

论 著
(临床研究)

免疫检查点抑制剂相关甲状腺不良事件对 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的预测价值

顾晓凌, 吴冠楠, 王 栋, 姚艳雯

【摘要】 目的 观察免疫检查点抑制剂相关甲状腺不良事件在接受程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 单抗治疗的非小细胞肺癌中的发生率、临床过程, 探索其对预后的预测价值。 **方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 5 月在东部战区总医院接受免疫检查点抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者 94 例临床资料。评估甲状腺功能异常-免疫相关不良反应 (TFA-IRAE) 的发生率、临床过程, 及其与无进展生存期 (PFS) 的关系。 **结果** 94 例患者中, 22 例 (23.4%) 患者发生 TFA-IRAE。TFA-IRAE 组患者的中位 PFS 显著长于未发生 TFA-IRAE 组 (20.23 个月 *vs* 9.33 个月; $P=0.007$)。多变量 Cox 回归分析提示 TFA-IRAE 的发生是 PFS 预后良好的独立预测因子 (HR 0.44, 95% CI 0.213~0.911, $P=0.027$)。 **结论** TFA-IRAE 与 PD-1 抑制剂治疗 NSCLC 患者的疗效相关, 可能是一种抗肿瘤免疫反应的临床生物标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性细胞死亡蛋白-1; 甲状腺功能异常

【中图分类号】 R320.67 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)01-0007-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.01.002

Immune-related thyroid function abnormality is a prognostic factor for non-small cell lung cancer patients treated with PD-1 monoclonal antibody

GU Xiaoling, WU Guannan, WANG Dong, YAO Yanwen

(Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To observe the incidence and clinical course of immune checkpoint inhibitor-related thyroid adverse events in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with programmed cell death protein-1 (PD-1) monoclonal antibody, and to explore its predictive value for prognosis. **Methods** We conducted a retrospective study of 94 NSCLC patients who were treated with PD-1 inhibitors between January 2019 and May 2021, in General Hospital of Eastern Theater Command. Frequency of development of TFA-IRAEs, its clinical course, and its relationship with progression free survival (PFS) were evaluated. **Results** 94 NSCLC patients treated with PD-1 inhibitors were enrolled in our study. Among them, 22 patients (23.4%) developed TFA-IRAE. Kaplan-Meier analysis showed that the PFS in patients with TFA-IRAEs (20.23 months *vs* 9.33 months, $P=0.007$) was significantly longer than those in without TFA-IRAEs. Multivariable Cox regression analysis revealed that occurrence of TFA-IRAEs was an independent predictor for better PFS (adjusted hazard ratio 0.44, 95% CI 0.213-0.911, $P=0.027$). **Conclusion** TFA-IRAEs is associated with enhanced PD-1 inhibitor efficacy in NSCLC patients and it may be a clinical biomarker for antitumor immune response.

【Key words】 non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; programmed cell death protein 1; thyroid function abnormality

基金项目: 国家自然科学基金 (82002456)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院呼吸与危重症医学科 (顾晓凌、吴冠楠、王 栋、姚艳雯)

通信作者: 姚艳雯, E-mail: yaoyanwen1112@yahoo.com

0 引 言

肺癌是癌症相关死亡最常见的原因^[1]。手术切除是早期肺癌患者的首选治疗方案, 但大多数

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者在首诊时已处于 III B~IV 期, 失去了手术治疗的机会, 预后不佳; 特别是在驱动基因阴性的患者中, 含铂双药联合化疗的中位生存时间仍不足 1 年^[2]。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现极大的改变了晚期 NSCLC 的治疗模式、改善预后。与标准的含铂双药化疗相比, ICIs 治疗显著延长了晚期 NSCLC 的无疾病进展生存时间 (progression free survival, PFS) 和总生存时间 (overall survival, OS)^[2-6]。ICIs 虽然疗效可观, 但其激活的免疫系统可在多个效应器官中引起毒性反应, 称之为免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, IRAE), 可累及皮肤、胃肠道、肝、肺、脑和内分泌器官等^[7-8]。内分泌系统似乎对 IRAE 特别易感, 临床报道程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 免疫检查点抑制剂相关内分泌不良事件的发生率为 13%~30%^[9-10], 其中以免疫相关甲状腺功能异常 (thyroid function abnormality- immune related adverse event, TFA-IRAE) 最为常见^[11]。前瞻性研究所报道的 PD-1 免疫检查点抑制剂诱导的甲状腺功能异常 (thyroid function abnormality, TFA) 的发病率接近 10%^[12-13], 而在回顾性研究中则高达 14.3% 至 39.1%^[9, 14-16]。这可能是因为前瞻性的随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT) 通常是根据严格的入组和排除标准来筛选受试人群, 导致对目标人群的代表性不佳; 而且, 在临床试验环境中对免疫相关不良反应 (immune related adverse event, IRAE) 的监测也是受到试验方案的严格约束的、随访时间相对较短; 其研究结论在外推于实际临床应用时面临挑战。此外, 到目前为止, 文献中关于 TFA-IRAE 的临床过程和预后意义的资料相对很少, 虽然已有部分研究发现 TFA-IRAE 可能与 NSCLC 患者的预后相关^[17-18], 但目前还存在争议。因此, 本研究观察免疫检查点抑制剂治疗的 NSCLC 患者 TFA-IRAE 的实际发病率和临床过程, 试图探索 TFA-IRAE 与疗效预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 5 月在东部战区总医院呼吸与危重症医学科接受免疫检查点抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者 94 例临床资料。

入选标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②病理组织学证实的非小细胞肺癌; ③至少接受 2 个疗程的免疫检查点抑制剂治疗; ④有可测量病灶、至少有 1 次以 CT 为基础的疗效评估结果; ⑤每 1~2 周期免疫治疗前进行甲状腺功能检测, 直至首次免疫治疗后至少 6 个月。排除标准: ①免疫检查点抑制剂治疗前未进行甲状腺功能检测; ②基线甲状腺功能检测异常; ③甲状腺癌、桥本甲状腺炎等甲状腺基础疾病者、自身免疫系统疾病者; ④联合 TKI 靶向治疗。本研究经东部战区总医院伦理委员会批准 (批准号: 2021NZKY-026-01)。

1.2 方法 收集患者基本临床资料: 年龄、性别、吸烟状况、体力状况 (performance status, PS) 评分、合并基础疾病、病理类型、TNM 分期、既往治疗史 (化疗、放疗)、免疫治疗线数、周期数、最佳疗效评估、PFS、甲状腺功能评估结果。根据甲状腺功能评估结果, 将患者分为 TFA-IRAE 组、无 TFA-IRAE 组, 分析 2 组间的 PFS。

1.3 甲状腺功能的评估 收集患者在开始 PD-1 抑制剂治疗前 3 周内和随访期间进行的甲状腺功能检测数据, 包括促甲状腺激素 (TSH) 和游离甲状腺素 (FT4)。通常在每 1 到 2 个周期的 PD-1 抑制剂治疗前进行甲状腺功能检测, 直到免疫治疗开始后至少 6 个月。采用化学发光法 [BECKMAN UniCel DxI 800 全自动微粒子化学发光免疫分析, 贝克曼库尔特 (美国) 股份有限公司] 测定血清 TSH 和 FT4 水平。TFA-IRAE 定义为免疫检查点抑制剂治疗后出现 2 次/2 次以上甲状腺功能检测异常, 且排除其他相关病因。根据我院实验室测定结果: TSH 实验室检测参考范围为 0.49~4.5 mIU/L, FT4 实验室检测参考范围为 7.9~17.2 pmol/L。亚临床甲状腺功能减退症: TSH>4.5 mIU/L, FT4 7.9~17.2 pmol/L; 甲状腺功能减退症: TSH>4.5 mIU/L 和 FT4<7.9 pmol/L; 亚临床甲状腺功能亢进症: TSH<0.49 mIU/L 和 FT4 7.9~17.2 pmol/L; 甲状腺功能亢进症: TSH<0.49 mIU/L 和 FT4>17.2 pmol/L。单纯的低甲状腺素血症: TSH 水平正常, FT4 水平低于正常值下限 (FT4<7.9 pmol/L); 单纯的高甲状腺素血症: TSH 水平正常, FT4 水平于正常值上限 (FT4>17.2 pmol/L)。根据 5.0 版药物常见不良事件评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 对 TFA-IRAE 的临床严重程度进行分级。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 统计软件 25 版

(IBM, Armonk, NY, USA) 进行。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$);不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(IQR)$]表示;计数资料以例数(百分数)表示。连续变量分析采用 Student's *t* 检验。分类变量分析采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用多变量 logistic 回归分析明确 TFA-IRAE 的独立预测因素。从开始应用抗 PD-1 抑制剂的日期到疾病进展日期或最后一次随访日期的时间计为 PFS。采用 Kaplan-Meier 法绘制 PFS 曲线,采用 log rank 检验法比较 TFA-IRAE 组和无 TFA-IRAE 组患者的 PFS。多变量 Cox 回归分析用于明确与 PFS 独立相关的因素,包括年龄、性别、吸烟史、基线 PS 评分、疾病分期以及病理类型、免疫治疗线数(1 线、2 线及以后治疗)、TFA-IRAE 的发生与否。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者特征 本研究 94 例接受 PD-1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者中位年龄为 64 岁,其中男 81 例,女 13 例;腺癌 44 例,鳞癌 50 例。56 例(59.6%)患者初始接受 PD-1 抑制剂治疗为一线治疗,17 例(18.1%)为二线治疗,5 例(5.3%)为三线及以上治疗,16 例(17%)为围手术期治疗。89 例(94.7%)患者接受 PD-1 抑制剂免疫治疗的同时联合化疗。中位的随访持续时间为 12 个月(四分位数 8.29~20.82 个月)。PD-1 抑制剂治疗的持续时间为 9.97 个月(四分位数 5.02~17.40 个月)。停用 PD-1 抑制剂的最常见原因为疾病进展(20 例),其次是治疗引起的不良事件,包括免疫相关性肺炎(6 例)、皮炎(4 例)、肠炎(1 例)、心肌炎(2 例)、脑炎(1 例)、免疫超进展(1 例),继发活动性感染(3 例),严重的基础疾病(7 例),放射性肺炎(2 例),经济困难(2 例),治疗足疗程(6 例)。见表 1。

2.2 PD-1 抑制剂相关的甲状腺功能异常的基本特征 22 例(23.4%)患者发生 TFA-IRAE。TFA-IRAE 组和非 TFA-IRAE 组在年龄、性别、吸烟状况、PS 评分、组织学类型、疾病分期、治疗线数、最佳疗效评估等方面差异无统计学意义($P>0.05$);基线 TSH 水平、FT4 水平在 TFA-IRAE 组及非 TFA-IRAE 组间差异亦无统计学意义($P>0.05$);见表 2。Logist 回归分析显示性别($P=0.236$)、基线 TSH 水平($P=0.404$)、基线 FT4 水平($P=0.588$)均不是 TFA-

IRAE 发生与否的独立预测因素。

表 1 接受 PD-1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者的基线特征($n=94$)

临床特征	数值
年龄[$M(IQR)$, 岁]	64(56~69.25)
性别[男/女, $n(\%)$]	81(86.2)/13(13.8)
基础疾病[$n(\%)$]	
高血压	27(28.7)
糖尿病	9(9.6)
慢性阻塞性肺疾病	5(5.3)
陈旧性脑梗死	5(5.3)
冠心病	2(2.1)
心房颤颤	2(2.1)
吸烟者[$n(\%)$]	69(73.4)
PS 评分[$n(\%)$]	
0 分	71(75.5)
≥ 1 分	23(24.5)
病理类型[$n(\%)$]	
鳞癌	50(53.2)
腺癌	44(46.8)
分期[$n(\%)$]	
I 期	1(1.1)
II 期	1(1.1)
III 期	36(38.3)
IV 期	56(59.6)
免疫治疗线数[$n(\%)$]	
围手术期治疗	16(17.0)
1 线	56(59.6)
2 线	17(18.1)
3 线及以后	5(5.3)
联合化疗[$n(\%)$]	89(94.7)
既往/联合放疗[$n(\%)$]	23(24.5)
免疫治疗持续时间[$M(IQR)$, 月]	9.97(5.02~17.40)
随访时间[$M(IQR)$, 月]	12(8.29~20.82)
停用免疫治疗[$n(\%)$]	55(58.5)
疾病进展	20(21.3)
免疫相关性肺炎	6(6.4)
免疫相关性皮炎	4(4.3)
免疫相关性肠炎	1(1.0)
免疫相关性心肌炎	2(2.1)
免疫相关性脑炎	1(1.0)
免疫相关超进展	1(1.0)
继发活动性感染	3(3.2)
严重的基础疾病	7(7.4)
放射性肺炎	2(2.1)
经济困难	2(2.1)
足疗程	6(6.4)

表 2 不同甲状腺功能评估结果分组患者的临床特征分析

临床特征	非 TFA-IRAE 组 (n=72)	TFA-IRAE 组 (n=22)	P 值
年龄[M(IQR), 岁]	65(57~70)	61(52~68)	0.086
性别[男/女, n(%)]	64(88.9)/ 8(11.1)	17(77.3)/ 5(22.7)	0.175
吸烟史[n(%)]			0.935
吸烟者	53(73.6)	16(72.7)	
非吸烟者	19(26.4)	6(27.3)	
PS 评分[n(%)]			0.177
0 分	52(72.2)	19(86.4)	
1~2 分	20(27.8)	3(13.6)	
病理类型[n(%)]			0.526
鳞癌	37(51.4)	13(59.1)	
腺癌	35(48.6)	9(40.9)	
分期[n(%)]			0.686
I~II 期	2(2.8)	0	
III 期	29(40.3)	7(31.8)	
IV 期	41(56.9)	15(68.2)	
免疫治疗线数[n(%)]			0.536
1 线	40(55.6)	16(72.7)	
2 线	15(20.8)	2(9.1)	
3 线及以后	4(5.6)	1(4.5)	
围手术期	13(18.1)	3(13.6)	
最佳疗效评估			0.95
部分缓解	24(33.3)	7(31.8)	
稳定	44(61.1)	14(63.6)	
进展	4(5.6)	1(4.5)	
基线 TSH 水平 [M(IQR), mIU/L]	1.33 (0.93~2.20)	1.55 (1.15~2.81)	0.293
基线 FT4 水平 [M(IQR), pmol/L]	11.60 (9.82~13.10)	10.75 (9.22~12.60)	0.363

2.3 PD-1 抑制剂相关的甲状腺功能异常的临床过程 TFA-IRAE 的发病时间范围为 PD-1 抑制剂启动后 12.5 周(四分位数 3~52 周)。亚临床甲减的中位发病时间为 25.86 周(四分位数 24~33.07 周),亚临床甲亢的中位发病时间为 9.14 周(四分位数 3~10.57 周),显性甲亢的中位发病时间为 12.5 周(四分位数 3.79~30.39 周)。在 22 例出现 TFA-IRAE 的患者中,有 7 例(31.8%)患者甲功自行恢复至正常范围,1 例停用免疫单抗后甲功水平恢复正常,有 8 例(36.4%)需要持续甲状腺素替代治疗,另有 2 例显性甲状腺功能减退(1 级)、2 例持续的单纯低 FT4、2 例持续的亚临床甲减均未需特殊治疗。

2.3.1 甲状腺功能亢进 6 例患者最初表现为显性甲状腺功能亢进,5 例药物常见不良事件评价标准(commom terminology criteria for adverse events, CTCAE)分级为 1 级、1 例 CTCAE 分级为 2 级、给予口服药物控制心率对症治疗;4 例患者在 7~12 周内发展为显性的甲状腺功能减退,需持续接受甲状腺素替代治疗;2 例患者在 7~15 周内甲状腺功能自行恢复正常。

2.3.2 亚临床甲状腺功能亢进 7 例患者最初表现为亚临床甲亢,CTCAE 分级均为 1 级。其中 5 例患者在 3~39 周内甲状腺功能自行恢复正常。1 例患者在 3 周后发展为显性的甲状腺功能亢进(2 级)、口服美托洛尔控制心率,在随后的 6 周后发展为显性的甲状腺功能减退(2 级),需要持续规律补充甲状腺激素对症治疗。另 1 例患者在 6 周后发展为显性的甲状腺功能亢进(1 级)、在随后的 3 周后发展为显性的甲状腺功能减退(2 级),需要持续规律补充甲状腺激素对症治疗。

2.3.3 显性甲状腺功能减退 2 例患者最初即表现为甲状腺功能减退,CTCAE 分级为 2 级,需要持续补充的甲状腺素治疗。

2.3.4 亚临床甲状腺功能减退 5 例患者最初表现为亚临床甲状腺功能减退。其中 2 例患者进展为显性的甲状腺功能减退(1 级),未给予特殊治疗。其中 1 例患者因继发感染停用免疫单抗后甲功水平恢复正常,其余 2 例接受连续监测,分别随访 18 周、32 周,仍处于亚临床甲状腺功能减退状态。

2.3.5 单纯低 FT4 2 例患者表现为单纯的 FT4 水平低于正常值下限,CTCAE 分级为 1 级,未给予特殊治疗。

2.4 与 PFS 相关的因素 除外 16 例围手术期 PD-1 单抗治疗的患者,统计分析 78 例非手术患者的 PFS,中位 PFS 为 10.51 个月(四分位数 6.15~18.85 个月)。发生 TFA-IRAE 患者的中位 PFS 为 20.23 个月(四分位数 11.66~22.34 个月),长于未发生 TFA-IRAE 的患者(中位 PFS 为 9.33 个月,四分位数 5.72~14.82 个月;P=0.007)。发生 TFA-IRAE 患者与未发生 TFA-IRAE 患者的 Kaplan-Meier 曲线见图 1,说明发生 TFA-IRAE 的患者 PFS 存在明显优势(对数秩检验 P=0.007);PS 0 分的患者与 PS≥1 分的患者的 Kaplan-Meier 曲线见图 2,说明 PS 0 分患者 PFS 存在明显优势(对数秩检验 P=

0.03)。在多变量 Cox 回归模型中,包括年龄、性别、吸烟史、基线 PS 评分、疾病分期以及病理类型、免疫治疗线数(1 线、2 线及以后治疗)、TFA-IRAE 的发生与否(甲功正常与否),TFA-IRAE 的发生是 PFS 的独立预测因子(HR 0.44, 95% CI 0.213 ~ 0.911, $P=0.027$),见表 3。

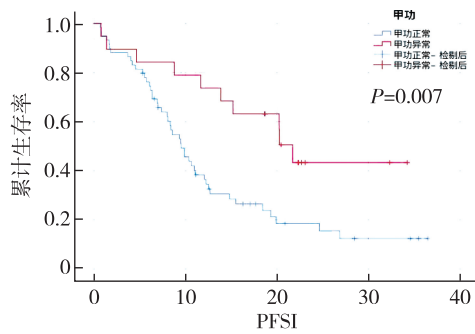


图 1 不同甲状腺功能评估结果分组患者 PFS 的 KM 曲线分析

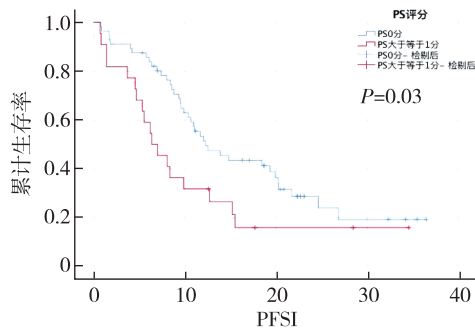


图 2 不同 PS 评分分组患者 PFS 的 KM 曲线分析

表 3 与接受 PD-1 抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者 PFS 相关的因素多变量 Cox 回归分析

因素	HR (95%CI)	P 值
甲功	0.44 (0.213~0.911)	0.027
病理类型	1.442 (0.781~2.664)	0.242
性别	0.781 (0.298~2.049)	0.616
PS 评分	1.596 (0.811~3.142)	0.176
吸烟史	1.466 (0.703~3.058)	0.308
年龄	0.796 (0.445~1.424)	0.442
分期	0.837 (0.454~1.543)	0.568
免疫治疗线数	1.056 (0.632~1.762)	0.836

3 讨 论

免疫抗肿瘤治疗已在临床广泛使用,抗 PD-1 药物诱导的 TFA 的发病率也已有不少研究报道。本研究报道了接受免疫检查点抑制剂治疗的

NSCLC 患者中免疫检查点抑制剂相关甲状腺不良事件的发生率、临床演变过程及其对疾病进展预后的潜在预测价值。既往研究显示帕博利珠单抗、纳武利尤单抗(nivolumab)治疗非小细胞肺癌时,其免疫相关甲状腺功能障碍的发生率为 14.3% ~ 29.9%^[14-15, 19-20]。本研究共纳入 94 例接受 PD-1 单抗治疗的非小细胞肺癌患者,22 例(23.4%)患者发生 TFA-IRAE,与上述多项回顾性研究中所报道的 TFA-IRAE 的发生率基本相似。

在既往文献报道中,TFA-IRAE 的中位发病时间为 2.5~17.5 周^[21],这可能主要归咎于各项研究对 TFA-IRAE 的定义、随访时间和癌肿类型不同。本研究显示在接受 PD-1 单抗治疗的非小细胞肺癌患者中,TFA-IRAE 的发生时间为 PD-1 抑制剂启动后 12.5 周(3~52 周),与文献报道一致。此外,在本研究人群中,一部分(6/13)免疫治疗相关的甲状腺功能亢进(包括亚临床型)患者、一部分(2/5)免疫治疗相关的亚临床甲状腺功能减退患者,在病程中均会逐渐演变为免疫治疗相关的甲状腺功能减退、且需持续补充的甲状腺素治疗。上述结果提示临床医师在给予患者 PD-1 单抗免疫治疗时需动态监测患者外周血甲状腺功能指标,以便及时发现异常结果及给予相应对症治疗。

ICIs 的出现显著改变了晚期恶性肿瘤的治疗格局,但其临床缓解率约为 15%~60%^[22]。探索能够反应 ICIs 治疗预后的临床生物标志物是当前研究的一个焦点。本研究探索 TFA-IRAE 对 NSCLC 患者免疫治疗预后的影响,结果显示发生 TFA-IRAE 组患者的中位 PFS 显著优于未发生 TFA-IRAE 组患者的 PFS;且进一步的 COX 多因素回归分析显示 TFA-IRAE 的发生与否是 PFS 的独立预测因子。既往报道在 NSCLC 患者中,免疫相关甲状腺功能障碍的发生与 PFS 的显著延长、预后改善相关^[17, 19-20],本研究结果与之一致。但本研究观察到的 PFS 显著长于既往文献报道,这可能与以下原因相关:①本研究中统计分析 PFS 时同时纳入了Ⅲ期不可切除以及Ⅳ期 NSCLC 患者,而 Thuillier 等^[20]、Grangeon 等^[17]的研究均只纳入了Ⅳ期 NSCLC 患者;②免疫治疗线数不同,本研究中绝大多数患者(56/78, 71.7%)为一线治疗即采用 PD-1 单抗,而在 Thuillier 等^[20]研究中免疫治疗均为 2/3 线治疗、Zhou 等^[19]研究中 40.3%的患者免疫治疗为 2 线

治疗;③研究人群的 PS 评分状况不同,本研究仅个别患者 PS 评分大于等于 2 分,而 Zhou 等^[19]、Grangeon 等^[17]研究中分别有 29.3%、6.8% 的患者 PS 评分大于等于 2 分。

本研究也存在一些局限性。首先本研究为单中心的回顾性研究,样本量相对较小;其次虽然本研究显示 TFA-IRAE 组患者的 PFS 较对照组显著延长,但是仍未找到明确的能够预测 TFA-IRAE 发生与否的预测标志物,仍需通过大规模的前瞻性研究进行进一步的探索以及证实。肺癌治疗已进入免疫治疗新时代,临床研究者应致力于精准筛选出收益最大的患者人群,为患者带来新的希望和信心^[23]。

【参考文献】

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1):1-9.
- [2] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078-2092.
- [3] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2093-2104.
- [4] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24):2288-2301.
- [5] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17):1627-1639.
- [6] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2):123-135.
- [7] Abril-Rodriguez G, Ribas A. Snapshot: Immune Checkpoint Inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6):848-848 e841.
- [8] Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, *et al.* Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10):2377-2385.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Illouz F, Drui D, Caron P, *et al.* Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5):555-561.
- [12] 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.
- [13] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Morganstein DL, Lai Z, Spain L, *et al.* Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(4):614-620.
- [17] Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, *et al.* Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3):201-207.
- [18] Kim HI, Kim M, Lee SH, *et al.* Development of thyroid dysfunction is associated with clinical response to PD-1 blockade treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(1):e1375642.
- [19] Zhou Y, Xia R, Xiao H, *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.
- [20] Thuillier P, Joly C, Alavi Z, *et al.* Thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with a better progression-free survival and overall survival in non-small cell lung cancer: an original cohort study [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7):2023-2033.
- [21] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolane SM, *et al.* Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1):17-65.
- [22] Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):306.
- [23] 陆舜,晋悦萍. 肺癌免疫治疗进入 2.0 时代了吗 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(11):1128-1131.

(收稿日期:2022-10-24; 修回日期:2022-11-27)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)