

· 综述 ·

抗肿瘤药物对甲状腺功能的影响

胡欣 陈国芳 刘超

【摘要】 近年发现,基于靶向治疗及免疫治疗的新型抗肿瘤治疗与甲状腺功能之间存在着诸多联系。大多数药物可导致20%~50%的患者出现甲状腺功能异常,但易被忽略。甲状腺病变不仅可能对原发病或抗肿瘤药物产生影响,而且亦会降低患者的生活质量。对个别患者而言,甲状腺疾病可能是预测肿瘤对药物反应的指标。因此,建议对接受抗肿瘤药物治疗的患者常规监测甲状腺功能的变化,并制定个体化的治疗方案。

【关键词】 抗肿瘤药物;甲状腺功能;药物治疗

Effects of antineoplastic agents on thyroid function Hu Xin, Chen Guofang, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 It has been found that new antineoplastic agents such as targeted therapies and immunotherapies are closely associated with thyroid dysfunction. Most agents cause thyroid dysfunction in 20%-50% of patients, but it is easily overlooked. Thyroid disorders may not only affect the primary disease or the antineoplastic agent, but also adversely affects the patient's quality of life. In some patients, thyroid disease may indicate response of tumor to the antineoplastic agent. Therefore routine testing is recommended for thyroid abnormalities in patients receiving antineoplastic agents, furthermore, the individual management is established.

【Key words】 Antineoplastic agents; Thyroid dysfunction; Drug therapy

与细胞毒性药物相比,新型抗肿瘤药物主要通过调节宿主的免疫系统以增强识别及杀伤肿瘤细胞的效应。鉴于多数恶性肿瘤患者属于甲状腺功能异常的高危人群,新型抗肿瘤药物,诸如靶向药物及免疫治疗,即便对肿瘤细胞内靶信号通路的特异性更强,但其造成甲状腺功能紊乱的几率亦显著增加。这些不良反应所导致的症状将对患者的生活质量造成严重影响。由于其易于诊断及治疗,所以,当伴有相应症状时,甲状腺功能的检测尤为关键。

1 评估甲状腺功能的重要性

及早识别甲状腺功能的异常可提高肿瘤患者的预后。尽管甲状腺功能减退症(甲减)的症状,如乏力、便秘在肿瘤患者中极为常见,但要从恶性肿瘤本身、抗肿瘤治疗或对症治疗药物所引起的诸多症状

中进行鉴别确实较为困难。甲状腺疾病本身的症候极易与治疗相关的不良反应混淆,从而误导治疗策略。倘若无法辨识出甲减或甲状腺功能亢进症(甲亢),还可能会影响其他药物的代谢。虽然甲状腺功能紊乱极少危及肿瘤患者的生命,但苏尼替尼诱发的甲减亦可引发黏液性水肿及心肌损伤^[1-2]。

甲状腺功能的异常变化可能是预测抗肿瘤药物疗效的潜在指标。甲状腺自身免疫与白细胞介素(IL)-2治疗黑色素瘤、肾细胞癌时肿瘤细胞应答反应性的提高息息相关。此外,甲减有助于肿瘤患者的治疗及预后,如索非拉尼或舒尼替尼治疗伴有甲减的肾细胞癌患者的缓解率及总存活率明显高于不伴甲减的患者(缓解率:甲减组与甲状腺功能正常组:28.3%比3.3%, $P<0.01$;存活率:依然生存比13.9个月;危险比:0.35;95%CI:0.14~0.85, $P<0.05$)^[3]。甲减还被认为能改善胶质瘤、低危顽固性乳腺癌的存活率。其机制仍未清楚,目前认为可能是由于甲减降低了抗肿瘤药物在体内的代谢,

从而提高了药物的浓度及功效。亦或是甲状腺激素本身对肿瘤的生长具有促进作用,当处于甲减状态时,甲状腺激素缺乏而无法对肿瘤形成刺激。由于甲减能改善肿瘤患者的预后,所以,针对肿瘤人群的个体化治疗应重视甲状腺功能的监测。然而,甲减治疗与肿瘤预后不良的前瞻性研究仍较缺乏^[4]。

2 靶向治疗对甲状腺功能的影响

2.1 酪氨酸激酶抑制剂(TKI) 酪氨酸激酶在肿瘤细胞存活及增殖相关信号通路蛋白的磷酸化过程中起重要作用。TKI 是一种拮抗 ATP 与酪氨酸激酶关键位点结合的 ATP 类似物。其作用位点包括断点簇集区原癌基因 ABL1 结合蛋白、表皮生长因子受体、血管内皮生长因子受体 1,2 和 3、血小板源性生长因子受体- α 、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶及鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1。

TKI 治疗可诱发两种类型的甲状腺功能紊乱。既往存在甲减的患者在伊马替尼、索拉菲尼、莫特塞尼的干预下甲减复发,而苏尼替尼则尚未有相关报道^[5]。一项关于伊马替尼治疗转移性甲状腺髓样癌的前瞻性研究显示,所有 8 例甲状腺全切术后患者甲状腺功能经激素替代治疗达到稳态后,促甲状腺激素(TSH)水平在药物治疗 2 周内逐渐升高,而游离 T_4 则随之下降。一旦伊马替尼停药后,TSH 水平随即恢复正常^[6]。其中,TSH 水平上升可能是因钝化途径致使甲状腺激素清除率提高,继而增强 3 型脱碘酶活性,导致 T_3 和 T_4 失活。甲状腺激素替代治疗患者在伊马替尼、索拉菲尼、莫特塞尼治疗前应检测 TSH,随后每 4 周监测并适当调整 LT_4 剂量。一旦 TSH 及 LT_4 剂量稳定,监测频率则减至每 2 个月 1 次。此外, LT_4 应在伊马替尼治疗起始时加倍。

另外,既往甲状腺功能正常的接受 TKI 治疗的患者,亦是以甲减为主要终点。42 例苏尼替尼治疗胃肠间质瘤患者的临床试验表明,15 例出现甲减($TSH > 10 \text{ mIU/L}$),其中,9 例患者的 $TSH > 20 \text{ mIU/L}$ ^[7]。苏尼替尼治疗其他恶性肿瘤时,32%~85% 的患者出现甲减^[7]。甲减一般发生于起始治疗后 4~94 周。虽然大多患者发展为永久性甲减,但若在 2 周内停药,TSH 仍可能恢复。另外,Kim 等^[8]对 64 例慢性粒细胞性白血病患者进行分析发现,伊马替尼、达沙替尼及尼罗替尼治疗组,其甲减比例分别为 13%、50% 及 22%。处于研究阶段

的新型 TKI——阿西替尼能够在起始治疗 1 个月内引起 TSH 水平可逆性升高^[9]。

尽管 TKI 引起甲减的机制仍未知晓,但目前认为甲状腺功能紊乱与药物对酪氨酸激酶在血管功能方面的影响有关。基于该种效应,甲状腺内血流迅速减少,从而引起缺血性甲状腺炎,导致短暂性甲状腺毒症。假如血流减少速度逐渐变缓,甲状腺将逐步被破坏而最终形成甲减。近期试验报道,在苏尼替尼治疗期间,甲状腺体积明显缩小且腺内血管分布减少,随着药物的停用,甲状腺体积快速增大^[10]。

对于无 LT_4 替代治疗而接受 TKI 治疗的患者,甲状腺功能的监测尤为重要。因此,建议治疗前检测 TSH。在治疗的前 4 个月,每个月均应检测 TSH,随后每 2~3 个月检测一次。

2.2 蓓萨罗丁 蓓萨罗丁是一种选择性维甲酸 X 受体激动剂(RXR),同时,亦是一种核激素受体。它能同其他核转录因子(甲状腺激素受体、维甲酸 A 受体、维生素 D 受体、过氧化物酶体增殖物活化受体)形成异二聚体。当 RXR 被激活时,细胞生长、凋亡及分化将发生变化。目前,其主要用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤。

蓓萨罗丁与中枢性甲减有关。文献报道,27 例皮肤 T 细胞淋巴瘤患者在蓓萨罗丁治疗后,26 例出现中枢性甲减,而 TSH 可在停药数天后逆转^[11]。这主要是由于蓓萨罗丁影响了甲状腺激素对垂体的负反馈效应。首先, T_3 与垂体上的甲状腺激素受体结合,随后再与 RXR 异源二聚化,从而抑制了对甲状腺产生刺激的 TSH- β 亚型转录。除了降低 TSH- β mRNA 表达之外,蓓萨罗丁亦可直接阻断促甲状腺细胞分泌 TSH。

另一方面,蓓萨罗丁对甲状腺激素代谢具有非 TSH 相关作用。甲状腺切除术后 LT_4 替代的甲状腺癌患者在蓓萨罗丁治疗后出现总 T_3 、总 T_4 、游离 T_4 明显下降且 TSH 水平没有上升,间接反映了蓓萨罗丁可能通过非脱碘途径影响外周甲状腺激素代谢。因此,常需要适当增加 LT_4 的剂量。

蓓萨罗丁治疗前应检测 TSH 及游离 T_4 。因为蓓萨罗丁能直接影响 TSH 分泌,所以,应同时对游离 T_4 进行检测。前 5~7 周,每周检测游离 T_4 ,随后每 1~2 个月检测一次,根据需要适当调整 LT_4 剂量以维持游离 T_4 在正常范围内。同时,由于甲状腺激素降解加快,替代治疗患者的 LT_4 剂量需及时调整,

故推荐起始阶段 LT_4 的剂量为每日 $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以达到正常甲状腺激素水平。

2.3 放射性 ^{131}I 联合放射免疫治疗 抗肿瘤药物与 ^{131}I 联合治疗通过后者衰变过程中产生的具有细胞毒性的 β 射线杀死细胞,放射性碘则以恶性肿瘤细胞作为靶向目标发挥杀伤效应。然而, ^{131}I 富集在甲状腺细胞内,导致部分患者出现甲减。托西莫单抗抗体是一种分化抗原 20 (CD20) 与 ^{131}I 结合的抗体。托西莫单抗抗体与利妥昔单抗抗体的甲减发生率颇为相似。 ^{131}I 碘苜蓿(或 ^{131}I 间碘苜蓿)已被用于定位可摄取 ^{131}I 的神经内分泌组织,而其在嗜铬细胞瘤、类癌和神经母细胞瘤的使用仍在研究。为避免在治疗过程中出现甲减,通常会在用药前让患者常规服用卢戈溶液或饱和的氯化钾溶液(SSKI)。一般情况下,SSKI在治疗前24 h内给予,每日3次,每次4滴,持续2周。因为卢戈溶液碘含量只有SSKI碘含量的1/6,所以应适当加量(24滴,3次/d)。此外,应当在治疗前检测TSH,然后,每半年监测以便尽早发现迟发型甲减。

2.4 地尼白细胞介素 地尼白细胞介素为IL-2与白喉毒素耦合而成的药物。目前其主要适用于皮肤T细胞淋巴瘤。药物的作用机制主要为IL-2的功能位点与淋巴细胞及巨噬细胞上的IL-2受体结合,而毒素则抑制蛋白合成,最终导致细胞凋亡。此外,地尼白细胞介素亦可造成甲状腺功能异常。地尼白细胞介素治疗皮肤T细胞淋巴瘤的Ⅲ期临床试验报道,受试者中有1例患者出现甲状腺毒症^[12]。Ghori等^[13]发现8例甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体阳性患者在地尼白细胞介素治疗后1~35 d内发展为甲减。

地尼白细胞介素诱发甲状腺功能紊乱的具体机制尚未清楚。虽然IL-2本身亦与甲状腺疾病有关,但地尼白细胞介素中的IL-2组分无法激活IL-2受体,所以,其与淋巴细胞的激活并无联系。此外,由于药物本身不存在高亲和力的IL-2受体,故其无法对甲状腺细胞产生毒性。甲状腺毒症可能由甲状腺炎所致,而5/8的患者最终发展为永久性甲减亦间接证实了甲状腺炎的存在^[13]。说明白喉毒素诱发T细胞凋亡后释放的细胞因子可能对个别易感人群产生影响,从而诱发甲状腺炎。就TPO抗体阳性的患者而言,或许因其甲状腺内T淋巴细胞数量较多,当其裂解并在局部释放细胞因子时,随即引起甲状腺炎。应注意在药物治疗前检测TSH及TPO抗体。前3个月,每个月检测TSH,随后2~3个月监测一次。

2.5 阿仑单抗克隆抗体 阿仑单抗克隆抗体是一类与淋巴细胞及单核细胞上CD52受体结合的单克隆抗体,其可导致补体介导的细胞裂解及严重的淋巴细胞减少症。治疗上主要针对血液恶性肿瘤,特别是高风险或既往经过治疗的B细胞慢性淋巴细胞性白血病,其还用于干细胞移植及干细胞移植后移植抗宿主病前的调节。此外,包括多发性硬化症等在内的自身免疫性疾病的治疗亦在研究之列。关于阿仑单抗克隆抗体治疗多发性硬化症的资料显示,药物所引起的甲亢、甲减及甲状腺炎的发病率分别为14.8%、6.9%及4.2%^[14]。

阿仑单抗克隆抗体引起甲状腺自身免疫的机制可能与免疫重建自体耐受的丧失有关。阿仑单抗克隆抗体所致的自身免疫效应多经由抗体介导(2型超敏反应),包括Graves病、免疫性血小板减少性紫癜、肺出血肾炎综合征及自身免疫性中性粒细胞减少症。当前,阿仑单抗克隆抗体治疗肿瘤患者引起甲状腺功能紊乱的证据仍较缺乏,但仍建议在治疗前检测TSH,随后的监测间隔延长为2~3个月。

3 免疫治疗对甲状腺功能的影响

3.1 干扰素- α 干扰素- α 可提高I型主要组织相容性复合体(MHC)与肿瘤细胞表面肿瘤特异性抗原的表达。此外,其还具有直接抗肿瘤效应。与恶性肿瘤人群相比,丙型肝炎患者因干扰素- α 治疗而出现甲状腺功能异常的情况更为常见,这说明不仅干扰素- α 与甲状腺功能紊乱有关,丙型肝炎病毒亦对甲状腺造成影响。破坏性或免疫性甲状腺炎为干扰素- α 治疗中最常发生的甲状腺疾病。接受干扰素- α 治疗的患者,其甲减的发病风险为2%~10%,若伴有甲状腺自身免疫异常(包括甲状腺自身抗体升高)时,甲减的风险则高达20%,而治疗前TPO抗体阳性则可将甲减的风险提高4倍^[15]。近60%的干扰素- α 治疗患者呈持续性甲减,但仍有个别可呈一过性状态。

激活免疫反应可能是干扰素- α 导致甲状腺疾病的机制之一。仅当淋巴细胞位于甲状腺内,干扰素- α 才能提高Graves病患者甲状腺组织上I型MHC的表达,而这些抗原的过度表达与导致细胞破坏的细胞毒性T淋巴细胞激活存在密切联系。因此,干扰素- α 可使既往亚临床甲状腺炎患者的免疫反应增强。此外,干扰素- α 亦能将其转变为辅助性T细胞1型介导的免疫反应,后者将引起促炎性细胞因子干扰素- γ 及IL-2生成增多,进一步激发自身

免疫反应。建议对于使用干扰素- α 治疗的患者,治疗前检测TSH及TPO抗体。若TPO抗体阳性,每2个月监测TSH,否则每6个月监测TSH。

3.2 阿地白细胞介素 IL-2 通过激活自然杀伤细胞及抗原特异性T细胞以杀伤肿瘤细胞。阿地白细胞介素治疗将引起自身免疫性疾病的发病率明显增加。阿地白细胞介素导致的甲状腺疾病的发生率为10%~50%^[16]。甲减通常在治疗后4~17周出现,而在停药后甲状腺功能可恢复至正常水平。

阿地白细胞介素诱发甲状腺疾病的主要机制是通过刺激自身反应性淋巴细胞以引起自身免疫性甲状腺炎。当给予阿地白细胞介素治疗后,甲状腺自身抗体的阳性率升高,而且,甲状腺内淋巴细胞的浸润程度也增加。既往自身抗体阳性的患者在接受阿地白细胞介素治疗后并发甲减的风险更高。这可能是由于阿地白细胞介素治疗后干扰素- γ 及肿瘤坏死因子- α 水平上升,提高了2型人类白细胞抗原与甲状腺细胞相关性自体抗原的递呈,或阿地白细胞介素直接影响甲状腺功能。建议在接受阿地白细胞介素治疗前检测TSH,随后每2~3个月监测一次TSH。

3.3 易普利单抗克隆抗体/替西木单抗克隆抗体 易普利单抗克隆抗体与替西木单抗克隆抗体是直接作用于细胞毒性T淋巴细胞相关性抗原4的单克隆抗体。这种由T细胞表达的受体能够抑制T细胞/抗原递呈细胞相互作用后的自身免疫反应,而药物则通过阻断受体促进T细胞活化及抗肿瘤效应。

对易普利单抗克隆抗体的观察研究显示,5%的受试者发生垂体炎,而其他资料所报道的垂体炎发生率则在0~17%之间^[17]。多数患者出现非特异性的临床表现,如乏力、头痛、记忆衰退及便秘等。患者因垂体功能不全继而出现肾上腺及甲状腺功能不全,多数伴有低促性腺激素性腺功能减退症。

垂体炎的治疗包括终身激素替代治疗,仅有少数患者的垂体功能可恢复正常。倘若垂体炎恶化,通常需要停用易普利单抗克隆抗体,即使患者再次尝试治疗且无任何不良反应亦必须停药。此外,虽推荐大剂量糖皮质激素治疗垂体炎,但仍不作为常规使用,因其获益证据并不足。然而,大剂量糖皮质激素治疗不影响药物的抗肿瘤效应。

建议治疗前除行基线垂体核磁共振外,还应检测TSH、游离 T_4 及早晨8点皮质醇水平,随后每2~3个月或患者出现头痛、恶心、呕吐、倦怠或便秘时

复查。垂体核磁共振影像扫描主要用于评估垂体炎情况。垂体功能亦应进行检测(睾酮或雌激素、黄体生成素、卵泡刺激素、催乳素、促肾上腺皮质激素),包括尿崩症的评估(血钠水平、尿量)。虽然关于抗肿瘤药物的停药指征及大剂量糖皮质激素治疗尚无共识,但可以明确的是应停用加重垂体炎的药物。假如必须使用,则应密切关注垂体功能。若给予大剂量糖皮质激素治疗,则推荐地塞米松4 mg起始,每6 h一次,维持7 d,每天减少0.5 mg,然后改用强的松或氢化可的松替代。

3.4 沙利度胺和来那度胺 沙利度胺和来那度胺是具有多种抗肿瘤效应的免疫调节药物。这类药物通过增强T细胞刺激与增殖,包括内源性细胞因子的释放及自然杀伤细胞数量及功能的提升,促进免疫介导的肿瘤细胞杀伤作用。另外,其不仅可抑制血管生成生长因子以发挥抗血管生成效应,亦能阻碍肿瘤细胞增殖及诱导其凋亡。沙利度胺及来那度胺被用于治疗多发性骨髓瘤,来那度胺还可治疗5q-骨髓增生异常综合征,而实性肿瘤,包括甲状腺癌及一系列自身免疫疾病仍处于研究中。

沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的研究结果表明,甲减常在治疗后1~6个月内显现,其中20%的受试者TSH>5 mIU/L,而7% TSH>10 mIU/L^[18]。来那度胺虽然在功能特征与沙利度胺相似,但其疗效更佳且不良反应更少。据国外资料报道,来那度胺引发的甲减比例为5%~10%^[19]。晚近,针对170例来那度胺治疗患者的研究显示,10例患者在治疗5个月后出现甲状腺功能异常。新近国外病例报道显示,来那度胺可抑制TSH水平,除了一例患者甲状腺功能恢复正常外,其余患者均发展成永久性甲减^[20]。

众多机制均提示沙利度胺与甲减存在联系。过去的观点认为是由药物抑制甲状腺激素分泌或减少滤泡细胞的摄碘率所致。另外,由于这些药物具有抗血管生成的特性,所以沙利度胺及来那度胺可能通过减缓甲状腺内血流而引起甲减,而这恰好与TKI的作用机制相似。个别患者在甲减出现之前表现为TSH抑制,提示可能存在缺血性或自身免疫性甲状腺炎。而这亦可能因细胞因子水平下调或通过T淋巴细胞直接作用诱发自身免疫性甲状腺炎。同样的,建议治疗前检测TSH,随后每2~3个月监测一次。

4 结语

对于接受新型抗肿瘤药物治疗的患者而言,避

免甲状腺功能异常的方案尚未颁布,若采取不当措施所造成的危害可能比甲状腺疾病本身更为棘手。因此,接受新型抗肿瘤药物治疗的患者均应监测甲状腺功能。另一方面,甲状腺病变的治疗不仅安全,而且还可能提高抗肿瘤治疗的有效性。况且,甲状腺功能紊乱的机制不仅有助于加深对药物效应的认识,同时还可采取适当的预防措施及改善监测策略。现今的研究仍集中在病例报道或病例分析、小型回顾性研究及试验研究上。监测及治疗甲状腺病变的大规模随机临床研究,应在评估患者生活质量的改善、乏力及其他一些症状的同时,亦对肿瘤预后或不良反应进行评价。总之,新型抗肿瘤药物可通过下丘脑-垂体-甲状腺轴各个水平来影响甲状腺功能。虽然无法预估甲状腺功能异常的确切时间,但用药前和用药期间应当密切监测甲状腺功能,做到及早发现,规范治疗,进一步提高肿瘤患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Lele AV, Clutter S, Price E, et al. Severe hypothyroidism presenting as myxedema coma in the postoperative period in a patient taking sunitinib: case report and review of literature [J]. *J Clin Anesth*, 2013, 25 (1): 47-51. DOI: 10.1016/j.jclinean. 2012. 07. 001.
- [2] Collinson FJ, Vasudev NS, Berkin L, et al. Sunitinib-induced severe hypothyroidism with cardiac compromise [J]. *Med Oncol*, 2011, Suppl 1: S699-S701. DOI: 10.1007/s12032-010-9757-z.
- [3] Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, et al. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse [J]. *Cancer*, 2011, 117 (3): 534-544. DOI: 10.1002/cncr. 25422.
- [4] Liu H, Jian Q, Xue K, et al. The MEK/ERK signalling cascade is required for sonic hedgehog signalling pathway-mediated enhancement of proliferation and inhibition of apoptosis in normal keratinocytes [J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23 (12): 896-901. DOI: 10.1111/exd. 12556.
- [5] Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (8): 3758-3762. DOI: 10.1210/jc. 2009-2507.
- [6] Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, et al. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13 (6): 723-733. DOI: 10.1517/14740338. 2014. 913021.
- [7] Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17 (3): R233-R244. DOI: 10.1677/ERC-10-0082.
- [8] Kim TD, Schwarz M, Nogai H, et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [J]. *Thyroid*, 2010, 20 (11): 1209-1214. DOI: 10.1089/thy. 2010. 0251.
- [9] Mukohara T, Nakajima H, Mukai H, et al. Effect of axitinib (AG-013736) on fatigue, thyroid-stimulating hormone, and biomarkers: a phase I study in Japanese patients [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101 (4): 963-968. DOI: 10.1111/j. 1349-7006. 2009. 01465. x.
- [10] Rogiers A, Wolter P, Op de Beeck K, et al. Shrinkage of thyroid volume in sunitinib-treated patients with renal-cell carcinoma: a potential marker of irreversible thyroid dysfunction. *Thyroid*, 2010, 20 (3): 317-322. DOI: 10.1089/thy. 2009. 0125.
- [11] Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23 (6): 793-800. DOI: 10.1016/j. beem. 2009. 08. 003.
- [12] Duvic M, Geskin L, Prince HM. Duration of response in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox: results from 3 phase III studies [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13 (4): 377-384. DOI: 10.1016/j. clml. 2013. 02. 020.
- [13] Ghorri F, Polder KD, Pinter-Brown LC, et al. Thyrotoxicosis after denileukin diftitox therapy in patients with mycosis fungoides [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (6): 2205-2208. DOI: 10.1210/jc. 2005-2839.
- [14] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9856): 1819-1828. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- [15] Mammen JS, Ghazarian SR, Pulkstenis E, et al. Phenotypes of interferon- α -induced thyroid dysfunction among patients treated for hepatitis C are associated with pretreatment serum TSH and female sex [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (9): 3270-3276. DOI: 10.1210/jc. 2012-1026.
- [16] Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103 (21): 1572-1587. DOI: 10.1093/jnci/djr373.
- [17] Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (11): 4078-4085. DOI: 10.1210/jc. 2014-2306.
- [18] Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36 (Suppl 2): S24-S32. DOI: 10.1016/S0305-7372(10)70009-8.
- [19] Kastiris E, Terpos E, Roussou M, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2012, 119 (23): 5384-5390. DOI: 10.1182/blood-2011-12-396903.
- [20] Torino F, Barnabei A, Paragliola R, et al. Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs [J]. *Thyroid*, 2013, 23 (11): 1345-1366. DOI: 10.1089/thy. 2013. 0241.

(收稿日期:2016-01-20)