

# Sunitinib 투여 후에 발생한 파괴성 갑상선염 1예

김부경 · 최영식 · 박요한

고신대학교 의과대학 내과학교실

## A Case of Sunitinib-Induced Destructive Thyroiditis

Bu Kyung Kim, Young Sik Choi, Yo-Han Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Sunitinib is a multi-targeted tyrosine-kinase inhibitor used for gastrointestinal stromal tumors and renal cell carcinoma (RCC). Several recent studies have reported sunitinib-induced hypothyroidism and thyroid dysfunction; however, the underlying mechanisms are not clear. Here, we report a patient with metastatic RCC, who developed destructive thyroiditis due to sunitinib treatment. The course followed in this case may be useful in understanding the clinical course of sunitinib-induced thyroiditis. (*Endocrinol Metab* 27:68-71, 2012)

**Key Words:** Destructive thyroiditis, Sunitinib

### 서 론

Sunitinib은 티로신키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)로 현재 전이성 세포암과 imatinib에 저항성을 보이는 위장관 기질성 중양 치료에 주로 사용되고 있다[1]. Sunitinib을 사용한 환자에서 흔히 갑상선기능저하증과 갑상선기능 이상이 동반되나, sunitinib이 갑상선 기능 이상을 일으키는 기전은 아직 명확하게 알려져 있지는 않다. 최근의 연구에 따르면 sunitinib에 의한 갑상선기능 이상은 파괴성 갑상선염(destructive thyroiditis)이 발생하여 일시적인 갑상선중독 증 시기를 거친 후 갑상선기능저하증이 발생하는 것으로 생각하고 있다[2-4]. 현재까지 sunitinib에 의한 갑상선기능 이상에 대한 국내의 보고들은 sunitinib 치료 주기 중의 일부 갑상선 상태만을 포함하고 있었다. 저자들은 Sunitinib 치료 주기에 따른 일련의 경과를 잘 보여주는 파괴성 갑상선염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환자:** 이OO, 50세, 여자

**주소:** 4일간의 전신위약감

**현병력:** 내원 15년 전 신세포암으로 우측 신절제술을 시행 받았으며, 내원 1년 전 신세포암의 간전이 및 복강 내 전이가 진단되어, 내원 5개월 전부터 sunitinib 치료를 시작하였다. Sunitinib 치료는 sunitinib 50 mg/day를 4주간 투약 후 2주간 휴약 기간을 1주기로 4주기 시행하였다. Sunitinib 1주기를 마친 후 시행한 갑상선기능검사에서 이상 소견을 보였으나, 갑상선중독증의 증상은 호소하지 않았다. 이후 경과 관찰하며 sunitinib 치료를 4주기까지 진행하던 중 심한 전신위약감을 호소하여 내원하였다.

**과거력:** 특이사항 없었다.

**가족력:** 특이사항 없었다.

**신체검사 소견:** 내원당시 혈압은 140/100 mmHg, 맥박 82회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5°C였다. 환자의 의식은 명료하였고, 만성 병색이었으며, 갑상선은 만져지지 않았고, 말초 부종 소견은 없었다.

Received: 6 May 2011, Accepted: 13 July 2011

Corresponding author: Young Sik Choi

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine,  
262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel: +82-51-990-6102, Fax: +82-51-248-5686, E-mail: yschoi@kosinmed.or.kr

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

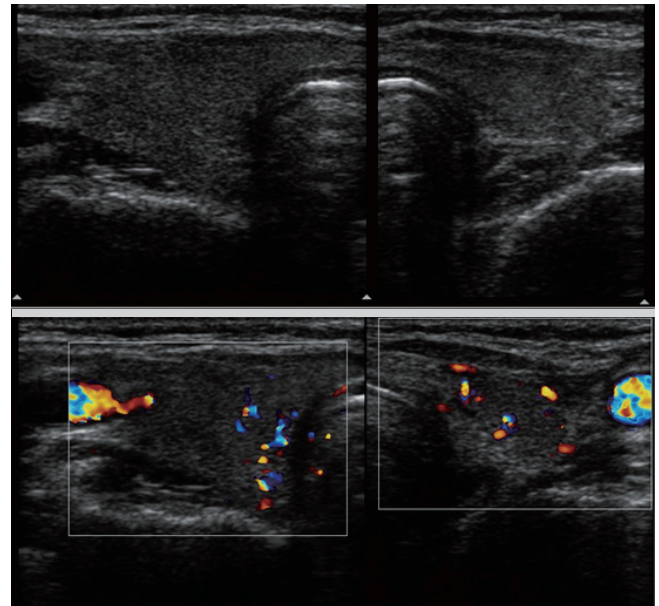
**검사실 소견:** 말초혈액검사에서 백혈구 6,100/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 53,000/mm<sup>3</sup>였고, 혈청 생화학적 검사에서는 공복혈당 73 mg/dL, 총 단백 8.0 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 165 IU/L, ALT 45 IU/L, 총 빌리루빈 1.6 mg/dL, 혈액요소질소 16 mg/dL, Cr 1.1 mg/dL였다. 혈청 전해질검사에서는 Na 130 mEq/L, K 3.8 mEq/L였다.

**내분비학적 검사 소견:** Sunitinib 치료 전 시행한 갑상선기능검사에서 T3 99.72 ng/dL (참고치, 65-150 ng/dL), 갑상선자극호르몬 1.88  $\mu$ U/mL (참고치, 0.35-5.5  $\mu$ U/mL), 유리 T4 0.91 ng/dL (참고치, 0.78-1.54 ng/dL)였으나, 2주기 첫날 시행한 검사에서는 T3 324 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.004  $\mu$ U/mL, 유리 T4 2.42 ng/dL로 갑상선중독증 상태였다. 그러나 4주기 25일(내원 당일)에 시행한 검사에서는 T3 56.66 ng/dL, 갑상선자극호르몬 10.94  $\mu$ U/mL, 유리 T4 1.00 ng/dL로 갑상선기능저하 상태로 변화되었다. 당시 시행한 갑상선 항체검사에서 항갑상선글로불린 항체 30 U/mL (참고치, < 60 U/mL), 항 미크로솜 항체 49.3 U/mL (참고치, < 60 U/mL), 항갑상선자극호르몬수용체 항체 < 1.0 U/L (참고치, 0-10 U/L)로 음성소견이었고, 갑상선글로불린은 71.58 ng/mL (참고치, 1.4-78 ng/mL)였다(Table 1).

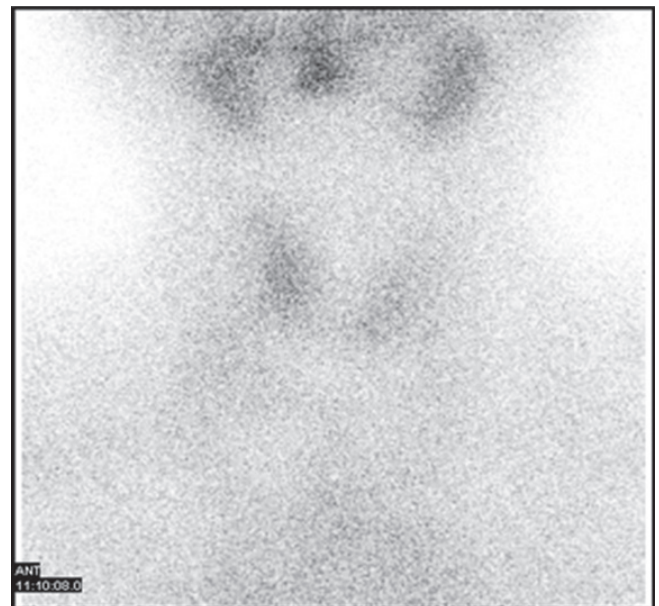
**방사선 소견:** 내원 2일째 시행한 갑상선 초음파에서는 양측 갑상선이 다소 위축된 소견을 보였으나 혈류는 감소되어 있지 않았다(Fig. 1). 내원 5일째 시행한 <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> 갑상선 스캔검사상 동위원소 섭취가 감소되어 있었다(Fig. 2).

**임상경과 및 치료:** Sunitinib에 의한 파괴성 갑상선염의 임상 경과 중 갑상선기능저하 상태로 진단하였고, levothyroxine 0.05 mg을 투

여하였다. 환자는 levothyroxine 투여 후 전신위약감이 호전되어 퇴원하였다. 외래에서 levothyroxine 투여하면서 sunitinib 치료를 진행하던 중 5주기 28일 검사에서 thyroid stimulating hormone (TSH) 40.78  $\mu$ U/mL까지 상승하여 levothyroxine 0.1 mg으로 증량하였다. 이후 6주기 검사에서는 TSH 21.18  $\mu$ U/mL로 감소하여 경과 관찰 중이다(Fig. 3).



**Fig. 1.** The ultrasonogram shows slightly decreased thyroid volume with normal vascularity at hospital day 2.

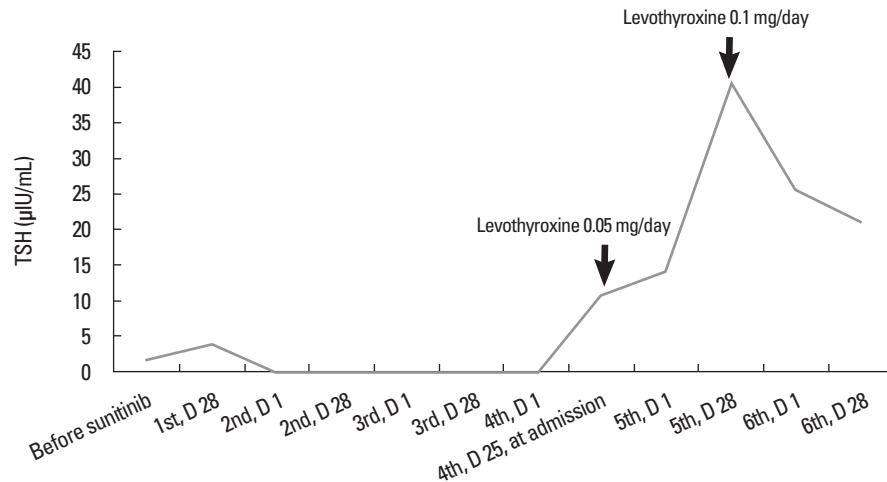


**Fig. 2.** A radionuclide thyroid scan with <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> demonstrate decreased radioactivity in the anterior neck at hospital day 5.

**Table 1.** The changes in thyroid function tests according to sunitinib treatment cycle

	T3 (ng/dL)	Free T4 (ng/dL)	TSH ( $\mu$ U/mL)
1st cycle			
Before sunitinib	99.72	0.91	1.88
D 28	111.18	1.42	3.93
2nd cycle			
D 1	324.00	2.42	0.004
D 28	159.69	1.54	0.07
3rd cycle			
D 1	167.18	1.37	0.01
D 28	157.86	2.32	0.09
4th cycle			
D 1	178.87	2.03	0.01
D 25 at admission	56.66	1.00	10.94
5th cycle			
D 1	103.55	0.89	14.22
D 28	67.84	1.03	40.78
6th cycle			
D 1	96.25	1.30	25.64
D 28	45.78	0.94	21.18

Normal values: T3, 65-150 ng/dL; Free T4, 0.78-1.54 ng/dL; TSH, 0.35-5.5  $\mu$ U/mL. TSH, thyroid stimulating hormone.



**Fig. 3.** Thyroid stimulating hormone (TSH) level was changed according to the sunitinib treatment cycle. 1st-6th, cycle number of sinitinib treatment. D, day.

## 고 찰

지금까지 국내에서 보고된 sunitinib 관련 갑상선기능 이상의 유사 증례들이 주로 후향적 관찰이었던 것과 달리[5,6], 본 증례는 sunitinib 치료 주기에 따른 파괴성 갑상선염 일련의 과정을 전향적으로 추적 관찰한 결과를 보여주고 있다. 파괴성 갑상선염은 대개 자가면역, 감염, 리튬, 인터루킨-2, 인터페론 알파, 아미오다론과 같은 원인에 의해 발생하며, 이러한 원인이 제거되면 기능을 회복한다[7-11]. 이 중 리튬, 인터루킨-2, 인터페론 알파 등에 의한 갑상선염은 갑상선 자가항체가 동반된 경우가 흔하였으나, 아미오다론과 sunitinib에 의한 갑상선염에서는 대부분 자가항체를 동반하지 않는 것으로 알려져 있다[7-12]. 본 증례의 경우도 갑상선 관련 자가항체는 음성이었다. 아울러, 갑상선중독증 상태에서 측정된 갑상선 스캔에서 방사성 요오드 섭취가 감소되어 있었으며, 당시에는 혈청 갑상선글로불린을 측정하지 않았으나, 갑상선기능저하증으로 내원한 시기에 측정된 혈청 갑상선글로불린은 정상이었다. 이는 갑상선자극호르몬 상승 시기에 혈청 갑상선글로불린이 증가함을 보고한 Sato 등[12]의 연구와 일치한다.

Sunitinib에 의한 갑상선기능 이상을 보고한 초기 연구들은 환자의 임상 경과상 파괴성 갑상선염의 가능성이 가장 높을 것으로 지적하고 있다[2-4]. 이후 이어진 연구들은 sinitinib에 의한 파괴성 갑상선염이 주로 혈관형성의 억제와 관련이 있을 것으로 보고하고 있다. Kamba와 McDonald [13]는 쥐를 이용한 실험에서 혈관내피성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)를 억제하면 모세혈관이 퇴행되며, VEGFR의 억제를 해제하면 모세혈관이 다시 재생됨을 밝혔고, 이러한 현상은 갑상선에서 가장 크게 나타나는 것을 보고하였다. Sunitinib에 의해 모세혈관이 퇴행되면 혈류량이 감소되고 이는 세포의 자연사를 일으키고 내피세포의 소

실을 유발하여 갑상선의 크기가 감소하게 된다[14]. Makita 등[15]은 신세포암 환자에서 sunitinib-on 시기와 sunitinib-off 시기에 갑상선 초음파를 시행하여 sunitinib-on 시기에는 off 시기에 비하여 갑상선의 혈류량과 상갑상선동맥의 혈류 속도가 현저히 저하되며, 갑상선의 크기도 감소하는 것을 보고하였다.

이와 같이 sunitinib에 의한 혈관형성의 억제와 이에 따른 파괴성 갑상선염은 일시적인 변화에 그치지 않고 영구적인 기능저하로 남을 가능성이 있다. Sato 등[12]은 sunitinib을 사용한 8예 중에서 사망한 예를 제외한 5예에서 모두 영구적인 갑상선기능저하증과 함께 갑상선의 위축이 발생하였음을 보고하였다. Shinohara 등[16]은 sunitinib 치료 주기를 반복할수록 갑상선의 위축이 점점 심해지는 것과 sunitinib을 중단한 후에도 위축은 회복되지 않는 것으로 보고하였다. 이러한 연구 결과들에 의하면 sunitinib에 의한 파괴성 갑상선염은 초기에 일과성 갑상선 중독 시기를 거친 후 기능저하가 발생하며, 이 기능저하는 가역적이거나 sunitinib의 누적용량이 증가할수록 영구적으로 남게 되는 비율이 높은 임상경과를 취하는 것으로 정리할 수 있다. 본 증례의 환자도 일과성 갑상선중독증 시기를 거쳐 갑상선기능저하를 보였으며, sunitinib 치료를 진행하면서 갑상선기능저하증의 정도가 진행되는 경과를 보였다. 앞으로 기능저하가 영구적인 것이 될지는 sunitinib 치료가 끝나고 난 이후 지속적인 추적관찰이 필요하다.

Sunitinib 사용 후 갑상선기능 이상이 나타나는 비율은 50-80%로 다양하게 보고되고 있다[2,17-19]. Ahn 등[5]은 한국인에서 sunitinib 투여 후 추적관찰을 위해 시행한 갑상선기능검사에서 12명 중 6명에서 갑상선기능저하증이 발생하여 발생률 50%로 보고하였고, Sato 등[12]은 일본인에서 8명의 환자 중 7명에서 갑상선기능저하증이 발생하여 우리나라보다 높은 발생률을 보고한 바 있다. Sunitinib 관련 갑상선기능 이상에 대한 진단적 접근에 대해서는 Wolter 등[20]이 제

시한 알고리즘이 유용하다. 먼저 모든 환자에서 TSH 검사를 치료 전에 시행하고 4주기까지는 각 주기의 1일째와 28일째 검사할 것을 권유하였다. 4주기까지 TSH가 정상일 경우는 3주기마다 28일째 다시 검사하고, 4주기 이내 이상이 있었을 경우 지속적으로 각 주기마다 1일째와 28일째 검사하는 것으로 제시하였다. 본 증례도 이 알고리즘에 따라 치료 시작 전과 각 주기의 1일째와 28일째의 갑상선기능검사를 시행하여 파괴성 갑상선염의 일련의 과정으로 보여주었다.

최근 표적치료에 대한 연구가 활발히 이루어지면서 sunitinib의 사용범위도 점점 넓어지고 있다. 이에 따라 앞으로 sunitinib에 의한 파괴성 갑상선염 환자들도 더욱 많아질 것으로 판단된다. 그러므로 sunitinib 치료시 정기적인 갑상선기능 평가에 대한 가이드라인이 필요할 것으로 보이며, 현재는 Wolter 등[20]이 제시한 추적관찰 알고리즘을 참고하는 것이 임상에 유용할 것으로 생각한다.

## 요 약

저자들은 Sunitinib 치료 후 발생한 파괴성 갑상선염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Adams VR, Leggas M: Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. *Clin Ther* 29: 1338-1353, 2007
- Desai J, Yassa L, Marqusee E, George S, Frates MC, Chen MH, Morgan JA, Dychter SS, Larsen PR, Demetri GD, Alexander EK: Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 145:660-664, 2006
- Faris JE, Moore AF, Daniels GH: Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 17:1147-1149, 2007
- Grossmann M, Premaratne E, Desai J, Davis ID: Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69: 669-672, 2008
- Ahn HY, Lee EK, Choi HS, Lee EJ, Lee YJ, Kim KW, Lee SH, Im SA, Park YJ, Park DJ, Cho BY: The clinical characteristics of hypothyroidism after sunitinib treatment in a Korean population. *Korean J Med* 76:37-43, 2009
- Lee HY, Kim MK, Kim NK, Kim HS, Ryu SY, Kwon KY, Park KG: A case of thyrotoxicosis after sunitinib treatment. *Korean J Med* 78:503-506, 2010
- Vialetoes B, Guillerand MA, Viens P, Stoppa AM, Baume D, Sauvan R, Pasquier J, San Marco M, Olive D, Maraninchi D: Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:31-38, 1993
- Lazarus JH: The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 8:909-913, 1998
- Koga M, Hiromatsu Y, Jimi A, Toda S, Koike N, Nonaka K: Immunohistochemical analysis of Bcl-2, Bax, and Bak expression in thyroid glands from patients with subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2221-2225, 1999
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE: The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 22:240-254, 2001
- Tomer Y, Blackard JT, Akeno N: Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:1051-1066, 2007
- Sato S, Muraishi K, Tani J, Sasaki Y, Tokubuchi I, Tajiri Y, Yamada K, Suekane S, Miyajima J, Matsuoka K, Hiromatsu Y: Clinical characteristics of thyroid abnormalities induced by sunitinib treatment in Japanese patients with renal cell carcinoma. *Endocr J* 57:873-880, 2010
- Kamba T, McDonald DM: Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 96:1788-1795, 2007
- Baffert F, Le T, Sennino B, Thurston G, Kuo CJ, Hu-Lowe D, McDonald DM: Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H547-H559, 2006
- Makita N, Miyakawa M, Fujita T, Iiri T: Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid* 20:323-326, 2010
- Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, Ikushima H, Otsuka N, Ishizu A, Shimizu C, Kanayama H, Nonomura K: The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 104:241-247, 2011
- Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, Bertuelli R, Carletto M, Casali PG, Beck-Peccoz P, Fugazzola L: A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3531-3534, 2007
- Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, Reddy S, Dreicer R, Bukowski RM: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 99:81-83, 2007
- Wong E, Rosen LS, Mulay M, Vanvugt A, Dinolfo M, Tomoda C, Sugawara M, Hershtman JM: Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 17: 351-355, 2007
- Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Bex M, Carmeliet P, Schöffski P: The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 99:448-454, 2008