· 综述 ·

^{18}F-FDG PET/CT 监测免疫相关不良反应的临床应用

王静楠[1] 王雪竹[1] 杨旭[2] 赵海涛[2] 张力[3] 王颖轶[4] 李方[1] 霍力[1]
[1]中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730;[2]中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院肝脏外科,北京 100730;[3]中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院呼吸内科,北京 100730;[4]中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院肿瘤内科,北京 100730
通信作者:霍力,Email:huoli@pumch.cn

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)在国内外临床试验的多种恶性肿瘤治疗中表现出了显著的疗效,在我国已被批准进入临床应用。ICIs 治疗引起的免疫相关不良反应(irAEs)可发生于任何器官,早期发现和临床干预能够改善患者预后。^{18}F-FDG PET/CT 有助于早期发现 irAEs,为临床诊疗提供正确的指导。该文旨在对^{18}F-FDG PET/CT 在监测 irAEs 的临床应用进行综述,总结其典型影像学表现和研究进展。

【关键词】 免疫相关不良反应;免疫检查点抑制剂;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18;发展趋势
基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2018-I2M-3-001)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200827-00326

^{18}F-FDG PET/CT in detecting immune-related adverse events

Wang Jingnan[1], *Wang Xuezhu*[1], *Yang Xu*[2], *Zhao Haitao*[2], *Zhang Li*[3], *Wang Yingyi*[4], *Li Fang*[1], *Huo Li*[1]
[1]*Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730*; [2]*Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730*; [3]*Department of Respiratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730*; [4]*Department of Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730*
Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

【Abstract】 Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown significant efficacy in clinical trials and applications of various malignant tumors, and have been approved for clinical application in China. ICIs can cause immune-related adverse events (irAEs), which may affect any organs. Early identification and appropriate treatment can improve patient outcome. ^{18}F-FDG PET/CT is capable of early detection of irAEs and provides effective clinical guidance. This article reviews the clinical application of ^{18}F-FDG PET/CT in detecting irAEs, including typical imaging findings and research progress.

【Key words】 Immune-related adverse events; Immune checkpoint inhibitors; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Trends
Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2018-I2M-3-001)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200827-00326

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)通过阻断免疫细胞的负性调控信号,激活免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞,已成为目前肿瘤治疗方法的重要组成部分[1-2]。ICIs 是单克隆抗体,主要包括针对细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)及 PD-1 配体(PD-1 ligand, PD-L1)等。

ICIs 疗法常带来自身炎性毒性反应,即免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs)[3]。研究表明,60% ~ 70%的 ICIs 治疗后患者出现至少 1 项不良反应,10%的患者甚至危及生命[4]。现有研究尚不清楚哪些患者更易发生 irAEs,但小样本量研究发现出现 irAEs 的患者疗效似乎更好[5-10]。IrAEs 的早期发现和及时临床干预能够改善患者预后。

由于炎性反应细胞也摄取^{18}F-FDG,利用^{18}F-FDG PET/CT 能够较形态学显像更灵敏地检出 irAEs[11-14]。需要强调的是,不论是评估疗效还是监测 irAEs,仅根据 1 次显像中^{18}F-FDG 异常浓聚无法判断,需对比治疗前后 PET/CT 形态学和代谢参数的改变,并结合相应临床数据得出 irAEs 诊断[15-16],因此患者的基线检查及规律随访尤为重要。

本文拟对 irAEs 在主要器官的^{18}F-FDG PET/CT 表现(表 1)进行综述,旨在提高核医学医师对 irAEs 临床特点及影像学征象的认识,更好地发挥^{18}F-FDG PET/CT 临床作用。

表 1　irAEs 的^{18}F-FDG PET/CT 影像学表现

irAEs	^{18}F-FDG PET/CT 影像学表现
免疫激活	(1)脾脏增大,其 SUV 大于肝脏
	(2)胸腺、回盲部、正常骨髓组织摄取增加
	(3)肿瘤引流区域的淋巴结增大
小肠结肠炎	(1)弥漫性肠炎:肠壁弥漫性增厚、结肠扩张,弥漫性摄取增加
	(2)节段性肠炎:肠壁局部增厚、周围脂肪间隙模糊,局部摄取增加
	(3)轻度的小肠结肠炎可能只表现为摄取增加而形态学正常
肝炎	肝肿大伴弥漫性或局灶性摄取增加、门脉周围水肿、胆囊壁增厚水肿、胆管扩张、肝门淋巴结肿大等征象
肺炎	CT 表现分为 4 种典型模式:COP、NSIP、HP 和 AIP/ARDS 模式,相应区域局灶或弥漫性摄取增加
胸部结节病样反应	对称性的双肺门及纵隔淋巴结肿大,同时伴有双肺对称的多发间质结节,摄取增加
甲状腺炎	甲状腺肿大,弥漫性摄取增加(结节状摄取增加可出现于结节性甲状腺肿基础上)
垂体炎	垂体增大,摄取增加
胰腺炎	(1)呈胆源性胰腺炎的影像征象
	(2)呈 IgG4 相关胰腺炎的影像征象,弥漫性摄取增加
肾上腺炎	双侧肾上腺稍显肿胀,摄取轻度增加
肾炎	双肾实质水肿、肾盂扩张,弥漫性摄取增加
心脏毒性	心肌局灶性摄取增高
关节炎和肌炎	全身多个关节周围或肌肉摄取增加

注:AIP/ARDS 为急性间质性肺炎/急性呼吸窘迫综合征;COP 为隐源性机化性肺炎;HP 为过敏性肺炎;Ig 为免疫球蛋白;irAEs 为免疫相关不良反应;NSIP 为非特异性间质性肺炎

1.免疫激活。免疫激活的早期征象主要表现为淋巴细胞丰富的器官代谢增加,在 ICIs 治疗后 3 周即可出现。具体表现有以下几种:脾脏增大且 SUV 大于肝脏[17]。胸腺、回盲部、正常骨髓组织摄取增加[18]。肿瘤引流区域的淋巴结增大、摄取增加,这种反应性淋巴结无法与转移淋巴结区分,容易误诊[17],此时可通过下一周期的随访鉴别,或直接穿刺活组织检查(简称活检)明确病理。

2.小肠结肠炎。除了皮炎,小肠结肠炎是最常见的 irAEs。应用抗 CTLA-4 治疗患者的发生率为 25%~30%,应用抗 PD-1/PD-L1 的发生率约为 10%~13%,联合治疗中发生率达 45%[19],常在 ICIs 治疗后 5~10 周出现[20]。临床表现包括腹泻、腹痛、呕吐、发热等。^{18}F-FDG PET/CT 表现分为弥漫性和节段性[13]。弥漫性肠炎表现为肠壁弥漫性增厚扩张,摄取弥漫性增高;节段性肠炎表现为肠壁局部增厚、周围脂肪间隙模糊,摄取局部增高。轻度小肠结肠炎可能没有临床症状,仅表现为^{18}F-FDG 摄取增高而形态学正常[21-22],此时需要鉴别肠道的生理性摄取。严重的小肠结肠炎可能导致消化道穿孔,致死率较高[3]。

3.肝炎。免疫治疗相关肝炎在应用抗 CTLA-4 治疗患者中的发生率为 3%~9%,应用抗 PD-1/PD-L1 发生率为 0.7%~1.8%,在联合治疗中发生率更高,常出现于治疗后 6~14 周[23]。临床症状不特异,主要包括发热、乏力、黄疸等,伴肝酶和胆红素升高。^{18}F-FDG PET/CT 的影像学表现较为多样:肝肿大伴摄取弥漫性增加、门脉周围水肿、胆囊壁增厚水肿、胆管扩张、肝门淋巴结肿大伴摄取增加等[24]。诊断需密切结合临床病史除外病毒性肝炎、酒精性肝炎、特发性自身免疫性肝炎等。另外,Raad 等[25]报道了 1 例以肝脏局部密度减低伴摄取显著增高为主要表现的免疫治疗相关肝炎,暂停 ICIs 给予激素治疗后,上述病灶消失。这样的影像学表现难以与肝转移鉴别,必要时需病理检查明确。

4.肺炎。免疫治疗相关肺炎在应用抗 CTLA-4 治疗患者中的发生率小于 1%,应用抗 PD-1/PD-L1 发生率为 1%~6%,多发生于治疗后 2~3 个月[26]。患者可仅表现为影像学异常而无临床症状,也可出现急性呼吸窘迫综合征。免疫治疗相关肺炎 CT 表现分为以下 4 种典型模式[27]:(1)隐源性机化性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP),最为常见,双肺多发磨玻璃及实变影,分布于胸膜下及气管旁,可见“反晕征”;(2)非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP),次常见,双肺磨玻璃影、网格影、牵拉性支气管或细支气管扩张,无蜂窝征或有轻微蜂窝征,主要分布于中下肺野,但不累及胸膜下肺组织;(3)过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonia, HP),弥漫性、边界不清的小叶中心磨玻璃影或斑片实变影,在双肺中部区域随机分布而周边区域稀少,可见“马赛克征”;(4)急性间质性肺炎/急性呼吸窘迫综合征(acute interstitial pneumonia/acute respiratory disease syndrome, AIP/ARDS),双侧中下肺外周散在分布的磨玻璃及实变影,伴小叶间隔增厚,逐渐形成“碎石路征”并向上肺野扩展,晚期发生肺间质纤维化,表现为蜂窝肺。相应区域出现局灶或弥漫性^{18}F-FDG 摄取增加,诊断应慎重,需与其他肺部疾病如感染、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)加重、肿瘤进展鉴别。另外,免疫治疗相关肺炎可能会掩盖肺部原有病灶,应密切结合病史,仔细阅片。

5.胸部结节病样反应。胸部结节病样反应在应用抗 PD-1/PD-L1 治疗患者中的发生率小于 1%,应用抗 CTLA-4 的发生率为 5%~7%[26],多发生于治疗后 6 个月,通常无症状。^{18}F-FDG PET/CT 表现为对称性双肺门及纵隔淋巴结肿大,密度均匀,不伴坏死,同时可伴双肺多发间质结节、斑片或团块、甚至磨玻璃影,形态多样,摄取增高;有时可伴腹腔淋巴结肿大。

6.甲状腺炎。免疫治疗相关甲状腺炎在应用抗 PD-1/PD-L1 治疗患者中的发生率可高达 7%~21%,应用抗 CTLA-4 发生率为 0%~6%,常出现于治疗后 6 周[6]。部分患者表现

为甲状腺功能异常。^{18}F-FDG PET/CT 表现为甲状腺肿大,密度减低,摄取弥漫性增高[12],可与甲状腺转移的局灶摄取鉴别。但若免疫治疗相关甲状腺炎发生于结节性甲状腺肿的基础上,会出现结节状摄取增高,诊断需结合治疗前后图像及临床检查。

7.垂体炎。免疫治疗相关垂体炎的发生率约为 3%,抗 CTLA-4 治疗更易发生,常出现于治疗后 9 周[13]。起病隐匿,表现为头疼、乏力、垂体内分泌功能减低等。^{18}F-FDG PET/CT 表现为垂体增大,摄取增高[12]。诊断需除外垂体腺瘤、淋巴细胞性垂体炎、垂体转移等[11]。垂体腺瘤多位于垂体一侧,向鞍上生长;垂体转移少见,呈浸润性生长;淋巴细胞性垂体炎同样是自身免疫反应引起的垂体炎,图像上无法与免疫治疗相关垂体炎鉴别,诊断需结合临床。

8.胰腺炎。免疫治疗相关胰腺炎罕见,临床无症状或有上腹痛,可伴胰酶升高。病例报道示胰腺肿大,^{18}F-FDG 摄取弥漫性增高,可呈胆源性胰腺炎影像征象(无法与急性水肿型胰腺炎区分)[11];也可呈类似免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G4 相关胰腺炎的胰腺"腊肠样改变"[13]。抗 PD-1 治疗后的胰腺萎缩也有所报道[28]。

9.肾上腺炎。免疫治疗相关肾上腺炎罕见,临床表现为肾上腺功能减退。病例报道发现治疗后^{18}F-FDG PET/CT 示双侧肾上腺稍显肿胀伴轻度摄取增高[29]。

10.肾炎。免疫治疗相关肾炎发生率小于 1%,常在治疗后 3 个月出现,可仅表现为肌酐升高[24]。CT 上可见双肾实质水肿、肾盂扩张,^{18}F-FDG 摄取弥漫性增加,图像上无法与其他原因导致的弥漫性肾损伤鉴别,诊断需结合临床。

11.心脏毒性。免疫治疗相关心脏毒性发生率虽小于 1%,但其致死率高达 25%~50%,治疗后 2 d 至 15 个月均可出现[30]。最常见的心脏毒性反应是心脏传导异常和心肌炎[30]。怀疑心脏毒性临床上首选 MRI 检查,因此^{18}F-FDG PET 的应用报道极少。Arponen 和 Skyttä[31]报道了 1 例免疫治疗导致的心肌炎,心脏 MRI 未见异常,^{18}F-FDG 心肌代谢显像表现为局灶摄取增高,应用激素治疗后,摄取较前减低,实验室指标好转,表明心肌代谢显像可作为 MRI 的补充。

12.关节炎及肌炎。免疫治疗相关的关节炎及肌炎发生率约为 6%,常在治疗后 10 周出现,表现为关节或肌肉疼痛[32]。全身多个关节周围或肌肉^{18}F-FDG 摄取增高。滑膜炎、腱鞘炎或筋膜炎可在 MRI 上显示。

在应用^{18}F-FDG PET/CT 进行 ICIs 疗效评估及患者随访过程中,核医学医师应关注并熟悉 irAEs,有助于临床早期发现、及时干预,改善患者预后。目前,^{18}F-FDG PET/CT 在监测 irAEs 的研究尚在起步阶段,也是未来的研究热点;irAEs 的^{18}F-FDG PET 典型征象及解读、分级、预测及其与疗效的关系等等问题需要更多的临床研究数据支持。另外,研发用于预测和监测 irAEs 的特异性显像剂也是未来发展方向。综上,^{18}F-FDG PET/CT 在监测 irAEs 中的临床应用具有重要意义,值得深入探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王静楠、王雪竹:研究实施、论文撰写;杨旭:统计分析;赵海涛、张力、王颖轶、李方:研究指导、经费支持;霍力:研究实施、研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] 李丹,程思源,朱小华.靶向 PD-1/PD-L1 通路的肿瘤分子显像研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(12): 809-814. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.015.
Li D, Cheng SY, Zhu XH. The state of the art of tumor molecular imaging targeting PD-1/PD-L1 pathway[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(12): 809-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.015.

[2] 孙艳莎,宋少莉.核素标记的 PD-1 与 PD-L1 显像剂在肿瘤诊断中的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 108-111. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012.
Kong YS, Song SL. Research progress of radionuclide labeled imaging agents targeting PD-1 and PD-L1 in the diagnosis of tumors [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 108-111. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012.

[3] Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma[J]. Cancer, 2013, 119(9): 1675-1682. DOI:10.1002/cncr.27969.

[4] Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7): 785-792. DOI:10.1200/JCO.2015.66.1389.

[5] Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 6043-6053. DOI:10.1200/JCO.2005.06.205.

[6] Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 inhibitor-induced thyroiditis is associated with better overall survival in cancer patients [J]. Thyroid, 2020, 30(2): 177-184. DOI:10.1089/thy.2019.0250.

[7] 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. DOI:10.1200/JOP.18.00005.

[8] Sachpekidis C, Larribère L, Kopp-Schneider A, et al. Can benign lymphoid tissue changes in ^{18}F-FDG PET/CT predict response to immunotherapy in metastatic melanoma? [J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(2): 297-303. DOI: 10.1007/s00262-018-2279-9.

[9] Sachpekidis C, Kopp-Schneider A, Hakim-Meibodi L, et al. ^{18}F-FDG PET/CT longitudinal studies in patients with advanced metastatic melanoma for response evaluation of combination treatment with vemurafenib and ipilimumab[J]. Melanoma Res, 2019, 29(2): 178-186. DOI:10.1097/CMR.0000000000000541.

[10] Nobashi T, Baratto L, Reddy SA, et al. Predicting response to immunotherapy by evaluating tumors, lymphoid cell-rich organs, and immune-related adverse events using FDG-PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(4): e272-e279. DOI:10.1097/RLU.0000000000002453.

[11] Vani V, Regge D, Cappello G, et al. Imaging of adverse events related to checkpoint inhibitor therapy[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(4): DOI:10.3390/diagnostics10040216.

[12] Mekki A, Dercle L, Lichtenstein P, et al. Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-pro-

grammed cell death 1[J]. Eur J Cancer, 2018, 96: 91-104. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.006.

[13] Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, et al. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events[J]. Radiographics, 2015, 35(2): 424-437. DOI:10.1148/rg.352140121.

[14] Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(10): 1185-1192. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0102.

[15] Prigent K, Aide N. ^{18}F-fludeoxyglucose PET/computed tomography for assessing tumor response to immunotherapy and detecting immune-related side effects: a checklist for the PET reader[J]. PET Clin, 2020, 15(1): 1-10. DOI:10.1016/j.cpet.2019.08.006.

[16] 中华医学会核医学分会 PET 学组.免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的 PET/CT 评价专家共识(2020 版)[J].中华肿瘤杂志, 2020, 42(9): 697-705. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20200623-00590. PET Group, Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on assessing tumor response to immune checkpoint inhibitors by PET/CT (2020 Edition)[J]. Chin J Oncol, 2020, 42(9): 697-705. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20200623-00590.

[17] Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, et al. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy : report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(1): 238-250. DOI: 10.1007/s00259-018-4171-4.

[18] Tsai KK, Pampaloni MH, Hope C, et al. Increased FDG avidity in lymphoid tissue associated with response to combined immune checkpoint blockade[J]. J Immunother Cancer, 2016, 4: 58. DOI:10.1186/s40425-016-0162-9.

[19] Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 730. DOI:10.3389/fphar.2017.00730.

[20] Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(9): 180. DOI:10.1038/s41424-018-0049-9.

[21] Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, et al. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197(6): W992-W1000. DOI:10.2214/AJR.10.6198.

[22] Lang N, Dick J, Slynko A, et al. Clinical significance of signs of autoimmune colitis in ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography of 100 stage-Ⅳ melanoma patients[J]. Immunotherapy, 2019, 11(8): 667-676. DOI: 10.2217/imt-2018-0146.

[23] Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents[J]. Liver Int, 2018, 38(6): 976-987. DOI:10.1111/liv.13746.

[24] 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.

[25] Raad RA, Pavlick A, Kannan R, et al. Ipilimumab-induced hepatitis on ^{18}F-FDG PET/CT in a patient with malignant melanoma [J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(3): 258-259. DOI:10.1097/RLU.0000000000000606.

[26] Rashdan S, Minna JD, Gerber DE. Diagnosis and management of pulmonary toxicity associated with cancer immunotherapy[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(6): 472-478. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30172-3.

[27] Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(24): 6051-6060. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1320.

[28] Hoadley A, Sandanayake N, Long GV. Atrophic exocrine pancreatic insufficiency associated with anti-PD1 therapy[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 434-435. DOI:10.1093/annonc/mdw626.

[29] Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, et al. Ipilimumab-induced adrenalitis: a possible pitfall in ^{18}F-FDG-PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(11): e518-519. DOI:10.1097/RLU.0000000000000887.

[30] Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML,et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity [J]. The Lancet Oncology, 2018, 19(9): e447-e458. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30457-1.

[31] Arponen O, Skyttä T. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis not visible with cardiac magnetic resonance imaging but detected with PET-CT: a case report[J]. Acta Oncol, 2020, 59(4): 490-492. DOI:10.1080/0284186X.2019.1711174.

[32] Angelopoulou F, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced musculoskeletal manifestations[J]. Rheumatol Int, 2020: DOI:10.1007/s00296-020-04665-7.

(收稿日期:2020-08-27)