

免疫治疗相关性甲状腺功能异常与不可切除/晚期肝细胞癌患者预后改善相关

张悦^{1,2} 邢梓轩¹ 李婷^{1,3} 高旭^{1,4} 谢恩睿¹ 袁骁¹ 胡晓琴^{1,5} 赵玉珍^{1,5} 纪泛扑¹ 杨明博² 高宁¹

西安交通大学第二附属医院 ¹感染科; ⁴消化科; ⁵检验科, 陕西西安 710000

²西安市第八医院肝病四科, 陕西西安 710000

³咸阳市第一人民医院血液风湿免疫科, 陕西咸阳 712000

摘要 目的:探讨免疫治疗相关性甲状腺功能异常与不可切除/晚期肝细胞癌(HCC)患者预后改善的相关性。方法:回顾性分析45例接受免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗的不可切除/晚期HCC患者。根据ICIs治疗过程中是否出现免疫相关性甲状腺功能异常分为甲状腺功能正常组(28例)和异常组(17例),比较2组患者的预后和免疫应答情况,主要终点指标为中位总生存期(OS)、无进展生存期(PFS),次要终点指标为疾病控制率(DCR)。结果:所有患者的中位OS、PFS分别为10.8个月(95%CI:3.0~18.6)和5.0个月(95%CI:3.0~12.2)。正常组中位OS为5.8个月(95%CI:3.7~7.9),异常组中位OS尚未达到($P=0.026$)。异常组中位PFS长于正常组(8.2个月 vs. 3.1个月, $P=0.011$),DCR高于正常组(52.9% vs. 21.5%, $P=0.030$)。多因素Cox回归分析显示,甲状腺功能异常是达到6个月OS($HR=0.213, 95\%CI:0.048\sim0.944, P=0.042$)和PFS($HR=0.383, 95\%CI:0.151\sim0.967, P=0.042$)的独立影响因素;甲状腺功能异常($HR=0.403, 95\%CI:0.185\sim0.877, P=0.022$)、基线无大血管侵犯(MVI)($HR=2.848, 95\%CI:1.406\sim5.768, P=0.004$)、Child-Pugh A级($HR=2.404, 95\%CI:1.099\sim5.255, P=0.028$)与12个月PFS相关。结论:免疫治疗相关性甲状腺功能异常的不可切除/晚期HCC患者预期生存和免疫应答效果更佳。治疗期间出现甲状腺功能异常、基线无MVI、Child-Pugh A级与患者预后改善相关。

关键词 免疫相关性甲状腺功能异常;肝细胞癌;预后

中图分类号 R581;R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240304

Association of immune-related thyroid dysfunction with improved prognosis in patients with unresectable/advanced hepatocellular carcinoma ZHANG Yue^{1,2}, XING Zi-xuan¹, LI Ting^{1,3}, GAO Xu^{1,4}, XIE En-rui¹, YUAN Xiao¹, HU Xiao-qin^{1,5}, ZHAO Yu-zhen^{1,5}, JI Fan-pu¹, YANG Ming-bo², GAO Ning¹. ¹Department of Infectious Diseases, ⁴Department of Gastroenterology, ⁵Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shannxi Xi'an 710000, China; ²Department of Hepatology, Xi'an Eighth Hospital, Shannxi Xi'an 710000, China; ³Department of Hematology, Rheumatology and Immunology, the First People's Hospital of Xianyang, Shannxi Xianyang 712000, China
Corresponding author: GAO Ning, E-mail: gaohuining1@163.com; YANG Mingbo, E-mail: yamingbo120@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between immune-related thyroid dysfunction and prognosis in patients with unresectable/advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: We retrospectively analyzed 45 patients with unresectable/advanced HCC who received immune checkpoint inhibitors (ICIs). The patients were divided into normal thyroid function group ($n=28$) and thyroid dysfunction group ($n=17$). The prognosis and immune response of the two groups were compared. The primary endpoint was median overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), and the secondary endpoint was disease control rate (DCR). Results: The median OS and PFS of all patients were 10.8 months (95% CI: 3.0-18.6) and 5.0 months (95% CI 3.0-12.2), respectively. The median OS of the normal group was 5.8 months (95% CI: 3.7-7.9), and that of the dysfunction group was not yet reached ($P=0.026$). The median PFS of the

基金项目:陕西省自然科学基金(2022SF-451)

通信作者:高宁, E-mail:gaohuining1@163.com;陕西省西安市西五路157号

杨明博, E-mail:yamingbo120@163.com;陕西省西安市丈八东路2号

dysfunction group was longer than that of the normal group (8.2 months *vs.* 3.1 months, $P=0.011$), and the DCR of the dysfunction group was higher than that of the normal group (52.9% *vs.* 21.5%, $P=0.030$). Multivariate Cox regression analysis showed that thyroid dysfunction was an independent prognostic factor for 6-month OS ($HR=0.213$, 95% $CI: 0.048-0.944$, $P=0.042$) and PFS ($HR=0.383$, 95% $CI: 0.151-0.967$, $P=0.042$). Thyroid dysfunction ($HR=0.403$, 95% $CI: 0.185-0.877$, $P=0.022$), no macrovascular invasion at baseline ($HR=2.848$, 95% $CI: 1.406-5.768$, $P=0.004$), Child-Pugh A grade ($HR=2.404$, 95% $CI: 1.099-5.255$, $P=0.028$) were independent prognostic factors for 12-month PFS. Conclusion: Unresectable/advanced HCC patients with thyroid dysfunction associated with immunotherapy have better expected survival and immune response, which can be used to predict the efficacy of immunotherapy in the early stage. Thyroid dysfunction, no macrovascular invasion and Child-Pugh A grade were associated with improved prognosis.

Keywords Immune-related thyroid dysfunction; Hepatocellular carcinoma; Prognosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占所有原发性肝癌的75%~85%^[1,2],免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)对于不可切除/晚期HCC患者疾病进程的延缓和生存期的延长有良好效果^[3]。ICIs在治疗不可切除/晚期HCC患者带来巨大临床获益的同时,也时常伴有免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)的发生。目前研究认为irAEs的发生与免疫检查点在维持免疫稳态中所起的作用有关^[4]。与未发生irAEs的患者比较,发生irAEs的患者预后更好^[5,6],有认为低级别的irAEs是HCC患者接受ICIs疗效更好的可预测标志^[7,8]。甲状腺功能异常是最常见的irAEs之一,甲状腺irAEs通常在治疗后的6周出现^[9],有研究报道甲状腺irAEs与实体瘤预后改善有关^[10]。但目前少有报道甲状腺功能异常与不可切除/晚期HCC预后的关系,本研究旨在探讨不可切除/晚期HCC患者免疫治疗相关性甲状腺功能异常与预后改善的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析2019年1月10日-2021年3月31日在西安交通大学第二附属医院接受ICIs治疗的45例不可切除/晚期HCC患者的临床资料,根据是否出现甲状腺irAEs分为甲状腺功能正常组28例和异常组17例,随访于2021年10月31日完成。所有研究对象均通过组织学或影像学检查确诊HCC^[11],并接受卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)治疗 ≥ 2 个周期。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②不可切除或已发生远处转移的晚期原发性肝癌患者;③至少有一个可测量的病变,可用于实体瘤疗效评价标准(mRECISTv1.1)评估^[12];④美国东部肿瘤协作组体力评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 ^[13];⑤预期生存时间 ≥ 12 周;

⑥治疗前与治疗过程中均监测甲状腺功能。排除标准^[14]:①既往接受过免疫抑制剂治疗;②存在脑转移或患有精神疾病不能配合者;③妊娠或哺乳期;④继发性肝脏恶性肿瘤或其他类型肿瘤。本研究遵循《国际临床良好实践标准会议》和《赫尔辛基宣言》,经医院伦理委员会批准(批号:2018059),由于本研究患者均为匿名入组,故未签署知情同意书。

3. 研究方法:所有患者均接受卡瑞利珠单抗(国药准字S20190027,江苏恒瑞医药股份有限公司,艾瑞卡,200 mg/瓶)治疗,将200 mg卡瑞利珠单抗溶于100 mL的0.9%氯化钠注射液中,经外周中心静脉导管缓慢静脉滴注,每3周1次,直至病情进展、出现不可耐受的不良反应或患者自行放弃治疗。45例患者中35例联合分子靶向药物治疗,20例联合阿帕替尼治疗,7例联合仑伐替尼,8例联合索拉非尼,2例联合安罗替尼,2例联合瑞戈非尼,在上述患者中有5例先后联合2种分子靶向药物治疗。收集患者接受免疫治疗前1个月内的基线资料,包括一般临床资料、肝功能Child-Pugh分级、巴塞罗那分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)、白蛋白-胆红素分级(albumin-bilirubin score, ALBI)、有无大血管侵犯(macrovascular infiltration, MVI)、是否发生远处转移、既往治疗情况、靶向药物联合使用情况、甲胎蛋白、血清游离T3(FT3)、游离T4(FT4)、促甲状腺激素(TSH)水平和影像学指标。在治疗开始后每3~6周监测患者的甲状腺功能(血清FT3、FT4、TSH水平),参照《免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)版》^[15],将甲状腺irAEs定义为基线甲状腺功能正常的患者在接受免疫治疗过程中出现的甲状腺功能异常,主要包括:①甲状腺毒症:血清TSH水平降低,FT4和/或FT3水平升高;②甲状腺功能减退:血清TSH水平升高,FT4和/或FT3水平降低;③亚临床甲状腺功能减退:血清FT3、FT4水平正常、TSH水平升高。FT3参

考范围:3.1~6.8 pmol/L; FT4 参考范围:12~22 pmol/L; TSH 参考范围:0.27~4.2 mIU/L。治疗开始后8~12周进行增强计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)检查并与治疗前病灶进行比较,此后约每3个月复查1次,评估患者疗效。

4. 预后评价和免疫应答情况:预后评价和免疫应答情况的主要终点指标为总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS),次要终点指标为客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR)。OS定义为从开始接受治疗到因任何原因死亡的时间。PFS定义为从开始治疗到首次记录疾病进展或因任何原因死亡的时间。根据mRECISTv1.1标准评价患者肿瘤控制情况^[16]:完全缓解(complete remission, CR)定义为:所有病灶消失,无新病灶产生,并至少维持4周;部分缓解(partial remission, PR):目标病灶长径之和缩小30%以上,并至少维持4周;疾病进展(progression disease, PD):目标病灶最大径之和增大20%以上,或出现了新的病灶,但不包括原有病灶分裂;疾病稳定(stable disease, SD):目标病灶最大径之和变化在20%以内。ORR定义为CR和PR的病例数占入组患者的比例,DCR定义为CR和PR加SD的病例数占所有患者的比例。

5. 统计学分析:采用SPSS 26.0和GraphPad Prism(9.0版)统计学软件,正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以频数和百分数(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切检验;生存分析采用Kaplan-Meier法,生存曲线差异比较采用Log-rank检验。进行单因素和多因素Cox比例风险回归分析以确定OS和PFS的预后因素。其中单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量进入多因素回归分析,多因素回归分析中计算风险比(HR)和95%置信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 甲状腺功能异常组和正常组HCC患者基线资料:2组基线资料见表1。17例甲状腺功能异常的患者中包括甲状腺毒症2例(11.8%)、甲状腺功能减退6例(35.3%)及亚临床甲状腺功能减退患者9例(52.9%)。根据不良反应事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)分级^[17],仅1例3级甲状腺毒症,并伴随4级心脏毒性反应而终止卡瑞利珠单抗治疗,其余

16例1~2级甲状腺irAEs的患者并未停止治疗。2级患者接受了相应的甲状腺激素替代或甲状腺激素抑制剂治疗。所有甲状腺irAEs患者从开始接受免疫治疗到出现甲状腺功能异常的中位时间为12.6个月(95% CI:6.8~18.5)。

2. 免疫相关甲状腺功能异常与正常HCC患者的疗效评估:本研究中患者的中位随访时间为13.3个月(95% CI:11.0~15.6),25例(55.6%)在随访期间死亡,其中正常组19例(76.0%),异常组6例(24.0%)。异常组DCR、达到6个月、12个月的OS及PFS的患者比例高于正常组,而PD比例低于正常组(P 均 < 0.05),异常组的中位OS和PFS与正常组比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2、图1。

3. 不可切除/晚期HCC的预后因素分析:在单因素分析中,甲状腺功能异常($P = 0.029$)和联合分子靶向药物($P = 0.029$)与达到6个月OS相关;在多因素分析中,甲状腺功能异常(HR:0.213,95% CI 0.048~0.944, $P = 0.042$)是达到6个月OS的独立影响因素。在单因素分析中,基线无MVI($P = 0.053$)、甲状腺功能异常($P = 0.035$)、Child-Pugh A级($P = 0.063$)与达到12个月OS相关;多因素分析中,甲状腺功能异常(HR:0.425,95% CI:0.167~1.084, $P = 0.073$)趋势性的与12个月OS相关,见表3。

单因素分析中,基线MVI($P = 0.038$)和甲状腺功能异常($P = 0.027$)与达到6个月PFS的相关;在多因素分析中,甲状腺功能异常(HR:0.383,95% CI:0.151~0.967, $P = 0.042$)是6个月PFS的独立影响因素。在单因素分析,基线MVI($P = 0.068$)、甲状腺功能异常($P = 0.021$)、Child-Pugh分级($P = 0.087$)与12个月PFS相关;多因素分析中,甲状腺功能异常(HR:0.403,95% CI:0.185~0.877, $P = 0.022$)、基线无MVI(HR:2.848,95% CI:1.406~5.768, $P = 0.004$)、Child-Pugh A级(HR:2.404,95% CI:1.099~5.255, $P = 0.028$)是实现12个月PFS的独立影响因素,见表4。

讨论

与未发生甲状腺irAEs的患者比较,出现甲状腺irAEs的患者预期生存和免疫应答效果更佳。患者的OS、PFS、DCR均有明显改善;甲状腺异常组达到6和12个月的OS及PFS的患者比例均高于正常组;甲状腺irAEs与达到6个月OS、PFS独立相关;甲状腺irAEs、基线无MVI、Child-Pugh A级是达

表1 甲状腺功能正常组与异常组肝细胞癌患者基线临床特征

变量	总例数(n=45)	正常组(n=28)	异常组(n=17)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.9 ± 11.9	55.8 ± 11.6	56.0 ± 12.7	0.954
男性[例(%)]	37(82.2)	23(51.1)	14(31.1)	0.986
病因[例(%)]				0.624
HBV	34(75.6)	22(78.6)	12(70.6)	
非HBV	11(24.4)	6(21.4)	5(29.4)	
Child-Pugh 分级[例(%)]				0.784
A	20(44.4)	12(42.9)	8(47.1)	
B	25(55.6)	16(57.1)	9(52.9)	
ALBI 分级[例(%)]				0.836
1	7(15.6)	4(14.3)	3(17.6)	
2	34(75.5)	21(75.0)	13(76.5)	
3	4(8.9)	3(10.7)	1(5.9)	
甲胎蛋白[(ng/mL, 例(%))]				0.783
≥400	20(44.4)	12(42.9)	8(47.1)	
<400	25(55.6)	16(57.1)	9(52.9)	
BCLC 分期[例(%)]				0.397
A	7(15.6)	4(14.3)	3(17.6)	
B	9(20.0)	4(14.3)	5(29.5)	
C	29(64.4)	20(71.4)	9(52.9)	
MVI[例(%)]				0.135
是	20(44.4)	15(53.6)	5(29.4)	
否	25(55.6)	13(46.4)	12(70.6)	
肝外转移[例(%)]				0.222
是	19(42.2)	14(50.0)	5(29.4)	
否	26(57.8)	14(50.0)	12(70.6)	
联合分子靶向药治疗[例(%)]				0.719
否	10(20.0)	7(22.6)	3(17.6)	
是	35(80)	21(77.4)	14(82.4)	
治疗前甲状腺功能指标($\bar{x} \pm s$)				
FT3(pmol/L)	4.26 ± 0.81	4.36 ± 0.78	4.12 ± 0.89	0.773
FT4(pmol/L)	17.11 ± 2.96	18.12 ± 3.12	15.73 ± 2.21	0.629
TSH(mIU/L)	3.55 ± 1.62	3.73 ± 1.74	3.31 ± 1.52	0.260

注:HBV 为乙型肝炎病毒

表2 甲状腺功能正常组与异常组患者肝细胞癌疗效评估

变量	总例数(n=45)	正常组(n=28)	异常组(n=17)	P值
CR[例(%)]	0	0	0	-
PR[例(%)]	3(6.7)	1(3.6)	2(11.8)	0.651
SD[例(%)]	12(26.7)	5(17.9)	7(41.2)	0.171
PD[例(%)]	30(66.7)	22(78.6)	8(47.1)	0.030
DCR[例(%)]	15(33.3)	6(21.5)	9(52.9)*	0.030
中位 PFS(95% CI)	5.0(3.0 ~ 12.2)	3.1(1.5 ~ 8.8)	8.2(5.0 ~ NA)*	0.011
6个月 PFS[例(%)]	20(44.4)	9(32.1)	11(64.7)*	0.033
12个月 PFS[例(%)]	12(26.7)	4(14.3)	8(47.1)*	0.039
中位 OS(95% CI)	10.8(3.0 ~ 18.6)	5.8(3.7 ~ 7.9)	NA	0.040
6个月 OS[例(%)]	29(64.4)	14(50.0)	15(88.2)*	0.023
12个月 OS[例(%)]	20(44.4)	9(32.1)	11(64.7)*	0.033

注:与正常组比较,* P < 0.05;NA 为中位 OS 时间尚未达到

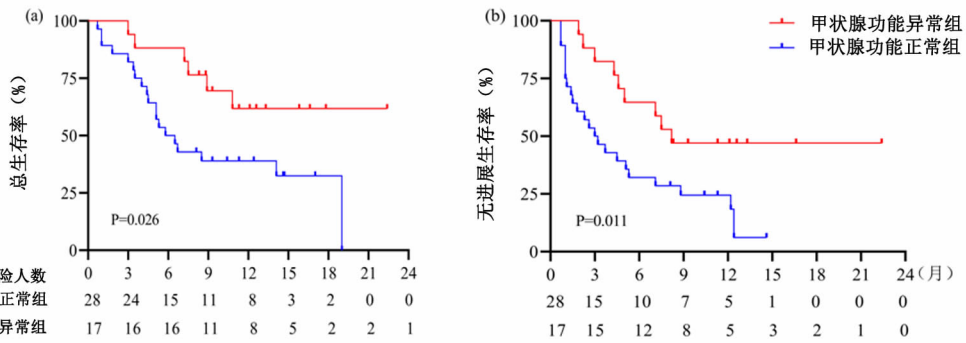


图1 甲状腺功能正常和异常肝细胞癌患者 OS 和 PFS 比较(a 为 OS;b 为 PFS)

表3 6 和 12 个月 OS 相关影响因素的单因素及多因素 Cox 风险回归分析

变量	OS(6 个月)	P 值	HR(95% CI)	P 值	OS(12 个月)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄		0.546				0.992		
<60 岁	20(66.7)				12(40.0)			
≥60 岁	9(60.0)				8(53.3)			
性别		0.949				0.396		
男	24(64.9)				15(40.5)			
女	5(62.5)				5(62.5)			
BCLC 分级		0.845				0.270		
A	4(57.1)				3(42.9)			
B	8(88.9)				8(88.9)			
C	17(58.6)				9(31.0)			
MVI		0.132				0.053		0.144
否	19(76.0)				15(60.0)			
是	10(50.0)				5(25.0)			
远处转移		0.636				0.146		
否	18(69.2)				15(57.7)			
是	11(57.9)				5(26.3)			
甲状腺功能		0.029	0.213(0.048-0.944)	0.042		0.035	0.425(0.167-1.084)	0.073
正常	14(50.0)				9(32.1)			
异常	15(88.2)				11(64.7)			
Child-Pugh 分级		0.207				0.063	2.200(0.936-5.169)	0.071
A	17(68.0)				12(60.0)			
B	12(60.0)				8(32.0)			
甲胎蛋白		0.602				0.572		
<400 ng/mL	17(68.0)				12(48.0)			
≥400 ng/mL	12(60.0)				8(40.0)			
联合分子靶向药物		0.029	0.379(0.137-1.051)	0.062		0.182		
否	4(40.0)				4(40.0)			
是	25(71.4)				16(45.7)			

到 12 个月 PFS 的独立影响因素。

研究显示 20% 肿瘤患者在接受 ICIs 治疗过程中会出现甲状腺 irAEs^[18]。样本数最多的两项关于甲状腺 irAEs 的观察性研究中,甲状腺 irAEs 的发生率高达 40% ~ 50%^[19,20]。而本研究中 37.8% (17/45) 的晚期/不可切除的 HCC 患者出现甲状腺 irAEs。Xu 等^[21]的研究纳入了 74 例接受 ICIs 治疗的 HCC

患者,其中 43 例患者在治疗过程中出现了甲状腺 irAEs,且均为甲状腺功能减退,该组患者 DCR 高于正常组(62.7% vs. 36.4%, $P=0.020$),PFS 长于正常组(7.4 个月 vs. 5.7 个月, $P=0.006$),与本研究结果基本一致。一项纳武利尤单抗(Nivolumab)治疗非小细胞肺癌的研究结果表明,甲状腺 irAEs 组 OS 明显长于非甲状腺 irAEs 组(29.8 个月 vs. 8.1 个

表4 6和12个月PFS相关影响因素的单因素及多因素Cox风险回归分析

变量	PFS(6个月)	P值	HR(95CI)	P值	PFS(12个月)	P值	HR(95CI)	P值
年龄		0.482				0.873		
<60岁	13(41.9)				6(19.4)			
≥60岁	7(50.0)				6(42.9)			
性别		0.708				0.755		
男	16(43.2)				10(27.0)			
女	4(50.0)				2(25.0)			
BCLC分级		0.346				0.463		
A	3(42.9)				2(28.6)			
B	7(77.8)				5(55.6)			
C	10(34.5)				5(17.2)			
MVI		0.038	2.118(0.952~4.714)	0.066		0.068	2.848(1.406~5.768)	0.004
否	14(56.0)				11(44.0)			
是	6(30.0)				1(5.0)			
远处转移		0.257				0.669		
否	14(53.8)				8(30.8)			
是	6(31.6)				4(21.1)			
甲状腺功能		0.027	0.383(0.151~0.967)	0.042		0.021	0.403(0.185~0.877)	0.02
正常	9(32.1)				4(14.3)			
异常	11(64.7)				8(47.1)			
Child-Pugh分级		0.136				0.087	2.404(1.099~5.255)	0.028
A	12(60.0)				8(40.0)			
B	8(32.0)				4(16.0)			
甲胎蛋白		0.206				0.878		
<400 ng/mL	13(52.0)				6(24.0)			
≥400 ng/mL	7(35.0)				6(30.0)			
联合分子靶向药		0.438				0.178		
否	4(40.0)				1(10.0)			
是	16(45.7)				11(31.4)			

月 $P < 0.001$)^[22]。甲状腺功能异常与达到6个月OS及6个月、12个月的PFS独立相关(P 均 < 0.05)。甲状腺功能异常与实现12个月OS具有统计学意义倾向($P = 0.073$),表明甲状腺irAEs与不可切除/晚期HCC患者的预后改善相关。但甲状腺irAEs的发生机制及其对预后影响的机制尚不清楚。甲状腺irAEs患者的免疫系统激活更好,抗肿瘤作用更明显,发生耐药和进展的可能性更低^[23]。目前研究认为以下因素参与了免疫相关甲状腺功能障碍的发生:机体遗传因素和所受环境因素、免疫抑制单核细胞表达减少、T细胞介导的毒性对甲状腺组织造成破坏、甲状腺自身抗体过度表达^[24,25],高达70%的甲状腺irAEs患者出现甲状腺自身抗体升高^[26]。有研究表明,免疫治疗期间甲状腺抗体高水平的患者相较于低水平患者生存期更长,1年内的OS和PFS也 longer^[27]。

在多因素Cox回归分析中,基线无MVI、Child-

Pugh A级是达到12个月PFS的独立影响因素。MVI的患者1年内疾病进展风险是无MVI患者的2.8倍,与既往研究结果基本一致^[28,29]。在本研究中44.4%的患者有MVI,其中95%为门静脉癌栓,而门静脉癌栓引起的门脉高压会减少肝组织的有效血供,加重肝功能损害,从而加重HCC进展风险。本研究Child-Pugh B级患者1年内的病情进展风险是Child-Pugh A级患者的2.4倍。此外,在单因素分析中显示Child-Pugh B级是1年内死亡风险的影响因素,虽未得出独立相关结论,但存在独立相关趋势($P = 0.071$),可一定程度说明Child-Pugh分级对死亡风险的影响,与先前报道一致^[26]。

本研究存在一定的局限性:①小样本量、单中心回顾性研究,随访时间较短,可能会对存活结果造成一定的时间延迟偏倚;②由于样本量小,未分亚组分析甲状腺功能减退和亢进患者与预后之间的关系;③作为回顾性研究,部分患者未常规定期监测甲状

腺功能,未及时发现甲状腺功能异常,导致本研究出现甲状腺功能异常的中位时间高于其他研究^[13]。有必要扩大样本量、延长随访时间,通过多中心前瞻性研究进一步验证甲状腺 irAEs 出现的时间及其对 HCC 患者预后的影响。

参 考 文 献

- Torimura T, Iwamoto H. Treatment and the prognosis of hepatocellular carcinoma in asia[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9):2042-2054.
- 李思雯, 黄文杰. 肝细胞癌生物标志物的研究进展: 对于临床诊断及预后的意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(1):6-10.
- Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al. Phase 1b study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2960-2970.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):158-168.
- Zhou X, Yao Z, Yang H, et al. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):87.
- Maillet D, Corbaux P, Stelmes JJ, et al. Association between immune-related adverse events and long-term survival outcomes in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 132:61-70.
- Xu S, Lai R, Zhao Q, et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in hepatocellular carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:794099.
- Kfoury M, Najean M, Lappara A, et al. Analysis of the association between prospectively collected immune-related adverse events and survival in patients with solid tumor treated with immune-checkpoint blockers, taking into account immortal-time bias [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110:102452.
- Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7):389-399.
- 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.
- Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4):317-370.
- Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):288-306.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients [J]. *Eastern Cooperative Oncology Group [J]*. *Am J Med*, 1980, 69(4):491-497.
- Li T, Guo J, Liu Y, et al. Effectiveness and tolerability of camrelizumab combined with molecular targeted therapy for patients with unresectable or advanced HCC [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(7):2137-2149.
- 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(1):1-16.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- US Department of Health and Human Services NIOH, National CI eds [M]. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5*.
- Quandt Z. Finding the needles in the haystack: harnessing the electronic health record to find thyroid immune related adverse events. *ENDO 2020*, Abstract SAT-418.
- Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, et al. Thyroid Immune-related adverse events following immune checkpoint inhibitor treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(9):e3704-e3713.
- von Itzstein MS, Gonugunta AS, Wang Y, et al. Divergent prognostic effects of pre-existing and treatment-emergent thyroid dysfunction in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(9):2169-2181.
- Xu L, Leng C, Chen L, et al. Hypothyroidism is a predictive factor of superior antitumour efficacy of programmed death 1 inhibitors in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(3):472-481.
- 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.
- Wang Y, Yang X, Ma J, et al. Thyroid dysfunction (TD) induced by PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced lung cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10(5):e27077.
- 武凌鸽, 徐燕, 李乃适. 免疫检查点抑制剂相关甲状腺毒症 [J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(1):129-135.
- Osorio JC, Ni A, Chaft 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.
- Lu Y, Li Q, Xu L, et al. Thyroid dysfunction induced by anti-PD-1 therapy is associated with a better progression-free survival in patients with advanced carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(18):16501-16510.
- Ju S, Zhou C, Hu J, et al. Late combination of transarterial chemoembolization with apatinib and camrelizumab for unresectable hepatocellular carcinoma is superior to early combination [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):335.
- Zheng Z, Liu Z, Zhang H, et al. Efficacy and safety of apatinib in advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter real world retrospective study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:894016.
- Xie E, Yeo YH, Scheiner B, et al. Immune checkpoint inhibitors for child-pugh class B advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(10):1423-1431.