

甲状腺免疫相关不良事件在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的临床意义与研究进展

龚家玮^{1*}, 吴元磊¹, 卢 华¹, 彭中一¹, 李 巍^{2#}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²广东省人民医院赣州医院肿瘤科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年6月26日; 发布日期: 2026年7月6日

摘 要

免疫检查点抑制剂(ICIs)极大地改善了晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的预后, 但其引起的甲状腺免疫相关不良事件(thyroid-irAEs)日益受到关注。本文系统综述了thyroid-irAEs的流行病学、发病机制、与疗效的关联, 重点探讨其作为疗效预测标志物的潜力与争议。现有证据显示, thyroid-irAEs发生率为15%~40%, 以甲减为主; 其机制核心是PD-1/PD-L1通路阻断后自身反应性T细胞介导的破坏性甲状腺炎。多项研究证实, 发生thyroid-irAEs的患者客观缓解率和生存期显著改善, 但该关联存在时间偏倚、因果方向不明等争议。未来需前瞻性研究验证其独立预测价值, 并探索机制与遗传风险。将甲状腺功能障碍从副作用转化为疗效预测因子, 是实现免疫精准管理的重要方向。

关键词

晚期非小细胞肺癌, 免疫检查点抑制剂, 甲状腺功能障碍, 免疫相关不良事件, 预测生物标志物

Clinical Significance and Research Progress of Thyroid Immune-Related Adverse Events in Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Jiawei Gong^{1*}, Yuanlei Wu¹, Hua Lu¹, Zhongyi Peng¹, Wei Li^{2#}

¹First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Oncology, Ganzhou Hospital of Guangdong Provincial People's Hospital, Ganzhou Jiangxi

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 龚家玮, 吴元磊, 卢华, 彭中一, 李巍. 甲状腺免疫相关不良事件在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的临床意义与研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 422-429. DOI: 10.12677/acm.2026.1672542

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have greatly improved the prognosis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), yet thyroid immune-related adverse events (thyroid-irAEs) have drawn increasing attention. This article systematically reviews the epidemiology, pathogenesis, and association with therapeutic efficacy of thyroid-irAEs, with a focus on the potential and controversy surrounding their role as predictive biomarkers of response. Current evidence indicates that the incidence of thyroid-irAEs ranges from 15% to 40%, with hypothyroidism being the predominant manifestation. The core mechanism involves destructive thyroiditis mediated by autoreactive T cells following blockade of the PD-1/PD-L1 pathway. Multiple studies have confirmed that patients who develop thyroid-associated immune-related adverse events (thyroid-irAEs) show significantly improved objective response rates and survival outcomes. However, this association remains debated due to issues such as time bias and unclear causal direction. Future prospective studies are needed to validate the independent predictive value of thyroid-irAEs and to explore their underlying mechanisms and genetic risk factors. Translating thyroid dysfunction from an adverse event into a predictor of efficacy represents a crucial direction for achieving precision immuno-oncology management.

Keywords

Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Thyroid Dysfunction, Immune-Related Adverse Events, Predictive Biomarker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占 85% [1]。近年来，针对程序性死亡受体-1 (PD-1)及其配体(PD-L1)的免疫检查点抑制剂(ICIs)已成为驱动基因阴性晚期 NSCLC 的一线标准治疗[2]。然而，ICIs 在激活抗肿瘤免疫的同时，也可能破坏免疫耐受，导致正常组织受损，即免疫相关不良事件(irAEs)，在诸多内分泌 irAEs 中，甲状腺功能障碍最为常见[3]。但其临床意义远不止于一种需要处理的副作用。越来越多的证据表明，甲状腺-irAEs 的发生与更优的肿瘤缓解率和更长的生存期显著相关，提示其可能作为免疫治疗疗效的潜在预测生物标志物[4]。然而，这一关联究竟是反映了强免疫激活的共同原因，还是甲状腺损伤本身对肿瘤微环境产生了直接调控作用，目前尚无定论。此外，甲状腺-irAEs 的发生机制、不同 ICI 方案所致甲状腺损伤的差异性、以及如何将甲状腺功能动态变化转化为临床可用的预测模型，仍是未解决的关键问题。因此，本文将阐述晚期 NSCLC 免疫治疗中甲状腺功能障碍的流行病学、发病机制、与疗效的关联性及管理策略，重点聚焦其作为疗效预测标志物的潜力与未解争议，以期为临床决策和后续研究提供参考。

2. 流行病学与危险因素

2.1. 发生率差异

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者中，甲状腺免疫相关不良事件(thyroid-irAEs)的总体发生率为

15%~40%，显著高于黑色素瘤等其他实体瘤。其中，甲状腺功能减退(甲减)最为常见，发生率约为12%~25%；甲状腺功能亢进(甲亢)则多呈一过性，约占5%~10% [5]。就药物类别而言，PD-1/PD-L1 抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)所致甲状腺毒性的发生率高于 CTLA-4 抑制剂，而 PD-1 与 CTLA-4 联合治疗的风险最高[6]。

2.2. 关键危险因素

在危险因素方面，女性及肺部转移、嗜酸性粒细胞计数增加、TSH 升高以及对 ICI 的客观反应均是甲状腺免疫相关不良事件发展的预测因素[7]。基线抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和/或抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性的患者，其发生甲状腺 irAEs 的风险远高于阴性患者[8]。从发生时间来看，多数甲状腺-irAEs 出现于免疫治疗启动后的第3至12周，但亦有部分患者表现为延迟性甲减，可在治疗1年后才首次出现[9] [10]。

3. 发病机制

目前，免疫检查点抑制剂(ICI)相关甲状腺功能障碍的确切机制尚未完全阐明，但普遍认为其核心在于 ICI 介导的免疫耐受失衡与甲状腺组织特异性易感性之间的协同效应[11]-[13]。ICI 通过阻断免疫检查点通路，激活自身反应性 T 细胞，并伴随自身抗体产生、细胞因子风暴等免疫异常，最终导致甲状腺滤泡破坏与功能丧失[13] [14]。根据 ICI 类型的不同，其靶向的内分泌器官及病理过程存在差异，但均具有不可逆性腺体损伤的特征[15]。本节将从甲状腺免疫稳态的独特性、免疫病理的动态演进以及自身抗体的差异性作用三个层面进行重构论述，并在文末以图表形式总结不同 ICI 类型的机制异同。

3.1. PD-1/PD-L1 通路在甲状腺免疫稳态中的独特作用

PD-1/PD-L1 通路是维持甲状腺外周免疫耐受的关键机制。正常甲状腺滤泡上皮细胞高表达 PD-L1 和 PD-L2，通过与 T 细胞表面的 PD-1 结合传递抑制信号，从而保护甲状腺免受自身免疫攻击[16]-[18]。抗 PD-1/PD-L1 抗体阻断这一结合后，自身反应性 T 细胞被解除抑制，持续活化、增殖并获得细胞毒性，特异性靶向甲状腺滤泡上皮细胞。这解释了为何甲状腺成为 PD-1/PD-L1 抑制剂最常累及的内分泌器官[13] [17]。

3.2. 从一过性甲亢到永久性甲减：免疫病理的演进过程

甲状腺-irAEs 并非静态事件，而是一个动态演进的免疫病理过程，通常呈现“甲亢-甲减”双相演变模式。初始阶段(破坏性甲亢期)：活化的自身反应性 T 细胞浸润甲状腺后，急性破坏滤泡结构，导致储备的甲状腺激素一过性释放入血，临床表现为通常持续3~6周的轻度至中度甲亢。此阶段病理表现为局灶性淋巴细胞浸润和滤泡细胞凋亡，而非 Graves 病中常见的 TSH 受体刺激性抗体介导的甲亢[19] [20]。后续阶段(永久性甲减期)：随着持续的免疫攻击，巨噬细胞、B 细胞等免疫细胞被募集至甲状腺，释放干扰素- γ 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子，形成局部细胞因子风暴，导致甲状腺滤泡不可逆性破坏和纤维化。最终，绝大多数患者(>80%)进展为需要终身左甲状腺素替代治疗的永久性甲减[20]。这一从功能亢进到功能丧失的演进过程，是理解甲状腺-irAEs 自然史和制定分阶段监测策略的关键。

3.3. 自身抗体的不同角色：触发因素、旁观者还是加重因素

自身抗体在甲状腺-irAEs 中的作用长期存在争议，现有证据提示其可能在不同阶段扮演不同角色，而非单一功能。作为触发因素：约40%的患者在甲状腺功能异常出现前可检测到抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和/或抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)升高，提示 B 细胞参与的抗原交叉反应[13]。作为旁观者：

然而，许多患者全程抗体阴性，表明 T 细胞介导的细胞毒性损伤是主导机制，体液免疫可能仅起协同或继发作用[14]。作为加重因素：在一部分抗体阳性且呈高滴度的患者中，抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)可能协同 T 细胞攻击，加重甲状腺组织的破坏程度，导致更严重的甲减或更快的进展速度[21]。目前主流观点认为，T 细胞介导的破坏性甲状腺炎是核心机制[18]，自身抗体在部分人群中起协同或加重作用[22]，而非必要触发条件。

3.4. 不同 ICI 类型的机制差异与共性

内分泌免疫相关不良事件(irAEs)的病理生理本质是对自身抗原的免疫过度激活、自身抗体诱导及细胞因子失调[15] [20] [23]。抗 CTLA-4 抗体主要动员幼稚 T 细胞，诱导垂体淋巴细胞浸润，导致垂体炎和继发性肾上腺功能不全，其机制类似于 II 型和 IV 型超敏反应(由细胞毒性 T 淋巴细胞和抗体依赖性补体激活介导)[24]。相比之下，PD-1/PD-L1 抑制剂主要增强外周效应 T 细胞功能，因此易致甲状腺炎，并可罕见诱发自身免疫性糖尿病[15] [23]。为清晰对比，将不同 ICI 类型诱导的内分泌毒性异同点总结如下，见表 1。糖尿病和肾上腺炎的延迟发作(常在治疗数月后)提示其为累积性自身免疫过程，而非急性细胞毒性损伤[20]。尽管存在这些差异，各类内分泌 irAEs 均具有不可逆的腺体破坏特征，这与皮肤或胃肠道 irAEs 通常可逆的特性形成鲜明对比[24]。

Table 1. Similarities and differences of endocrine toxicities among various ICI types
表 1. 不同 ICI 类型诱导的内分泌毒性异同点

特征	抗 PD-1/PD-L1 抑制剂	抗 CTLA-4 抑制剂	PD-1 + CTLA-4 联合治疗
主要靶器官	甲状腺(最常见)、胰腺、垂体(罕见)	垂体(最常见)、甲状腺、肾上腺	垂体 + 甲状腺
核心机制	阻断外周效应 T 细胞的 PD-1 抑制信号，增强已活化 T 细胞的杀伤功能	阻断幼稚 T 细胞活化的 CTLA-4 抑制信号，增加 T 细胞库的多样性和自身反应性克隆	同时作用于 T 细胞初始活化和外周效应阶段
主要临床表现	破坏性甲状腺炎(甲亢→甲减双相)、罕见自身免疫性糖尿病	淋巴细胞性垂体炎(继发性肾上腺功能不全、低促性腺激素性性腺功能减退)	垂体炎 + 甲状腺炎
发生时间	3~12 周(甲状腺)；数月(糖尿病)	6~12 周(垂体炎)	6~12 周
不可逆性	甲状腺破坏不可逆，需终身替代治疗	垂体功能部分可恢复，但多需长期激素替代	不可逆性累加

注：ICI：免疫检查点抑制剂；CTLA-4：细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4；PD-1：程序性死亡受体-1。发生时间为中位范围。联合治疗不可逆性累加指甲状腺和垂体损伤并存。

4. 甲状腺功能障碍与抗肿瘤疗效的关联

4.1. 预后良好的潜在标志物

多项回顾性研究及荟萃分析一致表明，发生甲状腺-irAEs 的患者具有更高的肿瘤缓解率和更长的生存期[25]-[27]。具体而言，任何级别甲状腺-irAEs 者的客观缓解率(ORR)显著提高(比值比 OR = 1.8~2.5) [28]。以甲状腺功能减退(甲减)为例，一项纳入 361 例中国肺癌患者的真实世界回顾性研究显示，发生免疫相关甲状腺功能障碍(irTD，主要表现为甲减)的患者中位总生存期(OS)显著延长(32.5 vs. 22 个月，HR = 0.65，95% CI: 0.49~0.88，P = 0.005)。在非小细胞肺癌(NSCLC)亚组中，该生存优势同样显著(40.8 vs. 27.2 个月，HR = 0.68，95% CI: 0.48~0.96，P = 0.028) [29]。值得注意的是，即使接受左甲状腺素替代治疗，该生存优势依然存在，提示甲状腺损伤本身可能反映了更强的系统性免疫激活状态，而非甲状腺激

素水平变化直接介导了抗肿瘤效应[30]。

4.2. 机制探讨与现存争议

甲状腺-irAEs 与抗肿瘤疗效的关联可能源于共享的免疫激活通路。有效的抗肿瘤免疫应答需要自身反应性 T 细胞的充分活化、增殖及浸润，这一过程与攻击甲状腺组织的 T 细胞激活在本质上是同源的。因此，发生甲状腺-irAEs 的患者可能恰恰代表了那些对 ICIs 免疫应答更为强烈的个体，即甲状腺损伤作为旁观者指标，反映了全身免疫系统被充分唤醒的状态。另一种假说认为，甲状腺损伤后激素水平的改变(如低 T3 状态)可能通过影响肿瘤细胞的代谢微环境或调节免疫细胞功能，间接发挥抗肿瘤作用，但该假说尚缺乏直接证据。

尽管关联性数据高度一致，甲状腺-irAEs 能否作为独立的预测生物标志物仍存在显著争议，主要体现在以下几个方面：(1) 时间偏倚：生存期更长的患者有更多机会发生 irAEs，可能导致疗效与 irAEs 之间的虚假关联。Landmark 分析(如以治疗第 6 周或第 12 周为截点)可部分校正此偏倚，但无法完全消除。(2) 因果方向不明：尚不明确是强烈的免疫激活同时杀伤肿瘤并损伤甲状腺(共同原因假说)，还是甲状腺损伤本身通过某种代谢途径直接抑制肿瘤(因果效应假说)。目前多数证据支持前者。(3) 甲亢的独立价值：短暂的一过性甲亢期是否与疗效相关尚无定论，多数研究因样本量限制未能将甲亢与甲减分开分析。(4) 剂量-效应关系：甲状腺损伤的程度(如 TSH 升高的幅度或持续时间)是否与疗效强度呈正相关，缺乏量化研究。(5) 干预措施的影响：早期、积极的左甲状腺素替代治疗是否会削弱甲状腺-irAEs 与疗效的关联，目前尚无相关数据。

4.3. 临床管理参考

为便于临床医生快速查阅管理要点，现将主流指南对甲状腺 irAEs 的监测频率、分级标准及处理推荐总结如下，见表 2。

Table 2. Reference for clinical management of thyroid irAEs: a comparison of leading guidelines
表 2. 甲状腺 irAEs 临床管理参考：主流指南对比

管理维度	NCCN 指南	ESMO 指南
基线评估	TSH、FT4；TPOAb/TgAb	TSH、FT4、T3；TPOAb/TgAb
监测频率	每个治疗周期前或每 4~6 周(前 12 周)； 之后每 2~3 个周期或每 8~12 周	每次 ICI 输注前(前 2~3 个月)； 之后每 6~12 周
甲亢分级(CTCAE)	G1：亚临床/无症状，仅化验异常；G2：症状明显 但不影响日常活动；G3：严重症状需住院	同左，采用 CTCAE v5.0 标准
G1 甲亢处理	继续 ICI，每 2~4 周复查 TSH/FT4	继续 ICI，监测 TSH/FT4 每 2~3 周
G2/G3 甲亢处理	继续 ICI (G2)或暂停 ICI (G3)；普萘洛尔控制症 状；不常规使用抗甲状腺药物(因非 Graves 病)	继续 ICI；普萘洛尔 10~40 mg tid 症状 控制；如不能排除 Graves 病，可行 TRAb 检测
甲减分级	同甲亢分级标准	同左
G1 甲减处理	继续 ICI；如 TSH > 10 mIU/L 或症状/进展， 启动 LT4	继续 ICI；监测每 6~12 周
G2/G3 甲减处理	继续 ICI；启动 LT4 (起始剂量 1.6 µg/kg/d，老年/ 心脏病患者减量)，每 4~6 周调整	继续 ICI；LT4 替代治疗，目标 FT4 正常 范围
ICI 重启指征	症状控制稳定，甲状腺功能在替代治疗下正常化， 无需因甲状腺 irAEs 永久停用 ICI	功能替代稳定后可随时重启，不需延迟

注：TPOAb：抗甲状腺过氧化物酶抗体；TgAb：抗甲状腺球蛋白抗体；LT4：左甲状腺素；TRAb：促甲状腺激素受体抗体；CTCAE：不良事件通用术语标准。

5. 结论

甲状腺免疫相关不良事件(thyroid-irAEs)是晚期非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗中最常见的内分泌毒性,其本质为由免疫检查点抑制剂(ICIs)介导免疫耐受失衡、以破坏性甲状腺炎为核心的疾病过程。现有证据一致表明,甲状腺-irAEs 的发生与更优的肿瘤缓解率及更长的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)显著相关,提示其可能作为免疫治疗疗效的潜在预后生物标志物。然而,这一关联究竟是强效免疫激活的共同结果(即甲状腺损伤与抗肿瘤效应源于同一免疫反应)还是存在因果效应(即甲状腺功能改变直接调控肿瘤微环境),仍有待阐明。在机制层面,PD-1/PD-L1 抑制剂主要增强外周效应 T 细胞功能,而甲状腺因高表达 PD-L1 而成为优先攻击靶点,这与抗 CTLA-4 药物易致垂体炎的机制形成鲜明对比;但为何部分患者仅表现为亚临床甲减,另一些则进展为严重症状性甲减,以及甲状腺自身抗体从升高到致病的临界条件是什么,均属未知。临床上,甲状腺-irAEs 常呈甲亢-甲减双相演变,且腺体破坏多为不可逆性,需终身激素替代;这要求临床医生建立主动监测、分级管理、尽量维持 ICIs 使用的核心策略,同时关注长期生存者的内分泌健康。未来研究应致力于:开发基于 ctDNA 与 TCR 测序的液体活检技术以动态监测肿瘤应答与甲状腺特异性免疫反应;开展遗传易感位点(如 CTLA-4、HLA)的前瞻性验证;探索针对高危人群(如 TPOAb/TgAb 双阳性者)的预防性干预策略;以及利用类器官模型阐明甲状腺损伤与肿瘤免疫微环境重塑的因果关系。将甲状腺功能障碍从一种需被动处理的副作用转变为指导个体化治疗的预测因子,是实现免疫治疗精准管理的重要方向。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *et al.* (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 537-546. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00149>
- [3] George, A.S., Fernandez, C.J., Eapen, D. and Pappachan, J.M. (2021) Organ-Specific Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy, with Special Reference to Endocrinopathies. *TouchREVIEWS in Endocrinology*, **17**, 21-32. <https://doi.org/10.17925/ee.2021.17.1.21>
- [4] Wu, L., Xu, Y., Wang, X., Cheng, X., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.* (2023) Thyroid Dysfunction after Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in a Single-Center Chinese Cohort: A Retrospective Study. *Endocrine*, **81**, 123-133. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03323-9>
- [5] Muir, C.A., Clifton-Bligh, R.J., Long, G.V., Scolyer, R.A., Lo, S.N., Carlino, M.S., *et al.* (2021) Thyroid Immune-Related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e3704-e3713. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab263>
- [6] Wang, L., Han, Y., Wu, T., *et al.* (2025) Incidence and Risk Assessment of Thyroid Dysfunction Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Translational Research*, **17**, 9259-9274. <https://doi.org/10.62347/yfox8844>
- [7] Liu, Y., Zhang, J., Yang, L., Gan, J., Zhang, H., Qi, Q., *et al.* (2025) Endocrine Immune-Related Adverse Events in Advanced Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: Incidence, Predictors and Outcomes. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 5393-5404. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-1064>
- [8] Quan, L., Liu, J., Wang, Y., Yang, F., Yang, Z., Ju, J., *et al.* (2024) Exploring Risk Factors for Endocrine-Related Immune-Related Adverse Events: Insights from Meta-Analysis and Mendelian Randomization. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **20**, Article ID: 2410557. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2410557>
- [9] Chieng, J.H.L., Htet, Z.W., Zhao, J.J., Tai, E.S., Tay, S.H., Huang, Y., *et al.* (2022) Clinical Presentation of Immune-Related Endocrine Adverse Events during Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Cancers*, **14**, Article No. 2687. <https://doi.org/10.3390/cancers14112687>
- [10] Ide, N., Tsuruta, Y., Sako, K. and Maeda, T. (2026) Sex Differences in Thyroid Dysfunction Onset Timing Induced by

- Immune Checkpoint Inhibitors: JADER Disproportionality Analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/14740338.2026.2618292>
- [11] Zhan, L., Feng, H.F., Liu, H.Q., Guo, L., Chen, C., Yao, X., *et al.* (2021) Immune Checkpoint Inhibitors-Related Thyroid Dysfunction: Epidemiology, Clinical Presentation, Possible Pathogenesis, and Management. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 649863. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649863>
 - [12] Chera, A., Stancu, A.L. and Bucur, O. (2022) Thyroid-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1010279. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1010279>
 - [13] Karaviti, D., Kani, E., Karaviti, E., Gerontiti, E., Michalopoulou, O., Stefanaki, K., *et al.* (2024) Thyroid Disorders Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Endocrine*, **85**, 67-79. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03718-2>
 - [14] Lechner, M.G., Zhou, Z., Hoang, A.T., Huang, N., Ortega, J., Scott, L.N., *et al.* (2023) Clonally Expanded, Thyrotoxic Effector CD8+ T Cells Driven by IL-21 Contribute to Checkpoint Inhibitor Thyroiditis. *Science Translational Medicine*, **15**, eadg0675. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg0675>
 - [15] Schönberger, E., Švitek, L., Grubišić, B., Cvijić Perić, T., Marušić, R., Vlahović Vlašić, N., *et al.* (2025) Beyond Tumor Immunity: The Disruption of Endocrine and Infectious Homeostasis by Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 11619. <https://doi.org/10.3390/ijms262311619>
 - [16] Yamauchi, I., Sakane, Y., Fukuda, Y., Fujii, T., Taura, D., Hirata, M., *et al.* (2017) Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid*, **27**, 894-901. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0562>
 - [17] Kotwal, A., Gustafson, M.P., Bornschlegl, S., Kottschade, L., Delivanis, D.A., Dietz, A.B., *et al.* (2020) Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Increased Intrathyroidal T Lymphocyte Subpopulations. *Thyroid*, **30**, 1440-1450. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0075>
 - [18] Yasuda, Y., Iwama, S., Sugiyama, D., Okuji, T., Kobayashi, T., Ito, M., *et al.* (2021) CD4+ T Cells Are Essential for the Development of Destructive Thyroiditis Induced by Anti-PD-1 Antibody in Thyroglobulin-Immunized Mice. *Science Translational Medicine*, **13**, eabb7495. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb7495>
 - [19] Wrońska, K., Hałas, M. and Szczuko, M. (2024) The Role of the Immune System in the Course of Hashimoto's Thyroiditis: The Current State of Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 6883. <https://doi.org/10.3390/ijms25136883>
 - [20] Mao, X., Mao, C., Liu, J., Wang, X. and Mao, Y. (2025) Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Thyroiditis and Its Potential Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1584675. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1584675>
 - [21] Martin, T.C., Ilieva, K.M., Visconti, A., Beaumont, M., Kiddle, S.J., Dobson, R.J.B., *et al.* (2020) Dysregulated Antibody, Natural Killer Cell and Immune Mediator Profiles in Autoimmune Thyroid Diseases. *Cells*, **9**, Article No. 665. <https://doi.org/10.3390/cells9030665>
 - [22] Jiao, Y., Xu, M. and Rao, X. (2025) Correlation between Different Levels of Thyroid Autoantibodies and Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Thyroid Dysfunction. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1620718. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1620718>
 - [23] Rajan, R. and Nandakumar, D. (2025) Endocrine Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Comprehensive Review. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **29**, 408-413. https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_47_25
 - [24] Percik, R., Criseno, S., Adam, S., Young, K. and Morganstein, D.L. (2023) Diagnostic Criteria and Proposed Management of Immune-Related Endocrinopathies Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Cancer. *Endocrine Connections*, **12**, e220513. <https://doi.org/10.1530/ec-22-0513>
 - [25] Li, Z., Xia, Y., Xia, M., Liu, C., Wang, T., Liu, Y., *et al.* (2023) Immune-Related Thyroid Dysfunction Is Associated with Improved Long-Term Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Disease*, **15**, 690-700. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-254>
 - [26] Wang, Y., Ma, X., Ma, J., Li, J., Lin, Z., Gao, W., *et al.* (2025) Thyroid Dysfunction as a Predictor of PD-1/PD-L1 Inhibitor Efficacy in Advanced Lung Cancer. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 791. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14097-w>
 - [27] Dong, Y., Li, Y., Peng, X. and Fang, W. (2026) Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Thyroid Dysfunction Improves the Prognosis of Patients with Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1743245. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1743245/full>
 - [28] García-Goñi, M., Vázquez Gutiérrez, B., Sanmamed, M.F., Martín-Algarra, S., Luis Pérez-Gracia, J., Olmedo, M., *et al.* (2024) Thyroid Dysfunction Caused by Immune Checkpoint Inhibitors Improves Cancer Outcomes. *Endocrine-Related Cancer*, **31**, e240064. <https://doi.org/10.1530/erc-24-0064>
 - [29] Guo, G., Jing, Z., Dou, W., Wang, G., Dang, J., Li, Y., *et al.* (2024) Immune-Related Thyroid Dysfunction as a Positive Prognostic Factor for Patients with Lung Cancer in China: A Real-World Retrospective Study. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1495460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1495460>

-
- [30] Iwama, S., Kobayashi, T. and Arima, H. (2025) Management, Biomarkers and Prognosis in People Developing Endocrinopathies Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Nature Reviews Endocrinology*, **21**, 289-300.
<https://doi.org/10.1038/s41574-024-01077-6>