

免疫检查点抑制剂引起肿瘤患者甲状腺功能障碍的临床分析

李梦¹⁾, 牛奔¹⁾, 胡瑾¹⁾, 马燕琳²⁾

(1)昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院老年医学科; 2)药学部, 云南昆明 650034)

[摘要] **目的** 研究恶性肿瘤患者予以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)后发生甲状腺功能障碍(thyroid dysfunction, TD)的临床特点及相关危险因素分析。**方法** 收集来自云南省第一人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月住院并行 ICIs 治疗后的 157 例肿瘤患者, 根据是否发生 TD 分为甲状腺功能正常组以及甲状腺功能异常组。选取甲状腺功能正常组和异常组分别为 58 例患者, 再随机抽取 58 例至云南省第一人民医院的健康成人体检者作为对照组, 收集研究对象的性别、年龄、肿瘤及 ICIs 类型、用药前手术史、放疗史等基线资料, 分析患者肝肾功、血脂、甲状腺激素水平等相关指标, 对 3 组病例的相关指标进行统计学分析, 并将甲状腺功能正常组和异常组进行对照分析来测评使用 ICIs 引起 TD 的临床特征及相关危险因素。**结果** (1)在 157 例使用 ICIs 治疗的患者中, 58 例(36.9%)出现甲状腺功能异常, 其中甲状腺功能减退症(包括亚甲减)39 例, 甲状腺功能亢进症(包括亚甲亢)9 例, 单纯相关抗体异常 10 例; (2)对甲状腺功能正常组、甲状腺功能异常组及对照组 3 组数据进行分析, 结果提示 3 组的年龄、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)基线水平、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)基线水平和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 甲状腺功能正常组与甲状腺功能异常组 TSH 基线、放疗史比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); (3)多元分析表明放疗史($OR=7.291$, $95\%CI=1.579 \sim 33.663$, $P < 0.05$)、基线 TSH 水平($OR=3.917$, $95\%CI=1.697 \sim 9.038$, $P < 0.05$)是使用 ICIs 治疗后肿瘤患者出现甲状腺功能异常的独立危险因素。**结论** 甲状腺功能减退是肿瘤患者使用 ICIs 引起 TD 最常见的类型, 患者基线 TSH 水平、既往存在放疗史是出现甲状腺功能异常的独立危险因素。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 甲状腺功能障碍; 免疫相关不良事件; 恶性肿瘤; 危险因素

[中图分类号] R581 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)01-0067-06

Clinical Studies on Thyroid Dysfunction Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in Tumor Patients

LI Meng¹⁾, NIU Ben¹⁾, HU Jin¹⁾, MA Yanlin²⁾

(1) Dept. of Geriatrics; 2) Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology; The 1st People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650034, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics and risk factors of thyroid dysfunction(TD) in malignant tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors(ICIs). **Methods** A total of 157 cancer patients who were hospitalized and received ICIs treatment in the First People's Hospital of Yunnan Province from January 2019 to June 2022 were collected and divided into the normal thyroid function group and abnormal thyroid function group based on whether TD had occurred. Fifty-eight patients with the normal thyroid function and 58 patients with the abnormal thyroid function were selected, and 58 healthy adults who underwent the physical examination in our hospital were randomly selected as the control group. The baseline data on the gender, age,

[收稿日期] 2023-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81960150); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才基金资助项目(202105AC160028); 云南省董碧蓉专家工作站基金资助项目(202105AF150032); 云南省老年疾病临床医学研究中心基金资助项目(202102AA310002)

[作者简介] 李梦(1998~), 女, 云南保山人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事内分泌代谢疾病研究工作。

[通信作者] 牛奔, E-mail: 921638630@qq.com

tumor and ICIs type, history of surgery before medication, history of radiotherapy and chemotherapy, and the related indicators of liver and kidney function, blood lipids, thyroid hormone levels and so on were collected. The relevant indicators of the three groups were statistically analyzed, and the normal thyroid function group and abnormal thyroid function group were compared to evaluate the clinical characteristics and related risk factors of TD caused by ICIs. **Results** 1. Among 157 patients treated with ICIs, 58 cases(36.9%) had thyroid dysfunction, including 39 cases of hypothyroidism(including subclinical hypothyroidism), 9 cases of hyperthyroidism(including subclinical hyperthyroidism), and 10 cases of pure related antibody abnormality. 2. The analysis of the data of the normal thyroid function group, the abnormal thyroid function group and the control group showed that the age, thyroid stimulating hormone(TSH), and thyroid function of the three groups were significantly different. TSH) baseline level, free triiodothyronine(FT3) baseline level and aspartate transaminase(AST) baseline level were statistically different($P < 0.05$). There were significant differences in TSH baseline and radiotherapy history between the normal thyroid function group and the abnormal thyroid function group($P < 0.05$); Multivariate analysis showed that the radiotherapy history(OR=7.291, 95%CI= 1.579–33.663, $P < .05$), baseline TSH level(OR=3.917, 95%CI= 1.697–9.038, $P < 0.05$) were the independent risk factors for thyroid dysfunction in cancer patients after ICIs treatment. **Conclusion** Hypothyroidism is the most common type of TD caused by ICIs in cancer patients. The baseline TSH level and the history of radiotherapy are the independent risk factors for thyroid dysfunction.

[**Key words**] Immunocheckpoint inhibitors; Thyroid dysfunction; Immune-related adverse events; Malignant tumor; Risk factor

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是一类用于癌症免疫治疗的新型药物,近年来在晚期癌症患者中的应用越来越广泛,它不仅可以有效地阻止黑色素瘤的发生,还可以有效地控制血液系统肿瘤及其他进展期恶性肿瘤(如非小细胞肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、肝癌和淋巴瘤)^[1]。目前临床上应用最广泛的 ICIs 主要包括程序性死亡蛋白 1(programmed death-1, PD-1)抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂和 PD-1 配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂 3 类^[2]。ICIs 可以通过活化 T 细胞,从而达到对肿瘤细胞的杀伤作用,但如果 T 细胞过度活化也会使正常的组织受到攻击,从而使得机体其他外周免疫功能丧失,进而导致预期外的组织损伤甚至发生多系统器官功能障碍,即为免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[3]。此外,人体内分泌腺体血供丰富,对免疫反应的敏感性较高,在 ICIs 治疗过程中易受累及,其中甲状腺功能障碍(thyroid dysfunction, TD)较常见,目前已发表的文章中提到 ICIs 治疗后引起甲状腺功能障碍的发生率很高。随着 ICIs 治疗应用逐渐增多,出现越来越多的 irAEs,尤其是甲状腺相关的 irAEs,但甲状腺功能异常的临床症状早期较为隐匿,如果没有及时识别或者尽早干预可能会影响 ICIs 的治疗,严重时甚至可

危及生命。目前我国对 ICIs 引起甲状腺功能异常的研究较少且多数数据来自于临床研究,受试者经过严格筛选,可能与真实世界情况有一定的偏颇。本研究主要探讨肿瘤患者使用 ICIs 治疗后发生甲状腺功能异常的临床特点及相关影响因素,从而进一步提高临床医生对免疫相关甲状腺功能障碍的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析云南省第一人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 6 月住院并行 ICIs 治疗的 157 例肿瘤患者,根据是否发生 TD 分为甲状腺功能正常组和异常组。选取甲状腺功能正常组、异常组分别 58 例患者,再随机抽取 58 例的健康成人体检者作为对照组。使用 ICIs 的患者入组标准^[4-5]: (1)经过相关检查,已经确诊为患有恶性肿瘤的患者,并由专业医生评估且同意使用 ICIs 治疗;(2)接受 ICIs 治疗前甲状腺功能实验室指标正常;(3)既往未在外院使用过 ICIs 治疗,并在云南省第一人民医院接受过至少 2 个周期含 ICIs 的规范化治疗;(4)患者病例资料无缺失的。排除标准:(1)入组前已有甲状腺其他相关疾病;(2)合并严重的心、肺、脑及内分泌等其他全身性系统疾病。本研究为回顾性研究,按照伦理委员会政策标准,

可在不泄露患者信息的前提下进行临床资料的分析和使用。

1.2 ICI 治疗方案

入组的恶性肿瘤患者均接受免疫检查点抑制剂静脉注射治疗, 每次注射剂量为 200 mg, 静脉滴注 30 ~ 60 min, 用药周期每 3 周 1 次, 在治疗前及治疗期间进行甲状腺功能筛查。同时收集入组患者的一般临床资料, 其中包括性别、接受 ICI 治疗开始时的年龄、肿瘤及 ICI 类型、治疗剂量和周期、放化疗史等, 收集所有患者的外周血肝肾功、电解质、血脂、甲状腺相关激素水平等相关指标。

1.3 实验分组

根据在治疗过程中入组患者有无出现甲状腺功能异常的临床表现, 将患者分为甲状腺功能异常组 ($n=58$ 例)、甲状腺功能正常组 ($n=58$ 例)、对照组 ($n=58$ 例) 3 组。

1.4 评判标准^[6]

(1) 甲状腺功能正常: 使用 ICI 治疗过程中, 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、抗甲状腺过氧化物酶自身抗体 (anti-thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibody, TGAb) 水平正常; (2) 甲状腺功能异常: 使用 ICI 治疗过程中出现 TSH、TGAb、TPOAb 水平异常。

1.5 检测方法及诊断标准

通过化学发光免疫分析法来测定甲状腺功能相关指标, TSH 正常范围 0.27 ~ 4.20 mIU/L, 游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 正常范围 12.0 ~ 22.0 pmol/L, 游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodo-thyronine, FT3) 正常范围 3.1 ~ 6.8 pmol/L, TGAb 正常范围 < 115 IU/mL, TPOAb 正常范围 < 34 IU/mL。根据上述检测标准将其分成以下 5 类。(1) 临床甲状腺功能亢进型: TSH 低于正常水平, FT4 或 FT3 升高; (2) 亚临床甲状腺功能亢进型: TSH 低于正常水平, FT4、FT3 正常; (3) 临床甲状腺功能减退型: TSH 高于正常水平, FT4 或 FT3 下降; (4) 亚临床甲状腺功能减退型: TSH 高于正常水平, FT4、FT3 正常; (5) 单纯抗体异常: 仅有 TGAb 或 (和) TPOAb 升高。

1.6 统计学处理

使用 SPSS25.0 统计软件对数据分析。计量资料的分布特征为两类, 一类为正态分布, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 另一类偏态分布以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。 t 检验或方差分析用于符合正态分布且方差齐性的数据, Welch

检验用于符合正态分布但不满足方差齐性的数据, 非参数秩和检验用于非正态分布的数据, 两两比较用 Bonferroni 检验, 通过 $n(\%)$ 来表示计数资料, 组间比较则用卡方检验或 Fisher 精确概率法矫正。影响因素分析用二元 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在所有纳入的 157 例肿瘤患者中, 年龄在 14 ~ 78 岁之间, 接受 ICI 治疗的平均年龄 (56.34 ± 0.96) 岁, 男性患者比女性患者更多, 其中男性有 107 例, 女性 50 例, 纳入患者的原发肿瘤种类较多, 主要包括肺癌 77 例 (49.0%), 淋巴瘤 11 例 (7.0%), 肝癌 16 例 (10.2%), 食管癌 14 例 (8.9%), 其他恶性肿瘤 39 例 (24.8%)。在应用的 ICI 类型方面, 入组患者接受 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗, 其中包括卡瑞利珠单抗 56 例 (35.7%), 信迪利单抗 40 例 (25.5%), 替雷利珠单抗 44 例 (28.0%), 帕博利珠单抗 8 例 (5.1%), 特瑞普利单抗 7 例 (4.5%), 度伐利尤单抗 2 例 (1.3%), 见表 1。

表 1 ICI 治疗患者的基本情况 [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]

Tab.1 Basic information of patients treated with ICIs [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]

基本项目	数值
年龄(岁)	56.34±0.96
性别	
男	107(68.2)
女	50(31.8)
肿瘤类型	
肺癌	77(49.0)
淋巴瘤	11(7.0)
肝癌	16(10.2)
食管癌	14(8.9)
结直肠癌	8(5.1)
泌尿系恶性肿瘤	5(3.2)
鼻咽癌	5(3.2)
其他恶性肿瘤	21(13.4)
药物种类	
卡瑞利珠单抗	56(35.7)
信迪利单抗	40(25.5)
替雷利珠单抗	44(28.0)
特瑞普利单抗	7(4.5)
帕博利珠单抗	8(5.1)
度伐利尤单抗	2(1.3)
临床分型	
甲减	19(12.1)
亚甲减	20(12.7)
甲亢	7(4.5)
亚甲亢	2(1.3)
单纯抗体异常	10(6.4)

2.2 甲状腺功能异常发病情况

157 例使用 ICI 治疗的患者中, 有 58 例 (36.9%) 患者发生为甲状腺功能异常, 其中甲状腺功能减退症是最其中最常见的甲状腺功能异常类型。其中有 20 例 (12.7%) 患者发生亚临床甲状腺功能减退, 19 例 (12.1%) 患者发生临床甲状腺功能减退, 2 例 (1.3%) 患者发生亚临床甲状腺功能亢进, 7 例 (4.5%) 患者发生临床甲状腺功能亢进, 10 例 (6.4%) 患者发生单纯抗体异常, 见表 1。

2.3 3 组患者临床病理特征比较

甲状腺功能异常组、甲状腺功能正常组及对照组 3 组数据进行分析, 结果提示年龄、TSH 基线、FT3 基线、谷草转氨酶 (aspartate transaminase,

AST) 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而性别、FT4 基线、血糖 (glucose, G)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、总胆固醇 (cholesterol total, TC)、甘油三酯 (glycerin trilaurate, TG)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cr) 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对有意义的指标进行两两比较发现, 在对照组和甲功正常组中, 年龄、TSH 基线、FT3 基线差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在对照组和甲功异常组中, 年龄、FT3 基线、AST, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 甲功正常组和甲功异常组中, TSH 基线、放疗史, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2、表 3。

表 2 3 组患者临床资料分析 [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 2 The clinical data of the three groups were analyzed [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组 ($n=58$)	甲功正常组 ($n=58$)	甲功异常组 ($n=58$)	$\chi^2/F/H$	P
性别				7.310	0.120
男	30(51.7)	42(72.4)	36(62.1)		
女	28(48.3)	16(27.6)	22(37.9)		
年龄 (岁)	40.00(33.75, 47.25) ^{&#}	58.50(51.00, 65.25)	57.00(50.00, 66.00)	62.183	<0.001*
TSH 基线 (mIU/L)	2.25(1.65, 2.81) ^{&}	1.41(1.03, 2.16) [#]	2.33(1.67, 3.19)	16.238	<0.001*
FT3 基线 (pmol/L)	5.07±0.51 ^{&#}	4.41±0.77	4.34±0.82	16.818	<0.001*
G (mmol/L)	5.10(4.88, 5.40)	5.20(4.75, 5.70)	5.10(4.70, 6.10)	0.321	0.852
FT4 基线 (pmol/L)	16.18±1.76	15.51±3.20	15.61±3.04	3.271	0.374
AST (U/L)	20.00(18.00, 23.00) [#]	23.00(17.75, 27.25)	25.5(18.75, 35.00)	11.525	0.003*
ALT (U/L)	18.50(14.00, 27.50)	19.50(13.00, 28.00)	20.50(13.00, 31.88)	0.192	0.908
TC (mmol/L)	5.18(4.53, 5.71)	4.41(3.67, 5.47)	5.17(3.90, 5.75)	4.976	0.083
TG (mmol/L)	1.41(0.92, 2.23)	1.28(0.94, 1.70)	1.46(1.06, 2.25)	1.167	0.558
BUN (mmol/L)	5.05(4.30, 5.80)	4.60(3.80, 6.23)	5.10(3.80, 6.23)	1.027	0.598
CR (μ mol/L)	67.00(55.75, 78.00)	69.00(59.00, 79.00)	67.50(59.00, 85.00)	1.023	0.599

与甲功正常组比较, [&] $P < 0.05$; 与甲功异常组比较, [#] $P < 0.05$; * $P < 0.05$ 。

表 3 甲功正常组与甲功异常组资料分析 [$n(\%)$]

Tab. 3 Data analysis of the normal thyroid function group and the abnormal thyroid function group [$n(\%)$]

项目	甲功正常组 ($n=45$)	甲功异常组 ($n=45$)	χ^2	P
病程				
≥ 1 a	26(44.8)	31(53.4)	0.863	0.353
< 1 a	32(55.2)	27(46.6)		
手术史 (有)	23(39.7)	35(43.1)	1.142	0.706
化疗史 (有)	44(75.9)	43(74.1)	0.046	0.830
放疗史 (有)	10(17.2)	23(39.7)	7.157	0.007*

* $P < 0.05$ 。

2.4 患者使用 ICIs 引起甲状腺功能障碍的相关因素分析结果

通过 Logistic 回归模型分析发现, 放疗史 ($OR=7.291$, $95\%CI=1.579 \sim 33.663$, $P < 0.05$)、

基线 TSH 水平 ($OR=3.917$, $95\%CI=1.697 \sim 9.038$, $P < 0.05$) 是产生甲状腺功能异常的独立危险因素, 既往有放疗史、基线 TSH 水平高的患者更容易出现甲状腺功能异常, 见表 4。

表 4 甲状腺功能异常危险因素的多因素分析结果

Tab. 4 Results of multivariate analysis of risk factors for thyroid dysfunction

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i>
性别(男)	0.554	0.681	0.661	1.740	0.458 ~ 6.612	0.416
年龄	-0.056	0.032	3.060	0.946	0.888 ~ 2.147	0.080
病程($\geq 1a$)	-0.623	0.708	0.775	0.536	0.134 ~ 2.147	0.379
手术史(有)	0.130	0.629	0.042	1.138	0.332 ~ 3.907	0.837
化疗史(有)	-0.654	0.739	0.783	0.520	0.122 ~ 2.214	0.376
放疗史(有)	1.987	0.781	6.478	7.291	1.579 ~ 33.663	0.011*
TSH基线	1.365	0.427	10.238	3.917	1.697 ~ 9.038	0.001*
FT4基线	0.033	0.104	0.098	1.033	0.842 ~ 1.267	0.755
FT3基线	-0.556	0.495	1.262	0.574	0.217 ~ 1.513	0.261

* $P < 0.05$ 。

3 讨论

ICIs 的副作用与传统的杀细胞抗癌药和分子靶向药物有很大不同, 它们涉及消化和呼吸器官、甲状腺和垂体、皮肤等各种器官, 此类不良事件的总称是 irAEs 这些不良事件是由于在攻击肿瘤细胞的同时释放免疫系统对抗自身抗原的结果^[7], 其中内分泌疾病是最常见的相关 IrAE 之一, 而 ICIs 最常见的副作用则是甲状腺疾病^[7-8]。在本研究中, 肿瘤患者接受 ICIs 治疗后引起免疫相关 TD 的发生率为 37.8%。Horesh 等^[9] 监测 107 例晚期非小细胞肺癌使用 ICIs 治疗的患者发现 37 名 (34.6%) 患者发生甲状腺功能障碍, Percik 等^[10] 也根据一家三级癌症中心的临床数据, 评估免疫治疗诱导的甲状腺炎的发病率为 39.9%(301/754), 这与本研究结果相似。但也有研究^[11] 提示使用抗 PD-1 治疗恶性肿瘤后引起免疫相关甲状腺功能异常的发生率为 14%, 而 Ruggeri 等^[12] 也报道了一个中心接受 ICIs 治疗的不同类型癌症患者队列中甲状腺 irAE 的发生率为 29%, 稍低于本研究。甲状腺 irAE 发生率的不同可能与纳入样本量及筛选方法不相同有一定关系, 但总体而言使用 ICIs 引起 TD 的发生率较高, 值得各位临床医生关注。本研究结果提示发生甲状腺功能障碍的类型中甲状腺功能减退(包括亚甲减)最常见, 其中具体的机制需要进一步研究和探索。当然已有部分研究

发现甲状腺功能减退症与 ICI 治疗之间存在轻微关联^[13]。

同时对 ICIs 治疗引起甲状腺功能障碍的相关因素进行分析, 本研究发现甲功正常组与甲功异常组比较性别、年龄、病程、手术史、基线 FT3 水平、基线 FT4 无统计学意义。Campredon 等^[14] 研究表明发生免疫相关甲状腺功能障碍的患者女性多于男性, 且患者较年轻。但是 Baek 等^[15] 通过对首尔圣玛丽医院接受 ICIs 治疗的患者进行回顾性分析发现甲功正常组与甲功异常组之间的年龄、性别或癌症类型没有显著差异, 本研究发现甲功正常组与甲功异常组 2 组之间性别、年龄无统计意义与上述结果一致。侯静文等^[4] 通过研究 127 例以 PD1 抑制剂为免疫治疗的肿瘤患者发现, 病程大于 1 a 的患者更容易发生甲状腺功能异常, 病程 ($\geq 1 a$) 是发生甲状腺功能异常的危险因素, 而既往是否有手术史无统计学差异。BRILLI 等^[16] 研究发现, 使用 ICIs 治疗前的基线 TSH 水平和抗甲状腺相关抗体阳性是使用 ICIs 后引起甲状腺功能异常的独立危险因素。Pollack 等^[17] 研究发现甲状腺功能异常的患者相比正常甲状腺功能正常的患者基线 TSH 较高, 当 $TSH > 2.19 mIU/L$ 时使用 ICIs 治疗后更容易发生甲状腺功能异常。有研究^[5] 发现既往接受过放疗的患者, 与 PD-1 单抗治疗后的甲状腺相关不良事件发生率相关。本研究与上述研究有一致性, 表明放疗史、患者基线

TSH 水平是甲状腺功能发生异常的独立危险因素,既往有放疗史、基线 TSH 水平高的患者更容易发生甲状腺功能异常。

综上所述,ICIs 治疗肿瘤患者后发生甲状腺功能异常的发病率较高,甲减是最常见的不良反应,因此甲状腺功能的监测应成为所有接受 ICIs 治疗的患者的基线实验室检测的一部分,对有放疗史、TSH 基线水平高的患者更要加强甲功的监测,更好的优化抗肿瘤免疫治疗的应用,最终为了提高患者的用药安全以及改善患者生活质量。

[参考文献]

- [1] De Miguel M, Calvo E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 326–333.
- [2] Postow M A, Callahan M K, Wolchok J D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974–1982.
- [3] Schneider B J, Naidoo J, Santomasso B D, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(36): 4073–4126.
- [4] 侯静文, 马晓君. 程序性死亡受体1抑制剂相关甲状腺功能异常的影响因素分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2021, 34(3): 257–260.
- [5] 魏芬芬, 相丽, 宋耕, 等. PD-1单抗引起甲状腺功能异常的发生情况及相关因素研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(10): 930–934.
- [6] Ross D S, Burch H B, Cooper D S, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2016, 26(10): 1343–1421.
- [7] Postow M A, Sidlow R, Hellmann M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(2): 158–168.
- [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 Oncology*, 2018, 4(2): 173–182.
- [9] Patel N S, Oury A, Daniels G A, et al. Incidence of thyroid function test abnormalities in patients receiving immune-checkpoint inhibitors for cancer treatment[J]. *The Oncologist*, 2018, 23(10): 1236–1241.
- [10] Percik R, Liel Y, Urban D, et al. Thyroid dysfunction and survival in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: Analyses from a large single tertiary cancer center database[J]. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 2021, 60(11): 1466–1471.
- [11] Delivanis D A, Gustafson M P, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2017, 102(8): 2770–2780.
- [12] Ruggeri R M, Spagnolo C C, Alibrandi A, et al. Predictors of thyroid adverse events during cancer immunotherapy: A real-life experience at a single center[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2023, 46(11): 2399–2409.
- [13] Okura N, Asano M, Uchino J, et al. Endocrinopathies associated with immune checkpoint inhibitor cancer treatment: A review[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(7): 2033.
- [14] Campredon P, Mouly C, Lusque A, et al. Incidence of thyroid dysfunctions during treatment with nivolumab for non-small cell lung cancer: Retrospective study of 105 patients[J]. *Presse Medicale (Paris, France, 1983)*, 2019, 48(4): e199–e207.
- [15] Baek H S, Jeong C, Shin K, et al. Association between the type of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors and prognosis in cancer patients[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2022, 22(1): 89.
- [16] Brilli L, Danielli R, Campanile M, et al. Baseline serum TSH levels predict the absence of thyroid dysfunction in cancer patients treated with immunotherapy[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2021, 44(8): 1719–1726.
- [17] Pollack R M, Kagan M, Lotem M, et al. Baseline TSH level is associated with risk of anti-PD-1-induced thyroid dysfunction[J]. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 2019, 25(8): 824–829.