

İMMÜNÖTERAPİ ALTINDA GELİŞEN OTOİMMÜN HİPOTİROİDİ OLGUSU SUNUMU*

Rıza Umar GÜRSU, Gökhan DEMİR,
Süheyla SERDENGEÇTİ

Background.- Immunotherapy is one of the current treatment modalities used for the therapy of malignant melanoma and various other malignancies. The immunomodulator agents used for immunotherapy have different side effects such as autoimmune thyroid dysfunction.

Observation.- A case of metastatic malignant melanoma who developed autoimmune thyroid dysfunction while under chemoimmunotherapy is presented and the side effects of treatment with immunomodulators are discussed.

Gürsu RU, Demir G, Serdengeçti S. The report of an autoimmune hypothyroidism under immunotherapy. *Cerrahpaşa J Med* 1999; 30 (2): 179-183.

Melanositlerden köken alan malign bir neoplazma olan melanoma; dünyada gün geçtikçe görülme sıklığı artış gösteren bir hastalıktır. Avustralya en sık melanoma bildiri yapılan ülkelerin başındadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da akciğer kanseri dışında sıklığı en hızlı artan neoplazmadır. Bu nedenle malign melanoma; tedavisi için birçok çalışmanın yapıldığı hastalıklardan biridir.¹

Günümüzde primer malign melanomanın (M.M) tek efektif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Malign melanomaların klinik olarak saptanan sınırları dışına hızlı lenfatik yayılım yapmalarından dolayı tercih geniş eksizyondur. Malign melanom merkezinin ve değişime uğramış melanositlerin tutulan alanda yaygın bir şekilde bulunmaları ve çıkarılmamaları halinde tekrarlama ve metastaz riskinin olması nedeni ile geniş alan eksizyonu uygulanmaktadır. Klinik olarak şüphe edilen ya da patolojik olarak ispatlanan lenf nodu metastazları mevcut hastalarda bölgesel lenfadenektomi endikasyonu mevcuttur.¹

M.M. radyorezistan bir tümördür. M.M'lı hastaların tedavisinde radyoterapi beyin metastazlarında ve bölgesel lenf nodu disseksiyonundan sonra lokal kontrol amacıyla kullanılmaktadır.²

Metastatik M.M'da sistemik kemoterapinin sonuçları hayal kırıcıdır. Genel olarak hastalık tek ya da çok ilaçlı kemoterapi rejimlerine dirençlidir. Her ne kadar kullanılan vakaların sadece %1-2'sinde tam cevap alınmışsa da, iki yıl boyunca tam remisyona gösteren hastalarda nükslerin nadir olması nedeniyle dakarbazin (DTIC); M.M tedavisinde kullanılabilecek bir ajan olarak kabul edilmektedir.¹ Etkili olduğu gösterilen bir diğer ilaç ta cisplatin'dür (CDDP). DTIC ve cisplatin'in birlikte kullanılması hızlı bir cevap oluşturmaktadır ancak cevap süresi oldukça kısadır.^{3,7} Ayrıca son çalışmalar nitrosürea grubundan geliştirilen bir kemoterapötik olan

Muphoran (Fatemustine)'ın da malign melanom tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir.

İnterferon α ; B hücre mitojenleri, viruslar, yabancı hücreler ya da tümör hücrelerince uyarılan lökositler tarafından üretilmektedir. Grup olarak interferonların oldukça geniş biyolojik rolleri vardır. Viral hücrelerin bölünmesine engel olan etkili mekanizmaları aynı zamanda tümör hücrelerinin de bölünmesini engelleyebilmektedir.

İnsanlarda interferona bağımlı antitümör mekanizmalar arasında şunlar sayılabilir: tümöre direkt antiproliferatif, antiangiogenik etki; NK ve hücrel sitotoksitesiteye dayanan monosit sitotoksitesitesi gibi konak efektör mekanizmaların uyarılması ya da kuvvetlendirilmesi.^{10,16} Aynı zamanda MHC sınıf I moleküllerinin uyarımını artırarak spesifik immün cevabı kolaylaştırması ve tümör hücrelerinin T lenfositlerine bağımlı lizise eğilimlerinin artırılması interferon'un MHC sınıf I uyarımı artırıcı etkisi otoimmün hastalıkların oluşumu nedeni olarak tahmin edilmektedir.¹⁸

Tümör immünoterapisinin temel amacı neoplastik hastalığın seyrini yavaşlatmak veya hastanın anti tümör savunma mekanizmalarını artırarak tümörün immün sistemi tarafından ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. T hücrelerinin gelişimlerini ve farklılaşmalarını sağlayarak tümör süpresyonuna yol açabilecek mekanizmaları olan interlekin-2 (IL-2)'nin immünoterapide kullanılması önemli bir gelişmedir. IL-2'nin bilinen direkt antitümöral etkisi yoktur veya çok sınırlıdır; etkisini indirekt olarak immün sistem fonksiyonlarını düzenleyerek gösterir.^{19,20} IL-2'nin etkisi bazı B hücrelerinin, monositlerin ve T lenfositlerin membranında in vivo aktivasyondan sonra beliren IL-2 membran reseptörü ile olan karşılıklı etkileşime bağlıdır. Sistemik yüksek doz IL-2 verilmesinin fibrosarkom ve malign melanoma metastazlarını regresyona uğrattığı gösterilmiştir.^{21,23}

Endokrin sistem ve immün sistem arasında çok sıkı bağlantılar mevcuttur.²⁴

IL-2; hücre çoğalmasından kompleks immünolojik fenomenin düzenlenmesine kadar çok sayıda hücrel fonksiyonda temel bir rol oynar. IL-2'nin antitümör etkisinin şu mekanizmalar yoluyla olduğu düşünülmektedir:^{25,26}

- 1) NK/LAK hücreleri tarafından oluşturulan lizis;
- 2) spesifik CD4 yardımcı ya da CD8 sitotoksik T lenfositlerinin stimülasyonu ile immün süpresyonun tersine döndürülmesi;
- 3) antikor bağımlı hücrel toksisitenin kolaylaştırılması;
- 4) lokal olarak üretilen TNF ya da IFN- γ gibi sitokinler tarafından tümör hücrelerinin lizisi;
- 5) tüm sayılanların kombinasyonu;

6) IL-2 vasküler endoteli etkiler ve lenfoid hücrelerin kandan dokuya göçüne neden olur. Aynı zamanda T hücreleri ve monositlerdeki kendi reseptörlerini uyarır ve immün efektör hücrelerce tümör hücresinin lizisini güçlendirir.^{27,31}

IL-2'nin maksimal tolere edilebilen dozlarda verilmesinin tam remisyona sağladığı klinik araştırmalarda gösterilmiştir. Preklinik çalışmalarda IFN- α ve IL-2'nin doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu üzerine sinerjistik etkileri saptanmıştır. Bu nedenle IFN- α , IL-2 ile en çok kombine edilen sitokindir.³¹

Klinik çalışmalar immünoterapinin M.M'lı hastalarda düşük oranda da olsa tam remisyona sağlayabildiğini göstermiştir. En iyi yanıt özellikle visseral metastazlarda alınmaktadır. Ortalama yanıt oluşum süresi 9 aydır. Oluşan toksisite doza bağlıdır ve tolere edilebilir. Yorgunluk, düşük performans durumu, kilo alma, hipotansiyon ve mental fonksiyon değişiklikleri intravenöz kullanımında doz azaltılmasına yol açan yan etkiler olarak kabul edilirler.^{32,33}

İmmünoterapinin nadir gelişen bir komplikasyonu da otoimmün tiroid disfonksiyonudur. Otoimmün hipotiroidi gelişmiş olan metastatik malign melanoma olgumuzu bu nedenle bildirmek ve bu arada da mekanizması konusunda literatür aktarmak istedik.

OLGU

38 yaşında erkek hasta Nisan 1993 tarihinde sol omzunda sertlik hissediyor. Lezyon ancak Aralık 1993 tarihinde eksize edilmiş; M.M tanısı üzerine aksiller küretaj yapılmış, yeterli sınırlarda eksize edildiğine karar verilerek düzenli aralıklarla kontrole alınmıştır. Temmuz 1995 tarihinde kontrol için çekilen toraks ve batın MR ile kontrollerine devam edilen hastanın Aralık 1995'te çekilen P-A Akciğer grafisinde sol hilusta kitle saptanmış. 02.01.1996 tarihinde mediastinoskopi ile kitle eksizyonu ve bölgesel lenf ganglionlarından biopsi yapılmış; akciğer ve lenf düğümünde malign melanoma metastazı, venalarda trombus olduğu saptanmıştır. Bunun üzerine 25.01.1996 tarihinde kemo-immünoterapi başlanmıştır (Muphoran 200 mg. D1, D7; DTIC 200 mg D15-18; CDDP 90 mg D19). Hastaya 06.03.1996 tarihinde çekilen toraks tomografisinin 27.13.1995 tarihli BT ile karşılaştırılmasında mediastinal lenf ganglionlarında sayıca azalma ve boyutlarında gerileme olduğu görülmüş; sol retrosternal alandaki nodüler lezyonun ise tamamen silindiği görülmüş. Kemoterapötikler kesilmiş hastanın tedavisinde IFN- α 3 milyon ünite hafta üç kez yapılmaya devam edilirken Mayıs 1996 tarihinden itibaren haftada üç gün 6 milyon ünite IL-2 kullanmaya başlanmıştır. 30.09.1996 tarihinden itibaren IL-2 dozu 4.5 milyon ünite dört haftada bir dört gün değiştirilmiştir. Tedavisini düzenli olarak sürdüren hastada Ekim 1996 tarihinden itibaren halsizlik, soğuk intoleransı, sesinde kalınlaşma, cilt kuruması, konuşmada ve hareketlerde yavaşlama geliştiği için T3, T4 ve TSH araştırılmıştır. totT3:15.76(57-176), totT4:0.70 (5.3-11.5) ve TSH: >100 (0.15-3.7) bulunması üzerine hastaya hipotiroidi tanısı konularak Levotiron 100 mikrgr. 1x1 başlanmıştır. Hastaya yapılan tiroid sintigrafisinde hafif derecede diffüz hiperplazi görülmüş, nodüler hiperplazi izlenmemekle birlikte aktivite dağılımında hafif heterojenite saptanmıştır. Hastada otoimmün tiroidit gelişip gelişmediğini incelemek açısından yapılan çalışmalarda; Anti-tiroglobulin: 13744 (N<200), Anti-peroksidaz antikor: 11627 (N<100) saptanmış. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda yapılan karşılaştırmalı tetkiklerde; Anti-mikrozomal antikor: 1/6553600 (+), Anti-tiroglobulin antikor: 1/5120 (+) bulunmuştur. Bu bulgularla otoimmün tiroidit zemininde gelişmiş hipotiroidi tanısı kesinleşmiştir. Levotiron ile hipotiroidi bulguları gerilemiş olan hasta halen kombine

immünoterapi görmekte olup; malign melanoma açısından tam remisyonudur.

TARTIŞMA

Tedavilerinde IL-2 kullanılan hastalarda hipotiroididen hipertiroidiye kadar değişen, bazen guatrın da saptandığı tiroid fonksiyon bozuklukları literatürde gözlenmiştir. Bu komplikasyonun sıklığı IL-2'nin verilme sıklığına ve kendisi de tiroid disfonksiyonuna neden olan INF- α ve diğer sitokinlerle kombine verilmesine bağlıdır. Hastaların % 60'ında antimikrozomal antikolar gelişebilmektedir. Yapılan bir çalışmada tiroid totisitesinin tedaviye cevapla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁴ Tiroid disfonksiyonunun IL-2 tedavisine bağlı otoimmün sürecin indüksiyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir. IL-2'nin neden olduğu tiroid disfonksiyonu birçok vakada tedavinin kesilmesi ile sınırlanmıştır. Tiroid disfonksiyonu aynı zamanda sitokinlerin tiroid hormonunun üretimine direkt etki etmelerinden de gelişebilmektedir.^{34,38}

Hipotiroidi en sık gözlemlenen endokrin komplikasyondur ve yaklaşık %50 vakada antitiroid antikolar (anti-tiroglobulin ve anti-mikrozomal antikolar) saptanmaktadır.³⁸ Antitiroid antikoların varlığı; IL-2 tedavisinin otoreaktif B hücre klonlarını uyarması ya da aktive etmesine de bağlıdır. MHC antijenlerin ekspresyonlarında değişiklik; vitiligo, hipoadrenalizm, otoimmün hemolitik anemi ya da otoimmün tiroidite bağlı tiroid disfonksiyonu gibi otoimmün reaksiyonları tetiklemede yardımcıdır. Sessiz tanık olarak tanımlanabilecek olan tiroid hücreleri MHC antijenlerinin uyarılması sonucunda her türlü immünolojik olaylara daha duyarlı olmaları sonucunda otoimmün tiroid hastalıklarının daha sık geliştiği düşünülmektedir.^{35,38}

Hipotiroidizm; IL-2 tedavisinin süresi ile ilişkili iken, klinik cevap ile ilişkisi yoktur. Tiroid fonksiyon bozukluğunun doz ile bağlantısı saptanamamıştır. Uzun süreli INF- α kullanımı otoimmünitenin alevlenmesi ile giden ağrısız tiroidite neden olur. Hem hiper hem de hipotiroidizm uzun süreli INF- α tedavilerinde gözlemlenmiştir. Tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklerden IL-6'nın uyarılmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yine de INF- α tedavisi alan hastalarda tiroid metabolizma bozukluğunun patojenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm INF- α kullanımından sonra anti-TSH reseptör antikolarının gelişmesine bağlı olarak oluşmaktadır. İnce iğne aspirasyonları tüm tiroisitlerde lenfosit ve histiositlerce infiltrasyonu, immünohistokimyasal boyama ise güçlü HLA-DR ekspresyonunu göstermektedir. Tedavi sırasında tiroid fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda INF- α tedavisini durdurmak ya da bozukluk için ilaç kullanmaya dahi gerek olmadığını belirtilmektedir.^{39,40}

Sonuç olarak tedavisinde pek çok araştırma yapılan M.M için en son uygulamalardan biri de kemoterapi ile immünoterapinin kombinasyonudur. Bu amaçla seçilen IL-2 ve INF- α 'nın immünomodülatör etkileri gerçekleşirken aynı zamanda otoimmün komplikasyonlara da yol açması; üzerinde durulması ve incelenmesi gereken önemli bir durumdur. Bu nedenle; immünoterapi altında olan hastalarda öncelikli olarak tiroid fonksiyonlarının da kontrol edilmesi ve izlenmesi gerektiği kamsındayız.

ÖZET

İmmünoterapi günümüzde malign melanomayı da içeren birçok malign hastalığın tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinden birisidir. İmmünoterapide kullanılan immünomodülatörlerin diğer yan etkilerinin yanı sıra otoimmün tiroid fonksiyon bozukluğu gibi yan etkilerinin de olabileceği tanımlanmıştır. Yazımızda metastatik malign melanomalı bir olgumuzda kemoimmünoterapi altında gelişen otoimmün tiroidit nedeniyle immünomodülatör tedavinin yan etkileri irdelenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Haskell. Melanoma and skin cancer. Cancer treatment. 1992; PX810-822.
2. Burmeister BH, Simithers BM, Poulsen M, McLeod GR, Bryant G, Tricopony L, Thorpe C. Radiation therapy for nodal disease in malignant melanoma. World J Surg 1995; 19: 369-377.
3. Richards JM, Mahta N, Ramming K, Skosey P. Sequential chemoimmunotherapy in the treatment of metastatic melanoma. J Clin Onc 1992; 1338-1343.
4. Khayat D, Giroux B, Berille J, Cour V, Gerard B, Sarkany M, Bertnand P, Bizarre JP. Fotemusine in the treatment of primary brain tumors and metastases. Cancer Invest 1994; 414-420.
5. Klein ES, Davidson B, Apter S, Azizi E, Ben-Ari GY, Total abdominal perfusion in the treatment of abdominal metastatic melanoma. J Surg Oncol 1994; 134-137.
6. Marshall ES, Holdaway KM, Shaw JH, Finlay GJ, Matthews JN. Anticancer drug sensitivity profiles of new and established melanoma cell lines. Oncol Res 1993; 301-309.
7. Garbe C. Chemotherapy and chemoimmunotherapy in disseminated malign melanoma. Can Res 1993; 291-299.
8. Margolin KA, Doroshow JH, Akman SA, Leong LA, Morgan RJ, Somla G, Raschko J, Pereria C, Yoncmoto L, Ahn C. Phase II trial of CDDP and IFN- α in advanced malignant melanoma. J Clin Onc 1992; 1574-1578.
9. Buzaid AC, Legha SS. Combination of chemotherapy with IL-2 and IFN- α for the treatment of advanced malignant melanoma. Semin. Oncol.1994; 21: 23-28.
10. Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L et al. Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 1976; 697-699.
11. Mastrangelo MJ, Berd D, Mafuire HC Jr. Current condition and prognosis and prognosis of tumor immunotherapy, a second opinion. Cancer Treat 1984; 68: 207-219.
12. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. The interferons. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1957; 147: 258-267.
13. Steward WE II, Blalock JE, Burke DC et al. Interferon nomenclature. J Immunol 1980; 125: 2353.
14. Roth SM, Foon KA. Alpha interferon in the treatment of haematologic malignancies. Am J Med 1986; 81: 871-882.
15. Fleischmann WR, Klimpel GR, Tyring SK, Voss WR, Baron S. Interferon and cancer, current use and novel approaches. FI Academic Press. 1984; 1-22.
16. Borden EC. Progress toward therapeutic application of interferons. Cancer (Phila) 1984; 54: 1770-1776.
17. Carrel S, Schmid-Kessen A, Giuffre L. Recombinant inerferon-gamma can induce the expression of HLA-DR and DQ on DR negative melanoma celis and enhance the expression of HLA-ABC and tumor associated antigens. Eur J Immunol 1985; 15: 118-123.
18. Smith KA. Interkeukin-2: Inception, impact and implications. Science 1988; 240: 1169-1176.
19. Trichineri J, Parussia B. Biology of disease. Human natural killer cells, biologic and pathologic agents. Lab Invest 1984; 50: 489-513.
20. Rubin JT, Elwood J, Rosenberg SA, Lotze MT. Immunohistochemical

- correlates of response to recombinant interleukin-2 based immunotherapy in humans. *Cancer Res* 1989; 49: 7086-7092.
21. Pizzalo G, Chilosi M, Semenzato G. The soluble interleukin-2 receptor in haematological disorders. *Br J Haematol* 1987; 67: 377-380.
 22. Pui CH, Ip SH, Kung P, Dodge RK, et al. High serum interleukin-2 receptor levels are related to advanced disease on a poor outcome in childhood Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1987; 70: 624-628.
 23. Prank A. Biological response modifiers. The new immunotherapy. *Cancer Res* 1989; 49: 1621-1639.
 24. Imura H, Fikata J, Mon T. Cytokines and endocrine function: an interaction between the immune and neuroendocrine systems. *Clinical Endocrinol* 1991; 35: 107-115.
 25. Eberlein TJ, Schoof DD, Jung SE, et al. A new regimen of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. Efficacy without significant toxicity. *Arch Int Med* 1988; 148: 2571-2576.
 26. Dutcher JP, Creekmore S, Weiss GR, et al. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 477-485.
 27. Kung AW, Lai CL, Wong KL, Tam CF. Thyroid functions in patients treated with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *Q J Med* 1982; 33-42.
 28. Mier JW, Vachino J, Van der Meer JW et al. Induction of circulating tumor necrosis factor as the mechanism for the febrile response to interleukin-2 in cancer patient. *J Clin Immunol* 1988; 8: 426-436.
 29. Harold I, Wanebo MD, Ron Pace BS, Hargett S, Katz D, Sando J. Production of and response to interleukin-2 in peripheral blood lymphocytes of cancer patients. *J Clin Immunol* 1986; 57: 656-662.
 30. Rosenberg SA, Yanelli JR, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, Scipp CA, Einhorn JH, White DE. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor infiltrating lymphocytes and IL-2. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86: 1159-1166.
 31. Sanol M, Parkinson DR. Clinical applications of IL-2. *Oncology Huntingt* 1994; 8: 61-67.
 32. Atkins M, Mier JW, Demchak P et al. Thyroid dysfunction following IL-2 therapy. *ProcASCO* 1990; 9: 186.
 33. Tartour E, Schlumberger M, Dorval T, Baudin E, Fridman WH. Endocrine involvement in immunotherapy. *Ann Endocrinol* 1995; 56: 143-148.
 34. Uchida K, Matsui A, Nakano S, Kigoshi T, Morimoto S. Painless Thyroiditis occurring during long term interferon alpha in a patient with chronic active hepatitis. *South Med J* 1996; 81-83.
 35. Weijl NI, Van der Harst D, Brand A, Kooy Y, Van Luxemburg S, Schroder W, Lentjes E, Van Rood JJ, Clenton FJ, Osanto S. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *L Clin Oncol* 1993; 1376-1383.
 36. Weisel M, Templ E, Gisslinger H. Interferon alpha induced disorders of thyroid function. A retrospective analysis of the literature and personal experience. *Acta Med Austriaca (Abst.)* 1995; 22: 1-5.
 37. Corssmitt EP, Heylingenberg R, Endert E, Sauerwein HP, Romiwn JA. Acute effects of interferon alpha administration of thyroid hormone metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metabl* 1995; 80: 3140-3141.
 38. Chedin P, Chanson P, Durenteau L, Guillesseau PJ, Lubetzki J. Disthyroidism in patients treated with interferon alpha. *Presse Med* 1994; 1659-1663.
 39. Scolza S, Gengaro A, Boccoli G, et al. Primary hypothyroidism associated with interleukin-2 and interferon alpha therapy of melanoma and renal carcinoma. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1152-1156.
 40. Pichert G, Jost LM, Zobeli L, et al. Thyroiditis after treatment with interleukin-2 and interferon alpha. *Br J Cancer* 1990; 62: 102-104.

▪ **Anahtar Kelimeler:** İmmünoterapi, otoimmünite, tiroid fonksiyon bozuklukları. **Key Words:** Immunotherapy, autoimmunity, thyroid

function defects: *Alındığı Tarih:* 12 Ocak 1998; Dr. Rıza Umar Gürsu: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Uzm. Dr. Gökhan Demir: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı; Prof. Dr. Söheyk Serdengeçti: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı. *Yazışma Adresi (Address):* Dr. RU Gürsu; İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303, Cerrahpaşa, İstanbul

