

Stauffer-szindrómában szenvedő beteg sikeres sunitinibkezelése

Küronya Zsófia¹, Kovács Eszter², Lahm Erika³, Géczi Lajos¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹„C” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, ²Radiológiai Diagnosztikai Osztály, ³Állami Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest

A szerzők a hazai irodalomban elsőként ismertetik Stauffer-szindrómában szenvedő beteg sikeres sunitinibkezelését. Stauffer-szindróma alatt azt a paraneopláziás jelenséget értjük, mely során vesedaganatos betegeknél emelkedett a szérumban az alkalikus foszfatáz- és a transzaminázértéke anélkül, hogy a májban metasztázist lehetne kimutatni. Esetünkben a többszörösen recidiváló hashártya-metasztázis miatt sunitinibkezelésben részesülő betegnél a kezeléssel összefüggő hypertonia, grade 2-es kéz-láb szindróma (hand-foot syndrome, HFS), hypothyreosis alakult ki. Mindhárom mellékhatás biomarkere a sunitinibkezelésre jól reagáló betegcsoportnak. A magas GGT- és ALP-szint hátterében egyéb kórképeket sikerült kizárni, a jelenséget Stauffer-szindrómának tartjuk. Esetünkben azt tapasztaltuk, hogy az ismert biomarkerek mellett a szérumban a GGT-, -ALP-szint változása jól korrelált a metasztatikus vesesejtes carcinoma regressziójával. Magyar Onkológia 58:162–165, 2014

Kulcsszavak: Stauffer-szindróma, sunitinib, komplett remisszió

Several potential biomarkers of response to targeted therapies are being evaluated in metastatic renal cell carcinoma (RCC) to improve drug development and to determine which patient may benefit the most from the different treatment options. Stauffer's syndrome is a paraneoplastic syndrome that presents with the elevation of hepatic enzymes without hepatic metastases in patients with renal cell carcinoma. Hereby we report the case of our patient who suffered from multiple peritoneal metastases of renal cell cancer accompanied by Stauffer's syndrome. During his course of disease, the change in the serum gamma-glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) levels correlated well with the extent of metastatic spread. Hypertension, grade 2 hand-foot syndrome and hypothyreosis also developed in relation to the successful sunitinib treatment. These side effects are predictive biomarkers in patients responding well to sunitinib. As other potential causes of increased GGT and ALP were excluded, the elevation of these enzymes were attributed to Stauffer's syndrome. During treatment, magnetic resonance imaging (MRI) follow-up showed complete regression, while the serum GGT and ALP levels halved. In this case, besides the known biomarkers, changes in serum GGT and ALP levels correlated well with the regression of metastatic renal cell carcinoma. To our knowledge, this is the first case published in the medical literature to show GGT and ALP levels in Stauffer's syndrome as potential biomarkers.

Küronya Z, Kovács E, Lahm E, Géczi L. Successful sunitinib treatment of a patient with Stauffer's syndrome. Hungarian Oncology 58:162–165, 2014

Keywords: Stauffer's syndrome, sunitinib, complete remission

Levelezési cím: Dr. Küronya Zsófia, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
Tel.: 36-30-306-4578, e-mail: kuronyaz@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. június 15. • Elfogadva: 2014. augusztus 12.

BEVEZETÉS

Az áttétes vesedaganatok kezelésében az elmúlt években paradigmaváltás történt. Az interferon és/vagy interleukin alapú immunterápiát felváltották az új célzott kezelések. A célzott kezelések egy része a VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor) jelátvivő út gátlásán keresztül hat. A gyógyszerek nagyobb része a VEGF-receptor intracelluláris doménjét gátolja (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib), míg a bevacizumab a keringő VEGF-et gátló monoklonális antitest, melyet vesedaganatokban interferonnal együtt alkalmaznak. A célzott kezelések másik csoportja az mTOR (mammalian target of rapamycin) gátlásán keresztül hat, ide tartozik az everolimus és a temsirolimus. Az új, 2014-es finanszírozási protokollnak köszönhetően hazánkban is elérhetővé váltak a fenti készítmények a bevacizumab kivételével. A kezelés megválasztásában fontos támpont az MSKCC- (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) féle prognosztikai besorolás. Rossz prognózisú betegeknél egyetlen kezelésként a temsirolimus választható. Jó és közepes prognózisú betegeknél több készítmény is szóba jön. A döntést természetesen befolyásolhatják társbetegségek, melyek bizonyos gyógyszerek adását egyértelműen kontraindikálhatják. Személyre szabott kezeléssel kapcsolatban azonban kevés adat áll rendelkezésre.

A vesedaganatokban alkalmazott készítmények adása során leggyakrabban előforduló mellékhatások a gasztrointesztinális tünetek, a magas vérnyomás, a bőrtoxicitás és a fáradékonyság. Bizonyos mellékhatások jelezhetik a gyógyszer klinikai hatékonyságát, és ezáltal prediktív klinikai biomarkerei lehetnek a kezelésnek.

Az egyik potenciális klinikai biomarker a magas vérnyomás. Ismert, hogy szolid tumorok VEGF-gátló kezelése során az egyik leggyakoribb mellékhatás a hipertónia. Retrospektív vizsgálatok azt igazolták, hogy a vesedaganatos betegeknél sunitinib (1), bevacizumab plusz interferon (2), illetve axitinib (3) kezelés alatt jelentkező magas vérnyomás jelzi a kimenetelt. Ennek a hipotézisnek a bizonyítására prospektív vizsgálatok vannak folyamatban.

Sunitinibkezelés alatt jelentkező magas vérnyomás és a túlélési végpontok (progression-free survival – PFS, overall survival – OS) között statisztikailag szignifikáns összefüggés van (4). Ez nem

jelenti azonban azt, hogy azoknál a betegeknél, akiknél nem jelentkezik hipertónia, ne lehetne hatékony a kezelés.

A CALGB 90206 vizsgálatban azoknál a bevacizumab (+ interferon) kezelt betegeknél, akiknél minimum grade 2-es hipertónia jelentkezett, szignifikánsan hosszabb volt a PFS (medián 13,2 hónap vs. 8,0 hónap), és az OS is (41,6 hónap vs. 16,2 hónap) (5).

A legújabban alkalmazott új generációs VEGF-gátló axitinib esetében is hasonló következtetésekre jutottak (6). Fázis II-es vizsgálatban azoknál a betegeknél, akiknél a diasztolés érték meghaladta a 90 Hgmm-t, a medián OS szignifikánsan hosszabb volt és jobb volt a válaszadási arány.

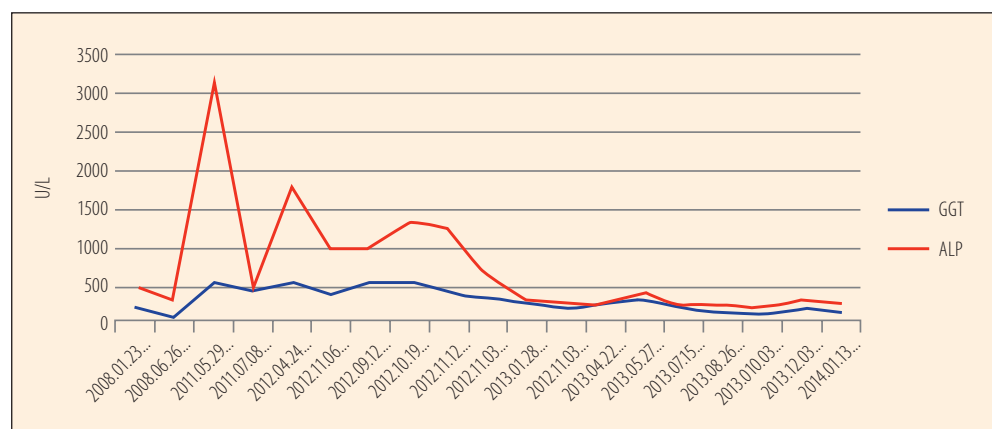
A hypothyreosis ismert mellékhatása a VEGFR-gátló TKI-kezeléseknek. Wolter és munkatársai (7) hívták fel először arra a figyelmet, hogy a sunitinibkezelés kimenetele és a hypothyreosis között összefüggés lehet. Multivariáns analízisek azt mutatják, hogy a kezelés első két hónapjában jelentkező szubklinikus hypothyreosis független prediktív faktora a túlélésnek.

Fázis III-as vizsgálatban sorafenibbel kezelt betegek 51%-ában jelentkezett kéz-láb szindróma (HFS), sunitinibbel kezelt betegeknél azonban csak grade 3-as, 9%-ban. 770 beteg sunitinibkezelését értékelték, és azt találták, hogy azoknál, akiknél HFS alakult ki, jobb volt a klinikai túlélés, a medián OS 38,2 hónap volt, szemben a 18,9 hónappal azoknál, akiknél nem jelentkezett HFS. Az ORR (overall response rate) is szignifikánsan jobb volt (6,5% vs. 31,8%) (8). A fentiek alapján a HFS független prediktív faktora az OS-nek és a PFS-nek is.

ESETISMERTETÉS

A diabeteses 46 éves férfi betegnél 2008. január 23-án került sor jobb oldali radikális nephrectomiára. A szövettani vizsgálat vesesejtes carcinomát igazolt, T2 stádiummal, távoli metasztázis nem igazolódott. Rendszeres ellenőrzés során

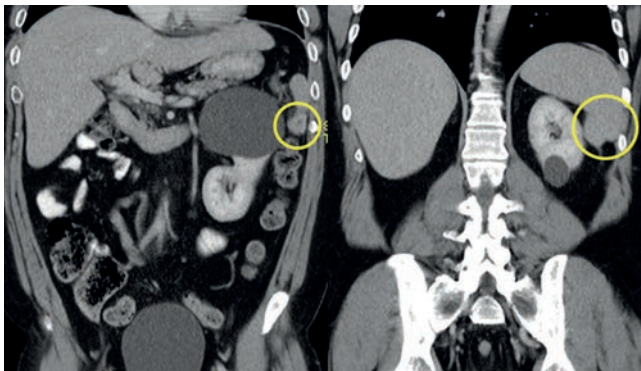
1. ábra. GGT- és ALP-szint változása sunitinibkezelés alatt



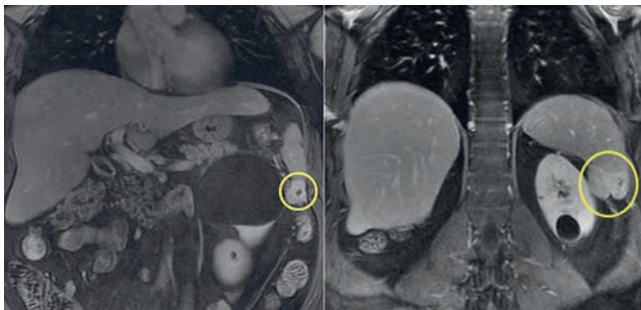
2011 májusában recidívát igazoltak. Műtét során (2011. 05. 30.) 8 cm átmérőjű csepleszmetasztázist találtak, melyet resezekcióval távolítottak el. Szövetten: vesesejtes carcinoma áttéte. Ekkor ismét észlelhető volt emelkedett GGT- és ALP-szint, mely a metasztázis eltávolításával a normális tartományba csökkent (1. ábra).

Egy évvel később (2012. 05. 10.) 7 cm-es, hasfalhoz kötött csepleszpropagációt távolítottak el a hasfal kimetszé-

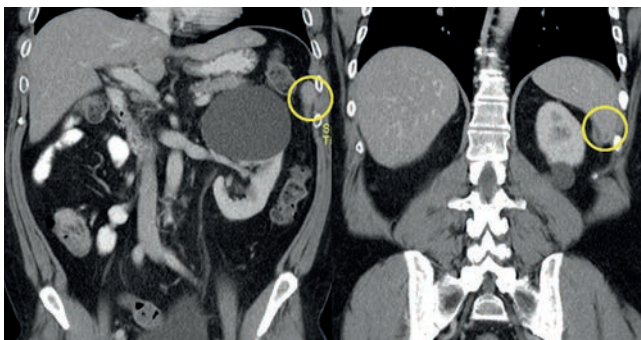
2. ábra. A 2012. 09. 18-i CT-vizsgálat során a lép elülső és hátsó-alsó szélé mentén észlelhető kóros lágyrészelváltozás (sárga karika)



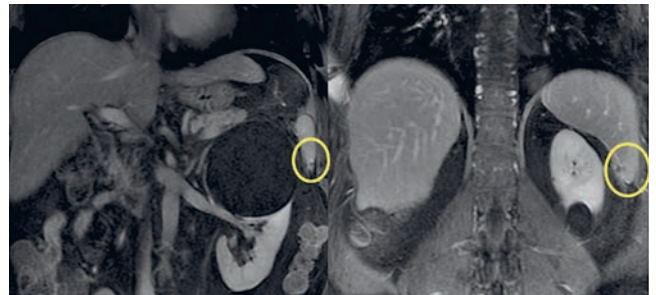
3. ábra. A 2012. 10. 10-i MR-vizsgálat képein is a lépben kétgócú elváltozás látható (sárga karika)



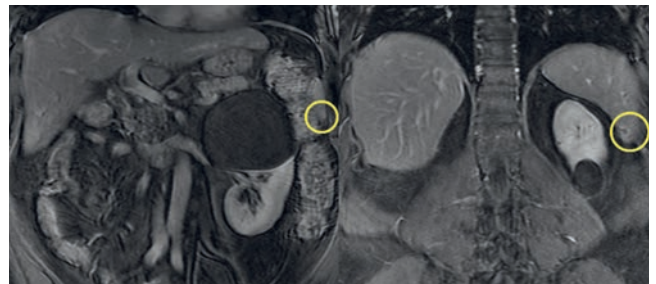
4. ábra. A 2013. 01. 14-i CT-vizsgálat képein a lépben lévő kétgócú elváltozás mérete csökkenést mutat



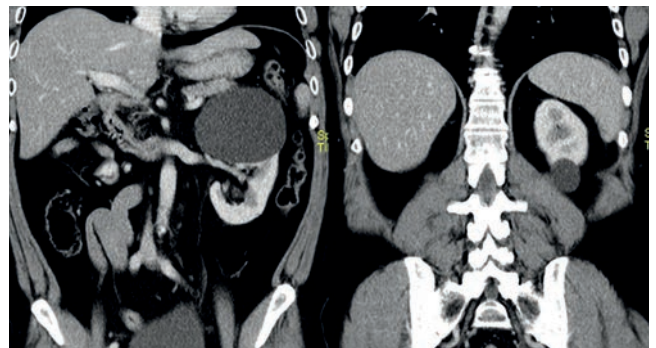
5. ábra. A 2013. 01. 17-i MR-vizsgálat során is a regresszió jelei láthatók



6. ábra. A 2013. 04. 09-i MR-vizsgálat során további regressziót észleltünk



7. ábra. A 2013. 04. 16-i CT-vizsgálat során csaknem teljes regresszió mutatható ki



sével; a szövettani vizsgálat ismét vesesejtes carcinoma áttétjét igazolta. A GGT és ALP szintje a metasztázis megjelenésével ismét emelkedett, majd műtét után normalizálódott.

2012 szeptemberében PET/CT hasfali recidíva gyanúját vetette fel, az ezt követő CT-vizsgálat során a craniocaudalis irányban kissé megnagyobbodott lépén kívül egyéb egyértelmű recidív folyamatra utaló eltérés nem volt kimutatható (2. ábra). Jobb lágyrészfelbontása miatt a felhasról MR-vizsgálat történt. A vizsgálat a lép ventralis és dorsalis részét érintő kétgócú, a peritoneális felszínnel összefüggő,

recidívának megfelelő elváltozások igazolódtak (3. ábra), melyek a PET/CT-vizsgálat óta növekedtek.

Az ekkor elvégzett laborvizsgálatokból az 500 U/L GGT- (normálérték 5–32 U/L) és az 1022 U/L ALP-szintet (normálérték 100–290 U/L) emeljük ki. Az emelkedett GGT- és ALP-szintek háttérben differenciáldiagnosztikailag felmerülő kórképeket kizártuk. A betegnél sebészeti konzílium alapján újabb műtetre nem volt lehetőség, ezért sunitinibkezelést kezdtünk. A kezelés során felhasi MR és mellkasi, hasi és kismedencei CT kontrollvizsgálatok történtek. Mindkét vizsgáló metodikával követve jelentős regressziót észleltünk (4–7. ábra), miközben a beteg szérum-GGT- és ALP-értékei megfeleltek, majd ALP-értéke a normális tartományba került (1. ábra). Jelenleg a 11. ciklus sunitinibkezelésnél tartunk.

A betegnél a kezelések hatására komplett remisszió alakult ki, a lép ventralis felszínével összefüggő képlet teljes radiomorfológiai regressziója látható, a dorsalis felszín mentén lévő góc helyén halmozást nem mutató, nekrotikusnak tartható residuum azonosítható (8., 9. ábra). A kezelés alatt sunitinibbel összefüggő hypertonia, illetve grade 2-es kéz-láb szindróma, valamint hypothyreosis alakult ki. Ezek a mellékhatások klinikai biomarkerei a sunitinibkezelésre jól reagáló betegcsoportnak (9).

KÖVETKEZTETÉS

A célzott kezelések új fejezetet nyitottak az áttétes vesedaganaatok kezelésében. Az elmúlt évek tapasztalatai alapján tudjuk, hogy a mellékhatások ismerete, megfelelő értékelése befolyásolja a túlélés esélyeit. Stauffer-szindrómában a GGT- és ALP-szint változása alkalmas lehet a betegség biomarkerként való követésére. Esetünkben a magas vérnyomás, hypothyreosis, HFS megjelenése mellett a GGT- és ALP-szint-változások a hatékonyság prediktív klinikai biomarkereként értékelhetők.

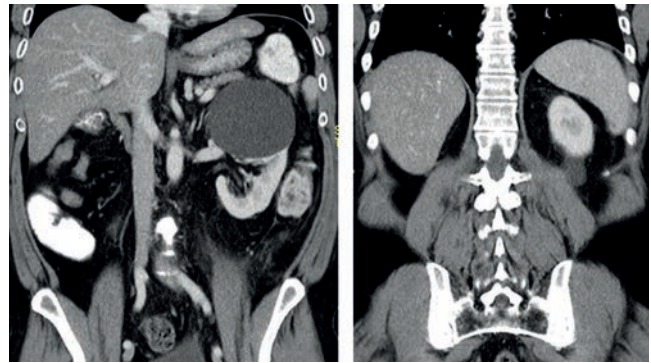
IRODALOM

1. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 48:9, 2009
2. Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 49:186–193, 2007
3. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res* 17:3841–3849, 2011

8. ábra. A 2013. 07. 03-i MR-vizsgálat során reziduális morfológiai eltérések láthatók, érdemi kontrasztanyag-halmozás már nem volt kimutatható



9. ábra. A 2013. 07. 05-i CT-vizsgálat képein is néhány mm-es reziduális morfológiai eltérések láthatók



4. Bono P, Rautiola J, Utraiainen T, et al. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 50:569–573, 2011
5. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28:2137–2143, 2010
6. Rixe O, Dutcher J, Motzer R, et al. Diastolic blood pressure (DBP) and pharmacokinetics (PK) as predictors of axitinib efficacy in metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 27(15S):5045, 2009
7. Wolter P, Stephan C, Decallonne B, et al. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol* 26(15S):5126, 2008
8. Puzanov I, Michaelson D, Cohen D, et al. Evaluation of hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of sunitinib efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer* 47(Suppl 1):S182, 2011
9. Ravaud A, Schmidinger M. Clinical biomarkers of response in advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 24:2935–2942, 2013