

## · 论著 ·

# 舒尼替尼致转移性肾细胞癌患者甲状腺功能异常的临床分析

吴翔 于楠 高莹 李学松 黄立华 宋毅 龚侃 谌诚 虞巍 宋刚  
赵峥 张争 张骞 王刚 何志嵩 周利群 金杰

**【摘要】 目的** 总结接受舒尼替尼治疗的转移性肾细胞癌患者的甲状腺功能变化规律,评价舒尼替尼对甲状腺功能的影响。**方法** 前瞻性收集北京大学第一医院泌尿外科2008年6月至2010年4月37例转移性肾细胞癌接受舒尼替尼治疗的患者的临床资料,其中22例患者于基线及每个治疗周期第28天进行甲状腺功能检测。对甲状腺功能异常发生情况进行分析。**结果** 22例患者接受舒尼替尼的中位治疗时间为7个周期(10.5个月),共18例(81.8%)患者出现甲状腺功能减低,其中亚临床甲状腺功能减低14例(63.6%),临床甲状腺功能减低4例(18.2%),予左旋甲状腺素片替代治疗;6例(27.3%)患者出现一过性亚临床甲状腺毒症后转为甲状腺功能减退,无持续甲状腺功能亢进患者。甲状腺功能减低的风险随舒尼替尼用药时间延长而增加,出现甲状腺功能减退的中位时间为3个周期(1~7个周期)。治疗3个周期内,50.0%(11/22例)的患者出现甲状腺功能减退;4~6个周期时,约72.7%(16/22例)患者出现甲状腺功能减退。**结论** 舒尼替尼致甲状腺功能减退的发生率较高,程度可较严重,应引起临床重视。舒尼替尼相关性甲状腺功能减退可以用激素替代进行治疗,因此应避免舒尼替尼减量或停药。

**【关键词】** 癌,肾细胞; 甲状腺功能减退症; 舒尼替尼

**Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma** WU Xiang, YU Nan, GAO Ying, LI Xue-song, HUANG Li-hua, SONG Yi, GONG Kan, SHEN Cheng, YU Wei, SONG Gang, ZHAO Zheng, ZHANG Zheng, ZHANG Qian, WANG Gang, HE Zhi-song, ZHOU Li-qun, JIN Jie. Department of Urology, Peking University First Hospital, Institute of Urology, Peking University, National Urological Cancer Center, Beijing 100034, China

Corresponding author: LI Xue-song, Email: pineneedle@sina.com; ZHOU Li-qun, Email: zhoulqmail@china.com

**【Abstract】 Objective** To describe the prevalence and clinical presentation of thyroid dysfunction related to sunitinib therapy. **Methods** A total of 37 patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) were treated with sunitinib between June 2008 and April 2010. Twenty-two of which get prospective monitored the thyroid function including TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> at baseline and on day 28 of each cycle. **Results** The median treatment time of the 22 patients was 7 cycle (10.5 months). 81.8% (18/22) of patients developed hypothyroidism, including 14 developed sub-clinical hypothyroidism and the other 4 got clinical hypothyroidism who need received L-thyroxine replacement therapy. 6 (27.3%) patients experienced transient, mild TSH suppression before developing hypothyroidism. Median time to develop hypothyroidism is 3 cycles (18 weeks). Eleven of 22 (50.0%) patients developed hypothyroidism between cycle 1-3, 16 of 22 (72.7%) patients were affected during cycle 4-6, and another 2 patients developed increased levels of TSH after cycle 7. **Conclusions** Hypothyroidism is a frequent complication of sunitinib

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.03.005

作者单位: 100034 北京大学第一医院泌尿外科 北京大学泌尿外科研究所 国家泌尿男生殖系肿瘤中心 (吴翔、李学松、黄立华、宋毅、龚侃、谌诚、虞巍、宋刚、赵峥、张争、张骞、王刚、何志嵩、周利群、金杰), 内分泌科 [于楠 (共同第一作者)、高莹]

通讯作者: 李学松, Email: pineneedle@sina.com; 周利群, Email: zhoulqmail@china.com

therapy, but it may be a good prognostic factor instead of a bored complication, and can be deal with hormone replacement therapy easily. Regular surveillance of thyroid function is warranted in patients receiving the drug.

【Key words】 Carcinoma, renal cell; Hypothyroidism; Sunitinib

转移性肾细胞癌患者的预后极差,传统细胞因子治疗有效率低,有效时间短。舒尼替尼是强效三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争性抑制剂,已被证实治疗晚期肾癌患者的客观反应率(ORR)可达40%,因此被推荐为一线治疗方案<sup>[1-2]</sup>。国外文献报道在接受舒尼替尼治疗过程中,部分患者会出现甲状腺功能异常,发生率在36%~85%<sup>[3-6]</sup>。国内目前还缺乏相关的临床研究,本文总结了接受舒尼替尼治疗晚期肾癌患者的甲状腺功能变化规律,评价舒尼替尼对甲状腺功能的影响。

### 对象和方法

1. 研究对象:前瞻性收集2008年6月至2010年4月在北京大学第一医院接受舒尼替尼治疗的37例转移性肾癌患者的临床资料。其中22例患者能获得完整的基线及每个治疗周期的甲状腺功能测定,包括促甲状腺激素(thyrotropic-stimulating hormone, TSH)、T3(triiodothyronine)、T4(tetraiodothyronine)结果。对TSH>10 mIU/L或甲状腺功能减退相关症状明显者(如乏力、黏液性水肿、畏寒等),予左旋甲状腺激素替代治疗。

2. 方法:22例患者的舒尼替尼(商品名索坦, Pfizer)治疗均采用4/2给药方案,即口服舒尼替尼50 mg qd共4周,停用2周,6周为一周期。治疗期间根据不良反应严重程度以及与舒尼替尼的相关性进行剂量调整或暂停用药,直至疾病进展(PD)或出现不可耐受毒副作用。

3. 统计学处理:应用Kaplan-Meier生存分析对发生甲状腺功能减退与舒尼替尼用药周期的关系进行评价。

### 结 果

1. 一般资料:22例患者中位年龄55岁(29~74岁),男18例,女4例。中位治疗时间7个周期(3~13个周期)。所有患者基线甲状腺功能均正常,无服用可能影响甲状腺功能药物的病史。

2. 甲状腺功能变化:随访过程中,出现甲状腺功能异常患者共18例(81.8%),其中亚临床甲状腺功能减退,无需干预者(即TSH升高,伴或不伴T3、T4下降,无临床症状)14例,临床甲状腺功能减

退(即T3、T4下降,伴临床症状),予左旋甲状腺素片替代治疗者4例(18.2%),并根据TSH水平、临床症状调整剂量;有6例(27.3%)患者出现一过性亚临床甲状腺毒症(即TSH降低,而T3、T4正常,且无甲状腺功能亢进症状)后转为甲状腺功能减退,无持续甲状腺功能亢进患者。治疗过程中患者TSH的最高值范围在1.98~200 mIU/L,中位值为8.17 mIU/L。TSH升高明显的患者,多伴有不同程度的乏力、水肿、畏寒等甲状腺功能减退症状。

甲状腺功能减退的患病率随用药时间延长而增加,用药至出现甲状腺功能异常的中位时间为2个周期(12周,范围为1~7个周期),用药至出现甲状腺功能减退的中位时间为3个周期(18周,范围为1~7个周期)。治疗3个周期内,11例(50.0%)患者出现甲状腺功能减退;在4~6个周期时,共有16例(72.7%)患者出现甲状腺功能减退,另有2例(9.1%)患者在治疗的第7个周期后出现甲状腺功能减退。发生甲状腺功能减退与舒尼替尼用药情况的Kaplan-Meier曲线见图1。

### 讨 论

舒尼替尼是强效ATP竞争性抑制剂,可抑制多种与肿瘤增殖、血管生成和转移有关的酪氨酸激酶活性,其治疗转移性肾细胞癌的ORR可达40%<sup>[1-2]</sup>,不良反应可控,已被推荐为一线治疗方法。舒尼替尼在国内应用时间尚短,但初步的临床研究结果显示对转移性肾癌可取得较高的客观控制率,不良反应可控制,严重不良反应少见<sup>[3]</sup>。舒尼替尼治疗的常见不良反应包括血液学毒性、手足综合征、高血压、胃肠道不适等。2006年Desai等<sup>[4]</sup>首次报道了舒尼替尼对甲状腺功能的影响,在胃肠间质瘤患者中甲状腺功能减退发生率为36%,随后报道的肾细胞癌患者甲状腺功能减退发生率高达85%,显著高于普通人群(4%~8.5%)<sup>[5-7]</sup>,而国内尚未见到相关报道。

本研究中,所有患者基线甲状腺功能均正常,在随访中共18例(81.8%)患者出现甲状腺功能异常,发病率显著高于普通人群,其中接受甲状腺素替代治疗者4例(18.2%)。治疗过程中患者无其他可能影响甲状腺功能药物的接触史,仅定期行碘

造影剂增强 CT 评估疗效。有报道定期接触大剂量的碘造影剂可导致一过性 TSH 升高,对 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 水平无明显影响<sup>[8]</sup>,尚无可引起持续甲状腺功能减退报道,与本组部分患者 TSH 持续升高,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 下降不符。因此上述患者的甲状腺功能异常仍考虑为舒尼替尼引起的可能性大。本研究中有 27.3% 的患者出现一过性 TSH 降低,后转为甲状腺功能减退,无持续甲状腺功能亢进患者,与 Desai 等<sup>[4]</sup>报道的相近,提示舒尼替尼可能引起甲状腺炎,破坏甲状腺细胞使甲状腺激素释放入血,导致一过性甲状腺毒症。Grossmann 等<sup>[9]</sup>认为舒尼替尼引起一过性甲状腺毒症的原因是甲状腺炎,理由有:(1)病程中在出现一过性甲状腺毒症后甲状腺功能迅速好转,并转向甲状腺功能减退,与慢性淋巴细胞性甲状腺炎及产后甲状腺炎的病程相似。(2)其甲状腺球蛋白水平增高。(3)FT<sub>4</sub>与 FT<sub>3</sub>的比值升高。(4)甲状腺摄碘率下降等。血管生成拮抗剂如 Thalidomide 与 Lenalidomide 可引起甲状腺功能减退已有较多报道<sup>[10-11]</sup>。目前舒尼替尼诱发甲状腺炎的机制尚不清楚,其作用靶点,如血管内皮生长因子受体(VEGFR)1~3型,血小板来源生长因子受体(PDGFR) $\alpha$ 、 $\beta$ ,干细胞因子受体(KIT)在正常甲状腺腺泡细胞上亦有表达<sup>[12]</sup>。Kamba 等<sup>[13]</sup>发现接受 VEGFR 拮抗剂治疗小鼠的所有器官中,甲状腺组织血管萎缩、退化程度最为明显,结论认为甲状腺功能对 VEGF 途径的阻断相当敏感。Desai 等<sup>[4]</sup>用超声检测 2 例患者出现甲状腺腺体萎缩,完全消失,亦支持舒尼替尼可对正常甲状腺组织产生破坏作用。Wong 等<sup>[14]</sup>通过体外实验证实舒尼替尼可抑制甲状腺过氧化物酶的活性,阻止甲状腺激素的合成。其他可能的机制有抑制甲状腺摄取碘<sup>[7]</sup>、干扰 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 代谢<sup>[15]</sup>、干扰甲状腺激素对垂体的反馈作用<sup>[16]</sup>等。

甲状腺功能减退是较为少见的药物副作用。已知可影响甲状腺功能的药物有:锂剂、干扰素- $\alpha$ 、IL-2 等。其中干扰素- $\alpha$ 可通过免疫调节,影响甲状腺功能,文献报道近 15% 接受干扰素- $\alpha$  治疗的患者可出现甲状腺功能减退,其中约 40% 的患者可检测到甲状腺抗体<sup>[17]</sup>。与干扰素不同,Desai 等<sup>[4]</sup>检测了 2/42 例舒尼替尼治疗的患者甲状腺相关抗体为阳性;Rini 等<sup>[5]</sup>报道了 29.5% (13/44) 患者 Tg-Ab 阳性,且与甲状腺功能异常的发生率及严重程度并无关系。Wolter 等<sup>[17]</sup>亦报道了 TPO-Ab、Tg-Ab、TR-Ab 在接受治疗患者中的阳性率仅为 2%~4%。

Mannavola 等<sup>[7]</sup>研究亦显示基线甲状腺功能正常的患者在治疗全程中,甲状腺相关抗体均为阴性。以上证据均提示舒尼替尼并非通过免疫因素引起甲状腺功能减退。

随着舒尼替尼治疗周期延长,发生甲状腺功能减退的风险逐步升高,本组患者治疗 3 个周期内,11 例(50.0%)患者出现甲状腺功能减退;在 4~6 个周期时,16 例(72.7%)患者出现甲状腺功能减退,另 2 例(9.1%)患者在治疗的第 7 个周期后出现甲状腺功能减退。服药至出现甲状腺功能异常的中位时间为 2 个周期(12 周),至出现甲状腺功能减退的中位时间为 3 个周期(18 周)。国外报道的相应时间约为 4~52 周<sup>[4-7]</sup>,其中一些回顾性研究报道的时间偏长(20~52 周),而前瞻性研究的结果偏短(4~16 周)。考虑与甲状腺功能的监测方法有关,多数回顾性研究仅在每个治疗周期的第 1 天监测甲状腺功能,而经过 2 周的停药,部分患者的甲状腺功能可能得到一定程度的恢复,直至甲状腺出现不可逆的损害,TSH 持续升高;故 Wolter 等<sup>[17]</sup>推荐在每个周期的第 1 天与第 28 天均进行甲状腺功能监测,以更为细致地掌控整个治疗周期内激素水平的变化,并可尽早发现潜在甲状腺功能异常。

Wolter 等<sup>[17]</sup>认为甲状腺功能减退发生与否与舒尼替尼的剂量无关,且较甲状腺功能正常的患者,出现甲状腺功能减退的患者更易因重度的血液学毒性及非血液学副作用而出现药物的减停,提示此类患者对药物更为敏感,治疗可能更为有效。Valentina 等<sup>[18]</sup>报道的 25 例肾细胞癌患者中,甲状腺功能减退患者的中位无进展生存期明显长于甲状腺功能正常者(8.55 个月 vs. 7.03 个月,  $P < 0.05$ ),提示甲状腺功能减退可能是患者对药物敏感,预后良好的指标。治疗过程中,对 TSH 高于正常上限,但  $<10$  mIU/L 者,建议严密随访;对于 TSH  $>10$  mIU/L 者,可根据患者年龄、有无心脏疾病等因素,逐步增量进行甲状腺激素替代治疗,每 6~8 周根据临床和实验室检查进行剂量调整,以 TSH 恢复正常,甲状腺功能减退症状消失为宜。

舒尼替尼致甲状腺功能减退的发生率较高,程度可较严重,值得引起临床重视。激素替代疗法简易有效,故不建议进行药物停用或减量。但仍需扩大样本数和进一步的随访以观察患者的甲状腺功能变化规律,且应进一步评价甲状腺功能减退与疗效关系。

(本文图片见光盘)

## 参 考 文 献

- [1] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a Multitargeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1):16-24.
- [2] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in Patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*, 2006, 295(21):2516-2524.
- [3] 李学松, 宋毅, 龚侃, 等. 舒尼替尼治疗转移性肾脏透明细胞瘤的临床研究: 单中心 23 例经验总结. *中华外科杂志*, 2010, 48(5):375-377.
- [4] Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med*, 2006, 145(9):660-664.
- [5] Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(1):81-83.
- [6] Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30):4793-4799.
- [7] Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9):3531-3534.
- [8] Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid*, 2004, 14(7):521-524.
- [9] Grossmann M, Premaratne E, Desai J, et al. Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell Carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(4):669-672.
- [10] Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med*, 2002, 112(5):412-413.
- [11] Stein EM, Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Thyroid*, 2007, 17(7):681-683.
- [12] Wang J, Milosveski V, Schramek C, et al. Presence and possible role of vascular endothelial growth factor in thyroid cell growth and function. *J Endocrinol*, 1998, 157(1):5-12.
- [13] Kamba T, Tam BY, Hashizume H, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(2):H560-576.
- [14] 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.
- [15] Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al. Thyroid dysfunction test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol*, 2008, 19(2):265-268.
- [16] Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, et al. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*, 2005, 22(1):23-38.
- [17] Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer*, 2008, 99(3):448-454.
- [18] Valentina B, Renato T, Alberto L, et al. The impact of sunitinib-induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal cancer patients: A prospective single-center study. *Urol Oncol*, 2010 Sep 28.

(收稿日期:2010-12-09)

(本文编辑:郝锐)

吴翔, 于楠, 高莹, 等. 舒尼替尼致转移性肾细胞瘤患者甲状腺功能异常的临床分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(3):659-662.

## · 消息 ·

## 《国际病毒学杂志》征订启事

《国际病毒学杂志》是医学病毒学领域的专业信息刊物, 报道国际医学文献中该领域的新动态、新发展、新技术和新经验。本刊读者对象为从事医学病毒学专业及相关学科的高、中级医学科学工作者。

本刊为双月刊, 大 16 开本, 逢双月 25 日出版。每期 32 页, 每册定价 5.00 元。读者可向当地邮局订购, 邮发代号 18-223。未能在邮局订阅者, 可随时向本刊编辑部订购。

地址: 北京市东城区和平里中街 16 号 邮编: 100013 联系电话: (010) 64407285 Email: bingduxue@yahoo.com.cn