

기저 하시모토 갑상선염이 있던 유방암 환자에서 PD-1 억제제 투약 후 악화된 갑상선 종대의 증례

서울대학교병원 내과

김하나, 김민주, 송영신, 조선욱

A Case of Aggravation of Thyroid Goiter after Treatment with PD-1 Inhibitor for Breast Cancer in Patients with Underlying Hashimoto's Thyroiditis

Hana Kim, Min Joo Kim, Young Shin Song and Sun Wook Cho

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Anti-programmed cell death-1 (PD-1) humanized monoclonal antibody inhibits PD-1 activity by binding to the PD-1 receptor on T-cells and blocking PD-1 ligands and induces immune tolerance of cancer cells. It has been widely used for various kinds of cancer treatment. However, many immune-related adverse events (irAEs) have been reported because it modulates our immune system. In this case study, we reported a case of 42-year-old woman with Hashimoto's thyroiditis who showed rapid aggravation of thyroid goiter and acute hyperventilation syndrome after treatment with PD-1 inhibitor as a neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.

Key Words: PD-1 inhibitor, Immune-related adverse events (irAEs), Hashimoto's thyroiditis, Goiter

서 론

면역관문 억제제(Immune checkpoint inhibitor)인 programmed cell death-1 (PD-1) 및 programmed cell death ligand-1 (PD-L1)에 대한 단클론항체들은 최근 들어 다양한 장기의 진행된 병기의 암 치료제로 사용되고 있다. 암세포의 표면에 발현되는 PD-L1은 T 림프구의 PD-1 수용체에 결합하여 T 림프구의 세포독성 면역 작용을 억제하여 면역 관용을 유도한다. PD-1 억제제는 PD-1 수용체에 결합하여 암세포의 면역 관용 유도를 저해하는 기전으로 항암효과를 나타낸다.¹⁾ 현재 PD-1 억제제는 진행된 병기의 흑색종, 비소세포폐

암과 소세포암, 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암 및 신장암의 치료에 승인되어 사용되고 있다.¹⁻⁴⁾ 그러나 면역관문 억제제가 면역 체계를 조정하여 항암 효과를 나타내기 때문에 다양한 면역 치료제 연관 이상 반응(immune-related adverse events, irAEs)들이 보고되고 있다.⁴⁻⁶⁾

진행된 병기의 흑색종 환자를 대상으로 한 2, 3 상 연구에서 PD-1 억제제인 pembrolizumab 투약에 의한 갑상선의 irAEs의 발생빈도는 3.2-10.1%로 나타났다.^{5,6)} 한 번 이상의 pembrolizumab을 투여 받은 흑색종 환자들에서 갑상선의 irAEs의 빈도를 조사한 연구에 따르면 투약군의 14%에서 갑상선의 irAEs이 발생하였으며, 이 중 갑상선염이 약 50%, 새로운 갑상선기능저하증의

Received May 2, 2018 / Revised July 3, 2018 / Accepted August 9, 2018

Correspondence: Sun Wook Cho, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 82-2-2072-4761, Fax: 82-2-762-9662, E-mail: swchomd@gmail.com

Copyright © 2018, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

발생이 23%를 차지하는 것으로 나타났다.⁷⁾ 그러나 기존에 갑상선기능 이상 질환이 있었던 환자들에서 갑상선의 irAEs가 증가하는 것은 아니며, pembrolizumab 투약 후 갑상선기능저하증이 발생하였던 환자군의 약 50% 이상에서 anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO Ab)가 상승하였다는 단일기관 연구들이 있었다.^{8,9)}

본 증례에서 저자들은 하시모토 갑상선염의 기왕력이 있었던 유방암 환자에서 PD-1 억제제 투약 이후 발생한 급성 갑상선 종대와 이로 인한 호흡곤란을 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

환자: 42세 여자

주소: 경부 종대

현 병력: 내원 8년 전 목의 종대를 주소로 진찰한 후 갑상선기능저하증을 진단받고, 갑상선호르몬제(levothyroxine) 50 μ g을 하루 1회 복용하였다. 2년간 갑상선호르몬제 투약 이후 피로감 및 갑상선종 호전되어 약제를 감량하여 중단하였고, 이후 특별한 변화 없이 지냈다. 내원 6개월 전, 우측 유방암을 진단받고 수술 전 항암화학요법으로 doxorubicin 108 mg, cyclophosphamide 1080 mg, PD-1 억제제 병합 요법을 시행하였다. 치료 시작 전 thyroid stimulating hormone (TSH)은 0.76 (0.35-4.94) μ IU/mL로 정상이었으나, 갑상선종이 촉진되었다. 2차 항암화학요법 시행 이후 갑상선종의 크기가 커졌으며, 혈액 검사상 TSH <0.01 (0.35-4.94) μ IU/mL, free T4 2.16 (0.70-1.48) ng/dL, total T3 178.4 (58-159) ng/dL로 갑상선호르몬 상승 소견을 보였다.

Anti-TPO Ab는 1884 U/mL (참고치: 0-60)로 양성이고, anti-TSH-receptor antibody는 <0.3 IU/L (참고치: 0-1)로 음성이었다. 4차 항암화학요법 시행 3일 후 갑상선종의 부종이 급격히 진행하면서 간헐적인 가슴 두근거림과 열감 발생하였고 내원 당일 급성 과호흡증이 동반되었다.

과거력: 고혈압, 당뇨, 간질환, 결핵의 과거력 없고, 특이사항 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

진찰소견 및 신체 징후

혈압은 120/80 mmHg, 심박수 분당 100회, 호흡수 분당 28회로 빈맥과 과호흡 상태였으며, 체온은 37.4도로 발열은 없었다. 경부진찰에서 갑상선이 전반적으로 커져 있으며 부드럽게 촉진되었고 결절은 뚜렷하게 만져지지 않았다. 갑상선종의 압통, 반발통은 없었다. 흉부진찰에서 폐음과 심음은 정상이었으며 복부 진찰 및 피부도 특이소견은 없었다.

혈액검사 및 심전도 소견

내원 전 인근 병원 응급실에서 시행한 말초 혈액 산소 포화도는 90-92%로 감소되어 있었고, 산소 2 L를 투여한 후 산소 포화도는 100%로 호전되었다. 내원 직후 시행한 동맥혈 검사 결과 pH 7.6, PaO₂ 70 mmHg, PaCO₂ 24 mmHg, HCO₃ 22 mEq/L로 과호흡에 의한 호흡성 알칼리증과 저탄산혈증을 보였다.

말초혈액검사에서 WBC 6870/mm³, hemoglobin 11.8 g/dL, platelet 328,000/mm³이었고, 혈청 전해질 농도는 Na 142 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 105 mEq/L이었다.

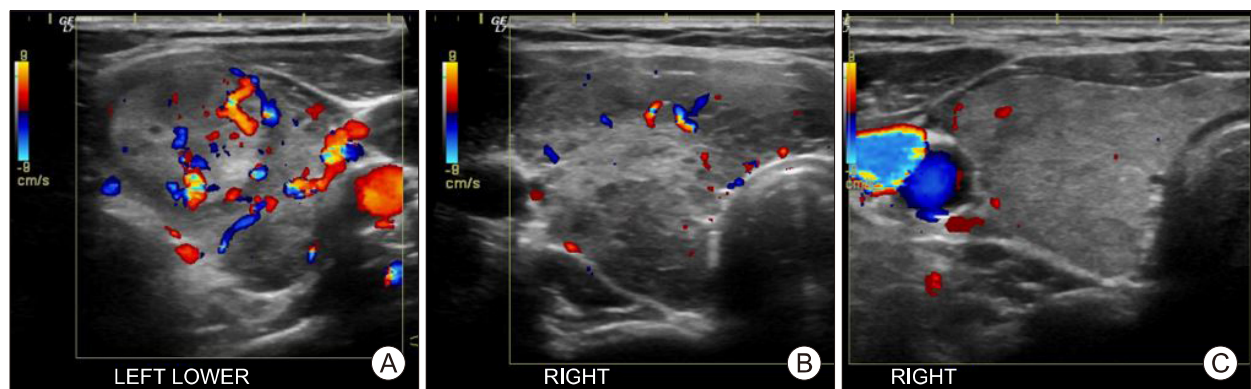


Fig. 1. Representative images of thyroid ultrasonography. (A) Diffuse enlargement of goiter and increased blood flow in left thyroid gland at the time of respiratory distress. (B) The size of right middle lobe was 25.9×28.2×45.7 mm at the time of respiratory distress. (C) Twenty days after treatment with prednisolone, the size of right thyroid middle lobe was 22.9×15.0×43.8 mm and the volume decreased by 54%.

혈청 생화학 소견은 BUN/Cr 17/0.54 mg/dL AST/ALT 23/25 IU/L로 모두 정상 범위였다. 갑상선기능검사 결과 TSH 4.93 (0.4-4.1) μ IU/mL, free T4 0.56 (0.7-1.8) ng/dL로 갑상선 중독증 이후 갑상선기능저하증 소견을 보였다. 심전도는 동빈맥 소견이었다.

영상소견

갑상선 초음파에서 갑상선 종대 및 전반적인 혈류 증가 소견이 확인되었으며(Fig. 1A), 우측 중간엽의 크기는 25.9×28.2×45.7 mm로 측정되었다(Fig. 1B).

결과 및 치료

자가면역성 갑상선기능저하증의 과거력이 있던 환자에서 PD-1 억제제 투약 이후 발생한 약물유발 갑상선염과 갑상선종의 급성 악화로 인한 심인성호흡곤란으로 진단하여, 갑상선종의 부종 조절을 위해 prednisolone 10 mg을 하루 한 번 투약 시작하였다. 스테로이드 투약 3일 후 신체 검진상 갑상선종의 부종은 많이 호전되었다. Prednisolone 10 mg을 7일 투여 후 5 mg으로 감량하여 3일 더 투약한 후 중단하였다. 스테로이드를 중단할 당시 갑상선기능검사 결과 TSH 29.4 (0.4-4.1) μ IU/mL, free T4 0.4 (0.7-1.8) ng/dL로 갑상선기능저하증이 악화되어 갑상선호르몬제를 50 μ g/일로 투약 시작하였다(Table 1). 갑상선 크기는 점차 감소하여, 스테로이드 투약 시작 시점으로부터 20일째 시행한 초음파에서 우측 중간엽의 크기는 22.9×15.0×43.8 mm로 스테로이드 투약 전에 비해 부피가 54% 감소하였다(Fig. 1C). 환자는 이후 4회(총 8회)의 PD-1 억제제 투약 이후 유방의 종괴가 축지되지 않을 정도의 크기로 작아져서 완전 반응(complete response)으로 평가되었고, 이후 유방보존술 및 감시 림프절절제술을 시행하였으며 더 이상 갑상선 종대의 악화는 없는 상태이다. PD-1 억제제 투약 중단 후 2개월째, 갑상선기능저하증

이 지속되어 갑상선호르몬제는 100 μ g/일로 증량하여 유지 중이다.

고 찰

하시모토 갑상선염은 갑상선 종대, 갑상선기능저하 및 조직학적으로 림프구의 광범위한 침윤을 특성으로 하는 질병으로 1912년 하시모토에 의해 처음 보고되었다.¹⁰⁾ 하시모토 갑상선염은 조직학적으로는 광범위한 림프구 침윤과 함께 갑상선 여포의 파괴를 보이고, 대개 anti-TPO Ab 또는 anti-thyroglobulin antibody (anti-Tg Ab)의 높은 역가를 나타내며, 항체 역가가 질병의 활성도와 관련이 있다. 질병의 초기에는 갑상선 자가항체들로 인해 갑상선 여포가 파괴되어 이로 인한 갑상선 중독증 상태 및 갑상선종을 보일 수 있으나 만성경과에서는 갑상선기능저하 및 갑상선 위축으로 나타나는 것이 일반적인 경과이다.^{11,12)} 갑상선종은 갑상선자극호르몬의 자극으로 인해 발생한다고 알려져 있으나 다른 성장인자, 갑상선자극호르몬 수용체의 자가면역항체, 또는 다른 유전적 소인에 의해서도 발생할 수 있다고 보고되고 있다.¹³⁾

Pembrolizumab은 가장 많이 연구된 PD-1 억제제 중 하나이다. Pembrolizumab의 irAEs는 57-79.5% 정도로 보고되고 있으며 이 중 갑상선기능저하증은 5.0-10.1%, 갑상선기능항진증은 2.0-6.5% 내외로 알려져 있다.^{1,2,6,14)} Pembrolizumab에 의해 유발된 갑상선염의 기전은 아직 명확하게 밝혀진 바는 없으나, 갑상선 자가항체의 역할보다는 pembrolizumab이 PD-1과 결합하여 면역체계를 조정하는 과정에서, 갑상선을 공격하는 자가면역 T세포를 활성화시켜 발생할 가능성이 제시되고 있다.⁸⁾ 그러나 de Filette 등⁷⁾이 보고한 논문에 따르면 pembrolizumab 투약 후 발생한 갑상선 irAE를 보인 17명 중 10명에서 anti-TPO Ab를 측정하였을 때, 이

Table 1. The changes in thyroid function and thyroid autoantibodies with treatment of steroid and levothyroxine

	Reference range	Before PD-1 inhibitor	Weeks after PD-1 inhibitor					
			4	8	10	12	15	23
TSH (μ IU/mL)	0.35-4.94	0.3	<0.01	4.93	29.44	35.61	37.8	8.91
Free T4 (ng/dL)	0.70-1.48	1.23	2.16	0.56	0.4	0.75	0.68	0.88
Total T3 (ng/dL)	58-159	85.5	178.4	52.3	<25.0	51.7	53.3	77.2
Anti-TPO Ab (U/mL)	0-60	1884					1277	658
Anti-Tg Ab (U/mL)	0-60						114	87
Prednisolone (mg/day)				10	5	Stop		
Levothyroxine (μ g/day)					50	50	75	100

중 4명이 항체의 상승을 보였으며 anti-Tg Ab의 경우 10명 중 3명에서 상승 소견을 보여 갑상선 자가항체의 양성 및 상승소견이 이후 갑상선기능저하로 진행되는 과정에서 의미 있는 예후인자일 가능성을 제시하였다.

한편, Guaraldi 등¹⁵⁾은 ipilimumab을 포함한 1차 치료에 실패한 진행 병기의 흑색종 환자들에서 nivolumab 또는 pembrolizumab 투약 후 발생한 갑상선염과 항암 치료 반응의 연관성을 분석하였는데, BRAF 돌연변이와 갑상선염의 발생이 좋은 치료반응과 관련이 있는 것으로 보고하였다. 본 증례에서도 PD-1 억제제 투약 이후 심한 갑상선종의 부종과 갑상선염, 그리고 갑상선 기능저하증으로의 이환 등 중증의 이상반응을 보인 반면, 유방암 병소는 완전 반응을 보여서 갑상선의 irAEs의 발생과 PD-1 억제제의 치료 반응이 관련이 있을 가능성을 시사하였다. 본 증례는 특히 기저 하시모토 갑상선염이 있던 환자로, 추후 이러한 환자군에서 갑상선염 발생 및 재발 여부가 면역관문 억제제의 치료 반응과 연관성이 있는지에 대한 후속 연구가 필요하겠다.

PD-1 억제제 투약 후 갑상선염과 갑상선기능저하증의 발생 그리고 갑상선종의 악화는 종종 관찰되고 있으나 본 증례처럼 급성 갑상선종의 악화와 이로 인한 호흡곤란의 동반은 흔하지 않아 보고하는 바이다. 본 증례는 약제에 의해 유발된 급성 갑상선종의 악화가 특히 암환자에서 심적으로 큰 불안감을 초래하여 호흡곤란 등의 신체화 증상을 일으킬 수 있음을 보여주었다. 이의 치료 및 예방을 위해서는 기저 하시모토 갑상선염 또는 갑상선 자가항체의 유무가 면역관문 억제제 치료와 연관된 급성 갑상선 종대 악화의 위험인자가 되는지, 또 다른 임상적, 분자 생물학적 위험 인자로는 무엇이 있는지에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: PD-1 억제제, 면역치료제 연관 이상 반응, 하시모토 갑상선염, 갑상선종.

References

- 1) Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018-28.
- 2) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
- 3) Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1497-508.
- 4) Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125-32.
- 5) Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
- 6) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- 7) de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, Everaert H, Velkeniers B, Neyns B, et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4431-9.
- 8) Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(8):2770-80.
- 9) Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):1738-41.
- 10) Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912;97:219-48.
- 11) Rapoport B. Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *Annu Rev Med* 1991;42:91-6.
- 12) Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3221-6.
- 13) Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(1):67-71.
- 14) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
- 15) Guaraldi F, La Selva R, Sama MT, D'Angelo V, Gori D, Fava P, et al. Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution. *J Endocrinol Invest* 2018;41(5):549-56.