



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.10
文章编号: 2095-1264(2022)02-0204-04

免疫检查点抑制剂对癌症患者甲状腺功能的影响

曾洁^{1,2}, 罗骞¹, 朱莉娜¹, 欧汝静¹, 王莉¹, 谢聪^{2*}

(¹广州医科大学附属第五医院, 广东 广州, 510000; ²南方医科大学南方医院, 广东 广州, 510515)

摘要: 目的 探讨免疫检查点抑制剂(ICI)对癌症患者甲状腺功能的影响。**方法** 回顾性分析 39 例接受 ICIs 治疗的癌症患者, 治疗期间监测患者甲状腺功能指标。**结果** 39 例采用 ICIs 治疗的患者中, 5 例(12.8%)发生甲状腺功能减退, 需要甲状腺激素替代治疗。甲状腺功能减退发生在治疗早期, 平均发生时间为治疗第 2 周期。经左甲状腺素钠片治疗后, 随访期间患者甲状腺功能未恢复。**结论** ICIs 可引起甲状腺功能减退, 可能发生在治疗早期, 建议使用 ICIs 期间密切监测患者的甲状腺功能。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 癌症; 甲状腺功能异常; 甲状腺功能减退

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A

The impact of immune checkpoint inhibitors on thyroid function of cancer patients

ZENG Jie^{1,2}, LUO Qian¹, ZHU Lina¹, OU Rujing¹, WANG Li¹, XIE Cong^{2*}

(¹ The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510000, China;

² Nangfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of immune checkpoint inhibitors (ICIs) on the thyroid function of cancer patients. **Methods** Thirty-nine cancer patients with ICIs treatment were retrospectively analyzed in this study. All patients had their thyroid function indexes monitored during treatment. **Results** Of the 39 patients treated with ICIs, 5 cases (12.8%) had hypothyroidism and required thyroid hormone replacement therapy. Hypothyroidism occurred early at the ICIs treatment, with an average time at the second cycle. No evident recovery of thyroid function was observed during the follow up after treatment with levothyroxine sodium tablets. **Conclusion** Immune checkpoint inhibitors may cause hypothyroidism with early onset. Monitoring thyroid function is recommended during the use of immune checkpoint inhibitors.

Keywords: Immune checkpoint inhibitors; Cancer; Thyroid dysfunction; Hypothyroidism

前言

肿瘤免疫治疗是继靶向治疗后的新一轮新月, 已成为肿瘤研究的热点和肿瘤治疗的新希望。自 Ipilimumab、Nivolumab、Pembrolizumab、Atezolizumab 相继被 FDA 批准应用于临床治疗后, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已在临床广泛应用^[1]。常见的 ICIs 有程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂、程序性

死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂及细胞毒性 T 细胞活化抗原-4(CTL activation antigen-4, CTLA-4)抑制剂^[2]。

CTLA-4 是第一个被发现的表达于 T 细胞的受体, CTLA-4 抑制剂的代表药物是 Ipilimumab^[3]。CTLA-4 可与抗原提呈细胞上的 B7-1/B7-2 结合, 抑制 T 细胞的免疫结合; CTLA-4 抑制剂与 CTLA-4 结合, 可重新激活 T 细胞的免疫反应^[4]。PD-1 主要在活化的 T 细胞上表达, PD-L1 可在恶性肿瘤细胞、T

作者简介: 曾洁, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

*通信作者: 谢聪, 男, 博士, 主管药师, 研究方向: 生物药剂学与药代动力学、蛋白质组学。

细胞、B 细胞、抗原提呈细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞上表达。PD-1 与 PD-L1 结合,可传递抑制信号,导致 T 细胞功能失活。阻止 PD-1 与 PD-L1 结合,可增强 T 细胞反应,介导抗肿瘤活性^[5-7]。PD-1 抑制剂的代表药物有 Pembrolizumab、Nivolumab 等,PD-L1 抑制剂的代表药物有 Atezolizumab 等^[8]。ICIs 在国外的使用较国内更早,国外进口药物除了价格昂贵之外,获取途径也较受限制。

2018 年 12 月 17 日,国家药品监督管理局批准首个国产 PD-1 抑制剂特瑞普利单抗注射液上市。信迪利单抗注射液是继特瑞普利单抗注射液之后在我国获准上市的又一个 PD-1 抗体类国产创新生物制品。2019 年 7 月,国产注射用卡瑞利珠单抗在国内上市。相较于进口药物,国产 ICIs 价格优惠、货源充足,在我国临床应用广泛,但其引起的免疫相关性不良反应也成为不可忽视的问题,内分泌系统是其中最常受到影响的系统之一。ICIs 引起的内分泌系统不良反应包括垂体炎、甲状腺功能异常、肾上腺功能不全、糖尿病等^[9],其中垂体炎和甲状腺功能异常最为常见^[10]。本文回顾性分析信迪利单抗、特瑞普利单抗或卡瑞利珠单抗对晚期癌症患者甲状腺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月—2020 年 3 月某院采用信迪利单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗等 PD-1 抑制剂单用或联合化疗治疗的癌症患者 39 例。纳入标准:(1)所有患者肿瘤诊断明确。(2)使用 ICIs 之前无甲状腺功能亢进或减退,甲状腺功能实验室指标正常。其中,甲状腺功能亢进的定义为:血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平降低,血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平升高或正常;满足以下任一条件即可定义为甲状腺功能减退:①FT4 水平降低;②TSH 水平升高,FT4 水平降低或正常。甲状腺功能异常是指在使用 ICIs 治疗期间出现的甲状腺功能实验室指标异常。排除标准:(1)治疗前有甲状腺疾病;(2)合并严重心、脑、肾及内分泌等系统疾病。共纳入符合条件的患者 39 例,年龄 38~62 岁,平均年龄 50 岁,男女比例 2.5:1,最常见的癌种为鼻咽癌 13 例(33.3%),最主要的治疗方案为联合治疗(PD-1 抑制剂联合化疗或靶向治疗)31 例(79.5%)。从使用 ICIs 开始,患者平均随访时间为(6.1±3.3)个月,发生

甲状腺功能异常 5 例(12.8%),表现为甲状腺功能减退,其中,使用特瑞普利单抗 3 例,使用帕博利珠单抗和信迪利单抗各 1 例(表 1)。

表 1 患者基本情况

Tab. 1 Basic characteristics of patients

一般资料		数据
平均年龄/岁		50.12±12.42
性别	女	11(28.2%)
	男	28(71.8%)
ECOG-PS 评分	0	17(43.5%)
	1	17(43.5%)
	2	5(13.0%)
肿瘤类型	鼻咽癌	13(33.3%)
	肺癌	11(28.2%)
	头颈恶性肿瘤(除鼻咽癌)	6(15.4%)
	黑色素瘤	2(5.1%)
	睾丸癌	1(2.6%)
	淋巴瘤	1(2.6%)
	肉瘤	1(2.6%)
	嗅神经恶性肿瘤	1(2.6%)
	乳腺癌	1(2.6%)
	肝癌	1(2.6%)
	纵隔恶性肿瘤	1(2.6%)
肿瘤分期	IV 期	39(100.0%)
ICIs	特瑞普利单抗	11(28.2%)
	信迪利单抗	13(33.3%)
	卡瑞利珠单抗	8(20.5%)
	帕博利珠单抗	4(10.3%)
	纳武利尤单抗	3(7.7%)
治疗方案	单药治疗	8(20.5%)
	联合治疗	31(79.5%)
平均随访时间/月		6.1±3.3

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

注射用卡瑞利珠单抗(商品名:艾瑞卡,苏州盛迪亚医药有限公司)200 mg 静脉滴注, q3w;特瑞普利单抗注射液(商品名:拓益,苏州众合生物医药科技有限公司)240 mg 静脉滴注, q3w;信迪利单抗注射液(商品名:达伯舒,苏州信达生物制药有限公司)200 mg, q3w,至患者发生不可耐受的毒性时停药。联合化疗时,若患者病情出现进展,则更换化疗方案。患者初次使用 ICIs 治疗 2 周期后进行疗效评价,若疗效评价为病情稳定(stable disease, SD)或部分缓解(partial response, PR)则继续原方案,其后约每 4 周期评价一次疗效。记

录患者的一般资料,包括性别、年龄、疾病诊断及分期、药品名称、用法用量,定期复查甲状腺功能指标 FT4、血清游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、TSH。

1.2.2 检测方法 采用化学发光免疫分析法检测甲状腺功能指标, TSH 正常范围为 $0.55 \sim 4.78 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$, FT4 正常范围为 $0.89 \sim 1.76 \text{ ng} \cdot \text{dL}^{-1}$, FT3 正常范围为 $2.30 \sim 4.20 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。TSH $< 0.55 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ 表示甲状腺功能亢进, TSH $> 4.78 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 FT4 $< 0.89 \text{ ng} \cdot \text{dL}^{-1}$ 表示甲状腺功能减退。

1.3 统计学方法 采用 EXCEL 软件录入数据并进行分析。

2 结果

39 例患者在使用 ICI 之前,甲状腺功能指标基线水平均在正常范围内;使用 ICI 治疗后,发生甲状腺功能异常 5 例,均为甲状腺功能减退, TSH 平均水平为 $22.93 \text{ ng} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。

5 例发生甲状腺功能减退的患者中, 4 例给予左甲状腺素钠片, 另 1 例采用特瑞普利单抗治疗 4 周期, TSH 水平在 $4 \sim 6 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内波动, 目前处于继续观察中。左甲状腺素钠片的起始剂量为 $50 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 并根据甲状腺功能实验指标水平调整剂量, 随访期间患者甲状腺功能未恢复至正常水平。

甲状腺功能正常的患者, 免疫治疗期间 TSH、FT4、FT3 水平均处于正常范围内。甲状腺功能减退的患者中, TSH 水平升高较为显著, 甲状腺功能减退的最初发生时间为治疗第 2 周期 (图 1、图 2、图 3)。

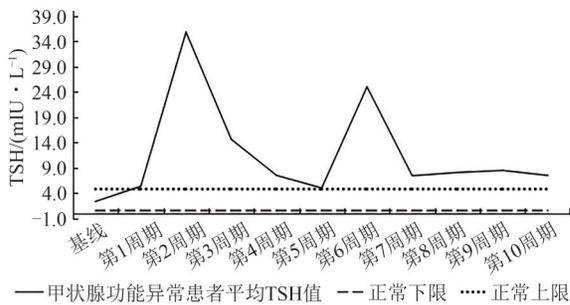


图 1 甲状腺功能异常患者 TSH 水平变化
Fig. 1 The TSH levels of patients with thyroid dysfunction

3 讨论

2017 年美国癌症免疫治疗协会 (the Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) 指南^[3]指出, ICI 引起的甲状腺功能异常以原发性甲状腺功能减退和甲

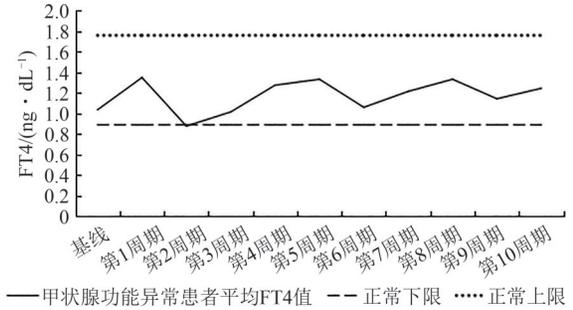


图 2 甲状腺功能异常患者 FT4 水平变化
Fig. 2 The FT4 levels of patients with thyroid dysfunction

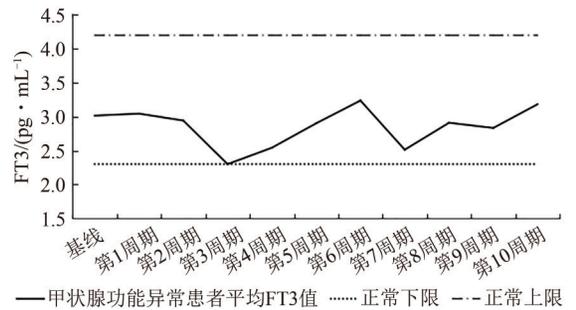


图 3 甲状腺功能异常患者 FT3 水平变化
Fig. 3 The FT3 levels of patients with thyroid dysfunction

状腺炎较为常见。2017 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society of Medical Oncology, ESMO) 指南指出, 甲状腺功能减退较甲状腺功能亢进更为常见, 甲状腺功能亢进发生在甲状腺功能减退之前, 通常是一过性的。ICI 可能通过 T 细胞介导甲状腺功能异常^[11]。Osorio 等^[12]探讨了 PD-1 抑制剂引起甲状腺功能异常的机制和免疫学特征, 共入组 48 例使用帕博利珠单抗治疗的 IV 期非小细胞肺癌患者, 研究终点为总生存期或无进展生存期, 结果发现, 随访期间有 10 例 (21%) 发生甲状腺功能减退。本研究中, 患者采用 ICI 治疗后, 甲状腺功能减退发生率约为 12.8%, 可能是由于研究样本量较小, 导致误差较大。Osorio 等认为, 使用帕博利珠单抗后, 约 21% 的患者出现甲状腺功能异常, 且几乎都是发生在治疗早期, 很可能与其甲状腺自身抗体有关。许多甲状腺功能减退患者之前均有一过性、无症状的甲状腺功能亢进。因此, 无临床症状或症状轻微的甲状腺功能减退患者可继续免疫治疗。对于有甲状腺疾病史或治疗过程中继发甲状腺功能异常的患者, 免疫治疗是安全的。

有文献回顾性分析了 10 例单用 Nivolumab、Pembrolizumab 及联用或不联用 Ipilimumab 的患者, 结果发现, 其中 2 例发生甲状腺功能减退的时间为

治疗 2 个周期后, 2 例为治疗 3 个周期后, 而发生甲状腺功能减退的最晚时间为治疗 6 个周期后, 约 80% 的患者发生永久性甲状腺功能减退^[13]。甲状腺功能减退可能是免疫或非免疫因素导致。本研究结果显示, 患者发生甲状腺功能减退的平均时间为治疗第 2 周期, 其中 4 例在随访期间持续接受左甲状腺素钠片治疗, 但甲状腺功能未恢复至正常水平, 其原因可能是随访期间患者仍继续使用 ICIs, ICIs 对甲状腺功能的影响持续存在。因此, 停用 ICIs 对患者甲状腺功能的影响有待今后进一步观察。

NCCN 指南《免疫治疗相关毒性的管理》(2020. V1) 建议, 对于无症状/亚临床甲状腺功能减退患者, TSH 水平介于 4 ~ 10 mIU·L⁻¹、FT4 水平正常, 则继续 ICIs 治疗; 对于无症状/亚临床甲状腺功能减退或有症状原发性甲状腺功能减退患者, TSH > 10 mIU·L⁻¹、FT4 正常/降低, 可继续 ICIs 治疗, 并补充左甲状腺素钠片^[14]。ASCO 指南指出, 免疫治疗后继发有症状原发性甲状腺功能减退的患者, 每 4 ~ 6 周应常规复查 TSH 和 FT4 水平^[15]。

此外, 本研究也存在一定的局限性, 一是纳入的病例数较少; 二是由于本研究属于回顾性分析, 原始资料中未包含患者甲状腺自身抗体相关数据, 未能探讨甲状腺自身抗体与甲状腺功能减退的相关性。

综上所述, ICIs 可引起癌症患者甲状腺功能减退, 可能发生在治疗早期, 建议 ICIs 治疗期间密切监测患者的甲状腺功能。

参考文献

- [1] 钱海利. 免疫检查点抑制剂: 肿瘤免疫治疗的机遇与挑战[J]. 癌症进展, 2017, 15(12): 1363-1364.
- [2] 葛柯乐, 方成, 吴骏. 胃癌中免疫检查点抑制剂应用的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(11): 1050-1054. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2019.11.019.
- [3] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- [4] 许标波, 贺毅憬, 王伟力, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂临床治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 218-224.
- [5] 崔建东, 张羽, 王红治. 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌

治疗中的临床应用[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(1): 14-19. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.01.04.

- [6] 杭伟, 许志祥, 张强, 等. 免疫检查点抑制剂治疗晚期头颈部恶性肿瘤的研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(1): 67-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.01.015.
- [7] HAMANISHI J, MANDAI M, MATSUMURA N, et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(3): 462-473. DOI: 10.1007/s10147-016-0959-z.
- [8] 王巧红, 吴霞. 免疫检查点抑制剂治疗中免疫相关不良反应的临床表现及处理[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4): 615-620. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.04.029.
- [9] GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ E, RODRÍGUEZ-ABREU D, SPANISH GROUP FOR CANCER IMMUNO-BIOTHERAPY (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events [J]. Oncol, 2016, 21(7): 804-816. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0509.
- [10] DAVIES M, DUFFIELD E A. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events [J]. Immunotargets Ther, 2017, 6: 51-71. DOI: 10.2147/itt.s141577.
- [11] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [12] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdw640.
- [13] ALHUSSEINI M, SAMANTRAY J. Hypothyroidism in cancer patients on immune checkpoint inhibitors with anti-PD1 agents: insights on underlying mechanisms [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(4): 267-269. DOI: 10.1055/s-0042-119528.
- [14] THOMPSON J A, SCHNEIDER B J, BRAHMER J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jncn.2020.0012.
- [15] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI: 10.1200/jco.2017.77.6385.

收稿日期: 2020-03-29 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 曾洁, 罗骞, 朱莉娜, 等. 免疫检查点抑制剂对癌症患者甲状腺功能的影响[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 204-207. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.10.

Cite this article as: ZENG Jie, LUO Qian, ZHU Lina, et al. The impact of immune checkpoint inhibitors on thyroid function of cancer patients [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(2): 204-207. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.10.