

Genitoüriner Sistem Kanserleri

ONKOLOJİ PERSPEKTİFİNDEN NİVOLUMAB İLİŞKİLİ SUBAKUT TİROİDİT: BİR OLGU SUNUMU

Gizem Yılmaz Zenger¹, Arzu Oğuz¹, Zafer Akçalı¹

¹Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi

Giriş-Amaç

Giriş:

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI), immün ilişkili advers etkiler (irAE'ler) ile ilişkilidir ve endokrin sistem bu etkilerin sık görüldüğü hedef organlardan biridir. En sık bildirilen endokrin irAE'ler hipofizit ve tiroid disfonksiyonlarıdır. Tiroid tutulumları çoğunlukla hipotiroidi veya hipertiroidi şeklinde ortaya çıkarken, subakut tiroidit daha nadir bildirilmektedir. Bu yazıda, nivolumab tedavisi sırasında subakut tiroidit gelişen bir olgu sunulması amaçlanmıştır.

Vaka sunumu:

Yetmiş bir yaşında erkek hasta, 2021 yılında sol renal hücreli karsinom nedeniyle opere edilmiş olup patolojik evrelemesi T3aN0M0, Grade 2 olarak raporlandı. Takiplerinde Ağustos 2025 akciğer hiler bölgede yeni gelişen lezyon saptandı. Alınan biyopside renal hücreli karsinom metastazı gelen hastaya güncel tedavi koşulları da göz önünde bulundurularak kabozantinib 40 mg/gün ve nivolumab 240 mg 14 günde bir başlandı. Hastanın bu süreçte aralıklı tiroid fonksiyon testlerine bakıldı, ötiroid olarak değerlendirildi. 5 kür tedavi sonrası görüntülemeler ile değerlendirilen hastada belirgin yanıt gelişmesi sonrası tedaviye devam kararı alındı. Takiplerinde gribal herhangi bir şikayeti olmadan boyun ağrısı gelişen hastadan boyun ultrasonografi, tiroid fonksiyon testleri , CRP, sedimentasyon ile değerlendirildi. Boyun ultrasonun 'subakut granülomatöz tiroidit ' şeklinde raporlanan hastada CRP değeri 100 mg/dL (referans aralığı 0-5) , sedimentasyon 26 mm/saat (0-20), TSH 0,023 mU/L (0,35-4,94), serbest T4 2,12 ng/dL (0,7-1,48), serbest T3 ng/dL (1,58-3,91) şeklinde sonuçlandı. Subakut tiroidit olarak değerlendirilen hastanın tedavisine ara verildi, endokrine yönlendirildi, prednol ve ibuprofen başlandı.İlk hafta sonunda semptom ve inflamatuvar belirteçlerde belirgin gerileme izlendi, ancak kısa süre sonra semptomların tekrarlaması üzerine kortikosteroid tedavisi yeniden başlandı. Kabozantinib tedavisi hastaya tekrar başlandı; nivolumab açısından prednol doz azalımına (10 mg altına inmesi halinde) göre başlanması planlandı.

Tartışma sonuç :

Nivolumab ilişkili hipertiroidi görülme sıklığı %11, hipotiroidi görülme sıklığı %11 şeklinde olup subakut tiroidit vaka bazlı bildirilmiştir.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerine bağlı subakut tiroidit gelişiminde, PD-1 yollarının inhibisyonu sonucu sitotoksik T-hücre aktivitesinin artması ve tiroid folliküler hücrelerine karşı gelişen immün yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. Anti-tiroid antikorlarının her zaman pozitif olmaması, hasarın antikor aracılı olmaktan ziyade hücrel immüniteyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Literatürde bildirilen olgular incelendiğinde (Tablo), nivolumab ve diğer PD-1 inhibitörleri altında gelişen subakut tiroiditin genellikle tedavinin ilk 1-3 ayı içerisinde ortaya çıktığı, klinik olarak boyun ağrısı ve tirotoksikoz ile seyrettiği görülmektedir. Laboratuvar bulgularında baskılanmış TSH, yüksek serbest T4 ve T3 düzeyleri ile birlikte inflamatuvar belirteçlerde (CRP, sedimentasyon) artış izlenebilir.

Tedavi yaklaşımı genellikle semptomlara yöneliktir. Hafif olgularda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar yeterli olurken, orta-ağır semptomlarda kortikosteroid tedavisi etkili ve hızlı yanıt sağlayabilmektedir. Çoğu olguda tiroid fonksiyonları zamanla normale dönse de, kalıcı hipotiroidi gelişebileceği için uzun dönem izlem önemlidir.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları, ICI'ya bağlı endokrin advers olayların çoğunda tedavinin kesilmesini gerektirmediğini; ancak orta ve ağır semptomatik olgularda immünoterapinin geçici olarak durdurulması ve sistemik kortikosteroid tedavisinin düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Her iki kılavuz da, kortikosteroid dozu ≤ 10 mg/gün prednizolon eşdeğerine indirildikten sonra, klinik olarak stabil hastalarda immünoterapinin yeniden başlatılabileceğini belirtmektedir.

Literatürde bildirilen nivolumab ilişkili subakut tiroidit olgularında, immünoterapinin yeniden başlama zamanına dair veriler sınırlıdır. Mevcut raporlar, semptomların kontrol altına alınmasının ardından çoğu hastada immünoterapinin güvenle sürdürülebileceğini düşündürmektedir. Bu olgu, nivolumab tedavisi sırasında gelişen nadir bir subakut tiroidit tablosunu göstermesi açısından önemlidir ve klinisyenlerin immünoterapi alan hastalarda tiroid ile ilişkili semptomlar konusunda farkındalığını artırmayı amaçlamaktadır.

Kaynakça

Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid*. 2018;28(10):1243–1251.

Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(8):2770–2780.

Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1714–1768.

Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28(3):583–589. doi:10.1093/annonc/mdw640

Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab.

Internal Medicine. 2019;58(8):1089–1094.
doi:10.2169/internalmedicine.1725-18

Sato K, Mano T, Iwama S, et al.
Subacute thyroiditis induced by nivolumab in a patient with renal cell carcinoma.
Case Reports in Endocrinology. 2021;2021:1–5.
doi:10.1155/2021/9984562

Anahtar Kelimeler : subakut tiroidit, immunoterapi, nivolumab

Tables :

literatürdeki subakut tiroidit vakaları

Yazar(yı l)	ICI	Maligni te	Şikayet başlang ıcı	Klini k	Tedavi	ICI yeniden başlama	Sonuç
Ikemoto ve ark(202 5)	Pembrolizumab	Renal hücreli karsino m	27.hafta	boyu n ağrıs ı	NSAİİ, prednizol on	klirik düzelince(net tarih verilmemiş)	ötiroid
endocrin e practice(2025)	Pembrolizumab	Meme ca	1.hafta	boyu n ağrıs ı	NSAİİ, prednizol on	klirik düzelme sağlanınca(net tarih yok)	ötiroid
Sato ve ark.(202 1)	Nivolumab	Renal hücreli karsino m	6.hafta	boyu n ağrıs ı	NSAİİ	2-3 hafta sonra	ötiroid
Precent case(202 6)	Nivolumab+kaboza ntinib	Renal Hücreli Karsino m	10. hafta	boyu n ağrıs ı	NSAİİ, prednizol on	Prednizolon <10 mg/gün olunca başlanması planlandı(kabozan tinib başladı)	takip edilme kte