

帕博利珠单抗治疗恶性黑色素瘤致免疫相关性甲状腺功能异常的影响因素及预测模型的建立

尹月,张艳华*

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142

【摘要】目的 探讨恶性黑色素瘤(MM)患者经帕博利珠单抗治疗后发生免疫相关性甲状腺功能异常(TFA-irAEs)的影响因素,并构建预测模型。**方法** 回顾性分析2018年1月1日至2020年1月31日期间在北京大学肿瘤医院接受帕博利珠单抗治疗的MM患者临床资料,包括性别、年龄、合并基础疾病、体表面积及分期等,采用单因素分析和多因素logistic回归分析帕博利珠单抗治疗发生TFA-irAEs的影响因素,并建立预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价预测模型。**结果** 本研究共纳入126例病例,其中发生不良反应91例(72.2%),TFA-irAEs 36例(28.6%)。经logistic回归分析显示,TFA-irAEs影响因素包括性别、有无基础疾病、疗程、合并靶向药物治疗及合并化疗±靶向药物治疗,ROC曲线下面积为 0.934 ± 0.024 (95%CI:0.886~0.979),预测特异度为77%,灵敏度为91.4%,阳性预测准确度为68.6%,阴性预测准确度为92.8%。当预测模型方程 $\text{logit}(P)\geq 0.2879152$ 时,可作为判断使用帕博利珠单抗后是否发生TFA-irAEs的标准。**结论** 患者性别、有无基础疾病、疗程、合并靶向药物及合并化疗药物治疗是帕博利珠单抗发生TFA-irAEs的影响因素,拟合的预测模型检验结果可靠。

【关键词】 帕博利珠单抗;黑色素瘤;免疫疗法;不良反应;甲状腺功能异常;影响因素

【中图分类号】 R979.5;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0068-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.013

Factors affecting immune-related thyroid foundation abnormality and establishment of prediction model for the treatment of malignant melanoma with pembrolizumab

YIN Yue,ZHANG Yan-hua*

Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of immune-related thyroid foundation abnormality adverse (TFA-irAEs) in patients with malignant melanoma (MM) treated with pembrolizumab and construct a predictive model. **Methods** We conducted a retrospective analysis of MM patients treated with pembrolizumab in Peking University Cancer Hospital from January 1, 2020 to January 31, 2020. Clinical data including gender, age, underlying diseases, body surface area, and stage, etc. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to determine the influencing factors of TFA-irAEs treated with pembrolizumab, and a predictive model was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prediction model. **Results** A total of 126 patients were included in this study. Among them, 91 cases (72.2%) had adverse reactions, including 36 cases (28.6%) of TFA-irAEs. The logistic regression analysis showed, the influencing factors of TFA-irAEs included gender, underlying diseases, course of treatment, combined targeted drugs, combined chemotherapy or chemotherapy plus targeted drugs, the area under the ROC curve was 0.934 ± 0.024 (95%CI:0.886~0.979), with a specificity of 77%, sensitivity of 91.4%, positive predictive value of 68.6%, and negative predictive value of 92.8%. When the predictive model equation $\text{logit}(P)\geq 0.2879152$, it could be used as a criterion to determine whether TFA-

*通信作者:张艳华,硕士,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail:zyh8812@163.com

irAEs occurred after the use of pembrolizumab. **Conclusion** Gender, underlying diseases, course of treatment, combined treatment with targeted drugs and chemotherapy drugs are the influencing factors of TFA-irAEs in patients with pembrolizumab. The results of the fitted prediction model are reliable.

【Key words】pembrolizumab; melanoma; immunotherapy; adverse; thyroid foundation abnormality; influence factor

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)包括以细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)或PD-1为靶点的检查点抑制剂,其对晚期黑色素瘤、尿路上皮癌及肾癌等肿瘤具有很好的疗效。批准使用ICI免疫治疗的首个肿瘤是恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)。ICI中PD-1抑制剂是应用最广泛的一种,其机制是通过解除免疫抑制和活化T细胞功能增强免疫以提高对肿瘤细胞的杀伤作用;然而,活化的T细胞会增加自身抗体及细胞因子进而攻击人体正常组织,从而引起一系列免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[1],包括胃肠道毒性、皮肤毒性、内分泌疾病及肝毒性,其中内分泌毒性与其他irAEs不同,一旦出现几乎是永久性损害,需终身激素替代治疗^[2],且PD-1抗体发生率高于PD-L1抗体和CTLA-4抗体。PD-1抗体相关的内分泌irAEs发生率大约为12.0%~30.0%^[2-7],其中最常见内分泌irAEs是免疫相关性甲状腺功能异常(thyroid function abnormality irAEs, TFA-irAEs)^[5]。一项回顾性研究结果显示,PD-1抗体导致的TFA-irAEs发病率为14.3%~39.1%^[8-11],前瞻性研究中发病率为7.1%~9.0%^[6-7]。TFA-irAEs多发生于ICI用药后的几周至几个月内,但也可发生在停药后2~3年,多表现为甲状腺毒症或甲状腺功能减退。67%的患者会经历由甲状腺毒症向甲状腺功能减退的转变,且早期并无明显症状,多需在定期监测甲状腺功能的过程中才被发现^[12]。本研究探讨真实世界中MM患者经PD-1抗体帕博利珠单抗治疗后TFA-irAEs的发生情况、临床特征及其影响因素,拟建立回归模型,预测应用帕博利珠单抗免疫治疗的MM患者TFA-irAEs发生率,为临床制定免疫治疗个体化用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析2018年1月1日至2020年1月31日

期间在北京大学肿瘤医院接受帕博利珠单抗治疗的MM患者临床资料。

纳入标准:①病理诊断为MM;②使用帕博利珠单抗注射液[商品名:可瑞达;生产厂家:MSD Ireland (Carlow);规格:100 mg:4 mL]治疗。排除标准:①不良反应信息记录不全;②入组临床试验患者。

1.2 方法

通过病历系统及电话随访的方式收集既往使用或正在使用帕博利珠单抗患者的一般资料及不良反应发生情况。依据关联性评价对每例不良反应进行评价,严重程度按常见不良反应评价标准CTCAE 5.0分级评价。

1.2.1 一般资料 包括患者性别、年龄、合并基础疾病(基础代谢障碍、免疫功能低下、糖尿病、高血压等)、体表面积、分期、治疗线数、初始治疗时间、疗程、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、给药剂量、用药前后实验室检查指标、合并用药及既往不良反应发生情况等数据。

1.2.2 不良反应 包括irAEs临床表现、发生时间、处理及对原发疾病影响等。irAEs临床表现为疲劳、发热、皮肤系统毒性、胃肠道系统毒性、肺炎及内分泌系统毒性等。

1.2.3 免疫相关性甲状腺功能异常 TFA-irAEs主要表现为甲状腺功能减退及甲状腺功能亢进等。通常甲状腺功能检测主要包括甲状腺激素T₃、T₄及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。

1.2.4 预测模型评估 采用Hosmer-Lemeshow检验对模型进行拟合优度检验。将本研究各项预测指标代入建立的预测模型中,进行自身验证,计算预测模型的准确度、特异度及敏感度。采用受试者工作特征(ROC)曲线检验预测模型的预测价值,将训练样本带入 $\text{logit}(P)=\ln(P/1-P)$,将IMH预测模型中所得的预测概率值作为检验变量,以实际是否发生IMH为状态变量(发生IMH赋值为1,不发生赋值为0)。1-特异性为横坐标,敏感度为纵坐标,绘制ROC曲线,计

算 ROC-AUC。AUC 越大说明预测价值越高,AUC 在 0.5~0.7 之间有较低的预测效果,AUC 在 0.7~0.9 范围内有一定的预测效果,当 AUC>0.9 时有较高的预测效果。

1.2.5 统计分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。以有无发生甲状腺毒症作为因变量,以待考察影响因素作为自变量,进行单因素分析。对各变量逐一进行单因素分析,单因素筛选检验水准定为 $\alpha=0.05$,将筛选出有意义($P<0.05$)的自变量。根据数据类型选择二元 logistic 回归,删除异常个案。帕博利珠单抗引起 TFA-irAEs 的影响因素采用多因素 logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 帕博利珠单抗的不良反应发生情况

共纳入 126 例 MM 患者,其中 91 例(72.2%)出现不同级别的 ADR,其中 TFA-irAEs 发生率为 36 例(28.6%)。

2.2 单因素分析

根据数据类型选择二元 logistics 回归,删除异常个案 7 例,共纳入 119 例。对各变量逐一进行单因素分析,影响甲状腺功能的变量有年龄、疗程、基线甲状腺功能水平及是否合并抗肿瘤药物治疗($P<0.05$),见表 1。

表 1 帕博利珠单抗治疗后发生 TFA-irAEs 的单因素分析 [n(%)]

类别	未发生 TFA-irAEs	发生 TFA-irAEs	P值	类别	未发生 TFA-irAEs	发生 TFA-irAEs	P值
性别			0.424	基础疾病			0.165
女	43(66)	22(34)		无	42(76)	13(24)	
男	40(74)	14(26)		有	41(64)	23(36)	
年龄(岁)			0.025	既往 ADR 史			0.636
≤65	71(75)	24(25)		无	42(71)	17(29)	
>65	12(50)	12(50)		有	21(64)	12(36)	
ECOG 评分			1.000	不详	20(74)	7(26)	
0	53(69)	24(31)		疗程*			0.000
1	2(100)	0(0)		治疗线数			0.437
2	2(100)	0(0)		1	39(75)	13(25)	
3	1(100)	0(0)		2	10(83)	2(17)	
临床分型			0.450	3	5(50)	5(50)	
黏膜型	34(64)	19(36)		4	4(67)	2(33)	
皮肤型	22(81)	5(19)		5	1(100)	0(0)	
肢端型	19(68)	9(32)		既往治疗史			0.264
原发灶不明型	8(72)	3(28)		无	41(68)	19(32)	
肝转移			1.000	靶向治疗	2(100)	0(0)	
无	64(70)	28(30)		化疗	20(71)	8(29)	
有	19(70)	8(30)		化疗+靶向治疗	12(75)	4(25)	
远处脏器转移数量 (个)			0.323	化疗+放疗	5(100)	0(0)	
0	33(77)	10(23)		基线甲状腺功能			0.000
1	22(76)	7(24)		正常	0(0)	8(100)	
2	12(57)	9(43)		异常	83(75)	28(25)	
3	9(69)	4(31)		合并抗肿瘤药物治疗			0.009
4	6(50)	6(50)		无	38(59)	26(41)	
5	1(100)	0(0)		有	45(82)	10(18)	
				合并靶向药物治疗			0.056

续表1 帕博利珠单抗治疗后发生TFA-irAEs的单因素分析[n(%)]

类别	未发生 TFA-irAEs	发生 TFA-irAEs	P值	类别	未发生 TFA-irAEs	发生 TFA-irAEs	P值
分期			0.614	无	60(76)	19(24)	0.424
I	1(100)	0(0)		有	23(58)	17(42)	
II	4(50)	4(50)		合并化疗±靶向药物治疗			
III	25(69)	11(31)		无	71(72)	28(28)	
IV	53(72)	21(28)		有	12(60)	8(40)	

注: TFA-irAEs表示免疫相关性甲状腺功能异常; ECOG表示美国东部肿瘤协作组; *表示疗程因涉及多个水平的自变量, 此处省略具体数值

2.3 多因素logistics回归分析

将单因素分析中有统计学意义的影响因素及临床上有意义的影响因素作为自变量纳入多因素logistic回归分析中, 最后筛选出帕博利珠单抗致TFA-irAEs发生的影响因素。根据OR绝对值结果显示, 性别、有无基础疾病、疗程、有无合并靶向药物及合并化疗±靶向药物是发生TFA-irAEs的影响因素, 见表2。建立帕博利珠单抗治疗相关TFA-irAEs的预测模型: $\text{logit}(P) = \ln(P/1-P) = 49.800 + 1.270(\text{性别}) + 1.274(\text{基础疾病}) + 0.385(\text{疗程}) - 2.790(\text{有无合并靶向药物}) - 4.212(\text{合并化疗} \pm \text{靶向药物})$ 。其中P为发生TFA-irAEs的概率。

2.4 免疫相关性甲状腺功能异常预测模型评估

2.4.1 模型拟合优度检验 将可能影响甲状腺功能因素($P \leq 0.2$)纳入回归分析中, 建立TFA-irAEs预测模型, 根据数据类型回归选择二元逻辑回归, 置信区间95%, 回归中对于异常个案进行删除, 剩余进入回归案例119例。采用Hosmer-Lemeshow检验模型的校准度, 结果显示, 显著性自由度=8, $P=0.978$, 接受零假设, 说明模型有较好的预测校准度, 见表3。

2.4.2 预测模型的效果 将本研究119例患者纳入建立的TFA-irAEs预测模型中, 计算119例TFA-

irAEs发生率, 以0.5为分界值, 判定119例患者是否发生TFA-irAEs, $P \leq 0.5$ 为不发生, $P > 0.5$ 为发生, 结果显示不发生TFA-irAEs模型预测准确度为92.8%; 发生TFA-irAEs模型预测准确度为68.6%; 总体TFA-irAEs模型预测准确度为85.6%。说明模型预测效果理想。

2.4.3 受试者工作特征曲线检验模型预测价值 采用ROC曲线检验肝损伤预测模型的预测价值, 将119例样本代入 $\text{logit}(P) = \ln(P/1-P) = 49.800 + 1.270(\text{性别}) + 1.274(\text{基础疾病}) + 0.385(\text{疗程}) - 2.790(\text{合并靶向药物}) - 4.212(\text{合并化疗} \pm \text{靶向药物})$ 。TFA-irAEs预测模型中, 所得的预测概率值作为检验变量, 以实际是否发生肝损伤为状态变量(发生肝损伤赋值为1, 不发生赋值为0)。1-特异性为横坐标, 灵敏度为纵坐标, 绘制ROC曲线, ROC曲线下面积AUC为 0.932 ± 0.024 , 与完全随机情况下($AUC=0.5$)差异有统计学意义($P=0.000$)。从统计学角度, 说明采用预测值诊断实际TFA-irAEs预测效能达到93.2%(95%CI: 0.886~0.979), 预测准确性高。ROC诊断界值采用约登指数(YI)最大法, $YI = \text{灵敏度} + \text{特异度} - 1$, 计算最大值为0.770, 最大值YI对应的结果为0.287915279。因此, 当预测模型方程 $\text{logit}(P) \geq$

表2 帕博利珠单抗治疗后发生TFA-irAEs的多因素logistics分析

自变量	B值	SE值	Wald χ^2 值	df	P值	OR	95%CI
性别	1.270	0.727	3.047	1	0.081	3.560	0.856~14.808
基础疾病	1.274	0.699	3.318	1	0.069	3.574	0.908~14.074
疗程	0.385	0.094	16.938	1	0.000	1.470	1.224~1.766
合并靶向药物治疗	-2.790	1.038	7.226	1	0.007	0.061	0.008~0.470
合并化疗±靶向药物治疗	-4.212	1.185	12.636	1	0.000	0.015	0.001~0.151
常量	49.800	22 587.067	0.000	1	0.998	424 607 416	-

注: TFA-irAEs表示免疫相关性甲状腺功能异常; ECOG表示美国东部肿瘤协作组评分; -表示无数据

表3 Hosmer-Lemeshow检验

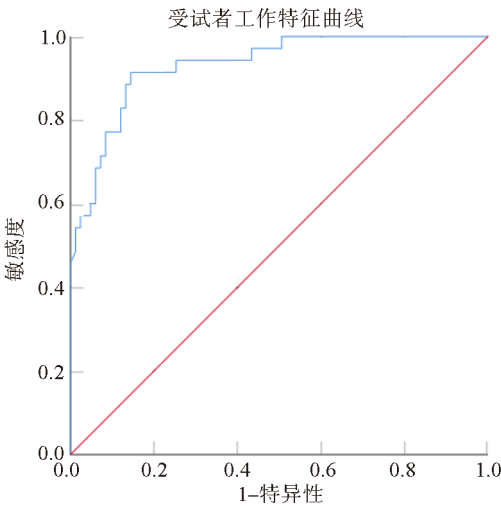
因变量	χ^2 值	df	P值
甲状腺功能异常	2.079	8	0.978

0.287915279时,可作为判断使用帕博利珠单抗后是否发生TFA-irAEs的标准,见表4和图1。

表4 受试者工作特征曲线检验模型预测价值分析

AUC	标准误 ^a	P值 ^b	临界值	敏感度	特异度	95%CI	
						下限	上限
0.932	0.024	0.000	0.770	91.4%	75%	0.886	0.979

注:a表示按非参数假定;b表示原假设,真区域=0.5



注:对角线由绑定值生成

图1 免疫相关性甲状腺功能异常预测模型受试者工作特征曲线

3 讨论

本研究中TFA-irAES主要包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和甲状腺炎等。一项研究共纳入7551例免疫相关性甲状腺功能减退的病例,PD-1抗体相关病例占比6.6%,免疫联合治疗引起的甲状腺功能减退发生率占13.2%^[13]。甲状腺功能亢进总发生率为2.9%,3级以上甲状腺功能亢进占比0.10%。帕博利珠单抗甲状腺功能亢进发生率为3.8%,联合治疗发病率较高,占8.0%。此外,不同瘤种引起免疫相关性甲状腺功能亢进发生率无差异,且通常在继续用药后,多数患者逐渐发展为甲状腺功能减退,仅有少数患者甲状腺功能可恢复正常^[14]。另一项研究中,

17.1%晚期黑色素瘤患者在使用帕博利珠单抗后开始出现甲状腺炎,随后自发性发展为甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退^[15]。一项回顾性分析显示,帕博利珠单抗致甲状腺炎的发生率为7.5%^[16]。Iyer等^[17]研究发现,1.4%接受帕博利珠单抗治疗的患者被诊断为甲状腺炎,多数患者转变为甲状腺功能减退,且约10%~20%患者发展为永久性甲状腺功能减退。本研究结果观察到的TFA-irAEs发生率较既往临床试验结果略高,考虑与临床试验样本量较小、给药模式理想化及人种差异等因素有关。

本研究收集的126例病例中,有91例(72.2%)患者发生不良反应,其中TFA-irAEs发生率为28.6%(36/126),既往研究显示,PD-1抗体诱导的TFA-irAEs平均发生率为14.3%~39.1%。本研究发现TFA-irAEs影响因素包括性别、有无基础疾病、疗程、有无合并靶向药物及合并化疗药物。

本研究采用真实世界数据,通过单因素和多因素回归分析对PD-1抗体免疫治疗黑色素瘤后发生TFA-irAEs的影响因素进行了探究,并通过亚组分析初步确定了相关影响因素,建立发生TFA-irAEs预测模型,准确度为85.6%,敏感度91.4%,特异度77%,AUC为0.932±0.024,说明采用预测模型有一定的临床预测价值中的帕博利珠单抗免疫治疗后肿瘤患者预测模型 $\text{logit}(P) \geq 0.2879152$ 时可作为诊断出现TFA-irAEs的标准,可采取相应干预措施。因此,每次使用帕博利珠单抗前可将患者性别、基础疾病情况、疗程以及本次治疗是否合并化疗药和靶向药物等信息进行收集,当预测模型方程 $\text{logit}(P) \geq 0.287915279$ 时,可判断发生TFA-irAEs可能性较大,需密切关注患者一般症状,如甲状腺疾病常表现为非特异性症状,且及时区分原发性甲状腺疾病与继发性甲状腺功能减退至关重要,高危人群建议增加监测频率,每2周监测1次甲状腺激素水平。一般TSH低而游离T4高的暂时性甲状腺功能亢进之后通常会出现更持久的甲状腺功能减退,表现为TSH高而游离T4低。对于此类患者,不建议甲状腺功能亢进期用抗甲状腺药物初始治疗,因为该阶段通常持续时间短,且大部分会导致甲状腺功能减退,仅对存在明显甲状腺功能亢进症状的特定患者方可考虑能否使用β受体阻滞剂等药物缓解症状。

发生甲状腺功能减退的患者一般需长期左甲状腺素替代甲状腺激素治疗,且有研究报道,治疗中出现TFA-irAEs的患者总生存期显著延长($P=0.020$)^[18]。1~2级甲状腺功能减退,补充甲状腺素,可继续免疫治疗;若为3~4级甲状腺功能减退,可继续ICI治疗,若TSH升高($>10\text{ }\mu\text{U/mL}$),补充甲状腺素,并需每4~6周1次监测TSH及FT4水平,若确诊为中枢性甲状腺功能减退,需及时必须先补充糖皮质激素,以避免因甲状腺激素而促进糖皮质激素的清除。

本研究因接受帕博利珠单抗的患者数量相对有限及部分患者存在转院及失访等,可能会影响结论的可靠性。此外,本研究的临床数据均来源于回顾性病历的收集,未对模型进行前瞻性的外部验证,也会造成观察偏倚和混杂偏倚。仍需多中心、大样本及前瞻性进行数据收集,同时采用外部验证,进一步提高预测准确度。

综上所述,患者性别、有无基础疾病、疗程、有无合并靶向药物及合并化疗药物治疗是使用帕博利珠单抗发生TFA-irAEs的影响因素,拟合的预测模型检验结果可靠。未来如条件允许,将从多中心、多地区收集大样本并纳入更多可能影响因素,以修正该预测模型,使模型更具有临床应用价值。

【参考文献】

- [1] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1789-1801.
- [2] Ni J, Zhang L, Zhang X. Marked elevation of creatine phosphokinase alone caused by sintilimab-beware of hypo-thyroid myopathy[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128:57-59.
- [3] Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, et al. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(4):325-333.
- [4] España S, Pérez Montes de Oca A, Marques-Pamies M, et al. Endocrine adverse events related to immune-oncology agents: retrospective experience of a single institution [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(1):103-110.
- [5] Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(3):337-345.
- [6] Kassi E, Angelousi A, Asonitis N, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune-checkpoint inhibitors in patients with melanoma [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(15): 6585-6594.
- [7] Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(2):173-180.
- [8] Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 583-589.
- [9] 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 Med*, 2019, 48(4):e199-e207.
- [10] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1):17-65.
- [11] de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3):145-156.
- [12] Michot J, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 2(54): 139-148.
- [13] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, 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.
- [14] 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.
- [15] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8):2770-2780.
- [16] de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4431-4439.
- [17] Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors [J]. *Thyroid*, 2018, 28(10): 1243-1251.
- [18] Zhou Y, Xia R, Xiao HH, et al. Thyroid function abnormality induced by PD-1 inhibitors have a positive impact on survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91:107296.

收稿日期:2022-08-10 本文编辑:任洁