

Liečba sunitinibom a hypotyreóza – kazuistika a prehľad literatúry

Treatment with Sunitinib and Hypothyroidism – a Case Report and Overview of Literature

Kreze A. jr.¹, Stáhalová V.², Zadražilová A.¹, Koskuba J.¹, Kosák M.¹

¹ II. interní oddělení, FN Na Bulovce, Praha

² Ústav radiační onkologie, Praha

Súhrn

Autori v práci uvádzajú kazuistiku pacienta so svetlobunečným karcinómom obličky, kde po nefrektómii vznikli lokálne metastázy. Liečbou voľby bol sunitinib. Po 20. cykle terapie sa verifikovala ťažká hypotyreóza, vyžadujúca substitúciu tyroxínom. Zvýšené hodnoty TSH sa nájdu až u 70 % a hypotyreóza až u 40 % takto liečených pacientov. Popisovaný je aj mechanizmus účinku sunitinibu. Ukazuje sa korelácia „nežiaduceho účinku“ lieku na lepší výsledok terapie karcinómu, ale prospektívne štúdie chýbajú. Väčšina autorit súhlasí, že je nutné sledovať funkciu štítnej žľazy pri podávaní sunitinibu.

Klíčové slová

sunitinib – hypotyreóza – karcinóm obličky

Summary

In the article the authors present the case of a patient with clear cell renal carcinoma, where after nephrectomy local metastases appeared. The treatment of choice was sunitinib. After 20 cycles of therapy heavy hypothyroidism was verified which required substitution by thyroxine. Elevated levels of TSH appeared in up to 70% and hypothyroidism in up to 40% of thus treated patients. Also described is the mechanism of action of sunitinib. There seems to exist a correlation between the „adverse effects“ of the drug and a better result of the therapy of cancer, however, prospective studies are absent. Most experts agree that the thyroid function during treatment with sunitinib needs to be monitored.

Key words

sunitinib – hypothyroidism – renal carcinoma

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.



MUDr. Alexander Kreze jr.
II. interní oddělení
FN Na Bulovce
Budínova 2
180 00 Praha 8
e-mail: krezejr@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 20. 2. 2009

Přijato/Accepted: 31. 3. 2009

Úvod

26. 1. 2006 schválila Food and Drug Administration (FDA) sunitinib (Sutent) v liečbe refrakterných alebo intolerantných gastrointestinálnych stromálnych tumorov a pokročilých renálnych karcinómov [1]. Sunitinib je orálne podávaný inhibítor tyrozínových kináz, spoločne s receptorom pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – VEGFR) a receptorom pre doštičky – derivovaný rastový faktor (Platelet-Derived Growth Factor Receptor – PDGFR) [2]. Inhibované sú aj tyrozínové kinázy RET (Receptor Tyrosine Kinase Rearranged During Transfection – RET), vrátane receptoru pre kmeňovo bunecný faktor (Stem Cell Factor Receptor – KIT), Fms podobnej tyrozínovej kinázy 3 (Fms-Like Tyrosine Kinase 3 – FLT3) a kolónie stimulujúceho faktoru (Colony Stimulating Factor – CSF) [3]. Receptorové tyrozínové kinázy hrajú kľúčovú úlohu v patogeneze svetlobunecného – renálneho karcinómu mechanizmom von Hippel-Lindau (VHL) génu. VHL je inaktivovaný vo viacej ako 80 % sporadických prípadoch svetlobunecného karcinómu deléciou, mutáciou alebo metyláciou. Tento tumor – supresorový gén kóduje proteín, ktorý je zahrnutý v regulácii produkcie VEGF, PDGF a ostatných hypoxiou-inducibilných proteínov. Inaktivácia VHL génu zapríčiňuje overexpresiu agonistov VEGFR a PDGFR a výsledkom je perzistentná stimulácia receptorov, ktorá urýchľuje tumorovú angiogenézu, rast tumoru a metastázy [4]. Podáva sa v štvortýždňových cykloch v dávke 50 mg/den s následnou dvojtýždňovou prestávkou. Ako najčastejšie nežiaduce účinky sa uvádzajú: gastrointestinálne poruchy – hnačky, stomatitída, porušená chuť, zmeny farby pokožky a vlasov, myalgie, únava a elevácia TSH až manifestná primárna hypotyreóza. Výskyt zvýšeného TSH sa udáva od 19 % [5] do 70 % [6] a hypotyreóza v 32 % [7] až 40 % [8]. Mechanizmus dysfunkcie štítnej žľazy je neznámy. Možné mechanizmy zahŕňujú inhibíciu RET protoonkogénu, deštruktívnu tyreoiditídu, apoptózu folikulárnych buniek, inhibíciu peroxidázy, porušené vychytávanie jódu [9] a priamy efekt na sodíkovojodidovom symportéry [8].

Kazuistika

Pacient V. J., narodený 1952, bol poslaný k endokrinologickému vyšetreniu onkológom pre podozrenie na hypotyreózu. Anamnesticky je pacient liečený hypertoniou, po cholecystektómii s hyperurikémiou a po flebotrombóze žíl ľavej dolnej končatiny. V roku 2005 bola vykonaná pravostranná nefrektómia pre G3 konvenčný, svetlobunecný karcinóm s prerastaním do puzdra obličky a cievnej stopky. Od júla 2006 pre zistené metastázy do regionálnych lymfatických uzlín začala cyklická liečba sunitinibom s dobrou terapeutickou odpoveďou a regresiou lokálneho nálezu. Subjektívne pacient udával väčšiu únavnosť, suchosť pokožky a depresívne ladenie. Klinicky je hrubší hlas, ľahko spomalené psychomotorické tempo, hrubšia pokožka s pretibiálnym olupovaním, ragády v medziprstí a dlaňových ryhách. Jazva po nefrektómii je zhojená bez komplikácií. Fyzikálne nie je štítna žľaza hmatateľná, ostatný nález je fyziologický. V rozpore s relatívne chudobnou klinickou symptomatológiou je prekvapivý laboratórny nález. Vstupné vyšetrenie ozrejmuje TSH 209,7 mU/l (norma 0,32–5,0 mU/l), fT4 5,2 pmol/l (norma 9–19 pmol/l), fT3 2,72 pmol/l (norma 2,63–5,7 pmol/l). Protilátky proti tyreoglobulínu a peroxidáze boli menej než 1 U/ml (norma pre aTG 0–34 U/ml, aTPO 0–12 U/ml). Z ostatných nefyziologických laboratórnych parametrov bol prolaktín 24,8 µg/l (norma 2,6–7,2 µg/l) a ľahká normocytárna normochromná anémia (hemoglobín 100 g/l). Sonograficky bola štítna žľaza nezväčšená (volum 6,7 ml), s ľahko hypoechogénym parenchýmom hrubšej štruktúry. Pri krátkodobej hospitalizácii sme zahájili substitúciu levotyroxínom v dávke 100 µg/d. Po týždennej kontrole TSH pokleslo na 133,2 mU/l. Pri ďalšej kontrole (za mesiac) sa pacient cítil subjektívne lepšie, ustúpila únava a zrýchlilo sa psychomotorické tempo. Laboratórne bol TSH 63,4 mU/l. Onkológ zahájil 21. cyklus chemoterapie v redukovanej dávke 37,5 mg/d. My sme ponechali identickú dávku substitúcie, s plánovanými mesačnými kontrolami. Výhľadovo skontrolujeme prolaktín, ktorého eleváciu prisudzujeme ťažkej hypotyreóze.

Diskusia

Sunitinib je perspektívnym liekom v terapii pokročilých štádií svetlobunecného karcinómu obličky i s metastázami. Podľa literatúry má ale ako častý prejav vznik laboratórnej alebo klinickej hypotyreózy a podľa citovaných autorov, by sa v prípade liečby sunitinibom z akejkoľvek indikácie malo sledovať TSH. V prípade klinicky manifestnej hypotyreózy by sa mala nasledovať substitučná terapia. Zaujímavé sú fakty [7,10], že v predklinických modeloch sa ukázalo, že tyreoidné hormóny indukujú rast tumoru a angiogenézu mechanizmom bunecného membránového receptora pre tyreoidné hormóny na $\alpha_v\beta_3$ integríne, amplifikáciu aktivity epidermálneho rastového faktoru a jeho receptora, stimuláciu migrácie tumoróznych buniek, priamy trofický efekt na tumorózne bunky, bunčový špecifický antiapoptotický účinok a fosforyláciu receptora inzulínu podobného faktoru 1, čo viedlo k rastovej podpore. Vice versa, navodenie hypotyreózy môže spomaliť rast prostaty. U pacientov s karcinómom krku a hlavy bolo dlhšie prežívanie po ožiarení navodenej hypotyreózy ako u eutyroidných, u žien s hypotyreózou bolo redukované riziko vzniku karcinómu prsníka a nakoniec, u pacientov s renálnym karcinómom liečených interleukínom 2 a vznikom hypotyreózy, bola korelácia s priaznivejšou odpoveďou na liečbu. Pozorovala sa pozitívna korelácia medzi sunitinib indukovanou hypotyreózou a klinickými výsledkami. Ponúka sa možnosť, že hypotyreóza je dobrým biologickým prognostickým markerom pri liečbe sunitinibom. Preto by sa malo stať samozrejmosťou sledovanie v priebehu liečby koncentrácie TSH. Nie je zodpovedaná „bezpečná norma TSH“ pri liečbe sunitinibom. Ak sa držíme doporučení Americkej tyreoidologickej spoločnosti, TSH nad 10 mU/l je dôvodom liečby, a substitúcia tyroxínom je potrebná pri klinických príznakoch hypotyreózy.

Záver

Podobne ako spolupracuje kardiológ s endokrinológom pri liečbe amiodaronom, je vhodná spolupráca onkológa s endokrinológom pri liečbe sunitinibom.

LIEČBA SUNITINIBOM A HYPOTYREÓZA – KAZUISTIKA A PREHĽAD LITERATÚRY

Literatúra

1. Goodman VL, Rock EP, Dagher R et al. Approved summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal carcinoma. Clin Cancer Res 2007; 13(5): 1367–1373.
2. Bergman L, Hariharan S, Weingang-Kohler K et al. Safety and efficacy of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) with brain metastases (mets): results of an expanded-access study. Onkologie 2008; 31 (Suppl 4): 233–234.
3. Chow LQ, Eckhard SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2858–2859.
4. Motzer RJ, Huston TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. NEJM 2007; 356(2): 115–124.
5. Rini BI. Response: Re: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. JNCI 2007; 99(12): 976–977.
6. Wong E, Rosen LS, Mulay M et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. Thyroid 2007; 17(4): 351–355.
7. Garfield DH, Wolter P, Schofinski P et al. Correspondence: Documentation of thyroid function in clinical studies with sunitinib: why does it matter. J Clin Oncol 2008; 26(31): 5131–5132.
8. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G et al. A novel tyrosin-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. JCEM 2007; 92(9): 3531–3534.
9. Defuentes G, Bladé JS, Berets O. Tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. NEJM 2007; 357(15): 1556–1557.
10. Garfield DH, Hercbergs A, Davis PJ. Re: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. JNCI 2007; 99(12): 975–976.