

MRI评价恶性肿瘤免疫检查点抑制剂内分泌系统 免疫相关不良反应中国专家共识

中华医学会放射学分会分子影像学组, 中华医学会放射学分会磁共振学组, 中华医学会放射学分会神经学组, 《磁共振成像》编委会



*通信作者 孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院放射科, 沈阳 110004), E-mail: sunhongzan@126.com; 居胜红(东南大学附属中大医院放射科, 南京 210009), E-mail: jsh@seu.edu.cn

中图分类号 R445.2; R73 文献标识码 A DOI 10.12015/issn.1674-8034.2024.12.003

本文引用格式 中华医学会放射学分会分子影像学组, 中华医学会放射学分会磁共振学组, 中华医学会放射学分会神经学组, 等. MRI评价恶性肿瘤免疫检查点抑制剂内分泌系统免疫相关不良反应中国专家共识[J]. 磁共振成像, 2024, 15(12): 19-27.

[摘要] 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过重新激活效应T细胞以发挥其肿瘤细胞杀伤功能, 从而展现出强大的抗肿瘤作用。然而, 这种调控免疫应答机制同时也可能导致免疫细胞的过度活化, 从而引发机体的自身免疫损伤, 即免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)。这些不良反应中, 以内分泌系统尤为常见, 主要影响甲状腺、垂体、肾上腺等腺体, 造成机体功能紊乱。MRI在内分泌系统irAEs的早期诊断和病情评估中扮演重要角色。然而, 目前国内尚未形成针对ICIs引起的内分泌系统irAEs在MRI检查及诊断中的规范化共识。为此, 中华医学会放射学分会分子影像学组、磁共振学组、神经学组及《磁共振成像》编委会联合成立了专家委员会。通过广泛阅读文献、结合专家经验以及内部讨论, 委员会最终形成了此共识。本共识的目标在于为影像和临床医生通过MRI诊断内分泌系统irAEs提供指导和支持。

[关键词] 磁共振成像; 免疫检查点抑制剂; 内分泌系统免疫相关不良反应; 临床应用; 专家共识

Chinese expert consensus on MRI evaluation of endocrine system immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors in malignant tumors

Molecular Imaging Group of Chinese Society of Radiology of Chinese Medical Association, MRI Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Neurology Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging

*Correspondence to SUN H Z (Department of Radiology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China), E-mail: sunhongzan@126.com; JU S H (Department of Radiology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China), E-mail: jsh@seu.edu.cn

Received 1 Oct 2024, Accepted 10 Dec 2024; DOI 10.12015/issn.1674-8034.2024.12.003

ACKNOWLEDGMENTS National Natural Science Foundation of China (82220108007, 92359304, 82330060, 92059202).

Cite this article as Molecular Imaging Group of Chinese Society of Radiology of Chinese Medical Association, MRI Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, Neurology Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association, et al. Chinese expert consensus on MRI evaluation of endocrine system immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors in malignant tumors[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2024, 15(12): 19-27.

Abstract Immune checkpoint inhibitors (ICIs) demonstrate potent anti-tumor effects by reactivating effector T cells to eliminate cancer cells. However, this modulation of the immune response can also lead to activation of immune cells, triggering autoimmune damage, known as immune-related adverse events (irAEs). Among these adverse reactions, endocrine system disorders are particularly common, primarily affecting endocrine glands such as the thyroid, pituitary, and adrenal glands, leading to endocrine dysfunction. MRI plays a crucial role in the early diagnosis and assessment of endocrine system irAEs. However, there is currently no standardized consensus in China regarding MRI examination and diagnosis of endocrine system irAEs caused by ICIs. For this purpose, the Molecular Imaging Group, Magnetic Resonance Group, and Neurology Group of the Radiology Branch of the Chinese Medical Association, together with the Editorial Board of Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, jointly established an expert committee. Drawing extensively from the literature, combined with expert experience and internal discussions, the committee ultimately developed this consensus. The aim of this consensus is to provide guidance and support to radiologists and clinicians in diagnosing endocrine system irAEs using MRI.

Key words magnetic resonance imaging; immune checkpoint inhibitors; endocrine system immune-related adverse events; clinical application; expert consensus

0 引言

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 作为肿瘤免疫治疗领域的重要药物, 其研究进展和临床应用得到了广泛关注。目前, ICIs已在多种类型的肿瘤治疗中获得了批准^[1], 其中, 较为常见的有程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 及

其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 抑制剂。接受 ICIs 治疗后, ICIs 可以通过调节免疫应答, 有效杀死肿瘤细胞。但是它们也可能导致免疫细胞的过度活化, 进而导致自身免疫损伤, 即免疫相关不良反应

收稿日期 2024-10-01 接受日期 2024-12-10

基金项目 国家自然科学基金项目 (编号: 82220108007, 92359304, 82330060, 92059202)

<https://www.chinesemri.com>

中国知网 <https://www.cnki.net>

(immune-related adverse events, irAEs)。内分泌系统是irAEs常见的受累系统之一,其不良反应发生率约占所有irAEs患者的8.1%^[2-4]。内分泌系统irAEs可能引起多种病变,主要包括甲状腺功能异常(发生率10%~44%)、垂体炎(发生率约10%)、肾上腺皮质功能减退症(发生率约5%)和糖尿病(发生率约1%~2%)等^[5](表1)。虽然大多数内分泌系统irAEs不会直接危及生命,但若未能及时诊断和管理,可能会引发严重并发症,例如肾上腺功能不全和糖尿病酮症酸中毒,甚至导致死亡。

内分泌系统irAEs的诊断依赖于临床症状、实验室检查和影像学检查的综合评估,并具有系统的特殊性。例如,甲状腺位置表浅,超声通常是其irAEs的首选影像检查方法。而糖尿病irAEs的早期诊断则依赖于高敏感的血液生化指标。对于垂体和肾上腺irAEs的评估,MRI具有不可或缺的临床价值^[6]。鉴于此,我国多位专家结合相关文献和自身丰富的临床经验,经过深入讨论,就ICIs引起的内分泌系统irAEs在MRI检查方案和诊断报告等方面达成了共识。本共识旨在规范和指导MRI在肿瘤ICIs治疗和临床试验中的应用,以更好地评估和管理内分泌系统irAEs,为临床实践提供有力的支持。

1 共识制订策略

本专家共识已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)成功注册,注册编号为PREPARE-2024CN 580。为确保共识质量与效率,共识专家组成员经充分讨论,制订了详尽的共识编写工作计划。计划内容包括设计共识的整体架构、分配具体任务、安排初稿编写的时间、征集修改意见与整合流程以及组织相关会议(图1)。专家团队在多个数据库(如PubMed, Web of Science, 中国知网和万方数据知识服务平台)开展了

广泛的文献调研,检索文献的时间跨度为从数据库成立起至2024年6月。文献调研排除了评论、会议纪要、病例报告和非中英文文献,纳入了指南、荟萃分析、系统评价和原始研究论文,纳入的所有文献的研究对象均符合恶性肿瘤ICIs治疗后内分泌系统irAEs的临床诊断标准。在证据评价过程中,本共识遵循了2011版牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM)的证据分级及推荐等级标准。根据该标准,所纳入的研究证据被划分为五个不同的级别(表2),并且依据证据的级别,推荐强度也被相应地划分为A、B、C、D四个等级(表3)。

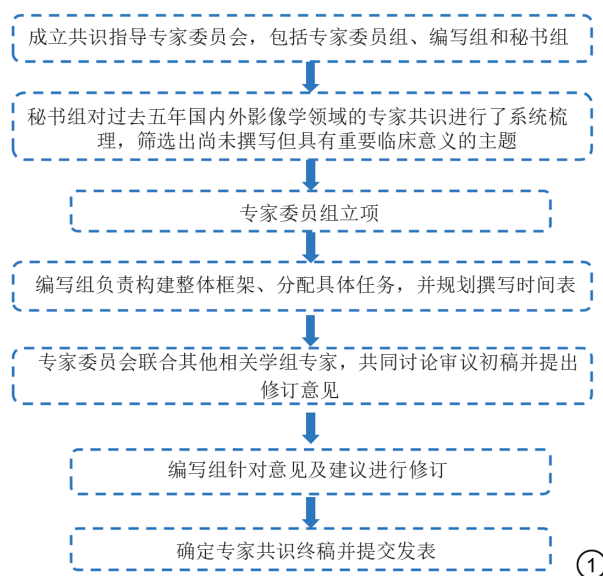


图1 共识撰写流程图。

Fig. 1 Consensus writing process flowchart.

2 免疫相关性垂体炎

免疫相关性垂体炎是一种常见的ICIs治疗相关的内分泌系统irAEs,其发生率仅次于甲状腺功能异常^[5]。既往研究表明,免疫相关性垂体炎最常见于

表1 常见的ICIs药物相关的内分泌系统irAEs
Tab. 1 Endocrine system irAEs associated with common ICIs drugs

类别	CTLA-4 抑制剂	PD-1 抑制剂		PD-L1 抑制剂		
	伊匹木单抗	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	阿替利珠单抗	阿维单抗	度伐利尤单抗
黑色素瘤	√		√			
非小细胞肺癌		√	√	√		
肾细胞癌		√				
肝癌		√				
经典霍奇金淋巴瘤		√	√			
头颈部鳞状细胞癌		√	√			
尿路上皮癌		√	√	√	√	√
高 Msi/Mrd 的结直肠癌		√				
胃癌			√			
高 Msi/Mrd 的实体瘤			√			
Merkel 细胞癌					√	
膀胱癌				√		
相关的内分泌系统 irAEs	免疫相关性垂体炎, 甲状腺功能障碍	甲状腺功能障碍, 糖尿病			糖尿病	

表2 共识证据等级的定义

Tab. 2 Definition of levels of evidence in this consensus

证据等级	描述
1a	随机对照试验的系统评价
1b	结果可信区间小的随机对照试验
1c	显示“全或无效应”的任何证据
2	队列研究
3	病例对照研究
4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
5	专家意见(即无临床研究支持的仅依据基础研究或临床经验的推测)

表3 共识推荐强度定义

Tab. 3 Definition of the strength of recommendations in this consensus

推荐强度分级	描述
A	推荐,证据极有效(证据等级为1级)
B	可推荐,证据有效(证据等级为2级和3级),可能会在未来出现更高质量的新证据而发生改变
C	证据在一定条件下有效(证据等级为4级),应谨慎应用研究结果
D	证据的有效性具有局限性(证据等级为5级),只在较窄的范围内有效

CTLA-4 抑制剂治疗^[7],其中伊匹木单抗诱发的垂体炎发生率最高,达3.2%^[8]。PD-1 及 PD-L1 抑制剂诱发的垂体炎发生率分别约0.4%及不足0.1%^[9]。经CTLA-4 和PD-1 联合治疗后,免疫相关性垂体炎的发生率显著提升至6.4%^[8]。ICIs 相关性垂体炎的致死率约为2%,其中CTLA-4 抑制剂和PD-1/PD-L1 相关垂体炎的致死率分别为5%和1%,两者联合治疗的致死率约为2%^[10-11]。

免疫相关性垂体炎的发生和预后受多种因素影响,包括ICIs 治疗的肿瘤类型、药物种类、用药剂量以及患者的年龄和性别等^[12]。

(1)肿瘤类型:经ICIs 治疗的黑色素瘤患者发生垂体炎的风险显著升高,而非小细胞肺癌、头颈鳞状细胞肿瘤和消化道肿瘤的发病风险无显著升高^[7]。这提示免疫相关性垂体炎的发生可能因肿瘤类型而异。而根据既往对抗肿瘤治疗毒性反应的认识,不同肿瘤类型的毒性反应通常极为相似。因此推测,与irAEs 肿瘤特异性相比,不同irAEs 的产生可能与不同器官特定免疫微环境更为相关。

(2)药物种类和用药剂量:垂体炎发生时间的跨度较大,并且与ICIs 的药物种类密切相关。纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、伊匹木单抗和阿替利珠单抗相关垂体炎的中位发病时间分别为63、84.5、50 和141.5 天^[13]。其中,伊匹木单抗相关垂体炎存在显著剂量依赖性关系,高剂量较低剂量治疗组发病率更高,发病风险约增加2 倍^[14]。

(3)患者性别和年龄:男性的ICIs 相关性垂体炎发生率明显高于女性^[9,15],由纳武利尤单抗、伊匹木单抗和阿替利珠单抗引起的垂体炎常见于45~65 岁的人群,而由帕博利珠单抗引起的垂体炎更常见于65~

80 岁的人群^[13]。

综上,免疫相关性垂体炎的发病率和致死率变异较大,与上述因素和研究监测策略相关,未来仍需更大样本量、更长时间跨度的临床研究进一步探索。

2.1 检查方法

因垂体病理组织取材困难,故目前对免疫相关性垂体炎的诊断主要依赖于临床表现、内分泌检测和垂体MRI 进行综合分析。

临床表现:垂体炎最常见的症状为头痛和疲乏。此外,还有一系列由促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、促性腺激素(包括卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH))、生长激素(growth hormone, GH)、抗利尿激素(arginine vasopressin, AVP)等分泌不足导致的多种症状,如神经精神症状、视觉障碍、失眠、胃肠道症状、性欲减退、体重减轻等,上述症状大多为非特异性,与肿瘤本身引起的症状和其他irAEs 相重叠^[16-17]。值得注意的是,有些患者可以出现肾上腺危象,常表现为低血压、休克、呕吐、腹泻、发热、意识障碍,严重者会危及生命。由垂体占位效应引起的视力障碍或尿崩症相对罕见,发生后常表现为身体虚弱、易激惹、抽搐、嗜睡、意识模糊。综上,临床医生应尽早识别出脑垂体炎的相关临床表现并及时干预,以减少其危害^[2]。

内分泌检测:免疫相关性垂体炎发生时常伴有的一种或多种激素缺乏,其中TSH、FSH/LH 和ACTH 缺乏较为常见,GH 及泌乳素缺乏者比较少见,还有极少数者缺乏垂体后叶激素^[18]。(1)根据irAEs 治疗临床实践指南^[19-21],在ICIs 治疗开始前、治疗期间以及停药后筛查垂体功能对及时诊断irAEs 垂体炎至关重要。基于血皮质醇在早6 时最高,晚11 时最低这一肾上腺轴正常生理节律,最好在早晨8 时空腹进行相关检查。(2)在(1)的基础上,对怀疑垂体炎的患者均需进一步检查垂体及其靶腺激素,检查项目包括肾上腺轴激素(ACTH 和皮质醇)、甲状腺轴激素(TSH、FT4、FT3)、性腺轴激素(睾酮/雌二醇、FSH、LH)、GH、胰岛素样生长因子及催乳素。若皮质醇浓度在138~500 nmol/L 之间,可行ACTH 兴奋试验确定是否存在肾上腺皮质功能减退,并进一步鉴别是原发性还是继发性^[19],如果皮质醇缺乏伴ACTH 水平降低,则可诊断为继发性肾上腺功能不全^[22]。此外,FT4 降低伴低/不匹配的TSH 水平,可诊断为中枢性甲状腺功能减退^[23];低LH 和FSH 水平与低睾酮(男性)或雌二醇(女性)水平同时出现可诊断为中枢性性腺功能减退^[19]。

影像学检查:垂体MRI 是临床诊断免疫相关性垂体炎首选的影像学检查,包括平扫和增强检查。免疫相关性垂体炎在MRI 上可表现为:(1)轻至中度

的垂体弥漫性增大和垂体柄增粗。研究显示,约60%~75%的免疫相关性垂体炎患者会出现弥漫性垂体增大或者垂体强化异常^[24-25]。在伊匹木单抗诱导的垂体炎患者中,有12%~88%存在垂体对称性肿大^[26]。由PD-1抑制剂引起的垂体炎与单纯使用伊匹木单抗或联合用药引起的垂体炎相比,垂体增大相对少见^[27]。(2) T1加权像(T1 weighted imaging, T1WI)上呈轻度异质性等信号,可伴垂体后叶正常高信号消失、鞍旁低信号,这一征象有助于与垂体神经内分泌肿瘤鉴别。然而,约有20%~30%的老年健康人和7%的年轻健康人亦可表现为垂体后叶T1WI高信号缺失^[28],因此,需要结合实验室检查和临床症状综合诊断。(3) 增强扫描后垂体强化呈多样性,通常表现为均匀强化,可伴硬脑膜强化,偶见增厚的垂体漏斗强化^[29];垂体前叶也可呈不均匀强化,伴或不伴边界清楚的地图样弱强化区,上述弱强化区在T2加权像(T2 weighted imaging, T2WI)上若呈低信号,提示垂体纤维化,这一征象是区别免疫相关性垂体炎和其他垂体炎或垂体肿瘤的关键征象^[30]。

虽然MRI可检测多数免疫相关性垂体炎的改变,但仍有23%免疫相关性垂体炎和2%原发性垂体炎的MRI表现为正常^[31],这归因于约50%患者的垂体MRI异常可以先于临床症状出现,并在诊断时已恢复,其中位发生时间约在生化检测垂体机能减退前一周^[32]。综上,垂体MRI是发现垂体及鞍区异常最敏感的影像学方法,可排除垂体转移瘤和垂体神经内分泌肿瘤,但难以鉴别免疫相关性垂体炎与原发性垂体炎。在原发肿瘤的背景下,免疫相关性垂体炎的早期MRI表现可以是轻微、短暂的,因此MRI表现正常并不能完全排除免疫相关性垂体炎的临床诊断。MRI最重要的价值在于排除垂体本身原发或转移性病变,包括转移瘤、感染性疾病及垂体神经内分泌肿瘤等。

目前免疫相关性垂体炎的诊断标准尚不统一,结合现有资料,建议参考以下两条标准:(1) 患者在ICIs治疗期间或用药后,发现至少两种垂体激素功能障碍(其中必须有促肾上腺皮质激素或促甲状腺激素分泌减少),伴或不伴头痛、恶心等躯体症状;(2) 患者在ICIs用药前垂体功能正常,用药后至少一种垂体激素缺乏(其中必须有促肾上腺皮质激素或促甲状腺激素分泌减少),且存在MRI异常,出现上述

两种情况,临床均可诊断为免疫相关性垂体炎。

2.2 磁共振检查方案

临床上,当出现严重头痛和怀疑视交叉受压,应立即完成颅脑MRI检查。由于免疫相关性垂体炎的MRI改变可能早于临床症状和生化改变,并且部分垂体增大和垂体柄增粗可在生化检测前恢复,因此,建议尽早行垂体MRI检查。首先,在ICIs治疗前,应常规行颅脑MRI检查,以获得患者治疗前的基线资料,排除颅脑及垂体的原发性疾病。其次,在临床怀疑或已知存在垂体功能减退时,应立即行垂体MRI平扫和增强检查,对鉴别垂体及鞍旁病变具有价值。最后,建议每3个月重复1次垂体MRI检查,以排除原发肿瘤的垂体转移,同时评估免疫相关性垂体炎的动态变化。

检查部位:鞍区及鞍旁,覆盖蝶鞍、垂体、垂体柄、视交叉、下丘脑、海绵窦、颈内动脉、大脑前动脉主干等结构^[33]。

检查序列:虽然垂体MRI检查的标准方案(表4)已经足够评估多数垂体炎病例,但一些功能序列(磁敏感加权成像、扩散加权成像、3D T2加权高分辨率序列、磁共振弹性成像、灌注加权成像、磁共振血管成像)可能会提供额外的信息,有助于鞍区病变的鉴别诊断。

检查要点:垂体MRI平扫以矢状面或冠状面为主,横断面为辅。和颅脑常规MRI检查定位像不同,由于垂体体积较小,且位置居中,因此,定位像的三个叠块检查应尽量居中,需要薄层扫描。

(1) 矢状面图像:将冠状面作为主定位图,检查眶长轴平行于垂体柄,定位线平行于大脑中线,在横轴面上定位线平行于大脑纵裂,在矢状面上调整定视野(field of view, FOV)前后与上下的位置,使图像居中。

(2) 冠状面图像:在矢状面图像上确定冠状面,定位线框与垂体柄平行或垂直于垂体窝底,在横断面定位像上调整左右对称。

如果垂体MRI平扫怀疑垂体微腺瘤,则需采用半剂量钆对比剂行多期动态增强检查,为了保证时间分辨率,检查层数不宜过多(4~5层)。在多期动态增强检查完成后,可加扫矢状面和冠状面图像。若无需与垂体微腺瘤鉴别,增强检查则按常规横轴面、矢状面、冠状面分别检查即可,推荐矢状面和冠状面增强使用脂肪抑制技术^[34]。

扫描参数:由于垂体体积小需要薄层扫描,且位

表4 各厂家推荐的垂体MRI检查方案

Tab. 4 Recommended MRI scanning protocols for the sellar region by various manufacturers

序列	扫描方位	GE序列	Siemens序列	Philips序列	联影序列
T1WI	矢状面	FSE	TSE	TSE	FSE
T1WI	冠状面	FSE	TSE	TSE	FSE
T2WI	冠状面	FSE	TSE	TSE	FSE
动态增强序列(4期)	冠状面	FSE	TSE	TSE	FSE
增强T1WI	矢状面	FSE	TSE_FS	TSE_SPIR	FSE_FS
增强T1WI	冠状面	FSE	TSE_FS	TSE_SPIR	FSE_FS

注:FSE/TSE为快速自旋回波序列;FS/SPIR为脂肪抑制技术。

于颅脑深面距接收线圈表面较远,导致图像信噪比较低,故垂体MRI扫描参数设置的基本原则为薄层、小视野、高分辨率^[35]。垂体MRI检查必须使用1.5 T及以上场强的扫描仪进行,3.0 T MRI较1.5 T MRI具有更高的图像分辨率和更好的图像质量,更有助于垂体病变的评估。综上,垂体MRI扫描层厚一般不超过2.0~2.5 mm,层间隔 $\leq$ 层厚 $\times 10\%$,FOV约(180~200)mm $\times$ (180~200)mm,矩阵 $\geq 256 \times 224$ 。静脉注射钆对比剂时,诊断非垂体微腺瘤病变采用常规流率注射常规剂量(0.10 mmol/kg)或遵药品使用说明书,诊断垂体微腺瘤则采用2~3 mL/s流率注射半剂量(0.05 mmol/kg)。(证据等级:3;推荐强度:C)。

2.3 磁共振检查报告要点

(1)轻至中度弥漫性垂体增大,但占位效应少见,多数不累及鞍底骨质^[36](图3A、3B);(2)伴或不伴垂体柄增粗(垂体柄在下丘脑正中隆起处直径超过3.5 mm);(3)垂体后叶T1WI高信号消失;(4)垂体均匀强化(图3C),部分可因累及硬脑膜出现硬脑膜尾征^[37];(5)垂体前叶可见边界清楚的地图样低强化区,半数以上在T2WI呈低信号,也可表现为T2WI等或高信号^[30];(6)动态增强检查:垂体前叶早期低强化区呈延迟强化。(证据等级:3;推荐强度:C)。

2.4 格式化模板

垂体MRI是临床诊断免疫相关性垂体炎最常用的影像学检查,其MRI评价包括垂体大小、垂体柄形态、病变定位及信号特点、鞍区及周围结构的侵犯情况、强化特点等。格式化报告模板见图2。(证据等级:3;推荐强度:D)。

检查方法:垂体MRI平扫+增强

MRI表现:

垂体弥漫性增大/对称(不对称)局限性增大,大小约为 mm $\times$ mm $\times$ mm。垂体柄增粗/不变/变细,偏移/无偏移。鞍内垂体前叶/后叶(鞍上)T1高信号消失/T1高信号,鞍旁T2暗征。描述(囊变/坏死/出血/钙化)信号特征。鞍区周围结构占位效应/无占位效应。描述(视交叉受压、单侧/双侧海绵窦受累、单侧/双侧颈内动脉受累、鞍底骨质破坏、蝶窦受累、空泡蝶鞍)侵犯情况。病变呈均匀/不均匀强化,存在边界清楚的低强化区,呈T2低/等/高信号,延迟强化/不强化。

MRI诊断:

垂体弥漫性增大/对称(不对称)局限性增大,结合患者抗肿瘤治疗病史,考虑ICIs-相关垂体炎。

②

图2 格式化报告模板。ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 2 Format template for report. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

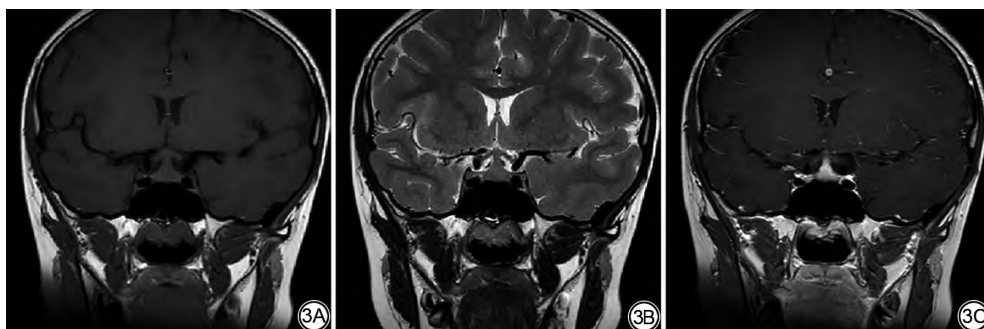


图3 女,49岁,MRI显示垂体体积增大,局部膨隆,垂体柄增粗,增强扫描病灶呈明显强化,强化较均匀,病灶较大截面约15 mm $\times$ 10 mm,视交叉略受压。结合患者抗肿瘤治疗病史,考虑ICIs-相关垂体炎。ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 3 Female, 49 years old, MRI demonstrates an increase in pituitary volume with localized bulging and thickening of the pituitary stalk. The lesion exhibits significant and relatively uniform enhancement on contrast-enhanced scans. The largest cross-sectional area of the lesion measures

approximately 15 mm $\times$ 10 mm, with slight compression of the optic chiasm. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

灶内胆固醇和血液含量有关,T1低信号区继发于囊肿,钙化可表现为T1和/或T2上低信号。

(5)Rathke's囊肿:是Rathke囊的残余,病变界限清晰,在T1WI上常呈高信号,MRI信号变化特点主要与囊内容物(蛋白质、黏多糖、胆固醇等)有关,增强检查无明显强化,相对于正常强化的腺体,显示为低信号。

(6)鞍区转移瘤:发病率低,有原发肿瘤病史,常见于肺癌、乳腺癌等,大多数伴有尿崩症,肿瘤生长迅速,鞍区骨质侵蚀但无蝶鞍扩大为其主要特征。除非生长迅速,否则很难与原发垂体大腺瘤区分。

3 免疫相关肾上腺皮质功能减退症

原发性肾上腺皮质功能减退症(primary adrenocortical insufficiency, PAI)在接受ICIs治疗的患者中较为罕见。研究表明,ICIs治疗患者中PAI的发生率约为5%^[5]。男性和老年人群患PAI的风险更高,且预后更差^[40-41]。尽管PAI的发生率较低,但对其早期诊断非常重要。PAI具有较高的相关发病率($\geq 90\%$ 的病例合并严重并发症,定义为危及生命的长期住院或身体残疾)和死亡率(7.3%的病例)^[41-43]。PAI的临床症状包括严重疲劳和虚弱、体重减轻、低血压和胃肠道症状等。这些症状可能会严重影响患者的生活质量,若发展为急性肾上腺危象,则需要紧急干预^[43]。

3.1 检查方法

临床表现:PAI的临床表现通常缺乏特异性,难以与垂体炎所致的继发性肾上腺皮质功能减退相鉴别。其临床症状主要由于缺乏糖皮质激素和盐皮质激素所致,包括极度疲劳、体重减轻和食欲不振、部分皮肤变黑、低血压、嗜盐、低血糖、胃肠道症状(恶心、腹泻、呕吐、腹痛)、肌肉关节疼痛、抑郁症等。而急性的肾上腺皮质功能衰竭可导致危及生命的休克,也被称为肾上腺危象,主要表现为严重虚弱、意识混乱或谵妄、严重腹痛、呕吐和腹泻,导致脱水、严重低血压等。

实验室检查:

(1)血清皮质醇测定:早上8点空腹时,血清皮质醇应在5-25 $\mu\text{g/dL}$ (138~690 nmol/L)之间。PAI患者血清皮质醇 $< 3 \mu\text{g/dL}$ (80 nmol/L)。(2)血浆ACTH测定:PAI患者血浆ACTH通常 $> 22 \text{ pg/mL}$ (100 pmol/L)。(3)血或尿醛固酮及血浆肾素活性测定:PAI患者血醛固酮低于正常,血浆肾素活性升高。(4)尿游离皮质醇、尿17-羟皮质类固醇和17-酮类固醇测定:PAI患者常低于正常值。(5)ACTH刺激试验:PAI患者注射ACTH后,皮质醇水平上升不明显或无变化。(6)血钠和血糖水平测定:PAI患者可出现低血钠(正常值约为135~145 mmol/L)、低血糖:正常值约为70~110 mg/dL(3.9~6.1 mmol/L)。

影像学检查:PAI患者影像学表现缺乏特异性,并非诊断的必要条件。对于怀疑PAI,且超过3个月无影像学检查的患者,建议行肾上腺CT/MRI检查以排除其他病因引起的PAI,如肾上腺转移、出血、感染等。CT检查易于发现肾上腺较小病变,并能显示病变的某些组织学特征,如脂肪、液体及钙化等成分,是目前公认的肾上腺病变最佳影像检查方法。相比于CT检查,MRI检查具有更高的软组织分辨率,同时具有多参数、多方位、多序列成像的优势,因而在肾上腺疾病的定性诊断和鉴别诊断方面表现更为出色。早期PAI患者影像学表现主要为双侧肾上腺对称性增生肿大,可伴有/不伴有中心的坏死及边缘的异常强化;晚期PAI患者影像学可表现为双侧肾上腺对称性萎缩伴钙化。此外,对于怀疑ICIs相关PAI的患者建议行垂体MRI鉴别继发性肾上腺皮质功能不全。

综上,考虑ICIs相关PAI者,在患者出现可疑肾上腺皮质功能减退临床表现的基础上,应先结合患者的既往病史及ICIs用药史,再根据血皮质醇水平降低、ACTH水平升高、ACTH兴奋试验中皮质醇反应降低及ACTH仍保留对促肾上腺皮质激素释放激素刺激的反应加以诊断。另外还可通过抗21-羟化酶抗体、肾上腺影像学检查等辅助检查排除其他病因所致的PAI。

3.2 磁共振检查方案

PAI起病通常十分缓慢,患者早期可能没有典型的临床症状。当患者出现肤色变黑、乏力、低血压、低钠血症等时需评估肾上腺功能,筛查有无PAI发生可能,以早期识别、早期治疗,避免肾上腺危象的发生。

扫描部位:扫描范围上至胃底,下至肾门水平。肾上腺的位置个体差异较大,应注意左右肾上腺高低差异,保证双侧肾上腺在扫描范围内。

扫描序列:肾上腺的MRI扫描序列和肝脏及肾脏基本类似,常规扫描方位为横轴位、冠状位,必要时加矢状位。观察肾上腺最佳的序列为不压脂的T2WI序列和DWI序列,因此扫描序列中应至少保留一个方位的快速自旋回波序列(fast spin echo, FSE)序列。具体肾上腺MRI的扫描序列如表5所示。

扫描前准备:(1)无MRI禁忌症,检查前应去除受检者身上的金属异物及敷贴类药物;(2)扫描肾上腺需禁食、禁水4小时以上,以减轻胃肠道内容物信号的干扰;(3)对于胃肠蠕动伪影较严重者,酌情考虑抗蠕动的药物。

扫描要点:(1)摆位时应确保肾上腺置于线圈和主磁场的中心位置,并做好呼吸训练;(2)扫描FOV中心应置于肾上腺的位置,而非腹部的中心位置;(3)相位编码横轴面取前后方向,冠状面取左右方向。预饱和带可视需要在横断面成像时设置于扫描层面范围的上、下方,以饱和血管流动伪影;(4)为了

表5 各厂家推荐的肾上腺MRI扫描方案
Tab. 5 Recommended adrenal MRI scan protocols by various manufacturers.

序列	扫描方位	GE 序列	Siemens 序列	Philips 序列	联影序列
压脂 T2WI	横轴面	STIR	TRIM	STIR	STIR
快速自旋回波序列	冠状面	FSE	TSE	TSE	FSE
T2WI 扩散加权成像 (DWI, b 值=800 s/mm ²)	横轴面	DWI	DWI	DWI	DWI
梯度回波水脂分离序列 (Dixon)	横轴面	LAVA-FLEX	Dxion_VIBE	mDixon XD FFE	WFI-quick
动态增强序列 (4 期)	横轴面	FSE	TSE	TSE	FSE
增强 T1WI	冠状面	FSE	TSE_FS	TSE_SPIR	FSE_FS

注:FSE/TSE 为快速自旋回波序列;FS/SPIR 为脂肪抑制技术;DWI 为扩散加权成像。

保证其信噪比,肾上腺的扫描层厚不宜过薄,应根据机型及配置的线圈合理调整;(5)增强扫描建议采用双动脉期扫描,保证更好地抓取动脉期图像。

肾上腺扫描参数推荐:

(1)参数要求:其扫描层厚一般不超过 4.0 mm,层间隔≤层厚×10%;FOV (300~400)mm×(300~400)mm,矩阵≥288×224。静脉注射钆对比剂时,常规剂量为 0.1 mmol/kg,速率为 2~3 mL/s,共扫描动脉(双期)+实质+延迟 4 期。注射对比剂后在 15~20 s(此时间为 K 空间顺序填充方式的开始扫描时间)开始扫描动脉双期,在 50~60 s 左右扫描实质期(此时间为 K 空间顺序填充方式的开始扫描时间)。在动脉期和实质期扫描完成后,中间等待时间可扫描冠状位序列,在 3 min 左右扫描延迟期。(证据等级:3;推荐强度:C)。

3.3 磁共振检查报告要点

(1)ICIs 相关 PAI 早期一般表现为双侧肾上腺增生(图 4),晚期则表现为双侧萎缩;(2)早期肾上腺组织可保持正常信号,若伴急性出血,T1WI 可呈高信号;慢性期肾上腺炎症可使 T2WI 信号略升高;(3)增强后双侧肾上腺常呈均匀强化;(4)双侧肾上腺边缘清晰,对周围组织无侵袭;(5)此外,应注意与肾上腺肿瘤、肾上腺出血、肾上腺结核等鉴别。(证据等级:3;推荐强度:C)。

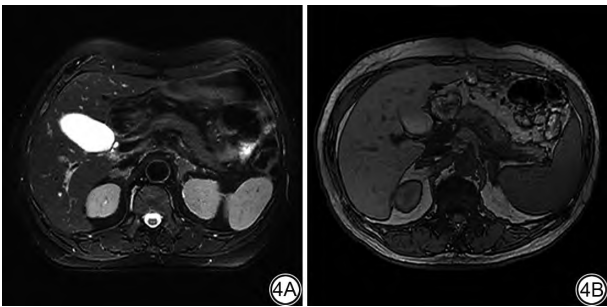


图 4 男,75 岁,MRI 显示双侧肾上腺饱满,内部信号尚均匀。结合患者抗肿瘤治疗病史,考虑 ICIs-相关肾上腺皮质功能减退症。ICIs:免疫检查点抑制剂。

Fig. 4 Male, 75 years old, MRI shows bilateral adrenal gland enlargement with homogenous internal signals. Based on the patient's history of anti-tumor therapy, ICI-related adrenal insufficiency is suspected. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

3.4 格式化模板

格式化报告模板见图 5。(证据等级:5;推荐强度:D)。

检查方法:肾上腺MRI平扫+增强
MRI表现: 左/右/双侧肾上腺体积缩小,形态改变,信号均匀/欠均,未见明显结节影,增强扫描后均匀/不均匀强化。左/右/双侧肾上腺区未见其他异常。
MRI诊断: 左/右/双侧肾上腺萎缩,结合患者抗肿瘤治疗病史,考虑ICIs-相关肾上腺皮质功能减退症。

⑤

图 5 格式化报告模板。ICIs:免疫检查点抑制剂。
Fig. 5 Format template for report. ICIs: immune checkpoint inhibitors.

3.5 鉴别诊断

ICIs 相关 PAI 的临床表现通常缺乏特异性,容易与垂体炎导致的中枢性肾上腺皮质功能减退的症状混淆。当患者有 ICIs 用药史,并出现以下症状或体征时,应考虑 PAI 的可能性:消化系统症状(如食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等)、精神症状(如焦虑、冷漠、抑郁等)、皮肤色素沉着、体重减轻,以及电解质失衡(如低钠血症、高钾血症)和低血糖。一旦被确诊为 PAI,建议行抗 21-羟化酶抗体检测,以排除自身免疫性 PAI 的可能。此外,对于超过三个月未进行影像学检查的患者,应进行肾上腺 CT 或者 MRI 检查,以排查其他潜在病因,如肾上腺转移、出血或感染等。通过这些步骤,可以更全面地评估和管理 ICIs 相关的 PAI^[44]。

4 甲状腺功能障碍

ICIs 相关的甲状腺功能障碍多为临床无症状,通常通过血液检测发现。其主要表现为轻度的甲状腺功能减退或亢进,伴有甲状腺过氧化物酶抗体和/或抗甲状腺球蛋白抗体水平升高。在发生率方面,甲状腺功能减退较为常见:ICIs 联合治疗患者中发生率为 15%,抗 CTLA-4 治疗患者为 3%,抗 PD-L1 治疗患者为 8%。相比之下,甲状腺功能亢进的发生率相对较低,其中抗 CTLA-4 治疗患者为 4%,抗 PD-L1 治疗患者为 5%^[4]。此外,在少数病例中,ICIs 治疗可能诱发 Graves 病。免疫相关性甲状腺炎通常发生于治疗后 5 至 10 周,其临床表现多为轻微,罕见出现不良事件通用术语评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)≥3 级的不良事件^[4,6]。

在影像学方面,超声是首选的检查手段,其典型表现包括甲状腺肿大、弥漫性低回声实质、伪结节样改变以及彩色多普勒显示的血流信号增强^[6]。然而,超声的诊断结果受操作者经验的影响较大,同时对

颈深部组织的观察具有一定局限性。相比之下,CT和MRI的特异性较低,通常表现为甲状腺肿大及实质不均匀强化。但需要注意的是,甲状腺对电离辐射极为敏感,尽管甲状腺癌的发病机制尚不完全明确,但电离辐射是目前公认的唯一危险因素。因此,CT检查存在一定的风险。

MRI检查在一定程度上克服了上述问题,同时在病变及周围软组织的分辨率方面明显优于CT。然而,由于甲状腺体积较小,MRI检查不仅耗时较长,且图像难以完全避免运动伪影的影响,限制了其在ICIs相关甲状腺功能障碍诊断中的应用。目前,MRI技术在该领域仍处于初步探索阶段。因此,如何进一步优化MRI成像技术,以提升其在ICIs相关甲状腺功能障碍诊断中的准确性和效率,是亟待解决的问题。

5 总结

在恶性肿瘤治疗中,ICIs的应用明显改变了治疗范式,同时也带来新的挑战,如及时发现并诊断irAEs。内分泌系统的irAEs是ICIs治疗过程中的常见问题,包括甲状腺功能减退、垂体炎、肾上腺皮质减退等。此类不良反应极有可能对患者的生存质量以及治疗预后产生不良影响。中华医学会放射学分会分子影像学组及《磁共振成像》编委会的相关专家,基于对现有临床数据和实践经验的深入分析和讨论,共同制订了本共识。本共识认为,结合MRI检查、临床症状和实验室检查数据,能够帮助临床医生及时发现内分泌系统的irAEs,并制订针对性的治疗计划。综上所述,本共识旨在为恶性肿瘤患者在接受ICIs治疗期间,内分泌系统irAEs的MRI检查方法和诊断提供指导性建议,强调了早期识别、评估和干预的重要性,以期优化患者的整体治疗效果,并改善其预后。

执笔者:(按姓名汉语拼音排序,排名不分先后):孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院)、王守巨(南京医科大学第一附属医院)、王星皓(首都医科大学附属北京友谊医院)、徐臣(中国医科大学附属盛京医院)、颜林枫(空军军医大学唐都医院)

编写指导委员会临床专家组成员:刘福团(中国医科大学附属第一医院药物临床试验1期中心)

编写指导委员会影像专家组成员:(按姓名汉语拼音排序,排名不分先后):常娣(东南大学附属中大医院)、陈伟(昆明医科大学第一附属医院)、邰发宝(四川大学华西医院)、龚明福(陆军军医大学第二附属医院)、郭伟圣(广州医科大学)、何泳蓝(中国医学科学院北京协和医院)、洪楠(北京大学人民医院)、黄薇园(海南医科大学附属海南医院)、纪铁凤(吉林大学第一医院)、贾琳(新疆医科大学第一附属医院)、居胜红(东南大学附属中大医院)、雷晶(中国医学科学院北京协和医学院)、李丹(中山大学附属第五医院)、李海明(复旦大学附属肿瘤医院)、李伟华

(深圳市第二人民医院/深圳大学第一附属医院)、李祥林(滨州医学院)、李勇刚(苏州大学附属第一医院)、刘刚(厦门大学公共卫生学院)、刘莹(空军军医大学西京医院)、麦筱莉(南京鼓楼医院)、牛晨(西安交通大学第一附属医院)、余德君(福建医科大学附属第一医院)、沈亚琪(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、史河水(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙洪赞(中国医科大学附属盛京医院)、孙继红(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、孙少凯(天津医科大学医学影像学院)、唐作华(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、王冠(中国医科大学附属第一医院)、王悍(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、王良(首都医科大学附属北京友谊医院)、王守巨(南京医科大学第一附属医院)、王锡明(山东第一医科大学附属省立医院)、王锡臻(山东第二医科大学附属第一医院)、王一帆(宁夏医科大学总医院)、魏鼎泰(宁德师范学院附属宁德市医院)、温志波(南方医科大学珠江医院)、吴敏(四川大学华西医院)、吴仁华(汕头大学医学院第二附属医院)、谢金兵(东南大学医学院)、许乙凯(南方医科大学南方医院)、颜林枫(空军军医大学唐都医院)、燕桂新(新疆兵团第六师医院)、于德新(山东大学齐鲁医院)、袁正(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、张家文(复旦大学附属华山医院)、张建(上海大学附属全景医学影像诊断中心)、张瑞平(山西省人民医院)、张晓磊(汕头大学医学院第二附属医院)、张雪君(天津医科大学医学技术学院)、赵建洪(兰州大学第二医院)、赵小虎(复旦大学附属上海市第五人民医院)、朱海涛(北京大学肿瘤医院)

作者利益冲突声明:所有参与本共识制订的人员均声明无利益冲突。

作者贡献声明:孙洪赞、居胜红设计本研究的方案,对稿件重要内容进行了修改;刘福团、孙洪赞、王守巨、王星皓、徐臣、颜林枫起草和撰写稿件,收集分析本研究文献;孙洪赞、居胜红获得了国家自然科学基金资助;全体作者都同意发表最后的修改稿,同意对本研究的所有方面负责,确保本研究的准确性和诚信。

参考文献[References]

- [1] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.
- [2] LEE P Y, OEN K Q X, LIM G R S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts development of immune-related adverse events and outcomes from immune checkpoint blockade: a case-control study[J/OL]. Cancers, 2021, 13(6): 1308 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33804050/>. DOI: 10.3390/cancers13061308.
- [3] TAN M H, IYENGAR R, MIZOKAMI-STOUT K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports[J/OL]. Clin Diabetes Endocrinol, 2019, 5: 1 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693099/>. DOI: 10.1186/s40842-018-0073-4.
- [4] WRIGHT J J, POWERS A C, JOHNSON D B. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(7): 389-399. DOI: 10.1038/s41574-021-00484-3.

- [5] ATKINSON M, LANSDOWN A J. Endocrine immune-related adverse events: adrenal, parathyroid, diabetes insipidus, and lipatrophy[J/OL]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2022, 36(3): 101635 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35382989/>. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101635.
- [6] BERZ A M, BOUGHDAD S, VIETTI-VIOLI N, et al. Imaging assessment of toxicity related to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. Front Immunol, 2023, 14: 1133207 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911692/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1133207.
- [7] ZHAO P F, ZHAO T, YU L H, et al. The risk of endocrine immune-related adverse events induced by PD-1 inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Front Oncol, 2024, 14: 1381250 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38756658/>. DOI: 10.3389/fonc.2024.1381250.
- [8] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- [9] FAJE A T, 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. DOI: 10.1210/jc.2014-2306.
- [10] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [11] FERRARI S M, FALLAHI P, ELIA G, et al. Autoimmune endocrine dysfunctions associated with cancer immunotherapies[J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): 2560 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31137683/>. DOI: 10.3390/ijms20102560.
- [12] 顾阳春, 谢超, 曹宝山. 免疫检查点抑制剂相关垂体免疫不良反应的诊治[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1344-1351. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211223-00967.
- [13] GU Y C, XIE C, CAO B S. Immune checkpoint inhibitors induced pituitary immune-related adverse events: diagnosis and management[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(12): 1344-1351. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211223-00967.
- [14] TANG Q R, HAN Y R, SONG M, et al. The association of hypophysitis with immune checkpoint inhibitors use: Gaining insight through the FDA pharmacovigilance database[J/OL]. Medicine, 2024, 103(13): e37587 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38552079/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000037587.
- [15] HODI F S, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(11): 1480-1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [16] YOO W S, KU E J, LEE E K, et al. Incidence of endocrine-related dysfunction in patients treated with new immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis and comprehensive review[J]. Endocrinol Metab, 2023, 38(6): 750-759. DOI: 10.3803/EnM.2023.1785.
- [17] BAI X F, LIN X H, ZHENG K N, et al. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase[J]. Endocrine, 2020, 69(3): 670-681. DOI: 10.1007/s12020-020-02355-9.
- [18] CASTINETTI F, ALBAREL F, ARCHAMBEAUD F, et al. French Endocrine Society Guideline on endocrine side effects of immunotherapy[J/OL]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(2): G1-G18 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400055/>. DOI: 10.1530/ERC-18-0320.
- [19] CHANG L S, BARROSO-SOUSA R, TOLANEY S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. Endocr Rev, 2019, 40(1): 17-65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
- [20] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(12): 1217-1238. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
- [21] BRAHMER J R, LACCHETTI C, THOMPSON J A. 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. DOI: 10.1200/JOP.18.00005.
- [22] 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/OL]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29162153/>. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- [23] BORNSTEIN S R, 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. DOI: 10.1210/jc.2015-1710.
- [24] ZHAO C, TELLA S H, DEL RIVERO J, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(2): 365-369. DOI: 10.1210/jc.2017-01905.
- [25] RYDER M, CALLAHAN M, POSTOW M A, 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. DOI: 10.1530/ERC-13-0499.
- [26] BASCHIERI L, ANTONELLI A, NARDI S, et al. Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy[J]. Thyroid, 1997, 7(4): 579-585. DOI: 10.1089/thy.1997.7.579.
- [27] JUSZCZAK A, GUPTA A, KARAVITAKI N, et al. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(1): 1-5. DOI: 10.1530/EJE-12-0167.
- [28] FAJE A, REYNOLDS K, ZUBIRI L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis[J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(3): 211-219. DOI: 10.1530/EJE-19-0238.
- [29] XU C Y, RICCIUTI A, CATUREGLI P, et al. Autoimmune lymphocytic hypophysitis in association with autoimmune eye disease and sequential treatment with infliximab and rituximab[J]. Pituitary, 2015, 18(4): 441-447. DOI: 10.1007/s11102-014-0592-7.
- [30] NARAN J, CAN A S. Lymphocytic Hypophysitis[M]. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls, 2023.
- [31] KUROKAWA R, OTA Y, GONOI W, et al. MRI findings of immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis: possible association with fibrosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(9): 1683-1689. DOI: 10.3174/ajnr.A6692.
- [32] CATUREGLI P, DALMAZI G D, 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. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.020.
- [33] MAHZARI M, LIU D, ARNAOUT A, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy associated hypophysitis[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2015, 8: 21-28. DOI: 10.4137/CMED.S22469.
- [34] GO J L, RAJAMOHAAN A G. Imaging of the sella and parasellar region[J]. Radiol Clin North Am, 2017, 55(1): 83-101. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.09.002.
- [35] GADELHA M R, BARBOSA M A, LAMBACK E B, et al. Pituitary MRI standard and advanced sequences: role in the diagnosis and characterization of pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(5): 1431-1440. DOI: 10.1210/clinem/dgab901.
- [36] EXPERT PANEL ON NEUROLOGIC IMAGING, BURNS J, POLICENI B, et al. ACR appropriateness criteria® neuroendocrine imaging[J/OL]. J Am Coll Radiol, 2019, 16(5S): S161-S173 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054742/>. DOI: 10.1016/j.jacr.2019.02.017.
- [37] CARANCIS F, LEONE G, PONSIGLIONE A, et al. Imaging findings in hypophysitis: a review[J]. Radiol Med, 2020, 125(3): 319-328. DOI: 10.1007/s11547-019-01120-x.
- [38] JOSHI M N, WHITELEW B C, CARROLL P V. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Hypophysitis: diagnosis and treatment[J/OL]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(3): R151-R163 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880706/>. DOI: 10.1530/EJE-17-0009.
- [39] GUTENBERG A, LARSEN J, LUPI I, et al. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(9): 1766-1772. DOI: 10.3174/ajnr.A1714.
- [40] NAKATA Y, SATO N, MASUMOTO T, et al. Parasellar T2 dark sign on MR imaging in patients with lymphocytic hypophysitis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(10): 1944-1950. DOI: 10.3174/ajnr.A2201.
- [41] CAI Q Q, WU W, LI X Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated adrenal insufficiency in Chinese cancer patients: a retrospective analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(15): 14113-14123. DOI: 10.1007/s00432-023-05093-3.
- [42] LU D, YAO J, YUAN G, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated new-onset primary adrenal insufficiency: a retrospective analysis using the FAERS[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(11): 2131-2137. DOI: 10.1007/s40618-022-01845-z.
- [43] CARDONA Z, SOSMAN J A, CHANDRA S, et al. Endocrine side effects of immune checkpoint inhibitors[J/OL]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1157805 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251665/>. DOI: 10.3389/fendo.2023.1157805.
- [44] HATTERSLEY R, NANA M, LANSDOWN A J. Endocrine complications of immunotherapies: a review[J/OL]. Clin Med, 2021, 21(2): e212-e222 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762389/>. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0827.
- [45] 中华医学会儿内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(1): 1-16. DOI: 10.3760/cma.j.cn11282-20200627-00475.
- [46] Immune-endocrinology Group of Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the immune checkpoint inhibitors-induced endocrine immune-related adverse events (2020)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37(1): 1-16. DOI: 10.3760/cma.j.cn11282-20200627-00475.