



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.03

文章编号: 2095-1264(2024)02-0150-06

免疫检查点抑制剂相关胰腺炎的研究进展

宋霞¹, 李恩喜², 赵慧^{1*}

(兰州大学第二医院¹药剂科, ²肿瘤内科, 甘肃兰州, 730030)

摘要: 免疫检查点抑制剂(ICI)相关胰腺炎是ICIs罕见的消化道不良反应,目前发病机制尚不明确,推测可能与ICIs触发非特异性炎症T细胞介导的免疫反应有关;ICIs联合用药、黑色素瘤、65岁以下人群及既往有胰腺炎病史均是其危险因素。ICIs相关胰腺炎可表现为伴或不伴症状的胰酶升高,其诊断依赖于病史、实验室评估及影像学检查。ICIs相关胰腺炎可采用与经典急性胰腺炎相似的方式进行管理,其治疗主要包括液体复苏和疼痛控制,以及并发症防治。其中糖皮质激素是中、重度ICIs相关胰腺炎治疗的基石,传统免疫抑制剂及生物制剂的应用仍需进一步开发。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 胰腺炎; 糖皮质激素; 研究进展

中图分类号: R979.5; R979.1; R576 **文献标识码:** A

Research progress in diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pancreatitis

SONG Xia¹, LI Enxi², ZHAO Hui^{1*}

(¹Department of Pharmacy, ²Department of Medical Oncology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730030, Gansu, China)

Abstract: Immune checkpoint inhibitors (ICIs)-associated pancreatitis is a rare gastrointestinal adverse reaction of ICIs. At present, its pathogenesis is still unclear, and it is speculated that it may be related to the non-specific inflammatory T cell-mediated immune response triggered by ICIs. ICIs combination therapy, melanoma, individuals under 65 years old, and a history of pancreatitis are all risk factors. ICIs-associated pancreatitis may present with or without symptomatic elevation of pancreatic enzymes, and its diagnosis depends on medical history, laboratory evaluation and imaging examinations. ICIs-associated pancreatitis can be managed in a similar manner to classical acute pancreatitis, with treatment primarily consisting of fluid resuscitation and pain control, as well as the prevention and treatment of complications. Glucocorticoids are the cornerstone of the treatment of moderate and severe ICIs-associated pancreatitis. And the application of traditional immunosuppressants and biologics still needs further development.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors; Pancreatitis; Glucocorticoid; Research progress

0 前言

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)可通过解除抑制的抗肿瘤免疫反应激活效应T细胞,达到清除癌细胞的目的,是目前癌症治疗领域最前沿的治疗手段之一。然而,T细胞过度活化可攻击正常组织,引起机体免疫耐受缺失,进而

诱导炎症级联反应,产生不同程度的免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)。超过60%的患者在接受ICIs治疗期间会发生irAEs,而消化道是最常受累的器官之一^[1],常见的受累器官依次是结肠、小肠、肝脏和胰腺。近年来,ICIs相关胰腺炎报道逐渐增加,严重者可致死^[2]。本文就ICIs相关胰腺炎流行病学、机制、临床诊断和治疗管理等进

作者简介:宋霞,女,硕士,副主任药师,研究方向:临床药学与循证药学。

*通信作者:赵慧,女,硕士,主任药师,研究方向:临床药学与医院药学。

行简要综述。

1 ICI 相关胰腺炎流行病学

迄今为止,国内外已经上市的 ICIs 共有 16 种,包括:(1)细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂伊匹木单抗;(2)细胞程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单

抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、派安普利单抗及斯鲁单抗;(3)细胞程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂,包括阿维鲁单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、恩沃利单抗及舒格利单抗;(4)PD-1/CTLA-4 双抗抑制剂卡度尼利单抗。表 1 总结了已上市 ICIs 相关临床试验报道中脂肪酶/淀粉酶升高及胰腺炎发生率,相较于胰腺炎,ICIs 相关无症状脂肪酶/淀粉酶升高更为常见。

表 1 已上市 ICIs 相关临床试验报道中脂肪酶/淀粉酶升高及胰腺炎发生率

Tab. 1 The elevation of lipase or amylase and incidence of pancreatitis reported in clinical trials related to marketed ICIs

药物名称	靶点	药物剂量	胰腺炎发生率 ^a	≥3 级胰腺炎发生率 ^c	脂肪酶升高发生率 ^b	≥3 级脂肪酶升高发生率 ^c	淀粉酶升高发生率 ^b	≥3 级淀粉酶升高发生率 ^c
伊匹木单抗 ^[3]	CTLA-4	3 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	—	—	4%	0	—	—
纳武利尤单抗 ^[4]	PD-1	3 mg·kg ⁻¹ , 每 2 周 1 次	—	—	4%	0	—	—
帕博利珠单抗 ^[5]	PD-1	2 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	2%	1%	—	—	—	—
西米普利单抗 ^[6]	PD-1	3 mg·kg ⁻¹ , 每 2 周 1 次	<1.7%	<1.7%	—	—	—	—
替雷利珠单抗 ^[7]	PD-1	200 mg, 每 3 周 1 次	2%	2%	—	—	—	—
卡瑞利珠单抗 ^[8]	PD-1	200 mg, 每 3 周 1 次	—	—	9%	4%	—	—
信迪利单抗 ^[9]	PD-1	200 mg, 每 3 周 1 次	—	—	4%	1%	2%	1%
特瑞普利单抗 ^[10]	PD-1	3 mg·kg ⁻¹ , 每 2 周 1 次	—	—	—	—	19.5%	3.9%
阿维鲁单抗 ^[11]	PD-L1	10 mg·kg ⁻¹ , 每 2 周 1 次	—	—	3%	2%	2%	1%
阿替利珠单抗 ^[12]	PD-L1	1 200 mg, 每 3 周 1 次	—	—	11%	5%	20%	2%
度伐利尤单抗 ^[13]	PD-L1	750 mg, 每 2 周 1 次	—	—	2%	2%	—	—
伊匹木单抗+纳武利尤单抗 ^[14]	CTLA-4、PD-1	伊匹木单抗 3 mg·kg ⁻¹ , 纳武利尤单抗 1 mg·kg ⁻¹ , 每 3 周 1 次	—	1.7%	—	26.9%	—	8.4%

注:^a胰腺炎发生率指临床试验中所有使用 ICIs 治疗的患者胰腺炎的发生率;^b脂肪酶升高及淀粉酶升高均指高于正常值上限;^c≥3 级发生率指根据不良事件通用术语标准(CTCAE)4.0 版评价所得到的 3 级及以上胰腺炎的发生率。

Note: ^aIncidence of pancreatitis refers to the incidence of pancreatitis in all patients that treated with ICIs in clinical trials; ^bThe elevation of lipase and amylase refer to the measured level was higher than the upper limit of normal. ^c(≥ Grade 3 incidence) refers to the incidence of grade 3 or higher pancreatitis as assessed according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V4.0.

一项纳入 15 项临床研究($n=9\ 099$)的荟萃分析显示,与单独用药相比,CTLA-4 抑制剂与 PD-1 抑制剂联合使用后脂肪酶升高的风险显著增加,而胰腺炎的发生率无明显变化^[15]。另一项荟萃分析显示,ICIs 治疗后无症状脂肪酶升高的发生率为 2.7%,2 级胰腺炎的发生率为 1.9%,其中 CTLA-4 组胰腺炎发生率(3.98%)高于 PD-1 组(0.94%)^[16]。CTLA-4 与 PD-1 联用组任何级别脂肪酶升高的发生率为 14.3%,2 级胰腺炎的发生率为 10.6%,均明显高于单一免疫治疗组。与 PD-1 影响远端级联相比,CTLA-4 抑制剂可在免疫反应的近端步骤中产生效应,

这可能是 CTLA-4 抑制剂治疗后 irAEs 发生率较高的原因之一^[17]。Zhang 等^[18]提取了美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS)中 2 364 例 ICIs 相关胰腺不良反应(包括糖尿病、胰腺炎等)报告,其中 ICIs 相关胰腺炎的报告率为 27.36%(647/2 364),单药治疗相关胰腺炎的发生率由高到低依次为 PD-L1 抑制剂>PD-1 抑制剂>CTLA-4 抑制剂,且多药治疗相关胰腺炎发生率高于单药治疗。

2 ICI 相关胰腺炎的机制及危险因素

目前, ICI 相关胰腺炎的确切发病机制尚未阐明。Yoneda 等^[19]报道了 1 例 ICI 治疗后诱导功能性 T 细胞活化的病例, 经免疫组织化学分析显示, CD3+ T 淋巴细胞在非肿瘤区域密集浸润胰岛, 从而增加了肿瘤周围区域 CD8+/CD4+ T 淋巴细胞的比例。另有研究显示, 出现不良反应的患者肿瘤病灶免疫组织化学检测可见密集的 CD8+、T 细胞内抗原 1+(T-cell intracellular antigen-1+, TIA1+) 和颗粒酶 B+ 淋巴浸润, 这种病理变化也间接提供了诱导功能性 T 细胞活化的证据^[20]。综上, 推测 ICI 相关胰腺炎可能与其触发非特异性炎症 T 细胞介导的免疫反应有关。

基于现有研究资料, ICI 相关胰腺炎的危险因素可能包括以下几点: (1) 联合用药: 多项研究均已报告 ICI 联用会增加胰腺炎风险^[16, 18]。回顾性研究证实, ICI 联合用药致 ICI 相关胰腺炎的发生率为 5%, 而伊匹木单抗、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗单药治疗的 ICI 相关胰腺炎发生率分别为 1.1%、1.9% 和 0.9%^[21]。(2) 原发肿瘤: 与非黑色素瘤患者相比, 黑色素瘤患者任何级别脂肪酶升高和 2 级胰腺炎的发生率均高出约 50%^[16]。(3) 年龄: FAERS 数据分析提示, 65 岁以下患者 ICI 相关糖尿病或 ICI 相关胰腺炎的报告率明显高于 65 岁以上的患者, 分别为 1.34% vs. 1.18% 和 42.97% vs. 35.39%^[18]。(4) 既往胰腺炎病史: 既往有胰腺炎病史的患者发生 ICI 相关胰腺炎临床症状的风险增加($P=0.013$)^[16]。

3 ICI 相关胰腺炎的临床诊断及分级

ICI 相关胰腺炎可影响胰腺的内分泌和外分泌功能, 伴或不伴临床症状。约 2/3 的患者可表现为血清脂肪酶和淀粉酶升高, 但并无明显的胰腺炎症状。目前无症状性升高的淀粉酶/脂肪酶水平与胰腺炎之间的关系尚不清楚。在一项纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗黑色素瘤的临床试验结果显示, 20% 的患者出现 ≥ 3 级淀粉酶升高, 6.3% 的患者出现 ≥ 3 级脂肪酶升高, 20% 的患者两种酶水平均升高, 仅 1.7% 出现 ICI 相关胰腺炎^[14]。另一项研究展示了 ICI 致胰腺损伤的临床症状和结局, 约 4% 的患者表现为 3 级脂肪酶升高 (CTCAE 4.03 版), 其中 30% 的 3 级脂肪酶升高患者发展为典型的急性胰腺炎^[22]。胃肠病学家认为, 淀粉酶和脂肪酶水平测定

不包括在免疫治疗疗程的标准评估中, 但如果患者出现背痛、弥漫性腹痛、嗝气、腹胀或恶心, 则需要测定胰酶水平, 同时需要排除引起急性胰腺炎的其他可能原因 (如肠易激综合征、炎症性肠病、肠梗阻、胃轻瘫、酒精、药物或糖尿病)。此外, 患者病史的采集也至关重要^[23]。

ICI 相关胰腺炎与经典急性胰腺炎之间具有相似性^[24]。急性胰腺炎的诊断标准包括以下 3 项: (1) 上腹部持续性疼痛; (2) 血清淀粉酶和/或脂肪酶浓度至少高于正常上限值 3 倍; (3) 腹部影像学检查结果符合急性胰腺炎影像学改变。上述 3 项标准中符合 2 项即可诊断为急性胰腺炎^[25]。当怀疑是 ICI 相关胰腺炎时, 影像学检查在诊断、评估严重程度和识别短期及长期不良事件方面发挥着重要作用。ICI 相关胰腺炎的影像学 (CT、MRI 和 PET/CT) 特征并不具有特异性, 可表现出以下任何一项异常改变: (1) 新出现的胰腺局灶性或弥漫性增大; (2) 胰腺强化减弱和/或胰周脂肪搁浅, 没有疑似转移的局灶性病变; (3) 胰腺弥漫性氟代脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 摄取增加^[26]。值得注意的是, 自身免疫性胰腺炎和免疫球蛋白 G4 相关胰胆疾病与 ICI 相关胰腺炎的影像学特征可能表现相似, 必须鉴别排除^[27]。

CTCAE 5.0 版^[28] 和美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)^[29] 对 ICI 相关胰腺炎的严重程度分级标准略有不同, 主要参考指标包括胰酶、临床症状、CT 检查等。然而也有观点认为, 胰腺炎是一种不断发展的动态疾病, 其严重程度随时可能发生变化, 因此单独的胰酶水平并不能完全反映疾病状态。2012 年国际共识修改并更新了急性胰腺炎亚特兰大分类和定义, 首次提出胰腺炎的疾病严重程度主要基于器官衰竭的存在, 可以通过改良的马歇尔评分系统及局部或全身并发症进行评估^[30]。此外, 亚特兰大共识提出了用于报告 CT 图像的标准化模板, 并对局部并发症进行准确描述, 解决了对疾病的混乱认知。在临床实践中, 越来越多的临床专科采用修订后的亚特兰大标准 (表 2)。

4 ICI 相关胰腺炎的治疗管理

ICI 相关胰腺炎的治疗主要包括积极液体复苏和疼痛控制, 以及并发症防治。参照 NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南中 ICI 相关胰腺炎管理的推荐

表 2 修订后的亚特兰大胰腺炎分级标准^[30]
 Tab. 2 The revised Atlanta classification of pancreatitis

评价指标	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)
酶	低于正常上限的3倍	至少是正常上限的3倍	至少是正常上限的3倍	至少是正常上限的3倍
症状	无	上腹部疼痛,向后辐射;恶心,呕吐	上腹部疼痛,向后辐射;恶心,呕吐	上腹部疼痛,向后辐射;恶心,呕吐
CT检查	正常	间质性胰腺炎	胰腺和/或胰周坏死	胰腺和/或胰周坏死
器官衰竭	无	无	短暂器官衰竭(<48 h)	持续性器官衰竭(>48 h)
诊断标准	无胰腺炎	符合①②③中的两项及以上	符合①②③中的两项及以上,并且存在短暂器官衰竭	符合①②③中的两项及以上,并且存在持续性器官衰竭

意见^[29],当出现 ICI 相关胰腺炎的潜在症状时,应进行实验室检查和腹部影像学检查,一旦确诊,建议住院治疗,并由胃肠病学/胰腺亚专科医生指导胰腺炎的管理和随访,具体管理方法取决于胰腺炎的严重程度分级(表3)。

糖皮质激素是治疗中、重度 ICI 相关胰腺炎的核心药物,应进行激素持续治疗直至临床症状缓解,随后在 4~6 周内逐渐减量;激素停药后,仍需监测胰腺炎复发情况。糖皮质激素应用期间务必警惕电解质紊乱、骨质疏松、感染等风险。此外,长时间使用糖皮质激素应密切关注其他罕见不良反应。已有报道称,糖皮质激素给药时间超过 30 天可继发局部并发症,如 1 例阿维鲁单抗相关重度胰腺炎患者在应用皮质类固醇治疗期间并发胰腺坏死、肠麻痹及肝脓肿,后期需要局部引流处理^[31]。此外,指南推荐 ICI 治疗期间的支持治疗包括:监测血糖水平、质子泵抑制剂或 H₂ 受体抑制剂预防胃炎、抗菌药物和抗真菌药物防治机会性感染、补充维生素 D 和钙预防骨质疏松。IL-6 受体单克隆抗体——托

珠单抗可能是治疗继发于免疫检查点阻断的类固醇难治性免疫相关不良反应的一种选择。有临床研究显示,对于纳武利尤单抗相关不良事件,应用托珠单抗(4 mg·kg⁻¹)静脉给药 1 小时以上,多数患者在给药 1~2 次后即可治愈,中位出院时间为 4 (1~27)天^[32]。动物实验研究证实,英夫利昔单抗可抑制急性胰腺炎大鼠胰腺组织的炎症浸润,改善胰腺实质坏死和脂肪组织坏死^[33],但该药目前尚未在 ICI 相关胰腺炎治疗中应用,有待相关临床试验进一步探索。此外,用于治疗自身免疫性胰腺炎的传统免疫抑制剂(如霉酚酸、环孢素、来氟米特等)可能是后线免疫抑制治疗的一部分,但仍有待开发。

5 结语

ICIs 正在成为肿瘤的标准治疗方法,随着其在肿瘤新辅助和辅助治疗中应用的增加及目标应用人群的扩大,其潜在的免疫相关长期毒性可能是幸存者生活质量的一个挑战。ICIs 相关胰腺炎并不常见,但随着 ICI 应用的增加,其发病率及危害性可能

表 3 ICI 相关胰腺炎的管理
 Tab. 3 Management of ICI-associated pancreatitis

胰腺炎分级	临床特征	管理
轻度(1级)	无症状淀粉酶/脂肪酶升高>3×ULN 或 CT 影像学结果或临床表现考虑胰腺炎	转诊胃肠病科,静脉水化,并考虑继续使用 ICI 治疗
中度(2级)	具有以下 3 个特征中的 2 个:淀粉酶/脂肪酶升高>3×ULN、CT 影像学表现、临床表现考虑胰腺炎	停止 ICI 治疗,并给予 0.5~1 mg·(kg·d) ⁻¹ 泼尼松/甲基泼尼松龙,直至症状改善至≤1 级;达到≤1 级后,剂量应在 4~6 周内逐渐减量,并应给予静脉补液
重度(3~4级)	具有危及生命的胰腺炎特征(淀粉酶/脂肪酶升高>3×ULN 或 CT 影像学表现)或血流动力学不稳定或需要紧急干预	永久停止 ICI 治疗,并使用泼尼松/甲基泼尼松龙 1~2 mg·(kg·d) ⁻¹

逐步上升,因此,及早识别和干预势在必行。由于血清脂肪酶和淀粉酶在急性胰腺炎的治疗过程中没有明确的临床价值,因此不建议在用药后对这些指标进行常规监测。ICIs 相关胰腺炎的主要诊断依据仍是基于影像学鉴别诊断、病史收集和临床检查(如症状和实验室检查)。ICIs 相关胰腺炎可采用与经典急性胰腺炎相似的方式进行管理,糖皮质激素是目前 ICIs 相关胰腺炎治疗的基石,同时予以静脉补液及镇痛辅助,大多数患者预后良好。对于激素治疗无效患者,生物制剂的临床研究提供了一种治疗思路,但仍需更多临床证据来支持。ICIs 相关胰腺炎的优化管理需要肿瘤学、胃肠病学、内科学及影像学专家积极参与,患者自我监测和门诊随访也同样重要。

参考文献

- [1] ABU-SBEIH H, WANG Y H. Hepatobiliary adverse events [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244: 271–276. DOI: 10.1007/978-3-030-41008-7_14.
- [2] UENO M, TSUJI Y, YOKOYAMA T, et al. Fatal immune checkpoint inhibitor-related pancreatitis [J]. *Intern Med*, 2021, 60(24): 3905–3911. DOI: 10.2169/internalmedicine.7366-21.
- [3] DIEFENBACH C S, HONG F X, AMBINDER R F, et al. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin combination therapies in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: phase 1 results of an open-label, multicentre, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(9): e660–e670. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30221-0.
- [4] ZAMARIN D, BURGER R A, SILL M W, et al. Randomized phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer: an NRG oncology study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16): 1814–1823. DOI: 10.1200/JCO.19.02059.
- [5] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [6] VILLANI A, OCAMPO-GARZA S S, POTESTIO L, et al. Cemiplimab for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(1): 21–29. DOI: 10.1080/14740338.2022.1993819.
- [7] YE D W, LIU J Y, ZHOU A P, et al. Tislelizumab in Asian patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1): 305–313. DOI: 10.1111/cas.14681.
- [8] QIN S K, REN Z G, MENG Z Q, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571–580. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
- [9] SHI Y K, SU H, SONG Y P, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12–e19. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30192-3.
- [10] TANG B X, CHI Z H, CHEN Y B, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of toripalimab in previously treated advanced melanoma: results of the POLARIS-01 multicenter phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4250–4259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3922.
- [11] GULLEY J L, RAJAN A, SPIGEL D R, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30240-1.
- [12] FUNT S A, LATTANZI M, WHITING K, et al. Neoadjuvant atezolizumab with gemcitabine and cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer: a multicenter, single-arm, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1312–1322. DOI: 10.1200/JCO.21.01485.
- [13] LOIBL S, UNTCH M, BURCHARDI N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1279–1288. DOI: 10.1093/annonc/mdz158.
- [14] FRIEDMAN C F, CLARK V, RAIKHEL A V, et al. Thinking critically about classifying adverse events: incidence of pancreatitis in patients treated with nivolumab + ipilimumab [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 109(4): djw260. DOI: 10.1093/jnci/djw260.
- [15] SU Q, ZHANG X C, ZHANG C G, et al. Risk of immune-related pancreatitis in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: systematic assessment with meta-analysis [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 1027323. DOI: 10.1155/2018/1027323.
- [16] GEORGE J, BAJAJ D, SANKARAMANGALAM K, et al. Incidence of pancreatitis with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in advanced cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pancreatol*, 2019, 19(4): 587–594. DOI: 10.1016/j.pan.2019.04.015.
- [17] KRUMMEL M F, ALLISON J P. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells [J]. *J Exp Med*, 1996, 183(6): 2533–2540. DOI: 10.1084/jem.183.6.2533.
- [18] ZHANG Y, FANG Y S, WU J H, et al. Pancreatic adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a large-scale pharmacovigilance analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 817662. DOI: 10.3389/fphar.2022.817662.
- [19] YONEDA S, IMAGAWA A, HOSOKAWA Y, et al. T-lymphocyte infiltration to islets in the pancreas of a patient who developed type 1 diabetes after administration of immune checkpoint inhibitors [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7): e116–e118. DOI: 10.2337/dc18-2518.
- [20] DI GIACOMO A M, DANIELLI R, GUIDOBONI M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and

- immunological evidence from three patient cases [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(8): 1297–1306. DOI: 10.1007/s00262-008-0642-y.
- [21] MAJZOUB IEL, QDAISAT A, THEIN K Z, et al. Adverse effects of immune checkpoint therapy in cancer patients visiting the emergency department of a comprehensive cancer center [J]. *Ann Emerg Med*, 2019, 73(1): 79–87. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.04.019.
- [22] ABU-SBEIH H, TANG T L, LU Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced pancreatic injury [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 31. DOI: 10.1186/s40425-019-0502-7.
- [23] OPRESCU A M, TULIN R, SLAVU I, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal toxicity: the opinion of a gastroenterologist [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19945. DOI: 10.7759/cureus.19945.
- [24] KOHLMANN J, WAGENKNECHT D, SIMON J C, et al. Immune-related pancreatitis associated with checkpoint blockade in melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2019, 29(5): 549–552. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000611.
- [25] LIU Y, ZHANG H, ZHOU L, et al. Immunotherapy-associated pancreatic adverse events: current understanding of their mechanism, diagnosis, and management [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 627612. DOI: 10.3389/fonc.2021.627612.
- [26] ALESSANDRINO F, SAHU S, NISHINO M, et al. Frequency and imaging features of abdominal immune-related adverse events in metastatic lung cancer patients treated with PD-1 inhibitor [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(5): 1917–1927. DOI: 10.1007/s00261-019-01935-2.
- [27] ZHANG H C, WANG L S, MILLER E. Hepatobiliary and pancreatic adverse events [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1342: 339–355. DOI: 10.1007/978-3-030-79308-1_13.
- [28] United States Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. (2017–11–27) [2022–08–20]. <https://academy.myloma.org.uk/resources/common-terminology-criteria-for-adverse-events-ctcae-version-5-0/>.
- [29] National Comprehensive Cancer Network. Management of immunotherapy-related toxicities [EB/OL]. (2024–01). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
- [30] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [31] KHURANA S, ZHANG H C, PENG Y Z, et al. Severe fistulizing pancreatitis in a patient with Merkel cell carcinoma treated with avelumab [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(9): 1266–1267. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001852.
- [32] STROUD C R, HEGDE A, CHERRY C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(3): 551–557. DOI: 10.1177/1078155217745144.
- [33] ALLEKHIN S A, FIRSOVA T I, NAZARENKO D P, et al. Effect of anti-TNF α therapy by infliximab against pancreatic tissue damage in severe acute necrotizing pancreatitis [J]. *Arch Razi Inst [J]*. 2021, 76(5): 1237–1244. DOI: 10.22092/ari.2021.355845.1726.

校稿:刘颖 王娟

本文引用格式: 宋霞,李恩喜,赵慧. 免疫检查点抑制剂相关胰腺炎的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(2): 150–155. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.03.

Cite this article as: SONG Xia, LI Enxi, ZHAO Hui. Research progress in diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pancreatitis [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 150–155. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.03.