

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190297

PD-1 抑制剂所致甲状腺毒症 1 例报告

孙潇泱^{1,2}, 蒋晶晶^{1,2}, 蔡青青³, 余一祎⁴, 刘天舒⁴, 高鑫^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

2. 复旦大学代谢性疾病研究所, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032

4. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

[关键词] PD-1 抑制剂; 帕博利珠单抗; 甲状腺毒症; 甲状腺炎

[中图分类号] R581.5 [文献标志码] B

Thyrotoxicosis induced by PD-1 inhibitor: a case report

SUN Xiao-yang^{1,2}, JIANG Jing-jing^{1,2}, CAI Qing-qing³, YU Yi-yi⁴, LIU Tian-shu⁴, GAO Xin^{1,2*}

1. Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Institute of Metabolic Disease, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Pharmacy Department, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

4. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] PD-1 inhibitor; pembrolizumab; thyrotoxicosis; thyroiditis

近年来,随着抗肿瘤药物研发水平的迅速发展,新型抗肿瘤药物免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的应用越来越广泛。但此类药物应用的同时可能会造成免疫相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),常见的内分泌相关 irAEs 包括垂体炎、甲状腺功能障碍、糖尿病、肾上腺功能减退等^[1]。所有 ICIs 单药治疗过程中,最易引起甲状腺功能障碍的是程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂^[2]。PD-1 抑制剂主要包括纳武单抗(nivolumab)和帕博利珠单抗(pembrolizumab)。本文报告了 1 例转移性鳞癌患者应用 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗过程中出现甲状腺毒症的临床表现和诊治情况,以提高临床对该类疾病的认识,提升诊治水平。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者女,45岁,颈部淋巴结活检与 PET/CT 检查结果提示多发性转移性鳞癌,原发灶不明。2019年1月5日起开始肿瘤免疫治疗,使用 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab),每 21 d 静脉注射 1 次,剂量为 200 mg。患者首次用帕博利珠单

抗 18 d 后出现胸闷、心悸、多汗、食欲增加。无腹泻、手抖及性格改变,体质量无明显变化。首次使用帕博利珠单抗之前,患者抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin autoantibody, TgAb)阳性,甲状腺相关激素水平及其他自身抗体水平处于正常范围(表 1)。甲状腺 B 超:甲状腺右叶 40 mm×12 mm×12 mm,左叶 36 mm×13 mm×12 mm,峡部 2 mm。甲状腺内部回声均匀,甲状腺内血流分布尚正常。患者于 2019 年 1 月 25 日至我院肿瘤内科进一步治疗。体格检查:体温 36.5℃,呼吸 19 次/min,血压 130/84 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率 105 次/min,体质指数(body mass index, BMI)24.6 kg/m²。头部皮肤多汗,无眼睑水肿及突眼。甲状腺 I 度肿大,质地软,触之无压痛,未及结节,未闻及震颤及血管杂音。心率 105 次/min,律齐,未闻及病理性杂音。肺部及腹部查体无特殊。手心多汗,双下肢无水肿。实验室检查:白细胞计数 4.29×10⁹/L,中性粒细胞 0.69,血红蛋白 126 g/L,血小板计数 167×10⁹/L;白蛋白 47 g/L,丙氨酸氨基转移酶 31 U/L,门冬氨酸氨基转移酶 46 U/L,肾功能未见异常,葡萄糖 6.1 mmol/L,糖化血红蛋白 5.5%。甲状腺功能相关指标见表 1。

[收稿日期] 2019-03-06

[接受日期] 2019-04-29

[作者简介] 孙潇泱,硕士生, E-mail: sunxy2333@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: zhongshan_endo@126.com

表 1 该患者首次使用 PD-1 抑制剂前后的甲状腺功能相关指标

甲状腺相关指标	使用 PD-1 抑制剂前 1 d	使用 PD-1 抑制剂后 20 d	使用 PD-1 抑制剂后 41 d	参考范围
T ₃ c _B /(nmol·L ⁻¹)	1.6	4.6	2.3	1.3~3.1
T ₄ c _B /(nmol·L ⁻¹)	103.6	292.8	129	66~181
fT ₃ c _B /(pmol·L ⁻¹)	4.2	18.0	6.7	2.8~7.1
fT ₄ c _B /(pmol·L ⁻¹)	16.7	57.4	23.9	12~22
TSH z _B /(μU·mL ⁻¹)	3.22	0.06	0.03	0.27~4.2
Tg ρ _B /(ng·mL ⁻¹)	18.17	1 155.00	148	1.4~78
TgAb z _B /(U·mL ⁻¹)	401.9	536.7	452	<115
TPOAb z _B /(U·mL ⁻¹)	13.2	95.0	134	<34
TRAb z _B /(U·L ⁻¹)	<0.3	<0.3	<0.8	<1.5

T₃:三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine); T₄:甲状腺素(thyroxine); fT₃:游离三碘甲状腺原氨酸(free T₃); fT₄:游离甲状腺素(free T₄); TSH:超敏促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone); Tg:甲状腺球蛋白(thyroglobulin); TgAb:抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin autoantibody); TPOAb:抗甲状腺过氧化物酶抗体(antithyroid peroxidase autoantibody); TRAb:促甲状腺激素受体抗体(TSH receptor autoantibody)

1.2 诊断及治疗 患者用帕博利珠单抗前甲状腺激素水平正常,用该药后出现高代谢症候群,T₃、T₄、fT₃、fT₄ 明显升高,TSH 降低,即出现甲状腺毒症。患者 Tg 明显升高,TgAb 及 TPOAb 阳性,TRAb 阴性,病因考虑为 PD-1 抑制剂诱发的自身免疫性甲状腺炎。2019 年 1 月 26 日起给予美托洛尔片 25 mg 每日 3 次口服改善临床症状,帕博利珠单抗治疗方案不变。治疗 3 周后至我院随诊,心悸、多汗等症状好转,心率控制在 80 次/min,复查甲状腺相关指标的结果见表 1,目前仍规律随访中。

2 讨论

本文报告了 1 例甲状腺毒症患者,其病因考虑为 PD-1 抑制剂诱发的自身免疫性甲状腺炎。ICIs 可使免疫系统过度激活,损伤正常内分泌腺体组织,其中甲状腺较易受累^[1]。PD-1 抑制剂引起的甲状腺相关不良反应中,甲状腺功能亢进(简称甲亢)、甲状腺功能减退(简称甲减)和自身免疫甲状腺炎均有报道。PD-1 抑制剂引起甲减的发生率约 7.2%,而甲亢的发生率约 3.1%^[3]。其中帕博利珠单抗引起的甲减发生率与纳武单抗相似(7.9% vs 6.5%),而甲亢发生率显著高于纳武单抗(3.8% vs 2.5%,*P*=0.04)^[3]。而 PD-1 抑制剂引起的甲状腺炎报道较少。一项对 93 例应用帕博利珠单抗的患者的回顾性分析显示,甲状腺炎的发生率为 7.5%^[4]。纳武单抗诱发甲状腺炎的发生率则为 6.1%^[5]。本例患者的病因考虑为自身免疫性甲状腺炎,因为其发生甲状腺毒症时伴随 TgAb 及 TPOAb 阳性,TRAb 阴性。在后一次随访中患者

T₃、T₄、fT₃、fT₄ 水平均较上一次明显下降,甲状腺毒症减轻,符合甲状腺炎引起的甲状腺毒症常为一过性的特点。为进一步鉴别诊断自身免疫甲状腺炎与 Grave 病,应行甲状腺¹³¹I 摄碘率检查。而本例患者在肿瘤诊断过程中曾行增强 CT 检查,碘造影剂的使用可能影响甲状腺¹³¹I 摄碘率检查的准确性^[1],故未进行该项检查。值得注意的是,本例患者在帕博利珠单抗治疗后 18 d 即发生了甲状腺毒症,略早于既往文献^[6]报道的 21~59 d(中位时间 32 d)。这提示在使用帕博利珠单抗后应尽早开始监测甲状腺激素水平。

PD-1 抑制剂引起甲状腺炎的发病机制尚不明确。本例患者在帕博利珠单抗治疗后 Tg 水平明显增加,说明甲状腺受到了较严重的炎症损伤。帕博利珠单抗治疗后 TPOAb 转为阳性,TgAb 水平较基线进一步升高,与甲状腺毒症同时发生,提示甲状腺自身抗体可能参与了 PD-1 抑制剂引起的甲状腺炎的发生发展。但也有研究^[4]认为 PD-1 抑制剂引发甲状腺功能障碍的机制涉及 T 细胞、自然杀伤细胞及单核细胞相关通路,而与甲状腺自身抗体无关。根据该领域首个多学科指南《免疫检查点抑制剂引起的内分泌急性并发症管理》(2018 年)^[7],使用 β 受体阻滞剂改善患者心悸等症状。大多数 ICIs 引起的甲状腺功能障碍均较轻微,无需因此调整 ICIs 用药^[2]。随访至目前,该患者的甲状腺毒症已持续 21 d,而帕博利珠单抗引起的甲状腺毒症可持续 21~60 d(中位时间 27 d)^[6]。使用 PD-1 抑制剂的患者经历甲状腺毒症之后,其甲状腺功能可能恢复正常^[4,6],但更多转归为甲减^[6,8-9]。因此应继续

观察本例患者甲状腺功能的变化,若转归为甲减,则应根据临床症状和 TSH 水平考虑长期采用甲状腺激素替代治疗^[10]。开始甲状腺激素替代治疗之前应排除肾上腺皮质功能减退症^[7]。

该病例提示临床需提高对 PD-1 抑制剂引起的甲状腺功能障碍的认识,对该类患者的管理需加强多学科合作。在用 PD-1 抑制剂之前,若有条件应行甲状腺自身抗体检查及甲状腺¹³¹I 摄碘率检查;用药后应加强监测甲状腺相关指标,尤其在治疗最初 1~2 个月,以及时发现、鉴别甲状腺功能异常的病因,给予适当治疗,改善患者预后。

参考文献

- [1] BYUN D J, WOLCHOK J D, ROSENBERG L M, et al. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 195-207.
- [2] CHANG L S, BARROSO-SOUSA R, TOLANEY S M, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 17-65.
- [3] BARROSO-SOUSA R, BARRY W T, GARRIDO-CASTRO A C, 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.
- [4] DELIVANIS D A, GUSTAFSON M P, 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.
- [5] KOBAYASHI T, IWAMA S, YASUDA Y, et al. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study[J]. *J Endocr Soc*, 2018, 2(3): 241-251.
- [6] OSORIO J C, NI A, CHAFT J E, 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.
- [7] HIGHAM C E, OLSSON-BROWN A, CARROLL P, et al. Society For Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(7): G1-G7.
- [8] ORLOV S, SALARI F, KASHAT L, et al. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1738-1741.
- [9] 祁玲, 莫红楠, 陈雪莲, 等. 程序性死亡蛋白 1 抗体 SHR-1210 治疗晚期实体瘤的甲状腺功能相关不良反应[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(10): 772-775.
- [10] SPAIN L, DIEM S, LARKIN J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44: 51-60.

[本文编辑] 吴秀萍, 贾泽军