瘤治疗, 于 2021 年 7 月 27 日、8 月 16 日分别给予 2 周期治疗, 具体用药: 多西他赛 100 mg (d1) + 奈达铂 30 mg (d1~d3), 信迪利单抗 (信达生物制药有限公司, 规格: 100 mg/瓶, 批号: P2021032, 后续用药均为相同批号) 200 mg, ivd (滴注时间: 30~60 min) (d4); 21 d 为 1 个周期。期间患者出现轻度恶心和骨髓抑制, 给予升白细胞药物等对症处理后好转, 未见腹痛、腹泻、便血等不适。2021 年 9 月 11 日—12 月 8 日, 化疗方案调整为 TP 方案 (紫杉醇脂质体 180 mg+ 洛铂 50 mg), 信迪利单抗用法用量不变, 行 4 周期治疗, 期间患者未诉明显不适。

2022 年 1 月 7 日入院复查, 肿瘤大小、肿瘤标记物与上一周期对比无明显变化, 患者已行 6 周期化疗和免疫治疗, 后续拟行免疫维持治疗, 遂给予信迪利单抗 200 mg, ivd, 过程平稳, 患者偶感胸闷、气短, 无发热、咳嗽等不适。1 月 17 日, 患者出现腹痛, 以右下腹为甚, 伴腹泻, 每天 4~6 次, 为黄色稀便。腹部彩超示: 脂肪肝、胆囊体积增大; 阑尾彩超示: 右下腹少量积液。考虑为急性胃肠炎, 不排除免疫相关性肠炎可能。给予头孢曲松钠 2 g, ivd, qd, 治疗 3 d 后好转出院。出院后继续口服诺氟沙星胶囊及复合乳酸菌胶囊 1 周, 未再出现腹痛腹泻。

2022 年 3 月 29 日, 患者进食水果后出现腹泻伴肉眼鲜红色血便 18 次。肠镜示: 回肠末端及全段结肠、直肠广泛充血、水肿, 炎症改变,

多考虑感染性肠炎。给予口服云南白药胶囊止血、蒙脱石散止泻、头孢唑肟抗感染等治疗。肠镜活检提示黏膜结构正常，但固有层间质少量出血，局灶性炎性细胞浸润，考虑为急性肠炎。4月1日，患者出现发热，最高38.4℃，床旁心电图示：心房颤动（心率121次/min，P波消失，RR间期不规则），血清脑钠肽590 pg·mL⁻¹，给予胺碘酮及呋塞米治疗后好转。粪常规真菌培养结果为白假丝酵母菌，加用氟康唑氯化钠注射液0.4 g，ivd，qd，治疗1周后患者腹泻及肉眼血便好转，血小板计数(Plt)66×10⁹·L⁻¹↓，4月8日复查Plt 98×10⁹·L⁻¹↓，给予口服凝胶芽孢杆菌活菌片调节肠道菌群后好转。

5月9日，进行第2次免疫维持治疗，给予信迪利单抗200 mg，ivd，qd。复查白细胞计数2.55×10⁹·L⁻¹↓，血红蛋白124.9 g·L⁻¹，Plt 85×10⁹·L⁻¹↓，给予人粒细胞刺激因子皮下注射。查血清促甲状腺激素6.19 mIU·L⁻¹↑，血清总甲状腺素73.4 nmol·L⁻¹↑，不排除免疫相关性甲状腺功能受损可能，未行特殊处理。5月15日患者再次出现便血，为鲜血，每天约4~6次，每次约10 mL，无腹痛腹胀等不适。给予口服云南白药胶囊、蒙脱石散及凝胶芽孢杆菌活菌片后便血不见好转。考虑为信迪利单抗所致自身免疫性肠炎。5月22日给予口服醋酸泼尼松片15 mg·d⁻¹，2 d后便血明显好转，醋酸泼尼

松片减量为10 mg·d⁻¹，继续使用1 d后便血停止，1 d后再次减量至5 mg·d⁻¹，口服2 d，患者再无便血，病情好转。5月29日患者病情稳定，应家属要求出院，出院后继续口服醋酸泼尼松片5 mg·d⁻¹ 3周巩固治疗后停药，期间未发现糖皮质激素相关不良反应。后续随访患者病情稳定，神志清、精神可，饮食、睡眠及大小便正常。患者自行选择在外院进行中医治疗，未重启肿瘤免疫治疗。

2 讨论

2.1 不良反应关联性分析

该患者应用信迪利单抗后出现腹泻、腹痛、便血等重度免疫相关性胃肠道不良反应。分析与信迪利单抗的关联性，符合以下5条：① ICI导致的irAEs已经有大量文献报道，同时也有研究表明此类药物可影响肠道类菌群或肠道功能^[9]；②患者首次使用信达利单抗6个月后出现胃肠道炎症，采用信达利单抗单药治疗后症状加重，用药及反应发生时间顺序合理；③出现相关不良反应症状后，停药后使用糖皮质激素治疗后症状快速缓解；④虽然患者有胃肠道病史，但入院时已康复，无其他因素导致相关症状；⑤查阅文献其他化疗药物无类似肠炎不良反应报道。采用Naranjo's评估量表^[10]进行关联性评价，评分为8分(表1)，评价结果为“很可能有关”。

表1 信迪利单抗致免疫性肠炎的Naranjo's 评估量表评分

Table 1. The scores of the Naranjo's assessment scale for immune enteritis due to sintilimab

相关问题	问题分值			得分 (分)	理由
	是	否	未知		
1. 该ADR发生之前是否有总结性报告?	+1	0	0	1	已有多篇相关文献报道
2. ADR是否出现在使用可疑药物后?	+2	-1	0	2	给予信迪利单抗后出现消化道症状
3. 停用该药物或使用其他拮抗剂，ADR是否改善?	+1	0	0	1	停药后给予糖皮质激素治疗后好转
4. ADR是否在再次使用该药物后再次出现?	+2	-1	0	0	消化道症状缓解后未继续使用信迪利单抗治疗
5. 是否存在其他原因引起该ADR?	-1	+2	0	2	患者不存在其他因素导致肠炎
6. 给予安慰剂后，ADR是否再次出现?	-1	+1	0	0	该病例未使用安慰剂
7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	在治疗中未检测体内药物浓度
8. 随剂量增加(或减少)ADR是否加重(或减轻)?	+1	0	0	0	药物未再继续使用
9. 患者是否曾暴露于该药或同类药出现类似ADR?	+1	0	0	1	在药物前期治疗中患者即出现有关症状
10. 是否存在任何客观证据证实该ADR?	+1	0	0	1	肠镜、彩超等辅助检查可证实
总分值				8	

注：ADR表示药品不良反应(adverse drug reaction)；总分值≥9分，肯定有关；5~8分，很可能有关；1~4分，可能有关；≤0分，可疑。

2.2 信达利单抗致免疫性结肠炎的临床特征及危险因素分析

肿瘤治疗中, ICI 在激活自身免疫系统以增强抗肿瘤免疫反应的同时, 可能会因过度活跃从而引发 ICI 相关的自身免疫疾病^[11], 其中 ICI 相关肠炎(腹泻、结肠炎)是较为常见的不良反应之一^[12], 主要表现为便血、腹泻、恶心等症状, CT 检查常提示肠系膜血管充盈、肠壁增厚、结肠扩张^[13-14]。临床诊断中需与溃疡性结肠炎和感染性结肠炎相鉴别。腹泻是 ICI 相关肠炎的特征症状^[15], 同时可能伴随便血、腹痛等胃肠道症状, 利用肠镜、彩超及肠镜病理活检(伴有细胞凋亡的活动性结肠炎^[16]), 再结合 PD-1 抑制剂用药史, 可排除溃疡性结肠炎, 此外可通过粪便培养、血培养及各项病毒抗原指标排除感染性结肠炎。本例患者治疗前期出现腹痛腹泻症状后抗感染经验治疗效果不佳, 后综合彩超、结肠镜、粪便培养结果, 诊断为免疫性结肠炎, 给予糖皮质激素治疗后胃肠道症状减轻, 但前期经验性治疗和鉴别诊断时间较长, 对不良反应未及时正确处理。

发生 ICI 相关免疫性肠炎的高危因素可能包括药物种类、药物联合使用情况、药物剂量、原有自身免疫性疾病或炎症性肠病、抗菌药物暴露史、肠道菌群和患者自身遗传性别等因素^[17-19]。本例患者前期接受了信达利单抗和其他抗肿瘤药物的联合治疗, 治疗过程中存在抗菌药物暴露史、肠道菌群异常及自身可能存在易发的遗传因素等, 这些均可能为本病例 ICI 相关免疫性肠炎发生的危险因素。

2.3 ICI 致免疫性肠炎的处理原则

美国国立癌症研究所《常见不良事件评价标准 5.0 版》^[20] (*Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0*, CTCAE v5.0) 将结肠炎及腹泻严重程度分为 5 级: 1 级, 无症状或大便次数增加每天 < 4 次; 2 级, 大便次数增加每天 4~6 次, 伴有腹痛, 黏液便或血便; 3 级, 大便次数增加每天 ≥ 7 次, 重度或持续性腹痛, 发热; 4 级, 危及生命, 需要紧急治疗; 5 级, 死亡。本例患者评估为 3 级。根据国内外相关指南^[21-23], 暂停 ICI 治疗, 完善实验室检查、肠镜检查及粪便检查, 实时观察患者情况, 同时口服 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 泼尼松 4~6 周(若症状严重者可检查结果出来前及时进行激素干预), 如 48~72 h 内无改善或加

重, 应增加泼尼松剂量至 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 同时可考虑加用英夫利西单抗或维多珠单抗, 症状缓解后逐渐减少用量, 及时补液对症治疗及营养饮食支持。指南^[21]指出, 2~3 级不良反应患者经干预后恢复良好, 可根据患者实际情况和药品说明书, 按照原有剂量与周期重启肿瘤免疫治疗, 但需时刻监测患者胃肠道情况。本例患者出现相关症状后先经验性抗感染治疗, 效果不佳后考虑免疫性结肠炎, 进行实验室检查和肠镜等检查, 等待结果出来后才给予激素进行干预, 一定程度延误了治疗时间。治疗后, 患者恢复良好, 可按指南推荐重启信达利单抗治疗, 但患者自行选择中医治疗, 未重启肿瘤免疫治疗。

综上, 本病例治疗前期出现胃肠道症状, 考虑与饮食、环境变化及患者自身健康情况相关, 经验性使用抗感染药物治疗。但此后患者多次频繁出现胃肠道症状, 且逐渐加重, 甚至出现肠道出血, 通过腹部彩超、粪便培养、肠镜及实验室检查诊断为 ICI 导致的免疫性肠炎, 及时给予激素治疗后症状缓解, 治疗后无复发。

该病例治疗中存在以下问题: ①用药前未充分做好使用信达利单抗的准备, 在临床使用中准备包括对本患者胃肠道状态和肠道菌群的评估、用药时对抗菌药物暴露的控制、用药周期相应的调整和出现不良事件的识别和处置等; ②患者出现相关病情后, 识别 ICI 导致免疫性肠炎时间过晚, 导致患者出现不良反应较重, 影响患者治疗及生活; ③该病例不良反应严重程度为 3 级, 根据指南^[21]可在肠镜结果出来前直接给予激素治疗, 但实际中由于等待肠镜和实验室检查结果未及时进行激素治疗, 导致治疗延误。本病例提示临床使用信达利单抗时前, 应对患者情况进行评估, 根据病情适当调整用药周期, 控制可能导致不良反应的抗菌药物暴露史等因素, 提前检测肠道菌群健康情况, 监测肠道健康情况, 并熟悉其可能出现的不良反应。若发生免疫性肠炎, 应首先排除感染性肠炎及其他因素导致的胃肠道症状, 及时处理便血腹泻等症状, 确诊后及时使用糖皮质激素^[24]。虽然本例患者使用糖皮质激素后并未出现相关不良反应, 但仍应警惕长时间或大剂量应用糖皮质激素可能导致的感染、胃肠道反应、肾功能损伤等不良反应^[21, 23, 25], 如遇此类情况应及时使用相关药物进行预防及处理。

参考文献

- 1 Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623–1640. DOI: [10.1016/j.mayocp.2019.01.013](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013).
- 2 Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines® insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(4): 340–350. DOI: [10.6004/jnccn.2023.0020](https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0020).
- 3 Feng Y, Tao Y, Chen H, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(25): 2536–2547. DOI: [10.1111/1759-7714.15063](https://doi.org/10.1111/1759-7714.15063).
- 4 Berner F, Flatz L. Autoimmunity in immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events: a focus on autoimmune skin toxicity and pneumonitis[J]. *Immunol Rev*, 2023, 318(1): 37–50. DOI: [10.1111/imr.13258](https://doi.org/10.1111/imr.13258).
- 5 Li X, Lei Y, Liu J, et al. Case report: a successful treatment with immune checkpoint inhibitors was associated with severe dermatologic toxicities in a patient with double primary malignancies[J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 146. DOI: [10.1007/s12672-023-00749-5](https://doi.org/10.1007/s12672-023-00749-5).
- 6 Duraisamy P, Panicker VV, Jose WM. Characterization and prognostic significance of cutaneous immune-related adverse events in Indian patients on immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Dermatol Pract Concept*, 2023, 13(3): e2023127. DOI: [10.5826/dpc.1303a127](https://doi.org/10.5826/dpc.1303a127).
- 7 Khandakar B, Srivastava A. Immune checkpoint inhibitor therapy associated enteritis mimicking celiac disease[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2023, 16(2): 240–244. DOI: [10.22037/ghfbb.v16i2.2855](https://doi.org/10.22037/ghfbb.v16i2.2855).
- 8 Xie XH, Shen PX, Wu JH, et al. Recurrent pleural effusion as a rare manifestation after prolonged PD1 inhibitor (camrelizumab)-based immunotherapy: a case report[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(2): 2240689. DOI: [10.1080/21645515.2023.2240689](https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2240689).
- 9 Hakozaiki T, Richard C, Elkrief A, et al. The gut microbiome associates with immune checkpoint Inhibition outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10): 1243–1250. DOI: [10.1158/2326-6066.Cir-20-0196](https://doi.org/10.1158/2326-6066.Cir-20-0196).
- 10 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- 11 白黎, 王珂. 免疫检查点抑制剂导致免疫相关不良反应的研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(2): 229–236. [Bai L, Wang K. Progress of immune checkpoint inhibitors in causing immune-related adverse reactions[J]. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 39(2): 229–236.] DOI: [229-36.10.13463/j.cnki.czzy.2023.02.025](https://doi.org/229-36.10.13463/j.cnki.czzy.2023.02.025).
- 12 Abu Sbeih H, Wang Y. Management considerations for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis based on management of inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(5): 662–668. DOI: [10.1093/ibd/izz212](https://doi.org/10.1093/ibd/izz212).
- 13 Garcia-Neuer M, Marmarelis ME, Jangi SR, et al. Diagnostic comparison of CT scans and colonoscopy for immune-related colitis in ipilimumab-treated advanced melanoma patients[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(4): 286–291. DOI: [10.1158/2326-6066.Cir-16-0302](https://doi.org/10.1158/2326-6066.Cir-16-0302).
- 14 Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab-associated colitis: CT findings[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(5): W468–474. DOI: [10.2214/ajr.12.9751](https://doi.org/10.2214/ajr.12.9751).
- 15 Soularue E, Lepage P, Colombel JF, et al. Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 2056–2067. DOI: [10.1136/gutjnl-2018-316948](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316948).
- 16 Chen JH, Pezhouh MK, Lauwers GY, et al. Histopathologic features of colitis due to immunotherapy with anti-PD-1 antibodies[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(5): 643–654. DOI: [10.1097/pas.0000000000000829](https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000829).
- 17 Araujo DV, Muniz TP, Yang A, et al. Real world outcomes and hepatotoxicity of infliximab in the treatment of steroid-refractory immune-related adverse events[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(3): 2173–2179. DOI: [10.3390/curroncol28030201](https://doi.org/10.3390/curroncol28030201).
- 18 Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 368–376. DOI: [10.1093/annonc/mdw443](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443).
- 19 Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting

- autoimmune disorders[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(2): 234–240. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.4368](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4368).
- 20 The U.S. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0. [EB/OL]. (2017–11–27) [2023–08–03]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- 21 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编. 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 (2021 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 60–63.
- 22 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN Guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230–241. DOI: [10.6004/jncn.2020.0012](https://doi.org/10.6004/jncn.2020.0012).
- 23 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4): 387–405. DOI: [10.6004/jncn.2022.0020](https://doi.org/10.6004/jncn.2022.0020).
- 24 Dougan M. Gastrointestinal and hepatic complications of immunotherapy: current management and future perspectives[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020, 22(4): 15. DOI: [10.1007/s11894-020-0752-z](https://doi.org/10.1007/s11894-020-0752-z).
- 25 Cho JH, Suh S. Glucocorticoid-induced hyperglycemia: a neglected problem[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2024, 39(2): 222–238. DOI: [10.3803/EnM.2024.1951](https://doi.org/10.3803/EnM.2024.1951).

收稿日期: 2023 年 08 月 05 日 修回日期: 2024 年 05 月 09 日
 本文编辑: 周璐敏 杨 燕